

II. ZIELSTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist die vergleichende Untersuchung von rechtem und linkem Ventrikel isoliert hämoperfundierter Schafherzen, deren Kardioplegie nach zwei unterschiedlichen Methoden erfolgte.

Es wurden insgesamt 2 Versuchsserien mit jeweils 15 Einzelversuchen durchgeführt. In der ersten Serie wurden die Schafherzen mit BDM-haltiger Kardioplegielösung für unterschiedliche Zeiträume konserviert. Bei der zweiten Teilserie wurde für die Konservierung fertige Custodiol-Lösung verwandt. In beiden Studien wurden die Zeiträume der Kardioplegie mit 1,8,12, 24 und 36 Stunden gewählt, wobei jeweils 3 Herzen pro Zeitraum untersucht wurden. Die Entnahme-, Konservierungs- und Perfusionstechniken waren in beiden Teilserien identisch.

Der Perfusionszeitraum betrug für alle Herzen eine Stunde, wobei der maximal erreichte systolische und enddiastolische Druck beider Herzventrikel, die koronare Flussrate, der Organwiderstand und die Herzfrequenz untersucht wurden. Somit war unter besonderer Berücksichtigung der gemessenen Drücke des rechten und linken Ventrikel eine Beurteilung der Kardioplegielösungen für unterschiedliche Zeiträume für das Schafherz als Perfusionsorgan möglich.

III. LITERATURÜBERSICHT

Der folgende Teil gibt einen Überblick über das der Dissertation zugrundeliegende Thema, sowie eine kurze Beschreibung der Grundlagen und dem Stand der Forschung.

Die Abschnitte III.1 bis III.2 stellen zunächst die Anatomie des Herzens dar, wobei das Herz des Schafes gesondert herausgestellt wird. Anschließend wird noch auf das menschliche Herz vergleichend eingegangen.

Der folgende Abschnitt III.3 zeigt die elektrophysiologischen Grundlagen der Herzarbeit auf, III.4 und III.5 beschreiben die Mechanik des Herzens und das isoliert perfundierte Herz.

III.1 Morphologische Grundlagen

III.1.1 Die Anatomie des Säugetierherzens

Die in diesem Teil der Arbeit erfolgte Beschreibung der allgemeinen Anatomie des Säugetierherzens ist im wesentlichen unter Heranziehung folgender Fachliteratur entstanden: Nickel et al. (1996), Koch und Berg (1993), Berg (1995). Alle Angaben, soweit nicht anders ausgewiesen, beziehen sich somit auf diese Autoren.

Das Herz stellt nach seiner Funktion eine doppelte Druck- und Saugpumpe dar und ist das Zentralorgan des Blutgefäßsystems. Es wird von dem allseits geschlossenen Herzbeutel umhüllt, der dem Herzen eng anliegt und neben diesem auch noch die Ursprungs- und Mündungsabschnitte der *Aorta*, des *Truncus pulmonalis*, sowie der *Vv. cavae* und *Vv. pulmonales* umschließt.

Am Herzen unterscheidet man einen rechten venösen und einen linken arteriellen Teil, mit jeweils einem Vorhof und einer Kammer.

Rechter und linker Ventrikel werden durch zwei Längsfurchen voneinander getrennt. Die eine beginnt kaudal vom *Conus arteriosus* der rechten Herzkammer und wird deshalb *Sulcus interventricularis paraconalis* genannt. Der Beginn der zweiten Incisura liegt unterhalb des die *Vv. cavae* aufnehmenden *Sinus venarum cavarum* des rechten Vorhofs und heißt deshalb *Sulcus interventricularis subsinuosus*.

Der linke Vorhof wird von dem rechten durch das *Septum interatriale* getrennt. Der rechte Vorhof ist der geräumigere. Beide erheben sich flachkuppelförmig über dem *Sulcus coronarius* und den jeweils gleichseitigen Kammern, mit denen sie durch das *Ostium atrioventriculare dextrum*, bzw. *sinistrum* verbunden sind.

In den *Sinus* des rechten Vorhofes münden die kaudale Hohlvene mit ihrem *Ostium venae cavae caudale* einschließlich der *Valvula venae cavae caudalis* und die kraniale Hohlvene mit ihrem *Ostium venae cavae craniale*. Zusätzlich münden noch der kurze *Sinus coronarius* mit einer undeutlichen *Valvula sinus coronarii* mit Blut aus den Herzvenen.

Das Dach des *Sinus venarum cavarum* zeigt einen prominenten Muskelwulst, das *Tuberculum intervenosum*. Die Funktion dieses Wulstes ist die Umlenkung des Blutstromes beider Hohlvenen zum *Ostium interventriculare dextrum*.

Das *Tuberculum intervenosum* geht in die *Crista terminalis* über, von der die Kammuskeln, *Mm. pectinati*, die den Binnenraum des Vorhofes und seines Herzohres beherrschen, abgehen.

Der linke Vorhof nimmt das arterielle Blut aus den Vv. pulmonales durch fünf bis acht *Ostia venarum pulmonarum* auf. Die Binnenverhältnisse der linken Vorhofwand gleichen weitgehend denen der rechten.

In die rechte Herzkammer strömt das Blut durch das *Ostium atrioventriculare dextrum* und geht durch den Conus arteriosus in den Truncus pulmonalis und weiter in die Lunge. Die Wand der rechten Herzkammer ist physiologischerweise weniger als halb so stark wie die Wand des linken Ventrikels, da sie eine geringere Arbeitsleistung vollbringen muß. Sie wird zum einen durch den *Sulcus interventricularis subsinuosus*, zum anderen durch den *Sulcus interventricularis paraconalis* begrenzt.

Neben den sogenannten Fleischbalken, *Trabeculae carneae* und rundlichen Muskelsträngen, die als Querverbindung zwischen dem Septum und der Außenwand des Ventrikels entlang ziehen, wird das Innenrelief der rechten Herzkammer noch durch die Warzenmuskeln bestimmt. Der größte davon, der *M. papillaris magnus*, ist oft außenwandständig, kann aber auch, insbesondere bei Fleischfressern, bis zur Scheidewand verlagert sein.

Die Papillarmuskeln, zu denen auch der *M. papillaris subarteriosus* und die *Mm. papillares parvi* gehören, entlassen Gruppen von Sehnenfäden, *Chordae tendineae*, die sich auffächern und in die freien Ränder, sowie in die der Kammern zugewendeten Flächen der dreigeteilten Segelklappe, *Valva atrioventricularis dextra* einstrahlen. Diese Klappe, die auch als *Valvula tricuspidalis* bezeichnet wird, entspringt an dem hier vorhandenen Sehnenring, *Anulus fibrosus*. Sie teilt sich in drei Zipfel, *Cuspes*, die in das Kammerlumen hineinragen. Jeder Hauptzipfel ist über Sehnenfäden an zwei Papillarmuskeln befestigt.

Im einzelnen werden die Zipfel als *Cuspis septalis*, zum Septum gerichtet, *Cuspis parietalis*, zur Außenwand gerichtet und als *Cuspis angularis*, im Winkel zwischen den beiden anderen liegend, bezeichnet.

Im Ostium des Truncus pulmonalis befindet sich die dreiteilige Taschenklappe, *Valva trunci pulmonalis*, mit ihren drei halbmondförmigen *Valvulae semilunares*. Diese werden nach ihrer Lage als *Valvula semilunaris sinistra*, *dextra* und *intermedia* bezeichnet. Beide Klappen haben ebenso wie auf der linken Herzseite die Aufgabe eines Rückschlagventils.

Die linke Herzkammer wird von der rechten durch das *Septum interventriculare* getrennt. Sie erhält ihr Blut aus dem linken Vorhof über das *Ostium atrioventriculare*

sinistrum mit der *Valva atrioventricularis sinistra* (auch *Valva bicuspidalis* oder *Valva mitralis* genannt) mit ihren *Cuspidis septalis*, bzw. *Cuspidis parietalis*.

Die Arbeit des linken Ventrikels besteht darin, das Blut über die Austreibungsbahn durch das *Ostium aortae* in die Aorta und damit den großen Körperkreislauf zu pumpen. Im *Ostium aortae* befindet sich die *Valva aortae*. Sie besteht, wie die des *Truncus pulmonalis*, aus drei Teilen, der *Valvula semilunaris septalis* und den *Valvulae semilunares dextra* und *sinistra*.

III.1.2 Die Koronarversorgung des Säugetierherzens

Die Herzmuskulatur wird durch zwei Arterien mit Blut versorgt. Beide entspringen als erste Gefäße unmittelbar aus der Aorta und werden als Herzkranzarterien, *Aa. coronariae*, bezeichnet. Sie zeigen bei unterschiedlichen Tierarten ein jeweils charakteristisches Verzweigungsmuster.

Das venöse Blut des Herzens wird dem rechten Vorhof direkt oder über den ihm vorgeschalteten *Sinus coronarius* durch eine Anzahl unterschiedlich großer Venen zugeführt. Der *Sinus coronarius* erhält das venöse Blut aus der großen Herzvene, *V. cordis magna*. Ebenfalls aus dem *Sinus* wird die *V. cordis media* entlassen. Beide Venen haben gleichen Verlauf und Versorgungsbereich wie die Äste der *A. coronaria sinistra*.

Das Blut aus dem kranzfurchennahen Bereich wird über vier bis fünf kleinere Venen, die *Vv. cordis dextrae* einzeln oder zu einem Sammelstamm vereinigt hin zum rechten Vorhof abgeleitet.

Die *Vv. cordis minimae* sind sehr englumige Gefäße, die aus den Kapillaren der Wandmuskulatur entstehen und das Blut direkt in die Herzräume abgeben.

III.2 Das Herz des Schafes

III.2.1 Die Anatomie des Schafherzens

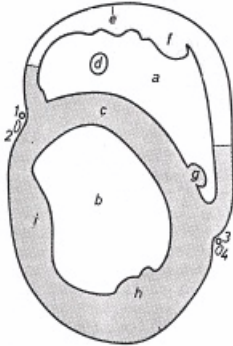
Die *A. coronaria sinistra* versorgt beim Schaf einen weitaus größeren Anteil des Gesamtorgans als die *A. coronaria dextra*, womit die Blutgefäße hier einem linkskoronaren Versorgungstyp entsprechen. Über diesen Versorgungstyp, der eine phylogenetisch höher entwickelte Variante darstellt, verfügen nach Berg (1965) die meisten Säuger. Beim Menschen hingegen finden sich überwiegend rechtskoronare Herzen (Bargmann 1963, Heine et al. 1973).

Die linke Koronararterie entspringt aus dem linken Sinus des *Bulbus aortae* und teilt sich im weiteren Verlauf in den *Ramus interventricularis paraconalis* und den etwa gleichstarken *Ramus circumflexus*. Der erstere, der im gleichnamigen *Sulcus* herzsptzenwärts verläuft, anastomosiert über seine Endäste mit denen des *Ramus interventricularis subsinuosus*.

Der zirkumflexe Ast der *A. coronaria sinistra* verläuft im *Sulcus interventricularis subsinuosus*. Er versorgt die Wand des linken Ventrikels mit dem *Ramus proximalis ventriculi sinistri*, dem *Ramus marginis ventricularis sinistri* und dem *Ramus distalis ventriculi sinistri*, sowie die Wand des linken Vorhofes.

Die *A. coronaria dextra* ist beim Schaf wesentlich schwächer ausgebildet als die *A. coronaria sinistra* und entspringt aus dem Sinus der rechten Semilunarklappe des *Bulbus aortae*. Sie verläuft in der *Pars dextra* des *Sulcus coronarius* zur rechten Herzkammer. Ihre Endäste anastomosieren mit Zweigen des *Ramus ventriculi dextri* und des *Ramus interventricularis subsinuosus* der *A. coronaria sinistra*. Die *A. coronaria dextra* versorgt mit kleineren Ästen die Wand des rechten Vorhofs und mit größeren die der rechten Herzkammer im Bereich des *Sulcus coronarius*.

Abbildung 1: Querschnitt durch die Ventrikel eines Schaffherzens. Schema zur Demonstration der Versorgungsbereiche der Aa. coronariae. Die dunkel dargestellten Wandbereiche zeigen den Versorgungsbereich der A. coronaria sinistra, die restlichen Bereiche werden durch die A. coronaria dextra versorgt. Nach Nickel et al. (1996)



- a: rechter Ventrikel
- b: linker Ventrikel
- c: Septum interventrikulare (Kammerscheidewand)
- d: Trabekula septomarginale
- e: Margo ventrikularis dexter
- f: M. papillaris magnus
- g: Mm. papillares parvi
- h,i: M. papillaris subatrialis bzw. subauricularis
- 1: R. interventrikularis paraconalis der A. coronaria sin.
- 2: V. cordis magna
- 3: R. interventrikularis subsinuosus der A. coronaria dext.
- 4: V. cordis media

Eine weitere Besonderheit der Vaskularisation des ovinen Herzens stellt die Versorgung der Papillarmuskeln dar. So erhält der *M. papillaris subauricularis* des linken Ventrikels Zweige des *Ramus collateralis proximalis* des *Ramus interventricularis paraconalis* und die *Rami proximalis* und *distalis ventriculi sinistri* aus dem *Ramus circumflexus* der *A. coronaria sinistra*.

Der *M. papillaris subatrialis* wird von Aufzweigungen des *Ramus interventricularis paraconalis* und des *Ramus interventricularis subsinuosus* versorgt. Der *M. papillaris magnus* des rechten Ventrikels erhält Zweige des *Ramus proximalis ventriculi dextri* und *Ramus marginis ventricularis dextri* der *A. coronaria dextra*.

Das venöse Blut des Herzens wird dem rechten Vorhof direkt oder über den ihr vorgeschalteten *Sinus coronarius* durch eine Anzahl unterschiedliche großer Venen zugeführt. Der *Sinus coronarius* erhält das venöse Blut aus der großen Herzvene, *V. cordis magna*. Ebenfalls aus dem Sinus wird die *V. cordis media* entlassen. Beide Venen haben gleichen Verlauf und Versorgungsbereich wie die Äste der *A. coronaria sinistra*.

Zusätzlich besitzen alle Wiederkäuer noch die *V. marginis ventricularis sinistri*, die ebenfalls dem Sinus venöses Blut zuleiten. Wiederkäuer weisen, ebenso wie das Schwein noch eine *V. azygos sinistra* auf.

Die *V. cordis media* verläuft mit dem *Ramus interventricularis subsinuosus* der *A. coronaria sinistra* zur Herzspitze. Sie anastomosiert hier mit Ästen der *V. cordis magna*. Ihren wesentlichsten Zufluss erhält sie von Zweigen aus dem Versorgungsbereich des arteriellen *Ramus interventricularis subsinuosus*.

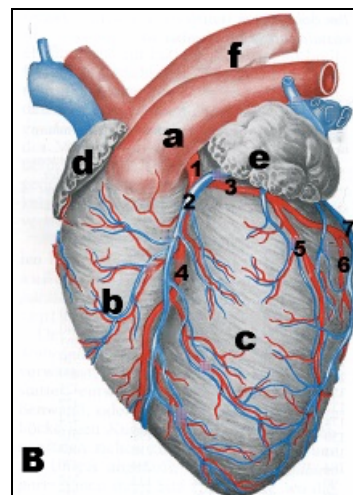
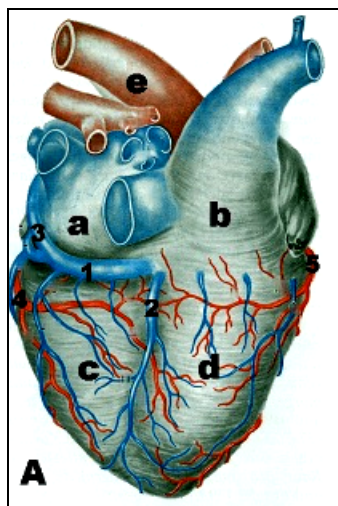
Die *V. cordis magna* stellt die direkte Fortsetzung des *Sinus coronarius* dar. Sie verläuft, vom linken Herzohr bedeckt, in der *Pars sinistra* des *Sulcus coronarius* und tritt dann in den *Sulcus interventricularis paraconalis* ein, dem gleichnamigen Ast der *A. coronaria sinistra* folgend. Sie nimmt das Blut aus dem Versorgungsbereich des *Ramus circumflexus* und des *Ramus interventricularis paraconalis* der *A. coronaria sinistra* auf.

Die *V. marginis ventricularis sinistri* stellt die schwächste der drei großen Herzvenen, die aus dem *Sinus coronarius* entspringen dar und verläuft zur Herzspitze.

Das Blut aus dem kranzfurchennahen Bereich wird über vier bis fünf kleinere Venen, die *Vv. cordis dextrae* einzeln oder zu einem Sammelstamm vereinigt hin zum rechten Vorhof ableitet.

Die *Vv. cordis minimae* sind sehr englumige Gefäße, die direkt aus den Kapillaren der Wandmuskulatur entstehen und das Blut in die Herzhöhlen abgeben.

Abbildung 2: Arterien und Venen der Facies atrialis (A) und Facies auricularis (B) des Schafherzens (Nach Hegazi, 1958)



A: Facies atrialis

- a: Atrium sinistrum
- b: Atrium dextrum
- c: Ventriculus sinister
- d: Ventrikulus dexter
- e: Arcus aortae
- 1: Sinus coronarius
- 2: V. cordis media
- 3: V. azygos sin.
- 4: R. circumflexus d. A. coron. sin.

B: Facies auricularis

- a: Truncus pulmonaris
- b: Ventriculus dexter
- c: Ventriculus sinister
- d: Auricula dextra
- e: Auricula sinistra
- f: Arcus aortae
- 1: A. coronaria sin.
- 2: V. cordis magna
- 3: R. circumflexus
- 4: R. interventr. paraconalis
- 5: R. proximalis ventr. sin.
- 6: R. marginis ventr. sin.
- 7: V. marginis ventr. sin.

Nach Frink und Merrick (1974) besitzt das Schafherz, wie auch das Rinderherz, einen Herzknochen, *Os cordis*, der als kleiner voll ausgebildeter Knochen im Vorhof sitzt. Ein zweiter Knochen wird in der gleichen Arbeit als unregelmäßig bei einigen Herzen auftretend beschrieben. Über die Funktion und Wichtigkeit beider Knochen bestehen bis heute nur Spekulationen.

III.2.2 Die vergleichende Gefäßversorgung des Herzens

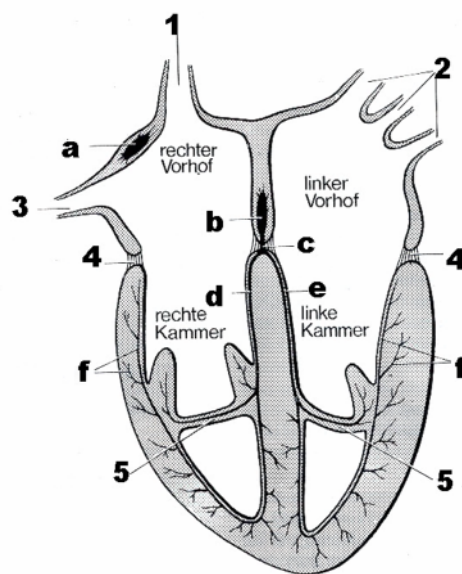
Betrachtet man die kapillären Verhältnisse des Schafherzens, fällt als wichtigste Besonderheit auf, dass sich die Versorgungsgebiete der einzelnen Ventrikeläste bis in den Bereich ihrer Kapillaren in Form einzelner Areale oder Sektoren gegeneinander abgrenzen lassen. Es nehmen die Kapillaren benachbarter Bereiche also keine Verbindung miteinander auf, womit diese Äste als echte Endarterien bezeichnet werden müssen. Somit kommt es bei einem Verschluss einer Arterie zum Sistieren der Blutversorgung in dem betreffenden Gebiet und damit zum Infarkt durch Ischämie (Nickel et al. 1996).

Interarterielle Verbindungen, also Anastomosen zwischen Ästen der beiden Kranzarterien sind ebenfalls verhältnismäßig selten (Nickel et al. 1996; Stolte 1981). Verbindungen innerhalb eines Versorgungsbereiches, sogenannte intraarterielle Verbindungen kommen dagegen häufiger vor.

III.3 Elektrophysiologische Grundlagen des Herzens

In diesem Abschnitt soll kurz zum besseren Verständnis der mechanischen Herzarbeit auf die Erregungsbildung und Erregungsleitung des Herzens eingegangen werden.

Abbildung 3: Schematischer Querschnitt durch das Herz. Dargestellt sind das Erregungsbildungs- und leitungssystem des Herzens. Nach Scheunert und Trautmann (1987).



- | | |
|---------------------------|----------------------|
| a: Sinusknoten | 1: V. cava cranialis |
| b: Atrioventrikulärknoten | 2: Vv. pulmonales |
| c: His-Bündel | 3: V. cava caudalis |
| d: rechter Tawaraschenkel | 4: Anulus fibrosus |
| e: linker Tawaraschenkel | 5: M. transversus |
| f: Purkinje-Fasern | |

Der Sinusknoten (SA-Knoten, Keith-Flack-Knoten) stellt aufgrund der höchsten eigenen Entladungsfrequenz den primären Schrittmacher (sog. nomotopes Automatiezentrum) des Herzens dar. Er ist beim Menschen ca. 3x10 mm groß und liegt im rechten Vorhof an der Einmündungsstelle der Vena cava superior (V. cava cran. des Tieres) (Klinke und Silbernagl 1996). Durch seine Entladungen treibt er das Herz des Schafes mit einer Frequenz von 70-90 Schlägen pro Minute an. Von diesem Schrittmacher breitet sich die Erregung innerhalb von ca. 100 ms über die

Arbeitsmuskulatur beider Vorhöfe aus und erreicht so den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten, Abbildung 3,b) mit dem sich anschließenden His-Bündel (Abbildung 3,c). Dieses ist die einzige Bahn der Erregungsüberleitung von den Vorhöfen auf das Ventrikelmyokard.

Im AV-Knoten findet eine Weiterleitungsverzögerung von ca. 90 ms statt. Er liegt auf der Höhe des Septums an der Grenze zwischen Vorhof und Kammer und hat die Funktionen eines sekundären Schrittmachers, sowie eines Frequenzsiebes für ankommende Reize (Klinke und Silbernagl 1996).

Das His-Bündel teilt sich weiter herzsipitzenwärts laufend in zwei Schenkel, die subendokardial auf beiden Seiten des Kammerseptums entlangziehen. Von diesen beiden sog. Tawara-Schenkeln (Abbildung 3,d,e) gehen viele Zweige ab, die sich immer weiter verästeln und somit ein Netzwerk aus speziellen Muskelzellen, den Purkinje-Fasern, bilden (Scheunert und Trautmann 1987). Diese Fasern leiten die Erregung schnell mit einer Geschwindigkeit von ca. 2 m/s weiter. Dadurch werden die verschiedenen Regionen der Kammermuskulatur fast gleichzeitig erregt (Schmidt und Thews 2000).

III.4 Die Mechanik des Herzens

III.4.1 Allgemeine Mechanik des Herzens

Wie in den morphologischen Grundlagen bereits beschrieben, arbeitet das Herz als kombinierte Druck- und Saugpumpe. Unabhängig von der Herzfrequenz lässt sich die zeitliche Abfolge von Systole und Diastole als ein Herzzyklus beschreiben, der durch die elektrische Erregung der einzelnen Herzkompartimente bedingt ist und in vier Phasen aufgegliedert werden kann. In der Anspannungsphase, der ersten Phase der Ventrikelsystole, kommt es durch die Kontraktion der Ventrikelmuskulatur bei Verschluss aller Herzklappen zu einem schnellen Druckanstieg. Da das Blutvolumen durch die geschlossenen Klappen in dieser Phase konstant bleibt, wird die Anspannungsphase als isovolumentrisch bezeichnet.

Wenn der Kammerdruck den arteriellen Druck (Nachlast) überschreitet, öffnen sich die Taschenklappen und die Austreibungsphase, die zweite Phase der Ventrikelsystole, beginnt (siehe Abbildung 4). Da der Aortendruck durch das ausgeworfene Blut ansteigt, arbeitet das Herz in der Systole gegen eine variierende Nachlast. Diese Kontraktion des Herzens wird somit als auxotone Kontraktion

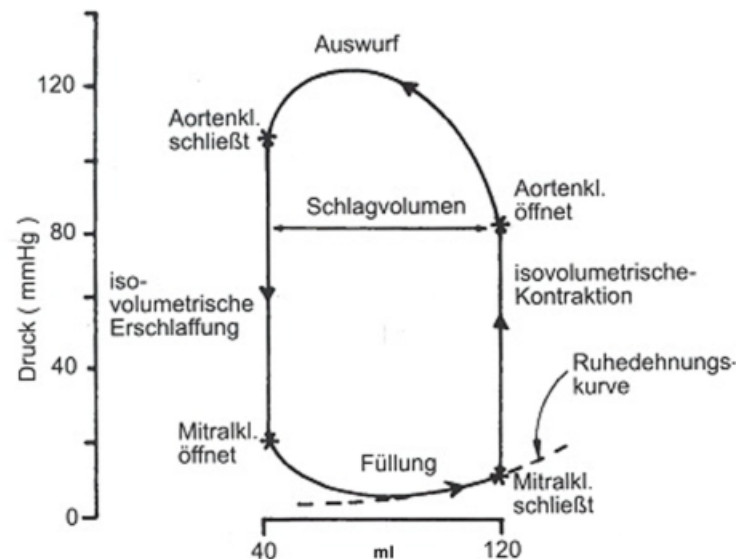
bezeichnet. Aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus vermindert sich die Fähigkeit des Ventrikels zur Druckerzeugung bei kleiner werdendem Ventrikellumen während der Auswurfphase und somit wird das ventrikuläre endsystolische Volumen (VESV) erreicht, das bis zum Ende des Aktionspotentials anhält (Sperelakis et al. 2001). Am Ende der Austreibungsphase schließen die Taschenklappen, womit die Systole endet.

Die Diastole beginnt mit der Entspannungsphase, wobei, wie während der Anspannungsphase der Systole, alle Klappen geschlossen sind und die Entspannung damit ebenfalls isovolumetrisch verläuft.

Die Füllungsphase beginnt, sobald der Kammerdruck unter den Druck der Vorhöfe absinkt und dadurch die Atrioventrikularklappen geöffnet werden. Die Füllung der Ventrikel geschieht passiv. Der Füllungsdruck wird im linken Ventrikel v.a. durch den Druck im Pulmonalvenensystem bestimmt und nimmt beim Mensch und Tier Werte zwischen 3 und 7 mmHg an. Er wird als LVEDP (left ventricular enddiastolic pressure) oder synonym als Vorlast bezeichnet. Durch ihn wird die linksventrikuläre enddiastolische Füllung des Ventrikels bestimmt.

Bei einer Ruhefrequenz von ungefähr 80/min beim Schaf dauert ein Herzzyklus weniger als eine Sekunde, wobei die Systole im rechten Ventrikel etwas später endet als im linken.

Abbildung 4: Druck-Volumen-Zyklus des linken Ventrikels beim Menschen. (Nach Levick 1998)



Die Ruheherzfrequenz beim Schaf wird nach Engelhardt und Breves (1999) mit 70-90, beim Mensch mit 75 Schlägen pro Minute angegeben.

Im Gegensatz zur Arbeit des Skelettmuskels, bei dem die erzeugte Muskelkraft einen Widerstand bewegt, besteht die Arbeit des Herzmuskels darin, durch Druckerzeugung während der Kontraktion ein bestimmtes Blutvolumen in den Kreislauf zu pumpen. Die Herzarbeit errechnet sich also aus Druck mal Volumen.

III.4.2 Mechanik des denervierten Herzens

Da das Herz mit seinem Sinusknoten über einen eigenen Schrittmacher verfügt, kann es zwar ohne äußere Nervenversorgung autonom schlagen, die Anpassung der Herztätigkeit an die wechselnden Bedürfnisse des Körpers geschieht jedoch zum weitaus überwiegenden Teil durch die Einflüsse der vegetativen Herznerven. Dabei wirkt der Sympathikus über die postganglionären Nn. cardiaci auf alle Anteile des Herzens durch lokale Freisetzung von Noradrenalin, während parasymphatische Anteile über den N. vagus hauptsächlich den Sinusknoten und die Vorhöfe über

Acetylcholin beeinflussen. Das autonome Nervensystem hat somit Auswirkungen auf die Herzfrequenz, als chronotrope Wirkung, auf die Kontraktionskraft, als inotrope Wirkung und auf die Geschwindigkeit der atrioventrikulären Überleitung, als dromotrope Wirkung (Schmidt und Thews 2000). Unter Sympathikuseinfluß verläuft die langsame diastolische Depolarisation steiler, so dass die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials früher erreicht und eine Herzkontraktion eher ausgelöst wird. Unter dem Einfluss des Vagus sinkt dagegen die Frequenz durch Abflachung der langsamen diastolischen Depolarisation. Diese Einflüsse entfallen beim denervierten Herzen.

Da bei Ruhebedingungen in situ ein Vagotonus als Einfluß auf das Herz überwiegt, ist beim denervierten, isolierten Herz die Schlagfrequenz etwas höher (Levick 1998). Durch den Wegfall der autonomen Regulierung der Herztätigkeit treten andere Mechanismen, wie der Frank-Starling-Mechanismus, zur Anpassung des Herzens an wechselnde Belastungen stärker in den Vordergrund. Dieser Eigenmechanismus des Herzens, als Antwort der Herzmuskelfasern auf veränderte Vordehnung, also auf eine veränderte Füllung der Kammern, wurde von dem Deutschen Frank am isolierten Herzen und von dem Engländer Starling am Herz-Lungen-Präparat beschrieben (Knowlton und Starling 1912). Aus ihren Versuchen wird ersichtlich, dass das Herz autoregulatorisch, also ohne neuro-hormonelle Einflüsse, sowohl auf veränderte Volumen- als auch veränderte Druckbelastung reagieren kann. So wird bei einer erhöhten enddiastolischen Füllung durch Vergrößerung des venösen Rückstroms vom Herzen ein größeres Schlagvolumen ausgeworfen, bei einer Erhöhung des Druckes, gegen den das Herz anarbeiten muss kommt es hingegen stufenweise zu einer Anpassung, wobei dann unter einem erhöhten Druck das gleiche Schlagvolumen ausgeworfen wird.

In situ bewirkt dieser Mechanismus eine langfristige Anpassung der Auswurfleistung beider Ventrikel untereinander und kommt vor allem bei Lageveränderungen des Körpers zum tragen.

Die Beziehungen zwischen Druck- und Volumenänderungen des isolierten Herzens während der Systole und Diastole können in ein Koordinatensystem aufgetragen werden. So ergibt sich ein Druck-Volumen-Diagramm, das man auch als Herzarbeitsdiagramm bezeichnet.

Die Dehnung der Herzmuskelzellen zu Beginn der Kontraktion und damit das Volumen der Kammer ist abhängig von der Herzfüllung in der Diastole. Dabei ist

nach Berne et al. (1979) das enddiastolische Volumen für die Herzmuskelkontraktionskraft entscheidender als der enddiastolische Füllungsdruck. Mit zunehmender Blutfüllung steigt der aber auch der Druck im Ventrikel und zwar in typischer Weise erst nur sehr wenig, dann aber immer stärker. Dieser Zusammenhang lässt sich für jedes Herz in seiner typischen Ruhedehnungskurve auftragen, wenn man für jedes Blutvolumen im Ventrikel den Druck misst. Die Form der Ruhedehnungskurve ist in erster Linie von der Größe der Herzkammer und der Muskelwanddicke abhängig.

Von jedem Punkt dieser Ruhedehnungskurve ausgehend kann man sowohl rein isovolumetrische als auch rein isotone Kontraktionen der Herzmuskulatur auslösen und die so gewonnenen Maximalwerte in das Koordinatensystem eintragen. Man erhält so die sogenannten isovolumetrischen und isotonischen Kontraktionsmaxima. Die wahre Kontraktionsform des Herzens entspricht aber mehr der sogenannten Unterstützungskontraktion, deren erste Phase isovolumetrisch ist und die nach Klappenöffnung von einer isotonen Volumenverkleinerung gefolgt wird.

III.4.3 Herzarbeit und Druckerzeugung

Generell kann nach Berne et al. (1979) der rechte Ventrikel als eine dünnwandige Volumenpumpe angesehen werden, die mit einem niedrigen Druck gefüllt wird und das Blut auch gegen einen nur niedrigen Druck auswerfen muss. Der Blutauswurf des rechten Herzens kann in zwei Hauptmechanismen unterteilt werden. Zum ersten kommt es durch die Kontraktion der endokardialen Trabekel und Papillarmuskeln zu einer Verschiebung der Trikuspidalklappenebene in Richtung Herzapex und damit zu einer Verkürzung der freien Wand des rechten Ventrikels. Zweitens kommt es dadurch zu einer Annäherung der freien Wand an das interventrikuläre Septum, wodurch die rechte Kammer blasebalgähnlich entleert wird (Rushmer 1976). Dieser Auswurfmechanismus ist nach Berne et al. (1976) sehr effizient zur Entleerung großer Blutvolumina durch nur geringe Muskelkontraktion, funktioniert aber nur bei niedrigen Drucken.

Die linke Herzkammer hingegen ist von der Form als konisch zu bezeichnen. Die Wand des linken Ventrikels entspricht ungefähr der dreifachen Wandstärke der rechten Kammer. Die Pumpfunktion der linken Kammer setzt sich wie bei der rechten

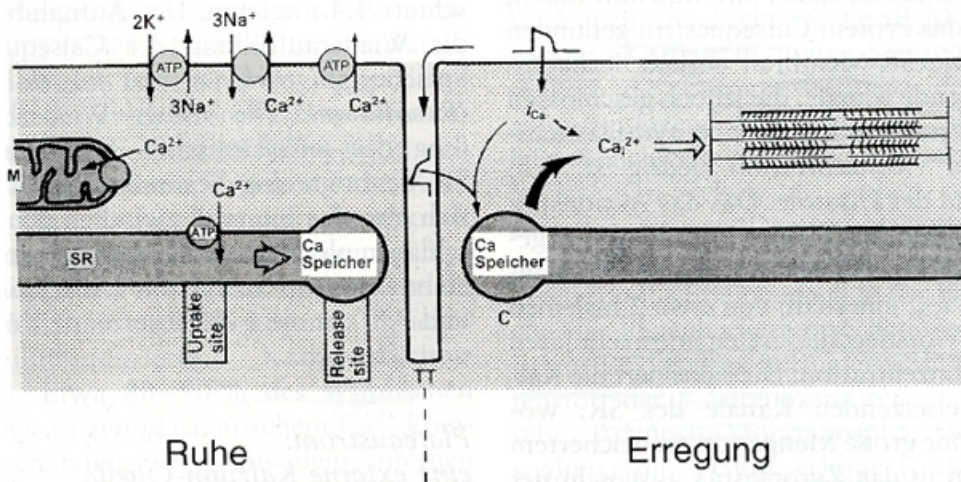
aus Kontraktion und Verkürzung der Wand zusammen. Hauptverantwortlich für den Blutauswurf in der linken Kammer ist die ringförmige mittlere Muskelschicht des linken Ventrikels, der diesen befähigt, einen hohen Druck zu erzeugen. Weniger wichtig für die Arbeit der linken Herzhälfte ist die Verkürzung der Muskulatur in der Längsachse des Herzens.

III.4.4 Elektromechanische Kopplung

Wie bei der Skelettmuskulatur führt eine elektrische Erregung der Myokardzellen zu einer mechanischen Kontraktion des Arbeitsmyokards, was als elektromechanische Kopplung bezeichnet wird.

Die Verbindung zwischen dieser elektrischen Erregung und der Muskelkontraktion wird durch Kalzium-Ionen hergestellt. Diese Kalzium-Ionen stammen aus mindestens zwei Quellen, nämlich aus dem gebundenen Kalzium im sarkoplasmatischen Retikulum als Hauptquelle und aus dem für die Herzmuskelzelle typischen Plateaustrom (i_{Ca}). Dieser extrazelluläre, transmembranäre Kalziueinstrom bewirkt eine Kalzium-induzierte Kalziumfreisetzung aus den intrazellulären Speichern, sog. Trigger-Wirkung (Deetjen und Speckmann 1999).

Abbildung 5: Kalzium-Zyklus des Myozyts. Rechte Seite: Erregung. TT: transversaler Tubulus; der Plateau-Strom liefert zusätzliches Kalzium und bewirkt zudem eine Kalzium-induzierte Kalzium-Freisetzung. Linke Seite: Wiederherstellung des Kalzium-Spiegels. Die Kalziumkonzentration wird durch den Natrium-Kalzium-Austausch im Sarkolemm und durch Pumpen im Netzwerk des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) wieder auf den Grundwert zurückgebracht. Nach Levick (1998).



Ein Teil dieses freigesetzten Kalziums bindet nun an Troponin C der Aktinfilamente. Dadurch kommt es zu einer Konformationsänderung und damit zu einer Freilegung der Myosin-Bindungsstellen auf dem Aktinstrang. So können sich die Myosinköpfe anlagern und den molekularen Ruderschlag ausführen.

Der intrazelluläre Kalziumausgangsspiegel wird wieder hergestellt durch den Natrium-Kalzium-Austausch im Sarkolemm, den ATP-verbrauchenden Kalzium-Uptake in das Sarkoplasmatische Retikulum, sowie nach extrazellulär und durch die Kalziumaufnahme in Mitochondrien (siehe Abbildung).

Die durch diesen Mechanismus tatsächlich erzeugte Kontraktionskraft des Herzens hängt von dem Anteil der aktivierten Querbrücken zwischen dem Aktin und Myosin ab. Zum einen ist dieses positiv korreliert mit der intrazellulären Kalzium-Konzentration und zum anderen hängt der Querbrückenanteil auch mit der Länge des Sarkomers in der Diastole zusammen (positive Längen-Spannungs-Relation), (Hofmann und Fuchs 1988). Der genaue molekulare Mechanismus der Erhöhung der Kontraktionskraft ist noch nicht geklärt, hängt aber nach Solaro und VanEyck (1996) damit zusammen, dass die Aktin- und Myosinfilamente durch die Dehnung näher zusammenkommen.

III.5 Das isoliert perfundierte Herz

III.5.1 Geschichtlicher Überblick

Ein großer Vorteil der extrakorporalen Herzperfusion ist die Ausschaltung extrakardialer Einflüsse auf die Herztätigkeit während des Versuches. So werden neurale und je nach Perfusionsmedium auch humorale Faktoren ausgeschlossen. Somit werden durch die isolierte Perfusion der Herzen genau definierte Versuchsbedingungen geschaffen, die eine hohe Vergleichbarkeit ermöglichen (Verdouw et al. 1998).

Des Weiteren ist das Herz für Manipulationen während der Versuchszeit sehr gut von allen Seiten zugänglich und es können in genau definierter Menge Pharmaka und Zusatzstoffe appliziert werden (Kimose et al. 1990; Modersohn et al. 1997; Flaherty et al. 1982; Hendriks et al. 1983). Die extrakorporale Lagerung des Herzen in einem Blutauffanggefäß ermöglicht des Weiteren eine verbesserte Untersuchung des Herzen durch bildgebende Verfahren im Vergleich zu in vivo Versuchen (Hoffenberg et al. 1995; Cannon et al. 1994).

Andererseits bringt die Perfusion des Organs mit Blut oder anderen Perfusionslösungen auch Probleme mit sich, die die Reperfusionzeit verkürzen. So kommt es durch die Verwendung von kristalloiden Perfusionslösungen zu einer Verminderung des osmotischen Druckes und damit zu einer Ausbildung eines interstitiellen Ödems im perfundierten Organ (Budrikis et al. 1998; Li et al. 1998). Aus diesem Grund haben wir bei unserer Versuchsreihe ein Blut-Perfusionslösungsgemisch verwendet.

Unbestreitbar hat Langendorff mit seinen Versuchen 1895 den Grundstein für die Perfusion isolierter Herzen gelegt (Langendorff 1895). Diese Herzpräparation, bei der nur das isolierte Herz perfundiert wurde, wurde in großem Umfang und verschiedensten Modifikationen verwendet (Kimose 1990).

Tabelle 1: Die geschichtliche Entwicklung der Herzperfusion nach Döring (1996).

Autor	Methode
Cyon 1866	Isolierte Perfusion von Froschherzen mit zwei Vorhöfen aber nur einer Kammer
Martin 1881	in vivo perfundierte Katzen- und Hundeherzen; künstlicher Kreislauf im Tier mit mechanisch ventilierter Lunge, veränderbare Vor- und Nachlast
Langendorff 1895	reine Koronarperfusion (retrograd) an vollständig isolierten Herzen, Herzen leisten keine Druck-Volumen-Arbeit, Untersuchungen zu Substrat- und Sauerstoffutilisation des Myokards, Erregungsbildung und -fortleitung, Reperfusionsschäden
Rhode 1910	Weiterentwicklung der Langendorff-Perfusion: linker Ventrikel leistet Druck-Volumen-Arbeit durch flüssigkeitsgefüllten Ballon, Herz pumpt die Flüssigkeit gegen einen Widerstand
Knowlton und Starling 1912	Weiterentwicklung der Herz-Lungen-Perfusion von Martin, ebenfalls in vivo isolierte Herzen hier aber mit künstlichem arteriellen Widerstand, Messung der Druck-Volumen-Arbeit beider Herzkammern
Rigler 1932	Vorkammerkreislaufpräparat, Koronarien werden antegrad perfundiert, linker Ventrikel pumpt gegen einen hydrostatischen Druck oder Widerstand
Neely et al. 1967	Weiterentwicklung der Anordnung nach Rigler: working heart; linker Ventrikel leistet Druck-Volumen-Arbeit, Variation von Vor- und Nachlast möglich

III.5.2 Die Kardioplegielösung

III.5.2.1 Wirkungsweise einer Kardioplegielösung

Unter Kardioplegie versteht man einen künstlich induzierten reversiblen Herzstillstand, der v.a. bei Operationen am Herzen angewandt wird (Pschyrembel 2000).

Man kann grob zwischen einer ischämischen Kardioplegie durch Abklemmung der Aorta und einer Kardioplegie durch Verwendung einer sogenannten myokardprotektiven Lösung unterscheiden. Bei letzterer kann der Herzstillstand entweder durch einen hohen Kaliumgehalt oder einen Entzug von Natrium und Kalzium in der Lösung induziert werden. Beim Natriumentzugsstillstand des Herzens wird üblicherweise die Natriumkonzentration des Extrazellulärraumes auf den Wert des Intrazellulärraumes abgesenkt, so dass kein Aktionspotential mehr aufgebaut werden kann. Unterstützt werden kann diese Form der Kardioplegie noch durch einen Kalziumentzug und Procaingabe. Diese Verfahren wurden erstmals von Bretschneider (1964) erprobt und von Sondergaard in die Klinik eingeführt (Sondergaard und Senn, 1967).

Ein sogenannter hypothermer Herzstillstand kann durch die alleinige Kühlung des Herzens erreicht werden. So gibt Buckberg (1987) für die Induktion des hypothermen Herzstillstandes einen Temperaturbereich von 4-8 °C an, unterhalb dessen Kälteschädigungen auftreten können.

III.5.2.2 Kardioplegie durch myoprotektive Lösungen

Beim Kalziumentzugsstillstand führt die Erniedrigung des extrazellulären Kalziums über eine elektromechanische Entkopplung zum Herzstillstand. Die elektrische Aktivität des Herzens bleibt erhalten (Minutens 1913; Penparckul und Scheuer 1969). Bei dieser Art der Kardioplegie wird das ionisierte Kalzium durch Natriumcitrat (Riberi und Shumaker 1958) oder durch EDTA, bzw. Oxalat (Hölscher 1962; Lee et al. 1966) entfernt. Clark und Mitarbeiter (1960) verwandten zur kontinuierlichen Perfusion des Myokards Blut, aus dem Kalzium durch Ionenaustauscherharz entfernt worden war.

Auch Magnesium kann als weiteres Kation durch Veränderung seiner Konzentration eine Kardioplegie erzeugen. So berichteten bereits 1907 Matthew und Jackson, dass bei einer intravenösen Applikation großer Dosen Magnesiumsulfat oder -chlorid ein Herzstillstand auftreten kann. Allerdings scheint nach Merritt et al. (1958) Magnesium allein ein relativ unzuverlässiges Kardioplegikum zu sein. Aus diesem Grund wird es meist nur in Kombination mit Procain verabreicht.

Wir erreichten die Kardioplegie durch die Verwendung einer Lösung mit hohem Kaliumgehalt, wodurch es zu einer Erhöhung des extrazellulären Kaliums im Myokard kam. Dieses hat mehrere Effekte. Zum einen wird die Leitfähigkeit der erregbaren Membranen für Kalium erhöht. Zum anderen kommt es zu einer Senkung des Ruhepotentials durch die Abflachung des Kaliumgradienten. So wird schließlich mit einer auftretenden Depolarisierung die Zellmembran unbeweglich (Weidmann 1956; Hoffmann und Suckling 1956).

Erstmals erreichte Rieger 1883 einen durch Kaliumerhöhung hervorgerufenen Herzstillstand. Melrose et al. (1955) empfahlen zur Verlängerung der Kardioplegiezeit die Verwendung von Kaliumzitrat. Baker und Dreyer (1956) zeigten, dass die zitratbedingte Erniedrigung des Kalziums in der Lösung die den Energiebedarf senkende Wirkung des Kaliums unterstützt. Der Kaliumstillstand des Herzens wurde dann auch in die klinische Routine eingeführt (Effler et al. 1956).

Zum Natriumentzugsstillstand siehe oben (III.5.2.1).

III.5.2.3 Gebräuchliche Kardioplegielösungen

1.) Bretschneider-Lösung (1967) enthält Magnesium und Kalium

2.) Bretschneider-Lösung modifiziert (1972) - HTK-Lösung - ; enthält zusätzlich noch Histidin als Puffer, Tryptophan als Precursor von NAD und NADP und Ketoglutarat als Metabolit des Krebs-Zyklus, beide Lösungen werden aufgrund der Zusammensetzung auch als intrazelluläre Kardioplegielösungen bezeichnet (Burgmann et al. 1996).

3.) St. Thomas Hospital-Lösung (1976) enthält Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium und Procain, und wird aufgrund der ionalen Zusammensetzung auch als extrazellulärer Lösungstyp bezeichnet (Burgmann et al. 1996)

4.) Kardioplegielösung des National Institutes of Health – NIH – ebenfalls eine extrazelluläre Lösung mit den Zusätzen Nitroglyzerin, Lidocain, Glukose und Mannitol

5.) University of Wisconsin-Lösung enthält Laktobionat, Raffinose, Allopurinol, Hydroxyäthylstärke, Dexamethason und andere Zusätze z.B. in der Zusammensetzung nach Belzer in Schmidt (1991)

6.) Kirsch-Lösung (1972) enthält Procain, Magnesium und Aspartat

7.) Bleese-Lösung (1978) enthält zusätzlich zur Kirsch-Lösung Stärke, Glucose, Mannitol, Methylprednisolon, Kalium und Natrium; Schmidt (1991)

Eine weitere Möglichkeit der Kardioplegie ist die Blutkardioplegie. 1978 begannen Follete et al. mit der klinischen Erprobung dieser Methode. Grundlegend für deren Entwicklung war Bretschneiders Feststellung, dass das Herz während der Ischämiephase bei Ruhigstellung mit herkömmlichen Kardioplegieverfahren seine Energiereserven zur Unterhaltung des Ruheumsatzes verbraucht. Deshalb verwendete Buckberg Blut als Transportsubstanz der Kardioplegielösung.

III.5.2.4 Kardioplegiemethoden

Nach Seybold-Epting (1981) kann die Kardioplegie auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Zum einen als ischämisch induzierter Herzstillstand, der als eine reine Ischämie, als ein induzierter Herzstillstand oder durch eine hypotherme Ischämie durchgeführt werden kann.

Zum anderen kann die Kardioplegie durch eine Koronarperfusion erreicht werden (Pulver 1968; Carrier et al. 1998), wie dies bei den dieser Arbeit zugrundeliegenden Versuchen der Fall war.

Die Koronarperfusion kann ebenfalls mit Blut-Kardioplegie oder mit kristalloiden Kardioplegielösungen erfolgen. Nach Landymore et al. (1992) stellt die Koronarperfusion mit Blut die optimale Methode zum Schutz des Myokards dar.

Demgegenüber sehen andere Autoren mit kristalloiden Kardioplegielösungen, die kontinuierlich oder intermittierend gegeben werden, eine bessere Myokardprotektion gegeben (Buckberg 1987; Calhoon et al. 1996; Mezzetti et al. 1995).

III.5.2.5 2,3-Butanedione-Monoxime (BDM) als Kardioplegiezusatz

Seit Bestehen der Kardioplegielösungen wurden immer neue Zusätze empfohlen (Kawata et al. 1993; Hiramatsu et al. 1995; Arad et al. 1992; Tian et al. 1992; Ghomeshi et al. 1997; Hiramatsu et al. 1995a; Horstick et al. 1997;), bzw. eine komplette Variation der Lösungen vorgeschlagen (Bretschneider et al. 1984; Tian et al. 1991; Brinkmann et al. 1992; Pearl et al. 1992; Weng et al. 1992; Garcia-Dorado et al. 1992; Kober et al. 1998; Carrier et al. 1998; Follette et al. 1982). Alle diese Modifikationen hatten den Sinn, die Kardioplegiezeit zu verlängern und Reperfusionsschäden zu minimieren.

Für die weiteren Ausführungen dieser Arbeit soll nur das für die Versuche verwendete BDM beschrieben werden.

BDM besitzt neben dem Einsatz als Kardioprotektivum auch noch andere Wirkungen, die in der Arbeit von Sellin und McArdle (1994) eingehend beschrieben werden.

BDM ist ein nukleophiles Agens, das zur Klasse der Oxime gehört. Diese sind potente Reaktivatoren der Acetylcholinesterase bei Vergiftungen mit Organophosphaten und wurden eigens zu diesem Zweck synthetisiert (Askew 1956).

BDM, das auch Diacetyl-Monoxime genannt wird, hat bis heute noch keine Zulassung als Arzneimittel und wird aus diesem Grund nur experimentell verwendet (Gwathmey et al. 1991; Takasago et al. 1997; Habazettl et al. 1996; Zhang et al. 1997; Xiao et al. 1995).

Butanedione-Monoxime zeigt an der Herzmuskulatur eine konzentrationsabhängige negativ-inotrope Wirkung (Perreault et al. 1992; Gwathmey et al. 1991; Kotsanas et al. 1993, Sellin und McArdle 1994; Brixius et al. 2000), deren Mechanismus noch nicht völlig aufgeklärt ist.

Bereits 1985 zeigten Li et al. einen inhibierenden Effekt von BDM auf die Aktin-Myosin-Brückenbindung, sowie die Schlagkraft des Herzmuskels. Aufgrund dieser Ergebnisse und unterstützt durch eigene Untersuchungen schlossen Blanchard und Mitarbeiter (1988 und 1990) daraus, dass BDM in niedrigen Konzentrationen selektiv die Brückenbildung von Aktin und Myosin hemmt. In der Zwischenzeit kam es nach Hebisch und Mitarbeitern (1993) zur Darlegung weiterer Effekte von BDM auf das Myokard, wie die antiischaemische Wirkung (Elz et al. 1988) und die Wirkung als Zusatz zu Kardioplegielösungen (Mulieri et al. 1989).

Nach weitergehenden Untersuchungen wird vermutet, dass die Wirkungsweise des BDM auf einer primäre Reduktion des Calciumeinstromes in die Herzmuskelzelle beruht. Dann kommt es zu einer direkten Interaktion des BDM mit kontraktile Elementen der Muskelzelle (Adams et al. 1998; Gwathmey et al. 1991; Ebus und Stienen 1996)

BDM wird zum einen als Zusatz für Organkonservierungen und hier vor allem für Langzeitkonservierungen benutzt. So konnten Zhang und Mitarbeiter berichten, dass der Zusatz von Butanedione-Monoxime bei einer Kardioplegietemperatur von 4° C die Wiederbelebung des Herzens deutlich steigern konnte. Die Herzen wurden nach einer zwölfstündigen Kardioplegie wieder reanimiert, wobei der Koronarfluss, der entwickelte ventrikuläre Druck und das diastolische Volumen als Messgrößen dienten (Zhang et al. 1997).

Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Kivisto et al. bei Versuchen mit isolierten Herzmuskelzellen 1995 und Stringham et al. 1992, sowie Stowe et al. 1994 und Lopukhin et al. (1993).

Ebenso wird zum anderen darüber berichtet, dass BDM auch als Zusatz zu Reperfusionlösungen einen positiven Einfluss auf das Myokard hat und damit die Herzarbeit nach Kardioplegie signifikant verbessern kann (Habazettl et al. 1996; Garcia-Dorado et al. 1992; Kivisto et al. 1995; Habazettl et al. 1999).

III.5.2.6 Custodiol als Kardioplegielösung

Custodiol wird als gebrauchsfertige Lösung von der Firma Dr. F. Köhler GmbH (F. Köhler Chemie GmbH, Neue Bergstrasse 3; 64665 Alsbach-Hähnlein) angeboten. Die Lösung wird zur Langzeitkonservierung von Herzen eingesetzt. Die Zusammensetzung ist aus der Tabelle 2 zu entnehmen.

Custodiol enthält u.a. Histidin, Tryptophan und Ketoglutarat und ist somit der modifizierten Bretschneider-Lösung identisch (Bretschneider 1980).

Nach Burgmann et al. (1996) wird sie aufgrund der ionalen Zusammensetzung auch als intrazelluläre Kardioplegielösung bezeichnet. Neben der Konservierung von Herzen diene sie auch als Lösung für andere Organe, wie Leber, Niere, Pankreas und sogar Zahnpräparaten für die Transplantation, bzw. Reimplantation (Erhard et al. 1994; Groenewoud et al. 1990).

Der protektive Effekt der Bretschneider-HTK-Lösung basiert nach Troisi et al. (2000) auf einer Erniedrigung des Energiebedarfs des Gewebes durch Reduktion des Na- und einer Erhöhung des Kalium- und Magnesiumgehaltes im Vergleich zum Blutserum, das Histidin bewirkt eine Pufferung der Lösung.

Tabelle 2: Zusammensetzung der Custodiol-Lösung

Gramm	µmol
0,8766 NaCl	15,0
0,6710 KCl	9,0
0,1842 Kalium-Hydrogen-2- guluktarase	1,0
0,8132 MgCl	4,0
3,7773 Histidin-HCL	18,0
27,9289Histidin	180,0
0,4085 Tryptophan	2,0
5,4651 Mannitol	30,0
0,0022 CaCl	0,15
in aqua ad injectabile	
Anion: Cl ⁻ 50 mmol	