

Kristalline Kardioplegie nach Bretschneider versus  
Blutkardioplegie nach Calafiore in der Koronarchirurgie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Stefan Latz  
aus Bonn

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. C. J. Preuße
2. Gutachter: PD Dr. L. Pizzulli

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.03.2012

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Rheinischen Friedrich-  
Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. A. Welz

Meinen Eltern und meiner Lebensgefährtin Elisabeth Kluge zum Dank gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Material, Methoden, Grundlagen .....</b>	<b>13</b>
3.1. Vorgehen .....	13
3.2. Pathophysiologie des Herzstillstandes .....	18
3.3. Intraoperative, myokardprotektive Verfahren .....	19
3.3.1. Kardioplegie nach Bretschneider .....	20
3.3.2. Blutkardioplegie nach Calafiore .....	22
3.4. Chirurgisches Vorgehen .....	24
3.5. Statistik .....	25
3.6. Methodenkritik .....	27
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
4.1. Gesamtgruppe .....	28
4.1.1. Präoperative Daten .....	28
4.1.1.1. Grunddaten .....	28
4.1.1.2. Begleiterkrankungen .....	29
4.1.1.3. Herzspezifische Daten .....	32
4.1.2. Intraoperative Daten .....	33
4.1.2.1. Temperatur/Reperfusionzeit .....	33
4.1.2.2. Myokardprotektion .....	35
4.1.2.3. Koronarrevaskularisation .....	40
4.1.3. Postoperative Daten .....	42
4.1.3.1. Kardiale und renale Biochemiemarker .....	43
4.1.3.2. Komplikationen .....	50
4.2. Subgruppen .....	52
4.2.1. Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) .....	52
4.2.1.1. Kardiale und renale Biochemiemarker .....	53
4.2.1.2. IABP/Letalität .....	59
4.2.2. Postoperativ verstorbene Patienten .....	61
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>63</b>
5.1. Gesamtgruppenanalyse .....	63

5.1.1.	Präoperative Daten .....	63
5.1.2.	Intraoperative Daten .....	65
5.1.3.	Postoperative Daten .....	67
5.2.	Subgruppenanalyse .....	75
5.2.1.	Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) .....	75
5.2.2.	Postoperativ verstorbene Patienten .....	77
5.3.	Zukunft der Myokardprotektion.....	78
5.4.	Schlussfolgerung .....	82
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>84</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>96</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>97</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
AV	Atrio-ventrikular
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptide
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Canadian cardiovascular society (-Klassifikation)
CD	Cluster of differentiation
CK	Kreatinkinase
CK-MB	CK-Isoenzym
CP	Kreatinphosphat
CX	Ramus circumflexus
Defi	Defibrillator
DIAG	Ramus diagonalis
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EURO-Score	European system for cardiac operative risk evaluation
H <sup>+</sup>	Wasserstoff-Ion
HCL	Wasserstoffchlorid (Hydrogenchlorid)
HSP	Hitzeschockprotein
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IMA	Arteria mammaria interna (Arteria thoracica interna)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending (Ramus interventrikularis anterior)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NADH <sub>2</sub>	Dihydrogen-Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid
NO	Stickstoffmonoxid
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PLA1/M1	Ramus marginalis I
PLA2/M2	Ramus marginalis II
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie

RCA	Arteria coronaria dextra
RIM	Ramus intermedius
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
SM	Herzschrittmacher
THGQIMS	Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgisches Qualitäts- und Informations-Management-System
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$
Troponin I	Troponin-Untereinheit "T" ("inhibitorisch")



## 2. Einleitung

Neben der Anästhesiologie und Intensivmedizin stellen der extrakorporale Kreislauf (HLM) und die intraoperative Myokardprotektion die entscheidenden Säulen der heutigen Herzchirurgie dar. Die vorliegende Arbeit behandelt den Vergleich zweier moderner myokardprotektiver Verfahren. Die Optimierung der Myokardprotektion hat entscheidend die Entwicklung der Herzchirurgie vorangetrieben. Daher bedarf es eines kurzen historischen Überblickes.

Der Beginn der Herzchirurgie wird heute auf den 9. September 1896 datiert. Ludwig Rehn gelang in Frankfurt damals die erste erfolgreiche Naht einer Stichverletzung des Herzens (Böttcher et al., 2003). Die vergleichsweise kurze Erfolgsgeschichte von rund 100 Jahren kam in Folge jedoch erst langsam in Fahrt.

Mit der Oberflächenhypothermie gelang im Jahre 1952 ein erster großer Fortschritt. Das Prinzip der Hypothermie folgt der Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel von Arrhenius und Van't Hoff, die die Abhängigkeit chemischer und biologischer Reaktionen von der Temperatur beschreibt. Die Stoffwechselaktivität und der Energiebedarf der Organe konnte damit so weit reduziert werden, dass ein zehnminütiger Herzstillstand bei einer Kerntemperatur von 28 °C problemlos toleriert wurde (Bock, 2003; Doetsch, 1993; Pietschmann, 1996).

Am 6. Mai 1953 operierte John Heysham Gibbon Jr. erstmalig erfolgreich unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation und schaffte damit den entscheidenden Durchbruch in der Herzchirurgie (Böttcher et al., 2003; Cordell, 1995; Pietschmann, 1996). Ein großer Vorhofseptumdefekt wurde mit einer fortlaufender Naht korrigiert und die Patientin Cecelia Bavolek verließ nach 13 Tagen wieder das Krankenhaus (Böttcher et al., 2003).

Ein technisch anderer Ansatz der extrakorporalen Zirkulation kam mit der „Cross-Circulation“ auf. Am 26. März 1954 operierte Clarence Walton Lillehei den einjährigen Gregory Glidden, dessen Kreislauf mit dem seines Vaters über 19 Minuten gekreuzt wurde. Gregory Glidden verstarb allerdings wenige Tage postoperativ an einer Pneumonie. Weitere 45 Operationen unter Anwendung dieser Technik folgten und zeigten ein für diese Zeit beachtliches Ergebnis. Nach dreißig Jahren lebten noch 22 der 45 operierten Patienten (Böttcher et al., 2003).

Eine wiederum andere Strategie stellte die extrakorporale Oxygenierung mit Hilfe einer Tierlunge dar. Die Hunde- oder Affenlungen waren jedoch sehr empfindlich, und es kam häufig zu Lungenödemen, so dass lediglich 15 Patienten mit Hilfe dieser Technik operiert wurden (Böttcher et al., 2003).

In Deutschland ließ die erstmalige Verwendung der Herz-Lungen-Maschine nicht lange auf sich warten. Bücherl wagte 1957 in Göttingen einen ersten Versuch; die beiden Kinder mit Fallot'scher Tetralogie verstarben allerdings bald darauf (Böttcher et al., 2003; Bock, 2003).

Die erste erfolgreiche Operation mit extrakorporaler Zirkulation in Deutschland gelang Zenker, als er im Februar 1958 in Marburg einen Ventrikelseptumdefekt und eine Pulmonalstenose korrigierte (Bock, 2003).

Die Herzchirurgen stießen in dieser Zeit jedoch aufgrund der noch nicht ausgereiften Gerätetechnik schnell an ihre Grenzen. So konnten nur Patienten bis zu einem Gewicht von 50 kg operiert werden, da bei schwereren Patienten keine ausreichende Sättigung in der Aufwärmphase gewährleistet werden konnte. Es wurde versucht, dies durch Parallelschaltung zweier Herz-Lungen-Maschinen und Aufhebung des totalen Bypasses in der Aufwärmphase zu kompensieren. Die Parallelschaltung führte aber dazu, dass große Mengen an Blutkonserven zur Befüllung der beiden Herz-Lungen-Maschinen benötigt wurden (Bock, 2003).

Wie bereits eingangs ausgeführt, ist die intraoperative Myokardprotektion bei der Behandlung komplexer angeborener und erworbener Herzfehler von entscheidender Bedeutung.

Bretschneider definierte unter dem Begriff der Myokardprotektion alle Maßnahmen und Techniken gegen ischämiebedingte Schädigungen. Sie muss den Metabolismus, die Funktion und die Morphologie mit dem Ziel der vollständigen und anhaltenden Erholung protektionieren (Bretschneider, 1980).

Die Operationen am offenen Herzen mussten dieser Prämisse folgen, weshalb die Operationen zunächst unter Erhalt der Koronardurchblutung erfolgten. Während diese Technik bei Operationen an der rechten Herzkammer ohne Schwierigkeit praktiziert werden konnte, waren Operationen am linken Herzen, wie beispielsweise der seit den sechziger Jahren durchgeführte Aortenklappenersatz, nur unter erschwerten OP-Bedingungen möglich (Pietschmann, 1996). Später etablierte sich das Prinzip der selektiven Koronarperfusion mit kaltem Blut, wodurch Kammerflimmern auftrat. Das flimmernde Herz hatte jedoch immer noch einen zu hohen Energiebedarf, der keine langen Aortenabklemmzeiten erlaubte (Pietschmann, 1996). Norman Shumway versuchte im Jahre 1959 mit der Oberflächenkühlung des Herzens dieses Problem zu lösen. Er füllte kalte Flüssigkeit in den Herzbeutel und erreichte damit eine starke Absenkung der Myokardtemperatur (Cordell, 1995; Doetsch, 1993; Pietschmann, 1996). So konnte er den Energieverbrauch des flimmernden Herzens deutlich reduzieren. Ischämiezeiten von etwa einer Stunde bei abgeklemmter Aorta wurden dadurch möglich. Aber auch dieses Verfahren stieß an seine physiologi-

schen Grenzen, da Temperaturen unter 4 °C zur Schädigung des Herzmuskelgewebes führten (Pietschmann, 1996).

Die Arbeitsgruppe um Sealy forschte bereits in den 50er Jahren in Durham an medikamentösen Alternativen zum Kammerflimmern und entwickelte dabei eine kalium- und magnesiumreiche Lösung, die mit Neostigmin angereichert war. Sie benutzten erstmalig den Begriff der „Kardioplegie“ und verwendeten diese Lösung zusammen mit dem Prinzip der Hypothermie bis in die 60er Jahre (Cordell, 1995).

Melrose verwendete im Jahre 1955 erstmalig kalium- und zitratreiches Blut als kardioplegisches Agens und ermöglichte damit einen reversiblen mechanischen und elektrischen Herzstillstand (Melrose et al., 1955). Die Forderungen nach einem blutleeren und zugleich stillgelegten Herzen konnten damit erfüllt werden (Pietschmann, 1996; Podesser et al., 1996).

Ferner bot das stillgelegte Herz die Möglichkeit zu aufwendigeren und längeren Operation, da das elektrisch und mechanisch inaktivierte Herz weniger Energie verbrauchte und daher länger ohne Sauerstoff auskam (Pietschmann, 1996). Einige Jahre später wurde allerdings deutlich, dass die Melrose-Kardioplegie zu Schäden am Herzmuskelgewebe führte. Dies hatte zur Folge, dass kardioplegische Lösungen in Verruf kamen und in den USA über einen sehr langen Zeitraum keine Anwendung mehr fanden (Cordell, 1995; Pietschmann, 1996).

In Deutschland machte Bretschneider mit seiner Veröffentlichung im Jahre 1964 das Thema Myokardprotektion wieder aktuell. Er entwickelte eine natrium- und calciumarme, procainhaltige Lösung, die einen reversiblen mechanischen und elektrischen Herzstillstand durch Inaktivierung des Natrium-Einstroms bewirkte (Bretschneider, 1964, 1980; Krohn et al., 1989). Eine entscheidende Modifikation gelang ihm dann 1975, als er Procain eliminierte und den biologischen Puffer Histidin/Histidin-HCL zufügte (Preusse und Schulte, 1993).

Ende der 70er Jahre begannen Follette und Buckberg die Blutkardioplegie zu propagieren (Cordell, 1995; Podesser et al., 1996). Buckberg beschrieb eine extrazelluläre, bluthaltige Lösung, die ebenfalls organische Puffer enthielt. Die Erythrozyten dienten als Sauerstoffträger und gleichzeitig als Radikalfänger (Podesser et al., 1996).

Die Protektionslösungen unterscheiden sich aber nicht nur in ihrer Zusammensetzung, sondern auch in ihrer Anwendung, die retrograd, antegrad oder kombiniert, warm oder kalt, als Einzeldosis, intermittierend oder kontinuierlich erfolgt (Preusse, 1996).

Im Jahre 1994 beschrieben Calafiore et al. erstmals ein Myokardprotektionsverfahren in Form der antegraden, intermittierenden, warmen Blutkardioplegie auf der Kaliumbasis. In ihrer Arbeit verglichen sie dieses mit intermittierender, antegrader, kalter, kristalliner Kardioplegie und konnten

signifikante Unterschiede zugunsten der warmen Blutkardioplegie nachweisen (Calafiore et al., 1994). 1998 veröffentlichten Caputo et al. eine randomisierte Studie, in der sie die ursprüngliche Technik von Calafiore mit einer um Magnesium erweiterten verglichen. Sie konnten Vorteile auf Seiten der Magnesium-Supplementierung feststellen (Caputo et al., 1998).

Damit war die Grundlage der heutigen Anwendung der Blutkardioplegie nach Calafiore geschaffen.

In der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn werden die beiden Myokardprotektionsverfahren- die kalte, kristalline Kardioplegie nach Bretschneider und die warme, antegrade, intermittierende Blutkardioplegie nach Calafiore- angewendet.

In der Literatur ist bisher kein direkter Vergleich dieser beiden Myokardprotektionsverfahren beschrieben. Zwar wurden vergleichende Studien zwischen kristallinen Lösungen und Blutkardioplegie publiziert, aber diese Ergebnisse beziehen sich auf andere bluthaltige Lösungen und Anwendungstechniken und lassen sich daher nicht ohne weiteres übertragen.

Die vorliegende Arbeit soll die Frage beantworten, ob die Wahl des Myokardprotektionsverfahrens zu Unterschieden im frühpostoperativen Verlauf der Patienten, die sich einer aortokoronaren Revaskularisationsoperation unterziehen mussten, führte.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es also, einen direkten Vergleich der beiden Myokardprotektionsverfahren durchzuführen. Die vorliegende Arbeit leistet damit einen Beitrag zu der immer noch aktuellen Diskussion um die verschiedenen myokardprotektiven Verfahren.

### **3. Material, Methoden, Grundlagen**

Das Kapitel „Material, Methoden, Grundlagen“ dient der Übersicht über die Thematik und soll dem Leser helfen, die nachfolgenden Kapitel, insbesondere die Ergebnisse mit anschließender Diskussion, zu verstehen und in den Gesamtkontext einordnen zu können.

Das Kapitel umfasst die Unterpunkte „Vorgehen“, „Pathophysiologie des Herzstillstandes“, „myokardprotektive Verfahren“, „chirurgisches Vorgehen“, „Statistik“ und „Methodenkritik“.

Der Punkt „Vorgehen“ wird dazu genutzt, die praktische Herangehensweise an diese Arbeit näher zu erläutern. Es wird verdeutlicht, wie das untersuchte Kollektiv definiert ist, welche Parameter zugrunde gelegt wurden, welche Datenquellen mir zur Verfügung standen und schließlich auch, wie und warum die erfassten Daten unterteilt wurden.

Die „Pathophysiologie des Herzstillstandes“ soll dem Leser in kurzen Zügen erklären, was während eines Herzstillstandes auf subzellulärer Ebene geschieht. Daraus abgeleitet wird dem Leser die Notwendigkeit einer suffizienten Myokardprotektion näher gebracht.

Mit dem Punkt „myokardprotektive Verfahren“ wird die kristalline Kardioplegie nach Bretschneider und die Blutkardioplegie nach Calafiore im Einzelnen vorgestellt, insbesondere deren Zusammensetzung, praktische Anwendung und Wirkmechanismus.

Unter „chirurgisches Vorgehen“ wird die „chirurgische“ Seite der koronaren Bypassoperation aufgezeigt.

Im Unterkapitel „Statistik“ wird ein Einblick in den statistischen Hintergrund dieser Arbeit geboten. Es wird aufgezeigt, welche statistischen Verfahren für welche Parameter verwendet wurden und wie daraus schließlich eine Bewertung der Daten möglich wurde.

Unter „Methodenkritik“ wird schließlich die Herangehensweise an diese Arbeit kritisch diskutiert. Es werden die Stärken und Schwächen der Methodik beleuchtet und dabei die Aussagekraft dieser Arbeit eingeschätzt.

#### **3.1. Vorgehen**

Die Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn nutzt zur Myokardprotektion die Kardioplegie nach Bretschneider sowie die Blutkardioplegie nach Calafiore. Untersucht wurden retrospektiv die Daten von 600 Patienten, die ausschließlich einem koronar-

chirurgischen Eingriff unterzogen wurden. Patienten, bei denen die Bypassoperation mit einer weiteren Operation kombiniert werden musste, beispielsweise mit einer Klappenoperation, wurden nicht erfasst.

Von den 600 Patienten wurden 300 mit Hilfe der Bretschneider-Myokardprotektion, die anderen 300 unter Verwendung der Blutkardioplegie nach Calafiore operiert.

Die Studie ist retrospektiv angelegt, wobei der 1. Juni 2008 Stichtag war. Von diesem Datum an wurden zurücklaufend alle Patienten mit einer Bypassoperation recherchiert und dem jeweiligen Myokardprotektionsverfahren zugeordnet.

Da in jüngster Zeit häufiger die Calafiore-Methode genutzt wurde, musste für die Bretschneider-Gruppe zeitlich weiter zurückgegriffen werden, um auch hier einen Datensatz von 300 Patienten zu erhalten. Zur Datenerfassung dienten folgende Quellen:

- Anamnese- und Untersuchungsbögen
- Operationsberichte und Entlassungsbriefe der hiesigen Klinik
- Entlassungsberichte der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn
- Protokolle der Kardiotechnik
- Protokolle der Anästhesie
- Verlegungsbriefe zuweisender Kliniken
- Briefe niedergelassener Kolleginnen und Kollegen
- Befunde vorausgegangener Untersuchungen wie EKG, Sonografie und Koronarangiografie
- Laborbefunde
- Digitale Daten im Rahmen der Qualitätssicherung, die mit Hilfe von „THGQIMS®“ ("Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgisches Qualitäts- und Informations-Management System"; Uniklinik Münster; <http://qims.uni-muenster.de/webseite/>) erfasst wurden

Mit Hilfe dieser Datenquellen konnten prä-, intra- sowie postoperative Daten aufgenommen werden, die einen direkten Vergleich der beiden Myokardprotektionsverfahren ermöglichten.

Präoperative Daten:

- Grunddaten:
  - Geschlecht
  - Alter
  - Body-Mass-Index

- EURO-Score (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)
- Dringlichkeit
- Begleiterkrankungen
  - Diabetes mellitus
  - pulmonale Hypertonie
  - Aortenaneurysma
  - supraaortale arterielle Verschlusskrankheit
  - präoperative Beatmung
  - arterielle Hypertonie
  - Fettstoffwechselstörung
  - neurologische Vorerkrankungen
  - Lungenfunktion
  - periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
  - Niereninsuffizienz
  - Kreatinin
  - Harnstoff
- Herzspezifische präoperative Daten
  - Koronare Herzerkrankung
  - Stent-Implantation/Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA)
  - Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation
  - Ejektionsfraktion
  - Herzrhythmus
  - Schrittmacher-/Defibrillator-Implantation

#### Intraoperative Daten:

- Tiefste Temperatur bei extrakorporaler Zirkulation
- Reperfusionszeit
- Myokardprotektive Lösung
  - Initiales Volumen
  - Initiale Perfusionszeit
  - Aortenabklemmzeit
  - Perfusionen je Patient

- Kardioplegische Reperfusionen (Ischämiephasen, Volumen und Dauer der Reperfusionen)
- Koronarrevaskularisation
  - Anzahl der Grafts je Patient
  - LAD (Anzahl der Grafts IMA und Vene + Flussraten)
  - DIAG (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)
  - RIM (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)
  - PLA1/M1 (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)
  - PLA2/M2 (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)
  - CX (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)
  - RCA (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)
  - RIVP (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)
  - RPLD (Anzahl der Venengrafts + Flussraten)

#### Postoperative Daten:

- Biochemische Marker (bei Mehrfachmessung an einem Tag erfolgte die Orientierung am höchsten CK-Wert)
  - Kreatinkinase (CK) (OP-Tag, 1. - 4. postoperativer Tag)
  - CK-MB (OP-Tag, 1. - 4. postoperativer Tag)
  - CK-MB/CK (OP-Tag, 1.- 4. postoperativer Tag)
  - Troponin I (OP-Tag, 1. - 4. postoperativer Tag)
  - Kreatinin (2. - 4. postoperativer Tag)
  - Harnstoff (2. - 4. postoperativer Tag)
- Komplikationen
  - Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
  - Stroke/Stroke-Rankin-Score
  - Psychotisches Durchgangssyndrom
  - Schrittmacher-/Defibrillator-Neuimplantation
  - Nierenersatztherapie
  - Rethorakotomie
  - Reanimation
  - Intensivliegezeit
  - Letalität



In der Subgruppenanalyse wurden für die Patienten, die postoperativ verstorben sind, zusätzliche Daten erhoben:

- Letalität Tage postoperativ
- Todesursachen
  - kardiale Ursache
  - neurologische Ursache
  - Multiorganversagen
  - Aortendissektion
  - Sepsis
- Komplikationen
  - Herzinsuffizienz bzw. low cardiac output syndrome
  - Rhythmusstörung
  - Respiratorische Insuffizienz
  - Pneumonie
  - Blutung/Hämatom
  - Nierenversagen/dialysepflichtige Niereninsuffizienz
  - Sepsis
  - neurologische Störung

In einem ersten Schritt wurden die Kollektive in ihrer Gesamtheit verglichen.

Die Untersuchung der präoperativen Daten zielte darauf ab, die Ausgangssituation und das Risikoprofil beider Gruppen beurteilen zu können. Etwaige postoperative Unterschiede konnten nur dann problemlos einem Myokardprotektionsverfahren zugeschrieben werden, wenn präoperative Risikofaktoren möglichst ausgeglichen verteilt waren. Der Vergleich intraoperativer Daten diente dem gleichen Zweck. Auch hier war es wichtig, eventuelle Unterschiede, die im jeweiligen Vorgehen des Myokardprotektionsverfahrens begründet waren, zu detektieren, um sie anschließend in der Diskussion bewerten zu können. Der postoperative Vergleich sollte schließlich zeigen, wie der postoperative Verlauf der Patienten unter Berücksichtigung des jeweiligen Myokardprotektionsverfahrens war, um mögliche signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu analysieren.

Im zweiten Schritt wurden die Myokardprotektionsverfahren für die Risikogruppe „Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %)“ miteinander verglichen. Dies erfolgte anhand der kardialen Laborparameter CK, CK-MB, CK-MB/CK und Troponin I, der Nierenre-

tentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, der Notwendigkeit einer IABP-Implantation sowie schließlich der Letalität.

In einem letzten Schritt wurden alle Patienten, die postoperativ verstorben sind, dem jeweiligen Myokardprotektionsverfahren zugeordnet und statistisch gegenübergestellt. Zugrunde liegende Parameter waren die Todesursache, der Zeitpunkt des Todes und postoperative Komplikationen.

### 3.2. Pathophysiologie des Herzstillstandes

Die Erhaltung der myokardialen Funktion und Struktur erfordert ein hinreichendes Verhältnis von Energiebedarf zur Energiebereitstellung (Preusse et al., 1985; Preusse, 1996). Unter physiologischen Bedingungen herrscht eine oxidative, **aerobe** Stoffwechsellage vor, d.h. aus 1 Mol Glucose können 36 Mol Adenosintriphosphat (ATP) synthetisiert werden. Hiervon zu unterscheiden ist die **anaerobe** Energiegewinnung, bei der aus 1 Mol Glukose lediglich 2 Mol ATP bereitgestellt werden (Preusse, 1993).

Das nicht-perfundierte Herz und die damit einhergehende Ischämie garantieren mit zunehmender Dauer keine ausreichende Energiebereitstellung mehr (Preusse et al., 1981, 1982). Nach einer aeroben Latenzzeit von wenigen Sekunden, in der die Sauerstoffreserven aufgebraucht werden und noch keine Störung der myokardialen Funktion oder Struktur eintritt, folgt die erste Phase der anaeroben Energieversorgung. Zusammen mit der Latenzzeit sprechen wir hier von der Überlebenszeit. In dieser Zeit fällt die Konzentration des Kreatinphosphats (CP) ab, während die Konzentration an ATP weitgehend erhalten bleibt. Die myokardiale Funktion nimmt zunehmend ab. Ist die Konzentration an Kreatinphosphat auf ca. 3  $\mu\text{mol/g}$  Herzgewicht abgesunken, folgt die nächste Phase. Sie wird einschließlich der beiden vorherigen Phasen als Wiederbelebungszeit bezeichnet. Unterschieden wird zwischen der praktischen Wiederbelebungszeit (ATP-Konzentration bis 4  $\mu\text{mol/g}$  Herzgewicht) und der theoretischen Wiederbelebungszeit mit einer ATP-Konzentration von 1,5 -2  $\mu\text{mol/g}$  Herzgewicht. Daran schließt sich die irreversible Myokardschädigung an (Doetsch, 1993; Gebhard et al., 1989; Gebhard, 1990; Preusse, 1993).

Mit zunehmender Ischämiezeit kommt es zur Anhäufung von Laktat, Protonen und  $\text{NADH}_2$ , die die Schlüsselenzyme der Glykolyse (Phosphofruktokinase und Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase) hemmen. Dies führt zur intrazellulären Azidose und letztendlich zum Stillstand der Glykolyse (Doetsch, 1993; Preusse et al. 1982; Preusse, 1993). Das wachsende Energiedefizit sowie die myokardiale Azidose sind verantwortlich für die Störung der myokardialen Feinstruk-

tur, den Zusammenbruch transmembranöser Elektrolytgradienten und die Wiederbelebarkeit (Doetsch, 1993; Gebhard et al., 1989).

Die Zeitdifferenz zwischen Beginn der Ischämiephase und irreversiblen Zustand ist abhängig von der Myokardtemperatur und der kardioplegischen Lösung. Als Indikator dieser beiden Einflussfaktoren dient der Abfall der energiereichen Phosphate Kreatinphosphat und Adenosintri-phosphat während der Ischämiezeit (Preusse, 1996). Je größer das Protektionspotential der angewandten Technik ist, desto geringer ist der Abfall der energiereichen Phosphate in der Ischämiezeit (Preusse et al., 1985; Preusse, 1993, 1996). Folglich ist der Gehalt an energiereichen Phosphaten nach identischer Ischämiebelastung bei potenten Techniken höher, was einen entscheidenden Einfluss auf eine Wiederbelebung des Herzens ausübt (Preusse, 1996). Aus energetischer Sicht muss ein Myokardprotektionsverfahren den Energieverbrauch minimieren, die Energiereserven maximieren und die anaerobe Energiebereitstellung optimieren (Preusse et al., 1984, 1985; Preusse, 1993, 1996).

Bei den meisten Myokardprotektionsverfahren sind intermittierende Gaben der kardioplegischen Lösung eine *conditio sine qua non*. Dies ermöglicht eine Reduktion der Myokardtemperatur, eine Resynthese energiereicher Phosphate, vor allem aber eine Auswaschung von Protonen und damit eine „Re-Alkalisierung“ der Myokard-Azidose (Gebhard et al., 1989; Gebhard, 1990; Preusse, 1993, 1996). Allerdings können durch die kardioplegischen Reperfusionen bivalente Ionen aus den Membranbindungen ausgeschwemmt werden, da die Azidose die entsprechenden Proteinbindungen lockert. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der sarkolemmalen Integrität führen und gegebenenfalls die Ursache für frühpostischämische Rhythmusstörungen darstellen (Preusse, 1993, 1996).

### **3.3. Intraoperative, myokardprotektive Verfahren**

Die intraoperative Myokardprotektion wird nach Bretschneider als Maßnahme und Technik gegen ischämiebedingte Schädigungen definiert. Sie dient dem Schutz und Erhalt des Metabolismus, der Funktion und der Morphologie mit dem Ziel der vollständigen und anhaltenden Erholung (Bretschneider, 1980). Der Begriff Myokardprotektion ist damit umfassender als der Begriff der Kardioplegie, der letztlich nur die Einleitung und Aufrechterhaltung des Herzstillstandes beschreibt und deshalb nur einen Teil der Myokardprotektion darstellen kann (Preusse, 1993, 1996). Die Myokardprotektion hat den Schutz des Herzens zur Aufgabe und dies nicht nur während der intranschämischen, sondern auch während der präischämischen und postischämischen Phase, da

diese Phasen ebenso zum Erfolg beziehungsweise Misserfolg der Operation beitragen können (Beyersdorf et al., 1990; Gebhard, 1990; Preusse et al., 1985, 1987; Preusse 1993, 1996).

In der Vergangenheit sind zahlreiche Techniken zur Myokardprotektion entwickelt worden. Sie unterscheiden sich in der Lösungszusammensetzung **und** in der Anwendungstechnik, wobei die Anwendungstechnik ebenfalls wichtig ist (Preusse et al., 1984). So unterscheiden wir vereinfacht ausgedrückt eine ischämische Kardioplegie durch Aortenabklemmung von einer Kardioplegie unter Verwendung myokardprotektiver Lösungen. Letztere können in kristalline, kolloidale und bluthaltige Lösungen unterteilt werden. Sie können antegrad, retrograd oder in kombinierter Form appliziert werden (Preusse, 1996). Die Perfusion kann einmalig, intermittierend oder kontinuierlich erfolgen. Kombiniert man dies nun, erhält man eine Vielzahl an Möglichkeiten der Myokardprotektion (Preusse, 1996).

### 3.3.1. Kardioplegie nach Bretschneider

Bei Operationen mit kristalliner Kardioplegie nach Bretschneider wird die Lösung „Custodiol<sup>®</sup>“, eine natrium- und calciumarme, Histidin-gepufferte Lösung der Firma Dr. Franz Köhler Chemie GmbH verwendet.

<b>Bestandteil</b>	<b>[mmol/l]</b>
Natriumchlorid	15
Kaliumchlorid	9
Magnesiumchlorid x 6 H <sub>2</sub> O	4
Histidinhydrochlorid x H <sub>2</sub> O	18
L-Histidin	180
Tryptophan	2
Mannitol	30
2-Oxoglutar säure	1
Calciumchlorid x 2 H <sub>2</sub> O	0,015
<b>sonstige Bestandteile</b>	
Wasser für Injektionszwecke	
Kaliumhydroxydlösung zur pH-Einstellung	
pH-Wert (25 °C)	7,2
Osmolalität [mosm/l]	310

Tab. 1: Zusammensetzung der „Custodiol<sup>®</sup>“-Lösung (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, D- 64625 Bensheim), die bei Operationen mit kristalliner Kardioplegie nach Bretschneider verwendet wird.

Die erste, ungepufferte Lösung nach Bretschneider enthielt noch das Lokalanästhetikum Procain zur Stabilisierung des Sarkolemmes. 1975 wurde allerdings festgestellt, dass Procain sich nach-

teilig auf den Wasserstoffionenaustausch von intra- nach extrazellulär auswirkte und folglich die Effektivität des Histidin-Puffers relativ reduzierte, so dass es weggelassen wurde (Preusse und Schulte, 1993; Preusse, 1993). Die Bretschneider-Kardioplegie wird aufgrund ihres niedrigen Natriumgehaltes auch als intrazelluläre Lösung bezeichnet (Preusse, 1993).

Die erhöhte Kaliumkonzentration bewirkt eine Depolarisation der Myokardzelle. Mit zunehmender Senkung des Membranruhepotentials und dem Entzug des Natriums findet eine Deaktivierung der schnellen Natrium- und langsamen Natrium-Calcium-Kanäle und damit eine Abnahme der Anstiegssteilheit der Depolarisation statt. Letztlich führt dies zur Unerregbarkeit der Myozyten (Bretschneider et al., 1984; Gebhard et al., 1989; Klinke et al., 2005).

Die Erniedrigung der Natriumkonzentration führt zur Aufhebung des hohen elektrochemischen Potentials für Natrium, was eine Voraussetzung für die schnelle Depolarisation und damit für das Zustandekommen eines Herzaktionspotentials ist (Klinke et al., 2005). Die Senkung der Natriumkonzentration ermöglicht ferner einen osmotischen Spielraum mit der Möglichkeit, Puffer in hoher Konzentration hinzuzufügen, ohne eine Hyperosmolarität zu riskieren (Preusse, 1996). Bei Absenkung der Natriumkonzentration auf 1/10 muss eine Absenkung der Calciumkonzentration auf 1/100 der Ausgangskonzentration aufgrund der physiologischen Gesetzmäßigkeit erfolgen (Gebhard et al., 1983, 1989). Deshalb muss Calcium im mikromolaren Bereich (15 - 20  $\mu\text{mol}$ ) zugeführt werden, um den Schutz des sarkoplasmatischen Systems zu gewährleisten und die Destruktion zellulärer Strukturen zu verhindern (Gebhard et al., 1989; Preusse, 1996). Ein weiteres Absenken der Calciumkonzentration würde das Risiko einer irreversiblen Schädigung des Myokards während der Reperfusion („Calcium-Paradox“) erhöhen (Gebhard et al., 1989; Preusse, 1996).

Magnesium inaktiviert die schnellen Natrium-Kanäle und wirkt Calcium gegenüber kompetitiv am langsamen Natrium-Calcium-Kanal des myokardialen Sarkolems (Gebhard et al., 1989). Des Weiteren dienen Histidin der Pufferung, Tryptophan der Membranstabilisierung, Ketoglutarat als Metabolit des KREBS-Zyklus` der Aktivierung des aeroben Stoffwechsels und Mannit sowohl als osmotischer Träger als auch als Radikalfänger, ebenso wie das Histidin (Doetsch, 1993; Preusse, 1993).

Initial wird die 6 – 8 °C kalte Lösung über mehrere Minuten perfundiert. Dies dient der Äquilibrierung des gesamten Extrazellularraumes, also des intravasalen wie auch des interstitiellen Raumes (Preusse et al., 1981, 1984, 1985, 1987; Preusse und Schulte, 1993; Preusse, 1996). Der initiale Perfusionsdruck soll bei etwa 100 mmHg liegen, bei Eintritt des Herzstillstandes wird dieser auf 40 mmHg gesenkt (Preusse und Schulte, 1993). Reperfusionen sind nur nötig bei an-

haltender mechanischer oder elektrischer Ventrikelaktivität während der Ischämie; in der Mehrzahl der Fälle allerdings nicht notwendig (Careaga et al., 2001; Preusse und Schulte, 1993; Preusse, 1993, 1996). Die kristalline Myokardprotektion nach Bretschneider wird bei mäßiger systemischer Hypothermie angewendet und erlaubt Ischämiezeiten von bis zu 180 Minuten ohne kardioplegische Reperfusionen (Preusse und Schulte, 1993).

### 3.3.2. Blutkardioplegie nach Calafiore

Calafiore et al. publizierten erstmals im Jahre 1994 ihr Myokardprotektionsverfahren der antegraden, intermittierenden, warmen Blutkardioplegie auf einer Kaliumbasis. In ihrer Arbeit verglichen sie dieses Verfahren mit einer intermittierenden, antegraden, kalten, kristallinen Kardioplegie und konnten dabei Vorteile auf Seiten der warmen Blutkardioplegie nachweisen. Sie fanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamt-Letalität, besonders bei den Hochrisikopatienten mit einer Ejektionsfraktion  $< 35\%$ , der IABP-Implantation, der inotropen Unterstützung und der Lidocain-Gabe (Calafiore et al., 1994).

1998 stellten Caputo et al. eine randomisierte Studie vor, in der sie die ursprüngliche Technik von Calafiore durch den Zusatz von Magnesium modifizierten. Biopsien am Ende der Ischämiezeit zeigten zwar keine signifikanten Unterschiede in der ATP- oder Aminosäurenkonzentration, wohl aber einen signifikanten Anstieg der Laktatkonzentration in der magnesiumfreien Gruppe. Als mögliche Erklärung für den Erfolg der zusätzlichen Zufuhr von Magnesium führte Caputo die Hemmung des L-Typ-Calcium-Kanals an, was den intrazellulären Anstieg von Calcium während der Ischämiezeit verhindern soll (Caputo et al., 1998).

Die Arbeit von Caputo et al. war der Grundstein der heutigen Anwendung.

Für die Blutkardioplegie nach Calafiore wird folgende Zusammensetzung in der Bonner Klinik genutzt:

- 20 ml Kalium 14,9 % +
- 4 ml Magnesium (4 mmol/Amp.) (Oeinck et al., 2000)

Als Sauerstoffträger des Kalium-Magnesium-Gemisches dienen die Erythrozyten, wobei sie zusätzlich noch als Puffer und Radikalfänger fungieren (Gebhard, 1990; Podesser et al., 1996).

Das venöse Blut aus dem rechten Vorhof wird im Oxygenator mit Sauerstoff angereichert bei gleichzeitiger Entfernung des Kohlendioxids und über eine Rollerpumpe nach vorheriger Anreicherung mit dem Kalium-Magnesium-Gemisch unter Druckkontrolle in die Aortenwurzel gegeben (Oeinck et al., 2000).

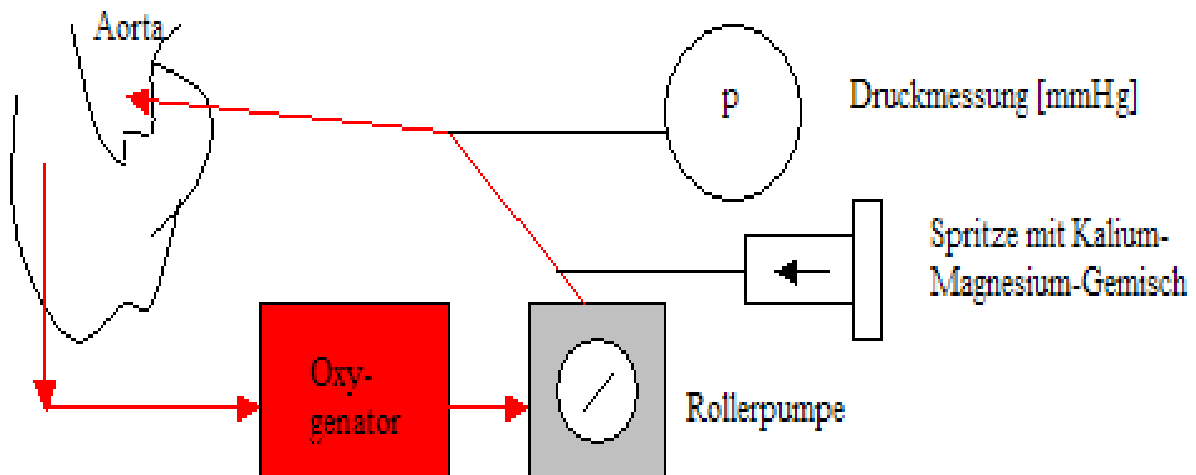


Abb.1: Technische Anordnung der Blutkardioplegie nach Calafiore (nach Oeinck et al., 2000). Das venöse Blut wird mit Sauerstoff angereichert bei gleichzeitiger Entfernung des Kohlendioxids und über eine Rollerpumpe nach vorheriger Anreicherung mit der kardioplegischen Lösung in die Aortenwurzel gegeben.

Die Bluttemperatur soll bei 32 °C liegen, der Druck im Kardioplegiesystem 200 mmHg nicht übersteigen. Es kommt zu keiner Hämodilution durch diese Technik, jedoch zu einer Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration bei wiederholten kardioplegischen Reperfusionen (Oeinck et al., 2000). Die erste Applikation des kardioplegischen Gemisches findet unmittelbar nach Abklemmen der Aorta statt. Bei einem Fluss von 300 ml/min für zwei Minuten werden dabei dem Patienten 20 mmol Kalium zugeführt. Durch die hohe Kaliumkonzentration kommt es durchschnittlich nach 20 Sekunden zum Herzstillstand (Oeinck et al., 2000). Danach wird das Blut-Kalium-Magnesium-Gemisch alle 20 Minuten bei abgeklemmter Aorta antegrad reperfundiert. Dabei sinkt die zugeführte Kaliummenge mit zunehmender Häufigkeit der Reperfusionen (Oeinck et al., 2000).

	<b>Rollerpumpe [ml/min]</b>	<b>Perfusor [ml/h]</b>	<b>Dauer [min]</b>
<b>Induktion</b>	300	150	2
<b>1. Reperfusion</b>	200	120	2
<b>2. Reperfusion</b>	200	90	2
<b>3. Reperfusion</b>	200	60	3
<b>4. Reperfusion</b>	200	40	3
<b>5. Reperfusion</b>	200	40	4

Tab. 2: Flussraten der Rollerpumpe und des Perfusors bei Verwendung der Blutkardioplegie nach Calafiore (aus Oeinck et al., 2000). Die Flussrate des Perfusors sinkt mit zunehmender Anzahl der kardioplegischen Reperfusionen.

### 3.4. Chirurgisches Vorgehen

Die Bypassoperation wird in Intubationsnarkose und Standardrückenlagerung durchgeführt.

Zunächst erfolgt eine mediane Längssternotomie, das Perikard wird längs eröffnet. Es schließt sich bei den meisten Patienten die Präparation der Arteria thoracica interna an. Ein kräftiger pulsatischer Zustrom nach distaler Durchtrennung zeigt die gute Qualität dieses Grafts an. Gleichzeitig wird die Vena saphena magna präpariert und entnommen.

Nach systemischer Heparinisierung wird der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen: Arteriell wird die Aorta ascendens, venös der rechte Vorhof mit einem 2-Stufenkatheter kanüliert. Nach Übergang auf die extrakorporale Zirkulation wird die Körpertemperatur auf etwa 34 °C gesenkt. Das Herz schlägt leer, die Aorta wird quer abgeklemmt und die myokardprotektive Lösung über einen Needle-Vent in die Aortenwurzel und damit in die Koronarien gegeben. Es resultiert eine zunehmende Bradykardie und schließlich der kardioplegische Myokardstillstand.

Nach Beendigung der koronarchirurgischen Anastomosierung(en) wird die Aortenklemme wieder entfernt und die Koronarzirkulation freigegeben. Danach folgt die proximale Anastomosierung der Venengrafts bei tangentiell ausgeklemmter Aorta am schlagenden Herzen. Nach ausreichender postischämischer Reperfusion kann die extrakorporale Zirkulation beendet und entfernt werden. Es schließt sich die Flussmessung der Grafts an. Retrosternale und linksthorakale Drainagen werden eingelegt und die Wunde schichtweise wieder verschlossen. Der Oberschenkel wird bisweilen mit einer Redondrainage und einem Kompressionsverband versorgt. Schichtweiser Wundverschluss aller Inzisionen, Intrakutannähte und sterile Wundverbände beenden die Operation. Anschließend wird der Patient auf die Intensivstation verlegt.



### 3.5. Statistik

Die Daten wurden mit Hilfe von „SPSS Statistics 17.0<sup>®</sup>“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; <http://www.spss.com>) tabellarisch erfasst und waren nun der statistischen Auswertung zugänglich. Um das geeignete statistische Verfahren für die Auswertung auswählen zu können, mussten die Parameter den Kategorien metrisch, nominal oder ordinal zugeordnet werden. Die Zuordnung der Variablen und die Auswahl des geeigneten statistischen Verfahrens erfolgte mit Unterstützung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie des Universitätsklinikums Bonn.

Metrische Variablen zeichnen sich dadurch aus, dass ihre Ausprägung in einer Skala numerisch ausgedrückt werden kann und ein Nullpunkt definiert ist. Man bezeichnet metrische Variablen daher auch als quantitativ. Es herrschen gleiche Abstände zwischen zwei Ausprägungen vor. Beispiele hierfür sind Körpergröße oder Körpergewicht (Bärlocher, 2008; Rau und Pauli, 1995; Weiß, 2008; Werner, 1992).

<b>Gesamtgruppe</b>	<b>Metrische Variablen</b>
präoperative Daten	Alter, BMI, EURO-Score, renale Biochemiemarker: Kreatinin, Harnstoff
intraoperative Daten	tiefste Temperatur bei EKZ, Reperfusionzeit, kardioplegische Volumina, kardioplegische Perfusionszeiten, durchschnittliche Anzahl kardioplegischer Reperfusionen, Aortenabklemmzeit, Ischämiezeiten, Flussraten Grafts
postoperative Daten	kardiale und renale Biochemiemarker, Liegezeit Intensivstation
<b>Subgruppen</b>	
Ejektionsfraktion < 50 %	kardiale und renale Biochemiemarker
postoperativ verstorbene Patienten	Letalität Tage postoperativ, EURO-Score

Tab. 3: Übersicht metrische Variablen. Die Tabelle zeigt alle metrischen Variablen, die prä-, intra- und postoperativ sowie in den Subgruppen erhoben wurden.

Alle metrischen Variablen wurden mit dem T-Test bei unabhängigen Stichproben ausgewertet.

Nominale oder kategoriale Variablen haben qualitativen Charakter. Sie lassen sich nicht in Zahlen, also nicht quantitativ darstellen. In ihrer Ausprägung ist keine Wertigkeit oder Rangfolge zu finden. Als Beispiel ist das Geschlecht der Patienten mit der Ausprägung „männlich“ und „weiblich“ zu nennen (Bärlocher, 2008; Rau und Pauli, 1995; Weiß, 2008; Werner, 1992).

<b>Gesamtgruppe</b>	<b>Nominale Variablen</b>
präoperative Daten	Geschlecht, Stent-Implantation/PTCA, Herzrhythmus, SM-/DEFI-Implantation, Vorerkrankungen: Diabetes mellitus, pulmonale Hypertonie, Aortenaneurysma, supraaortale AVK, Beatmung, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, neurologische Vorerkrankung, Lungenfunktion, pAVK, Niereninsuffizienz
intraoperative Daten	Graftart zur LAD
postoperative Daten	IABP-Implantation, Stroke, psychotisches Durchgangssyndrom, SM-/DEFI-Neuimplantation, Nierenersatztherapie, Rethorakotomie, Reanimation, Letalität
<b>Subgruppen</b>	
Ejektionsfraktion < 50 %	IABP-Implantation, Letalität
postoperativ verstorbene Patienten	Todesursachen, Komplikationen

Tab. 4: Übersicht nominale Variablen. Die Tabelle zeigt alle nominalen Variablen, die prä-, intra- und postoperativ sowie in den Subgruppen erhoben wurden.

Nominale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson gegenübergestellt. Der exakte Test nach Fisher kam zur Anwendung, wenn aufgrund schwach vertretender Ausprägungen einer Variable keine Näherung mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson erwünscht war.

Ordinale Variablen ähneln den nominalen Variablen mit dem Unterschied, dass durch ihre Ausprägung eine Wertigkeit oder Rangordnung vorgegeben wird. Es wird jedoch keine Aussage über die absolute Größe der Abstände zweier Ausprägungen gemacht. Die Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation ist ein klassisches Beispiel für eine ordinale Variable, deren Ausprägung mit steigender Zahl die Schwere der Angina pectoris widerspiegelt (Bärlocher, 2008; Rau und Pauli, 1995; Weiß, 2008; Werner, 1992).

<b>Gesamtgruppe</b>	<b>Ordinale Variablen</b>
präoperative Daten	Dringlichkeit, koronare Herzerkrankung, CCS, Ejektionsfraktion
intraoperative Daten	Perfusionen pro Patient, Grafts pro Patient
postoperative Daten	Stroke-Rankin-Score
<b>Subgruppen</b>	
Ejektionsfraktion < 50 %	∅
postoperativ verstorbene Patienten	∅

Tab. 5: Übersicht ordinale Variablen. Die Tabelle zeigt alle ordinalen Variablen, die prä-, intra- und postoperativ sowie in den Subgruppen erhoben wurden.

Ordinale Variablen wurden mit dem Armitage's Trend-Test oder dem exakten Test nach Fisher berechnet.

Zur besseren Übersicht wurden die meisten Werte auf eine Dezimalstelle hinter dem Komma gerundet. Lediglich bei Werten, bei denen eine genauere oder gröbere Betrachtung sinnvoll erschien, wurde davon abgewichen. p-Werte  $\leq 0,05$  wurden als signifikant gewertet, wobei aber bei p-Werten  $> 0,05$  eine Signifikanz nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Sie ist in dem Falle aber statistisch nicht nachweisbar. Alle Diagramme und Grafiken wurden mit „SPSS Statistics 17.0<sup>®</sup>“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; <http://www.spss.com>) erstellt.

### **3.6. Methodenkritik**

Das Studiendesign der vorliegenden, retrospektiven Arbeit ist einer prospektiven Studie in ihrer statistischen Aussagekraft unterlegen. Die Wahl des verwendeten Myokardprotektionsverfahren erfolgte nicht randomisiert, sondern wurde vom jeweiligen Operateur selbst festgelegt. Ferner ist als nachteilig zu werten, dass mit der Erfassung von 600 Patienten über einige Jahre hinweg auch eine gewisse Anzahl an verschiedenen Operateuren beteiligt war. Damit kann grundsätzlich in der Bewertung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dass diese von den individuellen Techniken und Fertigkeiten der Operateure beeinflusst wurden.

Aufgrund des großen Stichprobenumfangs von 600 Patienten sowie der Vielzahl an erhobenen prä-, intra- und postoperativen Daten ist davon auszugehen, dass die vorliegende Arbeit trotz der genannten Nachteile vergleichende Aussagen zwischen den beiden Myokardprotektionsverfahren zulässt und Basis für weitere Studien sein kann.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Gesamtgruppe

#### 4.1.1. Präoperative Daten

Der statistische Vergleich präoperativer Daten diente dazu, eventuell vorhandene Unterschiede im Risikoprofil der beiden Gruppen aufzudecken. Nur unter Berücksichtigung derer war eine Interpretation möglicher postoperativer Unterschiede bei den Komplikationen und der Letalität sinnvoll. Zur besseren Übersicht wurde in der präoperativen Erhebung zwischen „Grunddaten“, „Begleiterkrankungen“ und „herzspezifischen Daten“ unterschieden. Die intraoperativen Daten wurden unterteilt in „Temperatur/Reperfusionzeit“, „Myokardprotektion“ und „Koronarrevaskularisation“. Postoperativ wurden „laborchemische Daten“ und „Komplikationen“ erfasst.

##### 4.1.1.1. Grunddaten

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht [m/w]</b>	224/76	237/63	n. s.
<b>Alter [Jahre]</b>	67,2 ± 9,5	66,2 ± 9,4	n. s.
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,7 ± 4,3	27,7 ± 4	n. s.
<b>EURO-Score</b>	5,1 ± 3,5	4,9 ± 3,4	n. s.
<b>Dringlichkeit</b>			n. s.
- elektiv	249 (83,0 %)	265 (88,3 %)	
- dringlich	23 (7,7 %)	14 (4,7 %)	
- Notfall	28 (9,3 %)	21 (7 %)	

Tab. 6: Präoperative Grunddaten in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als Mittelwert ± SD oder absolute (+ relative) Häufigkeit. Der statistische Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

Die Gegenüberstellung der Parameter Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Euro-Score und Dringlichkeit ergab eine homogene Verteilung in den Kollektiven. Es zeigten sich keine Signifikanzen. Auffallend hoch war der Anteil der Männer sowohl in der Calafiore- (224 von 300) als auch in der Bretschneider-Gruppe (237 von 300). Das durchschnittliche Alter der operierten Patienten lag bei 67,2 ± 9,5 (Calafiore) beziehungsweise 66,2 ± 9,4 Jahren (Bretschneider). Die Mit-

telwerte für den Body-Mass-Index waren in beiden Gruppen mit  $27,7 \pm 4,3$  (respektive  $\pm 4$ )  $\text{kg/m}^2$  identisch und damit im Bereich des Übergewichtes (Präadipositas) (Herold, 2007). Der Mittelwert erreichte jedoch in beiden Kollektiven bereits nach Abzug einer Standardabweichung den Normalbereich (Herold, 2007). Der Euro-Score zeigte bei Aufnahme einen Mittelwert von  $5,1 \pm 3,5$  (Calafiore) und  $4,9 \pm 3,4$  (Bretschneider). Hinsichtlich der Dringlichkeit des kardiochirurgischen Eingriffs wurde zwischen elektiven, dringlichen sowie Notfalleingriffen unterschieden. Zu erkennen ist, dass die meisten Eingriffe elektiver Natur waren (Calafiore: 83 %, Bretschneider 88,3 %), gefolgt von Notfalleingriffen (Calafiore: 9,3 %; Bretschneider: 7 %) und schließlich den dringlichen Eingriffen (Calafiore: 7,7 %; Bretschneider 4,7 %).

#### 4.1.1.2. Begleiterkrankungen

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	94 (31,3 %)	107 (35,7 %)	n. s.
<b>pulmonale Hypertonie</b>	10 (3,3 %)	6 (2 %)	n. s.
<b>Aortenaneurysma</b>	13 (4,3 %)	12 (4 %)	n. s.
<b>AVK supraaortal</b>	58 (19,3 %)	52 (17,3 %)	n. s.
<b>präop. Beatmung</b>	2 (0,7 %)	0	n. s.
<b>art. Hypertonie</b>	258 (86 %)	266 (88,7 %)	n. s.
<b>Fettstoffwechselstörung</b>	224 (74,7 %)	243 (81 %)	n. s.
<b>neurologische Vorerkrankung</b>			n. s.
- zentral	24 (8 %)	33 (11 %)	
- peripher	3 (1 %)	5 (1,7 %)	
<b>Lungenfunktion</b>			n. s.
- Obstruktion	41 (13,7 %)	50 (16,7 %)	
- Restriktion	8 (2,7 %)	6 (2 %)	
- kombiniert	4 (1,3 %)	10 (3,3 %)	
<b>pAVK</b>	44 (14,7 %)	65 (21,7 %)	<b>0,026</b>
<b>Niereninsuffizienz</b>	25 (8,3 %)	42 (14 %)	<b>0,029</b>
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	$1,17 \pm 0,63$	$1,20 \pm 0,71$	n. s.
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	$42,1 \pm 17,8$	$42,8 \pm 19,7$	n. s.

Tab. 7: Präoperative Begleiterkrankungen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als Mittelwert  $\pm$  SD oder absolute (+ relative) Häufigkeit. Die Gegenüberstellung ergab in der Bretschneider-Gruppe signifikant höhere Werte für die Parameter pAVK und Niereninsuffizienz.

Die Gegenüberstellung präoperativ vorbestehender Begleiterkrankungen zeigte ein weitgehend ausgeglichenes Risikoprofil in den Patientenkollektiven. Die Parameter Diabetes mellitus, pulmonale Hypertonie, Aortenaneurysma, supraaortale arterielle Verschlusskrankheit, präoperative Beatmung, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, neurologische Vorerkrankung sowie

Lungenfunktionsstörung ergaben im Vergleich zwischen den beiden Kollektiven keine Signifikanzen. Auch die präoperativ erhobenen Kreatinin- und Harnstoffwerte kamen auf kein signifikantes Niveau. Die Mittelwerte für Kreatinin und Harnstoff lagen mit  $42,1 \pm 17,8$  mg/dl (Calafiore) und  $42,8 \pm 19,7$  mg/dl (Bretschneider) in beiden Gruppen innerhalb des Normbereiches (Referenzbereich: Kreatinin: 0,5 - 1,4 mg/dl, Harnstoff: 11 - 54 mg/dl; Angaben des hiesigen biochemischen Labors). Anders sah dies für die Parameter „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (pAVK) und „Niereninsuffizienz“ aus. Im Bretschneider-Kollektiv war der Anteil der Patienten mit einer pAVK in der Vorgeschichte mit 21,7 % signifikant höher als bei Calafiore (14,7 %,  $p = 0,026$ ). Ebenso lag in der Bretschneider-Gruppe signifikant häufiger eine Niereninsuffizienz vor (14 % vs. 8,3 %,  $p = 0,029$ ).

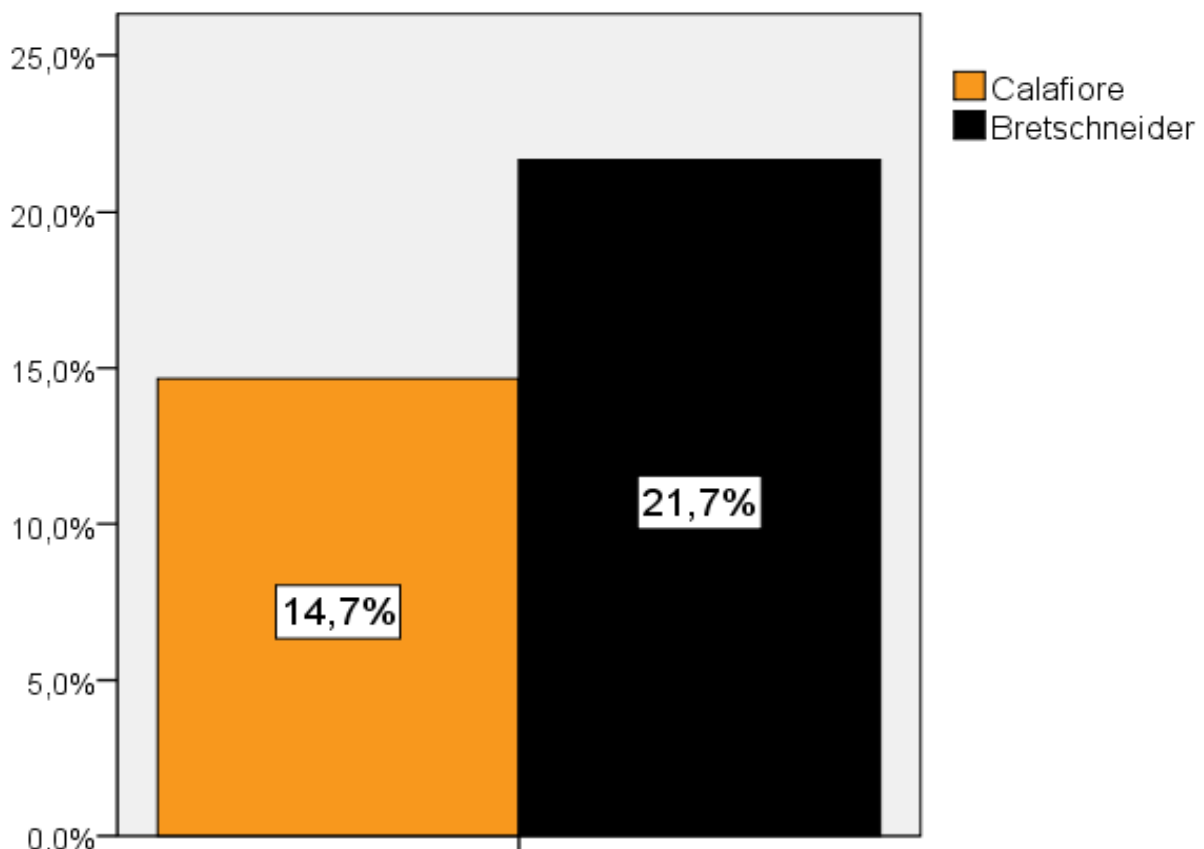


Abb. 2: Präoperativ bestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als relative Häufigkeit in Prozent. Die Bretschneider-Gruppe zeigte mit 21,7 % einen signifikant höheren Wert als die Calafiore-Gruppe mit 14,7 % ( $p = 0,026$ ).

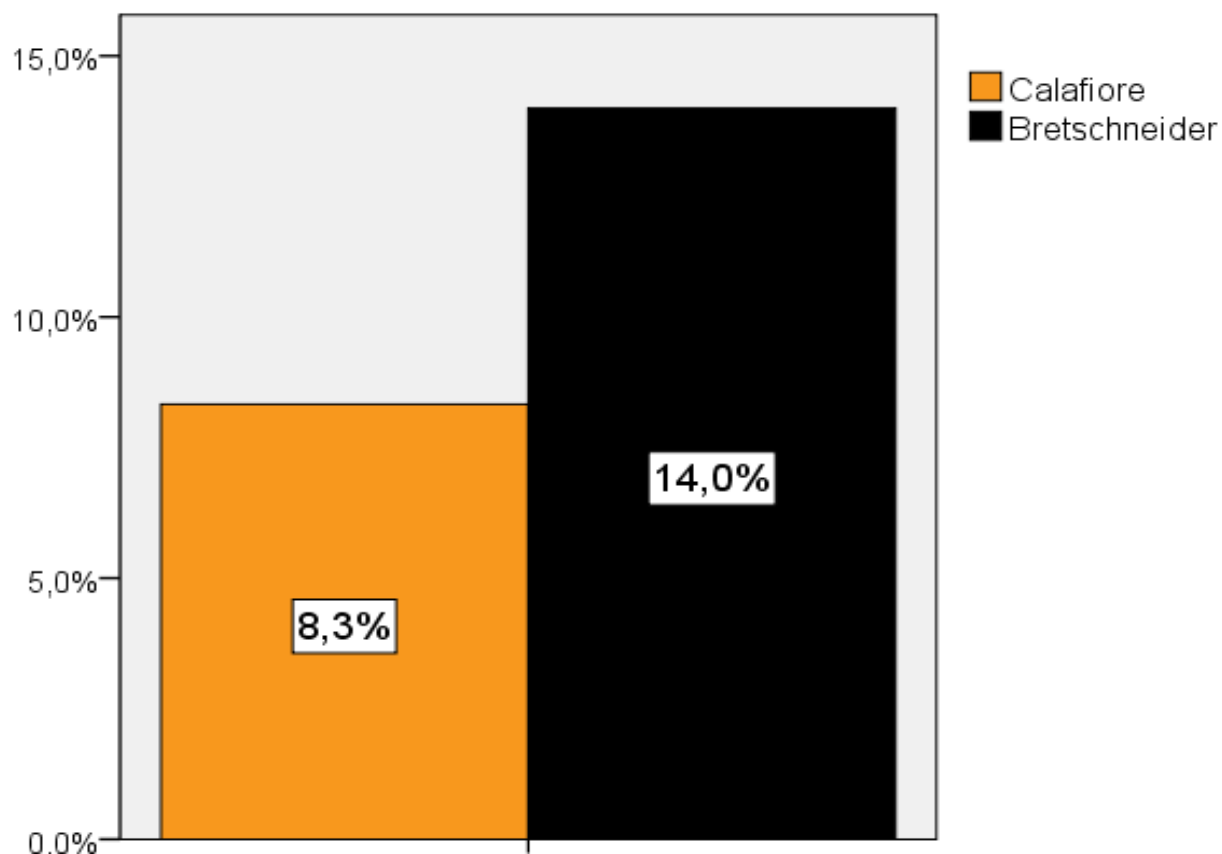


Abb. 3: Präoperativ bestehende Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als relative Häufigkeit in Prozent. Die Bretschneider-Gruppe zeigte mit 14 % einen signifikant höheren Wert als die Calafiore-Gruppe mit 8,3 % ( $p = 0,029$ ).

In beiden Gruppen dominierten arterielle Hypertonie (Calafiore: 86 %; Bretschneider: 88,7 %), Fettstoffwechselstörung (Calafiore: 74,7 %; Bretschneider: 81 %), Diabetes mellitus (Calafiore: 31,3 %; Bretschneider: 35,7 %), supraaortale AVK (Calafiore: 19,3 %; Bretschneider: 17,3 %), pAVK (Calafiore: 14,7 %; Bretschneider: 21,7 %), obstruktive Lungenfunktionsstörung (Calafiore: 13,7 %; Bretschneider: 16,7 %), Niereninsuffizienz (Calafiore: 8,3 %; Bretschneider: 14 %) sowie neurologische Vorerkrankungen (Calafiore: 9 %; Bretschneider: 12,7 %) als Komorbiditäten. Alle weiteren erfassten Begleiterkrankungen- pulmonale Hypertonie (Calafiore: 3,3 %; Bretschneider: 2 %), Aortenaneurysma (Calafiore: 4,3 %; Bretschneider: 4 %), Beatmung (Calafiore: 0,7 %; Bretschneider: 0 %), sowie restriktive (Calafiore: 2,7 %; Bretschneider: 2 %) und kombinierte Lungenfunktionsstörung (Calafiore: 1,3 %; Bretschneider: 3,3 %)- zeigten dagegen kleinere Fallzahlen. Unter den neurologischen Vorerkrankungen waren in beiden Gruppen zentrale Störungen häufiger manifest als periphere (Calafiore: 8 % zu 1 %; Bretschneider: 11 % zu 1,7 %).

## 4.1.1.3. Herzspezifische Daten

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>Koronare Herzerkrankung</b>			n. s.
- 1-G-KHK	7 (2,3 %)	6 (2 %)	
- 2-G-KHK	47 (15,7 %)	41 (13,7 %)	
- 3-G.KHK	246 (82 %)	253 (84,3 %)	
<b>Stent/PTCA</b>	79 (26,3 %)	65 (21,7 %)	n. s.
<b>CCS-Klassifikation</b>			n. s.
- I	9 (3 %)	16 (5,3 %)	
- II/III	233 (77,7 %)	169 (56,3 %)	
- IV	58 (19,3 %)	46 (15,3 %)	
<b>Ejektionsfraktion</b>			n. s.
- >50 %	191 (63,7 %)	187 (62,3 %)	
- 30-50 %	80 (26,7 %)	69 (23 %)	
- <30 %	12 (4 %)	12 (4 %)	
<b>Herzrhythmus</b>			n. s.
- Sinusrhythmus	271 (90,3 %)	264 (88 %)	
- Vorhofflimmern	20 (6,7 %)	25 (8,3 %)	
- sonstiges	9 (3 %)	11 (3,7 %)	
<b>SM/DEFI</b>	13 (4,3 %)	17 (5,7 %)	n. s.

Tab. 8: Präoperative herzspezifische Daten in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als absolute (+ relative) Häufigkeit. Der statistische Vergleich konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen.

Die statistische Gegenüberstellung der herzspezifischen Parameter ließ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen.

Auffallend hoch war in beiden Kollektiven der Anteil der Patienten mit einer Dreifäßerkrankung (Calafiore: 82 %; Bretschneider: 84,3 %). Patienten mit einer Ein- beziehungsweise Zweifäßerkrankung wurden im Vergleich dazu seltener operiert (Eingefäßerkrankung: Calafiore: 2,3 %; Bretschneider: 2 %; Zweifäßerkrankung: Calafiore: 15,7 %; Bretschneider: 13,7 %). Jeder vierte bis fünfte Patient war präoperativ bereits einer interventionell-kardiologischen Therapie ohne/mit Stent-Implantation unterzogen worden (Calafiore: 26,3 %; Bretschneider: 21,7 %). Analysiert man die Zuordnung zur Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation, waren die Patienten in beiden Kollektiven vornehmlich den Stadien CCS II/III (Calafiore: 77,7 %; Bretschneider: 56,3 %) zuzuordnen, gefolgt von den Stadien CCS IV (Calafiore: 19,3 %; Bretschnei-



der: 15,3 %) sowie CCS I (Calafiore: 3 %; Bretschneider: 5,3 %). Die Analyse der Ejektionsfraktion ergab, dass die meisten Patienten noch Werte  $> 50$  % erreichten (Calafiore: 63,7 %; Bretschneider: 62,3 %), während Patienten mit einer reduzierten (Calafiore: 26,7 %; Bretschneider: 23 %) oder gar einer stark reduzierten Ejektionsfraktion (Calafiore: 4 %; Bretschneider: 4 %) einen weitaus geringeren Anteil ausmachten. Sowohl in der Calafiore- als auch in der Bretschneider-Gruppe hatten die Patienten bei Aufnahme vornehmlich einen Sinusrhythmus (Calafiore: 90,3 %; Bretschneider: 88 %). Vorhofflimmern oder sonstige Herzrhythmusstörungen waren präoperativ nur selten anzutreffen (Vorhofflimmern: Calafiore: 6,7 %; Bretschneider: 8,3 %; sonstige Herzrhythmusstörungen: Calafiore: 3 %; Bretschneider: 3,7 %). Eher selten war in der Vorgeschichte der Patienten eine Schrittmacher-/Defibrillator-Implantation erfolgt (Calafiore: 4,3 %; Bretschneider: 5,7 %).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bis auf die signifikanten Unterschiede bei den Begleiterkrankungen pAVK und Niereninsuffizienz insgesamt eine recht ausgeglichene Verteilung aller präoperativen Parameter vorgelegen hat.

#### 4.1.2. Intraoperative Daten

Die Untersuchung intraoperativer Daten zielte darauf ab, Parameter, die den postoperativen Verlauf der Patienten beeinflussen könnten, miteinander zu vergleichen. Eventuell vorhandene, intraoperative Unterschiede, die durch das jeweilige Vorgehen des Myokardprotektionsverfahrens bedingt sind, konnten so nachgewiesen werden.

##### 4.1.2.1. Temperatur/Reperfusionzeit

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>Tiefste Temperatur bei EKZ [°C]</b>	34,3 ± 0,9	33,2 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Reperfusionzeit [min]</b>	33,0 ± 14,5	35,1 ± 14,9	n. s.

Tab. 9: Intraoperative Temperatur und Reperfusionzeit in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als Mittelwert  $\pm$  SD. Die Bretschneider-Gruppe zeigte eine signifikant niedrigere tiefste Temperatur während der extrakorporalen Zirkulation als die Calafiore-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

Die Gegenüberstellung der tiefsten Temperatur während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ergab für die Bretschneider-Gruppe mit  $33,2 \pm 1,3$  °C einen signifikant niedrigeren Wert (Calafiore:  $34,3 \pm 0,9$  °C;  $p < 0,001$ ).

Die Betrachtung der Reperfusionzeit, also der Zeit zwischen Wiedereröffnen der Aorta bis zum Ende der extrakorporalen Zirkulation, ließ keinen Unterschied erkennen.

Dabei wurde für das Calafiore-Kollektiv eine Reperfusionzeit von  $33,0 \pm 14,5$  min, für das Bretschneider-Kollektiv ein Wert von  $35,1 \pm 14,9$  min bestimmt.

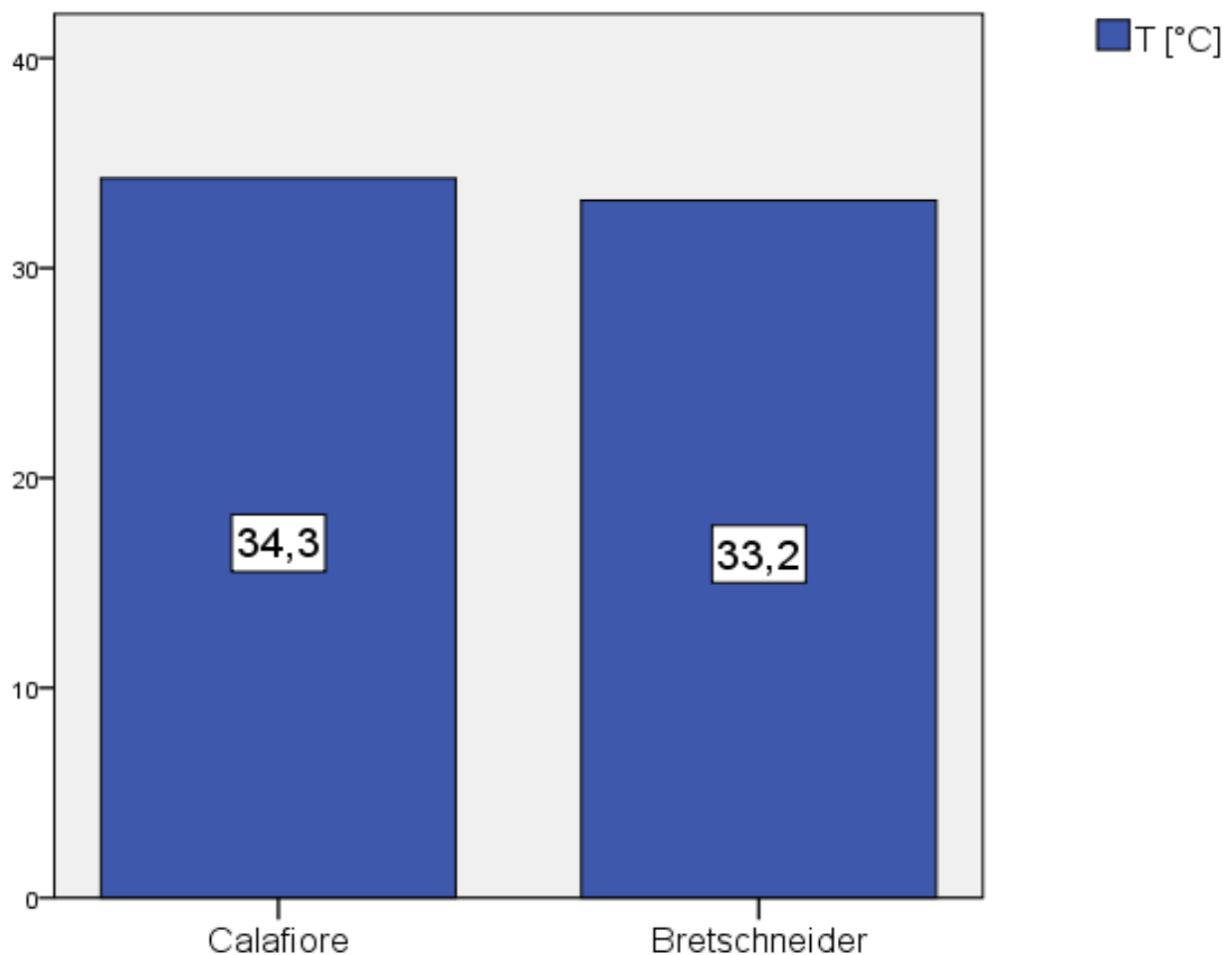


Abb. 4: Mittelwerte der tiefsten Körpertemperatur in [°C] während der extrakorporalen Zirkulation in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren. Die Bretschneider-Gruppe zeigte eine signifikant niedrigere tiefste Temperatur während der extrakorporalen Zirkulation als die Calafiore-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

## 4.1.2.2. Myokardprotektion

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>Initiales Volumen [ml]</b>	536 ± 101	1692 ± 271	<0,001
<b>Initiale Perfusionszeit [min]</b>	3,2 ± 0,8	6,5 ± 1,5	<0,001
<b>Aortenabklemmzeit [min]</b>	66,0 ± 20,2	72,7 ± 20,8	<0,001
<b>Perfusionen/Patient</b>			<0,001
Durchschnittliche Anzahl der Perfusionen [ $\bar{x} \pm SD$ ]	1,4 ± 0,9	0,1 ± 0,5	
- keine Reperfusion [%]	14,8	90,3	
- 1 Reperfusion [%]	45	6,2	
- 2 Reperfusionen [%]	30,6	2,3	
- 3 Reperfusionen [%]	8,7	1,2	
- 4 Reperfusionen [%]	0,9	0	
<b>KARDIOPLEGISCHE REPERFUSIONEN:</b>			
<b>1. Ischämiephase</b>			
- Zeitpunkt [min]	25,1 ± 8,7	34,3 ± 29,6	n. s.
<b>1. Kardiopleg. Rep.</b>			
- Volumen [ml]	235 ± 107	465 ± 294	0,001
- Dauer [min]	1,3 ± 0,5	2,2 ± 1,2	0,001
<b>2. Ischämiephase</b>			
- Zeitpunkt [min]	20,7 ± 9	15,9 ± 14,1	n. s.
<b>2. Kardiopleg. Rep.</b>			
- Volumen [ml]	204 ± 69	236 ± 131	n. s.
- Dauer [min]	1,3 ± 0,8	1,9 ± 1,4	n. s.
<b>3. Ischämiephase</b>			
- Zeitpunkt [min]	21,2 ± 10,6	16 ± 7,9	n. s.
<b>3. Kardiopleg. Rep.</b>			
- Volumen [ml]	208 ± 98	300 ± 283	n. s.
- Dauer [min]	1,6 ± 1,2	2,3 ± 2,3	n. s.

Tab. 10: Intraoperative Daten zur Myokardprotektion in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als Mittelwert ± SD oder relative Häufigkeit. Der statistische Vergleich ergab signifikante Unterschiede, die für das jeweilige Vorgehen des Myokardprotektionsverfahrens spezifisch sind.

Intraoperativ ließen sich Unterschiede herausarbeiten, die für die Technik und Vorgehensweise des jeweiligen Myokardprotektionsverfahrens charakteristisch sind. Die Anzahl der kardioplegischen Reperfusionen je Patient erreichte bei Vergleich der beiden Kollektive ein deutlich signifikantes Niveau ( $p < 0,001$ ): In der Calafiore-Gruppe wurde durchschnittlich  $1,4 \pm 0,9$  mal, in der Bretschneider-Gruppe  $0,1 \pm 0,5$  mal reperfundiert. Im Calafiore-Patientenkollektiv erhielten 14,8 % keine Reperfusion, 45 % eine Reperfusion, 30,6 % zwei Reperfusionen, 8,7 % drei Reperfusionen und schließlich 0,9 % der Patienten vier Reperfusionen. In der Bretschneider-Gruppe war eine andere Verteilung zu finden. Hier waren bei 90,3 % aller Patienten keine Reperfusion notwendig, bei 6,2 % Patienten eine Reperfusion, bei 2,3 % zwei Reperfusionen, bei 1,2 % drei Reperfusionen und bei keinem Patienten vier Reperfusionen notwendig.

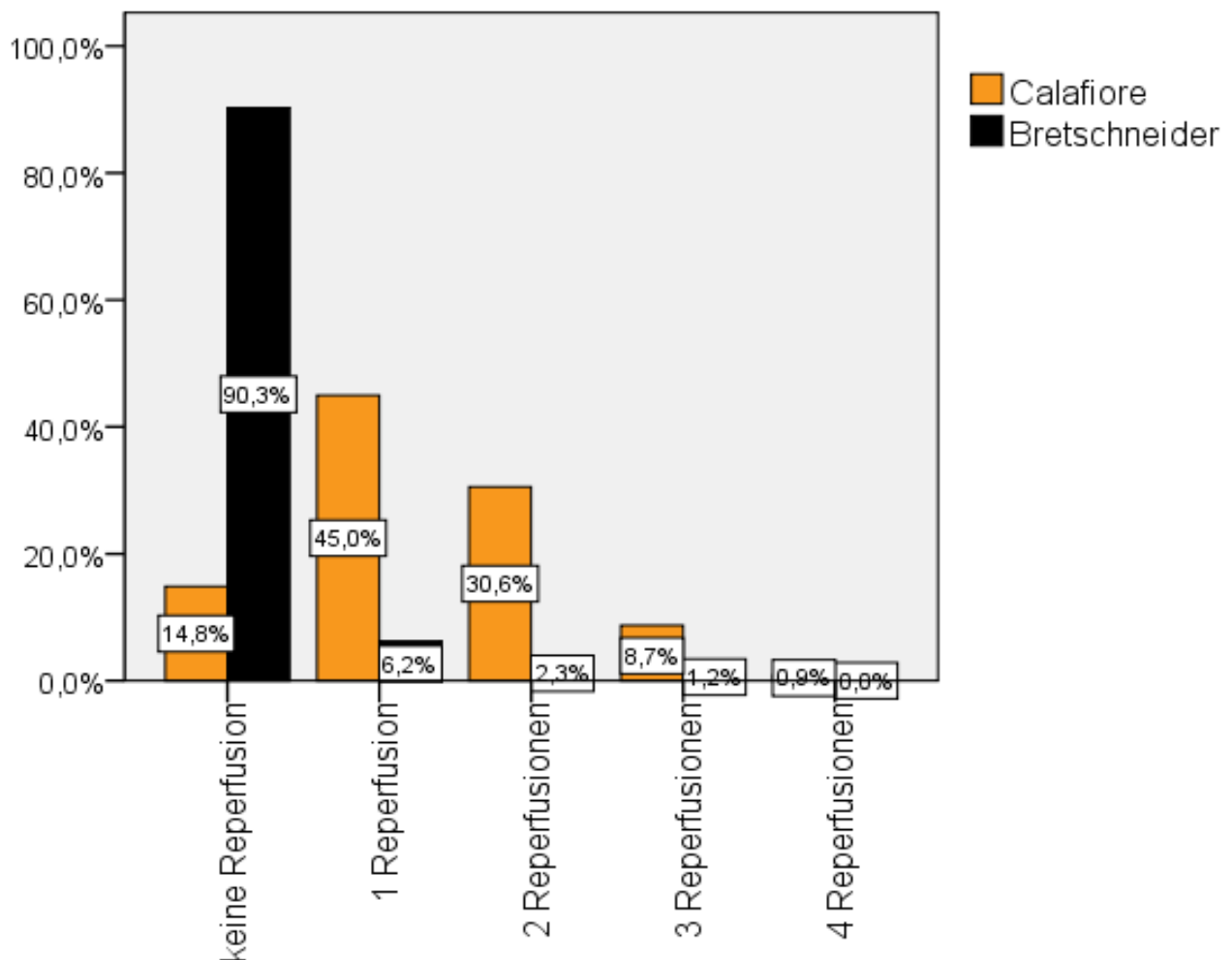


Abb. 5: Relative Anzahl der kardioplegischen Reperfusionen pro Patient in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [%]. Die Anzahl der kardioplegischen Reperfusionen war in der Bretschneider-Gruppe signifikant niedriger als in der Calafiore-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

Bei Untersuchung der initialen Kardioplegie ergaben sich sowohl für das Volumen als auch für die Perfusionszeit signifikante Unterschiede. Den Patienten des Bretschneider-Kollektivs wurde mit  $1692 \pm 271$  ml im Vergleich zu  $536 \pm 101$  ml (Calafiore) ein signifikant höheres Volumen perfundiert ( $p < 0,001$ ). Im Einklang dazu verhielt sich auch die initiale Perfusionszeit. Mit  $6,5 \pm 1,5$  min in der Bretschneider-Gruppe wurde länger perfundiert als in der Calafiore-Gruppe mit  $3,2 \pm 0,8$  min ( $p < 0,001$ ). Auch die Gegenüberstellung der Aortenabklemmzeit zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Calafiore-Kollektiv wurde die Aorta signifikant kürzer abgeklemmt ( $66 \pm 20,2$  min) als im Bretschneider-Kollektiv ( $72,2 \pm 20,8$  min;  $p < 0,001$ ).

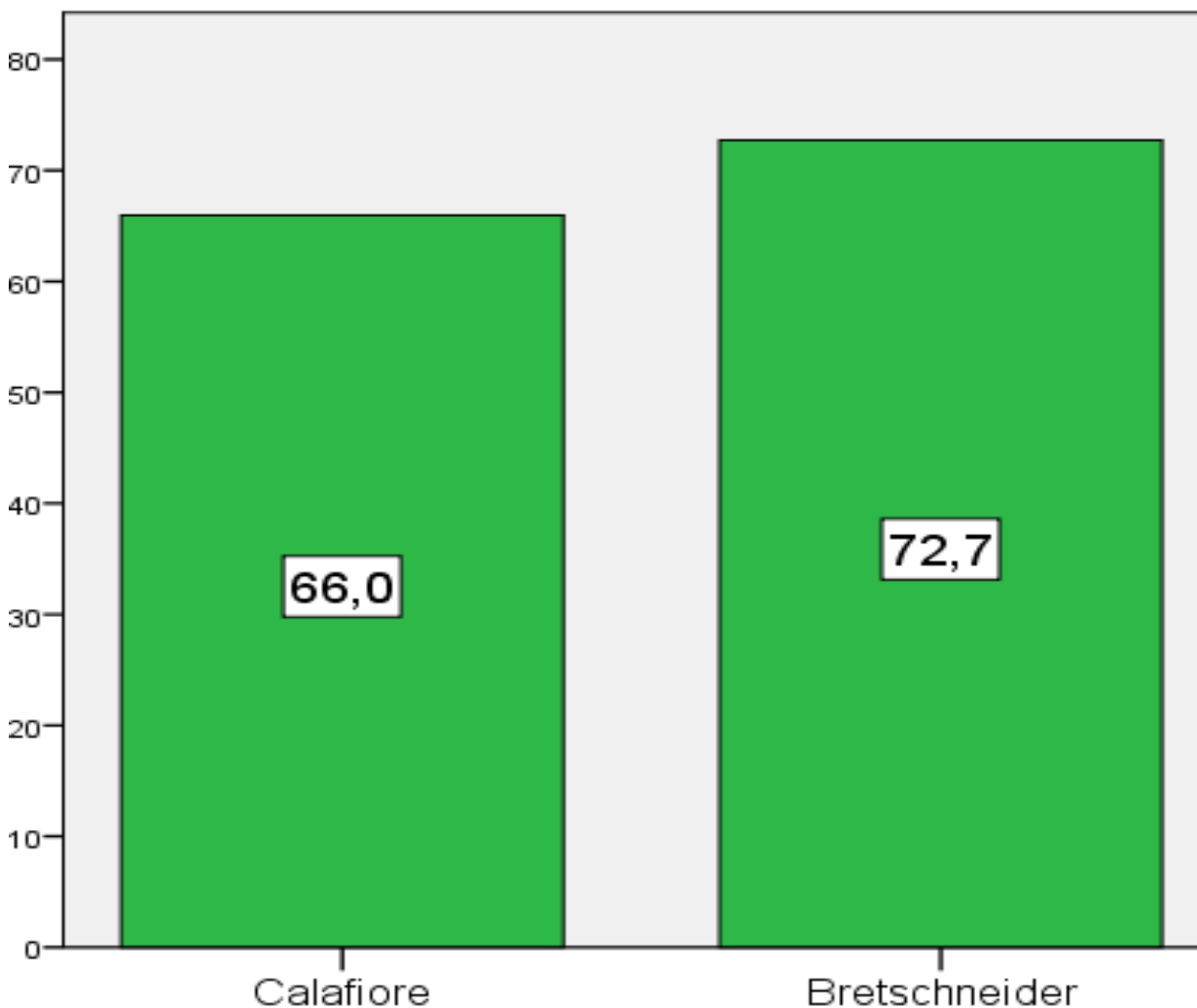


Abb. 6: Mittelwerte der Aortenabklemmzeit in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [min]. Die Aortenabklemmzeit war in der Bretschneider-Gruppe signifikant länger als in der Calafiore-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

Die erste Ischämiedauer, also die Zeit bis zur ersten kardioplegischen Reperfusion, ließ im Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied erkennen (Calafiore:  $25,1 \pm 8,7$  min, Bretschneider:  $34,3 \pm 29,6$  min). Dabei muss aber festgestellt werden, dass nur wenige Patienten der Bretschneider-Gruppe mindestens eine kardioplegische Reperfusion (Summe: alle Patienten mit einer bis vier Reperfusionen) erhielten, im Gegensatz zur Calafiore-Gruppe (9,7 % vs. 85,2 %).

Der Vergleich der ersten kardioplegischen Reperfusionen zeigte sowohl für das Volumen als auch für die Dauer einen signifikanten Unterschied. Patienten des Bretschneider-Kollektivs bekamen mit  $465 \pm 294$  ml im Vergleich zu  $236 \pm 107$  ml (Calafiore) ein signifikant höheres Volumen perfundiert ( $p = 0,001$ ). Entsprechend war auch die Dauer der ersten Reperfusion im Bretschneider-Kollektiv mit  $2,2 \pm 1,2$  min im Vergleich zu  $1,3 \pm 0,5$  min (Calafiore) signifikant länger ( $p = 0,001$ ).

Die zweite Ischämiedauer ließ mit  $20,7 \pm 9$  min (Calafiore) im Vergleich zu  $15,9 \pm 14,1$  min (Bretschneider) keine Signifikanz erkennen. In der Bretschneider-Gruppe wurde bei 3,5 %, in der Calafiore-Gruppe bei 40,2 % der Patienten mindestens ein zweites Mal (Summe: alle Patienten mit zwei bis vier Reperfusionen) reperfundiert.

Die Gegenüberstellung der zweiten Reperfusion ergab im Gegensatz zur initialen Gabe und ersten Reperfusion keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. In der Calafiore-Gruppe wurde ein Volumen von  $204 \pm 69$  ml, in der Bretschneider-Gruppe von  $236 \pm 131$  ml perfundiert. Die zweite kardioplegische Reperfusion dauerte in der Calafiore-Gruppe durchschnittlich  $1,3 \pm 0,8$  min, im Vergleich zu  $1,9 \pm 1,4$  min in der Bretschneider-Gruppe.

Auch bei der dritten Ischämiedauer ließ sich mit  $21,2 \pm 10,6$  min (Calafiore) und  $16 \pm 7,9$  min (Bretschneider) keine Signifikanz nachweisen. 1,2 % der Bretschneider-Patienten und 9,6 % der Calafiore-Patienten wurden mindestens ein drittes Mal (Summe: alle Patienten mit drei oder vier Reperfusionen) reperfundiert.

Die dritte Reperfusion war in Bezug auf Volumen (Calafiore:  $207,6 \pm 98$  ml; Bretschneider:  $300 \pm 282,8$  ml) und Dauer (Calafiore:  $1,6 \pm 1,2$  min; Bretschneider:  $2,3 \pm 2,3$  min) ebenfalls nicht signifikant.

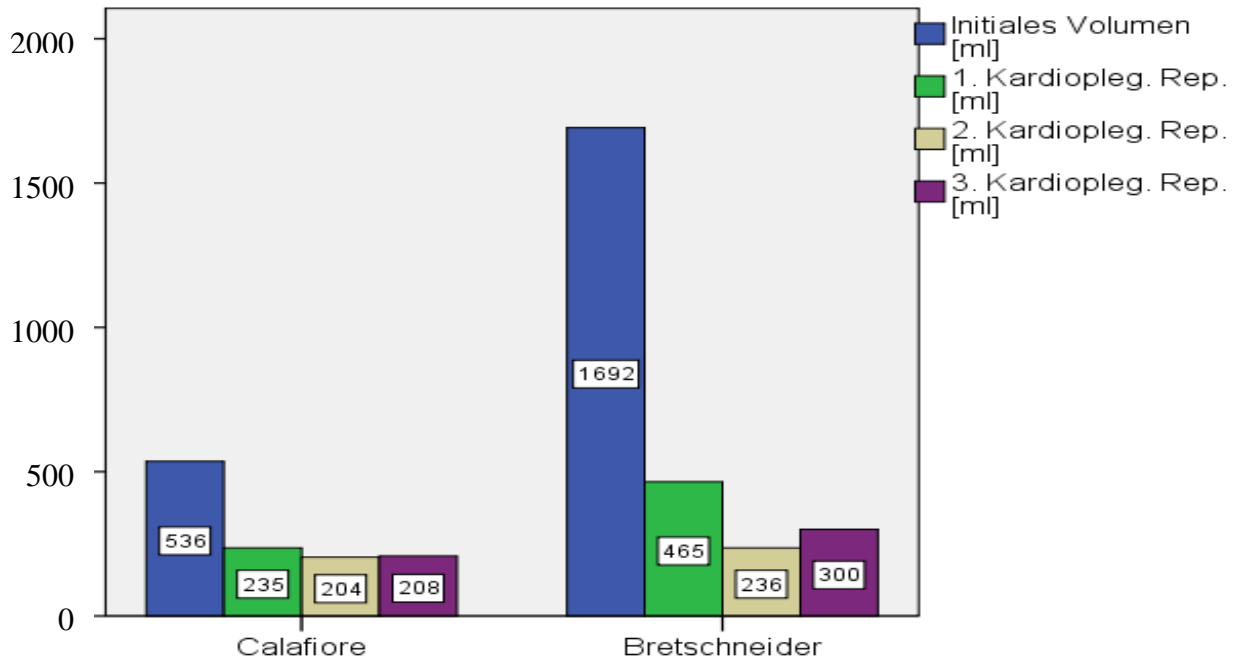


Abb. 7: Mittelwerte des Volumens kardioplegischer Perfusionen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [ml]. Das kardioplegische Perfusionsvolumen war in der Bretschneider-Gruppe initial und während der ersten Reperfusion signifikant größer als in der Calafiore-Gruppe ( $p < 0,001$  und  $p = 0,001$ ).

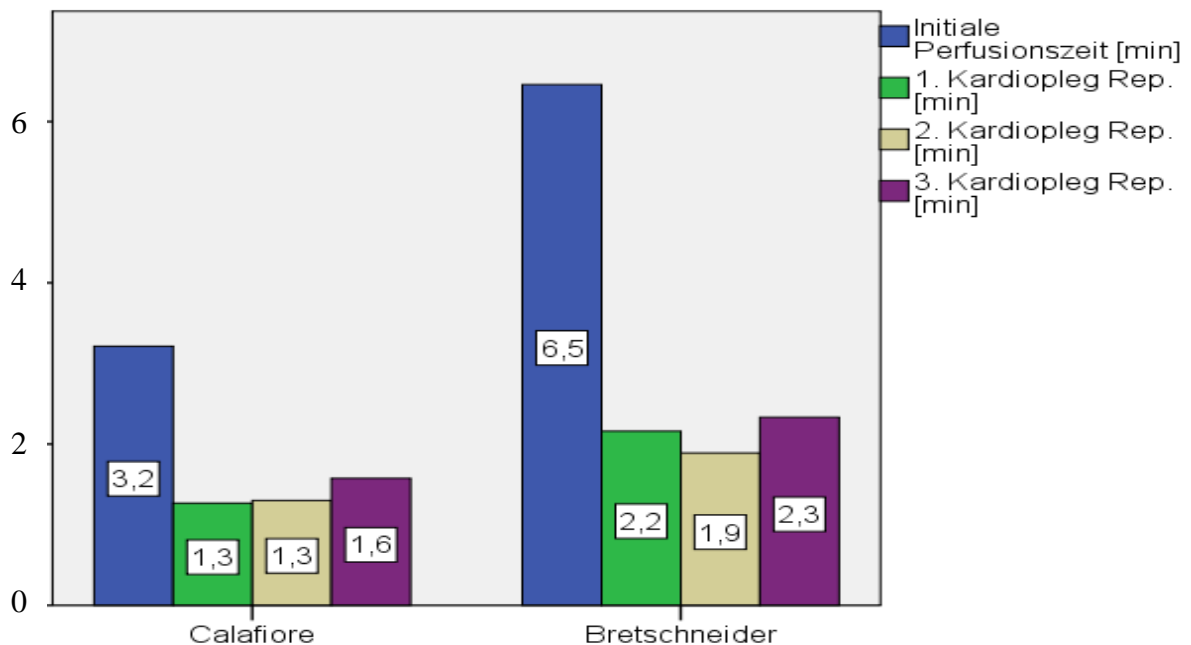


Abb. 8: Mittelwerte der Dauer kardioplegischer Perfusionen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [min]. Die kardioplegische Perfusionsdauer war in der Bretschneider-Gruppe initial und während der ersten Reperfusion signifikant länger als in der Calafiore-Gruppe ( $p < 0,001$  und  $p = 0,001$ ).

## 4.1.2.3. Koronarrevaskularisation

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>Anzahl Grafts pro Patient</b>			n. s.
- 1 Graft	8	9	
- 2 Grafts	55	71	
- 3 Grafts	165	174	
- 4 Grafts	70	45	
- 5 Grafts	2	1	
<b>LAD</b>			n. s.
- IMA	251	257	
- Vene	42	35	
Flussrate IMA [ml/min]	39,3 ± 23,7	32,4 ± 25	<b>0,023</b>
Flussrate Vene [ml/min]	48,1 ± 23,7	39,3 ± 21,5	n. s.
<b>DIAG Vene</b>	107	75	
Flussrate [ml/min]	50,2 ± 79,3	38,8 ± 24,7	n. s.
<b>RIM Vene</b>	45	59	
Flussrate [ml/min]	45,5 ± 24,2	52,4 ± 85,8	n. s.
<b>PLA1/M1 Vene</b>	160	151	
Flussrate [ml/min]	43,4 ± 23,9	43,7 ± 60,6	n. s.
<b>PLA2/M2 Vene</b>	51	63	
Flussrate [ml/min]	46,5 ± 22,7	40,2 ± 18,9	n. s.
<b>CX Vene</b>	16	4	
Flussrate [ml/min]	40,8 ± 32,6	45,8 ± 29,4	n. s.
<b>RCA Vene</b>	24	85	
Flussrate [ml/min]	57,8 ± 29,3	47 ± 25,3	n. s.
<b>RIVP Vene</b>	161	113	
Flussrate [ml/min]	46,4 ± 24,8	40,9 ± 24,1	n. s.
<b>RPLD Vene</b>	19	7	
Flussrate [ml/min]	54,2 ± 39,8	59,7 ± 20,3	n. s.

Tab. 11: Intraoperative Daten zur Koronarrevaskularisation in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als Mittelwert ± SD oder absolute Häufigkeit. Die statistische Gegenüberstellung ergab eine signifikant niedrigere Flussrate „IMA zur LAD“ in der Bretschneider-Gruppe (p = 0,023).

Die statistische Gegenüberstellung der Daten zur Koronarrevaskularisation zeigte eine weitestgehend einheitliche Verteilung in den Kollektiven. Vergleich man zunächst die Anzahl der Grafts je Patient, wurde deutlich, dass sowohl in der Calafiore- als auch in der Bretschneider-Gruppe in den meisten Fällen drei Grafts gesetzt wurden (Calafiore: 165; Bretschneider: 174). Während im Calafiore-Kollektiv am zweithäufigsten vier Grafts für einen Patienten verwendet wurden (Cala-



fiore: 70, Bretschneider: 45), war dies in der Bretschneider-Gruppe bei zwei Grafts je Patient der Fall (Breschneider: 71, Calafiore: 55). Nachfolgend kamen in beiden Gruppen nur selten ein Graft (Calafiore: 8, Bretschneider: 9) oder fünf Grafts pro Patient zur Verwendung (Calafiore: 2; Bretschneider: 1). Trotz der beobachteten Unterschiede war für die Verteilung der Graftanzahl insgesamt keine Signifikanz nachzuweisen. Der Vergleich der Graftarten zum Ramus interventricularis anterior (LAD) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Calafiore-Gruppe wurde 42 mal eine Vene (Vena saphena magna) und 251 mal die IMA (Arteria thoracica interna/Arteria mammaria interna) als Graft verwendet. Die Bretschneider- Gruppe zeigte mit 35 (Vene) und 257 (IMA) eine ähnliche Verteilung. Anders sah der Vergleich der Flussraten der verwendeten Graftmaterialien aus. Während die Calafiore-Gruppe bei Messung der Flussrate „IMA zur LAD“ mit  $39,3 \pm 23,7$  ml/min (vs. Bretschneider:  $32,4 \pm 25$  ml/min) einen signifikant höheren Wert zeigte ( $p = 0,023$ ), ließ sich dieser Unterschied in den Flussraten „Vene zur LAD“ nicht bestätigen (Calafiore:  $48,1 \pm 23,7$  ml/min; Bretschneider:  $39,3 \pm 21,5$  ml/min). Eine Erklärung für diesen Unterschied ist im Kapitel 5 (Diskussion) zu finden.

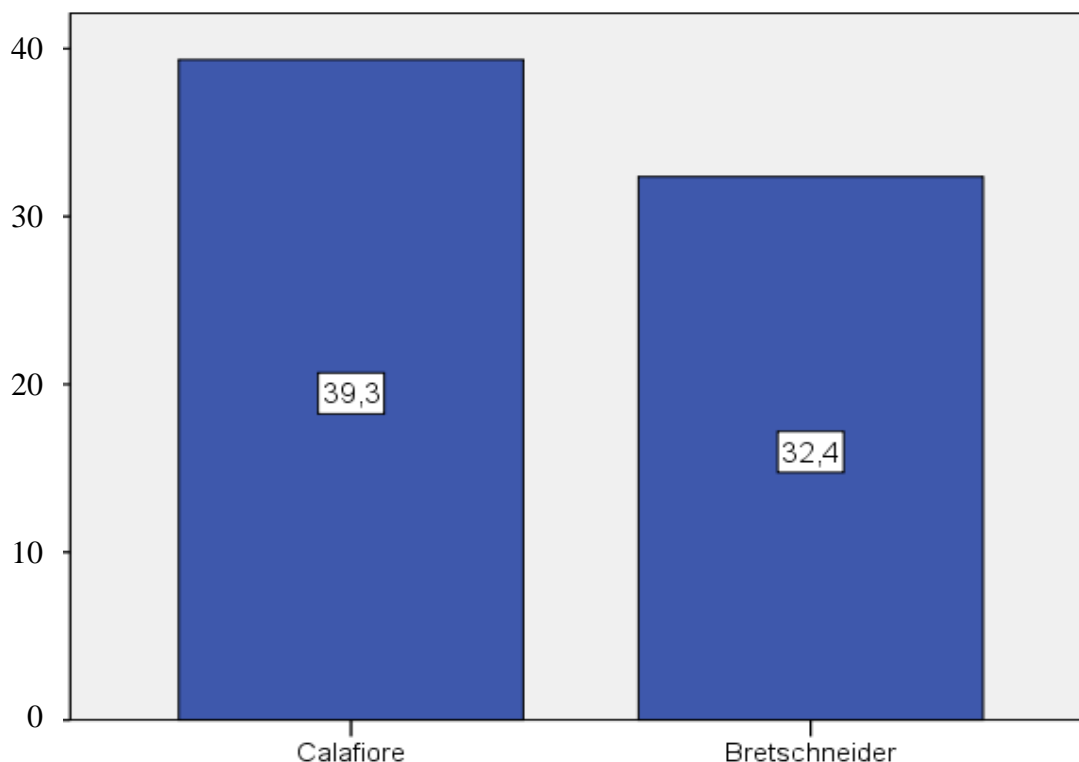


Abb 9.: Mittlere intraoperative Flussraten der IMA-Grafts zur LAD in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [ml/min]. Die statistische Gegenüberstellung ergab eine signifikant niedrigere Flussrate „IMA zur LAD“ in der Bretschneider-Gruppe ( $p = 0,023$ ).

Für den Ramus diagonalis (DIAG) wurde 107 mal (Calafiore) und 75 mal (Bretschneider) eine Vene verwendet. Die Messung der Flussraten ergab Werte von  $50,2 \pm 79,3$  ml/min (Calafiore) und  $38,8 \pm 24,7$  ml/min (Bretschneider). Der Ramus intermedius (RIM) wurde 45 (Calafiore) und 59 (Bretschneider) mal mit einer Vene versorgt. Hier wurden Flussraten von  $45,5 \pm 24,2$  ml/min (Calafiore) und  $52,4 \pm 85,8$  ml/min (Bretschneider) gemessen. In der Calafiore-Gruppe wurde 160 mal, in der Bretschneider-Gruppe 151 mal eine Vene für den Ramus marginalis I (PLA1/M1) verwendet. Die Flussraten kamen auf Werte von  $43,4 \pm 23,9$  ml/min (Calafiore) und  $43,7 \pm 60,6$  ml/min (Bretschneider). Im Calafiore-Kollektiv wurde für den Ramus marginalis II (PLA2/M2) 51 mal, in der Bretschneider-Gruppe 63 mal eine Vene eingesetzt. Es wurden Flussraten von  $46,5 \pm 22,7$  ml/min (Calafiore) und  $40,2 \pm 18,9$  ml/min (Bretschneider) gemessen. Der Ramus circumflexus (CX) wurde in der Calafiore-Gruppe 16 mal, in der Bretschneider-Gruppe 4 mal mittels Vene versorgt. Es zeigten sich Flussraten von  $40,8 \pm 32,6$  ml/min (Calafiore) und  $45,8 \pm 29,4$  ml/min (Bretschneider). Für die Arteria coronaria dextra (RCA) kam 24 mal (Calafiore) sowie 85 mal (Bretschneider) eine Vene zum Einsatz. Die Messung der Flussraten ergab Werte von  $57,8 \pm 29,3$  ml/min (Calafiore) und  $47 \pm 25,3$  ml/min (Bretschneider). Der Ramus interventrikularis posterior (RIVP) wurde 161 (Calafiore) und 113 (Bretschneider) mal mit einer Vene versorgt. Die Messung der Flussraten zeigte Werte von  $46,4 \pm 24,8$  ml/min (Calafiore) und  $40,9 \pm 24,1$  ml/min (Bretschneider). Im Calafiore-Kollektiv wurde für den Ramus posterolateralis dexter (RPLD) 19 mal, in der Bretschneider-Gruppe 7 mal eine Vene verwendet. Es wurden Flussraten von  $54,2 \pm 39,8$  ml/min (Calafiore) und  $59,7 \pm 20,3$  ml/min (Bretschneider) bestimmt. Im Vergleich der beiden Kollektive konnten keine signifikanten Unterschiede für die Flussraten Vene zur DIAG, RIM, PLA1/M1, PLA2/M2, CX, RCA, RIVP und RPLD festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei den intraoperativen Daten signifikante Unterschiede auftraten, auf die in der Diskussion näher eingegangen wird. Zu nennen sind hier insbesondere die Aortenabklemmzeit, die Anzahl der kardioplegischen Reperfusionen pro Patient und die Flussrate „IMA zur LAD“.

#### 4.1.3. Postoperative Daten

Die Untersuchung postoperativer Daten ermöglichte es, vergleichende Aussagen über den Einfluss der beiden Myokardprotektionsverfahren auf den postoperativen Verlauf der Patienten zu treffen. Neben kardialen und renalen Laborwerten wurden zahlreiche Komplikationen und die Letalität erfasst.

## 4.1.3.1. Kardiale und renale Biochemiemarker

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>OP-Tag</b>			
CK [U/l]	441 ± 254	468 ± 403	n. s.
CK-MB [µg/l]	17,4 ± 17,4	24,9 ± 31,7	<b>0,002</b>
CK-MB/CK [%/]	4,1 ± 2,2	5,9 ± 4,4	<b>&lt;0,001</b>
Troponin I [ng/ml]	5,0 ± 8,6	6,3 ± 10,1	n. s.
<b>1. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	767 ± 769	1042 ± 1215	<b>0,005</b>
CK-MB [µg/l]	24,2 ± 51,7	36,1 ± 58,2	<b>0,024</b>
CK-MB/CK [%]	3,0 ± 2,8	4,3 ± 5,6	<b>0,003</b>
Troponin I [ng/ml]	6,3 ± 12,9	9,3 ± 18,5	<b>0,044</b>
<b>2. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	1458 ± 4406	939 ± 1519	n. s.
CK-MB [µg/l]	14,1 ± 48,4	12,9 ± 31	n. s.
CK-MB/CK [%]	1,3 ± 1,6	1,7 ± 2,8	<b>0,044</b>
Troponin I [ng/ml]	3,8 ± 10,1	6,2 ± 15,5	n. s.
Kreatinin [mg/dl]	1,10 ± 0,71	1,20 ± 0,7	n. s.
Harnstoff [mg/dl]	30,4 ± 14,8	48,3 ± 21,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>3. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	1184 ± 4055	693 ± 1292	n. s.
CK-MB [µg/l]	10,7 ± 46,0	4,3 ± 9,5	n. s.
CK-MB/CK [%]	0,9 ± 1	0,9 ± 1,5	n. s.
Troponin I [ng/ml]	3,6 ± 10,7	4,2 ± 7,2	n. s.
Kreatinin [mg/dl]	1,23 ± 1,02	1,22 ± 0,76	n. s.
Harnstoff [mg/dl]	38,1 ± 20,7	51,6 ± 26,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>4. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	1192 ± 6126	466 ± 897	n. s.
CK-MB [µg/l]	6,8 ± 24,3	2,8 ± 8,3	n. s.
CK-MB/CK [%]	0,9 ± 1	0,7 ± 1	n. s.
Troponin I [ng/ml]	3,0 ± 8,6	2,5 ± 4,5	n. s.
Kreatinin [mg/dl]	1,27 ± 0,92	1,24 ± 0,66	n. s.
Harnstoff [mg/dl]	44,4 ± 22,5	53,2 ± 28,9	<b>0,016</b>

Tab. 12: Postoperative kardiale und renale Biochemiemarker in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als Mittelwert ± SD.

Am Tag der Operation sowie vom ersten bis zum vierten postoperativen Tag wurden die Laborwerte Kreatinkinase (CK), deren Isoenzym CK-MB und das Troponin I erfasst. Aus den Werten für die CK und der CK-MB wurde der Quotient CK-MB/CK errechnet. Vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag wurden zusätzlich Harnstoff und Kreatinin bestimmt.

Obere Grenzwerte (Angaben des hiesigen biochemischen Labors):

Kreatinkinase (CK): männlich 171 U/l; weiblich 145 U/l

CK-MB: 3,6 µg/l

Troponin I: 0,1 ng/ml

Kreatinin: 1,4 mg/dl

Harnstoff: 54 mg/dl

Die Gegenüberstellung der Laborparameter am OP-Tag zeigte ein inhomogenes Bild.

Während für die CK wie auch für Troponin I am OP-Tag kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, waren in der Calafiore-Gruppe die CK-MB-Werte ( $p = 0,002$ ) und ebenso der Quotient CK-MB/CK ( $p < 0,001$ ) signifikant niedriger als in der Bretschneider-Gruppe. In der Calafiore-Gruppe erreichte die CK einen mittleren Wert von  $441 \pm 254$  U/l, Troponin I von  $5 \pm 8,6$  ng/ml, während die Bretschneider-Gruppe durchschnittliche Werte von  $468 \pm 403$  U/l (CK) sowie  $6,3 \pm 10,1$  ng/ml (Troponin I) zeigte. Der signifikante Parameter CK-MB betrug für das Calafiore-Kollektiv im Mittel  $17,4 \pm 17,4$  µg/l, in der Bretschneider-Gruppe  $24,9 \pm 31,7$  µg/l. Trotz dieser Signifikanz waren die Mittelwerte beider Quotienten (CK-MB/CK) mit  $4,1 \pm 2,2$  % (Calafiore) und  $5,9 \pm 10,1$  % (Bretschneider) noch unter der in der laborchemischen Herzinfarkt-diagnostik postulierten 6 %-Marke (Herold, 2007).

Die Laborparameter des ersten postoperativen Tages zeigten dagegen einen einheitlichen Trend. Alle herzspezifischen Parameter ließen vergleichsweise signifikant kleinere Werte für die Calafiore-Gruppe beobachten (CK:  $p = 0,005$ ; CK-MB:  $p = 0,024$ ; CK-MB/CK:  $p = 0,003$ ; Troponin I:  $p = 0,044$ ).

In der Calafiore-Gruppe wurde für die CK ein mittlerer Wert von  $767 \pm 769$  U/l, für die CK-MB  $24,2 \pm 51,7$  µg/l, für CK-MB/CK  $3 \pm 2,8$  % und schließlich für Troponin I  $6,3 \pm 12,9$  ng/ml bestimmt. Die Bretschneider-Gruppe kam auf durchschnittliche Werte von  $1042 \pm 1215$  U/l (CK),  $36,1 \pm 58,2$  µg/l (CK-MB),  $4,3 \pm 5,6$  % (CK-MB/CK) sowie  $9,3 \pm 18,5$  ng/ml (Troponin I).

Auffallend waren wiederum die weiterhin niedrigen Werte für CK-MB/CK unterhalb der 6 %-Marke sowohl in der Calafiore- ( $3,0 \pm 2,8$  %) als auch in der Bretschneider-Gruppe ( $4,3 \pm 5,6$  %). Im Vergleich zum OP-Tag stiegen alle gemessenen herzspezifischen Parameter in beiden Gruppen an, der errechnete Quotient CK-MB/CK fiel hingegen.

Am zweiten postoperativen Tag änderte sich die Laborconstellation wieder und alle gemessenen, herzspezifischen Parameter erzielten keine Signifikanz mehr. Lediglich der errechnete Quotient CK-MB/CK rutschte mit niedrigeren Werten in der Calafiore-Gruppe in die Signifikanz ( $p = 0,044$ ), obwohl die Einzelwerte, also CK und CK-MB, kein signifikantes Niveau zeigten. Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag fielen in der Calafiore-Gruppe die Werte CK-MB, CK-MB/CK und Troponin I etwa um die Hälfte ab, die CK verdoppelte sich allerdings nahezu. Alle Parameter der Bretschneider-Gruppe fielen im Vergleich zum ersten postoperativen Tag ab. So erreichte die Bretschneider-Gruppe die Werte  $939 \pm 1519$  U/l (CK),  $12,9 \pm 31$  µg/l (CK-MB),  $1,7 \pm 2,8$  % (CK-MB/CK) sowie  $6,2 \pm 15,5$  ng/ml (Troponin I). Auffallend war dabei der Abfall der CK-MB in der Bretschneider-Gruppe gegenüber dem Vortag auf etwa 1/3 ( $36,1 \pm 58,2$  U/l auf  $12,9 \pm 31$  U/l). Der errechnete Quotient CK-MB/CK lag jetzt in beiden Gruppen unter 2 %.

Am dritten postoperativen Tag war der Vergleich der herzspezifischen Parameter, nunmehr auch der berechnete Quotient CK-MB/CK, nicht mehr signifikant. Der Quotient CK-MB/CK war nun sowohl in der Calafiore- als auch in der Bretschneider-Gruppe unter 1 %. Insgesamt ließen alle herzspezifischen Werte beider Gruppen in Gegenüberstellung zum zweiten postoperativen Tag eine fallende Tendenz erkennen.

Auffallend war wiederum der starke Abfall der CK-MB in der Bretschneider-Gruppe auf 1/3 gegenüber dem Vortag ( $12,9 \pm 31$  µg/l auf  $4,3 \pm 9,5$  µg/l).

Der vierte postoperative Tag ließ bei den herzspezifischen Laborparametern ebenfalls keine Signifikanzen beobachten. Die Bretschneider-Gruppe zeigte für die Parameter CK, CK-MB, CK-MB/CK sowie für Troponin I niedrigere Durchschnittswerte. Der Quotient CK-MB/CK fiel weiter und lag am vierten Tag postoperativ in beiden Patientenkollektiven unter 1 %. Im Vergleich zum dritten postoperativen Tag fielen im Bretschneider-Kollektiv alle kardialen Parameter weiter ab. In der Calafiore-Gruppe blieben dagegen die CK und der Quotient CK-MB/CK auf etwa dem gleichen Niveau, während Troponin I und CK-MB weiter abfielen.

Die Werte für die CK und Troponin I lagen in beiden Gruppen und an allen Messzeitpunkten oberhalb des oben angegebenen, laborspezifischen Grenzwertes. Lediglich die CK-MB-Werte in der Bretschneider-Gruppe lagen am vierten postoperativen Tag innerhalb des Referenzbereiches.

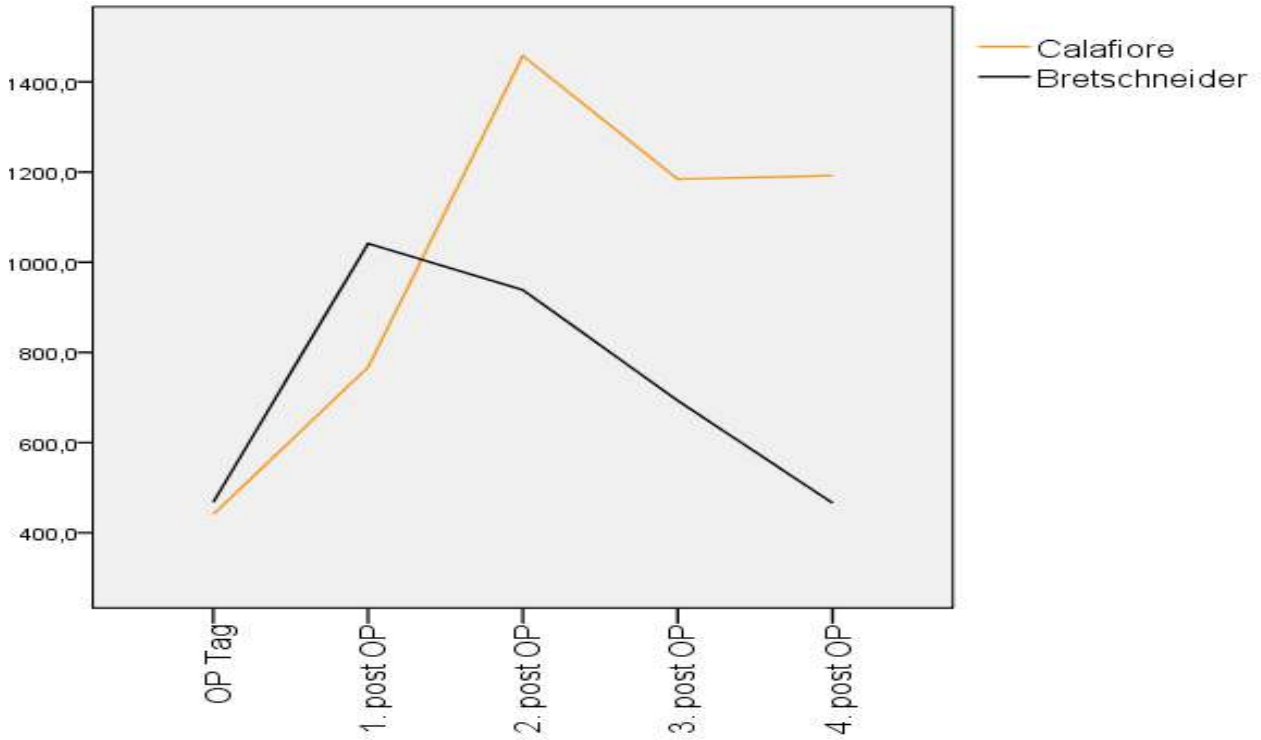


Abb. 10: Postoperativer Verlauf der CK-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [U/l].

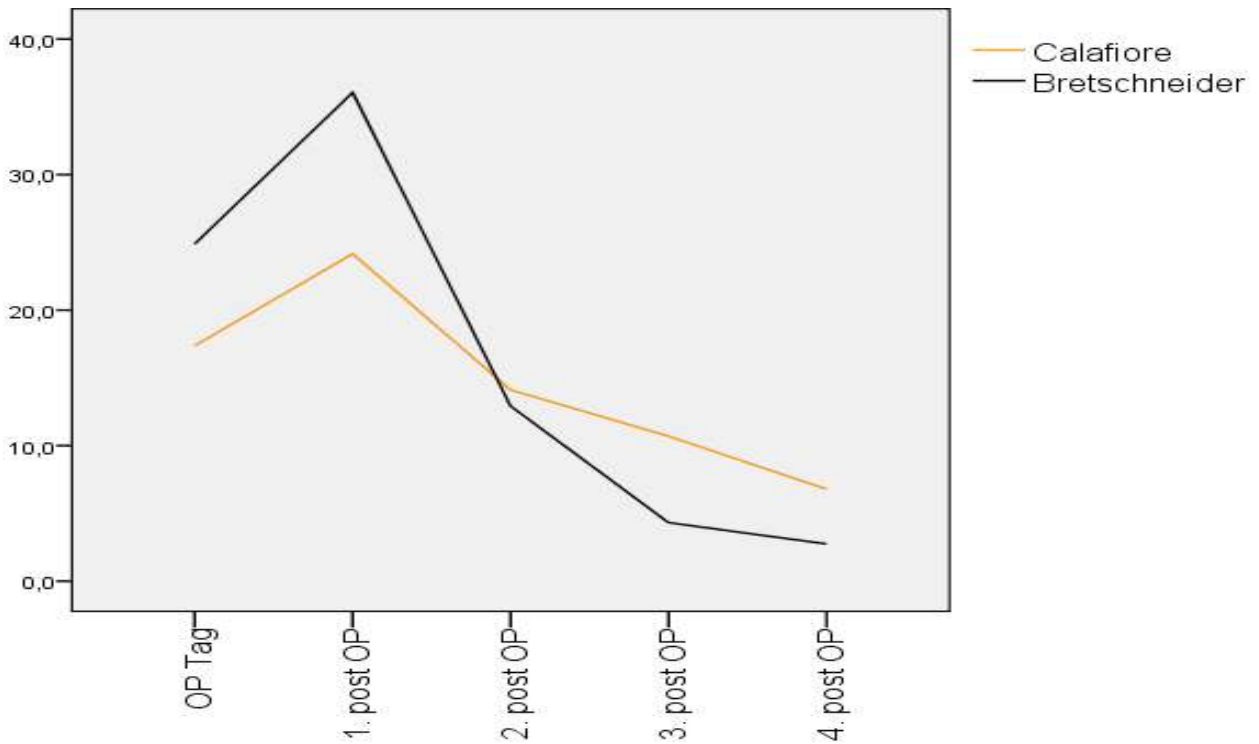


Abb. 11: Postoperativer Verlauf der CK-MB-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [µg/l].

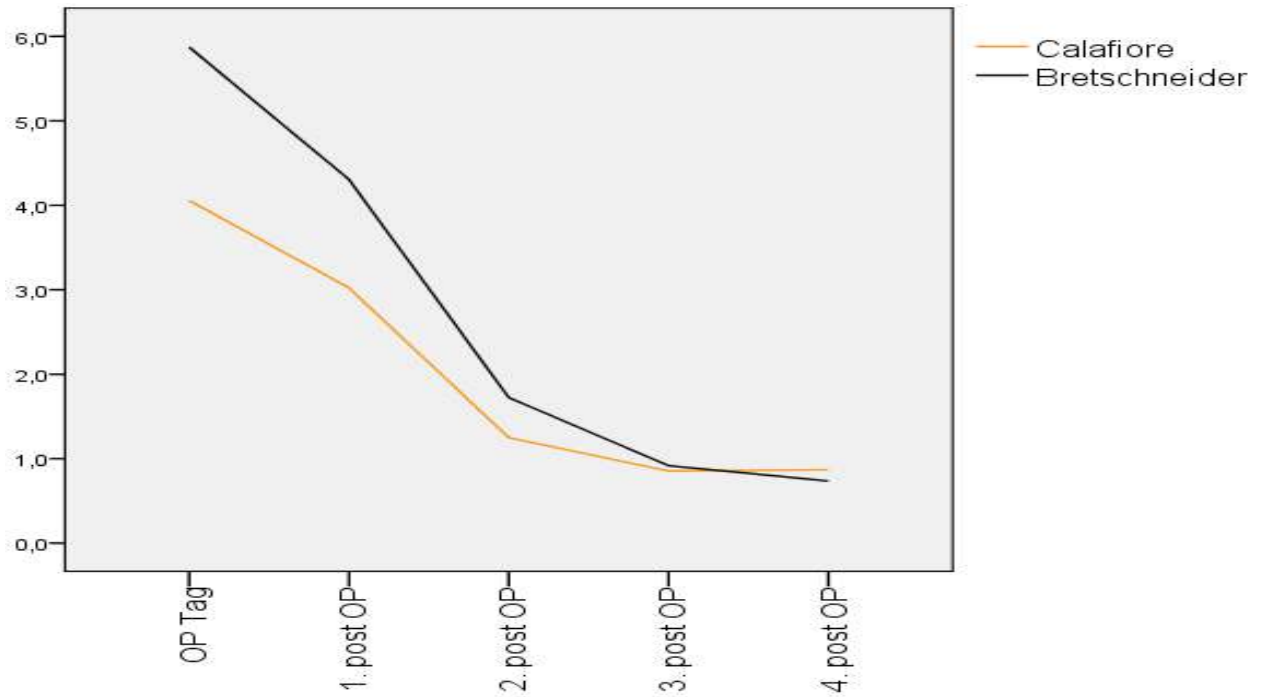


Abb. 12: Postoperativer Verlauf der Mittelwerte des CK-MB/CK-Quotienten in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [%].

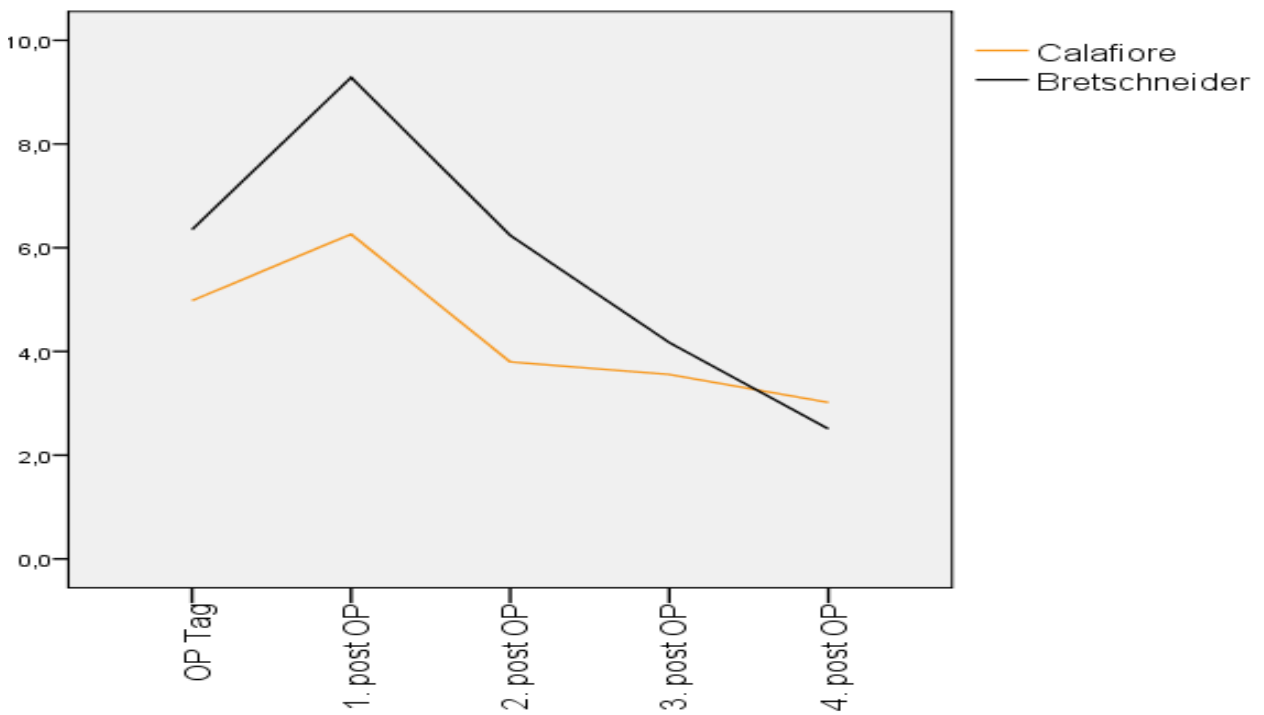


Abb. 13: Postoperativer Verlauf der Troponin I-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [ng/ml].

Zusätzlich zu den herzspezifischen Laborparametern wurden Kreatinin und Harnstoff vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag bestimmt. Während Kreatinin an keinem der bestimmten Messzeitpunkte signifikante Differenzen zwischen den beiden Patientenkollektiven erkennen ließ, lag der Wert für Harnstoff an allen drei Tagen in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher als in der Calafiore-Gruppe, allerdings stets unterhalb des oberen Grenzwertes von 54 mg/dl. Die signifikant höheren Harnstoffwerte werden später ausführlich diskutiert (Kapitel 5). Der zweite postoperative Tag zeigte für Kreatinin durchschnittliche Werte von  $1,1 \pm 0,71$  mg/dl (Calafiore) und  $1,2 \pm 0,7$  mg/dl (Bretschneider). Gegenüber dem präoperativen Wert war in beiden Gruppen kein Anstieg zu erkennen (Calafiore präoperativ:  $1,17 \pm 0,63$  mg/dl; Bretschneider präoperativ:  $1,2 \pm 0,71$  mg/dl). Untersucht man die Mittelwerte für Harnstoff, ergab sich mit  $30,4 \pm 14,8$  mg/dl (Calafiore) und  $48,3 \pm 21,9$  mg/dl (Bretschneider) ein hochsignifikanter Unterschied in der Bretschneider-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Während im Vergleich zum präoperativen Status der Wert in der Calafiore-Gruppe gefallen war (Calafiore präoperativ:  $42,1 \pm 17,8$  mg/dl), war er in der Bretschneider-Gruppe gestiegen (Bretschneider präoperativ:  $42,8 \pm 19,7$  mg/dl). Der dritte postoperative Tag spiegelte ein ähnliches Bild wieder. Für Kreatinin wurde in der Calafiore-Gruppe ein Mittelwert von  $1,23 \pm 1,02$  mg/dl und für Harnstoff von  $38,1 \pm 20,7$  mg/dl ermittelt, in der Bretschneider-Gruppe zeigten sich Werte von  $1,22 \pm 0,76$  mg/dl (Kreatinin) und  $51,6 \pm 26,6$  mg/dl (Harnstoff). Die vergleichende Statistik ließ für Harnstoff eine Signifikanz feststellen ( $p < 0,001$ ), für Kreatinin war kein Unterschied nachweisbar. Sowohl im Calafiore- als auch im Bretschneider-Kollektiv lag der Kreatinin-Wert am dritten postoperativen Tag im Vergleich zum zweiten postoperativen Tag in etwa auf dem gleichen Niveau (Calafiore:  $1,10 \pm 0,71$  mg/dl; Bretschneider:  $1,2 \pm 0,7$  mg/dl). Die Harnstoff-Werte stiegen gegenüber dem Vortag leicht an (Calafiore:  $30,4 \pm 14,8$  mg/dl; Bretschneider:  $48,3 \pm 21,9$  mg/dl). Der vierte postoperative Tag führte die Laborkonstellation der beiden vorherigen Tage fort. Auch hier ließ die Gegenüberstellung des Kreatinins keine Signifikanzen erkennen, für Harnstoff zeigten sich signifikant höhere Werte in der Bretschneider-Gruppe ( $p = 0,016$ ). Das Calafiore-Kollektiv kam für Kreatinin auf einen durchschnittlichen Wert von  $1,27 \pm 0,92$  mg/dl, für Harnstoff auf  $44,4 \pm 22,5$  mg/dl; in der Bretschneider-Gruppe wurden Werte von  $1,24 \pm 0,66$  mg/dl (Kreatinin) sowie  $53,2 \pm 28,9$  mg/dl (Harnstoff) bestimmt. Im Vergleich zum Vortag stiegen in beiden Gruppen die Werte von Harnstoff leicht an (Calafiore:  $38,1 \pm 20,7$  mg/dl; Bretschneider:  $51,6 \pm 26,6$  mg/dl), Kreatinin war nahezu unverändert (Calafiore:  $1,23 \pm 1,02$  mg/dl; Bretschneider:  $1,22 \pm 0,76$  mg/dl).



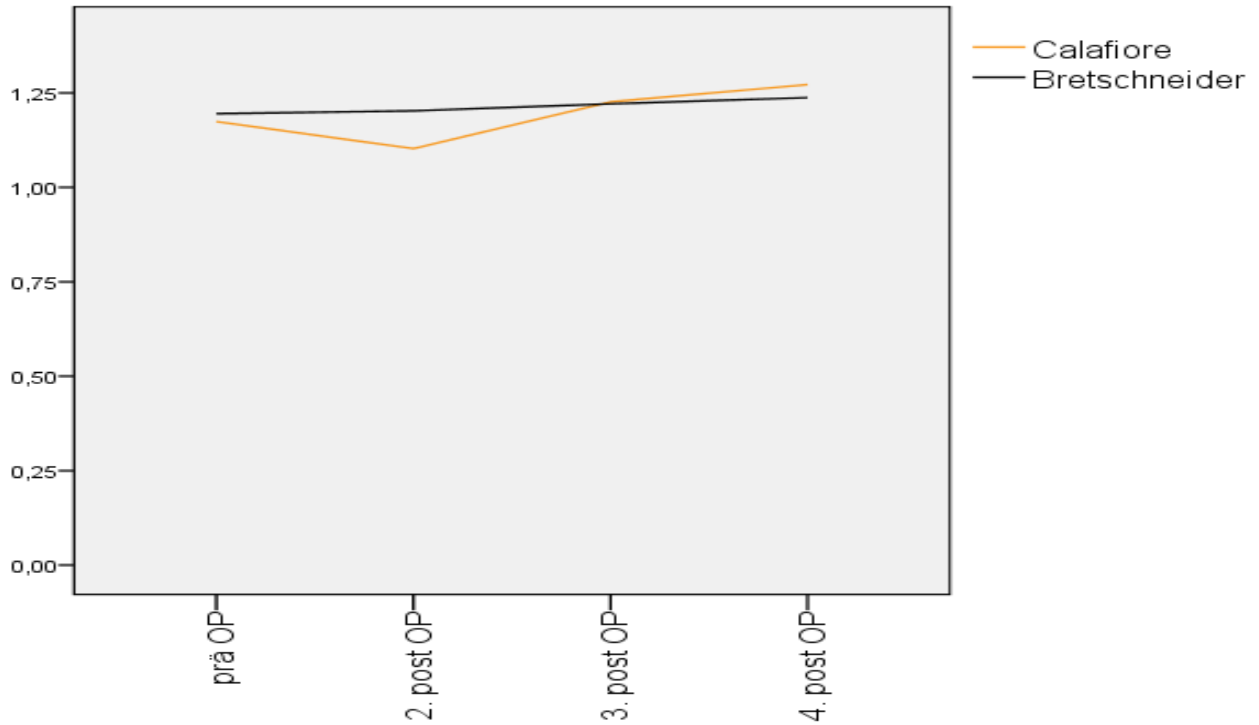


Abb. 14: Postoperativer Verlauf der Kreatinin-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [mg/dl].

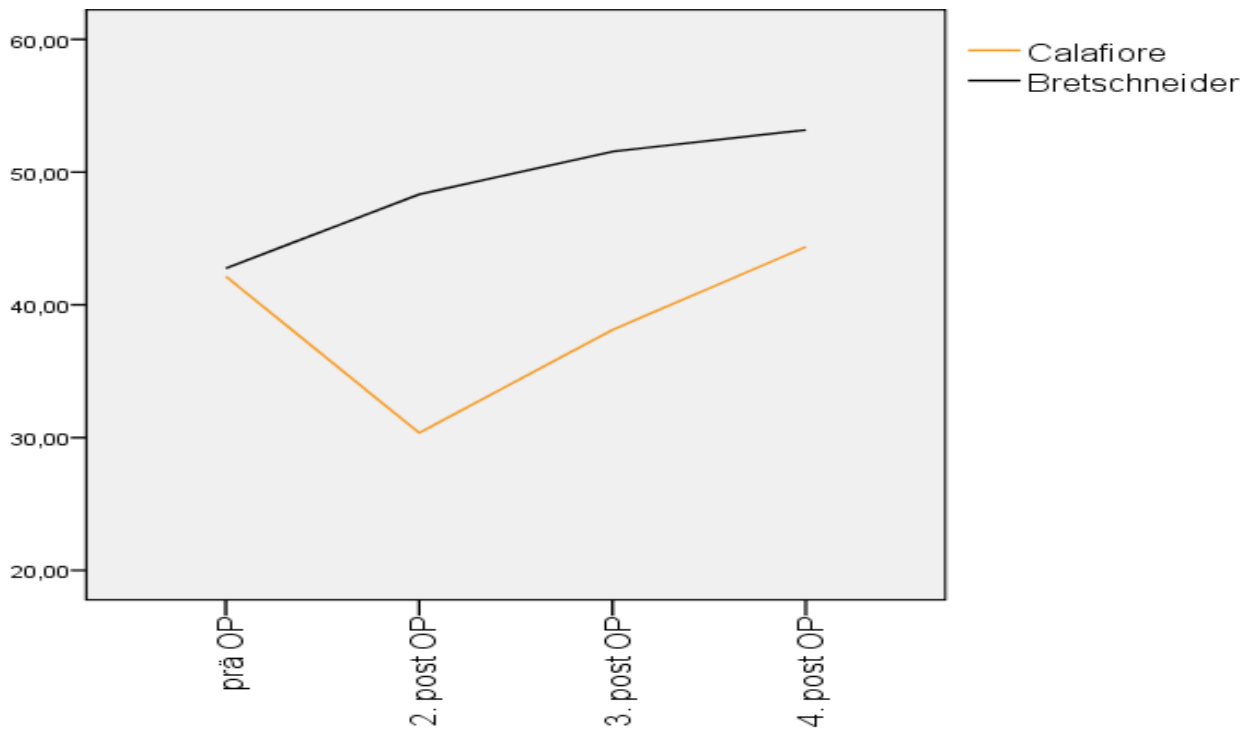


Abb. 15: Postoperativer Verlauf der Harnstoff-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [mg/dl].

## 4.1.3.2. Komplikationen

Zur vergleichenden Beurteilung des Einflusses der Myokardprotektionsverfahren auf den postoperativen Verlauf der Patienten sowie zur Einschätzung der jeweiligen Stärken und Schwächen wurden neben den bereits aufgeführten Laborparametern folgende Komplikationen erfasst:

Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Stroke, Stroke-Rankin-Score, psychiatrisches Durchgangssyndrom, Schrittmacher-/Defibrillator (SM/DEFI)-Neuimplantation, Nierenersatztherapie, Rethorakotomie, Intensivliegezeit, Reanimation sowie Letalität.

Eine genauere Betrachtung postoperativ verstorbener Patienten erfolgte in der Subgruppenanalyse.

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>P</b>
<b>IABP-Implantation</b>	9 (3 %)	13 (4,3 %)	n. s.
<b>Stroke</b>	7 (2,3 %)	5 (1,7 %)	n. s.
<b>Stroke-Rankin-Score</b>			n. s.
- kein Defizit	2 (0,7 %)	0	
- leichter Apoplex	1 (0,3 %)	0	
- mittelschwerer Apoplex	2 (0,7 %)	0	
- schwerer Apoplex	1 (0,3 %)	3 (1 %)	
- invalidisierender Apoplex	1 (0,3 %)	2 (0,7 %)	
<b>Psychotisches Durchgangssyndrom</b>	46 (15,3 %)	60 (20 %)	n. s.
<b>SM-/DEFI-Neuimplantation</b>	4 (1,3 %)	3 (1 %)	n. s.
<b>Nierenersatztherapie</b>			n. s.
- akut	12 (4 %)	13 (4,3 %)	
- chronisch	6 (2 %)	4 (1,3 %)	
<b>Rethorakotomie</b>			n. s.
- Blutung/Hämatom	10 (3,3 %)	11 (3,7 %)	
- low cardiac output syndrome	2 (0,7 %)	0	
- Graftprobleme/Ischämie	0	2 (0,7 %)	
- Wundinfektion	2 (0,7 %)	3 (1 %)	
- instabiles Sternum	7 (2,3 %)	11 (3,7 %)	
<b>Liegezeit Intensivstation [d]</b>	3,3	3,1	n. s.
<b>Reanimation</b>	4 (1,3 %)	7 (2,3 %)	n. s.
<b>Letalität</b>	5 (1,7 %)	12 (4 %)	n. s.

Tab. 13: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als absolute (+ relative) Häufigkeit. Der statistische Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die statistische Gegenüberstellung postoperativer Komplikationen zeigte eine weitgehend ausgeglichene Verteilung in den beiden Kollektiven und ließ keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Die postoperative Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) wurde in der Calafiore-Gruppe bei 3 % der operierten Patienten, in der Bretschneider-Gruppe bei 4,3 % notwendig.

In der Calafiore-Gruppe erlitten 2,3 % der Patienten, in der Bretschneider-Gruppe 1,7 % einen Stroke, wobei die Analyse des Schweregrads des postoperativen Strokes auffallend war. Unterschieden wurde zwischen „kein Defizit“, „leichter Apoplex“, „mittelschwerer Apoplex“, „schwerer Apoplex“ sowie „invalidisierender Apoplex“. Während die Patienten der Bretschneider-Gruppe, die einen Stroke erlitten haben, den höhergradigen Klassen „schwerer Apoplex“ und „invalidisierender Apoplex“ zuzuordnen waren (schwerer Apoplex: 1 %; invalidisierender Apoplex: 0,7 %), erkannte man im Calafiore-Kollektiv eher eine gleichmäßige Verteilung auf alle Schweregrade (kein Defizit: 0,7 %; leichter Apoplex: 0,3 %; mittelschwerer Apoplex: 0,7 %; schwerer Apoplex: 0,3 %; invalidisierender Apoplex: 0,3 %). Allerdings erzielte diese deskriptive Auffälligkeit im statistischen Vergleich keine Signifikanz.

Im Calafiore-Kollektiv zeigten 15,3 % aller Patienten, in der Bretschneider-Gruppe 20 % postoperativ ein psychotisches Durchgangssyndrom. Damit war das Auftreten eines psychotischen Durchgangssyndroms in beiden Gruppen die häufigste postoperative Komplikation.

Betrachtete man die Anzahl der Schrittmacher-/Defibrillator (SM/DEFI)-Neuimplantationen, ergab sich für das Calafiore-Kollektiv ein Wert von 1,3 %, in der Bretschneider-Gruppe von 1 % der operierten Patienten.

Bei den postoperativen Nierenersatztherapien wurde zwischen akuten und chronischen Nierenersatztherapien unterschieden, wobei chronische Nierenersatztherapien bereits präoperativ Anwendung fanden. In der Calafiore-Gruppe waren bei 4 % akute sowie bei 2 % chronische Nierenersatzverfahren notwendig, in der Bretschneider-Gruppe waren dies 4,3 % (akut) und 1,3 % (chronisch).

Bei den postoperativen Rethorakotomien wurde differenziert zwischen Blutung/Hämatom (Calafiore: 3,3 %; Bretschneider: 3,7 %), „low cardiac output syndrome“ (Calafiore: 0,7 %; Bretschneider: 0 %), Graftprobleme/Ischämie (Calafiore: 0 %; Bretschneider: 0,7 %), Wundinfektion (Calafiore: 0,7 %; Bretschneider: 1 %) sowie instabiles Sternum (Calafiore: 2,3 %; Bretschneider: 3,7 %). Blutung/Hämatom und instabiles Sternum waren demnach in beiden Gruppen am häufigsten für eine Rethorakotomie verantwortlich. Die postoperative Liegezeit auf der Intensivstation zeigte vergleichbare Werte in den beiden Kollektiven. Patienten der Calafiore-Gruppe lagen

durchschnittlich 3,3 Tage auf der Intensivstation im Vergleich zu 3,1 Tagen in der Bretschneider-Gruppe.

Bei Untersuchung der postoperativen Reanimationen kamen die Calafiore-Patienten auf einen Wert von 1,3 %, in der Bretschneider-Gruppe waren 2,3 % betroffen.

In der Calafiore-Gruppe verstarben 1,7 % der Patienten postoperativ, im Bretschneider-Kollektiv 4 %. Dieser erhöhte Wert in der Bretschneider-Gruppe erreichte allerdings kein signifikantes Niveau.

## **4.2. Subgruppen**

Die Subgruppenanalyse erfasste die Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) und alle postoperativ verstorbenen Patienten.

### **4.2.1. Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %)**

Die Gegenüberstellung der Risikopatienten beinhaltet die Laborparameter CK, CK-MB, CK-MB/CK und Troponin I, die Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, die Anzahl der postoperativ notwendigen Implantationen einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) sowie die Letalität.

## 4.2.1.1. Kardiale und renale Biochemiemarker

	<b>Calafiore (n = 92)</b>	<b>Bretschneider (n = 81)</b>	<b>p</b>
<b>OP Tag</b>			
CK [U/l]	405 ± 269	469 ± 401	n. s.
CK-MB [µg/l]	17,4 ± 16,8	31,3 ± 46,3	<b>0,024</b>
CK-MB/CK [%/]	4,5 ± 2,2	6,5 ± 4,9	<b>0,003</b>
Troponin I [ng/ml]	6,2 ± 13,2	8,4 ± 13,5	n. s.
<b>1. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	770 ± 876	1029 ± 1395	n. s.
CK-MB [µg/l]	25,7 ± 70,7	47,7 ± 88,5	n. s.
CK-MB/CK [%]	3 ± 2,3	4,8 ± 6,3	<b>0,029</b>
Troponin I [ng/ml]	6,2 ± 14,1	15,5 ± 31,1	<b>0,029</b>
<b>2. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	1574 ± 4630	854 ± 881	n. s.
CK-MB [µg/l]	19,3 ± 78,3	19,2 ± 50,8	n. s.
CK-MB/CK [%]	1,4 ± 1,7	1,9 ± 3	n. s.
Troponin I [ng/ml]	4,2 ± 13,2	10,9 ± 26,5	n. s.
Kreatinin [mg/dl]	1,2 ± 1,04	1,36 ± 0,78	n. s.
Harnstoff [mg/dl]	32,6 ± 20	52,5 ± 21,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>3. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	858 ± 1479	589 ± 636	n. s.
CK-MB [µg/l]	20,2 ± 76,6	4,8 ± 12,9	n. s.
CK-MB/CK [%]	1,1 ± 1,4	0,8 ± 0,8	n. s.
Troponin I [ng/ml]	5,1 ± 17,1	5 ± 6,3	n. s.
Kreatinin [mg/dl]	1,62 ± 1,73	1,3 ± 0,76	n. s.
Harnstoff [mg/dl]	47,3 ± 28,7	53,6 ± 23,2	n. s.
<b>4. postoperativer Tag</b>			
CK [U/l]	566 ± 776	528 ± 791	n. s.
CK-MB [µg/l]	10,1 ± 26,3	5,1 ± 14,8	n. s.
CK-MB/CK [%]	1 ± 1,4	0,9 ± 1,5	n. s.
Troponin I [ng/ml]	4,7 ± 12	3,8 ± 4,3	n. s.
Kreatinin [mg/dl]	1,72 ± 1,43	1,37 ± 0,69	n. s.
Harnstoff [mg/dl]	59,6 ± 28,8	55,6 ± 23,7	n. s.

Tab. 14: Postoperative kardiale und renale Biochemiemarker bei Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als Mittelwert ± SD.

Die Laborkonstellation der Risikopatienten war vergleichbar mit der des Gesamtkollektivs, sowohl im zeitlichen Verlauf als auch hinsichtlich signifikanter Unterschiede. Die Laborparameter am OP-Tag ließen eine inhomogene Verteilung beobachten. Während die Werte für die CK (Calafiore: 405 ± 269 U/l; Bretschneider: 469 ± 401 U/l) und für Troponin I (Calafiore: 6,2 ± 13,2

ng/ml; Bretschneider:  $8,4 \pm 13,5$  ng/ml) keine Signifikanz zeigten, waren bei der CK-MB (Calafiore:  $17,4 \pm 16,8$   $\mu$ g/l; Bretschneider:  $31,3 \pm 46,3$   $\mu$ g/l) sowie dem Quotienten CK-MB/CK (Calafiore:  $4,5 \pm 2,2$  %; Bretschneider:  $6,5 \pm 4,9$  %) signifikant höhere Werte in der Bretschneider-Gruppe nachweisbar ( $p = 0,024$ ;  $p = 0,003$ ). Während der mittlere CK-MB/CK-Quotient in der Calafiore-Gruppe unterhalb der in der laborchemischen Herzinfarkt Diagnostik geforderten 6 %-Grenze lag, lag er damit im Bretschneider-Kollektiv oberhalb dieser Grenze (Herold, 2007).

Die Laborkonstellation des ersten postoperativen Tages führte den uneinheitlichen Trend des OP-Tages fort. Während nun allerdings für Troponin I (Calafiore:  $6,2 \pm 14,1$  ng/ml; Bretschneider:  $15,5 \pm 31,1$  ng/ml) und für den Quotienten CK-MB/CK (Calafiore:  $3 \pm 2,3$  %; Bretschneider:  $4,8 \pm 6,3$  %) signifikant höhere Werte in der Bretschneider-Gruppe bestimmt werden konnten ( $p = 0,029$ ,  $p = 0,029$ ), war keine Signifikanz für die CK (Calafiore:  $770 \pm 876$  U/l; Bretschneider:  $1029 \pm 1395$  U/l) und die CK-MB (Calafiore:  $25,7 \pm 70,7$   $\mu$ g/l; Bretschneider:  $47,7 \pm 88,5$   $\mu$ g/l) festzustellen. Auffallend war, dass gegenüber dem Vortag die CK in beiden Gruppen (Calafiore:  $405 \pm 269$  U/l auf  $770 \pm 876$  U/l; Bretschneider:  $469 \pm 401$  U/l auf  $1029 \pm 1395$  U/l), ebenso wie die CK-MB anstiegen (Calafiore:  $17,4 \pm 16,8$   $\mu$ g/l auf  $25,7 \pm 70,7$   $\mu$ g/l; Bretschneider:  $31,3 \pm 46,3$   $\mu$ g/l auf  $47,7 \pm 88,5$   $\mu$ g/l), während Troponin I nur im Bretschneider-Kollektiv ( $8,4 \pm 13,5$  ng/ml auf  $15,5 \pm 31,1$  ng/ml) erhöhte Werte zeigte. Der Quotient CK-MB/CK fiel in der Bretschneider-Gruppe wieder ( $6,5 \pm 4,9$  % auf  $4,8 \pm 6,3$  %), die Durchschnittswerte lagen nun bei Beiden unterhalb der 6 %-Grenze.

Die Laborwerte des zweiten postoperativen Tages zeigten dagegen ein einheitliches Bild. Für alle kardialen Laborparameter konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Auffallend war, dass die CK im Calafiore-Kollektiv im Vergleich zum Vortag anstieg ( $770 \pm 876$  U/l auf  $1574 \pm 4630$  U/l), während in der Bretschneider-Gruppe ein Abfall festgestellt werden konnte ( $1029 \pm 1395$  U/l auf  $854 \pm 881$  U/l). Weiterhin war ein Abfall der CK-MB im Bretschneider-Kollektiv um mehr als die Hälfte festzustellen ( $47,7 \pm 88,5$   $\mu$ g/l auf  $19,2 \pm 50,8$   $\mu$ g/l). Der Quotient CK-MB/CK fiel in beiden Gruppen weiter und lag nunmehr in beiden Kollektiven unter 2 %. Für Troponin I wurden in beiden Gruppen niedrigere Werte gegenüber dem Vortag gemessen.

Die laborchemische Konstellation des dritten postoperativen Tages folgte dem Trend des zweiten Tages. Für alle Parameter konnten keine Signifikanzen erzielt werden. Auffallend war ein Abfall des Troponins I in der Bretschneider-Gruppe um etwa die Hälfte ( $10,9 \pm 26,5$  ng/ml auf  $5 \pm 6,3$  ng/ml), während bei Calafiore ein kleiner Anstieg zu verzeichnen war ( $4,2 \pm 13,2$  ng/ml auf  $5,1 \pm$

17,1 ng/ml). Der Quotient CK-MB/CK fiel in beiden Gruppen weiter stetig und lag um 1 % mit nun kleineren Werten in der Bretschneider-Gruppe.

Die Laborwerte des vierten postoperativen Tages entsprachen dem Trend des dritten postoperativen Tages, wobei auch weiterhin keine Signifikanzen festzustellen waren. Gegenüber dem dritten postoperativen Tag fiel die CK in der Calafiore-Gruppe ( $858 \pm 1479$  U/l auf  $566 \pm 776$  U/l) stärker als in der Bretschneider-Gruppe ( $589 \pm 636$  U/l auf  $528 \pm 791$  U/l). Ähnlich sah dies bei der CK-MB aus. Hier fiel der mittlere Wert in der Calafiore-Gruppe um die Hälfte ( $20,2 \pm 76,6$  µg/l auf  $10,1 \pm 26,3$  µg/l), während die CK-MB in der Bretschneider-Gruppe in etwa auf dem gleichen Niveau blieb ( $4,8 \pm 12,9$  µg/l auf  $5,1 \pm 14,8$  µg/l). Absolut lag der mittlere CK-MB-Wert in der Bretschneider-Gruppe aber weiterhin unterhalb des Calafiore-Wertes. Troponin I fiel gegenüber dem dritten postoperativen Tag in beiden Gruppen ein wenig ab (Calafiore:  $5,1 \pm 17,1$  ng/ml auf  $4,7 \pm 12$  ng/ml; Bretschneider:  $5 \pm 6,3$  ng/ml auf  $3,8 \pm 4,3$  ng/ml). Der Quotient CK-MB/CK war gegenüber dem Vortag nahezu unverändert und lag um 1 %.

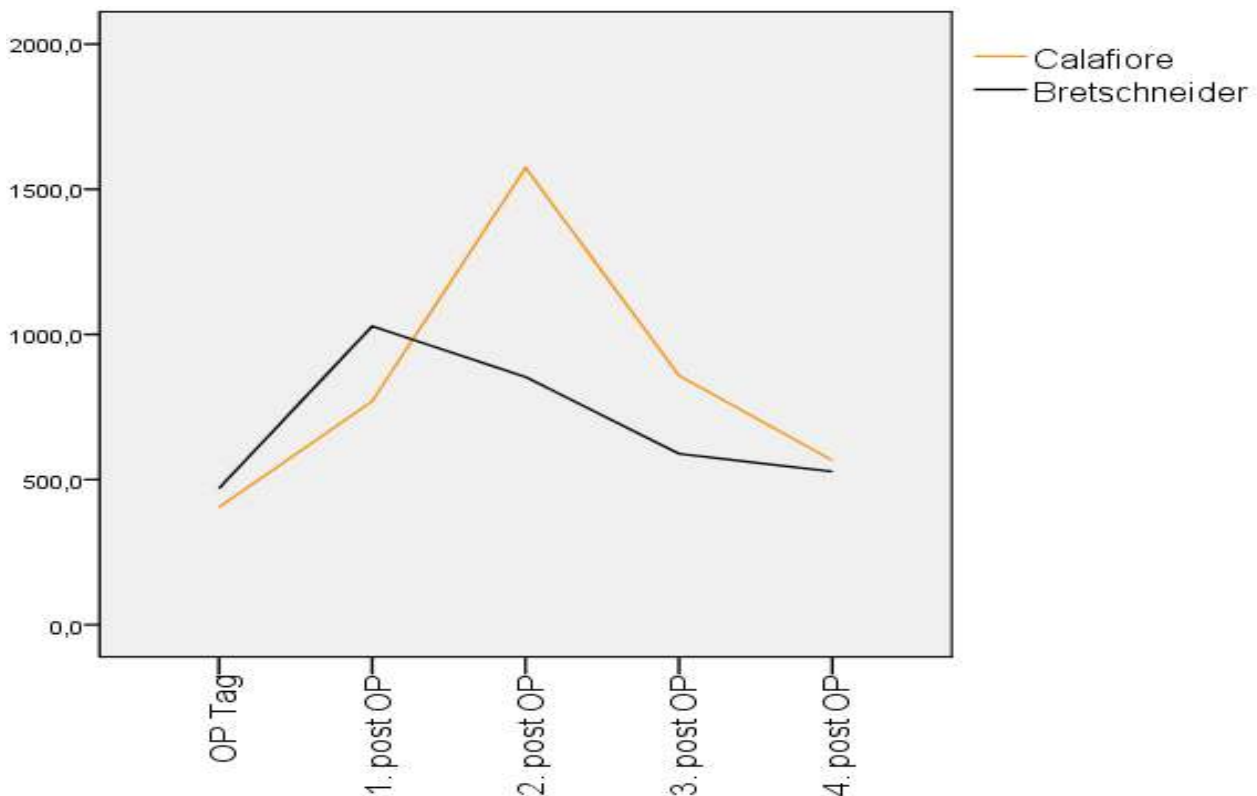


Abb. 16: Postoperativer Verlauf der CK-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LVEF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [U/l].

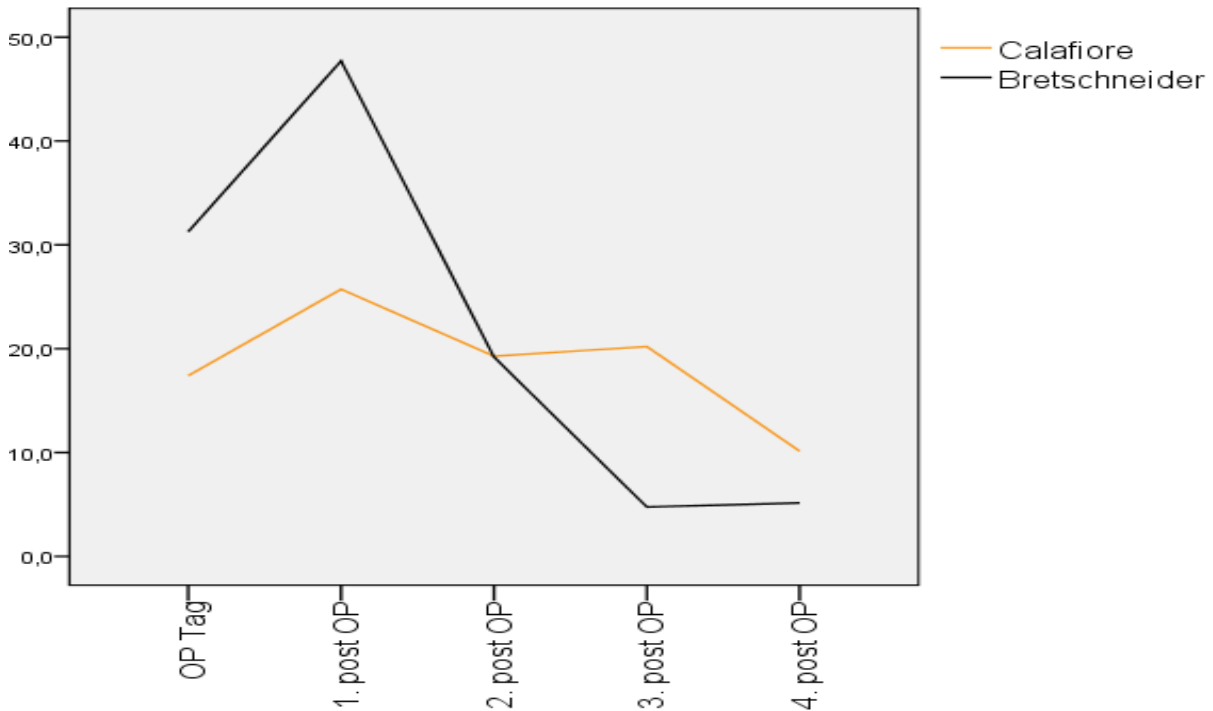


Abb. 17: Postoperativer Verlauf der CK-MB-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [ $\mu\text{g/l}$ ].

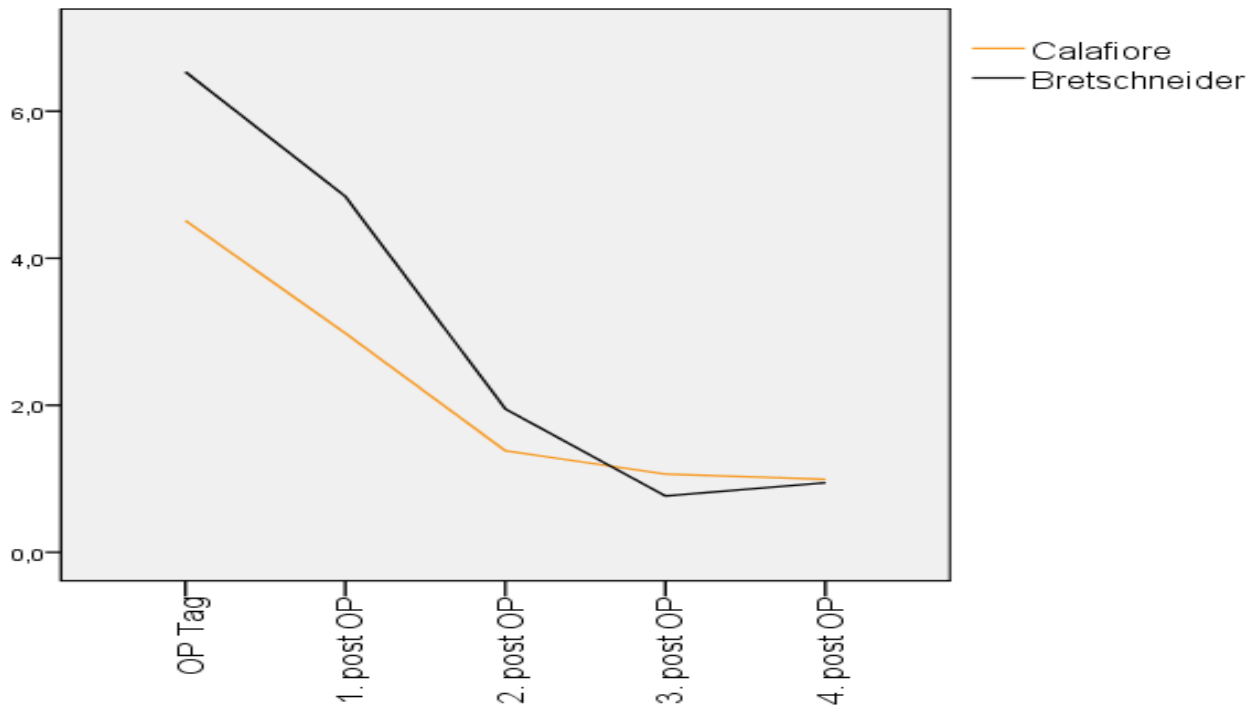


Abb. 18: Postoperativer Verlauf der Mittelwerte des CK-MB/CK-Quotienten bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [%].



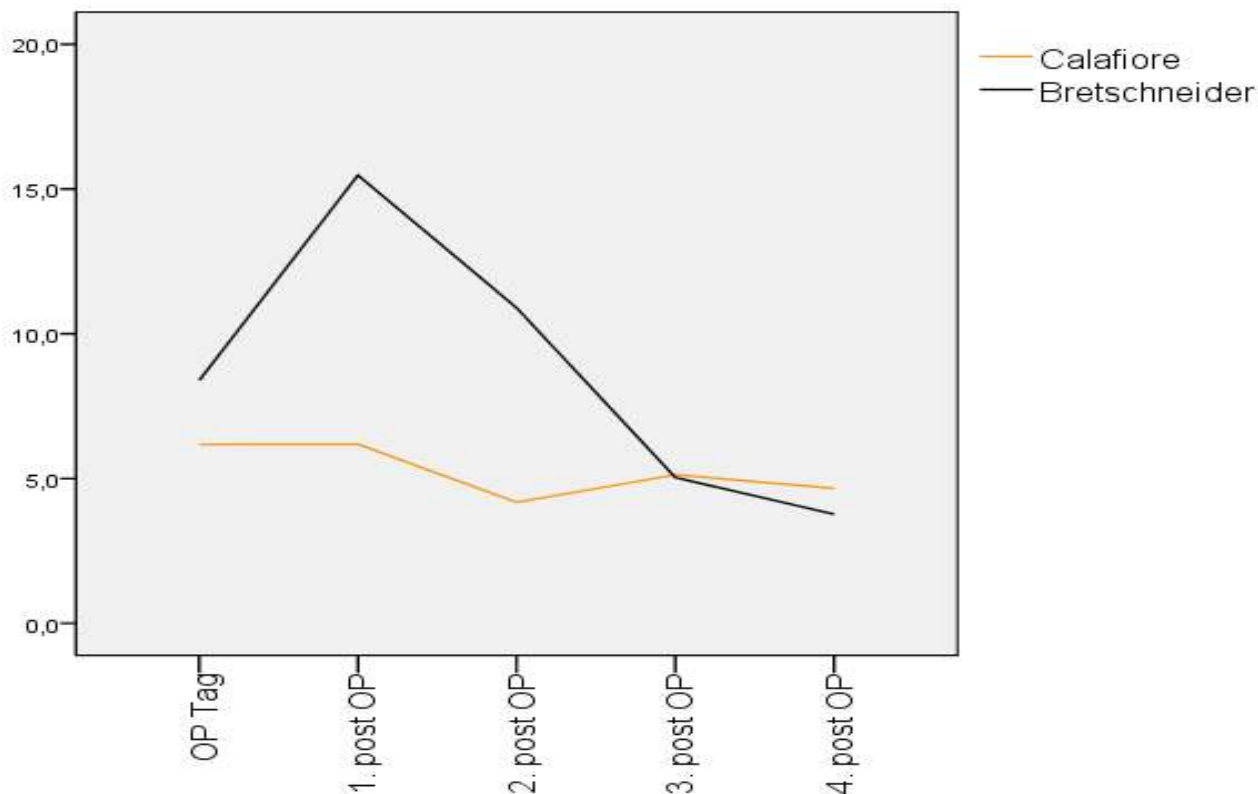


Abb. 19: Postoperativer Verlauf der Troponin I-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [ng/ml].

Zusätzlich zu den herzspezifischen Laborparametern wurden Kreatinin und Harnstoff vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag bestimmt.

Während Kreatinin an keinem der bestimmten Messzeitpunkte signifikante Differenzen zwischen den beiden Patientenkollektiven beobachten ließ, lag der Wert für Harnstoff am zweiten postoperativen Tag in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher als im Calafiore-Kollektiv. Dies entsprach damit der Konstellation, die schon aus dem oben abgehandelten Vergleich des Gesamtkollektivs für Harnstoff bekannt war.

Der zweite postoperative Tag zeigte für Kreatinin durchschnittliche Werte von  $1,21 \pm 1,04$  mg/dl in der Calafiore-Gruppe und  $1,36 \pm 0,78$  mg/dl für das Bretschneider-Kollektiv. Untersuchte man die Mittelwerte für Harnstoff, ergab sich mit  $32,6 \pm 20$  mg/dl (Calafiore) und  $52,5 \pm 21,6$  mg/dl (Bretschneider) ein hochsignifikant höherer Wert in der Bretschneider-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Damit entsprachen diese Werte denen des Gesamtkollektivs am zweiten postoperativen Tag (Calafiore:  $30,4 \pm 14,8$  mg/dl, Bretschneider:  $48,3 \pm 21,9$  mg/dl).

Am dritten postoperativen Tag wurde in der Calafiore-Gruppe für Kreatinin ein Mittelwert von  $1,62 \pm 1,73$  mg/dl und für Harnstoff von  $47,3 \pm 28,7$  mg/dl ermittelt, in der Bretschneider-Gruppe zeigten sich Werte von  $1,3 \pm 0,76$  mg/dl (Kreatinin) und  $53,6 \pm 23,2$  mg/dl (Harnstoff). Die vergleichende Statistik ließ sowohl für Harnstoff als auch für Kreatinin keine Signifikanz feststellen. In der Calafiore-Gruppe nahmen sowohl Kreatinin ( $1,2 \pm 1,04$  mg/dl auf  $1,62 \pm 1,73$  mg/dl) als auch Harnstoff ( $32,6 \pm 20$  auf  $47,3 \pm 28,7$  mg/dl) im Mittel zu, während die Werte in der Bretschneider-Gruppe etwa auf dem gleichen Niveau blieben (Kreatinin:  $1,36 \pm 0,78$  mg/dl auf  $1,3 \pm 0,76$  mg/dl; Harnstoff:  $52,5 \pm 21,6$  mg/dl auf  $53,6 \pm 23,2$  mg/dl).

Der vierte postoperative Tag ging mit der Laborkonstellation des Vortages einher. Auch hier ließ die Gegenüberstellung des Kreatinins und des Harnstoffs keine Signifikanzen erkennen. Bezüglich des Kreatininverlaufs war in der Calafiore-Gruppe eine stetige Zunahme zu erkennen, während in der Bretschneider-Gruppe ein vergleichbarer Trend nicht zu verzeichnen war.

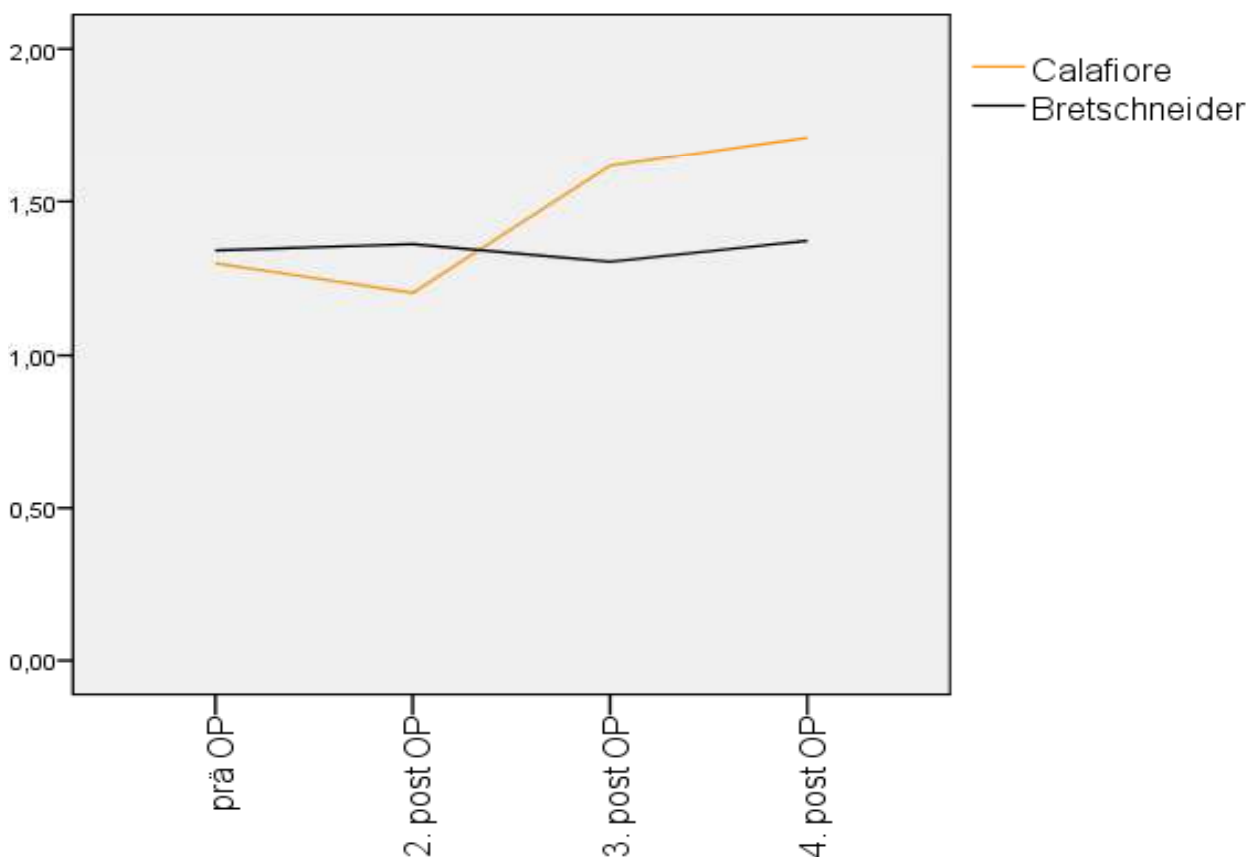


Abb. 20: Postoperativer Verlauf der Kreatinin-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduziert LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [mg/dl].

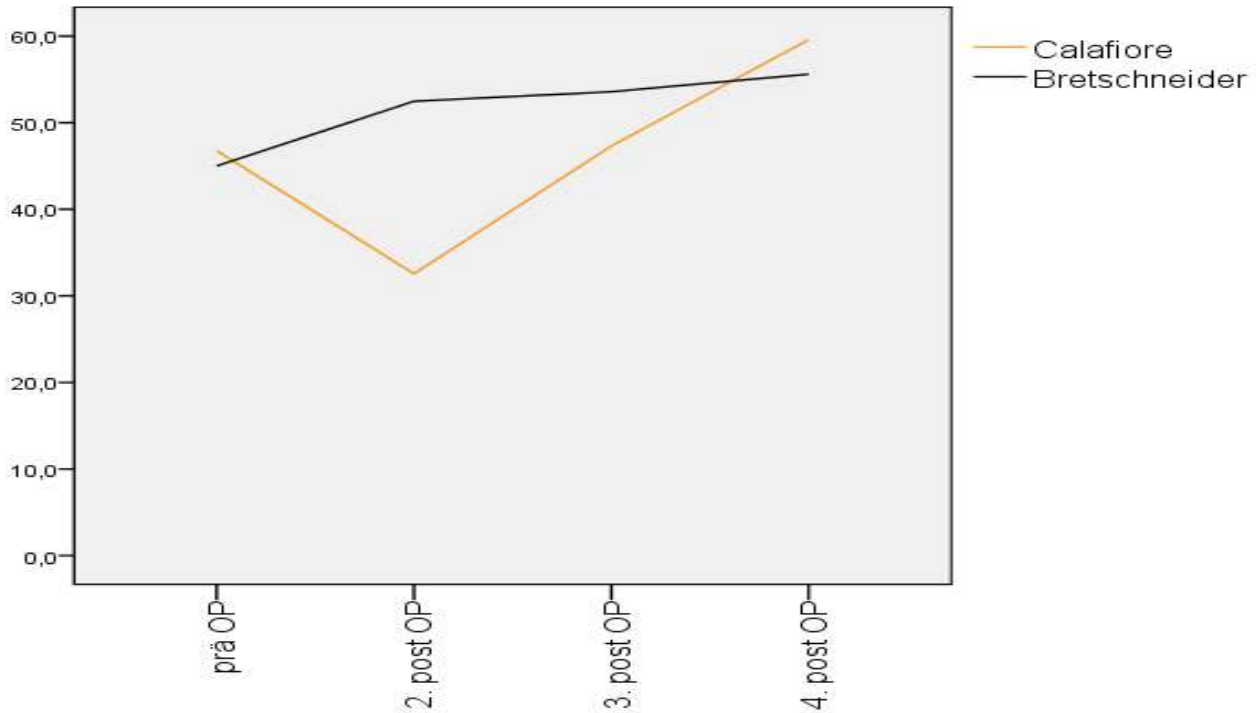


Abb. 21: Postoperativer Verlauf der Harnstoff-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren in [mg/dl].

#### 4.2.1.2. IABP/Letalität

	Calafiore (n = 92)	Bretschneider (n = 81)	p
<b>IABP</b>	4 (4,3 %)	11 (13,6 %)	<b>0,031</b>
<b>Letalität</b>	3 (3,3 %)	6 (7,4 %)	n. s.

Tab. 15: Postoperative IABP-Implantation und Letalität bei Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als absolute (+ relative) Häufigkeit. Es zeigte sich eine signifikant häufigere postoperative IABP-Implantation in der Bretschneider-Gruppe ( $p = 0,031$ ).

Die Risikogruppe mit einer reduzierten Ejektionsfraktion von < 50 % wurde dahingehend untersucht, ob die Verwendung der Myokardprotektion Unterschiede in der postoperativen Notwendigkeit einer IABP-Implantation oder in der Letalität zeigt.

Die Gegenüberstellung der postoperativen Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) in der Risikogruppe LV EF < 50 % zeigte einen signifikant höheren Wert in der Bretschneider-

Gruppe. Im Calafiore-Kollektiv erhielten 4,3 % der operierten Patienten postoperativ eine IABP, in der Bretschneider-Gruppe war dies bei 13,6 % notwendig ( $p = 0,031$ ).

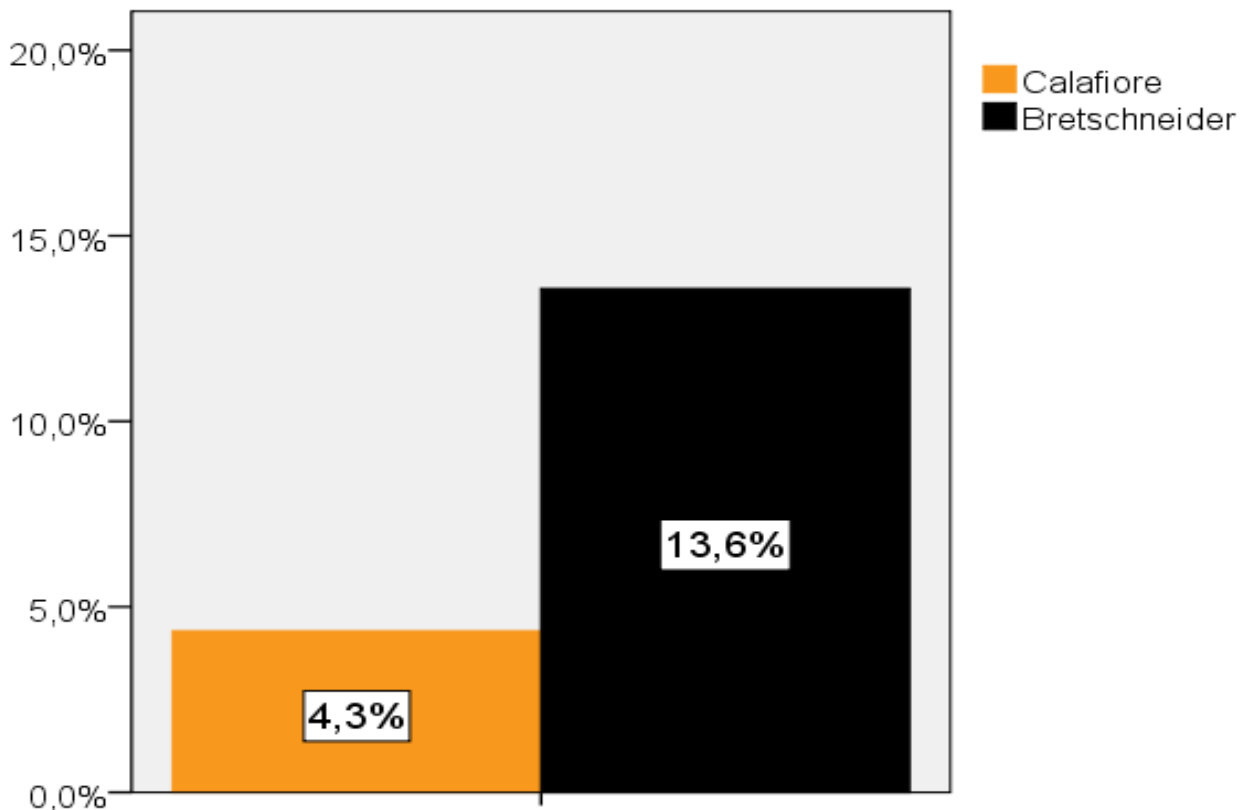


Abb. 22: Postoperative IABP-Implantation bei Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion ( $< 50\%$ ) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als relative Häufigkeit in [%]. Es zeigte sich eine signifikant häufigere postoperative IABP-Implantation in der Bretschneider-Gruppe ( $p = 0,031$ ).

Die statistische Analyse der Letalität ließ keine Signifikanz zwischen den beiden Kollektiven beobachten. In der Calafiore-Gruppe verstarben 3,3 % der Patienten mit einer LVEF  $< 50\%$ , im Bretschneider-Kollektiv waren dies 7,4 %.

Zusammengefasst kann zu den Daten der Risikopatienten mit einer Ejektionsfraktion von  $< 50\%$  festgehalten werden, dass diese im Einklang mit denen des Gesamtkollektivs standen. Es zeigte sich initial eine signifikant höhere Freisetzung kardialer Enzyme in der Bretschneider-Gruppe. Dieser Unterschied war ab dem zweiten postoperativen Tag nicht mehr nachzuweisen. Hinsichtlich des postoperativen Verlaufs war in der Risikogruppe mit einer Ejektionsfraktion von  $< 50\%$  eine erhöhte Rate an IABP-Implantationen in der Bretschneider-Gruppe nachweisbar.

## 4.2.2. Postoperativ verstorbene Patienten

Abschließend wurden alle Patienten, die postoperativ verstorben sind, dem jeweiligen Myokardprotektionsverfahren zugeordnet und anhand ausgewählter Parameter miteinander verglichen. Ziel war es, statistisch zu untersuchen, ob die Wahl des Myokardprotektionsverfahrens Einfluss auf die Letalität, die Todesursache oder auf schwerwiegende Komplikationen ausübte.

	<b>Calafiore</b>	<b>Bretschneider</b>	<b>p</b>
<b>Letaler Ausgang</b>	5 (1,7 %)	12 (4 %)	n. s.
<b>Letalität Tage postoperativ</b>	6,8 ± 3,3	9,4 ± 10,7	n. s.
<b>Euro-Score bei Aufnahme</b>	8,6 ± 1,1	10,6 ± 3,3	n. s.
<b>Todesursache</b>			n. s.
- kardiale Ursache	2 (40 %)	7 (58,3 %)	
- neurologische Ursache	1 (20 %)	0	
- Multiorganversagen	0	3 (25 %)	
- Aortendissektion	0	1 (8,3 %)	
- Sepsis	2 (40 %)	1 (8,3 %)	
<b>Komplikationen</b>			
- Herzinsuffizienz/low cardiac output syndrome	1 (20 %)	3 (25 %)	n. s.
- Rhythmusstörung	1 (20 %)	1 (8,3 %)	n. s.
- respiratorische Insuffizienz	1 (20 %)	2 (16,7 %)	n. s.
- Pneumonie	2 (40 %)	2 (16,7 %)	n. s.
- Blutung/ Hämatom	1 (20 %)	3 (25 %)	n. s.
- Nierenversagen/ dialysepflichtige Niereninsuffizienz	2 (40 %)	6 (50 %)	n. s.
- Sepsis	3 (60 %)	2 (16,7 %)	n. s.
- neurologische Probleme	1 (20 %)	2 (16,7 %)	n. s.

Tab. 16: Postoperative Letalität in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren als absolute (+ relative) Häufigkeit. Die statistische Gegenüberstellung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Gegenüberstellung der erhobenen Daten zeigte eine weitgehend ausgeglichene Verteilung in den Kollektiven. Insgesamt verstarben postoperativ 17 der 600 CABG-Patienten. 12 Patienten waren der Bretschneider-Gruppe, 5 der Calafiore-Gruppe zuzuordnen (nicht signifikant).

In der Calafiore-Gruppe starben die Patienten durchschnittlich  $6,8 \pm 3,3$  Tage postoperativ, bei Bretschneider  $9,4 \pm 10,7$  Tage. Es zeigte sich diesbezüglich keine Signifikanz.

Der präoperative Euro-Score ergab  $8,6 \pm 1,1$  Punkte in der Calafiore-Gruppe und  $10,6 \pm 3,3$  Punkte in der Bretschneider-Gruppe (nicht signifikant).

Die Gegenüberstellung der Todesursachen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. In der Calafiore-Gruppe waren kardiale Ursachen und Sepsis mit je 40 % die häufigsten Todesursachen, gefolgt von neurologischen Ursachen mit 20 %. Im Bretschneider-Kollektiv waren ebenfalls kardiale Ursachen am häufigsten (58,3 %), gefolgt von Multiorganversagen (25 %), Aortendissektion sowie Sepsis (je 8,3 %).

Der Vergleich postoperativer Komplikationen ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen.

Herzinsuffizienz beziehungsweise das „low cardiac output syndrome“ war in 20 % (Calafiore) und 25 % (Bretschneider) der Fälle festzustellen.

Im Calafiore-Kollektiv zeigten 20 %, in der Bretschneider-Gruppe 8,3 % der verstorbenen Patienten Herzrhythmusstörungen.

Respiratorisch insuffizient wurden 20 % (Calafiore) und 16,7 % (Bretschneider) der verstorbenen Patienten.

In der Calafiore-Gruppe erlitten 40 %, in der Bretschneider-Gruppe 16,7 % postoperativ eine Pneumonie.

Nierenversagen/dialysepflichtige Niereninsuffizienz trat in der Calafiore-Gruppe in 40 %, in der Bretschneider-Gruppe in 50 % der Fälle auf.

Eine Sepsis wurde bei 60 % (Calafiore) respektive 16,7 % (Bretschneider) festgestellt und 20 % (Calafiore) beziehungsweise 16,7 % (Bretschneider) der verstorbenen Patienten zeigten neurologische Störungen.

## 5. Diskussion

In der Literatur sind zahlreiche vergleichende Studien zu finden, die myokardprotektive Lösungen und Techniken miteinander vergleichen. Die Diskussion um die Effektivität der verschiedenen myokardprotektiven Lösungen und Techniken wird intensiv geführt, aber die alltägliche Praxis zeigt, dass trotz der umfangreichen Datenlage noch kein Verfahren eine eindeutige Überlegenheit bei der klinischen Anwendung zeigt.

In der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn werden die beiden Myokardprotektionsverfahren, die kalte, kristalline Kardioplegie nach Bretschneider und die warme, antegrade, intermittierende Blutkardioplegie nach Calafiore, in der Koronarchirurgie parallel angewendet. Bislang ist keine vergleichende Studie zwischen diesen beiden Myokardprotektionen in der Literatur veröffentlicht worden.

Daher wurde die Möglichkeit zu einer retrospektiven Analyse genutzt. Die Daten von 600 Patienten, von denen 300 mit Hilfe der Bretschneider-Kardioplegie und 300 mit der Blutkardioplegie nach Calafiore protektioniert wurden, wurden retrospektiv miteinander verglichen.

### 5.1. Gesamtgruppenanalyse

#### 5.1.1. Präoperative Daten

Zunächst wurden präoperative Daten mit dem Ziel erhoben, etwaige signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Risikoprofil nachzuweisen, die möglicherweise Einfluss auf den postoperativen Verlauf der Patienten haben könnten. Signifikante Unterschiede wurden in der Bewertung postoperativer Unterschiede berücksichtigt.

Der statistische Vergleich präoperativer Daten zeigte bei der Mehrzahl der untersuchten Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wie Geschlechtszugehörigkeit, Alter, Body-Mass-Index, Euro-Score und Dringlichkeit. Ebenso zeigten sich für die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus, pulmonale Hypertonie, Aortenaneurysma, supraaortale arterielle Verschlusskrankheit, präoperative Beatmung, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, neurologische Vorerkrankung sowie Lungenfunktionsstörung keine Signifikanzen. Auch die präoperativen, herzspezifischen Parameter, wie Ausmaß der koronaren Herzerkrankung, Stent-Implantation/perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA), Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation, Ejektionsfraktion, Herzrhythmus und Schrittmacher-/Defibrillator-Neuimplantation ergaben keine signifikante Unterschiede.

Lediglich die Begleiterkrankungen Niereninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zeigten jeweils in der Bretschneider-Gruppe ein signifikant häufigeres Auftreten in der Vorgeschichte, während die präoperativ erhobenen Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff keine Unterschiede erkennen ließen.

Ishikawa et al. (2007) untersuchten den Einfluß präoperativer Risikofaktoren auf den postoperativen Verlauf von CABG-Patienten, die älter als 70 Jahre waren. Sie konstatierten, dass eine periphere Gefäßerkrankung die intraoperative Letalität signifikant beeinflusst.

Loponen et al. (2002) untersuchten den Einfluss einer peripheren Gefäßerkrankung auf die Morbidität und Letalität der koronarchirurgisch versorgten Patienten. Sie konnten nachweisen, dass das Vorliegen einer peripheren Gefäßerkrankung lediglich mit einer erhöhten Inzidenz an Vorhofflimmern einherging.

Birkmeyer et al. (1996) beobachteten, dass bei CABG-Patienten mit einer peripheren Gefäßerkrankung die Langzeitletalität signifikant höher war. Sie konnten in einer weiteren Studie zudem eine signifikant höhere Letalität in der frühpostoperativen Krankenhausphase feststellen (Birkmeyer et al., 1995).

Bei Mesh et al. (1997) war der Eingriff an Patienten mit einer peripheren Gefäßerkrankung mit einer erhöhten Morbidität verbunden.

Collison et al. (2006) fanden bei Patienten, die koronarchirurgisch versorgt wurden und an einer peripheren Gefäßerkrankung litten, signifikant häufiger kardiale, systemische, renale, neurologische und pulmonale Komplikationen.

Minakata et al. (2000) beschrieben eine signifikant höhere perioperative Myokardinfarkt-Rate und eine höhere Letalität in der postoperativen Krankenhausphase bei CABG-Patienten mit einer peripheren Gefäßerkrankung.

Ein besonderes Kollektiv bei Patienten mit CABG stellt die Gruppe mit einer eingeschränkten Nierenfunktion dar. Mehta et al. (2008) untersuchten den Einfluss einer präoperativen renalen Dysfunktion auf den postoperativen Verlauf koronarchirurgisch versorgter Patienten. Sie stellten in der Gruppe mit renaler Dysfunktion zwei Jahre nach der Operation signifikant höhere Werte für die Parameter Letalität und Myokardinfarkte fest.

Van de Wal et al. (2005) konnten eine signifikant höhere Langzeitletalität bei CABG-Patienten nachweisen, bei denen präoperativ eine renale Dysfunktion bestanden hat.

Chonchol et al. (2007) konstatierten, dass eine chronische Nierenerkrankung bei CABG-Patienten postoperativ mit gehäuften kardiovaskulären Ereignissen und einer höheren Letalität einhergeht.



Weerasinghe et al. (2001) fanden bei koronarchirurgisch versorgten Patienten mit milder bis moderater renaler Dysfunktion signifikant höhere Werte bei den Parametern Nierenersatzverfahren, Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes sowie Letalität in der postoperativen Krankenhausphase.

Zakeri et al. (2005) untersuchten ebenfalls den Einfluss einer milden renalen Dysfunktion auf den postoperativen Verlauf von CABG-Patienten. Sie beobachteten in der Gruppe mit renaler Dysfunktion eine signifikant höhere intraoperative Letalität und eine höhere Letalität bezüglich des 3-Jahreszeitraums.

Devbhandari et al. (2006) berichteten über nicht-Dialyse-abhängige Patienten und fanden signifikant höhere Werte für die frühpostoperative Letalität, die Stroke-Inzidenz, Vorhoffarrhythmien und Beatmungsdauer.

Zusammenfassend kann bezüglich unseres Patientengutes festgehalten werden, dass bis auf die beiden Parameter Niereninsuffizienz und pAVK von einem weitgehend vergleichbaren, präoperativen Risikoprofil in den beiden Kollektiven ausgegangen werden kann. Allerdings ist aufgrund der erwähnten Studien nicht auszuschließen, ob die beiden zuvor genannten Parameter sich ungünstig auf das postoperative Ergebnis der Patienten in der Bretschneider-Gruppe ausgewirkt haben.

### 5.1.2. Intraoperative Daten

Die intraoperativen Daten ließen eindeutige Unterschiede erkennen, die für das jeweilige Vorgehen des Myokardprotektionsverfahrens spezifisch sind.

Der Vergleich der tiefsten Temperatur während der extrakorporalen Zirkulation ergab zwar einen signifikant niedrigeren Wert in der Bretschneider-Gruppe ( $33,2 \pm 1,3$  °C vs. Calafiore:  $34,3 \pm 0,9$  °C;  $p < 0,001$ ), jedoch waren beide Gruppen im Bereich der „mäßigen Hypothermie“ anzusiedeln und damit im vergleichbaren Temperaturniveau.

Der Bereich der mäßigen Hypothermie wird in der Literatur nicht einheitlich definiert. Während einerseits der Bereich von 33 bis 35 °C (McLean und Wong, 1996) zu finden war, nannten andere Autoren einen Range von 32 bis 35 °C (Mackensen et al., 2009) oder eine Abkühlung um 2 bis 5 °C von der Normothermie (Nathan et al., 1995).

Auch der Einfluss der milden Hypothermie wurde kontrovers diskutiert.

Während McLean und Wong (1996) und Mackensen et al. (2009) der milden Hypothermie keine großen Vorteile zusprachen, sah Nussmeier (2005) eine verbesserte Neuroprotektion durch eine verminderte zerebrale Metabolisierung, eine verminderte Freisetzung exzitatorischer Transmitter, einen reduzierten Ionen-Einstrom sowie eine geringere vaskuläre Permeabilität gegeben. Nathan et al. (2001) beschrieben eine signifikant niedrigere Inzidenz kognitiver Defizite eine Woche nach der Operation bei Patienten, die unter milder Hypothermie operiert wurden.

Aufgrund der Tatsache, dass beide Gruppen im Bereich der milden Hypothermie waren und der Tatsache, dass in der Literatur keine einheitlichen Aussagen zu finden waren, wird dem signifikanten Temperaturunterschied von im Mittel  $1,1\text{ }^{\circ}\text{C}$  keine Bedeutung und Einfluss auf die Protektionseffizienz beigemessen.

Einen weiteren signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ließ der Vergleich der Aortenabklemmzeit mit signifikant höheren Werten in der Bretschneider-Gruppe erkennen (Calafiore:  $66,0 \pm 20,2$  min; Bretschneider:  $72,7 \pm 20,8$  min).

Nach Preusse (1993) und Gebhard (1990) ist der ischämische Stress abhängig von der Ischämiezeit und der myokardialen Temperatur während der Ischämie. Gebhard (1990) betonte, dass das Korrelat der ischämischen Belastung der ischämische Schaden ist. Dieser geht auch mit der Ischämiezeit einher und zwar entsprechend eines sigmoiden Verlaufs, zunächst langsam und dann schnell ansteigend. Dennoch darf die Aortenabklemmzeit nicht der Ischämiezeit gleichgesetzt werden, da die ischämische Phase nicht sofort nach der Aortenabklemmung beginnt. Zunächst sind noch Sauerstoffreserven vorhanden, die eine **aerobe** Stoffwechsellage ermöglichen (Doetsch, 1993; Gebhard et al., 1989; Preusse, 1993). Ebenso muss beachtet werden, dass die initiale Perfusionszeit in der Bretschneider-Gruppe signifikant länger war ( $6,5 \pm 1,5$  min vs.  $3,2 \pm 0,8$  min) und damit die Ischämiezeit in der Bretschneider-Gruppe auch später begann.

Signifikante Unterschiede zwischen den Protektionsverfahren ergaben sich bezüglich der kardioplegischen Reperfusionen. Während im Bretschneider-Kollektiv in 6,2 % der Fälle nur eine und in 2,3 % nur zwei Reperfusionen stattfanden, waren dies in der Calafiore-Gruppe 45 % beziehungsweise 30,6 %. Die durchschnittlich notwendige Anzahl an Reperfusionen lag in der Calafiore-Gruppe bei  $1,4 \pm 0,9$ , bei Bretschneider betrug sie  $0,1 \pm 0,5$ . Diese kardioplegischen Reperfusionen führen einerseits zu einer Unterbrechung der Ischämiezeit während der Reperfusionsdauer mit Ausschwemmung von sauren Valenzen, myokardialen Ischämie markern, wie CK, CK-MB und Troponin sowie zu einer Resynthese des energiereichen Kreatinphosphates (Gebhard et al., 1989; Preusse, 1993, 1996), zusätzlich zu einer erneuten aeroben Latenzzeit im Anschluss an die Reperfusion.

Ein weiterer signifikanter Unterschied, der der jeweiligen kardioplegischen Technik zu Eigen ist, ergab die Gegenüberstellung des initial perfundierten Volumens (Calafiore:  $536 \pm 101$  ml; Bretschneider:  $1692 \pm 271$  ml;  $p < 0,001$ ) sowie der initialen Perfusionszeit (Calafiore:  $3,2 \pm 0,8$  min; Bretschneider  $6,5 \pm 1,5$  min;  $p < 0,001$ ). Preusse et al. (1984, 1985, 1987) wiesen auf die Bedeutung der initialen Perfusionszeit und des Perfusionsvolumens zur Aquilibrierung des gesamten Extrazellarraumes, der Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und damit einhergehender Erhöhung der präischämischen Energiereserven hin. Die signifikanten Unterschiede beim Perfusionsvolumen und der Perfusionszeit spiegelten sich auch in der ersten kardioplegischen Reperfusion wieder (Volumen: Calafiore:  $236 \pm 107$  ml, Bretschneider:  $465 \pm 294$  ml; Perfusionszeit: Calafiore:  $1,3 \pm 0,5$  min; Bretschneider:  $2,2 \pm 1,2$  min). Kein Unterschied war bei den danach folgenden kardioplegischen Reperfusionen zu finden. Auch der Vergleich der Reperfusionzeiten, also der Zeit zwischen Wiedereröffnung der Aorta und dem Beenden der extrakorporalen Zirkulation, zeigte keinen Unterschied. Preusse (1993) wies hier auf die Notwendigkeit einer kontrollierten Reperfusion zur Vermeidung post-ischämischer, druckinduzierter Schäden hin. Die Anzahl der Grafts pro Patient und die einzelnen Flussraten ließen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven erkennen. Lediglich der Vergleich der Flussrate „IMA zu LAD“ zeigte in der Bretschneider-Gruppe signifikant niedrigere Werte ( $39,3 \pm 23,7$  ml/min vs.  $32,4 \pm 25$  ml/min). Die Ursache dafür lag im Zeitpunkt der Flussmessung: Während die Operateure der Bretschneider-Gruppe die Messung ausschließlich am schlagenden Herzen vornahmen, maßen die Operateure der Calafiore-Gruppe am kardioplegisch stillgestellten Herzen. So kann zusammenfassend festgehalten werden, dass sich intraoperative Signifikanzen ergaben, die möglicherweise das postoperative Ergebnis der Patienten beeinflusst haben. Zu nennen sind hierbei die signifikant kürzere Aortenabklemmzeit und die höhere Anzahl an kardioplegischen Reperfusionen in der Calafiore-Gruppe. Mit Sicherheit übte die höhere Anzahl an diesen Reperfusionen einen Einfluss auf die postoperative Ausschwemmung myokardialer Ischämie marker aus und verkürzte funktionell die Ischämiezeit, da sie zu minutenlangen aeroben Phasen führte (Gebhard et al., 1989; Preusse, 1993, 1996).

### 5.1.3. Postoperative Daten

Bei den postoperativen Daten wurde zunächst auf die kardialen und renalen Laborparameter eingegangen.

Am OP-Tag fanden sich im Bretschneider-Kollektiv signifikant höhere Werte für CK-MB und den Quotienten CK-MB/CK und am ersten postoperativen Tag waren alle kardialen Marker - CK, CK-MB, CK-MB/CK, Troponin I - in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher. Am zweiten postoperativen Tag galt dies nur noch für CK-MB/CK. Am dritten sowie vierten postoperativen Tag ließen sich keine signifikanten Abweichungen mehr finden. Die initiale Erhöhung der kardialen Marker deutet auf eine vermehrte „Schädigung“ in der Bretschneider-Gruppe hin. Allerdings bedarf dies einer weiteren Betrachtung. Wie oben bereits beschrieben, war die Aortenabklemmzeit im Bretschneider-Kollektiv signifikant länger bei signifikant weniger kardioplegischen Reperfusionen, die zu einer Unterbrechung der Ischämiezeit mit den entsprechend funktionellen, metabolischen und morphologischen Konsequenzen führten (Gebhard et al., 1989; Preusse, 1993, 1996). Folglich war in der Bretschneider-Gruppe ein größerer ischämischer Stress vorhanden. In der Calafiore-Gruppe war dagegen der ischämische Stress geringer, da die kardioplegischen Reperfusionen zu aeroben Stoffwechselverhältnissen führten. Berücksichtigt man zusätzlich den niedrigeren myokardialen Energieumsatz, dann lassen sich theoretisch nach der kardioplegischen Reperfusion aerobe Phasen von bis zu 15 Minuten errechnen: Bei einer myokardialen O<sub>2</sub>-Reserve von etwa 1,5 ml/100 g und einem O<sub>2</sub>-Verbrauch von etwa 0,1 ml/min x 100 g kommt man zu einer aeroben Latenzphase von bis zu 15 min (Gebhard, 1990).

Interessant war auch der zeitliche Verlauf der kardialen Marker: Nach initial signifikant höheren Werten in der Bretschneider-Gruppe folgte ein starker Abfall. Am zweiten, respektive dritten postoperativen Tag lagen beide Gruppen auf einem Niveau. In der Bretschneider-Gruppe lagen zwar initial höhere kardiale Marker vor, es folgte aber ein schneller und anhaltender Abfall. Im Calafiore-Kollektiv lagen dagegen initial niedrigere Werte vor, die Auswaschung dauerte allerdings länger.

Zahlreiche Studien haben Vergleiche der Laborparameter nach Verwendung von Blutkardioplegie und kristalliner Kardioplegie durchgeführt. Es gibt aber bis heute keine Studie mit einem direkten Vergleich von Blutkardioplegie nach Calafiore und der Kardioplegie nach Bretschneider. Guru et al. (2006) beschrieben in einer Metaanalyse zum Vergleich Blutkardioplegie mit kristalliner Kardioplegie niedrigere CK-MB-Werte 7 und 24 Stunden post OP in der Blutkardioplegie-Gruppe.

Sakata et al. (1998) fanden im Vergleich zwischen der HTK-Lösung und der kalten Blutkardioplegie bei Mitralklappenersatz-Operationen am ersten und zweiten postoperativen Tag höhere CK-Werte in der HTK-Gruppe, allerdings keinen signifikanten Unterschied, wobei die HTK-Gruppe eine signifikant höhere Aortenabklemmzeit aufwies.

Beyersdorf et al. (1990) verglichen in einer randomisierten Studie an 37 Patienten die Myokardprotektion mit hypothermem Kammerflimmern, mit intermittierender Blutkardioplegie und mit der Kardioplegie nach Bretschneider. Sie fanden lediglich eine deutliche Erhöhung der CK-MB-Werte in der Gruppe mit hypothermem Kammerflimmern im Vergleich zu den beiden anderen Kardioplegiegruppen.

Hendriks et al. (1999) stellten in einer randomisierten Studie mit 62 Patienten die antegrade, kalte, kristalline Kardioplegie der antegraden, kalten Blutkardioplegie gegenüber. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Troponin I-Freisetzung zwischen beiden Gruppen feststellen. In der Subgruppe „Patienten mit einer Hauptstammläsion“ traten höhere Troponin I-Werte in der Gruppe mit kristalliner Kardioplegie auf.

Jacquet et al. (1999) verglichen in einer randomisierten Studie die intermittierende, antegrade, warme Blutkardioplegie mit intermittierender, ante-/retrograder, kalter, kristalliner Kardioplegie. In der Blutkardioplegie-Gruppe ergaben sich signifikant niedrigere Werte für Aspartat, die Amino-transferase, CK-MB und Troponin I.

Chaudhry et al. (2003) fanden bei Ratten im Vergleich der Blutkardioplegie mit kristalliner Kardioplegie signifikant höhere Troponin I-Werte in der kristallinen Gruppe.

Elwatidy et al. (1999) untersuchten in einer prospektiven, randomisierten Studie die Myokardprotektionsverfahren mit ante-/retrograder, lauwarmer Blutkardioplegie, mit ante-/retrograder, kalter Blutkardioplegie mit topischer Kühlung und mit antegrader, kristalliner Kardioplegie mit topischer Kühlung. Sie beschrieben signifikant niedrigere CK-MB Werte bei lauwarmer Blutkardioplegie im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen.

Lajos et al. (1993) verglichen in einer randomisierten Studie mit 163 bypassoperierten Patienten die kalte, kristalline Kardioplegie, die warme, retrograde Blutkardioplegie und die kalte, retrograde Blutkardioplegie. Es ließen sich postoperativ keine signifikanten Unterschiede in der CK und CK-MB-Freisetzung feststellen.

Sirvinskas et al. (2005) berichteten von einer randomisierten Studie mit 156 Koronar-Patienten, bei denen die Myokardprotektionsverfahren intermittierende, antegrade, warme Blutkardioplegie, lauwarmer Blutkardioplegie und kalte, kristalline Kardioplegie angewendet wurden. Sie fanden signifikant niedrigere Troponin T-Werte in der warmen Blutkardioplegie-Gruppe gegenüber den beiden anderen Gruppen 12 und 24 Stunden postoperativ.

Fremes et al. (1984) stellten in einer randomisierten Studie an 90 bypassoperierten Patienten die Blutkardioplegie der kristallinen Kardioplegie gegenüber. Es ließen sich signifikant niedrigere CK-MB-Werte in der Blutkardioplegie-Gruppe beobachten.

Runge et al. (2006) evaluierten am Schweinmodell den myokardialen Metabolismus nach Protektion mit kalter Blut- oder kalter, kristalliner Kardioplegie. Sie konnten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei den Parametern Troponin T und BNP (brain natriuretic peptide) feststellen, dafür aber signifikant höhere Laktat- und Pyruvat-Werte in der kristallinen Gruppe.

Pichon et al. (1997) werteten in einer randomisierten Studie an 70 Patienten die Troponin I-Freisetzung bei Verwendung von antegrader, kristalliner Kardioplegie und antegrader, kalter Blutkardioplegie mit warmer Reperfusion aus. Die Gesamtfreisetzung von Troponin I war in der kristallinen Gruppe signifikant höher, ebenso die Werte 9 und 12 Stunden postschämisch.

Iverson et al. (1984) verglichen in einer randomisierten Studie an 207 Patienten die Blutkardioplegie mit kristalliner Kardioplegie. Sie beschrieben signifikant niedrigere CK-Werte in der Gruppe mit Blutkardioplegie.

Grundsätzlich warnten Scheld et al. (1996) davor, die kardiale Enzymausschwemmung für die Güte der Myokardprotektion heranzuziehen, da dies ebenso durch das Präbypass-Management oder technische Unzulänglichkeiten bei der Revaskularisierung beeinflusst werden kann.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass die Literaturrecherche kein einheitliches Bild bezüglich der postoperativen Enzymfreisetzung ergeben hat. Wenn allerdings ein signifikanter Unterschied beschrieben wurde, dann ging dies eher in Richtung einer erhöhten Freisetzung kardialer Enzyme zu Lasten der kristallinen Kardioplegie. Dabei muss aber sofort auf die Heterogenität der kristallinen Lösungen hingewiesen werden.

Auffallend war der Vergleich der beiden Nierenretentionsparameter Harnstoff und Kreatinin. Während Kreatinin postoperativ keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte, ergaben sich für die Bretschneider-Gruppe an allen drei gemessenen Tagen (2. bis 4. postoperativer Tag) signifikant höhere Harnstoff-Werte.

Die Metabolisierung des Histidins ist dabei zu berücksichtigen. Histidin wird auf verschiedenen Stoffwechselwegen abgebaut. Bei vollständiger Metabolisierung von 1 Mol Histidin entstehen 3 Mol Ammoniak; es sei denn, Histidin wird direkt ausgeschieden (Doetsch, 1993). Ein Abbauweg besteht darin, dass 1 Mol Ammoniak durch das Enzym Histidase gebildet wird, 1 Mol Ammoniak durch das Enzym Glutamatformimino-Transferase und Desaminierung zu  $N^5$ -Formyltetrahydrofolat und 1 Mol durch Desaminierung von Glutamat oder Transaminierung von Oxalacetat zu Apartat als Metabolit des KREBS-Zyklus (Löffler und Petrides, 2003). 2 Mol Ammoniak werden zu 1 Mol Harnstoff umgebaut, also ergeben sich bei vollständiger Metabolisierung aus 1 Mol Histidin 1,5 Mol Harnstoff (Löffler und Petrides, 2003). Der Vollständigkeit halber muss

auch noch die direkte renale Ausscheidung von Ammoniak oder eines der Zwischenmetabolite berücksichtigt werden (Doetsch, 1993; Löffler und Petrides, 2003), was die stöchiometrische Berechnung wesentlich beeinflusst.

Patienten, die rund 1500 ml Bretschneider-Lösung mit einer Konzentration von rund 200 mmol/l Histidin (180 mmol/l Histidin + 18 mmol/l Histidinhydrochlorid) perfundiert bekommen, erhalten demnach rund 300 mmol Histidin. Bei vollständiger Metabolisierung bis zum Harnstoff ohne vorherige direkte Ausscheidung entstehen daraus 900 mmol Ammoniak und 450 mmol Harnstoff. Bei einer Molmasse von 60 g pro Mol ergibt dies 27 g Harnstoff. Die tägliche Produktion an Harnstoff beträgt bei einer Normalperson etwa 0,5 Mol Harnstoff, entsprechend 30 g (Löffler und Petrides, 2003). In vivo werden aber mehrere verschiedene Metabolisierungswege gleichzeitig beschritten, teilweise findet auch eine Ausscheidung ohne vorherige Metabolisierung statt. Doetsch (1993) hat sich intensiv mit der Metabolisierung der Bretschneider-HTK-Lösung beschäftigt. Tatsächlich fand Doetsch (1993) bei Gabe von rund 440 mmol Histidin bei einem Volumen von etwa 2.200 ml HTK-Lösung einen Anstieg des Serum-Histidins von etwa 80  $\mu\text{mol/l}$  auf etwa 25000  $\mu\text{mol/l}$ . Zusätzlich beobachtete Doetsch (1993) zwei Stunden nach Inkorporierung doppelt so hohe Werte der direkten Abbauprodukte Aspartat und Glutamat, sowie einen initialen Anstieg der Harnstoffmetabolite Ornithin und Citrullin. Der Serumammoniak-Spiegel stieg in den ersten Stunden von 252  $\mu\text{mol/l}$  auf 377  $\mu\text{mol/l}$ . Schließlich konnte Doetsch (1993) auch einen Anstieg des Serumharnstoffspiegels auf bis zu 7,9 mmol/l nachweisen, was bei einer Molmasse von 60 g pro Mol einer Konzentration von 47,4 mg/dl entspricht. Dies korreliert gut mit den in unserer Arbeit entdeckten Harnstoffwerten. Was die renale Ausscheidung betrifft, fand Doetsch (1993) entsprechend der höheren Serumspiegel auch eine vermehrte Harnstoffausscheidung, verbunden mit einer erhöhten renalen Histidin- und Ammoniakausscheidung.

Zusammengefasst ist festzustellen, dass die erhöhte Harnstoffkonzentration, auch im Hinblick auf die nicht signifikant erhöhte Kreatininkonzentration, nicht auf eine erhöhte Nephrotoxizität der Bretschneider-Lösung zurückzuführen ist, sondern alleine Zeichen der Metabolisierung des Histidins ist. Dies wird auch durch den klinischen Parameter der postoperativen Nierenersatztherapie gestützt, denn es gab diesbezüglich keine signifikant erhöhten Fallzahlen in der Bretschneider-Gruppe.

Die Gegenüberstellung postoperativer Komplikationen ließ eine weitgehend vergleichbare Verteilung in beiden Gruppen erkennen. Zwar waren Besonderheiten bei einzelnen Parametern zu erkennen, allerdings kamen diese Unterschiede auf kein signifikantes Niveau. So zeigte die Bretschneider-Gruppe nicht-signifikant erhöhte Werte bei den Parametern psychotisches Durchgangs-

syndrom und Letalität. Generell war das Auftreten des psychotischen Durchgangssyndroms mit 15,3 % (Calafiore) und 20 % (Bretschneider) sehr hoch und damit in beiden Kollektiven die häufigste Komplikation.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der postoperative Verlauf der Patienten in der Bretschneider-Gruppe durch die präoperativen signifikanten Unterschiede bei den Parametern Niereninsuffizienz und pAVK negativ beeinflusst wurde.

Die Parameter IABP-Implantation, Stroke, Stroke-Rankin-Score, Schrittmacher-/Defibrillator-Neuimplantation, postoperative Nierenersatztherapie, Rethorakotomie, Intensivliegezeit und postoperative Reanimation zeigten keine Signifikanzen zwischen den beiden Kollektiven.

Die **postoperativen Komplikationen** waren Gegenstand zahlreicher vergleichender Studien zwischen kristalliner und bluthaltiger Kardioplegie.

Die bereits erwähnte Metaanalyse von Guru et al. (2006) zum Vergleich Blutkardioplegie mit kristalliner Kardioplegie sah Vorteile für die Blutkardioplegie hinsichtlich einer geringeren Inzidenz eines „low cardiac output syndrome“ sowie niedrigerer CK-MB-Werte 7 und 24 Stunden postoperativ. Keine Signifikanz beobachteten sie hinsichtlich der Parameter Myokardinfarkt und Letalität. Sie wiesen jedoch auf die Folgen eines „low cardiac output syndrome“ hin, das zu einer längeren Hospitalisation und einer schlechteren Langzeitüberlebensrate führt.

Jacob et al. (2008) kritisierten diese Metaanalyse dahingehend, dass die zwei größten, vergleichenden Studien von Ovrum et al. (2004) und Martin et al. (1994) nicht mit einbezogen wurden. Ebenso kritisierten Jacob et al. (2008) die Tatsache, dass im Abstract nicht die Tatsache beschrieben wurde, dass 1 Stunde und 48 Stunden postoperativ kein signifikanter Unterschied der CK-MB-Werte zu finden war, sondern dies lediglich im Gesamttext behauptet wurde.

Jacob et al. (2008) zitierten zusätzlich weitere 18 Studien. Davon beschrieben 10 Studien einen besseren klinischen Verlauf bei Verwendung von Blutkardioplegie sowie fünf Studien ergaben signifikant niedrigere Enzymwerte bei Verwendung von Blutkardioplegie.

Ovrum et al. (2004) fanden in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit 1440 Bypassoperationen keinen Unterschied zwischen kalter Blutkardioplegie und kalter, kristalliner Kardioplegie. Als Parameter dienten der perioperative Myokardinfarkt, der spontane Sinusrhythmus nach Lösen der Aortenklammer, die inotrope Unterstützung, die IABP-Implantation, die postoperative Ventilationshilfe, Blutungen sowie Bluttransfusionen, Vorhofflimmern, neurologische Störungen, Nierenfunktion, Infektionen, physikalische Rehabilitation und auch die Letalität.

Martin et al. (1994) verglichen in einer randomisierten Studie mit 1001 elektiven CABG-Patienten die Myokardprotektionsverfahren kontinuierliche, warme Blutkardioplegie in systemi-



scher Normothermie und intermittierende, kalte, oxygenierte, kristalline Kardioplegie in moderater, systemischer Hypothermie. Sie fanden keinen Unterschied bezüglich eines Myokardinfarktes und der IABP-Implantation. Die Inzidenz neurologischer Störungen war signifikant höher in der Blutkardioplegie-Gruppe.

Die bereits erwähnte Studie von Hendriks et al. (1999) untersuchte die Myokardprotektionsverfahren intermittierende, antegrade, warme Blutkardioplegie und intermittierende, ante- und retrograde, kalte, kristalline Kardioplegie. Trotz signifikant niedrigerer Laborparameter in der Blutkardioplegie-Gruppe ließen sich keine Unterschiede bei den klinischen Parametern nachweisen. Die Inzidenzen für Letalität, Stroke, inotrope Unterstützung, IABP-Implantation, Rethorakotomien, perioperativer Myokardinfarkt, renale oder pulmonale Funktionsstörungen sowie die Länge des Intensivstation- und Krankenhausaufenthaltes waren bei beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Beyersdorf et al. (1990) untersuchten- wie bereits ausgeführt- in einer randomisierten Studie an 37 Patienten die Verfahren hypothermes Kammerflimmern, intermittierende Blutkardioplegie und kristalline Kardioplegie nach Bretschneider. Sie stellten in der Blutkardioplegie-Gruppe höhere Werte für energiereiche Phosphate in den Myokardbiopsien, geringere Inzidenzen an Rhythmusstörungen und bessere hämodynamische Ergebnisse fest. Der Vergleich der Parameter perioperativer Infarkt, Katecholamin-Bedürftigkeit und „low cardiac output syndrome“ zeigte zwar bessere Ergebnisse für die Blutkardioplegie-Gruppe, allerdings ohne Signifikanz.

Die bereits vorgestellte Studie von Sakata et al. (1998) beschrieb in Gegenüberstellung der Kardioplegie nach Bretschneider und der kalten Blutkardioplegie bei Mitralklappenersatz-Operationen Vorteile in der Bretschneider-Gruppe. Sie fanden signifikant häufigere spontane Defibrillationen und signifikant seltener temporäres Pacing bei ansonsten gleicher inotroper Unterstützung. Sie wiesen dabei aber auch auf mögliche Probleme bei der Anwendung der HTK-Lösung im Hinblick auf die mögliche Aortenregurgitation (inkompetente Aortenklappe) mit Überdehnung des linken Ventrikels hin. Ferner wiesen sie auf die Hämodilution hin, wenn die Lösung komplett in den systemischen Kreislauf gelangt.

In der Diskussion um die Bretschneider-Technik betonten Careaga et al. (2001) und Preusse (1993) andererseits den Vorteil, dass kardioplegische Reperfusionen nur beim Auftreten elektromechanischer, ventrikulärer Aktivität erforderlich sind, selbst wenn die Myokardischämie bis zu 3 Stunden dauert.

Calafiore et al. (1994) publizierten erstmals im Jahre 1994 ihr Myokardprotektionsverfahren der antegraden, intermittierenden, warmen Blutkardioplegie auf der Kaliumbasis. In ihrer Arbeit verglichen sie dieses Verfahren mit der intermittierenden, antegraden, kalten, kristallinen Kardiople-

gie und konnten dabei Vorteile auf Seiten der warmen Blutkardioplegie nachweisen. Sie fanden signifikante Unterschiede hinsichtlich Letalität, Unterstützungsperfusionsen, IABP-Implantation, inotroper Unterstützung und der Lidocain-Gabe.

Sirvinkas et al. (2005) verglichen in einer randomisierten Studie an 156 Patienten, die bypassoperiert wurden, die intermittierende, antegrade, warme Blutkardioplegie, die lauwarmer Blutkardioplegie und die kalte, kristalline Kardioplegie. Sie beobachteten eine signifikant kürzere postoperative Beatmungsdauer in der warmen Blutkardioplegie-Gruppe gegenüber der lauwarmer Blutkardioplegie-Gruppe sowie eine kürzere Hospitalisationszeit in der warmen Blutkardioplegie-Gruppe gegenüber der kristallinen Gruppe. Die Länge des Intensiv Aufenthaltes zeigte keinen signifikanten Unterschied, ebenso wie die neurologischen Komplikationen, elektrisches Pacing am Ende der Operation, Rethorakotomien, perioperative Myokardinfarkte, IABP-Implantation, Vorhofflimmern und Letalität.

Die bereits zitierte Studie von Elwatidy et al. (1999) untersuchte prospektiv und randomisiert die Myokardprotektionsverfahren ante-/retrograde, lauwarmer Blutkardioplegie, ante-/retrograde, kalte Blutkardioplegie mit topischer Kühlung und antegrade, kristalline Kardioplegie mit topischer Kühlung. Weder die Inzidenz eines „low cardiac output syndromes“ noch die Länge des Intensiv Aufenthaltes und die Hospitalletalität zeigten signifikante Unterschiede.

Lajos et al. (1993) verglichen in einer randomisierten Studie an 163 bypassoperierten Patienten untereinander die kalte, kristalline Kardioplegie, die warme, retrograde Blutkardioplegie und die kalte, retrograde Blutkardioplegie. Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich supraventrikulärer Tachykardien und hämodynamischer Parameter festgestellt werden.

Die bereits erwähnte, randomisierte Studie von Fremes et al. (1984) untersuchte an 90 koronar-chirurgisch versorgten Patienten die Blutkardioplegie und die kristalline Kardioplegie. Signifikante Vorteile für die Blutkardioplegie-Gruppe beschrieben sie hinsichtlich einer geringeren reaktiven Hyperämie, einer geringeren Laktatproduktion und einer besseren funktionellen Erholung.

Die bereits vorgestellte randomisierte Studie von Iverson et al. (1984) verglich an 207 Patienten die kristalline- und die Blutkardioplegie. Sie berichteten von signifikant besseren funktionellen Werten des linken Ventrikels in der Blutkardioplegie-Gruppe.

Wiederum zeigten die Studienlagen kein einheitliches Bild. Es wurden Studien publiziert, die Unterschiede im postoperativen Verlauf der Patienten, meist zugunsten der Blutkardioplegie, feststellen konnten. Es sind aber auch Studien zu finden, die keinen Unterschied nachweisen konnten. Nochmals wird betont, dass unterschiedliche kardioplegische Zusammensetzungen und

Anwendungstechniken miteinander verglichen wurden und daher die Ergebnisse nur sehr geringe Aussagekraft besitzen.

## **5.2. Subgruppenanalyse**

### **5.2.1. Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %)**

Die Kurz- und Langzeit-Ergebnisse in der Koronarchirurgie sind sehr zufriedenstellend, dennoch gibt es Risikogruppen, die ein erhöhtes Risiko hinsichtlich der postoperativen Morbidität und Letalität haben. Darunter fallen auch Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (Cohen et al., 1999; Ovrum et al., 2004; Wheatley, 2003).

Daher wurden im Rahmen einer Subgruppenanalyse alle Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) miteinander verglichen. Die Risikogruppe wurde anhand kardialer und renaler Laborparameter, der Notwendigkeit einer IABP-Implantation und der Letalität beurteilt. Die Laborparameter zeigten eine ähnliche Verteilung wie im Gesamtgruppenvergleich. Am OP-Tag erreichten die CK-MB sowie der Quotient CK-MB/CK im Bretschneider-Kollektiv signifikant höhere Werte und am ersten postoperativen Tag galt dies auch für das Troponin und den CK-MB/CK-Quotienten. Ab dem zweiten postoperativen Tag war keine Signifikanz mehr bei kardialen Parametern nachzuweisen. Das Ergebnis der Subgruppe bestätigte also den bereits in der Gesamtgruppe festgestellten Unterschied hinsichtlich einer initialen Erhöhung kardialer Laborparameter in der Bretschneider-Gruppe. Allerdings war dieser Unterschied nur bis zum ersten postoperativen Tag gegeben, während in der Gesamtgruppenanalyse auch noch am zweiten postoperativen Tag Signifikanzen bei kardialen Parametern nachgewiesen werden konnten. Es muss allerdings beachtet werden, dass in der Subgruppe der Stichprobenumfang entsprechend kleiner war (92 und 81).

Die in der Gesamtgruppenanalyse festgestellten, signifikant höheren Werte für Harnstoff in der Bretschneider-Gruppe waren im Subgruppenvergleich nur am zweiten postoperativen Tag zu beobachten. Die fehlende Signifikanz am dritten und vierten postoperativen Tag konnte darauf zurückgeführt werden, dass in der Calafiore-Gruppe an den genannten Tagen ein Anstieg von Kreatinin und Harnstoff gefunden wurde, während die Werte in der Bretschneider-Gruppe auf etwa gleichem Niveau blieben. Dennoch zeigte die Calafiore-Gruppe erst ab dem dritten postoperativen- für Kreatinin- beziehungsweise dem vierten postoperativen Tag- für Harnstoff- nicht signifikante, höhere Mittelwerte als in der Bretschneider-Gruppe. In der Summe der vorge-

nannten Überlegungen kann von keiner vermehrten Nierenschädigung durch die Calafiore-Myokardprotektion ausgegangen werden.

Die Gegenüberstellung der Parameter IABP-Implantation und Letalität ließ für die Bretschneider-Gruppe höhere Werte, im Falle der IABP-Implantation signifikant höhere Fallzahlen erkennen. Damit steht dies im Gegensatz zur Gesamtgruppenanalyse, in der keine signifikanten Unterschiede im postoperativen Verlauf detektiert werden konnten. Es muss allerdings wiederum beachtet werden, dass der Vergleich mit dem Gesamtkollektiv aufgrund der kleineren Stichprobe schwierig ist.

Da die laborchemischen Werte der Risikopatienten eher in Richtung einer Angleichung der beiden Gruppen tendierten (signifikante Unterschiede kardialer Werte nur bis zum ersten postoperativen Tag), ist der nun beobachtete signifikante Unterschied in der IABP-Implantation schon auffallend, aber mit den angewendeten Untersuchungsparametern nicht zu erklären.

Einige wenige Studien wurden publiziert, die einen Vergleich von kristallinen Lösungen mit Blutkardioplegie bei Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion behandelten.

Die bereits vorgestellte prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie von Ovrum et al. (2004) mit 1440 Bypassoperationen stellte die Myokardprotektionsverfahren kalte Blutkardioplegie und kalte, kristalline Kardioplegie gegenüber. Der Vergleich von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion  $< 50\%$  zeigte keine Signifikanzen. Folgende Parameter wurden im Rahmen der Untersuchung herangezogen: Perioperativer Myokardinfarkt, spontaner Sinusrhythmus nach Lösen der Aortenklammer, inotrope Unterstützung, IABP-Implantation, postoperative Ventilationshilfe, Blutung, Bluttransfusion, Vorhofflimmern, neurologische Störungen, Nierenfunktion, Infektionen, physikalische Rehabilitation und Letalität.

Flack et al. (2000) verglichen die Blutkardioplegie mit der kristallinen Kardioplegie an 900 Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $< 36\%$ , die einer koronaren Bypassoperation unterzogen wurden. Sie beschrieben für die Gruppe der kristallinen Kardioplegie eine signifikant höhere, intraoperative Letalität sowie postoperativ signifikant höhere Myokardinfarkte, Schock und Leitungsstörungen. Keine Signifikanz erreichten die Parameter postoperative inotrope Unterstützung, rechtsventrikuläre Dysfunktion und IABP-Implantation. Ebenfalls war 30 Tage sowie 32 Monate postoperativ keine signifikante Abweichung hinsichtlich der Letalität mehr nachzuweisen.

Ibrahim et al. (1999) testeten in einer randomisierten Studie an 50 Patienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner  $40\%$  die kalte St. Thomas` Kardioplegie im Vergleich zur mit Blut modifizierten (4:1) St. Thomas` Kardioplegie. Signifikant günstigere Werte für die St. Thomas` Kardioplegie auf Blutbasis konnten für die Parameter Kreatinphosphat-Gehalt im ventrikulären Biopsat,

spontaner Sinusrhythmus und postischämische Erholung der linksventrikulären Funktion nachgewiesen werden. Keine Signifikanz zeigten dagegen die Parameter ATP-Gehalt im Biopsat, postischämische AV-Dissoziation, vorübergehendes Pacing, postoperative Arrhythmien, Letalität, intraoperativer Myokardinfarkt, inotrope Unterstützung, Intubationszeit, Intensivstations- sowie Hospitalisationszeit.

Calafiore et al. (1994) verglichen ihr Myokardprotektionsverfahren der antegraden, intermittierenden, warmen Blutkardioplegie mit intermittierender, antegrader, kalter, kristalliner Kardioplegie. Sie können signifikante Vorteile auf Seiten der warmen Blutkardioplegie hinsichtlich der Letalität bei Hochrisikopatienten mit einer Ejektionsfraktion  $< 35\%$  nachweisen. Auch bei der Subgruppenanalyse ist die Studienlage somit nicht einheitlich. Es sind Studien zu finden, die keine Signifikanzen feststellen konnten, andere Studien berichteten von signifikanten Unterschieden zugunsten der Blutkardioplegie, wobei die kristallinen, kardioplegischen Lösungen in Zusammensetzung und Anwendung differierten. Die von uns beobachtete signifikant höhere Fallzahl an IABP-Implantationen in der Bretschneider-Gruppe bleibt unklar und kann bei der Literaturrecherche nicht bestätigt werden.

#### 5.2.2. Postoperativ verstorbene Patienten

Schließlich wurden die Patienten miteinander verglichen, die postoperativ verstorben sind. In der Calafiore-Gruppe waren dies 5, in der Bretschneider-Gruppe 12 Patienten. Im statistischen Vergleich ergab dieser Unterschied jedoch keine Signifikanz. Der Euro-Score bei Aufnahme war bei den verstorbenen Patienten der Bretschneider-Gruppe ohne Signifikanz höher. Die Patienten in der Bretschneider-Gruppe starben rund 2 Tage später, allerdings war auch hier kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die Verteilung der Todesursache war ebenfalls ausgeglichen und nicht signifikant. In beiden Gruppen waren überwiegend kardiale Gründe als Todesursache zu finden. Ebenfalls zeigten die postoperativen Komplikationen wie Herzinsuffizienz bzw. „low cardiac output“, Rhythmusstörungen, respiratorische Insuffizienz, Pneumonie, Blutung/Hämatom, Nierenversagen/dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Sepsis und neurologische Probleme keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass sowohl die Todesursachen als auch die schwerwiegenden Komplikationen in beiden Gruppen breit gefächert waren. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass die Wahl des Myokardprotektionsverfahrens ursächlich und spezifisch mit kardialen Todesursachen einhergeht.

Einige bereits erwähnte Studien haben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Letalität zwischen Blutkardioplegie und kristalliner Kardioplegie beobachtet (Elwatidy et al., 1999; Guru et al., 2006; Hendrikx et al., 1999; Ovrum et al., 2004; Sirvinskas et al., 2005).

Calafiore et al. (1994) fanden dagegen eine signifikant niedrigere Letalität in der Blutkardioplegiegruppe.

Es konnte allerdings keine Studie gefunden werden, die die postoperativ verstorbenen Patienten hinsichtlich ihrer Komplikationen und Todesursachen genauer miteinander verglichen hat.

### **5.3. Zukunft der Myokardprotektion**

In der Koronarchirurgie gibt es Patientengruppen, die ein erhöhtes Risiko hinsichtlich der postoperativen Morbidität und Letalität haben, wie: Weibliches Geschlechts, Alter > 70 Jahre, instabile Angina pectoris, Diabetes mellitus, Notoperation, Ejektionsfraktion < 50 %, Aortenabklemmzeit > 50 Minuten und EURO-Score > 4 (Cohen et al., 1999; Ovrum et al., 2004; Rao et al.; 2002). Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass in der Literatur neue Ansätze der Myokardprotektion diskutiert werden, unabhängig von der Frage der kardioplegischen Zusammensetzung und Technik.

Fallouh und Chambers (2008) beschrieben die Vorteile der Blutkardioplegie gegenüber der kristallinen Kardioplegie als marginal und forderten daher neue, konzeptionelle und radikale Änderungen, beispielsweise in Form einer „polarisierten“ Kardioplegie durch Natrium-Kanal-Blocker oder Kalium-Kanal-Öffner in Kombination mit Blutkardioplegie. Sie rieten zu neuen Ansätzen vor allem vor dem Hintergrund, dass das Patientenklimentel älter und multimorbider wird.

Chambers (2003) beschrieb den polarisierten Herzstillstand, eingeleitet durch Natrium-Kanal-Blocker oder Kalium-Kanal-Öffner, ebenfalls als ein gleichwertiges, wenn nicht sogar überlegeneres Protektionsverfahren. Ferner schlug er noch die Calcium-Desensibilisierung als einen weiteren Ansatz für eine verbesserte Myokardprotektion vor.

Dobson und Jones (2004) verglichen an isolierten, perfundierten Rattenherzen den polarisierten Herzstillstand unter Verwendung von Adenosin und Lidocain mit der depolarisierenden St. Thomas`-Lösung. Die polarisierende Wirkung ist auf die Aktivierung des Adenosin-A1-Rezeptors und die Blockade des schnellen Natrium-Kanals durch Lidocain zurückzuführen.

Anhand der Parameter Zeitpunkt des Herzstillstandes, Aortenfluss, Herzfrequenz, systolischer Druck, Koronarfluss und koronarer Widerstand konstatierten Dobson und Jones (2004), dass die polarisierte Kardioplegie der depolarisierenden St Thomas`-Lösung überlegen ist.

Ähnlich wie Fallouh und Chambers (2008) ging auch Menasché (1997) auf die Effekte einer polarisierten Kardioplegie ein, wobei Menasché die Frage aufwarf, ob polarisierende Mengen eines Kalium-Kanal-Öffners in Kombination mit einer depolarisierten Kardioplegie die bekannten Vorteile der kaliuminduzierten Myokardprotektion mit Abschwächung der Calciumakkumulation verstärken. Er diskutierte in diesem Zusammenhang weiterhin die ischämische Präkonditionierung, also eine kurze ischämische Periode, die die Ischämietoleranz des Myokards in der anschließenden längeren Ischämiezeit verbessern soll. Klinische Vorteile durch ischämische Präkonditionierung, vor allem bei gleichzeitiger Verwendung myokardprotektiver Maßnahmen wie Hypothermie oder kardioplegische Lösungen, sah er jedoch nicht.

Perrault et al. (1996) untersuchten die ischämische Präkonditionierung in einer randomisierten Studie an 20 CABG-Patienten. Auch sie konnten keinen verbesserten kardioprotektiven Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Im Gegenteil traten in der präkonditionierten Gruppe höhere CK-MB-Werte auf sowie eine anhaltende, postischämische, myokardiale Laktatproduktion nach Wiedereröffnung der Aorta.

Weiterhin diskutierte Menasché (1997) mögliche Nutzen einer Präkonditionierung durch Adenosin. Er sah zwar Vorteile durch eine Verbesserung der kontraktilen Funktion und Verhinderung einer kaliuminduzierten Calcium-Überladung, warnte allerdings vor den Nachteilen einer systemischen Vasodilatation und Hypotension.

Nicolini et al. (2003) sahen zusätzlich die Gefahr von Bradyarrhythmien und einer renalen Vasokonstriktion.

Cohen et al. (1999) untersuchten den Effekt der ischämischen und pharmakologischen Präkonditionierung mittels Adenosin. Die ischämische Präkonditionierung sahen sie als eine effektive, endogen vermittelte Form der Myokardprotektion. Bei der pharmakologischen Präkonditionierung mit Adenosin stellten sie eine verminderte CK-MB-Freisetzung, höhere kardiale Indizes und einen geringeren Verbrauch der ATP-Reserven fest.

Belhomme et al. (2000) konnten allerdings in einer randomisierten Studie an 54 CABG-Patienten keine verminderte Freisetzung von Troponin I bei Patienten feststellen, die mit Adenosin präkonditioniert wurden.

Auch Flameng (1995) untersuchte die Wirkung der ischämischen Präkonditionierung zur Verbesserung der myokardialen Toleranz. Vorteile der ischämischen Präkonditionierung bestanden laut

Flameng (1995) im geringeren Verbrauch energiereicher Phosphate und der verminderten intramyokardialen Azidose. Mögliche Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung könnten nach Flameng (1995) die Modulation ATP-abhängiger-Kalium-Kanäle, die Freisetzung freier Sauerstoffradikale, die Expression stressinduzierter Proteine und die Beteiligung des Adenosin-A<sub>1</sub>-Rezeptors sein.

Nicolini et al. (2003) wiesen auf den möglichen Einfluss der Präkonditionierung auf  $\alpha$ -1- und  $\beta$ -Rezeptoren, Opioide und den Adenosin-A<sub>3</sub>-Rezeptor hin.

Flameng (1995) stellte das Adenosin in den Mittelpunkt seiner Überlegungen. Als Folge des abfallenden ATP während der Ischämie kommt es zur Akkumulation von Nucleosiden. Allerdings kommt es dabei nicht nur zu einem Anstieg des Adenosin-Gehaltes, sondern aufgrund der kontinuierlichen Metabolisierung von Adenosin auch zu steigenden Inosin- und Hypoxanthin-Werten. Da diese diffundieren und in die Blutzirkulation gelangen, kann Adenosin nach Flameng (1995) nicht als natürliche kardioprotektive Substanz wirken, möglicherweise aber als Trigger für die Präkonditionierung.

Vorbehalte äußerte Menasché (1997) gegenüber einer Präkonditionierung durch Aktivierung der Protein Kinase C mit Calciumchlorid hinsichtlich möglicher unspezifischer Effekte und der damit verbundenen Inotropiesteigerung. Ebenso äußerte er sich kritisch gegenüber der Anwendung des  $\alpha$ -1-Adrenorezeptor-Agonisten Phenylephrin.

Gute kardioprotektive Effekte sah Menasché (1997) dagegen in der Präkonditionierung mit einem Kalium-Kanal-Öffner. Er wies auf die signifikant bessere Erholung des diastolischen Druckes und der kontraktilen Funktion hin.

Weiterhin diskutierte er die Möglichkeit der Inhibition des Natrium-H<sup>+</sup>-Austauschers. Dies soll verhindern, dass mit zunehmender Azidose eine vermehrte Aufnahme von Natrium-Ionen stattfindet und als Folge eine Calcium-Überladung durch den Natrium-Calcium-Austauscher eintritt. Unabhängig von diesen Überlegungen konnte er postoperative Verbesserungen der systolischen und diastolischen Funktion nachweisen.

Prinzipiell gleiche Überlegungen, den Natrium-H<sup>+</sup>-Austauscher zu inhibieren, äußerte Flameng (1995). Als Folge der ischämiebedingten Azidose kommt es durch den Natrium-H<sup>+</sup>-Austauscher zu einem Natrium-Einstrom in die Zelle. Der Natrium-Calcium-Austauscher führt dann zu einem Anstieg des zytosolischen freien Calciums. Die Calcium-Überladung bedingt die Aktivierung von Proteasen, Lipasen, Phospholipasen und ATPasen und inhibiert die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien. Dies führt schließlich zu Zellnekrose und Freisetzung intrazellulärer Enzyme. Durch die Inhibition des Natrium-H<sup>+</sup>-Austauschers kann nach Flameng (1995) dieser



ischämische Prozess bereits auf der ersten Stufe der Kaskade unterbrochen und damit die ischämiebedingten funktionellen Veränderungen reduziert und eine verbesserte kontraktile Funktion während der Reperfusion erreicht werden.

Da die Ischämie-Reperfusion und eventuell auch die kardioplegischen Lösungen zu einer endothelialen Dysfunktion führen, wodurch eine Reduktion des koronaren Flusses und der Koronarreserve eintreten kann, beziehen neue Strategien der Myokardprotektion auch die Protektion des Endothels mit ein (Menasché, 1997). Menasché (1997) ging hier vor allem auf die Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) ein, dessen Freisetzung durch die postischämische, endotheliale Dysfunktion gestört ist. Er betonte die wichtige kardioprotektive Funktion von NO in Form einer direkten Vasodilatation und Inhibition der Adhäsion von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten. Zwar scheint diese mangelnde Freisetzung an NO durch Gabe des Vorläufers L-Arginin kompensiert und die endotheliale Dysfunktion verbessert zu werden, allerdings warnte er davor, das Problem der endothelialen Dysfunktion lediglich auf die NO-Problematik zu reduzieren.

Cohen et al. (1999) griffen ebenfalls die Möglichkeit der L-Arginin-Supplementierung auf. Vorteile sahen sie in einer erhöhten NO-Produktion und einer Verminderung postischämischer Reperfusionsschäden. Gleichzeitig machten sie allerdings darauf aufmerksam, dass klinische Vorteile bislang nicht erbracht werden konnten.

Einen weiteren **technischen** Ansatzpunkt zur Verbesserung der Myokardprotektion sah Menasché (1997) in der Operation am schlagenden Herzen. Er stellte fest, dass dadurch sowohl der kardiopulmonale Bypass als auch die Aortenabklemmung und die globale Ischämie vermieden werden können. Ferner könnten durch die Kontraktion des Herzen, wenn auch durch  $\beta$ -Blocker-Gabe minimiert, Ödeme reduziert und die linksventrikuläre Funktion verbessert werden.

Wheatley (2003) hielt dagegen, dass die Operation am schlagenden Herzen häufiger mit einer inkompletten Revaskularisation verbunden ist und keine Signifikanz hinsichtlich der Letalität gezeigt werden konnte.

Letztlich äußerte Menasché (1997) die Überlegung, die inflammatorische Antwort auf den kardiopulmonalen Bypass, beispielsweise in Form monoklonaler Antikörper gegen Rezeptoren, die die Adhäsion neutrophiler Granulozyten an der Endothelzelle ermöglichen, zu unterbinden.

Nicolini et al. (2003) griffen diesen Gedanken auf und verwiesen darauf, dass die neutrophile Adhäsion und Diapedese entscheidend am Reperfusionsschaden beteiligt sind. Diese Effekte könnten beispielsweise mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers gegen CD18 oder weiterer pharmakologischer Blockade verhindert werden. Ebenso diskutierten sie die neuen Ansätze, Leukozyten während der frühen Reperfusion zu filtern sowie monoklonale Antikörper gegen Kom-

plementfaktoren zu verwenden und die Leukotrien-Synthese und Freisetzung des Tumor Nekrose Faktors- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) zu verhindern. Diese neuen Ansätze haben das gemeinsame Ziel, die inflammatorische Antwort zu reduzieren und damit den postischämischen Reperfusionsschaden zu minimieren.

Cohen et al. (1999) gingen auf die Bedeutung von Insulin während der Konversion vom anaeroben zum aeroben Metabolismus ein.

Rao et al. (2002) konnten allerdings in einer randomisierten Studie an 1127 koronarchirurgisch versorgten Patienten mit instabiler Angina pectoris keine signifikanten Vorteile für eine Insulin-Gabe hinsichtlich Letalität, postoperatives „low output syndrome“ und Myokardinfarkt nachweisen.

Flameng (1995) ging auf die Bedeutung des Hitzeschockproteins HSP 72 ein. HSP 72 könnte möglicherweise ein Mechanismus im Rahmen der ischämischen Präkonditionierung und endogener Myokardprotektion sein.

Nicolini et al (2003), die ebenfalls über neue Strategien der Myokardprotektion nachdachten, verwiesen auf den Einfluss eines  $\beta$ -Blockers, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch und Sympthotonus zu senken, die Zellmembran zu stabilisieren und den Ischämie-Reperfusionsschaden zu vermindern. Aufgrund des anhaltenden, negativ inotropen Effekts der meisten  $\beta$ -Blocker führten sie den ultrakurz wirkenden  $\beta$ -Blocker Esmolol an, der diese Nachteile nicht aufweist und protektiver als die kristalline- oder Blutkardioplegie sein soll. Ferner spekulierten sie über die Möglichkeit der Aktivierung von Opioid-Rezeptoren, deren Effekt vergleichbar mit denen der ischämischen oder adenosininduzierten Präkonditionierung ist. Zusätzlich verwiesen sie noch darauf, dass volatile Anästhetika, vor allem Isofluran, Desfluran und Sevofluran, einen kardioprotektiven Effekt ausüben sollen, über deren Wirkmechanismen zu wenig bekannt ist.

Fischer et al. (2003) untersuchten den Einfluss des Antioxidant N-Acetylcystein auf den oxidativen Stress und myokardialen Reperfusionsschaden nach kardioplegischem Herzstillstand und kardiopulmonalem Bypass am Hundemodell. Sie beschrieben in der Gruppe mit N-Acetylcystein eine bessere postischämische systolische Funktion, einen geringeren oxidativen Stress und schnelleren Rückgang des myokardialen Ödems. Sie folgerten, dass der oxidative Stress entscheidend an der postischämischen myokardialen Dysfunktion beteiligt ist.

#### **5.4. Schlussfolgerung**

Die kalte, kristalline Kardioplegie nach Bretschneider und die intermittierende, antegrade, warme Blutkardioplegie nach Calafiore sind beides effektive und für den Patienten sichere Myokardpro-

tektionsverfahren. Entscheidende Argumente für oder gegen eines der beiden Verfahren konnte diese Arbeit nicht darlegen. Dennoch waren postoperative Unterschiede, aber keine signifikanten Vorteile auf Seiten der Blutkardioplegie-Gruppe zu beobachten.

Der vorstehende literarische Überblick über neue Möglichkeiten und Ansätze in der Myokardprotektion hat gezeigt, wie komplex das Thema ist und dass die Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet noch lange nicht zum Ende gekommen ist.

Da aber die Morbidität des älter werdenden Patientengutes sowie die operativen Eingriffe bei Neugeborenen neue Anforderungen an den intraoperativen Schutz des Herzens stellen, hat das Thema Myokardprotektion auch mehr als 50 Jahre nach der Erstapplikation einer kardioplegischen Lösung durch Melrose et al. (1955) nicht an Aktualität verloren.

Die vorliegende Arbeit soll deutlich machen, dass sowohl bei den kristallinen als auch bei den bluthaltigen myokardprotektiven Lösungen eine Vielzahl von unterschiedlichen Zusammensetzungen und Anwendungstechniken existieren, die eine eindeutige vergleichende Bewertung der Effektivität nahezu unmöglich machen. Eine Simplifizierung beziehungsweise Reduzierung auf die Begriffe kristalline Kardioplegie und Blutkardioplegie muss daher im Rahmen einer wissenschaftlichen Analyse unbedingt vermieden werden.

## 6. Zusammenfassung

In der Fachliteratur sind zahlreiche Studien zu myokardprotektiven Lösungen und Techniken zu finden. Die alltägliche Praxis zeigt jedoch, dass trotz der umfangreichen Datenlage noch kein Verfahren eine eindeutige Überlegenheit bei der klinischen Anwendung aufweist.

In der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn werden die beiden Myokardprotektionsverfahren, die kalte, kristalline Kardioplegie nach Bretschneider und die warme, antegrade, intermittierende Blutkardioplegie nach Calafiore in der Koronarchirurgie genutzt. Bislang ist noch kein direkter Vergleich dieser beiden Myokardprotektionsverfahren publiziert.

Es wurden die Daten von 600 Patienten, die ausschließlich einer Bypassoperation unterzogen wurden, retrospektiv untersucht. Von den 600 Patienten wurden 300 mit Hilfe der Bretschneider-Kardioplegie, die anderen 300 Patienten unter Verwendung der Blutkardioplegie nach Calafiore operiert.

Präoperativ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Geschlecht, Alter, BMI, EURO-Score und Dringlichkeit des Eingriffs festgestellt werden. Auch die Verteilung der Begleiterkrankungen war weitgehend ausgeglichen. Lediglich bei den Parametern pAVK und Niereninsuffizienz zeigte die Bretschneider-Gruppe signifikant höhere Fallzahlen.

Die intraoperativen Daten ließen Unterschiede erkennen, die für das jeweilige Vorgehen des myokardprotektiven Verfahrens spezifisch sind. So wurde in der Calafiore-Gruppe signifikant häufiger kardioplegisch reperfundiert. In der Bretschneider-Gruppe wurde dagegen ein signifikant größeres Volumen und dadurch signifikant länger perfundiert. Die Aortenabklemmzeit war in der Bretschneider-Gruppe signifikant länger.

Der postoperative laborchemische Vergleich ergab initial eine signifikant höhere Freisetzung kardialer Enzyme in der Bretschneider-Gruppe. Diese waren im Verlauf rückläufig und ab dem zweiten beziehungsweise dritten postoperativen Tag auf dem Niveau der Calafiore-Gruppe.

In der Bewertung des laborchemischen Unterschiedes muss der mögliche Einfluss der längeren Aortenabklemmzeit und der dadurch erhöhte, ischämische Stress in der Bretschneider-Gruppe berücksichtigt werden. Ebenso verkürzt die signifikant höhere Anzahl an kardioplegischen Reperfusionen in der Calafiore-Gruppe funktionell die Ischämiezeit. Im klinischen Verlauf waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Allerdings zeigten sich in der Bretschneider-Gruppe nicht signifikant höhere Werte für das psychotische Durchgangssyndrom und die Letali-

tät. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Unterschiede bei den präoperativen Parametern Niereninsuffizienz und pAVK den klinischen Verlauf der Patienten in der Bretschneider Gruppe negativ beeinflusst hat.

Die Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion ( $< 50\%$ ) zeigte bis zum ersten postoperativen Tag eine signifikant geringere Freisetzung kardialer Enzyme in der Calafiore-Gruppe. Ab dem zweiten postoperativen Tag waren diese Signifikanzen nicht mehr nachweisbar. Im klinischen Verlauf zeigte sich im Bretschneider-Kollektiv ein signifikant höherer Wert für die IABP-Implantation.

Die Gegenüberstellung der beiden Myokardprotektionsverfahren bei postoperativ verstorbenen Patienten hat keinen Hinweis dafür gegeben, dass die Wahl des Myokardprotektionsverfahrens ursächlich und spezifisch mit kardialen Todesursachen oder Komplikationen einhergeht. Die Todesursachen und schwerwiegende Komplikationen waren in beiden Gruppen breit gefächert.

Die kalte, kristalline Kardioplegie nach Bretschneider und die intermittierende, antegrade, warme Blutkardioplegie nach Calafiore sind beides effektive und für den Patienten sichere Myokardprotektionsverfahren. Entscheidende Argumente für oder gegen eines der beiden Verfahren konnte diese Arbeit nicht darlegen.

## 7. Tabellenverzeichnis

	Seite
1. Zusammensetzung der „Custodiol <sup>®</sup> “-Lösung, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, D-64625 Bensheim	20
2. Flussraten der Rollerpumpe und des Perfusors bei Verwendung der Blutkardioplegie nach Calafiore	24
3. Übersicht metrische Variablen	25
4. Übersicht nominale Variablen	26
5. Übersicht ordinale Variablen	26
6. Präoperative Grunddaten in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	28
7. Präoperative Begleiterkrankungen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	29
8. Präoperative herzspezifische Daten in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	32
9. Intraoperative Temperatur und Reperfusionzeit in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	33
10. Intraoperative Daten zur Myokardprotektion in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	35
11. Intraoperative Daten zur Koronarrevaskularisation in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	40
12. Postoperative kardiale und renale Biochemiemarker in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	43
13. Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	50
14. Postoperative kardiale und renale Biochemiemarker bei Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	53
15. Postoperative IABP-Implantation und Letalität bei Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	59
16. Postoperative Letalität in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	61

## 8. Abbildungsverzeichnis

	Seite
1. Technische Anordnung der Blutkardioplegie nach Calafiore	23
2. Präoperativ bestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	30
3. Präoperativ bestehende Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	31
4. Mittelwerte der tiefsten Körpertemperatur in [°C] während der extrakorporalen Zirkulation in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	34
5. Relative Anzahl der kardioplegischen Reperfusionen pro Patient in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	36
6. Mittelwerte der Aortenabklemmzeit in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	37
7. Mittelwerte des Volumens kardioplegischer Perfusionen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	39
8. Mittelwerte der Dauer kardioplegischer Perfusionen in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	39
9. Mittlere intraoperative Flussraten der IMA-Grafts zur LAD in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	41
10. Postoperativer Verlauf der CK-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	46
11. Postoperativer Verlauf der CK-MB-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	46
12. Postoperativer Verlauf der Mittelwerte des CK-MB/CK-Quotienten in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	47
13. Postoperativer Verlauf der Troponin I-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	47
14. Postoperativer Verlauf der Kreatinin-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	49
15. Postoperativer Verlauf der Harnstoff-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	49
16. Postoperativer Verlauf der CK-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	55

	Seite
17. Postoperativer Verlauf der CK-MB-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	56
18. Postoperativer Verlauf der Mittelwerte des CK-MB/CK-Quotienten bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	56
19. Postoperativer Verlauf der Troponin I-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	57
20. Postoperativer Verlauf der Kreatinin-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	58
21. Postoperativer Verlauf der Harnstoff-Mittelwerte bei Risikopatienten mit einer reduzierten LV EF (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	59
22. Postoperative IABP-Implantation bei Risikopatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (< 50 %) in Abhängigkeit vom Protektionsverfahren	60



## 9. Literaturverzeichnis

- Bärlocher F. Biostatistik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008
- Belhomme D, Peynet J, Florens E, Tibourtine O, Kitakaze M, Menasché P. Is adenosine preconditioning truly cardioprotective in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 590-594
- Beyersdorf F, Krause E, Sarai K, Sieber B, Deutschländer N, Zimmer G, Mainka L, Probst S, Zegelman 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
- Birkmeyer JD, O'Connor GT, Quinton HB, Ricci MA, Morton JR, Leavitt BJ, Charlesworth DC, Hernandez F, McDaniel MD. The effect of peripheral vascular disease on in-hospital mortality rates with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21: 445-452
- Birkmeyer JD, Quinton HB, O'Connor NJ, McDaniel MD, Leavitt BJ, Charlesworth DC, Hernandez F, Ricci MA, O'Connor GT. The effect of peripheral vascular disease on long-term mortality after coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg* 1996; 131: 316-321
- Bock H. 45 Jahre erlebte extrakorporale Zirkulation. *Kardiotechnik* 2003; 12: 65-72
- Böttcher W, Merkle F, Weitkemper HH. Historische Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses von der Idee bis zur klinischen Anwendung. *Kardiotechnik* 2003; 12: 44-54
- Bretschneider HJ. Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch.* 1964; 30: 11-34
- Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28: 295-302
- Bretschneider HJ, Gebhard MM, Preusse CJ. Cardioplegia. Principles and problems. In: Sperrlohn N, HRSG. *Physiology and pathophysiology of the heart.* Boston: M. Nijhoff, 1984: 605-616
- Careaga G, Salazar D, Tellez S, Sanchez O, Borrayo G, Arguero R. Clinical Impact of Histidine-Ketoglutaric-Tryptophan (HTK) Cardioplegic Solution on the Perioperative Period in Open Heart Surgery Patients. *Arch. of Medical Research* 2001; 32: 296-299
- Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, Bosco G, Mezzetti A, Lapenna D, Verna AM. Intermittent antegrade cardioplegia: warm blood vs cold crystalloid. A clinical study. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35: 179-184

- Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman MS, Angelini GD. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 596-601
- Chambers DJ. Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 661-666
- Chaudhry MA, Belcher PR, Day SP, Muriithi EW, Wheatley DJ. Erythrocyte-containing versus crystalloid cardioplegia in the rat: effects on myocardial capillaries. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 890-898
- Chonchol MB, Aboyans V, Lacroix P, Smits G, Berl T, Laskar M. Long-term outcomes after coronary artery bypass grafting: preoperative kidney function is prognostic. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 683-689
- Cohen G, Borger MA, Weisel RD, Rao V. Intraoperative myocardial protection: current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1995-2001
- Collison T, Smith JM, Engel AM. Peripheral vascular disease and outcomes following coronary artery bypass graft surgery. *Arch Surg* 2006; 141: 1214-1218
- Cordell, RA. Milestones in the development of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 793-796
- Devbhandari MP, Duncan AJ, Grayson AD, Fabri BM, Keenan DJ, Bridgewater B, Jones MT, Au J. Effect of risk-adjusted, non-dialysis-dependent renal dysfunction on mortality and morbidity following coronary artery bypass surgery: a multi-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 964-970
- Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 794-805
- Doetsch N. Systemische Auswirkungen histidingepufferter kardioplegischer Lösung HTK nach Bretschneider. Lengerich- Berlin- Wien- Zagreb: Wolfgang Pabst Verlag, 1993
- Elwatidy AM, Fadalah MA, Bukhari EA, Aljubair KA, Syed A, Ashmeg AK, Alfagih MR. Antegrade crystalloid cardioplegia vs antegrade/retrograde cold and tepid blood cardioplegia in CABG. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 447-453
- Fallouh HB, Chambers DJ. Is blood versus crystalloid cardioplegia relevant? Significantly improved protection may require new cardioplegic concepts! *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 1162-1163

- Fischer UM, Cox CS Jr, Allen SJ, Stewart RH, Mehlhorn U, Laine GA. The antioxidant N-acetylcysteine preserves myocardial function and diminishes oxidative stress after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1483-1488
- Flack JE, Cook JR, May SJ, Lemeshow S, Engelman RM, Rousou JA, Deaton DW. Does cardioplegia type affect outcome and survival in patients with advanced left ventricular dysfunction? Results from the CABG Patch Trial. *Circulation* 2000; 102: 84-89
- Flameng W. New strategies for intraoperative myocardial protection. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 577-583
- Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD, Mickle DA, Madonik MM, Ivanov J, Harding R, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR. A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 726-741
- Gebhard MM, Bretschneider HJ, Gersing E, Preusse CJ, Schnabel PA, Ulbricht LJ. Calcium-free cardioplegia- pro. *Eur Heart J* 1983; 4: 151-160
- Gebhard MM, Bretschneider HJ, Schnabel AS. Cardioplegia Principles and Problems. In: Sperelakis N, HRSB. *Physiology and Pathophysiology of the Heart*, 2nd Ed. Boston-Dortrecht- Lancaster: Kluwer Acad. Publishers, 1989: 655-669
- Gebhard MM. Myocardial Protection and Ischemia Tolerance of the Globally Ischemic Heart. *Thorac cardiovasc Surg* 1990; 38: 55-59
- Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 331-338
- Hendriks M, Jiang H, Gutermann H, Toelsie J, Renard D, Briers A, Pauwels JL, Mees U. Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 452-459
- Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Eigenverlag, 2007
- Ibrahim MF, Venn GE, Young CP, Chambers DJ. A clinical comparative study between crystalloid and blood-based St. Thomas' hospital cardioplegic solution. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 75-83
- Ishikawa S, Buxton BF, Manson N, Hadj A, Seevanayagam S, Raman JS, Matalanis G, Rosalion A, Ueda K. What factors influence the results of coronary artery bypass grafting in aged patients? *J Cardiovasc Surg* 2007; 48: 505-508

- Iverson LI, Young JN, Ennix CL Jr, Ecker RR, Moretti RL, Lee J, Hayes RL, Farrar MP, May RD, Masterson R, et al. Myocardial protection: a comparison of cold blood and cold crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 509-516
- Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 491-498
- Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, El Khoury GA, Matta AJ, Goenen MJ, Dion RA. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 471-477
- Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart- New York: Georg Thieme Verlag, 2005
- Krohn E, Stinner B, Fleckenstein M, Gebhard MM, Bretschneider HJ. The cardioplegic solution HTK: effects on membrane potential, intracellular K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> activities in sheep cardiac Purkinje fibres. *Pflugers Arch* 1989; 415: 269-275
- Lajos TZ, Espersen CC, Lajos PS, Fiedler RC, Bergsland J, Joyce L. Comparison of cold versus warm cardioplegia. Crystalloid antegrade or retrograde blood? *Circulation* 1993; 88: 344-349
- Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2003
- Loponen P, Taskinen P, Laakkonen E, Nissinen J, Peltola T, Wistbacka JO, Luther M. Peripheral vascular disease as predictor of outcome after coronary artery bypass grafting. *Scand J Surg* 2002; 91: 160-165
- Mackensen GB, McDonagh DL, Warner DS. Perioperative hypothermia: use and therapeutic implications. *J Neurotrauma* 2009; 26: 342-358
- Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298-302
- McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 45-52
- Mehta RH, Hafley GE, Gibson CM, Harrington RA, Peterson ED, Mack MJ, Kouchoukos NT, Califf RM, Ferguson TB Jr, Alexander JH. Influence of preoperative renal dysfunction on one-year bypass graft patency and two-year outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1149-1155
- Melrose DG, Dryer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest: preliminary communication. *Lancet* 1955; 2: 21-22

- Menasché P. New strategies in myocardial preservation. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 504-514
- Mesh CL, Cmolik BL, Van Heekeren DW, Lee JH, Whittlesey D, Graham LM, Geha AS, Bowlin SJ. Coronary bypass in vascular patients: a relatively high-risk procedure. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 612-619
- Minakata K, Konishi Y, Matsumoto M, Aota M, Sugimoto A, Nonaka M, Yamada N. Influence of peripheral vascular occlusive disease on the morbidity and mortality of coronary artery bypass grafting. *Jpn Circ J* 2000; 64: 905-908
- Nathan HJ, Munson J, Wells G, Mundi C, Balaa F, Wynands JE. The management of temperature during cardiopulmonary bypass: effect on neuropsychological outcome. *J Card Surg* 1995; 10: 481-487
- Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Circulation* 2001;104: 85-91
- Nicolini F, Beghi C, Muscari C, Agostinelli A, Maria Budillon A, Spaggiari I, Gherli T. Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 986-993
- Nussmeier NA. Management of temperature during and after cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 472-476
- Oeinck KH, Keller H, Werner M, Besser R. Blutkardioplegie nach Calafiore- Praktische Anwendung. *Kardiotechnik* 2000; 9: 14-15
- Ovrum E, Tangen G, Tollofsrud S, Oystese R, Ringdal MA, 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
- Perrault LP, Menasché P, Bel A, de Chaumaray T, Peynet J, Mondry A, Olivero P, Emanoil-Ravier R, Moalic JM. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1378-1386
- Pichon H, Chocron S, Alwan K, Toubin G, Kaili D, Falcoz P, Latini L, Clement F, Viel JF, Etievent JP. Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release. *Circulation* 1997; 96: 316-320
- Pietschmann, P. Schonung für das kalte Herz. *Uni Ulm Intern* 1996; 26: 4-9

- Podesser B, Zegner M, Weisser J, Koci G, Kunold A, Hallström S, Mallinger R, Schima H, Wollenek G. Vergleich dreier gängiger Kardioplegielösungen-Untersuchungen am isolierten Herzen zur Myokardprotektion während Ischämie und Reperfusion. *Acta Chir Austriaca* 1996; 28: 346-351
- 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, 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
- Preusse CJ, Winter J, Krug B, Schulte HD, Arnold G, Bircks W. Myocardial Equilibration Aspects of Ante- and Retrograde Crystalloid Cardioplegic Perfusion. In: Mohl W, Wolner E, Glogar D, HRSg. *The Coronary Sinus*. Darmstadt: Steinkopff, 1984: 291-296
- Preusse CJ, Winter J, Schulte HD, Bircks W. Energy demand of cardioplegically perfused human hearts. *J of cardiovasc Surg* 1985; 26: 558-563
- Preusse CJ, Schulte HD, Bircks W. High volume cardioplegia. *Ann Chir Gynaecol*. 1987; 76: 39-45
- Preusse CJ, Schulte HD. Intraoperative Anwendung der Bretschneider Methode. *Kardiotechnik* 1993; 2: 11-14
- Preusse CJ. Cardioplegia with an intracellular formulation. In: Piper HM, Preusse CJ, HRSg. *Ischemia-reperfusion in cardiac surgery*. Dordrecht: Kluwer Academic Press, 1993: 107-134
- Preusse CJ. Intraoperative Myokardprotektion mit kristallinen Lösungen. In: Lauterbach G, HRSg. *Handbuch der Kardiotechnik*. Lübeck- Stuttgart- Jena- Ulm: Gustav Fischer, 1996: 265-272
- Rao V, Christakis GT, Weisel RD, Ivanov J, Borger MA, Cohen G. The insulin cardioplegia trial: myocardial protection for urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123: 928-935
- Rau H, Pauli P. *Medizinische Psychologie/ Medizinische Soziologie systematisch*. Lorch: Uni-Med Verlag, 1995

- Runge M, Hughes P, Peter Götze J, Petersen RH, Steinbrüchel DA. Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis after protection with cold blood- or cold crystalloid cardioplegia. A porcine model. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 186-193
- Sakata J, Morishita K, Ito T, Koshino T, Kazui T, Abe T. Comparison of Clinical Outcome between Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution and Cold Blood Cardioplegic Solution in Mitral Valve Replacement. *J Card Surg* 1998; 13: 43-47
- Scheld HH, Deng MC, Schmid C, Hammel D. Koronarchirurgie - Münsteraner Konzept. *Z Herz Thor Gefäßchir* 1996; 10: 53-60
- Sirvinskas E, Nasvytis L, Raliene L, Vaskelyte J, Toleikis A, Trumbeckaite S. Myocardial protective effect of warm blood, tepid blood and cold crystalloid cardioplegia in coronary artery bypass grafting surgery. *Croat Med J* 2005; 46: 879-888
- Van de Wal RM, van Brussel BL, Voors AA, Smilde TD, Kelder JC, van Swieten HA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Plokker HW. Mild preoperative renal dysfunction as a predictor of long-term clinical outcome after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 330-335
- Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1083-1089
- Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Medizin Verlag, 2008
- Werner J. Biomathematik und Medizinische Statistik- eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen. Wien- München- Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1992
- Wheatley DJ. Protecting the damaged heart during coronary surgery. *Heart* 2003; 89: 367-368
- Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, Rooney SJ, Wilson IC, Cramb R, Keogh BE, Pagano D. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: 270-275

## **10. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. J. Preuße für die Überlassung des interessanten Themas und die gute Betreuung bei der Erstellung der Dissertation.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn F. Lindner für das Herstellen zahlreicher Kontakte und das Lösen organisatorischer Probleme.

Ich danke den Mitarbeitern des Archivs und des Institutes für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der hiesigen Klinik für ihre Hilfestellungen.

Meinen Dank möchte ich meinen Korrekturlesern, den Herren David Moussavi Biuki, Sébastien Gölz und Roland Kluge für die vielen Anregungen aussprechen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Lebensgefährtin Elisabeth Kluge für ihr Verständnis, ihr Vertrauen und ihre Ermutigungen.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meinen Eltern, Wolfgang und Angelika Latz, sowie bei meinen Geschwistern Christian und Nicole für ihre Rücksicht, ihre Ausdauer und Unterstützung bedanken.