

**Einfluss der natriumarmen Kardioplegie-Lösung nach  
Bretschneider auf die Natriumkonzentration im Blut während  
und nach operativem Aortenklappenersatz**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Der Hohen Medizinischen Fakultät

Der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Simon Mathias Birtel**

aus Neunkirchen/Saar

2018

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Claus J. Preuße
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Holdenrieder

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.10.2018

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Armin Welz

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis .....	8
2. Einleitung .....	10
2.1 Die moderne Herzchirurgie .....	10
2.2 Die Aortenklappenstenose .....	11
2.3 Die Aortenklappeninsuffizienz .....	12
2.4 Der chirurgische Aortenklappenersatz .....	15
2.4.1 Die Geschichte der Aortenklappenoperation .....	15
2.4.2 Der Aortenklappenersatz heute .....	16
2.4.3 Die Operation .....	17
2.5 Die Myokardprotektion .....	18
2.6 Der Natrium- und Wasserhaushalt .....	20
2.6.1 Einleitung .....	20
2.6.2 Die Hyponatriämie .....	21
2.6.3 Das Osmotische Demyelinations-Syndrom (ODS) .....	21
2.7 Die Myokardprotektion nach Bretschneider .....	22
2.8 Zielsetzungen der Arbeit .....	25
3. Material und Methoden .....	26
3.1 Patientenkollektive, Zeitraum der Patientenrekrutierung .....	26
3.2 Datenquellen .....	27
3.3 Erfasste Parameter .....	27
3.4 Statistische Auswertung .....	29
3.5 Fehlersuche .....	29
4. Ergebnisse .....	31
4.1 Patientenkollektive .....	31
4.2 Gruppe A – <b>Retrospektive</b> Analyse .....	31

4.2.1 Demographische und präoperative Daten.....	31
4.2.2 Intraoperative Daten – Operatives Vorgehen .....	33
4.2.3 Intraoperative Daten – Myokardprotektion .....	33
4.2.4 Postoperative Daten.....	34
4.2.5 Postoperative Komplikationen.....	39
4.3 Gruppe B – <b>Prospektive</b> Analyse.....	40
4.3.1 Demographische und präoperative Daten.....	40
4.3.2 Intraoperative Daten – Operatives Vorgehen .....	42
4.2.3 Intraoperative Daten – Myokardprotektion .....	42
4.3.4 Postoperative Daten.....	43
4.3.5 Postoperative Komplikationen.....	50
5. Diskussion.....	51
5.1 Über die vorliegende Studie .....	51
5.2 Gegenüberstellung der Kollektive A und B.....	52
5.3 Diskussion verschiedener Verfahren der Myokardprotektion .....	55
5.4 Vergleich der Kollektive mit der Fachliteratur .....	59
5.4.1 Präoperative Daten .....	59
5.4.2 Intraoperatives Vorgehen – Operatives Verfahren .....	62
5.4.3 Intraoperatives Vorgehen – Die Myokardprotektion .....	63
5.4.4 Postoperative Daten.....	64
5.4.5 Nicht letale Komplikationen.....	69
5.4.6 Letale Komplikationen .....	70
5.5 Ausblick.....	71
6. Zusammenfassung.....	74
7. Abbildungsverzeichnis .....	76
8. Tabellenverzeichnis .....	78

9. Literaturverzeichnis .....	79
10. Danksagung.....	90

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Aortenklappeninsuffizienz
AKS	Aortenklappenstenose
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-mass-index
Ca	Calcium
CABG	Coronary artery bypass grafting
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Isoenzym der Kreatinkinase
Cl	Chlor
CP	Kreatinphosphat
CPM	Zentrale pontine Myelinolyse
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
HTK	<u>H</u> istidin- <u>T</u> ryptophan- <u>K</u> etoglutarathaltige kardioplegische Lösung
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
K	Kalium
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KÖF	Klappenöffnungsfläche
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter



LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Mg	Magnesium
MgCl <sub>2</sub>	Magnesiumchlorid
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mOsm	Milliosmol
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
NYHA	New York Heart Association
ODS	Osmotisches Demyelinations-Syndrom
SD	Standardabweichung
TAVI	„transaortic valve implantation“ (interventionelle, kathetergestützte Aortenklappenimplantation)
Trop-I	Troponin I
$\bar{x}$	Mittelwert

## 2. Einleitung

### 2.1 Die moderne Herzchirurgie

In einer immer älter werdenden Gesellschaft steigen auch die Anforderungen an die moderne Herzchirurgie. Die statistische Lebenserwartung eines Mannes nach Vollendung des 65. Lebensjahr liegt im Jahr 2011 bei 17,5 Jahren die einer gleich alten Frau bei 25 Jahren (Statistisches Bundesamt, Lebenserwartung in Deutschland, 2014), der Trend ist zunehmend.

13,3 % der über 75-jährigen Patienten leiden an einer Herzklappenerkrankung. Die Prävalenz der Aortenklappenstenose beträgt in diesem Kollektiv 3 %, wobei jeder achte Patient von einer mittelschweren oder schweren Aortenklappenstenose betroffen ist (Nkomo et al., 2006).

Der demographische Wandel zeigt sich auch an den kardiovaskulären Risikofaktoren. Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus Typ II und Übergewicht sind die häufigsten Komorbiditäten der herzchirurgischen Patienten. Die Anzahl der rauchenden Männer nimmt ab, die der rauchenden Frauen zu (Scheuermann und Ladwig, 1998). Auch psychosoziale Faktoren, wie das Erkranken an einer Depression, erhöhen bei Männern das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um das 1,36-fache (Ladwig, 2005).

Angesichts der steigenden Lebenserwartung und des Einflusses der Risikofaktoren muss sich die Herzchirurgie somit einer wachsenden Anzahl von multimorbiden und alten Patienten stellen, die einer besonderen - auch intensivmedizinischen - Therapie und Nachsorge bedürfen.

Um diesem Patientenkollektiv gerecht zu werden, ist in der modernen Herzchirurgie eine verlässliche und organschonende intraoperative Myokardprotektion dringend erforderlich. In gleichem Maße ist der Erfolg einer Herzoperation aber auch sowohl von dem chirurgischen Eingriff, als auch von der Narkose und der intensivmedizinischen Behandlung im Anschluss an die Operation abhängig.

## 2.2 Die Aortenklappenstenose

In Europa und Nordamerika gehört die Aortenklappenstenose (AKS) mit einer Prävalenz von >3 % bei der Gruppe der über 65-jährigen zu den häufigsten erworbenen Herzklappenfehlern (Kämmerer und Herold, 2012). Ähnlich der Pathogenese der Atherosklerose liegt der häufigsten Form – der kalzifizierenden AKS - ein aktiver Umbauprozess zugrunde. Demgegenüber liegt bei jüngeren Menschen mit AKS in der Regel eine kongenitale Stenose vor, die nach korrigierenden Eingriffen im Kindesalter häufig mit einer Insuffizienz einhergeht (Kämmerer und Herold, 2012).

Als stärkster Prädiktor für das Auftreten einer kalzifizierenden AKS gilt ein hohes Lebensalter. Daneben gelten männliches Geschlecht, Rauchen, arterielle Hypertonie, erhöhtes Lipoprotein a und ein erhöhtes LDL-Cholesterin als Risikofaktoren bei der Entstehung einer kalzifizierenden AKS (Kaden, 2006).

Die durch Streptokokkeninfektionen verursachte rheumatische AKS ist durch antibiotische Behandlung der ursächlichen Infektionen in Industrienationen selten geworden, dagegen tritt eine post rheumatische Stenose der Mitralklappe häufiger auf (Kämmerer und Herold, 2012).

Die normale Klappenöffnungsfläche (KÖF) der Aortenklappe beträgt beim Gesunden mehr als 3 cm<sup>2</sup>. Analog zur KÖF gibt es folgende Schweregradeinteilung:

**Tab. 1:** Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose, KÖF: Klappenöffnungsfläche (Kämmerer und Herold, 2012)

Klappenöffnungsfläche (KÖF)	Schweregrad der AKS
> 1,5 cm <sup>2</sup>	Leicht
1 – 1,5 cm <sup>2</sup>	Mittel
< 1 cm <sup>2</sup>	Schwer

Die meisten Patienten weisen erst bei einer KÖF von unter 1 cm<sup>2</sup> und einem transvalvulären Druckgradienten von über 40-50 mmHg klinisch relevante

Symptome auf. So bleiben leichte, seltener mittelgradige Stenosen der Aortenklappe oft über Jahre hinweg symptomarm, während Patienten mit einer schweren Form rasch ermüden, zu Schwindel und Synkopen auf Grund zerebraler Minderperfusion neigen sowie unter Angina pectoris und Luftnot leiden (Kämmerer und Herold, 2012).

Die zugrunde liegende Pathophysiologie der symptomatischen AKS besteht in der Druckbelastung des linken Ventrikels durch die Abnahme der KÖF. Infolgedessen entwickelt sich eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels, die es ermöglicht, den Gradienten über der Klappe zu überwinden und das Herzminutenvolumen aufrecht zu erhalten. Die systolische Funktion bleibt auf diese Weise noch lange Zeit erhalten, während es primär zu einer diastolischen Dysfunktion und schließlich zu einer Lungenstauung mit Dyspnoe und Leistungsminderung kommt (Kämmerer und Herold, 2012).

Die sich entwickelnde Linksherzhypertrophie bedingt einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards und somit eine Erhöhung der Wandspannung mit Minderperfusion des Myokards, die zur Angina pectoris führt (Kämmerer und Herold, 2012).

Die Prognose für unbehandelte, asymptotische Patienten ist gut, da die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes deutlich unter 1 % pro Jahr liegt. Symptomatische Patienten dagegen haben mit einer 2-Jahresüberlebensrate von unter 50 % eine ausgesprochen schlechte Prognose (Kämmerer und Herold, 2012).

Die konservative Therapie der sich entwickelnden Herzinsuffizienz in Folge der AKS ist nicht möglich, daher stellt der Ersatz der Aortenklappe die einzig sinnvolle Kausaltherapie der symptomatischen AKS dar (Kämmerer und Herold, 2012).

### 2.3 Die Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz (AKI) bedingt in Deutschland bei etwa 20 % der Patienten mit einem Aortenklappenvitium die Indikation zur Operation. Im

Gegensatz zur AKS spielen bei der Entstehung der AKI die Risikofaktoren „arterielle Hypertonie“ und „Fettstoffwechselstörungen“ eine untergeordnete Rolle (Schäfers, 2004)

Man unterscheidet eine akute und eine chronische Form der AKI. Der akuten Form liegt überwiegend eine akute Infektion der Taschen der Aortenklappe, oder bei einer Endokarditis, seltener eine akute Aortendissektion oder ein thorakales Trauma, zu Grunde (Kämmerer und Herold, 2012).

Bei einer akuten AKI kann sich das Herz nicht an die veränderten Druck- und Volumenverhältnisse adaptieren: Es tritt rasch eine Linksherzdekompensation mit konsekutivem Lungenödem auf (Kämmerer und Herold, 2012).

Die chronische AKI wird am häufigsten durch Störungen im Gefüge zwischen Aortenklappe und Aortenwurzel verursacht. Mit zunehmendem Alter zeigt sich eine Rigidität oder Dilatation der Aortenwurzel. Auch erblich bedingte bindegewebliche Erkrankungen wie das Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom führen in der zweiten bis vierten Lebensdekade zu einer Dilatation. Die Dilatation der Aortenwurzel ist für etwa die Hälfte aller AKI verantwortlich (Schäfers, 2004).

Die zweithäufigste Ursache der AKI stellt die bikuspid angelegte Aortenklappe dar. Hierbei verschmelzen kongenital zwei der drei Aortenklappentaschen miteinander. Diese Fusion begünstigt im Laufe des Lebens einen Prolaps der Aortenklappe, der wiederum eine Insuffizienz begünstigt (Schäfers, 2004).

Pathophysiologisch führt eine AKI zu einer erhöhten Volumenbelastung des linken Ventrikels, da ein diastolischer Rückfluss über die schlussunfähige Aortenklappe in den linken Ventrikel stattfindet. Im Laufe der Zeit kann sich eine exzentrische Linksherzhypertrophie entwickeln, die letztendlich zur Dilatation führt. Durch die erhöhte Dehnbarkeit des linken Ventrikels steigt der enddiastolische Druck initial nur gering und das HZV bleibt erhalten. So kann eine leicht- bis mittelgradige AKI in manchen Fällen über Jahre hinweg bestehen, ohne dass der Patient Symptome aufzeigt. Hat die Größe des Herzens ein gewisses Maß überschritten, kann das Schlagvolumen nicht mehr aufrechterhalten werden und der enddiastolische

Ventrikeldruck und auch das endsystolische Ventrikelvolumen steigen (Kämmerer und Herold, 2012).

Die geschilderten Prozesse laufen bei der chronischen AKI über einen langen Zeitraum ab. Besteht eine schwere AKI über einen langen Zeitraum drohen irreversible Myokardschäden, die auch durch einen Klappenersatz nicht behoben werden können und zu einer progredienten Herzinsuffizienz führen (Kämmerer und Herold, 2012).

Eine Operationsindikation ist bei symptomatischen Patienten mit einer AKI gegeben, wenn sich eine Belastungsdyspnoe ab NYHA II (Symptome bei leichter Belastung) oder Angina pectoris einstellen. Bei asymptomatischen Patienten liegt eine Indikation zum chirurgischen Klappenersatz vor, wenn die Ejektionsfraktion (EF) unter 50 % abfällt. Auch bei erhaltener EF, aber einem enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels über 70 mm oder einem endsystolischen Durchmesser über 50 mm, besteht ebenfalls eine Indikation zum Klappenersatz (Kämmerer und Herold, 2012).

Im Falle einer akuten AKI durch eine floride Endokarditis ist bei der Entscheidung zum operativen Klappenersatz zu berücksichtigen, welche Prothesenart – biologisch oder mechanisch – implantiert wird. Als Indikationen zur sofortigen Operation zählen die Herzinsuffizienz aufgrund der Klappendysfunktion, eine unkontrollierbare Sepsis und thrombembolische Komplikationen trotz Antibiotikatherapie (Mohr, 2008).

Relative Indikationen sind große bakterielle Vegetationen von über 10 mm Größe, eine perivalvuläre Ausbreitung der Infektion, eine Progredienz der bakteriellen Vegetationen unter antibiotischer Therapie und eine relevante Hämolyse durch die fortschreitende Zerstörung der Aortenklappe (Mohr, 2008).

Im natürlichen Verlauf zeigt sich bei nicht operierten Patienten mit leicht- und mittelgradiger AKI eine 10-Jahresüberlebensrate von 90 % und bei schwerer AKI liegt die Rate über 50 %. Zeigen die Patienten allerdings eine Angina pectoris-Symptomatik, sinkt die mittlere Überlebensdauer auf 5 Jahre, bei bestehender Herzinsuffizienz auf nur zwei Jahre (Kämmerer und Herold, 2012).

Im Gegensatz zur AKS ist die AKI bei asymptomatischen Patienten einer konservativen Therapie zugänglich. Den Patienten wird empfohlen, körperlich aktiv zu bleiben, jedoch schwere Anstrengungen zu vermeiden. Bei Patienten, die nicht für eine Operation geeignet sind, kann die Herzinsuffizienz medikamentös mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika symptomatisch behandelt werden (Kämmerer und Herold, 2012).

## 2.4 Der chirurgische Aortenklappenersatz

### 2.4.1 Die Geschichte der Aortenklappenoperation

Die erste Operation an der Aortenklappe wurde von den Chirurgen Theodore Tuffier und Alexis Carrel 1912 durchgeführt. Sie nahmen eine manuelle Dilatation der Aortenklappenstenose bei einem Patienten mit AKS vor, indem sie die Aorta ascendens in die Aortenklappe invaginierten (Sievers et al., 2010).

Nach dem zweiten Weltkrieg entwickelte Charles Bailey einen Aortenklappendilatator, der in Anlehnung an die Mitralklappendilatatoren konzipiert wurde. Er besitzt einen dreiteiligen, drehbaren Kopf, der der Einstellung der Aortenklappenkommissuren dient (Sievers et al., 2010).

Die erste Prothesenimplantation wurde 1952 durch Charles Hufnagel durchgeführt, der einem Patienten mit einer AKI eine Prothese in die thorakale Aorta descendens implantierte und so die Regurgitation um 70 % verringerte. Diese Kugelprothese wurde anfangs aus Metall gefertigt, später aus Silikon (Sievers et al., 2010).

1960 wurde von Dwight E. Hawken erstmals eine künstliche Herzklappe in Aortenposition implantiert. Der Thoraxchirurg Albert Starr und der Ingenieur Miles Lowell Edwards entwickelten eine Kugelprothese, die 1966 erstmalig zunächst nur in Mitralkposition und später auch in Aortenposition implantiert wurde (Sievers et al., 2010).

Viking Björk und Don Shiley entwickelten eine konvex-konkave Kippscheibenplatte, deren erstes Modell einen Öffnungswinkel von 60° aufwies. Dieses Modell wurde zwischen 1969 und 1986 verwendet. Das Nachfolgemodell

mit einem Öffnungswinkel von 70° und einem neu konzipierten Bügel wurde ab 1982 verwendet. Dieses Modell wurde 1986 auf Grund vereinzelter, zum Teil letal verlaufender Bügelbrüche vom Markt genommen. Die erste zentralöffnende Doppelflügel-Kippscheiben-Prothese mit einem Öffnungswinkel von 85° wurde von der Firma St. Jude Medical 1977 entwickelt und seitdem weltweit verwendet (Sievers et al., 2010).

Donald Ross implantierte 1962 den ersten tiefgefrorenen Homograaft in Aortenposition und Marion Ionescu verwendete die Faszia lata, um daraus eine Herzklappe herzustellen. In den folgenden Jahren gewannen Xenografts aus Schweine- und Kälbergewebe weiter an Bedeutung. Diese wurden 1964 von Carlos Duran und Alfred Gunning als gerüstgestützte Klappe aus Schweinematerial das erste Mal verwendet. Bis 1968 konservierte man diese biologischen Klappen mit Quecksilbersalzen, seit 1968 kommen aber Formaldehyd und Glutaraldehyd zum Einsatz (Sievers et al., 2010).

#### 2.4.2 Der Aortenklappenersatz heute

Der chirurgische Herzklappenersatz hatte in Deutschland im Jahr 2010 mit 25.127 durchgeführten Operationen einen Anteil von 15,1 % an allen durchgeführten Herzoperationen. Dies bedeutet im Vergleich zu 2009 einen Anstieg um 6,7 % (Gummert et al., 2011).

Für den chirurgischen Aortenklappenersatz bieten sich prinzipiell zwei Arten von Prothesenmaterialien an: Die sogenannte „biologische Herzklappe“, meist aus Schweine- oder Rinderperikard und mechanische Klappen aus Pyrrrolit. Bei den letztgenannten unterscheidet sich die Bauart, die entweder auf einem Zweiflügelmechanismus oder einer Monokippscheibe beruht (Sievers et al., 2010).

Die Wahl der Prothese obliegt dem Chirurgen und orientiert sich am Patientenwunsch, den Komorbiditäten des Patienten sowie dessen Alter. Entscheidungsgrundlage ist ein sorgfältiges Abwägen der Vor- und Nachteile der beiden zur Verfügung stehenden Materialien.



Die mechanische Prothese zeigt grundsätzlich eine uneingeschränkte Haltbarkeit. Dies macht sie zur Prothese der Wahl bei jüngeren Patienten, um wiederholte Eingriffe in Folge einer Prothesendysfunktion zu vermeiden. Allerdings ist bei einer mechanischen Klappenprothese eine lebenslange Antikoagulation mit Cumarinderivaten erforderlich (Sievers et al., 2010).

Die biologischen Klappen bieten eine Haltbarkeitsdauer, die mit dem Alter des Patienten variiert. Je jünger der Patient ist, desto kürzer ist die Haltbarkeitsdauer. Bioprothesen erfordern keine lebenslange Antikoagulation und werden überwiegend bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind oder bei jüngeren Patienten, bei denen sich eine lebenslange Antikoagulation verbietet, implantiert. Eine besonders sorgfältige Abwägung der zur Verfügung stehenden Prothesenarten erfordern Patienten zwischen 60 und 70 Jahren. Die Lebenserwartung kann in dieser Altersgruppe die Haltbarkeit einer biologischen Prothese überdauern, auf der anderen Seite kann aber eine permanente Antikoagulation mit Cumarinen zu Blutungskomplikationen führen, wenn mechanische Klappen implantiert werden. Hier ist der allgemeine körperliche Zustand des Patienten, seine Vorerkrankungen und Medikation, seine Freizeitgestaltung und körperlichen Aktivitäten sowie seine mentale Compliance bei der Auswahl der Prothese zu berücksichtigen (Sievers et al., 2010).

#### 2.4.3 Die Operation

Der operative Aortenklappenersatz wird in Allgemeinanästhesie und unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Über eine mediane Sternotomie sind die zu operierenden Strukturen gut erreichbar (Sievers et al., 2010).

Der Anschluss der extrakorporalen Zirkulation erfolgt durch arterielle Kanülierung der Aorta ascendens am Übergang zum Aortenbogen und durch venöse Kanülierung des rechten Vorhofs meistens unter Verwendung einer Zweistufenkanüle. Die Operation erfolgt in Normothermie bzw. moderater Hypothermie bei 32 – 34 °C. Nach Querabklemmung der Aorta wird bei einer reinen Aortenklappenstenose die Kardioplegielösung antegrad über eine Kanüle in der

Aortenwurzel verabreicht. Bei reiner Aorteninsuffizienz erfolgt die Gabe der kardioplegischen Lösung selektiv über die Koronarostien nach vorheriger Quereröffnung der Aortenwurzel oder retrograd über den Sinus coronarius (Sievers et al., 2010).

Die Exposition der Aortenklappe wird durch eine Querinzision oberhalb des sinotubulären Übergangs oder einer bogenförmigen Inzision in den nonkoronaren Sinus erreicht. Bei einer verkalkenden Stenose kann es erforderlich sein, nicht nur die Klappe selbst, sondern auch die Verkalkungen, die bis in den linksventrikulären Ausflusstrakt und bis an die Mitralklappe reichen können, zu entfernen. Nach der Präparation wird die Größe der zu implantierenden Klappe mittels des sogenannten Sizers bestimmt (Sievers et al., 2010).

Ist die Größe der Prothese richtig bestimmt, wird diese mittels einzelner pledget-armierter Nähte im Anulus fest eingenäht. Dieses Verfahren wird analog bei mechanischen und gerüstgestützten biologischen Prothesen angewandt. Gerüstlose biologische Prothesen, die aus der gesamten Aortenwurzel vom Schwein bestehen, werden in die native Aorta integriert. Eventuell müssen die Koronarostien in die Prothese reimplantiert werden. Abschließend sind der Sitz und die Funktion der implantierten Prothese zu untersuchen, wobei das Monitoring durch die transösophageale Echokardiographie hilfreich ist (Sievers et al., 2010).

## 2.5 Die Myokardprotektion

Die intraoperative Myokardprotektion ist für die erfolgreiche Durchführung der Herzklappenoperation unerlässlich. Sie erfüllt zwei wichtige Aufgaben während der Operation. Zum einem wird das Herz in einen reversiblen Stillstand versetzt, um die Operation unter optimalen technischen Bedingungen durchführen zu können und zum anderen wird das Myokard während der Operation und der anschließenden Reperfusion geschützt (Bretschneider et al., 1984).

Die Qualität eines Myokardprotektionsverfahrens lässt sich unter anderem an der postoperativen Funktion des Myokards messen.

Seit den frühen 1970er Jahren ist bekannt, dass der limitierende Faktor der Reversibilität eines totalen Herzstillstands letztlich ein Energiemangel ist. Hierbei stellen das Kreatinphosphat (CP) und das Adenosintriphosphat (ATP) keine Energiereserven im eigentlichen Sinne dar, da sie für den Metabolismus, die strukturelle Integrität der Zelle und zur Aufrechterhaltung der Pumpfunktion in ausreichender Konzentration gebraucht werden (Gebhard et al., 1987).

Während der intraoperativen Ischämie entsteht ein Energiedefizit, da der Energiegewinn durch die anaerobe Glykolyse im Herz unzureichend ist, wodurch eine Imbalance zwischen Energiegewinn und Energiebedarf entsteht. Die mit der anaeroben Glykolyse einhergehende Laktatbildung führt zu einer zunehmenden Azidose, die die Glykolyse hemmen kann (Preuße, 1993). Abhängig von der Dauer der Ischämie und dem präischämischen Myokardzustand kann der Energiemangel zu irreversiblen Schäden am Myokard führen. Dieser Myokardschaden kann durch die postischämische Reperfusion noch weiter verstärkt werden (Duncan et al., 1987).

Auf zellulärer Ebene kommt es zu einer ausgeprägten Ödembildung, wobei die Mitochondrien am deutlichsten auf den ischämischen Stress mit strukturellen Veränderungen reagieren. Es kommt zu einem Verschwinden der kleinen Matrixgranula und einer Fragmentation der Cristae (Schaper, 1986).

Die Reduktion des Energieverbrauchs in Form von ATP und CP während der Ischämie ist ein entscheidender Faktor der Myokardprotektion, der durch die Hypothermie verstärkt wird (Gebhard et al., 1987).

Den limitierenden Faktor bei der Ischämie stellt allerdings der Grad der Laktatazidose und nicht primär das Energiedefizit der Myokardzellen dar. Dieser Azidose wird durch Zugabe eines Puffers zur Kardioplegie-Lösung entgegengewirkt und so die Energiebereitstellung der Zelle optimiert (Gebhard et al., 1987).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich eine gute Myokardprotektion durch die Optimierung des anaeroben Energiehaushalts, der Stabilisierung des

Metabolismus und durch den Erhalt der strukturellen Integrität des Myokards auszeichnet (Preuße, 1993).

## 2.6 Der Natrium- und Wasserhaushalt

### 2.6.1 Einleitung

Natrium stellt quantitativ das wichtigste extrazelluläre Kation dar. Die Na-Konzentration im Extrazellulärraum wird über die Niere reguliert. Darüber werden täglich ca. 25000 mmol Natrium titriert (Silbernagl et al., 2005).

Die Ausscheidung von Natrium und Wasser über die Niere ist über eine hormonelle Steuerung reguliert. Durch Änderungen der Osmolalität werden Neurone im Hypothalamus, die in zirkumventrikulären Organen des dritten Ventrikels liegen, beeinflusst. Kommt es zu einem Anstieg der Osmolalität schrumpfen die Neurone und Kationenkanäle werden geöffnet. Es kommt zu einer Depolarisation und die ADH-Neurone werden synaptisch erregt (Lang und Kurtz, 2007).

Das antidiuretische Hormon (ADH) wird im Nucleus supraopticus und paraventricularis gebildet und reguliert den Volumenstatus (Lang und Kurtz, 2007).

Zusätzlich zur zentralen ADH-Steuerung gibt es eine Druck-Volumen-bedingte Steuerung, deren Rezeptoren an der Veneneinmündung im linken und rechten Vorhof und in der Leber liegen. Die dort befindlichen Dehnungsrezeptoren registrieren die Volumenbelastung. Der Druck in den zentralen Venen spiegelt indirekt die Größe des Extrazellulärvolumens wieder. Die Leber eignet sich als Messpunkt, da das Volumen und die Osmolalität im zuströmenden Blut aus der Pfortader und Vena cava inferior gemessen werden. Bei Erregung der Rezeptoren wird über Afferenzen des Nervus vagus die ADH-Ausschüttung reduziert. Dieses Phänomen wird als *Gauer-Henry-Reflex* bezeichnet (Lang und Kurtz, 2007).

### 2.6.2 Die Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist definiert als das Absinken des Serum-Natriumspiegels unter 135 mmol/l beim Erwachsenen und stellt mit 15 % die häufigste Elektrolytstörung bei hospitalisierten Patienten dar. Von einer schweren Hyponatriämie spricht man bei Serumkonzentrationen unter 120 mmol/l, die mit einer Erhöhung der Letalität einhergeht (Herold et al, 2012).

### 2.6.3 Das Osmotische Demyelinations-Syndrom (ODS)

Eine ausgeprägte hypotone Hyponatriämie führt zu einer hypoosmotischen Schwellung der Hirnzellen. Verantwortlich dafür ist ein Ungleichgewicht zwischen Extra- und Intrazellulärraum, da die Hyponatriämie zu einer Verschiebung von extrazellulärem Wasser in die Zellen führt. Dieses bedingt ein intrazelluläres Ödem und birgt das Risiko der Entwicklung eines erhöhten Hirndrucks in sich (Pasantes-Morales et al, 2002; King und Rosner, 2010).

Als Ursachen für das Auftreten des ODS kommen eine zu schnelle Korrektur einer chronischen oder akuten Hyponatriämie, ein Alkoholabusus, die Gabe von hypotonischen Lösungen nach der Operation, die Lebertransplantation und Mangelernährung in Frage (King und Rosner, 2010; Pasantes-Morales et al, 2002).

Der erste Schritt der Adaptation des Gehirns auf die reduzierte extrazelluläre Osmolarität besteht in einer Verschiebung von Flüssigkeit aus dem Intrazellulärraum in die zerebrospinale Flüssigkeit. Danach findet in der Gehirnzelle eine Verdrängung von anorganischen Ionen, sowie von kleineren organischen Molekülen statt. Unter diesen Molekülen befinden sich überwiegend Aminosäuren. Aus osmotischen Gründen folgt das Wasser dieser „molekularen“ Verschiebung. Der Hauptteil dieser Aminosäuren besteht aus Glutamat, Glutamin, Taurin und Glycin. Der Verlust von Kalium und Chlorid aus der Zelle muss als Notfallmechanismus angesehen werden, um einer Gehirnschwellung entgegen zu wirken. Der Verlust von Aminosäuren, insbesondere des metabolisch inaktiven

Taurins, stellt einen wesentlichen Mechanismus dar, um der Gehirnschwellung entgegen zu wirken (Pasantes-Morales, 2002).

Der Pathomechanismus hinter dem ODS ist letztendlich noch nicht endgültig verstanden. Man geht davon aus, dass eine schnelle Korrektur der Hyponatriämie zum Zerreißen von tight junctions in der Blut-Hirn-Schranke führt und die Oligodendrozyten mit Substanzen in Kontakt kommen, die normalerweise nicht im Gehirn vorkommen und toxisch wirken (Baker et al., 2000).

Der Krankheitsverlauf des ODS ist biphasisch. Die erste Phase präsentiert sich enzephalopathisch oder mit Krämpfen als Folge der Hyponatriämie. Diese Symptome können nach Ausgleich der Hyponatriämie rasch behoben werden (Martin, 2004).

Die zweite Phase, die nach wenigen Tagen einsetzt, ist durch die zentrale pontine Myelinolyse (CPM) geprägt. Es treten Dysarthrie und Dysphagie, sowie eine schlaffe Lähmung der Quadriceps-Muskulatur, die später spastisch wird, auf. Bei weiterer Ausbreitung in das Tegmentum des Pons<sup>4</sup> kommt es zu Pupillenstörungen und Einschränkungen der Okulomotorik. Es sind auch Störungen des Bewusstseins, der Bewegung und der Psyche beschrieben (Martin, 2004). Die akute Hyponatriämie kann schnell behandelt werden, während bei einer chronischen Hyponatriämie die Korrektur nicht mehr als 8-10 mmol/l betragen und nach Erreichen von leicht hyponatriämischen Werten beendet werden sollte (Martin, 2004).

## 2.7 Die Myokardprotektion nach Bretschneider

Kardioplegische Lösungen werden nach ihrem Natriumgehalt in Lösungen vom intrazellulären und extrazellulären Typ eingeteilt, je nachdem, ob ihr Natriumgehalt dem des Intra- oder des Extrazellulärraums entspricht. Die kristalline Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung (HTK) nach Bretschneider ist eine Lösung des Intrazellulären Typs. Ein Beispiel für eine Lösung des Extrazellulären Typs stellt die St. Thomas<sup>4</sup> Lösung dar (Kober et al., 1998). Die intrazelluläre Lösung nach Bretschneider trägt den Markennamen Custodiol® (Fa. Dr. Köhler Chemie,

Bensheim) und enthält neben den Elektrolyten Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Chlorid als wesentlichen Bestandteil den Aminosäurenpuffer Histidin/Histidin-HCl,  $\alpha$ -Ketoglutarat, Tryptophan und Mannitol.

Histidin dient in der Lösung als Fänger von freien Radikalen, als biologischer Puffer und soll daneben auch antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen (Gebhard, et al., 1983).  $\alpha$ -Ketoglutarat verbessert die Bereitstellung von ATP während der frühen postischämischen Reperfusion. Das metabolisch inerte Mannitol in der Bretschneider-Lösung wirkt als osmotisch aktive Substanz einer Schwellung von ischämisch geschädigten Zellen entgegen und stellt einen Radikalfänger dar (Saitoh et al., 2000; Ku et al., 1997).

**Tab. 2:** Zusammensetzung und biochemische Eigenschaften der Kardioplegielösung nach Bretschneider (Fachinformation Firma Dr. Köhler Chemie GmbH)

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [mM]</b>
NaCl	15
KCl	10
MgCl <sub>2</sub>	4
CaCl <sub>2</sub>	0,015
Histidin	180
Histidin-HCl	18
Tryptophan	2
Mannitol	30
2-Ketoglutarsäure	1
<b>Biochemische Eigenschaften</b>	
Osmolalität	~300 mosm/kg H <sub>2</sub> O
pH (25 °C)	7,2

Die HTK-Lösung enthält eine geringe Konzentration an Calcium. Aus diesem Grund ist das Auftreten eines sogenannten „Calcium-Paradox-Phänomen“ unwahrscheinlich, das nur bei kontinuierlicher Gabe einer calciumfreien Lösung auftreten kann. Bei diesem Phänomen kommt es postischämisch zu einem exzessiven Enzymverlust und einem dramatischem Myokardversagen. Die Kühlung der Lösung und eine Zugabe von Ca<sup>2+</sup> verhindert das Auftreten des

Calcium-Paradox', wobei das Verhältnis von extrazellulären  $\text{Na}^+$  zu extrazellulärem Calcium zu berücksichtigen ist. Durch die Zugabe von 4 mmol/l  $\text{Mg}^{2+}$  wird ein weiterer Schutz für das ischämische Herz erreicht, da  $\text{Mg}^{2+}$  einen calciumantagonistischen Effekt auf den kontraktilen Apparat ausübt. (Gebhard et al., 1983).

Die Lösung muss vor der Anwendung nicht mit Sauerstoff begast werden. Die Temperatur der angewendeten Lösung sollte zwischen 6 °C und 10 °C liegen. Eine lokale Kühlung des Herzens ist nicht notwendig (Gebhard et al., 1987).

Das Perfusionsvolumen für eine adäquate Äquilibration des gesamten Extrazellulärraums liegt beim Erwachsenen zwischen 20-30 ml/kg. Der initiale Perfusionsdruck beträgt 80 bis 100 mmHg und wird auf 40 bis 50 mmHg gesenkt, wenn der Herzstillstand eintritt, um eine homogene Perfusion zu erreichen. Eine ausreichende Perfusionsdauer ist notwendig, da einige Austauschprozesse nicht nur durch Konvektion, sondern auch durch Diffusion begrenzt werden. Daher sollte die Perfusionsdauer zwischen 6 und 8 Minuten betragen (Preuße et al., 1981).

Die HTK-Lösung muss im Gegensatz zu anderen gängigen kardioplegischen Lösungen nicht alle 20 bis 40 Minuten reappliziert werden. Durch die bereits erwähnte hohe Pufferkapazität des Histidins sind Reperfusionen zur Ausschwemmung von Laktat nicht erforderlich, so dass Herzstillstandzeiten von 180 Minuten ohne kardioplegische Reperfusion problemlos toleriert werden. Ein weiterer Vorteil gegenüber der Blutkardioplegie ist, dass die Sicht auf das Operationsfeld während der Arbeitsdauer nicht durch Blut beeinträchtigt wird (Gebhard et al., 1983; Lajos et al., 1993).

Die Myokardprotektion nach Bretschneider ist insgesamt gut verträglich und für den Operateur und das Personal leicht zu handhaben. Auch zeigt sich im Vergleich zur warmen Kardioplegie eine leicht erniedrigte postoperative Letalität und Morbidität (Abah et al., 2012).



## 2.8 Zielsetzungen der Arbeit

Die HTK-Lösung nach Bretschneider wird heute in mehr als 80 Ländern weltweit zur intraoperativen Myokardprotektion eingesetzt. Da es sich um eine natriumarme Lösung handelt, führt die systemische Applikation dieser Lösung zu einem Absinken der Serum-Natrium-Konzentration (Kim et al., 2011). In welchem Umfang die  $\text{Na}^+$ -Konzentration im Blut reduziert wird und welche „therapeutische“ Maßnahme ergriffen werden sollte, wird in der vorliegenden Analyse gezeigt werden.

Neben der ausschließlichen Analyse bzw. der Betrachtung der  $\text{Na}^+$ -Konzentration im Blut spielt die Osmolalität des Blutes eine entscheidende Rolle, da die hypotone Hyponatriämie im Gegensatz zur isotonen Hyponatriämie zu zentralen Kramp fzuständen führen kann.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektive, Zeitraum der Patientenrekrutierung

In der retrospektiven Gruppe (Gruppe A) wurden Patienten erfasst, die zwischen 2005 und 2012 in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Bonn einen chirurgischen Aortenklappenersatz erhielten. Zur prospektiven Gruppe (Gruppe B) zählten Patienten, die sich ab 2013 einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen. Bei allen Patienten wurde zur Myokardprotektion die histidingepufferte Lösung nach Bretschneider verwendet. Die kardioplegische Lösung gelang in den Kreislauf, da keine bicaovale Kanülierung, sondern nur eine Two-stage-Kanüle benutzt wurde.

Während der Phase der extrakorporalen Zirkulation wurden im Mittel 280 ml (Gruppe A) bzw. 250 ml (Gruppe B) 5,85 % NaCl-Lösung dem Patienten zugeführt. Diese NaCl-Gabe geschah ausnahmslos durch die Kardiotechniker. Die genannten Natriumzufuhren erfolgten in den systemischen Kreislauf während der mehrminütigen Perfusion mit der kardioplegischen Lösung.

Da zu keinem postoperativen Zeitpunkt hyponatriämische ( $< 130$  mmol/l) Konzentrationen auftraten waren auch keine speziellen intravenösen Natriumgaben erforderlich - weder in der prospektiven noch in der retrospektiven Gruppe.

Die Probenentnahme zur Bestimmung der Serumnatrium-, Serumkaliumkonzentrationen und Osmolalität und der weiter unten aufgeführten Parameter erfolgte in der prospektiven Gruppe im Rahmen der routinemäßigen intraoperativen Kontrollen in meinem Beisein im Operationssaal. Die erwähnten Serumwerte, der genannten Parameter, wurden im weiteren Verlauf im Rahmen der Routinekontrollen auf der Intensiv- und Normalstation entnommen. Diese Routinekontrollen sämtlicher Blutparameter erfolgten zu einem großen Teil durch mich.

Die Datenerhebung und –auswertung der retrospektiven Gruppe erfolgte ausschließlich durch mich.

In der Studie werden die Mittelwerte der genannten Parameter für jeden Entnahmezeitpunkt miteinander verglichen: Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca), Magnesium (Mg), Osmolalität (nur in der prospektiven Gruppe), Kreatinkinase (CK) sowie des herzspezifischen Isoenzym (CK-MB) und des Troponin I präoperativ und postoperativ (am ersten, dritten, fünften und siebten Tag).

Die Studie umfasst ausschließlich erwachsene Patienten, die einem Elektiveingriff unterzogen wurden. Notfalleingriffe wurden nicht berücksichtigt, ebenso wenig Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz.

### 3.2 Datenquellen

Als Grundlage der Datenerhebung dienten Anamnesebögen, Arztbriefe, Herzkatheter-, Anästhesie-, Intensiv- und Herz-Lungen-Maschinen-Protokolle, Operationsberichte, Krankenblätter, Entlassbriefe ,das Klinikinformationssystem der Universitätsklinik Bonn und das Intranet der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Bonn.

### 3.3 Erfasste Parameter

Von allen Patienten wurden, soweit vorhanden, folgende Parameter erfasst:

#### **1. Stammdaten**

Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, BMI, Operationsdatum

#### **2. Präoperativer Zustand**

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), NYHA-Stadium

### **3. Diagnose**

Art des Aortenklappenitiums und Nebendiagnosen

### **4. Operative Therapie**

Art und Größe der eingesetzten Aortenklappenprothese

### **5. Operationsbezogene Daten**

Ischämiedauer, Kardioplegiezeit und –Volumen, ggf. Reperfusionsvolumen und Dauer der kardioplegischen Reperfusion.

### **6. Prä- und postoperative Blutanalysen**

Analysen von Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca), Magnesium (Mg), Osmolalität (nur in der prospektiven Gruppe), Kreatinkinase (CK) sowie des herzspezifischen Isoenzym (CK-MB) und des Troponin I präoperativ und postoperativ (am ersten, dritten, fünften und siebten Tag).

### **7. Postoperative Komplikationen**

Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe, der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), neurologische Symptome und Tod.

### 3.4 Statistische Auswertung

Bei fehlenden oder unvollständigen Daten konnten nicht alle Parameter vollständig erfasst werden, so zeigen sich zuweilen bei einzelnen Parametern kleinere Patientenzahlen als sie der Größe des gesamten Kollektivs entsprechen würden.

Die quantitative Beschreibung der erhobenen Parameter erfolgt über den Mittelwert (MW oder  $\bar{x}$ ), die Standardabweichung (SD) und die prozentuale Zusammensetzung.

Für kontinuierliche Variablen wurden der Mittelwert, die SD und für kategoriale Parameter der absolute Wert und die prozentuale Zusammensetzung angegeben.

Die Prüfung auf statistisch signifikante Differenzen zwischen dem retrospektiven Kollektiv (A) und dem prospektiven Kollektiv (B) wurde mit dem T-Test für nicht verbundene Stichproben durchgeführt.

Für die Tests wurde ein statistisches Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  angesetzt mit einer maximal zulässigen Irrtumswahrscheinlichkeit 0,05. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Hypothese im Test als korrekt zu werten war, betrug damit 0,95.

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Computerprogramms Excel 2013 der Microsoft Corporation durchgeführt.

### 3.5 Fehlersuche

Die vorliegende Studie besteht aus einem retrospektiven und einem prospektiven Teil und wurde nicht randomisiert.

Nachdem zunächst die prospektive Gruppe erfolgreich abgeschlossen wurde, wurden die Daten für die retrospektive Analyse erfasst. Hier wurde bei der Auswahl der retrospektiven Daten ein besonderes Augenmerk darauf gelegt, dass die Daten, in größtmöglicher Übereinstimmung mit denen aus der prospektiven Gruppe, erfasst werden konnten. Die prospektive Gruppe ist unter Berücksichtigung der Literaturrecherche die größte jemals untersuchte Gruppe. Um die Datenlage noch zu validieren wurde die oben genannte retrospektive

Gruppe ausgesucht und die Ergebnisse mit der prospektiven Gruppe verglichen. Bezüglich der demographischen Daten (Alter, BMI) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, so dass es aus unserer Sicht vertretbar ist die Ergebnisse beider Gruppen, da sie nahezu übereinstimmend sind, zu vergleichen.

Alle Patienten, die eine Indikation für einen chirurgischen Aortenklappenersatz boten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Der Datensatz der Patienten in Gruppe A war retrospektiv nicht mehr komplett zu erfassen. Dies lag unter anderem daran, dass nicht alle Patienten bis zum 7. Tag nach dem operativen Aortenklappenersatz auf einer herzchirurgischen Station verblieben.

Aufgrund des prospektiven Studienansatzes konnten in Gruppe B die untersuchten Parameter zuverlässiger erfasst werden, da Einfluss auf die Blutentnahmen und Laborwerterfassung genommen werden konnte.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektive

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Patientenkollektive (Gruppe A + B) untersucht und verglichen. Patienten beider Kollektive erhielten einen chirurgischen Aortenklappenersatz unter Anwendung der Bretschneider-Kardioplegie in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Bonn. Die 38 Patienten der Gruppe A wurden zwischen 2005 und 2012 operiert. Die zweite Gruppe (B) setzte sich aus 25 Patienten zusammen, die zwischen 2013 und 2015 operiert wurden. Bei Patienten der letztgenannten Gruppe wurde im postoperativen Verlauf zusätzlich zu sonstigen Parametern die Osmolalität im Blutserum bestimmt.

### 4.2 Gruppe A – **Retrospektive** Analyse

#### 4.2.1 Demographische und präoperative Daten

Gruppe A umfasste 38 Patienten, 27 männliche und 11 weibliche.

Das mittlere Alter der Gruppe A betrug 67,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,9 Jahren.

Der Body-mass-index (BMI) betrug im Mittel 26,9 kg/m<sup>2</sup>. Bei Annahme des Normalwertes von 25 kg/m<sup>2</sup> war die Gruppe A im Durchschnitt somit leicht übergewichtig. Als Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz lag bei 21 Patienten eine Stenose, bei 12 Patienten ein kombiniertes Aortenklappenvitium und bei 5 Patienten eine primäre Insuffizienz vor.

Der präoperative Zustand der Patienten wurde gemäß der New York Heart Association (NYHA) klassifiziert und den klinischen Stadien I bis IV zugeordnet. Kein Patient erfüllte die Kriterien für das Stadium I. Im Stadium II befanden sich 3 Patienten (19%). Die größte Anzahl von Patienten (12; 75%) befanden sich im Stadium III, ein Patient (6%) war dem Stadium IV zu zuordnen. Bei 22 Patienten konnte die NYHA-Klassifikation retrospektiv nicht mehr ermittelt werden. Die

präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde in drei Gruppen unterteilt. 17 Patienten (71%) wiesen eine LVEF von über 50% (Normalwert) auf. Bei 6 Patienten war die LVEF leichtgradig reduziert auf 30–50 %, bei einem Patienten hochgradig auf unter 30 %. Bei 14 Patienten konnten die LVEF-Werte nicht mehr ermittelt werden.

**Tab. 3:** Demographische und präoperative Daten der Gruppe A. Die Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Absolutwerte und in Prozent angegeben

<b>Demographische Daten</b>		
Alter (J) ( $\bar{x} \pm SD$ )	67,3	12,9
Geschlecht (m/w) (%)	27/11	71/29
BMI ( $\bar{x} \pm SD$ )	26,9	5,21
	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
<b>OP Indikation</b>		
Stenose	21	55
Komb. Vitium	12	32
Insuffizienz	5	13
<b>NYHA-Klassifikation</b>		
I	0	0
II	3	19
III	12	75
IV	1	6
<b>Ejektionsfraktion</b>		
$\geq 50\%$	17	71
$< 50 - 30\%$	6	25
$\leq 30$	1	4



#### 4.2.2 Intraoperative Daten – Operatives Vorgehen

Für den chirurgischen Aortenklappenersatz werden in der Mehrzahl der Fälle (82 %) biologische Prothesen verwendet. Eine mechanische Prothese wird bei 7 Patienten (18%) eingesetzt.

In den meisten Fällen (42%) wird eine 21 mm messende Aortenklappenprothese implantiert. 15 Patienten erhalten eine Prothese der Größe 23 mm (39%), 6 Patienten (16%) wird die Größe 25 mm implantiert und ein Patient wird mit einer Klappe in Größe 19 mm versorgt.

**Tab. 4:** Intraoperative Daten der Gruppe A – Operatives Vorgehen. Die Werte werden als absolute Zahlen und in Prozent angegeben

	Anzahl	%
<b>Prothesenart</b>		
Biologisch	31	82
Mechanisch	7	18
<b>Prothesengröße [mm]</b>		
19	1	3
21	16	42
23	15	39
25	6	16

#### 4.2.3 Intraoperative Daten – Myokardprotektion

Bezüglich der Myokardprotektion wurde bei allen Patienten der Gruppe A die Ischämiedauer, Dauer der kardioplegischen Perfusion, das Kardioplegievolumen und die Anzahl der kardioplegischen Reperfusionen erfasst.

Die durchschnittliche Ischämiedauer in der Gruppe A betrug 82 Minuten. Im Durchschnitt erhielten die Patienten initial 1800 ml Kardioplegielösung über 6,7 Minuten. Bei acht Patienten wurden zusätzliche kardioplegische Reperfusionen durchgeführt.

**Tab. 5:** Daten zur Myokardprotektion der Gruppe A. Die Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben

	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
<b>Ischämiedauer [min]</b>	82,1	±19,5
<b>Kardioplegische Perfusion</b>		
Perfusionsmenge [ml]	1800	±200
Perfusionsdauer [min]	6,7	±1,61

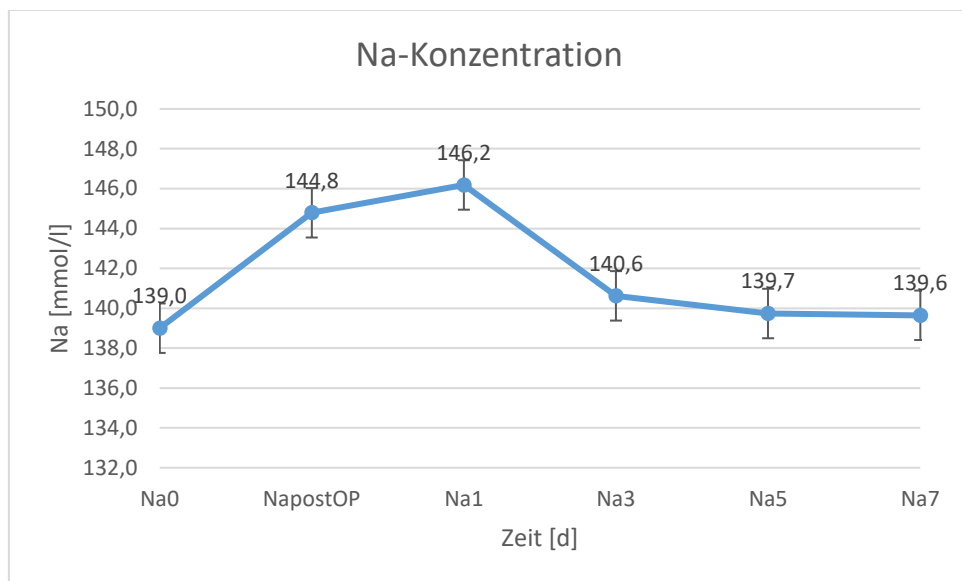
#### 4.2.4 Postoperative Daten

Bei allen Patienten der Gruppe A wurden, soweit vorhanden, die Werte im Blutserum für Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Kreatinkinase (CK), das Isoenzym CK-MB und Troponin I erfasst. Es wurden die präoperativen Werte, die Werte am OP-Tag sowie am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag aus den Krankenunterlagen entnommen.

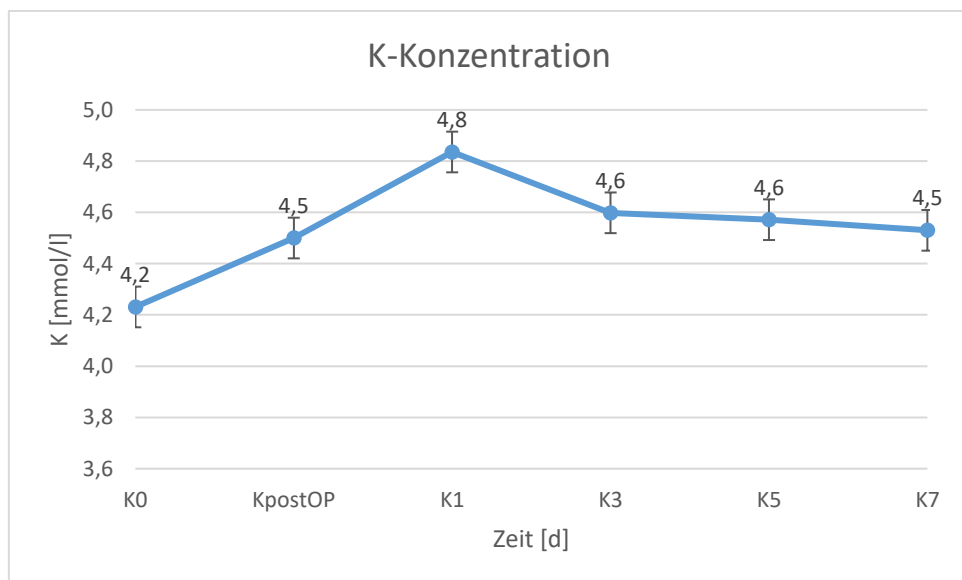
**Tab. 6:** Gruppe A: Werte für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, CK, CK-MB und Troponin I präoperativ, am OP-Tag sowie am ersten dritten, fünften und siebten postoperativen Tag, als Mittelwert und Standardabweichung angegeben

	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
<b>Prä-OP</b>		
Natrium [mmol/l]	139	±3,00
Kalium [mmol/l]	4,2	±0,45
Calcium [mmol/l]	2,3	±0,11
Magnesium [mmol/l]	0,8	±0,20
CK [U/l]	83,5	±44,3
CK-MB [U/l]	1,3	±1,12
Troponin I [ng/ml]	0,02	±0,04
<b>OP-Tag</b>		
Natrium [mmol/l]	144,8	±3,04
Kalium [mmol/l]	4,5	±0,54
Calcium [mmol/l]	2,0	±0,17
Magnesium [mmol/l]	0,8	±0,11
CK [U/l]	358,4	±200,5
CK-MB [U/l]	24,9	±23,2

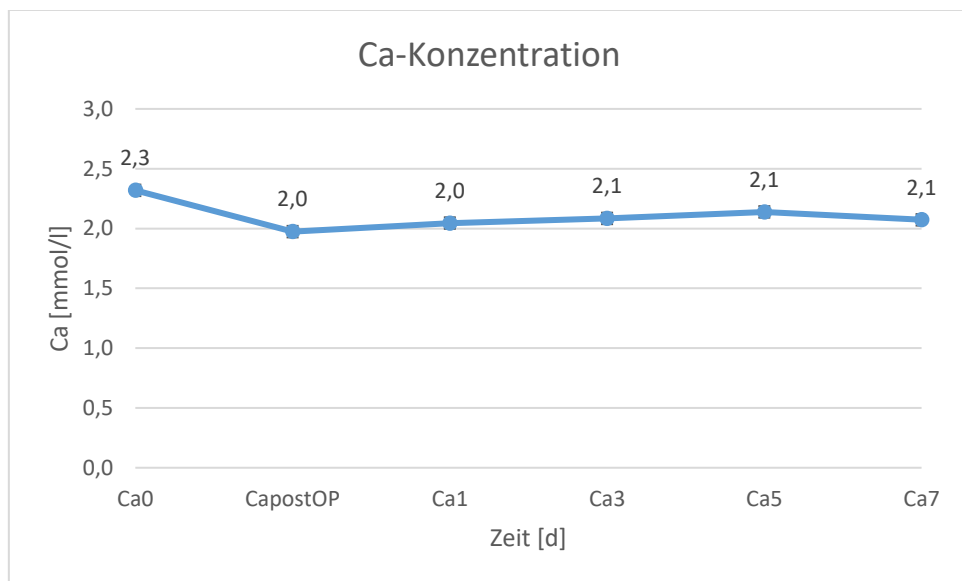
Troponin I [ng/ml]	7,06	±7,07
<b>1. Tag</b>		
Natrium [mmol/l]	146,2	±3,07
Kalium [mmol/l]	4,8	±0,46
Calcium [mmol/l]	2,0	±0,12
Magnesium [mmol/l]	0,9	±0,18
CK [U/l]	554,8	±343,2
CK-MB [U/l]	25,2	±36,13
Troponin I [ng/ml]	8,84	±11,21
<b>3.Tag</b>		
Natrium [mmol/l]	140,6	±4,40
Kalium [mmol/l]	4,6	±0,36
Calcium [mmol/l]	2,1	±0,12
Magnesium [mmol/l]	0,9	±0,16
CK [U/l]	504,7	±362,3
CK-MB [U/l]	5,6	±9,38
Troponin I [ng/l]	4,43	±9,40
<b>5.Tag</b>		
Natrium [mmol/l]	139,7	±3,19
Kalium [mmol/l]	4,6	±0,29
Calcium [mmol/l]	2,1	±0,15
Magnesium [mmol/l]	0,9	±0,15
CK [U/l]	169,8	±155,3
CK-MB [U/l]	0,8	±0,57
Troponin I [ng/l]	1,38	±2,67
<b>7.Tag</b>		
Natrium [mmol/l]	139,6	±6,62
Kalium [mmol/l]	4,5	±0,31
Calcium [mmol/l]	2,1	±0,14
Magnesium [mmol/l]	1,1	±0,46
CK [U/l]	116,5	±77,6
CK-MB [U/l]	1,8	±3,27
Troponin I [ng/ml]	0,86	±1,68



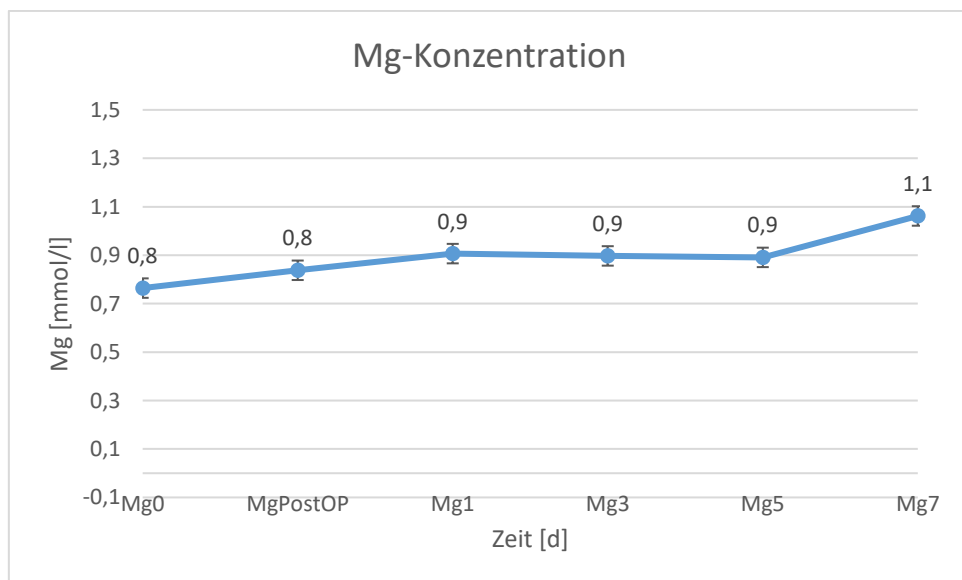
**Abb. 1:** Prä- und postoperativer Verlauf der Natriumwerte bis zum postoperativen siebten Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



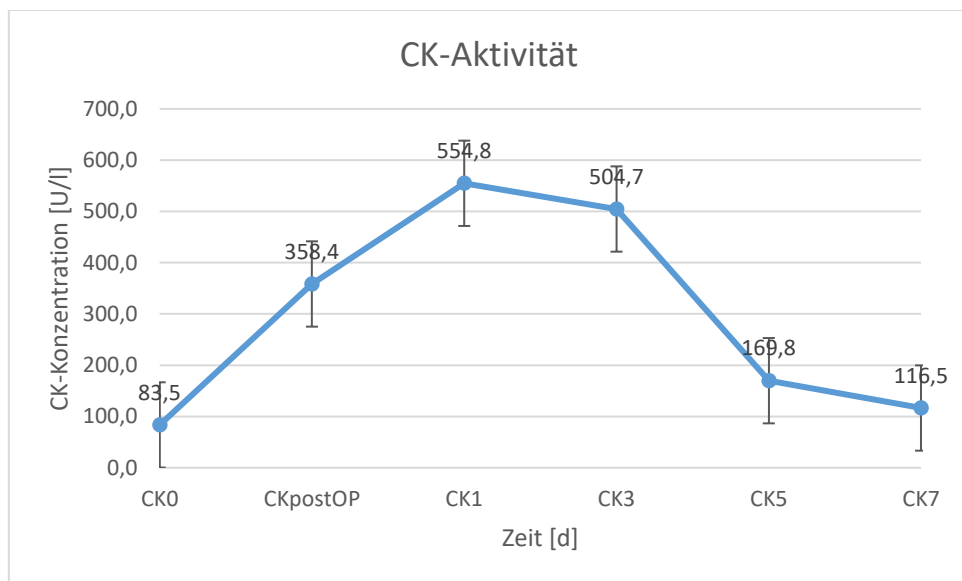
**Abb. 2:** Prä- und postoperativer Verlauf der Kaliumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



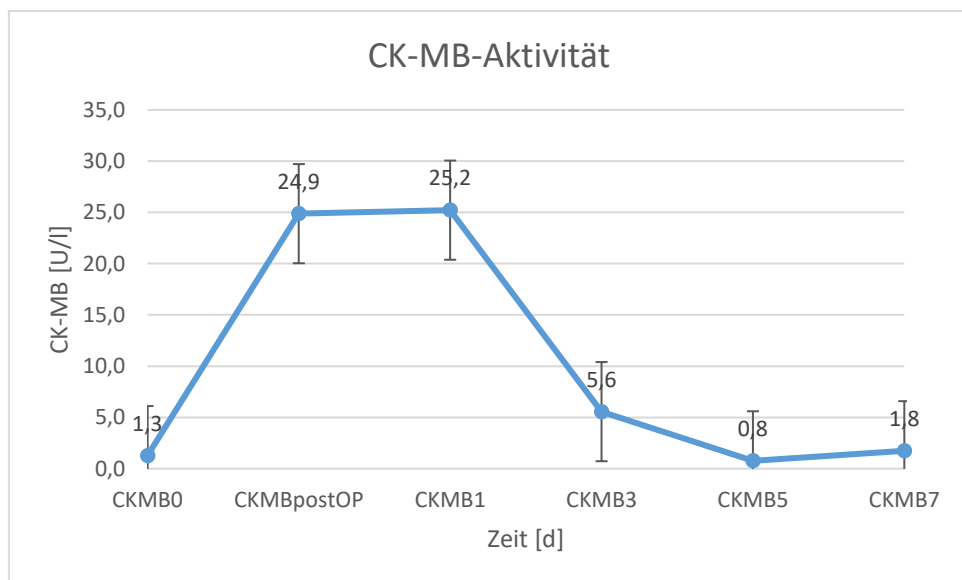
**Abb. 3:** Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Calciumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



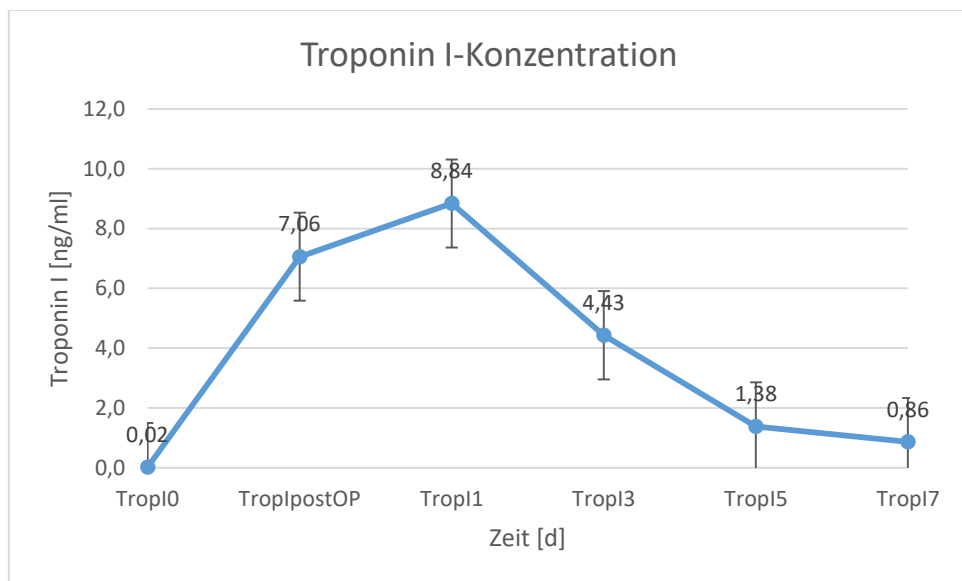
**Abb. 4:** Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Magnesiumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



**Abb. 5:** Prä- und postoperativer Verlauf der CK-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



**Abb. 6:** Prä- und postoperativer Verlauf der CK-MB-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



**Abb. 7:** Prä- und postoperativer Verlauf der Troponin I-Konzentration bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.

#### 4.2.5 Postoperative Komplikationen

Zu postoperativen Komplikationen kam es bei 5 Patienten. Hauptsächlich litten vier Patienten an einem postoperativen Durchgangssyndrom, das mit Psychopharmaka behandelt wurde. Zusätzlich musste einer der Patienten wegen akuter Eigengefährdung am Bett fixiert werden.

Bei einem Patienten traten früh postoperative Agitiertheit und Wortfindungsstörungen auf. Im durchgeführten Schädel-CT konnte bei diesem Patienten kein Anhalt für Hirnblutungen oder Infarkte gefunden werden.

Es kam postoperativ in keinem Fall zu einem Nierenversagen.

Letal verlaufende Komplikationen treten keine auf.

### 4.3 Gruppe B – **Prospektive** Analyse

#### 4.3.1 Demographische und präoperative Daten

Die Gruppe B (prospektive Gruppe) umfasste 25 Patienten, 19 männliche und 6 weibliche.

Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug 68 Jahre mit einer Standardabweichung von 11 Jahren.

Der durchschnittliche BMI lag bei 27 kg/m<sup>2</sup>. Damit war auch diese Gruppe durchschnittlich als übergewichtig anzusehen.

Bei 20 Patienten (80%) wurde die Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenklappenstenose gestellt. Bei 4 Patienten (16%) lag ein kombiniertes Aortenklappenvitium vor und bei einem Patienten (4%) eine reine Insuffizienz der Aortenklappe.

Die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz erfolgte gemäß der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation und die Patienten wurden den klinischen Stadien I bis IV zugeordnet. Kein Patient erfüllt die Kriterien für das Stadium I bzw. IV. Jeweils 10 Patienten werden dem Stadium II und III zugeordnet.

Bei jeweils fünf Patienten konnte weder die NYHA-Klassifikation noch die LVEF ausgewertet werden.

Die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde ebenfalls als wichtiger Prädiktor untersucht. 14 Patienten (70%) wiesen eine erhaltene LVEF von > 50 % auf, 6 Patienten (30%) weisen eine mittelgradig eingeschränkte LVEF (30-50 %) auf. Keiner der Patienten weist eine hochgradig eingeschränkte LVEF von unter 30% auf.



**Tab. 7:** Demographische und präoperative Daten der Gruppe B. Die Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Absolutwerte und in Prozent angegeben

<b>Demographische Daten</b>		
Alter (J) ( $\bar{x} \pm SD$ )	68	11
Geschlecht (m/w) (%)	19/6	76/24
BMI ( $\bar{x} \pm SD$ )	27	5
	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
<b>OP Indikation</b>		
Stenose	20	80
Komb. Vitium	4	16
Insuffizienz	1	4
<b>NYHA-Klassifikation</b>		
I	0	0
II	10	50
III	10	50
IV	0	0
<b>Ejektionsfraktion</b>		
$\geq 50\%$	14	70
$< 50 - 30\%$	6	30
$\leq 30\%$	0	0

#### 4.3.2 Intraoperative Daten – Operatives Vorgehen

Als Prothesenmaterial für den chirurgischen Aortenklappenersatz kamen bei der Mehrzahl der Patienten Bioprothesen zum Einsatz. 24 Patienten (96 %) erhielten eine biologische und ein Patient (4 %) eine mechanische Prothese.

Am häufigsten wurde die Prothesengröße 23 mm eingesetzt (13 Patienten; 52 %). 10 Patienten (40 %) erhielten eine Prothese, die 21 mm maß und bei jeweils einem Patienten (4 %) wurde eine Prothese der Größe 19 mm bzw. 25 mm implantiert.

**Tab. 8:** Intraoperative Daten der Gruppe B – operatives Vorgehen. Die Werte werden als absolute Zahlen und in Prozent angegeben

	Anzahl	%
<b>Prothesenart</b>		
Biologisch	24	96
Mechanisch	1	4
<b>Prothesengröße [mm]</b>		
19	1	4
21	10	40
23	13	52
25	1	4

#### 4.2.3 Intraoperative Daten – Myokardprotektion

Analog zu den Daten der Gruppe A wurden auch in der Gruppe B bei allen Patienten die Ischämiedauer, die Dauer der Kardioplegie, das Kardioplegievolumen, und die Anzahl kardioplegischer Reperfusionen erfasst.

Die durchschnittliche Ischämiezeit betrug 93 Minuten. Es werden durchschnittlich 1660 ml kardioplegische Lösung über 6,3 Minuten appliziert. Bei neun Patienten (36 %) wurde eine kardioplegische Reperfusion mit durchschnittlich 340 ml vorgenommen.

**Tab. 9:** Daten zur Myokardprotektion der Gruppe B. Die Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben

	Mittelwert	SD
<b>Ischämiedauer [min]</b>	93	±18
<b>Kardioplegische Perfusion</b>		
Perfusionsmenge [ml]	1660	±250
Perfusionsdauer [min]	6	±1

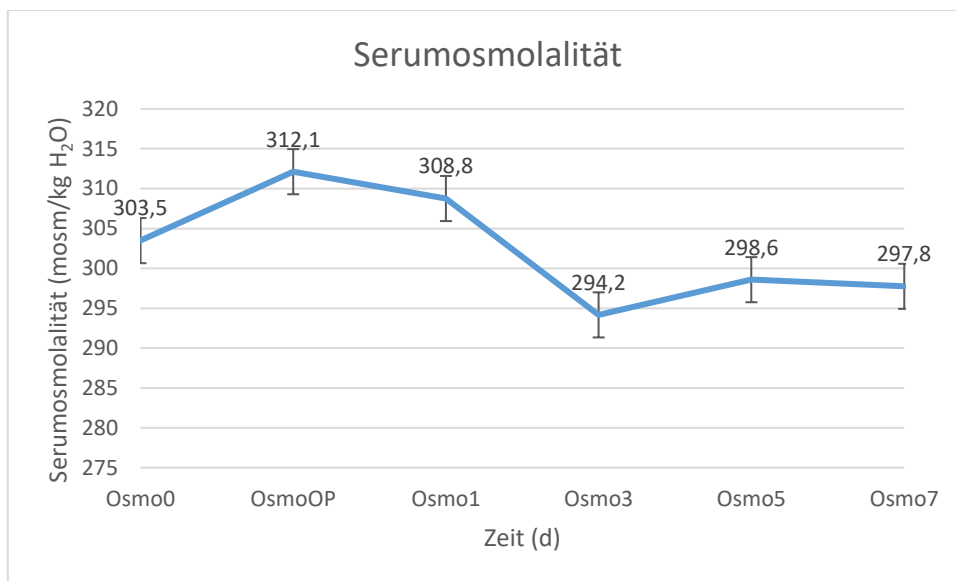
#### 4.3.4 Postoperative Daten

Bei allen Patienten der Gruppe B wurde, soweit vorhanden, die Werte im Blutserum für Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Kreatinkinase (CK), das herzspezifische Isoenzym CK-MB und des Troponin I erfasst. Zusätzlich wurde bei Gruppe B der Wert für die Serumosmolalität bestimmt. Betrachtet wurden jeweils ein Wert vor OP und Werte am Tag der Operation, sowie am ersten, dritten, fünften und siebten Tag nach Operation.

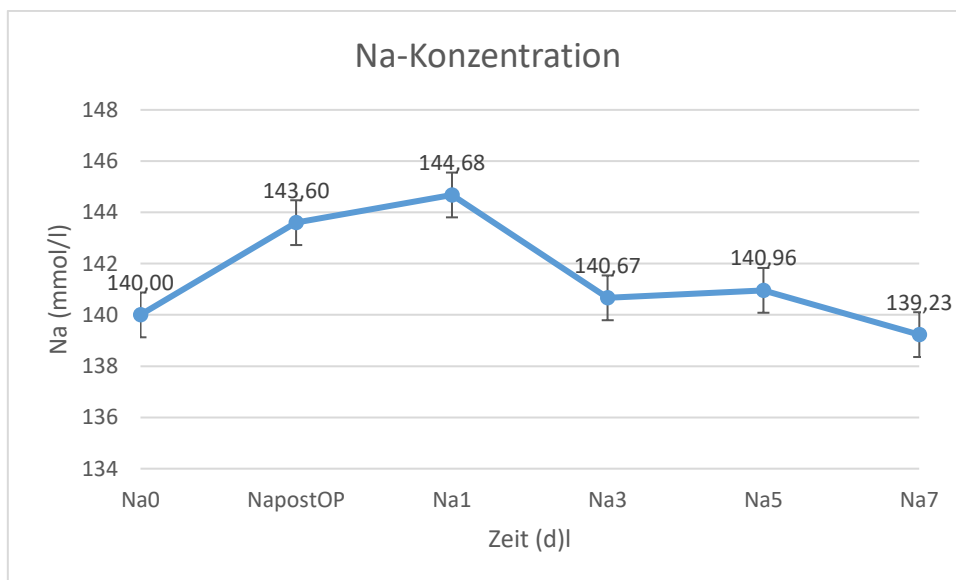
**Tab. 10:** Werte in Gruppe B für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, CK, CK-MB und Troponin I präoperativ, am OP-Tag sowie am ersten dritten, fünften und siebten postoperativen Tag

	Mittelwert	SD
<b>Prä-OP</b>		
Osmolalität [mosm/kg H <sub>2</sub> O]	303,5	±13,6
Natrium [mmol/l]	140	±2,18
Kalium [mmol/l]	4,34	±0,49
Calcium [mmol/l]	2,3	±0,09
Magnesium [mmol/l]	0,74	±0,12
CK [U/l]	85,9	±48,5
CK-MB [U/l]	1,7	±1,02
Troponin I [ng/ml]	0,03	±0,07
<b>OP-Tag</b>		
Osmolalität [mosm/kg H <sub>2</sub> O]	312,1	±10,0
Natrium [mmol/l]	143,6	±2,36
Kalium [mmol/l]	4,73	±0,46
Calcium [mmol/l]	2,1	±0,16
Magnesium [mmol/l]	0,95	±0,13
CK [U/l]	384	±167
CK-MB [U/l]	23,99	±10,4

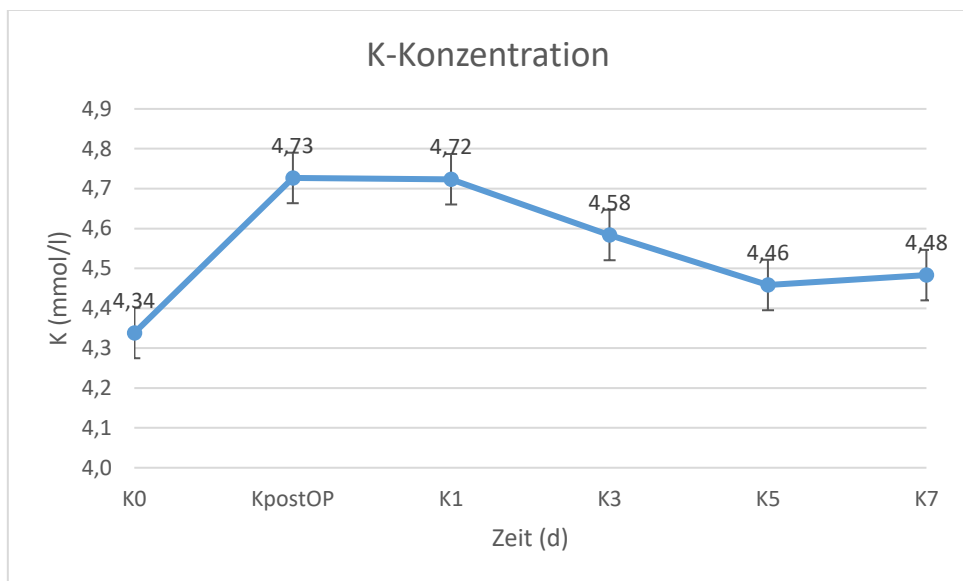
Troponin I [ng/ml]	6,07	±3,95
<b>1. Tag</b>		
Osmolalität [mosm/kg H <sub>2</sub> O]	308,8	±14,9
Natrium [mmol/l]	144,7	±2,23
Kalium [mmol/l]	4,72	±0,38
Calcium [mmol/l]	2,09	±0,09
Magnesium [mmol/l]	0,83	±0,12
CK [U/l]	498,4	±234
CK-MB [U/l]	18,96	±8,77
Troponin I [ng/ml]	7,15	±6,85
<b>3.Tag</b>		
Osmolalität [mosm/kg H <sub>2</sub> O]	294,2	±11,3
Natrium [mmol/l]	140,67	±2,85
Kalium [mmol/l]	4,58	±0,31
Calcium [mmol/l]	2,09	±0,10
Magnesium [mmol/l]	0,74	±0,14
CK [U/l]	214,3	±129,5
CK-MB [U/l]	1,99	±0,85
Troponin I [ng/ml]	1,45	±2,07
<b>5.Tag</b>		
Osmolalität [mosm/kg H <sub>2</sub> O]	298,6	±9,60
Natrium [mmol/l]	141	±2,40
Kalium [mmol/l]	4,46	±0,43
Calcium [mmol/l]	2,13	±0,10
Magnesium [mmol/l]	0,72	±0,12
CK [U/l]	83,45	±50,9
CK-MB [U/l]	1,31	±0,62
Troponin I [ng/ml]	0,71	±1,30
<b>7.Tag</b>		
Osmolalität [mosm/kg H <sub>2</sub> O]	297,8	±5,90
Natrium [mmol/l]	139,2	±1,45
Kalium [mmol/l]	4,48	±0,63
Calcium [mmol/l]	2,16	±0,10
Magnesium [mmol/l]	0,67	±0,11
CK [U/l]	61,83	±37,7
CK-MB [U/l]	1,3	±0,89
Troponin I [ng/ml]	0,18	±0,22



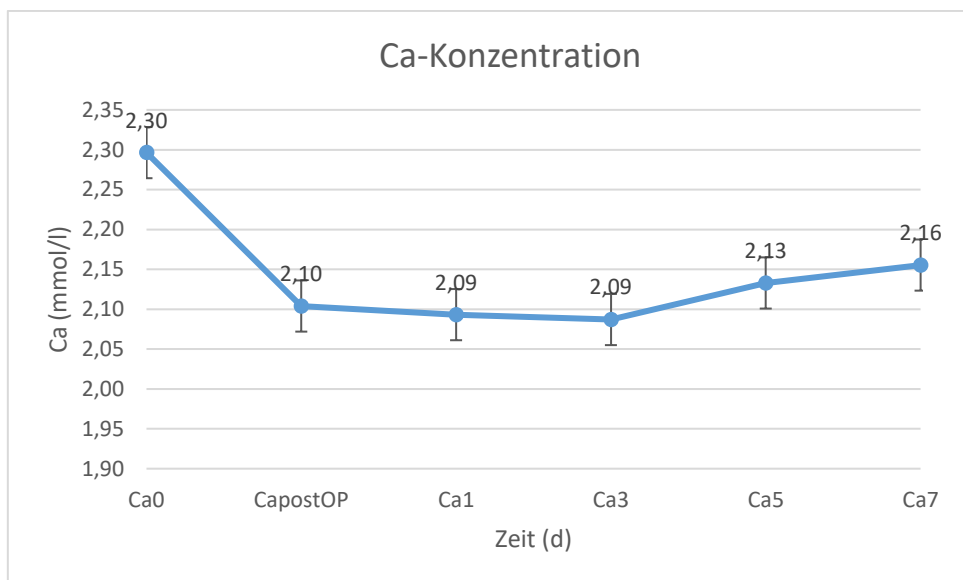
**Abb. 8:** Prä- und postoperativer Verlauf der Osmolalitätswerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



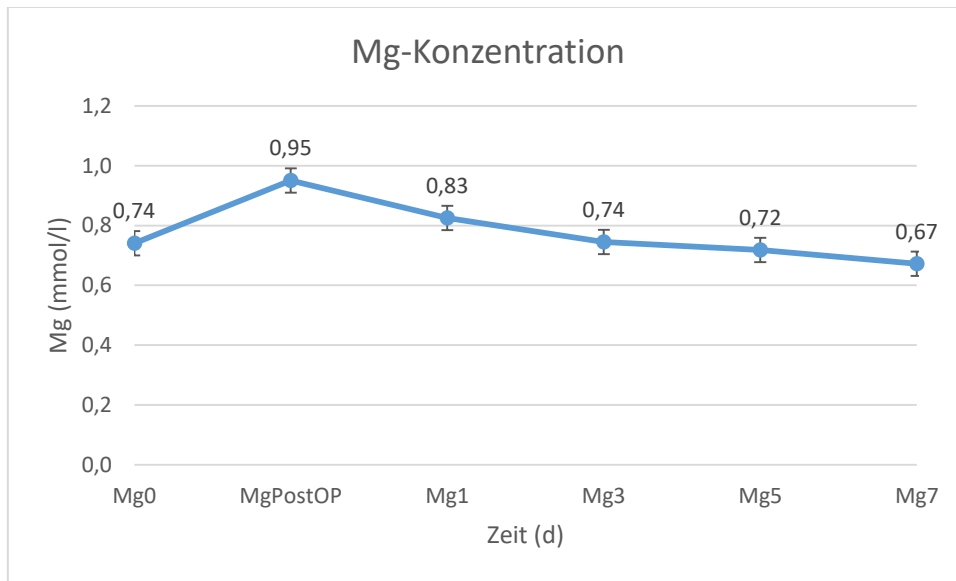
**Abb. 9:** Prä- und postoperativer Verlauf der Natriumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



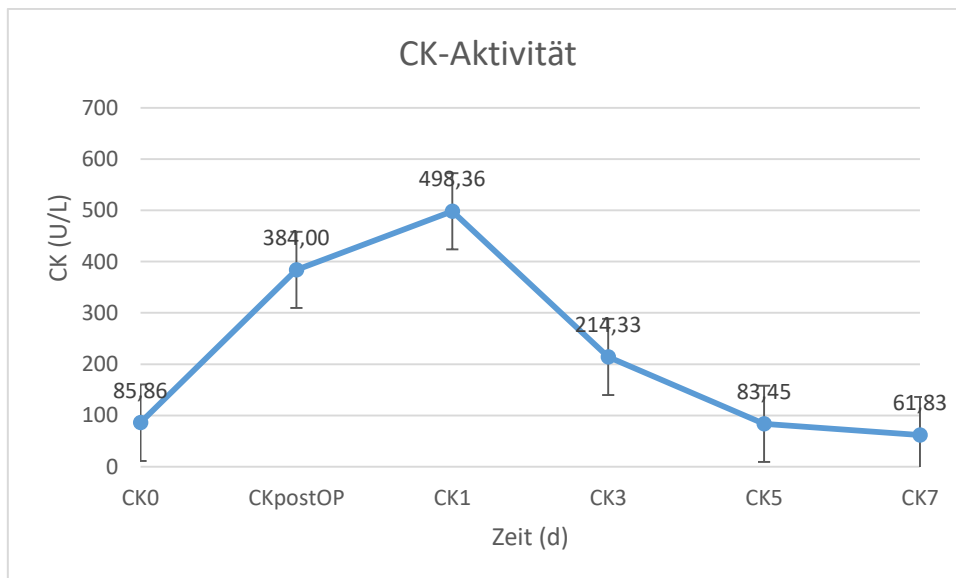
**Abb. 10:** Prä- und postoperativer Verlauf der Kaliumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



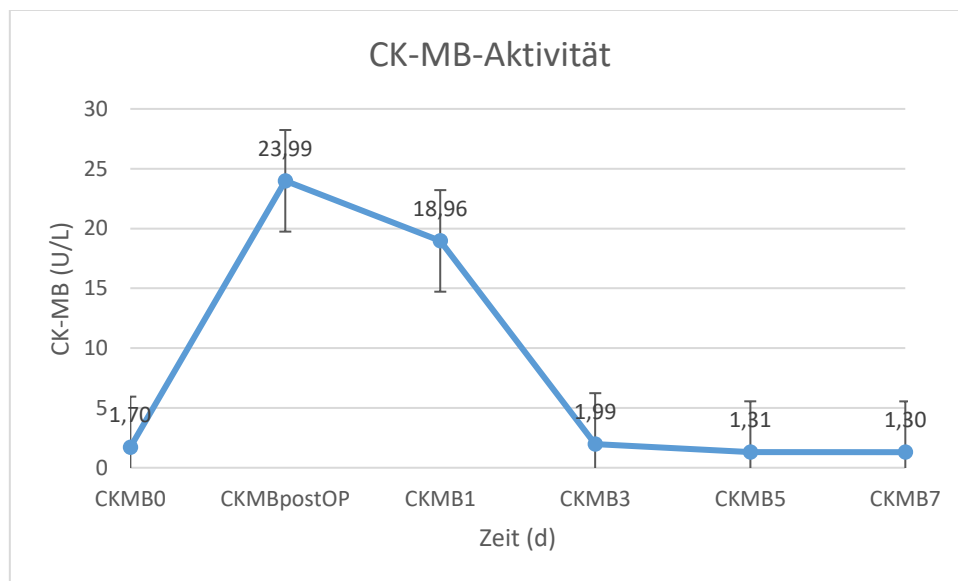
**Abb. 11:** Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Calciumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



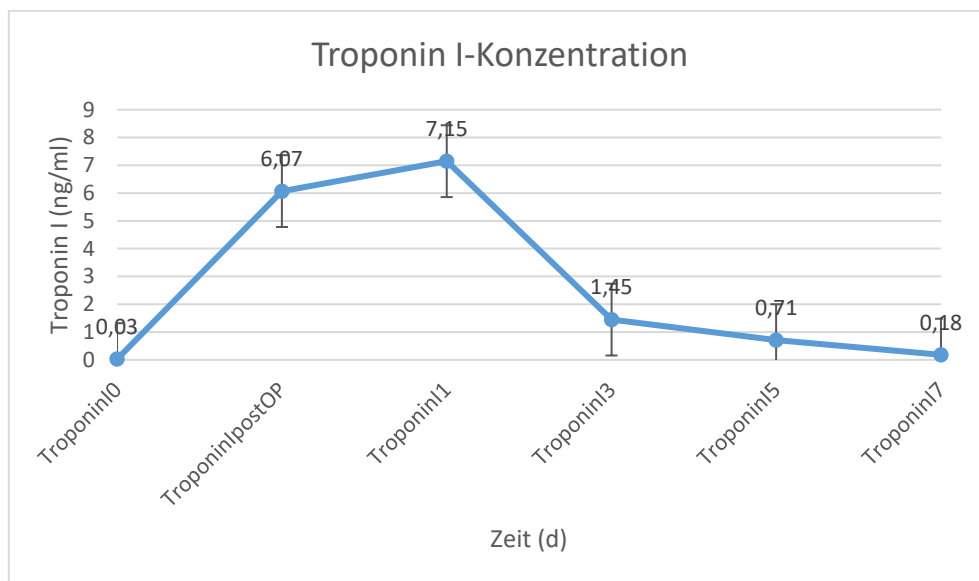
**Abb. 12** Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Magnesiumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



**Abb. 13:** Prä- und postoperativer Verlauf der CK-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



**Abb. 14** Prä- und postoperativer Verlauf der CK-MB-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



**Abb. 15:** Prä- und postoperativer Verlauf der Troponin I-Konzentration bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.



**Tab. 11:** Vergleich der Mittelwerte der präoperativen, der intraoperativen und der postoperativen Daten der Gruppe A und B. BMI = Body Mass Index; CK = Kreatinkinase; CK-MB = Isoenzym der Kreatinkinase

	$\bar{x}$ Gruppe A	$\bar{x}$ Gruppe B	Differenz	T-Test (p=)
<b>Alter [Jahre]</b>	67,3	68,1	0,85	0,72
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,9	27,1	0,26	0,84
<b>Ischämiedauer [min]</b>	82,1	92,8	10,8	0,03
<b>Dauer der Kardioplegiegabe [min]</b>	6,7	6,3	0,42	0,23
<b>Kardioplegievolumen [l]</b>	1,8	1,7	0,16	0,01
<b>Natrium [mmol/l]</b>				
präOP	139,0	140,0	1,0	0,13
OP-Tag	144,8	143,6	1,2	0,09
1. POD	146,2	144,7	1,5	0,03
3. POD	140,6	140,7	0,1	0,96
5. POD	139,7	141,0	1,3	0,10
7. POD	139,7	139,2	0,5	0,80
<b>Kalium [mmol/l]</b>				
präOP	4,23	4,34	0,11	0,38
OP-Tag	4,50	4,73	0,23	0,08
1. POD	4,84	4,72	0,12	0,30
3. POD	4,60	4,58	0,02	0,87
5. POD	4,57	4,46	0,11	0,26
7. POD	4,53	4,48	0,05	0,81
<b>Calcium [mmol/l]</b>				
präOP	2,32	2,30	0,02	0,39
OP-Tag	1,97	2,10	0,13	< 0,01
1. POD	2,05	2,09	0,04	0,07
3. POD	2,08	2,09	0,01	0,93
5. POD	2,14	2,13	0,01	0,87
7. POD	2,07	2,16	0,09	0,11
<b>Magnesium [mmol/l]</b>				
präOP	0,78	0,74	0,04	0,66
OP-Tag	0,85	0,95	0,10	< 0,01
1. POD	0,91	0,83	0,08	0,04

3. POD	0,90	0,74	0,16	< 0,01
5. POD	0,89	0,72	0,17	< 0,01
7. POD	1,06	0,67	0,39	0,13
<b>CK [U/l]</b>				
prä OP	83,5	85,9	2,4	0,86
OP-Tag	358,4	384,0	25,6	0,59
1. POD	554,8	498,4	56,4	0,44
3. POD	504,7	214,3	290,4	< 0,01
5. POD	169,8	83,6	86,2	0,01
7. POD	116,5	61,8	54,7	0,10
<b>CK-MB [U/l]</b>				
präOP	1,27	1,70	0,42	0,14
OP-Tag	24,9	24	0,9	0,84
1. POD	25,2	19	6,2	0,31
3. POD	5,57	1,99	3,58	0,03
5. POD	0,77	1,31	0,54	< 0,01
7. POD	1,75	1,30	0,45	0,65
<b>Troponin I [ng/ml]</b>				
präOP	0,02	0,03	0,01	0,84
OP-Tag	7,06	6,07	0,99	0,48
1. POD	8,84	7,15	1,69	0,46
3. POD	4,43	1,45	2,98	0,07
5. POD	1,38	0,71	0,67	0,22
7. POD	0,86	0,18	0,68	0,14

#### 4.3.5 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten in der Gruppe B bei zwei Patienten auf. Ein Patient litt aufgrund eines Benzodiazepamentzugs unter einem sogenannten „Durchgangssyndrom“ und bei dem zweiten Patienten trat ein nicht näher spezifiziertes Delir postoperativ auf. Es kam postoperativ zu keinem Nierenversagen.

Letale Komplikationen ereignen sich in Gruppe B nicht.

## 5. Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert. Es erfolgt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der beiden Patientengruppen A (retrospektiv) und B (prospektiv). Es ist eindeutig, dass die Gruppengrößen unterschiedlich sind. Es war ursprünglich nur geplant eine prospektive Gruppe zu untersuchen. Um die Aussage der prospektiven Gruppe noch weiter zu erhärten, wurden retrospektive Daten erhoben, obwohl der Umfang der prospektiven Gruppe weitaus größer war als in der spezifischen Literatur veröffentlicht wird. Es ist hervor zu heben, dass – mit Ausnahme der Osmolalität – die nur in der prospektiven Gruppe erfasst wurde, eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse in beiden Gruppen vorliegt. Die spezifischen intraoperativen Daten, wie zum Beispiel Ischämiedauer und Kardioplegievolumen sind in den beiden Gruppen unterschiedlich, was aber keinen Einfluss auf die Natriumkonzentrationen ausübt. Die applizierte kardioplegische Lösung – HTK-Lösung – wird als Ursache für postoperative Hyponatriämien in der Literatur diskutiert.

Da diese Übereinstimmung vorliegt werden die Daten beider Gruppen als einheitliches Ganzes bei der Gegenüberstellung mit der Fachliteratur diskutiert.

Zuerst wird auf die Besonderheiten der vorliegenden Studie und auf Kritikpunkte eingegangen. Danach folgt ein Ausblick auf zukünftige Forschung auf dem Gebiet der Myokardprotektion.

Zum Ende werden die wichtigsten Ergebnisse der vorgelegten Studie zusammengefasst.

### 5.1 Über die vorliegende Studie

Nur wenige Studien beschäftigen sich bislang thematisch mit dem Einfluss der natriumarmen Bretschneider-Kardioplegie auf den Natriumhaushalt.

Die vorliegende Studie zeichnet sich dadurch aus, dass sowohl eine retrospektive Datenanalyse als auch eine prospektive Studienkohorte mit einer größeren Anzahl

erwachsener Patienten untersucht wurde. Bei letzterer wurde nicht nur die Natriumkonzentration im Serum, sondern auch die Osmolalität gemessen.

Bezüglich der Indikation zum offenen chirurgischen Aortenklappenersatz wurde keine Selektion getroffen. Auch wurden Patienten unabhängig von Alter, linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Vorerkrankungen, mit Ausnahme von dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen, in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine repräsentative Stichprobe.

## 5.2 Gegenüberstellung der Kollektive A und B

Im Folgenden werden die Kollektive A (retrospektive Gruppe) und Kollektiv B (prospektive Gruppe) bezüglich der prä- und intraoperativen Daten sowie des Verlaufs der Werte für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, CK, CK-MB und Troponin I miteinander verglichen. Es wird festgestellt, inwieweit sich die Ergebnisse der Gruppen ähneln bzw. unterscheiden.

Durch den T-Test wird das mittlere Alter der beiden Gruppen miteinander verglichen. Die zweiseitige Signifikanz ergibt  $p=0,72$ . Damit unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Patienten in Gruppe B sind im Schnitt nur 10 Monate älter als die Patienten der Gruppe A.

Auch der BMI der beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant voneinander ( $p=0,84$ ).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind beide Gruppen sehr homogen. In Gruppe A sind 71 % der Patienten männlichen und 29 % weiblichen Geschlechts. Gruppe B setzt sich zu 76 % aus Männern und 24 % aus Frauen zusammen.

Somit sind die beiden Gruppen sehr gut miteinander vergleichbar, da sie sich in den durchschnittlichen demographischen Daten nur unwesentlich voneinander unterscheiden.

Bei der Betrachtung der operativen Daten fällt beim Vergleich der mittleren Ischämiezeiten der beiden Kollektive ein signifikanter Unterschied ( $p=0,03$ ) auf. Die Ischämiedauer in Gruppe B ist im Mittel 10,7 Minuten länger als in Gruppe A.

Zudem unterscheiden sich beide Gruppen hinsichtlich des applizierten Kardioplegievolumens signifikant voneinander ( $p=0,01$ ). In der Gruppe A werden die Herzen mit durchschnittlich 160 ml kalter Bretschneider-Kardioplegielösung mehr als in Gruppe B perfundiert, allerdings bei vergleichbarer Applikationsdauer ( $p=0,23$ ).

Mit Blick auf die durchschnittliche Natrium-Konzentration im postoperativen Verlauf zeigt sich nur an einem Tag ein signifikanter Unterschied zwischen der retrospektiven und prospektiven Gruppe. So lässt sich am 1. postoperativen Tag mittels T-Test ein signifikanter Unterschied nachweisen. In dieser Messreihe zeigt sich für Gruppe A eine Natriumkonzentration, die im Mittel um 1,5 mmol/l höher ist als beim Vergleichskollektiv. Zu allen anderen Messzeitpunkten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Auch die Kaliumkonzentration unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Die größte Abweichung von 0,23 mmol/l tritt am OP-Tag auf und zeigt im T-Test ein Signifikanzniveau von  $p=0,08$ .

Betrachtet man die durchschnittlichen Calciumwerte im Verlauf beider Gruppen ist nur am OP-Tag ein signifikanter Unterschied von 0,13 mmol/l mit einem Signifikanzniveau im T-Test von  $p=0,004$  festzustellen. An den restlichen Tagen besteht hier kein signifikanter Unterschied.

Beim Verlauf der Magnesiumwerte treten größere und signifikante Unterschiede im Vergleich der Mittelwerte auf. Am Aufnahmetag unterscheiden sich die gemessenen Magnesiumkonzentrationen noch nicht voneinander ( $p=0,66$ ). Dagegen unterscheiden sich die Mittelwerte am OP-Tag um 0,1 mmol/l ( $p=0,004$ ). Auch am 1., 3. und 5. Tag nach der OP weichen die Mittelwerte signifikant voneinander ab. Am 7. Postoperativen Tag sind die Unterschiede der durchschnittlichen Werte beider Gruppen nicht signifikant. Die Magnesiumkonzentrationen im Serum wurden allerdings nicht bei allen Patienten der Gruppe A erhoben. Dies kann die teils deutlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen erklären, da es zu einer Verzerrung in der Stichprobengröße kam.

Beide Gruppen sind hinsichtlich der durchschnittlichen Werte der Elektrolyte gut miteinander vergleichbar. Signifikante Unterschiede zwischen der retrospektiven und der prospektiven Gruppe treten nur vereinzelt auf und sind zum Teil durch fehlende Werte in der retrospektiven Gruppe mit zu erklären. Bei dem Hauptaugenmerk der Studie, dem Vergleich der durchschnittlichen Natriumkonzentration, ergibt sich nur am ersten Tag nach der OP ein signifikanter Unterschied.

Betrachtet man die durchschnittlichen Serumkonzentrationen des Natriums, so zeigt sich am ersten Tag nach OP in der retrospektiven Gruppe mit 146 mmol/l eine leichte Hybernatriämie. Die Durchschnittswerte in der prospektiven Gruppe bewegen sich alle im Normalbereich von 135-145 mmol/l. Diese leicht erhöhten Natriumkonzentrationen im Blut am ersten postoperativen Tag können auf die Applikation von durchschnittlich 280 ml (Gruppe A) bzw. 250 ml (Gruppe B) 5,85 % NaCl-Lösung durch die Kardiotechniker zurückgeführt werden.

In der prospektiven Gruppe lässt sich zu keinem Messzeitpunkt eine Hypoosmolalität nachweisen. Präoperativ ist mit durchschnittlich 304 mosm/kg H<sub>2</sub>O eine leichte Hyperosmolalität festzustellen. Am OP-Tag steigt der Wert auf 312 mosm/kg H<sub>2</sub>O an, um ab dem Tag nach der OP kontinuierlich auf Normalwerte <300 mosm/kg H<sub>2</sub>O zu sinken. Die Komplikation wie Krämpfe, Übelkeit und Verwirrtheit, die bei einer hypoosmolaren Hyponatriämie beschrieben werden, wurden nie beobachtet!

Die CK-Werte am Aufnahmetag unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Unterschiede der mittleren Werte am 3. und 5. postoperativen Tag zeigt ein Signifikanzniveau von  $p=0,001$  bzw.  $p=0,01$ , wobei die Werte der Gruppe A über den Werten der Gruppe B liegen. Zu allen anderen erfassten Messzeitpunkten ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Ähnliches gilt für die Messreihe der CK-MB-Werte. Auch hier zeigen sich am 3. und 5. postoperativen Tag signifikante Unterschiede von  $p=0,03$  bzw.  $p=0,003$ . Diese signifikanten Unterschiede korrelieren mit den oben aufgeführten Abweichungen der Kreatinkinase am 3. und 5. postoperativen Tag

Im Vergleich des Verlaufs der Durchschnittswerte der Troponin I-Konzentrationen zeigten sich zwischen beiden Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede.

Durch die übereinstimmend sinkenden Werte der Herzenzyme (Troponin I, CKMB) im Blut über den Beobachtungszeitraum zeigt sich in beiden Gruppen die hohe Effizienz der Bretschneider-Kardioplegie.

### 5.3 Diskussion verschiedener Verfahren der Myokardprotektion

In vielen herzchirurgischen Zentren wird die warme Blutkardioplegie der kalten, kristallinen Kardioplegie vorgezogen. So sei bei der Blutkardioplegie das sogenannte „Low-Output Syndrom“ seltener zu finden, auch der CK-MB-Anstieg postoperativ sei geringer als bei der Verwendung kristalliner Lösungen. Letalität und die Rate an postoperativen Infarkten unterscheidet sich dagegen nicht signifikant zwischen beiden Verfahren (Guru et al., 2006).

Allerdings beziehen sich die meisten vergleichenden Studien zwischen Blutkardioplegie und kristallinen Kardioplegien auf die koronare Bypasschirurgie. Nur eine kleinere Zahl der Protektionsstudien nimmt Bezug auf Kombinationseingriffe und noch weniger Studien konzentrieren sich auf den reinen Klappenersatz.

Die Myokardprotektion unterliegt bei unterschiedlichen Pathologien verschiedenen Anforderungen. In einer vergleichenden, randomisierten Studie von *Ovrum et al.* mit 345 Patienten, die einen Aortenklappenersatz mit bzw. ohne CABG erhalten haben, zeigt sich im Outcome zwischen Blut- und kristalliner Kardioplegie kein signifikanter Unterschied (Ovrum et al., 2010).

In einer Studie mit über 7000 Patienten, die einen reinen Aortenklappenersatz erhalten, können *Hoyer et al.* keinen Vorteil der Blutkardioplegie gegenüber der Bretschneider-Kardioplegie feststellen. Sie beschreiben die HTK-Lösung vor allem als geeignetes Verfahren für Operationen mit langer Aortenklemmzeit (Hoyer et al., 2015).

Die warme bzw. kalte Blutkardioplegie zeigt sich des Weiteren auch fehleranfälliger in der Anwendungstechnik. In Tierversuchen kann gezeigt werden, dass eine

Unterbrechung während der Applikation der Blutkardioplegie und eine zu warme Temperatur zu einer ausgeprägten Azidose und damit stärkeren permanenten Zellschädigung führen kann (Matsuura et al., 1993).

In einer neueren Studie wird die HTK-Lösung nach Bretschneider als vorteilhaft in Hinsicht auf die Langzeitischämietoleranz des Herzens beschrieben. Nachteilig wird ein erhöhter Bedarf an frozen-fresh-plasma angeführt (Mohamed et al., 2015).

*Wandschneider et al.* beschreiben in einer Studie den geringeren Bedarf von inotropen Medikamenten sowohl während der Operation als auch im postoperativen Verlauf und eine geringere Infarktrate bei der Anwendung von Blutkardioplegie gegenüber dem Gebrauch der kristallinen St. Thomas Lösung (Wandschneider et al., 1994).

Die Resultate von *Wandschneider et al.* können aber nicht unkritisch auf die HTK-Lösung nach Bretschneider übertragen werden. Im direkten Vergleich kristalliner Lösungen zeigt sich die Bretschneiderlösung der St. Thomas- und der National Institutes of Health-Lösung in allen Bereichen der postoperativen hämodynamischen Erholung des Herzens überlegen (Kober, et al., 1998).

*Shanewise et al.* können in ihrer Studie darüber hinaus keinen Vorteil der Blutkardioplegie gegenüber oxygenierter kristalloider Kardioplegielösung feststellen (Shanewise et al., 1998).

Bei der Verwendung der HTK-Lösung zeigt sich im Vergleich zur Verwendung von Blutkardioplegie bei Kindern in einer Metaanalyse mit insgesamt 323 Patienten ein scheinbarer Vorteil der Blutkardioplegie im Hinblick auf den Metabolismus. Der Laktatspiegel der Patienten fiel während der Blutkardioplegie signifikant geringer aus. Der bessere myokardiale Metabolismus während der Blutkardioplegie schlug sich allerdings nicht in einem besseren klinischen Outcome oder einem besseren Erhalt der Myokardzellstruktur nieder (Fang et al., 2015).

Auch beim operativen Ersatz von Mitralklappen kommt die HTK-Lösung nach Bretschneider mit guten klinischen Ergebnissen zur Anwendung. In einer Studie von *Braathen et al.* werden 80 Patienten randomisiert der Blutkardioplegie bzw. der Bretschneider-Kardioplegie (einmalige Applikation) zugeteilt. Es erfolgt ein



elektiver Ersatz der Mitralklappe mit und ohne Ablation von Leitungsbahnen. Die Studie findet keine Unterschiede im postoperativen Verlauf hinsichtlich postoperativer Myokardinfarkte, Einsatz inotroper Medikation und der 30-Tage-Letalität (Braathen et al., 2011).

*Sakata et al.*, beschreiben eine Überlegenheit der HTK-Lösung gegenüber der Blutkardioplegie beim Mitralklappenersatz, da die Herzen bei mehr Patienten nach dem Öffnen der Aortenklammer spontan in den Sinusrhythmus konvertieren und weniger Patienten postoperativ einen temporären Schrittmacher benötigen (Sakata et al., 1998).

Der minimalinvasive Ersatz von Herzklappen wird bei einer immer älter werdenden und damit auch multimorbiden Bevölkerung an Bedeutung gewinnen. Zur schonenden chirurgischen Versorgung sind kürzere OP-Zeiten und das Vermeiden einer Sternotomie mit daraus eventuell resultierenden Komplikationen unerlässlich. Für diese minimalinvasiven Mitralklappenersatzoperationen hat sich die einmalige Gabe der HTK-Lösung bewährt. Sie macht kardioplegische Reperfusionen überflüssig und beeinträchtigt dadurch auch nicht den Arbeitsrhythmus des Operateurs und bietet darüber hinaus eine ausgezeichnete Myokardprotektion mit sehr guten Ergebnissen im intra- und postoperativen Verlauf der Patienten (Misfeld et al., 2012; Matzelle et al., 2014).

In einer großen Studie mit über 1400 Patienten, die einer Bypass-Operation unterzogen wurden, konnten *Ovrum et al.* 2004 keine Vorteile der Blutkardioplegie gegenüber kristallinen Lösungen feststellen. Auch Hochrisikopatienten profitierten nicht von der Blutkardioplegie. Untersucht wurden Letalität, postoperative Rate an Blutungen, die perioperative Myokardinfarktrate, der Bedarf an inotrop wirkenden Medikamenten, Spontankonversion in einen stabilen Sinusrhythmus zum Ende der Operation sowie Schädigungen an Organen wie Niere und ZNS. Die Autoren stellen fest, dass die höheren Kosten der Blutkardioplegie und die oben genannte Unsicherheit in der Anwendung bei Nutzung von kristallinen Lösungen vermieden werden können. Diese Beobachtung wird von einer Studie von *Pena et al.* gestützt, die bei Hochrisiko-CABG-Eingriffen bei akutem Koronarsyndrom keine

Unterschiede im Outcome zwischen den Kardioplegieformen feststellen konnten (Ovrum et al., 2004; Pena et al., 2013).

Neben den oben genannten beiden Verfahren, die für den Großteil der durchgeführten Myokardprotektionen zum Einsatz kommen, gibt es noch andere Verfahren.

Eine aktuelle Doppelblindstudie von *Rogers et al.* untersucht die Zugabe von Propofol zu warmer bzw. kalter Blutkardioplegie bei geplanten CABG und Aortenklappenersatzoperationen und kommt zu dem Schluss, dass Patienten vom Propofolzusatz profitieren. So ist der Troponin I-Anstieg in der Placebogruppe 15 % höher als in der Verumgruppe (Rogers et al., 2015). Diese Ergebnisse bedürfen weiterer klinischer Erprobung und es muss sich zeigen, ob der Zusatz von Propofol zur Blutkardioplegie einen breiteren klinischen Einsatz finden wird.

Auch die Bretschneider-Kardioplegie soll weiter entwickelt werden. In Tierexperimenten (Ratten) kann durch Zugabe des NO-Donors S-NO-HSA zur HTK-Lösung eine Verbesserung der Ausbeute von energiereichen Phosphaten und ein besserer Erhalt der Ultrastruktur von Herzmuskelzellen erzielt werden. Den Ratten war zuvor ein Myokardinfarkt zugeführt worden (Trescher et al., 2015).

Die beschriebenen Vorteile der Blutkardioplegie beziehen sich auf die CABG-Operation und sind in keiner Weise unkritisch auf die Aortenklappenersatzoperation zu übertragen. Wie oben gezeigt bietet die kristalline Kardioplegie, vor allem die HTK-Kardioplegie nach Bretschneider, für diese Operationen eine große Sicherheit. Die Ergebnisse der Myokardprotektion intra- und postoperativ stehen nicht hinter denen der Blutkardioplegie zurück.

Die Fehleranfälligkeit und die erhöhten Kosten der Blutkardioplegie scheinen den in manchen klinischen Studien beschriebenen Vorteil aufzuwiegen.

Die „richtige“ Art der Myokardprotektion wird weiterhin ein Feld von großem Interesse und andauernden Diskussionen sein, da sich kein klarer Vorteil einer Lösung gegenüber der anderen zeigen lässt.

In wie weit sich etablierte Methoden der Kardioplegie durch Verfeinerung ihrer Zusammenstellung und Zugabe von Medikamenten weiterentwickeln und verbessern lassen muss sich zeigen.

Für die immer weiter an Bedeutung gewinnenden minimalinvasiven Verfahren zum Aortenklappen- bzw. Mitralklappenersatz zeigt sich die HTK-Lösung nach Bretschneider als verlässliches Verfahren.

#### 5.4 Vergleich der Kollektive mit der Fachliteratur

Im nun folgenden Kapitel werden die Ergebnisse unserer Na-Studie mit denen anderer Studien verglichen. Im Hinblick auf die angewandte kardioplegische Methode gibt es eine Vielzahl an durchgeführten Studien, die teils zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Wie bereits vorangehend beschrieben umfasst die Mehrheit der Studien, die unterschiedliche Myokardprotektionsverfahren vergleichen, CABG-Eingriffe. Im folgenden Kapitel wird verstärkt auf Studien Bezug genommen, die verschiedene Strategien zur Myokardprotektion bei reinem Aortenklappenersatz vergleichen.

Des Weiteren wird auf die Kernfrage nach der hypotonen Hyponatriämie unter Anwendung der HTK-Lösung nach Bretschneider untersucht. Diesbezüglich finden sich in der Weltliteratur nur sehr vereinzelt Studien, auf die nun detailliert eingegangen wird.

##### 5.4.1 Präoperative Daten

Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt in Kollektiv A (retrospektiv) bei 67,3 Jahren und im Kollektiv B (prospektiv) bei 68 Jahren. Dies deckt sich mit dem in der Literatur angegebenen Daten, die einen Altersdurchschnitt zwischen 51 und 83,6 Jahren angeben (Ovrum et al., 2004; Melby et al., 2007; Stassano et al., 2009; Lund et al., 1999). In einer Studie von *Melby et al.* wird ausschließlich das Outcome

von Patienten im achten Lebensjahrzehnt (und älter) nach Aortenklappenersatz untersucht.

Als präoperative Risikofaktoren werden das weibliche Geschlecht, Nierenversagen, fortgeschrittenes Herzversagen (nach NYHA-Kriterien), bestehende Gefäßerkrankungen, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 30 % und Herzrhythmusstörungen aufgeführt (Flameng et al., 1996; Kvidal et al., 2000; Dewey et al., 2008; Duncan et al., 2006; Brown et al., 2009).

In der oben genannten Studie von *Melby et al.* kann gezeigt werden, dass auch Patienten in deutlich fortgeschrittenem Alter unabhängig von ihrer NYHA-Klasse von einem Aortenklappenersatz profitieren. Eine Bypassoperation, wenn nötig, sollte zeitgleich erfolgen, um die Langzeitergebnisse zu verbessern (Melby et al., 2007).

*Flameng et al.* führen in ihrer Studie als unabhängiger Risikofaktor das weibliche Geschlecht auf, welches in der Studie mit 35 % der Probanden vertreten ist. Bei unserer vorliegenden Studie liegt der Frauenanteil in der Gruppe A bei 29 % und in der Gruppe B bei 24 %. Somit ist der Anteil an weiblichen Patienten in unserer Studie im Vergleich zur Literatur geringer (Flameng et al., 1996).

In der Studie von *Brown et al.* werden die BMI-Werte der Patienten grob in  $< 30 \text{ kg/m}^2$  und  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  unterteilt. Der Mittelwert des BMI liegt in unserer Studie in der Gruppe A bei  $26,9 \text{ kg/m}^2$ , bei den 10 auswertbaren Patienten (26 %) über  $30 \text{ kg/m}^2$ . In Gruppe B wiesen 7 Patienten einen BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$  auf, bei einem durchschnittlichen BMI von  $27 \text{ kg/m}^2$ . Bei *Brown et al.* liegt bei 33,96 % der Patienten ein BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$  vor. Somit sind beide Kollektive der vorliegenden Studie im Durchschnitt schlanker als das Kollektiv in der oben genannten Studie (Brown et al., 2009).

Bezüglich der Einordnung der präoperativen Herzfunktion gelten die NYHA-Klassen III und IV sowie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 30 % als Risikofaktoren (Brown et al., 2009; Flameng et al., 1996).

Im Kollektiv A der Studie wird die Mehrzahl der Patienten (75 %) der NYHA III Klasse zugeordnet, wobei allerdings in 96 % der Fälle eine EF über 30 % vorliegt.

Lediglich ein Patient hat eine EF von unter 30 %. In der Studie von *Brown et al.* fallen demgegenüber etwa 42 % der Patienten in die NYHA-Klasse III und 13 % in die NYHA-Klasse IV. 92 % der Patienten bei *Brown et al.* weisen eine EF über 30 % auf und 5 % eine EF unter 30 %. Das retrospektive Kollektiv A unterliegt bezüglich der präoperativen Herzfunktion nach NYHA-Klassifikation einem erhöhten OP-Risiko als das Kollektiv bei *Brown et al.* Hinsichtlich der präoperativen EF ähneln sich die beiden Kollektive (Brown et al., 2009).

In Kollektiv B wird die präoperative Herzfunktion bei jeweils 50 % der Patienten in NYHA-Klasse II und III eingeteilt und alle Patienten weisen eine EF von über 30 % auf. Das prospektive Kollektiv B weist ein geringeres präoperatives Risiko auf als sämtliche Vergleichskollektive (Brown et al., 2009).

Trotz des erhöhten Risikos und der erhöhten postoperativen Letalität profitieren Patienten mit einer niedrigen EF und einer ausgeprägten Regurgitation von einem operativen Aortenklappenersatz. Postoperativ kann echokardiographisch eine Erholung der EF nachgewiesen werden und die Patienten zeigen oftmals ein ereignisfreies Überleben (Chaliki et al., 2002).

Auch asymptomatische Patienten mit einer Aortenklappenstenose profitieren vom operativen Klappenersatz und sollten diesem zugeführt werden (Pai et al., 2006). Der OP-Zeitpunkt für dieses Patientenkollektiv ist noch Gegenstand aktueller Diskussionen. So empfehlen die Leitlinien bei körperlich inaktiven Patienten mit erhöhtem OP-Risiko, welche auch unter Belastung keine Symptome zeigen, ein abwartendes Verhalten und Neuevaluation nach sechs Monaten.

Zusammenfassend zeigt sich in einem unserer Kollektive ein schlechteres Risikoprofil nach den Kriterien von *Flameng* und *Brown* und in einem ein etwas besseres Risikoprofil. Betrachtet man beide Kollektive A und B so lässt sich ein Risikoprofil ähnlich dem in der Weltliteratur beschrieben abbilden, mit der Einschränkung, dass in unseren Kollektiven der Frauenanteil geringer als in den oben angeführten Studien ist.

In einer Studie von *Odell et al.* wird darauf hingewiesen, dass ein Klappenersatz bei vorangegangenem CABG-Eingriff mit einer höheren Letalität beim Zweiteingriff

assoziiert ist. Daher sollte der Klappenersatz als Kombinationseingriff, bei gegebener Indikation, zusätzlich zum CABG erfolgen. In unserer Studie werden bewusst keine Kombinationseingriffe einbezogen. Die erhöhte Letalität bei einem zweizeitigen Vorgehen sollte allerdings berücksichtigt werden und die Kriterien für den Aortenklappenersatz bei Patienten, die einen CABG benötigen, weiter gefasst werden (Odell et al., 1996).

#### 5.4.2 Intraoperatives Vorgehen – Operatives Verfahren

Im Kollektiv A werden 31 (82 %) biologische Prothesen und 7 (18 %) mechanische Prothesen implantiert. Hinsichtlich der Prothesengröße wählt man bei einer Patientin (3 %) eine Prothese des Durchmessers 19 mm, 16 Prothesen (42 %) mit 21 mm, 15 (39 %) mit 23 mm und sechs (16 %) mit 25 mm Durchmesser.

Im Kollektiv B werden 24 (96 %) biologische und nur eine (4 %) mechanische Prothesen implantiert. Eine Patientin (4 %) erhält eine Prothese mit 19 mm Durchmesser, zehn (40 %) mit 21 mm, 13 Patienten (52 %) bekommen eine Prothese mit 23 mm Durchmesser implantiert und ein Patient (4 %) erhält ein Implantat mit 25 mm Durchmesser.

In der Studie von *Brown et al.*, die Patientendaten von 1997 bis 2006 umfasst, werden 32 % mechanische und 64 % biologische Prothesen implantiert. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Studien (Brown et al., 2009).

In der Literatur werden ähnliche Letalitätsraten für Patienten nach mechanischem und biologischem Aortenklappenersatz beschrieben. Bioprothesen zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Reoperationen und ein erhöhtes Risiko für Endokarditis, während bei mechanischen Prothesen das Risiko für thrombembolische Ereignisse und Blutungen erhöht ist (Brennan et al., 2013; van Geldorp et al., 2009; Stassano et al., 2009).

Mechanische Prothesen sollten für Patienten unter 65 Jahren und einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahre verwendet werden. Bioprothesen sollten bevorzugt bei Patienten über 65 Jahren oder Patienten, die das sechzigste

Lebensjahr vollendet haben und an Nieren-, Lungen- und Koronarerkrankungen leiden oder eine EF geringer als 40 % aufweisen, implantiert werden (Peterseim et al., 1999).

Bezüglich der Prothesengröße gibt es in der Weltliteratur Beschreibungen für eine Erhöhung der 30-Tage-Mortalität bei zu klein gewählten biologischen Implantaten, wobei diese gravierenden Fehlimplantationen, sogenannte funktionelle Aortenklappenstenosen, seltene Ereignisse darstellen (Blackstone et al., 2003; Hanayama et al., 2002).

Die Gefahr für zu kleine Bioprothesen besteht in unserem Kollektiv nicht. Wie oben beschrieben erhält die Mehrzahl der Patienten Prothesen der Größe 21 mm und 23 mm. Eine Prothese mit 19 mm wird jeweils nur bei einer Patientin implantiert. Auf Grund des geringen Frauenanteils in unserer Studie müssen auch nur vereinzelt kleine Prothesen implantiert werden.

#### 5.4.3 Intraoperatives Vorgehen – Die Myokardprotektion

In Gruppe A beträgt das durchschnittliche Volumen der verabreichten Bretschneiderkardioplegie 1800 ml und wird innerhalb von 6,7 Minuten verabreicht. Eine erneute Gabe von Kardioplegie war bei sechs Patienten (16 %) notwendig.

In der Gruppe B werden durchschnittlich 1660 ml Bretschneiderkardioplegielösung innerhalb von 6 Minuten perfundiert. Eine Reperfusion mit Kardioplegielösung erfolgt bei neun Patienten (36 %) mit durchschnittlich 340 ml Lösung.

Bei der Mehrzahl der Patienten ist in beiden Gruppen keine erneute Gabe von Kardioplegielösung erforderlich. Eine Reperfusion wird durchgeführt, wenn ventrikuläre Aktivitäten mit einer Dauer von mehr als fünf Minuten auftreten.

Bei *Ovrum et al.* wird im Schnitt 1141 ml kristalliner Kardioplegielösung verabreicht. Über wiederholte Kardioplegiegaben und die Häufigkeit dieser, wird in der Studie nicht berichtet (Ovrum et al., 2010). Bei *Pereda et al.* werden initial lediglich ca. 400 ml St.-Thomas- bzw. Celsior-Lösung verabreicht, was insgesamt eine

dreimalige Applikation der Kardioplegielösung erforderlich macht (Pereda et al., 2007).

Bezüglich der Ischämie- bzw. Klemmzeiten der Aorta finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Diese reichen von 54 Minuten bis 77 Minuten durchschnittlicher Ischämiezeit beim Aortenklappenersatz, wobei die Mehrzahl der Studien eine Zeit von etwa 75 Minuten im Mittel angibt (Furukawa et al., 2014; Gilmanov et al., 2013; Lotto et al., 2003; Sharony et al., 2003; Di Matteo et al., 2009).

Im Vergleich mit internationalen Studien zeigt sich eine längere Ischämiezeit in beiden Kollektiven. In Kollektiv A beträgt die mittlere Ischämiedauer 82 Minuten und bei Kollektiv B 93 Minuten. Ein Grund für diese Abweichung könnte die im Vergleich mit der Literatur relativ geringe Stichprobengröße von 38 bzw. 25 Patienten sein. In Kollektiv A finden sich viele Werte, die nahe bei den in der Weltliteratur zu findenden 75 Minuten liegen. Allerdings finden sich auch Ischämiezeiten von über 100 Minuten, bei einem Spitzenwert von 135 Minuten, was für eine technisch anspruchsvolle Operation spricht. Bei der erwähnten relativ kleinen Stichprobengröße haben solche Ausnahmeoperationen einen vergleichsweise großen Einfluss auf den Durchschnittswert der gesamten Stichprobe.

Auch in der prospektiven Gruppe, mit 25 Patienten, finden sich solche Operationen mit deutlich über 100 Minuten Ischämiedauer, in einem Fall sogar 150 Minuten. Dies fällt hier im Vergleich mit der Literatur noch stärker ins Gewicht.

Eine weitere Erklärung für die längeren Ischämiezeiten findet sich in der Tatsache, dass auch Operationen berücksichtigt wurden, die von Auszubildenden durchgeführt wurden.

#### 5.4.4 Postoperative Daten

In unserer Studie werden bei zwei Kollektiven die Werte der wichtigsten Elektrolyte und Herzenzymaktivitäten bis zum siebten Tag nach Operation verglichen. In der



Literatur findet sich keine aktuelle Studie, die einen solchen Vergleich über diesen Zeitraum anstellt.

Betrachtet man die Werte für die Herzenzyme, so zeigt sich in der Gruppe A eine mittlere Aktivität des CK-MB am Operationstag von 24,9 U/l und am ersten Tag nach der OP von 25,2 U/l. In Gruppe B betragen die Durchschnittswerte 23,99 U/L und 18,96 U/L für den Operationstag bzw. den ersten Tag nach OP.

In einer vergleichenden Studie zwischen hypothermer ventrikulärer Fibrillation, intermittierender warmer Blutkardioplegie und der Einmalgabe von Bretschneider-Kardioplegie zeigen *Beyersdorf et al.* Durchschnittswerte von 29,2 U/L am OP-Tag und 20,4 U/L am Tag nach OP für die warme Blutkardioplegie und im gleichen Zeitraum 16,8 U/L bzw. 23,6 U/L für die Bretschneider-Kardioplegie (*Beyersdorf et al.*, 1990).

In einer Studie von *Bouchart et al.* werden mittlere Werte von 33 U/L für die kontinuierliche warme Blutkardioplegie, 63 U/L für die kalte intermittierende Blutkardioplegie und 45 U/L für eine intermittierende kalte kristalline Kardioplegielösung beim isolierten Aortenklappenersatz angegeben. Somit wird in der Studie ein Vorteil der kontinuierlichen warmen Blutkardioplegie gegenüber kalter intermittierender Blutkardioplegie und intermittierender kalter kristalliner Kardioplegie herausgefunden. Allerdings sind alle Durchschnittswerte dieser Studie höher als die mittleren Werte unserer beiden Kollektive (*Bouchart et al.*, 1997).

In einer aktuelleren Studie von 2010 vergleichen *Braathen und Tonnessen* je eine Gruppe von Patienten, die kalte Blutkardioplegie bzw. kalte kristalline Kardioplegie (St. Thomas II-Lösung) erhalten haben, miteinander. Sie beschreiben Maximalwerte von 56,1 U/l für die kristalline und 29,3 U/l für die Blutkardioplegie (*Braathen, Tonnessen*, 2010).

In der Literatur lassen sich Studien finden, die eine 5-fache postoperative Erhöhung des CK-MB-Wertes mit einer erhöhten 30-Tage-Letalität aufgrund linksventrikulären Versagens assoziieren (*Ramsay et al.*, 2005). Diese massive

Erhöhung der Enzymaktivität und das damit verbundene erhöhte Letalitätsrisiko kann in keiner unserer beiden Gruppen beobachtet werden.

Die Troponinfreisetzung am OP-Tag und am ersten Tag nach OP ergibt in Kollektiv A durchschnittliche Werte von 7,06 ng/ml bzw. 8,84 ng/ml. In Kollektiv B betragen diese Werte 6,07 ng/ml bzw. 7,15 ng/ml und nähern sich in beiden Studien mit 0,86 ng/ml in Kollektiv A und 0,18 ng/ml in Kollektiv B am siebten Tag nach Operation wieder dem Normalwert an.

*Pereda et al.* geben Werte für Troponin I von 3,37 ng/ml für die Celsior-Lösung und 3,90 ng/ml für die St. Thomas-Lösung am Tag nach der OP an (*Pereda et al.*, 2007).

*Lotto et al.* vergleichen Patienten, die ante- bzw. retrograde kalte Blutkardioplegie zur Myokardprotektion erhalten haben. Hier werden Troponin I-Werte von 4,45 ng/ml und 6,8 ng/ml am zweiten postoperativen Tag angegeben. In unserer Studie wurden die Werte nicht am zweiten, sondern am dritten Tag nach OP bestimmt. Sie liegen in Gruppe A bei 4,43 ng/ml und in Gruppe B bei 1,45 ng/ml. Es ergeben sich also ähnliche bzw. niedrigere Werte als in der oben genannten Studie mit kalter Blutkardioplegie (*Lotto et al.*, 2003).

Es muss allerdings beim Vergleich der postoperativen Enzymaktivitäten bei unterschiedlichen Myokardprotektionsverfahren das technische Vorgehen und die Art der Verabreichung der Myokardprotektionslösung berücksichtigt werden. Die Bretschneiderkardioplegie wird in der Mehrzahl der Fälle, wie auch in unserer Studie, einmalig appliziert. Andere Kardioplegieverfahren werden intermittierend verabreicht. Dabei wird das Herz intermittierend mit Blut- bzw. kristalliner Kardioplegielösung gespült. Dieses Vorgehen hat den Effekt, dass Enzyme wie CK-MB und Troponin I ausgewaschen werden, was bei einer einmalig applizierten HTK-Lösung nicht der Fall ist.

Beachtet man diese unterschiedliche technische Applikation, so müssen die Werte der Enzyme CK-MB und Troponin I in unserer Studie stets mit Blick darauf beurteilt werden.

Das Augenmerk dieser Studie liegt auf dem Vergleich der postoperativen Verläufe der Konzentration von Natrium im Serum sowie der Osmolalität. In einer Studie von *Kim et al.* werden junge Patienten, die eines kinderherzchirurgischen Eingriffs bedürfen, in zwei Gruppen eingeteilt und bezüglich der Serumkonzentrationsschwankungen von Natrium miteinander verglichen. Bei einer der Gruppen kommt die Kardioplegie nach Bretschneider zum Einsatz und in der zweiten Gruppe die Del Nido-Kardioplegie. In dieser Studie wird beschrieben, dass die Verwendung der HTK-Lösung signifikant mit einer Veränderung im Natriumhaushalt von über 15 mmol/l, einer daraus resultierenden Hyponatriämie (Na-Konzentration <125 mmol/l) und postoperativen Krampfanfällen einhergehen. Bei den 77 von 628 Patienten, die einen Krampfanfall erleiden, kam bei 63 Patienten die HTK-Lösung und bei 14 Patienten die Del Nido-Lösung, die eine Natriumkonzentration von mehr als 150 mmol/l (!) enthält, als Kardioplegie zum Einsatz. Diese Ereignisse werden in der Mehrzahl der Fälle am ersten und zweiten Tag nach der Operation beobachtet. Auch Subduralhämatome sollen vermehrt beobachtet worden sein.

Diese Beobachtungen decken sich nicht mit den Ergebnissen unserer hier vorliegenden Studie. In keiner der beiden Gruppen kommt es bei den Mittelwerten der Serumnatriumkonzentrationen zu hyponatriämischen Werten oder den in der genannten Studie aufgetretenen Krampfanfällen bzw. subduralen Einblutungen. Auch Schwankungen im Natriumspiegel von über 15 mmol/ml lassen sich nicht nachweisen und der Wert der Osmolalität unterschreitet in unserer Studie nie 280 mosm/kg H<sub>2</sub>O. Einige Patienten zeigen in unseren Kollektiven sogar eine milde Hyponatriämie und milde Hyperosmolalität.

In der Studie von *Kim et al.* wird neben der starken Veränderung der Natriumkonzentration im Serum auch eine verlängerte Ischämiezeit bei Patienten mit postoperativen Krampfanfällen angeführt. Der Mittelwert der Ischämiezeit von Patienten mit postoperativen Krampfanfällen liegt in der Studie bei 102 Minuten (!) und ist somit länger als in unseren Kollektiven (Kim et al., 2011).

Die Patienten in unserer Studie erhalten durchschnittlich intraoperativ in Gruppe A 280 ml einer 5,85 % NaCl-Lösung und in der Gruppe B 250 ml. Von der Gabe einer

solchen hochkonzentrierten NaCl-Lösung wird bei *Kim et al.* nicht berichtet. Auch wird die Osmolalität in der Studie nicht bestimmt, so dass keine qualitative Aussage über die Art der Hyponatriämie, hypo- oder isoton, getroffen werden kann.

*Lindner et al.* untersuchen in ihrer Arbeit das Auftreten von hypotoner Hyponatriämie bei minimalinvasivem Aortenklappenersatz unter Anwendung der Bretschneider-Kardioplegielösung. Hierzu analysieren sie bei 25 Patienten die Konzentration von Natrium und die Osmolalität vor und 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten, 120 Minuten, 150 Minuten und 180 Minuten nach Anschluss des kardiopulmonalen Bypass sowie zum Ende der OP. Darüber hinaus werden die Werte am ersten und zweiten Tag nach OP festgestellt.

*Lindner et al.* stellen fest, dass nach Applikation der HTK-Lösung die mittlere Serumnatriumkonzentration auf 124 mmol/l, bei einer mittleren Differenz von 15 mmol/l, absinkt. Die Osmolalität beträgt zu diesem Zeitpunkt 294 mosml/kg H<sub>2</sub>O. In dieser Studie wird, wenn nötig, zwischen 25 ml und 100 ml Natriumbikarbonat 8,4 % zum intraoperativen Ausgleich der Hyponatriämie verabreicht. Dies ist bei sieben Patienten notwendig. Eine routinemäßige Applikation von hypertoner Kochsalzlösung, wie bei unserem Patientengut, wird nicht durchgeführt.

Es finden sich bei *Lindner et al.* im Laufe der Operation Natriumkonzentrationen ein, die einer leichten Hyponatriämie entsprechen. Hier zeigt sich auch, bis auf eine Ausnahme, eine Normalisierung der Natriumkonzentration am ersten und zweiten postoperativen Tag. Hinsichtlich der Osmolalität bewegen sich die Patienten während und nach der Operation, mit einer Ausnahme, stets im isoosmolaren Bereich! *Lindner et al.* kommen zu dem Schluss, dass eine Hyponatriämie im intraoperativen und postoperativen Verlauf nach Anwendung der HTK-Lösung nicht hypoosmolar ist und damit keiner Behandlung bedarf (Lindner et al., 2012).

Auch *Savini et al.* gehen in ihrer Untersuchung auf das Problem der hypoosmolaren Hyponatriämie ein. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass keiner ihrer Patienten während des CABG-Eingriffs bei Anwendung der HTK-Lösung unter einer Hyponatriämie leidet oder damit assoziierte neurologische Komplikationen davonträgt (Savini et al., 2014).

Eine aktuelle Studie, die die Elektrolyt-, Herzenzymaktivitäten und die Osmolalität über sieben Tage nach OP abbildet, lässt sich nicht finden. Somit ist unsere beobachtende Studie die erste und einzige, die verdeutlicht, dass die lösungsspezifische, niedrige Natriumkonzentration keinen negativen Einfluss auf den postoperativen Ausgang der Operation ausübt.

#### 5.4.5 Nicht letale Komplikationen

Als Hauptkomplikationen treten in unseren Kollektiven postoperativ psychiatrische Veränderungen im Sinne eines Durchgangssyndroms bzw. Delirs auf. In Gruppe A ist dies bei vier Patienten (10,5 %) und in Gruppe B bei zwei Patienten (8 %) der Fall. In einer großen Studie mit 563 Patienten findet sich eine Inzidenz von 16,3 % für ein Delir nach kardiochirurgischen Eingriffen. Es wird beschrieben, dass hohes Alter, präoperative kognitive Beeinträchtigungen, anhaltende depressive Episoden, Anämie, Kammerflimmern, verlängerte Intubationszeiten und postoperative Hypoxie mit dem Auftreten eines Delirs in Verbindung stehen (Kazmierski et al., 2010).

Verglichen mit der oben genannten Studie treten in unseren beiden Gruppen deutlich weniger postoperative Delire auf. Die oben genannte Studie trifft keine Aussage über die während der Operation verwendete Kardioplegie.

Kein einziger Studienpatient unserer Kollektive wird rethorakotomiert oder benötigt passager eine intraaortale Ballonpumpe (IAPB) oder eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zur Kreislaufunterstützung. Ein dauerhafter Schrittmacher wird auch nicht implantiert.

In einer Metaanalyse, die den Aortenklappenersatz über Standardsternotomie der rechts-anterioren Minithorakotomie gegenüberstellt, geben *Bowdish et al.* Raten von 3,5 % bzw 3,7 % für Reeingriffe und 5,1 % bzw. 3,7 % für Schrittmacherimplantationen an. Beide Komplikationsraten unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der operativen Zugangsart voneinander. *Dawkins et al.* beschreiben sogar eine notwendige, frühe Schrittmacherimplantation nach

Aortenklappenersatz in 8,5 % der untersuchten Patienten (Bowdish et al., 2015; Dawkins et al., 2008).

Bezüglich des Gebrauchs der IABP beschreiben *Duncan et al.* eine Notwendigkeit der Implantation in 1,7 % der Fälle bei Frauen und in 1,3 % der Fälle bei Männern. *Ovrum et al.* berichten in ihrer Studie von 10,9 % bzw. 8,7 % Restornotomien aufgrund von Blutungen und von 0,6 % bzw. 1,2 % Schlaganfällen in ihren Kollektiven (Duncan et al., 2006; Ovrum et al., 2004).

Es zeigt sich in unseren Kollektiven eine deutlich niedrigere Komplikationsrate im Vergleich mit der Weltliteratur. Postoperative Delire und psychiatrische Symptome sind deutlich seltener und Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Blutungen und der Notwendigkeit des Einsatzes der IABP und der ECMO kommen überhaupt nicht vor. Allerdings haben wir insgesamt mit 63 Patienten auch ein deutlich kleineres Patientenkollektiv als beispielsweise in den Studien von *Ovrum et al.* und *Duncan et al.* untersucht wird.

#### 5.4.6 Letale Komplikationen

Bei unseren 63 Patienten kommt es zu keinem Todesfall während des stationären Aufenthalts. *Ovrum et al.* geben für die 30-Tage-Letalität in ihren Kollektiven Raten von 1,2 % bzw. 2,9 % an. Bei *Duncan et al.* beträgt die Letalität für beide Geschlechter 3,9 %.

*Brown et al.* beschreiben in ihrer umfassenden Arbeit eine Reduktion der Letalität von 3,4 % 1997 auf 2,6 % im Jahre 2006 (Brown et al., 2009).

Auch im Patientenkollektiv von *Lotto et al.* beträgt die Letalität 0 %. Allerdings finden sich in dieser Studie nur 39 Patienten, so dass die statistische Aussagekraft hinsichtlich der Letalitätsraten der angeführten Studie als gering einzuschätzen ist.

## 5.5 Ausblick

Aktuelle Studien belegen keineswegs die klare Überlegenheit der Blutkardioplegie gegenüber der Bretschneiderkardioplegie (Ovrum et al., 2004; Pena et al., 2013), wie sie in gelegentlich propagiert wurde.

In Zukunft werden vermehrt Eingriffe unter minimalinvasiven oder kathetergestützten Bedingungen durchgeführt werden.

Bei minimalinvasiven Aortenklappen- und Mitralklappeneingriffen über eine partielle obere Sternotomie oder laterale Thorakotomie hat sich die Bretschneiderkardioplegie als ein probates Mittel der Myokardprotektion erwiesen, da auf kardioplegische Reperfusionen verzichtet werden kann (Misfeld et al., 2012; Matzelle et al., 2014).

Eine große aktuelle Studie mit 7005 Patienten von *Hoyer et al.*, die Patienten mit Aortenklappenersatzoperation vergleicht, bescheinigt erneut eine Gleichwertigkeit bezüglich des Überlebens der Bretschneiderkardioplegie gegenüber der Blutkardioplegie auch bei Eingriffen mit langer Ischämiezeit (Hoyer et al., 2015).

*Teloh et al.* verfolgen in ihrer Studie den Weg des Histidins nach Verabreichung der HTK-Lösung im Körper. Sie können zeigen, dass das Histidin der HTK-Lösung im Körper überwiegend metabolisiert wird und der Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt im Körper gering ist. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Metabolisierung des Histidins den Postaggressionsstoffwechsel abmildert und positiv beeinflusst (Teloh et al., 2016). Eine Weiterverfolgung dieses interessanten Ansatzes und der klinischen Auswirkungen in einem größeren Patientenkollektiv wäre sicher aufschlussreich.

In ihrer Studie haben *Neitzel et al.* 2014 die Myokardprotektionsverfahren in Deutschland im Rahmen der Erwachsenenkardiochirurgie untersucht. Hierbei zeigt sich, dass die HTK-Lösung nach Bretschneider das mehrheitlich genutzte Kardioplegieverfahren (45,6 %) bei chirurgischem Aortenklappen- bzw. Mitralklappenersatz an deutschen Herzzentren darstellt. Mit 27,7 % steht die Kardioplegie nach Buckberg an zweiter Stelle der verwendeten Lösungen bei Herzklappeneingriffen.

Ein anderes Bild zeigt sich bei der Bypasschirurgie. Das präferierte Verfahren an deutschen Zentren ist in diesem Fall mit 53,2 % die warme Calafiore-Lösung gefolgt von der HTK-Lösung mit 17,7 %.

Bei komplexchirurgischen Herzeingriffen, z.B. ein Mehrfachklappeneingriff mit Bypassanlage, wird in der Mehrzahl der Fälle (49,4 %) für die Kardioplegie die HTK-Lösung verwendet. Auch hier steht an zweiter Stelle (27,9 %) die Kardioplegie nach Buckberg (Neitzel et al., 2014).

An einer Optimierung der intraoperativen Myokardprotektionsverfahren wird auch heute noch gearbeitet. Die Anreicherung dieser Lösungen mit Medikamenten und anderen Substanzen wird erprobt und scheint schon vielversprechende Ergebnisse zu liefern. Wie bereits beschrieben, konnten gute Ergebnisse in einer Doppelblindstudie durch Zugabe von Propofol zur Blutkardioplegie erzielt werden (Rogers et al., 2015).

Tierexperimentell wird der Zusatz eines  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Tausch-Inhibitors als Zusatz zu oxygenierter Krebs-Lösung untersucht. Dieser Inhibitor begrenzt die intrazelluläre Ansammlung von Kalziumionen und zeigt in isolierten Rattenkardiomyozyten eine bessere Erholung nach Kardioplegie. Ein weiterer tierexperimenteller Ansatz besteht aus der Zugabe des langkettigen Peptids „Apelin-12“ zur kristallinen St. Thomas II-Lösung. Auch in dieser Studie kann eine Verringerung des myokardialen Schadens an Rattenherzen gezeigt werden (Egar et al., 2014; Pisarenko et al., 2015).

Inwieweit sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, und eine Verbesserung im postoperativen Outcome nach sich ziehen, muss abgewartet werden und bedarf klinischer Studien.

Ein weiteres Feld der klinischen Erprobung und Forschung bezieht sich auf das sogenannte „Remote Ischemic Preconditioning“ (RIPC). Dieses Verfahren basiert auf über 20 Jahre alten Tierversuchen. Hierbei wird bei Kaninchen die Arteria coronaria circumflexa viermalig für fünf Minuten geschlossen. Es folgt danach ein 60-minütiges Abklemmen der linken Koronararterie. Bei Tieren, die das vorbereitende Verfahren durchliefen, ist die Infarktgröße deutlich geringer als in der



Kontrollgruppe. Der Wirkmechanismus bleibt weiterhin unklar (Zaugg und Lucchinetti, 2015).

Beim Menschen wird dieser Ansatz durch Anlegen einer Blutleere und mehrmaliges Öffnen und Schließen an der unteren oder oberen Extremität verfolgt. Hierdurch zeigt sich in einigen Studien ein kardioprotektiver Effekt (Gill et al., 2015). In aktuellen und multizentrischen Studien konnte dieser Effekt sich jedoch nicht auf das Einjahresüberleben nach CABG niederschlagen (Meybohm et al., 2015; Hausenloy et al., 2015).

Wie sich zeigt, befindet sich die Weiterentwicklung der kardioplegischen Verfahren in vollem Gange. Nichtsdestotrotz erweist sich die HTK-Myokardprotektion nach Bretschneider auch viele Jahre nach ihrer Einführung als wirkungsvolles und verlässliches Mittel das zu operierende Herz in einen Stillstand zu versetzen und es gleichzeitig gegen ischämische Einflüsse zu schützen. Auch in der minimalinvasiven Kardiochirurgie hat die Bretschneiderkardioplegie mit ihrer einfachen und sicheren Handhabung einen festen Platz gefunden.

Andere erfolgversprechende Verfahren, wie das „Remote Ischemic Preconditioning“, stellten sich in jüngster Zeit als wirkungslos in Bezug auf das Langzeitüberleben dar und werden wohl weniger zur Anwendung kommen.

All diese oben genannten Verfahren müssen in großen Studien auf ihre Wirksamkeit, Anwenderfreundlichkeit und Nebenwirkungen untersucht werden, bevor es zu einem routinemäßigen Gebrauch in der modernen Kardiochirurgie kommen kann.

## 6. Zusammenfassung

Die intraoperative Myokardprotektion mit der Kardioplegie nach Bretschneider ist ein etabliertes und lange erprobtes Verfahren zur Protektion der Herzen bei operativen Eingriffen. Sie bewährt sich bei Bypassoperationen ebenso wie Herzklappenersatzoperationen –konventionell oder minimalinvasiv- sowie bei Kombinationseingriffen oder komplexer Aorten Chirurgie.

Dies wird durch die Anwenderzahlen der Studie von *Neitzel et al.* unterlegt. Gerade im Bereich der chirurgischen Herzklappeneingriffe kommt in Deutschland die HTK-Lösung am häufigsten zum Einsatz. Auch bei komplexen Herzeingriffen vertrauen Operateure bevorzugt der HTK-Lösung (Neitzel et al., 2014).

Die hier vorliegende Studie vergleicht in zwei Kollektiven mit 38 bzw. 25 Patienten den intraoperativen Einfluss der Substitution von Bretschneiderkardioplegie im Rahmen eines elektiven operativen Aortenklappenersatzes auf den perioperativen Elektrolythaushalt. Über einen Zeitraum von sieben Tagen werden insbesondere die Natriumkonzentrationen im Serum in beiden Kollektiven und die Osmolalität in Kollektiv B untersucht.

Während der Operation wird ein durchschnittliches Volumen von 1800 ml ( $\pm 200$  ml) in Gruppe A und 1660 ml ( $\pm 250$  ml) in Gruppe B HTK-Lösung über einen Zeitraum von 6,7 Minuten ( $\pm 1,61$ ) bzw. 6 Minuten ( $\pm 1$ ) anterograd intraoperativ infundiert und gelangt ohne Absaugung in den Blutkreislauf.

Demographische, präoperative, intra- und perioperative Parameter beider Gruppen werden retrospektiv (Gruppe A) bzw. prospektiv (Gruppe B) ausgewertet und mittels statistischer Tests verglichen. Hierbei zeigen sich zwei gut miteinander vergleichbare Kollektive, die sich nur in wenigen Einzelpunkten signifikant unterscheiden. Für die Tests wurde ein statistisches Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  gewählt.

Es kann gezeigt werden, dass der Einfluss der Bretschneiderkardioplegie auf den Elektrolyt- und insbesondere den Natriumhaushalt gering ausfällt. Die mittleren Werte für die Natriumserumkonzentrationen (Gruppe A und B) und die Osmolalität

liegen im physiologischen Rahmen und nur in Einzelfällen können hypernatriämischen bzw. hyperosmolalen beobachtet werden.

Eine hypoosmolare Hyponatriämie tritt zu keinem Zeitpunkt und bei keinem der 63 Patienten in unseren Kollektiven auf. Die Komplikationen wie Krampfanfälle, zerebrale Blutungen oder das gefürchtete sogenannte Osmotische-Demyelisations-Syndrom bei rascher Korrektur einer Hyponatriämie treten nicht auf. Patienten in unseren Kollektiven erhalten routinemäßig eine 5,85 % NaCl-Lösung vom Kardiotechniker. Dies verhindert postoperative Hyponatriämien. Hyponatriämien nach Bretschneiderkardoplegie sind in keinem Fall hyposmolar und bedürfen somit keiner Behandlung. Vor einer überschnellen Korrektur muss ausdrücklich gewarnt werden, sie kann zu ernsthaften Komplikationen führen.

Die postoperativen Komplikationen in unseren Kollektiven sind Delire und Durchgangssyndrome, die deutlich seltener als in der Literatur beschrieben auftreten (7 Patienten), und durch adäquate neuroleptische Medikation schnell zum Abklingen gebracht werden können.

Kritischere Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Blutungen, Insulte oder der Bedarf an IABP- bzw. ECMO-Behandlung treten in unserer Studie nicht auf. Auch gibt es keinen Todesfall während des stationären Aufenthalts in unserem Kollektiv.

## 7. Abbildungsverzeichnis

1. Prä- und postoperativer Verlauf der Natriumwerte bis zum postoperativen siebten Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 36
2. Prä- und postoperativer Verlauf der Kaliumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 36
3. Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Calciumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 37
4. Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Magnesiumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 37
5. Prä- und postoperativer Verlauf der CK-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 38
6. Prä- und postoperativer Verlauf der CK-MB-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 38
7. Prä- und postoperativer Verlauf der Troponin I-Konzentration bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe A (n=38). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 39
8. Prä- und postoperativer Verlauf der Osmolalitätswerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 45
9. Prä- und postoperativer Verlauf der Natriumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 45

10. Prä- und postoperativer Verlauf der Kaliumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 46
11. Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Calciumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 46
12. Prä- und postoperativer Verlauf der Gesamt-Magnesiumwerte bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 47
13. Prä- und postoperativer Verlauf der CK-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 47
14. Prä- und postoperativer Verlauf der CK-MB-Aktivität bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 48
15. Prä- und postoperativer Verlauf der Troponin I-Konzentration bis zum siebten postoperativen Tag in Gruppe B (n=25). Die Werte werden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. .... 48

## 8. Tabellenverzeichnis

1. Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose, KÖF: Klappenöffnungsfläche (Kämmerer und Herold, 2012).....	11
2. Zusammensetzung und biochemische Eigenschaften der Kardioplegielösung nach Bretschneider (Fachinformation Firma Dr. Köhler Chemie GmbH).....	23
3. Demographische und präoperative Daten der Gruppe A. Die Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Absolutwerte und in Prozent angegeben .....	32
4. Intraoperative Daten der Gruppe A – Operatives Vorgehen. Die Werte werden als absolute Zahlen und in Prozent angegeben .....	33
5. Daten zur Myokardprotektion der Gruppe A. Die Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.....	34
6. Gruppe A: Werte für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, CK, CK-MB und Troponin I präoperativ, am OP-Tag sowie am ersten dritten, fünften und siebten postoperativen Tag, als Mittelwert und Standardabweichung angegeben .....	34
7. Demographische und präoperative Daten der Gruppe B. Die Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Absolutwerte und in Prozent angegeben .....	41
8. Intraoperative Daten der Gruppe B – operatives Vorgehen. Die Werte werden als absolute Zahlen und in Prozent angegeben .....	42
9. Daten zur Myokardprotektion der Gruppe B. Die Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.....	43
10. Werte in Gruppe B für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, CK, CK-MB und Troponin I präoperativ, am OP-Tag sowie am ersten dritten, fünften und siebten postoperativen Tag.....	43
11. Vergleich der Mittelwerte der präoperativen, der intraoperativen und der postoperativen Daten der Gruppe A und B. BMI = Body Mass Index; CK = Kreatinkinase; CK-MB = Isoenzym der Kreatinkinase .....	49

## 9. Literaturverzeichnis

Abah U, Garfjeld Roberts P, Ishaq M, De Silva R. Is cold or warm blood cardioplegia superior for myocardial protection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14: 848–855

Baker E, Tian Y, Adler S, Verbalis JG. Blood-brain barrier disruption and complement activation in the brain following rapid correction of chronic hyponatremia. *Exp Neurol.* 2000; 165: 221–230

Beyersdorf F, Krause E, Sarai K, Sieber B, Deutschländer N, Zimmer G, Mainka L, Probst S, Zegelmann M, Schneider W, Satter P. Clinical evaluation of hypothermic ventricular fibrillation, multi-dose blood cardioplegia, and single-dose Bretschneider cardioplegia in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 38: 20–29

Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WRE, Birkmeyer NJ, Lemmer JH, Miller DC, Butchart EG, Rizzoli G, Yacoub M, Chai A. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 783–793

Bouchart F, Bessou JP, Tabley A, Hecketsweiler B, Mouton-Schleifer D, Redonnet M, Arrignon J, Soyer R. What myocardial protection to select for isolated aortic valve replacement? A clinical prospective study of 3 cases of cardioplegia. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1997; 90: 345–351

Bowdish ME, Hui DS, Cleveland JS, Mack WJ, Sinha R, Ranjan R, Cohen RG, Baker CJ, Cunningham MJ, Barr ML, Starnes VA. A comparison of aortic valve replacement via an anterior right minithoracotomy with standard sternotomy: a propensity score analysis of 492 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 6: 1–9

Braathen B, Tønnessen T. Cold blood cardioplegia reduces the increase in cardiac enzyme levels compared with cold crystalloid cardioplegia in patients undergoing aortic valve replacement for isolated aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139: 874–880

Braathen B, Jeppsson A, Scherstén H, Hagen OM, Vengen Ø, Rexius H, Lepore V, Tønnessen T. One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 995–1001

Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS, Peterson ED. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: Results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery national database. *Circulation.* 2013; 127: 1647–1655

Bretschneider HJ, Gebhard MM, Preuße CJ. In: Longmore DB, editor. *Reviewing the pros and cons of myocardial preservation within cardiac surgery. Towards Safer Cardiac Surgery.* Dordrecht: Springer Netherlands; 1981: 21-53

Bretschneider, H. J., Gebhard, M. M., Preusse CJ. In: Sperlakis N, editor. *Physiology and Pathophysiology of the Heart.* Boston, MA: Springer US; 1984: 605-616

Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:82–90

Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV., Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation.* 2002; 106: 2687–2693

Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang ATM, Monroe JL, Dawkins KD. Permanent Pacemaker Implantation After Isolated Aortic Valve Replacement: Incidence, Indications, and Predictors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 108–112

Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jan; 135: 180–187



Di Matteo G Di, Masala N, Swanevelder J, Davies J, Galianes M, Sosnowski AW. Clinical outcome of a simplified technique for aortic valve replacement with stentless bioprostheses. *Heart Valve Dis.* 2009; 18: 108-111

Duncan HW, Barnard RJ, Grimditch GK, Vinten-Johansen J, Buckberg GD. Cardiovascular response to sudden strenuous exercise. *Basic Res Cardiol* 1987 ;82: 226–232

Duncan AI, Lin J, Koch CG, Gillinov AM, Xu M, Starr NJ. The impact of gender on in-hospital mortality and morbidity after isolated aortic valve replacement. *Anesth Analg.* 2006; 103: 800–808

Egar J, Ali A, Howlett SE, Friesen CH, O'Blenes S. The Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange inhibitor SEA0400 limits intracellular Ca<sup>2+</sup> accumulation and improves recovery of ventricular function when added to cardioplegia. *J Cardiothorac Surg* 2014 ;9: 11

Fang Y, Long C, Lou S, Guan Y, Fu Z. Blood versus crystalloid cardioplegia for pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. *Perfusion.* 2015; 30: 529–536

Flameng WJ, Herijgers P, Szécsi J, Sergeant PT, Daenen WJ, Scheys I. Determinants of early and late results of combined valve operations and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 621–628

Furukawa N, Kuss O, Aboud A, Schönbrodt M, Renner A, Meibodi KH, Becker T, Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: Matched propensity score analysis of 808 patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014 ;46: 221–227

Gebhard MM, Preusse CJ, Bretschneider HJ, Gersing E, Schnabel PA. Bretschneider's Histidine-Buffered Cardioplegic Solution: Concept, Application and Efficiency In: Roberts AJ, editor. *Myocardial Protection in Cardiac Surgery.* Dekker New York Basel 1987: 95-119

Gebhard MM, Bretschneider HJ, Gersing E, Preusse CJ, Schnabel PA, Ulbricht LJ. Calcium-free cardioplegia--pro. *Eur Heart J.* 1983 2; 4: 151–160

Gill R, Kuriakose R, Gertz ZM, Salloum FN, Xi L, Kukreja RC. Remote ischemic preconditioning for myocardial protection: update on mechanisms and clinical relevance. *Mol Cell Biochem.* 2015;02: 41–49

Gilmanov D, Bevilacqua S, Murzi M, Cerillo AG, Gasbarri T, Kallushi E, Miceli A, Glauber M. Minimally invasive and conventional aortic valve replacement: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96: 837–843

Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F, Schiller W. Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59: 259–267

Guru V, Omura J, Alghamdi A a, Weisel R, Fremes SE. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006;114: 331-338

Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Joyner CD, Fremes SE, Morgan CD, Mitoff PRR, Goldman BS. Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: valve size may be irrelevant. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 1822–1829

Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, Knight R, Kunst G, Nicholas J, Pepper J, Robertson S, Xenou M, Clayton T, Yellon DM. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015: 1408-1417

Herold G in: Herold G, Hrsg. *Innere Medizin.* Köln: Selbstverlag, 2012: 562-577

Hoyer AA, Lehmann S, Oberbach A, Merk DA, Feder S, von Aspern K, Eitz CD, Bakhtiar F, Misfeld M, Mohr FW. Abstract 18424: Elective Cardiac Arrest in Isolated Aortic Valve Surgery: Comparison of Blood-cardioplegia versus HTK-Bretschneider Solution in 7005 Consecutive Patients. *Circulation.* 2015; 132: A18424

Kaden JJ. Pathogenesis of calcific aortic valve stenosis. *Herz.* 2006; 31: 620–628

Kämmerer H, Herold G in: Herold G, Hrsg. Innere Medizin. Köln: Selbstverlag, 2012: 152-166

Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res.* 2010; 69: 179–185

Kim J-T, Park Y-H, Chang Y-E, Byon H-J, Kim H-S, Kim C-S, Lim H-G, Kim W-H, Lee J-R, Kim, Y-J. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 2011 ;91: 1943–1948

King JD, Rosner MH. Osmotic Demyelination Syndromes. *Int Neurol A Clin Approach.* 2010; 339: 386–388

Kober IM, Obermayr RP, Brüll T, Ehsani N, Schneider B, Spieckermann PG. Comparison of the solutions of Bretschneider, St. Thomas' Hospital and the National Institutes of Health for cardioplegic protection during moderate hypothermic arrest. *Eur Surg Res.* 1998; 30: 243–251

Ku K, Oku H, Alam MS, Saitoh Y, Nosaka S, Nakayama K. Prolonged hypothermic cardiac storage with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution: comparison with glucose-insulin-potassium and University of Wisconsin solutions. *Transplantation* 1997; 64: 971–975

Kvidal P, Bergström PR, Hörte L-G, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 747–756

Ladwig K-H, Marten-Mittag B, Baumert J. Psychosocial factors as risk for coronary heart disease--status with special reference to the KORA platform. *Gesundheitswesen.* 2005: 86-93

Lajos TZ, Espersen CC, Lajos PS, Fiedler RC, Bergsland J, Joyce LT. Comparison of cold versus warm cardioplegia. Crystalloid antegrade or retrograde blood? *Circulation.* 1993; 88: 344-349

Lang, F, Kurtz, A in: Schmidt, R, Lang, F Hrsg. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007: 683-719

Lindner G, Zapletal B, Schwarz C, Wisser W, Hiesmayr M, Lassnigg A. Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophane-ketoglutarate – a retrospective study. J Cardiothorac Surg. 2012; 7: 52

Lotto AA, Ascione R, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD, Suleiman M-S. Myocardial protection with intermittent cold blood during aortic valve operation: antegrade versus retrograde delivery. Ann Thorac Surg. 2003; 76: 1227–1233

Lund O, Chandrasekaran V, Grocott-Mason R, Elwidaa H, Mazhar R, Khaghani A, Mitchell A, Ilesley C, Yacoub MH. Primary aortic valve replacement with allografts over twenty-five years: Valve-related and procedure-related determinants of outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117: 77–91

Martin R. Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis: the Osmotic Demyelination Syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 22-28

Matsuura H, Lazar HL, Yang XM, Rivers S, Treanor PR, Shemin RJ. Detrimental effects of interrupting warm blood cardioplegia during coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 106: 357–361

Matzelle SJ, Murphy MJ, Weightman WM, Gibbs NM, Edelman JJB, Passage J. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery using Single Dose Antegrade Custodiol Cardioplegia. Heart Lung Circ. 2014; 23: 863–868

Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, Guthrie TJ, Keune JD, Schuessler RB, Pasque MK, Lawton JS, Moazami N, Moon MR, Damiano RJ. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. Ann Thorac Surg. 2007; 83: 1651-1657

Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaelte G, Böning A, Niemann B, Roesner J, Kletzin F, Strohal U, Reyher C, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Brandes IF, Bauer M, Stehr SN, Kortgen A, Wittmann M, Baumgarten G, Meyer-Treschan T, Kienbaum P, Heringlake M, Schön J, Sander M, Treskatsch S, Smul T, Wolwender E, Schilling T, Fuernau G, Hasenclever D, Zacharowski K. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1397-1407

Misfeld M, Davierwala P. Crystalloid-Based Cardioplegia for Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 24: 305–307

Mohamed I, Moursi Y, Halawa S. The efficacy of custodiol as blood cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10

Mohr, F In: Hirner A, Weise, K, Hrsg. *Chirurgie.* Stuttgart: Thieme, 2008: 768-801

Neitzel T, Stiller M, Bushnaq H. Statistische Analyse der in Deutschland durchgeführten Perfusionen. *Kardiotechnik* 2014; 10: 12–22

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006 16; 368: 1005–1011

Odell JA, Mullany CJ, Schaff H V, Orszulak TA, Daly RC, Morris JJ. Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 1424–1430

Øvrum E, Tangen G, Tølløfsrud S, Øystese R, Ringdal MAL, Istad R. Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128: 860–865

Øvrum E, Tangen G, Tølløfsrud S, Øystese R, Ringdal M-AL, Istad R. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomised study of 345 aortic valve patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 38: 745-749

Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 2116–2122

Pasantés-Morales H, Franco R, Ordaz B, Ochoa LD. Mechanisms counteracting swelling in brain cells during hyponatremia. *Arch Med Res*. 2002;33: 237–244

Pena D, Andrade D, Nunez F, Santos H, Orjuela H, Caicedo V. CABG in high risk patients : does the type of cardioplegia affect outcomes? *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 195

Pereda D, Castella M, Pomar JL, Cartana R, Josa M, Barriuso C, Roman J, Mulet J. Elective cardiac surgery using Celsior or St. Thomas No. 2 solution: a prospective, single-center, randomized pilot study. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2007; 32: 501–506

Peterseim DS, Cen YY, Cheruvu S, Landolfo K, Bashore TM, Lowe JE, Wolfe WG, Glower DD. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117: 890–897

Pisarenko OI, Shulzhenko VS, Pelogeykina YA, Studneva IM. Enhancement of crystalloid cardioplegic protection by structural analogs of apelin-12. *J Surg Res*. 2015; 194: 18–24

Preusse CJ, Gebhard MM, Bretschneider HJ. Myocardial “equilibration processes” and myocardial energy turnover during initiation of artificial cardiac arrest with cardioplegic solution - reasons for a sufficiently long cardioplegic perfusion. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1981; 29: 71–76

Preusse CJ. Cardioplegia with an intracellular formulation In: Piper HM, Preusse CJ, editors. *Ischemia-reperfusion in cardiac surgery*. Dordrecht: Springer Netherlands; *Developments in Cardiovascular Medicine*. 1993, 142: 107-134

Preusse CJ, Gebhard MM, Bretschneider HJ. Interstitial pH value in the myocardium as indicator of ischemic stress of cardioplegically arrested hearts. *Basic Res Cardiol*. 1982; 77: 372–387

Ramsay J, Shernan S, Fitch J, Finnegan P, Todaro T, Filloon T, et al. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 300–307

Rogers CA, Bryan AJ, Nash R, Suleiman MS, Baos S, Plummer Z, Hiller J, Davies I, Downes R, Nicholson E, Reeves BC, Angelini GD. Propofol cardioplegia: A single-center, placebo-controlled, randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 150: 1610–1619

Saitoh Y, Hashimoto M, Ku K, Kin S, Nosaka S, Masumura S, Masumara S. Heart preservation in HTK solution: Role of coronary vasculature in recovery of cardiac function. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 107–112

Sakata J, Morishita K, Ito T, Koshino T, Kazui T, Abe T. Comparison of clinical outcome between histidine-triophan-ketoglutarate solution and cold blood cardioplegic solution in mitral valve replacement. *J Card Surg.* 1998; 13: 43–7

Savini C, Murana G, Di Eusanio M, Suarez SM, Jafrancesco G, Castrovinci S, Castelli A, Di Bartolomeo R. Safety of Single-Dose Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Cardioplegia During Minimally Invasive Mitral Valve Surgery. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg.* 2014; 9: 416–420

Schäfers H-J. BM. Ursachen und Behandlungsstrategien der Aortenklappeninsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 2475–2479

Schaper J. Ultrastructural changes of the myocardium in regional ischaemia and infarction. *Eur Heart J* 1986; 7: 3–9

Scheuermann W, Ladwig K-H. Geschlechtsspezifische Unterschiede in Risiken und Versorgung der koronaren Herzerkrankung. *Zeitschrift für Kardiologie.* 1998, 87: 528–536

Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ribakove GH, Culliford AT, Ursomanno P, Baumann FG, Galloway AC, Colvin SB. Minimally Invasive Aortic Valve Surgery in the Elderly: A Case-Control Study. *Circulation.* 2003; 108: 43-47

Shanewise JS, Kosinski AS, Coto JA, Jones EL. Prospective, randomized trial comparing blood and oxygenated crystalloid cardioplegia in reoperative coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115: 1166–1171

Sievers, H in: Ziemer, G, Haverich, A Hrsg. *Herzchirurgie.* Berlin: Springer-Verlag, 2010: 601-634

Silbernagl, S in: Klinke, R, Pape, HC, Silbernagl, S, Hrsg. *Physiologie.* Köln: Thieme, 2005: 325-377

Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, Vosa C. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1862–1868

Teloh JK, Dohle D-S, Petersen M, Verhaegh R, Waack IN, Roehrborn F, Jakob H, de Groot H. Histidine and other amino acids in blood and urine after administration of Bretschneider solution (HTK) for cardioplegic arrest in patients: effects on N-metabolism. *Amino Acids.* 2016 48; 1423-1432

Trescher K, Dzilic E, Kreibich M, Gasser H, Aumayr K, Kerjaschki D, Pelzmann B, Hallström S, Podesser BK. The nitric oxide donor, S-nitroso human serum albumin, as an adjunct to HTK-N cardioplegia improves protection during cardioplegic arrest after myocardial infarction in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20: 387–394

Van Geldorp MWA, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJC, Grunkemeier GL, Bogers JJC, Takkenberg JJM. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137: 881–886

Wandschneider W, Winter S, Thalmann M, Howanietz N, Deutsch M. Crystalloid versus blood cardioplegia in coronary by-pass surgery. A prospective, randomized, controlled study in 100 consecutive adults. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1994; 35: 85–89



Zaugg M, Lucchinetti E. Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery — Ineffective and Risky? *Michael. N Engl J Med.* 2015; 373: 1469–1470

## **10. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. C.J. Preuße für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und die wissenschaftliche Unterstützung und sehr gute Betreuung. Weiterer Dank gilt Frau Dr. med. S. Lück für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Datenerhebung und wissenschaftlichen Ausarbeitung.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, denen diese Dissertation gewidmet ist, und meiner Frau Olga für ihre stete Unterstützung.