

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath;

Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**ISCHÄMISCHE FERN-PRÄKONDITIONIERUNG BEI
HERZCHIRURGISCHEN PATIENTEN:
EINE PROSPEKTIV RANDOMISIERTE PILOTSTUDIE**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian- Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

FABIAN LAUER

aus Schweinfurt

Kiel (2013)

1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Norbert Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2014

*Für meine liebe Schwester Frances,
du wirst immer in meinem Herzen sein*

INHALTSVERZEICHNIS

1.EINLEITUNG	3
1.1 Bedeutung der Herzchirurgie in der heutigen Gesellschaft.....	3
1.2 Risiko bei herzchirurgischen Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine	4
1.3 Ischämische Fern-Präkonditionierung.....	6
1.4 Mediatoren der Präkonditionierung.....	7
1.5 Fragestellung	8
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1 Studiendesign und Zustimmung der Ethikkommission.....	9
2.2 Patienten	9
2.3 Operation	13
2.4 Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung	15
3. ERGEBNISSE	17
3.1 Demographische und klinische Daten	17
3.2 Blutparameter	25
3.3 Postoperativer Troponin T- und CK-MB -Verlauf nach der Art des herzchirurgischen Eingriffs.....	31
3.4 Subgruppenanalyse Troponin T- und CK-MB- Spiegel bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen.....	35
3.5 Vergleich postoperativer Troponin T- und CK-MB- Spiegel bei Patienten im unterschiedlichen Lebensalter	40
3.6 Vergleich der AUC von Troponin T.....	41

4. DISKUSSION	43
4.1 Studienziel und aktuelle Studienlage.....	43
4.2 Potentielle Einflussfaktoren.....	44
4.3 Beurteilung der Nierenretentionsparameter.....	50
5. ZUSAMMENFASSUNG	51
6. LITERATURVERZEICHNIS	53
7. TABELLEN UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	71
9. DANKSAGUNG.....	72
10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	73
11. PROJEKTBEZOGENE PUBLIKATIONEN.....	74
12. CURRICULUM VITAE	75

1. Einleitung

1.1 Bedeutung der Herzchirurgie in der heutigen Gesellschaft

Heute ist die extrakorporale Blutzirkulation der Goldstandard bei koronaren Bypassoperationen, Klappenrekonstruktionen, schweren angeborenen Herzfehlern sowie Herztransplantationen. In den letzten Jahren ist die Zahl operativer herzchirurgischer Eingriffe laut Operationsregister der deutschen Gesellschaft für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie enorm gestiegen. Wurden im Jahre 1978 deutschlandweit 8.365 Eingriffe durchgeführt, so konnten im Jahre 2010 dagegen schon 95.734 operative Eingriffe an 79 Zentren registriert werden (Gummert et al. 2011).

Der vor allem seit den 1980er Jahren beginnende starke Anstieg herzchirurgischer Operationen lässt sich nicht nur auf die Entwicklung neuer Operationstechniken und maschineller Verbesserungen zurückführen. Zusätzlich trägt der zu verzeichnende demographische Wandel bei, dass der Kardiochirurgie ein immer größeres Patientenspektrum gegenüber steht. Außerdem steigt die Bereitschaft der Patienten, sich auch im fortgeschrittenen Lebensalter am Herzen operieren zu lassen. Denn so kann auch noch im hohen Alter eine deutliche Steigerung an Lebensqualität erzielt werden. In Deutschland belegen dies die Analysen der letzten Jahre. In der Zeitspanne zwischen 1990 bis ins Jahr 2002 verdreifachte sich nahezu die Gruppe der über 80 Jahre alten herzchirurgischen Patienten (Matt et al. 2005). Im Jahre 2005 waren 9,6% (Gummert et al. 2007) aller herzchirurgischen Patienten über 80 Jahre, fünf Jahre später waren es schon 12,4% (Gummert et al. 2011). Bis heute ist die Tendenz weiter steigend.

Einen sehr großen Anteil der heute durchgeführten herzchirurgischen Eingriffe stellen Versorgungen dar, die auf Grund arteriosklerotischer Gefäß- bzw. Klappenveränderungen auftreten. Hierzu zählt vor allem die kardiale Bypassversorgung, bzw. der Klappenersatz durch einen Graft. Gerade in den Industriestaaten führen Volkskrankheiten wie arterieller Hypertonus, Diabetes Mellitus und Dyslipidämie zu einem erhöhten Risiko, eine solche kardiale Erkrankung zu erleiden. Desweiteren prädisponieren körperliche Inaktivität und Übergewicht zu einer kardialen Gefäßerkrankung. Das Ausmaß der Folgen dieser arteriosklerotischen Erkrankungen ist beträchtlich. Im Jahre 2010 waren deutschlandweit 41% aller registrierten Todesfälle auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen (Statistisches Bundesamt 2010). In Anbetracht der demographischen Entwicklung und des westlichen

Lebensstils werden operative kardiale Versorgungen auch in Zukunft eine wichtige Rolle in der Patientenversorgung spielen.

1.2 Risiko bei herzchirurgischen Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine

Jeder operative Eingriff am Menschen ist mit einem gewissen Risiko an perioperativen Komplikationen verbunden. So kann es auch bei herzchirurgischen Eingriffen unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) zu spezifischen Komplikationen kommen. Diese tragen zu einer gesteigerten postoperativen Morbidität und Mortalität bei (Kirklin et al. 1983).

Bei der extrakorporalen Blutzirkulation wird das Patientenblut durch Plastikschläuche in die Maschine geleitet. Bei Kontakt von Blut mit Oberflächenfremdmaterial kann eine Kaskade von Entzündungsreaktionen ausgelöst werden (Westaby et al. 1987, Boyle et al. 1997). So werden u.a. inflammatorische Endotoxine und Zytokine gebildet, die in den Blutkreislauf ausgeschwemmt werden. Diese können perioperativ eine Multiorgan dysfunktion verursachen und in der Maximalvariante ein Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) auslösen (Tschaut et al. 2005), welches trotz heutiger moderner intensivmedizinischer Betreuung und Behandlung mit einer erhöhten Letalität verbunden ist (Larmann et al. 2004).

Doch nicht nur die Möglichkeit einer entzündlichen Reaktion gefährdet den Patienten, sondern weitere Organsysteme können geschädigt werden.

In der Literatur ist das akute Nierenversagen mit einer postoperativen Erhöhung der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff bis hin zur postoperativen Dialysepflichtigkeit beschrieben (Brown et al. 2012). Die Ursachen sind unter anderem eine maschinell bedingte renale Hypoperfusion und der arteriell vasodilatierende Effekt der oben erwähnten inflammatorischen Mediatoren. Das Ausmaß der renalen Dysfunktion korreliert hierbei laut Chertow und Mitarbeitern mit der Anwendungsdauer der extrakorporalen Zirkulation (Chertow et al. 1997).

Bei der intraoperativen Aortenklammung können cerebrale Mikroembolien in Form von gelösten Plaques entstehen. Ferner sind zerebrale Minderperfusionsen nach kardiopulmonalen Bypassoperationen beschrieben (Sorensen et al. 1987). Auch diese können zu einer postoperativen kognitiven Leistungsminderung beitragen (Ramlawi et al. 2007).

Desweiteren ist bekannt, dass u.a die HLM negativen Einfluss auf das pulmonale System nimmt. Bis zu 10% aller Patienten entwickeln ein respiratorisches Versagen nach

kardiopulmonaler Bypassversorgung (Ng et al. 2002). Die auslösenden Faktoren scheinen hier multifaktorieller Genese zu sein.

Mathew und Kollegen zeigten 2004 in einer Studie mit 4657 Patienten auf, dass nach dem Einsatz einer HLM bei fast 30% der Patienten Vorhofflimmern auftrat (Mathew et al. 2004). Ebenso sind weitere kardiale Ereignisse, wie rechts- bzw. linksventrikuläre Dysfunktionen beschrieben (Selvanayagam et al. 2004; Pegg et al. 2008). Trotz all dieser möglichen nachteiligen Organbeeinträchtigungen im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes ist die HLM heutzutage in den meisten Fällen unverzichtbar.

Um die Rate möglicher Komplikationen gering zu halten, haben sich sowohl technische Erneuerungen, sowie intraoperative Maßnahmen als nützlich erwiesen. So können in der Maschine eingebaute Filtersysteme das Risiko embolischer Zwischenfälle verringern. Die Verwendung eines intraaortalen Filters unterstützt zusätzlich das Abfangen gelöster embolischer Plaques (Banbury et al. 2003).

Verschiedene Heparinbeschichtungen in der HLM können die oben erwähnten Entzündungsreaktionen abschwächen. Es ist bekannt, dass Heparin der Aktivierung des Komplementsystems entgegenwirkt (Moen et al. 1997). Zusätzlich reduziert Heparin die Bildung verschiedener Zytokine (Steinberg et al. 1995), wie z.B. den TNF- α (Yamada et al. 1996).

Zur Senkung perioperativer Komplikationen haben sich weitere Methoden etabliert. So führt man heute herzchirurgische Eingriffe möglichst in milder Hypothermie durch. Das Absenken der Körpertemperatur führt zu einer geringeren Stoffwechselaktivität und somit zu einem niedrigeren Sauerstoffverbrauch im Gewebe (Norwood et al. 1982). Zusätzlich unterbricht eine kalte Kardioplegielösung das Herz in seiner mechanischen und elektrischen Funktion. Die spezielle Zusammensetzung der kardioplegischen Lösung erhöht die kardiale ischämische Toleranz während des Herzstillstandes. Seitens der anästhesiologischen Therapiemaßnahmen haben sich volatile Anästhetika in der Herzchirurgie bewährt (Tritapepe et al. 2007). Diese Anästhetika können ebenfalls den myokardialen Sauerstoffverbrauch verringern und möglichen Reperfusionsschäden entgegenwirken (Preckel et al. 2002).

Da herzchirurgische Eingriffe unter Einsatz der HLM täglich weltweit gefragt sind, müssen weitere neue Möglichkeiten erforscht werden, welche die Komplikationsrate senken können. Einen Ansatz könnte hier die ischämische Fern-Präkonditionierung darstellen.

1.3 Ischämische Fern-Präkonditionierung

Murry et al. dokumentierten 1986 als Erste den protektiven Effekt der ischämischen Präkonditionierung im Herzmuskel. Sie zeigten an einer experimentellen Tierstudie, dass mehrere kurze lokale Koronarokklusionen kurz vor einer langen Ischämiephase die myokardiale Dysfunktion und Infarktgröße nach der Reperfusionsphase verringerten. Mit diesem Verfahren konnten Murry et al. das Ausmaß ischämischer Myokardnekrosen im Tiermodell um ca. 25% reduzieren (Murry et al. 1986). Später fand man heraus, dass eine kardiale Protektion ebenfalls stattfindet, wenn Niere, Dünndarm (Gho et al. 1996), oder Extremitäten (Birnbaum et al. 1997) durch kurze ischämische Perioden präkonditioniert werden. Dieses Phänomen ist heute unter dem Namen der ischämischen Fern-Präkonditionierung (RIPC) bekannt. Das Prinzip der RIPC-Intervention beruht auf der Aktivierung endogener Schutzmechanismen. Über verschiedene Signaltransduktionswege führt die Präkonditionierung zu einer gesteigerten Toleranz gegenüber Ischämien. Im klinischen Alltag wäre eine direkte ischämische Präkonditionierung am Zielorgan risikobelastet und kompliziert durchzuführen, zum Beispiel könnte das wiederholte Klemmen und Öffnen einer Koronararterie selbst einen Myokardinfarkt auslösen. Eine Alternative hierbei bietet die Fern-Präkonditionierung, z.B. die Ischämie einer Extremität. Diese lässt sich mit wenig Aufwand leicht praktizieren. Zugrunde liegende Mechanismen sind hierbei die Freisetzung von Mediatoren und humoralen Faktoren, die in der Reperfusionsphase in den gesamten Körperkreislauf ausgeschwemmt werden, um die entsprechenden Zielorgane zu erreichen (Wang et al. 2008). Es sind zwei protektive Zeitfenster der ischämischen Fern-Präkonditionierung bekannt. Die frühe Präkonditionierung, auch erstes Fenster genannt, manifestiert sich schon nach Minuten und hält bis zu 3-4 Stunden an. Ein zweites Fenster (Kloner et al. 2001) beginnt nach ca. 24 Stunden und hält für weitere 48-72 Stunden an (Kuzuya et al. 1993, Baxter et al. 1997). In einer klinischen Studie legte Solomon dar, dass das paradoxe Phänomen ischämischer Perioden und deren protektiver Effekt auf den Menschen übertragbar sind. Das Krankheitsbild einer Angina pectoris entsteht durch ein Missverhältnis zwischen koronarem Sauerstoffangebot und myokardialer Sauerstoffnachfrage. In diesen reversiblen ischämischen Phasen kann bei bestimmten Patienten das Herzgewebe ebenfalls präkonditioniert werden. Patienten mit vorheriger Angina pectoris-Symptomatik überstanden einen späteren Myokardinfarkt häufig komplikationsloser als Patienten ohne vorausgegangene pectanginöse Beschwerden (Solomon et al. 2004).

Basierend auf diesen Erkenntnissen versucht man heute einen therapeutischen Nutzen zu gewinnen. Mittlerweile konnte die protektive Wirkung der ischämischen Fern-Präkonditionierung nicht nur am Herzen, sondern auch an weiteren Organen, wie Gehirn (Glazier et al. 1994), Skelettmuskulatur (Pang et al. 1995), Darm (Hotter et al. 1996), Niere (Turman et al. 1997) und Leber (Yin et al. 1998, Zapletal et al. 1999) nachgewiesen werden.

1.4 Mediatoren der Präkonditionierung

Der genaue Wirkmechanismus der ischämischen Fern-Präkonditionierung ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Zumindest bei der klassischen RIPC scheint während des ersten Fensters die Aktivierung bereits vorhandener Proteine eine wichtige Rolle zu spielen, das zweite Fenster ist durch eine Neusynthese kardioprotektiver Proteine charakterisiert (Rizvi et al. 1999). Tierexperimentelle Studien zeigten, dass sich durch die Gabe von Adenosin (Akimitsu et al. 1996), beziehungsweise Adenosin-A1-Rezeptor-Agonisten (Meldrum et al. 1997), eine ischämische Fern-Präkonditionierung imitieren lässt. Adenosin entsteht physiologisch über die Hydrolyse von ATP über ADP zu AMP. Seine bindenden Rezeptoren werden in verschiedene Subtypen eingeteilt. Für die kardioprotektive Präkonditionierung ist vor allem die Aktivierung des Adenosin-A1-Rezeptors und die damit verbundene Öffnung mitochondrialer K-ATP-Kanäle von Bedeutung (Tsuchida et al. 1994; Liu et al. 1991). Zusätzlich aktiviert Adenosin über seine G-gekoppelten Rezeptoren eine Reihe weiterer wichtiger Mediatoren. Eine zentrale Rolle konnte für die Proteinkinase C nachgewiesen werden (Gray et al. 1997; Lochner et al. 1999).

Verschiedene Arbeiten konnten weitere mechanistische Wirkungsansätze aufdecken, welche eine Gewebeprotektion durch ischämische Fern-Präkonditionierung erklären lassen. Hierbei konnte aber noch nicht zweifelsfrei belegt werden, ob die hierbei entdeckten Mediatoren Auslöser, Wirkungen oder gar nur Nebeneffekte sind. Durch intensive Forschungsarbeiten konnte für folgende humorale Faktoren eine protektive Funktion belegt werden: Opioid (Patel et al. 2002), Endocannabinoide (Hajrasouliha et al. 2008), Bradykinin (Schoemaker et al. 2000), Erythropoetin (Diwan et al. 2008), Stickstoffmonoxid (Liem et al. 2002; Peralta et al. 1997) und Calcitonin-gene-related-protein (Wolfrum et al. 2005). Diskutiert werden auch neuronale Stimuli (Gho et al. 1996). Yadav und Mitarbeiter zeigten eine durch Präkonditionierung getriggerte, verminderte Caspaseaktivität. Eine Reduktion dieser Apoptose auslösenden Enzyme konnten sie in einem Tierversuch in Leberzellen detektieren (Yadav et al. 1999). Zhou und Kollegen fanden in der Induktion von Heat-shock-Proteinen

eine entscheidende protektive Rolle in der ischämischen Fern-Präkonditionierung (Zhou et al. 2010). Mit großer Wahrscheinlichkeit sind alle genannten Botenstoffe, Rezeptoren und humoralen Faktoren an der Präkonditionierung beteiligt. Doch welche individuelle Rolle sie hierbei spielen wird noch Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

1.5 Fragestellung

Die ischämische Präkonditionierung stellt ein nicht-invasives Verfahren dar, das im klinischen Alltag einfach durchzuführen ist. In zahlreichen klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass repetitive Phasen von Ischämie und Reperfusion einen protektiven Einfluss auf das Gewebe haben können (Ali et al. 2007; Hausenloy et al. 2007; Li et al. 2010). In der aktuellen Arbeit wurde im Rahmen einer klinischen Pilotstudie der Effekt der ischämischen Fern-Präkonditionierung an herzchirurgischen Patienten, die sich einem elektiven Eingriff unter Verwendung einer HLM unterzogen, untersucht. Folgende Fragen sollen anhand verschiedener Blutparameter zwischen der Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe geklärt werden:

- 1) In wie weit beeinflusst die Fern-Präkonditionierung eine Freisetzung kardialer Schädigungsmarker bei unterschiedlichen operativen Eingriffen im Vergleich zur Kontrollgruppe?
- 2) Im Rahmen von deskriptiven Subgruppenanalysen soll geklärt werden in wie weit bestimmte Vorerkrankungen den protektiven Effekt der ischämischen Präkonditionierung am Herzen beeinflussen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Zustimmung der Ethikkommission

Die vorliegende klinische Studie wurde prospektiv, randomisiert, doppel-blind und kontrolliert durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter dem Aktenzeichen A165/08 und wurde bei www.clinicaltrials.gov registriert (Identifizier: NCT00877305).

2.2 Patienten

Patientenkollektiv und chirurgische Eingriffe

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten berücksichtigt, die sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM unterzogen. Alle Operationen wurden am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Cremer) durchgeführt.

Innerhalb des Patientenkollektives fanden verschiedene herzchirurgische Eingriffe statt. Allen gemeinsam war der Einsatz der HLM.

Ein-und Ausschlusskriterien

Um an der Studie teil zu nehmen, mussten bei allen Patienten folgende Einschlusskriterien vorliegen:

- Elektiver herzchirurgischer Eingriff mit Einsatz der HLM
- Alter $18 \geq$ Jahre
- Schriftliche freiwillige Einverständniserklärung

Ein Ausschluss erfolgte, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben war:

- bestimmte Operationseingriffe (Carotis-OP, minimal invasiver Eingriffe, Re-Operationen)
- Operation unter Normothermie
- Kognitive /sprachliche Barrieren
- Ejektionsfraktion $< 30\%$
- Chronisches Vorhofflimmern bzw. implantierter Schrittmacher
- Myokardinfarkt innerhalb einer Woche vor der Operation
- Schlaganfall innerhalb von 2 Monaten vor der Operation
- Vorliegen einer akuten Infektion (Fieber, CrP >30 mg/dl, Leukozytose)
- COPD (definiert durch eine FEV 1 $< 50\%$)
- Operation als Notfallindikation
- Neurologische Erkrankungen (Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer)
- Präoperativer Kreatininwert $> 2,0$ mg/dl
- Drogen- bzw. Alkoholabusus
- Einnahme von folgenden Medikamenten (Glibenclamid, Nicorandil, Neuroleptika)
- pAVK an den oberen Extremitäten
- Teilnahme an einer anderen klinischen Interventionsstudie

Screening und Patientenrekrutierung

Am Tag vor dem operativen Eingriff wurde der herzchirurgische Operationsplan eingesehen. Studienrelevante Informationen wurden aus den stationären Patientenakten entnommen.

Patienten wurden am Tag vor der Operation auf Station besucht und mündlich sowie schriftlich über die Studie aufgeklärt. Durchführung und Ziele der Studie wurden hierbei verständlich erläutert. Die Möglichkeit aus der Studie auszutreten war jederzeit ohne Angaben von Gründen gegeben. Zusätzlich erhielt jeder Patient eine schriftliche Zusammenfassung aller wichtigen Studieninformationen in Form eines Aufklärungsbogens.

Im Zeitraum von Januar 2009 bis November 2010 wurden auf den peripheren Stationen A5 und A6 des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, 1.847 herzchirurgische Patienten gescreent. Die Ausschlusskriterien wurden in Untergruppen zusammengefasst. Schließlich konnten 180 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Abb. 1).

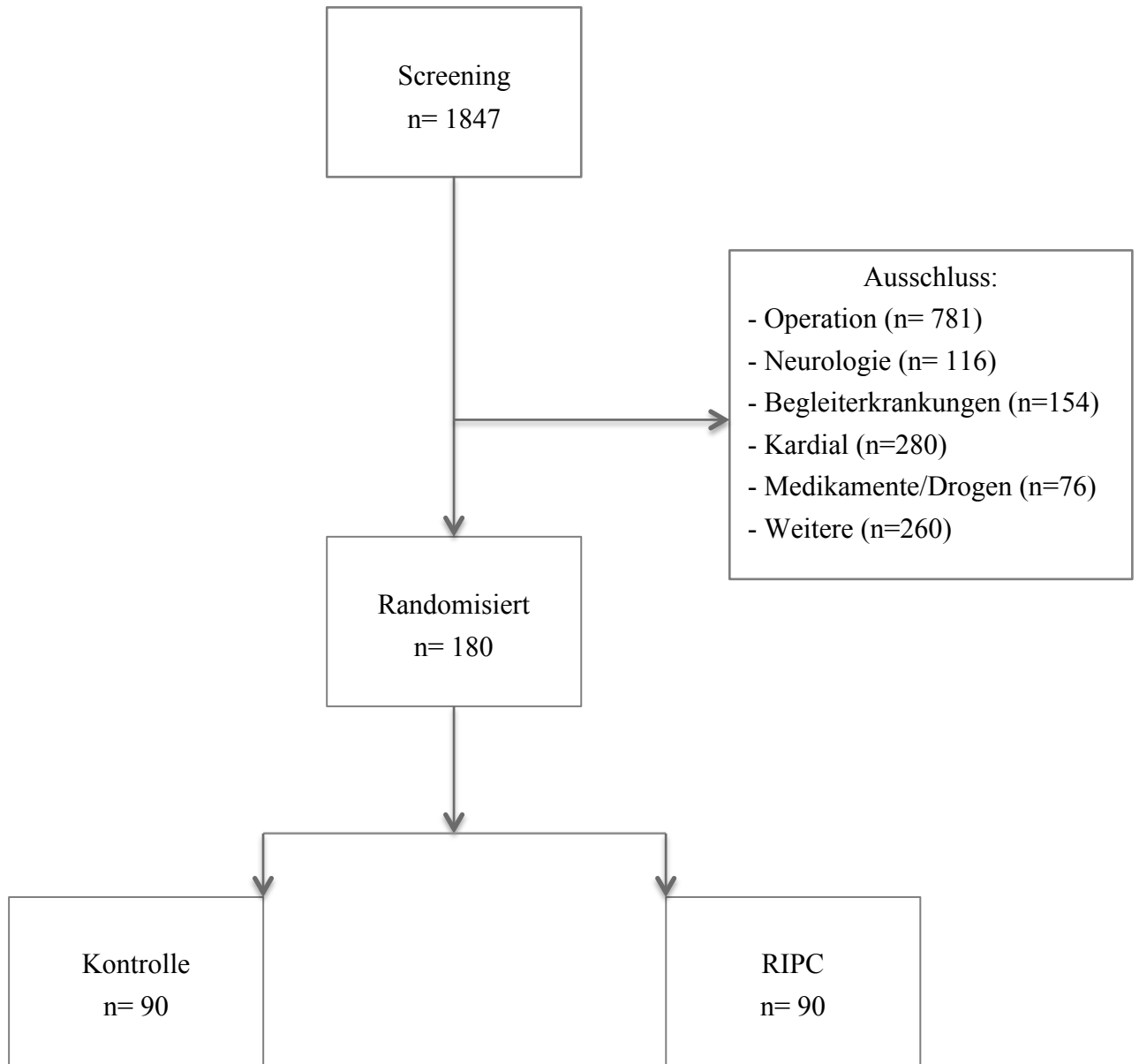


Abbildung 1: Screening und Einschluss der Patienten

2.3 Operation

Nach schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten tags darauf in der Narkoseeinleitung empfangen. Letzte ungeklärte Fragen konnten hier besprochen werden.

Narkoseeinleitung

Alle Patienten erhielten eine totalintravenöse Anästhesie. Die Narkose wurde mittels Propofol (1,5mg/kg KG), Sufentanil (0,5µg/kg) und Rocuronium (0,6 mg/kg KG) eingeleitet und mit 4-6 mg/kg/h Propofol, sowie Sufentanil (0,5-1,5 µg/kg/h) fortgeführt. Der Blutdruck wurde mittels eines Katheters in der A. radialis links bestimmt. Zusätzlich erhielt jeder Patient einen 3-lumigen zentralvenösen Katheter.

Ischämische Fern-Präkonditionierung

Die Patienten wurden randomisiert entweder einer Kontroll- oder einer Interventionsgruppe zugeteilt. Patienten beider Gruppen erhielten an einer der oberen Extremitäten eine Blutdruckmanschette. In der RPC-Gruppe wurde für die Zeitspanne von fünf Minuten ein Manschettendruck von 200mmHg appliziert. Der Druck sollte mindestens 15 mm Hg über dem arteriell gemessenen systolischen Blutdruck liegen. Anschließend wurde der Druck für eine 5-minütige Reperfusion abgelassen. Dieser Zyklus wiederholte sich insgesamt viermal (Abb.2). Durch diese Vorgehensweise wurde eine RPC induziert. Die Wahl der Anlage an der oberen Extremität bot den Vorteil auch intraoperativ immer einen freien Zugang zu der Blutdruckmanschette zu gewährleisten.

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten ebenfalls eine Blutdruckmanschette. Diese wurde im 5-Minutenintervall auf einen maximalen Druck von 20mmHg aufgepumpt, anschließend folgten fünf drucklose Minuten.

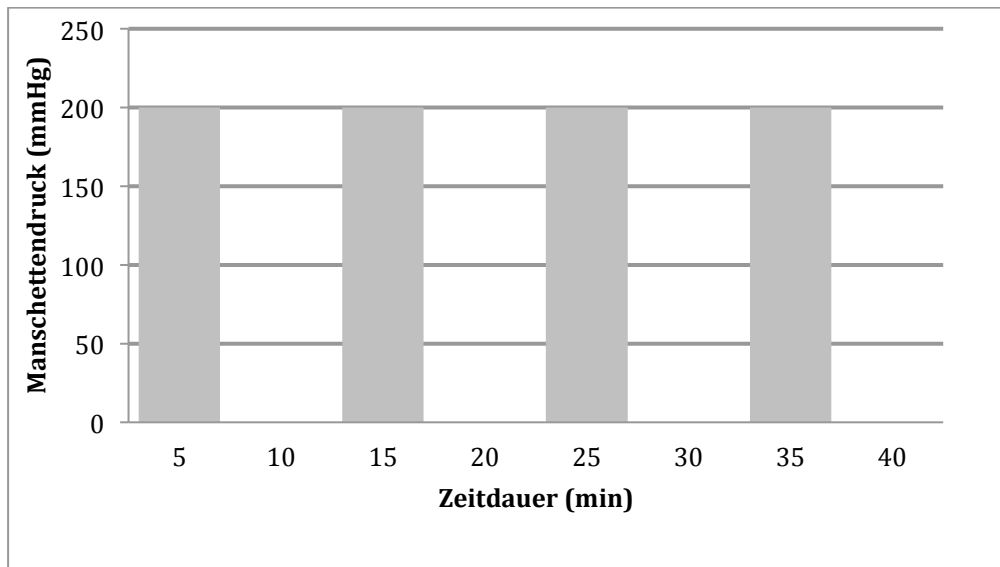


Abbildung 2: Zeitintervalle und Manschettendruck in der Interventionsgruppe (ischämische Fern-Präkonditionierung)

Herz-Lungen-Maschine

Die HLM ermöglicht die sogenannte extrakorporale Zirkulation, auch kardiopulmonaler Bypass genannt, bei der das Blut die Organe Herz und Lunge umgeht.

Zum Priming der HLM wurde 1000 oder 1500 ml kristalloide Infusionslösung sowie 200ml Osmofundin genutzt. Der Hämatokritwert betrug bei allen Patienten mindestens ca. 25%.

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die myokardiale Stoffwechselaktivität wurde durch die Blut-Kardioplegie nach Buckberg und eine milde Hypothermie (nasale Temperatur 32-33°C) gesenkt. Bei Patienten mit einem Aorta Ascendens-Ersatz lag die Zieltemperatur während des Kreislaufstillstands bei ca. 22-24°C.

Nach Kanülierung der großen Gefäße erzeugten Rollerpumpen der HLM einen non-pulsatilen Blutfluß, der die Organperfusion sicherstellte. Der Oxygenator ersetzte die Aufgaben der Lunge, nämlich die Oxygenierung des Blutes, sowie die Elimination von Kohlenstoffdioxid. Kardioplegie wurde unter anterograder, wahlweise auch retrograder, Perfundierung des Koronarsystems mit einer Kardioplegielösung nach Buckberg induziert.

Im Rahmen der Studie wurden die Bypasszeiten und die Aortenklemmzeiten dokumentiert.

Blutentnahmen und Labor

Von jedem Patienten wurden insgesamt 7 Blutproben zu den Zeitpunkten T1-T7 entnommen. Die Entnahme der präoperativen Blutprobe erfolgte im Narkoseeinleitungsraum am wachen Patienten. Die weiteren Proben wurden auf der Intensivstation, sowie auf der peripheren Station entnommen. Das Zentrallabor des Universitätsklinikum Schleswig Holstein am Campus Kiel analysierte unverzüglich nach Abnahme die Proben. Tabelle 2 gibt einen Überblick auf die verschiedenen Zeitpunkte und die dazugehörigen analysierten Blutparameter.

Tabelle 1: Zeitpunkte und Parameter der Blutproben

	Zeitpunkt	Laborparameter
T1	Prä-operativ	Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, cTnT, Ck-MB, Ck, CRP, Kreatinin, Harnstoff
T2	Intensivaufnahme	Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, cTnT, Ck-MB, Ck, CRP, Kreatinin, Harnstoff
T3	Post-operativ 4h	Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, Ck-MB, Ck
T4	Post-operativ 8h	Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, Ck-MB, Ck
T5	Post-operativ 12h	Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, cTnT, Ck-MB, Ck
T6	Post-operativ 24h	Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, cTnT, Ck-MB, Ck, CRP, Kreatinin, Harnstoff
T7	Post-operativ 48h	Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, cTnT, Ck-MB, Ck, CRP, Kreatinin, Harnstoff

Hb= Hämoglobin; Hk= Hämatokrit; cTnT= kardiales Troponin T; Ck-MB= Creatininkinase-Isoenzym MB; Ck= gesamt Creatininkinase; CRP= C-reaktives Protein

2.4 Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung

Die Daten der vorliegenden Dissertationsleitung stammen aus einer umfangreich angelegten klinischen Studie, welche neben den o.g. Standard-Blutparametern (Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, cTroponin T, CK-MB, CK, C-reaktives Protein, Kreatinin, Harnstoff) noch weitere Endpunkte untersuchte, die jedoch nicht Gegenstand der

aktuellen Dissertationsarbeit sind: postoperative neurokognitive Defizite, postoperatives Outcome sowie verschiedenste molekularbiologische Analysen hinsichtlich potentieller RIPC-Signalwege (Albrecht et al. 2012).

Für die Berechnungen der Daten und der graphischen Darstellungen diente das Statistik Programm GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Die Daten von 90 Kontrollpatienten und von 90 Interventionspatienten wurden vor Anwendung der Testverfahren unter Verwendung des Kolmogorov- Smirnov- Tests auf Normalverteilung hin geprüft. Die Analyse verschiedener Blutparameter erfolgte durch den nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test, für abhängige Stichproben diente der Wilcoxon- Test. Die erhobenen Daten wurden graphisch in Form von Box-Whisker-Plots dargestellt. Innerhalb des Gesamtkollektives wurden Subgruppen gebildet. Blutparameter der Interventionspatienten und der Kontrollpatienten wurden auch hier miteinander verglichen. Die Einteilung der Patienten in die verschiedenen Subgruppen erfolgte auf Grund diverser bekannter Vorerkrankungen, beziehungsweise unterschiedlicher durchgeführter operativer Eingriffe.

Eine statistische Aussagekraft wurde bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Die Berechnung von kategorischen Parametern erfolgte per Fisher's- Exact-Test, oder per Chi-Quadrat Test. Zusätzlich wurden durch Berechnung der AUC (area under the curve) die Troponin T-Daten des Gesamtkollektives und einzelner Subgruppen verglichen. Außerdem wurde eine Korrelationsanalyse erstellt, um den Zusammenhang zwischen steigenden Troponin T- Blutkonzentrationen und Länge der Bypass- bzw. Aortenklammzeiten graphisch darzustellen. Der Korrelationskoeffizient wurde nach Spearman berechnet. Die deskriptive Statistik umfasst in den gezeigten Tabellen absolute Patientenzahlen, den dazugehörigen Prozentsatz an der jeweiligen Studiengruppe, sowie Median, 25% und 75% Quartile.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Daten

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv ergab ein Überwiegen des männlichen Geschlechts sowohl in der Kontrollgruppe (86%), als auch in der Interventionsgruppe (77%). Zwischen beiden Patientengruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Körpergröße und Körpergewicht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographische Daten

	Kontrolle (n= 90)	RIPC (n= 90)	p-Wert
Geschlecht (m/w)	77/13 (86%/ 14%)	69/21 (77%/ 23%)	0,182
Alter (Jahren)	68 {61; 73}	70 {61; 74}	0,066
Körpergröße (cm)	177 {171; 180}	175 {170; 180}	0,192
Gewicht (kg)	85 {78; 91}	82 {74; 90}	0,090

Nominale Daten sind als absolute Patientenzahl und als gerundeter prozentualer Anteil angegeben.

Präoperative Daten

Präoperativ wurden alle Patienten nach den Definitionen der Canadian Cardiovascular Society (CCS) und der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt. Weder bei den Klassifikationen noch bei der präoperativen Ejektionsfraktion gab es signifikante Gruppenunterschiede. Ebenfalls unterschieden sich die Patienten beider Gruppen nicht signifikant beim EuroSCORE, einem prognostischen Parameter für die Überlebenschance bis 30 Tage postoperativ (Tabelle 3).

Tabelle 3: Präoperative Daten

	Kontrolle (n= 90)	RIPC (n= 90)	p-Wert
CCS	2 {2; 2}	2 {2; 2}	0,231
NYHA	2 {2; 2}	2 {2; 2}	0,087
EuroSCORE	3 {2; 5}	4 {2; 6}	0,057
Präoperative EF (%)	67 {58; 76}	68 {59; 75}	0,462

Angegeben sind der Median, sowie 25% und 75% Quartile.

CCS= Canadian Cardiovascular Society; NYHA= New York Heart Association

EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

Vor-medikation

Zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe lagen hinsichtlich der Vor-medikation statistisch signifikante Unterschiede vor. Die präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern war in der RIPC-Gruppe stärker vertreten. Diuretika nahmen mehr Patienten der Kontrollgruppe ein. In der weiteren Präparateeinnahme unterschieden sich die Gruppen statistisch nicht signifikant (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vormedikation

	Kontrolle (n=90)	RIPC (n= 90)	p-Wert
Beta-Blocker	52 (58%)	65 (72%)	0,060
Nitrate	7 (8%)	10 (11%)	0,611
ACE-Hemmer/ AT-I Antagonisten	51 (57%)	49 (54%)	0,881
Thrombozytenaggregationshemmer	64 (71%)	76 (84%)	0,017
Calcium-Antagonisten	12 (13%)	12 (13%)	1,000
Cholesterinsenker	41 (46%)	52 (58%)	0,136
Insulin/ Metformin	9 (10%)	13 (14%)	0,496
Diuretika	31 (34%)	10 (11%)	0,001

RIPC= ischämische Fern- Präkonditionierung; ACE-Hemmer= Angiotensin-Converting-Enzym- Hemmer; AT-I Antagonisten= Angiotensin-I Antagonisten

Vorerkrankungen

Bei der Auswertung bekannter Vorerkrankungen konnten Unterschiede bezüglich der Myokardinfarktanamnese ermittelt werden. In der RIPC-Gruppe war bei 44 Patienten ein vorausgegangener Myokardinfarkt bekannt, während 17 Patienten der Kontrollgruppe einen Infarkt erlitten hatten. Somit lag eine signifikant erhöhte Rate an Myokardinfarkten bei der RIPC-Gruppe vor ($p < 0,001$). Die Datenerhebung weiterer bekannter Vorerkrankungen ließ auf keine signifikanten Differenzen schließen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vorerkrankungen

	Kontrolle (n=90)	RIPC (n=90)	p-Wert
Diabetes mellitus	17 (19%)	21 (23%)	0,584
Arterieller Hypertonus	73 (81%)	79 (88%)	0,304
Hypercholesterinämie	54 (60%)	64 (71%)	0,158
pAVK	2 (2%)	8 (9%)	0,010
Z.n. Myokardinfarkt	17 (19%)	44 (49%)	< 0,001
Z.n. Schlaganfall	6 (7%)	4 (4%)	0,747

Datenerhebung der Vorerkrankungen. Angabe als absolute Patientenzahl und des prozentualen Anteils an der jeweiligen Gruppe.

pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; RIPC= Ischämische Fern-Präkonditionierung

Aufschlüsselung der OP-Eingriffe

Die Verteilung der durchgeführten operativen Eingriffe war in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 6).

Tabelle 6: OP-Eingriffe

	Kontrolle (n=90)	RIPC (n=90)	p-Wert
ACVB	52 (58%)	54 (60%)	0,880
MKR	1 (1%)	1 (1%)	1,000
AKE	12 (13%)	12 (13%)	1,000
Aorta Ascendens-Ersatz	4 (4%)	3 (3%)	1,000
Kombinationseingriffe	21 (23%)	20 (22%)	1,000

Gerundete prozentuale Angabe bezieht sich auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Gruppe. Patientenanzahl als absolute Angabe.

ACVB= Aortocoronarer Venen-Bypass; MKR= Mitralklappen-Rekonstruktion

AKE= Aortenklappen-Ersatz; RIPC= Ischämische- Fern- Präkonditionierung

Intraoperative Daten

Die Zeitdauer der Herz-Lungen-Maschine wurde als kardiopulmonale Bypass-Zeit notiert und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Ebenso waren die aortale Klemmzeit, die Anzahl der distalen koronaren Bypassanastomosen, sowie die Gabe von Erythrozyten-, beziehungsweise Thrombozytenkonzentraten nicht signifikant verschieden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Intraoperative Daten

	Kontrolle (n=90)	RIPC (n=90)	p-Wert
HLM-Zeit	121 {92;165}	116 {94;151}	0,188
Aortenklemmzeit	80 {59;113}	79 {60;97}	0,176
Bypassanastomosen	3 {1;4}	3 {2;3}	0,497
Erythrozytenkonzentrat (n)	2 {0;4}	2 {1;4}	0,410
Transfundierte Patienten (n)	63 (70%)	69 (77%)	0,399
Thrombozytenkonzentrat (n)	0 {0;1}	0 {0;1}	1,000
Transfundierte Patienten (n)	33 (37%)	34 (38%)	1,000

Angegeben sind der Median, die 25. Quartile, sowie die 75. Quartile. Desweiteren zeigt die Tabelle die absolute Patientenzahl und den jeweiligen gerundeten prozentualen Anteil an der zugehörigen Gruppe. Insgesamt erhielten 69 Patienten 222 Erythrozytenkonzentrate und 33 Patienten 52 Thrombozytenkonzentrate intraoperativ.

RIPC= Ischämische- Fern- Präkonditionierung

Korrelation der Troponin T- Freisetzung zu der Operationsdauer

Die maximale Troponin T- Freisetzung aller untersuchten Patienten wurde der jeweiligen HLM- bzw. Aortenklemmzeit zugeordnet. Die freigesetzten Troponin- Konzentrationen korrelierten signifikant mit sowohl der HLM-Zeit ($r= 0,42$; $p< 0,001$) als auch mit der Aortenklemmzeit ($r= 0,34$; $p< 0,001$).

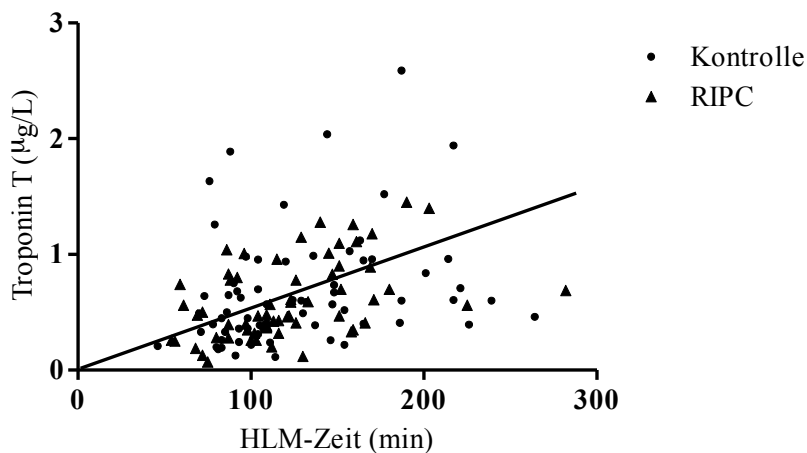


Abbildung 3: Korrelationsanalyse der maximalen Troponin T- Freisetzung zu der HLM-Zeit

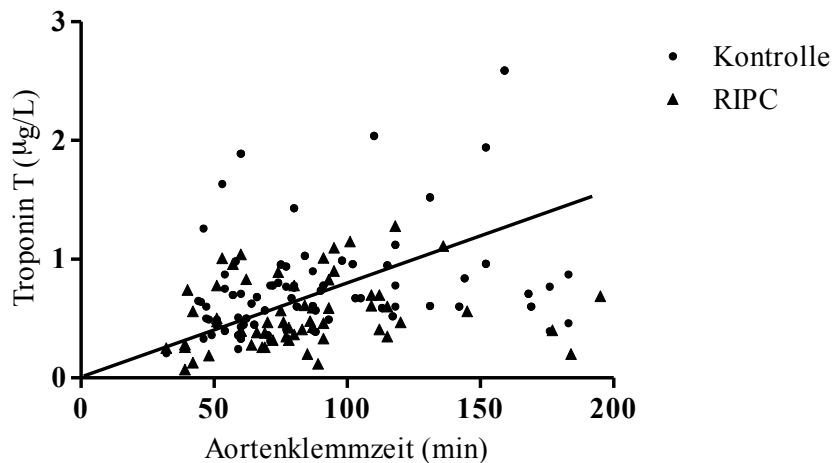


Abbildung 4: Korrelationsanalyse der maximalen Troponin T- Freisetzung zu der Aortenklemmzeit

Postoperative Phase (Intensivstation/ Krankenhaus)

Der mediane Blutdrainageverlust nach 6h und 24h war vergleichbar. Kontrollpatienten erhielten postoperativ mehr Erythrozytenkonzentrate als Patienten in der Interventionsgruppe. Die Intensivstationsaufenthaltsdauer lag im Median bei beiden Gruppen bei 22 Stunden. Die Krankenhausaufenthaltsdauer war vergleichbar. Signifikante Unterschiede waren bei der postoperativen Transfusion von FFP zu ermitteln. Die Kontrollgruppe erhielt hiervon mehr Transfusionen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Daten Intensivstation und Krankenhaus

	Kontrolle (n=90)	RIPC (n=90)	p-Wert
Beatmungsdauer (h)	14 {10; 20}	14 {11; 18}	0,411
Drainageverlust nach 6h (ml)	200 {150; 300}	200 {150; 350}	0,326
Drainageverlust nach 24h (ml)	600 {400; 800}	600 {400; 825}	0,438
Erythrozytenkonzentrat	2 {0; 2}	0 {0;2}	0,125
Transfundierte Patienten (n)	51 (57%)	43 (48%)	0,296
FFP	0 {0;2}	0 {0;0}	0,021
Transfundierte Patienten (n)	25 (28%)	16 (18%)	0,154
TK	0 {0;0}	0 {0;0}	0,433
Transfundierte Patienten (n)	28 (31%)	33 (37%)	0,529
Intensivstationsaufenthaltsdauer (h)	22 {18; 41}	22 {19; 38}	0,277
Krankenhauserweildauer (d)	9 {8; 12}	9 {8; 12}	0,391

Angegeben sind der Median sowie die 25. Quartile und die 75. Quartile. Desweiteren zeigt die Tabelle die absolute Patientenzahl und den jeweiligen gerundeten prozentualen Anteil an der zugehörigen Gruppe. Postoperativ wurden insgesamt 15 Patienten (RIPC n=5; Kontrolle n= 10) aus verschiedenen Gründen in externen Kliniken weiterbehandelt. Diese Patienten konnten auf Grund fehlender Datensätze nicht in der Berechnung von Intensiv- bzw. Krankenhauserweildauer berücksichtigt werden.

ml= Milliliter; FFP= Fresh Frozen Plasma; RIPC= Ischämische- Fern- Präkonditionierung

3.2 Blutparameter

Kardiale Marker

Es wurden Troponin T, CK und CK-MB für die Abschätzung der Herzmuskelschädigung bestimmt. Die Entnahme und Bestimmung erfolgte bei Intensivaufnahme (T2) und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten (Tabelle 1).

Im präoperativ bestimmten Troponin T unterschieden sich die Kontrollgruppe und die RIPC-Gruppe im Median nicht signifikant (Baseline 0,01 µg/l). Bei Aufnahme auf der Intensivstation lag das Troponin T der RIPC-Gruppe im Median 0,1 µg/l höher, als das der Kontrollgruppe. Im weiteren postoperativen Verlauf wiesen Patienten der RIPC-Gruppe niedrigere Troponin T- Spiegel im Vergleich zu der Kontrollgruppe auf. Die maximal gemessene Troponin T- Freisetzung der Interventionsgruppe überragte jedoch zu jedem definierten postoperativen Zeitpunkt die maximale Konzentration der Kontrollgruppe (Abbildung 3). Die RIPC-Gruppe wies geringere Troponin T- Spiegel in der AUC auf (Tabelle 9). Diese Freisetzung war aber gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant niedriger.

Höhere CK-Spiegel konnten präoperativ bei RIPC-Patienten nachgewiesen werden. Im Median überragten sie die Kontrollgruppenspiegel um 2 µg/L. Postoperativ zeigte sich jedoch auch bei diesem kardialen Marker eine niedrigere Konzentration nach ischämischer Fern-Präkonditionierung. Ebenso verhielten sich die Blutkonzentrationen der CK-MB.

Beim Vergleich der maximalen Freisetzung der CK gab es kaum Unterschiede innerhalb des Patientenkollektives (Abbildung 4). Jedoch zeigten sich Differenzen bei der Analyse des herzspezifischen Parameters CK-MB. In beiden Studiengruppen erfolgte die maximale Freisetzung 12h postoperativ. Hierbei überragte das Maximum der Interventionsgruppe (221,0 U/L) das der Kontrollgruppe (149,8 U/L). Im Median lag die CK-MB- Freisetzung der RIPC-Gruppe tendentiell niedriger als in der Kontrollgruppe (Abbildung 5).

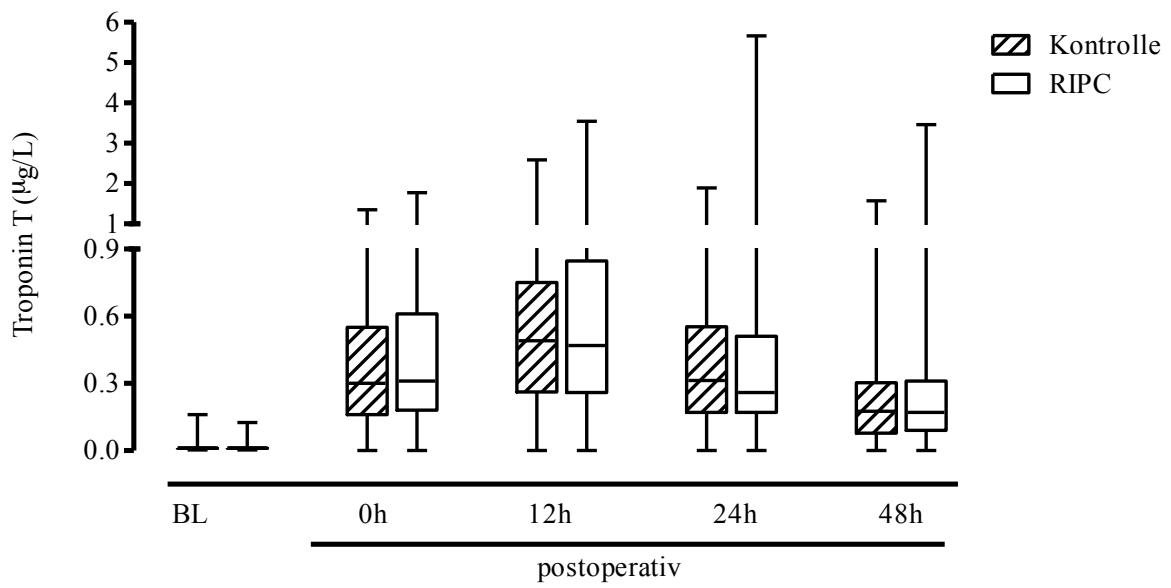


Abbildung 5: präoperativer und postoperativer Troponin T- Spiegel

Kontrollgruppe n=90; RIPC-Gruppe n=90

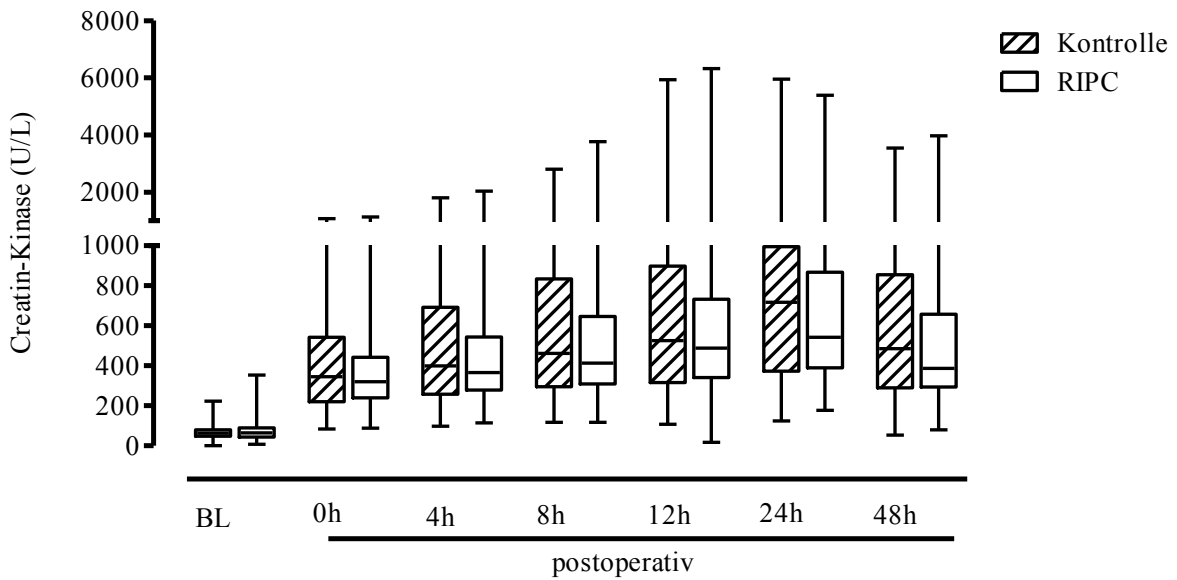


Abbildung 6: präoperativer und postoperativer CK-Spiegel

Kontrollgruppe n=90; RIPC-Gruppe n=90

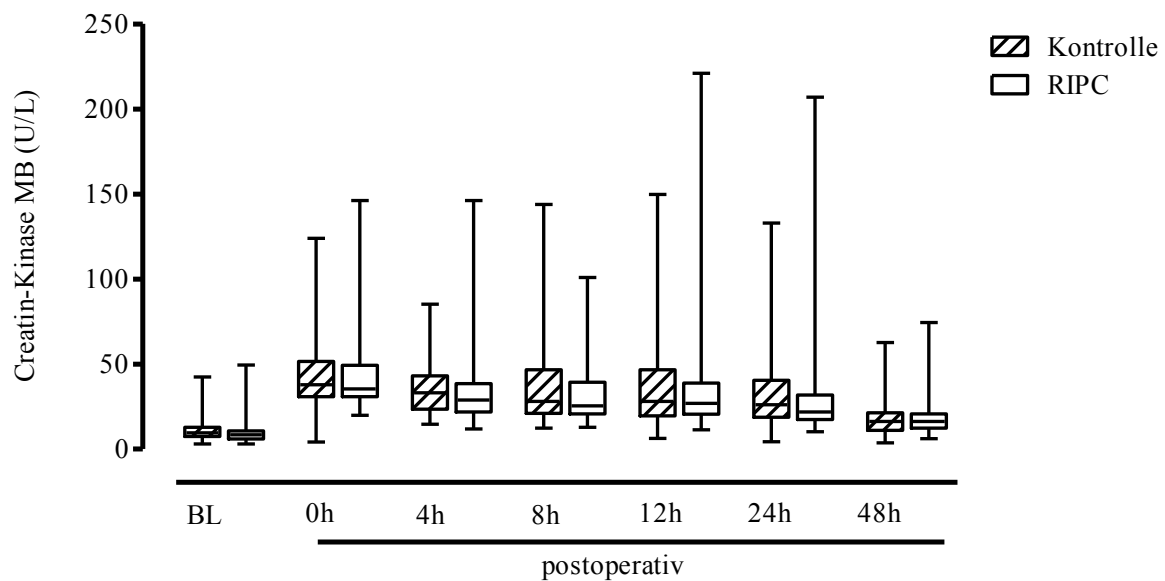


Abbildung 7: präoperativer und postoperativer CK-MB-Spiegel

Kontrollgruppe $n=90$; RIPC-Gruppe $n=90$

Nierenparameter (Kreatinin, Harnstoff)

Die Höhe des Kreatinins und des Harnstoffs wurde bei beiden Studiengruppen präoperativ bei Intensivaufnahme (T2), sowie postoperativ nach 24h (T6) und 48h (T7) bestimmt. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede. Die Höhe der Kreatininwerte war im Median sowie in den postoperativen Maxima bei den Kontrollpatienten höher (Abbildung 6). Ähnlich verhielten sich die gemessenen Harnstoffspiegel (Abbildung 7). Das Auftreten postoperativer renaler Dysfunktionen wurde anhand der AKIN-Stadien dokumentiert. Bei 7 Patienten der Kontrollgruppe und 8 RIPC-Patienten konnte ein AKIN I, bei jeweils einem Patienten beider Gruppen ein AKIN II festgestellt werden. Eine Vergleichbarkeit beider Gruppen war somit gegeben.

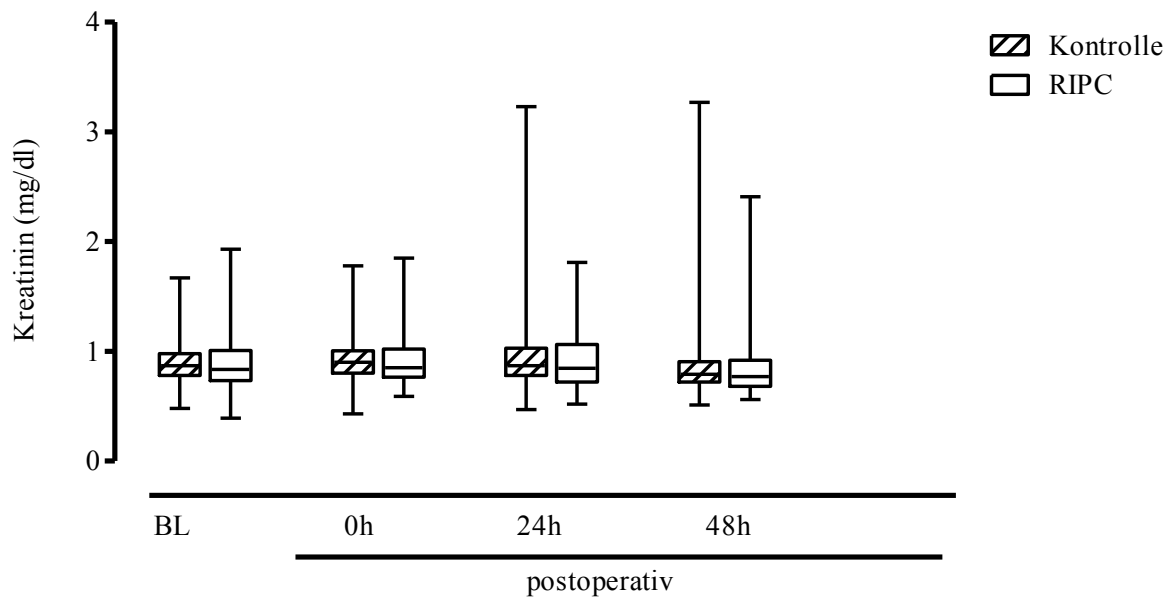


Abbildung 8: präoperativer und postoperativer Kreatinin-Spiegel

Kontrollgruppe n=90; RIPC-Gruppe n=90

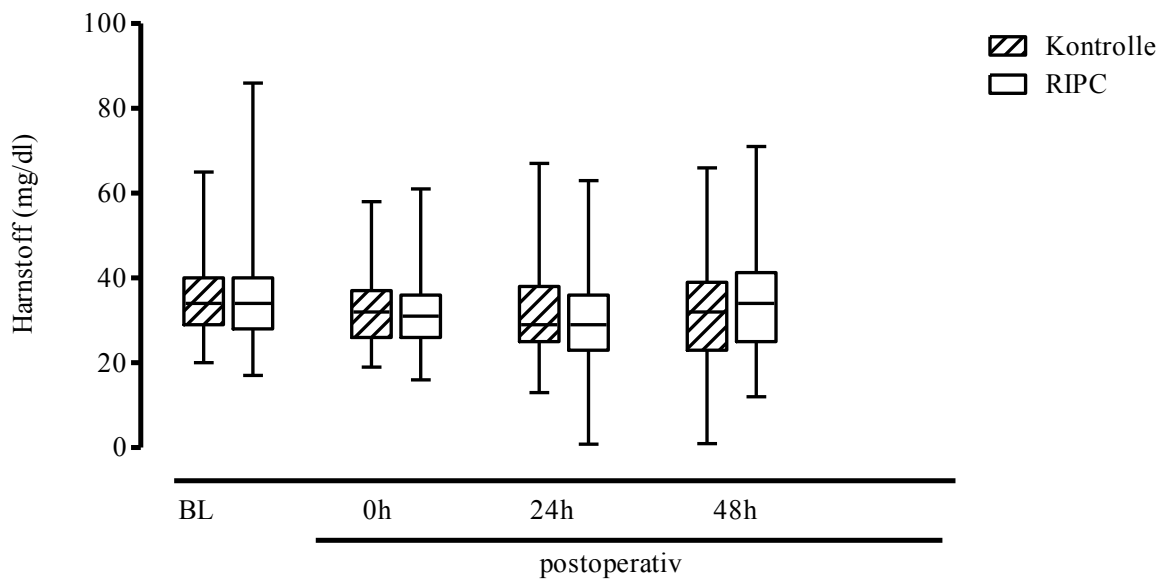


Abbildung 9: präoperativer und postoperativer Harnstoff-Spiegel

Kontrollgruppe n=90; RIPC-Gruppe n=90

Kleines Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin)

Hinsichtlich der Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und des Hämoglobingehalts unterschieden sich im postoperativen Verlauf die Kontrollgruppe und die RIPC-Gruppe nicht signifikant (Abbildung 8; Abbildung 9; Abbildung 10).

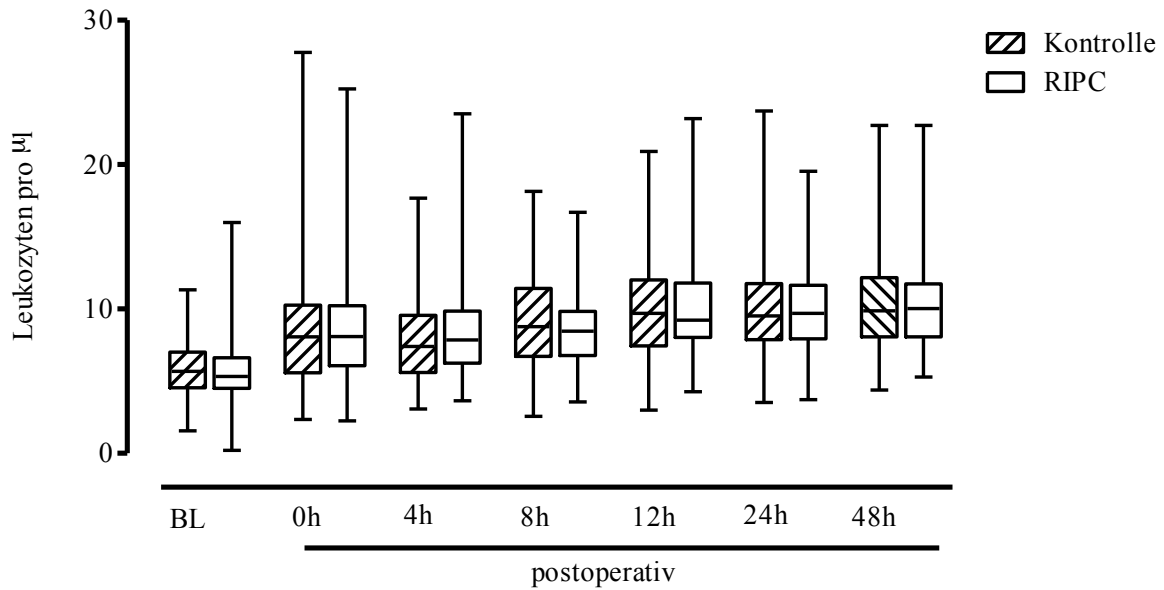


Abbildung 10: präoperative und postoperative Leukozytenanzahl

Kontrollgruppe n=90; RIPC-Gruppe n=90

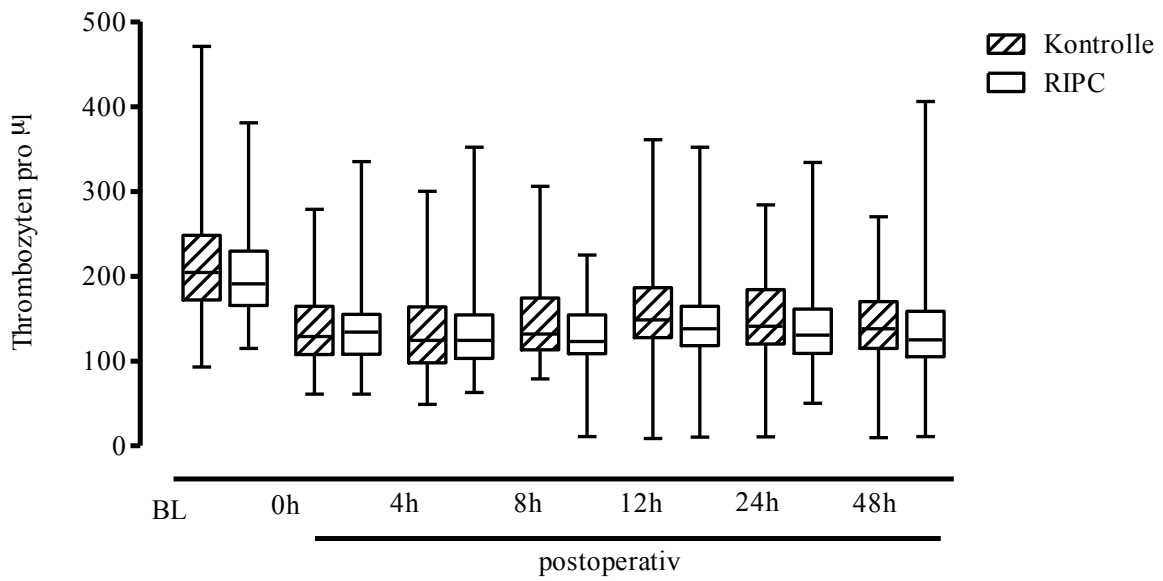


Abbildung 11: präoperative und postoperative Thrombozytenanzahl

Kontrollgruppe n=90; RIPC-Gruppe n=90

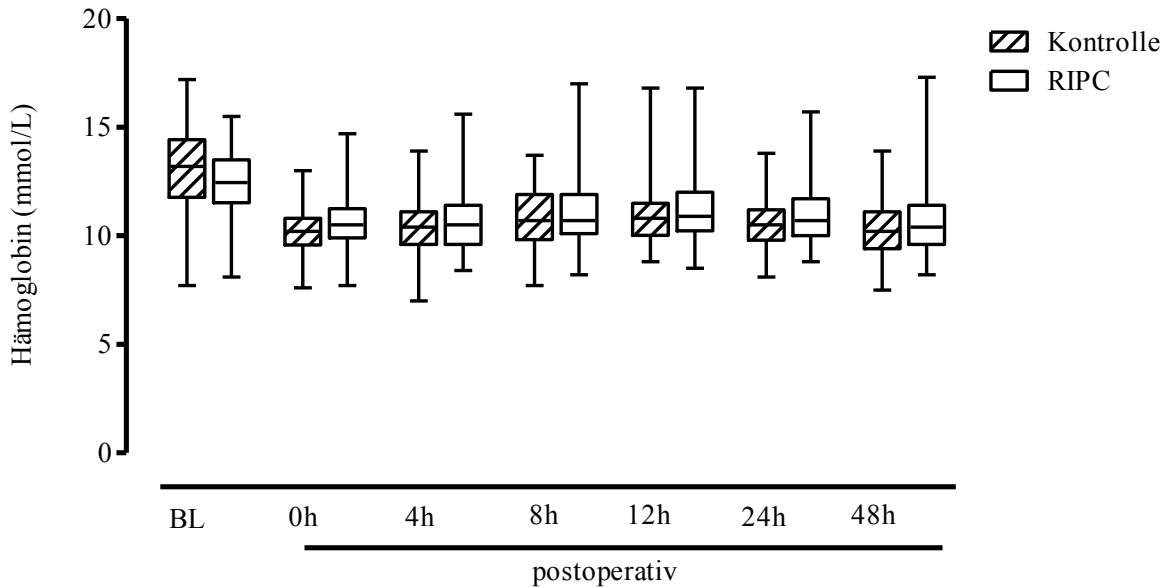


Abbildung 12: präoperative und postoperative Hämoglobinkonzentration

Kontrollgruppe n=90; RIPC-Gruppe n=90

3.3 Postoperativer Troponin T- und CK-MB -Verlauf nach der Art des herzchirurgischen Eingriffs

ACVB-Operation

Während des Untersuchungszeitraumes war der häufigste Operationsgrund die Versorgung einer oder mehrerer stenosierter Koronararterien mittels eines arteriellen beziehungsweise venösen Bypasses (Tabelle 7). Als arterieller Gefäßersatz diente meist die A. thoracica interna sinistra, ersatzweise auch die A. thoracica interna dextra oder A. radialis. Venöse Bypässe wurden im Wesentlichen aus der V. saphena magna präpariert.

Bei allen Patienten der RIPC-Gruppe (n=54) und der Kontrollgruppe (n= 52), die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, wurden auch die präoperativen (Baseline) und postoperativen Troponin T- und CK-MB- Spiegel untersucht. In der Höhe des Troponin T unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant. Im weiteren postoperativen Verlauf konnten im Median niedrigere Troponin T- Spiegel bei RIPC-Patienten gemessen werden. Signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht (Abbildung 11).

Im Median konnten Patienten der RIPC-Gruppe, prä- und postoperativ, niedrigere CK-MB-Spiegel aufweisen. Der deutlichste CK-MB Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen ergab sich postoperativ nach 8 Stunden (Abbildung 12).

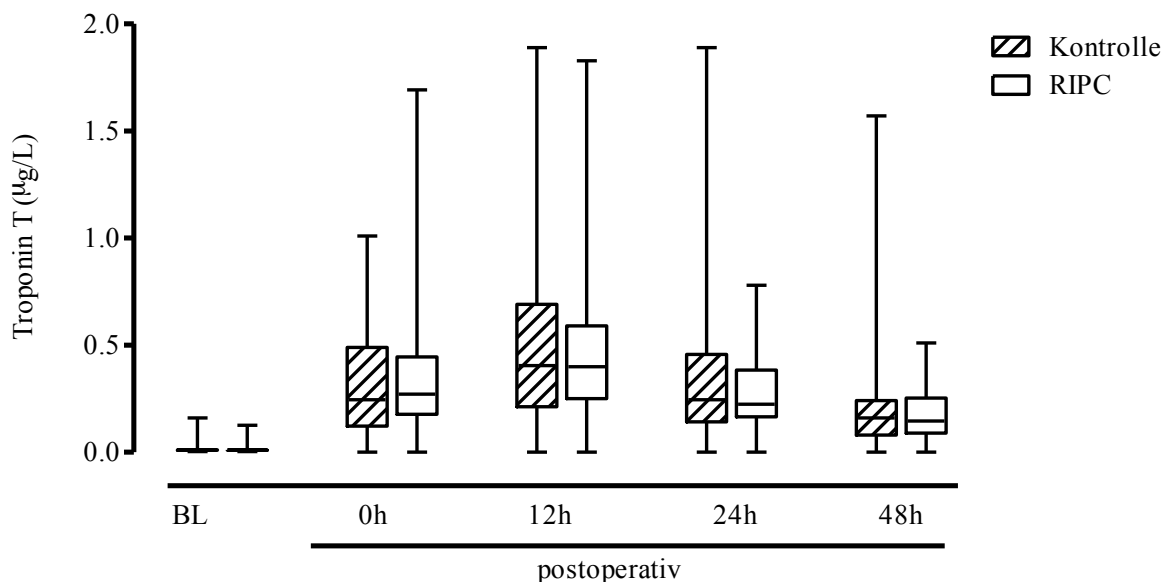


Abbildung 13: Troponin T- Spiegel bei Patienten mit einer aortokoronaren Bypassoperation Kontrollgruppe n=52; RIPC-Gruppe n=54

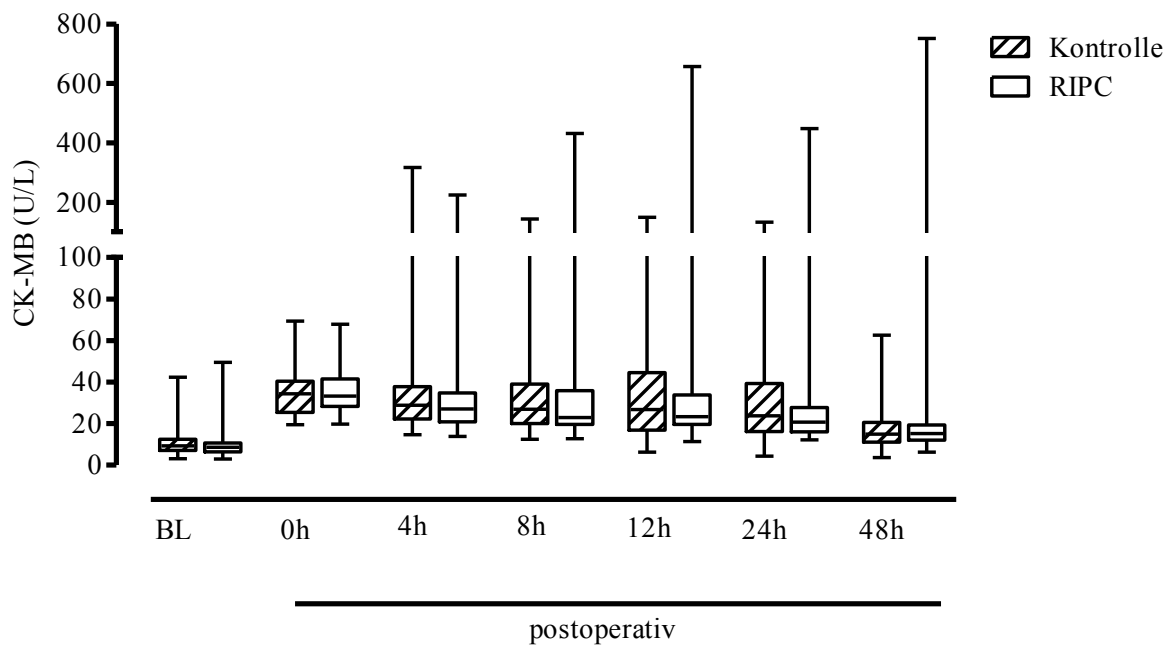


Abbildung 14: CK-MB- Spiegel bei Patienten mit einer aortokoronaren Bypassoperation

Kontrollgruppe n=52; RIPC-Gruppe n=54

AKE-Operation

Jeweils 12 Patienten beider untersuchten Studiengruppen erhielten eine Aorten-Bioklappe (Tabelle 7). Signifikante Differenzen ergaben sich nicht (Abbildung 13). Auch die im Blut gemessene CK-MB verhielt sich im Median bei den untersuchten Patienten sehr ähnlich (Abbildung 14).

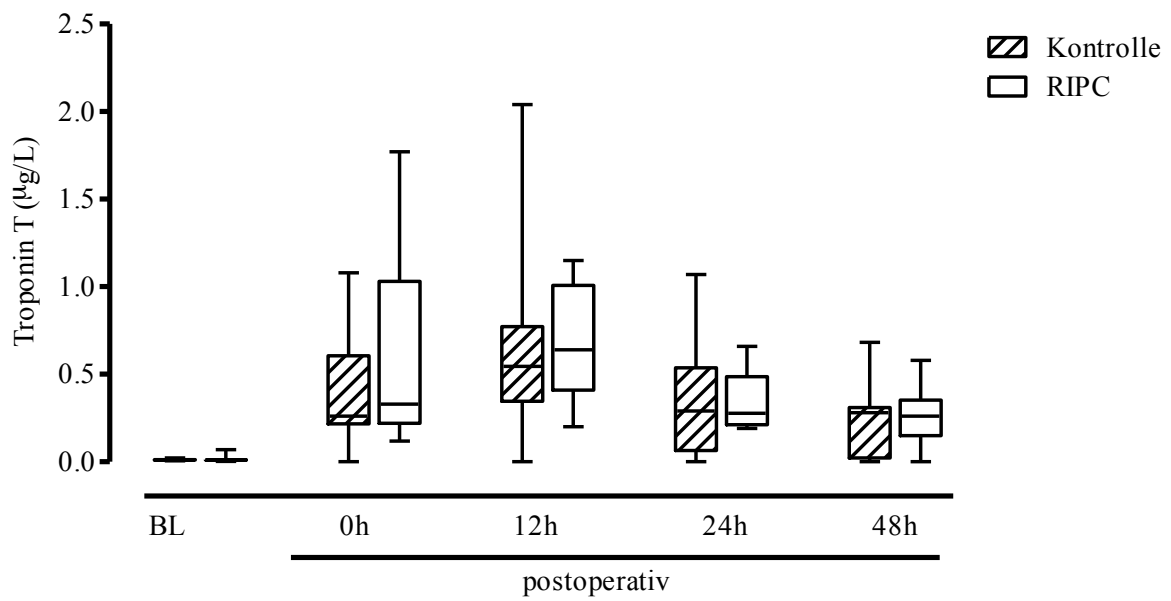


Abbildung 15: Troponin T- Spiegel bei Patienten mit einer Aortenklappenersatz-Operation
Kontrollgruppe n=10; RIPC-Gruppe n=11

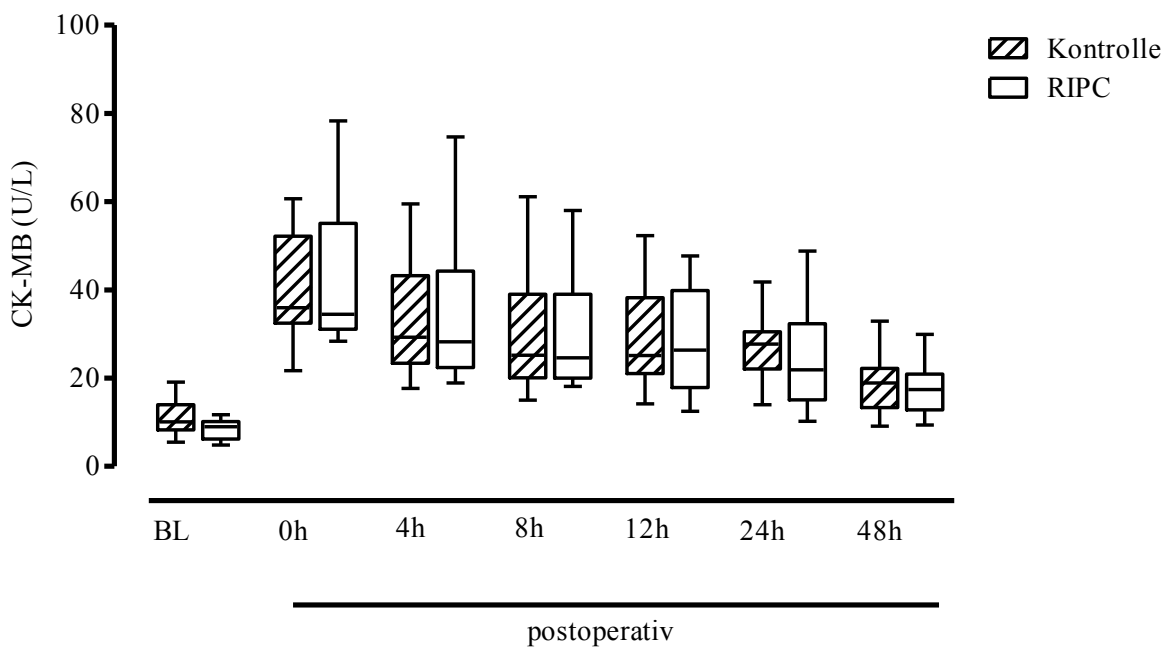


Abbildung 16: CK-MB- Spiegel bei Patienten mit einer Aortenklappenersatz-Operation
Kontrollgruppe n=10; RIPC-Gruppe n=11

Kombinationseingriffe

Als Kombinationseingriffe gelten herzchirurgische Operationen, bei denen mehrere herzchirurgische Eingriffe in nur einer Operation durchgeführt wurden. Komplexe Kombinationseingriffe wie beispielsweise die gleichzeitige Operation an einer oder mehrerer Herzklappen sowie die zusätzliche Anlage von aortokoronaren Bypässen stellen ein erhöhtes Operationsrisiko dar. 21 Patienten der Kontrollgruppe und 20 Patienten der RIPC-Gruppe unterzogen sich einem Kombinationseingriff (Tabelle 7). Untersucht wurden sowohl die präoperative als auch postoperative Veränderung der Troponin T- und CK-MB- Spiegel. Die Höhe des Troponinspiegels unterschied sich präoperativ und postoperativ nicht signifikant (Abbildung 15). 12h und 24h nach der Operation wurden sowohl bei den Troponin T- Spiegeln, als auch in den CK-MB- Spiegeln, hohe Spannweiten in der Gruppe der ischämischen Fern-Präkonditionierung ermittelt (Abbildung 15; Abbildung 16). Im Median verhielten sich beide untersuchten Gruppen sehr ähnlich. Signifikante Unterschiede waren zu keinem Zeitpunkt zu verzeichnen.

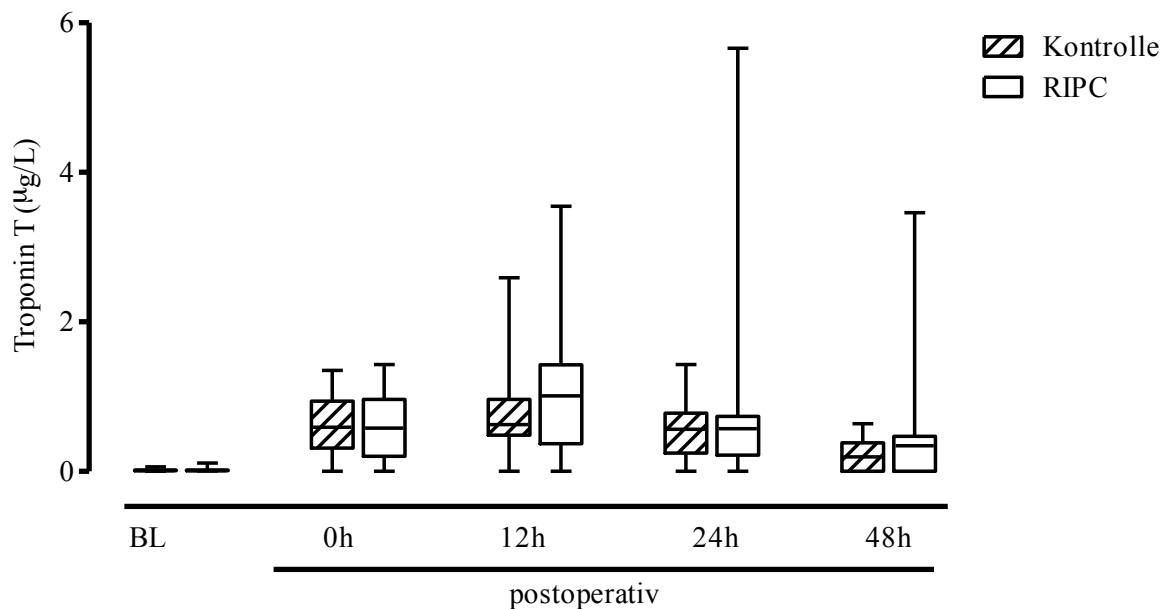


Abbildung 17: Troponin T bei Patienten mit einem Kombinationseingriff

Kontrollgruppe n=21; RIPC-Gruppe n=20

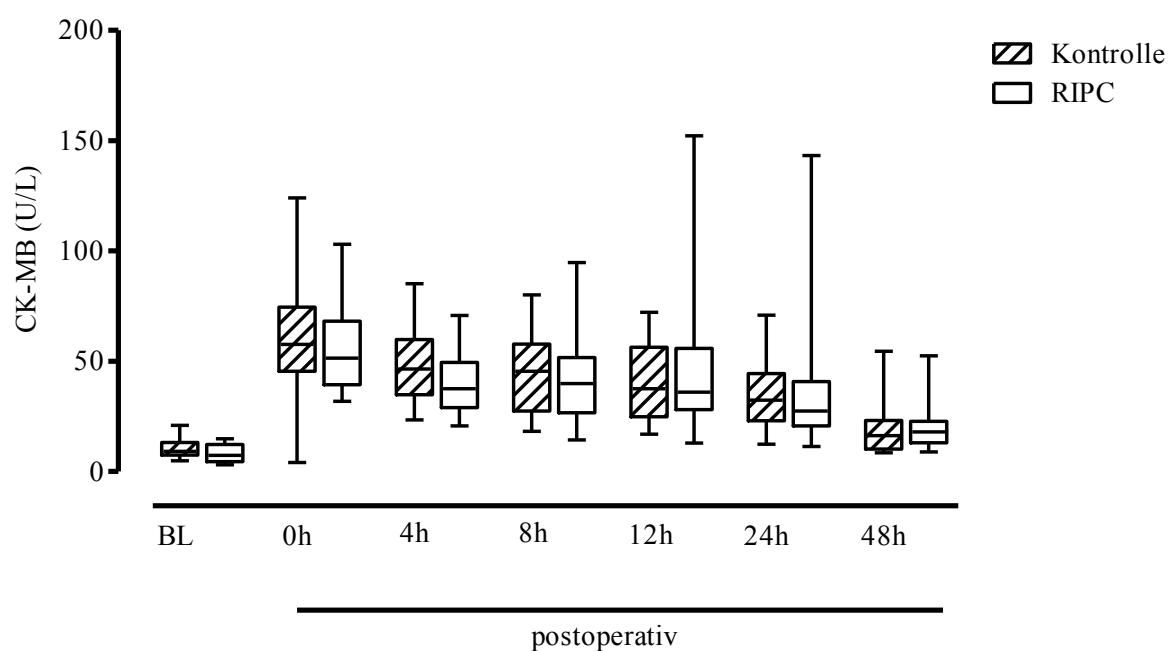


Abbildung 18: CK-MB bei Patienten mit einem Kombinationseingriff

Kontrollgruppe $n=21$; RIPC-Gruppe $n=20$

3.4 Subgruppenanalyse Troponin T- und CK-MB- Spiegel bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen

Diabetes mellitus

Untersucht wurden die Troponin T- Spiegel und CK-MB- Spiegel bei allen Patienten mit beziehungsweise ohne Diabetes mellitus in der Kontroll- und RIPC-Gruppe. Es wurde hierbei keine Rücksicht auf verschiedene Operationseingriffe genommen und es wurde auch nicht zwischen unterschiedlichen Diabetestypen differenziert. Bei Diabetes Mellitus Patienten lag das im Median gemessene Troponin T der RIPC-Gruppe immer unterhalb der Kontrollgruppe. Unmittelbar postoperativ (T2) wurde in der RIPC-Gruppe im Median ein deutlich geringerer Spiegel gemessen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht ($p= 0,066$). Im weiteren postoperativen Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Troponins im Median (Abbildung 17). Patienten der Kontrollgruppe ohne eine bekannte diabetische Vorerkrankung wiesen im Vergleich zu der RIPC-Gruppe nur nach 24h (T6) höhere Troponin T- Spiegel auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die CK-MB- Spiegel beider Kontrollgruppen überragten im Median die der RIPC Gruppe zu jedem Zeitpunkt, außer nach 48h postoperativ. Ebenfalls war dieser Unterschied nicht signifikant.

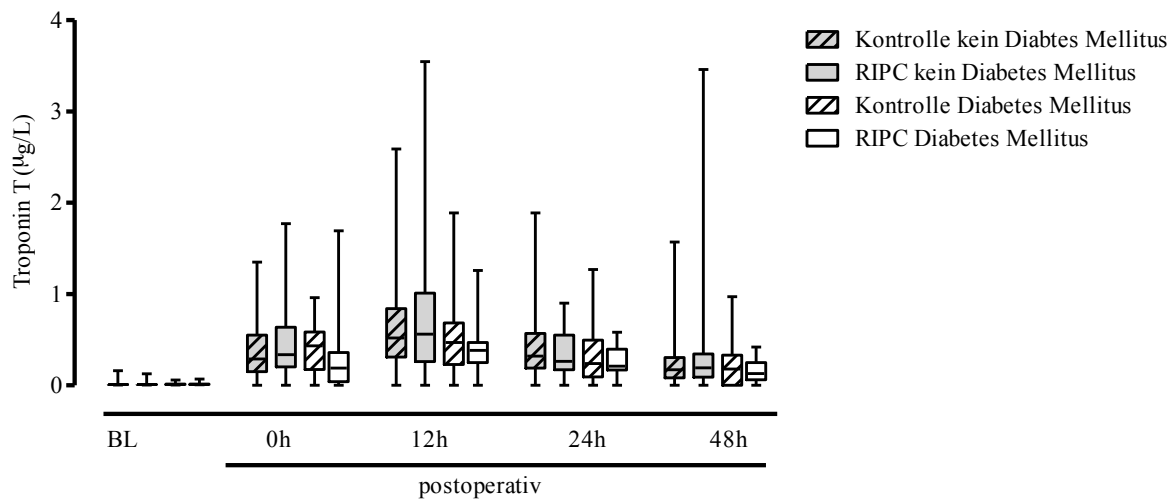


Abbildung 19: Troponin T bei Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus

Kein Diabetes Mellitus: Kontrollgruppe $n=73$; RIPC-Gruppe $n=69$; Diabetes Mellitus: Kontrollgruppe $n=17$; RIPC-Gruppe $n=21$

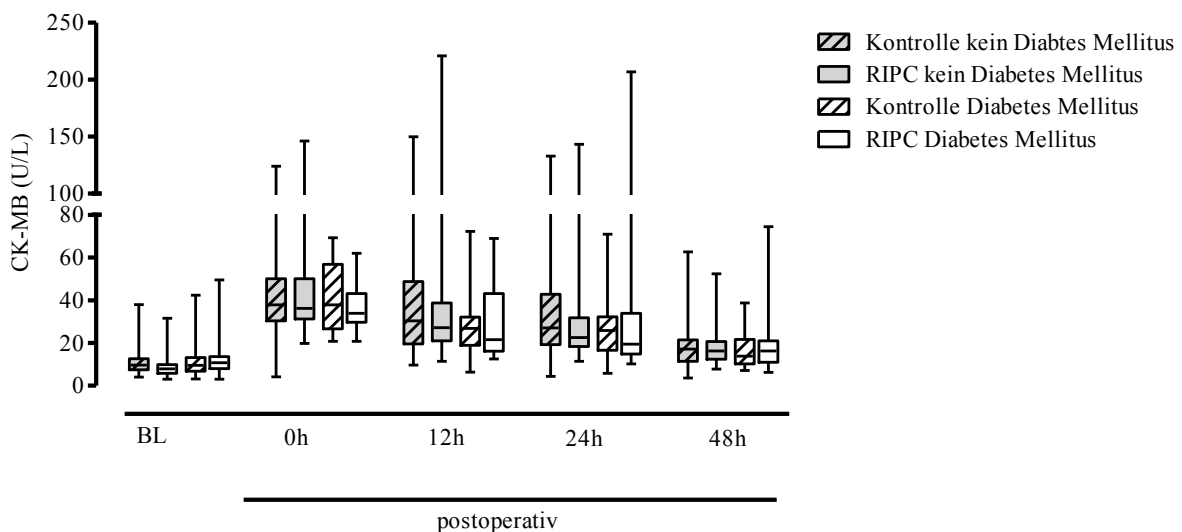


Abbildung 20: CK-MB bei Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus

Kein Diabetes Mellitus: Kontrollgruppe $n=73$; RIPC-Gruppe $n=69$; Diabetes Mellitus: Kontrollgruppe: $n=17$; RIPC-Gruppe: $n=21$

Arterieller Hypertonus

Verglichen wurden Patienten der Kontroll- und der RIPC-Gruppe mit einem arteriellen Hypertonus (systolischer Druck > 140 mmHg), beziehungsweise ohne diese Vorerkrankung. Es wurde nicht zwischen verschiedenen operativen Eingriffen oder Grad der Erkrankung differenziert.

In der Kontrollgruppe hatten 73 Patienten (81%) einen bekannten arteriellen Hypertonus. In der RIPC-Gruppe war diese Vorerkrankung bei 79 Patienten (88%) vorhanden (Tabelle 5). Im Median lag der CK-MB- Blutspiegel beider Kontrollgruppen höher als die Spiegel in der RIPC-Gruppe (Abbildung 20). Ähnliches Ergebnis lieferte die Troponin T- Messung.

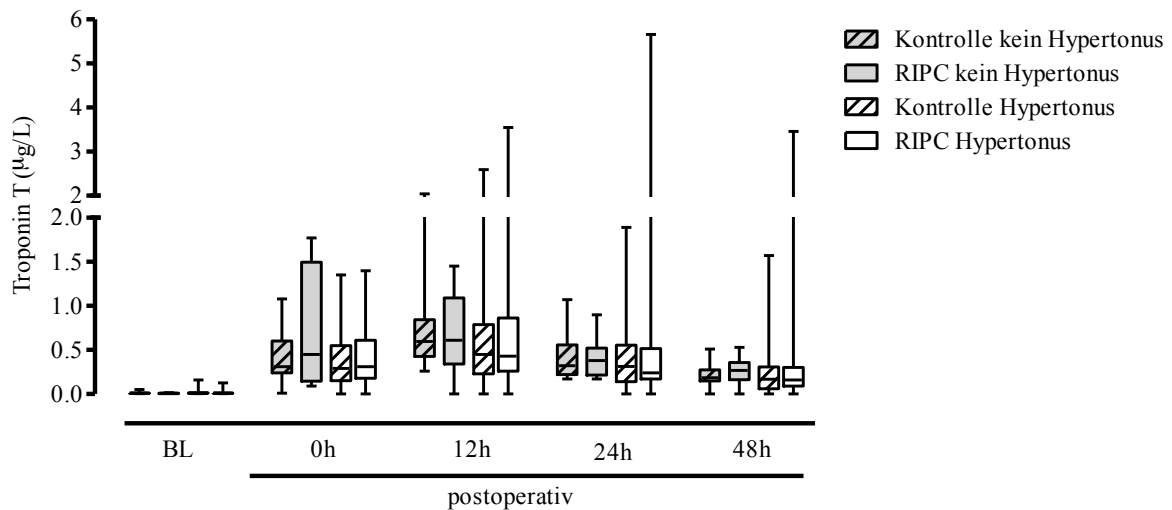


Abbildung 21: Troponin T bei Patienten mit und ohne arteriellen Hypertonus;

Kein arterieller Hypertonus: Kontrollgruppe $n=17$; RIPC-Gruppe $n=11$

Arterieller Hypertonus: Kontrollgruppe $n=64$; RIPC-Gruppe $n=75$

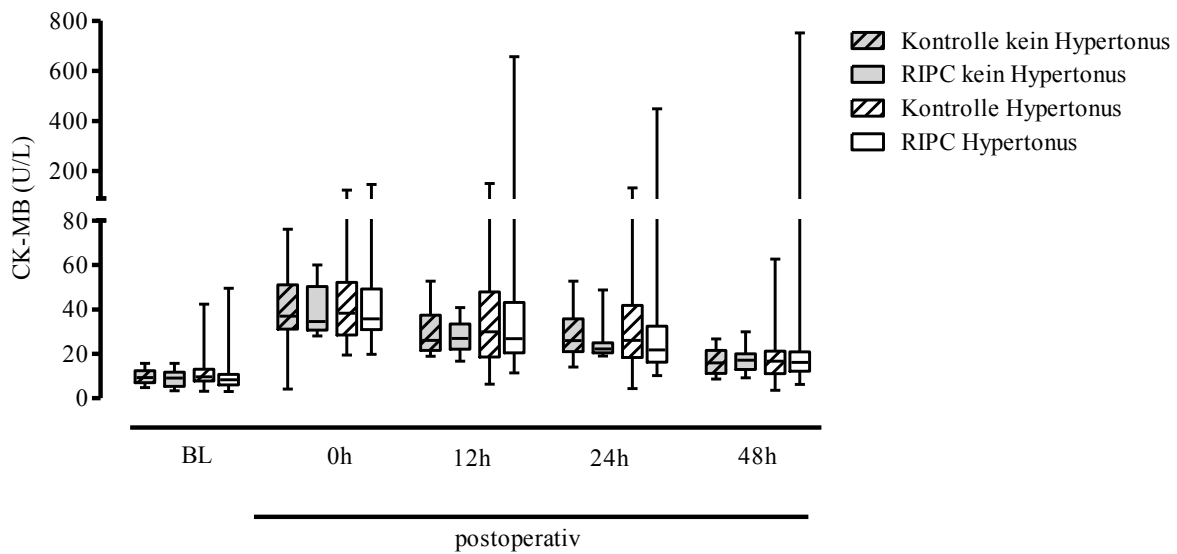


Abbildung 22: CK-MB bei Patienten mit und ohne arteriellen Hypertonus;
 Kein arterieller Hypertonus: Kontrollgruppe n=17; RIPC-Gruppe n=11
 Arterieller Hypertonus: Kontrollgruppe n=64; RIPC-Gruppe n=75

Hypercholesterinämie

Während es im Median der Troponin T- Spiegel kaum Unterschiede zwischen den Studiengruppen gab, lag der CK-MB- Spiegel in der Kontrolle im Median zu jedem gemessenem Zeitpunkt höher als in der RIPC-Gruppe. Patienten der RIPC-Gruppe mit einer hypercholesterinämischen Vorerkrankung zeigten postoperativ nach 12h ($p=0,061$) und 24h ($p=0,065$) deutlich niedrigere CK-MB- Spiegel gegenüber der Kontrollgruppe.

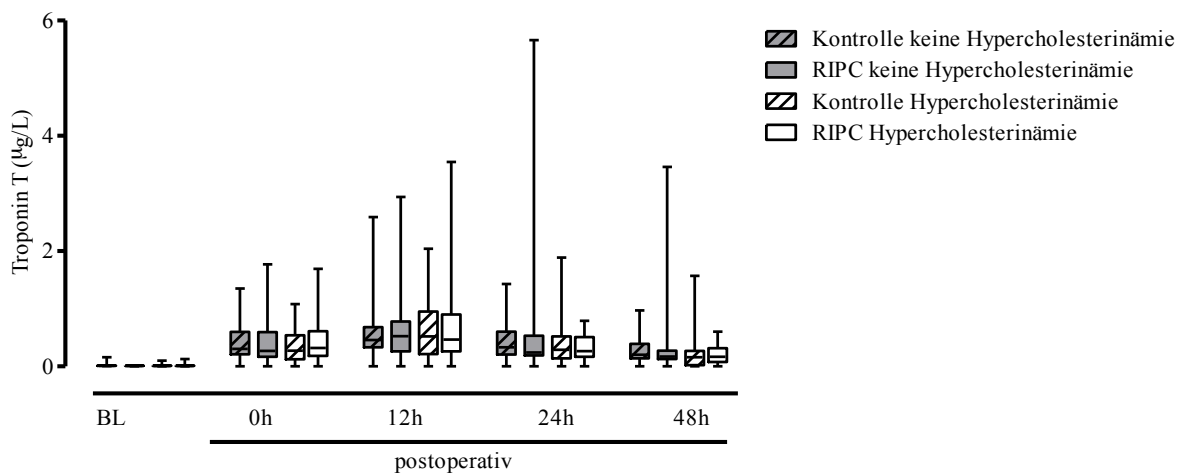


Abbildung 23: Troponin T bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie;
 Keine Hypercholesterinämie: Kontrollgruppe n=32; RIPC-Gruppe n=25
 Hypercholesterinämie: Kontrollgruppe n=54; RIPC-Gruppe n=64

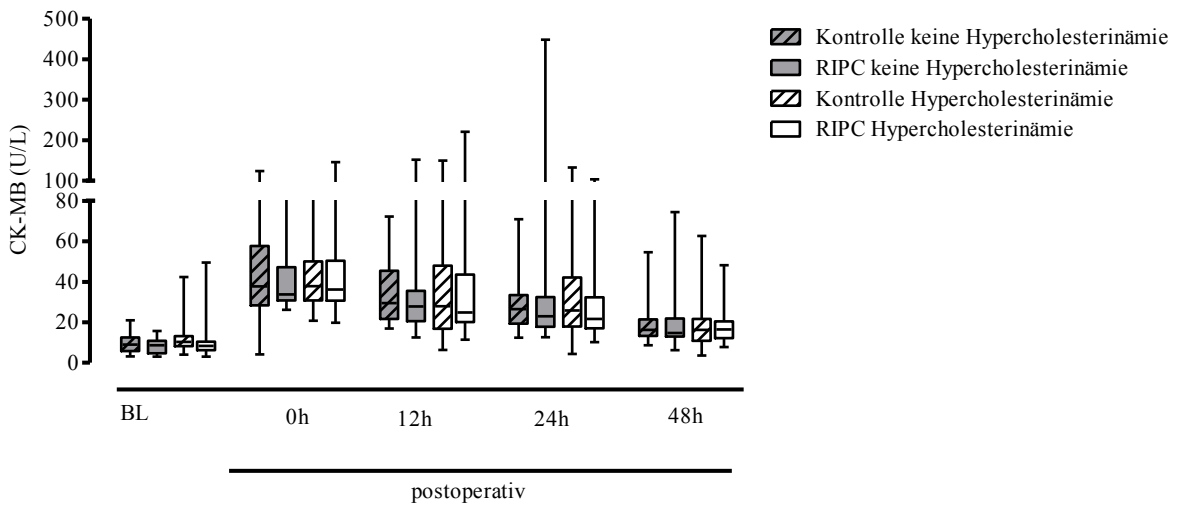


Abbildung 24: CK-MB bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie;
 Keine Hypercholesterinämie: Kontrollgruppe n=32; RIPC-Gruppe n=25
 Hypercholesterinämie: Kontrollgruppe n=54; RIPC-Gruppe n=64

3.5 Vergleich postoperativer Troponin T- und CK-MB- Spiegel bei Patienten im unterschiedlichen Lebensalter

Der Vergleich von Patienten über 70 Jahren zeigte ähnliche Troponin Konzentrationen bei der RIPC- und der Kontrollgruppe. Die Untersuchung der Patienten unter 60 Jahren zeigte, dass die RIPC-Gruppe im Median deutlich niedrigere Konzentrationen aufwies. Dieser Unterschied war bei Intensivaufnahme signifikant niedriger ($p < 0,001$).

Bei RIPC-Patienten unter 60 Jahren konnte im Median eine geringere Troponin Freisetzung im Vergleich zu den RIPC-Patienten über 70 Jahren festgestellt werden. Signifikant waren diese Unterschiede nicht.

In der Messung der CK-MB- Spiegel konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

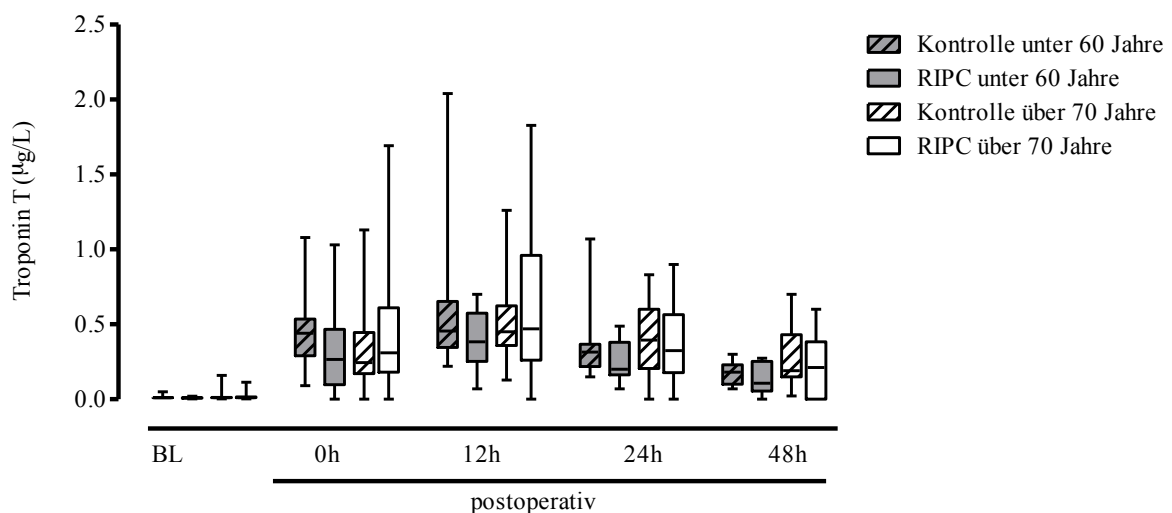


Abbildung 25: Troponin T bei Patienten im unterschiedlichen Lebensalter;

Patienten unter 60 Jahre: Kontrollgruppe $n=13$; RIPC-Gruppe $n=14$

Patienten über 70 Jahre: Kontrollgruppe $n=30$; RIPC-Gruppe $n=39$

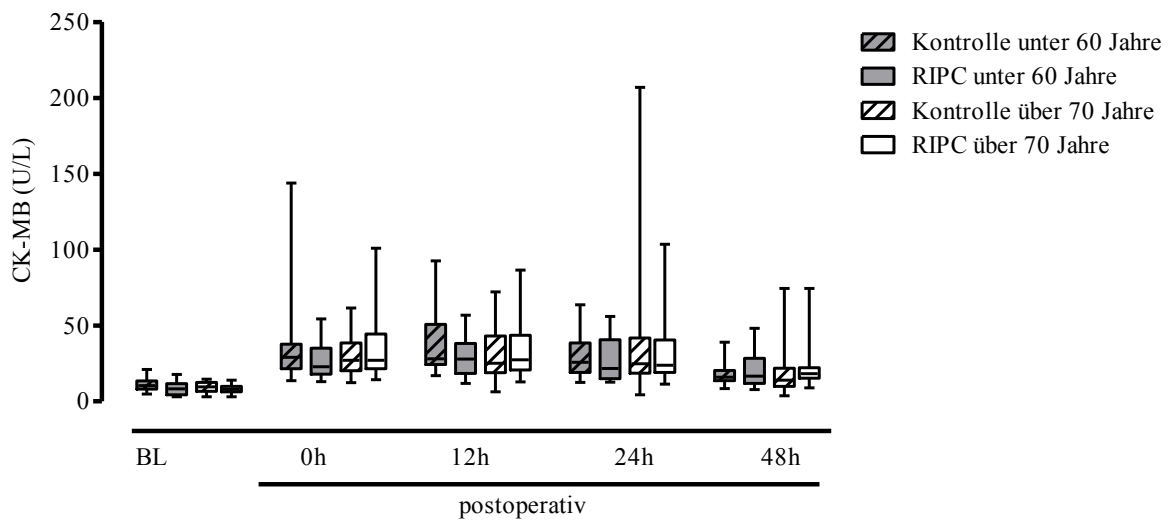


Abbildung 26: CK-MB bei Patienten im unterschiedlichen Lebensalter;
 Patienten unter 60 Jahre: Kontrollgruppe n=13; RIPC-Gruppe n=14
 Patienten über 70 Jahre: Kontrollgruppe n=30; RIPC-Gruppe n=39

3.6 Vergleich der AUC von Troponin T

Die area under the curve (AUC) beschreibt die Fläche unter einer Konzentrations- Zeitkurve. Die Konzentration des Troponin T wurde präoperativ, bei Intensivaufnahme und zu den definierten Zeitpunkten T5, T6, und T7 bestimmt. Verglichen wurden alle Patienten der Kontrollgruppe mit der Interventionsgruppe im Gesamtkollektiv bei verschiedenen operativen Eingriffen und Vorerkrankungen. In der AUC unterschieden sich Studiengruppe und Kontrollgruppe nicht signifikant. Die ermittelte AUC des Gesamtkollektivs lag im Median in der RIPC-Gruppe unterhalb der Kontrollgruppe. Ebenso zeigten Patienten mit Diabetes und Hypercholesterinämie im Median eine kleinere AUC seitens der RIPC-Gruppe.

Tabelle 9: Vergleich der AUC von Troponin T

Troponin T (µg/L)	Patientenanzahl	Kontrolle	RIPC	p-Wert
Gesamtkollektiv	Kontrolle n=76 RIPC n=83	18,16 {11,33; 27,73}	17,14 {10,65; 28,82}	0,629
ACVB	Kontrolle n=44 RIPC n=52	13,68 {9,03; 25,74}	13,87 {9,35; 21,86}	0,794
AKE	Kontrolle n=10 RIPC n=10	18,87 {14,51; 27,75}	20,32 {11,1; 28,82}	0,579
Kombinationseingriffe	Kontrolle n=18 RIPC n=15	26,72 {17,21; 34,66}	30,77 {16,15; 36,33}	0,651
Diabetes	Kontrolle n=15 RIPC n=20	21,14 {11,15; 27,27}	13,04 {9,85; 19,68}	0,264
Hypertonus	Kontrolle n=61 RIPC n=73	18,65 {11,07; 27,85}	16,15 {10,55; 28,5}	0,504
Hypercholesterinämie	Kontrolle n=45 RIPC n=58	17,77 {10,83; 27,3}	18,14 {10,9; 29,99}	0,902

RIPC= Ischämische- Fern- Präkonditionierung

Der Troponin T Datensatz konnte aus verschiedenen Gründen nicht immer vollständig zu den definierten Zeitpunkten ermittelt werden. Patienten mit unvollständigen Daten konnten somit auch nicht in der Berechnung der AUC einbezogen werden

4. Diskussion

4.1 Studienziel und aktuelle Studienlage

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob eine ischämische Fern-Präkonditionierung bei elektiven herzchirurgischen Eingriffen mit einer myokardialen Protektion einhergeht. Hierzu wurde zu definierten Zeitpunkten die postoperative Freisetzung kardialer Enzyme gemessen. In Subgruppenanalysen wurden die Enzymkonzentrationen von RIPC-Patienten bei verschiedenen Vorerkrankungen bzw. unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Eine Freisetzung der herzspezifischen Enzyme CK-MB und Troponin T kann als Anhaltspunkt für eine Myokardschädigung (Thygesen et al. 2007) und für eine Einschätzung des postoperativen Risikos für kardiale Ereignisse herangezogen werden (Kathiresan et al. 2004; Brener et al. 2002). Troponin T ist physiologischerweise nicht im Blut nachzuweisen. Insofern eignet sich dieser Parameter mit einer hohen diagnostischen Sensitivität und Spezifität bei einer ischämischen Myokardschädigung, z.B. im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts oder nach einem herzchirurgischen Eingriff (Mair et al. 1991; Katus et al. 1992).

Dass eine ischämische Fern-Präkonditionierung die Freisetzung von Herzenzymen bei kardiochirurgischen Patienten reduzieren kann, konnte schon in verschiedenen Studien belegt werden. Venugopal und Kollegen wendeten zum Beispiel erfolgreich das Verfahren der RIPC bei 23 Patienten an, die sich einer elektiven koronaren Bypassoperation unterzogen. Im Vergleich zu 22 Kontrollpatienten zeigte die Interventionsgruppe dieser Studie eine verminderte Freisetzung von Troponin T postoperativ nach 6h, 12h, 24h, 48h und 72h (Venugopal et al. 2009). Li et al. bestätigte den kardioprotektiven Effekt der RIPC bei Patienten nach Herzklappenoperationen (Li et al. 2010). Eine von Pilcher und Kollegen durchgeführte Metaanalyse untersuchte retrospektiv die Daten von insgesamt 693 Patienten. Auch in dieser Zusammenfassung wurde deutlich, dass RIPC-Patienten postoperativ nach 12h eine niedrigere Troponin T- Blutkonzentration aufwiesen (Pilcher et al. 2012).

Diese positiven Ergebnisse der ischämischen Fern-Präkonditionierung konnten allerdings nicht in allen klinischen Studien belegt werden. Rahman und Kollegen erhoben von 162 Patienten die Troponin T- Konzentrationen nach Bypassversorgung unter Anwendung einer HLM. Es wurde der kardiale Index, die postoperative Inzidenz renaler und pulmonaler

Dysfunktionen sowie die Gabe inotropisch wirkender Substanzen verglichen. Die AUC der Troponin- Werte der RIPC-Patienten zeigte 48h nach Operation keine geringeren Troponin T-Spiegel. Auch alle weiteren klinischen Parameter ergaben keine Verbesserungen nach ischämischer Fern-Präkonditionierung (Rahman et al. 2010).

Lomivorotov und Kollegen untersuchten ebenfalls potentielle klinische Verbesserungen nach ischämischer Fern-Präkonditionierung. Neben dem Troponin T wurde in dieser Untersuchung zusätzlich die postoperative CK-MB als Parameter einer myokardialen Schädigung beurteilt. Signifikante Unterschiede zwischen RIPC-Patienten und der Kontrollgruppe konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (Lomivorotov et al. 2012).

Hinzuzufügen ist bei Rahman und Lomivorotov die studienlimitierende Verwendung volatiler Anästhetika. Möglicherweise beeinträchtigte der potentiell kardioprotektive Effekt dieser Medikamente das Ergebnis. Die sich aktuell widersprechende Studienlage kann noch keine Antwort auf einen möglichen klinischen Benefit einer RIPC geben.

4.2 Potentielle Einflussfaktoren

Auch in der vorliegenden Studie konnten die positiven Ergebnisse vorausgegangener Untersuchungen (Hausenloy et al. 2007; Li et al. 2007; Venugopal et al. 2009) nicht bestätigt werden. Im untersuchten Gesamtkollektiv zeigten RIPC-Patienten ähnliche Blutkonzentrationen von Troponin T und CK-MB wie die Kontrollgruppe. Die ermittelte AUC des postoperativen Troponin T unterschied RIPC-Patienten kaum von der Kontrollgruppe.

Für verschiedene Faktoren ist bekannt, dass sie die Wirkung einer ischämischen Fern-Präkonditionierung abschwächen können. Folgende Hypothesen bieten hierzu Erklärungsansätze.

Patienten der RIPC-Gruppe zeigten in unserer Studie eine signifikant höhere Myokardinfarktanamnese auf. Die volle Wirkung einer ischämischen Fern-Präkonditionierung kann nur bei vitalen Zellen, wie den kardialen Myozyten, entfaltet werden. Nach Myokardinfarkten kommt es aber durch Remodelingprozesse zu einem narbigen Ersatzgewebe im Bereich des ischämischen Areals. Dieses Narbenareal wird nicht von neuen Myozyten, sondern von kollagenem Bindegewebe gebildet. Das Narbengewebe könnte auf den Wirkmechanismus der RIPC Einfluß genommen haben, da bei diesen

Patienten dementsprechend weniger vitales Gewebe zur Verfügung stand, welches den RIPC-Stimulus hätte beantworten können.

Einen weiteren potentiellen Faktor könnte das Lebensalter der untersuchten Patienten dargestellt haben. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden in dieser Studie im Median mit 68 Jahren operiert, die der Interventionsgruppe mit 70 Jahren. Eine Vergleichbarkeit beider Gruppen war in diesem Punkt somit gegeben. Als problematisch muss aber angemerkt werden, dass das mediane Alter der untersuchten Patienten für eine RIPC-Therapie allgemein weit fortgeschritten war. Studienergebnisse lieferten Beweise, dass die Fähigkeit einer Präkonditionierung mit dem Alter abnehmen kann (Fenton et al. 2000). Desweiteren scheint das Herz im höheren Alter eine geringere ischämische Toleranz aufzuweisen (Tani et al. 1997). Im Tierversuch an Mäusen konnte der kardioprotektive Effekt einer ischämischen Präkonditionierung nicht an alten, sondern nur an jungen Mäusen gezeigt werden (Boengler et al. 2007). Der Grund hierfür könnte auf molekularbiologischer Ebene liegen. Wichtige Mediatoren der durch RIPC induzierten protektiven Signalkaskade werden im erhöhten Zellalter vermindert exprimiert, oder verlieren sogar ihre Funktionalität. So belegten Studien eine verminderte Wirkung von Adenosin und der wichtigen Signaltransduktion über die Proteinkinase C im gealterten Gewebe (Schulman et al. 2001; Tani et al. 2001). Nicht desto trotz liessen sich bei den RIPC-Patienten geringfügig verminderte Troponin T- Spiegel nach 12h und 24h nachweisen. Die CK-MB- Spiegel verhielten sich analog. Es ist möglich, dass jüngere Patienten auf den RIPC-Stimulus stärker reagiert hätten und die positiven Studienergebnisse von Li und Venugopal bestätigt hätten. Diese untersuchten nämlich RIPC-Patienten, die im Median beinahe 25 Jahre (Li et al. 2010), bzw. knapp 10 Jahre (Venugopal et al. 2009) jünger waren. Diese Hypothese wird durch unsere Subgruppenanalyse, der Troponin- Freisetzung bei Patienten im unterschiedlichen Lebensalter, bekräftigt. Patienten unter 60 Jahre zeigten im Median niedrigere Troponin- Konzentrationen im Vergleich zu Patienten über 70 Jahre auf (Abbildung 25).

Es ist ausserdem denkbar, dass die durchgeführte RIPC- Intervention durch die Verwendung bestimmter Medikamente beeinträchtigt wurde. Es ist bekannt, dass einige volatile Anästhetika einen kardioprotektiven Effekt aufweisen. Dennoch wurden diese Substanzen in anderen Studien verwendet (Lomivorotov et al. 2012; Rahman et al. 2010). Aus diesem Grund bekamen alle unsere Patienten das Hypnotikum Propofol als Bestandteil der TIVA verabreicht. Es gibt aber auch bei diesem Medikament Hinweise, dass es ebenfalls zu einer Kardioprotektion beitragen kann. Die genauen Schutzmechanismen sind hierzu noch nicht

erforscht. Bewiesenermaßen trägt es zu einer reduzierten myokardialen Schädigung bei (Kokita et al. 1998). Dies geschieht durch molekulare Vorgänge, die denen der RIPC ähneln. So kommt es nach Propofol-Gabe, ebenso wie nach RIPC, zu einer Stimulation der myokardialen eNOS-Aktivität und der nachfolgend gesteigerten NO-Synthese (González-Correa et al. 2008). Eine erhöhte Verfügbarkeit an NO führt zu einer Aktivierung adaptiver Zellmechanismen, die eine erhöhte Toleranz gegenüber Ischämie-/Reperfusionsschäden aufweisen (Takano et al. 1998). Weiter fungiert Propofol als Radikalfänger, das heißt es reduziert eine zelluläre Calciumüberladung und kann auf diese Weise den koronaren Blutfluss steigern (McDermott et al. 2007; Kevin et al. 2005). Es wäre möglich, dass das gegebene Propofol bei beiden Studiengruppen eine protektive myokardiale Wirkung entfaltet haben könnte. Die Freisetzung kardialer Biomarker wäre somit durch eine medikamenteninduzierte Protektion verschleiert.

Zu berücksichtigen ist, dass die vorliegende Studie an einem Zentrum für Herzchirurgie durchgeführt wurde. In diesem spezialisierten Zentrum liegen hohe klinische Standards vor. So wird die Rate möglicher Komplikationen durch ein eingespieltes Team von Kardiochirurgen, Anästhesisten und Kardiotechnikern gering gehalten. Bei dieser sehr guten Therapie könnte eine weitere Reduktion myokardialer Schädigungen durch ischämische Fern-Präkonditionierung nur schwierig zu erreichen sein.

Erschwerend kommt bei der Auswertung hinzu, dass die gemessenen Spiegel der Troponin T-Konzentration eher mit der Dauer der HLM- bzw. Aortenklemmzeit korrelieren (Abbildung 3; Abbildung 4), als mit der ischämischen Fern-Präkonditionierung. Das untersuchte Gesamtkollektiv umfasste eine große Anzahl verschiedener chirurgischer Eingriffe mit weit gestreuten HLM- bzw. Aortenklemmzeiten. Folgend kam es zu stark variierenden Troponin T-Konzentrationen.

Vor diesem Hintergrund haben wir die Enzymfreisetzung in Subgruppenanalysen zusätzlich nach verschiedenen operativen Eingriffen differenziert. Mit fast 60% war die aortokoronare Bypass-Versorgung der häufigste Eingriff, gefolgt von Kombinationseingriffen (ca. 20%) und Aortenklappenersatz (13%).

Das Ergebnis der ACVB-Patienten in der vorliegenden Studie ähnelte dem von Lomivorotov und Kollegen. Die RIPC führte zu keiner signifikant reduzierten myokardialen Schädigung. Gegebenenfalls könnte der Benefit bei high-risk Patienten größer sein (Lomivorotov et al. 2012). Im Jahre 2010 konnten Li und Kollegen bei Patienten mit einem Aorten-Klappenersatz

eine deutlich geringere Troponin T- Freisetzung durch eine RIPC-Intervention nachweisen (Li et al. 2010). In unserer Arbeit bestätigte sich dieses Ergebnis nicht. Folgende zwei Gründe könnten eine Erklärung sein: Einerseits untersuchten wir, im Gegensatz zu Li und Kollegen, Patienten im weitaus fortgeschrittenen Alter. Die Ansprechbarkeit einer RIPC scheint aber im Alter abzunehmen (Fenton et. al. 2000). Außerdem untersuchten wir Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellage, während diese Erkrankung bei Li und Kollegen als Ausschlusskriterium galt. Es gibt Hinweise darauf, dass eine gestörte Stoffwechsellage die ischämische Fern-Präkonditionierung negativ beeinflussen kann (Ferdinandy et al. 2003; Kocic et al. 1999; Ueda et al. 1999; Giricz et al. 2006).

Bisher liegen keine Studien vor, welche die Auswirkungen einer RIPC-Intervention bei komplexen kardiochirurgischen Eingriffen untersucht haben. Diese meist langwierigen kombinierten Eingriffe führten innerhalb der Patientengruppen zu unterschiedlich langen HLM-Zeiten und unterschiedlich invasiven chirurgischen Prozeduren, welche wiederum Einfluß auf die Troponin T- Freisetzung hatten. Außerdem verlangten verschiedene Eingriffe auch differierende hypotherme Verhältnisse. Die Messung der freigesetzten Biomarker erfolgte somit bei ungleichen intraoperativen Verhältnissen. Zukünftige Studien sollten bei komplexen kardialen Eingriffen versuchen, einheitlichere Rahmenbedingungen zu schaffen. Eine mögliche RIPC-vermittelte Organprotektion ließe sich unter diesen Voraussetzungen genauer interpretieren.

Neben den verschiedenen Subgruppenanalysen der operativen Eingriffe wurden die RIPC-vermittelten Auswirkungen bei Patienten mit diversen Vorerkrankungen verglichen. Hierbei wurden Vorerkrankungen gewählt, die zu einem erhöhten kardialen Risiko beitragen können.

Diabetes Mellitus selbst ist ein Risikofaktor, der zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität beiträgt (Donahoe et al.2007; Boudina et al. 2007). Zusätzlich weisen Diabetiker eine erhöhte Prävalenz weiterer kardialer Risikofaktoren wie Hypertonie oder Hypercholesterinämie auf (Zuanetti et al. 1993). Studien an Tiermodellen geben Hinweise auf eine Wirkungslosigkeit der ischämischen Präkonditionierung an diabetischen Herzen (Tosaki et al. 1996), beziehungsweise eine zunehmende Wirkungslosigkeit bei länger bestehender Erkrankung (Shi-Ting et al. 2010). Gesichert ist, dass eine diabetische Stoffwechsellage wichtige RIPC-vermittelte Signalkaskaden negativ beeinflussen kann. Zum Beispiel wird der intrazelluläre PI3K/Akt-Signalweg gestört (Tsang et al. 2005), dadurch kann es zur Downregulation RIPC-vermittelnder Proteine kommen (Boengler et al. 2008).

Desweiteren werden proapoptotische Proteine aktiviert, welche zu oxidativem Zellstress und Remodeling führen können (Wang et al. 2009). Neueren Studien zu Folge scheint Diabetes mellitus aber nur in seiner chronifizierten Form eine mögliche Kardioprotektion abzuschwächen. Besteht der Diabetes Mellitus dagegen erst kurzzeitig, so kann er sich sogar positiv auf eine RIPC auswirken (Shi-Ting et al. 2010). Sivaraman und Kollegen vermuten, dass bei herzchirurgischen Patienten mit Diabetes Mellitus stärkere Ischämie-/Reperfusionstimuli benötigt werden um eine Kardioprotektion zu erzielen (Sivaraman et al. 2010).

Patienten der vorliegenden Studie scheinen trotz diabetischer Vorerkrankung von der RIPC profitiert zu haben. Auch wenn keine signifikant niedrigeren kardialen Enzymspiegel zu messen waren, so lagen die postoperativen Troponin T und CK-MB- Konzentrationen dennoch zu jedem Zeitpunkt unter der Kontrollgruppe. Auffällig war aber auch, dass die RIPC-Patienten mit Diabetes Mellitus in dieser Studie bessere Ergebnisse erzielten, als nicht erkrankte RIPC-Patienten. Erklären lässt sich diese Tatsache, dass nur 20 RIPC-Patienten mit dieser Vorerkrankung untersucht wurden. Möglicherweise führten kürzere HLM- bzw. Aortenklammzeiten in dieser kleinen Gruppe zu geringeren Troponin T- Freisetzungen.

Neben einer diabetischen Stoffwechsellage zählen unter anderem auch ein arterieller Hypertonus und die Hypercholesterinämie zu den kardialen Risikofaktoren. Der Hypertonus ist eine der häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren, welche eine koronare Herzerkrankung begünstigen (Levy et al. 1988). Bei über 80 Prozent der hier untersuchten Patienten war mindestens einer der genannten Risikofaktoren bekannt. In experimentellen Untersuchungen zeigte eine ischämische Präkonditionierung hypertropher Herzen eine signifikant niedrigere Infarktausbreitung gegenüber normotensiven Herzen (Speechly-Dick et al. 1994). In einer weiteren Studie lieferte die Präkonditionierung hypertensiver Ratten ähnliche Ergebnisse (Randall et al. 1997). Die klinischen Studienergebnisse von Takeuchi und Kollegen weisen aber auf einen gegenteiligen Effekt hin. Bei Hochdruckpatienten konnte sich der Präkonditionierungsstimulus einer Angina Pectoris nicht mehr protektiv auswirken (Takeuchi et al. 2002).

Unsere RIPC-Patienten wiesen besonders nach 12h und 24h eine verminderte Freisetzung kardialer Enzyme auf. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass viele Patienten unter der Therapie von β -Blockern standen. Dieses Medikament kann zwar einerseits die zelluläre Ischämietoleranz erhöhen (Mallet et al. 2006), andererseits greift es aber auch negativ in die

Signalwege der ischämischen Präkonditionierung ein (Lange et al. 2009). Welchen Stellenwert die Blockade β -adrenerger Rezeptoren bei ischämischer Fern-Präkonditionierung einnimmt ist noch nicht genügend geklärt.

In der Literatur sind am Tiermodell Blockaden von RIPC-Signalkaskaden durch eine hypercholesterinämische Stoffwechsellage beschrieben (Ferdinandy et al. 2003; Kocic et al. 1999; Ueda et al. 1999; Giricz et al. 2006). Der Einfluss einer Hypercholesterinämie auf eine RIPC-Intervention wurde bisher nur in wenigen klinischen Studien untersucht. Ungi und Kollegen präkonditionierten bei hypercholesterinämischen Patienten das Herz direkt durch einen Ballonkatheter. Das Ausmaß myokardialer Ischämien wurde in dieser Studie durch die Höhe und den zeitlichen Beginn von ST- Streckenveränderungen im EKG interpretiert. Diese ischämische Präkonditionierung fand bei Patienten mit koronarer 1-Gefäßerkrankung statt. Zum einen breiteten sich ischämische Myokardareale bei hypercholesterinämischen Patienten schneller aus, zum anderen fand die Erholung der selbigen erst verzögert statt (Ungi et al. 2005). Unsere Studie wendete zwar das Verfahren der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei Patienten mit einer höheren Morbidität bei weitaus invasiveren Eingriffen an, trotzdem bekräftigt auch unser Ergebnis, dass eine Hypercholesterinämie die RIPC abschwächen kann.

Die Messungen kardialer Enzyme führte bei RIPC-Patienten dieser Subgruppe zu keinen signifikant niedrigeren Troponin T- und CK-MB- Spiegel. Molekularbiologische Prozesse können hier eine Erklärung bieten, da in experimentellen Tierstudien eine ganze Reihe von Signalwegen detektiert wurde, die von einer Dyslipidämie beeinträchtigt werden können. So kommt es zum Beispiel zu einer Minderung der myokardialen NO-Synthase und einer erhöhten Konzentration von reaktiven Sauerstoffradikalen (Ferdinandy et al. 1997). Zusätzlich lagert sich Cholesterin in den mitochondrialen Membranen ein (Vigh et al. 1998) und könnte dadurch die Öffnung der für eine RIPC wichtigen K(ATP)-Kanälen beeinträchtigen.

Es ist aber auch zu berücksichtigen, dass eine dyslipidämische Stoffwechselerkrankung meist mit weiteren Komorbiditäten assoziiert ist. Zu nennen sind hier Diabetes Mellitus und ein arterieller Hypertonus. Deren potentiell negativer Einfluss auf die ischämische Fern-Präkonditionierung wurde bereits erläutert.

4.3 Beurteilung der Nierenretentionsparameter

Sowohl tierexperimentelle Studien (Cochane et al. 1999; Wever et al. 2011) als auch klinische Untersuchungen konnten renale Ischämie-/Reperfusionsschäden durch RIPC reduzieren. Die Senkung des absoluten Risikos, postoperativ ein Nierenversagen zu erleiden kann gesenkt werden (Zimmermann et al. 2011). Nach elektiven abdominalen Aortenaneurysmaoperationen zeigten Patienten nach einer ischämischen Fern-Präkonditionierung signifikant geringere Kreatininspiegel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Ali et al. 2007). Gleiches Ergebnis erzielte eine Studie mit nicht-diabetischen Patienten nach ACVB-Operationen (Venugopal et al. 2010).

Aktivierte Entzündungszellen bilden hierbei verstärkt humorale Faktoren, wie Zytokine (Cremer et al. 1996) und Gerinnungsfaktoren (Hornick et al. 2000). Ein weiterer Bestandteil der Entzündungsreaktion ist die endotheliale Aktivierung (Kirklin et al. 1983). Besonders dramatisch kann sich diese Entzündungskaskade auf bereits vorgeschädigte Nieren auswirken (Birnbäum et al. 1996). Unsere Studienergebnisse zeigten, ähnlich der vorausgegangenen Untersuchungen, deutlich niedrigere Retentionsparameter bei Patienten der RIPC-Gruppe. Zu jedem definierten Zeitpunkt lagen die gemessenen Parameter der Interventionsgruppe unterhalb der Kontrollgruppe. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass eine renale Protektion potentiell stattgefunden haben könnte.

Diese Hypothese stützt sich auf das vorliegende Wissen, dass die ischämische Fern-Präkonditionierung zu einer veränderten inflammatorischen Genexpression beitragen kann. Dies äußert sich in einer geminderten Bildung freier Sauerstoffradikale und einer Downregulation proapoptischer Faktoren (Konstantinov et al. 2004). Die Expression entscheidender Entzündungsregulatoren wie Interleukin-6 (Wei et al. 2006), TNF- α (Konstantinov et al. 2004) und NF- κ B (Chen et al. 2009) kann herunterreguliert werden. Diese Faktoren sind entscheidende Schlüsselfaktoren in den Prozessen renaler Ischämie-/Reperfusionsschäden (Bonventre et al. 2004).

5. Zusammenfassung

Ischämische Fern-Präkonditionierung bei herzchirurgischen Patienten: eine prospektiv randomisierte Pilotstudie

Die Herzchirurgie nimmt in der heutigen Zeit einen immer wichtigeren Stellenwert ein. Grund hierfür sind u.a. Volkskrankheiten, wie Diabetes Mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie, welche zu arteriosklerotisch veränderten Herzklappen und Herzgefäßen führen. Eine operative Versorgung dieser Veränderungen wird heute auch bei Patienten im fortgeschrittenen Alter durchgeführt. Chirurgische Eingriffe am Herzen und die damit oft verbundene extrakorporale Blutzirkulation bergen eine Reihe möglicher postoperativer Komplikationen. So kann es durch intraoperativ gelöste Plaques zu cerebralen Mikroembolien kommen. Desweiteren können u.a. neuauftretendes Vorhofflimmern oder Entzündungsreaktionen die postoperative Morbidität erhöhen. Operationsbedingte Ischämie-/Reperusionsphasen können sich negativ auf die Organfunktion auswirken.

Es werden neue Wege gesucht, um diese Risiken zu reduzieren. Einen Ansatz bietet hier die ischämische Fern-Präkonditionierung. Durch die RIPC-Intervention werden endogene Schutzmechanismen aktiviert, welche sich protektiv auf bestimmte Organsysteme, wie Herz und Niere auswirken. Unsere Studie beschäftigte sich mit der RIPC-Anwendung bei einem breiten herzchirurgischen Patientenspektrum. Untersucht wurden 180 Patienten unterschiedlichen Alters, bei verschiedenen Vorerkrankungen, sowie verschiedenen herzchirurgischen Eingriffen. Die hier durchgeführte Untersuchung versuchte sich somit nicht auf eine bestimmte Patienten-Subgruppe zu konzentrieren, sondern vielmehr das heterogene Patientenkollektiv eines großen herzchirurgischen Zentrums wiederzuspiegeln.

Die Patienten wurden randomisiert einer Intervention- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Eine RIPC wurde mithilfe einer Blutdruckmanschette am Oberarm durch abwechselnde Ischämie- und Reperusionsphasen induziert. Blutentnahmen erfolgten präoperativ, sowie postoperativ nach Intensivaufnahme, 4h, 8h, 12h, 24h und 48h. Bestimmt wurden folgende Laborparameter: Hb, Hk, Thrombozyten, Leukozyten, Glucose, cTnT, Ck-MB, Ck, CRP, Kreatinin, Harnstoff.

Neben dem Gesamtkollektiv wurden Subgruppen untersucht. Diese setzten sich aus Patienten mit bzw. ohne Vorerkrankungen wie Diabetes Mellitus, Hypertonus, oder Dyslipidämie

zusammen. Zusätzlich wurde die RIPC-Intervention nach verschiedenen operativen Eingriffen untersucht.

Nach der statistischen Auswertung konnten im Gesamtkollektiv keine Signifikanzen nach der RIPC-Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Ebenfalls konnten bei den untersuchten Subgruppenanalysen keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden.

Jedoch ist aufgefallen, dass Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen scheinbar von der RIPC profitiert haben. In der Subgruppe der Patienten mit Diabetes Mellitus waren die medianen Troponin T- und CK-MB- Spiegel zu jedem postoperativen Zeitpunkt niedriger als in der Kontrollgruppe. Ein ähnliches Ergebnis zeigten Patienten mit der Vorerkrankung Hypertonie.

Diese Resultate erlauben noch keine Aussage, ob die RIPC-Intervention sich bei bestimmten herzchirurgischen Patienten protektiv auswirkt oder nicht. Zahlreiche Faktoren, die eine RIPC-Intervention beeinflussen können, wurden in dieser Studie diskutiert. Welche Relevanz diese im Einzelnen haben ist noch nicht vollständig geklärt. Hierzu sind weitere Untersuchungen nötig. Das Ziel zukünftiger Studien sollte sein, potentielle Patientengruppen zu identifizieren, welche aus einer ischämischen Fern-Präkonditionierung Vorteile ziehen können.

6. Literaturverzeichnis

Akimitsu T, Gute DC, Korthuis RJ. (1996): Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte adhesion and emigration. *Am J Physiol*; 271(5 Pt 2):H2052-9.

Albrecht M, Zitta K, Bein B, Wennemuth G, Broch O, Renner J, Schuett T, Lauer F, Maahs D, Hummitzsch L, Cremer J, Zacharowski K, Meybohm P (2012): Remote Ischemic Preconditioning Regulates HIF-1 α Levels, Apoptosis and Inflammation in Heart Tissue of Cardiosurgical Patients. *Basic Research Cardiology*; 107:314

Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, Boyle JR, Varty K, Kharbanda RK, Dutka DP, Gaunt ME. (2007): Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*; 116(11 Suppl):I98-105

Banbury MK, Kouchoukos NT, Allen KB, Slaughter MS, Weissman NJ, Berry GJ, Horvath KA. (2003): Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: a multicentered randomized trial of 1.289 patients. *Ann Thorac Surg*; 76: 508-515

Baxter GF, Goma FM, Yellon DM. (1997): Characterisation of the infarct- limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose- dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res. Cardiol*; 92(3): 159- 67

Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. (1997): Ischemic preconditioning at a distance: Reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation*; 96: 1641–1646

Birnbaum D: Pathophysiologie der extrakorporalen Zirkulation. In: Lauterbach G, eds. *Handbuch der Kardiotechnik*. 3th ed. Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm: Gustav Fischer Verlag; 1996:163-184.

Boengler K, Konietzka I, Buechert A, Heinen Y, Garcia-Dorado D, Heusch G, Schulz R. (2007): Loss of ischemic preconditioning's cardioprotection in aged mouse hearts is associated with reduced gap junctional and mitochondrial levels of connexin 43. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 292(4):H1764-9

Boengler K, Buechert A, Heinen Y, Roeskes C, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, Schulz R. (2008): Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ Res*; 102(1):131-5

Bonventre JV, Zuk A. (2004): Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int*; 66(2):480-485.

Boudina S, Abel ED. (2007): Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*; 115(25):3213-23.

Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. (1997): Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*; 63: 277-284.

Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. (2000): Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol*; 40:1961-7.

Brown JR, Kramer RS, MacKenzie TA, Coca SG, Sint K, Parikh CR. (2012): Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. *Ann Thorac Surg*; 93(2):570-6.

Chen X, Liu X, Wan X, Wu Y, Chen Y, Cao C. (2009): Ischemic preconditioning attenuates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting activation of IKKbeta and inflammatory response. *Am J Nephrol*; 30(3):287-94

Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE. (1997): Preoperative renal risk stratification. *Circulation*; 95(4):878-84

Cochrane J, Williams BT, Banerjee A, Harken AH, Burke TJ, Cairns CB, Shapiro JJ. (1999): Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic, and morphologic injury from ischemic acute renal failure in the rat. *Ren Fail*; 21(2):135-45

Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. (1996): Systemic inflammatory response after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*; 61: 1714–1720

Das DK, Moraru II, Maulik N, Engelman RM. (1994): Gene expression during myocardial adaptation to ischemia and reperfusion. *Annals NY Acad Sci.*, 723:292 – 307

Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM.(2007): Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*; 298(7):765-75

Diwan V, Kant R, Jaggi AS, Singh N, Singh D. (2008): Signal mechanism activated by erythropoietin preconditioning and remote renal preconditioning-induced cardioprotection. *Mol Cell Biochem*; 315(1-2):195-201

Fenton RA, Dickson EW, Meyer TE, Dobson JG Jr. (2000): Aging reduces the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol*; 32(7):1371-5.

Ferdinandy P. (2003): Myocardial ischaemia/reperfusion injury and preconditioning: effects of hypercholesterolaemia/hyperlipidaemia. *Br J Pharmacol*; 138:283–285

Ferdinandy P, Szilvássy Z, Horváth LI, Csont T, Csonka C, Nagy E, Szentgyörgyi R, Nagy I, Koltai M, Dux L. (1997): Loss of pacing- induced preconditioning in rat hearts: role of nitric oxide and cholesterol-enriched diet. *J Mol Cell Cardiol*; 29:3321– 3333

Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. (1996): Myocardial protection by brief ischemia in non cardiac tissue. *Circulation*; 94: 2193 – 2200

Giricz Z, Lalu MM, Csonka C, Bencsik P, Schultz R, Ferdinandy P. (2006): Hyperlipidemia attenuates the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning: role of matrix metalloproteinase-2 inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*; 316: 154–61.

Glazier SS, O'Rourke DM, Graham DI, Welsh FA. (1994): Induction of ischemic tolerance following brief local ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*; 14(4):545-53

González-Correa JA, Cruz-Andreotti E, Arrebola MM, López-Villodres JA, Jódar M, De La Cruz JP. (2008): Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*; 376: 331-339.

Gray MO, Karliner JS, Mochly-Rosen D. (1997): A selective e-protein kinase C antagonist inhibits protection of cardiac myocytes from hypoxia-induced cell death. *J Biol Chem*; 272:30945–30951

Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F, Schiller W. (2011): Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*; 59(5):259-67

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Krian A. (2007): Cardiac surgery in Germany during 2006: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*; 55(6):343-50

Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M, Jabehdar-Maralani P, Sadeghipour H, Ebrahimi F, Dehpour AR. (2008): Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol*; 28;579 (1-3):246-52

Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, Ashley E, Vichare S, Di Salvo C, Kolvekar S, Hayward M, Keogh B, MacAllister RJ, Yellon DM. (2007): Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *The Lancet*; 18;370(9587):575-9

Hornick P, Taylor KM. (2000): Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, edited by Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; pp 303–320

Hotter G, Closa D, Prados M, Fernández-Cruz L, Prats N, Gelpí E, Roselló-Catafau J. (1996): Intestinal preconditioning is mediated by a transient increase in nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*; 222(1):27-32

Kathiresan S, Servoss SJ, Newell JB, Trani D, MacGillivray TE, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Januzzi Jr JL. (2004): Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality. *Am J Cardiol*; 94:879—81.

Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. (1992): Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*; 38. 386-393

Kevin LG, Novalija E, Stowe DF. (2005): Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesth Analg*; 101: 1275-1287

Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. (1983): Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 86(6):845-57

Kloner RA, Jennings RB. (2001): Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications; Part 2, *Circulation*; 104: 3158-3167

Kocic I, Konstanski Z, Kaminski M, Dworakowska D, Dworakowski R. (1999): Experimental hyperlipidemia prevents the protective effect of ischemic preconditioning on the contractility and responsiveness to phenylephrine of rat-isolated stunned papillary muscle. *Gen Pharmacol*; 33:213–219

Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A. (1998): Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg*; 86: 252-258.

Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, Downey GP, Liu PP, Cukerman E, Coles JG, Redington AN. (2004): The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*; 19(1):143-50

Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, Kamada T, Tada M. (1993): Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ. Res*; 72, 1293-1299

Lange M, Redel A, Lotz C, Smul TM, Blomeyer C, Frank A, Stumpner J, Roewer N, Kehl F. (2009): Desflurane-induced postconditioning is mediated by beta-adrenergic signaling: role of beta 1- and beta 2- adrenergic receptors, protein kinase A, and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Anesthesiology*; 110: 516-528.

- Larmann J, Theilmeier G. (2004): Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*; 18(3):425-38
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. (1988): Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*; 108:7-13.
- Li L, Luo W, Huang L, Zhang W, Gao Y, Jiang H, Zhang C, Long L, Chen S. (2010): Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J Surg Res*; 164(1):e21-6.
- Liem DA, Verdouw PD, Ploeg H, Kazim S, Duncker DJ. (2002): Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 283:H29-37
- Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM. (1991): Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation*; 84, 350- 356
- Lochner A, Genade S, Tromp E, Podzuweit H, Moolman JA. (1999): Ischemic preconditioning and the beta adrenergic signal transduction pathway. *Circulation*; 100: 958-966
- Lomivorotov VV, Shmyrev VA, Nepomnyaschih VA, Ponomarev DN, Knyazkova LG, Lomivorotov VN, Karaskov AM. (2012): Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; [Epub ahead of print]
- Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B. (1991): Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*; 845- 852

Mallet RT, Ryou MG, Williams AG Jr, Howard L, Downey HF. (2006): Beta1-Adrenergic receptor antagonism abrogates cardioprotective effects of intermittent hypoxia. *Basic Res Cardiol*; 101(5):436-46

Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. (2004): A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*; 291 (14):1720-1729

Matt P, Bernet F, Zerkowski HR. (2005): Herzchirurgie im fortgeschrittenen Lebensalter. *Deutsches Ärzteblatt*; 102(15):1056-1060.

McDermott BJ, McWilliams S, Smyth K, Kelso EJ, Spiers JP, Zhao Y, Bell D, Mirakhur RK. (2007): Protection of cardiomyocyte function by propofol during simulated ischemia is associated with a direct action to reduce pro-oxidant activity. *J Mol Cell Cardiol*; 42: 600-608

Meldrum DR, Cleveland JC, Moore CC, Patrick DA, Banerjee A, Harken AH. (1997): Adaptive and maladaptive mechanisms of cellular priming. *Ann Surg*; 226(5): 587-598

Mitchell H, Rosner D, Mark D, Okusa. (2006): Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*; 1: 19–32

Moen O, Hogasen K, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Venge P, Harboe M, Mollnes TE. (1997): Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin coated cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg*; 63, 105-111

Murry CE, BS, Jennings RB, Reimer KA. (1986): Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium *Circulation*; 74(5):1124-36.

Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. (2002): Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*; 121 (4):1269-1277

Norwood WI, Norwood CR. (1982): Influence of hypothermia on intracellular pH during anoxia. *Am J Physiol*; 243(1):C62-5.

Pang CY, Forrest CR. (1995): Acute pharmacologic preconditioning as a new concept and alternative approach for prevention of skeletal muscle ischemic necrosis. *Biochem Pharmacol*; 49(8):1023-34

Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. (2002): Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol*; 34(10):1317-23

Pegg TJ, Selvanayagam JB, Karamitsos TD, Arnold RJ, Francis JM, Neubauer S, Taggart DP. (2008): Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting on early and late right ventricular function. *Circulation*; 117(17), 2202-2210

Peralta C, Hotter G, Closa D, Bulbena O, Rosello-Catafau J. (1997): Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia- reperfusion: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology*; 25: 934-937

Pilcher JM, Young P, Weatherall M, Rahman I, Bonser RS, Beasley RW. (2012): A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *J R Soc Med*; 105(10):436-45

Preckel B, Schlack W. (2002): Effect of anesthetics on ischemia-reperfusion injury of the heart, 2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Edited by Vincent JL. Berlin: Springer; 165-176

Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP, Frenneaux MP, Nightingale P, Gosling P, Townsend P, Townend JN, Green D, Bonser RS. (2010): Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*; 122(11 Suppl):S53-9.

Ramlawi B, Otu H, Rudolph JL, Mieno S, Kohane IS, Can H, Libermann TA, Marcantonio ER, Bianchi C, Sellke FW. (2007): Genomic expression pathways associated with brain injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 134(4), 996-1005

Randall MD, Gardiner SM, Bennett T. (1997): Enhanced cardiac preconditioning in the isolated heart of the transgenic ((mREN-2) 27) hypertensive rat. *Cardiovasc Res*; 33:400-409.

Rizvi A, Tang XL, Qiu Y, Xuan YT, Takano H, Jadoon AK, Bolli R. (1999): Increased protein synthesis is necessary for the development of late preconditioning against myocardial stunning. *Am. J. Physiol*; 277, H874-H884

Schulman D, Latchman DS, Yellon DM. (2001): Effect of aging on the ability of preconditioning to protect rat hearts from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 281(4):H1630-6

Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. (2004): Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation*; 109(3), 345-350

Shi-Ting W, Mang-Hua X, Wen-Ting C, Feng-Hou G, Zhu-Ying G. (2010): Study on tolerance to ischemia-reperfusion injury and protection of ischemic preconditioning of type 1 diabetes rat heart. *Biomed Pharmacother*; [Epub ahead of print]

Sivaraman V, Hausenloy DJ, Wynne AM, Yellon DM. (2010): Preconditioning the diabetic human myocardium. *J Cell Mol Med*; 14(6B):1740-6

Solomon SD, Anavekar NS, Greaves S, Rouleau JL, Hennekens C, Pfeffer MA. (2004): Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*; 43(9), 1511-1514

Sorensen HR, Husum B, Waaben J, Andersen K, Andersen LI, Gefke K, Kaarsen AL, Gjedde A. (1987): Brain microvascular function during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 94, 727-732.

Speechly-Dick ME, Baxter GF, Yellon DM. (1994): Ischaemic preconditioning protects hypertrophied myocardium. *Cardiovasc Res*; 28:1025-9.

Statistisches Bundesamt, „ 2010: Herz-/Kreislaufferkrankungen verursachen 41 % aller Todesfälle“ zu finden unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell.html?nn=50808> (Stand: 21.05.2012)

Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizekis C, Greenwald J, Flisser A, Spencer FC, Galloway AC. (1995): Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg*; 60, 525-529

Takano H, Tang XL, Qiu Y, Guo Y, French BA, Bolli R. (1998): Nitric Oxide Donors Induce Late Preconditioning Against Myocardial Stunning and Infarction in Conscious Rabbits via an Antioxidant-Sensitive Mechanism *Circulation Research*; 83:73-84

Tani M, Suganuma Y, Hasegawa H, Shinmura K, Hayashi Y, Guo X, Nakamura Y. (1997): Changes in ischemic tolerance and effects of ischemic preconditioning in middle-aged rat hearts. *Circulation*; 95, 2559-66

Tani M, Honma Y, Hasegawa H, Tamaki K. (2001): Direct activation of mitochondrial K [ATP] channels mimics preconditioning but protein kinase C activation is less effective in middle-aged rat hearts. *Cardiovasc Res*; 49, 56-68.

Takeuchi T, Hasebe N, Ishii Y, Matsumi J, Uekita K, Hirasawa K, Tateda K, Ido A, Kikucchi K. (2002): Prodromal angina does not grant a favor of ischemic preconditioning in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *Circulation*; 106:II-434

Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. (2007): Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*; 116(22):2634-53.

Tosaki A, Engelman DT, Engelman RM, Das DK. (1996): The evolution of diabetic response to ischemia/reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res*; 31(4):526-36.

Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, De Luca M, Fochi O, D'Avolio S, Bignami E, Calabrò MG, Zangrillo A. (2005): Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*; 24(4):323-31

Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. (2005): Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes*; 54(8):2360-4

Tschaut R.J. (2005): *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien Zagreb, Pabst Science Publishers

Tsuchida A, Liu Y, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. (1994): alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circ Res*; 75: 576-585

Turman MA, Bates CM. (1997): Susceptibility of human proximal tubular cells to hypoxia: effect of hypoxic preconditioning and comparison to glomerular cells. *Ren Fail*; 19(1): 47-60

Ueda Y, Kitakaze M, Komamura K, Minamino T, Asanuma H, Sato H, Kuzuya T, Takeda H, Hori M. (1999): Pravastatin restored the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning blunted by hypercholesterolemia in the rabbit model of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*; 34:2120 –2125

Ungi I, Ungi T, Ruzsa Z, Nagy E, Zimmermann Z, Csont T, Ferdinandy P. (2005): Hypercholesterolemia attenuates the anti-ischemic effect of preconditioning during coronary angioplasty. *Chest*; 128(3):1623-8

Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S, Yap J, Lawrence D, Bognolo J, Yellon DM. (2009): Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*; 95(19):1567-71

Venugopal V, Laing CM, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy D. (2010): Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials. *Am J Kidney Dis*; 56(6):1043-9

Vigh L, Maresca B, Harwood JL. (1998): Does the membrane's physical state control the expression of heat shock and other genes? *Trends Biochem Sci*; 23:369–374

Wang L, Oka N, Tropak M, Callahan J, Lee J, Wilson G, Redington A, Caldarone CA. (2008): Remote ischemic preconditioning elaborates a transferable blood-borne effector that protects mitochondrial structure and function and preserves myocardial performance after neonatal cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 136:335-342

Wang Y, Feng W, Xue W, Tan Y, Hein DW, Li XK, Cai L. (2009): Inactivation of GSK-3beta by metallothionein prevents diabetes-related changes in cardiac energy metabolism, inflammation, nitrosative damage, and remodeling. *Diabetes*; 58(6):1391-402

Wei M, Kuukasjärvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. (2001): Cytokine responses in patients undergoing coronary artery bypass surgery after ischemic preconditioning., *Scand Cardiovasc J*; 35(2):142-6.

Westaby S. (1987): Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: a systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med*; 13, 89-95

Wever KE, Warlé MC, Wagener FA, van der Hoorn JW, Masereeuw R, van der Vliet JA, Rongen GA. (2011): Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine. *Nephrol Dial Transplant*; 26(10):3108-17

Wolfrum S, Nienstedt J, Heidbreder M, Schneider K, Dominiak P, Dendorfer A. (2005): Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote preconditioning. *Regul Pept*; 127:217-224

Yadav SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. (1999): Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology*; 30(5):1223-31

Yamada H, Kudoh I, Hirose Y, Toyoshima M, Abe H, Kurahasi K. (1996): Heparin-coated circuits reduce the formation of TNF alpha during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol. Scand*; 40, 311-317

Yin DP, Sankary HN, Chong AS, Ma LL, Shen J, Foster P, Williams JW. (1998): Protective effect of ischemic preconditioning on liver preservation- reperfusion injury in rats. *Transpl*; 66(2):152-7

Yang XM, Baxter GF, Heads RJ, Yellon DM, Downey JM, Cohen MV. (1996): Infarct limitation of the second window of protection in a conscious rabbit model. *Cardiovasc Res*; 31:777 -83

Zapletal C, Maksan SM, Lehmann T, Guenther L, Fallsehr C, Mehrabi A, Weiss G, Golling M, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. (1999): Ischemic preconditioning improves liver microcirculation after ischemia/reperfusion. *Transplant. Proc*; 31(8): 3260-3262

Zhou W, Zeng D, Chen R, Liu J, Yang G, Liu P, Zhou X. (2010): Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants., *Pediatr Cardiol*; 31(1):22-9

Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempananjappa TJ, Lucas FL, Kramer RS. (2011): Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int*; 80(8):861-7

Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. (1993):Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*; 22(7):1788-94.

7. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Zeitpunkte und Parameter der Blutproben

Tabelle 2: Demographische Daten

Tabelle 3: Präoperative Daten

Tabelle 4: Vormedikation

Tabelle 5: Vorerkrankungen

Tabelle 6: OP-Eingriffe

Tabelle 7: Intraoperative Daten

Tabelle 8: Daten Intensivstation und Krankenhaus

Tabelle 9: Vergleich der AUC von Troponin T

Abbildung 1: Screening und Einschluss der Patienten

Abbildung 2: Zeitintervalle und Manschettendruck in der Interventionsgruppe (ischämische Fern-Präkonditionierung)

Abbildung 3: Korrelationsanalyse der maximalen Troponin T- Freisetzung zu der Bypasszeit

Abbildung 4: Korrelationsanalyse der maximalen Troponin T- Freisetzung zu der Aortenklemmzeit

Abbildung 5: Präoperativer und postoperativer Troponin T- Spiegel

Abbildung 6: Präoperativer und postoperativer CK-Spiegel

Abbildung 7: Präoperativer und postoperativer CK-MB-Spiegel

Abbildung 8: Präoperativer und postoperativer Kreatinin-Spiegel

Abbildung 9: Präoperativer und postoperativer Harnstoff-Spiegel

Abbildung 10: Präoperative und postoperative Leukozytenanzahl

Abbildung 11: Präoperative und postoperative Thrombozytenanzahl

Abbildung 12: Präoperative und postoperative Hämoglobinkonzentration

Abbildung 13: Troponin T- Spiegel bei Patienten mit einer aortokoronaren Bypassoperation

Abbildung 14: CK-MB- Spiegel bei Patienten mit einer aortokoronarer Bypassoperation

Abbildung 15: Troponin T- Spiegel bei Patienten mit einer Aortenklappenersatz-Operation

Abbildung 16: CK-MB- Spiegel bei Patienten mit einer Aortenklappenersatz-Operation

Abbildung 17: Troponin T bei Patienten mit einem Kombinationseingriff

Abbildung 18: CK-MB bei Patienten mit einem Kombinationseingriff

Abbildung 19: Troponin T bei Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus

Abbildung 20: CK-MB bei Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus

Abbildung 21: Troponin T bei Patienten mit und ohne arteriellen Hypertonus

Abbildung 22: CK-MB bei Patienten mit und ohne arteriellen Hypertonus

Abbildung 23: Troponin T bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie

Abbildung 24: CK-MB bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie

Abbildung 25: Troponin T bei Patienten im unterschiedlichen Lebensalter

Abbildung 26: CK-MB bei Patienten im unterschiedlichen Lebensalter

8. Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortocoronarer-Venenbypass
AKE	Aortenklappenersatz
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase (gesamt)
CK-MB	Creatinkinase (Herzmuskel)
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EuroSCORE	European System for cardiac operative Risk Evaluation
FFP	Fresh Frozen Plasma
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ITS	Intensivstation
KH	Krankenhaus
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RIPC	Remote ischaemic preconditioning (ischämische Fern-Präkonditionierung)
SIRS	Systemic inflammatory response systeme
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TnT	Troponin T
TK	Thrombozytenkonzentrat

9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm für seine ausgezeichnete Betreuung. Er unterstützte mich in den letzten Jahren in jeglichen Fragen mit hohem Engagement. Außerdem brachte er mir mit großem Interesse schon während der Vollendung dieser Arbeit anästhesiologische Grundlagen bei. Bedanken möchte ich mich auch dafür, dass er es mir außerhalb dieser Studie ermöglichte, viele klinische Einblicke zu bekommen.

Dank gilt ebenfalls Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Renner für seine Geduld und sein Engagement, mir für jegliche klinischen Fragen zur Seite zu stehen. Ebenso tatkräftig unterstützte mich Priv.-Doz. Dr. Martin Albrecht und sein Team des Forschungslabors der Anästhesiologie.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, Direktor der Klinik für Herz-, und Gefäßchirurgie, allen unterstützenden Herzchirurgen, sowie dem Personal der Stationen A1, A4, A5 und A6 für eine reibungslose und komplikationlose Zusammenarbeit danken.

Ein herzliches Dankeschön auch an das Doktorandenteam: Moritz Jonigkeit, Isabell Möllers, Daniela Maahs, Sonja Schröder und Torben Schütt. Es herrschte stets eine große Hilfsbereitschaft untereinander und trotz arbeitsreicher Tage bewahrten sie immer eine angenehme Arbeitsatmosphäre, die mir noch lange gut in Erinnerung bleiben wird.

Meinen lieben Eltern Rolf und Beate, sowie meinem Bruder Patrick (CB) und niemals zu vergessen meiner viel zu früh verstorbenen Schwester Frances, möchte ich besonders danken. Ihr habt mich nicht nur in allen Lebenslagen unterstützt, sondern immer ein offenes Ohr gehabt. Eure Ratschläge waren und sind immer sehr wertvoll für mich. Ohne Euch wäre weder das Studium noch diese Arbeit möglich gewesen. DANKE!

Zuletzt möchte ich ein großes Dankeschön allen Patienten aussprechen, die trotz ihres bevorstehenden Eingriffes, sich bereit erklärten, diese Studie zu unterstützen. Ohne deren selbstlosen und freiwilligen Beitrag wären vorliegende Forschungsergebnisse nicht möglich gewesen.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "*Ischämische Fern-Präkonditionierung bei herzchirurgischen Patienten: Eine prospektiv randomisierte Pilotstudie*" in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. *Patrick Meybohm* ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

11. Projektbezogene Publikationen

Zitta K, Meybohm P, **Lauer F**, Peters S, Bein B, Albrecht M (2011) Serum from cardiac surgery patients undergoing remote ischemic preconditioning mediates cytoprotective effects in-vitro: Investigations employing a CaCo-2 cell hypoxia model. Euroanaesthesia 2011; A-350-0009-00129

Albrecht M, Zitta K, Bein B, Wennemuth G, Broch O, Renner J, Schuett T, **Lauer F**, Maahs D, Hummitzsch L, Cremer J, Zacharowski K, Meybohm P (2012) Remote Ischemic Preconditioning Regulates HIF-1 α Levels, Apoptosis and Inflammation in Heart Tissue of Cardiosurgical Patients. Basic Research Cardiology 2012; 107:314

12. Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Fabian Lauer
Geburtsort: Schweinfurt
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung:

1992-1995 Grundschole in Aura
1996-2006 Jack- Steinberger-Gymnasium in Bad Kissingen

Zivildienst:

1.9.2006 - 31.5.2007 Rettungsdiensthefeler bei Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuzes

Studium der Humanmedizin:

2007-2009 Vorklinik und Physikum an der universitas quinqueecclesiensis Pécs (Ungarn)
2009 Fortsetzung des klinischen Studiums an der Universität des Saarlandes (Homburg)
seit 2010 Fortsetzung des Studiums an der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel und Mitwirkung an der Pilotstudie: Ischämische Fern-Präkonditionierung bei herzchirurgischen Patienten
2011 Ko-Autor in der Publikation: Serum from cardiac surgery patients undergoing remote ischemic preconditioning mediates cytoprotective effects in-vitro: Investigations employing a CaCo-2 cell hypoxia model. Euroanaesthesia 2011; A-350-0009-00129
2012 Ko-Autor in der Publikation: Remote Ischemic Preconditioning Regulates HIF-1 α Levels, Apoptosis and Inflammation in Heart Tissue of Cardiosurgical Patients. Basic Research Cardiology 2012; 107:314