

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universitätskliniken des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

**Einfluss unterschiedlicher Narkoseregime auf die myokardiale Schädigung
nach aortokoronarer Bypassoperation nach Anwendung der
extrakorporalen Zirkulation.**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017*

vorgelegt von: Tina Christmann
geboren am 28.07.1981 in Homburg (Saar)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1 ZUSAMMENFASSUNG	6
1.1 Summary	8
2 EINLEITUNG	10
2.1 Volatile Anästhetika – Pharmakologie und Wirkung auf kardiale Funktionen	11
2.2 Aortokoronare Bypassoperationen und myokardiale Protektion	13
2.3 Ischämie- und Reperfusionsschaden	14
2.4 Ischämische Präkonditionierung	16
2.4.1 Frühe ischämische Präkonditionierung	16
2.4.1.1 Mechanismen der frühen ischämischen Präkonditionierung.....	17
2.4.2 Späte Ischämische Präkonditionierung	18
2.4.2.1 Mechanismen der späten ischämischen Präkonditionierung.....	19
2.5 Anästhesiologische Präkonditionierung	20
2.5.1 Mechanismen der Anästhesiologischen Präkonditionierung	21
2.6 Remote Preconditioning	23
2.7 Klinischen Studien	25
2.7.1 Klinische Studien zur ischämischer Präkonditionierung.....	25
2.7.2 Klinische Studien zur anästhesiologischen Präkonditionierung	26
2.8 Fragestellung	28
3 MATERIAL UND METHODIK	29
3.1 Methodik	29
3.1.1 Patienten	29
3.2 Anästhesie	31
3.2.1 Präoperative Phase	31
3.2.2 Narkoseeinleitung.....	31
3.2.3 Narkoseaufrechterhaltung	32
3.2.4 Beatmung	33
3.2.5 Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution.....	33
3.3 Herzlungenmaschine	33
3.3.1 Extrakorporale Zirkulation.....	33
3.3.2 Postoperative Überwachung.....	35
3.4 Untersuchungen zur myokardialen Schädigung.....	35
3.4.1 Messzeitpunkte.....	35
3.4.2 Probenentnahmen	35
3.4.3 Chemilunineszenz-Immunoassay	36
3.4.4 Messung von Pro-BNP.....	37

3.4.5	Messung von Troponin T	38
3.5	Statistik.....	38
4	ERGEBNISSE	40
4.1	Demographische, biometrische und operative Daten.....	40
4.2	Untersuchungen zur Ausschüttung von Troponin T und Pro-BNP.....	41
4.2.1	Troponin T.....	42
4.2.1.1	Troponin T – Intergruppenanalyse	44
4.2.2	Pro-BNP	50
4.2.2.1	Pro-BNP in % von T1	52
5	DISKUSSION	62
5.1	Diskussion der Methode.....	62
5.1.1	Patienten	62
5.1.2	Narkoseführung	63
5.1.3	Extrakorporale Zirkulation.....	66
5.1.4	Probengewinnung	67
5.1.5	Messzeitpunkte.....	68
5.1.6	Parameter.....	69
5.1.6.1	Troponin T.....	69
5.1.6.2	Pro-BNP	70
5.2	Diskussion der Ergebnisse	71
5.2.1	Demographische Daten	71
5.2.2	Troponin T.....	72
5.2.2.1	Troponin T Intergruppenanalyse	75
5.2.3	Pro-BNP	75
5.2.4	Pro-BNP in % von T1	77
5.2.4.1	Intergruppenanalyse Pro-BNP in % von T1.....	78
5.3	Schlussfolgerung	80
6	LITERATURVERZEICHNIS	82
7	PUBLIKATIONEN.....	94
7.1	Kongressbeitrag (Poster)	94
8	DANK.....	95

Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACT	Activated coagulation time
AHA	American Heart Association
APC	Anästhesiologische Präkonditionierung
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass index
CK	Creatinkinase
CK-MB	Muscle-brain-type Creatinkinase mit M- und B-Untereinheit
COX	Cyclooxygenase
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme linked immunoabsorbant Assay
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HI	Herzindex
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzeitvolumen
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
IPC	Ischämische Präkonditionierung
IP3	Inositoltrisphosphat
K ⁺	Kalium-Ion
K _{ATP} -Kanal	Adenosintriphosphat-sensitiver Kaliumkanal
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MIDCAB	Minimally invasive direct coronary artery bypass
mK _{ATP} -Kanal	Mitochondrialer Adenosintriphosphat-sensitiver Kaliumkanal
MOV	Multiorganversagen
Na ⁺	Natrium-Ion

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-Pumpe
NO	Stickstoffmonoxid
Pro-BNP	Precursorprotein Brain natriuretic peptide
RIPC	Remote ischemic preconditioning
ROS	Reactive oxygen species
sK _{ATP} -Kanal	Sarkolemmaler Adenosintriphosphat-sensitiver Kaliumkanal
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Aortokoronare Bypassoperationen, die mit Hilfe der Herzlungenmaschine durchgeführt werden, sind mit einem myokardialen Schaden assoziiert, der das schon kranke Herz zusätzlich belastet. Seit langer Zeit versucht man mittels kardioprotektiver Maßnahmen, wie perioperative Betablockade und sorgfältiger Gabe von kardioplegischer Lösung den Schaden am Myokard zu mindern und somit das Outcome der Patienten zu verbessern.

Klinische und tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass das Ausmaß der Myokardschädigung durch die Nutzung von volatilen Anästhetika zur Narkoseführung vermindert werden kann. Zur Evaluation stehen unterschiedliche Messgrößen wie die myokardialen Schädigungsmarker Troponin T und das Vorläuferprotein des B-Typ natriuretischen Peptids, Pro-BNP, zur Verfügung.

In einem Zeitraum zwischen Mai 2005 und Januar 2007 wurden klinische Daten von Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen, erhoben. Drei unterschiedliche Narkoseregime wurden zur Aufrechterhaltung der Narkose angewandt. Durch die Bestimmung der kardialen Integritätsmarker Troponin T und Pro-BNP zu vier Zeitpunkten zwischen Narkoseeinleitung und einem 24-stündigen postoperativen Zeitraum wurden Unterschiede hinsichtlich der Myokardfunktion bei unterschiedlichen Narkoseregimen mit Propofol, Desfluran und Sevofluran untersucht. Dazu wurde Troponin T und Pro-BNP aus einem eigens zur Gewinnung koronarvenösen Blutes platzierten Koronarsinuskatheter bestimmt.

Zwischen den drei Studiengruppen mit Propofol, Sevofluran und Desfluran konnten beim Vergleich der gesamten Studienpopulation keine signifikanten Unterschiede bei der Ausschüttung von Troponin T gemessen werden. Unterschiede betrafen nur die Ausschüttung der Myokardmarker im zeitlichen Verlauf der vier Messzeitpunkte. Hier kam es nur in der Sevoflurangruppe zu einem Ausbleiben des Anstiegs von Troponin T sechs Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation.

Bei der Messung des Insuffizienzmarkers Pro-BNP konnten vor und nach der Anwendung eines Algorithmus zum Ausgleich der unterschiedlichen Baselinekonzentrationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen ermittelt werden. Eine Intergruppenanalyse der weiblichen Studienpatienten ergab bei der Ausschüttung von Pro-BNP einige Stunden nach Beendigung der Extrakorporalen Zirkulation eine signifikant

niedrigere Konzentration bei Verwendung von Desfluran im Vergleich zu Patienten, die Sevofluran oder Propofol erhalten hatten.

Viele klinische und tierexperimentelle Studien haben erfolgreich eine Organprotektion durch eine anästhesiologische Präkonditionierung nachweisen können. Demgegenüber steht eine Vielzahl von Untersuchungen, die keinen Benefit für diese Art der Präkonditionierung hervorbrachten. Eine mögliche Ursache könnte in der Vielfalt der unterschiedlichen Präkonditionierungsprotokolle oder den verschiedenen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Remote Preconditioning oder unterschiedliche Medikamentenanwendung liegen, die eine Vergleichbarkeit und Interpretation der Studienergebnisse erschweren.

Eine Recherche der vorhandenen Literatur zu „kardialer Präconditionierung“ bei Pub Med.gov bringt aktuell 5888 Veröffentlichungen hervor. Trotz vieler Jahre intensiver Forschung gibt es bis heute keinen eindeutigen klinischen Nutzen oder sicheren Nachweis für einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten durch anästhesiologische Präkonditionierung. Auch unsere Studie erbrachte keine eindeutigen diesbezüglichen Hinweise.

1.1 Summary

Coronary artery bypass grafting, conducted with cardiopulmonary bypass, is associated with myocardial damage, which further threatens the already diseased cardiac muscle. For a long time, surgeons and anesthetists have attempted to use preventive measures like perioperative use of β -receptor-blockers and thorough administration of cardioplegic solution to prevent further damage of the myocardium and therefore improve the patient's outcome. Clinical and experimental trials showed an improvement in myocardial damage by using volatile anaesthetics during cardiac surgery.

Troponin T, which quantifies myocardial cell damage, and Pro-BNP, the precursor protein of brain-type natriuretic peptide, which is highly correlated to left ventricular function, are available to evaluate cardiac function preoperatively

Patients who underwent elective coronary artery bypass grafting between May 2005 and January 2007 were enrolled to collect data during their operations. Three different anaesthetic regimens were administered and, by taking four measurements during the operation and a 24-hour follow-up period, the influence of the anesthetic regimen with Propofol, Desflurane and Sevoflurane on myocardial function was assessed. In order to obtain blood solely consumed by the myocardium, a coronary venous catheter was inserted especially for the trial.

No difference was detected in Troponin T concentrations between the groups receiving Propofol, Desflurane and Sevoflurane. But difference could be measured within trial groups during the course of the sample period, where, compared to the other two groups, a significant elevation of Troponin T-concentration did not appear in the Sevoflurane group six hours after cardiopulmonary bypass. Even after the application of an algorithm to equalize the variance of baseline concentrations of the insufficiency parameter Pro-BNP, no advantage from any one of the groups could be demonstrated. Six hours after cardiopulmonary bypass, a subgroup analysis of the female patients indicated a significant reduction in Pro-BNP in the group that had its anaesthesia conducted by Desflurane, compared to Propofol and Sevoflurane.

A great number of clinical and experimental trials were able to demonstrate cellular protection by anesthesiologic preconditioning. In contrast to these findings, there is a comparable amount of trials that failed to show a benefit by using volatile anaesthetics. Reasons for this diversity of results could be the large number of different preconditioning protocols, other methods of preconditioning, such as remote ischemic preconditioning, or the different use of

drugs with possible preconditioning abilities. Those reasons influence and may prevent the comparability and evaluation of the found results.

A PubMed search for cardiac preconditioning produces 5,888 publications. Despite of years of intense research, the clinical benefit and positive impact on patient outcome by anesthetic preconditioning remain to be clearly proven. Our presented trial could not provide this evidence.

2 Einleitung

Herzoperationen, die mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt werden, sind mit einem erhöhten Risiko für eine intra- und postoperative myokardiale Ischämie assoziiert. Diese führt zu reversibler oder irreversibler Schädigung von Kardiomyozyten. Die Schädigung wird klinisch im Rahmen von Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen, in der transösophagealen Echokardiographie anhand von Veränderungen der kontraktile Funktion des Myokards und laborchemisch durch Ansteigen der myokardialen Integritätsmarker sichtbar. Zu diesen Myokardmarkern gehören Troponin I und T, Creatinkinase (CK), Myoglobin und CK-MB.

Seit den achtziger Jahren ist eine positive präkonditionierende Wirkung kurzer ischämischer Phasen auf Myokardzellen bekannt. Dieser Prozess wird ischämische Präkonditionierung (IPC) genannt (62, 72, 96). Inzwischen wurden Mechanismen, die IPC auf zellulärer Ebene auslösen, erforscht und beschrieben (11, 48, 123, 150, 151). Analog zur ischämischen Präkonditionierung wurden durch Studien an zahlreichen Spezies weitere Auslöser von präkonditionierenden Effekten entdeckt (140, 150). Es handelt sich um elektrische, mechanische und pharmakologische Stimuli, wobei letztere durch unterschiedlichste pharmakologische Gruppen dargestellt werden können wie auch durch volatile Anästhetika, was als Anästhetika-induzierte Präkonditionierung bezeichnet wird (125, 149). Diese interessante Tatsache eröffnet die Möglichkeit, durch die Wahl des Narkoseverfahrens während aortokoronarer Bypass (ACB)-Operationen, die unter Anwendung der HLM in Kardioplegie durchgeführt werden, myokardiale Zellen während ischämischer Phasen vor irreversiblen und reversiblen Schäden zu schützen.

ACB-Operationen, die mit Hilfe der HLM durchgeführt werden, gelten als Hochrisikoeingriffe mit dem Ziel, die myokardiale Sauerstoffversorgung zu verbessern oder wieder herzustellen. Das Risikoprofil des Patienten, bedingt durch seine Vorerkrankungen, wie auch die in Kardioplegie durchgeführte Operation erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zusätzliche myokardiale und cerebrale Ischämien. Eine Ischämie des Myokards führt zur Abnahme der myokardialen Kontraktilität und bedingt die Entwicklung oder Aggravierung einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion. Diese Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) kann die Morbidität und Mortalität des Patienten

wesentlich beeinträchtigen (51, 141). Für die in den 1980er Jahren entdeckte IPC konnte eine bessere Ischämietoleranz am Myokard belegt werden (96). Die mit der Zeit entschlüsselte Signaltransduktion auf molekularer Ebene ließ die Vermutung zu, dass volatile Anästhetika sich der gleichen Signalkaskade bedienen, um ebenfalls eine verbesserte Toleranz gegenüber myokardialer Ischämie zu bewirken (149, 150). Klinische und tierexperimentelle Daten belegen, dass die Wahl des Narkoseverfahrens Einfluss auf die Größe des Infarktareals bzw. der myokardialen Schädigung haben kann (24, 30).

2.1 Volatile Anästhetika – Pharmakologie und Wirkung auf kardiale Funktionen

Halogenierte Kohlenwasserstoffe werden seit den fünfziger Jahren zur Anästhesie während Operationen eingesetzt. Seit 1990 bzw. 1992 stehen Sevofluran und Desfluran zur Verfügung. Obwohl die Wirkmechanismen volatiler Anästhetika nicht gänzlich geklärt sind, kommt es über eine unspezifische Membranlipidwirkung und spezifische Wirkung an Membranproteinen zu Veränderungen der synaptischen Transmission im zentralen Nervensystem (ZNS). Volatile Anästhetika induzieren durch eine Verstärkung der Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-abhängigen Hemmung der Erregungsübermittlung, durch eine Potenzierung der inhibitorischen Glycinwirkung sowie eine verminderte Freisetzung von Glutamat die Hypnose des Patienten. Volatile Anästhetika werden pulmonal aufgenommen. Ihre physikalischen Eigenschaften beeinflussen die Geschwindigkeit, mit der sich ein Gleichgewicht zwischen inspiratorischer Konzentration und Konzentration im Gewebe einstellt.

Im Gleichgewicht besteht im ZNS und in der Alveole annähernd derselbe Partialdruck. Die Alveoläre Konzentration wird anhand des MAC-Wertes gemessen. Dieser entspricht der minimalen alveolären Konzentration, unter der bei 50% der Patienten ein definierter Schmerzreiz einer chirurgischen Hautinzision nicht zu einer Abwehrreaktion führt. Je lipophiler die Substanz umso größer ist ihre anästhesiologische Potenz. Daher unterscheiden sich die MAC-Werte wesentlich voneinander.

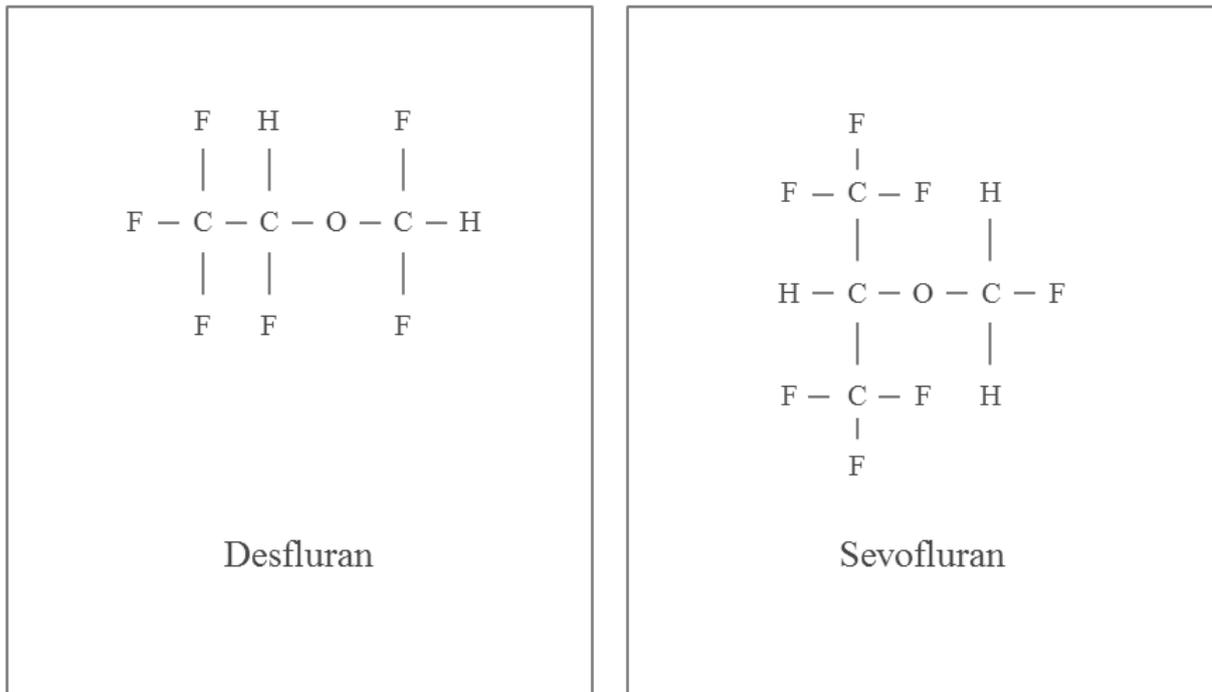


Abbildung 1: Strukturformel Desfluran und Sevofluran

Die Wirkung der volatilen Anästhetika auf das Herz-Kreislauf-System kann an verschiedenen Parametern, wie der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität, dem koronaren und dem peripheren Gefäßwiderstand sowie dem Schlagvolumen bzw. dem Herzzeitvolumen (HZV) abgelesen werden (23). Sevofluran führt meist nicht zu einem Frequenzanstieg. Desfluran kann durch eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems zu einem erheblichen Herzfrequenzanstieg führen (34, 113). Fast allen volatilen Anästhetika wird eine Sensibilisierung des Myokards gegenüber endogenen oder exogen zugeführten Katecholaminen zugeschrieben (113). Dies kann vor allem bei den älteren volatilen Anästhetika zu schweren Tachyarrhythmien führen.

Die myokardiale Kontraktilität nimmt konzentrationsabhängig bedingt durch eine Hemmung des langsamen Calciumeinstroms ab (91). Im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika weisen Desfluran und Sevofluran den geringsten Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität auf (34). Durch Reduktion der Inotropie und Senkung des peripheren Widerstands sinkt der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei stabiler koronarer Perfusion (23).

Vor inzwischen fast 20 Jahren konnte durch zwei unabhängige Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass die organprotektiven Wirkungen der ischämischen Präkonditionierung durch volatile Anästhetika nachgeahmt werden kann (66). In der Folge konnte die Signalkaskade mit dem Effektor dieser anästhesiologischen Präkonditionierung, dem mitochondrialen

Adenosintriphosphat-sensitiven Kaliumkanal (mK_{ATP} -Kanal), erarbeitet und beschrieben werden (125, 149, 150). Verschiedene Studien konnten bei Patienten mit balanciertem Narkoseregime geringere Konzentrationen kardialer Marker und eine bessere myokardiale Funktion detektieren (29, 32).

2.2 Aortokoronare Bypassoperationen und myokardiale Protektion

Die ACB-Operation ist bei Mehrgefäßerkrankung, Hauptstammstenose und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion die Therapie der Wahl und der interventionellen Revaskularisierung überlegen. 90% der durchgeführten Bypassoperationen werden in Deutschland mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt. Der kardiopulmonale Bypass kann als totaler oder partieller Bypass durchgeführt werden. Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) hat erhebliche Auswirkungen auf die Blutgerinnung mit hohem intra- und postoperativem Blutungsrisiko, Störungen der Lungenfunktion, die bei etwa 12% der Patienten postoperativ festgestellt werden kann, sowie die Induktion verschiedener Zytokine, im Sinne einer generalisierten Inflammationsreaktion, die im engen Zusammenhang mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation steht und bis hin zum Multiorganversagen (MOV) führen kann (98). Protektive Maßnahmen während der ACB-Operation haben alle zum Ziel, das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –verbrauch zu optimieren. Gut etabliert ist die perioperative Betablockade, die durch eine Frequenzminderung zu einer Verlängerung der Diastolendauer und nachfolgend zu einer besseren koronaren Perfusion mit erhöhtem Sauerstoffangebot führt (136). Gleichzeitig wird durch eine verminderte Kontraktilität der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt (136). Studien konnten bereits in den Neunzigerjahren eine verbesserte Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität unter perioperativer Betablockade bei kardiovaskulären Risikopatienten zeigen (86, 137).

Außerdem sollte zur Regulation der sympathoadrenergen Aktivität eine effiziente präoperative Anxiolyse sowie eine ausreichende postoperative Schmerztherapie durchgeführt werden (25). Nitrate können den myokardialen Sauerstoffverbrauch senken, indem sie die linksventrikuläre Vorlast und die enddiastolische Wandspannung senken. Stickstoffmonoxid (NO)-Donatoren wirken sich positiv auf die koronare Perfusion aus (115).

Um die myokardiale Ischämietoleranz während der EKZ zu steigern, wird mittels einer Kardioplegielösung pharmakologisch ein Herzstillstand induziert. Unterschiedliche Lösungen, wie die Kardioplegie nach Brettschneider und Blut-Kardioplegielösungen,

enthalten außer Puffersubstanzen, die eine sich entwickelnde Azidose ausgleichen, große Mengen an Kalium-Ionen (K^+), die zu einer dauerhaften Membrandepolarisierung führen.

2.3 Ischämie- und Reperfusionsschaden

Die Energieversorgung des Herzens hängt hauptsächlich von der sauerstoffabhängigen oxidativen Phosphorylierung im Mitochondrium des Kardiomyozyten ab. Andere Wege, wie die anaerobe Glykolyse, spielen im gesunden Herzen eher eine untergeordnete Rolle. Kommt es bei einer koronaren Herzerkrankung durch einen Thrombus zu einer verminderten Perfusion des abhängigen Areals, droht ein ischämischer Untergang mit Funktions- und Kontraktilitätsverlust der Zelle im Sinne eines Myokardinfarktes als Folge einer Myokardischämie. Die Pathophysiologie der Ischämie des Myokards ist gut erforscht (15, 110). Im Rahmen der Ischämie kommt die oxidative Decarboxylierung in der Zelle zum Erliegen. Der Energiehaushalt der Zelle kann durch die geminderte Menge an Adenosintriphosphat (ATP) nicht mehr gedeckt werden und wird durch eine eingeschränkte Kontraktilität sichtbar. Durch die anaerobe Glykolyse steht der Zelle ein alternativer Metabolismus zur ATP-Gewinnung zur Verfügung, der mit der gleichzeitigen Produktion von Laktat eine Azidose hervorruft. Die Azidose selbst schränkt wiederum die Glykolyse und den Metabolismus von Fettsäuren in den Mitochondrien ein, was zur weiteren Depletion von ATP in der Zelle führt. Dies inhibiert die Natrium-Kalium-Pumpe (Na^+/K^+ -ATPase) mit konsekutivem K^+ -Ausstrom und Na^+ -Einstrom in die Zelle. Die Veränderung der Ionenkonzentration zieht eine Zellschwellung durch Wassereinstrom in die Zelle nach sich. Die Akkumulation freier Fettsäuren sowie anderer Metaboliten wie anorganischem Phosphat erhöht den kolloidosmotischen Druck in der Zelle, was einen weiteren K^+ -Ionen-Ausstrom triggert. Freie Fettsäuren werden in die Zellmembran eingebaut und beeinträchtigen die Membranpermeabilität negativ. Multifaktorielle Veränderungen der Iontentransportsysteme bedingen einen zytosolischen Ca^{++} -Anstieg. Dies führt zur Aktivierung von Proteasen, die die Eigenschaften kontraktile Proteine verändern und so zu einer Abnahme der Kontraktilität trotz hoher intrazellulärer Ca^{++} -Spiegel führen. Die aktivierten Proteasen besitzen außerdem die Eigenschaft, Filamente des Zytoskeletts zu degradieren, die die Myofibrillen mit dem Sarkolemm verbinden und so zu einer weiteren Erhöhung der Membranpermeabilität führen. Außerdem bilden ischämische Myozyten und ischämisches Endothel toxische Sauerstoffspezies und freie Radikale, die Fettsäuren und Membranphospholipide schädigen.

Insgesamt kommt die kontraktile und elektrische Funktion der Zelle zum Erliegen und ein onkotischer Zelltod tritt ein (16).

Die Limitierung der Ischämie durch Reperfusion ist die einzige Möglichkeit, weiteren Zelltod zu verhindern. Die Reperfusion, die als chirurgische Reperfusion, koronare Angioplastie, Thrombolyse und bei Organtransplantationen stattfindet, kann allerdings mit Funktionseinschränkungen der Organe einhergehen, die nicht durch den ischämisch induzierten zellulären Schaden zu erklären sind. Die Ursache dieser Dysfunktion lässt sich allgemein auf mikrovaskulärer Ebene suchen (18). Betroffen sind die Funktionen der Arteriolen, des Kapillarbett und der Venolen der myokardialen Perfusion. Das vaskuläre Endothel trägt wesentlich zur vaskulären Homöostase bei und reagiert kritisch auf Ereignisse wie Ischämie und Reperfusion (I/R). Auf Ebene der Arteriolen wird das Gleichgewicht durch eine beeinträchtigte NO-abhängige Vasodilatation gestört (18). Im Kapillarbett entsteht nach I/R eine erhöhte Filtration von Kapillarflüssigkeit, die mit der verminderten Bioverfügbarkeit von NO in Verbindung zu bringen ist (55). Eine Reduktion der perfundierten Kapillargefäße entsteht aufgrund zweier Pathomechanismen. Zum einen durch eine mechanische Barriere aufgrund der postischämischen Zellschwellung und teilweise losgelösten Endothelzellen, zum anderen durch Verlegung der Kapillaren durch aktivierte Leukozyten, häufig in Kombination mit Thrombozyten (73). Im venösen Kapillarbett zeigen sich die Auswirkungen der I/R vor allem durch inflammatorische Reaktionen, wie die Adhäsion von Leukozyten am Endothel, Leukozytenmigration, Aggregation von Thrombozyten und Leukozyten, Extravasation von Albumin und vermehrte Oxidantienproduktion durch Leukozyten. Reperfundiertes Endothel weist eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen auf (16, 18).

Nach Reperfusion entsteht eine Imbalance zwischen unter normalen Bedingungen ausreichend vorhandenem NO und Sauerstoffradikalen, die eine Plättchenaggregation begünstigen, den Tonus der Arteriolen negativ beeinflussen und die adhäsive Interaktion zwischen Endothel und Thrombozyten triggern. Diese Imbalance entsteht durch die reichhaltige Prävalenz von Xanthineoxidase in Endothelzellen, die nach einer Reperfusion die in der Ischämie anfallenden Hypoxanthine in große Mengen zu Wasserstoffperoxid und Sauerstoffradikalen transformiert (46). Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie und Diabetes verstärken die Reaktionen des Ischämie- und Reperfusionsschadens, der in Minderperfusion zu einem zusätzlichem postischämischen Zelluntergang führt (18). Studien zeigen, dass ein erheblicher Anteil des Infarktareals durch den Ischämie- und Reperfusionsschaden bedingt ist (106). Die inflammatorische Aktivierung

während der Reperfusion führt zu Wirkungen an entfernten Organen, die nicht dem initialen hypoxischen Reiz unterliegen, so dass ein MOV durch die Reperfusion begünstigt wird.

Seit den neunziger Jahren ist bekannt, dass der Ischämie- und Reperfusionsschaden durch IPC gemindert werden kann (62, 100). Andere Ansätze zur Reduktion des Ischämie- und Reperfusionsschadens, wie die Anwendung von Adenosin oder die Blockade der Mitochondrial permeability transition pore, die eine intrazelluläre Calciumüberladung verhindern, haben noch keinen wirklichen Einzug in die klinische Versorgung gefunden (41).

2.4 Ischämische Präkonditionierung

2.4.1 Frühe ischämische Präkonditionierung

Bereits 1986 wurde durch Murray *et al.* der Begriff der ischämischen Präkonditionierung geprägt. Sie konnten zeigen, dass sich das Infarktareal im Hundemodell von 30% bis auf 7% reduzieren ließ, nachdem sie vier kurze Phasen der Ischämie und Reperfusion vor einer 40minütigen Ischämie durchgeführt hatten (96). Schon 1976 veröffentlichten Verdouw *et al.* eine Untersuchung die zeigte, dass nach wiederholter Ischämie mit darauffolgender Reperfusion eine bessere Verwertung der myokardialen Substrate erfolgt (135). Dies wurde initial als Auswaschen der während der Ischämie entstandenen Kataboliten gedeutet und später durch eine langsamere und geringere Depletion von ATP in der Zelle begründet (62, 111). Grundlage für das von Murry *et al.* in den 80er Jahren beschriebene Phänomen bildet eine komplexe Signalkaskade, die als Endpunkt die Protektion des Myokards im Sinne einer reduzierten Infarktgröße, einer besseren postischämischen Funktion und weniger arrhythmogener Ereignisse feststellte (22, 29, 142). Dieses lebenswichtige Phänomen, das in vielen Spezies nachgewiesen wurde, zeigt, dass einzelne Episoden sublethaler Ischämie die Zelle vor einem darauffolgenden ischämischen Ereignis schützen. Dabei steht das Verlangsamen des Zelltods, nicht aber sein Verhindern im Mittelpunkt. Das Interesse an dieser Thematik spiegeln mehrere Tausend Veröffentlichungen wider, die das Aufzeigen der zugrundeliegenden Mechanismen und die erfolgreiche Translation in die Klinik zum Ziel hatten. Die sogenannte frühe IPC beginnt sofort nach dem ischämischen Stimulus und dauert zwischen zwei und drei Stunden an (109). Zu viele ischämische Phasen haben negative Auswirkungen auf den präkonditionierenden Effekt. So zeigten Sanduhn *et al.*, dass ab einer Anzahl von sechs Ischämie- und Reperusionsphasen die Infarktgröße gegenüber der optimalen Anzahl an Ischämie- und Reperusionsintervallen wieder zunimmt (59, 117). Die

Stimuli zur Initiierung der Signalkaskade sind manigfaltig und vermitteln über die Proteinkinase C, die als Schlüsselenzym fungiert, die Öffnung sarkolemmaler ATP-abhängiger Kaliumkanäle (sK_{ATP} -Kanäle) und mK_{ATP} -Kanäle als Endeffektoren (47, 48). Viele experimentelle Studien belegen, dass eine Öffnung von K_{ATP} -Kanäle das Myokard schützt (21, 43, 49, 50). Die Öffnung des mK_{ATP} -Kanals soll den typischen Calcium-Anstieg während der Ischämie verhindern und somit die Zelle vor Schwellung bewahren. Außerdem bewirkt die Öffnung des K_{ATP} -Kanals einen Schutz der Zellmatrix, wie auch eine Aufrechterhaltung intermembranöser Volumina und hat einen positiven Einfluss auf die Energieproduktion und den ATP-Verbrauch der Zelle (71). Insgesamt stellt sich eine Protektion gegenüber der normalen Geschwindigkeit des Zelltods ein.

2.4.1.1 Mechanismen der frühen ischämischen Präkonditionierung

Die Signalkaskade der frühen ischämischen Präkonditionierung hat verschiedene Trigger, die meist über sarkolemmale Rezeptoren wie verschiedene Subtypen der Adenosin- (A1- A3), Endothelin- (ET1), Acetylcholin- (M2), Opioid- (δ, κ), Bradykinin- (B2) und auch $\alpha 1$ -, sowie β -Rezeptoren binden. Die Rezeptoren weisen eine Verbindung zu inhibitorischen G-Proteinen auf, die zum einen die Phospholipase C und D aktivieren, aber auch den Calcium-Einstrom in die Zelle während einer ischämischen Phase verhindern. Durch die Phospholipase C und D findet eine Produktion von Inositoltrisphosphat (IP3) statt. In der Folge kommt es IP3-vermittelt zur Ausschüttung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Intrazelluläres Calcium sowie die ebenfalls durch die Phospholipase C aktivierte Bildung von Diacylglycerol aktivieren neben reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) und NO, die während einer ischämischen Phase entstehen, das Schlüsselenzym der IPC, die Proteinkinase C (134). Wie von Vahlhaus *et al.* gezeigt, fehlt der präkonditionierende Effekt, sobald die Proteinkinase C inhibiert wird (134). Die Aktivierung dieser Proteinkinase führt zu einer zytoskelett-vermittelten Translokation der zytosolischen Proteinkinase C und somit zu einer Phosphorylierung und Aktivierung sK_{ATP} -und mK_{ATP} -Kanäle, die Endeffektoren der präkonditionierenden Signalkaskade. Gross *et al.* zeigten 1992, dass bei einer Blockade der K_{ATP} -Kanäle die Wirkung der frühen IPC erlischt (47)

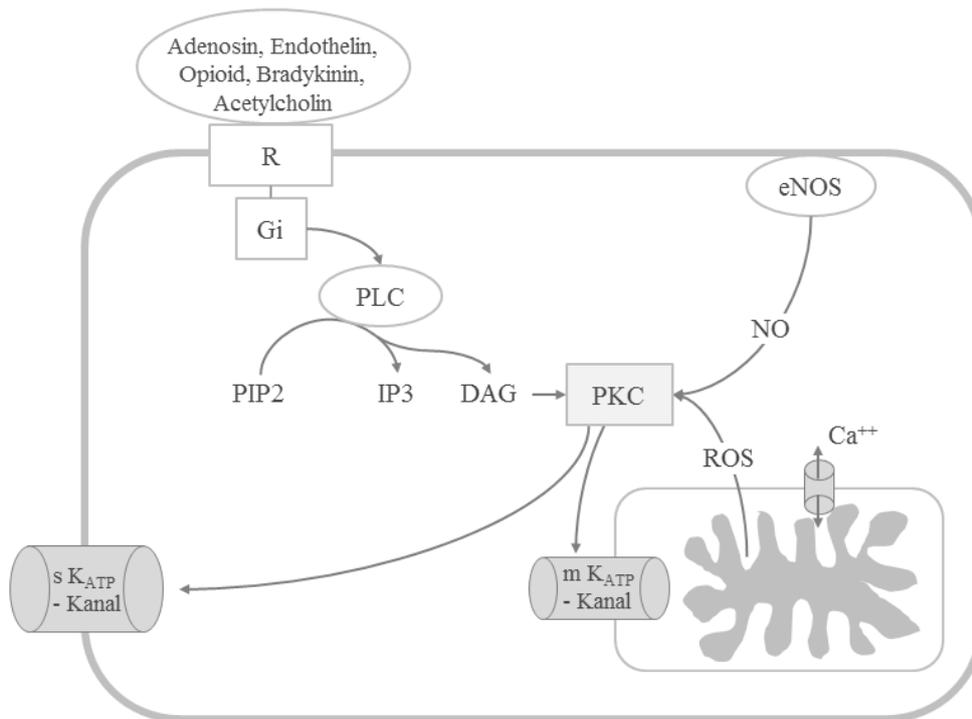


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der frühen ischämischen Präkonditionierung.

R=Rezeptor, Gi= inhibitorisches G-Protein, PLC=Phospholipase C, PKC= Proteinkinase, mK_{ATP}-Kanal= mitochondrialer ATP-sensitiver Kaliumkanal, sK_{ATP}-Kanal=sarkolemmler ATP-sensitiver Kaliumkanal, eNOS=endotheliale NO-Synthase, ROS=reactive oxygen species, Ca⁺⁺= Calcium-Ion. Abbildung modifiziert nach Zaugg *et al.* (150).

2.4.2 Späte Ischämische Präkonditionierung

Stimuliert durch die vielversprechenden Ergebnisse, die Studien bezüglich der ischämischen Präkonditionierung hervorbrachten, stießen zeitgleich Kuzuya *et al.* und Marber *et al.* auf ein zweites protektives Zeitfenster, das sich neben der frühen IPC 24 Stunden nach dem ischämischen Reiz öffnet. Beide zeigten eine Verringerung der Infarktgröße bei einer Ischämie, die 24 Stunden nach der Präkonditionierung im Hunde- bzw. Hasenmodell induziert wurde (72, 87). Die Reduktion der Infarktgröße konnte bei Marber *et al.* zusätzlich mit dem signifikanten Anstieg von protektiven Hitzeschockproteinen korreliert werden. Das Zeitfenster der späten IPC soll bis zu 72 Stunden andauern (11) und schützt neben der Minimierung des durch Ischämie induzierten Infarktareals gegen myokardiales Stunning, was Sun *et al.* anhand der Verbesserung systolischer Wandverdickung im Schweinmodell an Tag 2 und 3 nach Ischämie gegenüber nicht präkonditionierten Versuchstieren zeigen konnten (123). Wie die frühe IPC kann auch die Signalkaskade der späten IPC durch multiple

Faktoren getriggert werden. NO nimmt im Vergleich zur frühen IPC eine wesentlich wichtigere Rolle ein und initiiert neben verschiedenen Kinasen und der Proteinkinase C durch Transkriptionsfaktoren die Neusynthese von protektiven Proteinen wie der induzierbaren NO-Synthase (iNOS), Hitzeschockproteinen oder Antiapoptoseproteinen (52). Obwohl die Neusynthese dieser Proteine die wichtigere Rolle in der Effektivität der späten IPC spielt, lässt sich ein Teil der Wirkung durch Blockade des ATP-sensitiven Kaliumkanals eliminieren (14).

2.4.2.1 Mechanismen der späten ischämischen Präkonditionierung

Die Signalkaskade der späten IPC kann durch eine Vielzahl von Metaboliten und Liganden angestoßen werden. Nachweise über die Eigenschaften als Triggersubstanzen liegen für NO, ROS, Adenosin und bedingt für Opiatrezeptoren vor (11). Als einer der wichtigsten Trigger spielt NO in der Signalkaskade der späten IPC eine duale Rolle. NO vermag die Proteinkinase C zu aktivieren. Zusätzlich kommt es einerseits zu einer NO-Produktion über die endotheliale NO-Synthase und andererseits über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren zu einer Neusynthese der iNOS. Die iNOS ist die spezifische NOS die eine späte IPC vermittelt (52). Guo *et al.* konnten zeigen, dass während der späten IPC eine Neusynthese der iNOS nur im Kardiomyozyten stattfindet und ein verändertes iNOS Gen die späte IPC vollends verhindern kann (52). Die Stimulation der Adenosinrezeptoren führt zu einer Aktivierung der Proteinkinase C, die, wie bei der frühen IPC, die Phosphorylierung des K_{ATP} -Kanals bedingt und eine Reduktion des Infarktareals bewirken kann (6). Die protektive Wirkung der späten IPC bezieht sich aufgrund des zeitlichen Intervalls von bis zu 4 Tagen nicht nur auf den Schaden durch Ischämie, sondern verbessert auch das myokardiale Stunning, das in reperfundiertem Myokard stattfindet und sich in einer verlängerten postischämischen kontraktile Dysfunktion widerspiegelt (68). Werden nur Adenosinrezeptoren stimuliert, bleibt die Besserung des Stunnings aus, so dass der Adenosinrezeptorstimulation als Trigger der späten IPC eher eine additive Rolle zukommt (11). Ein wichtiges Schlüsselenzym der späten IPC ist der Transkriptionfaktor NF-kappa-B, der multimodal durch Proteinkinase C, durch Protein-Tyrosin-Kinasen und NO aktiviert wird und dessen Blockade eine späte IPC verhindert (144). Im Gegensatz zur frühen IPC ist die späte IPC stark von der Neusynthese protektiver Enzyme und Proteine abhängig. So werden durch die Aktivierung von NF-kappa-

B, iNOS, Cyclooxygenase (COX), Aldose-Reduktase, antioxidative Enzyme und Hitzschockproteine synthetisiert (11).

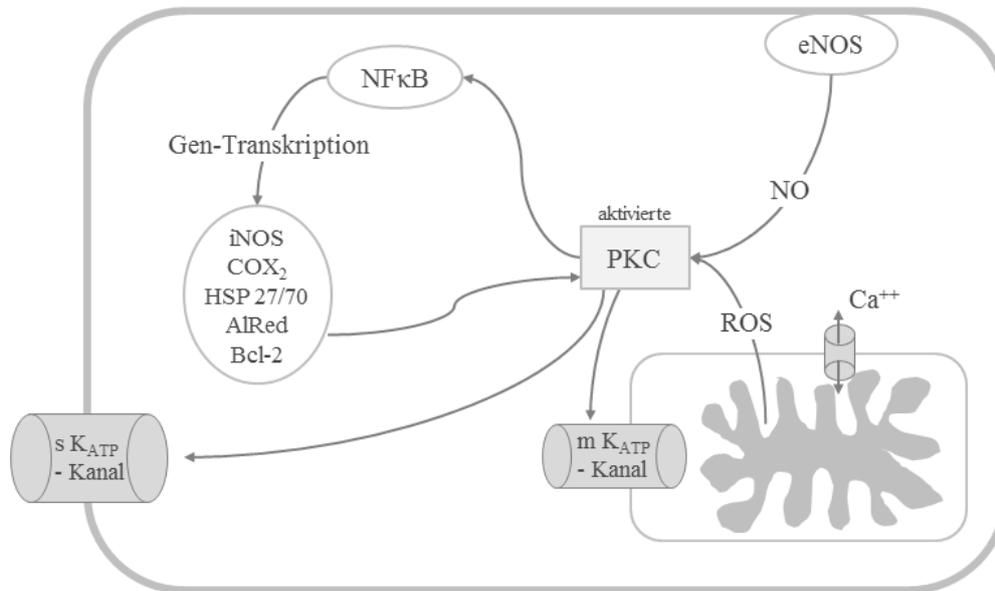


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der späten ischämischen Präkonditionierung.

PKC= Proteinkinase, mK_{ATP}-Kanal= mitochondrialer ATP-sensitiver Kaliumkanal, sK_{ATP}-Kanal=sarkolemmaler ATP-sensitiver Kaliumkanal, eNOS=endotheliale NO-Synthase, ROS=reactive oxygen species, Ca⁺⁺= Calcium-Ion, iNOS= induzierbare NO-Synthase, HSP27/70=Hitzeschockproteine 27/70, COX2=Cyclooxygenase 2, AlRed= Aldose Reduktase. Abbildung modifiziert nach Zaugg *et al.* (150).

2.5 Anästhesiologische Präkonditionierung

Obwohl anfänglich noch keine Verbindung zu präkonditionierenden Eigenschaften hergestellt werden konnte, gab es bereits Ende der 80er Jahre Studien, die im Tiermodell zeigten, dass mit Isofluran anästhesierte Hunde eine geringere Infarktgröße nach einer experimentell induzierten Ischämie aufwiesen als Kontrolltiere (26). Als protektiver Mechanismus der Präkonditionierung wurde eine dilatierende Wirkung der volatilen Anästhetika auf die Koronargefäße mit einer verbesserten Perfusion des Myokards vermutet. Allerdings konnte bald darauf gezeigt werden, dass volatile Anästhetika den koronaren Blutfluss nicht maßgeblich verändern (65). Cason *et al.* brachten den Endeffektor der ischämischen Präkonditionierung, den ATP-sensitiven Kaliumkanal mit den als myokardial protektiv beschriebenen Eigenschaften volatiler Anästhetika in Verbindung (26). Sie zeigten im Hasenmodell eine Abnahme des Infarktareals gegenüber der Kontrollgruppe nach initialer

Behandlung mit Isofluran (19). Die Autoren vermuteten, dass die Gabe von volatilen Anästhetika die Wirkungen der ischämischen Präkonditionierung nachahmt und so zur Protektion des Myokards führt (19). Ähnlich wie das große Interesse an der IPC, zog auch die anästhesiologische Präkonditionierung (APC) viele Veröffentlichungen nach sich. Für Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer Reduktion von Infarktarealen oder zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach ischämischen Ereignissen kommt (24, 53, 58, 67, 90, 125). Analog zur IPC wurden auch bei der APC mehrere Zeitfenster, die einer frühen und einer späten Präkonditionierung entsprechen, aufgezeigt. Tanaka *et al.* wiesen einen protektiven Effekt 24 Stunden nach Isoflurangabe nach (125). Der sofortige protektive Effekt, entsprechend einer frühen anästhesiologischen Präkonditionierung, wurde in einer Arbeit von Cason *et al.* deutlich (19). Die vielversprechenden Ergebnisse der experimentellen Tiermodelle konnten auch in die klinische Situation am Patienten übertragen werden und zeigten eine verbesserte linksventrikuläre Funktion, gemessen anhand eines linksventrikulären Katheters, vom Zeitpunkt der Ischämie bis hin zur Reperfusionphase bei Patienten, die sich einer minimal invasiven direkten koronararteriellen Bypass (MIDCAB)-Operation unterzogen (8). Die Arbeitsgruppe um De Hert konnte ebenfalls mit einer linksventrikulären Katheteruntersuchung eine bessere linksventrikuläre Funktion im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen, die mit einer signifikant geringeren Ausschüttung an myokardialen Integritätsmarkern, wie Troponin I, einherging (30). Die positiven myokardialen Effekte der volatilen Anästhetika werden einerseits dadurch vermittelt, dass bei geringerer inotroper Leistung und gleichbleibender koronarer Perfusion das Verhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -verbrauch verbessert wird, andererseits liegt der protektiven Wirkung aber auch eine Signalkaskade auf molekularer Ebene zugrunde (149).

2.5.1 Mechanismen der Anästhesiologischen Präkonditionierung

Nachdem eine Vielzahl von Arbeitsgruppen Nachweise für die präkonditionierenden Effekte von Halothan, Enflurane, Isofluran, Sevofluran und Desfluran gefunden hatten (4, 88, 127), stellte sich die Frage nach dem Wirkmechanismus der anästhesiologischen Präkonditionierung. Lochner *et al.* wiesen 1994 im Tiermodell nach, dass die APC mit Halothan nach normothermischem kardioplegischem Herzstillstand mit Ischämie und Reperfusion Protektion vermittelt und zu einer geringeren intrazellulären Calciumbelastung

und so zu einer verbesserten intrazellulären Calciumhomöostase führt (82). Sie zeigten, dass die Protektion unabhängig von einer hypothermen Behandlung durchgeführt werden kann und durch die Anästhetika selbst hervorgerufen wird. Verschiedene Wege der Signaltransduktion der IPC ließen sich auch bei der APC wiederfinden. Cope *et al.* zeigten 1997, dass eine Blockade von Adenosinrezeptoren mit 8-Sulfonyl-Theophyllin die Reduktion des Infarktareals, das durch eine Präkonditionierung mit Enflurane, Halothan und Isoflurane entstanden war, verhindert (24). Durch Blockade der Adenosin-Rezeptoren konnte dieser Angriffspunkt der Signalkaskade, ähnlich der IPC, gut durch eine Vielzahl von Studien belegt werden (19, 67, 114, 149). Gi-Protein-gekoppelte Rezeptoren wie der Adenosinrezeptor aktivieren die Phospholipase C, die zu einer Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) führt, die das Schlüsselenzym der IPC darstellt. (128, 129). Die Aktivierung der PKC kann nicht nur rezeptorgetriggert stattfinden, sondern auch durch NO, das durch die NOS, durch volatile Anästhetika induziert, gebildet wird (12). NO ist nicht nur Teil der Signaltransduktion, sondern auch ein Effektor, der am koronaren Endothel Leukozytenadhäsion und inflammatorische Reaktionen hemmt. Sauerstoffradikale, die im Rahmen der Ischämie im Mitochondrium gebildet werden und Apoptose induzieren können, besitzen ebenso die Eigenschaft die PKC zu aktivieren (143). Diese multimodale Aktivierung der PKC führt zum Endeffektor der Präkonditionierung, dem ATP-sensitiven Kaliumkanal (67, 122). Obwohl Zaugg *et al.* sowie einige andere Studiengruppen zeigen konnten, dass eine selektive Stimulation der mK_{ATP} -Kanäle stattfindet (53, 104, 149), weisen andere Studien darauf hin, dass der sK_{ATP} -Kanal ebenfalls in die Präkonditionierung involviert ist und Wechselwirkungen zwischen mitochondrialen und sarkolemmalen Rezeptor bestehen (118). Im Gegensatz zur IPC konnten nun auf Ebene der mK_{ATP} -Kanäle neue Erkenntnisse gewonnen werden. Sato und Kollegen zeigten an Hasenmyozyten, dass eine Aktivierung von Adenosinrezeptoren die Öffnung der mK_{ATP} -Kanäle durch einen Kanalöffner, wie Diazoxid, begünstigt und somit für ein Priming der mitochondrialen K_{ATP} -Kanäle durch Präkonditionierung spricht (119). Das Priming der Rezeptoren entspricht einer Kanalaktivitätssteigerung und beschreibt einen der drei Öffnungsmodalitäten der K_{ATP} -Kanäle: ruhend, geprimed oder offen (149).

Analog zur IPC stimulieren die aktivierte PKC und aktivierte Tyrosinkinase Transkriptionsfaktoren für die Produktion von kardioprotektiven Proteinen, wie Antiapoptoseprotein Bcl-2, NOS, COX2, Superoxiddismutase, Aldosereduktase und Hitzeschockproteine (13, 143)

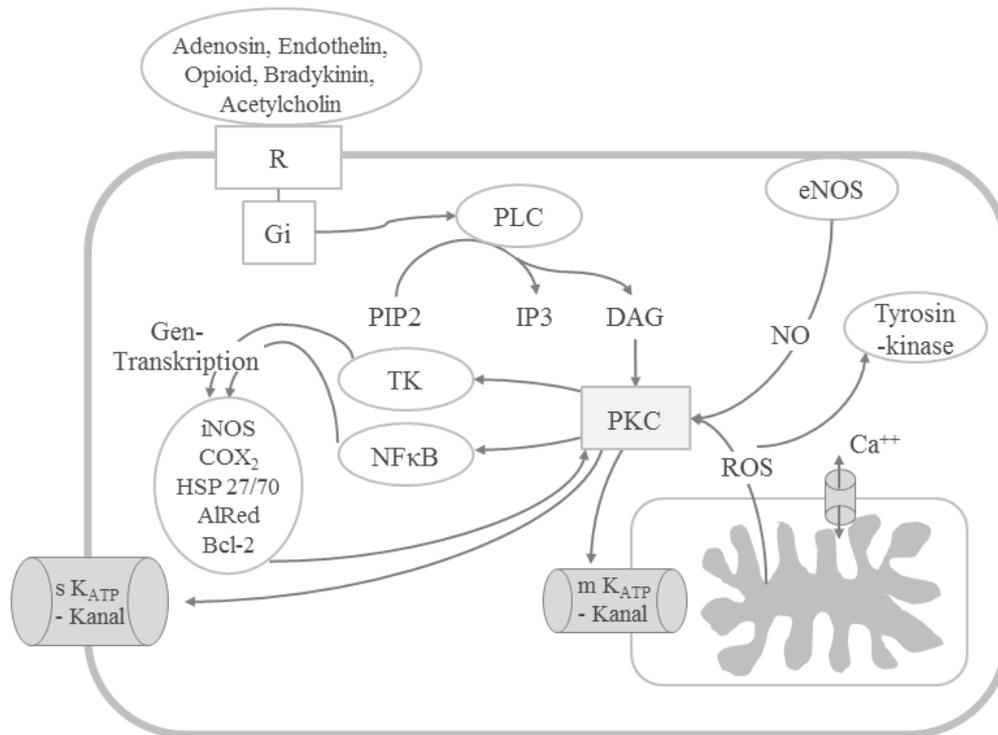


Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung der anästhesiologischen Präkonditionierung.

R=Rezeptor, Gi= inhibitorisches G-Protein, PLC=Phospholipase C, PKC= Proteinkinase, mK_{ATP}-Kanal= mitochondrialer ATP-sensitiver Kaliumkanal, sK_{ATP}-Kanal=sarkolemmaler ATP-sensitiver Kaliumkanal, eNOS=endotheliale NO-Synthase, ROS=reactive oxygen species, Ca⁺⁺= Calcium-Ion. iNOS= indzierbare NO-Synthase, HSP27/70=Hitzeschockproteine 27/70, COX2=Cyclooxygenase 2, AlRed= Aldose Reduktase. Abbildung modifiziert nach Zaugg *et al.* (150).

2.6 Remote Preconditioning

In den 90er Jahren kam eine weitere Erkenntnis bezüglich präkonditionierender Vorgänge hinzu. Przyklenk *et al.* untersuchten im Rahmen der Forschung zur IPC, ob nur Myozyten, die eine präkonditionierende Ischämie erfahren hatten, von der protektiven Wirkung profitierten und zeigten am Hundemodell, dass eine sublethale Ischämie im Bereich des Ramus circumflexus gefolgt von einer Reperfusion vor einer langen Ischämie im Bereich des Ramus interventrikularis anterior schützt (108).

Die Protektion eines Organs oder eines Gewebes vor Ischämie durch kurze sublethale Ischämiephasen an einem anderen Organ oder Gewebe nennt man Remote ischemic preconditioning (RIPC). Initial am selben Organ in unterschiedlichen Versorgungsgebieten untersucht, konnte später auch mit einer sublethalen Ischämie an Darm, Niere oder den Extremitäten eine Organprotektion am Herzen oder anderer Skelettmuskulatur gezeigt werden

(3, 44, 102). Sublethale ischämische Episoden an Extremitäten wurden als einfache nicht-invasive Methode, die nicht mit dem Chirurgen interferiert, angesehen und auch im Rahmen von ACB-Operationen klinisch untersucht (56). Cheung und Hausenloy *et al.* maßen bei Kindern zur Korrektur von kongenitalen Herzfehlern und bei Erwachsenen zur elektiven ACB-Operation signifikant geringere Mengen an Troponin T im postoperativen Verlauf nach mehrmaliger fünfminütiger Ischämie der unteren Extremität (20, 56). Nach einer Vielzahl klinischer Studien konnte in einer Metaanalyse demonstriert werden, dass die Anwendung von RIPC bei herzchirurgischen Operationen die Troponin I-Konzentration 6 Stunden postoperativ signifikant senkt (146). Im weiteren Verlauf, 12 und 24 Stunden postoperativ, konnten keine positiven Einflüsse ermittelt werden. RIPC konnte keine signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz von postoperativen Komplikationen, der Länge des Aufenthalts auf Intensivstation, sowie bei der Katecholamintherapie zeigen. 2015 erschien eine multizentrische doppelblinde Studie von Meybohm *et al.*, die 1403 Patienten einschloss und den Effekt von RIPC der oberen Extremität während elektiver Kardiochirurgie untersuchte. Bezüglich der primären Endpunkte, Tod, postoperativer Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen und Apoplex konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen, die einerseits RIPC oder eine Placebobehandlung an der oberen Extremität erhielten, gezeigt werden (92). Um mögliche additive Effekte von RIPC und APC zu untersuchen, bestimmten Lucchinetti *et al.* die Troponin T-Ausschüttung bei Patienten, die sich einer ACB-Operation mit EKZ unterzogen und volatile Anästhetika erhielten, mit und ohne RIPC. Zwei präkonditionierende Stimuli konnten das Maß an Zellprotektion nicht erhöhen und wiesen keine signifikanten Unterschiede bei der Bestimmung von Troponin T, Pro-BNP und Protein S 100 im Vergleich zu Patienten auf, die nur Isofluran als präkonditionierenden Stimulus erhielten (83).

Die Mechanismen der RIPC sind noch nicht gänzlich geklärt. Pell *et al.* nutzte die Aktivierung des Adenosinrezeptors und die Blockade von mK_{ATP} -Kanälen um deren Beteiligung an den Mechanismen der RIPC zu zeigen (102). Ein Teil der durch RIPC induzierten Signaltransduktion scheint auch mit dem der anästhesiologischen und ischämischen Präkonditionierung verwandt zu sein. Allerdings wird auch ein neuronaler Signalweg, der durch Capsaicin zu moduliert wird, diskutiert (126, 146).

2.7 Klinischen Studien

2.7.1 Klinische Studien zur ischämischer Präkonditionierung

Die Übertragung der Forschungsergebnisse zum Thema der ischämischen Präkonditionierung in den klinischen Alltag ist schwierig und die Durchführung randomisierter kontrollierter klinischer Studien durch ethische Aspekte limitiert. Ein geeigneter Ansatz die Theorie der ischämischen Präkonditionierung auch beim Menschen zu belegen, sind retrospektiv gestaltete Studien, die Patienten mit akutem Myokardinfarkt einschließen. Beim Menschen könnten prodromale pektanginöse Beschwerden, die einem akuten Myokardinfarkt vorausgehen, den kurzen sublethalen ischämischen Episoden entsprechen, die einen präkonditionierenden Effekt vermitteln (35, 97).

In den neunziger Jahren konnte in ersten kleineren klinischen Studien gezeigt werden, dass prodromale pektanginöse Beschwerden vor dem eigentlichen Infarktereignis protektive Wirkung vermittelten. Ottani *et al.* veröffentlichten eine Studie, die 25 Patienten einschloss. Hierbei zeigten Patienten mit prodromaler Angina Pectoris eine signifikant geringere Spitzenkonzentration von CK-MB, sowie eine geringere Infarktgröße bei gleicher Area at risk und gleicher Kollateralisierung (100). Im gleichen Jahr ergab eine Studie mit 84 Patienten eine bessere Erhaltung der kontraktilen Funktion, gemessen an der LVEF, bei Patienten mit Präinfarktangina gegenüber Patienten ohne prodromale Symptome (97). Noda *et al.* konnten allerdings keine Unterschiede bei der Ausschüttung von Ischämiemarkern feststellen. Allerdings zeigten in dieser Studie 25 Patienten signifikante Besserungen der regionalen Wandbewegung nach Revaskularisation (99). In den Jahren 2003 bis 2009 kamen größere Studien hinzu, wie die Studie von Gorecki *et al.*, die an 331 Patienten zeigen konnten, dass sich das Outcome während des Krankenhausaufenthalts bei Patienten mit Präinfarktangina besserte und mit weniger Komplikationen, weniger ventrikulären Arrhythmien und weniger Pumpversagen einherging (35). Das Überleben konnte durch Präinfarktsymptome, Alter unter 65 Jahren und die Dauer der pektanginösen Beschwerden positiv beeinflusst werden. Prädiktoren für Tod waren vorangegangene Myokardinfarkte, Diabetes Mellitus und Alter über 65 Jahre (45). Abete *et al.* konnten 2009 zeigen, dass auch bei älteren Patienten, sobald sie keinen Diabetes, gute körperliche Aktivität und einen normalen Body mass index (BMI) hatten, die Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne prodromale Symptome geringer ausfiel (1). Die Studienergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass nicht alle Patienten von einem präkonditionierenden Effekt durch Präinfarktangina profitierten (1). Tomoda *et al.* beurteilten

die präkonditionierenden Effekte der Präinfarktangina eher kritisch, da Patienten mit prodromalen Symptomen signifikant häufiger keinen kompletten Gefäßverschluss aufwiesen und aufgrund eines fragileren Thrombus häufig eine leichtere und schnellere Revaskularisierung möglich ist (131).

2.7.2 Klinische Studien zur anästhesiologischen Präkonditionierung

Belhomme *et al.* konnten Hinweise für die Übertragung der Eigenschaften der anästhesiologischen Präkonditionierung in die klinische Praxis liefern. Sie quantifizierten die Aktivität der PKC, des Schlüsselenzyms der Präkonditionierung, anhand von Ecto-5-Nucleotidase, einem Enzym, das Hinweise auf die Aktivität der Proteinkinase C liefert, in atrialem Myokard nach ACB-Operationen. Mit Isofluran präkonditioniertes Myokard wies eine signifikant höhere Aktivität der PKC auf als das Myokard der Kontrollgruppe (9). Pouzet *et al.* maßen in einer Studie signifikant höhere Aktivitäten der PKC und der Tyrosinkinase nach EKZ bei Patienten, die mit Sevoflurane präkonditioniert wurden (105). In beiden Studien, die jeweils 20 Patienten einschlossen, kam es zu einer geringeren Ausschüttung von Troponin T und CK-MB, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (9, 105). De Hert *et al.* veröffentlichten mehrere Studien, die anhand unterschiedlicher Parameter, wie der Erhaltung der Kontraktilität und Relaxationseigenschaften der linksventrikulären Funktion, die protektiven Effekte der APC gegenüber einer Kontrollgruppe zeigen konnten (30). Auch bei anderen Patientengruppen, wie Hochrisikopatienten, konnte eine Verbesserung des Herzindex gemessen werden (29). Präkonditionierung mit volatilen Anästhetika führten zu geringerer Dosis und Dauer einer Katecholamintherapie nach ACB-Operation mit HLM (32). Haroun-Bizri *et al.* konnten ebenfalls eine Verbesserung des Herzindex bei Patienten unter Isofluranpräkonditionierung zeigen (54). Die protektive Wirkung der APC wurde anhand von myokardialen Integritätsmarkern untersucht, die in vielen Studien signifikante Unterschiede im Sinne einer verminderten Ausschüttung von Troponin T oder I sowie CK-MB gegenüber der Kontrollgruppe zeigten (29, 30, 32). Andererseits konnten verschiedene Untersuchungen keinen Einfluss von volatilen Anästhetika auf die peri- und postoperativen Verläufe von Troponin T und CK-MB zeigen (103). Fellahi *et al.* konnten in einer Studie mit 359 eingeschlossenen Patienten keinen Unterschied bei der Ausschüttung von Troponin I und CK-MB konstatieren (37). Auch Wang *et al.* und Tomai *et al.* bestimmten Troponin T und CK-MB bei ACB-Operationen und ermittelten keinen signifikanten Unterschied der

Myokardmarker durch volatile Anästhetika (130, 139). Lediglich eine Subgruppenanalyse der Patienten mit einer LVEF schlechter als 50% zeigte einen Vorteil für Isofluran (130). Im Jahr 2009 erarbeiteten Landoni *et al.* im Rahmen eines Reviews, dass die Nutzung von volatilen Anästhetika die Risiken für alle festgesetzten Endpunkte reduziert. Als Endpunkte wurden die Ausschüttung der Integritätsmarker, je nach Studie, Troponin T und I, die Inzidenz von Myokardischämien während des Krankenhausaufenthalts, die Länge der Katecholamintherapie, die Beatmungszeit und die Verweildauer auf der Intensivstation betrachtet (76). Landoni *et al.* erbrachten in einer weiteren Metaanalyse den Nachweis, dass Desfluran und Sevofluran Morbidität und Mortalität bei herzchirurgischen Operationen senken (75). Fräßdorf *et al.* konnten in einem Review keine Besserung der 30-Tage-Mortalität bei Nutzung volatiler Anästhesie im Vergleich zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) abbilden (42). Somit bleiben die Meinungen aufgrund der großen Variabilität des Studiendesigns geteilt, ob volatile Anästhetika vor einem ischämiebedingten myokardialen Schaden während herzchirurgischer Operationen schützen können.

2.8 Fragestellung

Anhand der aufgezeigten Literatur wird deutlich, dass ischämische und Anästhetika-induzierte Präkonditionierung positiven Einfluss auf die Größe myokardialer Schädigung sowie das Remodeling der Kardiomyozyten haben können. Herzoperationen, die mit Hilfe eines kardiopulmonalen Bypasses durchgeführt werden, tragen ein beträchtliches Risiko für eine zusätzliche myokardiale Schädigung mit konsekutiver Einschränkung der kardialen Funktion.

In vielen Studien am experimentellen Tiermodell konnte die positive Wirkung der myokardialen Präkonditionierung gezeigt werden; die Ergebnisse klinischer Untersuchungen waren durchaus richtungsweisend, jedoch häufig nicht kongruent. Durch die Komplexität der Operation, den massiven Eingriff in die Physiologie der Patienten und die mannigfaltigen Faktoren, die den Operationsausgang bedingen können, stellt der Nachweis einer Organprotektion durch volatile Anästhetika im Sinne einer anästhesiologischen Präkonditionierung eine Herausforderung dar.

Ziel dieser Studie war der Nachweis einer Beeinflussung der kardialen Integrität und Funktion unter Anwendung von volatilen Anästhetika zur Narkoseaufrechterhaltung im Vergleich zur TIVA bei ACB-Operationen mit Hilfe der HLM. Der Nachweis der kardialen Integrität und das Ausmaß der kardialen Schädigung wurde anhand des einzig im Myokard vorkommenden Troponin T und des Funktionsparameters Pro-BNP durchgeführt. In einem Zeitraum von 20 min nach Narkoseeinleitung bis 24 Stunden nach der ersten Blutentnahme aus der koronaren Blutstrombahn sollten insbesondere messbare Unterschiede der kardialen Enzyme bei Verwendung der Narkosegase Sevofluran oder Desfluran im Vergleich zum intravenösen Hypnotikum Propofol untersucht werden.

3 Material und Methodik

3.1 Methodik

Die im Folgenden aufgeführten Daten wurden im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, monozentrischen Kohortenstudie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg erhoben. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mittels eines in Excel® (Microsoft Office 2004) erstellten Randomisierungsplans in drei Studiengruppen eingeteilt. Die drei Studiengruppen unterschieden sich aufgrund der Narkoseaufrechterhaltung und wurden entsprechend der verwendeten Narkotika als Sevofluran- (S-Gruppe), Desfluran- (D-Gruppe) und Propfol-Gruppe (P-Gruppe) bezeichnet. Zu vier Messzeitpunkten innerhalb von 24 Stunden wurden Marker der myokardialen Integrität aus dem Koronarsinusblut bestimmt und ihre Veränderung bezüglich des durchgeführten Narkoseregimes analysiert und statistisch ausgewertet.

3.1.1 Patienten

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer des Saarlandes auf Konformität geprüft und mit dem Votum Nr.223/04 vom 18.02.2005 genehmigt. Im Zeitraum zwischen Mai 2005 und Januar 2007 wurden 186 Patienten rekrutiert, die sich einer elektiven ACB-Operation mit HLM an der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie des Universitätsklinikum des Saarlandes unterzogen. Die Studie wurde gemäß den CONSORT-Richtlinien (Consolidated Standards of Reporting Trials) durchgeführt. 63 Patienten im Alter zwischen 45 und 75 Jahren wurden gemäß Studienprotokoll in die Studie eingeschlossen. 94 Patienten konnten aufgrund der Ausschlusskriterien nicht an der Studie teilnehmen und 23 Patienten lehnten die Teilnahme ab. Im Rahmen der Prämedikationsvisite, bei der die Patienten über das anästhesiologische Vorgehen sowie über die Risiken aufgeklärt wurden, wurde den Patienten die Studienbedingungen erläutert und das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Besonders wurde bei diesem Gespräch auf das Vorgehen zur Platzierung und die Komplikationen des Koronarsinuskatheters eingegangen.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Elektive aortokoronare Bypassoperation mit Extrakorporaler Zirkulation
- Patientenalter zwischen 45 und 75 Jahren

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Kardiovaskuläres Insultereignis innerhalb der letzten drei Monate
- Angiographisch errechnete Ejektionsfraktion < 40%
- Notfalleingriff
- Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Immunsystems
- Kortikosteroid-Dauertherapie
- Unverträglichkeit eines in der Untersuchung verwendeten Medikamentes
- Orale Antidiabetika vom Biguanidtyp
- Fehlende Geschäftsfähigkeit des Patienten
- Fehlendes Einverständnis des Patienten
- Teilnahme an einer anderen Studie

Folgende Komplikationen des Koronarsinuskatheters wurden den Studienteilnehmern ausführlich erläutert:

- Thrombose
- Verletzungen und Entzündungen des Endokards
- Perforation einer Herzkranzvene
- Strahlenbelastung durch röntgenologische Lagekontrolle

Sofern keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden die Patienten einer der drei Studiengruppen gemäß Randomisierungsprotokoll zugeteilt. Die Vormedikation der Studienteilnehmer entsprach den Leitlinien zur Therapie ihrer Grunderkrankung und wurde studienunabhängig weitergegeben.

3.2 Anästhesie

3.2.1 Präoperative Phase

Bei der Prämedikationsvisite wurden eingeschlossenen Patienten über das anästhesiologische Vorgehen aufgeklärt. Die notwendigen Voruntersuchungen wurden entweder angeordnet oder evaluiert. Die Prämedikation bestand aus 5 mg Nitrazepam (Mogadan[®]) am Operationsvorabend sowie 1 mg Flunitrazepam (Rohypnol[®]) 20 min präoperativ zur Anxiolyse. Über das Vorgehen und die Risiken der allgemeinen anästhesiologischen Überwachungsmaßnahmen wurde im Rahmen der Prämedikationsvisite aufgeklärt.

3.2.2 Narkoseeinleitung

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach Anlage des Basismonitorings (fünfpoliges EKG, invasive Blutdruckmessung über die Arteria radialis und Pulsoxymetrie) über einen peripher venösen Zugang. Zur Narkoseeinleitung wurden 0,1 – 0,2 µg/kg Körpergewicht Sufentanil (Sufentanil DeltaSelect, DeltaSelectGmbH, Dreieich) und 0,2 – 0,3 mg Etomidat (Etomidat[®] Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) intravenös injiziert. Nach problemloser Maskenbeatmung wurde zur Muskelrelaxation 1 mg/kg Rocuronium (Esmeron[®], Organon GmbH, Oberschleißheim) verabreicht und mit einem Endotrachealtubus oral intubiert. Zur Flüssigkeits- und kreislaufunterstützenden Therapie erhielten die Patienten einen zentralen Venenkatheter in die Vena jugularis interna. Zusätzlich erhielten die Patienten einen transurethralen Blasenverweilkatheter, eine Magensonde und eine rektale Temperatursonde. Im Operationssaal wurde über eine zentralvenöse Schleuse ein 6 French Koronarsinuskatheter (Cordis, Cardial Health, Dublin, Ohio) unter Röntgenkontrolle im Koronarsinus platziert. Die Lagekontrolle erfolgte röntgenologisch anhand der charakteristischen Flussverhältnisse des über den Koronarsinuskatheter applizierten Kontrastmittels im Koronarsinus, der charakteristischen Druckkurve sowie mit einer Blutgasanalyse zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks, der im Blut des Koronarsinus charakteristischerweise nur etwa 25 mmHg beträgt.

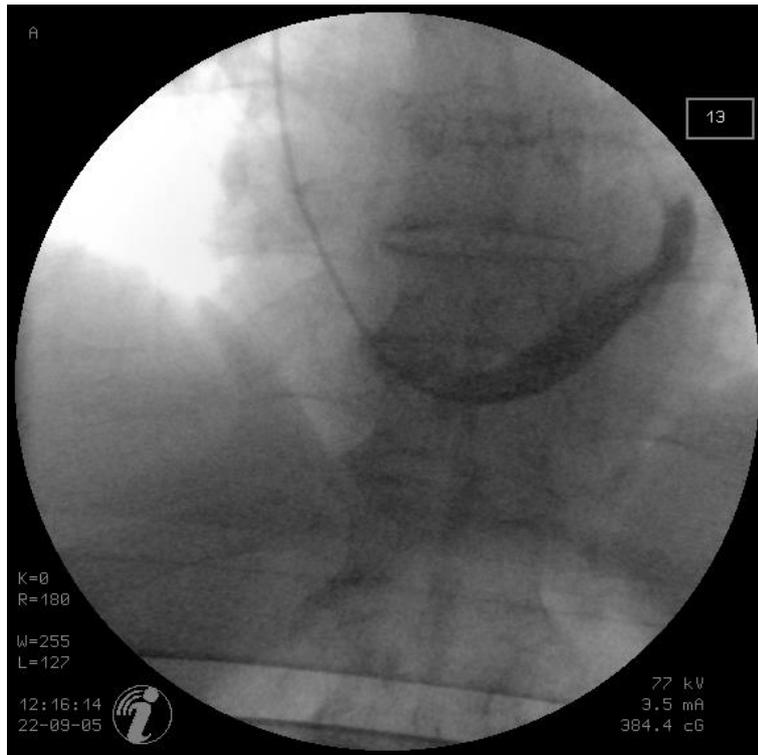


Abbildung 5: Röntgenologische Lagekontrolle des Koronarsinuskatheters mit typischem retrogradem Kontrastmittelfluss

3.2.3 Narkoseaufrechterhaltung

Zur Unterhaltung der perioperativen Analgesie erhielt die Patienten Sufentanil (Sufentanil DeltaSelect, DeltaSelectGmbH, Dreieich) als Dauerinfusion mit einer Dosierung von $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Die Aufrechterhaltung der Narkose wurde bei 22 Patienten als balancierte Anästhesie mit Sevofluran (Sevofluran Baxter®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim), bei 20 Patienten mit Desfluran (Suprane®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) und bei 21 Patienten als TIVA mit Propofol (Propofol-®Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) durchgeführt. Während der extrakorporalen Zirkulation erhielten alle Patienten Propofol (Propofol-®Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) als kontinuierliche Infusion (Injectomat C-PS, Fresenius AG, Bad Homburg). Zusätzliche Medikation und deren Dosierung wurde nach Maßgabe des Anästhesisten nach klinischer Notwendigkeit verabreicht.

3.2.4 Beatmung

Die Beatmung erfolgte außer zum Zeitpunkt der extrakorporalen Zirkulation als volumenkontrollierte Ventilation mittels einem Primus Ventilators (Primus[®], Dräger AG, Lübeck). Um eine Schädigung der Lunge durch die perioperative Ventilation zu vermeiden, wurden lungenprotektive Tidalvolumina von 6 bis 8 ml/Kg KG gewählt. Damit wurde eine Normoventilation mit arteriellem pCO₂ von 35 bis 43 mmHg angestrebt.

3.2.5 Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution

Zur Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution erhielten alle Patienten Sterofundin (Sterofundin[®], B. Braun AG Melsungen, Melsungen), eine balancierte kristalloide Vollelektrolytlösung. Als kolloidales Volumenersatzmittel wurde Gelafundin (Gelafundin[®], Braun Melsungen AG, Melsungen) verabreicht. Bis zum Beginn der EKZ war die Flüssigkeitssubstitution nicht standardisiert. Nach Entwöhnung von der EKZ wurde sie durch einen operativ eingebrachten linksatrialen Katheter zur Bestimmung der Füllungsdrücke im linken Vorhof mit einem Zielwert von 10 bis 15 mmHg gesteuert. Zur perioperativen antibiotischen Prophylaxe wurde 1,5 g Cefuroxim (Zinacef[®], Hoechst Pharma, Frankfurt/Main) als Kurzinfusion gegeben. Um Fremdbluttransfusionen zu minimieren wurde zur maschinellen Autotransfusion mittels einem Cell Saver (Cell Saver[®] 5, Haemonetics, München) Blut aus dem Operationsgebiet und nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation aus der Herzlungenmaschine abgesaugt, aufbereitet und dem Patienten bis zum Operationsende retransfundiert.

3.3 Herzlungenmaschine

Die HLM wurde mit einem Füllvolumen von 1500 ml Ringer-Laktat-Lösung (Ringer Lactat DAB 7 Braun[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und 500 ml Gelatinelösung (Gelafundin[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) vorgefüllt.

3.3.1 Extrakorporale Zirkulation

Die Patienten erhielten zur Aufhebung ihrer Blutgerinnung nach Perikarderöffnung und vor Kanülierung der Aorta einen Bolus von 300-500 IE/kg Heparin (Heparin Natrium Braun[®], Braun Melsungen AG, Melsungen) über den zentralen Venenkatheter. Das Monitoring der

Heparinwirkung wurde durch wiederholte Bestimmung der Activated Coagulation Time (ACT) (Hemochron® Incorporation, Edison, NY, USA) im Vollblut der Patienten durchgeführt. Als unterer Grenzwert für eine ausreichende Heparinisierung wurde ein ACT-Wert von 400 s festgelegt. Bei Unterschreiten dieses Grenzwertes wurden weitere Bolusinjektionen von 5000-10000 IE Heparin gegeben.

Für die EKZ wurden eine Rollerpumpe (Stöckert Instrumente GmbH, München) und ein Membranoxygenator (Medtronic Maxima®, Medtronic Düsseldorf) verwendet. Um Blutkoagel und Gewebspartikel abzufangen, war im arteriellen und venösen Schenkel der HLM jeweils ein Filter mit einer Porengröße von 40 µm integriert. Das Schlauchsystem (Jostra, Hirrlingen) war unbeschichtet. Die venöse Drainage erfolgte über eine im rechten Herzohr eingeführte Zweistufenkanüle, die Einleitung des arterialisierten Blutes über die Aorta ascendens, womit ein partieller Bypass generiert wurde.

Die Perfusion wurde mit nicht pulsatilem Blutfluss und einem Strom-Zeit-Volumen von 2,4l/min/m² Körperoberfläche betrieben. Als Perfusionsdruck wurde ein arterieller Mitteldruck zwischen 50 und 90 mmHg angestrebt. Dieser wurde durch Zufuhr vasokonstriktorisch wirkendem Noradrenalin (Arterenol®, Sanofi-Aventis, Frankfurt/M.) oder vasodilatatorisch wirksamem Glyceroltrinitrat (NITRO Carino, Carinopharm, Elze) auf diesen Bereich eingestellt. Die Aufrechterhaltung der Homöostase des Volumenstatus des Patienten wurde durch Nachfüllen von Gelatine-Lösung in die HLM erreicht. Das Erreichen eines Hämatokrits von weniger als 20% wurde als Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate festgelegt.

Zur Senkung des Sauerstoffverbrauchs während der HLM wurde die ACB-Operation in milder Hypothermie (Zieltemperatur 32°C) durchgeführt. Die Körpertemperatur des Patienten wurde über einen in die HLM integrierten Wärmeaustauscher (Medtronic, Düsseldorf) gesenkt und zum Ende der EKZ wieder angehoben. Zur Durchführung der Operation in Kardioplegie wurde nach Aortenklammung und Entlastung des linken Ventrikels antegrad gekühlte Kardioplegielösung (Blutkardioplegie nach Buckberg; Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein) in die Aortenwurzel appliziert. Die zur Applikation verwendete Kanüle diente im weiteren perioperativen Verlauf als Aortic-Root-Vent zur Drainage des linken Ventrikels.

Nach Ende der EKZ wurde zur Wiederherstellung der Blutgerinnung Protamin (Protamin Roche®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) mit 10 mg pro zuvor applizierten 1000 IE Heparin verdünnt in 100 ml isotoner Kochsalzlösung, langsam infundiert. Eine ACT mit einer Abweichung von ± 20% des Ausgangswertes wurde als ausreichend für die

wiederhergestellte Blutgerinnung angesehen. Zur Optimierung der Füllungsdrücke und Unterstützung der Myokardkontraktilität erhielten die Patienten im Bedarfsfall während und nach der Entwöhnung von der EKZ Dobutamin (Dobutamin Liquid, Fresenius Kabi, Bad Homburg)- und/oder Noradrenalin (Arterenol®, Sanofi-Aventis, Frankfurt/M.) per Dauerinfusion.

3.3.2 Postoperative Überwachung

Die postoperative Überwachung der Patienten wurde auf der kardiochirurgischen Intensivstation durchgeführt, wo die Kollegen der Herz-Chirurgie auf Grundlage der üblichen Behandlungskonzepte herzchirurgischer Patienten die postoperative Überwachung und Therapie durchführten.

3.4 Untersuchungen zur myokardialen Schädigung

Ziel der Untersuchung war es, die Freisetzung der Marker der myokardialen Schädigung, Troponin T und Pro-BNP in Abhängigkeit von der gewählten Methode der Narkoseaufrechterhaltung im Zeitverlauf einer aortokoronaren Revaskularisation unter Anwendung der EKZ zu quantifizieren und untereinander zu vergleichen. Zu vier verschiedenen Messzeitpunkten wurden diese Marker bestimmt.

3.4.1 Messzeitpunkte

Zu vier definierten Zeitpunkten wurden jeweils 10 ml Vollblut aus dem Koronarsinuskatheter entnommen.

- Messzeitpunkt 1 (T1): nach Narkoseeinleitung, vor Operationsbeginn
- Messzeitpunkt 2 (T2): 20 min nach Beendigung der EKZ
- Messzeitpunkt 3 (T3): 6 Stunden postoperativ
- Messzeitpunkt 4 (T4): 24 Stunden postoperativ

3.4.2 Probenentnahmen

Die Entnahme der Blutproben erfolgte zu den oben genannten Zeitpunkten in Blutentnahmeröhrchen der Firma Sarstedt (Lithium-Heparin Sarstedt Monovette®, EDTA

Sarstedt Monovette® Firma Sarstedt, Nümbrecht), wobei das Blut zur Bestimmung von Troponin T in ein EDTA- und Blut zur Bestimmung des Pro-BNP in einem Lithium-Heparinröhrchen entnommen wurde. Unmittelbar nach der Entnahme der Blutproben folgte die quantitative Analyse.

3.4.3 Chemilunineszenz-Immunoassay

Die Messung der Konzentration des von N-terminalem Pro-BNP und Troponin T erfolgte sofort nach der Entnahme zu den jeweiligen Messpunkten im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die Bestimmung der Konzentration wurde mittels eines immunologischen in vitro Tests basierend auf dem sogenannten Sandwich-Prinzip, bei dem das zu messende Antigen zwischen zwei Antikörpern eingebettet wird, durchgeführt. Nach Bindung der Antigen-Antikörperkomplexe an einer Festphase erzeugt das Anlegen einer Spannung die Emission von messbarer elektromagnetischer Strahlung im Bereich des sichtbaren Lichts, die das quantitative Ergebnis liefert.

Das Prinzip dieses Tests ist im Folgenden dargestellt.

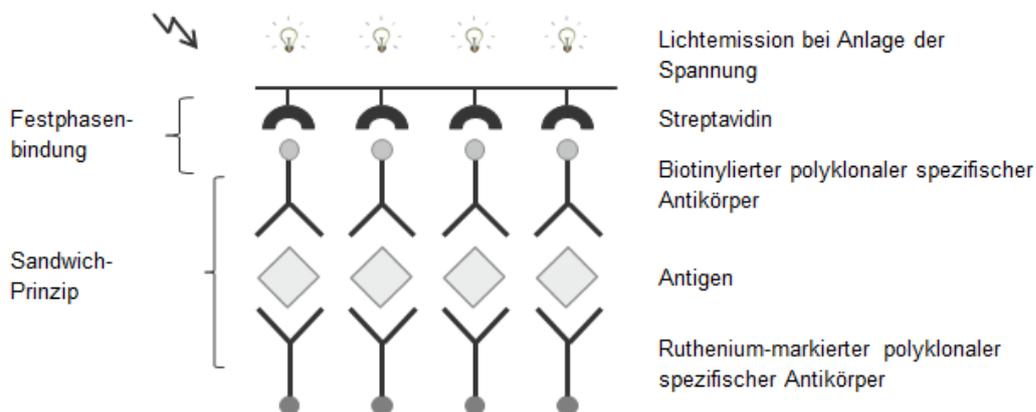


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Chemilunineszenz-Immunoassays

3.4.4 Messung von Pro-BNP

Die quantitative Bestimmung des N-terminalen pro-B-Typ natriuretisches Peptid wurde durch einen immunologischen in vitro Test durchgeführt. Die Bestimmung durch einen Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassays wird als Routine-Diagnostik mit dem MODULAR ANALYTICS E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes eingesetzt und entspricht einer etablierten Methode, die unter ständigen Qualitätskontrollen ausgeführt wird. Im Patientenserum reagiert gemäß dem Sandwichprinzip ein biotinylierter polyklonaler NT-pro-BNP spezifischer Antikörper gemeinsam mit einem mittels Ruthenium-Komplex Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex(Ru(bpy)_{2/3+}) markiertem polykolnalem NT-pro-BNP spezifischen Antikörper. Der Sandwich-Komplex aus den spezifischen Antikörpern und dem Antigen aus dem Serum des Patienten wird nach Zugabe von Streptavidin inkubiert und der Komplex bindet über eine Streptavidin-Biotin-Wechselwirkung an einer Festphase. In der Messzelle werden die Partikel an der Oberfläche der Elektrode der Festphase mittels Streptavidin beschichteten magnetischen Partikeln durch magnetische Wirkung fixiert. Nach Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mittels Photomultiplier gemessen. Chemilumineszenz bedeutet, dass durch Anlegen einer Spannung elektrisch hochreaktive Stoffe gebildet werden, die dann durch eine chemische Reaktion elektromagnetische Strahlung im Bereich des sichtbaren Lichtes emittieren, die gemessen werden kann. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt.

Methode	Festphasenchemilumineszenz-Immunoassay
Standardisierung	NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)
Probenmaterial	Patientenserum im Li- und NH ₄ ⁺ -Heparinplasma
Probenvolumen	20 µl
Messbereich	5-35000 pg/ml
Analytische Nachweisgrenze	5 pg/ml
Referenzbereich	< 125 pg/ml

Tabelle 1: Spezifische Leistungsdaten der Pro-BNP-Messung

3.4.5 Messung von Troponin T

Zur quantitativen Bestimmung von Troponin₄ T im Patientenserum wurde ebenfalls ein Elektrochemilunineszenz-Immunoassay⁺ durchgeführt. Dieser immunologische in vitro Test inkubiert eine Probe Patientenserum mit einem biotinyliertem monoklonalen Troponin T-spezifischen Antikörper und einen mit Ruthenium-Komplex (Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex(Ru(bpy)_{2/3+}) markierten monoklonalen Troponin-T-spezifischen Antikörper und verbindet diese gemäß dem Sandwichprinzip. Durch Mikropartikel, die mit Streptavidin markiert sind, wird der Sandwichkomplex durch eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden, wobei die Mikropartikel durch in der Messzelle angelegte magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Ungebundene Substanzen werden entfernt. Mittels der angelegten Spannung entsteht die Chemilunineszenzemission und wird im Photomultiplier gemessen.

Methode	Festphasenchemilunineszenz-Immunoassay
Standardisierung	NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)
Probenmaterial	Patientenserum
Probenvolumen	15 µl
Messbereich	0,01- 25,00 ng/ml (µg/l)
Analytische Nachweisgrenze	0,01 ng/ml (µg/l)
Referenzbereich	< 0,01 ng/ml (µg/l)

Tabelle 2: Spezifische Leistungsdaten der Troponin T-Messung

3.5 Statistik

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes und dem Statistikprogramm SigmaStat® 3.1. (Jandel Scientific, San Raphael, USA). Nach Prüfung auf Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test wurden die unterschiedlichen Konzentrationen der Myokardmarker zwischen den verschiedenen Narkoseverfahren mit One Way Analysis of Variance mit dem Student-Newman-Keuls als Post-hoc Test miteinander verglichen. Waren die Kriterien zur Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, wurde der Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on

Ranks durchgeführt. Der zeitliche Verlauf der Myokardmarker innerhalb einer Narkosegruppe erfolgte mittels One Way Repeated Measure Analysis of Variance on Ranks mit der Dunn's Method als Post-hoc Test. Waren die Kriterien zur Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, wurde die Friedman Repeated Measure Analysis of Variance on Ranks mit nachfolgendem Test nach Dunn's Method durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Daten als arithmetische Mittelwerte \pm Standardabweichung (MW \pm SD) dargestellt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels eines Graphikprogramms (SigmaPlot® 9.0, Jandel Scientific, San Raphael, USA).

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse des myokardialen Ischämie marker Troponin T und des Insuffizienzparameters Pro-BNP, die aus dem Koronarsinus während einer operativen aortokoronaren Revaskularisierung, gewonnen wurden, dargestellt.

4.1 Demographische, biometrische und operative Daten

In die Studie wurden 63 Patienten eingeschlossen und auf die einzelnen Studiengruppen randomisiert. Aufgrund unvollständig erhobener Daten wurden acht Patienten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Die 55 Patienten, die in die Auswertung eingingen, teilten sich mit 19 Patienten in der Propofolgruppe, 19 Patienten in der Desflurangruppe und 17 Patienten in der Sevoflurangruppe auf.

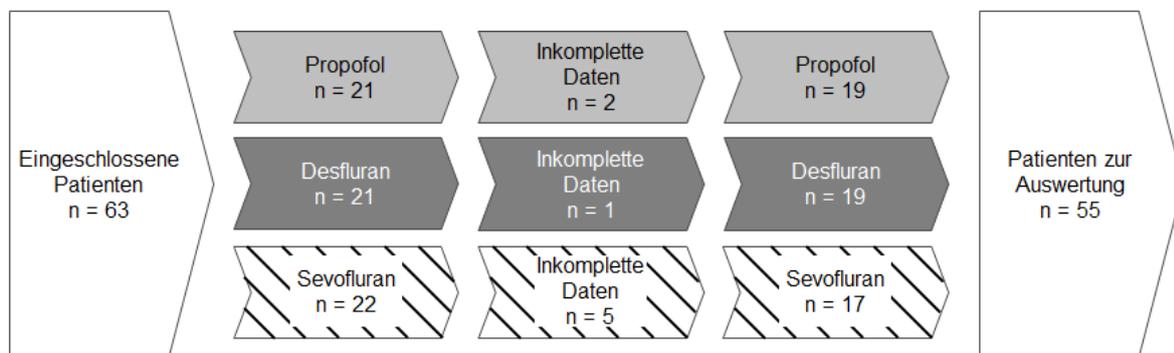


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Bestimmung der eingeschlossenen Patienten

Die Patienten repräsentierten ein typisches Kollektiv mit koronarvaskulärem Risikoprofil, aber ohne spezielle Begleiterkrankungen. Sie standen gemäß der Leitlinien der Therapie ihrer Grunderkrankung und des Risikoprofils alle unter einer Dauertherapie mit Betablockern, Nitraten oder Calciumantagonisten, sowie einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie. Medikamente, die nicht zu den Ausschlusskriterien gehörten, wurden studienunabhängig weitergegeben. In Bezug auf Alter, Geschlecht und körperlicher Konstitution unterschieden sich die drei Studiengruppen nicht signifikant. Die präoperativ konstatierte Ejektionsfraktion (EF) wies, genau wie die operativen Daten, Operationszeit, Aortenklammzeit und Dauer der extrakorporalen Zirkulation keine signifikanten Unterschiede auf. Es wurden, wie in Tabelle 3 dargestellt, signifikant mehr Männer in die Studie eingeschlossen als Frauen ($p < 0,05$); in den einzelnen Studiengruppen war die

Geschlechterverteilung allerdings gleich. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen weder perioperative noch durch die Anlage des Koronarsinuskatheters aufgetretene Komplikationen auf. Die demographischen, biometrischen und operationsbezogenen Daten werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Gesamt	P-Gruppe	D-Gruppe	S-Gruppe
Anzahl	55	19	19	17
Geschlecht [m/w]	44 / 11	15 / 4	16 / 3	13 / 4
Alter [Jahre]	62,5 ± 1,2	64,2 ± 2,3	61,8 ± 1,9	60,3 ± 1,9
Körpergröße [cm]	172 ± 1,0	172 ± 2,0	172 ± 2,0	173 ± 2,0
Gewicht [kg]	84,9 ± 1,7	85,8 ± 2,4	83,3 ± 3,0	84,9 ± 3,5
Ejektionsfraktion [%]	66,4 ± 1,7	66,1 ± 2,5	65,9 ± 2,8	65,1 ± 4,0
EKZ-Dauer [min]	75,4 ± 2,7	75,0 ± 3,7	75,2 ± 5,0	75,9 ± 5,4
Aortenklemmzeit [min]	50,2 ± 1,9	47,8 ± 2,5	51,0 ± 3,3	52,0 ± 4,3
Operationszeit [min]	195,6 ± 4,7	185,7 ± 8,5	205,8 ± 6,7	195,1 ± 9,1

Tabelle 3: Demographische, biometrische und operationsbezogene Daten, Angaben als MW ± SEM

4.2 Untersuchungen zur Ausschüttung von Troponin T und Pro-BNP

Im Folgenden werden die laborchemisch gemessenen Werte zu Troponin T und Pro-BNP dargestellt. Die Ergebnisse werden als Box-Plot dargestellt, wobei sich die gemessene Konzentration im Blut des Koronarsinus in pg/ml auf der Oordinate und die einzelnen Messzeitpunkte von T1 bis T4 auf der Abszisse befinden. Zur besseren graphischen Darstellung sind die Studiengruppen in verschiedenen Graustufen codiert, wobei Propofol in hellgrau, Desfluran in dunkelgrau und Sevofluran in weiß-schraffiert dargestellt wird.

4.2.1 Troponin T

Die folgende Abbildung zeigt den Verlauf der im Koronarsinus gemessenen Troponin T Konzentrationen der drei Narkoseregime in ng/ml über die vier Messzeitpunkte T1 bis T4.

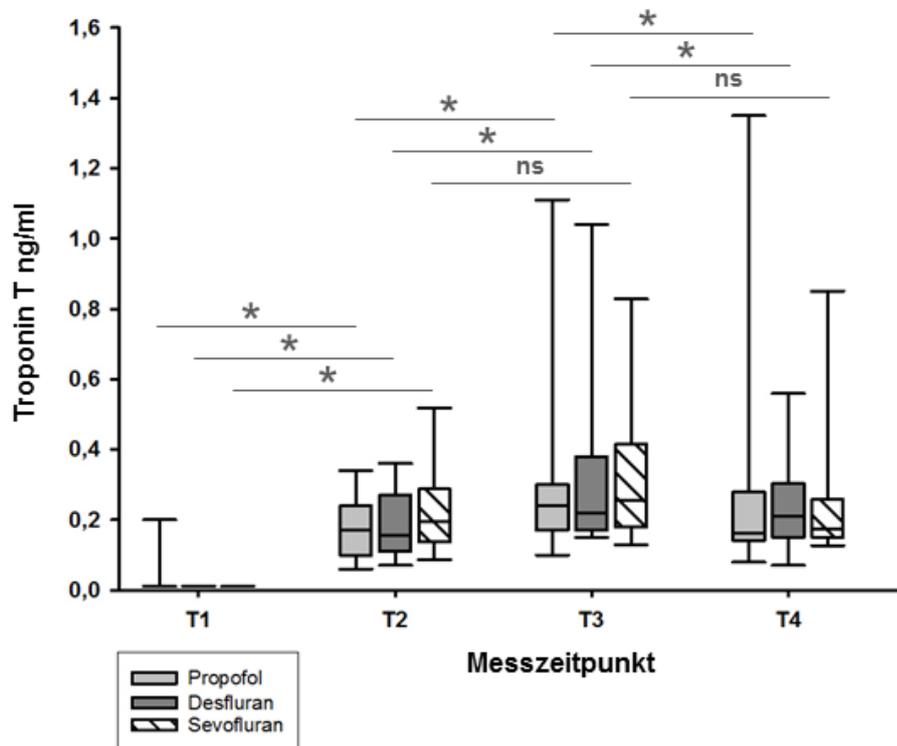


Abbildung 8: Troponin T-Konzentration als Box-Plot mit Median der Konzentrationen der einzelnen Narkoseregime zu den Messzeitpunkten T1 bis T4, * = signifikant, ns = nicht signifikant

Zu Beginn der Analyse (T1), zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Studiengruppen. Bis auf einen einzelnen Probanden waren keine Troponin T Konzentration oberhalb der laborchemischen Norm nachweisbar.

Keiner der weiteren Messzeitpunkte wies im Verlauf der Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei unterschiedlichen Narkoseregimen auf. Wie in der folgenden Tabelle dargestellt, zeigten alle Gruppen zum Zeitpunkt T3, also 6 Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation, die maximalen Werte der Troponin-Konzentration.

Messzeitpunkt	Narkoseverfahren	Troponin T (pg/ml)	p	Signifikanz
T1	P-Gruppe	0,034 ± 0,064	0,166	ns
	D-Gruppe	0,011 ± 0,002		
	S-Gruppe	0,01 ± 0,000		
T2	P-Gruppe	0,173 ± 0,099	0,335	ns
	D-Gruppe	0,186 ± 0,103		
	S-Gruppe	0,234 ± 0,144		
T3	P-Gruppe	0,397 ± 0,519	0,980	ns
	D-Gruppe	0,358 ± 0,333		
	S-Gruppe	0,361 ± 0,343		
T4	P-Gruppe	0,345 ± 0,432	0,871	ns
	D-Gruppe	0,275 ± 0,256		
	S-Gruppe	0,282 ± 0,251		

Tabelle 4: Darstellung der Varianzanalyse der Troponin-Konzentrationen zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$, ns = nicht signifikant. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ

In der Propofolgruppe war zu jedem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum vorangegangenen Messzeitpunkt zu detektieren, wobei die Troponinkonzentration vom Zeitpunkt T1 bis T3 ansteigt und zum Zeitpunkt T4 wieder signifikant abfällt ($p < 0,05$).

In der Desflurangruppe ergab sich, wie auch in der Propofolgruppe, ein jeweils statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zum vorangegangenen Messzeitpunkt mit steigenden Troponinkonzentrationen bis T3 und dem zuvor beschriebenen Abfall zum Zeitpunkt T4. Die Zeitpunkte T2 und T4 wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

Auch in der Sevoflurangruppe kam es zu einem Anstieg der Troponinkonzentration im Verlauf des Beobachtungszeitraums mit einem abschließenden Konzentrationsabfall zu T4. Im Vergleich zu den anderen Gruppen fiel dieser Verlauf allerdings weniger ausgeprägt aus. So konnte zwischen T2 und T3 kein signifikanter Anstieg mehr beobachtet werden ($p > 0,05$). Aufgrund dieser Verlaufscharakteristik war der Konzentrationsabfall zu T4 im Vergleich zu T2 und T3 zwar zu beobachten, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

Narkoseverfahren	Messzeitpunkt	p-Wert	Signifikanz
P-Gruppe	T1 vs. T2	<0,05	sig
	T2 vs. T3	<0,05	sig
	T3 vs. T4	<0,05	sig
D-Gruppe	T1 vs. T2	<0,05	sig
	T2 vs. T3	<0,05	sig
	T3 vs. T4	<0,05	sig
S-Gruppe	T1 vs. T2	<0,05	sig
	T2 vs. T3	>0,05	ns
	T3 vs. T4	>0,05	ns

Tabelle 5: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die einzelnen Narkoseverfahren. Im paarweisen Vergleich, Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ, sig = signifikant, ns = nicht signifikant

4.2.1.1 Troponin T – Intergruppenanalyse

Um eine Abhängigkeit der Ergebnisse durch eventuelle Geschlechtsspezifität zu ermitteln, wurden die einzelnen Messungen in Bezug auf das Geschlecht der Probanden untersucht. In der vorliegenden Studie dominiert in allen Untersuchungsgruppen das männliche Geschlecht. Die Propofolgruppe (n=19) besteht aus 15 männlichen und 4 weiblichen Probanden, die Sevoflurangruppe (n=17) aus 13 männlichen und 4 weiblichen und die Desflurangruppe (n=19) aus 16 männlichen und 3 weiblichen Probanden. In allen Untersuchungsgruppen ist somit der Anteil der eingeschlossenen Männer größer als der Anteil der eingeschlossenen Frauen ($p < 0,05$). Das Geschlechterverhältnis zwischen den einzelnen Studiengruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

4.2.1.1.1 Intergruppenanalyse – männlich

Die folgende Abbildung zeigt die Troponin T- Konzentration, gemessen im Koronarsinus, abhängig von den drei unterschiedlichen Narkoseregimen zu den Messzeitpunkten T1 bis T4 der männlichen Studienpatienten.

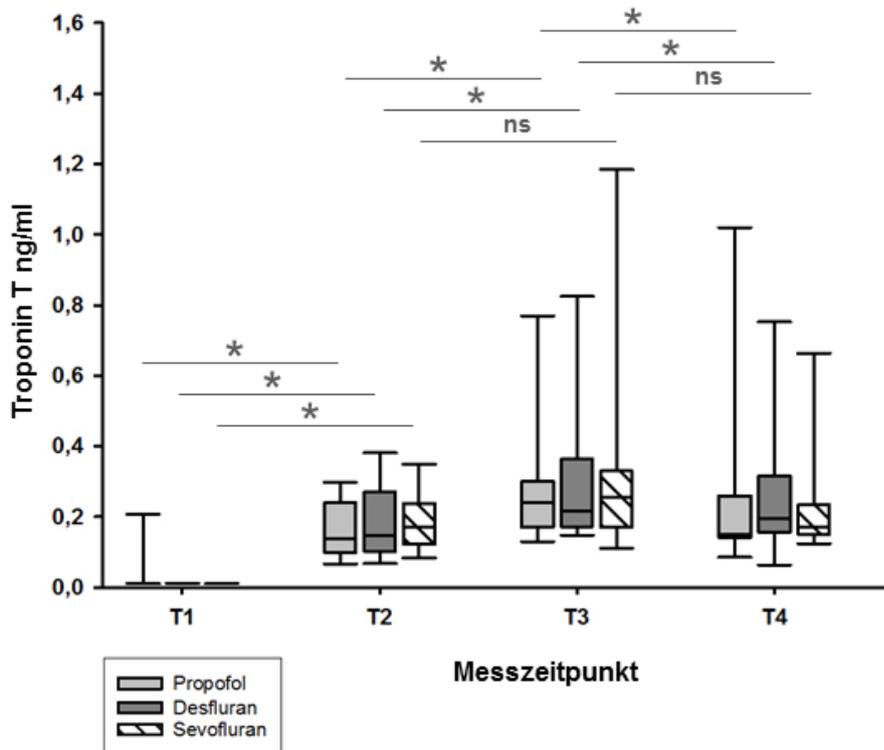


Abbildung 9: Intergruppenanalyse der Troponin T-Konzentration der männlichen Studienpatienten der einzelnen Narkoseregime zu den Messzeitpunkten T1 bis T4,* = signifikant, ns = nicht signifikant

Wie die Untersuchung der Troponin-Konzentration der gesamten Studiengruppen wies auch die separate Betrachtung der männlichen Studienpatienten zu keinem der Messzeitpunkte einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der drei verschiedenen Narkoseregime auf.

Messzeitpunkt	Narkoseverfahren	Troponin T (pg/ml)	p	Signifikanz
T1	P-Gruppe	0,037 ± 0,071	0,138	ns
	D-Gruppe	0,010 ± 0,000		
	S-Gruppe	0,010 ± 0,000		
T2	P-Gruppe	0,165 ± 0,088	0,703	ns
	D-Gruppe	0,186 ± 0,110		
	S-Gruppe	0,187 ± 0,086		
T3	P-Gruppe	0,309 ± 0,246	0,983	ns
	D-Gruppe	0,327 ± 0,313		
	S-Gruppe	0,359 ± 0,381		
T4	P-Gruppe	0,293 ± 0,340	0,692	ns
	D-Gruppe	0,288 ± 0,276		
	S-Gruppe	0,238 ± 0,190		

Tabelle 6: Männliche Subgruppe der Intergruppenanalyse von Troponin T. Darstellung der Varianzanalyse zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ, sig = signifikant, ns = nicht signifikant

In der Propofolgruppe stellen sich die Daten der Intergruppenanalyse analog zu den Daten der gesamten Studienpopulation dar. Vom Messzeitpunkt T1 bis zum Messzeitpunkt T3 sieht man jeweils einen statistisch signifikanten Anstieg der Troponinkonzentration im Koronarsinusblut, um dann zum Zeitpunkt T 4 wiederum signifikant abzufallen.

In der Desflurangruppe stieg die gemessene Troponinkonzentration bis zum Zeitpunkt T3 signifikant an (T1 vs. T2: $p < 0,05$; T2 vs. T3; $p < 0,05$), um dann ohne signifikanten Unterschied vom Zeitpunkt T3 auf T4 wieder abzufallen ($p > 0,05$).

Auch in der Sevoflurangruppe der männlichen Studienpatienten stellt sich eine Analogie zur Messung der Sevoflurangruppe mit allen Probanden dar. Die Konzentrationen der Messzeitpunkte T1 und T2 unterschieden sich signifikant voneinander ($p > 0,05$). Im Vergleich zu T2 veränderten sich die Konzentrationen in den beiden folgenden Messzeitpunkten nicht mehr signifikant ($p > 0,05$). Der Verlauf der Troponinkonzentration der Intergruppenanalyse gleicht dem Verlauf der Sevoflurangruppe der gesamten Studienpopulation mit dem Peak der Konzentration zum Messzeitpunkt T3, der im Gegensatz zu den anderen Narkoseregimen auch bei den männlichen Patienten keine statistische Signifikanz erreicht ($p > 0,05$).

ERGEBNISSE

Narkoseverfahren	Messzeitpunkt	p-Wert	Signifikanz
P-Gruppe	T1 vs. T2	<0,05	sig
	T2 vs. T3	<0,05	sig
	T3 vs. T4	<0,05	sig
D-Gruppe	T1 vs. T2	<0,05	sig
	T2 vs. T3	<0,05	sig
	T3 vs. T4	>0,05	ns
S-Gruppe	T1 vs. T2	0,044	sig
	T2 vs. T3	0,094	ns
	T3 vs. T4	0,141	ns

Tabelle 7: Männliche Subgruppe der Intergruppenanalyse Troponin T: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die einzelnen Narkoseverfahren. Im paarweisen Vergleich, Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ, sig = signifikant, ns = nicht signifikant

4.2.1.1.2 Intergruppenanalyse – weiblich

Die folgende Abbildung zeigt die Troponin-Konzentration, gemessen im Koronarsinus, abhängig von den drei unterschiedlichen Narkoseregimen zu den Messzeitpunkten T1 bis T4 der weiblichen Studienpatienten.

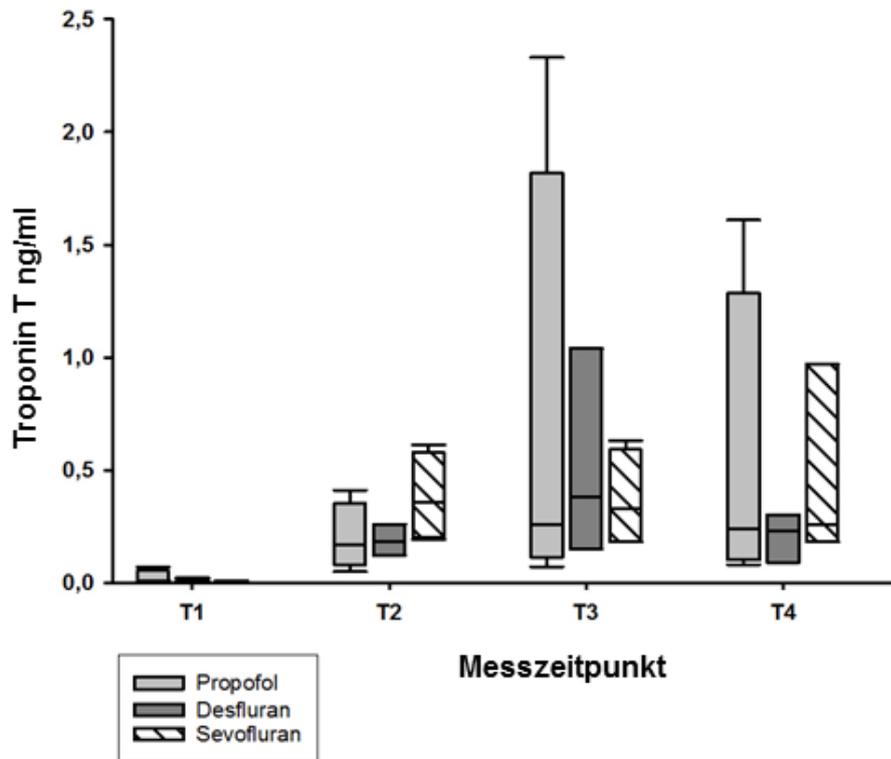


Abbildung 10: Intergruppenanalyse der Troponin T-Konzentrationen der weiblichen Studienpatienten als Box-Plot mit Median der Konzentrationen der einzelnen Narkoseregime zu den Zeitpunkten T1 bis T4

Die Gruppe der weiblichen Patienten, deren Daten in die Auswertung geflossen sind, zählt insgesamt 11 Probanden, die auf die drei Studiengruppen verteilt sind, so dass daraus eine nur sehr eingeschränkte Aussagekraft resultiert. In der Propofolgruppe wurden vier, in der Sevoflurangruppe vier und in der Desflurangruppe drei Patientinnen eingeschlossen. Der Vergleich der drei Studiengruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten ergab keine signifikanten Unterschiede.

ERGEBNISSE

Messzeitpunkt	Narkoseverfahren	Troponin T (pg/ml)	p	Signifikanz
T1	Propofolgruppe	0,025 ± 0,033	0,847	ns
	Desflurangruppe	0,013 ± 0,005		
	Sevoflurangruppe	0,010 ± 0,000		
T2	Propofolgruppe	0,200 ± 0,151	0,574	ns
	Desflurangruppe	0,187 ± 0,070		
	Sevoflurangruppe	0,378 ± 0,201		
T3	Propofolgruppe	0,370 ± 1,071	0,948	ns
	Desflurangruppe	0,523 ± 0,462		
	Sevoflurangruppe	0,368 ± 0,221		
T4	Propofolgruppe	0,542 ± 0,719	0,456	ns
	Desflurangruppe	0,207 ± 0,107		
	Sevoflurangruppe	0,470 ± 0,435		

Tabelle 8: Weibliche Subgruppe der Intergruppenanalyse Troponin T: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die einzelnen Narkoseverfahren. Im paarweisen Vergleich, Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ, sig = signifikant, ns = nicht signifikant

Die Intergruppenanalyse wies weder bei der Subgruppe der Männer noch der Frauen auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen in Bezug auf die einzelnen Narkoseregime hin.

4.2.2 Pro-BNP

Die folgende Abbildung zeigt den Verlauf der im Koronarsinus gemessenen Pro-BNP-Konzentration der drei Narkoseregime in pg/ml über die vier Messzeitpunkte T1 bis T4.

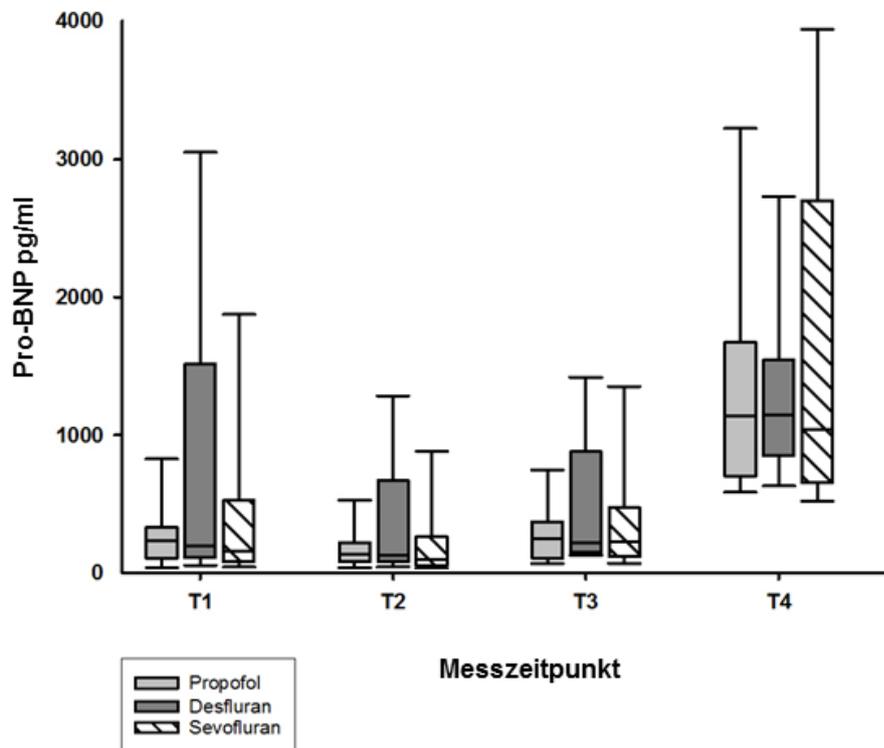


Abbildung 11: Pro-BNP – Konzentrationen der einzelnen Narkoseregime zu den Zeitpunkten T1 bis T4 im Blut des Koronarsinus.

Insgesamt zeigt sich eine große Varianz der zum Zeitpunkt T1 gemessenen Konzentrationen innerhalb der einzelnen Narkoseregime. Die Konzentrationen des im Koronarsinus gemessenen Pro-BNP unterscheiden sich allerdings zu keinem der Messzeitpunkte im Untersuchungsverlauf. Wie in der folgenden Tabelle dargestellt, zeigt sich bei den drei untersuchten Narkoseregimen zu den einzelnen Messzeitpunkten kein signifikanter Unterschied.

Messzeitpunkt	Narkoseverfahren	Pro-BNP (ng/ml)	p	Signifikanz
T1	P-Gruppe	416,3 ± 708,9	0,880	ns
	D-Gruppe	795,0 ± 1060,1		
	S-Gruppe	523,4 ± 737,2		
T2	P-Gruppe	177,9 ± 146,7	0,563	ns
	D-Gruppe	350,2 ± 454,8		
	S-Gruppe	236,8 ± 340,4		
T3	P-Gruppe	287,5 ± 222,6	0,710	ns
	D-Gruppe	521,8 ± 639,4		
	S-Gruppe	413,7 ± 516,8		
T4	P-Gruppe	1438,0 ± 1141,1	0,896	ns
	D-Gruppe	1370,2 ± 749,7		
	S-Gruppe	1606,0 ± 1285,0		

Tabelle 9: Darstellung der Varianzanalyse der Konzentrationen von Pro-BNP zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$, ns = nicht signifikant. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ

Auch hier sieht man eine große Varianz innerhalb der einzelnen Studiengruppen. Zum Zeitpunkt T2 fallen die Ausgangswerte in allen drei Untersuchungsgruppen auf ihre niedrigste Konzentration ab. 6 Stunden nach Operationsende steigen die Pro-BNP-Konzentrationen wieder an, sind jedoch unterhalb ihren Ausgangskonzentrationen messbar. Der größte Anstieg der Pro-BNP-Konzentration kann in allen Gruppen zum Zeitpunkt T4 konstatiert werden, wo die Konzentrationen in allen drei Narkoseregimen im Vergleich zu T3 signifikant ansteigen.

In der Propofolgruppe zeigt sich ein signifikanter Abfall der Pro-BNP-Konzentration vom Messzeitpunkt T1 auf Zeitpunkt T2 ($p > 0,05$). Zum Zeitpunkt T3 steigt die Konzentration wieder an, allerdings ohne das Signifikanzniveau zu überschreiten ($p > 0,05$). Der Anstieg der Konzentration zwischen den Messzeitpunkten T3 und T4 erreicht keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$). T1 und T3 unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant ($p > 0,05$).

Im Gegensatz zur Propofolgruppe unterscheiden sich die Pro-BNP-Konzentrationen im Koronarsinus in der Desflurangruppe zu jedem aufeinanderfolgendem Messzeitpunkt signifikant ($p < 0,05$) voneinander; mit einem signifikanten Abfall von T1 auf T2 und jeweils einem signifikanten Anstieg von T2 auf T3 und von T3 auf T4. T1 und T3 weisen keinen signifikanten Unterschied auf ($p > 0,05$).

Die Sevoflurangruppe ähnelt in ihrem zeitlichen Verlauf der Pro-BNP-Konzentrationen der Propofolgruppe, wo es von Messzeitpunkt T1 auf T2 und von T2 auf T3 erst zu einem nicht signifikanten Abfall und nachfolgend zu einem Anstieg kommt. Auch hier weist allein der Messzeitpunkt T4 einen signifikanten Unterschied zum vorangehenden Messzeitpunkt auf ($p < 0,05$).

Narkoseverfahren	Messzeitpunkt	p-Wert	Signifikanz
P-Gruppe	T1 vs. T2	0,419	ns
	T2 vs. T3	0,553	ns
	T3 vs. T4	< 0,05	sig
D-Gruppe	T1 vs. T2	< 0,05	sig
	T2 vs. T3	< 0,05	sig
	T3 vs. T4	< 0,05	sig
S-Gruppe	T1 vs. T2	0,408	ns
	T2 vs. T3	0,539	ns
	T3 vs. T4	< 0,05	sig

Tabelle 10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationen von Pro-BNP zu T1 – T4 für die einzelnen Narkoseverfahren. Im paarweisen Vergleich, Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ, sig = signifikant, ns = nicht signifikant

4.2.2.1 Pro-BNP in % von T1

Die große Varianz der Pro-BNP Ausgangskonzentrationen bereitet nicht die Voraussetzung um eine valide Aussage beim Vergleich der Untersuchungsgruppen treffen zu können. So misst man zum Beispiel bei einem Patienten der Propofolgruppe eine T1-Konzentration von 31,4 pg/ml, bei einem anderen Patienten der Sevoflurangruppe 2745 pg/ml als Ausgangswert. Da diese Varianz auch innerhalb der einzelnen Studiengruppen besteht, müssen die Konzentrationen der einzelnen Patienten normiert werden um der Messung vergleichbare Daten zuzuführen. In der folgenden Analyse wurden daher die im Koronarsinus gemessenen Pro-BNP-Konzentrationen zum Zeitpunkt T1 als Basiswert mit 100% angesetzt, um diese Konzentrationen als vergleichbare Ausgangswerte betrachten zu können. Die folgenden Messzeitpunkte stellen die prozentuale Konzentrationsänderung im Vergleich zu T1 dar. Dafür wurden die Konzentrationen von T2, T3 und T4 jeweils durch die Konzentration von T1 dividiert und zur Darstellung in Prozent mit 100 multipliziert. Auf diese Weise wird der

gemessene Wert der Pro-BNP-Konzentration prozentual zu T1 berechnet, und die Unterschiede in den einzelnen Behandlungsgruppen können ermittelt werden.

Die folgende Abbildung zeigt die kalkulierten prozentualen Werte der Pro-BNP-Konzentration des Koronarsinus im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte T 1 bis T4, wobei T1 jeweils 100% entspricht.

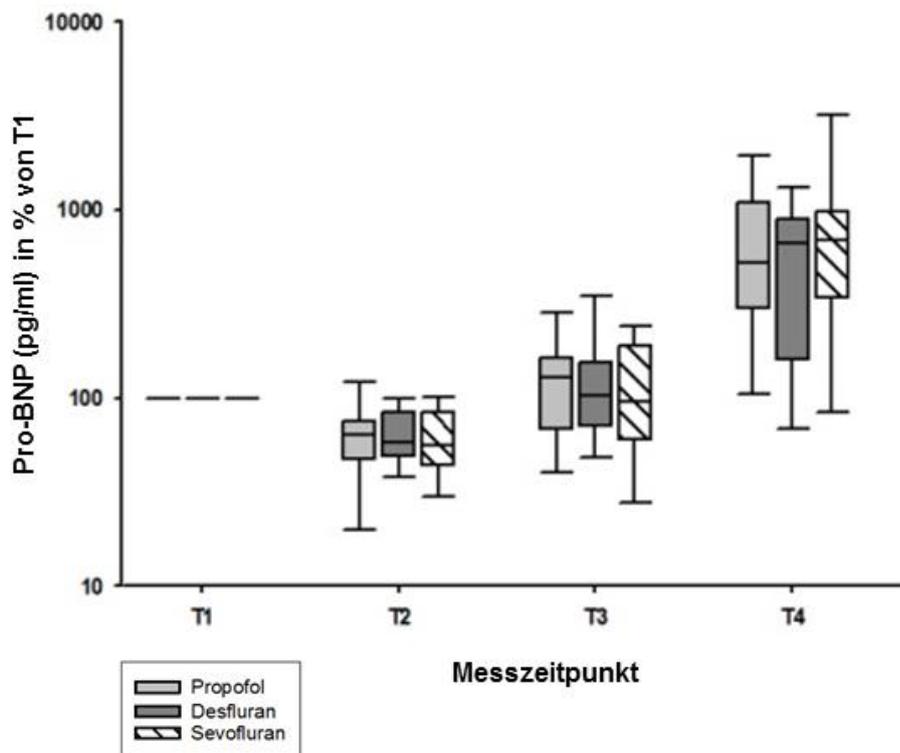


Abbildung 12: Pro-BNP-Konzentrationen, dargestellt als prozentuale Angabe von T1 aus dem Blut des Koronarsinus als Box-Plot mit Median der Konzentrationen der einzelnen Narkoseregime zu den Zeitpunkten T1 bis T4.

Durch den erheblichen Anstieg der Pro-BNP-Konzentration zum Zeitpunkt T4 und der entsprechenden prozentualen Veränderung würde die Skala der Ordinate der Grafik bis 3500% reichen. Zur besseren Darstellung der Werte aller Messzeitpunkte wurde die Ordinate logarithmisch skaliert.

Die Messung der kalkulierten prozentualen Pro-BNP-Konzentrationen weist zu keinem der Messzeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Narkoseregimen auf. Der Zeitpunkt T1 wurde wie oben beschrieben als Basiswert mit 100% festgesetzt und weist folglich keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Wie in der

Analyse der Rohdaten kommt es zum Zeitpunkt T2 in allen Studiengruppen zum geringsten Wert im zeitlichen Verlauf der Messung.

Zum Messzeitpunkt T3 steigen die kalkulierten Werte wieder über den Basiswert an, ohne einen signifikanten Unterschied aufzuweisen ($p > 0,05$). Die niedrigsten Werte werden in der Sevoflurangruppe gemessen. Zu keinem der Messzeitpunkte ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Studiengruppen.

Messzeitpunkt	Narkoseverfahren	Pro-BNP (% zu T1)	p	Signifikanz
T1	P-Gruppe	100,0 ± 0,0	1,0	ns
	D-Gruppe	100,0 ± 0,0		
	S-Gruppe	100,0 ± 0,0		
T2	P-Gruppe	70,1 ± 38,5	0,936	ns
	D-Gruppe	66,3 ± 31,4		
	S-Gruppe	62,4 ± 26,3		
T3	P-Gruppe	144,0 ± 131,0	0,978	ns
	D-Gruppe	141,7 ± 141,1		
	S-Gruppe	124,6 ± 78,0		
T4	P-Gruppe	850,5 ± 954,7	0,849	ns
	D-Gruppe	603,0 ± 447,0		
	S-Gruppe	924,1 ± 1094,4		

Tabelle 11: Darstellung der Varianzanalyse der prozentualen Werte im Bezug auf T1 von Pro-BNP zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$, ns = nicht signifikant. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ

Die Auswertung der kalkulierten Daten in Prozent von T1 weist in allen Gruppen einen signifikanten Anstieg vom Zeitpunkt T3 zu T4 auf, ohne dass Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen detektiert werden können. Die kalkulierten Werte der Desflurangruppe zeigen genauso wie die Analyse der absoluten Daten einen signifikanten Abfall von T1 auf T2 auf ($p < 0,05$) sowie signifikanten Unterschiede aller Messzeitpunkte mit T4. Weder in der Propofol- noch in der Sevoflurangruppe kommt es zu einem signifikanten Anstieg vom Zeitpunkt T2 auf T3.

ERGEBNISSE

Narkoseverfahren	Messzeitpunkt	p-Wert	Signifikanz
P-Gruppe	T1 vs. T2	0,842	ns
	T2 vs. T3	0,918	ns
	T3 vs. T4	<0,001	sig
D-Gruppe	T1 vs. T2	<0,05	sig
	T2 vs. T3	<0,05	sig
	T3 vs. T4	<0,05	sig
S-Gruppe	T1 vs. T2	0,841	ns
	T2 vs. T3	0,939	ns
	T3 vs. T4	<0,05	sig

Tabelle 12: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationen von Pro-BNP zu T1 – T4 für die einzelnen Narkoseverfahren. Im paarweisen Vergleich, Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: nach Narkoseeinleitung, T2: 20 min nach EKZ, T3: 6h postoperativ, T4: 24h postoperativ, ns = nicht signifikant, sig = signifikant

4.2.2.1.1 Intergruppenanalyse Männer

Die folgende Abbildung zeigt analog zur vorherigen Darstellung die kalkulierten Werte der gemessenen Pro-BNP-Konzentrationen in Prozent zum Messzeitpunkt T1 als Intergruppenanalyse der männlichen Studienpatienten.

Wie in der Graphik der Gesamtpopulation für die kalkulierten Pro-BNP-Werte wurde die Ordinate zur besseren Darstellung wieder logarithmisch skaliert.

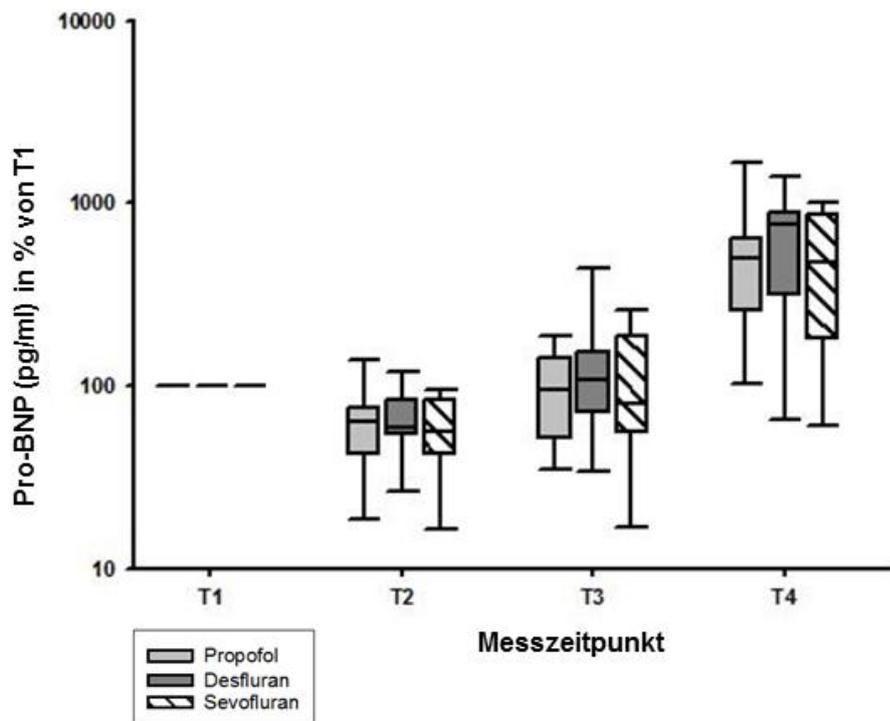


Abbildung 13: Pro BNP–Konzentrationen der männlichen Studienpatienten, dargestellt als prozentuale Angabe im Vergleich zu T1 als Box-Plot mit Median der Konzentrationen der einzelnen Narkoseregime zu den Zeitpunkten T1 bis T4

Auch in der Intergruppenanalyse zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der verschiedenen Narkoseregime. Der Messzeitpunkt T1 wurde wie in der Analyse der gesamten Gruppe als 100% festgesetzt und die folgenden Messzeitpunkte im Verhältnis zu T1 berechnet. Zum Zeitpunkt T2 ermittelt man auch in der Intergruppenanalyse die niedrigste Konzentration der Messung ohne signifikanten Unterschied ($p=0,769$). Zu T3 steigen die gemessenen Werte ebenfalls ohne signifikanten Unterschied ($p=0,664$) wieder an

und weisen zum Messzeitpunkt T4 die höchsten Mittelwerte der Messung auf. Zu diesem Zeitpunkt misst man den höchsten Mittelwert in der Desflurangruppe.

Messzeitpunkt	Narkoseverfahren	Pro-BNP (% zu T1)	p	Signifikanz
T1	P-Gruppe	100,0 ± 0,0	1,0	ns
	D-Gruppe	100,0 ± 0,0		
	S-Gruppe	100,0 ± 0,0		
T2	P-Gruppe	68,2 ± 41,0	0,769	ns
	D-Gruppe	68,0 ± 33,2		
	S-Gruppe	59,0 ± 26,9		
T3	P-Gruppe	102,8 ± 51,9	0,664	ns
	D-Gruppe	155,1 ± 151,7		
	S-Gruppe	118,2 ± 85,0		
T4	P-Gruppe	598,7 ± 528,1	0,643	ns
	D-Gruppe	693,2 ± 435,4		
	S-Gruppe	534,4 ± 351,9		

Tabelle 13: Darstellung der Varianzanalyse der prozentualen Werte in Bezug auf T1 von Pro-BNP zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau p<0,05, ns = nicht signifikant.

Die zeitlichen Verläufe der Studiengruppen der männlichen Patienten unterscheiden sich nicht vom zeitlichen Verlauf der Gesamtstudienpopulation. Die Propofol- und Sevoflurangruppe weisen den einzigen signifikanten Anstieg zum Zeitpunkt T4 auf (in beiden Gruppen $p < 0,05$). In der Desflurangruppe ist ein signifikanter Anstieg der Pro-BNP-Konzentration bereits zum Zeitpunkt T3 ($p < 0,05$), sowie auch der zu erwartende signifikante Anstieg zu T4 ($p < 0,05$) zu ermitteln.

Narkoseverfahren	Messzeitpunkt	p-Wert	Signifikanz
P-Gruppe	T1 vs. T2	0,938	ns
	T2 vs. T3	0,812	ns
	T3 vs. T4	<0,05	sig
D-Gruppe	T1 vs. T2	<0,05	sig
	T2 vs. T3	<0,05	sig
	T3 vs. T4	<0,05	sig
S-Gruppe	T1 vs. T2	0,536	ns
	T2 vs. T3	0,530	ns
	T3 vs. T4	<0,05	sig

Tabelle 14: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationen von Pro-BNP der männlichen Studienpatienten zu T1 – T4 für die einzelnen Narkoseverfahren. Im paarweisen Vergleich, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.2.2.1.2 Intergruppenanalyse Frauen

Die folgende Graphik zeigt die errechneten Pro-BNP-Konzentrationen in Prozent verglichen mit T1 der weiblichen Studienpatienten aus dem Koronarsinus. Die Messwerte zum Zeitpunkt T1 entsprechen 100% und die Konzentrationen der darauffolgenden Messzeitpunkte wurden in Prozent zu T1 errechnet. Die Skala der Oordinate wurde zur besseren optischen Vergleichbarkeit der einzelnen Messzeitpunkte logarithmiert.

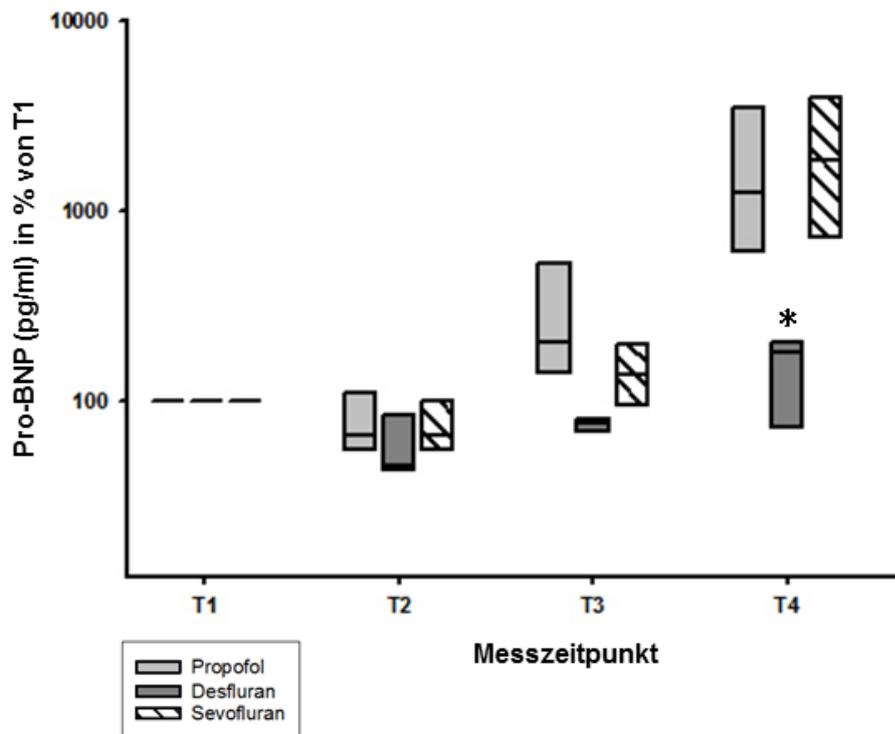


Abbildung 14: Pro-BNP – Konzentrationen der weiblichen Studienpatienten, dargestellt als prozentuale Angabe von T1 der einzelnen Narkoseregime zu den Zeitpunkten T1 bis T4, * = signifikant

Der Vergleich der einzelnen Narkoseregime zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der weiblichen Studienpatienten liefert zum Zeitpunkt T3 einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) der Konzentrationen mit der geringsten Pro-BNP-Konzentration in der Desflurangruppe. Die höchste Konzentration der Mittelwerte zeigt sich in der Propofolgruppe. Der paarweise Vergleich nach Dunn's Method ergibt einen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen der Propofolgruppe und der Desflurangruppe ($p < 0,05$), nicht aber zwischen den Konzentrationen von Propofol und Sevofluran ($p > 0,05$) oder Desfluran und Sevofluran ($p > 0,05$). Alle anderen gemessenen Zeitpunkte weisen keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen auf. Analog zur Auswertung der Intergruppenanalyse der

weiblichen Patienten bei der Bestimmung der Troponin T-Konzentrationen ist auf die geringe Fallzahl dieser Subgruppe mit eingeschränkter Aussagekraft hinzuweisen.

Messzeitpunkt	Narkoseverfahren	Pro-BNP (% zu T1)	p	Signifikanz
T1	P-Gruppe	100,0 ± 0,0	1,0	ns
	D-Gruppe	100,0 ± 0,0		
	S-Gruppe	100,0 ± 0,0		
T2	P-Gruppe	77,1 ± 30,8	0,510	ns
	D-Gruppe	57,6 ± 22,8		
	S-Gruppe	73,4 ± 24,2		
T3	P-Gruppe	288,1 ± 223,6	0,018	sig
	D-Gruppe	74,6 ± 5,5		
	S-Gruppe	143,7 ± 57,4		
T4	P-Gruppe	1794,5 ± 1631,7	0,229	ns
	D-Gruppe	151,9 ± 69,2		
	S-Gruppe	2190,7 ± 1759,4		

Tabelle 15: Darstellung der Varianzanalyse der prozentualen Werte von Pro-BNP in Bezug auf T1 der weiblichen Studienpatienten zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau p<0,05, ns = nicht signifikant.

Der Verlauf der Pro-BNP-Konzentrationen in der Propofolgruppe verhält sich analog zum Verlauf der Gesamtpopulation, sowie auch der männlichen Studienpatienten mit einer signifikanten Veränderung der Konzentrationen zum Zeitpunkt T4.

Die Messung des zeitlichen Verlaufs der Desflurangruppe ist aufgrund der geringen Fallzahl der Gruppe statistisch nicht aussagekräftig. Die Sevoflurangruppe stellt sich wieder analog zur Gesamtpopulation und zur männlichen Intergruppenanalyse dar und zeigt ebenfalls den signifikanten Anstieg zum Messzeitpunkt T4.

Narkoseverfahren	Messzeitpunkt	p-Wert	Signifikanz
P-Gruppe	T1 vs. T2	>0,05	ns
	T2 vs. T3	<0,05	sig
	T3 vs. T4	<0,05	sig
D-Gruppe	T1 vs. T2	>0,05	ns
	T2 vs. T3	>0,05	ns
	T3 vs. T4	>0,05	ns
S-Gruppe	T1 vs. T2	>0,05	ns
	T2 vs. T3	>0,05	ns
	T3 vs. T4	<0,05	sig

Tabelle 16: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationen von Pro-BNP im prozentualen Vergleich der weiblichen Studienpatienten zu T1 zu T1 – T4 für die einzelnen Narkoseverfahren. Im paarweisen Vergleich, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

5 Diskussion

Im folgenden Kapitel erfolgt die Diskussion der Methodik und der erarbeiteten Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur. Die vorliegende Studie untersuchte Patienten, die sich einer ACB-Operation unter Einsatz der HLM unterzogen und bewertete den myokardialen Integritätsmarker Troponin T und das N-terminale Pro-BNP als Marker der eingeschränkten myokardialen Pumpfunktion unter dem Einfluss von drei unterschiedlichen Narkoseregimen. In der vorgelegten Untersuchung konnten weder bei der Bestimmung von Troponin T, noch bei Pro-BNP signifikante Unterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten im Vergleich der einzelnen Narkoseregime festgestellt werden. Weder die Normierung der Pro-BNP Konzentration zum Ausgleich der unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen, noch eine geschlechterspezifische Intergruppenanalyse gab einen statistisch signifikanten Hinweis auf die Über- oder Unterlegenheit einer der Untersuchungsgruppen beim direkten Gruppenvergleich zu den einzelnen Messzeitpunkten. Bei der Analyse des Verlaufs der Troponin T-Konzentrationen über den Studienzeitraum fiel in der Desfluran- und Propofolgruppe ein signifikanter Anstieg sechs Stunden postoperativ auf, der in der Sevofluran-Gruppe nicht statistisch signifikant ausfiel. Dies deutet auf eine Abmilderung des Myokardschadens im kurzen perioperativen Verlauf unter einer Sevofluran-Narkose hin.

5.1 Diskussion der Methode

5.1.1 Patienten

Die vorliegende Studie wurde in einem prospektiven randomisierten Kohortenstudiendesign durchgeführt. Die Patienten wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite zur elektiven ACB-Operation über die Studie aufgeklärt und bei Zustimmung eingeschlossen. Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Studiengruppen erfolgte dabei nach gängiger wissenschaftlicher Praxis und einem computergesteuerten Randomisierungsplan. Eine Verblindung der Zuordnung zum Narkoseverfahren war nicht durchführbar.

Die gewählten Ausschlusskriterien sollten vermeiden, dass eine inhomogene Zusammenstellung der einzelnen Gruppen entsteht, wobei Patienten durch kürzlich stattgehabte kardiale Ereignisse, sowie instabile Angina pectoris vorab eine Erhöhung der myokardialen Integritätsmarker vorweisen können und somit eine valide Interpretation der

erhaltenen Daten erschweren. Daher wurden Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in den letzten drei Monaten vor Operation, sowie Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion ausgeschlossen (60, 120). Patienten, in deren Herz ein Remodellingprozess stattfand, weisen nicht die gleichen Konzentrationen an kardialem Troponin auf wie gesunde Probanden, so dass die Ausschüttung ins Blut zu verminderten Konzentrationen führt, proportional zur Proteinmasse von Troponin T im Myofilament, die beim Remodellingprozess bis zu 40% abnehmen kann (38, 112). Der Ausschluss solcher Patienten sollte somit zu einer sicheren Quantifizierung der APC führen. Da innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen keine Unterschiede bezüglich Alter, Komorbidität, Länge der Operation, sowie Länge der aortalen Klemmzeit bestanden, lagen standardisierte Bedingungen zur Evaluierung der einzelnen Narkoseverfahren vor. Mit den vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein Patientenkollektiv mit den für kardiale Patienten typischen Begleiterkrankungen sichergestellt.

5.1.2 Narkoseführung

Die Einleitung der Narkose erfolgte bei allen drei Studiengruppen nach gängigem Klinikstandard und wurde ohne Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen durchgeführt. Nach Narkoseeinleitung unterschieden sich die Studiengruppen nur durch die zur Hypnoseaufrechterhaltung eingesetzten Substanzen. Dabei wurden balancierte Anästhesieverfahren mit Desfluran oder Sevofluran und eine TIVA mit Propofol verglichen. Für Sevo- und Desfluran ist die Induktion der kardialen Präkonditionierung nachgewiesen, wobei Propofol diese Eigenschaften nicht aufweist (30). Eine Auswirkung der zur Narkoseeinleitung gewählten Medikamente auf die technische Messung der laborchemischen Parameter ist bisher nicht beschrieben.

Auch für die zur Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung eingesetzten Morphinderivate wurden präkonditionierende Eigenschaften mit einer besseren Erholung nach I/R und einer geringeren Infarktgröße im Rattenmodell nachgewiesen (79, 81, 84). In allen Gruppen wurden Opiate zur Narkoseeinleitung und –aufrechterhaltung in gleicher Weise eingesetzt und sollten nicht zu Unterschieden zwischen den einzelnen Studiengruppen geführt haben. Studien, die im klinischen Setting positive Ergebnisse zur APC lieferten, bedienten sich auch einer Narkoseführung nach üblichen Standards, so dass die Benutzung von Morphinderivaten trotz Induktion von Präkonditionierung nicht alleine zum ausbleibenden Nachweis der APC führen

sollte. Gute Belege für die APC im klinischen Setting lieferten unter anderem Landonie *et al.*, Tritapepe *et al.*, Symons *et al.*, Bein *et al.* und De Hert *et al.*, indem sie zeigen konnten, dass bei elektivem ACB-Operationen mit HLM geringere kardiale Schädigungsmarker ins Blut ausgeschüttet werden, wenn volatile Anästhetika Teil des Narkoseregimes sind (7, 28, 76, 124, 132). Dennoch können tierexperimentelle Studien, in denen ausschließlich das zu beurteilende präkonditionierende Agens verwendet wurde, durch Ausschluss verschiedener Einflussfaktoren eindeutigere Ergebnisse liefern (19).

Nach Etablierung der Extrakorporalen Zirkulation erfolgte die Aufrechterhaltung der Narkose aller Patienten der drei Studiengruppen aus technischen Gründen mittels kontinuierlicher Infusion von Propofol. Propofol ist eine Substanz mit antioxidativen Eigenschaften, die den I/R-Schaden mindern kann. Patienten deren Signalwege der Präkonditionierung durch Diabetes mellitus beeinträchtigt sind, könnten dabei von der Applikation von Propofol profitieren (5). Unsere Arbeit schloss Patienten, die an Diabetes mellitus litten, nur aus, falls ihre antidiabetische Therapie Medikamenten vom Biguanidtyp enthielt, da diese die präkonditionierende Signaltransduktion verhindern können. Monami *et al.* zeigten 2008, dass die Mortalität von Patienten, bei denen eine Kombination von Biguanidtherapie und gleichzeitig bestehender koronaren Herkrankheit vorliegt, schlechter ist als bei Patienten mit einer gleichzeitigen Diagnose von KHK und Diabetes mellitus, die ohne Biguanidtherapie behandelt werden (94). Die Patienten mit Diabetes mellitus, die nicht mit Biguaniden therapiert wurden, können in der vorgelegten Arbeit von der Applikation von Propofol während der extrakorporalen Zirkulation profitiert haben, so dass die Protektion durch APC schlechter nachzuweisen war. De Hert *et al.* zeigte in einer Arbeit 2004 mit unterschiedlichen Narkoseregimen während ACB-Operationen, dass ein Narkoseregime allein mit volatilen Anästhetika zur Hypnose einem Regime, das während der EKZ zusätzlich Propofol nutzte überlegen sei (31). Diese Aussage wird argumentatorisch durch Untersuchungen von Zaugg *et al.* herausgefordert. Seine Arbeitsgruppe inkubierte Myokardzellen über einen Zeitraum von 15 Minuten vor einer 60- oder 120-minütigen Ischämiephase mit Isofluran oder Sevofluran, um die APC zu induzieren (149). Studien, die nur zwei- und fünfminütige präkonditionierende Stimuli anboten, lieferten Ergebnisse, die eine pharmakologisch induzierte Kardioprotektion bekräftigen und untermauern die These, dass der präkonditionierende Effekt unabhängig von der Dauer der Applikation ist (4, 9). Die Patienten unserer Arbeit erhielten nach Klinikstandart während der EKZ Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose, was einerseits, laut De Hert *et al.* die Schwelle der

detektierbaren Kardioprotektion erhöht haben könnte, aber andererseits laut Zaugg *et al.* keine negativen Auswirkungen auf die APC haben sollte. Es existieren klinische Studien, die nur kurze Präkonditionierungsstimuli mit Narkosegasen durchführten, positive Effekte zeigten und während der restlichen Operationsphase die Narkose mit Propofol aufrechterhielten (9).

Die Applikationsdauer der volatilen Anästhetika in unserer Arbeit lag vor der EKZ bei allen Patienten bei mehr als 60 Minuten.

Im Gegensatz zur Unabhängigkeit der Applikationsdauer scheint die Konzentration des applizierten Gases durchaus relevant zu sein. Zaugg *et al.* zeigten, dass die Höhe des gewählten MAC-Wertes einen Einfluss auf die präkonditionierende Wirkung hat (149). Er beschreibt einen mit steigender Konzentration des Narkosegases geringere Schädigung durch die induzierte Ischämie mit einem maximal protektiven Effekt bis 1,5 MAC (149). Meco *et al.*, sowie Julier *et al.* wandten mit 2,5 MAC weit höhere als zur Narkose notwendigen Narkosegaskonzentrationen an und konnten in ihren Studien beide eine signifikant geringere Konzentration an Pro-BNP messen (63, 89). De Hert konnte 2009 in einer Studie keine Unterschiede bei der Ausschüttung von Troponin T während Bypassoperationen mit HLM feststellen, als er die Anwendung von Desfluran oder Sevofluran mit einer MAC-Konzentration von mindestens 0,5 mit einer TIVA verglich (27).

Da die Höhe des gewählten MAC der volatilen Anästhetika Einfluss auf den präkonditionierenden Effekt auszuüben scheint, ist zu diskutieren, ob die im Rahmen unserer Studie gewählte Konzentration von 1 MAC den gewünschten organprotektiven Effekt überhaupt abbilden kann. Kehl *et al.* wiesen im Hundemodell bereits auf einen präkonditionierenden Effekt ab einer MAC-Konzentration von 0,25 auf; mit steigender Protektion bei steigender Narkosegaskonzentration (64). Diese Ergebnisse bestätigen die Dosisabhängigkeit der APC, die Zaugg ebenfalls 2002 belegte. Allerdings wies die Arbeitsgruppe um Kehl auf die Abhängigkeit der Kollateralversorgung im niedrigen Dosisbereich hin. Bei schlechter Kollateralisierung sind höhere MAC-Konzentrationen zur APC notwendig (64). Der Grad der Kollateralversorgung bei unseren Studienpatienten wurde nicht dokumentiert, so dass sich möglicherweise Patienten mit guter und schlechter Kollateralisierung im Kollektiv befinden. Unsere Patienten erhielten zwischen 0,8 und 1 MAC, so dass Patienten mit schlechter Kollateralisierung womöglich von höheren Narkosegaskonzentrationen profitiert hätten und der gemessene Effekt, der zum Ausbleiben des signifikanten Anstiegs der Troponin T-Ausschüttung zum dritten Messzeitpunkt geführt hat, vielleicht deutlicher in Erscheinung hätte treten können.

5.1.3 Extrakorporale Zirkulation

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde die Aufrechterhaltung der Zirkulation sowie die Oxygenierung des Blutes über eine HLM (an anderer Stelle abgekürzt; s. mein Kommentar oben, das muss unbedingt einheitlich sein!!) fortgeführt. Um das Herz vor Ischämie zu schützen, wurde nach gängiger chirurgischer Praxis eine Blutkardioplegielösung nach Buckberg appliziert. Sie wird über die HLM kontinuierlich perfundiert und führt über die Depolarisation des Myokards zum Herzstillstand. Ihre Nutzung kann bei Operationen mit Hilfe einer HLM die Mortalität senken (39). Die ideale Zusammensetzung der Kardioplegielösung ist weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen, da nicht endgültig geklärt ist, wie das postischämisch reperfundierte Blut gepuffert sein sollte (17). Obwohl die Kardioplegielösung in der Vergangenheit durch eine Verringerung des Sauerstoffbedarfs mit Verbesserung des Energiemetabolismus und der Aufrechterhaltung der kardialen Flüssigkeitshomöostase zur besseren kardialen Protektion beigetragen hat (80), kommt es trotzdem durch I/R postoperativ zur Ausschüttung myokardialer Schädigungsmarker. Die Höhe der laborchemisch gemessenen Parameter korreliert gut mit der Erholung der linksventrikulären Funktion (69, 70). Patienten mit schnellerer Erholung der linksventrikulären Funktion weisen weniger Komplikationen auf, die mit prolongierter Katecholamintherapie oder langem Intensivaufenthalt assoziiert sind.

Die Höhe der gemessenen Myokardmarker korreliert positiv mit der Länge der aortalen Klemmzeit (69, 70). Die aortale Klemmzeit war in unserer Untersuchung mit 50 Minuten und die EKZ mit 75 Minuten wesentlich geringer als in vergleichbaren publizierten Untersuchungen, bei denen die mittlere Bypasszeit bei 110 Minuten lag (36), so dass ein Anstieg der Myokardmarker, deren Höhe mit der Zeit der aortalen Klemmzeit korreliert, operationsbedingt geringer ausfiel, als in anderen Studien, die eine wesentlich längere aortale Klemmzeit aufweisen. Ähnliche Bypasszeiten mit 100 Minuten im Mittel wies eine Studie von De Hert *et al.* auf, die Unterschiede zwischen einem volatilen und einem nicht-volatilen Narkoseregime messen konnte (31). Bei einer später veröffentlichten multizentrischen Arbeit, die 414 Patienten einschloss und keine Unterschiede in der postoperativen Ausschüttung von Troponin T nach ACB messen konnte, wurde keine Angabe bezüglich der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses gemacht (27). Die Kardioplegielösung und die kurze aortale Klemmzeit schafften für unsere Patienten ein optimales kardioprotektives Setting, so dass Unterschiede durch zusätzliche protektive Mechanismen, bei sowieso geringerer Ausschüttung an myokardialen Integritätsmarkern, schwieriger zu

messen sind. Dies könnte erklären, dass in unserer Arbeit der Unterschied zwischen den Narkoseregimen geringer ausgefallen ist als erwartet. In anderen Arbeiten könnte die myokardiale Protektion durch volatile Anästhetika leichter herausgestellt werden, da das operative Setting v.a. mit längeren aortalen Klemmzeiten nicht ein vergleichbares Maß an Protektion aufwies.

5.1.4 Probengewinnung

Die Blutproben wurden über einen eigens zu Studienzwecken angelegten Sinus-Koronarius-Katheter entnommen um sicher zu stellen, dass das entnommene Blut aus dem kardiovenösem Blutabstromgebiet stammt. Die Messung von Troponin T im Koronarsinusblut ist sensitiver als die Messung im systemarteriellen Blut, so dass Unterschiede der gemessenen Konzentrationen besser darstellbar sind. Eine 2011 veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass Troponin T im Koronarsinus schneller und höher ansteigt als im peripheren Plasma (133). In dieser Studie von Turer *et al.* konnte der Anstieg der Troponin T-Konzentration bereits innerhalb von 60 Minuten nach einer Rapid-Overpacing-Episode im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung bei Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung gemessen werden (133). Auch in einer Arbeit von Koh *et al.* konnten im koronarvenösen Blut nach Reperfusion signifikant höhere Konzentrationen von Troponin T gemessen werden als im arteriellen Blut zum gleichen Zeitpunkt (70). Die Autoren stellten heraus, dass Troponin T, besonders wenn es wie in der vorgelegten Arbeit im Koronarsinus gemessen wird, ein sensibler Parameter für den Nachweis der myokardialen Schädigung ist, der eng mit der Erholung der linksventrikulären Funktion sowie des oxidativen Metabolismus korreliert (69, 70). Meco dokumentierte die Probengewinnung in seiner Arbeit ebenfalls aus dem Sinus Koronarius-Katheter und erhielt signifikant geringere Konzentrationen an Troponin I und Pro-BNP bei Patienten, die bei einer ACB-Operation mit HLM eine Präkonditionierung mit Desfluran erhalten hatten (89). Leider maß Meco aus unbekanntem Grund die myokardialen Schädigungsmarker nur inkonsequent aus dem Koronarsinuskatheter. In seiner Arbeit wurden nur die Zeitpunkte vor und nach der aortalen Klemmzeit aus dem Koronarsinuskatheter entnommen. Das Blut der postoperativen Messzeitpunkte wurde aus dem Systemkreislauf gewonnen. Ein wirklicher Vergleich der Arbeiten kann somit nicht gezogen werden. Im Vergleich zu anderen Arbeiten beschreibt Meco als einer der wenigen überhaupt die Art der Probengewinnung im Rahmen einer Präkonditionierungsstudie. Die Gewinnung des

Probenblutes aus dem Koronarsinus zu allen vier Messzeitpunkten stellt ein wirkliches Alleinstellungsmerkmal unserer Arbeit dar und ermöglichte die Darstellung und Bewertung der Vorgänge, wie sie isoliert im Herzen stattfinden.

5.1.5 Messzeitpunkte

Die Blutentnahmen wurden jeweils nach Narkoseeinleitung (T1), 20 min nach Beendigung der EKZ (T2), 6 Stunden postoperativ (T3) und 24 Stunden postoperativ (T4) durchgeführt. T1 stellt einen Ausgangs- bzw. Referenzwert dar. Um erste Veränderungen nach Reperfusion zu messen, wurde T2 20 min nach Beendigung der EKZ entnommen. Im postoperativen Verlauf schließen sich, um der physiologischen Kinetik der Parameter gerecht zu werden und Veränderungen durch einen Remodellingprozess beurteilen zu können, die Blutentnahmen 6 und 24 Stunden postoperativ an.

In einer Arbeit von Koh *et al.* konnte gezeigt werden, dass sogar 20 Minuten nach Beginn der EKZ im Rahmen einer ACB-Operation die Troponin-Konzentration bereits ansteigt (70). Dieser Anstieg wurde in unserer Arbeit im Messzeitpunkt T2 widerspiegelt und unterscheidet sich von der zeitlichen Kinetik in der üblichen Diagnostik des akuten Myokardinfarkts. Sadony *et al.* untersuchten 1998 die Kinetik von Troponin I und T nach ACB-Operationen und konnten zwei Stunden nach EKZ Anstiege dieser beiden Parameter verzeichnen. Nachdem es 6 Stunden nach EKZ zu einem deutlicheren Anstieg der Troponin-Konzentration kommt, was in unserer Studie T3 entspricht, kommt es allerdings nicht zu einer Peak-Bildung, sondern die Konzentrationen steigen weiterhin bis zu einem Zeitpunkt von 48 Stunden postoperativ kontinuierlich an (116). In unserer Arbeit erhält man in allen drei Gruppen einen Peak der Troponin-Konzentration zum Messzeitpunkt T3 mit konsekutivem Abfall bei T4. Die Arbeitsgruppe um Sadony inkludierte auch Patienten mit deutlich höherer Risikoevaluation. Sie wiesen auch eine LVEF von weniger als 25% oder dringliche Operationsindikationen auf, was insgesamt zu einer schlechteren Toleranz von I/R führen könnte und somit zum längeren Ansteigen der kardialen Ischämie marker. Frassdorf *et al.* fanden die höchsten Troponinwerte 4 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses (42). Diese Studie weist eine höhere Vergleichbarkeit mit der hier vorgelegten Arbeit auf. In seiner Arbeit wiesen Frassdorf *et al.* auf unterschiedliche Einflüsse der Narkoseregime hin. Sie verglichen zwei Regime, die im Gegensatz zu unserer Arbeit maximal zwei kurze präkonditionierende Stimuli anboten. Beide Studien, die nach ACB-Operationen

so unterschiedliche zeitliche Verläufe der Ausschüttung von Troponin T hervorbringen, verwendeten volatile Anästhetika. Isofluran in der Studie von Sadony, der keine Untersuchungen zur Präkonditionierung machte, sondern lediglich den zeitlichen Verlauf der Troponin-Ausschüttung im Rahmen einer ACB-Operation mit Hilfe der HLM darstellen wollte. Die Gruppe um Frassdorf nutze Sevofluran im Rahmen einer Präkonditionierungsstudie. In Bezug auf den Ischämiemarker Troponin T zeigt vor allem die Arbeit von Frassdorf *et al.*, dass die Wahl unserer Messzeitpunkte eine deutliche Aussage zur perioperativen Myokardschädigung liefern kann.

Im Vergleich zu Troponin T finden sich für Pro-BNP weniger Studien, die den zeitlichen Verlauf von Pro-BNP im Rahmen einer ACB-Operation mit Hilfe der HLM untersuchen. Um die idealen Messzeitpunkte zu evaluieren, stehen allerdings Untersuchungen zur Verfügung, die die gute Korrelation von Pro-BNP mit der LVEF und dem Herzindex (HI) demonstrieren. Eine dieser Arbeiten wurde durch Morimoto *et al.* durchgeführt. Er maß die Pro-BNP-Konzentration präoperativ, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach einem herzchirurgischen Eingriff mit HLM. Der zeitliche Verlauf der Pro-BNP-Konzentration zeigte einen leichten, aber nicht signifikanten Anstieg zum Zeitpunkt 6 Stunden nach der EKZ, um dann zu den Zeitpunkten 12 und 24 Stunden nach EKZ signifikant anzusteigen (95). Die Spitzenkonzentration ergibt sich 24 Stunden nach EKZ und fällt 48 Stunden postoperativ wieder leicht ab. Leider gibt Morimoto keine Hinweise bezüglich der Narkoseführung, außer dass alle Studienteilnehmer die gleiche Art der Narkose erhielten. Obwohl Morimoto verschiedenste kardiochirurgische Operationen in seine Arbeit einschloss, gibt seine Arbeit einen guten Hinweis auf den perioperativen Verlauf der Ausschüttung an Pro-BNP, so dass die von uns gewählten Messzeitpunkte die wichtigen perioperativen Konzentrationsveränderungen gut darstellen.

5.1.6 Parameter

5.1.6.1 Troponin T

Troponin T wird im Rahmen einer Myokardnekrose aus dem Herzmuskel freigesetzt und stellt einen hochspezifischen Indikator für myokardialen Schaden dar (2). Im Rahmen von ACB-Operationen stellt Troponin T einen Parameter dar, dessen Konzentration gut mit der Erholung der LVEF korreliert und perioperativen Myokarschaden gut darstellen kann (70). Die meisten klinischen Studien, die APC untersuchen, messen Troponin T oder I, um mit diesem hochspezifischen Parameter das Ausmaß der perioperativen myokardialen Schädigung

zu quantifizierten (7, 9, 31, 32, 40). Um die spezifische Aussagekraft dieses Parameters zu nutzen, wurde in der vorgelegten Arbeit zu den oben genannten perioperativen Zeitpunkten Troponin T bestimmt. T1 stellt einen Referenz- bzw. Ausgangswert dar, der bei der Auswertung für Troponin T, mit Ausnahme eines Patienten, in jeder Studiengruppe unter der Nachweisgrenze von 0,01 ng/ml lag. Turer *et al.* bestimmten ihre Probenkonzentration mittels eines hochsensitiven Immunoessays, der Troponin T-Konzentrationen ab 0,003 ng/ml messen kann. Der Messbereich des Immunoessays, der in unserer Arbeit Anwendung fand, beginnt bei 0,01 ng/ml. In der frühen Diagnostik des Myokardinfarkts spielen hochsensitive Essays zur Bestimmung der Troponin-Konzentration zunehmend eine wichtige Rolle. Allerdings ist im Rahmen der Studie nicht davon auszugehen, dass eine noch geringere Nachweisgrenze des Troponin T zu einem zusätzlichen Informationsgewinn geführt hätte. Die untere Grenze des Messbereichs lag schon unterhalb der 99%-Perzentile der Troponin T-Konzentration der Normalbevölkerung und hätte an der Wertung der Ausgangskonzentrationen nichts geändert.

5.1.6.2 Pro-BNP

Für die Bildung von Pro-BNP sind mechanischer Stress, Ischämie, Nekrose, Endothelin, sowie adrenerge Stimuli ausschlaggebend (61). Zum Zeitpunkt T1 finden sich in der vorliegenden Untersuchung in allen Untersuchungsgruppen große interindividuelle Unterschiede der einzelnen Referenzwerte. Fellahi *et al.* zeigten, dass die präoperative Bestimmung von Pro-BNP einen starken, unabhängigen und akkuraten Prädiktor für Komplikationen nach Kardiochirurgie darstellt (36). Morimoto *et al.* beschreiben die perioperative Korrelation mit LVEF und dem HI während kardiochirurgischer Operationen und Provenchere *et al.* zeigen eine Korrelation mit der Inzidenz postoperativer kardiozirkulatorischer Insuffizienz (95, 107). Die vorliegende Arbeit untersucht den Verlauf dieses aussagekräftigen Parameters peri- und postoperativ. Wenige Studien, die APC untersuchen, beziehen Pro-BNP in ihre Messungen mit ein, so dass der Interpretation dieses Parameters ein besonderes Merkmal unserer Studie darstellt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Nachdem die IPC, beschrieben durch Murry *et al.* (96), mittlerweile seit mehr als zwei Jahrzehnten Gegenstand klinischer und tierexperimenteller Forschung ist, zeigten in den späten neunziger Jahren Kerstin *et al.* sowie Cason *et al.* unabhängig voneinander, dass derselbe präkonditionierende Effekt auch durch volatile Anästhetika ausgelöst werden kann (19, 67). Diese Studien konnten die enge Verknüpfung der ischämischen und der medikamentösen Präkonditionierung mit deren gemeinsamer Signaltransduktion auf zellulärer Ebene zeigen (149, 150). IPC wie auch APC bewirken über die Aktivierung der Proteinkinase C das Öffnen von mitochondrialen und sarkolemmalen K_{ATP} -Kanälen, den Endeffektoren der ischämischen, sowie auch anästhesiologischen Präkonditionierung (10, 14, 149).

Gegenstand der vorgelegten Arbeit ist die APC in Anhängigkeit verschiedener Narkoseregime bei herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der HLM.

5.2.1 Demographische Daten

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten bilden eine Gruppe, die über alle drei Studiengruppen weder in Alter, Geschlechtsverteilung, Körpergröße, Gewicht noch präoperativer EF signifikante Unterschiede aufweist. In der vorliegenden Studie wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen, was allerdings der üblichen Geschlechterverteilung in Veröffentlichungen zu diesem Thema entspricht und in allen Gruppen identisch war (63). Studien, die vergleichbare Fragestellungen untersuchten, wiesen vergleichbare Patientenpopulationen aufgrund ähnlicher Ausschlusskriterien auf (40, 103). Durch wesentlich strengere Ausschlusskriterien, die auch Patienten mit Herzklappenerkrankungen, Niereninsuffizienz und vorangegangenen herzchirurgischen Operationen ausschloss, zeichnet sich eine Studie aus, die von De Hert *et al.* 2004 veröffentlicht wurde und positive Ergebnisse im Sinne der APC lieferte (31). Dies könnte man als Hinweis werten, dass Patienten mit einem geringeren kardialen Risikoprofil besser auf APC ansprechen. Allerdings könnte die Aussagekraft seiner Arbeit auch durch die hohe Fallzahl mit 320 eingeschlossenen Patienten generiert worden sein. Das operative Setting mit Operations- und Aortenklemmzeit sowie die Dauer der extrakorporalen Zirkulation unterscheiden sich in unserer Arbeit nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen. Die Summe der Einflussfaktoren in einer klinischen Studie ist trotz sorgfältigem Studiendesigns bedeutsam, so dass acht Patienten der 63 eingeschlossenen Patienten durch technische Schwierigkeiten, wie zum Beispiel die

Dislokation des Koronarsinuskatheters und daraus resultierende Unvollständigkeit einzelner Laborparameter, von der Datenauswertung ausgeschlossen werden mussten. Trotz des komplexen Studiendesigns konnte eine ausreichende Fallzahl an Patienten rekrutiert werden, um valide Aussagen zu treffen. Die getroffenen Aussagen werden durch die selektive Untersuchung des kardialen Blutes über den Koronarsinuskatheter unterstrichen. Viele veröffentlichte klinische Studien zur gleichen Fragestellung hatten ein deutlich kleineres Patientenkollektiv eingeschlossen und führten die Messungen der Laborparameter aus dem Systemkreislauf und nicht aus Koronarsinusblut durch (14).

5.2.2 Troponin T

Die Untersuchung des Ischämie markers Troponin T ergab im Vergleich zwischen den verschiedenen Narkoseregimen zu den einzelnen Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. Hinweise auf eine Protektion durch APC lieferte lediglich der zeitliche Verlauf der Troponin T-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Studiengruppen. In allen Gruppen kommt es zum Messzeitpunkt T3 zum maximalen Wert des perioperativ anfallenden Troponin T. Im Gegensatz zur Propofol- und Desflurangruppe, in denen jeweils ein signifikanter Anstieg der Troponin T-Konzentration von T2 zu T3 gemessen werden kann, fällt der Verlauf des Konzentrationsanstiegs in der Sevoflurangruppe zum Zeitpunkt T3 milder aus, da hier Troponin T nicht signifikant ansteigt. Dieser Sachverhalt weist auf eine APC-abhängige Protektion in der Sevoflurangruppe hin.

Troponine sind Regulatorproteine der elektromechanischen Kopplung quergestreifter Muskulatur, die am Aktinfilament des kontraktiven Apparates lokalisiert sind. Das Troponinprotein besteht aus drei Untereinheiten: Troponin C, Troponin I und Troponin T. Die kardialen Isoformen unterscheiden sich grundlegend von den Isoformen der Skelettmuskulatur, was bei Messungen eine gute Gewebespezifität garantiert. Im Rahmen einer Hypoxie, die im Myokard zu Zellnekrosen führt, gelangen die Strukturproteine des kontraktiven Apparates bei Schädigung der zellulären Membran ins kardiale Interstitium und können im Serum gemessen werden.

Die Arbeitsgruppe um De Hert *et al.* (30) konnte signifikante Unterschiede zwischen den Narkoseregimen mit Propofol und Sevofluran feststellen, wobei Patienten, die eine Sevoflurannarkose erhielten, signifikant weniger Troponin I ausschütteten (30). In der

gleichen Arbeit konnte auch gezeigt werden, dass durch die Präkonditionierung mit Sevofluran die linksventrikuläre Funktion im Vergleich zum präoperativen Status erhalten blieb, wobei ein Narkoseregime mit Propofol mit einem signifikanten Abfall der linksventrikulären Funktion einherging, gemessen anhand des linksventrikulären Füllungsdrucks bei Volumenbelastung (30). Ähnliche Ergebnisse für eine bessere kardiale Integrität finden sich auch nach Beurteilung des intra- und postoperativen HI sowie der Beurteilung von ST-Streckenveränderung im EKG bei Koronarbypasspatienten unter Desfluran- oder Sevoflurannarkose im Vergleich zur TIVA (29). Auch in dieser Arbeit konnte neben den hämodynamischen Parametern ein signifikant geringerer Anstieg der Troponin I-Konzentration in der Gruppe der Patienten, die mit Sevofluran behandelt wurden, gezeigt werden. Im Jahr 2009 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um De Hert *et al.* eine Studie, die 414 Patienten einschloss und die gleichen Studiengruppen wie die vorliegende Arbeit bildet. Diese große Studie von De Hert *et al.* konnte die vorangegangenen signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die Ausschüttung von Troponin T, gemessen im Systemkreislauf, nicht reproduzieren, obwohl die Zahl der eingeschlossenen Patienten eine höhere Aussagekraft generieren sollte (27). Die protektiven Effekte der tierexperimentell vielfach belegten medikamentösen Präkonditionierung konnten in Studien, die sekundäre Endpunkte wie die Einjahresmortalität prüften, nicht wiedergegeben werden. Die Krankenhausverweildauer konnte allerdings durch Anwendung von volatilen Anästhetika positiv beeinflusst werden (27, 67). Im vorliegenden Studiendesign war keine Erhebung dieser sekundären Endpunkte wie Krankenhausverweildauer oder Einjahresmortalität geplant. In Veröffentlichungen erwiesene erhebliche Reduktion der Mortalität durch anästhesiologisches Vorgehen in den letzten Jahrzehnten entstand vor allem durch verbesserte Standards im Monitoring und der Sicherheit (74). Es erweist sich als schwierig, einzig durch das anästhesiologische Vorgehen, eine Reduktion von Mortalität, eine Verbesserung des Outcomes oder eine Reduktion der Komplikationsrate nachzuweisen. Julier *et al.* konnten in einer Studie, in der Patienten zu ACB-Operationen Präkonditionierung mit Sevofluran oder Placebo erhielten, vergleichbar mit der vorgelegten Arbeit, keine signifikanten Unterschiede in der Exkretion von Troponin T detektieren (63). Die gleiche Arbeit brachte aber positive Ergebnisse im Sinne der präkonditionierten Patienten hervor, die sich in signifikanten Unterschieden verschiedener Parameter, wie Ausschüttung von Pro-BNP, Cystatin C und Translokation von Proteinkinase C im atrialen Myokard äußerte (63). All diese Parameter spiegeln die myokardprotektiven

Eigenschaften der APC wider, ohne dass man die Protektion auf der Ebene des Ischämie markers Troponin T sehen kann.

Betrachtet man die einzelnen Gruppen der vorliegenden Untersuchung im zeitlichen Verlauf, so kommt es nur in der Sevoflurangruppe zu einem Ausbleiben des signifikanten Anstiegs der Troponin-T-Konzentration zum Zeitpunkt T3, was auf die protektive Wirkung von Sevofluran hinweist. Betrachtet man allerdings die absoluten Zahlen der Mittelwerte der Troponin-Konzentration der Sevoflurangruppe, so unterscheiden diese sich nicht von den Mittelwerten der beiden anderen Gruppen, so dass der zeitliche Verlauf nur als Hinweis für Protektion gewertet werden kann. Julier *et al.* machen keine Aussage bezüglich des zeitlichen Verlaufs innerhalb der Studiengruppen. Sie wählten einen längeren Beobachtungszeitraum. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung, in der der Beobachtungszeitraum nach 24 Stunden postoperativ beendet wurde, fanden Julier *et al.*, ohne signifikante Unterschiede zu detektieren, erst 48 Stunden postoperativ Spitzenkonzentrationen für eine Ausschüttung von Troponin T(63). Die Zeiten der extrakorporalen Zirkulation dauerten in dieser Untersuchung deutlich länger als in der vorliegenden Studie. Wie bereits in der Diskussion der extrakorporalen Zirkulation und der Messzeitpunkte beschrieben, könnten die in der vorliegenden Untersuchung sehr kurzen operationsbedingten Ischämiezeiten zu einer früheren Erholung der Troponin T-Konzentrationen geführt haben. Der Nachweis eines Unterschieds der Troponin T-Konzentrationen scheint schwierig zu führen, wenn selbst eine Arbeit mit wesentlich schlechteren Rahmenbedingungen keinen eindeutigen Unterschied bei diesem Parameter nachweisen kann. In einer Arbeit der Gruppe um De Hert *et al.* aus dem Jahr 2004 gelingt dieser Nachweis, allerdings ohne Bezug auf den zeitlichen Verlauf der Troponin-Konzentrationen zu nehmen (32). Es wurde lediglich dokumentiert, dass es zwischen dem ersten und dritten Abnahmezeitpunkt zu einem signifikanten Anstieg innerhalb der Gruppe kommt. Diese Studie, die 240 Patienten auf 4 unterschiedliche Narkoseregime randomisierte, zeigt als eine der wenigen Untersuchungen einen klaren signifikanten Unterschied bei der Troponin I-Ausschüttung und der Verweildauer auf der Intensivstation zwischen beiden volatilen Regimen und den zwei total intravenösen Anästhesieverfahren (32). In einer Regressionsanalyse dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der kürzere Aufenthalt auf der Intensivstation auf die geringere Ausschüttung an Troponin I, weniger Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern sowie eine kürzere Katecholamintherapie zurückzuführen ist. Ebenfalls positive Ergebnisse im Sinne eines signifikanten Unterschieds zwischen TIVA und dem Inhalationsanästhetikum Desfluran erarbeitete 2007 die Gruppe um Landoni *et al.* an

75 Patienten zur elektiven Bypassoperation (132). Die gleiche Arbeitsgruppe veröffentlichte im Jahr 2014 eine Multicenterstudie an Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, und fanden dabei keinen signifikanten Unterschied bei der Ausschüttung von Troponin T zwischen einer Narkoseführung mit Sevofluran oder Propofol (77).

Die vorgelegte Arbeit fügt sich bei der Ausschüttung von Troponin T in ein inkongruentes Bild veröffentlichter Ergebnisse mit unterschiedlichsten Studienprotokollen ein, so dass keine klare Aussage getroffen werden kann, ob präkonditionierende Maßnahmen zu einer Reduktion dieses kardialen Schädigungsmarkers führen. Einzig in der Sevoflurangruppe der vorgelegten Arbeit konnte über den zeitlichen Verlauf der Ausschüttung von Troponin T ein Hinweis auf eine protektive Wirkung dieses Narkosegases erbracht werden.

5.2.2.1 Troponin T Intergruppenanalyse

In einer von De Hert *et al.* 2009 veröffentlichten Arbeit an 414 Patienten konnte gezeigt werden, dass weibliches Geschlecht zwar nicht zu einem signifikanten Unterschied der Troponin T Ausschüttung führte, aber als unabhängiger Prädiktor für die Krankenhausaufenthaltsdauer bei präkonditionierten Patienten herangezogen werden kann (27). Um eine eventuelle Geschlechtsspezifität zu ermitteln wurde eine Intergruppenanalyse der ausgewerteten Troponin T-Konzentrationen durchgeführt. Die männlichen Probanden zeigten in dieser Analyse ein nahezu kongruentes Ergebnis zum Gesamtkollektiv ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die ungleiche Geschlechterverteilung scheint das Gesamtergebnis nicht zu beeinflussen. Ansonsten können aufgrund der geringen Fallzahl der weiblichen Patienten keine suffizienten Aussagen in diesem spezifischen Patientenkollektiv gemacht werden.

5.2.3 Pro-BNP

Die gemessenen Unterschiede der absoluten Pro-BNP-Konzentrationen zeigten zwischen den einzelnen Studiengruppen zu keinem der Messzeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede.

Pro-BNP gehört zur Gruppe der natriuretischen Peptide, die als Effektoren der endokrinen Funktion des Herzens das Gleichgewicht von Volumen-, Osmose-, und Druckregulation aufrechterhalten. Bei mechanischem Stress und Hypoxie wird Pro-BNP gebildet und aus dem

Herzen sezerniert, kann eine Vasodilatation, Natriurese und Diurese bewirken und somit die Homöostase des zirkulatorischen Systems aufrechterhalten. Bei Pro-BNP handelt es sich um das Vorläuferpeptid, aus dem das aktive Peptid entsteht. Die Höhe des gemessenen Pro-BNP korreliert mit der myokardialen Funktion, ist ein sensitiver Parameter für die linksventrikuläre Funktion und stellt bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein wertvoller Prädiktor der Letalität dar (33, 61, 93).

Untersuchungen zum klinischen Verlauf der Pro-BNP-Konzentrationen bei ACB nach EKZ liegen bereits seit den Neunzigerjahren vor und zeigen, dass der Parameter sich gut eignet um die präkonditionierende Wirkung in klinischen Untersuchungen messen zu können, da die Konzentration eng mit der linksventrikulären Funktion korreliert (95). Studien, die andere Präkonditionierungsprotokolle verwendeten, konnten dies ebenfalls belegen (63, 89). Meco *et al.* veröffentlichten 2007 eine klinische Studie, die eine signifikant geringere Ausschüttung von Pro-BNP nach Präkonditionierung mit Desfluran im Vergleich zu Placebo nach ACB-Operationen zeigte (89). Julier *et al.* zeigten mit ihrer Studie, deren Präkonditionierungsprotokoll mit der Studie von Meco *et al.* gleicht, signifikant geringere Konzentrationen von Pro-BNP nach Präkonditionierung mit Sevofluran, gegenüber einer TIVA (63). Diese Studien verfolgten den postoperativen Verlauf über einen längeren Zeitraum als die hier vorliegende Untersuchung, wobei 72 Stunden postoperativ signifikante Unterschiede in den Pro-BNP Konzentrationen gemessen werden konnten. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass die myokardprotektive Wirkung durch den Parameter Pro-BNP erst im späteren postoperativen Verlauf festgestellt werden kann. Morimoto *et al.* veröffentlichten im Jahr 1998 den typischen Verlauf von Pro-BNP in der peri- und postoperativen Phase von Operationen nach kardiopulmonalem Bypass, wobei ein Anstieg dieses Parameters bis 48 Stunden postoperativ detektiert wurde und gut mit der linksventrikulären Funktion zum jeweiligen Zeitpunkt korrelierte (95). Der einzige Messzeitpunkt, der in der vorgelegten Studie mit einem Messzeitpunkt der Untersuchungen von Meco *et al.* und Morimoto *et al.* zu vergleichen ist, ist der Zeitpunkt 24 Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation. Unsere Studie zeigte zu diesem Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied im Gegensatz zu Mecos Arbeit. Dies könnte durch die unterschiedlichen Präkonditionierungsprotokolle bedingt sein. Meco *et al.* wandte eine inspiratorische Desflurankonzentration von mindestens 2,5 MAC an, während in unserem Studiendesign ein MAC-Wert von 1 angestrebt wurde. Wie in der Diskussion des Parameters Troponin T scheint die APC dosisabhängig zu sein. Auch wurde bei Meco *et al.* keine

kontinuierliche balancierte Anästhesie durchgeführt, sondern ein 5-minütiger präkonditionierender Stimulus mittels Desfluran, gefolgt von einer 10-minütigen Auswaschperiode vor Etablierung des kardiopulmonalen Bypasses. Die Arbeitsgruppe um Bein *et al.* belegte erst 2008, dass die Art des Präkonditionierungsprotokolls Auswirkungen auf den präkonditionierenden Effekt hat. Die diskontinuierliche Anwendung von volatilen Anästhetika war der kontinuierlichen Applikation, sowie der TIVA überlegen und zeigten eine signifikant bessere linksventrikuläre Funktion bei Patienten, die sich einer ACB-Operation mit HLM unterzogen (7). Unser Studiendesign sah eine kontinuierliche Applikation des volatilen Anästhetikums vor, da dies näher am üblichen klinischen Vorgehen liegt. Dieses Studiendesign könnte jedoch im Vergleich zu den anderen vorliegenden Studien dazu geführt haben, dass in unserer Arbeit keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studiengruppen demonstriert werden konnten.

5.2.4 Pro-BNP in % von T1

Die Ausgangskonzentrationen von Pro-BNP wiesen eine große Streubreite auf. Schouten *et al.* veröffentlichten 2009 eine Studie, welche die klinische Relevanz als Prädiktor von Pro-BNP im klinischen Setting bei gefäßchirurgischen Patienten weiter belegte. Auch in seiner Arbeit wiesen die Patienten zum Messbeginn eine erhebliche Varianz der Pro-BNP-Konzentrationen auf (121). In seiner Arbeit korreliert die Höhe der präoperativ gemessenen Pro-BNP-Konzentration mit dem errechneten perioperativen kardialen Risiko, wobei ab einer Konzentration von 350 pg/ml die Langzeitmortalität unabhängig negativ beeinflusst wurde. In der Studie von Meco *et al.* handelte es sich nach Aussage der Autoren um Patienten mit niedrigem perioperativem Risiko, wobei die Ausschlusskriterien denen der vorgelegten Arbeit gleichen. Die Gruppe um Meco fand eine wesentlich geringere Streubreite der Pro-BNP-Ausgangskonzentrationen vor und schloss Patienten mit deutlich niedrigeren Konzentrationen zum ersten Messzeitpunkt ein.

Um die Veränderungen der Konzentration zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten statistisch vergleichen zu können, war die Notwendigkeit gegeben, die große Streubreite der Ausgangswerte mit Hilfe eines Algorithmus zu modifizieren. Die ermittelten Konzentrationen wurden in prozentualer Veränderung zum Ausgangswert verglichen. Wie bei der Analyse der absoluten Pro-BNP-Konzentrationen zeigen auch die Daten nach Anwendung eines Umrechnungsalgorithmus keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen

Studiengruppen. Im Vergleich zu Mecos und Juliers Arbeit fanden sich in unserer Arbeit viele Patienten mit unterschiedlichster kardialer Risikoeinschätzung. Obwohl die angiographisch errechnete EF bei allen über 40% lag, lassen die zum Teil sehr hohen Pro-BNP-Ausgangskonzentrationen trotzdem auf ein Hochrisikoprofil bei einzelnen Patienten schließen. Diese Konstellation kann dazu geführt haben, dass Unterschiede zwischen den Gruppen durch das divergente Ausmaß der kardialen Vorerkrankung nivelliert wurde. Pro-BNP unterliegt außerdem vielen Einflussfaktoren, die die Höhe der zirkulierenden Menge im Plasma beeinflussen können. Alter und Geschlecht beeinflussen die Konzentration von Pro-BNP; so weisen Frauen höhere Konzentrationen als Männer auf (85). Die ventrikuläre Wandstärke und Rhythmusstörungen können als kardiale Einflussfaktoren die Konzentration von Pro-BNP beeinflussen (145). Außerdem existieren auch extrakardiale Einflussfaktoren, wie die medikamentöse Therapie mit Betablockern oder ACE-Hemmern, die zu niedrigeren wie auch höheren Konzentrationen führen können (78). Obwohl Pro-BNP ein wertvoller Prädiktor für kardiale Komplikationen, wie Reinfarkt, kardiogenen Schock und Mortalität ist (33), ist dieser Parameter nur in wenigen Studien repräsentiert um die klinische Bedeutung der anästhesiologischen Präkonditionierung zur demonstrieren. Auch in unserer Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen demonstriert werden.

5.2.4.1 Intergruppenanalyse Pro-BNP in % von T1

Um zu evaluieren, ob mittels Pro-BNP eine Geschlechterspezifität der präkonditionierenden Wirkung volatiler Anästhetika zu detektieren ist, wurde auch bei Pro-BNP eine Intergruppenanalyse der männlichen und der weiblichen Probanden durchgeführt. In der Gruppe der Männer konnten für Pro-BNP keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt werden. Bei der weiblichen Gruppe gab es aufgrund der Geschlechterverteilung nur eine kleine Gruppe von 11 Patientinnen. Die Untersuchung der ausgeschütteten Pro-BNP-Konzentrationen dieser Subpopulation ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Studiengruppen. In der Desflurangruppe konnten bei den weiblichen Studienpatienten zum Zeitpunkt T3 im Vergleich zur Propofol- und Sevoflurangruppe signifikant geringere Konzentrationen gemessen werden. Dieses Ergebnis bettet sich in die Studienlage veröffentlichter Arbeiten ein, ist aber aufgrund der geringen Anzahl der Probanden als einzelner Nachweis für die APC nur unzureichend verwertbar. In der Studie von Meco *et al.* wurden nach 24 und 72 Stunden signifikant niedrigere

Konzentrationen der Pro-BNP-Ausschüttung in der Desflurangruppe im Vergleich zur Placebogruppe zeigt (89).

Die NO-Produktion durch die endotheliale NO-Synthase ist zum Teil von Östrogenen abhängig und kann eine Protektion gegenüber einem Ischämie- und Reperfusionsschaden bewirken. Da die späte IPC durch eNOS vermittelt wird, sieht man zumindest in einer Tierversuchsreihe an weiblichen Hasen eine geringere Infarktgröße als bei männlichen Hasen. Studien, die diesen Sachverhalt am Menschen untersuchen, konnten im Rahmen eine Pubmed-Suche nicht gefunden werden. Eine zusätzliche präkonditionierende Wirkung, die sich in weiterer Reduktion des Infarktareals zeigen würde, konnte im Tiermodell durch Wang *et al.* mittels Präkonditionierung mit 1,0 MAC Isofluran nicht gezeigt werden (138). So steht zur Diskussion, ob die späte Präkonditionierung durch weibliches Geschlecht relativiert werden kann. Dies steht aber im Gegensatz zur signifikant geringeren Ausschüttung von Pro-BNP in der Subgruppe der weiblichen Probanden, wobei die späte Präkonditionierung nur ein Teil des gesamten präkonditionierenden Effektes darstellt.

5.3 Schlussfolgerung

Nach jahrelangen experimentellen und klinischen Forschungsbemühungen wurden volatile Anästhetika in die Leitlinien des American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA) aufgenommen. Im Rahmen einer Klasse IIa-Empfehlung wird darauf hingewiesen, dass eine volatil basierte Anästhesie nützlich sein kann (57). Die protektiven Eigenschaften bezüglich des Ischämie- und Reperfusionsschadens sowie die gute Steuerbarkeit der volatilen Anästhetika mit konsekutiver Beschleunigung der Extubation des Patienten, sowie dessen Mobilisierung machen volatile Anästhetika zum ubiquitär angewandten Narkoseverfahren bei koronararteriellen Bypassoperationen. Der Nutzen dieses Verfahrens übersteigt die Risiken durch dessen Anwendung deutlich.

In experimentellen Untersuchungen bieten Studien zur myokardialen Präkonditionierung überzeugend positive Ergebnisse. Im klinischen Bereich zeigen Metaanalysen jedoch, dass eine Präkonditionierung mit volatilen Anästhetika die Mortalität nicht günstig beeinflussen kann (124, 147). Trotz der Verbesserung vieler funktioneller Parameter, wie dem Herzindex, der Ausschüttung kardialer Nekrosemarker und geringerer Anwendungsdauer von Katecholaminen, lassen sich keine bis heute eindeutigen Ergebnisse liefern, dass die Wahl des anästhesiologischen Regimes das klinische Outcome der kardiochirurgischen Patienten verbessern kann (147). Allerdings besteht eine direkte Korrelation des Ausmaßes an Myokardnekrose mit der Wahrscheinlichkeit für schwere unerwünschte Ereignisse. Es bleibt zu diskutieren, warum Studien im Forschungslabor solch eindeutige Ergebnisse liefern, aber vergleichende klinische Studien den Nachweis der eindeutigen Protektion nicht bestätigen können. Eine mögliche Antwort könnte in genetischen Polymorphismen, der Altersabhängigkeit der präkonditionierenden Eigenschaften des Herzens, dem Präkonditionierungsprotokoll, sowie den Schwierigkeiten der Übertragbarkeit der Präkonditionierungsprotokolle vom Kleintiermodell auf den Menschen liegen (148). Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien legen nahe, dass medikamentöse Präkonditionierung ein wichtiger Baustein der Myokardprotektion während ACB-Operationen darstellt, aber das anästhesiologische Vorgehen allein kein bestimmender Parameter für das primäre Outcome sein kann (101).

Auch die vorliegende Arbeit liefert Hinweise auf einen möglichen protektiven Effekt eines volatilen Narkoseregimes mit Sevofluran. Deutlich signifikante Unterschiede hinsichtlich der

untersuchten myokardialen Schädigungsparameter konnten allerdings trotz einer aufwendigen Methodik mit direkter Probenentnahme aus dem Koronarsinus nicht erzielt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abete P, Cacciatore F, Della Morte D, Mazzella F, Testa G, Galizia G, De Santis D, Longobardi G, Ferrara N, Rengo F (2009) Joint effect of physical activity and body mass index on mortality for acute myocardial infarction in the elderly: role of preinfarction angina as equivalent of ischemic preconditioning. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16:73-79
2. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS (1993) Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88:101-106
3. Addison PD, Neligan PC, Ashrafpour H, Khan A, Zhong A, Moses M, Forrest CR, Pang CY (2003) Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H1435-1443
4. An J, Varadarajan SG, Novalija E, Stowe DF (2001) Ischemic and anesthetic preconditioning reduces cytosolic $[Ca^{2+}]$ and improves Ca^{2+} responses in intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H1508-1523
5. Ansley DM, Raedschelders K, Chen DD, Choi PT (2009) Rationale, design and baseline characteristics of the PRO-TECT II study: PROpofol CardioproTECTion for Type II diabetics: a randomized, controlled trial of high-dose propofol versus isoflurane preconditioning in patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Contemp Clin Trials* 30:380-385
6. Baxter GF, Marber MS, Patel VC, Yellon DM (1994) Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 90:2993-3000
7. Bein B, Renner J, Caliebe D, Hanss R, Bauer M, Fraund S, Scholz J (2008) The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. *Anaesthesia* 63:1046-1055
8. 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* 100:610-616, table of contents
9. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P (1999) Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 100:II340-344
10. Bernardo NL, Okubo S, Maaieh MM, Wood MA, Kukreja RC (1999) Delayed preconditioning with adenosine is mediated by opening of ATP-sensitive K^{+} channels in rabbit heart. *Am J Physiol* 277:H128-135
11. Bolli R (2000) The late phase of preconditioning. *Circ Res* 87:972-983

12. Bolli R (2001) Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 33:1897-1918
13. Bolli R (2007) Preconditioning: a paradigm shift in the biology of myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H19-27
14. Buchinger H, Grundmann U, Ziegeler S (2005) [Myocardial preconditioning with volatile anesthetics. General anesthesia as protective intervention?]. *Anaesthesist* 54:861-870
15. Buja LM (1998) Modulation of the myocardial response to ischemia. *Lab Invest* 78:1345-1373
16. Buja LM (2005) Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol* 14:170-175
17. Candilio L, Malik A, Ariti C, Khan SA, Barnard M, Di Salvo C, Lawrence DR, Hayward MP, Yap JA, Sheikh AM, McGregor CG, Kolvekar SK, Hausenloy DJ, Yellon DM, Roberts N (2014) A retrospective analysis of myocardial preservation techniques during coronary artery bypass graft surgery: are we protecting the heart? *J Cardiothorac Surg* 9:1484
18. Carden DL, Granger DN (2000) Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 190:255-266
19. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF (1997) Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 87:1182-1190
20. 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* 47:2277-2282
21. Cole WC, McPherson CD, Sontag D (1991) ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 69:571-581
22. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K (2003) Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 99:826-833
23. Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K (1992) Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 74:79-88
24. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM (1997) Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 86:699-709
25. Damm M, Hubler A, Heller AR (2011) [Cardioprotection]. *Anaesthesist* 60:1065-1080; quiz 1081-1062

26. Davis RF, Sidi A (1989) Effect of isoflurane on the extent of myocardial necrosis and on systemic hemodynamics, regional myocardial blood flow, and regional myocardial metabolism in dogs after coronary artery occlusion. *Anesth Analg* 69:575-586
27. De Hert S, Vlasselaers D, Barbe R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonna R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P (2009) A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 64:953-960
28. De Hert SG (2004) Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol* 17:57-62
29. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ (2003) Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99:314-323
30. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2002) Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97:42-49
31. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2004) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101:299-310
32. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2004) Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 101:9-20
33. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E (2001) The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 345:1014-1021
34. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M (1995) Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 81:S11-22
35. Evrengul H, Celek T, Tanriverdi H, Kaftan A, Dursunoglu D, Kilic M (2005) The effect of preinfarction angina on clinical reperfusion time in patients with acute myocardial infarction receiving successful thrombolytic therapy. *Can J Cardiol* 21:915-920
36. Fellahi JL, Daccache G, Rubes D, Massetti M, Gerard JL, Hanouz JL (2011) Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25:256-262
37. Fellahi JL, Gue X, Philippe E, Riou B, Gerard JL (2004) Isoflurane may not influence postoperative cardiac troponin I release and clinical outcome in adult cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 21:688-693

38. Fishbein MC, Wang T, Matijasevic M, Hong L, Apple FS (2003) Myocardial tissue troponins T and I. An immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia. *Cardiovasc Pathol* 12:65-71
39. Flameng WJ, Herijgers P, Dewilde S, Lesaffre E (2003) Continuous retrograde blood cardioplegia is associated with lower hospital mortality after heart valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:121-125
40. Flier S, Post J, Concepcion AN, Kappen TH, Kalkman CJ, Buhre WF (2010) Influence of propofol-opioid vs isoflurane-opioid anaesthesia on postoperative troponin release in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 105:122-130
41. Forman MB, Velasco CE (1991) Role of adenosine in the treatment of myocardial stunning. *Cardiovasc Drugs Ther* 5:901-908
42. Frassdorf J, De Hert S, Schlack W (2009) Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth* 103:89-98
43. Fryer RM, Eells JT, Hsu AK, Henry MM, Gross GJ (2000) Ischemic preconditioning in rats: role of mitochondrial K(ATP) channel in preservation of mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H305-312
44. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD (1996) Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 94:2193-2200
45. Gorecki A, Chamiec T, Bednarz B, Maciejewski P, Lukaszewicz R, Ceremuzynski L (2003) Is preinfarction angina associated with better outcome after myocardial infarction? *Kardiol Pol* 58:457-468; discussion 467-458
46. Granger DN (1988) Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 255:H1269-1275
47. Gross GJ, Auchampach JA (1992) Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 70:223-233
48. Gross GJ, Auchampach JA (1992) Role of ATP dependent potassium channels in myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 26:1011-1016
49. Grover GJ (1994) Protective effects of ATP-sensitive potassium-channel openers in experimental myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 Suppl 4:S18-27
50. Grover GJ, McCullough JR, Henry DE, Conder ML, Sleph PG (1989) Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and cromakalim and the reversal of these effects with the potassium channel blocker glyburide. *J Pharmacol Exp Ther* 251:98-104
51. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Krian A (2007) Cardiac surgery in Germany during 2006: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 55:343-350
52. Guo Y, Jones WK, Xuan YT, Tang XL, Bao W, Wu WJ, Han H, Laubach VE, Ping P, Yang Z, Qiu Y, Bolli R (1999) The late phase of ischemic preconditioning is abrogated by

targeted disruption of the inducible NO synthase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:11507-11512

53. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, Lepage O, Babatasi G, Khayat A, Bricard H, Gerard JL (2002) Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 97:33-41

54. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, Kassas CM, Baraka A (2001) Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:418-421

55. Harris NR (1997) Opposing effects of L-NAME on capillary filtration rate in the presence or absence of neutrophils. *Am J Physiol* 273:G1320-1325

56. 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* 370:575-579

57. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, DiSesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM, Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G (2012) 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:4-34

58. Hirata N, Shim YH, Pravdic D, Lohr NL, Pratt PF, Jr., Weihrauch D, Kersten JR, Warltier DC, Bosnjak ZJ, Bienengraeber M (2011) Isoflurane differentially modulates mitochondrial reactive oxygen species production via forward versus reverse electron transport flow: implications for preconditioning. *Anesthesiology* 115:531-540

59. Iliodromitis EK, Kremastinos DT, Katritsis DG, Papadopoulos CC, Hearse DJ (1997) Multiple cycles of preconditioning cause loss of protection in open-chest rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 29:915-920

60. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L (2003) N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 108:275-281

61. Januzzi JL, Jr. (2013) Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure. *J Investig Med* 61:950-955

62. Jennings RB, Murry CE, Reimer KA (1991) Preconditioning myocardium with ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 5:933-938

63. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, Chassot PG, Schmid ER, Turina MI, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M (2003) Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98:1315-1327
64. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR (2002) Is isoflurane-induced preconditioning dose related? *Anesthesiology* 96:675-680
65. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC (1994) Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 81:995-1004
66. Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, Mei DA, Gross GJ, Warltier DC (1997) Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 86:1128-1139
67. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC (1997) Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 87:361-370
68. Kloner RA, Jennings RB (2001) Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 104:2981-2989
69. Koh TW, Carr-White GS, DeSouza AC, Ferdinand FD, Hooper J, Kemp M, Gibson DG, Pepper JR (1999) Intraoperative cardiac troponin T release and lactate metabolism during coronary artery surgery: comparison of beating heart with conventional coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart* 81:495-500
70. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR (1998) Intraoperative release of troponin T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart* 80:341-348
71. Kowaltowski AJ, Seetharaman S, Paucek P, Garlid KD (2001) Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive K(+) channel of heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H649-657
72. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, Kamada T, Tada M (1993) Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 72:1293-1299
73. La Celle PL (1986) Alterations by leukocytes of erythrocyte flow in microchannels. *Blood Cells* 12:179-189
74. Lagasse RS (2002) Anesthesia safety: model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. *Anesthesiology* 97:1609-1617
75. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabro MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G (2007) Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21:502-511

76. Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E, Zangrillo A (2009) Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anesthesiol* 75:269-273
77. Landoni G, Guarracino F, Cariello C, Franco A, Baldassarri R, Borghi G, Covello RD, Gerli C, Crivellari M, Zangrillo A (2014) Volatile compared with total intravenous anaesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br J Anaesth* 113:955-963
78. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman PH, Holwerda NJ, Tognoni G, Cohn JN, Valsartan Heart Failure Trial I (2002) Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 106:2454-2458
79. Lemoine S, Zhu L, Massetti M, Gerard JL, Hanouz JL (2011) Continuous administration of remifentanyl and sufentanyl induces cardioprotection in human myocardium, in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:758-764
80. Li G, Tian W, Wang J, Xiang B, Wang L, Deng J, Salerno TA, Deslauriers R, Tian G (2008) The effects of simultaneous antegrade/retrograde cardioplegia on cellular volumes and energy metabolism. *J Card Surg* 23:437-443
81. Liu X, Jing G, Bai J, Yuan H (2014) [Effect of sufentanyl preconditioning on myocardial P-Akt expression in rats during myocardial ischemia-reperfusion]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 34:335-340
82. Lochner A, Harper IS, Salie R, Genade S, Coetzee AR (1994) Halothane protects the isolated rat myocardium against excessive total intracellular calcium and structural damage during ischemia and reperfusion. *Anesth Analg* 79:226-233
83. Lucchinetti E, Bestmann L, Feng J, Freidank H, Clanachan AS, Finegan BA, Zaugg M (2012) Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology* 116:296-310
84. Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC (2003) Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology* 98:705-711
85. Maisel AS (2003) The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements. *Heart Fail Rev* 8:327-334
86. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335:1713-1720
87. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM (1993) Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 88:1264-1272

88. Mattheussen M, Rusy BF, Van Aken H, Flameng W (1993) Recovery of function and adenosine triphosphate metabolism following myocardial ischemia induced in the presence of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 76:69-75
89. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cosseta D (2007) Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 32:319-325
90. Meissner A, Weber TP, Van Aken H, Zbieranek K, Rolf N (2000) Recovery from myocardial stunning is faster with desflurane compared with propofol in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 91:1333-1338
91. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, Cohen M, Chelly JE (1991) Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74:568-574
92. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaelte G, Boning A, Niemann B, Roesner J, Kletzlin F, Strouhal U, Reyher C, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Brandes IF, Bauer M, Stehr SN, Kortgen A, Wittmann M, Baumgarten G, Meyer-Treschan T, Kienbaum P, Heringlake M, Schon J, Sander M, Treskatsch S, Smul T, Wolwender E, Schilling T, Fuernau G, Hasenclever D, Zacharowski K, Collaborators RIS (2015) A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med* 373:1397-1407
93. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H, Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure Study I (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 115:3103-3110
94. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E (2008) Effect of combined secretagogue/biguanide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 126:247-251
95. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S, Matsuda N, Hara Y, Kuroda H (1998) Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 28:23-29
96. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124-1136
97. Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T, Higashino Y, Fujii K, Minamino T (1995) Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidence of "preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 25:1076-1083
98. Nebelsiek T, Beiras-Fernandez A, Kilger E, Mohnle P, Weis F (2012) Routine use of corticosteroids to prevent inflammation response in cardiac surgery. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 7:170-174

99. Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, Hori M, Ito T, Kanmatsuse K, Matsuzaki M, Miura T, Nonogi H, Tada M, Tanaka M, Fujiwara H (1999) Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning: prospective multicenter study for preconditioning in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 34:1966-1974
100. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, Rusticali F (1995) Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 91:291-297
101. Pagel PS (2013) Myocardial protection by volatile anesthetics in patients undergoing cardiac surgery: a critical review of the laboratory and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27:972-982
102. Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM (1998) Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 275:H1542-1547
103. Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, Kitakaze M, Chiari P, Paquin S, Cornu C, Lecharny JB, Aussage P, Vicaut E, Pons A, Lehot JJ (2007) Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth* 99:624-631
104. Piriou V, Ross S, Pigott D, Evans R, Foex P (1997) Beneficial effect of concomitant administration of isoflurane and nicorandil. *Br J Anaesth* 79:68-77
105. Pouzet B, Lecharny JB, Dehoux M, Paquin S, Kitakaze M, Mantz J, Menasche P (2002) Is there a place for preconditioning during cardiac operations in humans? *Ann Thorac Surg* 73:843-848
106. Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B (2009) Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the "dark side" of reperfusion. *Circulation* 120:2105-2112
107. Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, Baron G, Poirier I, Desmonts JM, Iung B, Dehoux M, Philip I, Benessiano J (2006) Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med* 34:995-1000
108. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P (1993) Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 87:893-899
109. Przyklenk K, Kloner RA (1998) Ischemic preconditioning: exploring the paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 40:517-547
110. Reimer KA, Ideker RE (1987) Myocardial ischemia and infarction: anatomic and biochemical substrates for ischemic cell death and ventricular arrhythmias. *Hum Pathol* 18:462-475
111. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB (1986) Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 251:H1306-1315

112. Ricchiuti V, Zhang J, Apple FS (1997) Cardiac troponin I and T alterations in hearts with severe left ventricular remodeling. *Clin Chem* 43:990-995
113. Rolf N, Van Aken H (1998) [Cardiovascular effects of sevoflurane]. *Anaesthesist* 47 Suppl 1:S11-18
114. Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C, 3rd (2000) Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 92:1692-1701
115. Rossaint R WC, Zwißler B (2008) *Die Anästhesiologie*. Springer Heidelberg
116. Sadony V, Korber M, Albes G, Podtschaske V, Etgen T, Trosken T, Ravens U, Scheulen ME (1998) Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 13:57-65
117. Sandhu R, Diaz RJ, Mao GD, Wilson GJ (1997) Ischemic preconditioning: differences in protection and susceptibility to blockade with single-cycle versus multicycle transient ischemia. *Circulation* 96:984-995
118. Sasaki N, Sato T, Marban E, O'Rourke B (2001) ATP consumption by uncoupled mitochondria activates sarcolemmal K(ATP) channels in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H1882-1888
119. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E (2000) Adenosine primes the opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels: a key step in ischemic preconditioning? *Circulation* 102:800-805
120. Scheffold T, Zehelein J, Muller-Bardorff M, Katus HA (1994) [Monitoring ischemia with new markers]. *Z Kardiol* 83 Suppl 6:75-82
121. Schouten O, Hoeks SE, Goei D, Bax JJ, Verhagen HJ, Poldermans D (2009) Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery. *J Vasc Surg* 49:435-441; discussion 441-432
122. Shimizu J, Sakamoto A, Ogawa R (2001) Activation of the adenosine triphosphate sensitive mitochondrial potassium channel is involved in the cardioprotective effect of isoflurane. *J Nippon Med Sch* 68:238-245
123. Sun JZ, Tang XL, Knowlton AA, Park SW, Qiu Y, Bolli R (1995) Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest* 95:388-403
124. Symons JA, Myles PS (2006) Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 97:127-136
125. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Wartier DC (2004) Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 100:707-721

126. Tang ZL, Dai W, Li YJ, Deng HW (1999) Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 359:243-247
127. Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC (2000) Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate- dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 92:1731-1739
128. Toller WG, Kersten JR, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC (2000) Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 92:1400-1407
129. Toller WG, Montgomery MW, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC, Kersten JR (1999) Isoflurane-enhanced recovery of canine stunned myocardium: role for protein kinase C? *Anesthesiology* 91:713-722
130. Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A, Colagrande L, Caprara E, Polisca P, De Matteis G, Ghini AS, Forlani S, Colella D, Chiariello L (1999) Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol* 29:1007-1014
131. Tomoda H, Aoki N (2004) Coronary blood flow in evolving myocardial infarction preceded by preinfarction angina: a critical reevaluation of preconditioning effects in clinical cases. *Angiology* 55:9-15
132. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, De Luca M, Fochi O, D'Avolio S, Bignami E, Calabro MG, Zangrillo A (2007) Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 24:323-331
133. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA (2011) Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 57:2398-2405
134. Vahlhaus C, Schulz R, Post H, Onallah R, Heusch G (1996) No prevention of ischemic preconditioning by the protein kinase C inhibitor staurosporine in swine. *Circ Res* 79:407-414
135. Verdouw PD, Remme WJ, de Jong JW, Breeman WA (1979) Myocardial substrate utilization and hemodynamics following repeated coronary flow reduction in pigs. *Basic Res Cardiol* 74:477-493
136. Wacker J, Pasch T, Schaub MC, Zaugg M (2005) [Strategies for perioperative sympathomodulation]. *Anaesthesist* 54:303-318
137. Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT (1998) Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology* 88:7-17
138. Wang C, Chiari PC, Weihrauch D, Krolkowski JG, Warltier DC, Kersten JR, Pratt PF, Jr., Pagel PS (2006) Gender-specificity of delayed preconditioning by isoflurane in rabbits:

potential role of endothelial nitric oxide synthase. *Anesth Analg* 103:274-280, table of contents

139. Wang X, Jarvinen O, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Wei M, Rinne T, Honkonen EL, Tarkka M (2004) Isoflurane produces only minor preconditioning in coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 38:287-292

140. Warltier DC, al-Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT (1988) Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 69:552-565

141. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR (2000) Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 92:253-259

142. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR (2002) Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 106:3091-3096

143. Xiao YY, Chang YT, Ran K, Liu JP (2011) Delayed preconditioning by sevoflurane elicits changes in the mitochondrial proteome in ischemia-reperfused rat hearts. *Anesth Analg* 113:224-232

144. Xuan YT, Tang XL, Banerjee S, Takano H, Li RC, Han H, Qiu Y, Li JJ, Bolli R (1999) Nuclear factor-kappaB plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Circ Res* 84:1095-1109

145. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM (1996) Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28:988-994

146. Yang L, Wang G, Du Y, Ji B, Zheng Z (2014) Remote ischemic preconditioning reduces cardiac troponin I release in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 28:682-689

147. Yu CH, Beattie WS (2006) The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 53:906-918

148. Zaugg M (2007) Is protection by inhalation agents volatile? Controversies in cardioprotection. *Br J Anaesth* Nov;99(5):603-606

149. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC (2002) Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 97:4-14

150. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC (2003) Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 91:551-565

151. Zaugg M, Schaub MC (2003) Signaling and cellular mechanisms in cardiac protection by ischemic and pharmacological preconditioning. *J Muscle Res Cell Motil* 24:219-249

7 Publikationen

7.1 Kongressbeitrag (Poster)

Ziegeler S, Buchinger H, Fink T, Stoll S, Christmann T, Rensing H, Larsen R
Immunfunktion nach EKZ in Abhängigkeit von der Art der Allgemeinanästhesie
Posterpräsentation DAC 2006

8 Dank

Mein Dank geht an Univ-Prof. Dr. med. R. Larsen und Univ-Prof. Dr. med. T. Volk für die Ermöglichung der Durchführung meiner Doktorarbeit in der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Für die Überlassung des Themas und dessen unermüdlich ausdauernde Unterstützung danke ich Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Ziegeler M.A., der trotz Wechsel des Standortes und neuer Aufgaben ständig zur Betreuung der Arbeit und Kommunikation Zeit gefunden hat. Einen ganz besonderen Dank möchte ich an den zielstrebigsten Priv.-Doz. Dr. med. T. Fink für die Betreuung der Arbeit richten. Mit ihm war eine fachliche Diskussion und Erarbeitung der Dissertation möglich, wie es nur wenige Menschen leisten könnten. Vielen Dank für den außerordentlichen Einsatz und schnellen Zeitintervalle beim Korrigieren der Arbeit.

Für die intensive und lehrreiche Zeit im Rahmen der Doktorarbeit möchte ich meinen beiden Mitdoktoranden Dr. med. S. Biedermann und Priv.-Doz. Dr. med. T. Fink danken.

Im Labor der Klinik für Anästhesie erhielt ich große Unterstützung und Einarbeitung in die wissenschaftliche - und labormedizinische Arbeit durch Frau Beate Wolf.

Ein großes Dankeschön möchte ich an alle Menschen richten, die mich in statistischen- und IT-Fragen beraten haben, sowie den Korrekturlesern, wo ich ein ganz spezielles Dankeschön an Dr.med. T. Klaus aussprechen muss, die mich wie kein anderer Mensch motiviert hat und auch in schwierigen Zeiten immer ein Mittel fand, mich voran zu treiben.

Ganz besonders danke ich meinen Mann, Sebastian Milke, der den Spagat zwischen interessanter klinischer Arbeit, Familie, Freizeit und Doktorarbeit durch seine Unterstützung erst ermöglicht hat, sowie meiner Tochter Matilda, die mich durch den Willen ihr ein Vorbild zu sein und niemals etwas aufzugeben, was einem wichtig ist, grenzenlos motiviert hat.

Ich möchte meinen Eltern herzlich danken, dass sie mich auf diesem Weg stets begleitet und liebevoll unterstützt haben.