

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

**EINFLUSS DER ISCHÄMISCHEN FERN- (REMOTE)
PRÄKONDITIONIERUNG AUF DIE INTRAOPERATIVE
MYOKARDIALE FUNKTION ANHAND DER
TRANSÖSOPHAGEALEN ECHOKARDIOGRAPHIE BEI
HERZCHIRURGISCHEN PATIENTEN – EINE
PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE, DOPPELBLINDE
KLINISCHE STUDIE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
CORINA MANUELA MEßMER
aus Dachau

Kiel 2014

(Rückseite des Titelblattes)

Dekan:

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Jan Schöttler

Tag der mündlichen Prüfung: 03.09.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 21.10.2014

Gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Relevanz.....	1
1.2 Transösophageale Echokardiographie zur Beurteilung der myokardialen Funktion.....	2
1.2.1 Systolische Dysfunktion.....	2
1.2.2 Diastolische Dysfunktion.....	4
1.3 Ischämische Fernpräkonditionierung.....	6
1.4 Fragestellung.....	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign.....	11
2.2 Studienpopulation.....	11
2.3 Studienablauf.....	13
2.4 Narkose und intraoperative Medikamente.....	15
2.5 Ischämische Fernpräkonditionierung.....	16
2.6 Transösophageale Echokardiographie.....	17
2.6.1 Systolische Funktion.....	18
2.6.2 Diastolische Funktion.....	19
2.7 Herz-Lungen-Maschine.....	24
2.8 Postoperative Visiten.....	24
2.9 Statistische Methodik.....	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Allgemeine Daten.....	26
3.2 Transösophageale Echokardiographie.....	29
3.3 Katecholaminverbrauch.....	32
3.4 Troponinverlauf postoperativ.....	33
4 Diskussion	34
4.1 Gesamtbeurteilung.....	34
4.2 Beurteilung einzelner Aspekte.....	34
4.2.1 Transösophageale Echokardiographie.....	34
4.2.1.1 Systolische Funktion.....	35
4.2.1.2 Diastolische Funktion.....	38
4.2.2 Katecholaminverbrauch.....	41
4.2.3 Troponinverlauf.....	42

4.3 Allgemeine Bewertung.....	43
4.4 Ausblick	45
5 Zusammenfassung.....	46
6 Literaturverzeichnis.....	48
7 Abbildungsverzeichnis	56
8 Tabellenverzeichnis.....	56
9 Abkürzungsverzeichnis.....	57
10 Danksagung.....	59
11 Eidesstattliche Erklärung.....	60
12 Projektbezogene Publikation	61
13 Lebenslauf.....	62

1 Einleitung

1.1 Relevanz

Im Laufe des letzten Jahrhunderts haben sich kardiovaskuläre Erkrankungen zur Haupttodesursache entwickelt. Auch in Deutschland stellen sie mit 40% die häufigste Todesursache und eine der Hauptursachen für Morbidität bei Erwachsenen dar. Dabei stehen die chronische ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz an oberster Stelle (Statistisches Bundesamt, 2012).

Demgegenüber verbesserte und modernisierte sich die medizinische Versorgung stetig und die kardiochirurgischen Möglichkeiten wuchsen beachtlich. Folglich hat sich die Herzchirurgie im letzten Jahrhundert enorm weiterentwickelt und so wurden 1980 anfänglich fast 10.000 Herzoperationen, 1990 schon über 38.000 und 2010 über 84.000 Herzoperationen im Jahr mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (Bruckenberg, 2011). Der Großteil davon wird immer noch von koronaren Bypassoperationen angeführt, gefolgt von Herzklappenoperationen.

Der Anteil der Bevölkerung über 65 Jahre ist in Deutschland mit 18,3% extrem groß und auch die Lebenserwartung mit 77 Jahren für Männer und 83 Jahren für Frauen ist sehr hoch (Statistisches Bundesamt, 2010). Zur gleichen Zeit steigt die Lebenserwartung weiter, sodass der Anteil der älteren Bevölkerung weiter wächst. Mit zunehmendem Alter steigt jedoch auch die Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse stark an. Entsprechend sind 74% der herzchirurgischen Patienten über 60 Jahre alt. Das Auftreten und die Manifestation der koronaren Herzkrankheit bei Frauen ist um 10 Jahre und das Auftreten eines Myokardinfarktes um 20 Jahre verzögert. Entsprechend entfallen 68% der Herzoperationen mit HLM auf Männer und nur 32% auf Frauen (Bruckenberg, 2011).

Insgesamt ist in den letzten 10 Jahren die Sterbeziffer der ischämischen Herzkrankheiten, sowie des akuten Myokardinfarktes deutlich zurückgegangen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2012). Dennoch können in Zukunft die Zunahme der Lebenserwartung bei gleichzeitig zunehmenden Risikofaktoren durch Veränderungen der Lebensgewohnheiten, insbesondere fehlende körperliche Betätigung, Zunahme von Adipositas, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen, zu erheblichen Herausforderungen in der Kardiologie und Kardiochirurgie führen.

1.2 Transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Beurteilung der myokardialen Funktion

Die Echokardiographie ist ein Sammelbegriff für diagnostische kardiale Methoden auf der Grundlage reflektierenden Ultraschalls. Die transösophageale Echokardiographie zeigt sich als ein semi-invasives bildgebendes Verfahren, bei dem eine multiplane und um 180° rotierbare Ultraschallsonde durch den Ösophagus bis in den Magen eingeführt wird, um angrenzende Herzstrukturen exakt beurteilen zu können.

Dabei reicht das Spektrum der Diagnostik von komplexen Vitien bis hin zu funktionellen Auswirkungen und zur Risikoabschätzung der koronaren Herzkrankheit. Durch die unmittelbare angrenzende strukturelle Nähe können hohe Schallkopffrequenzen bis zu 7 MHz eingesetzt werden, um dadurch eine scharfe, detaillierte Auflösung und eine hervorragende Bildqualität zu erreichen. Das Verfahren der TEE beruht auf dem Impuls-Echo-Prinzip, bei dem Ultraschallwellen vom Schallkopf mit Hilfe piezoelektrischer Kristalle erzeugt werden und die reflektierenden Anteile zur Bildgebung verwendet werden.

Ein Vorteil besteht durch die fehlende Strahlenbelastung der Patienten, die schnelle Verfügbarkeit, die beliebige Wiederholbarkeit und die Kostengünstigkeit. So hat sich die TEE schon seit Anfang 1980 im Operationssaal als intraoperatives Monitoring von thorakal schlecht beschallbaren und hämodynamisch instabilen Patienten, wie es intraoperativ bei herzchirurgischen Eingriffen oft der Fall ist, etabliert. Kardiale Morphologie und Funktion können mit einer relativ hohen Sensitivität eingeschätzt werden (H. Lethen, 2011).

1.2.1 Systolische Dysfunktion

Die Beurteilung der globalen linksventrikulären Funktion ist eine der entscheidendsten Fragen in der Echokardiographie und wird gerade oft in der Herzchirurgie als Verlaufs- und Therapiekontrolle der linksventrikulären Funktion während und nach chirurgischen Eingriffen verwendet. Die Fähigkeit des Herzens, ein ausreichendes Herzzeitvolumen aufzubringen, kann als globale Pumpfunktion angesehen werden. Hierzu muss ein hinreichendes Schlagvolumen als Differenz von enddiastolischem und endsystolischem Volumen ausgeworfen werden. Als klassischer Parameter der „systolischen Pumpfunktion“ kann die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrachtet werden. Diese wird durch das Messen des enddiastolischen (LVEDV) und des endsystolischen Volumens des linken Ventrikels (LVESV) bestimmt (F. Flachskampf, 2011). Die Ejektionsfraktion ist auch in Hinblick auf prognostische Aspekte der wichtigste Funktionsparameter. Eine eingeschränkte Ejektions-

fraktion ist mit einem stark erhöhten kardialen Risiko (z.B. Tod durch maligne Rhythmusstörungen) verbunden (M. Kunert, 2006).

Zur Bestimmung der linksventrikulären Volumina sind unterschiedliche Vorgehensweisen möglich. Die Fachgesellschaften empfehlen allerdings die Berechnung anhand der Scheibchensummationsmethode („modifiziert nach Simpson“), welche auch noch bei unregelmäßig geformtem Ventrikel am genauesten sei. Nach diesem Verfahren werden biplan im Vier- und Zweikammerblick die enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelkonturen bestmöglich umrandet. Die weitere Berechnung, die vom Echogerät übernommen wird, beruht auf der Summation von ca. 20 dünnen Scheibchen gleicher Höhe, um so mit Hilfe von vielen Teilvolumina zum Gesamtvolumen zu kommen. Die Zahl der Scheibchen lässt sich aus der Länge des Ventrikels und der Höhe des einzelnen Scheibchens errechnen (T. Bartel, 2007).

$$\text{LVEF nach Simpson [\%]} = \frac{\text{LVEDD} - \text{LVESD}}{\text{LVEDD}} \times 100$$

[Normal > 55 %]

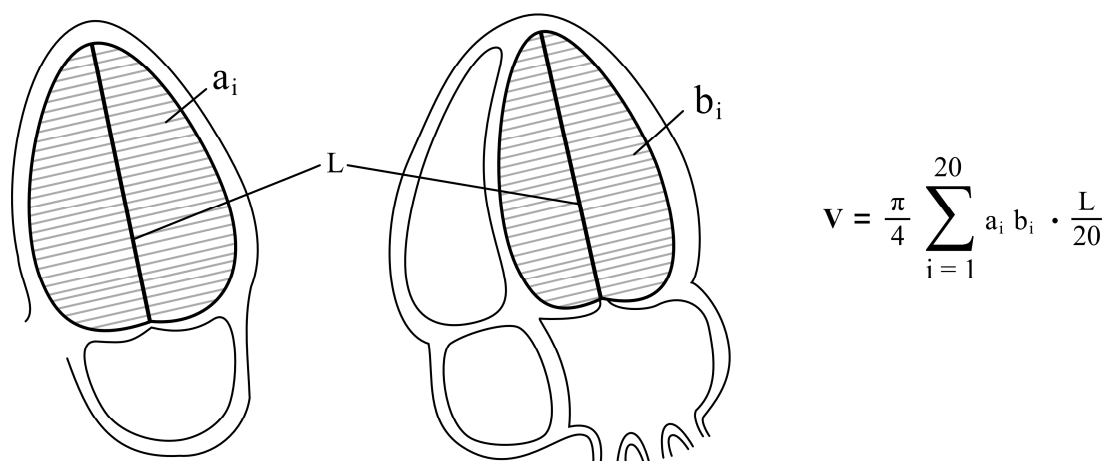


Abb. 1: Biplane Scheibchensummationsmethode (F. Flachskampf, 2012)

„Modifiziert nach Simpson“ zur Volumen- und Ejektionsfraktionsberechnung.

Die Volumenbestimmung zur Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Teichholz aus dem M-Mode ist eine ältere Methode, bei der in der kurzen Achse (SAX) der Ventrikel durchmesser erfasst wird. Zur Vereinfachung wird eine einheitliche Ventrikelgeometrie, nämlich die eines Rotationsellipsoids, angenommen. Hierbei sei die lange Achse doppelt so lang wie die kurze. Ferner wird angenommen, der Ventrikel kontrahiere sich ringsum symmetrisch. Das linksventrikuläre Volumen nach der Teichholz-Formel würde dann folgendermaßen berechnet werden (M. Kunert, 2006):

$$V = [7 / (2,4+D)] \times D^3 \quad (D = \text{LV-Diameter}).$$

Eine besonders einfache noch sehr morphologisch bestimmte Methode in der Analyse der linksventrikulären Funktion stellt die Berechnung der prozentualen systolischen zirkumferenziellen Verkürzungsfraction (Fractional shortening, FS) nach Teichholz dar. Dieser eher zur Orientierung nützliche Parameter wird im M-Mode analog der Ejektionsfraction aus dem enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Durchmesser errechnet. Dabei erfolgt die Abschätzung der globalen Funktion anhand der Durchmesserverkürzung an der Ventrikelbasis und kann nur bei fehlenden regionalen Wandbewegungsstörungen herangezogen werden. Dieser klassische lineare Funktionsparameter wird nach folgender Formel berechnet (M. Kunert, 2006):

$$\text{Fractional Shortening [\%]} = \text{LVEDD} - \text{LVESD} / \text{LVEDD}$$

[Normal: 25 – 45 %].

Eine herabgesetzte linksventrikuläre Ejektionsfraction und erhöhte systolische oder diastolische Durchmesser oder Volumina des linken Ventrikels sind Zeichen für eine verminderte Herzleistung. Die LV-Pumpfunktion lässt sich in vier Grade einteilen: normal > 55%, leicht eingeschränkt 45-54%, mittelgradig eingeschränkt 30-44% und schwer eingeschränkt < 30% (ASE, 2005). Im Normalfall dilatiert der Ventrikel kompensatorisch, wenn die Herzmuskelkraft, z.B. im Falle bei einer KHK nach einem Myokardinfarkt, bei Kardiomyopathien oder einer Myokarditis, abnimmt. Hier kann durch eine erhöhte Vorlast die Kontraktionsreserve des Ventrikels nach dem Frank-Starling Mechanismus besser ausgenutzt werden, wobei die Ejektionsfraction allerdings reduziert erscheint. Ein weiterer Grund für eine reduzierte Ejektionsfraction können Regurgitationsvitien in späterem Stadium sein. Andererseits kann eine erhöhte Ejektionsfraction, z.B. durch eine Hypertrophie, eintreten.

1.2.2 Diastolische Dysfunktion

Als diastolische Dysfunktion wird vereinfachend eine vermehrte Steifigkeit des linken Ventrikels und eine daraus hervorgehende Relaxationsstörung bezeichnet (A.C. Borges, 2005). Der Begriff der linksventrikulären diastolischen Funktion spielt eine zunehmende Rolle in der Beurteilung der diastolischen Druck-Volumen-Beziehung, die für die Füllung des linken Ventrikels erforderlich ist. Diese wird durch die aktive myokardiale Relaxation, sowie durch passive myokardiale und perikardiale Dehnbarkeit des linken Ventrikels beeinflusst. Somit hat die Myokardstruktur einen wesentlichen Einfluss auf diastolische Eigenschaften des linken Ventrikels.

Eine diastolische Dysfunktion kann demnach unabhängig von einer systolischen Pumpschwäche vorliegen, wenn erhöhte linksatriale und damit pulmonalkapilläre Drücke erforderlich sind, um den linken Ventrikel angemessen zu füllen. Klinisch beobachtet man häufig Symptome wie Belastungs- und Ruhedyspnoe, sowie Zeichen einer Lungenstauung bei normaler oder nur gering verminderter Ejektionsfraktion (F. Flachskampf 2012).

Neben der Messung der Wanddicken und Größen des linken Vorhofes oder der Aufzeichnung pulmonalvenöser Flussprofile spielen vor allem Parameter des transmitralen Einstroms eine bedeutende Rolle. Das durch PW-Doppler echokardiographisch auf Höhe der Spitzen der Mitralsegel bestimmte diastolische Flussgeschwindigkeitsprofil wird anhand des zeitlichen Verlaufs des Druckgefälles zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel gemessen. Diese wird als E/A Ratio angegeben. Dabei zeigen sich die zwei Komponenten des transmitralen Einstroms einmal als E-Welle (= early, früher Einstrom) und als spätdiastolische A-Welle (= atriale Kontraktion), wobei die E-Welle höhere maximale Geschwindigkeiten als die A-Welle hat und 75% des Einstroms ausmacht. Die frühdiaastolische E-Welle hängt dabei stark vom frühdiaastolisch sich aufbauenden atrioventrikulären Druckgefälle ab, das wiederum von der linksventrikulären Relaxation und dem Druckniveau im linken Vorhof bestimmt wird. Physiologischerweise ergibt sich eine E/A Ratio von > 1 (T. Bartel, 2007).

Dabei gilt gegenüber der Ischämie die frühdiaastolische energieabhängige Relaxation als besonders empfindlich, wobei es zu einer Verzögerung der frühdiaastolischen Einstromsgeschwindigkeit kommt. Folglich bleibt ein größeres Volumen im linken Vorhof, das dann in der spätdiaastolischen Phase mit erhöhter Geschwindigkeit in den linken Ventrikel transportiert werden muss. Dadurch vergrößert sich die A-Wellen Amplitude und es kann im Endstadium zu einer Umkehr der E/A Ratio ($E/A < 1$) kommen. Es muss beachtet werden, dass es physiologischerweise im Alter ab 65 Jahren zu einer Abnahme der Relaxationsgeschwindigkeit kommt, die E/A Ratio jedoch trotzdem nicht unter 0,8 liegen soll (T. Bartel, 2007).

Die Dezelerationszeit (DT) der frühdiaastolischen E-Welle des transmitralen Flussprofils bleibt vorerst unverändert und verkleinert sich erst bei höhergradigen diastolischen Funktionsstörungen. Der echokardiographische Normbereich befindet sich bei $DT = 150 \pm 20$ ms. Bei einer weiteren Verschlechterung der diastolischen Funktion kann es bis zu einer beginnenden Kongestion kommen, die mit einem erhöhten linksatrialen Druck einhergeht, was wiederum zur erneuten Zunahme der Einstromgeschwindigkeit führen kann (T. Bartel, 2007). In Abbildung 2 sind die unterschiedlichen Stadien der diastolischen Dysfunktion dargestellt.

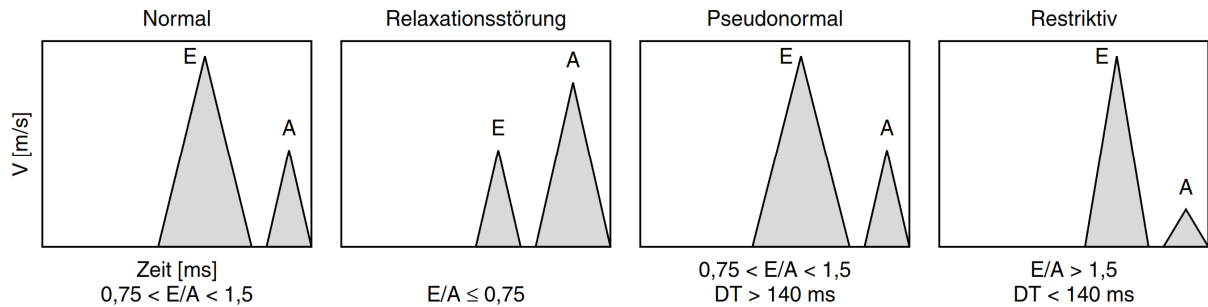


Abb. 2: Die Vier Stadien der diastolische Dysfunktion (A. C. Borges, 2005)

Echokardiographisch im PW-Doppler Mitralklappenfluss. E/A = E/A Ratio aus E (early) und A (atriale)-Welle; DT = Dezelerationszeit des frühdiastolischen Einflusses E (Zeit von E_{max} → Nulllinie).

Der Myokardiale Performance Index (MPI), nach dem Erstbeschreiber auch „Tei Index“ genannt, versucht systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels durch das Dopplersignal des transmitralen Einstroms und aortalen Ausstroms zu ermitteln und in einem einfachen Zahlenwert darzustellen. Folglich zeigt der MPI eine kombinierte Bewertung der isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationszeit im Verhältnis zur Herzzykluslänge an. Eine latente Ischämie beeinträchtigt zunächst die energieabhängige Myokardrelaxation und führt schließlich zu einer verlängerten isovolumetrischen Kontraktionszeit. Das Myokard benötigt eine längere Zeit zur Kraftentwicklung um den Druck im linken Ventrikel soweit anzuheben, dass die Aortenklappe öffnet. Der MPI spiegelt demnach die Summe dieser beiden Effekte wider. Erkrankungen des Myokards, insbesondere eine KHK, verlängern im Prinzip sowohl die isovolumetrische Kontraktions- als auch Relaxationszeit, sodass der physiologisch bei $< 0,49$ liegende Wert ansteigt. Es konnte eine diagnostische und prognostische Aussagekraft gerade bei leichten Graden der Herzinsuffizienz gezeigt werden. Darüberhinaus verfügt der MPI über einen hohen Stellenwert als Screening-Parameter bei Verdacht auf eine stenosierende koronare Herzkrankheit und erlaubt eine prognostische Aussage nach abgelaufenem Myokardinfarkt (F. Flachskampf, 2011).

1.3 Ischämische Fernpräkonditionierung

Aus Untersuchungen stellte sich heraus, dass Patienten, welche eine instabile Angina pectoris und eine damit verbundene kurze Phase der Ischämie erfuhren, einen darauf folgenden Myokardinfarkt besser und komplikationsloser überlebten, als Patienten ohne zuvor erlebte kardiale Minderperfusion (S. Solomon, 2004; I. Iglesias-Garriz, 2001). Ähnliches gilt für eine vor einem Schlaganfall durchgemachte Transiente ischämische Attacke (TIA). Patienten mit einer vor einem Schlaganfall durchlebten TIA wiesen ein kleineres cerebrales Infarktareal auf

(M. Weih, 1999). Diese Beobachtungen basieren auf der Annahme, es handle sich um einen körpereigenen Schutzmechanismus gegenüber Gewebeschäden, verursacht durch Ischämie und Reperfusion. Diese kurzen vorausgehenden subletalen Episoden von Ischämie führen zu einer Steigerung der Toleranz gegenüber nachfolgenden länger anhaltenden ischämischen Ereignissen, so dass der Begriff der ischämischen Präkonditionierung hierfür benutzt wurde (D. Hausenloy and D. Yellon, 2008). Eine klinische Anwendbarkeit der lokal induzierten Ischämie am vulnerablen Zielorgan ist jedoch limitiert, da dieser Vorgang selbst potentiell Gewebe- und Organschäden hervorrufen könnte.

Przyklenk et al. entdeckten 1993, dass kurze Ischämie- und Reperfusionsepisoden von vier Zyklen je fünf Minuten in der Zirkumflex-Koronararterie von Hunden eine Verringerung der Größe des Herzgewebeuntergangs bei anschließendem vollständigem Verschluss des Ramus interventricularis anterior mit sich brachten. Dieser intramyokardiale Schutzmechanismus wurde später auch bei anderen Organen wieder gefunden. Folglich konnte mit Induzierung von Ischämie und Reperfusion in Niere (T. McClanahan, 1993) und Dünndarm (B. Gho, 1996) kurz vor Okklusion einer Koronararterie die Infarktgröße im Herzmuskel verringert werden. Damit war der Gedanke geschaffen, dass eine Minderversorgung in einem Gefäßbett einem anderen Gefäßbett Schutz verleihen könnte. Vor allem die Minderversorgung in einem nicht vitalen Organ, wie der Skelettmuskulatur, dem Dünndarm und der Niere soll protektiv auf vitale Organe, wie das Herz, die Leber, das Gehirn und die Niere wirken. Diese Beobachtungen etablierten sich als „ischämische Fernpräkonditionierung“ (engl. RIPIC = remote ischemic preconditioning). Diese ging jedoch mit einem invasiven operativen Prozedere einher, um das zur periodischen Ischämie auserkorene Gefäß zeitweise zu unterbinden. Zur klinischen Anwendung war eine weniger invasive Methode zur Ausführung der RIPIC gefragt. Sie wurde von Birnbaum et al. 1997 eingeführt, indem er bei Kaninchen vor einem akuten Verschluss einer Koronararterie für eine kurze Zeit den Blutfluss im Musculus gastrocnemicus einschränkte und dadurch das myokardiale Infarktareal im Kaninchenherz um 65% reduzieren konnte. Der zugrundeliegende Mechanismus, weshalb eine Episode von kurzer Ischämie und Reperfusion in einem Organ einen Schutz für einen darauffolgenden Ischämie-/Reperfusionsschaden eines in der Ferne liegenden Organs darstellt, ist nicht vollständig geklärt. Dickson et al. berichteten von einem kardialen Schutz auch bei nicht präkonditionierten Kaninchen, die eine Vollbluttransfusion von präkonditionierten Kaninchen erhielten (E. Dickson, 1999). Es entstand die Annahme, die Fernpräkonditionierung erfolge mit Hilfe von im ischämischen Gefäßbett gebildeten neurohumoralen Faktoren, die über den Blutfluss während der Reperfusion in die Zirkulation

und damit zu den zu schützenden vitalen Zielorganen gelangen (L. Wang, 2008). Diese während der RIPC gebildeten endogenen Botenstoffe umfassen Bradykinin (R. Schoenmaker, 2000), Adenosin (D. Liem, 2002), Opioide (H. Patel, 2002), Calcitonin Gene Related Protein (S. Wolfrum, 2005) sowie auch Cannabinoide (A. Hajrasouliha, 2008, B. Su, 2009). Zusätzliche Hinweise auf neuronale Signalbahnen, die den präkonditionierenden Stimulus übertragen sollen, ergaben sich als Gho et al. zeigten, dass eine Reduzierung des myokardialen Schadens durch die Präkonditionierung mit Hilfe des Ganglienblockers Hexamethonium aufgehoben werden konnte (B. Gho, 1996). Dies führte weiter zu der Annahme, es handle sich um einen neuronalen Reflexbogen mit einem während der Ischämiephase afferenten Signal von dem in der Ferne liegenden Organ, welches das efferente Signal zum Zielorgan überleitet. Ferner konnten Konstantinov et al. nachweisen, dass die Fernpräkonditionierung neben endogenen zirkulierenden Botenstoffen und neuronalem Reflexbogen auch Anteile an anti-inflammatorischen Genexpressionen besitzt. Gene, welche Schlüsselproteine in der Zytokinsynthese, Leukozytenchemotaxis, Adhäsion und Migration sowie Apoptose darstellen, wurden nach 15 Minuten, sowie nach 24 Stunden supprimiert (I. Konstantinov, 2004).

Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ergaben, dass in intestinalen Zellkulturen Matrixmetalloproteinase (MMP)-2 und -9 Teil des zellulären Schutzmechanismus der Fernpräkonditionierung sein könnten. Im Vergleich zu nicht RIPC-Kontrollseren wurden bei RIPC-Seren vermindert MMP-2 and MMP-9 festgestellt, welches sich protektiv gegenüber Hypoxie induziertem intestinale Gewebeschaden auswirkt (K. Zitta, 2012).

Präklinische Studien der RIPC erwiesen sich als effektiv, kostengünstig und risikoarm, sodass diese Technik in der Herz- und Gefäßchirurgie im Rahmen von klinischen Studien zur Anwendung kam. Bei Patienten, die sich einer Herzoperation an der Herz-Lungen-Maschine unterziehen, entsteht ein vorhersehbares Auftreten von myokardialen, renalen, und neurologischen Ischämie-/Reperfusionsschäden, welche das Risiko einer myokardialen Funktionsstörung, eines neurologischen Defizits und eines akuten Nierenversagens bergen. Zudem kommt es zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion und zu oxidativem Stress, was zu weiteren Organschädigungen führen kann (DeHert SG, 2008).

Der erste erfolgreiche Einsatz der RIPC im klinischen Rahmen erfolgte durch Cheung et al. bei 17 Kindern, bei denen eine kardiale chirurgische Korrektur eines angeborenen Herzfehlers vorgenommen wurde. In der randomisierten kontrollierten Studie erhielt die RIPC Gruppe vier 5-Minuten Zyklen einer Ischämie an einer unteren Extremität mit Hilfe einer aufgepumpten Blutdruckmanschette. Gegenüber der Kontrollgruppe (n=20) wies die RIPC

Gruppe geringere Troponin I-Werte und einen niedrigeren postoperativen Verbrauch an ionotropen Medikamenten auf (M. Cheung, 2006). Dieses Ergebnis wurde in einer weiteren Studie mit 60 herzchirurgischen Kindern (n=30 Kontrollgruppe, n=30 RIPC Gruppe) bestätigt (W. Zhou, 2010).

Hausenloy et al. zeigten noch einmal den schützenden Effekt des RIPC Mechanismus anhand der Extremitätenischämie. Untersucht wurden in einer „Proof-of-principle“-Studie 57 erwachsene Patienten mit einer elektiven koronaren Bypassoperation. In der Interventionsgruppe (n=27) wurden drei Mal für 5 Minuten eine Ischämie an der rechten oberen Extremität induziert und anschließend postoperativ Troponinwerte von 6h bis 72h bestimmt, um den operationsbedingten myokardialen Zellschaden zu ermitteln. In der RIPC Gruppe kam es zu einer 43%igen Reduzierung der Troponin T Freisetzung und demnach zu einer reduzierten Gewebeschädigung während der Operation (D. Hausenloy, 2007). Hoole et al. erweiterten das Konzept der Fernpräkonditionierung in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie mit 242 Patienten, indem sie zeigten, dass RIPC vor einer elektiven perkutanen Koronarintervention mit einer erniedrigten Troponinausschüttung, geringerer thorakaler Schmerzsymptomatik und verminderter ischämietypischer elektrokardiographischer Auffälligkeit einherging (S. Hoole, 2007). Dass es bei der RIPC neben der myokardialen Protektion auch zu einer renalen Protektion kommen kann, konnten Ali et al. anhand 82 gefäßchirurgischer Patienten aufzeigen, die sich einer aortoabdominellen Aneurysmaoperation unterzogen (Z. Ali, 2007).

Rahman et al. konnten allerdings in ihren Untersuchungen nicht klar nachweisen, ob RIPC einen positiven Effekt auf Myokard-, Nieren- und Lungenfunktion aufweist. Weder konnte durch RIPC die Troponinausschüttung verringert werden, noch konnten positive protektive Effekte auf die Hämodynamik oder die Lungenfunktion aufgezeigt werden (I. Rahman, 2010).

Die Fernpräkonditionierung ist ein einfach durchzuführendes, kostengünstiges Verfahren, welches durch viele Voruntersuchungen und kleinere Studien vielversprechend erscheint. Die eindeutige klinische Bedeutsamkeit dieser Technik ist noch nicht zweifellos geklärt. Unklar ist der Einfluss von Alter, Komorbiditäten, Operationsart und Medikamenten. Potentielle Risiken sind ebenfalls nicht bekannt. Große klinische prospektive randomisierte multizentrische Studien sind erforderlich, um den klinischen Nutzen konkret aufzuzeigen und dann zu entscheiden, ob die Fernpräkonditionierung sich im klinischen Alltag zum Gewebe- und Organschutz durchsetzen kann.

1.4 Fragestellung

Das Dissertationsthema befasst sich mit der Fragestellung, ob die ischämische Fernpräkonditionierung einen Einfluss auf die intraoperative myokardiale Funktion hat. Die myokardiale Funktion wird mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie (TEE) kurz vor und nach der Operation beurteilt. Dabei wird bei Patienten in der RIPC Gruppe nach der Narkoseeinleitung am Oberarm eine Blutdruckmanschette mit vier 5-Minuten Zyklen aufgepumpt, um eine kurzzeitige wiederholte Minderperfusion der Oberarmmuskulatur zu induzieren.

Das Augenmerk liegt dabei auf elektiven herzchirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine, insbesondere auf Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation, einem Aortenklappen-, Mitralklappen- oder Aorta ascendens Ersatz oder einem Kombinations-eingriff unterziehen. Mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie soll bei 30 min vor und 30 min nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine die systolische und diastolische Pumpfunktion des Herzens beurteilt werden. Die zu belegende These der explorativen deskriptiven Analyse im Rahmen dieser Dissertation ist Bestandteil einer größer angelegten multizentrischen Studie (P. Meybohm, 2012) und besteht darin, zu untersuchen, ob die RIPC-Intervention im Vergleich zur Kontroll-Intervention zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion beiträgt sowie zu einer Reduktion des myokardialen Schadens und damit zu einer verminderten Troponin Freisetzung postoperativ führt. Des Weiteren soll untersucht werden, ob durch die Fernpräkonditionierung ein günstiger Einfluss auf den intraoperativen Katecholaminbedarf vorliegt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Dissertationsarbeit wurde als Subgruppenanalyse mit 80 herzchirurgischen Patienten am Prüfzentrum in Kiel im Rahmen einer bundesweiten mit 2070 herzchirurgischen Patienten angelegten klinischen Prüfung (RIP Heart-Studie) durchgeführt. Primäres Ziel der multizentrischen RIP Heart-Studie bestand darin, zu untersuchen, ob der RIPC-Mechanismus im Vergleich zur Kontrollgruppe einen Einfluss auf das Auftreten eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und/oder akutem Nierenversagen hat (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01067703). Die multizentrische Studie wurde im Mai 2014 vorzeitig nach Einschluss von 1400 Patienten beendet.

Die Studie war prospektiv und doppel-blind angelegt. Die Patienten unterliefen einer Randomisierung und die Intervention erfolgte durch unverblindete Pflegekräfte.

Die am Patienten durchzuführende klinische Studie mit Einteilung der Patienten in Intervention und Kontrollgruppe sowie das Aufklärungs- und Einwilligungsschreiben wurden von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geprüft und genehmigt (Aktenzeichen A165/08). Zudem verpflichteten sich alle an der Studie Beteiligten die klinische Prüfung nach den Vorgaben der nationalen Gesetze, den Anforderungen der ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6 vom Juni 1996 und der CPMP/ICH/135/95 vom September 1997 durchzuführen und die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki (Version Somerset West 1996) zu beachten.

Außerdem erfolgte ein regelmäßiges Monitoring durch das Zentrum für klinische Studien in Leipzig (ZKS Leipzig).

2.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 80 herzchirurgischen Patienten mit einem elektiven Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum in Kiel. Alle folgenden Einschlusskriterien wurden erfüllt und kein Ausschlusskriterium traf zu.

Für die Aufnahme in die klinische Studie mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein: Elektiver herzchirurgischer Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine, insbesondere koronare Bypassoperation, Aortenklappenersatz, Mitralklappenersatz oder Mitralklappen-

rekonstruktion, Aorta ascendens Ersatz oder ein Kombinationseingriff, Alter ≥ 18 Jahre und die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten/der Patientin.

Für den Einschluss in die klinische Prüfung durfte keines der folgenden Ausschlusskriterien zutreffen.

1. Ausschlusskriterien in Bezug auf den Eingriff: Off-pump Verfahren; Minimal-invasive Eingriffe über laterale Thorakotomie; Aorta descendens Ersatz; Gleichzeitige Carotis-Thrombendarteriektomie; Selektive antegrade Hirnperfusion während HLM-Stillstand; Voroperation an Herz oder Aorta.

2. Ausschlusskriterien in Bezug auf die kardiale Anamnese: Schwere linksventrikuläre Funktionsstörung ($EF \leq 30\%$ mittels Coronarangiographie und/oder Echokardiographie); Permanentes Vorhofflimmern oder intermittierendes Vorhofflimmern innerhalb der letzten 6 Monate präoperativ; Medikamentöse Einnahme von Digitalis-Präparaten, Amiodaron und/oder Antiarrhythmika Klasse I (z.B. Ajmalin, Flecainid, Propafenon, Tocainid); Implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator; Myokardinfarkt innerhalb der letzten 7 Tage präoperativ; Instabile Angina pectoris innerhalb der letzten 24 Stunden präoperativ mit bereits präoperativen Troponin T Anstieg.

3. Ausschlusskriterien in Bezug auf weitere Begleiterkrankungen: Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininwert i.S. $> 2,0$ mg/dl (> 176 $\mu\text{mol/l}$)); Schwere Leberinsuffizienz (spontan $INR > 1,8$ und/oder Bilirubin i. Serum $> 8,8$ mg/dl (> 150 $\mu\text{mol/l}$) und/oder nach ärztlicher Einschätzung); Schwere Lungenerkrankung ($SpO_2 < 85\%$ bei Raumluft und/oder $FeV1 \leq 50\%$ und/oder nach ärztlicher Einschätzung); Schwerer Alkoholabusus; Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Monate präoperativ; NIH Stroke Scale > 2 präoperativ; Schwere neurologische Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, präoperatives Delir und/oder nach ärztlicher Einschätzung); Akute Infektionen mit Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 7 Tage präoperativ; Medikamentöse Einnahme von Sulfonylharnstoffen (z.B. Glibenclamid) und Nicorandil, die innerhalb von 24 Stunden präoperativ nicht pausiert wurden, da für beide Medikamente Interaktionen mit potentiellen Konditionierungsmechanismen gezeigt wurden; Periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium IV; Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II.

4. Weitere Ausschlusskriterien: Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen innerhalb der letzten 30 Tage; Infauste Prognose aufgrund von Nebenerkrankungen (z.B. Überlebenswahrscheinlichkeit < 12 Monate).

2.3 Studienablauf

Potentielle Studienpatienten wurden ein bis zwei Tage vor der Operation auf den herzchirurgischen Stationen anhand ihrer Patientenakten sorgfältig auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft („Screening“).

In der folgenden Abbildung 3 wird ersichtlich, dass 254 Patienten, die die Einschlusskriterien, d.h. elektiven herzchirurgischen Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine und keine Ausschlusskriterien in Bezug auf den Eingriff vorwiesen, in einer Screeningliste erfasst wurden. Davon konnten jedoch nur 88 Patienten registriert werden, da bei 166 Patienten nicht-operative Ausschlusskriterien zutrafen. Aufgrund eines vorzeitigen Rückzuges der Einwilligung an der Studie, wurden nur 85 der ursprünglich 88 registrierten Patienten randomisiert. Aus organisatorischen und klinischen Gründen erhielten schließlich weitere 5 Patienten keine Intervention, sodass letztendlich jeweils 40 Patienten in der RIPC Gruppe und 40 Patienten in der Kontrollgruppe in die Datenauswertung einbezogen wurden.

Nach Zustimmung und Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie wurden den Patienten durch einen Prüfarzt mündlich und schriftlich über Wesen, Bedeutung, Ziele, Tragweite, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt. Die Patienteninformation mit der Einwilligungserklärung wurde nach angemessener Bedenkzeit in zweifacher Ausführung vom Patienten und vom Arzt unterschrieben. In der Einwilligungserklärung willigte der Patient nicht nur zur Teilnahme an der klinischen Prüfung ein, sondern genehmigte außerdem die Einsicht in seine Originalkrankenunterlagen durch den Monitor und weitere befugte Personen (Inspektoren und Auditoren).

Folglich wurden in der „Baseline“ neben Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung auch demographische Daten, Anamnese, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation erfasst. Das max. sieben Tage alte Routinelabor wurde dokumentiert, sowie sichergestellt, dass der Troponin Wert nicht erhöht war. EKG, Lungenfunktion, Herzkatheter- und Echokardiographiebefund wurden gesichtet und dokumentiert.

Nach Vergabe einer anonymen Patienten-ID wurde der Patient in einem durch das ZKS Leipzig zur Verfügung gestellten automatisierten und internetbasierten Software registriert. Die Stratifizierung geschah anhand des durch die Datenbank berechneten *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE), welcher das individuelle Operationsrisiko innerhalb von 30 Tagen nach der Operation zu versterben angibt. Am Operationstag führte eine nicht-verblindete Pflegekraft die Randomisation im System und anschließend nach der Narkoseeinleitung die entsprechende Intervention durch. Nach

Abschluss der Intervention erfolgte eine Bestätigung der Gruppenzuteilung und Dokumentation der Intervention an das ZKS Leipzig – KKS (siehe Abbildung 4).

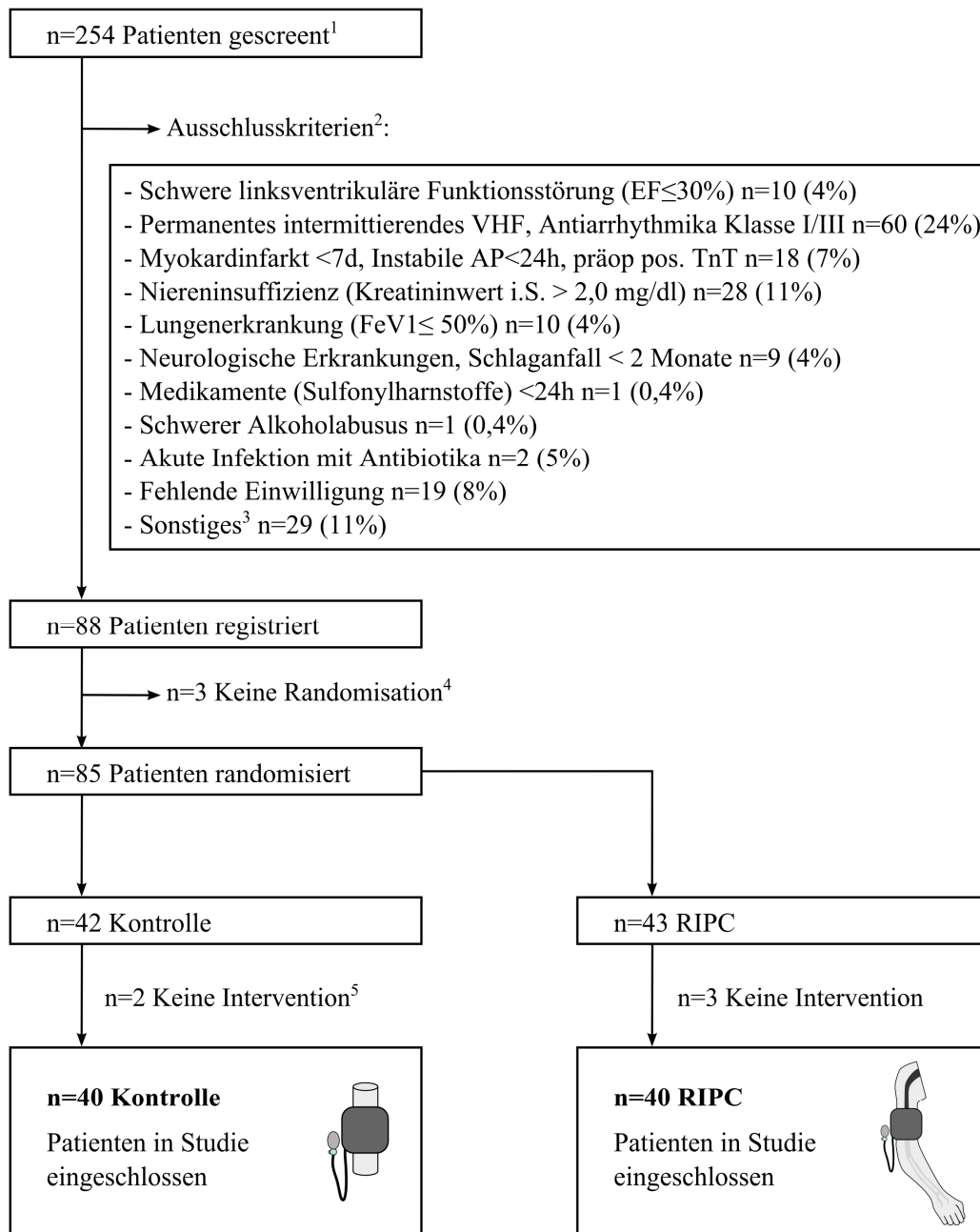


Abb. 3: Abfolge des Studieneinschlusses

¹ Nur studienrelevante Operationsverfahren berücksichtigt; ² Mehrfachnennung möglich; ³ Z.B. maligne Grunderkrankung, schlechter Allgemeinzustand, Sprach- und Verständigungsprobleme, mangelnde Compliance; ⁴ Patient zieht Einwilligung zur Teilnahme zurück; ⁵ organisatorische Ursachen; EF = Ejektionsfraktion; VHF = Vorhofflimmern; AP = Angina pectoris; TnT = Troponin T; FeV1 = Einsekundenkapazität; RIPC = ischämische Fernpräkonditionierung.

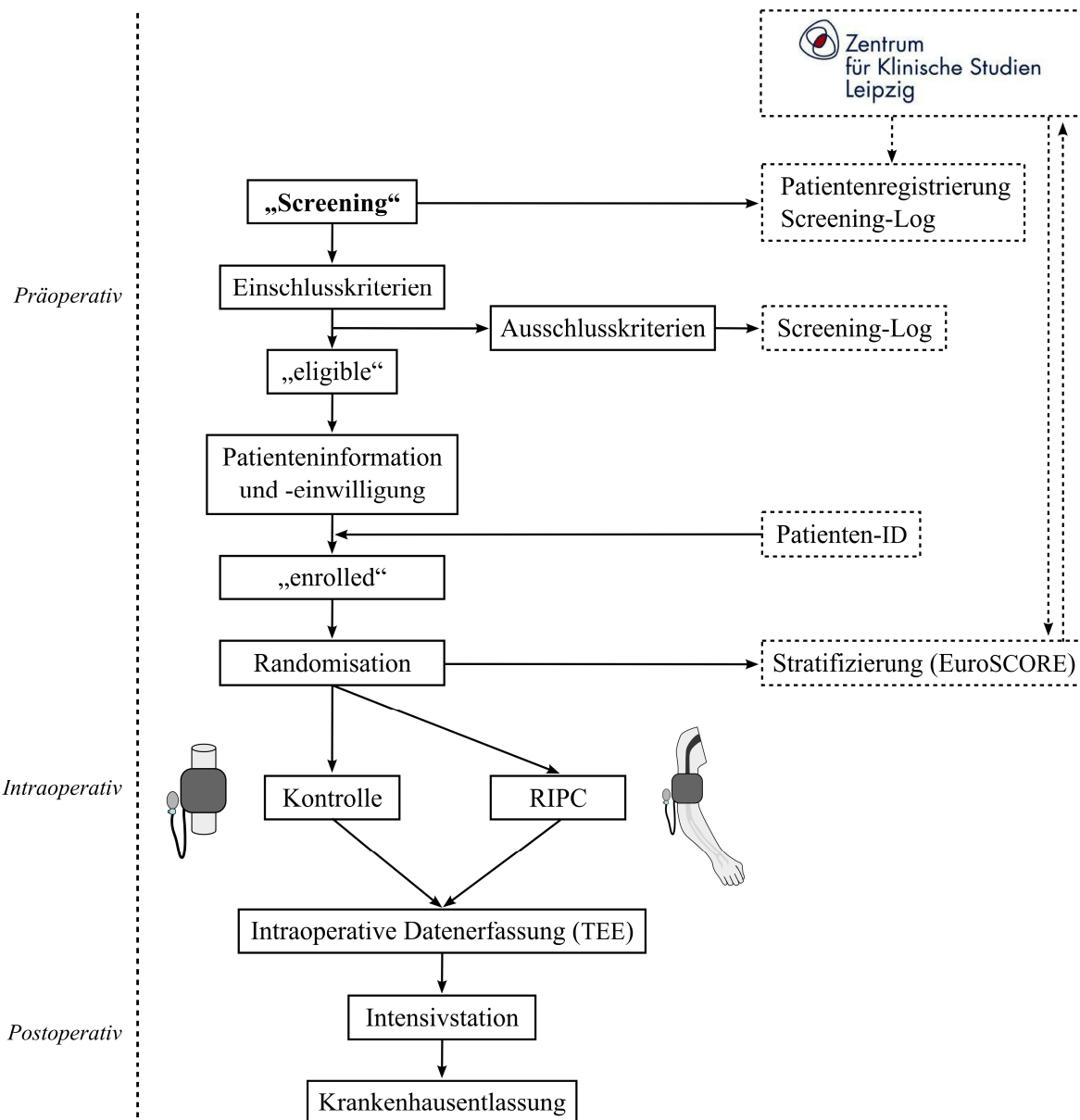


Abb. 4: Studienablauf

RIPC = ischämische Fernpräkonditionierung; TEE = transösophageale Echokardiographie; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ZKS = Zentrum für klinische Studien Leipzig.

2.4 Narkose und intraoperative Medikamente

Bei allen Patienten verlief die Narkose standardisiert als totalintravenöse Anästhesie mit einer Induktion von 1,5-2 mg/kg Propofol und 0,5 µg/kg Sufentanil. Die Muskelrelaxierung wurde mit 0,6 mg/kg Rocuronium erreicht. Auf volatile Anästhetika, insbesondere Sevofluran mit seinen zugeschriebenen kardioprotektiven Mechanismen, wurde bewusst verzichtet, um die erhofften Erfolge ausschließlich auf die ischämische Fernpräkonditionierung zurückführen zu können (B. Bein, 2011).

Die Instrumentierung beinhaltete einen arteriellen und einen zentralvenösen Dreilumen-Katheter. Die anschließende Aufrechterhaltung der Narkose wurde mit 3-6 mg/kg/h Propofol und 0,5-1,5 µg/kg/h Sufentanil durchgeführt. Die intraoperative Katecholamingabe erfolgte nach Bedarf und klinikinternen Standards, wobei hierzu Noradrenalin, Adrenalin und Enoximon (ca. 0,5mg/kg) zur Anwendung kamen.

2.5 Ischämische Fernpräkonditionierung

Die Intervention erfolgte bei allen Studienpatienten nach Narkoseeinleitung mit dem Anbringen einer manuellen Blutdruckmanschette an einem Oberarm. Zusätzlich wurde ein Dummy-Arm mit einer zweiten manuellen Blutdruckmanschette neben dem Interventionsarm, welche dann gemeinsam abgedeckt wurden, gelagert. Durch eine unverblindete Pflegekraft erfolgte anschließend die Bedienung der entsprechenden Blutdruckmanschette anhand des Randomisationsergebnisses. Somit bekamen Patienten, die in der Gruppe der ischämischen Fernpräkonditionierung waren, für 5 Minuten einen Druck am Oberarm appliziert, der 200 mmHg betrug, mindestens aber 30 mmHg oberhalb des invasiv gemessenen systolischen arteriellen Blutdrucks des Patienten lag. Dieser fünfminütigen Ischämiephase folgte eine fünfminütige Reperfusion ohne applizierten Druck. Das beschriebene Procedere wurde viermal wiederholt, sodass insgesamt vier 5-Minuten Zyklen mit wiederholtem Wechsel von Ischämie und Reperfusion stattfanden.

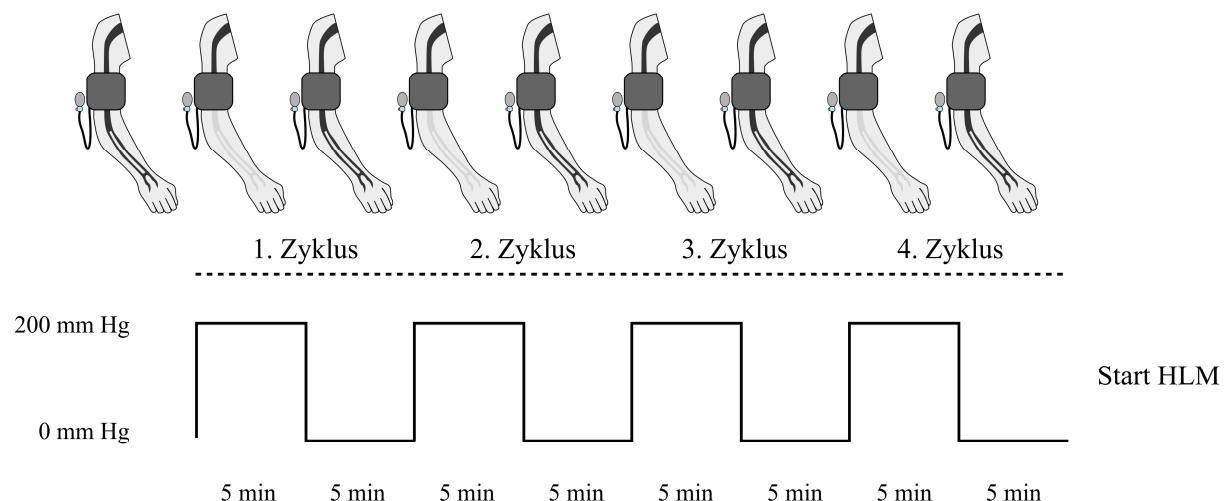


Abb. 5: Protokoll der ischämischen Fernpräkonditionierung

HLM = Herz-Lungen-Maschine.

Patienten in der Kontrollgruppe bekamen an der sich am Arm befindlichen Blutdruckmanschette keinen Druck appliziert. Bei ihnen wurde die zweite Blutdruckmanschette am Dummy-Arm entsprechend des RIPC-Protokolls identisch der RIPC Gruppe mit vier 5-Minuten Zyklen aufgepumpt.

Durch die Verwendung von zwei abgedeckten Blutdruckmanschetten durch eine Pflegekraft konnte sichergestellt werden, dass bei jedem Patienten ein vergleichbares Aufpumpmanöver akustisch wahrzunehmen war und somit eine echte doppelte Verblindung von Patient, Operateur, Anästhesist, Intensivmediziner und Datenmanager gelang. Schließlich erfolgte die invasiv arterielle Blutdruckmessung und die Messung der Pulsoxymetrie am kontralateralen Arm. Bei der Entnahme eines A.radialis Graft erfolgte die invasive Blutdruckmessung über die A.femoralis, so dass am kontralateralen Arm eine verblindete Intervention möglich war.

2.6 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) diente als semi-invasives Verfahren dem intraoperativen Monitoring der myokardialen Funktion. Dabei erfolgte die Ultraschalluntersuchung durch die Speiseröhre nach Narkoseeinleitung und Bedienung der Blutdruckmanschette im Operationssaal, einmal 30 ± 5 min vor Beginn der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und 30 ± 5 min nach Ende der HLM (siehe dazu Abbildung 6). Es wurden Parameter zur Beurteilung sowohl der systolischen (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, hier: LVEF-Simpson, LVEF-Teichholz, Fractional shortening-Teichholz) wie auch der diastolischen Herzfunktion (E/A Ratio, frühe Dezelerationszeit, Myokardialer Performance Index) erhoben.

Für die Studie wurde ein Echogerät mit einer Schallfrequenz von 6 MHz verwendet, welches eine gute Auflösung und große Detailerkennung aufwies. Der verwendete multiplane Schallkopf ermöglichte eine beliebige Darstellung der Herzstrukturen in allen Schnittebenen durch Rotation des Schallkopfes um eine zentrale Achse von 0° (Transversalebene) über 90° (Sagittalebene) bis 180° . Mit Anwendung des Ultraschall-PW-Dopplers gelang es darüber hinaus, die Blutflüsse im Herzen vor allem auf Klappenebene zu erfassen.

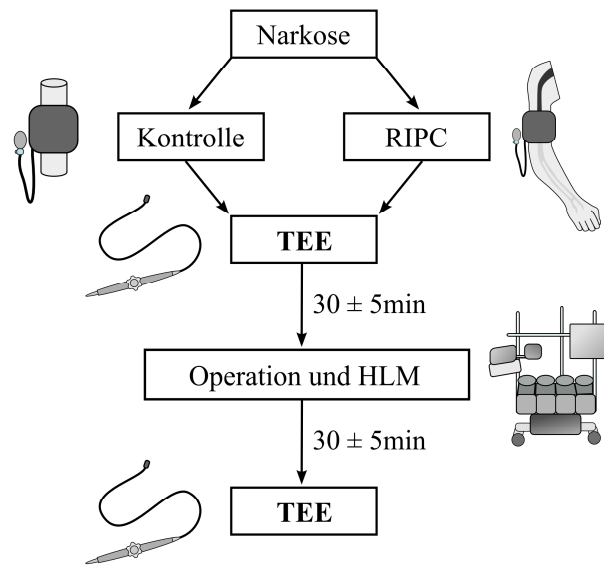


Abb. 6: Einsatz der TEE vor und nach HLM

TEE = transösophagealen Echokardiographie; HLM = Herz-Lungen-Maschine; RIPC = ischämische Fernpäkonditionierung.

2.6.1 Systolische Funktion

Ejektionsfraktion nach Teichholz (im M-Mode)

Im M-Mode wurden nach Teichholz transgastral (40-45 cm, Abbildung 7) im sagittalen Achsenblick bei 0°-20° die Ejektionsfraktion und die Verkürzungsfraction (FS = Fractional Shortening) jeweils in Prozent bestimmt.

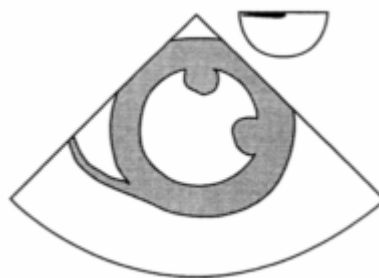


Abb. 7: TG mid SAX (ASE, 2005)

Transgastric (40-45 cm) mid short axis 0°-20°.

Ejektionsfraktion (modifiziert nach Simpson)

Im Mittösophagealen Zweikammerblick (30-40 cm, Abbildung 8) bei 80°-100° konnte das Volumen des linken Ventrikels durch die Summe von zwanzig Scheibchen berechnet werden (Scheibchensummationsmethode, siehe Abbildung 9).

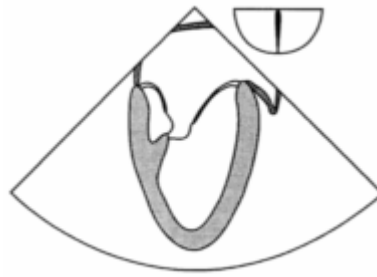


Abb. 8: ME two chamber (ASE, 2005)
Mid esophageal (30-40 cm) two-chamber 80°-100°.

Es wurden das linksventrikuläre enddiastolische Volumen sowie das linksventrikuläre endsystolische Volumen jeweils in ml gemessen. Daraus ließ sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Prozent berechnen (siehe Abbildung 9).

$$LVEF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV}$$

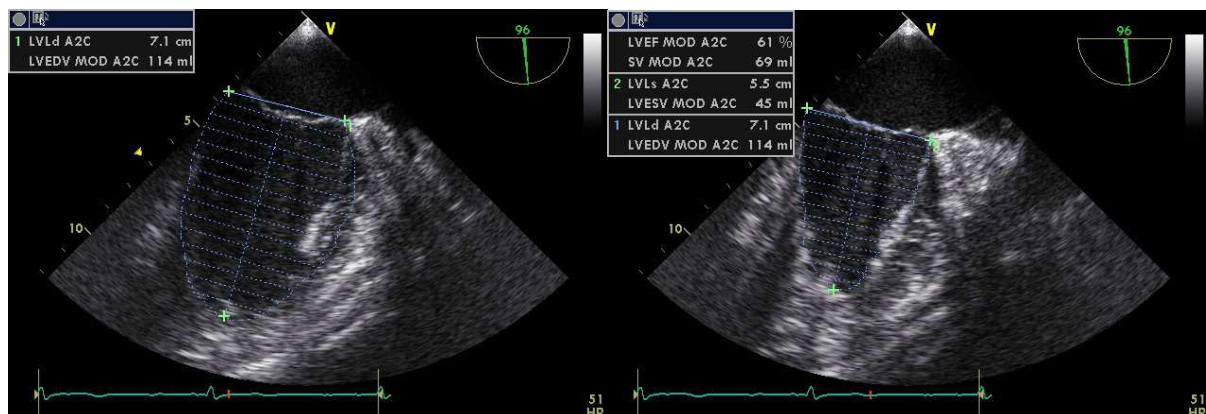


Abb. 9: LVEDV und LVESV zur Berechnung der LVEF nach Simpson

LVEDV (ml) = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (linkes Bild); LVESV (ml) = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (rechtes Bild); LVEF (%) = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson mit der Scheibchensummationsmethode. (Mittösophagealer Zweikammerblick – ME two chamber).

2.6.2 Diastolische Funktion

Folgende Parameter wurden Mittösophageal im PW-Doppler im Vierkammerblick (30-40 cm, Abbildung 10) auf Höhe der Mitralklappe bei 0°-20° gemessen:

- E/A Ratio = E_{max} / A_{max} Ratio
- DT_{Early} (ms) = Deceleration Time (Zeit von E_{max} → Nulllinie)
- MPI = Myocardial Performance Index
- MCO (ms) = Mitral Close-to-Open time (Ende A bis Beginn E)



Abb. 10: ME four chamber (ASE, 2005)

Mid esophageal (30-40 cm) four-chamber 0°-20°.

E/A Ratio

Die E/A Ratio = E_{max} / A_{max} Ratio wurde als diastolischer kardialer Funktionsparameter im PW-Dopplerverfahren im Vierkammerblick als transmitrales Einstromprofil gemessen. Wie in Abbildung 11 ersichtlich spiegelte die E-Welle (E = early) die maximale frühdiastolische Füllungsphase und die A-Welle (A = atrial) die maximale späte atriale Füllungsphase mit Kontraktilität des linken Vorhofs wider.

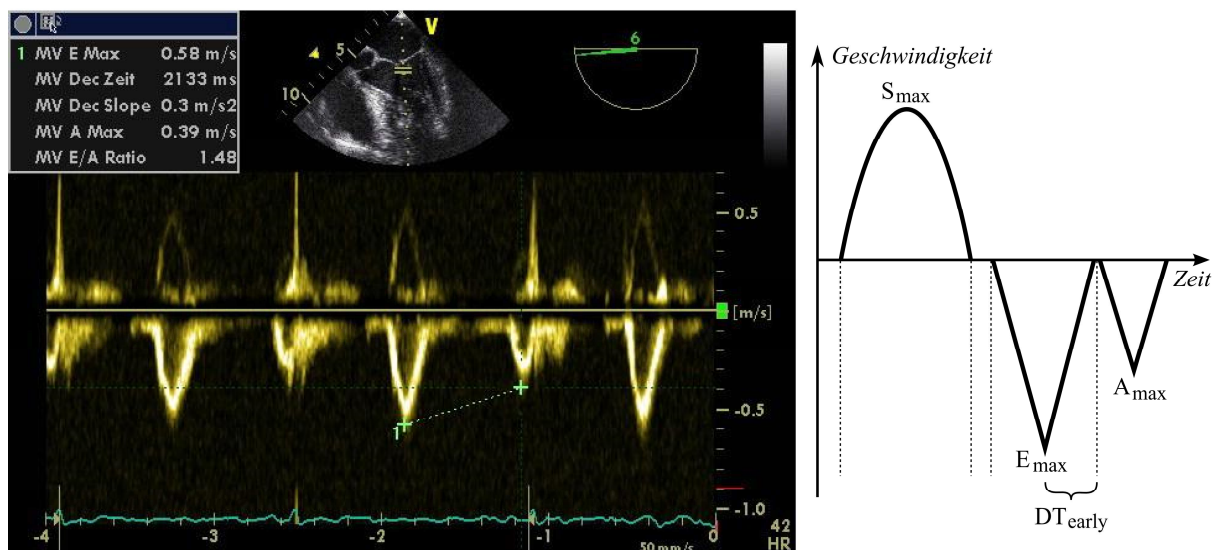


Abb. 11: E/A Ratio

E/A Ratio = E_{max} / A_{max} Ratio (Transmitrale Frühdiastolische Füllungsphase /transmitrale späte Atriale Füllungsphase); S_{max} = systolisches Ausstromsignal im LVOT (Linksventrikulärer Ausflusstrakt); DT_{Early} (ms) = Dezelerationszeit (Zeit von E_{max} → Nulllinie). (Mittösophagealer Vierkammerblick – ME four chamber).

DT_{Early}

Die Dezelerationszeit als Ausdruck einer globalen diastolischen Dysfunktion wurde auf Höhe des Mitralsrings als Zeit ausgehend von der maximalen frühdiastolischen Füllungsphase, dem höchstem Punkt der E-Welle (E_{max}) bis hin zur Nulllinie gemessen (siehe Abbildung 12).

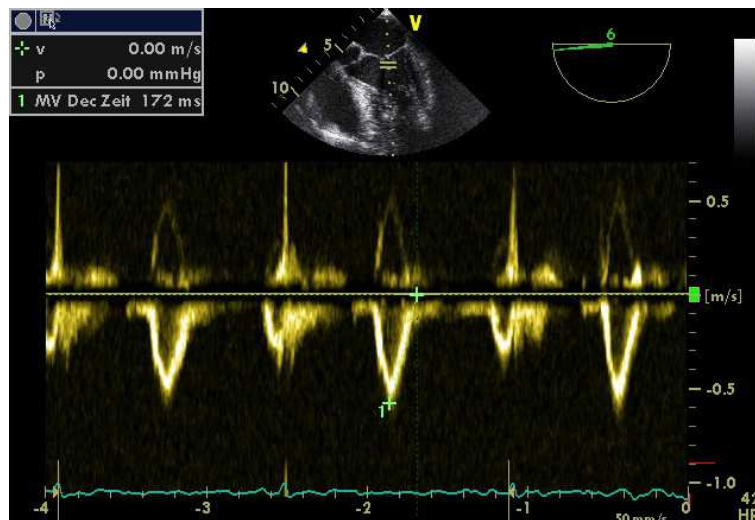


Abb. 12: DT_{Early}

DT_{Early} (ms) = Dezelerationszeit (Zeit von maximaler frühdiastolischer Füllungsphase (E_{max}) bis Nulllinie). (Mittösophagealer Vierkammer Blick – ME four chamber).

Aortale Ausstrombahn

Ein gepulster Doppler im linksventrikulären Ausflusstrakt gab das systolische Flussprofil wieder. Dafür wurde die transgastrische (40-45cm, Abbildung 13 links) (TG) oder tiefe transgastrische (45-50cm, Abbildung 13 rechts) lange Achse verwendet.

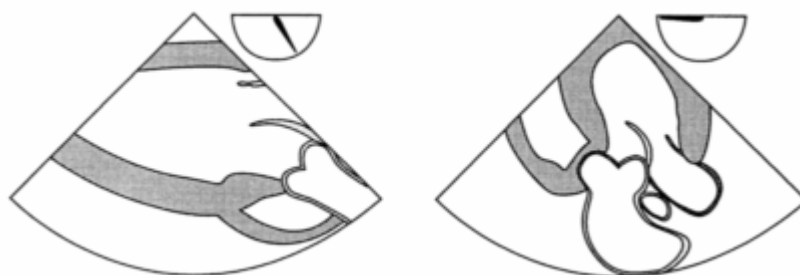


Abb. 13: TG LAX und deep TG LAX (ASE, 2005)

Transgastric (40-45 cm) Long axis 90°-120° (linkes Bild) und deep transgastric (45-50 cm) Long axis 0°-20° (rechtes Bild) (anteflexion).

Neben dem Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT in cm) und dessen maximaler Geschwindigkeit (LVOT V_{\max} in m/s) wurde auch die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET in ms) gemessen. Letztere wurde zur Berechnung des Myokardialen Performance Indexes benötigt.

MPI

Der Myokardiale Performance Index (MPI), auch als Tei Index bekannt, ist ein Parameter zur Quantifizierung der Myokardialen Funktion. Dazu wurde mit dem PW-Doppler in Höhe der Mitralklappe der transmitrale Einstrom gemessen.

Zur genauen Berechnung wurde die Summe aus der isovolumetrischen Kontraktionszeit (ICT) und der Relaxationszeit (IRT) ins Verhältnis zur linksventrikulären Ejektionszeit (LVET) gesetzt, wobei Erstere durch den Abzug der Ejektionszeit (LVET) von der MCO (Mitral Close-to-Open time) gewonnen wurde (siehe Abbildung 14).

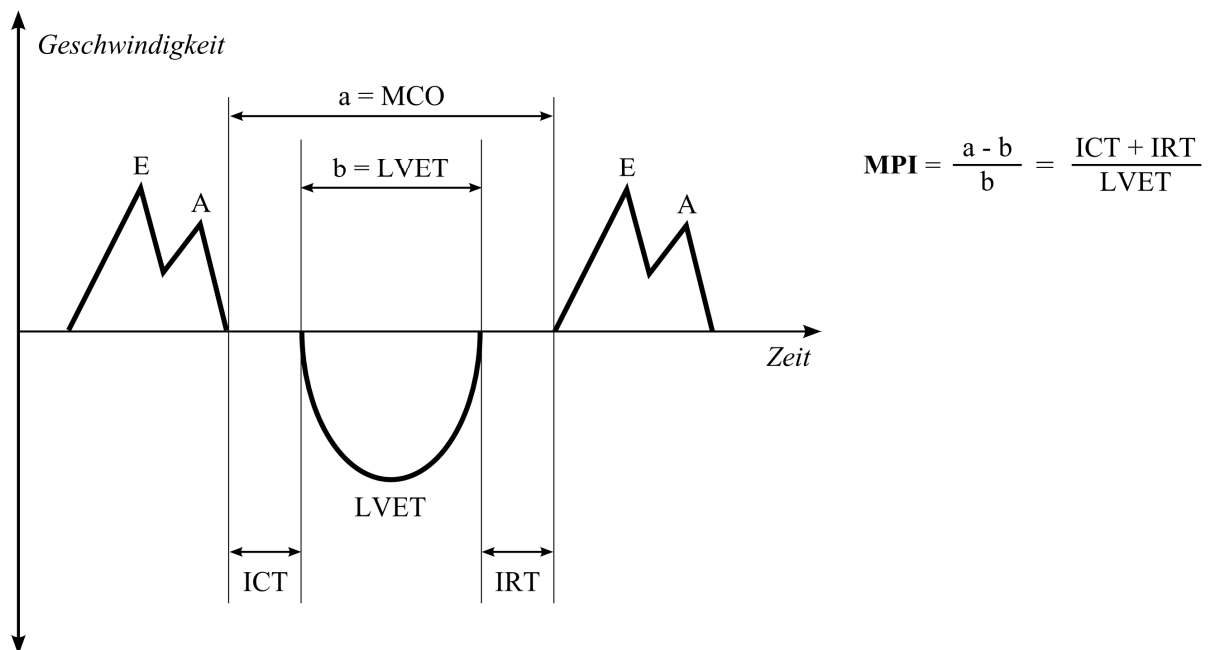


Abb. 14: Berechnung des MPI

MPI = Myokardiale Performance Index, auch Tei Index genannt; MCO (ms) = Mitral Close-to-Open time (Ende A bis Beginn E); LVET = Ejektionszeit (Linksventrikulär, Aortenklappenöffnungszeit); E = Frühdiastolische Füllungsphase (E für Early, transmitral); A = späte Atriale Füllungsphase (A für Atrial, transmitral); ICT = Isovolumetrische Kontraktionszeit; IRT = Isovolumetrische Relaxationszeit.

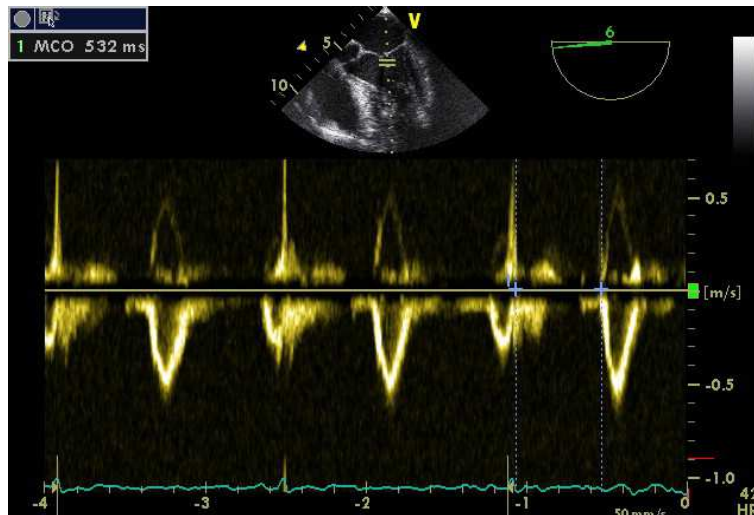


Abb. 15: MCO

MCO (ms) = Mitral Close-to-Open time, Zeit vom Mitralklappenschluss bis zur Mitralklappenöffnung, Ende der atrialen Füllungsphase (A; erste vertikale Linie in der Abb.) bis Beginn der frühdiastolischen Füllungsphase (E; zweite vertikale Linie in der Abb.). (Mittösophagealer Vierkammer Blick – ME four chamber).

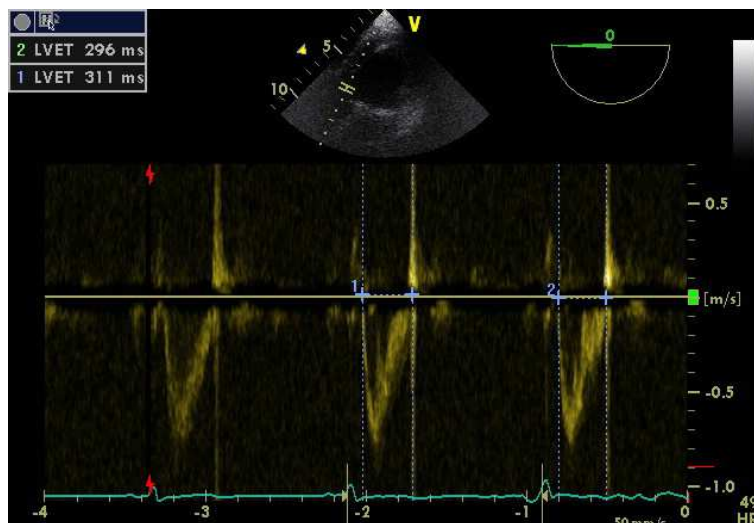


Abb. 16: LVET

LVET (ms) = Left Ventricular Ejection Time. Linksventrikuläre Ejektionszeit, die der Aortenklappenöffnungszeit entspricht. (Deep transgastric (45-50 cm) Long axis 0°-20° (anteflexion)).

2.7 Herz-Lungen-Maschine

Alle Studienpatienten wurden unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine, einer extrakorporalen Zirkulation, operiert. Diese wurde im Anschluss an die transösophageale Echokardiographie angeschlossen.

Beim Management der Herz-Lungen-Maschine wurden als Zielparameter ein pulsatiler Fluss von 2-3 l/min/m² (= 80-130% des berechneten idealen Herzzeitvolumens), ein mittlerer arterieller Blutdruck von 50-75 mm Hg sowie ein Hämatokrit von 25-30% berücksichtigt.

Der Körper wurde während der aortalen Klemmphase in eine milde Hypothermie bei 32-34°C nasaler Temperatur versetzt, um den Sauerstoffbedarf des Herzens zu senken und die Ischämietoleranz zu erhöhen. Ein Ersatz der Aorta ascendens erfolgte bei komplettem HLM Stillstand mit einem tief hypothermen Herz-Kreislaufstillstand, teilweise mit selektiver antegrader Hirnperfusion bei ca. 24°C nasaler Temperatur.

Des Weiteren wurde zum Schutz des Herzens vor der Ischämie das Herz durch Perfusion der Koronararterien mit einer kaliumhaltigen Kardioplegielösung reversibel stillgestellt. Dazu kam eine ca. 4°C kalte Blutkardioplegie nach Buckberg zur Anwendung.

2.8 Postoperative Visiten

Die Patienten wurden nach dem Eingriff beatmet und sediert auf der Intensivstation überwacht. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen, suffizienter Eigenatmung und adäquater Orientierung erfolgte die Verlegung auf Normalstation.

Das Ausmaß des Herzmuskelschadens wurde durch die Bestimmung des Troponin T jeweils 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Operationsende analysiert. Nach 5-10 Tagen erfolgte meist die Entlassung aus dem Krankenhaus in eine kardiologische Anschlussheilbehandlung.

2.9 Statistische Methodik

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Bei kategorischen Daten wurde die absolute Patientenzahl in Prozent, die mit dem Pearson's Chi-square-Test ermittelt wurde, angegeben. Dabei dienten die Vier-Felder Tafel und der Fisher's exact Test zur Gegenüberstellung einer Verbesserung oder Verschlechterung der Werte bei RPC und Kontroll- Patienten.

Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte bei Feststellung einer Gaußschen Verteilungsform mit dem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben.

Wurde eine nicht-parametrische Verteilung bei unverbundenen Stichproben festgestellt, wurden die Unterschiede zwischen der RPC und der Kontrollgruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Dabei wurden die Daten als Median mit entsprechendem Interquartilsabstand [25; 75] angegeben. Somit wurden ausreißende Werte weniger stark berücksichtigt.

Das Signifikanzniveau wurde als statistisch aussagekräftig mit $p < 0,05$ bestimmt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurden im Zeitraum von Januar bis Oktober 2011 80 Patienten (Kontrollgruppe n=40, RIPC Gruppe n=40) für die Datenauswertung berücksichtigt. Bei der randomisierten Gruppeneinteilung wurde der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) berücksichtigt. Bei beiden Gruppen war der EuroSCORE vergleichbar (3,5 [2; 5] in der Kontrollgruppe vs. 3,5 [2; 5] in der RIPC Gruppe). Tabelle 1 stellt alle demographischen Daten der Studienpatienten dar, worin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ersichtlich sind.

Tab. 1: Demographische Daten der Studienpatienten

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	p-Wert
EuroSCORE	3,5 [2; 5]	3,5 [2; 5]	0,854
Alter (Jahre)	68 [60; 71]	66 [58; 72]	0,570
Geschlecht (m/w)	34/6 (85%/15%)	31/9 (78%/22%)	0,390
Körpergröße (cm)	175 [168; 182]	175 [168; 179]	0,449
Körpergewicht (kg)	86 [75; 102]	85 [78; 93]	0,491
Raucher ¹	10 (25%)	13 (33%)	0,459

Median [25%; 75% Quartil]; Anzahl der Patienten (%); ¹zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

Die Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Daraus wird ersichtlich, dass bezogen auf den p-Wert keine signifikanten Unterschiede zwischen der RIPC- und der Kontrollgruppe bestanden. Auffallend ist allerdings, dass ein Diabetes mellitus fast doppelt so häufig in der RIPC Gruppe (15 von 40 Patienten; 38%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (8 von 40 Patienten; 20%) auftrat. Gleichermäßen war das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie in der RIPC Gruppe (88%) geringfügig höher als in der Kontrollgruppe (75%).

Tab. 2: Begleiterkrankungen der Studienpatienten

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	30 (75%)	35 (88%)	0,251
Koronare Herzkrankheit	30 (75%)	30 (75%)	1,000
Herzinsuffizienz	0	2 (5%)	0,494
Z.n. Myokardinfarkt ¹	6 (15%)	2 (5%)	0,263
Z.n. Schlaganfall ²	4 (10%)	3 (8%)	1,000
Asthma bronchiale	0	1 (2%)	1,000
COPD	0	2 (5%)	0,494
Diabetes mellitus	8 (20%)	15 (38%)	0,137
Hypercholesterinämie/ Hyperlipidämie	30 (75%)	27 (68%)	0,622
NIH Stroke Scale (1Punkt) ³	2 (5%)	0	0,494
LV-Funktion (normal, leichtgradig eingeschränkt, mittelgradig eingeschränkt) ⁴	34/6/0 (85%/15%/0%)	31/8/1 (78%/20%/2%)	0,53/0,23/ 1,08

Anzahl der Patienten (%); ¹älter als 7 Tage; ²älter als 2 Monate; ³wurde nur maximal 1 Punkt vergeben, NIH = National Institutes of Health; ⁴normal \geq 55%/ leichtgradig eingeschränkt 45-54%/ mittelgradig eingeschränkt 30-44%, kein Patient wies eine schwergradig eingeschränkte LV-Funktion $<$ 30% auf.

Bei Betrachtung der Begleitmedikation der Studienteilnehmer in Tabelle 3 fällt der signifikant erhöhte Diuretikagebrauch ($p=0,047$) in der RIPC Gruppe (16 von 40, 40%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (7 von 40, 18%) auf. Ferner sind ein leicht vermehrter, jedoch nicht statistisch signifikanter, Insulin- und Nitratgebrauch in der RIPC Gruppe, sowie eine vermehrte Einnahme von Cholesterin-/ Lipidsenkern in der Kontrollgruppe ersichtlich. Ansonsten sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen.

Tab. 3: Begleitmedikation der Studienpatienten

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	p-Wert
Beta-Blocker	25 (62%)	22 (55%)	0,650
ACE-Hemmer/ AT1-Antagonist ¹	25 (62%)	26 (65%)	1,000
Nitrate	4 (10%)	8 (20%)	0,348
Diuretika	7 (18%)	16 (40%)	0,047*
Cholesterin-/ Lipidsenker	28 (70%)	19 (48%)	0,069
Insulin	3 (8%)	7 (18%)	0,311
Thrombozytenaggregationshemmer ²	15 (28%)	13 (32%)	0,815

Anzahl der Patienten (%); ¹ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1; ²Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel; * $p < 0,05$.

Die genaue Aufteilung auf die verschiedenen Operationsverfahren der Studienteilnehmer ist in Tabelle 4 erkennbar. Die mit Abstand häufigste Operation war die koronare Bypassoperation mit 58% und 62%, gefolgt vom Aortenklappenersatz mit jeweils 18% in beiden Gruppen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

Tab. 4: Operationsverfahren

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	p-Wert
Koronare Bypassoperation	23 (58%)	25 (62%)	0,820
AKE	7 (18%)	7 (18%)	1,000
Koronare Bypassoperation + AKE	4 (10%)	3 (8%)	1,000
Koronare Bypassoperation + MKE	1 (2%)	1 (2%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz	1 (2%)	1 (2%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz + koronare Bypassoperation	2 (5%)	1 (2%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz + AKE	2 (5%)	1 (2%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz + koronare Bypassoperation + AKE	0	1 (2%)	1,000

Anzahl der Patienten (%); AKE = Aortenklappenersatz; MKE = Mitralklappenersatz. Aufgrund von Rundungsfehlern können die Prozentwerte in Summe von 100% abweichen.

Intraoperativ wurden die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM-Zeit) und die Zeit, in der die Aorta abgeklemmt wurde (Aortenklemmzeit), gemessen und dokumentiert. Beim Aorta ascendens Ersatz wurde zusätzlich die Zeit, in der die Herz-Lungen-Maschine komplett still stand (HLM-Stillstandzeit), aufgezeichnet. Es konnten dabei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Operationsdaten

	Kontrolle	RIPC	p-Wert
HLM-Zeit (min)	115 [88; 140] (n=40)	115 [102; 142] (n=40)	0,494
Aortenklemmzeit (min)	79 [64; 102] (n=40)	81 [66; 98] (n=40)	0,686
HLM-Stillstandzeit ^{1,2} (min)	17 [13; 21] (n=5)	16 [13; 51] (n=4)	0,898

Median [25%; 75% Quartil]; ¹bei Aorta ascendens Ersatz; ²ein Patient der RIPC Gruppe bekam zusätzlich eine selektive Hirnperfusion; HLM = Herz-Lungen-Maschine.

3.2 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie wurde zur Beurteilung der myokardialen Funktion und des Ausmaßes der durch die Operation verursachten Dysfunktion 30 ± 5 min vor und 30 ± 5 min nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verwendet. Die folgende Tabelle 7 gibt die Anzahl der erhobenen TEE im Detail an. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden. Eine vollständige TEE-Erhebung konnte nur bei 60% der Fälle in der RIPC Gruppe und bei 70% der Patienten in der Kontrollgruppe erreicht werden. Zu einer fehlenden oder unvollständigen TEE-Erhebung bei Patienten mit einer ACB-Operation kam es aufgrund von organisatorischen Problemen, Instabilitäten, Gerätemangel oder einem gleichzeitigen Notfall in einem anderen OP-Saal.

Tab. 6: Anzahl der TEE-Erhebungen

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	p-Wert
Vollständig	28 (70%)	24 (60%)	0,482
Fehlende Untersuchung post-HLM	7 (18%)	2 (5%)	0,154
Unvollständig	2 (5%)	6 (15%)	0,263
Nicht durchgeführt (prä/ post)	3 (8%)	7 (18%)	0,311

Anzahl der Patienten (%); TEE = transösophageale Echokardiographie; HLM = Herz-Lungen-Maschine. Aufgrund von Rundungsfehlern können die Prozentwerte in Summe von 100% abweichen.

Die Parameter zur Bestimmung der globalen systolischen und diastolischen Myokardfunktion wurden jeweils prä-HLM und post-HLM für beide Gruppen ermittelt und sind in Tabelle 7 dargestellt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson stieg im Median in der RIPC Gruppe von 62% auf 67% post-HLM. In der Kontrollgruppe hatte sich die LVEF nach Simpson nur von 64% auf 65% erhöht. Die LVEF nach Teichholz hatte sich in der RIPC Gruppe von 68% auf 71% und in der Kontrollgruppe von 66% auf 68% gesteigert. Abbildung 17 veranschaulicht die Ergebnisse der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson und Teichholz im Vergleich für die Kontroll- und RIPC Gruppe jeweils prä- und postoperativ.

Die Daten zur Ermittlung der diastolischen Herzfunktion (E/A Ratio, frühe Dezelerationszeit, Myokardiale Performance Index) wurden ebenfalls prä-HLM und post-HLM erfasst und sind ebenfalls in Tabelle 7 aufgelistet. Zu bemerken ist dabei, dass die E/A Ratio in der Kontrollgruppe im Median von 1,04 auf 0,91 und bei der RIPC Gruppe von 0,99 auf 0,85 post-HLM fiel. Gleichermassen fiel die frühe Dezelerationszeit in der Kontrollgruppe von 185

ms auf 166 ms und in der RIPC Gruppe von 204 ms auf 183 ms. Der Myokardiale Performance Index stieg in der Kontrollgruppe von 0,26 auf 0,35 und fiel in der RIPC Gruppe leicht von 0,36 auf 0,31. Abbildung 18 stellt diese Ergebnisse für die Kontroll- und die RIPC Gruppe jeweils prä- und postoperativ dar.

Tab. 7: Systolische und Diastolische Funktionsparameter der TEE

	Kontrolle (n=40)		RIPC (n=40)	
	Prä-HLM	Post-HLM	Prä-HLM	Post-HLM
LVEF (Teichholz) (%)	66 [54; 73] (n=37)	68 [57; 76] (n=34)	68 [54; 73] (n=33)	71 [61; 78] (n=30)
FS (Teichholz) (%)	38 [30; 45] (n=37)	39 [32; 46] (n=34)	36 [29; 42] (n=33)	41 [34; 46] (n=30)
LVEF (Simpson) (%)	64 [55; 70] (n=36)	65 [60; 69] (n=31)	62 [57; 76] (n=31)	67 [58; 72] (n=28)
E/A Ratio	1,04 [0,77; 1,38] (n=33)	0,91 [0,74; 1,24] (n=29)	0,99 [0,71; 1,20] (n=32)	0,85 [0,70; 1,12] (n=27)
DT _{Early} (ms)	185 [159; 241] (n=35)	166 [134; 205] (n=28)	204 [174; 277] (n=30)	183 [140; 234] (n=25)
MPI ¹	0,26 [0,18; 0,52] (n=32)	0,35 [0,18; 0,56] (n=25)	0,36 [0,23; 0,46] (n=23)	0,31 [0,13; 0,46] (n=26)
Δ LVEF (Teichholz) (%)	2,5 [0; 11] (n=34)		2 [-3; 11] (n=31)	
Δ FS (Teichholz) (%)	2,5 [-1; 10] (n=34)		1,5 [-3; 11] (n=30)	
Δ LVEF (Simpson) (%)	3 [-4; 8] (n=31)		-3 [-7; 6] (n=27)	

Median [25%; 75% Quartil]; ¹MPI = Myocardial Performance Index, auch Tei Index; TEE = transösophageale Echokardiographie; DT = Deceleration Time; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction; FS = Fractional Shortening; E/A Ratio = Early_{max} / Atrial_{max} Ratio
Keine signifikanten Unterschiede (p > 0,05) zwischen RIPC und Kontrollgruppe erkennbar.

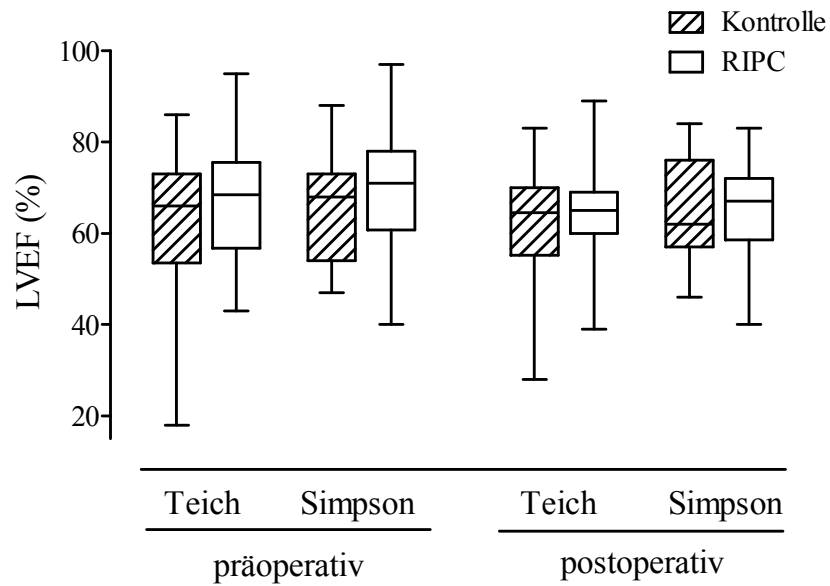


Abb. 17: LVEF nach Simpson und Teichholz

Angegeben sind die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson und Teichholz für die Kontroll- (▨) und die RIPC (□) Gruppe zu den Zeitpunkten prä- und postoperativ.

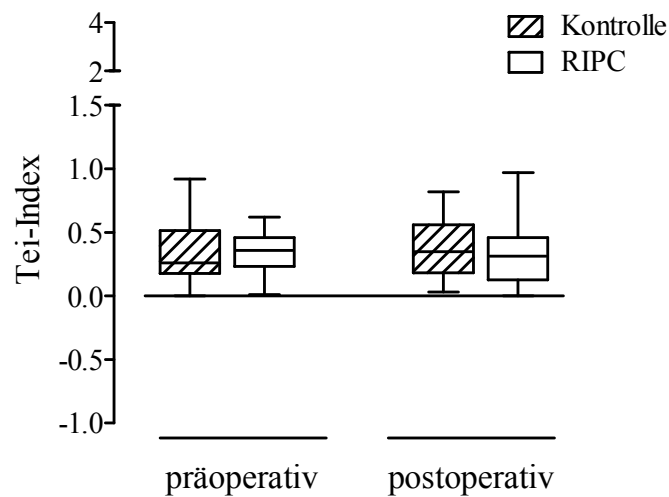


Abb. 18: MPI

MPI = Myokardialer Performance Index, auch als Tei Index bekannt. Angegeben ist der MPI für die Kontroll- (▨) und die RIPC (□) Gruppe zu den Zeitpunkten prä- und postoperativ.

3.3 Katecholaminverbrauch

Die Gesamtdosis des intraoperativen Katecholaminverbrauchs der Studienpatienten wurde erfasst. Aus Tabelle 8 wird ersichtlich, dass sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Noradrenalin-, Adrenalin- und Enoximonverbrauch feststellen ließen. Alle Studienteilnehmer bekamen Noradrenalin verabreicht. Die RIPC Gruppe hatte einen leicht höheren kumulativen intraoperativen Noradrenalinverbrauch mit einem Median von 588 [312; 846] µg im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 466 [332; 956] µg bei vergleichbarer OP-Dauer zwischen den Gruppen. Adrenalin wurde in der RIPC Gruppe häufiger verwendet, jedoch mit einer geringeren medianen Dosis (47 µg) gegenüber der Kontrollgruppe (103 µg).

Tab. 8: Intraoperativer Katecholaminverbrauch¹

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	p-Wert
Noradrenalin (µg)	466 [332; 956] (n=40)	588 [312; 846] (n=40)	0,676
Adrenalin (µg)	103 [7; 200] (n=2)	47 [26; 170] (n=6)	1,000
Enoximon (mg/kg)	0,48 [0,48; 0,51] (n=7)	0,50 [0,43; 0,50] (n=7)	1,000

Median [25%; 75% Quartil]; ¹Gesamtdosis.

Nach Abschluss der Operation wurde der Kreislaufzustand, in dem die Patienten den OP verließen, beurteilt (s. Tabelle 9). Kreislaufstabil und ohne zusätzliche Unterstützung durch Katecholamine waren geringfügig vermehrt Patienten in der Kontrollgruppe (16 von 40; 40%) im Vergleich zur RIPC Gruppe (13 von 40; 32%). Instabil wurde nur ein Patient in der RIPC Gruppe aus dem Operationssaal verlegt. Kein Patient benötigte eine Begleitbehandlung in Form einer intraaortalen Ballonpumpe oder eines extrakorporalen Unterstützungssystems.

Tab. 9: Kreislaufzustand bei Verlegung aus dem OP¹

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	p-Wert
Kreislaufzustand			
Stabil ohne Katecholamine	16 (40%)	13 (32%)	0,642
Stabil mit Katecholaminen	24 (60%)	25 (62%)	1,000
Instabil	0	1 (2%)	1,000
Nicht erhoben	0	1 (2%)	1,000

Anzahl der Patienten (%); ¹Patienten ohne Begleitbehandlung (z.B. intraaortale Ballonpumpe, extrakorporale Unterstützungssysteme etc.). Aufgrund von Rundungsfehlern können die Prozentwerte in Summe von 100% abweichen.

3.4 Troponinverlauf postoperativ

Der durch die Operation entstandene Myokardschaden wurde mittels des kardialen Troponin T quantifiziert und bei allen Patienten 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Operationsende gemessen. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Jeweils 6 bis 24 Stunden postoperativ erwies sich der Median des Troponin T in der RIPC Gruppe als geringfügig erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings zeigten sich die Troponin T Werte in der RIPC Gruppe bei 48 Stunden minimal niedriger als die der Kontrollgruppe. Im Gesamtverlauf, ausgedrückt durch die Gesamtfläche unter der Kurve, wies überdies die RIPC Gruppe einen geringfügig niedrigeren Wert auf.

Tab. 10: Troponinverlauf postoperativ (µg/L)

	Kontrolle	RIPC	p-Wert
6h	870 [503; 1231] (n=36)	955 [547; 1365] (n=36)	0,525
12h	500 [348; 771] (n=37)	555 [339; 928] (n=37)	0,863
24h	300 [221; 556] (n=37)	358 [190; 594] (n=33)	0,733
48h	241 [159; 511] (n=31)	211 [149; 460] (n=29)	0,487
Gesamtfläche ¹	1523 [919; 2829] (n=27)	1434 [845; 2403] (n=27)	0,616

Median [25%; 75% Quartil]; ¹Gesamtfläche unter der Kurve.

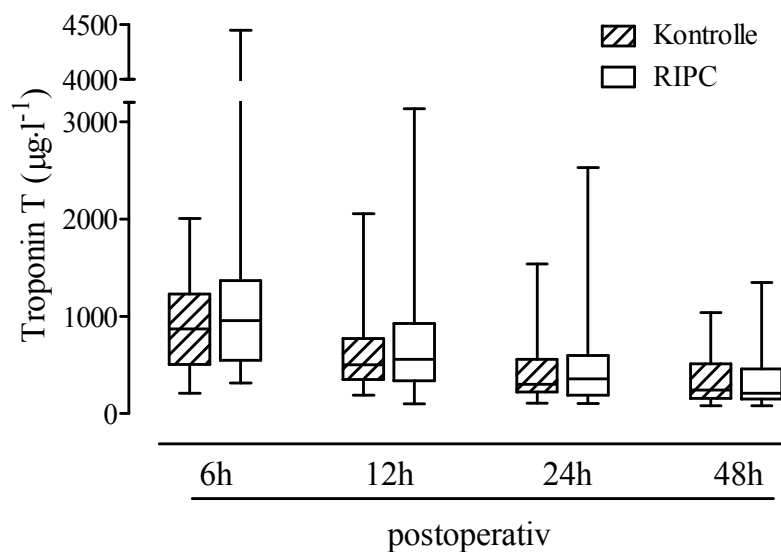


Abb. 19: Troponin T postoperativ

Angegeben sind die Troponin T Werte für die Kontroll- (▨) und die RIPC (□) Gruppe zu den Zeitpunkten sechs Stunden (6h), zwölf Stunden (12h), 24 Stunden (24h) und 48 Stunden (48h).

4 Diskussion

4.1 Gesamtbeurteilung

Die vorliegende explorative und deskriptive Dissertation fokussiert sich auf den Einfluss der ischämischen Fernpäkonditionierung auf die intraoperative myokardiale Funktion, welche mittels transösophagealer Echokardiographie prä- und postoperativ erfasst wurde. Die Studienpopulation wurde dabei in eine Interventions- und Kontrollgruppe unterteilt. Beurteilt wurden der Herzmuskelschaden sowie die Herzfunktion in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es ist anzumerken, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der vorher festgehaltenen Hypothese festgestellt werden konnten.

4.2 Beurteilung einzelner Aspekte

4.2.1 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie ist eine wichtige Messmethodik zur Erfassung struktureller und funktioneller Parameter des Herzens. Die klinisch-wissenschaftliche Forschung konzentriert sich auf das intraoperative Monitoring sowie die Beurteilung der linksventrikulären Funktion während operativer Eingriffe. Dies wurde in der RIP Heart Studie ebenfalls genutzt. Nicht durchführbar ist die Untersuchung bei pathologischen Veränderungen der Speiseröhre, wie z.B. Ösophagusdivertikeln, stenosierenden Tumoren oder Strikturen. Die Untersuchung intraoperativ erfolgte während der Narkose. Die TEE erfordert als semi-invasives Verfahren einen in der transösophagealen Echokardiographie geübten Untersucher und kann unter Umständen operationsverlängernd wirken. Bei der Operation von Klappenvitien ist eine transösophageal-echokardiographische Untersuchung ohnehin erforderlich und bereitet keine weiteren Umstände. Bei stabilen Patienten mit einer ACB-Operation musste leider aufgrund organisatorischer Gründe teilweise auf die Untersuchung verzichtet werden, sodass insgesamt nur in 60% der Fälle in der RIPC Gruppe und bei 70% der Patienten in der Kontrollgruppe ein vollständiges TEE prä- und postoperativ durchgeführt wurde, was folglich die Aussagekraft der Ergebnisse vermindert. Folglich müsste in zukünftigen Studien reevaluiert werden, ob die Durchführung einer solchen relativ umfangreichen zusätzlichen Untersuchung im klinischen Alltag überhaupt praktikabel ist.

Nebenwirkungen und Komplikationen sind vergleichbar mit denen der Gastroskopie und reichen von schwerwiegenden Komplikationen, wie z. B. iatrogene Hypopharynx- oder

Ösophagusperforation bei klinisch unerkannten Tumoren oder Ösophagusdivertikel, bis hin zu Herzrhythmusstörungen (J.-U. Voigt, 2011).

Die Theorie der Fernpräkonditionierung besagt, sie induziere einen endogenen Mechanismus, der sich protektiv auf verschiedene Organsysteme auswirke. Am Herzen bewirke er eine verminderte Herzmuskelschädigung, bzw. ein vermindertes Myokardinfarktareal, einen schützenden Effekt gegen myokardiale Dysfunktion sowie gegen die durch Reperfusion ausgelösten Arrhythmien. Taggart et al. konnten zeigen, dass die Fernpräkonditionierung einen positiven Effekt auf Kammerflimmern und Kammertachykardien besitzt, welche lebensbedrohliche Ereignisse nach kardiochirurgischen Eingriffen darstellen (P. Taggart, 2002).

4.2.1.1 Systolische Funktion

Zur Beurteilung der globalen linksventrikulären Funktion wurden verschiedene Parameter bestimmt. Die Ejektionsfraktion wird als klassischer Parameter der „systolischen Pumpfunktion“ (LVEF) angesehen. Die Ejektionsfraktion nach der Teichholz-Formel im M-Mode erbrachte in unserer Studie in der RIPC Gruppe eine nicht signifikant zu betrachtende Verbesserung der LVEF von präoperativ 68% auf postoperativ 71% gegenüber der Kontrollgruppe (66% präoperativ, 68% postoperativ). Die berechnete Ejektionsfraktion mit der ausschließlichen Erfassung des basalen Ventrikeldurchmessers ist bei unphysiologischen Ventrikelgeometrien, wie sie bei KHK-Patienten oft vorkommen, sehr fehleranfällig. Es kommt hiermit nur zu einer sehr annäherungsweisen Volumenbestimmung. Ähnliches gilt für die Verkürzungsfraktion, welche auch zirkumferenzielle Verkürzungsfraktion heißt, sich auf den Umfang eines kreisrund gedachten Ventrikels in der kurzen Achse bezieht und dessen prozentuale Verkürzung während der Systole errechnet wird. Die Verkürzungsfraktion, welche die Durchmesserverkürzung an der Ventrikelbasis bestimmt, wurde in unserer Studie prä- und postoperativ gemessen. Dabei zeigte sich in der RIPC Gruppe ein prozentueller Anstieg der Verkürzungsfraktion von 36 auf 41%, während in der Kontrollgruppe die Verkürzungsfraktion nur von 38 auf 39% anstieg. Da dieser Wert zur groben Abschätzung der globalen Funktion herangezogen wird und im Normalfall mit der Ejektionsfraktion korreliert, könnte geschlussfolgert werden, dass die Fernpräkonditionierung positive Effekte auf die kardiale Funktion aufweisen könnte, zumindest ansatzweise. Die Ergebnisse wiesen jedoch keine signifikanten Unterschiede auf, sodass mit äußerster Zurückhaltung geschlussfolgert werden sollte. Zudem muss auch bedacht werden, dass die Verkürzungsfraktion einen eindimensionalen Parameter darstellt, der bei regional unterschiedlich ausgeprägten

Wandbewegungsstörungen sehr fehleranfällig mit großen Abweichungsraten und häufig falsch niedrigen Werten ist (J.-U. Voigt, 2011). In unserer Studie wurde neben der Verkürzungsfraction die linksventrikuläre Ejektionsfraction berechnet. Sie gilt als Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulären Volumen geteilt durch das enddiastolische Volumen und als wichtiger Funktionsparameter der globalen systolischen Funktion. Dieser Parameter hat sich wegen seiner relativ leichten Bestimmbarkeit in der klinischen Praxis etabliert, obwohl keine direkte Korrelation mit der Kontraktionsfähigkeit des Myokards besteht (F. Flachskampf, 2012).

Als Limitation bleibt zu erwähnen, dass auch die Ejektionsfraction sich vielmehr als relativ anfälliger Parameter darstellen kann, der sowohl empfindlich gegenüber Änderungen der enddiastolischen Füllung (Vorlast) als auch gegenüber dem systemischen Blutdruck (Nachlast) ist. So wäre bei einer Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz die Ejektionsfraction „falsch“ hoch aufgrund des Pendelvolumens und der damit einhergehenden höheren Vorlast (höheres enddiastolisches Volumen) und niedrigeren Nachlast. Gegensätzlich verhält es sich bei einer Aortenklappenstenose, bei der es durch eine höhere Nachlast zu einer verringerten berechneten Ejektionsfraction kommt. Folglich würde bei einer schweren Mitralklappeninsuffizienz eine sich an der unteren Normgrenze befindliche Ejektionsfraction schon als Hinweis auf einen Myokarddysfunktion sehen lassen. Nach einer operativen Versorgung, evtl. im Rahmen eines Mitralklappenersatzes oder einer Rekonstruktion, würde sich postoperativ eine herabgesetzte Ejektionsfraction zeigen. In unserer Studie gab es in der Interventions- und Kontrollgruppe jeweils einen Patienten mit einem Kombinationseingriff, bestehend aus einem Mitralklappenersatz und einer koronaren Bypassoperation. Umgekehrt verbessert sich die Ejektionsfraction bei Beseitigung einer Aortenstenose, falls nicht zusätzlich eine Myokarderkrankung vorliegt. Auch die Verteilung der Patienten mit Aortenklappenersatz oder Kombinationseingriffe mit ACB oder Aorta ascendens Ersatz und Aortenklappenersatz waren sehr ausgewogen. Da in der Studie jedoch bei der Ergebnisauswertung in Betracht auf die LVEF nicht zwischen Klappenersatz und koronaren Bypässen differenziert wurde, liegt hier eine geringe Ungenauigkeit der Ergebnisse und damit eine geringere Aussagekraft vor. Die Messung der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelvolumina stellt sich gerade bei Patienten mit chronischen Regurgitationsvitien als schwierig dar.

Zur Messung der Volumina empfehlen die Fachgesellschaften die biplane Scheibchensummationsmethode, bei der nach Umfahren der Endokardgrenzen die Volumina ausgerechnet werden. Dies ist vor allem ein Vorteil bei unregelmäßig konfigurierten

Ventrikelkonturen. Eine Fehlerquelle besteht allerdings bei nicht ausreichender Erkennbarkeit der Endokardkonturen. Stellt man der Endokardumrandung mit 2-D-Echokardiographie ein kontrastgestütztes Verfahren wie z.B. die Angiographie und Kontrastecho gegenüber, lässt sich feststellen, dass letztere eine systematisch größere eingeschlossene Fläche darstellen. Das Kontrastmittel gelangt zwischen die Trabekel, welche somit zum Kavum gezählt werden. Dementsprechend fällt das daraus berechnete Volumen höher aus. Durch automatische Konturfindungs-Algorithmen könnten Volumina und Ejektionsfraktion präziser als mit der klassischen biplanen Scheibchensummationsmethode berechnet werden. Theoretisch wäre die Echtzeit-3-D-Echokardiographie am besten zur Volumenbestimmung geeignet, welche sich als am unabhängigsten von geometrischen Vereinfachungen erweist (F. Flachskampf, 2012). Bei den Ergebnissen der Studie bezüglich der linksventrikulärer Ejektionsfraktion nach Simpson mit der Scheibchensummationsmethode wurde bei der RIPC Gruppe im Median ein Anstieg von 62% auf 67% post-HLM verzeichnet, wohingegen der Anstieg in der Kontrollgruppe kleiner ausfiel (von 64% auf 65%). Alle Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die These, die Fernpräkonditionierung würde sich signifikant positiv auf die systolische Pumpfunktion auswirken, welche klassischerweise durch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion dargestellt wird, konnte nicht belegt werden.

Dahingegen konnten Lomivorotov et al. eine kurzzeitige Verbesserung der myokardialen Kontraktion unmittelbar nach der Fernpräkonditionierung dokumentieren. Dies wurde durch eine signifikante Zunahme des Herzindex bei der RIPC Gruppe angezeigt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Lomivorotov et al. führten eine prospektive randomisierte Studie an 80 Patienten durch, die eine elektive Bypassversorgung erhielten, um die Auswirkungen auf die Hämodynamik sowie Marker des myokardialen Schadens peri- und postoperativ zu untersuchen (V. Lomivorotov, 2012).

Der Herzindex (Cardiac Index), der ein Parameter zur Einschätzung der Herzleistung darstellt und sich aus dem Herzminutenvolumen und der Körperoberfläche berechnet, wird invasiv auf der Intensivstation mit Hilfe eines PiCCOs gemessen. Dieses Verfahren kam in unserer Studie jedoch nicht flächendeckend zum Einsatz, wäre unter Umständen jedoch hilfreich gewesen, um die myokardiale Funktion noch näher zu charakterisieren. Insgesamt wurde bei unseren Patienten auf eine invasive zusätzliche hämodynamische Beurteilung, wie z.B. Erfassung des mittleren arteriellen Drucks (MAP = mean arterial pressure), Pulmonalarteriendrucks (PAP = pulmonary artery pressure) oder des Verschlussdrucks (PCWP = pulmonary capillary wedge pressure) verzichtet.

4.2.1.2 Diastolische Funktion

Es ist bekannt, dass eine Linksherzinsuffizienz meist sowohl aus systolischen und diastolischen Funktionsstörungen besteht. Jedoch wird oftmals in der klinischen Routine die Erfassung der diastolischen Parameter zur Beurteilung der diastolischen Ventrikelfunktion aufgrund des hohen messtechnischen Aufwands vernachlässigt.

Die Bezeichnung der diastolischen Funktion und Dysfunktion wird zunehmend bedeutender, um die diastolische Druck-Volumen-Beziehung des linken Ventrikels zu charakterisieren, welche durch eine aktive Relaxation und eine passive myokardiale und perikardiale Dehnbarkeit des linken Ventrikels beeinflusst wird. Eine diastolische Dysfunktion liegt vor, wenn erhöhte linksatriale und damit pulmonalkapilläre Drücke notwendig sind, um den linken Ventrikel adäquat zu füllen, die Ejektionsfraktion jedoch erhalten bleibt (J.-U. Voigt, 2011). Da eine genaue kontinuierliche nicht-invasive Berechnung des linksventrikulären Drucks aus dem Echo nicht möglich ist, kann die diastolische Druck-Volumen-Beziehung echokardiographisch nur anhand indirekter Zeichen beurteilt werden. In unserer Studie kamen nur indirekte Verfahren zur Messung der kardialen Funktion zum Einsatz.

Die E/A Ratio als klassischer Parameter des transmitralen Einstroms fiel in der RIPC sowie in der Kontrollgruppe im Median postoperativ um einen geringen Wert (Kontrollgruppe: von 1,04 auf 0,91 und RIPC Gruppe: von 0,99 auf 0,85), jedoch in beiden Fällen nicht signifikant. Zu keinem Zeitpunkt wurde in unserer Studie ein E/A Ratio-Wert unter 0,8 gemessen, was bedeuten würde, dass keine Relaxationsstörung auftrat. Andererseits kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es sich nicht um eine Phase der im Folgenden beschriebenen Pseudonormalisierung handelte (A. C. Borges, 2005). Obwohl es jeweils während der Operation zu ischämischen Episoden kam, wirkte sich dies nicht merklich auf die gemessenen Daten aus. Die Dezelerationszeit (DT) der frühdiaastolischen E-Welle des transmitralen Einstromprofils ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es ist lediglich anzumerken, dass in der RIPC Gruppe die DT-Zeit schon präoperativ mit 204 ms leicht erhöht im Sinne einer reduzierten Relaxation ($DT > 200$ ms) zu verzeichnen war (A. C. Borges, 2005). In beiden Gruppen fiel die DT-Zeit postoperativ um ca. 20 ms (Kontrollgruppe: von 185 ms auf 166 ms und RIPC Gruppe: von 204 ms auf 183 ms), was als positiv zu werten ist, da bei einer diastolischen Funktionsstörung der Wert ansteigen würde und erst bei höhergradigen Funktionsstörungen erneut sinkt. Der MPI, welcher als zuverlässiger Wert zur Beurteilung der gesamtkardialen Funktion angesehen wird, überschritt im Median zu keinem Zeitpunkt in der RIPC Gruppe oder der Kontrollgruppe den

Normalwert von unter 0,49 (J.-U. Voigt, 2011). Der maximale Median des MPI lag mit einem Wert von 0,36 bei der Kontrollgruppe postoperativ.

Die Studie beschränkt sich allerdings auf das transmitrale Einstromprofil, mit welchem die Einstromvolumina während der einzelnen Phasen beurteilt werden und daraufhin auf die diastolische Funktion geschlossen wird. Eine normale diastolische linksventrikuläre Funktion liegt vor, wenn die Ventrikel ein angemessenes Füllungsvolumen aufnehmen können, welches abhängig von einer adäquaten frühdiastolischen aktiven Relaxation des linken Ventrikels und einer spätdiastolischen passiven Dehnbarkeit ist. Beachtet werden sollte dabei jedoch, dass alle gemessenen Parameter sich letztlich von der diastolischen Druckrelation zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel ableiten, welche durch die Myokardrelaxation, die linksventrikuläre Steifigkeit, den Druck der Koronarien, die Vorhofkontraktion, die Interaktion zwischen beiden Ventrikeln sowie von der Funktion des Herzbeutels abhängt. Störungen einzelner Komponenten führen teilweise zu gegensinnigen Auswirkungen in anderen Bereichen des transmitralen Einstroms, welches die Grenzen einer alleinigen echokardiographischen Diagnostik aufweist (E. Köhler, 2001).

Es sind zahlreiche physiologische und untersuchungstechnische Einflüsse vorhanden, die die transmitrale Einstromgeschwindigkeiten verändern. So ist die frühdiastolische E-Welle durch das frühdiastolisch sich aufbauende atrioventrikuläre Druckgefälle bedingt, welches wiederum durch die linksventrikuläre Relaxation bestimmt wird. Eine rasche Relaxation oder ein hoher linksatrialer Druck, z.B. bei einer Mitralinsuffizienz oder einer Lungenstauung, führt zu einer hohen maximalen E-Geschwindigkeit. Dahingegen wird die E-Welle reduziert durch eine langsame Relaxation oder eine verringerte Vorlast z.B. durch Volumenmangel oder Vasodilatoren. Natürlich wirken sich auch morphologische Merkmale der Mitralklappe, wie etwa die Größe des Mitralringes oder eine Öffnungsbehinderung der Mitralklappe, auf die Erscheinung der E-Welle aus.

Alter, Herzfrequenz und Atmung haben auch einen erheblichen Einfluss auf transmitrale Einstromprofile. Bis zu einem Alter von 50 bis 60 Jahren können etwa gleiche Maximalgeschwindigkeiten für die E- und die A-Welle, bzw. etwas höhere E- als A-Maximalgeschwindigkeiten und eine Dezelerationszeit > 150 ms festgestellt werden. In höherem Alter, aber auch bei erhöhter Herzfrequenz dreht sich das E/A-Verhältnis bei den meisten Menschen auch ohne strukturelle Herzerkrankung um. Bei Jüngeren wäre dieses Muster meist schon pathologisch zurückzuführen auf eine mögliche linksventrikuläre Hypertrophie, eine Ischämie oder eine Kardiomyopathie. Umgekehrt kann eine vermehrte

diastolische Funktionsstörung und ein dadurch steigender Füllungsdruck im linken Ventrikel zu einer „Pseudonormalisierung“ führen, bei der der E/A-Quotient nicht mehr erniedrigt ist und er formal nicht mehr von einem normalen Profil mit $E > A$ unterschieden werden kann. Im Endstadium der diastolischen Druckerhöhung findet sich ein „restriktives“ Profil mit hohen schmalen E-Wellen mit kurzer Dezelerationszeit, bedingt durch eine niedrige diastolische linksventrikuläre Compliance, gefolgt von einer kurzen A-Welle. Zur Diagnose einer Pseudonormalisierung müssten noch weitere Parameter herangezogen werden, wie z.B. der erwähnte Gewebedoppler. Da in der Studie jedoch nur das Augenmerk auf das transmitrale Flussprofil gelegt wurde, können keine weiteren Aussagen dazu anhand der Daten getroffen werden.

Die Verwendung der klassischen echokardiographischen Parameter zur Einschätzung der systolischen und diastolischen Funktion weisen sehr viele Limitationen auf. Der von Tei Chuwa 1995 entwickelte „Tei Index“ hat sich hingegen als zuverlässige Methode zur Evaluierung der gesamtkardialen Funktion erwiesen. Tei et al. fanden heraus, dass der durch die nicht invasive gemessene Doppler Methode hervorgebrachte Myokardiale Performance Index mit der invasiven Messungen der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion korreliert und wesentlich sensitiver in der Erfassung einer diastolischen Relaxationsstörung als z.B. die Dezelerationszeit oder die E/A Ratio ist (C. Tei, 1997). Der MPI gilt als Versuch, systolische und diastolische Funktion in einem einzigen dimensionslosen Zahlenwert zu beschreiben. Dieser liegt normalerweise unter 0,49 und steigt pathologisch an bei einer Reihe von Herzerkrankungen, wie z.B. KHK, Herzinsuffizienz oder Z.n. Myokardinfarkt (J.-U. Voigt, 2011).

Laut Lakoumentas korreliert der MPI signifikant mit der NYHA-Klassifikation, der Ejektionsfraktion und der ventrikulären Volumina. Bei Werten über 0,77 kam es zu einer höheren 1, 3 und 5-Jahres Mortalität und stellt sich somit als eigenständiger Prognosefaktor dar. Eine signifikante Erhöhung des MPI und relevante prognostische Aussagekraft nach einem Myokardinfarkt oder schwerwiegender Herzgefäßerkrankungen sind ebenfalls bekannt. Die Berechnung des MPI ist jedoch unabhängig von der Ventrikelgeometrie, Alter, Blutdruck oder der Herzfrequenz. Eine Limitation des MPI ist, dass dieser insbesondere von Vor- und Nachlast abhängig ist (J. Lakoumentas, 2005). Haque et al. untersuchten den Effekt eines Herzklappenfehlers auf den MPI und stellten fest, dass der Index das Vorhandensein einer Aortenklappenstenose, einer Aortenklappeninsuffizienz und einer Mitralklappenstenose unterschätzt, sodass der MPI bei jenen Patienten postoperativ signifikant anstieg (A. Haque,

2002). In unserer Studie wurden aufgrund der relativ geringen Fallzahl die Ergebnisse nicht nach Operationsart differenziert, sodass diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann.

Neben den in unserer Studie gemessenen Parametern des Mitraleinflusses gibt es noch eine Reihe von Möglichkeiten, anhand zusätzlicher oder alternativer Daten auf die diastolische Funktion zu schließen. Demzufolge wäre die Messung der Wanddicke und eine daraus gemessene Wanddickenzunahme ein zusätzlicher Hinweis auf eine diastolische Dysfunktion, da gemäß des Laplace-Gesetzes ein höherer diastolischer Füllungsdruck zum Erreichen eines suffizienten Füllungsvolumen erforderlich ist, im Vergleich zu einer normalen Wanddicke. Des Weiteren könnte die Größe des linken Vorhofs zur Diagnostik verwendet werden, denn jede länger anhaltende diastolische Druckerhöhung führt zu einer linksatrialen Vergrößerung. Jedoch kann ein vergrößerter Vorhof auch bestehen, ohne dass eine diastolische Druckerhöhung vorliegt, z.B. bei Vorhofflimmern oder einer Mitralklappenstenose. Die etwas aufwendigere Gewebedoppler-Echokardiographie hätte potentiell noch weiteren Aufschluss über die diastolische Funktion bringen können. Die Ermittlung der maximalen frühdiastolischen Geschwindigkeit e' des Myokards erfolgt im basalen Septum und in der basalen Lateralwand im apikalen Vierkammerblick mittels eines gepulsten Dopplers. Im Falle einer verminderten Relaxation des linken Ventrikels verringert sich e' und ist dabei weniger von der Vorlast abhängig im Vergleich zur transmitral gemessenen E-Welle. Ein vergrößerter Quotient E/e' (> 15) zeigt sich als relativ zuverlässiger Parameter für erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke (F. Flachskampf, 2012). Die Untersuchung des Pulmonalvenenflusses dient ebenfalls der nicht-invasiven Abschätzung des linken Vorhofdruckes. Dabei werden jeweils eine systolische und eine diastolische Welle, sowie eine kleine spätdiastolische reverse A-Welle gemessen. Die systolische Welle zeigt die Relaxation des Vorhofes und die Kontraktion des Ventrikels an. Die diastolische Welle geht mit dem Zeitpunkt und der Größe mit der E-Welle des transmitralen Flussprofils einher. Die kleine reverse A-Welle kommt durch eine Kontraktion im Vorhof zustande. Eine verstärkte und verlängerte reverse Welle deutet auf einen erhöhten linksatrialen Druck hin, findet sich allerdings auch bei Vorhofflimmern und bei einer Mitralinsuffizienz wieder (F. Flachskampf, 2012).

4.2.2 Katecholaminverbrauch

Im Hinblick auf den Einfluss der ischämischen Fernpräkonditionierung auf den Katecholaminverbrauch ist anzumerken, dass bei der RIPG Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen waren. Die

Fernpräkonditionierung schien keinen Vor- oder Nachteil im Hinblick auf den Katecholaminverbrauch zu erzielen. Alle Unterschiede waren nicht signifikant relevant.

Die Studiengruppe um Young fand heraus, dass bei kardialen Hochrisikoperationen kein Vorteil durch die Fernpräkonditionierung besteht. In der randomisierten, doppelblinden Studie mit 96 Patienten wurde mittels drei Zyklen je 5 Minuten mit der Blutdruckmanschette eine Ischämie an der oberen Extremität erzeugt. Es stellte sich heraus, dass es bei der RIPC Gruppe zu einer verlängerten postoperativen Noradrenalingabe kam [21 h (IQR 7-45) vs. 9 h (IQR 3-19); ratio of means 1.70 (99.17% CI 0.86-3.34); P=0.04] (P. Young, 2012). Dementsprechend konnte der klinische Nutzen der RIPC-Methode hinsichtlich des Katecholaminverbrauchs nicht bestätigt werden.

4.2.3 Troponinverlauf

Das kardiale Troponin (cTnT) ist seit Jahren als sensitiver Biomarker für myokardiale Schäden etabliert (S. Kathiresan, 2004; K. Thygesen, 2007). Müllner et al. beobachteten, dass jenes kardiale Troponin T bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in seiner Sensitivität (96%) und Spezifität (80%) der CK-MB überlegen war (M. Müllner, 1996). Ohman et al. bestätigten diese Ergebnisse in einer Studie mit 855 Patienten und beschrieben das kardiale Troponin T als bedeutenden unabhängigen Risikomarker in Patienten, welche eine akute myokardiale Ischämie erfuhren (E. Ohman, 1996). Folglich wurde das Ausmaß der Troponinfreisetzung auch in Studien der Fernpräkonditionierung bisher sehr häufig untersucht (D. Hausenloy, 2007; S. Hoole, 2009; V. Lomivorotov, 2012). Der schützende RIPC-Effekt soll demnach zu einer verminderten Troponinausschüttung führen.

In der Studiengruppe um Yamahara et al. wurde dies an Rattenherzen untersucht. Es stellte sich heraus, dass 20 min nach der globalen Ischämie die Freisetzung von Troponin T (TnT) sich bei der RIPC Gruppe (n=8) signifikant verringerte, sodass geschlossen wurde, kardiales TnT könne ein nützlicher biochemischer Surrogatmarker für Hämodynamik und einem myokardialen Schaden darstellen (Y. Yamahara, 1994).

In einer klinischen Studie an herzchirurgischen Patienten zeigten Hausenloy et al. 2007, dass durch die ischämische Fernpräkonditionierung mit der Applikation einer Blutdruckmanschette am Oberarm die Troponinfreisetzung signifikant reduziert werden konnte (D. Hausenloy, 2007). Ebenfalls bedienten sich Hoole et al. der reduzierten Troponinfreisetzung als Kriterium, um den Nutzen der RIPC aufzuzeigen (S. Hoole, 2009). Venugopal et al. konnten bei Patienten mit elektiver Bypassoperation eine absolute Reduzierung des Troponin im Serum um 43% verzeichnen (V. Venugopal, 2009).

In unserer Studie untersuchten wir den postoperativen Troponinverlauf nach 6, 12, 24 und 48 Stunden. Es kam zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. 48 Stunden postoperativ und im kumulativen Gesamtverlauf, dargestellt als Gesamtfläche unter einer Freisetzungskurve, zeigte die RIPC Gruppe geringfügig niedrigere Troponinwerte. Damit konnte die bisher häufig publizierte These, RIPC führe zu einer reduzierten Herzmuskelschädigung, nicht unterstützt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Studiengruppe um Rahman, die den positiven Effekt der RIPC auf die Troponinausschüttung bei Patienten mit koronarer Bypassoperation ebenfalls nicht bestätigen konnten (I. Rahman, 2010).

Gleichermaßen untersuchten Young et al. den Nutzen der Fernpräkonditionierung bei 96 Patienten mit einem kardialen Hochrisikoeingriff auf hochsensitive Troponin T Werte 6 und 12 Stunden postoperativ. Die Troponinwerte stellten sich jeweils in der RIPC Gruppe erhöht dar bei 6 Stunden [810 ng/ml (IQR 527-1,724) gegenüber 634 ng/ml (429-1,012); ratio of means 1.41 (99.17% CI 0.92-2.17); P=0.04] und 12 Stunden postoperativ [742 ng/ml (IQR 427-1,700) gegenüber 514 ng/ml (IQR 356-833); ratio of means 1.56 (99.17% CI 0.97-2.53); P=0.01] (P. Young, 2012). Lomivorotov et al. konnten ebenso zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Troponinkonzentration sowie der Fläche unter der Kurve für Troponin I über einen 48-stündigen Zeitraum feststellen (V. Lomivorotov, 2012). Dementsprechend gibt die aktuelle Studienlage mit konträren Ergebnissen keine präzisen Hinweise auf eine eindeutige klinische Relevanz der RIPC in Bezug auf die Troponinausschüttung und damit die Herzmuskelschädigung.

4.3 Allgemeine Bewertung

Klinische Beobachtungen der ischämischen Fernpräkonditionierung anhand groß angelegter Studien sind bedeutend und seit Jahren vielfach gefordert. Experimentelle Voruntersuchungen, sowie erste klinische Untersuchungen im kleinen Rahmen waren vielversprechend, sodass von allen Autoren große multizentrische klinische Studien verlangt wurden, um Ergebnisse der Fernpräkonditionierung besser einschätzen zu können. Sollte sich der positive Effekt dieser Methode bestätigen, könnte eine potentiell aussichtsreiche und innovative Behandlungsform im Alltag der Therapie der Herzgefäßerkrankungen Einzug finden.

In dieser explorativen und deskriptiven Analyse wurde das Augenmerk auf den klinischen Nutzen der Fernpräkonditionierung gelegt und darauf, welchen Einfluss diese auf die intraoperative myokardiale Funktion aufweist. Erstmals wurden Hochrisikopatienten in die

Studie mit aufgenommen. Multimorbide Patienten mit einer Reihe von Nebenerkrankungen waren im Vergleich zu den bisher publizierten Studien kein Ausschlusskriterium. Bis jetzt ist unklar, wie sich diese Kofaktoren auf den protektiven Effekt der Fernpräkonditionierung auswirken. Bekannt ist, dass der Schutzmechanismus durch die RIPC bei älteren Patienten abgeschwächt wird. Durch körperliche Aktivität und einen niedrigen Body-Mass-Index kann der kardioprotektive Effekt der ischämischen Fernpräkonditionierung jedoch teilweise erhalten bleiben (P. Abete, 2011).

In der vorliegenden Subgruppenanalyse war in der Interventions- und Kontrollgruppe die Aufteilung der Vorerkrankungen beidseits ausgewogen. Auffallend war jedoch ein etwas erhöhtes Vorkommen von Diabetes mellitus in der RIPC Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. In vorausgegangenen Studien, wie z.B. in der von Venugopal et al. oder Lomivorotov et al., galt Diabetes mellitus als Ausschlusskriterium. Eine durch Diabetes ausgelöste neuronale Schädigung könnte die Induzierung des protektiven RIPC Mechanismus hemmen. Im Tierversuch hatte sich die schützende RIPC-Wirkung bei Diabetes mellitus Typ 2 verringert. Dies könnte bedingt sein durch eine reduzierte Ausschüttung von humoralen kardioprotektiven Botenstoffen. Ebenso war der Schutzmechanismus bei der Diabetikergruppe mit Neuropathie vermindert. Diese Untersuchungen lassen schlussfolgern, dass bei der Ausschüttung der Botenstoffe neuronale Bahnen involviert sein könnten (R. Vibjerg Jensen, 2012).

Hinsichtlich des Eingriffs wurden spezielle Verfahren ausgeschlossen. Nichtsdestotrotz kam es zu einem sehr heterogenen Patientenkollektiv mit verschiedenen Operationen und Kombinationen. Aorten- und Mitralklappenersatz, Aorta ascendens Operationen und die koronare Bypassoperation wurden einzeln, sowie in Kombination rekrutiert. In den vorangegangenen Studien wurde sich oftmals auf eine Operations/Interventionsart beschränkt. Hausenloy et al. legten den Fokus auf koronare Bypassoperationen, Hoole et al. auf perkutane Koronarinterventionen, Ali et al. auf abdominelle Aortenaneurysmen und Cheung et al. auf kongenitale Herzfehler. Andererseits stellte Lomivorotov die These auf, da Hochrisikopatienten einen erhöhten myokardialen Schaden erfahren, sind es genau diese Patienten, die einen größeren Nutzen durch die Fernpräkonditionierung erfahren könnten (V. Lomivorotov, 2012). Diese Vermutung müsste allerdings noch durch Studien mit größeren Kollektiven untermauert werden. In unserer kleinen Substudie bei 80 Patienten kann diese Schlussfolgerung durch die Ergebnisse nicht belegt werden.

4.4 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten nur Tendenzen liefern, inwiefern die ischämische Fernpräkonditionierung einen positiven Effekt auf die intraoperative myokardiale Funktion und das Ausmaß der Herzmuskelschädigung aufweisen könnte. In der RIPC Gruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein geringfügig höherer postoperativer Anstieg der LVEF sowie eine geringfügig geringere postoperative kumulative Troponinfreisetzung als Gesamtfläche unter der Kurve beobachtet.

Das Phänomen der ischämischen Fernpräkonditionierung ist seit vielen Jahren im Fokus der Forschung. Tierexperimentelle Studien sowie kleine klinische Studien konnten eine verringerte Biomarkerfreisetzung zeigen. Trotzdem ist bis jetzt ungeklärt, ob sich diese reduzierte Herzmuskelschädigung positiv auf das klinische Outcome der Patienten auswirkt. Basierend auf den Daten der 1400 eingeschlossenen Patienten im Rahmen dieser multizentrischen RIP Heart Studie werden in naher Zukunft Ergebnisse vorliegen, die eine Antwort auf diese zentrale Frage erlauben werden.

Die vorliegende Dissertationsarbeit fokussiert als Substudie auf 80 Patienten aus einem Prüfzentrum, um mittels der transösophagealen Echokardiographie den Einfluss einer Fernpräkonditionierung auf die myokardiale Funktion zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Ein kardiochirurgischer Eingriff geht unvermeidbar mit einem intraoperativ ausgelösten Myokardschaden sowie einer daraus resultierende myokardialen Dysfunktion einher. Mittels der transösophagealen Echokardiographie (TEE) lässt sich im Rahmen eines intraoperativen Monitorings die kardiale Morphologie und Funktion mit einer hohen Sensitivität einschätzen (H. Lethen, 2011).

Die ischämische Fernpräkonditionierung (RIPC) führt durch kurze Episoden von Ischämie, vermittelt durch endogene protektive Mechanismen, zu einer Steigerung der Toleranz gegenüber länger anhaltenden ischämischen Ereignissen. In bisherigen Studien wurde durch RIPC eine Reduzierung der Troponinfreisetzung beobachtet (D. Hausenloy, 2007; S. Hoole, 2009; V. Lomivorotov, 2012), der Einfluss von RIPC auf die perioperative kardiale Dysfunktion wurde jedoch noch nicht ausreichend untersucht.

Im Rahmen der Teilnahme an einer bundesweiten multizentrischen Interventionsstudie wurden in der vorliegenden Dissertation die monozentrischen Daten einer Substudie an 80 Patienten vorgestellt. Es wurden 254 Patienten mit einem geplanten elektiven herzchirurgischen Eingriff gescreent, 88 Patienten schließlich registriert, wovon jedoch noch 8 Patienten ausgeschlossen wurden. Letztendlich wurden 80 Patienten randomisiert und schließlich in die Datenauswertung eingeschlossen, wovon jeweils 40 Patienten in der RIPC und Kontrollgruppe waren. Die Patienten unterzogen sich einem herzchirurgischen Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Wichtige Ausschlusskriterien bezogen sich auf spezielle herzchirurgische Techniken sowie Patienten mit schweren Komorbiditäten, wie z.B. chronisches Nierenversagen, Leberversagen, Herzinsuffizienz mit $EF < 30\%$, usw..

Der RIPC-Stimulus wurde nach der Narkoseeinleitung durch vier 5-Minuten Zyklen einer Oberarmischämie induziert. Bei Patienten in der Kontrollgruppe wurde die Intervention an einem Dummy-Arm appliziert. Anhand der TEE wurde 30 min vor und 30 min nach dem Einsatz der HLM die systolische und diastolische Pumpfunktion des Herzens beurteilt. Es wurden Parameter zur Beurteilung sowohl der systolischen (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, hier: LVEF-Simpson, LVEF-Teichholz, Fractional shortening-Teichholz) wie auch der diastolischen Herzfunktion (E/A Ratio, frühe Dezelerationszeit, Myokardialer Performance Index) erhoben. Darüber hinaus wurde der intraoperative Katecholaminbedarf erfasst sowie das Ausmaß des Herzmuskelschadens anhand von repetitiven Troponinspiegeln (6, 12, 24 und 48 Stunden postoperativ) analysiert.

Bei Betrachtung der erhobenen Daten war auffallend, dass ein Diabetes mellitus fast doppelt so häufig in der RIPC Gruppe (15 von 40 Patienten; 38%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (8 von 40 Patienten; 20%) auftrat ($p=0,137$). Andere Komorbiditäten und Begleitmedikationen waren nicht signifikant verschieden. Die mit Abstand häufigste Operation war die koronare Bypassoperation (RIPC-Gruppe: 58%, Kontrollgruppe: 62%), gefolgt vom Aortenklappenersatz mit jeweils 18% in beiden Gruppen. In Bezug auf die intraoperativ erfasste HLM-Zeit, Aortenklemmzeit, HLM-Stillstandzeit und auf die Gesamtdosis des intraoperativen Katecholaminverbrauchs konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede erfasst werden. Allerdings zeigte sich der Troponin T Wert in der RIPC Gruppe bei 48h minimal niedriger als der der Kontrollgruppe. Im Gesamtverlauf, ausgedrückt durch die Gesamtfläche unter der Troponin-Kurve, wies überdies die RIPC Gruppe einen geringfügig niedrigeren Wert auf ($p=0,616$). Bei der Erhebung der TEE ist zu bemerken, dass es nur bei 70% der Fälle in der Kontrollgruppe und bei 60% in der RIPC Gruppe zu einer vollständigen TEE-Datenerfassung kam. Insgesamt wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der vorher festgehaltenen Hypothese festgestellt. Im Rahmen der Auswertung der erhobenen TEE-Daten ergaben sich bei den Parametern der systolischen Funktion (LVEF-Simpson, LVEF-Teichholz, Fractional shortening-Teichholz) sowie der diastolischen Funktion (E/A Ratio, Dezelerationszeit und MPI) keine signifikanten Unterschiede zwischen der RIPC und der Kontrollgruppe von prä-HLM zu post-HLM. Die E/A Ratio stellte sich zu keinem Zeitpunkt in unserer Studie als ein Wert unter 0,8 dar und der MPI überschritt in keiner Gruppe im Median zu keinem Zeitpunkt den Normalwert und lag maximal bei der Kontrollgruppe postoperativ bei 0,36.

Die These, die Fernpräkonditionierung würde sich signifikant positiv auf die kardiale Pumpfunktion auswirken, konnte unter Anbetracht der relativ kleinen Studiengruppe somit nicht belegt werden. Insofern sind größere klinisch prospektive randomisierte multizentrische Studien erforderlich, um den zukünftigen Stellenwert einer ischämischen Fernpräkonditionierung und deren potentiell klinischen Nutzen zu evaluieren.

6 Literaturverzeichnis

Abete P, Testa G, Cacciatore F, Della-Morte D, Galizia G, Langellotto A, Rengo F (2011): Ischemic preconditioning in the younger and aged heart. *Aging Dis.*, 2(2), 138-148.

Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E et al. (2007): Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 116:198-105.

American Society of Echocardiography (ASE): ASE/SCA Guidelines for Performing a Comprehensive Intraoperative Multiplane Transesophageal Echocardiography Examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography, (2005); Zugriff am 29.08.2014:
<http://files.asecho.org/files/ChamberQuantification.pdf>

Bartel T, Müller S (2007): *Echokardiographie Lehrbuch und Atlas*; 1.Auflage Elsevier, Urban & Fischer, München; 213

Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, Zaehle W, Tonner PH (2005): Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 610-6.

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 rabbit. *Circulation*; 96:1641-1646.

Borges AC, Knebel F, Baumann G (2005): Möglichkeiten und Grenzen der Echokardiographie im Einsatz in der Intensivmedizin; In Eckart J, Forst H, Burchardi H: *Intensivmedizin XV – 3*, 1-5; Zugriff am 29.08.2014:
<http://www.buchhandel.de/WebApi1/GetMmo.asp?MmoId=1391491&mmoType=PDF>

Bruckenberg E: Herzchirurgie 2010; In Herzbericht (2011); Zugriff am 20.06.2014:
http://bruckenberger.de/pdf/hzb23_10auszug.pdf

Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, Holtby HM, Cox PN, Smallhorn JF, Van Arsdell GS, Redington AN (2006): Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. J Am Coll Cardiol; 47(11), 2277-2282.

De Hert SG (2008): Outcome after cardiovascular surgery: where do we stand? Curr Opin Anaesthesiol 21:47-49.

Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, Becker RC, Porcaro WA, Heard SO (1999): Ischaemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. J Thromb Thrombolysis 8:123-129.

EuroSCORE: Zugriff am 23.03.2012: <http://www.euroscore.org/index.htm>

Flachskampf FA (2012): Linker Ventrikel und Kardiomyopathien: In Kursbuch Echokardiographie – Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; 5.Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York; 84-90

Flachskampf FA, Buck T: Linker Ventrikel: Morphologie, Funktion und pathologische Veränderungen; In Frank A. Flachskampf (Hrsg) (2011): Praxis der Echokardiographie – Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik; 3.Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 194.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Sterbefälle für die häufigsten Todesursachen ab 1998; (2012); Zugriff am 29.08.2014: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=39170940&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=47611762

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

Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M et al. (2008): Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol*, 579:246-252.

Haque A, Otsuji Y, Yoshifuku S, Kumanohoso T, Zhang H, Kisanuki A, Minagoe S, Sakata R, Tei C: Effects of valve dysfunction on Doppler Tei index. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002 Sep;15(9):877-83.

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. *Lancet*; 370(9587), 575-579.

Hausenloy DJ, Yellon DM. (2008): Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res.*, 79(3), 377-86.

Hess OM (2003): Herzinsuffizienz: Definition, Ursachen und Formen; In Schweizer MedForum 26.11.2003; Zugriff am 29.08.2014:

http://www.heartfailure.ch/ed990dccbb771a889b9619c8702a1a0c_Herzinsuffizienz%20-%20Definition%20Ursachen%20und%20Formen%20-%20O.%20Hess.pdf

Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, Clarke SC, Shapiro LM, Schofield PM, O'Sullivan M, Dutka DP. (2009): Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 119(6), 820-7.

Iglesias-Garriz I, Corral F, Rodriguez MA, Garrote C, Montes M, Sevillano E. (2001): Preinfarction angina elicits greater myocardial viability on reperfusion after myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 37(7), 1846-1850.

- Kathiresan S**, Servoss SJ, Newell JB, Trani D, MacGillivray TE, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL Jr. (2004): Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality; *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1;94(7):879-81.
- Köhler E**, Tataru M-C (2001): Linker und rechter Ventrikel. In: *Klinische Echokardiographie – Lehrbuch und Video Atlas*; 5.Auflage, 2001, Georg Thieme Verlag, 238-246.
- 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*; 2 19(1), 143-150.
- Kunert M**: Analyse der linksventrikulären Morphologie und Funktion durch M-Mode und 2-D-Echokardiographie; In Matthias Kunert, L. J. Ulbricht (2006): *Praktische Echokardiographie*; Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln; 2.Auflage; 40.
- Lakoumentas J**, Panou F, Kotseroglou V, Aggeli K, Harbis P (2005): The Tei Index of Myocardial Performance: Applications in Cardiology; Zugriff am 28.07.2014: http://hellenicjcardiol.com/archive/full_text/2005/1/2005_1_52.pdf
- Lethen H**: Transösophageale Echokardiographie; In Frank A. Flachskampf (Hrsg) (2011): *Praxis der Echokardiographie – Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik*; 3.Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 35-39.
- 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.
- Lomivorotov VV**, Shmyrev VA, Nepomnyaschih VA, Ponomarev DN, Knyazkova LG, Lomivorotov VN, Karaskov AM: Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Jul;15(1):18-22. Zugriff am 29.08.2014: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3380992/>

- Loukogeorgakis SP**, Williams R, Panagiotidou AT, Kolvekar SK, Donald A, Cole TJ, Yellon DM, Deanfield JE, MacAllister RJ (2007): Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation*. 2007 Sep 18;116(12):1386-95.
- McClanahan T**, Nao B, Wolke L, Martin BJ, Mezt TE (1993): Brief renal occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits. *FASEB J* 1993; 7:A16 (Abstract).
- Metzler B** (2011), SYNTAX-, STS- und EuroSCORE – Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? In: *Austrian Journal of Cardiology* Zugriff am 29.08.2014: <http://www.kup.at/kup/pdf/10287.pdf>
- Meybohm P**, Zacharowski K, Cremer J, Roesner J, Kletzin F, Schaelte G, Felzen M, Strouhal U, Reyher C, Heringlake M, Schön J, Brandes I, Bauer M, Knuefermann P, Wittmann M, Hachenberg T, Schilling T, Smul T, Maisch S, Sander M, Moormann T, Boening A, Weigand MA, Laufenberg R, Werner C, Winterhalter M, Treschan T, Stehr SN, Reinhart K, Hasenclever D, Brosteanu O, Bein B; RIP Heart-Study Investigator Group (2012): Remote Ischaemic Preconditioning for Heart Surgery - The study design for a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial- the RIPHeart-Study. *Eur Heart Journal*; 33(12):1423-6.
- Müllner M**, et al. (1996): Creatine kinase-MB and cardiac Troponin T to diagnose acute myocardial infarction after cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28;1220-5.
- Ohman EM**, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE Jr, Califf RM, Topol EJ (1996): Cardiac Troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1333-41.
- 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*; 34:1317-1323.

Przyklenk K, Bauer B, Ovice M, Kloner RA, Whittaker P (1993): Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*; 87:893-899.

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*; 124(122), 53-59.

Schoenmaker RG, van Heijningen CL (2000): Bradikinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 278:H1571-1576.

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.

Statistisches Bundesamt: Todesursache (2012); Zugriff am 29.08.2014: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>

Statistisches Bundesamt: Lebenserwartung in Deutschland (2010); Zugriff am 30.04.2013: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungDeutschland.html>

Su B, Dong H, Ma R, Zhang X, Ding Q, Xiong L (2009): Cannabinoid 1 receptor mediation of spinal cord ischemic tolerance induced by limb remote ischemia preconditioning in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 138:1409-1416.

Swaminathan M, Morris RW, De Meyts DD, Podgoreanu MV, Jollis JG, Grocott HP, Milano CA, Newman MF, Mathew JP: Deterioration of regional wall motion immediately after coronary artery bypass graft surgery in association with long-term major adverse events. *Anesthesiology*. 2007 Nov;107(5):739-45.

Taggart P, Yellon DM: Preconditioning and arrhythmias. *Circulation* 2002;106:2999-3001.

Tei C, Nishimura RA, Sewrd JB, Tajik AJ (1997): Noninvasiv Doppler derived myocardial performanceindex: correlation with simultaneous measuements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997 Mar;10(2):169-78.

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.

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.

Vibjerg Jensen R, Brejnholt Stottrup N, Buus Kristiansen S, Botker HE (2012): Release of humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol*; 107:285.

Voigt JU (2011): Linker Ventrikel: Morphologie, Funktion und pathologische Veränderungen. In: Frank A. Flachskampf (Hrsg): *Praxis der Echokardiographie- Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik*; Frank); 3.Auflage, 2011, Georg Thieme Verlag; 188-199.

- Wang L**, Oka N, Tropak M et al. (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.
- Weih M**, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, Einhüpl KM. (1999): Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*, 30; 1851-1854.
- 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.
- Yamahara Y**, Asayama J, Kobara M, Ohta B, Matsumoto T, Miyazaki H, Tatsumi T, Ishibashi K, Inoue M, Inoue D, et al. (1994): Effects of ischemic preconditioning on the release of cardiac Troponin T in isolated rat hearts. *Basic Res Cardiol*. 1994 May-Jun;89(3):241-9.
- Young PJ**, Dalley P, Garden A, Horrocks C, La Flamme A, Mahon B, Miller J, Pilcher J, Weatherall M, Williams J, Young W, Beasley R. (2012): A pilot study investigating the effects of remote ischemic preconditioning in high-risk cardiac surgery using a randomised controlled double-blind protocol. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(3):256.
- Zhou W**, Zeng D, Cheng R et al. (2010): Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants. *Pediatr Cardiol* 31: 22-29.
- Zitta K**, Meybohm P, Bein B, Heinrich C, Renner J, Cremer J, Steinfath M, Scholz J, Albrecht M (2012): Serum from patients undergoing remote ischemic preconditioning protects cultured human intestinal cells from hypoxia-induced damage: involvement of matrixmetalloproteinase-2 and -9. *Mol Med*; 10;18(1):29-37.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Biplane Scheibchensummationsmethode.....	3
Abb. 2: Die Vier Stadien der diastolische Dysfunktion.....	6
Abb. 3: Abfolge des Studieneinschlusses	14
Abb. 4: Studienablauf.....	15
Abb. 5: Protokoll der ischämischen Fernpräkonditionierung	16
Abb. 6: Einsatz der TEE vor und nach HLM.....	18
Abb. 7: TG mid SAX	18
Abb. 8: ME two chamber	19
Abb. 9: LVEDV und LVESV zur Berechnung der LVEF nach Simpson	19
Abb. 10: ME four chamber	20
Abb. 11: E/A Ratio.....	20
Abb. 12: DT _{Early}	21
Abb. 13: TG LAX und deep TG LAX	21
Abb. 14: Berechnung des MPI.....	22
Abb. 15: MCO.....	23
Abb. 16: LVET.....	23
Abb. 17: LVEF nach Simpson und Teichholz	31
Abb. 18: MPI.....	31
Abb. 19: Troponin T postoperativ.....	33

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Demographische Daten der Studienpatienten.....	26
Tab. 2: Begleiterkrankungen der Studienpatienten	27
Tab. 3: Begleitmedikation der Studienpatienten	27
Tab. 4: Operationsverfahren.....	28
Tab. 5: Operationsdaten	28
Tab. 6: Anzahl der TEE-Erhebungen.....	29
Tab. 7: Systolische und Diastolische Funktionsparameter der TEE	30
Tab. 8: Intraoperativer Katecholaminverbrauch	32
Tab. 9: Kreislaufzustand bei Verlegung aus dem OP	32
Tab. 10: Troponinverlauf postoperativ.....	33

9 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AKE	Aortenklappenersatz
AP	Angina pectoris
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cTnT	Kardiales Troponin T
d	Tag
DT _{Early}	Deceleration Time (Zeit von E _{max} → Nulllinie)
E/A Ratio	Early _{max} / Atrial _{max} Ratio
EF	Ejektionsfraktion
EK	Ethikkommission
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FeV1	Einsekundenkapazität
FS (Teichholz)	Fractional Shortening – Verkürzungsfraction
GCP	Good Clinical Practice
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
l/min/m ²	Liter pro Minute pro Quadratmeter
LAX	Long axis – Lange Achse
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Left Ventricular End-Diastolic Diameter – Enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Left Ventricular End-Diastolic Volume – Enddiastolisches Volumen
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Left Ventricular End-Systolic Volume – Endsystolisches Volumen
LVET	Left Ventricular Ejection Time – Linksventrikuläre Ejektionszeit
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract – Linksventrikulärer Ausflusstrakt

LVOT V_{\max}	Maximale Geschwindigkeit im LVOT
MAP	Mean arterial pressure – Mittlere arterielle Druck
MCO	Mitral Close-to-Open time (Ende A bis Beginn E)
ME	Midesophageal
min	Minute
MKE/-R	Mitralklappenersatz / -rekonstruktion
ml/kg/h	Milliliter pro Kilogramm pro Stunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule/ Maßeinheit des Blutdrucks
MMP	Matrixmetalloproteinase
MPI	Myocardial Performance Index (“Tei Index”)
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pulmonary artery pressure – Pulmonararteriendruck
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure – Verschlussdruck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output – Pulskontur-Herzzeitvolumen
PW-Doppler	Pulsed Wave Doppler – gepulster Doppler
RIPC	Remote ischemic preconditioning
SAX	Short axis – Kurze Achse
t[s]	Zeit in Sekunden
Tab.	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TG	Transgastral
TIA	Transiente ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organisation/ Welt-Gesundheits-Organisation
ZKS	Zentrum für Klinische Studien Leipzig
$\mu\text{g}/\text{kg}$	Mikrogramm pro Kilogramm

10 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bedanken für die großartige Betreuung und Unterstützung bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Patrick Meybohm. Stets hilfsbereit, geduldig und sehr bemüht mit einem großen Engagement.

Dank geht ebenfalls an das ganze OP-Team, das Anästhesiepflegepersonal, sowie der beteiligten Anästhesisten, ohne jene die konkrete Umsetzung der RIPC-Methode sowie die TEE-Erfassung im OP nicht vorstellbar wäre.

Ein Dankeschön an Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, Direktor der Klinik für Herz-, und Gefäßchirurgie, dem Ärzteteam und Pflegekräften der Stationen A1, A4, A5 und A6 für die reibungslose Zusammenarbeit bei der Vor- und Nachbetreuung der Patienten auf Station.

Ganz herzlich muss jenen beteiligten Patienten gedankt werden, ohne deren Mitwirken und Vertrauen die Studie nie zustande gekommen wäre.

Eine immerzu helfende Hand war unsere Studienschwester Martina Green. Zuverlässig und gewissenhaft setzte sie sich für einen reibungslosen Ablauf und eine akkurate Dokumentation ein.

Ebenfalls vielen Dank an Finn Schulte, Dipl. Informatiker, ein guter Freund und eine große Hilfe bei der Programmierung aufwendiger Excel Tabellen, welche die Datenverwaltung extrem erleichterte.

Ein besonderer Dank geht an meine Mitdotorandin und liebe Freundin Dr. med. Carola Wehlen, mit der mir die Datenerfassung, die Patientenbetreuung und die generelle Zusammenarbeit sehr viel Spaß bereitet hat. Vielen Dank für die fortwährende Motivation und Inspiration.

Meinen Eltern Ingrid Weber, Albert Messmer und der restlichen Familie und Freunden muss ebenfalls ein ganz großer Dank ausgesprochen werden, die mich während meines langen Weges stets unterstützt haben. Vielen Dank.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Einfluss der ischämischen Fern- (Remote) Präkonditionierung auf die intraoperative myokardiale Funktion anhand der transösophagealen Echokardiographie bei herzchirurgischen Patienten – Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Studie“ in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Prof. 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.

12 Projektbezogene Publikation

Meybohm P, Zacharowski K, Cremer J, Roesner J, Kletzin F, Schaelte G, Felzen M, Strouhal U, Reyher C, Heringlake M, Schön J, Brandes I, Bauer M, Knuefermann P, Wittmann M, Hachenberg T, Schilling T, Smul T, Maisch S, Sander M, Moormann T, Boening A, Weigand MA, Laufenberg R, Werner C, Winterhalter M, Treschan T, Stehr SN, Reinhart K, Hasenclever D, Brosteanu O, Bein B; RIP Heart-Study Investigator Group (...Green M, Wehlen C, **Messmer C**, Schuldt C...) (2012): Remote Ischaemic Preconditioning for Heart Surgery - The study design for a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial- the RIPHeart-Study. Eur Heart Journal; 33(12):1423-6

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Meßmer
Vorname: Corina Manuela
Geburtsdatum/-ort: 18.05.1987 in Dachau
Staatsangehörigkeit: deutsch

Hochschulbildung

06.05.2014 Erhalt der Approbation
2010 - 2014 Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
2009 Anrechnung des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
2007 - 2010 Humanmedizin an der Lettischen Universität in Riga, Lettland

Praktisches Jahr:

07.10.2013 - 26.01.2014 Westküstenklinikum Heide (Innere)
17.06.2013 - 06.10.2013 Katharinenhospital, Stuttgart (Chirurgie)
25.02.2013 - 16.06.2013 Universitätsklinikum Kiel (Dermatologie)

Schulbildung

2006 Allgemeine Hochschulreife
2001 - 2006 Staffelsee Gymnasium Murnau, Bayern
1996 - 2001 Dörpfeld Gymnasium, Deutsche Schule Athen, Griechenland
1994 - 1996 Escola Corcovado, Deutsche Schule Rio de Janeiro, Brasilien

Seit Januar 2011: Arbeit an meiner Dissertation im Rahmen der RIP Heart-Studie bei Herrn Prof. Dr. med. Patrick Meybohm in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.