

**Intraoperative Myokardprotektion nach  
Buckberg und Calafiore  
- Eine retrospektive Analyse von 600 Koronarpatienten -**

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

**Maria Samanta Feliza Dovermann**

aus Köln

2017

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Claus J. Preuße
2. Gutachter: PD Dr. med. Luciano Pizzulli

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.04.2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Welz

*"What Mankind can dream,  
Research and Technology can achieve"*

**Clearance Walton Lillehei** (1918–1999), Herzchirurg



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>13</b>
3.1 Material . . . . .	13
3.1.1 Präoperative Datenerfassung . . . . .	14
3.1.2 Intraoperative Datenerfassung . . . . .	15
3.1.3 Postoperative Datenerfassung . . . . .	16
3.2 Intraoperative Myokardprotektion . . . . .	17
3.2.1 Extrakorporale Zirkulation und Hypothermie . . . . .	18
3.2.2 Kardioplegie nach Buckberg . . . . .	19
3.2.3 Kardioplegie nach Calafiore . . . . .	22
3.3 Aortokoronare Bypassoperation . . . . .	23
3.4 Statistik . . . . .	24
3.5 Methodenkritik . . . . .	25
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1 Präoperative Daten . . . . .	26
4.1.1 Demographische Daten . . . . .	26
4.1.2 Präoperatives Labor . . . . .	28
4.1.3 Begleiterkrankungen . . . . .	29
4.1.4 Kardiospezifische Variablen . . . . .	32
4.2 Intraoperative Daten . . . . .	35
4.2.1 Kardioplegieperfusion . . . . .	36
4.2.2 Kardioplegische Re-Perfusionen . . . . .	39
4.2.3 Koronarchirurgie . . . . .	46
4.3 Postoperative Daten . . . . .	48
4.3.1 Laborparameter . . . . .	49
4.3.2 Postoperative Komplikationen . . . . .	53
4.4 Subgruppenanalyse . . . . .	57

4.4.1	Letalität . . . . .	57
4.4.2	Hochrisikogruppe . . . . .	59
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>68</b>
5.1	Präoperative Daten . . . . .	68
5.2	Intraoperative Daten . . . . .	72
5.3	Postoperative Daten . . . . .	85
5.4	Subgruppen . . . . .	94
5.4.1	Letalität . . . . .	95
5.4.2	Hochrisikogruppe . . . . .	96
5.5	Fazit . . . . .	98
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>99</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>101</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>107</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>122</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>123</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ASD	Vorhofseptumdefekt
ATP	Adenosintriphosphat
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body Mass Index
BUC	Buckberg
BUN	Blood Urea Nitrogen (Harnstoff-N)
CABG	Coronary artery bypass graft
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CAL	Calafiore
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kardiospezifisches Kreatinkinase-Isoenzym
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CP	Kreatinphosphat
Defi	Defibrillator
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EURO-Score	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EZR	Extrazellularraum
H <sup>+</sup>	Wasserstoff
H <sub>2</sub> O	Wasser
Hb	Hämoglobin
HCL	Wasserstoffchlorid
HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HSP-72	Hitzeschockprotein-72

HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit
IMA	Internal Mammary Artery (Arteria mammaria interna)
IWABK	Intermittierend warme antegrade Blutkardioplegie
K <sup>+</sup>	Kalium
KCL	Kaliumchlorid
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending (Ramus interventricularis anterior)
LCO	Low Cardiac Output Syndrome
LV-Funktion	Linksventrikuläre Pumpfunktion
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium
M1	Ramus marginalis I
M2	Ramus marginalis II
MVO <sub>2</sub>	Myocardial oxygen consumption (myokardialer Sauerstoff-Verbrauch)
Na <sup>+</sup>	Natrium
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCA	Right coronary artery (Arteria coronaria dextra)
SM	Herzschritmacher
THAM	Trometamol
THGQIMS	Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgisches Qualitäts- und Informations-Management- System
Troponin I	Troponin-Untereinheit I (inhibitorisch)
UKB	Universitätsklinikum Bonn



## 2. Einleitung

Was ist Myokardprotektion? Was ist Kardioplegie? Obwohl synonym verwendet, beschreibt Ersteres das Gesamtkonzept der Maßnahmen zum Schutze des Herzens gegen die intraoperative Ischämie und ihre Folgeschäden (Bretschneider, 1980). Kardioplegie beschreibt dagegen die elektromechanische Inaktivierung des Herzens (Preusse, 1993a) im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe. Gemeinsam stellen sie die „zuverlässigste und quantitativ effizienteste Methode, die Beziehung zwischen Ischämiezeit und ischämischer Schädigung im Sinne einer Verbesserung der Ischämietoleranz des Herzens zu beeinflussen“ dar (Gebhard, 1990). Bestehend aus den Säulen Kardioplegie, Hypothermie und extrakorporale Zirkulation (EKZ) (Larsen, 2002) muss, um den Einfluss verschiedener Konzepte überhaupt in einen Kontext ordnen zu können, zunächst die Geschichte der Kardiochirurgie in Abhängigkeit der Myokardprotektion und dessen Bedeutung für die Entwicklung der Koronarchirurgie erkundet werden. Den Beginn der Kardiochirurgie stellte die erfolgreiche Versorgung einer Stichverletzung am Herzen mittels Naht durch Ludwig Rehn im Jahre 1896 dar (Schulte, 1996:) - obwohl nach einer Publikation aus dem Jahre 1935 Zweifel an dieser Angabe aufkommen kann, da der Göttinger Chirurg Baum die erste Herznaht durchgeführt haben soll (von Haefen, 1936). Etwa 3 Jahre später etablierte Francois Franck die erste chirurgische Therapie zur Behandlung der *Angina Pectoris*, indem er sympathische Schmerzbahnen ligierte (Head et al., 2013). 1914 führte Tuffier erfolgreich eine digitale Erweiterung einer Aortenklappenstenose durch (Schulte, 1996:). Die ersten Anfänge der kardiovaskulären Chirurgie begannen mit Becks Idee der Revaskularisation durch Aufnähen epikardnaher Gewebe 1935 und die erste Ligatur des *Ductus Botalli* durch Gross 1938 (Schulte, 1996:). Weitere Ansätze zur Förderung des Blutflusses am Myokard wurden getestet: 1936 nutzte O'Shaughnessy einen Teil des großen Omentums und 1937 versuchte Lezius es sogar mit Teilen der Lunge (Head et al., 2013). 1939 ligierte Fieschi die rechte *Arteria mammaria interna* (IMA), um den Blutfluss durch Kollateralbildung zu steigern.

Die Entwicklung zur modernen Koronarchirurgie erfolgte aber dann vor allem erst in der Zeit nach dem 2. Weltkrieg ab 1945 (Schulte, 1996:). 1946 implantierte Arthur Vineberg die IMA, allerdings ohne Anastomosierung, in das Myokard. Er war der Annahme, dass eine spontane arterielle Verbindung zu koronaren Arteriolen erfolgen würde (Head et al., 2013; Schulte, 1996:). Im Jahre 1948 führte Beck ein Veneninterponat zwischen absteigende Aorta und Ko-

ronarvenensinus ein. Erst 1954 besagte Murray, dass die besten Ergebnisse nur mit einer genähten Anastomose der IMA folgen könnten (Head et al., 2013).

Ein weiterer wichtiger Schritt zur modernen Koronarchirurgie war die Entwicklung der Koronarangiographie durch Mason Sones im Jahre 1962. Die erste chirurgische Anastomosierung zwischen IMA und *Ramus interventricularis anterior* (LAD) erfolgte im Februar 1964 durch Vasilii Kolesov (Head et al., 2013). Nach Einführung des standardisierten aortokoronaren Venenbypasses (ACVB) 1964 durch René Favoloro, auch bekannt als „Vater der ACVB“ (Head et al., 2013), und Johnson 1967 wurde sie zur häufigsten herzchirurgischen Maßnahme der Welt (Schulte, 1996:): In den USA zeigte sich eine Verdopplung der ACVB-Eingriffe von 60.000 auf 114.000 allein im Zeitraum von 1976 bis 1979. In Europa war eine ähnliche quantitative Steigerung zwischen 1992 (137.000) und 2000 (225.000) zu beobachten (Head et al., 2013). Der französische Physiologe LeGallois veröffentlichte bereits im Jahre 1812 die Idee der künstlichen Perfusion (Böttcher et al., 2003), während erst 1884 von Frey und Gruber die ersten Schritte in Richtung der heutigen Herz-Lungen-Maschinen (HLM) entwickelten.

Im weiteren Verlauf des 19. und 20. Jh. wurde die mechanische-apparative Ausrüstung ständig weiterentwickelt, bis am 6. Mai 1953 John Gibbon Jr. dann die erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen mit Unterstützung einer kardiopulmonalen Maschine in Philadelphia durchführte. 26 Minuten lang konnte hierbei der Kreislauf der 18-Jährigen Patientin mit einem Vorhofseptumsdefekt aufrechterhalten werden. Bis dato konnten ähnliche Eingriffe nur durch den Einsatz der zeitlich limitierten Oberflächenhypothermie erzielt werden (Böttcher et al., 2003). Dass die Hypothermie allein in der Lage sei, das Herz zu verlangsamen und ferner auch zum Stillstand zu bringen, wurde bereits im 4. Jh. v. Chr. durch Aristoteles festgestellt. Mit Hilfe der Oberflächenhypothermie, die um 1950 durch Bigelow im Tierversuch eingeführt wurde (Schulte, 1996:), konnte am 9. Februar 1955 durch Ernst Derra und Martin Zindler in Düsseldorf erstmals ein Eingriff am offenen Herzen in Deutschland durchgeführt werden. Es kam zu einer Aufrechterhaltung eines Herzstillstands von 8-10 Minuten (Bock, 2003). Zu diesem Zeitpunkt wurde in Abhängigkeit von der OP-Dauer in einem systemischen Temperaturbereich von 28 °C bis zu 15 °C gearbeitet. Im Februar 1958 erfolgte dank Zenker der erste erfolgreiche kardiochirurgische Eingriff mit der Zuhilfenahme der HLM in Deutschland (Bock, 2003; Böttcher et al., 2003). Viele Jahre später zählt die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie fast 80.000 Eingriffe unter HLM in Deutschland (Lauterbach, 1996).

Die Notwendigkeit eines reversiblen Stillstands und der Blutleere des Herzens, das im An-

schluss nach Erholungsphase in der Lage ist den Kreislauf wieder zu versorgen, ist die grundlegende Idee der Myokardprotektion (Schulte, 1996:). Laut Head et al. (2013) ist ihre Entwicklung der mit Abstand wichtigste Beitrag zur operativen Versorgung der koronaren Herzkrankheit (KHK). Zwischen der Entdeckung Sidney Ringers das Herz durch Kaliumzitrat reversibel zu stoppen im Jahre 1883 bis zur Einführung der Myokardprotektion durch eine Kardioplegie lagen fast 80 Jahre (Bock, 2003). Das Team um Melrose veröffentlichte 1955 eine Arbeit zu einem tierexperimentellen Aufbau, der es ermöglichte, kaltes, hypertonisches und kaliumzitrat-haltiges Blut als Standardmethode zur Installation des Herzstillstandes einzuführen (Buckberg, 1979; Cordell, 1995).

Der Begriff der „Kardioplegie“ wurde hingegen erst durch Sealy und Young 1958 geprägt (Bock, 2003). Bretschneider (1964) veröffentlichte das erste Mal eine kardioplegische Lösung, die aus einer  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Na}^{+}$ -armen procainhaltigen Lösung bestand. Diese senkte zusätzlich zu einer künstlich herbeigeführten Hypothermie den myokardialen  $\text{O}_2$ -Verbrauch (Bock, 2003; Bretschneider, 1980; Schulte, 1996:).

Während in den 1960er Jahren zunächst die „chemische“ Kardioplegie auf Grund von beobachteten myokardialen Schäden außer Mode kam, erlebte sie in den 1970er Jahren ein Revival (Cordell, 1995). Angetrieben durch die Untersuchungen der deutschen Forscher Holscher, Bretschneider und Kirsch, konnte die modifizierte Kardioplegie nach Bretschneider 1975 zum Standardprotektionsverfahren avancieren (Cordell, 1995; Preusse, 1993a).

Eine Weiterentwicklung der rein kristalloiden Kardioplegie durch Zusatz von Blut, wie sie heutzutage angewandt wird, wurde erstmals durch Follette und Buckberg 1977 publiziert (Barner, 1991; Cordell, 1995). Zunächst beschrieben sie die Anwendung der kalten und im selben Jahr die warme Blutkardioplegie durch Follette (Buckberg et al., 1995). Im Laufe der 1980er Jahre wurden verschiedene Konzepte der Myokardprotektion optimiert, um u.a. eine bessere  $\text{O}_2$ -Versorgung zu gewährleisten, den kardialen Energiestoffwechsel zu verbessern oder Ödeme zu vermeiden (Head et al., 2013).

Erst einige Jahrzehnte später publizierten Calafiore et al. ihre Ergebnisse zur Anwendung einer intermittierend applizierten, warmen Blutkardioplegie. Das italienische Team entwickelte hierfür eigens ein Protokoll zur Applikation einer  $\text{K}^{+}$ -haltigen Lösung (Calafiore et al., 1995).

Bereits 1979 stellte Buckberg klar, dass der Schlüssel zur Optimierung der Myokardprotektion in einem besseren Verständnis der Effekte der Ischämie liege, um mit diesem Wissen die angewandten Techniken zu verbessern. Durch die unterschiedlichsten Entwicklungen in Ap-

pplikation und Zusammensetzungen stehen wir nun bei der komplexen Blutkardioplegie noch immer vor der Frage: „Kalt, normotherm oder warm? [. . .]“ (Head et al., 2013). Weshalb sich diese Arbeit auch heute noch mit der Evaluation des Myokardprotektionspotenzials der Kardioplegie nach Buckberg versus Calafiore befasst.

### 3. Material und Methoden

Dieses Kapitel dient der Erläuterung der genutzten Materialien, der Vorstellung des Patientenguts und der Myokardprotektions- und Operationsverfahren. Es soll dazu beitragen, die benötigten Grundlagen zu vermitteln, um die Ergebnisse dieser Arbeit in einen sinnvollen Gesamtkontext einordnen zu können. Im Anschluss erfolgen die Erläuterung der angewandten statistischen Analyse und eine kritische Diskussion der Methodik.

#### 3.1 Material

Das untersuchte Kollektiv basiert auf einer retrospektiven Analyse von 600 Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie am Universitätsklinikum Bonn (UKB) einen ACVB erhalten haben. Analysiert werden jeweils 300 Patienten, bei denen entweder die Myokardprotektionsverfahren nach Buckberg (BUC) oder nach Calafiore (CAL) angewandt worden. Da die BUC-Kardioplegie am UKB vor allem anfangs der 2000er Jahre eingesetzt wurde, stammen die erfassten Daten für diese Gruppe aus jener Zeit. Für die Gruppe der CAL-Kardioplegie wird ein Kollektiv aus dem Jahre 2008 zusammengetragen.

Folgende Informationsquellen dienen hierbei zur Erfassung:

- Anamnese- und Untersuchungsbögen der stationären Aufnahme
- Briefe niedergelassener Kollegen
- Befunde bildgebender Verfahren
  - Echokardiographie
  - Koronarangiographie
- Verlegungsberichte
  - Zuweisende Klinik
  - ICU auf Normalstation
  - Weiterversorgende Klinik
- Laborbefunde
- Anästhesieprotokolle
- HLM-Protokolle der Kardiotechnik
- Chirurgische Operationsberichte
- Stationskurven mit Pflegeberichten

- Digitale Patientenakten aus dem THGQIMS<sup>®</sup> (THGQIMS, Uniklinik Münster; <http://qims.uni-muenster.de/webseite/>)

Folgende Daten werden zum direkten Vergleich beider Myokardprotektionsverfahren erfasst:

### 3.1.1 Präoperative Datenerfassung

#### Grunddaten

Geschlecht
Alter
BMI
EURO-Score bei Aufnahme
Dringlichkeit (elektiv, dringlich, Notfall)

#### Labor

Kreatinin
Harnstoff

#### Begleiterkrankungen

Diabetes mellitus
Arterieller Hypertonus
Aortenaneurysma
Supraaortale AVK
pAVK
Fettstoffwechselstörung
Niereninsuffizienz
Neurologische Erkrankung
Pulmonaler Hypertonus
Lungenfunktionsstörung (Obstruktion, Restriktion, kombiniert)

### Kardiospezifische Variablen

Grad der KHK (1- ,2- ,3-Gefäß)
Hauptstammstenose
Interventionell (Stent, PTCA)
Stentanzahl
NYHA (I, II, III, IV)
EF (normal, reduziert, eingeschränkt)
Vorhofflimmern
SM/Defi
Herzinfarkt
Vor-OP Herz

### 3.1.2 Intraoperative Datenerfassung

#### Kardioplegieperfusion

Initiales Perfusionsvolumen
Initiale Perfusionsdauer
Summe Perfusionsvolumen
Aortenabklemmzeit
Postischämische Reperfusionzeit
Tiefste Körperkerntemperatur
Anzahl kardioplegischer Re-Perfusionen
Kardioplegische Re-Perfusion 1-4 (Volumen, Dauer, Ischämiedauer)

#### Koronarchirurgie

Graftanzahl
Graftart (IMA, Vene)
Flussraten (LAD (IMA/Vene), RCA Vene, M1 & M2 Vene)

### 3.1.3 Postoperative Datenerfassung

#### Laborparameter

CK
CK-MB
Troponin I
Kreatinin
Harnstoff

#### Komplikationen

Rethorakotomie (Blutung/Hämatom, LCO, instabiles Sternum)
Asystolie
Reanimation
LCO
IABP
LVAD
Bleibende Herzrhythmusstörung
Kardioversion
Neuimplantation SM/Defi
Postoperativer Herzinfarkt
Respiratorische Insuffizienz
Pneumonie
Apoplex
Psychotisches Durchgangssyndrom (flüchtig, therapierelevant)
Nierenversagen (Nierenersatztherapie: akut, chronisch)
Sepsis
Liegezeit ICU
Letalität
Letalitätsursache (Sepsis, kardial, neurologisch)



### 3.2 Intraoperative Myokardprotektion

Der Begriff Myokardprotektion beinhaltet die Ziele das Herz in einen elektrischen und mechanischen Stillstand zu bringen, gegen Ischämie zu schützen (Preusse, 1993a) und die Funktionserhaltung und Stabilität nach Beendigung der EKZ wieder zu erlangen (Klinke und Silbernagl, 2001). Grundlegende Prinzipien der intraoperativen Myokardprotektion sind Kardioplegie und Hypothermie mit Hilfe der EKZ (Larsen, 2002).

Um die Notwendigkeit eines suffizienten Protektionsverfahrens zu verstehen, ist ein Einblick in die Pathophysiologie des Herzstillstandes notwendig. Das myokardiale Aktionspotenzial ist etwa 300 ms lang und wird in die Phasen der Depolarisation, des Plateaus und der Repolarisation eingeteilt (Klinke und Silbernagl, 2001). Nach Klinke und Silbernagl (2001) läuft die Herzaktion folgendermaßen ab: Das Ruhemembranpotenzial entspricht dem des  $K^+$ -Gleichgewichtspotenzials. Der vom Sinusknoten ausgehende Reiz führt durch eine vorübergehende Aktivierung von  $Na^+$ -Kanälen zu einem starken  $Na^+$ -Einstrom, dem sogenannten „Over-shoot“. Es handelt sich hierbei um die Umpolarisierung des zuvor negativen Membranpotenzials. Es kommt zu einer gesteigerten Membranleitfähigkeit für  $Ca^{2+}$  und die Plateauphase, in der ein langsamer, depolarisierender  $Ca^{2+}$ -Einstrom stattfindet, beginnt. Das nun intrazellulär vermehrte  $Ca^{2+}$  bestimmt das Ausmaß der Herzkontraktion durch die Bindung an Troponin C (elektromechanische Kopplung). Es folgt der Abtransport der intrazellulären Ca-Ionen. Im Anschluss an diesen Kontraktionszyklus setzt die Repolarisation der Membran ein, indem die  $K^+$ -Permeabilität zunimmt und ein Ausstrom nach extrazellulär ermöglicht wird.

Bretschneider et al. (1984) beschreiben drei in der Klinik angewandte Methoden einen Herzstillstand auszulösen: 1) Erhöhung des extrazellulären  $K^+$ , das die  $Na^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Kanäle inaktiviert und so einen elektromechanischen Stillstand auslöst. 2) Erhöhung des extrazellulären  $Mg^{2+}$ , das kompetitiv die  $Ca^{2+}$ -Bindungsstellen extra- mehr als intrazellulär besetzt und so zu einem mechanischen Stillstand und einer Relaxation führt. 3) Gleichzeitige Senkung des extrazellulären  $Na^+$  auf ein intrazelluläres Niveau bei gleichzeitiger Senkung des extrazellulären  $Ca^{2+}$ , so dass eine elektromechanische Inaktivierung eintritt.

Die Energieversorgung des schlagenden Herzens ist an den aeroben Stoffwechsel angepasst und somit von der  $O_2$ -Versorgung abhängig (Helbig, 1961; Horn, 2012). Durch die aerobe Glykolyse können 36 Mol Adenosintriphosphat (ATP) pro Mol Glukose hergestellt werden (Rosenkranz und Buckberg, 1983). Zu Beginn der Ischämie kann der aerobe Stoffwechsel innerhalb

der ersten 20 Sekunden, der sogenannten Latenzzeit, aufrechterhalten werden (Bretschneider, 1964; Bretschneider et al., 1984). Anschließend folgt die Überlebenszeit, bei der der Energiegewinn aus anaerober Glykolyse (2 ATP pro Glukosemolekül) (Bretschneider, 1964; Helbig, 1961; Preusse, 1993a; Rosenkranz und Buckberg, 1983) und aus endogenen ATP- und Kreatinphosphat (CP)-Reserven geschöpft wird (Bretschneider et al., 1984; Guvendik et al., 1990; Nayler und Elz, 1986; Preusse et al., 1982; Preusse, 1996: 265–272).

Das Endprodukt der anaeroben Glykolyse ist Lactat, das seinerseits zur myokardialen Azidose führt. Wird diese Azidose nicht gemindert bzw. gehemmt, kommt es zur Selbsthemmung der anaeroben Glykolyse („Das Herz tötet sich selbst“) (Horn, 2012; Preusse et al., 1982; Preusse, 1993a). Sinken in der Zeit die CP-Reserven auf Werte unter  $3 \mu\text{mol/g}$  linksventrikuläres Myokard sind erste funktionelle als auch ultrastrukturelle Veränderungen des Myokards zu beobachten (Bretschneider et al., 1984). Sinkt nun der ATP-Gehalt unter  $4 \mu\text{mol/g}$  linksventrikuläres Myokard, folgt die Phase der praktischen Wiederbelebenszeit, mit dessen Verstreichen die Schädigung des Myokards zunehmend irreversibel wird (Bretschneider, 1964; Gebhard et al., 1983; Preusse, 1993a, 1996: 265–272). Der ischämische Schaden hat in Relation zur Ischämiedauer und Erholung einen sigmoidalen Verlauf: Der Anstieg ist zu Beginn recht flach und wird mit der Zeit steiler, bis es zum Eintritt der vollständigen ischämischen Nekrose kommt (Gebhard, 1990). Mit diesem Wissen lässt sich nun auch die Effizienz eines Myokardprotektionsverfahrens am Abfall der energiereichen Phosphate, der vom entstehenden Energiedefizit abhängig ist, abschätzen (Preusse, 1993a).

### **3.2.1 Extrakorporale Zirkulation und Hypothermie**

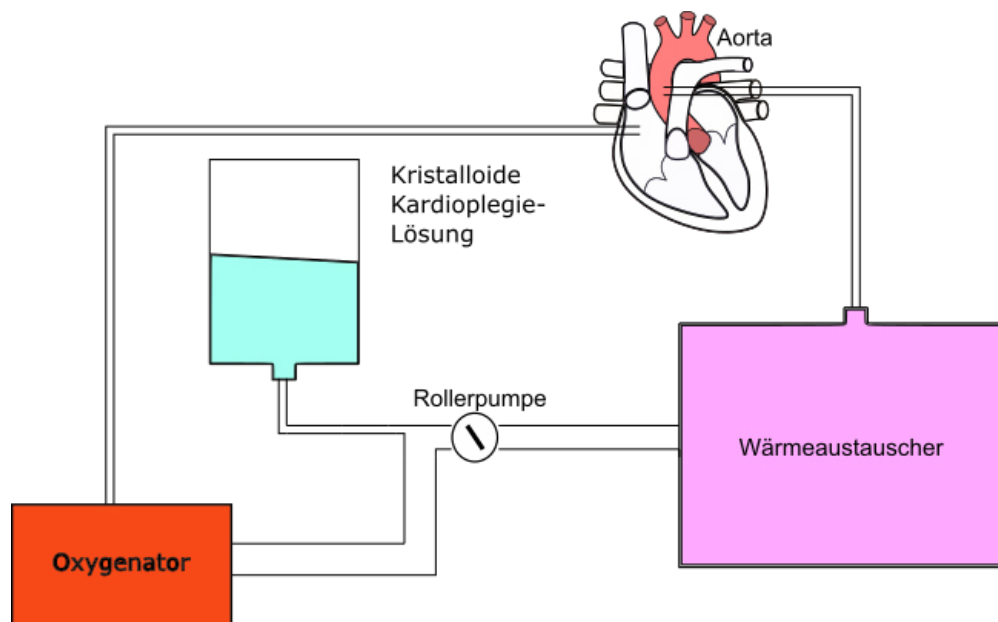
Die aortokoronare Bypassoperation erfolgt größtenteils am nicht schlagenden Herzen. Um die  $\text{O}_2$ -Versorgung des Körpers weiterhin aufrechtzuerhalten, wird die lebenswichtige Pumpfunktion des Herzens in dieser Phase durch eine HLM ersetzt. Das venöse Blut aus Hohlvenen oder rechtem Vorhof wird abgeleitet, im Oxygenator mit  $\text{O}_2$  angereichert und vom enthaltenen  $\text{CO}_2$  befreit. Im Anschluss wird das Blut dem arteriellen Kreislauf über die wieder zugeführt. Das Blut wird mittels Pumpe aktiv transportiert. Rollerpumpen erzeugen hierbei einen kontinuierlichen, nichtpulsatilen Blutstrom, der für die Zirkulation genutzt wird. Zum Absaugen des Blutes aus dem Operationsfeld und aus dem Ventrikel („Vent“) wird Sog genutzt (Larsen, 2002).

Nach Klinke und Silbernagl (2001) führt die künstliche Hypothermie zu einer „Senkung der Körperkerntemperatur auf  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  oder niedriger“. Der durchschnittliche  $\text{O}_2$ -Bedarf in Ruhe beträgt

250-300 ml/min (Larsen, 2002). Im Myokard beträgt unter normothermen Bedingungen der  $O_2$ -Bedarf ( $MVO_2$ ) in Ruhe etwa 10 ml/min/100g (Gebhard, 1990; Larsen, 2002). Mit der gezielten Anwendung einer Hypothermie erfolgt eine Senkung des Gesamtstoffwechsels (Helbig, 1961). Gleiches gilt auch für das Herz bei dem der myokardiale  $O_2$ -Bedarf bei 5 °C auf 0,1-0,2 ml/min/100 g Herzgewicht gesenkt werden kann (Gebhard, 1990), wodurch die Ischämietoleranz des Gewebes gesteigert wird.

### 3.2.2 Kardioplegie nach Buckberg

Das Myokardprotektionsverfahren nach Buckberg beruht auf einer intermittierend applizierten Blutkardioplegie (s. Abb. 1). Der Aufbau des Kardioplegiesystems an der HLM setzt sich aus zwei Schläuchen unterschiedlichen Durchmessers, die über eine gemeinsame Rollerpumpe laufen und in ein Y-Stück münden, zusammen (Beyersdorf, 1996). Während der größere Schlauch (4) das Blut aus dem Oxygenator führt, enthält der kleinere (1) die Kardioplegielösung, so dass ein Perfusat aus einem Mischverhältnis von 4:1 entsteht. Durch einen Blutkardioplegie-Heatexchanger und eine Luftfalle wird das Perfusat temperatur- und druckkontrolliert bei antegrader in die Aortenwurzel und bei retrograder Applikation in den Koronarsinus geleitet.



**Abb. 1:** Schematischer Aufbau des Myokardprotektionsverfahrens nach BUC (nach Beyersdorf, 1996; verändert nach „Diagram of the human heart“).  $O_2$  angereichertes Blut aus dem Oxygenator und das Blut-Lösungs-Gemisch (4:1) werden über eine Rollerpumpe in die Aortenwurzel geleitet.

Das ursprüngliche Konzept von Buckberg zur intraoperativen Myokardprotektion sieht drei verschiedene Applikationsschritte vor:

- I Kalte (Warme) Induktion
- II Kardioplegische Re-Perfusion
- III Warme Reperfusion (vor Wiedereröffnung der Aorta)

### Phase I: Kalte (Warme) Induktion

Die erste Phase ist die Induktion. Sie kann je nach Zustand des Patienten als kalte für elektive Eingriffe oder als warme Induktion für kardiale Risikokollektive appliziert werden (Beyersdorf, 1996; Buckberg, 1987). Ziel dieser Phase ist es, zügig eine Asystolie auszulösen und im Falle der kalten Induktion die Hypothermie einzuleiten (Buckberg, 1987). Die **kalte** Induktion erfolgt mittels einer 8-12 °C kalten Lösung für eine Dauer von 4 Minuten (Beyersdorf, 1996). Für die Induktion wird Lösung I (s. Tab. 1) mit einem Fluss von 300 ml/min verwendet.

**Tab. 1:** BUC-Lösung I mit hoher  $[K^+]$  nach Beyersdorf, 1996. \* entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1

Kardioplegischer Zusatz	Gegebene Konzentration*
THAM (0,3 M)	pH 7,7-7,8
CPD	$Ca^{2+}$ 0,5-0,6 mM/l
Glukose 5 %	340-360 mOsm/l
KCL (2 mmol/ml)	$K^+$ 18-20 mmol/l

**Tab. 2:** BUC-Lösung II mit niedriger  $[K^+]$  nach Beyersdorf, 1996. \* entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1

Kardioplegischer Zusatz	Gegebene Konzentration*
THAM (0,3 M)	pH 7,7-7,8
CPD	$Ca^{2+}$ 0,5-0,6 mM/l
Glukose 5 %	340-360 mOsm/l
KCL (2 mmol/ml)	$K^+$ 8-10 mmol/l

Wie bereits Buckberg et al. (1995); Rosenkranz und Buckberg (1983) und Hanafy et al. (1994) publizierten, können Patienten mit eingeschränkten myokardialen Energiereserven von der **warmen** Induktion profitieren. Sie dient der „aktiven Wiederbelebung des vorgeschädigten Myokards“ (Beyersdorf, 1996; Buckberg, 1987) mittels einer 37 °C warmen Lösung III (s. Tab.

3) für eine Dauer von 5 Minuten. Sie wird mit einem Fluss von 300-350 ml/min appliziert und beim Eintreten der Asystolie auf einen Fluss von 150 ml/min reduziert. Im Anschluss an die warme Induktion muss die kalte Induktion mit Lösung II (s. Tab. 2) für 3 Minuten mit einem Fluss von 200 ml/min erfolgen, um einen ischämischen Schaden zu vermeiden (Beyersdorf, 1996; Buckberg, 1987).

**Tab. 3:** BUC-Lösung III zur warmen Induktion nach Beyersdorf, 1996. \* entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1

Kardioplegischer Zusatz	Gegebene Konzentration*
THAM (0,3 M)	pH 7,5-7,6
CPD	Ca <sup>2+</sup> 0,15-0,25 mM/l
Glutamat/Aspartat	je 13 mM/l
Glukose 50 %	380-400 mOsm/l
Glukose 5 %	Glukose >400 mg/dl
KCL (2 mmol/ml)	K <sup>+</sup> 20-25 mmol/l

### Phase II: Kardioplegische Re-Perfusion

Während die Aorta abgeklemmt ist, wird im 20-Minuten-Takt für jeweils 2 Minuten bei einer Flussrate von 200-250 ml/min Lösung II perfundiert. Ziel dieser Phase ist die Aufrechterhaltung der Asystolie, die Hypothermie zu kontrollieren (Beyersdorf, 1996) und dem nicht-koronaren Kollateralfloss entgegenzuwirken (Buckberg, 1987). Die Re-Perfusion dient zusätzlich der Pufferung der in der Ischämiephase durch die anaerobe Glykolyse entstehenden Azidose, indem sie die sauren Abbauprodukte auswäscht (Beyersdorf, 1996). Weiterhin sollen das verbrauchte ATP und weitere Substrate erneuert werden (Buckberg, 1987). Da es sich bei Lösung II um eine hyperosmolare Lösung handelt, soll sie darüber hinaus der Bildung eines Myokardödems entgegen wirken (Beyersdorf, 1996).

### Phase III: Warme Reperfusion

Kurz vor der Wiedereröffnung der Aorta, wird das Herz zusammen mit allen Bypässen mit einer 37 °C warmen „Hot Shot“-Lösung (s. Tab. 4) bei einem Fluss von 150 ml/min für 3 Minuten reperfundiert. Ziel dieser Phase ist es, ischämische Reperfusionsschäden zu vermeiden (Beyersdorf, 1996; Buckberg et al., 1995) und die metabolische Erholung zu optimieren (Buckberg, 1987).

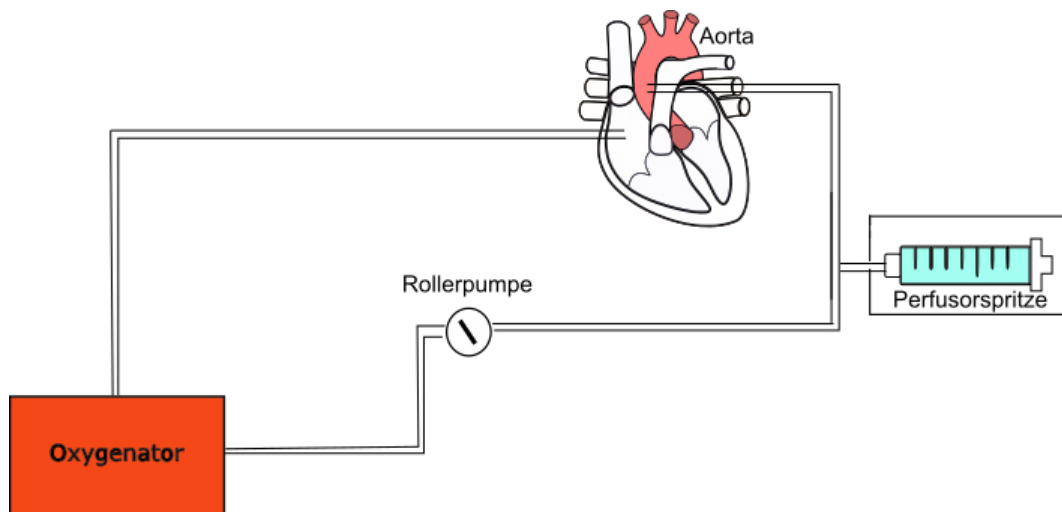
**Tab. 4:** „Hot Shot“-Lösung zur warmen Reperfusion nach Beyersdorf,1996. \* entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1

Kardioplegischer Zusatz	Gegebene Konzentration*
THAM (0,3 M)	pH 7,5-7,6
CPD	Ca <sup>2+</sup> 0,15-0,25 mM/l
Glutamat/Aspartat	je 13 mM/l
Glukose 50 %	Glukose >400 mg/dl
Glukose 5 %	380-400 mOsm/l
KCL (2 mmol/ml)	K <sup>+</sup> 8-10 mmol/l

In dem dieser Studie zu Grunde liegendem Patientengut wurde, so wie es weltweit überwiegend publiziert wird, ausschließlich die kalte Induktion und kalte kardioplegische Reperfusion appliziert und bewusst auf den sogenannten „Hot Shot“ verzichtet.

### 3.2.3 Kardioplegie nach Calafiore

Die Myokardprotektion nach Calafiore ist eine intermittierend antegrade warme Blutkardioplegie (IWABK). Calafiore et al. beschrieben 1995 einen Aufbau (s. Abb. 2) bestehend aus einem Oxygenator, der normothermes Blut (37 °C) durch einen Schlauch von 0,625 cm Durchmesser über Rollerpumpen in Aortenwurzel oder Koronarsinus befördert. Vor Applikation in die Aorta wird es mittels einer Perfusorspritze, die 2 mmol/ml K<sup>+</sup> enthält, mit K<sup>+</sup> versetzt.



**Abb. 2:** Schematischer Aufbau des Myokardprotektionsverfahrens nach CAL (nach Calafiore et al., 1995). O<sub>2</sub> angereichertes Blut aus dem Oxygenator wird mittels Perfusorspritze mit K<sup>+</sup> versetzt und nach erfolgter Abklemmung der Aorta in die Aortenwurzel geleitet.

Die Applikation der Kardioplegie geschieht anhand eines definierten Perfusionsprotokolls (s. Tab. 5): Die erste Perfusion besteht aus einer Kombination aus einem Fluss von 300 ml/min des normothermen Blutes und einem Bolus von 2 ml und anschließendem Fluss von 150 ml/h  $K^+$  aus dem Perfusor für 2 Minuten. Es folgen Re-Perfusionen nach jeder distalen Bypass-Anastomose oder im 15-Minuten-Takt während der Ischämie. Die  $K^+$ -Konzentration wird ab der zweiten Re-Perfusionsphase mit jeder weiteren Perfusion verringert (Oeinck et al., 2000).

**Tab. 5:** Calafiore Flussraten aus Delivery Protocol for Group A Calafiore.1995

Perfusion	Rollerpumpe [ml/min]	Perfusor [ml/h]	Dauer [min]	[ $K^+$ ]
<b>Initialperfusion</b>	300	Bolus 2 ml, 150	2	18-20
<b>1.Re-Perfusion</b>	200	120	2	20
<b>2.Re-Perfusion</b>	200	90	2	15
<b>3.Re-Perfusion</b>	200	60	3	10
<b>4.Re-Perfusion</b>	200	40	4	6,3
<b>5.Re-Perfusion</b>	200	40	5	6,3

### 3.3 Aortokoronare Bypassoperation

Standardzugang der konventionellen aortokoronaren Bypassoperation erfolgt über eine mediane Längssternotomie (Henne-Bruns und Barth, 2012). Der Eröffnung des Sternums folgt in der Regel die Längseröffnung des Perikards. In der überwiegenden Anzahl der Fälle wird neben den Venengrafts die *Arteria mammaria interna* (IMA) präpariert. Bis weilen wird zusätzlich zur Entnahme der *Vena saphena magna* auch die *Arteria radialis* als Graft verwendet. Der Anschluss des Patienten an die HLM erfolgt nach der Vollheparinisierung. Dabei wird die „arterielle“ Linie mit der Aorta verbunden und die venöse Linie mittels einer sogenannten „Two-Stage-Kanüle“ in den rechten Vorhof eingeführt.

Nach Inbetriebnahme der HLM wird die *Aorta ascendens* quer abgeklemmt und in Abhängigkeit des jeweiligen Myokardprotektionsverfahrens über die Kardioplegiekanüle in der Aortenwurzel die anterograde kardioplegische Perfusion durchgeführt. Das zunächst schlagende Herz wird bradykard und geht in einen Stillstand über (Latz, 2012). Sind die distalen Anastomosen der benötigten Grafts unter Reperfusion des ausgewählten Kardioplegieverfahrens angelegt, wird die Abklemmung der Aorta aufgehoben und die proximale Anastomosierung an der tangential abgeklemmten Aorta ascendens vorgenommen (Henne-Bruns und Barth, 2012). Nach hinreichender systemischer Reperfusion wird der Patient „langsam mit Volumen belastet und der HLM-Fluss schrittweise reduziert“ (Pretzsch et al., 2007) bis die EKZ gänzlich abgeschaltet werden kann. Abschließend erfolgt die Flussmessung der angelegten Grafts.

Vor dem schichtweisen Verschluss des Operationssitus mittels Draht und Nähten werden retrosternale und linksthorakale Drainagen eingelegt (Latz, 2012). Die Wunde wird steril verbunden und der Patient zur postoperativen Überwachung auf die Intensivstation (ICU) verlegt.

### 3.4 Statistik

Sowohl die Datenerfassung als auch die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe „SPSS Statistics 22.0®“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; <http://www.spss.com>). Zur Untersuchung der statistischen Zusammenhänge wurden die Datensätze jeweils den Kategorien nominal, ordinal und numerisch zugeordnet. Nominale Variablen besitzen das niedrigste Messniveau und unterscheiden sich nur begrifflich voneinander. Ordinale Variablen hingegen folgen einer natürlichen Rangordnung. Gemeinsam bilden sie die Gruppe der kategorialen Variablen (Weiß, 2008). Um diese einer statistischen Untersuchung zugänglich zu machen, wurden sie in Zahlen codiert. Die Verteilung wurde durch Kreuztabellen dargestellt und mit Hilfe des  $\text{CHI}^2$ -Tests nach Pearson bzw. bei erwarteter Häufigkeit der Fälle  $< 5$  mittels dem exakten Test nach Fisher auf ihre Signifikanz hin überprüft.

Numerische Variablen sind metrisch skaliert, haben einen Nullpunkt und können sowohl negativ als auch positiv ausfallen. Sie besitzen das höchste Messniveau (Weiß, 2008). Zunächst wurden sie auf ihre Normalverteilung hin anhand eines Boxplots untersucht. Normalverteilte Variablen wurden mit Hilfe des t-Tests bei unabhängigen Stichproben und nicht-normalverteilte Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test jeweils zweiseitig auf Signifikanz analysiert.

Zusätzlich erfolgte die Überprüfung der Mittelwerte des intraoperativen Kardioplegieverfahrens und des postoperativen Labors im Verlauf durch die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung. Das Signifikanzniveau wurde für jede Analyse auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Zusätzlich erfolgt die grafische Darstellung als geschätzte Randmittel. Eine Abweichung zu den deskriptiv errechneten Mittelwerten, die in den Tabellen angegeben sind, ist dadurch möglich. Die Darstellung der signifikant unterschiedlichen metrischen Variablen erfolgt als horizontaler Boxplot. Hierbei stehen die untere und die obere Antenne („Whisker“) für die jeweiligen Minima und Maxima. Die Box selber wird durch das untere (0,25) und obere (0,75) Quartil begrenzt und besitzt somit ein Interquartilsabstand von 0,5 entsprechend 50 %. Der Median wird als dicker Querstrich innerhalb der Box dargestellt.



### 3.5 Methodenkritik

In diesem Abschnitt werden kritische Anmerkungen hinsichtlich der angewandten Methodik dargestellt und mögliche Fehlerquellen diskutiert. Gemeinsam mit dem Ergebnisteil bildet er die Grundlage für eine sachgerechte Interpretation der Schlussfolgerungen dieser Arbeit.

Bei dem zu Grunde liegenden Studiendesign handelt es sich um eine retrospektive Studie. Definierendes Merkmal einer solchen Studienart ist, dass die konkrete Frage erst nach Eintreten der zu untersuchenden Ereignisse gestellt wird. Der Vorteil liegt in der Möglichkeit einer schnellen Datenerfassung. Nachteil hingegen ist, dass sich der Untersucher auf bereits dokumentierte Akten und deren mutmaßliche Korrektheit und Vollständigkeit verlassen muss und somit keinerlei Einfluss auf die Datenqualität hat (Weiß, 2008).

Einen weiteren großen Einfluss auf die Datenqualität hat insbesondere der Verfasser der Daten. In dieser Studie macht sich die Nutzung eines digitalen Systems zur Erfassung von Patientendaten in der Herzchirurgie (THGQIMS) bemerkbar. Es bietet für alle Beteiligten eine einheitliche Schnittstelle und verbessert somit die Qualität der Dokumentation. Dennoch muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Datenerfassung durch mehr als eine Person erfolgt ist. Das hat zur Folge, dass vor allem die Verarbeitung analoger Dokumente immer noch der Interpretation des jeweiligen Erfassers unterliegt und dementsprechend teilweise zu einer unterschiedlichen Datenlage führen kann.

Da die zu untersuchenden Verfahren am UKB zu unterschiedlichen Zeiten angewandt worden sind, liegt zwischen den beiden Gruppen eine Zeitspanne von etwa acht Jahren. Zusätzlich zum zeitlichen Abstand könnte eine weitere mögliche Fehlerquelle darin bestehen, dass die Entscheidung über das Protektionsverfahren alleinig durch den Operateur getroffen wird und somit die Auswahl seinen persönlichen Vorlieben und technischen Fähigkeiten unterliegt. Diese Fehlerquelle scheidet jedoch bei der kritischen Bewertung aus, da innerhalb der beiden Beobachtungszeiträume die Verfahren jeweils ausschließlich angewandt wurden.

Diese Studie untersucht ein Gesamtkollektiv mit einer Stärke von 600. Je größer ein Stichprobenumfang, desto geringer ist der Anteil zufälliger Fehler (Weiß, 2008). Damit Fehler im Rahmen der statistischen Testverfahren gering bleiben, wird ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt. Um vermeidbare systematische Fehler zu minimieren, werden die jeweiligen Gruppen auf ihre präoperativen Unterschiede getestet. Somit wird versucht, eine Strukturgleichheit und eine hohe Aussagekraft der erarbeiteten Ergebnisse zu gewährleisten.

## 4. Ergebnisse

Dieses Kapitel dient der statistischen Analyse der perioperativen Patientendaten. Zur besseren Übersicht werden die Daten in die Hauptkategorien „Prä-, Intra- und Postoperativ“ eingeteilt. Innerhalb dieser Kapitel erfolgt eine weitere Gliederung in spezifischere Auswertungsdetails.

### 4.1 Präoperative Daten

In diesem Unterkapitel sind die demographischen Daten, Labordaten, Begleiterkrankungen und kardiospezifische Variablen zusammengefasst. Die Analyse dieser Daten ermöglicht die Vergleichbarkeit beider Kollektive hinsichtlich ihrer Risikoprofile.

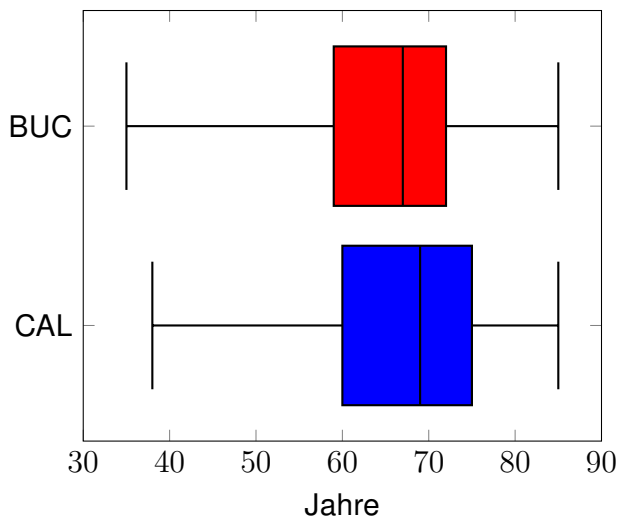
#### 4.1.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten bestehen aus patientenspezifischen Daten. Es werden die Verteilung des Geschlechts, des durchschnittlichen Alters, des BMI, des EURO-Scores und der Dringlichkeit des Eingriffs betrachtet (s. Tab. 6).

**Tab. 6:** Demographische Daten in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

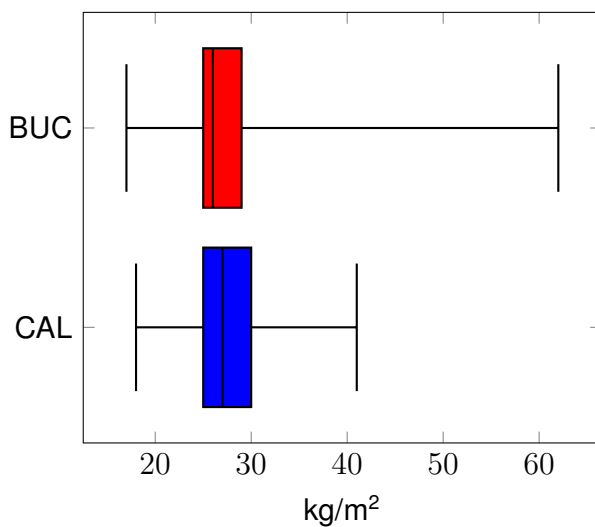
n=600	Buckberg	Calafiore	p
<b>Geschlecht</b> (m/w)	234/66	224/76	n.s.
<b>Alter in Jahren</b> [J]	65 $\pm$ 9,6	67,2 $\pm$ 9,5	0,05
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	26,7 $\pm$ 3,5	27,7 $\pm$ 4,5	0,014
<b>EURO-Score bei Aufnahme</b>	4,9 $\pm$ 2,1	5,1 $\pm$ 4,5	n.s.
<b>Dringlichkeit</b>			
Elektiv	153 (51 %)	249 (83 %)	
Dringlich	123 (41 %)	23 (7,7 %)	
Notfall	24 (8 %)	28 (9,3 %)	

Das untersuchte Gesamtkollektiv setzt sich zu 76,3 % aus Männern und zu 23,7 % aus Frauen zusammen und ist absolut für beide Gruppen äquivalent (BUC 234 m/66 w, CAL 224 m/76 w). Das durchschnittliche Alter der Koronarpatienten beträgt bei BUC 65,0  $\pm$  9,6 Jahre und bei CAL 67,2  $\pm$  9,5 Jahre und ist in der letztgenannten Gruppe signifikant höher ( $p = 0,05$ ).



**Abb. 3:** Alter in Jahren [J] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

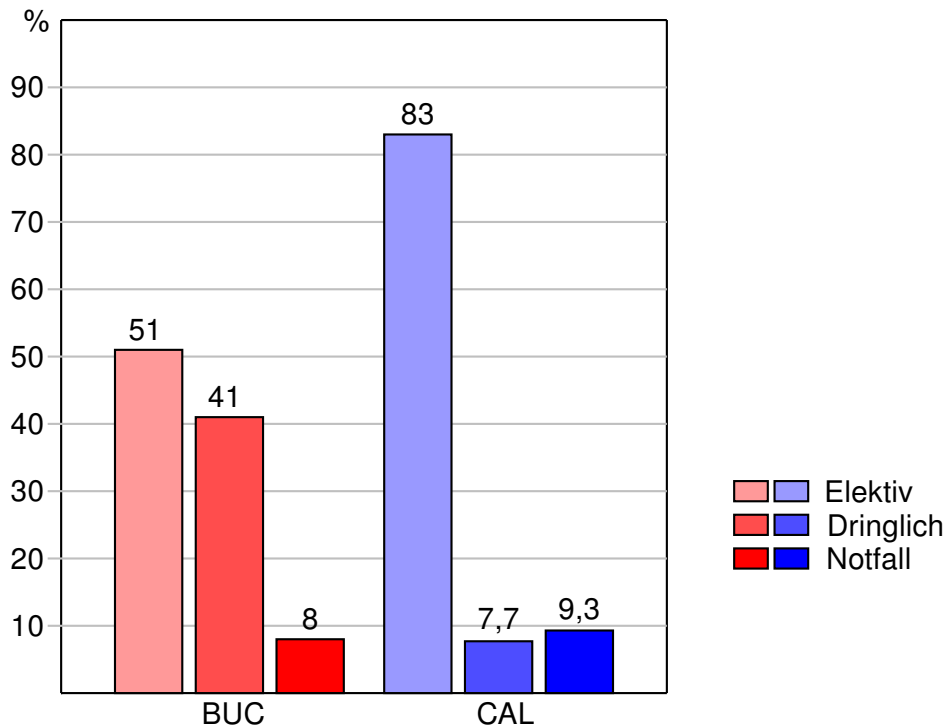
Die Gegenüberstellung des Body-Mass-Index weist ein Signifikanzniveau von  $p = 0,014$  auf. Die durchschnittliche Verteilung von Gewicht zu Körpergröße liegt in beiden Kollektiven im Bereich von  $26,7 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$  (BUC) und  $27,7 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$  (CAL). Eine separate Analyse von Körpergröße und -gewicht zeigt, dass das Gewicht (BUC  $79,0 \pm 12,6 \text{ kg}$ , CAL  $81,9 \pm 14,9 \text{ kg}$ ) mit  $p = 0,011$  bei CAL signifikant höher ist.



**Abb. 4:** BMI [ $\text{kg/m}^2$ ] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Der bei Aufnahme ermittelte EURO-Score zur Abschätzung der postoperativen Frühletalität bei kardiochirurgischen Eingriffen zeigt keine Signifikanz (BUC  $4,9 \pm 2,1$ , CAL  $5,1 \pm 3,4$ ). Die Dringlichkeit der durchgeführten *coronary artery bypass graft* (CABG)-Eingriffe setzt sich fol-

gendermaßen zusammen: Insgesamt sind 67 % der Eingriffe elektiver Natur (BUC 51 %, CAL 83 %). Die dringliche Durchführung der Operation erfolgt bei insgesamt 24,3 % der Patienten (BUC 41 %, CAL 7,7 %). In insgesamt 8,7 % der Fälle kommt es zu einem notfallmäßigen Eingriff (BUC 8 %, CAL 9,3 %).



**Abb. 5:** Verteilung der operativen Dringlichkeit in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

#### 4.1.2 Präoperatives Labor

In die Analyse des präoperativen Labors fließen jeweils der letzte präoperativ erhobene Wert des Kreatinins und des Harnstoffs ein (s. Tab. 7).

**Tab. 7:** Präoperatives Labor in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD

	Buckberg	Calafiore	p
<b>Kreatinin</b> [mg/dl]	1,24 $\pm$ 1,12	1,17 $\pm$ 0,63	n.s.
<b>Harnstoff</b> [mg/dl]	41,75 $\pm$ 17,81	42,14 $\pm$ 17,83	n.s.

Die ausgewerteten laborklinischen Parameter zeigen in beiden Kollektiven keine signifikanten Unterschiede. Die Werte für Kreatinin betragen im Durchschnitt 1,24  $\pm$  1,12 mg/dl bei BUC

und  $1,17 \pm 0,63$  mg/dl bei CAL. Für Harnstoff zeigt sich bei BUC ein Wert von durchschnittlich  $41,75 \pm 17,81$  mg/dl und von  $42,14 \pm 17,83$  mg/dl bei CAL.

#### 4.1.3 Begleiterkrankungen

Die Analyse der Begleiterkrankungen zielt vor allem an die vorbestehenden systemischen Erkrankungen. Es erfolgt eine Gegenüberstellung von verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen oder Erkrankungen des vaskulären, renalen und pulmonalen Systems (s. Tab. 8).

**Tab. 8:** Begleiterkrankungen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

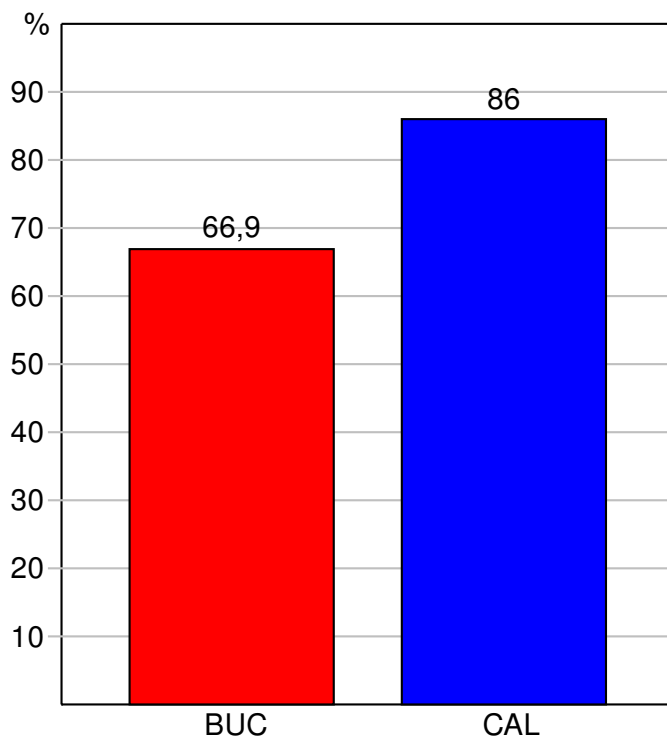
n=600	Buckberg	Calafiore	p
<b>Diabetes mellitus</b>	85 (28,3 %)	94 (31,3 %)	n.s.
<b>Arterieller Hypertonus</b>	200 (66,7 %)	258 (86 %)	<b>0,0001</b>
<b>Aortenaneurysma</b>	13 (4,3 %)	13 (4,3 %)	n.s.
<b>Supraaortale AVK</b>	68 (22,7 %)	58 (19,3 %)	n.s.
<b>periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>	55 (18,3 %)	44 (14,7 %)	n.s.
<b>Fettstoffwechselstörung</b>	185 (61,7 %)	224 (74,7 %)	<b>0,001</b>
<b>Niereninsuffizienz</b>	26 (8,8 %)	25 (8,3 %)	n.s.
<b>Neurologische Erkrankung</b>	45 (15 %)	28 (9,3 %)	n.s.
<b>Pulmonaler Hypertonus</b>	16 (5,3 %)	10 (3,3 %)	n.s.
<b>Lungenfunktionsstörung</b>			
Obstruktiv	72 (24 %)	41 (13,7 %)	
Restriktiv	1 (0,3 %)	8 (2,7 %)	
Kombiniert	11 (3,7 %)	4 (1,3 %)	

Eine generelle Betrachtung des Gesamtkollektivs zeigt, dass 29,8 % aller Patienten an einem Diabetes mellitus Typ I oder II erkrankt sind (BUC 28,3 %, CAL 31,3 %). Jeweils 4,3 % leiden an einem pulmonalen Hypertonus (BUC 5,3 %, CAL 3,3 %) oder an einem Aortenaneurysma (BUC, CAL 4,3 %).

Die Häufigkeit der supraaortalen arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) liegt insgesamt bei 21 % und die der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei 16,5 %. Eine bereits präoperativ bestehende Niereninsuffizienz (BUC 8,8 %, CAL 8,3 %) ist in 7,8 % und eine

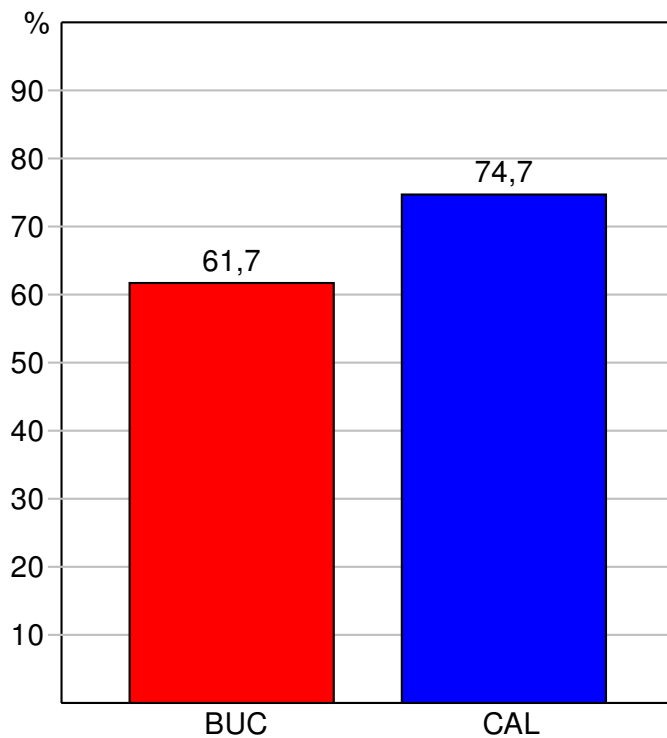
neurologische Erkrankung (BUC 15 %, CAL 9,3 %) in 12 % der Gesamtfälle vorbekannt. Alle statistischen Gegenüberstellungen der zuvor beschriebenen Begleiterkrankungen erreichen kein Signifikanzniveau.

Mit einer Häufigkeit von 76,3 % im untersuchten Gesamtkollektiv stellt sich der arterielle Hypertonus als häufigste Begleiterkrankung dar. Mit  $p = 0,0001$  zeigt sich, dass das BUC-Kollektiv (66,7 %) aus signifikant weniger Hypertonikern besteht als das CAL-Kollektiv (86 %).



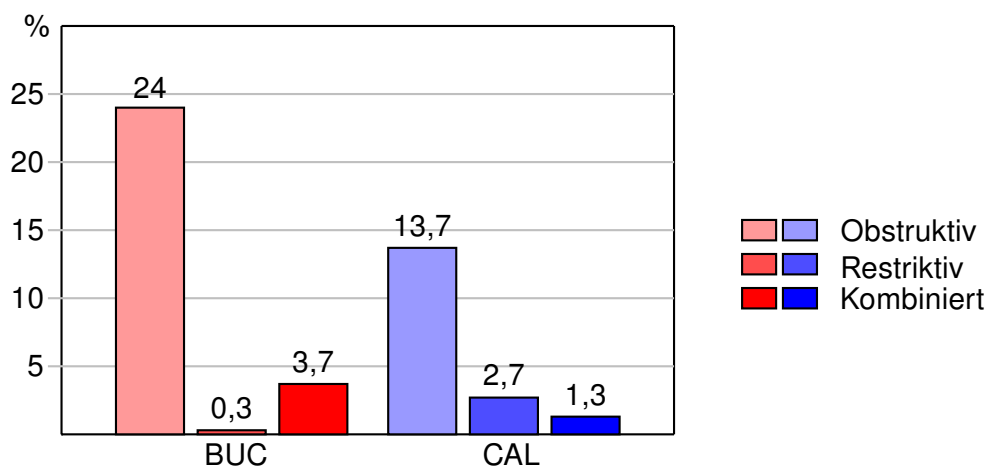
**Abb. 6:** Verteilung des arteriellen Hypertonus in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

Die Datenerfassung der Fettstoffwechselstörungen umfasst sowohl die Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie als auch die Kategorie sonstige Hyperlipidämien. Mit  $p = 0,001$  zeigt die Analyse beider Kollektive, dass das generelle Vorhandensein einer Fettstoffwechselstörung für CAL mit 74,7 % signifikant häufiger zu beobachten ist als für BUC mit 61,7 %.



**Abb. 7:** Verteilung der Fettstoffwechselstörungen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

Etwa ein Viertel des Gesamtkollektivs (22,8 %) sind an einer Lungenfunktionsstörung erkrankt: Die detailliertere Analyse dieses Parameters erfolgt weiterhin für die Kategorien **obstruktiv** (BUC 24 %, CAL 13,7 %), **restriktiv** (BUC 0,3 %, CAL 2,7 %) und Kombination von **obstruktiv und restriktiv** (BUC 3,7 %, CAL 1,3 %).



**Abb. 8:** Verteilung der Lungenfunktionsstörung in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

#### 4.1.4 Kardiospezifische Variablen

Die Analyse der kardiospezifischen Variablen ermöglicht die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive bezüglich ihres kardialen Risikoprofils und beinhaltet den Grad der KHK, das Vorhandensein einer Hauptstammstenose und die präoperative Ejektionsfraktion (EF). Für die Klassifikation wird anstatt des *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) die Graduierung der *New York Heart Association* (NYHA) gewählt (s. Tab 9).

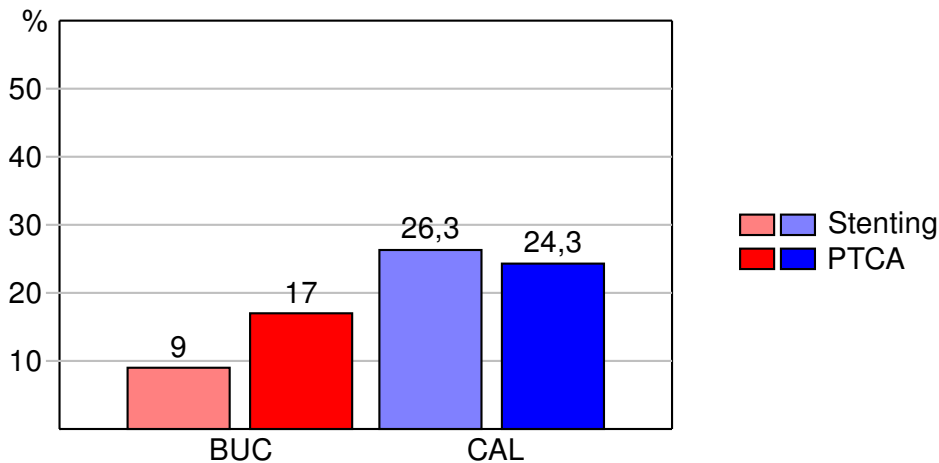
**Tab. 9:** Kardiospezifische Variablen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

n=600	Buckberg	Calafiore	p
<b>Grad der KHK</b>			n.s.
Eingefäß	9 (3 %)	6 (2 %)	
Zweigegefäß	61 (20,3 %)	48 (16 %)	
Dreigegefäß	230 (76,7 %)	246 (79,3 %)	
<b>Hauptstammstenose</b>	118 (39,5 %)	127 (42,3 %)	n.s.
<b>Interventionell</b>			
Stenting	27 (9 %)	79 (26,3 %)	0,0001
PTCA	51 (17 %)	73 (24,3 %)	0,027
<b>Stentanzahl</b>			0,0001
1	18 (6 %)	19 (6,3 %)	
2	5 (1,7 %)	24 (8 %)	
3	3 (1 %)	11 (3,7 %)	
4	0 (0 %)	6 (2 %)	
<b>NYHA</b>			0,0001
I	16 (5,3 %)	9 (3 %)	
II	26 (8,7 %)	61 (20,3 %)	
III	128 (42,7 %)	172 (57,3 %)	
IV	42 (14 %)	58 (19,3 %)	
<b>Ejektionsfraktion</b>			n.s.
normal >50 %	186 (62 %)	191 (63,7 %)	
reduziert 50>30 %	76 (25,3 %)	81 (27 %)	
eingeschränkt <30 %	18 (6 %)	12 (4 %)	
<b>Vorhofflimmern</b>	20 (6,7 %)	20 (6,7 %)	n.s.
<b>SM/Defi</b>	8 (2,7 %)	13 (4,3 %)	n.s.
<b>Herzinfarkt</b>	163 (54,4 %)	134 (44,6 %)	0,018
<b>Vor-OP Herz</b>	4 (1,3 %)	2 (0,7 %)	n.s.



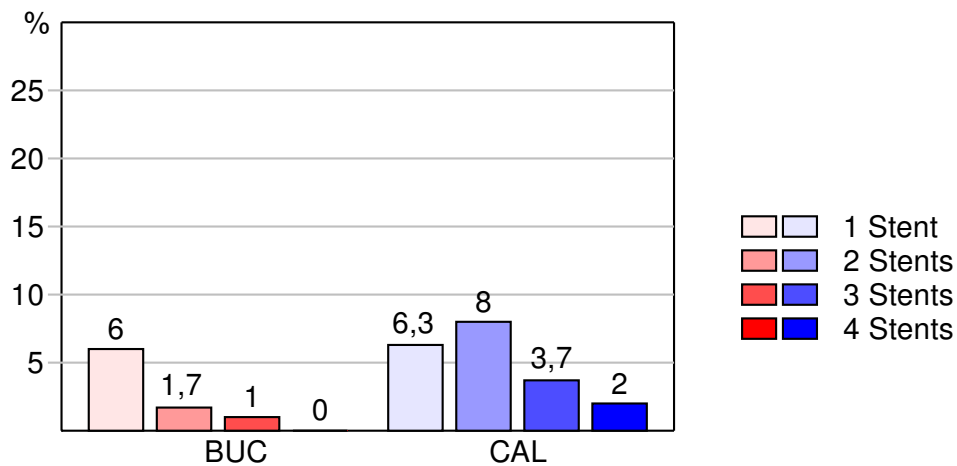
Die statistische Auswertung des KHK-Schweregrades erfasst die Verteilung in Ein-, Zwei- und Dreifäßerkrankung: In beiden Kollektiven stellen mit insgesamt 79,3 % die Patienten mit Dreifäßerkrankung die größte Gruppe (BUC 76,7 %, CAL 82 %) dar. Die zweithäufigste Gruppe ist die der Zweifäßerkrankung (BUC 20,31 %, CAL 16 %). Patienten mit einer Eingefäßerkrankung werden am wenigsten operiert (BUC 3 %, CAL 2 %). Die Häufigkeit einer Hauptstammstenose, die insgesamt bei 40,9 % der Patienten vorhanden ist, zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven (BUC 39,5 %, CAL 42,3 %).

Die Untersuchung hinsichtlich der bereits interventionell vorbehandelten Patienten ergibt, dass das CAL-Kollektiv mit  $p = 0,001$  deutlich häufiger mittels Stenting versorgt worden ist (BUC 9 %, CAL 26,3 %). Eine alleinige perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) haben die Patienten bei BUC mit 17 % signifikant seltener als bei CAL (24,3 %) erhalten ( $p = 0,027$ ).



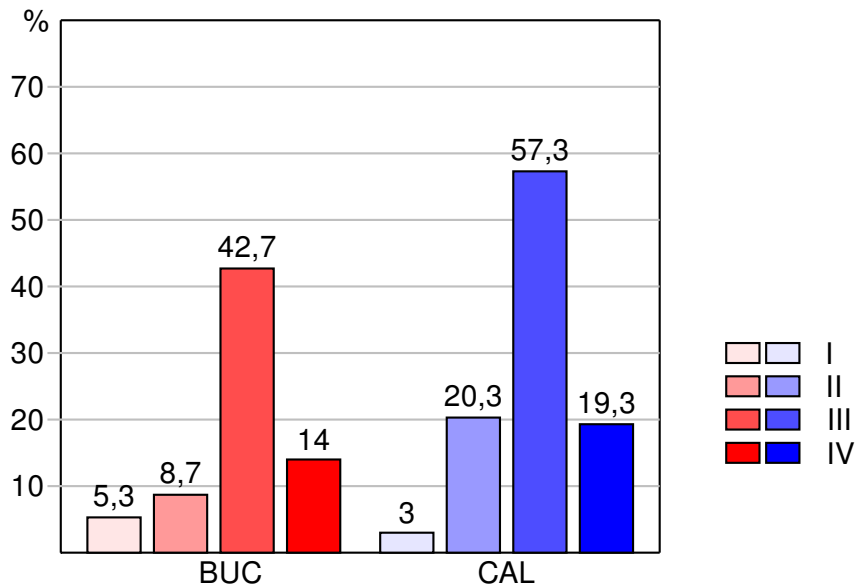
**Abb. 9:** Verteilung interventioneller Eingriffe (Stenting oder PTCA) in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

Die Anzahl der durchschnittlich pro Patient implantierten Stents liegt bei CAL signifikant höher ( $p = 0,0001$ ): Vier Stents erhält bei BUC kein Patient und bei CAL 2 %. 14 Patienten sind präoperativ mit drei Stents versorgt worden (BUC 1 %, CAL 3,7 %). Daraus ergibt sich, dass die meisten Patienten zwei Stents (BUC 1,7 %, CAL 8 %) oder weniger erhalten haben. Die Versorgung mittels eines Stents ist in beiden Kollektiven mit 6 % bei BUC und 6,3 % bei CAL gleich häufig.



**Abb. 10:** Verteilung interventioneller Eingriffe: Stentanzahl pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

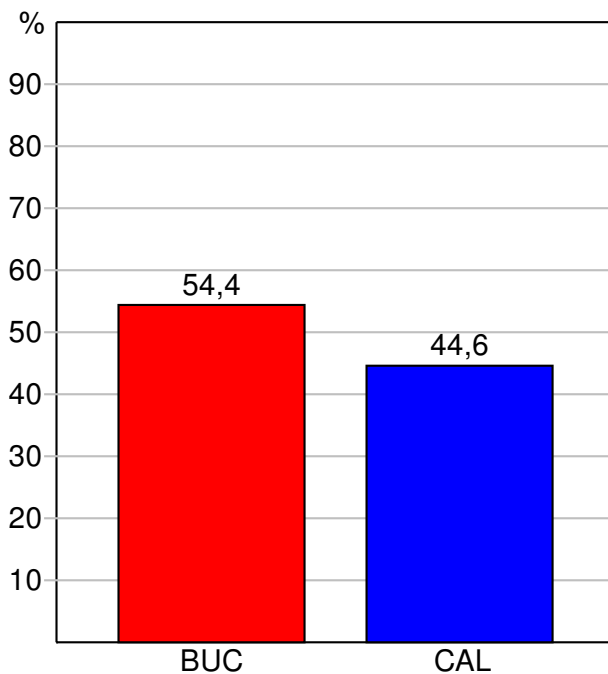
Die Verteilung der NYHA-Klassifikation weist darauf hin, dass die meisten Patienten an einer Herzinsuffizienz Grad III nach NYHA (BUC 42,7 %, CAL 57,3 %) leiden, gefolgt von Grad IV (BUC 14 %, CAL 19,3 %), Grad II (BUC 8,7 %, CAL 20,3 %) und Grad I (BUC 5,3 %, CAL 3 %) ( $p = 0,0001$ ).



**Abb. 11:** Verteilung der NYHA-Klassifikation in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

Die Mehrheit der Patienten weist eine erhaltene EF von > 50 % auf (BUC 62 %, CAL 63,7 %). Eine reduzierte EF von 50>30 % liegen bei 26,2 % der Eingriffe vor (BUC 25,3 %, CAL

27 %). In nur 5 % der Fälle wird trotz stark eingeschränkter EF von unter 30 % operiert (BUC 6 %, CAL 4 %). Die Verteilung der vorbestehenden EF-Einschränkungen ergibt keine Signifikanz. Sowohl das präoperative Vorhandensein von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern (BUC, CAL 6,7 %) als auch von Schrittmacher- und/ Defibrillator- (SM/Defi)-Implantaten (BUC 2,7 %, CAL 4,3 %) zeigen zwischen beiden Kollektiven keinen signifikanten Unterschied. Die Häufigkeit der bereits durchgeführten Herzoperationen liegt im Gesamtkollektiv bei 1 %. Eine Betrachtung der präoperativ bereits durchgemachtem Herzinfarkte zeigt, dass die Patienten bei BUC mit 54,4 % signifikant häufiger einen Herzinfarkt erlitten haben als bei CAL mit 44,6 % ( $p = 0,018$ ).



**Abb. 12:** Verteilung der präoperativen Herzinfarkte in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

## 4.2 Intraoperative Daten

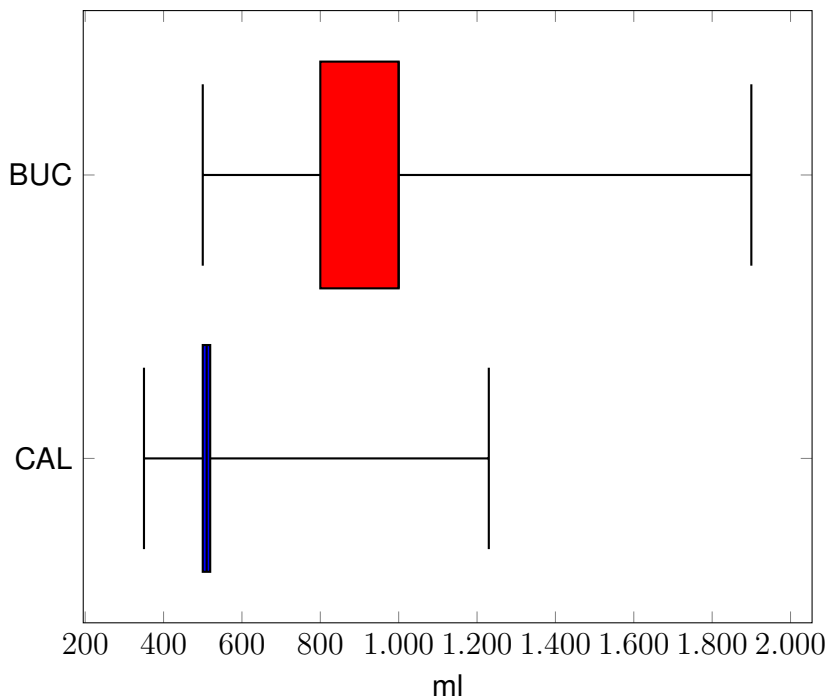
Die Betrachtung der intraoperativen Daten beinhaltet die Auswertung des jeweils angewandten Myokardprotektionsverfahrens in Bezug auf Perfusionsdauer, Volumen und Anzahl durchgeführter kardioplegischer Re-Perfusionen (s. Tab. 10). Weiterhin erfolgt die Analyse der Ischämie- und postischämischen Reperfusiondauer (s. Tab. 11), der durchgeführten Graftanzahl pro Patient (s. Tab. 12) und der jeweiligen Flussraten (s. Tab. 13).

### 4.2.1 Kardioplegieperfusion

**Tab. 10:** Kardioplegieperfusionsen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD

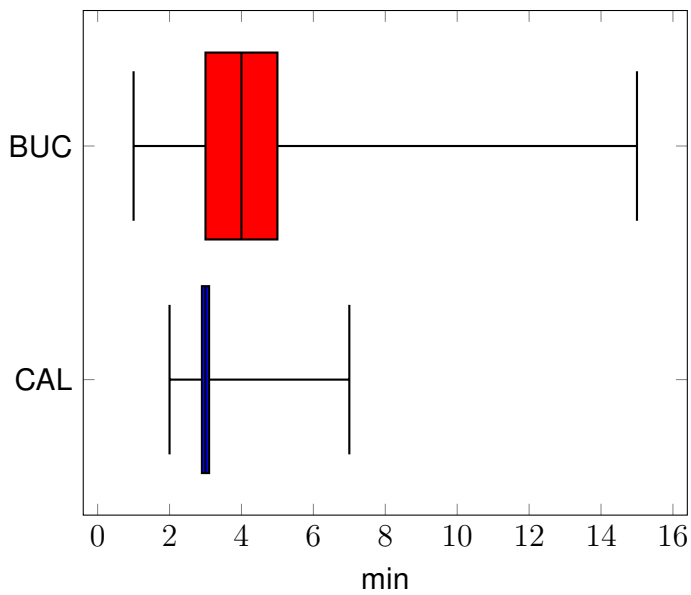
n=600	Buckberg	Calafiore	p
Initiales Perfusionsvolumen [ml]	955 $\pm$ 205,7	536 $\pm$ 100,8	0,0001
Initiale Perfusionsdauer [min]	4,3 $\pm$ 1,5	3,2 $\pm$ 0,8	0,0001
Summe Perfusionsvolumen [ml]	1.642 $\pm$ 633,9	979 $\pm$ 211,2	0,0001
Aortenabklemmzeit [min]	70,4 $\pm$ 22,8	66 $\pm$ 20,2	0,013
Postischämische Reperfusiondauer [min]	43,4 $\pm$ 21,2	32,2 $\pm$ 12,8	0,0001
Tiefste Körperkerntemperatur [°C]	31 $\pm$ 1,9	34,3 $\pm$ 0,9	0,0001

Die statistische Analyse der intraoperativen Kardioplegieperfusionsdaten zeigt, dass in allen untersuchten Perfusionsvariablen ein hohes Signifikanzniveau existiert. Das durchschnittlich initial applizierte Kardioplegievolumen ist im BUC-Kollektiv (955  $\pm$  205,7 ml) hoch signifikant größer als im CAL-Kollektiv (536  $\pm$  100,8 ml) ( $p = 0,0001$ ).



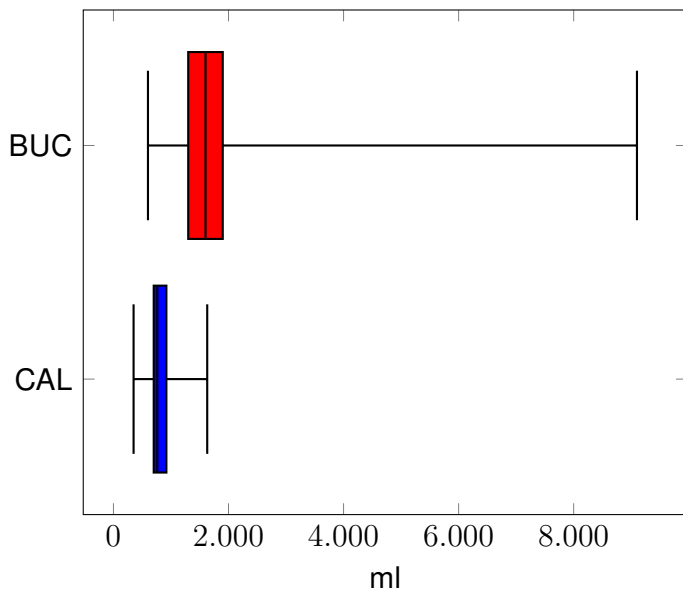
**Abb. 13:** Initiales Perfusionsvolumen [ml] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Auch die initiale Perfusion dauert im BUC-Kollektiv signifikant länger als im CAL-Kollektiv (BUC 4,3  $\pm$  1,5 min, CAL 3,2  $\pm$  0,8 min) ( $p = 0,0001$ ).



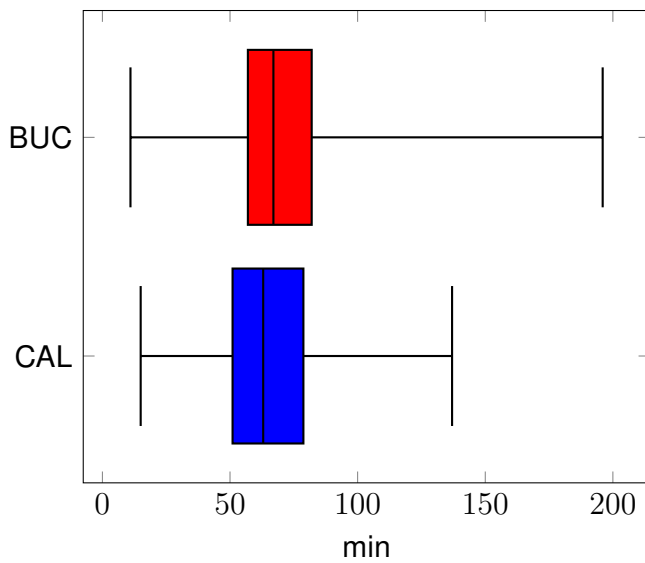
**Abb. 14:** Initiale Perfusionsdauer [min] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Das durchschnittlich gesamt perfundierte Kardioplegievolumen ist im BUC-Kollektiv mit  $1.642 \pm 633,9$  ml im Vergleich zum CAL-Kollektiv mit  $979 \pm 211,2$  ml deutlich höher ( $p = 0,0001$ ).



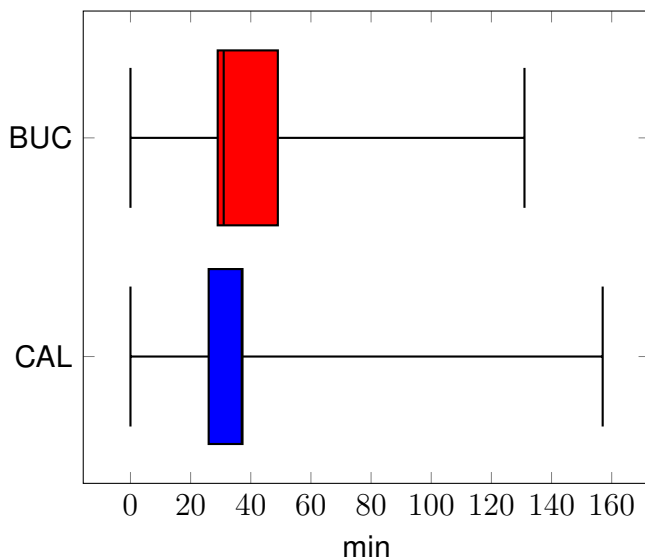
**Abb. 15:** Gesamtvolumen der Kardioplegieperfusionen [ml] in Abhängigkeit des Kardioplegie-Kollektivs als Boxplot

Die intraoperative Aortenabklemmzeit erreicht ein Signifikanzniveau von  $p = 0,013$ . Die Aorta ist bei BUC mit  $70,4 \pm 22,8$  min länger abgeklemmt als bei CAL mit  $66 \pm 20,2$  min.



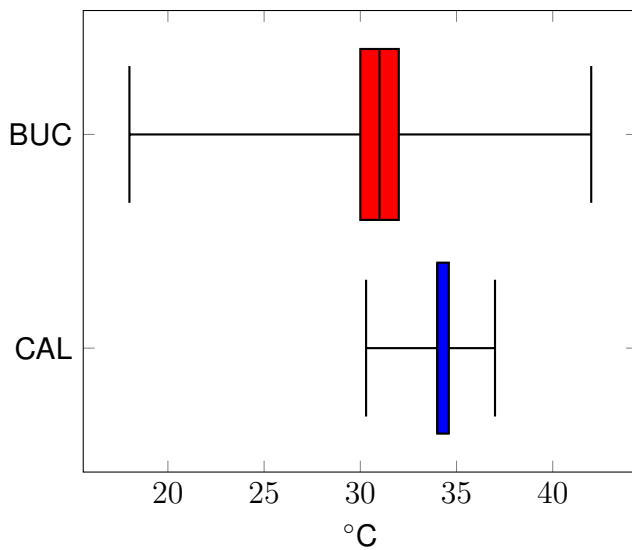
**Abb. 16:** Aortenabklemmzeit [min] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Die postischämische Reperfusionzeit entspricht jenem Zeitraum nach Wiedereröffnung der Aorta bis zur Beendigung der EKZ. Hier zeigt sich, dass innerhalb des BUC-Kollektivs im Durchschnitt eine längere Zeit verstreicht als im CAL-Kollektiv (BUC  $43,4 \pm 21,2$  min, CAL  $32,2 \pm 12,8$  min) ( $p = 0,0001$ ).



**Abb. 17:** Postischämische Reperfusiondauer [min] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Die tiefste gemessene Körperkerntemperatur während der EKZ ist hochsignifikant unterschiedlich ( $p = 0,0001$ ): BUC  $31 \pm 1,9$  °C und CAL  $34,3 \pm 0,9$  °C.



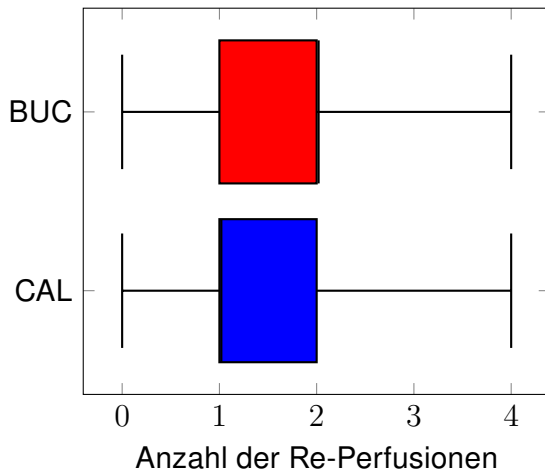
**Abb. 18:** Tiefste Körperkerntemperatur [° C] während EKZ in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

#### 4.2.2 Kardioplegische Re-Perfusionen

**Tab. 11:** Kardioplegische Re-Perfusionen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

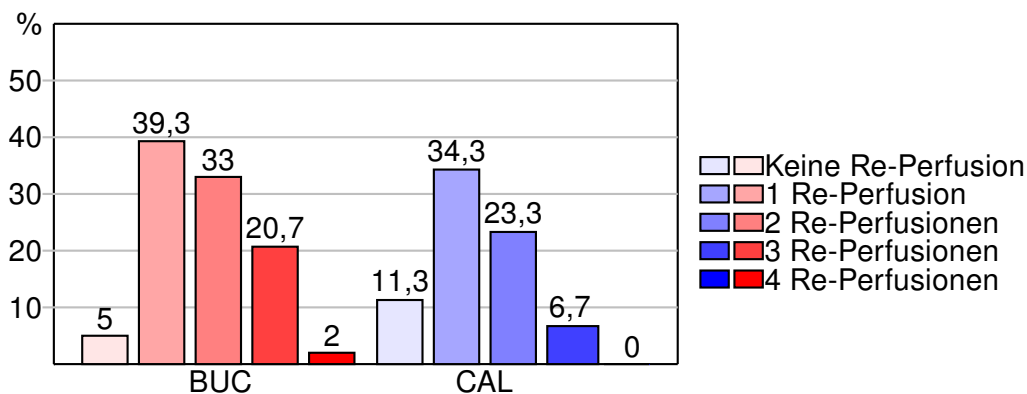
n=600	Buckberg	Calafiore	p
<b>Anzahl Re-Perfusionen</b>	1,8 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 0,9	0,0001
<b>Keine Re-Perfusion</b>	15 (5 %)	34 (11,3 %)	0,0001
<b>1.Re-Perfusion</b>	118 (39,3 %)	103 (34,3 %)	0,0001
Volumen [ml]	458 $\pm$ 311,7	200 $\pm$ 129,8	0,0001
Dauer [min]	3,4 $\pm$ 5,1	1 $\pm$ 0,6	0,0001
Ischämiedauer [min]	21 $\pm$ 24,1	21 $\pm$ 12,2	n.s.
<b>2.Re-Perfusion</b>	99 (33 %)	70 (23,3 %)	0,0001
Volumen [ml]	162,9 $\pm$ 204,7	65,5 $\pm$ 103	0,0001
Dauer [min]	2,85 $\pm$ 23,2	0,5 $\pm$ 0,8	0,0001
Ischämiedauer [min]	10 $\pm$ 12,1	8,3 $\pm$ 11,6	0,027
<b>3.Re-Perfusion</b>	62 (20,7 %)	22 (9,6 %)	0,0001
Volumen [ml]	57,4 $\pm$ 140,3	9,6 $\pm$ 48	0,0001
Dauer [min]	0,6 $\pm$ 1,8	0,15 $\pm$ 0,6	0,0001
Ischämiedauer [min]	3,9 $\pm$ 11,5	2 $\pm$ 7	0,0001
<b>4.Re-Perfusion</b>	6 (2 %)	0 (0 %)	
Volumen [ml]	7 $\pm$ 57,4	–	
Dauer [min]	0,05 $\pm$ 0,35	–	
Ischämiedauer [min]	0,5 $\pm$ 4,9	–	

Die Auswertung der Daten über die intraoperativ erfolgten kardioplegischen Re-Perfusionen lässt genaue Aussagen über die Häufigkeit, das jeweils perfundierte Volumen und die dafür durchschnittlich benötigte Zeit treffen. Insgesamt wird innerhalb der Kardioplegie nach BUC durchschnittlich  $1,8 \pm 0,9$  Mal und nach CAL  $1,4 \pm 0,9$  Mal re-perfundiert ( $p = 0,0001$ ).



**Abb. 19:** Kardioplegische Re-Perfusionen pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

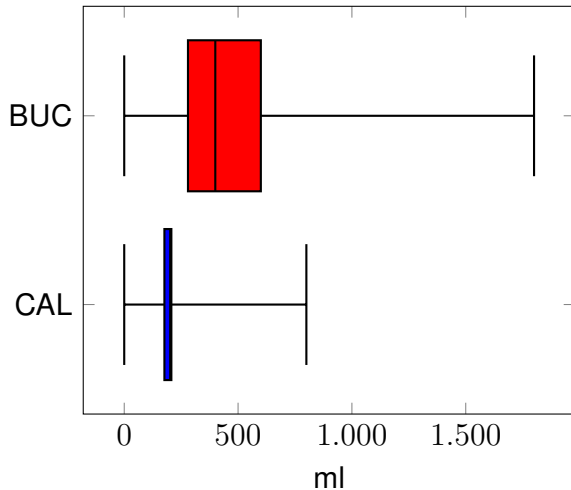
Die kategoriale Analyse der Re-Perfusionszahlen ergibt mit einem hohen Signifikanzniveau von  $p = 0,0001$ , dass im BUC-Kollektiv viel häufiger re-perfundiert wird als bei CAL. Keine Re-Perfusion erfolgt bei BUC nur in 5 % und bei CAL in 11,3 % der Fälle. Mit im Durchschnitt 36,8 % ist eine erste Re-Perfusion in beiden Kollektiven (BUC 39,3 %, CAL 34,3 %) zu beobachten. Am häufigsten wird in beiden Kollektiven zwei- (BUC 33 %, CAL 23,3 %) oder dreimalig (BUC 20,7 %, CAL 6,7 %) re-perfundiert. Vier Re-Perfusionen sind im Kollektiv BUC bei 6 Patienten notwendig, während es im Kollektiv CAL bei keinem Patienten erforderlich ist.



**Abb. 20:** Verteilung der Re-Perfusionen pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

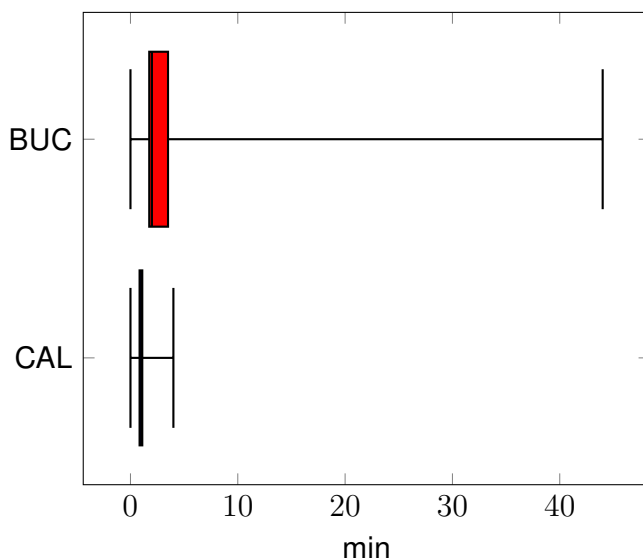


Die quantitative Analyse der 1. Re-Perfusion ergibt, dass neben dem perfundierten Volumen auch die jeweilige Perfusionsdauer einen signifikanten Unterschied aufweist ( $p = 0,0001$ ): Patienten der BUC-Gruppe erhalten im Mittel die doppelte Menge an Perfusionsvolumen als in CAL (BUC  $458 \pm 311,7$  ml, CAL  $200 \pm 129,8$  ml).



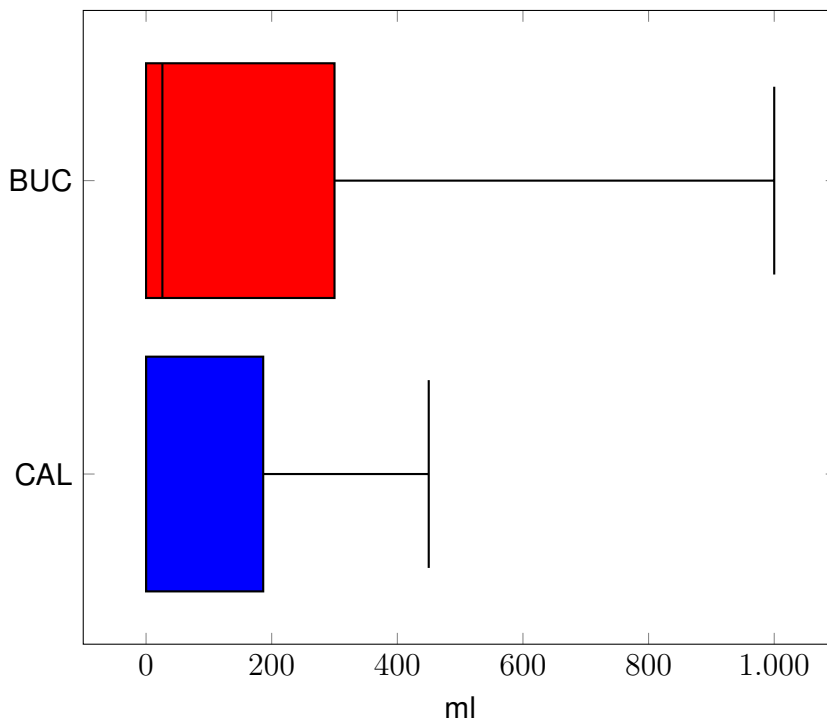
**Abb. 21:** Volumen [ml] der 1. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Weiterhin ist die Perfusionsdauer bei BUC mit durchschnittlich  $3,4 \pm 5,1$  min um ein dreifaches länger als bei CAL mit  $1 \pm 0,6$  min. Lediglich der Zeitpunkt, an dem die 1. Re-Perfusion erfolgt, zeigt keine Signifikanz (BUC  $21 \pm 24,1$  min, CAL  $21 \pm 12,2$  min). Retrospektiv zeigt sich bei BUC auf Grund von Ausreißern eine unerklärlich lange maximale Perfusionsdauer.



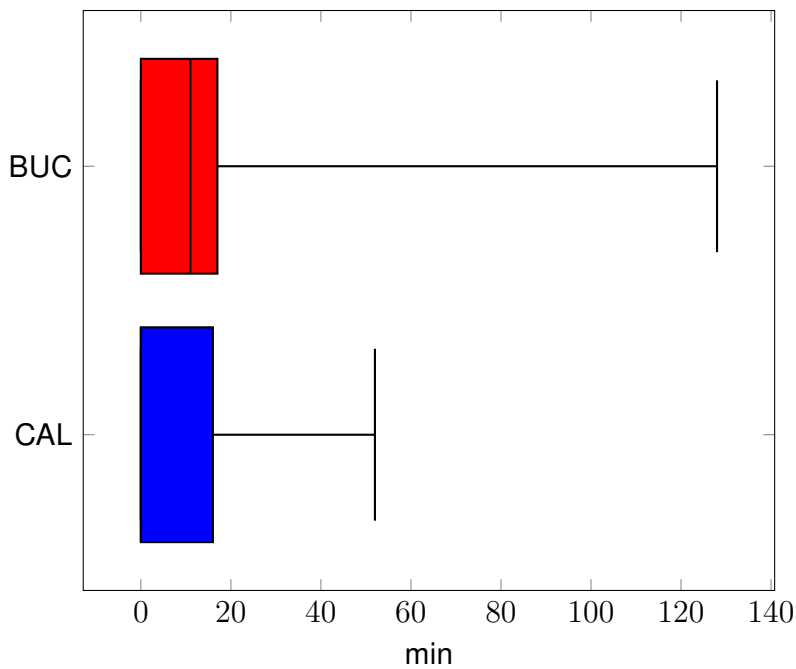
**Abb. 22:** Dauer [min] der 1. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Die Untersuchung der 2. Re-Perfusion weist zusätzlich zu Perfusionsvolumen und -dauer eine Signifikanz der Ischämiedauer auf. In diesem Zusammenhang wird diese als Zeitraum zwischen Beendigung der 1. bis zum Beginn der 2. Re-Perfusion definiert. Bei BUC wird im Schnitt ein Volumen von  $162,9 \pm 204,7$  ml perfundiert, bei CAL hingegen  $65,5 \pm 103$  ml ( $p = 0,0001$ ).

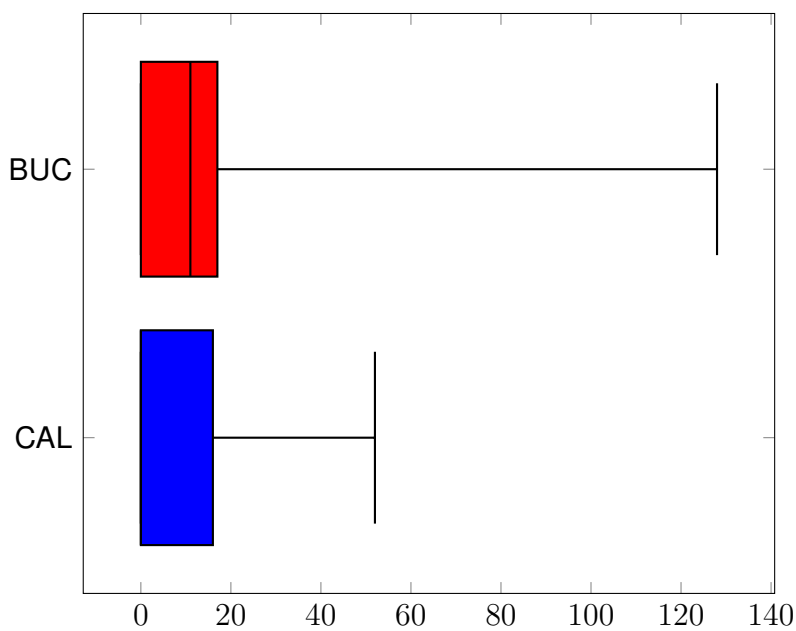


**Abb. 23:** Volumen [ml] der 2. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Das Patientenkollektiv, das die Kardioplegie nach BUC erhält, benötigt im 1. Durchgang eine längere Perfusionsdauer als das CAL-Kollektiv (BUC  $2,85 \pm 23,2$  min, CAL  $0,5 \pm 0,8$  min) ( $p = 0,0001$ ). Die bis zur Durchführung der 2. Re-Perfusion vorangegangene Ischämiedauer ist im BUC-Kollektiv im Schnitt zwei Minuten länger als bei CAL (BUC  $10 \pm 12,1$  min, CAL  $8,3 \pm 11,6$  min). Das berechnete Signifikanzniveau der 2. Ischämiedauer erreicht  $p = 0,027$ .



**Abb. 24:** Dauer [min] der 2. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot



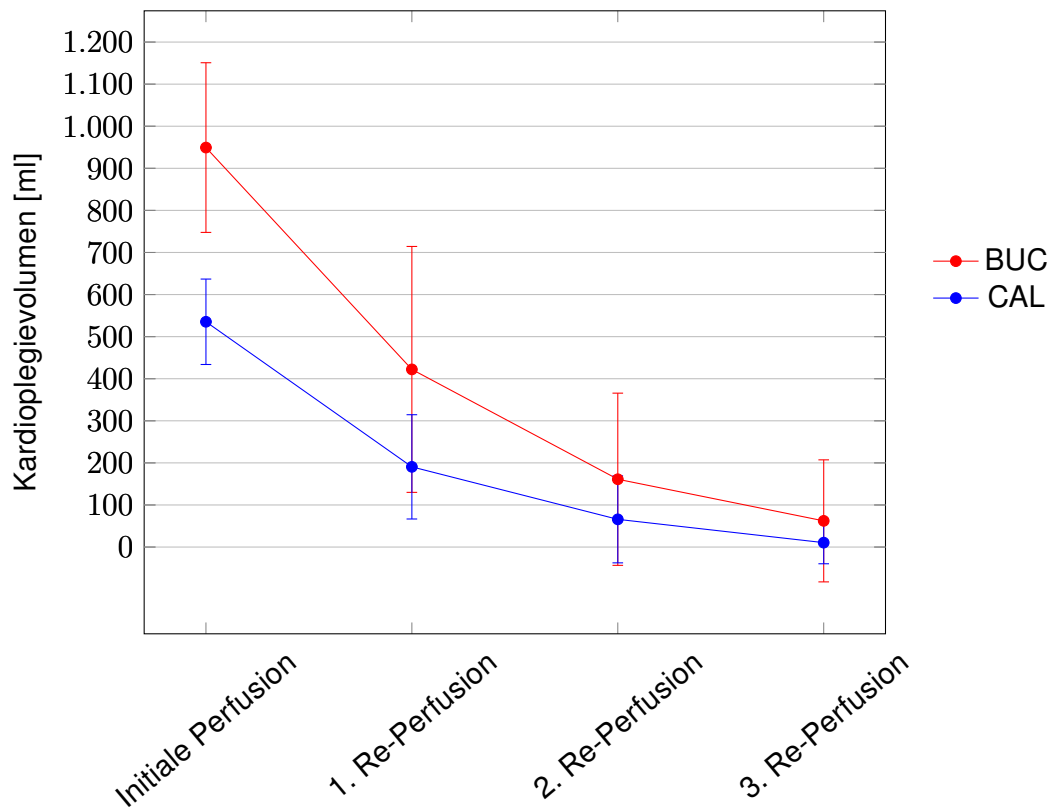
**Abb. 25:** Ischämiedauer [min] der 2. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Der 3. Re-Perfusions-Durchgang erreicht in allen analysierten Parametern ein hohes Signifikanzniveau von  $p = 0,0001$ . Das durchschnittlich perfundierte Volumen im BUC-Kollektiv beträgt etwa das sechsfache des verwendeten Perfusionsvolumens des CAL-Kollektivs (BUC

57,4 ± 140,3 ml, CAL 9,6 ± 48 ml). Die Perfusionszeit ist dementsprechend bei BUC mit 0,6 ± 1,8 min länger als bei CAL mit 0,15 ± 0,6 min. Ebenfalls signifikant verlängert ist die 3. Ischämiedauer. Im Kardioplegieverfahren nach BUC beträgt sie 3,9 ± 11,5 min und im Verfahren nach CAL 2 ± 7 min.

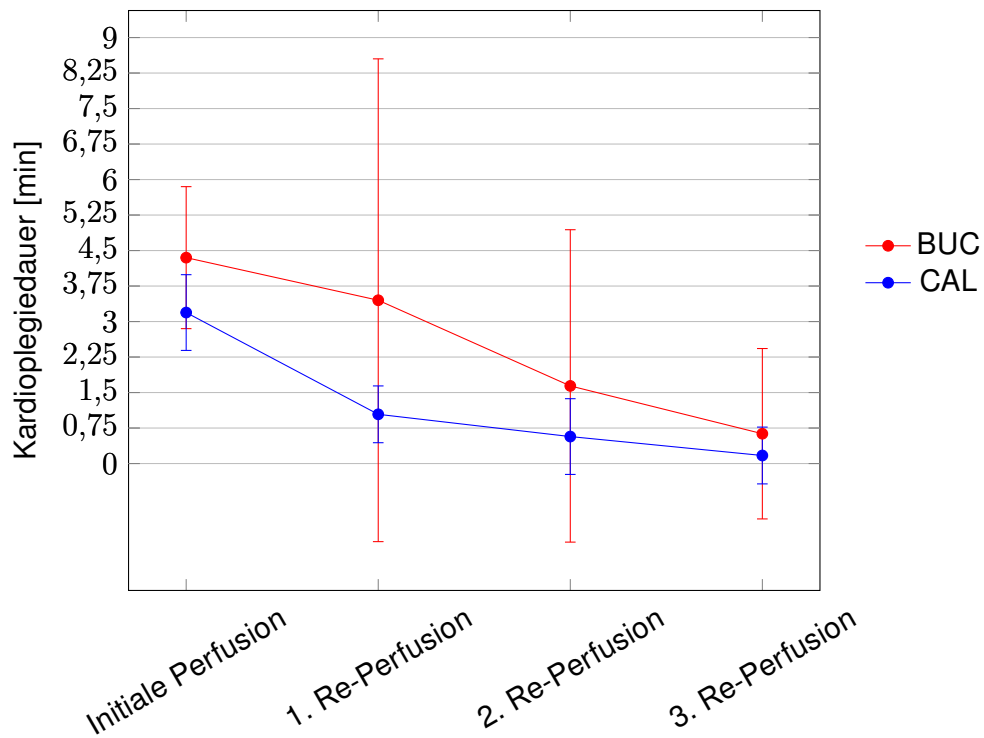
Da die Durchführung einer 4. Re-Perfusion lediglich im Myokardprotektionsverfahren nach BUC erfolgt ist, wird auf eine vergleichende Analyse an dieser Stelle verzichtet. Das verwendete Kardioplegievolumen beträgt bei BUC durchschnittlich 7 ± 57,4 ml. Dieses Volumen wird im Schnitt innerhalb von 0,05 ± 0,35 min perfundiert. Die 4. Ischämiedauer beträgt durchschnittlich 0,5 ± 4,9 min ( $p = 0,02$ ).

Die Analyse des durchschnittlich applizierten Kardioplegievolumens als geschätzte Randmittel im Verlauf ist zwischen beiden Kollektiven signifikant unterschiedlich ( $p = 0,0001$ ).



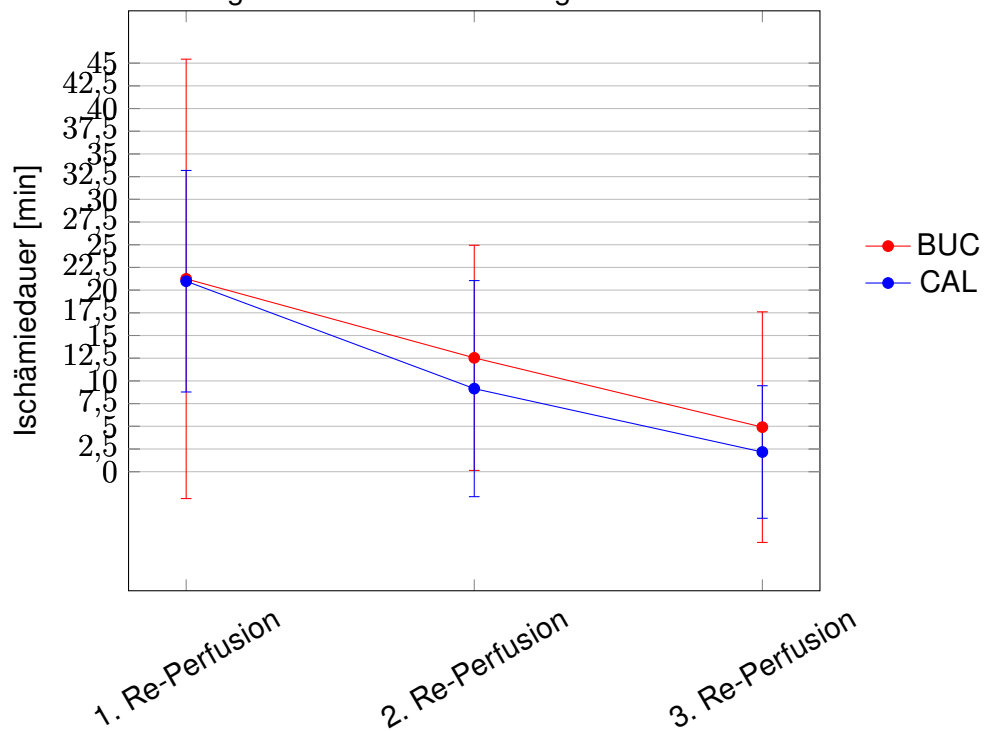
**Abb. 26:** Durchschnittlich appliziertes Kardioplegievolumen [ml] vom Zeitpunkt der initialen Perfusion bis zur 3. Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel ± SD

Die durchschnittliche Perfusionsdauer zeigt in der Berechnung der geschätzten Randmittel im Verlauf keinen signifikanten Unterschied.



**Abb. 27:** Durchschnittliche Kardioplegiedauer [min] vom Zeitpunkt der initialen Perfusion bis zur 3. Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

Die Untersuchung der Ischämiedauer als geschätzte Randmittel ist im Verlauf nicht signifikant.



**Abb. 28:** Durchschnittliche Ischämiedauer [min] vom Zeitpunkt der 1. bis zur 3. Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

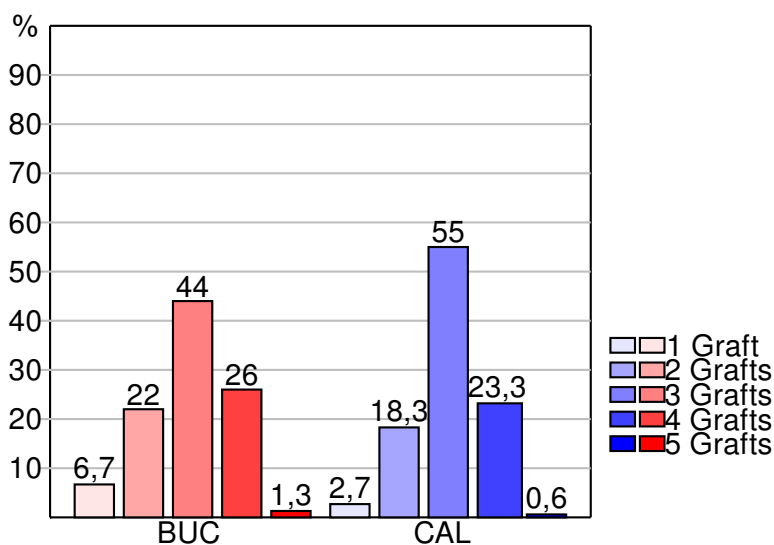
### 4.2.3 Koronarchirurgie

**Tab. 12:** Graftanzahl pro Patient und Anteil der IMA-Grafts in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

n=600	Buckberg	Calafiore	p
<b>Graft/Patient</b>	2,9 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,7	n.s.
1	20 (6,7 %)	8 (2,7 %)	
2	66 (22 %)	55 (18,3 %)	
3	132 (44 %)	165 (55 %)	
4	78 (26 %)	70 (23,3 %)	
5	4 (1,3 %)	2 (0,6 %)	
<b>IMA-Grafts</b>	239 (79,7 %)	268 (89,3 %)	<b>0,001</b>

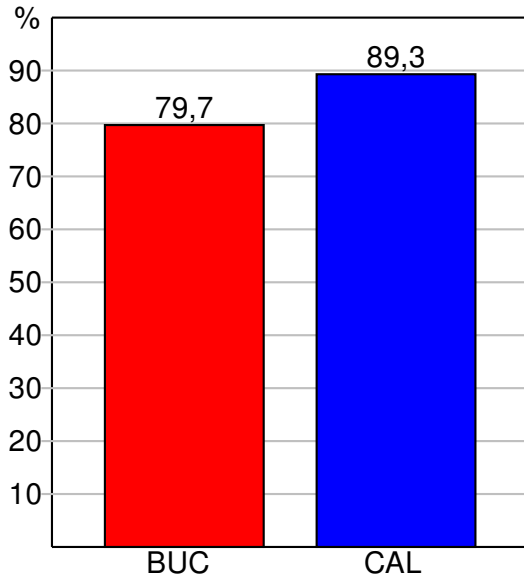
Die metrische Analyse der intraoperativ durchschnittlichen Graftanzahl pro Patient ist nicht signifikant. Bei BUC werden im Schnitt  $2,9 \pm 0,9$  und bei CAL  $3,0 \pm 0,7$  Grafts angelegt.

Einen Graft erhalten bei BUC 6,7 % und bei CAL 2,7 % der Patienten. Ein zweifacher Graft erfolgt im BUC-Kollektiv in 22 % und im CAL-Kollektiv in 18,3 % der untersuchten Fälle. Bei insgesamt 49,5 % der Eingriffe wird der Großteil der operierten Koronarpatienten mit drei Grafts versorgt (BUC 44 %, CAL 55 %). Vier Grafts werden in knapp einem Viertel aller Fälle angelegt (BUC 26 %, CAL 23,3 %). In nur 2 % der Eingriffe sind fünf Grafts erforderlich gewesen, so dass bei BUC 4 Patienten (1,3 %) und bei CAL lediglich die Hälfte der Patienten (0,6 %) diese Graftanzahl erhalten haben.



**Abb. 29:** Verteilung der angelegten Grafts pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

Bei einem Großteil der Grafts wird die IMA verwendet. Hierbei werden für BUC bei 89,3 % und für CAL 79,7 % der Patienten IMA-Grafts angelegt ( $p = 0,001$ ).



**Abb. 30:** Verteilung der IMA-Grafts in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

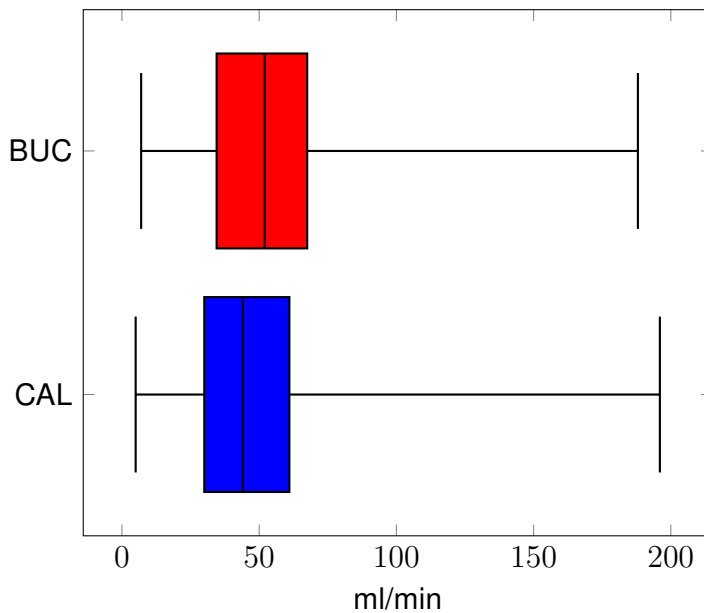
**Tab. 13:** Flussraten in Abhängigkeit der Graftart und des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

	<b>Buckberg</b>	<b>Calafiore</b>	<b>p</b>
<b>LAD (IMA/Vene)</b>	206 (68,7 %) /65 (21,7 %)	251 (83,7 %) /41 (13,7 %)	n.s.
IMA-Flussrate [ml/min]	44,0 $\pm$ 18,7	–	
Venen-Flussrate [ml/min]	58,4 $\pm$ 31,6	49,9 $\pm$ 22,7	
<b>RCA Vene</b>	161 (53,7 %)	195 (65 %)	
Flussrate [ml/min]	55,3 $\pm$ 29,4	47,8 $\pm$ 25,3	<b>0,011</b>
<b>M1 Vene</b>	179 (59,7 %)	156 (52 %)	n.s.
Flussrate [ml/min]	45,6 $\pm$ 23,3	43,6 $\pm$ 23,9	
<b>M2 Vene</b>	70 (23,3 %)	51 (17 %)	n.s.
Flussrate [ml/min]	46,3 $\pm$ 22,9	46,5 $\pm$ 22,7	

Die statistische Untersuchung der durchschnittlichen Flussraten in Abhängigkeit der Graftart zeigt, dass im Bereich der LAD insgesamt am häufigsten *Arteria mammaria interna*-Grafts angelegt werden. Für BUC gilt ein Verhältnis von 68,7 % IMA zu 21,7 % Vene und für CAL von 83,7 % IMA zu 13,7 % Vene. Diesem Verhältnis ist zu entnehmen, dass bei BUC weniger

IMA-Grafts angelegt werden als bei CAL. Die durchschnittliche Flussrate für LAD-IMA-Grafts liegt für BUC bei  $44,0 \pm 18,7$  ml/min. Für die Venen-Grafts liegt sie bei  $58,4 \pm 31,6$  ml/min für BUC und  $49,9 \pm 22,7$  ml/min für CAL.

Im Versorgungsbereich der *Arteria coronaria dextra* (RCA) sind bei BUC 53,7 % und bei CAL 65 % der Grafts venöser Art. Ihre durchschnittliche Flussrate ist für BUC mit  $55,3 \pm 29,4$  ml/min höher als für CAL mit  $47,8 \pm 25,3$  ml/min ( $p = 0,011$ ).



**Abb. 31:** Flussrate [ml/min] der RCA in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot

Die Verteilung der Graftart auf die Gefäße Ramus marginalis I (M1) und Ramus marginalis II (M2) ergibt bei M1 einen venösen Anteil von 59,7 % für BUC und 52 % für CAL und bei M2 von 23,3 % für BUC und 17 % für CAL. Die Analyse der venösen Flussraten zeigt für beide Kollektive keinen signifikanten Unterschied: M1 (BUC  $45,6 \pm 23,3$  ml/min, CAL  $43,6 \pm 23,9$  ml/min) und M2 (BUC  $46,3 \pm 22,9$  ml/min, CAL  $46,5 \pm 22,7$  ml/min).

### 4.3 Postoperative Daten

Zur Evaluierung der Myokardprotektionsverfahren wird der postoperative Verlauf untersucht. Diese Untersuchung stützt sich auf die Analyse der Laborparameter (s. Tab. 14) und das Auftreten postoperativer Komplikationen (s. Tab. 16).



### 4.3.1 Laborparameter

**Tab. 14:** Postoperative Laborparameter vom OP-Tag bis zum 4. Tag postoperativ in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD

	<b>Buckberg</b>	<b>Calafiore</b>	<b>p</b>
<b>CK [U/l]</b>			
OP-Tag	225 $\pm$ 219	441 $\pm$ 254,1	0,0001
1. Tag pOP	385 $\pm$ 344,5	767 $\pm$ 769,2	0,0001
2. Tag pOP	349 $\pm$ 341	1.287 $\pm$ 3.725,9	0,0001
3. Tag pOP	249 $\pm$ 280,2	1.184 $\pm$ 4.055,4	0,0001
4. Tag pOP	168 $\pm$ 225,3	1.192 $\pm$ 6.126,2	0,0001
<b>CK-MB [<math>\mu</math>g/l]</b>			
OP-Tag	30 $\pm$ 48,3	17 $\pm$ 17,4	0,0001
1. Tag pOP	43 $\pm$ 65,1	24 $\pm$ 51,7	0,0001
2. Tag pOP	13 $\pm$ 50,9	14 $\pm$ 48,4	n.s.
3. Tag pOP	6 $\pm$ 29,3	11 $\pm$ 46,2	0,006
4. Tag pOP	3 $\pm$ 7,7	7 $\pm$ 24,3	0,003
<b>Troponin I [ng/ml]</b>			
OP-Tag	7,8 $\pm$ 32,6	5,0 $\pm$ 8,6	n.s.
1. Tag pOP	15,2 $\pm$ 38,3	6,3 $\pm$ 12,9	0,0001
2. Tag pOP	7,6 $\pm$ 18,2	3,8 $\pm$ 10,1	0,0001
3. Tag pOP	5,3 $\pm$ 9,3	3,6 $\pm$ 10,7	0,0001
4. Tag pOP	5,4 $\pm$ 16,1	3,0 $\pm$ 8,6	0,0001
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>			n.s.
2. Tag pOP	1,3 $\pm$ 1,3	1,1 $\pm$ 0,7	
3. Tag pOP	1,5 $\pm$ 4,7	1,2 $\pm$ 1,0	
4. Tag pOP	1,2 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,9	
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>			
2. Tag pOP	38,6 $\pm$ 23,1	30,4 $\pm$ 14,8	0,0001
3. Tag pOP	44,7 $\pm$ 23,7	38,1 $\pm$ 20,7	0,017
4. Tag pOP	46,6 $\pm$ 22,9	44,4 $\pm$ 22,5	n.s.

Die statistische Gegenüberstellung der postoperativen Laborparameter erstreckt sich ausgehend von der ersten postoperativen Laboruntersuchung bis zum 4. postoperativen Tag über

einen Beobachtungszeitraum von 96 Stunden.

In Tab. 15 sind die laborklinischen Grenzwerte, die für das UKB gelten, aufgeführt.

**Tab. 15:** Laborklinische Grenzwerte der untersuchten Parameter an der Universitätsklinik Bonn

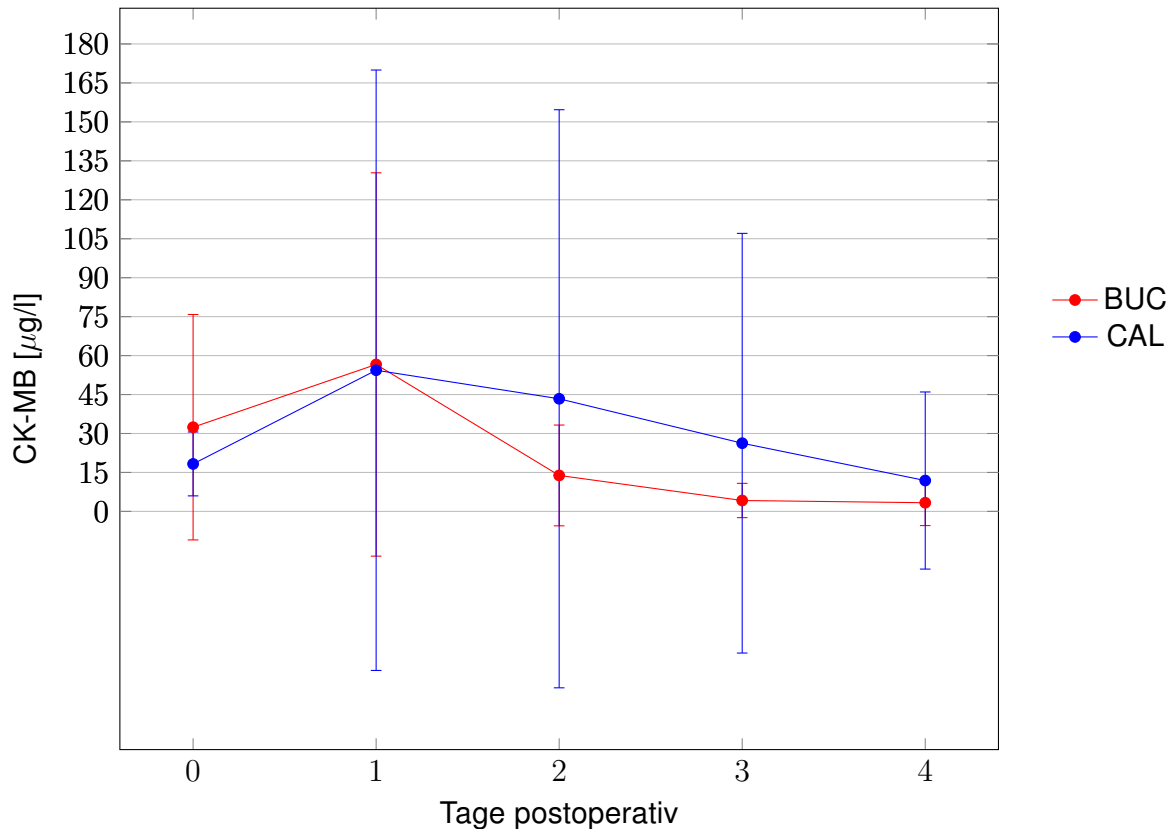
<b>CK [m/w]</b>	m:171, w:145 U/l
<b>CK-MB</b>	3,6 $\mu\text{g/l}$
<b>Troponin I</b>	0,1 ng/ml
<b>Kreatinin</b>	1,4 mg/dl
<b>Harnstoff</b>	54 mg/dl

Die Betrachtung der CK in U/l zeigt, dass zu jedem untersuchten Zeitpunkt ein Signifikanzniveau von  $p = 0,0001$  erreicht wird: Am OP-Tag beginnt die CAL-Gruppe mit einem durchschnittlich zweifach höheren Ausgangswert von  $441 \pm 254,1$  U/l als die BUC-Gruppe mit  $225 \pm 219$  U/l. Dieser Trend setzt sich auch in den weiteren Tagen fort. Am 1. postoperativen Tag steigt die CK bei BUC auf durchschnittlich  $385 \pm 344,5$  U/l und bei CAL auf  $767 \pm 769,2$  U/l. Während bei BUC bereits am 2. postoperativen Tag ein Rückgang von auf  $349 \pm 341$  U/l zu vermerken ist, steigt sie bei CAL durchschnittlich auf  $1.287 \pm 3.725,9$  U/l an. Ab dem 3. postoperativen Tag ist auch im CAL-Kollektiv ein Rückgang der CK (BUC  $249 \pm 280,2$  U/l, CAL  $1.184 \pm 4.055,4$  U/l) zu beobachten. Am finalen postoperativen Messtag zeigt sich, dass die Werte beim BUC-Kollektiv bei  $168 \pm 225,3$  U/l und CAL-Kollektiv bei  $1.192 \pm 6.126,2$  U/l liegen.

Die Analyse der Masse der herzspezifischen CK-MB in  $\mu\text{g/l}$  ergibt, dass in vier von fünf Messzeitpunkten signifikante Unterschiede auftreten. Am OP-Tag liegt der durchschnittliche CK-MB-Wert des BUC-Kollektivs bei  $30 \pm 48,3$   $\mu\text{g/l}$  im Vergleich zum Wert des CAL-Kollektivs von nur  $17 \pm 17,4$   $\mu\text{g/l}$  ( $p = 0,0001$ ). Am 1. postoperativen Tag ist in beiden Kollektiven ein Anstieg zu vermerken (BUC  $43 \pm 65,1$   $\mu\text{g/l}$ , CAL  $24 \pm 51,7$   $\mu\text{g/l}$ ) ( $p = 0,0001$ ). Am 2. postoperativen Tag beginnt in beiden Kollektiven der Rückgang der Werte auf durchschnittlich  $13 \pm 50,9$   $\mu\text{g/l}$  für BUC und auf  $14 \pm 48,4$   $\mu\text{g/l}$  für CAL. Während am 3. postoperativen Tag die CK-MB bei BUC einen weiteren deutlichen Rückgang von 54 % auf im Mittel  $6 \pm 29,3$   $\mu\text{g/l}$  erfährt, sinkt sie bei CAL nur auf  $11 \pm 46,2$   $\mu\text{g/l}$  ( $p = 0,006$ ). Nach 96 Stunden erreicht das BUC-Kollektiv bereits

Normwerte von durchschnittlich  $3 \pm 7,7 \mu\text{g/l}$ , während das CAL-Kollektiv noch Werte von  $7 \pm 24,3 \mu\text{g/l}$  aufweist ( $p = 0,003$ ).

Die Betrachtung der Mittelwerte als geschätzte Randmittel im Verlauf weist auf einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven hin ( $p = 0,011$ ).

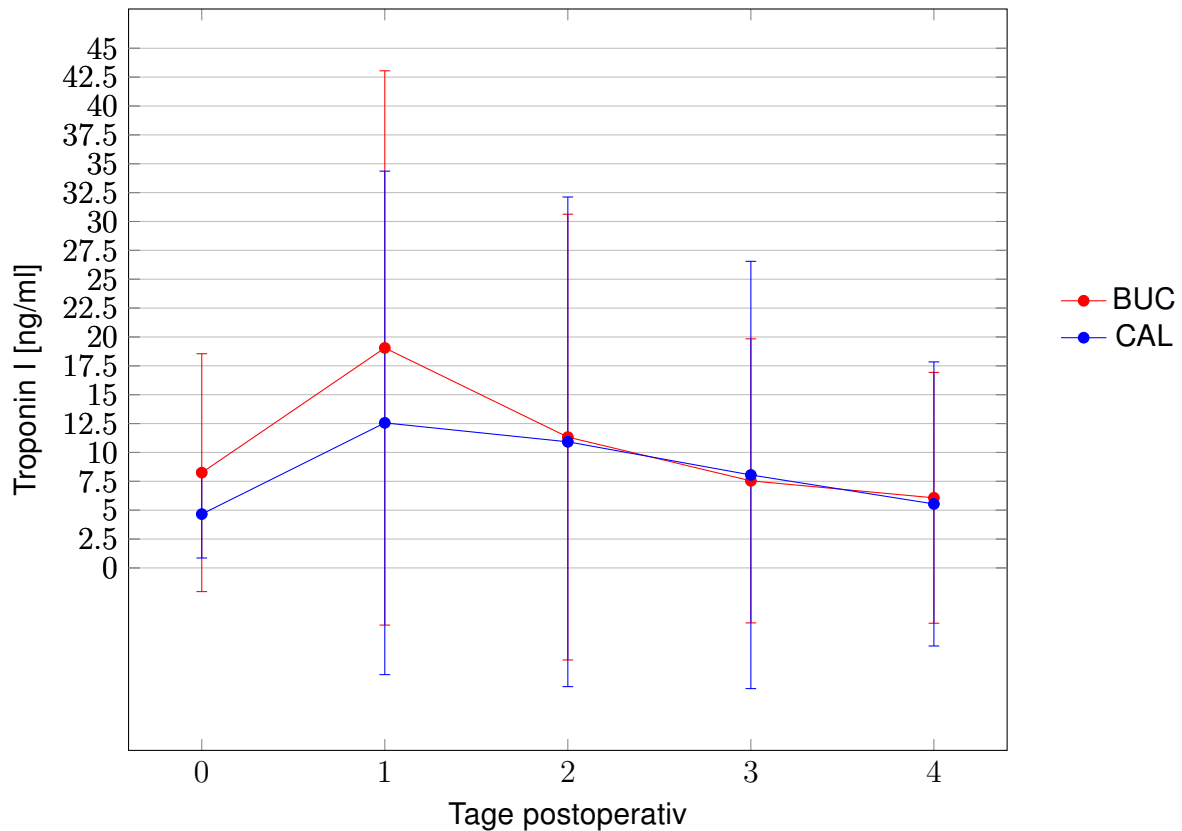


**Abb. 32:** Postoperativer Verlauf der CK-MB [ $\mu\text{g/l}$ ] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

Die postoperative Verlaufsbeobachtung des kardiospezifischen Proteins Troponin I zeigt bis auf den Ausgangswert am OP-Tag zwischen beiden Kollektiven zu jedem Messpunkt hochsignifikante Unterschiede ( $p = 0,0001$ ). Am OP-Tag liegt BUC mit durchschnittlich  $7,8 \pm 32,6 \text{ ng/ml}$  leicht über CAL mit  $5,0 \pm 8,6 \text{ ng/ml}$ , jedoch nicht signifikant. Die Gegenüberstellung am 1. postoperativen Tag zeigt, dass BUC einen Anstieg auf  $15,2 \pm 38,3 \text{ ng/ml}$  und CAL lediglich auf  $6,3 \pm 12,9 \text{ ng/ml}$  erfährt. Bereits am 2. Tag halbiert sich in beiden Kollektiven der Troponin I-Wert (BUC,  $7,6 \pm 18,2 \text{ ng/ml}$ , CAL  $3,8 \pm 10,1 \text{ ng/ml}$ ). Der Trend zeigt, dass auch am 3. Tag postoperativ die Werte in beiden Kollektiven abfallen (BUC  $5,3 \pm 9,3 \text{ ng/ml}$ , CAL  $3,6 \pm 10,7 \text{ ng/ml}$ ). Derweil erreicht BUC am 4. Tag ein Plateau mit durchschnittlich  $5,4 \pm 16,1 \text{ ng/ml}$ , während CAL einen weiteren Rückgang auf  $3,0 \pm 8,6 \text{ ng/ml}$  erfährt. Ein Erreichen der Normwerte

ist im Untersuchungszeitraum in beiden Kollektiven nicht zu beobachten.

In der Auswertung der geschätzten Randmittelwerte kann für den Troponin-I-Verlauf keine Signifikanz festgestellt werden.



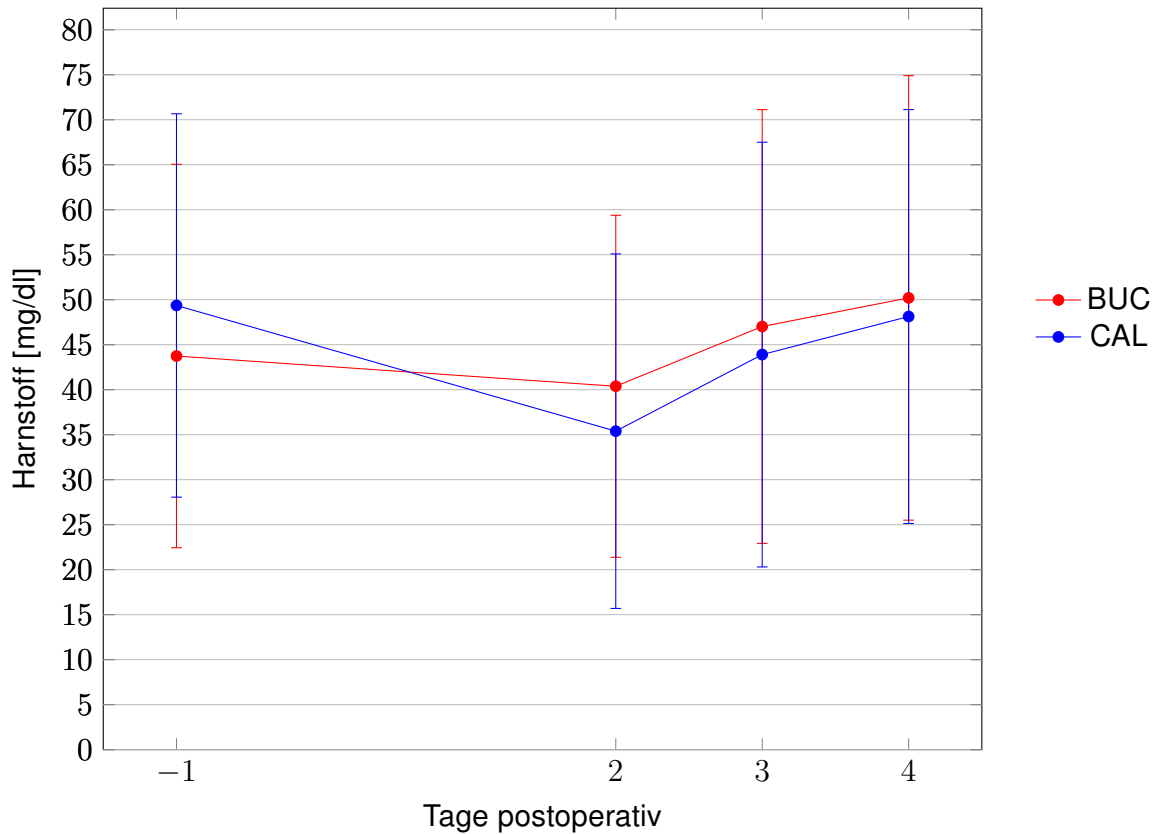
**Abb. 33:** Postoperativer Verlauf Troponin I [ng/ml] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

Die Analyse des Kreatinins ist im gesamten beobachteten Zeitraum nicht signifikant. Es hat im Zeitraum vom 2. bis 4. Tag postoperativ für beide Kollektive einen stabilen Verlauf innerhalb des Normbereichs. Der Ausgangswert der Beobachtung ist für BUC durchschnittlich  $1,3 \pm 1,3$  mg/dl und für CAL  $1,1 \pm 0,7$  mg/dl. Beide Kollektive durchlaufen eine leichte Steigerung am 3. postoperativen Tag (BUC  $1,5 \pm 4,7$  mg/dl, CAL  $1,2 \pm 1,0$  mg/dl). Am 4. postoperativen Tag bewegen sich beide Durchschnittswerte für Kreatinin im Bereich von durchschnittlich  $1,2 \pm 0,9$  mg/dl für BUC und  $1,3 \pm 0,9$  mg/dl für CAL.

Der Serum-Harnstoff beträgt am 2. Tag postoperativ für BUC  $38,6 \pm 23,1$  mg/dl und für CAL  $30,4 \pm 14,8$  mg/dl ( $p = 0,0001$ ). Im weiteren Verlauf steigt der Wert am 3. postoperativen Tag im BUC-Kollektiv im Schnitt auf  $44,7 \pm 23,7$  mg/dl und bei CAL auf  $38,1 \pm 20,7$  mg/dl mit

einer Signifikanz von  $p = 0,017$  an. Am 4. Tag zeigt sich für beide Kollektive kein signifikanter Unterschied mehr (BUC  $46,6 \pm 22,9$  mg/dl, CAL  $44,4 \pm 22,5$  mg/dl).

Ausgehend vom aktuellsten präoperativen Wert erreicht die Analyse der geschätzten Randmittel des Harnstoffs einen signifikanten Verlauf ( $p = 0,035$ ).



**Abb. 34:** Postoperativer Verlauf des Serum-Harnstoffs [mg/dl] in Abhängigkeit des in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

#### 4.3.2 Postoperative Komplikationen

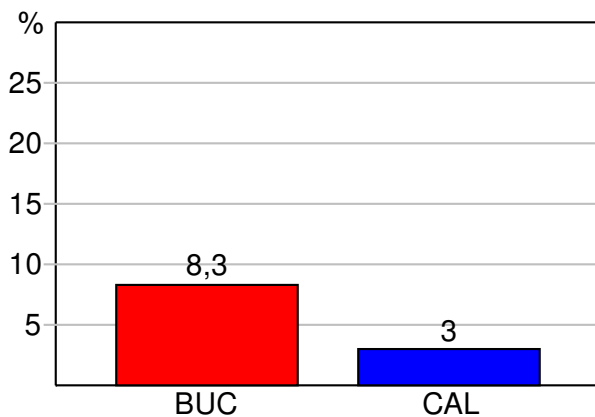
Postoperative Komplikationen umfassen Komplikationen, die während des Krankenhausaufenthaltes auftreten, und betreffen vor allem das kardiale, pulmonale, renale und neurologische System. Weiterhin beinhaltet dieser Abschnitt auch die Untersuchung der Letalität in Tagen postoperativ und der durchschnittlichen postoperativen Liegedauer auf der ICU (s. Tab. 16).

**Tab. 16:** Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

n=600	<b>Buckberg</b>	<b>Calafiore</b>	<b>p</b>
<b>Rethorakotomie</b>	20 (6,7 %)	21 (7 %)	n.s.
<b>Asystolie</b>	2 (0,6 %)	0 (0 %)	n.s.
<b>Reanimation</b>	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)	n.s.
<b>Low Cardiac Output</b>	25 (8,3 %)	9 (3 %)	<b>0,005</b>
<b>Intraaortale Ballonpumpe</b>	17 (5,7 %)	9 (3 %)	n.s.
<b>Left Ventricular Assist Device</b>	9 (3 %)	3 (1 %)	n.s.
<b>Bleibende Herzrhythmusstörung</b>	12 (4 %)	1 (0,3 %)	<b>0,002</b>
<b>Kardioversion</b>	8 (2,7 %)	21 (7 %)	<b>0,013</b>
<b>Neuimplantation SM/Defi</b>	1 (0,3 %)	6 (2,1 %)	n.s.
<b>Perioperativer Herzinfarkt</b>	24 (8 %)	12 (4 %)	<b>0,039</b>
<b>Respiratorische Insuffizienz</b>	38 (12,7 %)	1 (0,3 %)	<b>0,0001</b>
<b>Pneumonie</b>	16 (5,3 %)	2 (0,6 %)	<b>0,001</b>
<b>Apoplex</b>	2 (0,6 %)	7 (2,3 %)	n.s.
<b>Psychotisches Durchgangssyndrom</b>	51 (17 %)	46 (15,3 %)	n.s.
<b>Nierenversagen</b>	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	n.s.
<b>Sepsis</b>	3 (1 %)	3 (1 %)	n.s.
<b>Liegezeit ICU [d]</b>	2,6 $\pm$ 3,4	3,3 $\pm$ 5,5	n.s.
<b>Letalität</b>	5 (1,7 %)	5 (1,7 %)	n.s.

Eine Rethorakotomie erfolgt in beiden Kollektiven mit gleicher Häufigkeit (BUC 6,7 %, CAL 7 %). Bei den kardialen Komplikationen zeigt sich, dass sowohl das Auftreten einer Asystolie (BUC 0,6 %, CAL 0 %) als auch einer Reanimation (BUC 2,3 %, CAL 1,3 %) selten ist.

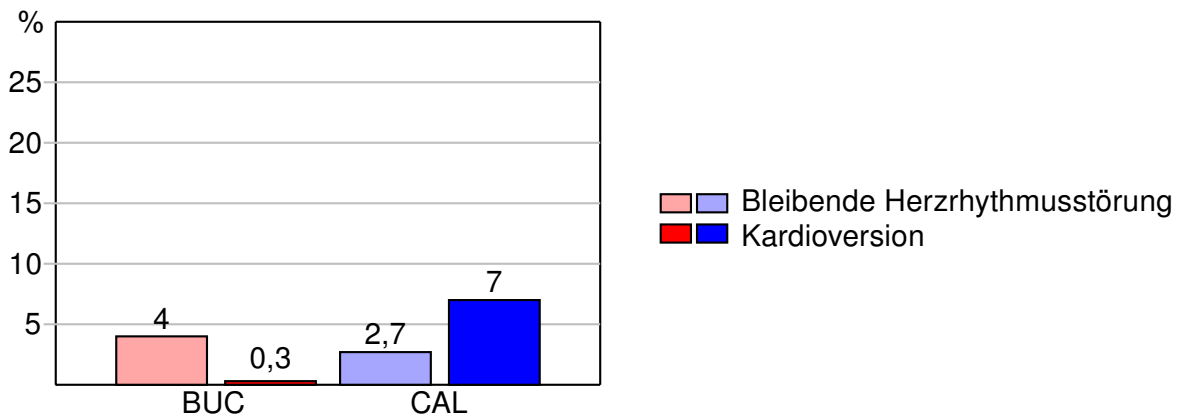
Ein *Low Cardiac Output Syndrome* (LCO) ist mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,004$  innerhalb des BUC-Kollektivs mit 8,3 % deutlich häufiger als im CAL-Kollektiv mit 3 %.



**Abb. 35:** Postoperative Verteilung *Low Cardiac Output* in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardiologie-Kollektivs

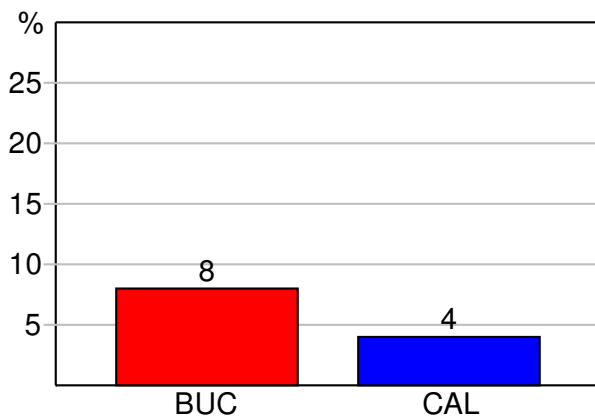
Zur Unterstützung der lebensbedrohlichen Herzinsuffizienz ist die Implantation einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) (BUC 5,7 %, CAL 3 %) oder eines *Left Ventricular Assist Device* (LVAD) (BUC 3 %, CAL 1 %) gleich oft erforderlich.

Das Vorkommen einer postoperativen Herzrhythmusstörung zum Zeitpunkt der Entlassung ist mit  $p = 0,002$  bei BUC (4 %) signifikant häufiger zu beobachten, als bei CAL (0,3 %). Eine Intervention mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion ist hingegen bei CAL (7 %) häufiger erfolgt als bei BUC (2,7 %) ( $p = 0,013$ ).



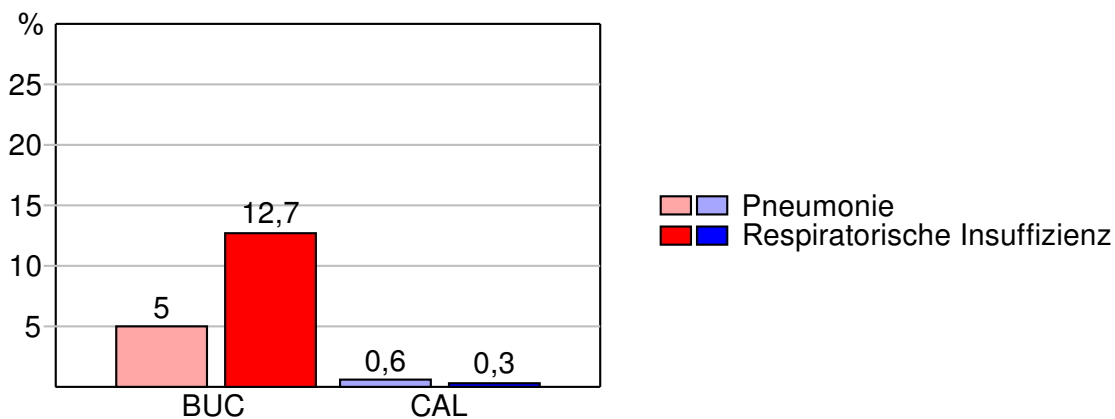
**Abb. 36:** Postoperative Verteilung von bleibenden Herzrhythmusstörungen und Kardioversion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardiologie-Kollektivs

Eine SM-/Defi-Implantation ist in beiden Kollektiven ähnlich häufig (BUC 0,3 %, CAL 2,1 %) erforderlich. Ein intra- oder postoperativer Herzinfarkt tritt bei BUC mit 24 Fällen (8 %) doppelt so häufig als bei CAL mit 12 Fällen (4 %) auf ( $p = 0,039$ ).



**Abb. 37:** Verteilung des postoperativen Herzinfarkts in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

Postoperative Lungenfunktionsstörungen treten bei der Analyse des Gesamtkollektivs in 9,5 % der Eingriffe auf. Bei BUC ist die Rate signifikant häufiger: Pneumonie (BUC 5,3 %, CAL 0,6 %;  $p = 0,001$ ) als auch respiratorische Insuffizienz (BUC 12,7 %, CAL 0,3 %) ( $p = 0,0001$ ).



**Abb. 38:** Verteilung der postoperativen Pneumonie und respiratorischen Insuffizienz in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

Die Auswertung der neurologischen Komplikationen ergibt, dass keine der beobachteten Komplikationen ein Signifikanzniveau erreicht. Ein Apoplex tritt bei BUC in 0,6 % und bei CAL in 2,3 % der Fälle auf. Mit 16,2 % stellt das postoperative psychotische Durchgangssyndrom die häufigste Komplikation dar (BUC 17 %, CAL 15,3 %). Die Inzidenz von renalen Komplikationen und einer postoperativen Sepsis ergeben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Die postoperativen Liegezeiten auf der ICU betragen bei BUC durchschnittlich  $2,6 \pm 3,4$  und bei CAL  $3,3 \pm 5,5$  Tage.



Die Analyse der postoperativen Letalität zeigt, dass in beiden Kollektiven jeweils 5 Patienten (1,7 %) verstorben sind.

#### 4.4 Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse bezieht sich auf zwei Kollektive: Eine Subgruppe betrifft die verstorbenen Patienten und die zweite die Patienten mit stark eingeschränkter EF (<30 %). Hierbei besteht die Zielsetzung darin, mögliche Einflüsse von Risikofaktoren in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens aufzuzeigen.

##### 4.4.1 Letalität

Die Subgruppe der postoperativ verstorbenen Patienten wird zunächst hinsichtlich des Durchschnittsalters und EURO-Scores analysiert. Im folgenden werden die Todesursachen, die durchschnittliche postoperative Liegezeit auf der ICU, der postoperative Todeszeitpunkt (s. Tab. 17) und die postoperativen Komplikationen (s. Tab. 18) untersucht.

**Tab. 17:** Letalität in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

n=10	Buckberg (n=5)	Calafiore (n=5)	
<b>Alter in Jahren [J]</b>	69,0 $\pm$ 8,2	68,0 $\pm$ 8,6	n.s.
<b>EURO-Score bei Aufnahme</b>	6,6 $\pm$ 6,4	8,6 $\pm$ 1,1	n.s.
<b>Liegezeit ICU [d]</b>	10,6 $\pm$ 5,5	6,8 $\pm$ 3,3	n.s.
<b>Todeszeitpunkt [d]</b>	36,2 $\pm$ 58,2	6,8 $\pm$ 3,3	n.s.
<b>Ursache</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	n.s.
Sepsis	1 (20 %)	2 (40 %)	
Kardial	4 (80 %)	2 (40 %)	
Neurologisch	0 (0 %)	1 (20 %)	

Von den in dieser retrospektiven Analyse untersuchten 600 Patienten versterben zehn Patienten (1,7 %) postoperativ. Der Anteil der Verstorbenen ist für beide Kollektive mit jeweils fünf Patienten identisch. Das durchschnittliche Patientenalter der Verstorbenen zeigt keine signifikanten Unterschiede (BUC 69,0  $\pm$  8,2 Jahre, CAL 68,0  $\pm$  8,6 Jahre). Der zur Aufnahme ermittelte EURO-Score beträgt durchschnittlich 6,6  $\pm$  6,4 für BUC und 8,6  $\pm$  1,1 für CAL.

Eine Analyse der postoperativen ICU-Liegedauer ergibt für BUC einen durchschnittlichen Auf-

enthalt von  $10,6 \pm 5,5$  Tagen und für CAL von  $6,8 \pm 3,3$  Tagen. Das Auftreten eines perioperativen Herzinfarktes ist für das BUC-Kollektiv zwar seltener ( $n=1$ ) als für CAL ( $n=3$ ), aber nicht signifikant. Alle dokumentierten Infarkte treten innerhalb von 72 Stunden postoperativ ein.

Der Todeszeitpunkt liegt für BUC bei  $36,2 \pm 58,2$  Tagen und für CAL bei  $6,8 \pm 3,3$  Tagen. Er ist allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Die gestaffelte Untersuchung der Todesursachen ergibt, dass insgesamt drei Patienten einer Sepsis erliegen. Weitere sechs Patienten versterben an kardialen und lediglich ein Patient an neurologischen Komplikationen.

**Tab. 18:** Letalität: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

n=10	Buckberg (n=5)	Calafiore (n=5)	p
<b>Rethorakotomie</b>	3	1	n.s.
Blutung/Hämatom	2	0	n.s.
<i>Low Cardiac Output</i>	1	1	n.s.
<b>Reanimation</b>	1	1	n.s.
<b><i>Low Cardiac Output</i></b>	5	3	n.s.
<b>Intraaortale Ballonpumpe</b>	3	3	n.s.
<b><i>Left Ventricular Assist Device</i></b>	3	3	n.s.
<b>Bleibende Herzrhythmusstörung</b>	1	0	n.s.
<b>Perioperativer Herzinfarkt</b>	1	3	n.s.
<b>Kardioversion</b>	1	0	n.s.
<b>Respiratorische Insuffizienz</b>	3	1	n.s.
<b>Pneumonie</b>	1	2	n.s.
<b>Apoplex <math>\leq 24h</math></b>	0	1	n.s.
<b>Psychotisches Durchgangssyndrom</b>	1	0	n.s.
<b>Dialysepflichtiges Nierenversagen</b>	2	4	n.s.

Eine Rethorakotomie wird bei drei der fünf Verstorbenen im BUC und bei einem Patienten im CAL-Kollektiv erforderlich. Bei BUC ist eine hämodynamisch wirksame Blutung oder ein ausgedehntes Hämatom verantwortlich. Ein LCO führt in beiden Kollektiven je einmal zu einer Rethorakotomie.

In beiden Gruppen wird jeweils ein Patient reanimiert. Das LCO ist bei BUC bei allen Patienten als Todesursache anzusehen, während es bei CAL nur bei drei der fünf Patienten verantwort-

lich ist. Eine mechanische Kreislaufunterstützung in Form einer IABP oder eines LVAD werden in beiden Gruppen bei je drei Patienten erforderlich. Nur im BUC-Kollektiv gibt es einen Patienten mit bleibender Herzrhythmusstörung. Innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ kommt es bei BUC bei einem Patienten und bei CAL bei drei Patienten zu einem Herzinfarkt. Eine Kardioversion wegen einer hämodynamisch wirksamen Herzrhythmusstörung im BUC-Kollektiv beobachtet.

Respiratorische Dysfunktionen werden für BUC in drei Fällen und für CAL in einem Fall registriert. Eine Pneumonie tritt bei BUC einmal und bei CAL zweimal auf.

Neurologische Komplikationen werden in der Letalitätsanalyse für beide Kollektive selten beobachtet. Ein Apoplex ereignet sich am 1. postoperativen Tag bei CAL. Bei BUC wird ein psychotisches Durchgangssyndrom postoperativ einmal beobachtet.

Ein terminales Nierenversagen tritt bei BUC seltener auf als bei CAL.

#### 4.4.2 Hochrisikogruppe

In beiden Myokardprotektionsverfahren gibt es eine Hochrisikogruppe bestehend aus Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (< 30 %). Sie werden bezüglich ihrer laborchemischen Verlaufsp Parameter und Komplikationen analysiert. Diese Hochrisikogruppe setzt sich aus insgesamt 30 Patienten zusammen. Hierbei sind 18 Patienten der Kardioplegie nach Buckberg und 12 der Kardioplegie nach Calafiore zuzuordnen.

#### Präoperative Daten

Zunächst erfolgt eine kurze Analyse der präoperativen Daten in Form des Hochrisiko-Durchschnittsalters und EURO-Score bei der stationären Aufnahme (s. Tab. 19).

**Tab. 19:** Hochrisikogruppe: Präoperative Daten in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD

n=30	<b>Buckberg</b> (n=18)	<b>Calafiore</b> (n=12)	<b>p</b>
<b>Alter in Jahren [J]</b>	65,6 $\pm$ 9,9	70,25 $\pm$ 7,7	n.s.
<b>EURO-Score bei Aufnahme</b>	6,6 $\pm$ 4,5	10,3 $\pm$ 4,2	n.s.

Das durchschnittliche Alter der Hochrisikogruppe ist im Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht signifikant unterschiedlich. Es beträgt für BUC  $65,6 \pm 9,9$  Jahre und  $70,25 \pm 7,7$  Jahre für CAL. Der ermittelte EURO-Score zum Zeitpunkt der Aufnahme liegt für das BUC-Kollektiv bei durchschnittlich  $6,6 \pm 4,5$  und für das CAL-Kollektiv bei  $10,3 \pm 4,2$ .

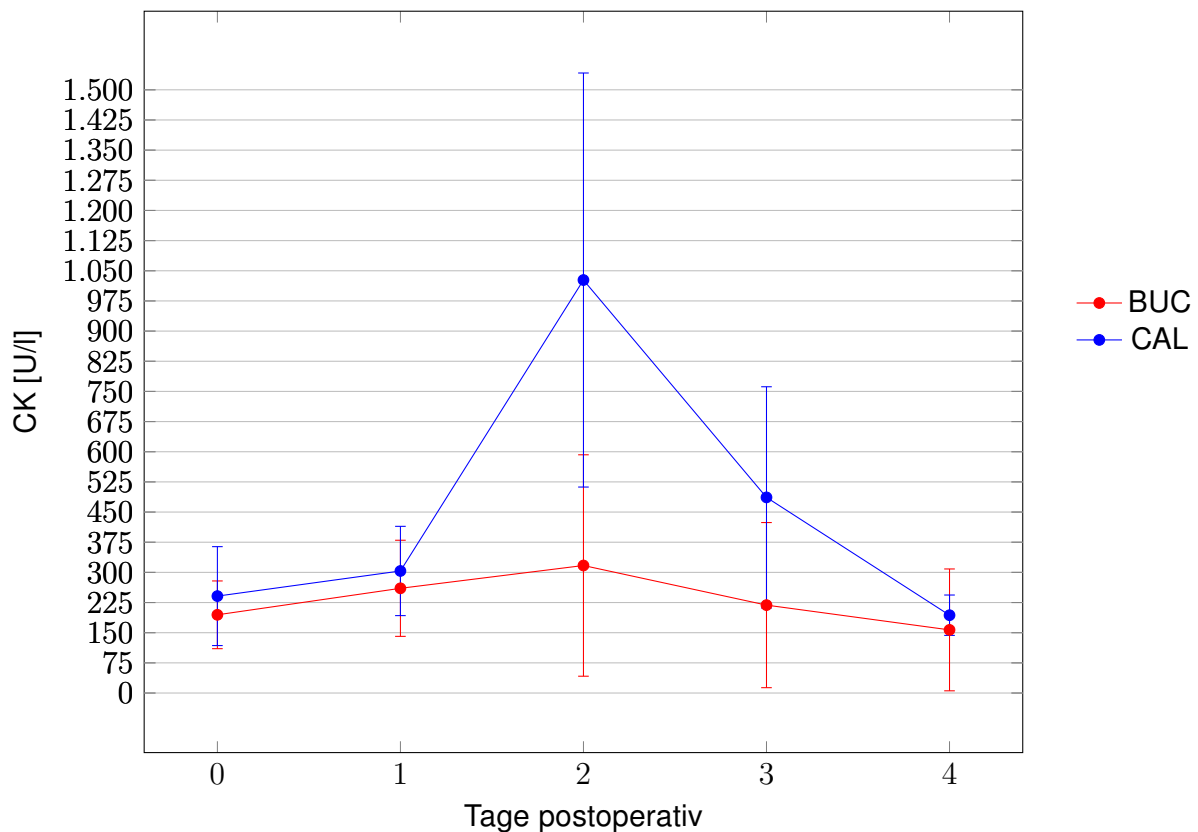
### Laborparameter

**Tab. 20:** Postoperative Laborparameter der Hochrisikogruppe vom OP-Tag bis zum 4. Tag postoperativ in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD

n=30	Buckberg (n=18)	Calafiore (n=12)	p
<b>CK [U/l]</b>			
OP-Tag	338 $\pm$ 653,2	306 $\pm$ 148,9	<b>0,031</b>
1. Tag pOP	433 $\pm$ 679,7	452 $\pm$ 448,9	n.s.
2. Tag pOP	282 $\pm$ 276,1	659 $\pm$ 439,4	<b>0,025</b>
3. Tag pOP	172 $\pm$ 178,7	487 $\pm$ 275,1	<b>0,049</b>
4. Tag pOP	134 $\pm$ 147,6	536 $\pm$ 594,8	n.s.
<b>CK-MB [<math>\mu</math>g/l]</b>			
OP-Tag	56 $\pm$ 117,5	13 $\pm$ 4,0	n.s.
1. Tag pOP	40 $\pm$ 63,1	8 $\pm$ 3,1	<b>0,013</b>
2. Tag pOP	6 $\pm$ 7,1	4 $\pm$ 2,4	n.s.
3. Tag pOP	5 $\pm$ 11,1	1 $\pm$ 0,5	n.s.
4. Tag pOP	10 $\pm$ 21,0	2 $\pm$ 2,3	n.s.
<b>Troponin I [ng/ml]</b>			
OP-Tag	37 $\pm$ 125,5	4 $\pm$ 2,4	n.s.
1. Tag pOP	36 $\pm$ 111,5	3 $\pm$ 2,4	n.s.
2. Tag pOP	7 $\pm$ 4,4	1 $\pm$ 2,2	<b>0,005</b>
3. Tag pOP	4 $\pm$ 3,0	–	n.s.
4. Tag pOP	6 $\pm$ 6,4	1 $\pm$ 1,2	n.s.
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>			n.s.
2. Tag pOP	1,3 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,2	
3. Tag pOP	6,4 $\pm$ 18,2	1,2 $\pm$ 0,1	
4. Tag pOP	1,4 $\pm$ 0,7	1,2 $\pm$ 0,2	
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>			n.s.
2. Tag pOP	39,3 $\pm$ 23,2	32,8 $\pm$ 4,6	
3. Tag pOP	58,0 $\pm$ 23,0	44,0 $\pm$ 8,5	
4. Tag pOP	54,9 $\pm$ 19,0	50,8 $\pm$ 25,4	

Die Betrachtungen der einzelnen Laborparameter der Hochrisikogruppe zeigen in der Analyse der CK in U/l, der CK-MB in  $\mu\text{g/l}$  und des Troponin I in ng/ml signifikante Unterschiede. Am OP-Tag beträgt die CK für BUC im Schnitt  $338 \pm 653,2$  und für CAL  $306 \pm 148,9$  U/l ( $p = 0,031$ ). Die Werte für den 1. postoperativen Tag sind nicht signifikant unterschiedlich. Bei BUC wird das Maximum von  $433 \pm 679,7$  U/l erreicht, während es im CAL-Kollektiv am 2. postoperativen Tag mit  $659 \pm 439,4$  U/l auftritt ( $p = 0,025$ ). Am 3. Tag beträgt der CK-Wert bei BUC durchschnittlich  $172 \pm 178,7$  U/l, wohingegen er bei CAL erstmalig sinkt ( $487 \pm 275,1$  U/l) ( $p = 0,049$ ). Am 4. postoperativen Tag sinkt die CK-Aktivität bei BUC bis auf  $134 \pm 147,6$  U/l, während sie bei CAL im Vergleich zum Vortag erneut auf durchschnittlich  $536 \pm 594,8$  U/l ansteigt.

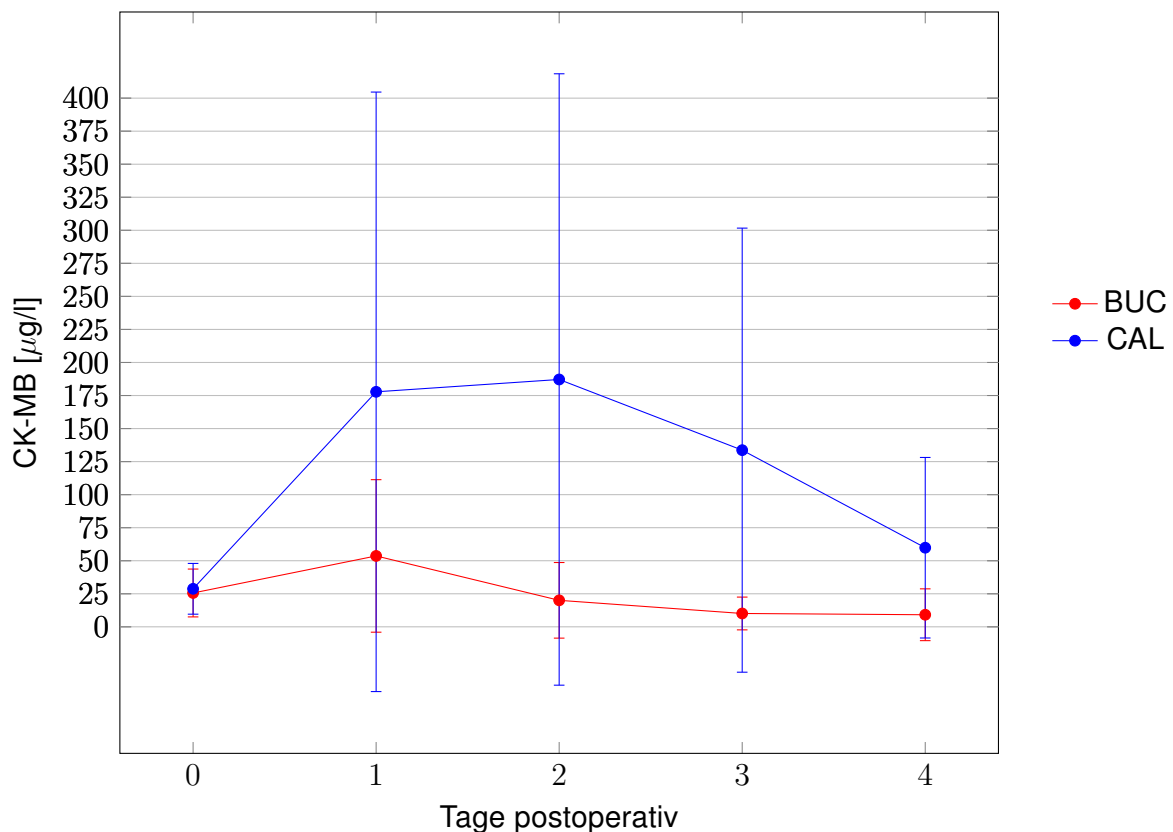
Die Analyse als geschätzte Randmittel zeigt für die CK einen signifikant unterschiedlichen Verlauf ( $p = 0,013$ ).



**Abb. 39:** Postoperativer Verlauf der CK [U/l] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

Die Untersuchung der Einzelwerte der herzspezifischen CK-MB in  $\mu\text{g/l}$  zeigt lediglich am 1. postoperativen Tag einen signifikanten Unterschied. Der Ausgangswert stellt für beide Kollektive das Maximum dar (BUC  $56 \pm 117,5 \mu\text{g/l}$ , CAL  $13 \pm 4,0 \mu\text{g/l}$ ). Während bei BUC am 1. postoperativen Tag der Wert auf  $40 \pm 63,1 \mu\text{g/l}$  sinkt, liegt bei CAL bereits ein durchschnittlicher Wert von  $8 \pm 3,1 \mu\text{g/l}$  vor ( $p = 0,013$ ). Am 2. Tag postoperativ beträgt die CK-MB des BUC-Kollektivs  $6 \pm 7,1 \mu\text{g/l}$  und des CAL-Kollektivs  $4 \pm 2,4 \mu\text{g/l}$ . Am 3. Tag sinkt der Wert bei BUC weiter auf  $5 \pm 11,1 \mu\text{g/l}$ , während bei CAL der Normwert ( $1 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$ ) erreicht wird. Am letzten postoperativen Tag ist bei beiden Kollektiven ein erneuter Anstieg im Vergleich zum Vortag zu beobachten (BUC  $10 \pm 21,0 \mu\text{g/l}$ , CAL  $2 \pm 2,3 \mu\text{g/l}$ ).

Eine statistische Analyse der CK-MB als geschätzte Randmittel zeigt keinen signifikanten Verlaufsunterschied zwischen beiden Kollektiven.

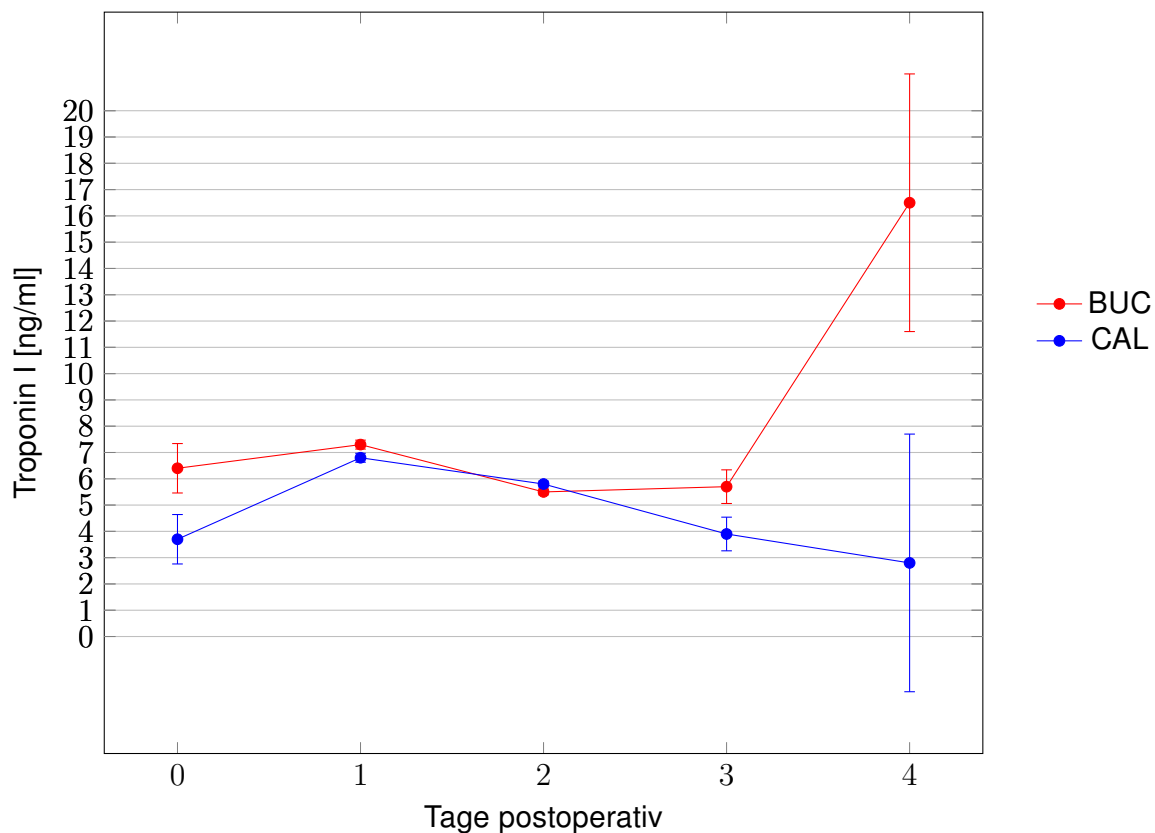


**Abb. 40:** Postoperativer Verlauf der CK-MB [ $\mu\text{g/l}$ ] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

Das Troponin I ist lediglich am 2. Tag postoperativ signifikant unterschiedlich. Am OP-Tag be-

trägt der Troponin-Wert bei BUC durchschnittlich  $37 \pm 125,5$  ng/l und bei CAL  $4 \pm 2,4$  ng/l. Am 1. postoperativen liegt BUC bei  $36 \pm 111,5$  ng/l und CAL bei  $3 \pm 2,4$  ng/l. Während bei BUC am 2. Tag der Wert  $7 \pm 4,4$  ng/l beträgt, sinken bei CAL bereits die Werte auf  $1 \pm 2,2$  ng/l ( $p = 0,005$ ). Am 3. postoperativen Tag liegt die CK-MB bei BUC im Mittel bei  $4 \pm 3,0$  ng/l. Am 4. postoperativen Tag kommt es bei BUC mit  $6 \pm 6,4$  ng/l zu einem erneuten Anstieg, während bei CAL der Wert mit  $1 \pm 1,2$  ng/l konstant bleibt.

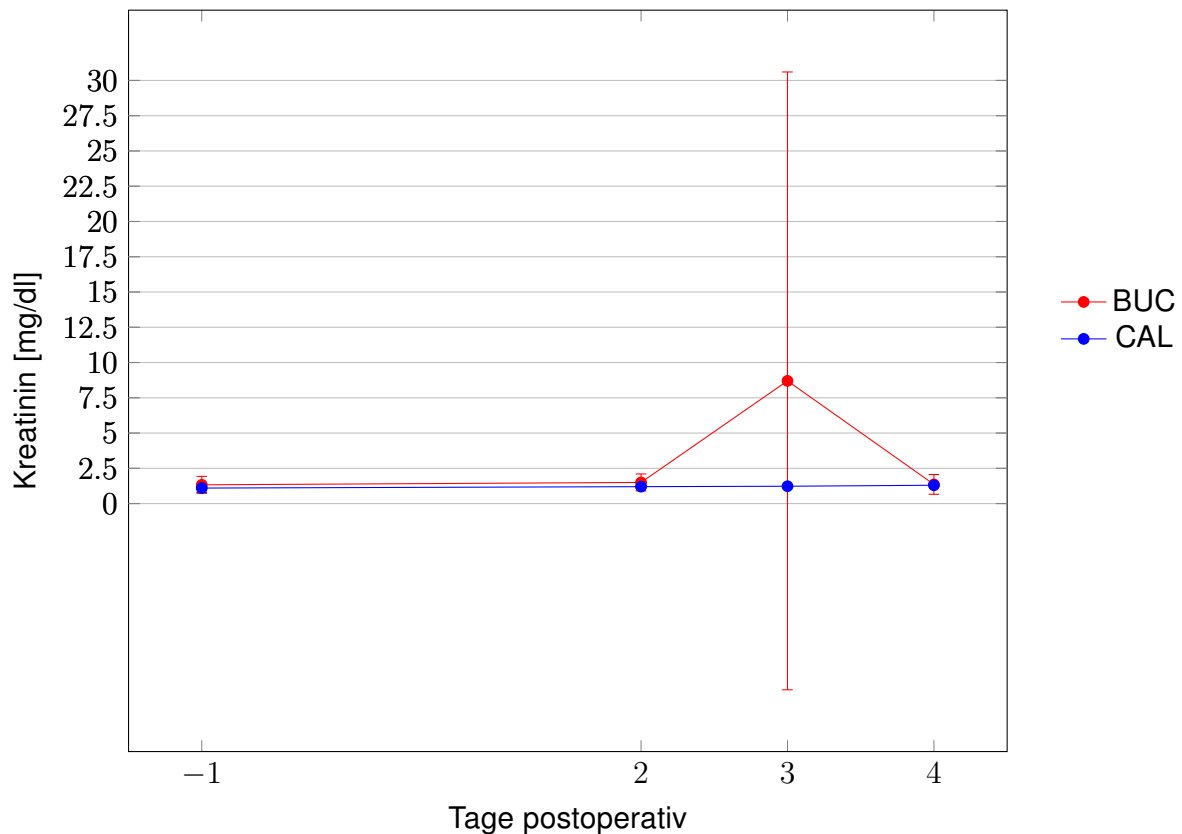
Die Analyse des Troponin-I-Verlaufs als geschätzte Randmittel ist nicht signifikant.



**Abb. 41:** Postoperativer Verlauf des Troponin I [ng/l] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

Das Kreatinin zeigt für CAL zu allen Messzeitpunkten nahezu konstante Werte. Eine Signifikanz lässt sich nicht berechnen. Am 2. postoperativen Tag liegt bei BUC der Kreatinin-Wert bei durchschnittlich  $1,3 \pm 0,6$  mg/dl und bei CAL bei  $1,0 \pm 0,2$  mg/dl. Während am 3. postoperativen Tag das Kreatinin bei BUC um fast das 5-fache ansteigt ( $6,4 \pm 18,2$  mg/dl), bleibt es bei CAL, wie eingangs bereits erwähnt, weiterhin konstant ( $1,2 \pm 0,1$  mg/dl). Am 4. postoperativen Tag nähert sich BUC wieder seinem Ausgangsniveau mit durchschnittlich  $1,4 \pm 0,7$  mg/dl.

Die statistische Gegenüberstellung der Kreatinin-Werte ausgehend vom präoperativen Wert bis zum 4. postoperativen Tag als geschätzte Randmittel zeigt keinen signifikanten Unterschied im Verlauf.

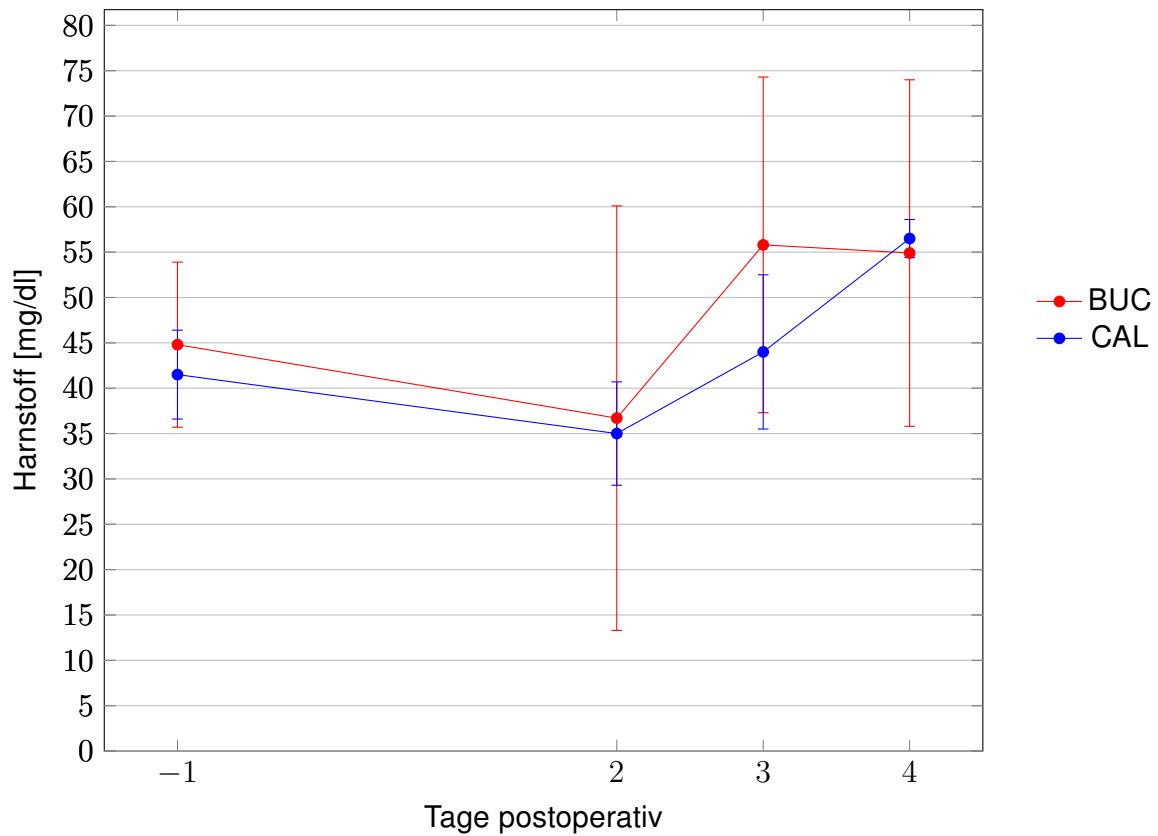


**Abb. 42:** Postoperativer Verlauf des Kreatinins [mg/dl] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

Die Analyse des Serum-Harnstoffs in der Hochrisiko-Gruppe ist zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Am 2. postoperativen Tag beträgt der Wert bei BUC durchschnittlich  $39,3 \pm 23,2$  mg/dl und bei CAL  $32,8 \pm 4,6$  mg/dl. In beiden Kollektiven steigen die Werte am 2. postoperativen Tag auf  $58,0 \pm 23,0$  bei BUC und  $44,0 \pm 8,5$  mg/dl bei CAL an. Während CAL am 4. Tag auf  $54,9 \pm 19,0$  mg/dl ansteigt, sinkt bei BUC der Wert auf  $50,8 \pm 25,4$  mg/dl.

Die Untersuchung der Harnstoff-Verlaufparameter als geschätzte Randmittel ist nicht signifikant.





**Abb. 43:** Postoperativer Verlauf des Serum-Harnstoff [mg/dl] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel  $\pm$  SD

### Postoperative Komplikationen

Die Untersuchung der postoperativ eingetretenen Komplikationen der Hochrisikogruppe erfolgt detaillierter als die Analyse des Gesamtkollektivs. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den Ursachen, Schädigungsausprägungen oder zeitlichen Abläufen (s. Tab. 21).

**Tab. 21:** Hochrisikogruppe: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert  $\pm$  SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs

n=30	Buckberg (n=18)	Calafiore (n=12)	p
<b>Rethorakotomie</b>	3	2	n.s.
Blutung/Hämatom	2	1	n.s.
<i>Low Cardiac Output</i>	1	0	n.s.
Instabiles Sternum	0	1	n.s.
<b>Asystolie</b>	1	0	n.s.
<b>Reanimation</b>	0	1	n.s.
<b><i>Low Cardiac Output</i></b>	4	1	n.s.
<b>Intraaortale Ballonpumpe</b>	4	1	n.s.
<b><i>Left Ventricle Assistent Device</i></b>	1	0	n.s.
<b>Bleibende Herzrhythmusstörung</b>	1	0	n.s.
<b>Kardioversion</b>	0	3	n.s.
<b>Neuimplantation SM/Defi</b>	0	3	n.s.
<b>Respiratorische Insuffizienz</b>	4	0	n.s.
<b>Pneumonie</b>	1 )	0	n.s.
<b>Apoplex</b>	0	1	n.s.
Geringfügiges Defizit	–	1	
<b>Psychotisches Durchgangssyndrom</b>	6	2	n.s.
Flüchtig	4	1	
Therapie relevant	2	1	
<b>Chronische Nierenersatztherapie</b>	0	1	n.s.
<b>Sepsis</b>	1	0	n.s.
<b>Liegezeit ICU [d]</b>	2,6 $\pm$ 2,8	9,6 $\pm$ 17,9	n.s.
<b>Letalität</b>	2	0	n.s.

Die Gesamtrate der durchgeführten Rethorakotomien liegt bei insgesamt 16,7 % und lässt sich durch folgende Ursachen begründen: Die häufigsten Ursachen einer Rethorakotomie sind die Entstehung einer Blutung oder eines hämodynamisch wirksamen Hämatoms mit 11,1 % für BUC und 8,3 % für CAL. Jeweils einmal erfolgte die Rethorakotomie wegen eines LCO bei BUC oder eines instabilen Sternums bei CAL.

Die Untersuchung der kardialen Komplikationen zeigt, dass es lediglich in einem Fall zu einer lebensbedrohlichen Asystolie mit Reanimation bei BUC gekommen ist. Ein LCO tritt innerhalb

der Hochrisikogruppe bei BUC in vier Fällen und bei CAL einmalig auf. Eine hämodynamisch wirksame LV-Funktionsstörung führt bei vier Patienten des BUC-Kollektivs und bei einem des CAL-Kollektivs zu der Implantation einer IABP. Einem Patienten der BUC-Gruppe wird zusätzlich ein LVAD eingesetzt. Eine Kardioversion ist insgesamt nur in der CAL-Gruppe notwendig (BUC 0, CAL 3). Die Neuimplantation eines SM/Defi erfolgt einmal bei CAL (BUC 0, CAL 1).

Kardiopulmonale Komplikationen treten bei BUC häufiger auf, dennoch sind keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Die rein respiratorische Insuffizienz (BUC 4, CAL 0) als auch eine Pneumonie (BUC 1, CAL 0) treten nur im BUC-Kollektiv auf.

Neurologische Komplikationen ereignen sich in 30 % der Hochrisiko-Fälle. Dabei ist ein Apoplex nur einmal im CAL-Kollektiv zu beobachten (BUC 0, CAL 1). Dieser tritt erst 72 Stunden postoperativ auf und hat ein geringfügiges neurologisches Defizit zu Folge. Das postoperative psychotische Durchgangssyndrom ist insgesamt bei acht Patienten dokumentiert und stellt wie im Gesamtkollektiv auch in der Hochrisikogruppe die häufigste Komplikation dar. Es wird bei BUC bei sechs und bei CAL bei zwei Patienten evident. Ein flüchtiges Durchgangssyndrom (BUC 4, CAL 1) tritt insgesamt häufiger auf als ein therapierelevantes Durchgangssyndrom mit zwei Fällen im BUC- und einem Fall im CAL-Kollektiv.

Renale Komplikationen werden als eine generelle Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie definiert. Sie ist bei BUC bei keinem Patienten zu beobachten, während sie bei CAL bei einem Patienten notwendig wird (BUC 0, CAL 1). Eine Einteilung der Nierenersatztherapien in die Kategorien akut und chronisch zeigt, dass dieser CAL-Patient einer chronischen Nierenersatztherapie zugeführt wird. Eine Sepsis wird nur einmal im BUC-Kollektiv beobachtet (BUC 1, CAL 0).

Die durchschnittliche postoperative Verweildauer der Hochrisikopatienten auf der ICU zeigt, dass die Patienten des BUC-Kollektivs mit  $2,6 \pm 2,8$  Tagen im Mittel kürzer auf der ICU verweilen, als die Patienten des CAL-Kollektivs mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von  $9,6 \pm 17,9$  Tagen.

## 5. Diskussion

Die Anzahl der Patienten, die sich einer koronaren Revaskularisations-OP unterziehen müssen, steigt stetig an (Head et al., 2013). Schon seit Beginn der offenen Herzchirurgie vor vielen Jahrzehnten ist die Frage nach dem optimalen Myokardprotektionsverfahren bis heute noch immer nicht geklärt. In den 1970er Jahren wurde die bluthaltige myokardprotektive Lösung nach Buckberg entwickelt und verbreitete sich seitdem weltweit bis heute (Buckberg, 1979; Cordell, 1995). Fortan musste in der wissenschaftlich-klinischen Aufarbeitung zwischen bluthaltigen und kristallinen Lösungen unterschieden werden. Neben der Buckberg-Methode wurde Mitte der 1990er die Blutkardioplegie nach Calafiore (Calafiore et al., 1995) immer populärer, zumal dieses Verfahren auch kostengünstiger ist (Just et al., 2002). Bis heute sind keine großen Studien zum direkten Vergleich der beiden Verfahren - der intermittierenden Blutkardioplegie nach Buckberg und der IWABK nach Calafiore - veröffentlicht worden. Unsere retrospektive Studie mit insgesamt 600 CABG-Patienten ist die größte diesbezügliche Untersuchung.

### 5.1 Präoperative Daten

Die Untersuchung der demographischen Daten zeigt, dass das Gesamtkollektiv in den Faktoren Geschlechtsverteilung und EURO-Score keine Unterschiede aufweist. Das durchschnittliche **Patientenalter** bei der Kardioplegie nach CAL ist höher als das der Kardioplegie nach BUC. Der Altersunterschied ist mit  $p = 0,05$  gerade noch statistisch signifikant. Hier sollte der Fehler der 1. Art bedacht werden, bei dem fälschlicherweise  $H_0$  abgelehnt und  $H_1$  als richtig angenommen wird (Weiß, 2008). So ist es auch in der gegenüberstellenden Untersuchung des durchschnittlichen Patientenalters denkbar, dass es sich hierbei trotz der errechneten Signifikanz um eine nicht signifikante Variable handelt.

Generell demonstrierten Flather et al. (2012) in einer Studie zur altersabhängigen Letalität von ACVB- und PTCA-Patienten, dass das Risiko für Patienten über 59 Jahre bis zu fünf Jahre nach CABG-OP zu versterben oder einen Myokardinfarkt zu erleiden deutlich niedriger sei. Laut einer Studie zur altersabhängigen postoperativen Letalität sinkt die 30-Tage-Letalität im Bezug auf das Langzeitüberleben, ausgenommen sei allerdings das Patientenkollektiv älter 80 Jahre (Thorsteinsson et al., 2015).

Der durchschnittliche **BMI** liegt in beiden Kollektiven im Bereich der Präadipositas (Herold, 2012). Die CAL-Gruppe ist bei der Untersuchung geringfügig schwerer. Parallel zu dieser Entwicklung von den mit BUC und CAL operierten Patienten belegte eine amerikanische Studie aus dem Jahre 2014, dass die Prävalenz der Fettleibigkeit in den USA im untersuchten Zeitraum von 1999/2000 zu 2011/2012 in der Verteilung der Präadipositas mit einem BMI  $\geq 25$  um durchschnittlich 7,2 % angestiegen sei (An, 2014). Von einer vergleichbaren Entwicklung ist auch für Deutschland auszugehen.

Im Hinblick auf die **Operationsdringlichkeit** wird BUC häufiger für dringliche als für elektive Eingriffe eingesetzt. 1994 publizierten Hanafy et al., dass Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion, wie sie bei Patienten bei einem dringlichen Eingriff häufig vorliegt, beim Einsatz der warmen Induktion besonders profitieren würden. Wohingegen die IWABK nach Calafiore primär bei elektiven ACVB eingesetzt werde (Calafiore et al., 1995). Außerdem hatten Patienten mit einem nicht-elektiven ACVB-Eingriff ein erhöhtes Risiko, in den folgenden zehn Jahren zu versterben (Gao et al., 2006).

Bezüglich der Prävalenz von Begleiterkrankungen sind beide Kollektive vergleichbar oft an Diabetes mellitus, Aortenaneurysma, AVK, Niereninsuffizienz, neurologischen Erkrankungen und pulmonalem Hypertonus erkrankt. Große Unterschiede zeigen sich allerdings in der Verteilung von arteriellem Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen. Das CAL-Kollektiv hat einen deutlich größeren Anteil an Hypertonikern als BUC.

Voors et al. (1997) untersuchten Patienten mit unterschiedlichen **Fettstoffwechselstörungen** und ihre jeweiligen Auswirkungen nach ACVB auf Myokardinfarkte und kardiale Letalität. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine präoperative Hypertriglyzeridämie ein 2,1-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Myokardinfarktes darstelle. Lau (2005) publizierte, dass präoperative Hypertriglyzeridämie unabhängig von anderen Faktoren zu einem frühen Verschluss der Grafts innerhalb eines Jahres nach Eingriff führe und vor allem bei Diabetikern (Sprecher et al., 2000b) mit einer gesteigerten Sterblichkeit vergesellschaftet sei. Eine Untersuchung zur generellen Sterblichkeit nach ACVB bei vorliegender Hypertriglyzeridämie konnte eine Steigerung der Mortalität um 20 % feststellen. Selbst in einer Subkohorten-Untersuchung über den Einfluss des HDL wurde noch ein Effekt der Triglyzeride beobachtet (Sprecher et al., 2000a).

Das BUC-Kollektiv hat vor dem Eingriff einen größeren Anteil an Patienten mit Lungenfunktio-

onsstörungen als CAL. Nach den Studien von Angouras et al. (2010) sei die COPD dabei aber kein eigenständiger Einflussfaktor auf sowohl eine erhöhte Frühletalität noch -morbidity, habe aber dennoch einen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Sie fanden heraus, dass COPD-Patienten im Durchschnitt älter und vor allem multimorbider seien und, dass sie einen leichtgradig längeren Krankenhausaufenthalt nach koronarer Bypass-OP durchmachten.

Während Angouras et al. (2010) die COPD als abhängigen Faktor bezeichneten, postulierten Nishiyama et al. (2010), dass die COPD ein unabhängiger Risikofaktor für die generelle Letalität und den kardiovaskulären bzw. kardialen Tod sei. Einer Studie aus dem Jahre 2006 zufolge steigere die präoperative COPD das Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre zu versterben um etwa 50-60 % (Gao et al., 2006).

O'Boyle et al. (2013) untersuchten den Einfluss von **Lungenfunktionsstörungen** auf das Langzeitüberleben nach ACVB. Sie kamen zu dem Schluss, dass obstruktive, restriktive und kombinierte Störungen sowie die milde und schwere COPD einen signifikanten Faktor auf das Langzeitüberleben nach einem Eingriff darstellen würden. Zudem fanden sie heraus, dass restriktive Funktionsstörungen eine größere prognostische Signifikanz besäßen als obstruktive.

In der Analyse der kardiospezifischen Variablen sind der Schweregrad der KHK nach NYHA-Klassifikation, das Vorhandensein von Vorhofflimmern oder einer SM/ Defi-Implantation und eine Voroperation am Herzen für beide Kollektive ähnlich ausgeprägt. Dennoch zeigen sich signifikante Unterschiede in der interventionellen Vorbehandlung, der Verteilung der Stadien nach NYHA und dem Vorhandensein eines präoperativen Herzinfarkts.

Die Studie von Gao et al. (2006) zu präoperativen Risikofaktoren identifizierte die präoperative **Intervention** mittels einer PTCA 72 Stunden präoperativ als Letalitätsrisikofaktor. Aus der Arbeit von Ghodbane et al. (2013) folgt, dass das Kollektiv, das präoperativ eine koronare Intervention erhalten hatte, in der Regel eine höhergradigere KHK aufweise und zusätzlich ein ungünstigeres perioperatives Outcome habe.

Im Gegensatz dazu stellten Hassan et al. (2005) fest, dass zwar eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit einer Krankenhausletalität bestünde, aber, dass das Patientenkollektiv mit einer Kombination aus koronarer Intervention und OP dennoch weniger Komorbiditäten und eine leichtere Form der KHK aufwies.

Eine aus Japan stammende Studie mit einem untersuchten Kollektiv von über 13.000 Patienten konnte wiederum belegen, dass weder eine gesteigerte Krankenhausletalität noch ein

schlechteres Outcome nach vorangegangener koronarer Intervention wahrscheinlicher wären (Yap et al., 2009).

Cornwell et al. (2015) untersuchten die Veränderungen des präoperativen Risikoprofils von Koronarpatienten im Zeitraum zwischen 1997 und 2011 und bemerkten, wie oben bereits erwähnt, zusätzlich zum Anstieg des durchschnittlichen Alters und des BMI einen progressiven Anstieg der Prävalenz der **NYHA-Stadien** III und IV. So ließe sich die höhere Prävalenz der Stadien III und IV im CAL-Kollektiv (76,6 %) auch durch den 8 Jahre späteren Erfassungszeitpunkt im Vergleich zu BUC (56,7 %) erklären.

Im Rahmen des **EURO-Scores** gilt ein bis zu 90 Tage vor dem Eingriff stattgefundenener Myokardinfarkt als Risikofaktor für alle kardiochirurgischen Eingriffe. Ngaage et al. (2013) konnten dies bestätigen und fanden zusätzlich heraus, dass mit einem größeren Zeitintervall (>90 Tage) sowohl das frühe als auch das späte Letalitätsrisiko für CABG sank und Eingriffe innerhalb der ersten drei Monate nach dem Infarkt vermehrt mit kardialer Morbidität einhergingen.

Dennoch besagt eine retrospektive britische Studie aus demselben Jahr, dass der Zeitraum zwischen kardiovaskulärem Ereignis und CABG das perioperative Outcome nicht beeinflusse und somit auch nicht als Risikofaktor gelten solle (Bottle et al., 2013).

Schließlich ist auch den Arbeiten von Head et al. (2013) und Kuhn-Régnier (1999) zu entnehmen, dass sich das Eigenschaftsprofil des zu operierenden Koronarpatienten mit der Zeit in eine risikoreichere Richtung entwickelt habe. Bereits 1991 beschäftigte sich das Team um Jones et al. mit der „Evolution des CABG-Patienten“ im Zeitraum von 1981-1987. Innerhalb von sieben Jahren waren die Patienten jeweils signifikant älter ( $\geq 70$  J), häufiger an Diabetes mellitus erkrankt, hatten eine höhere Prävalenz für eine Dreigefäß-KHK und eine durchschnittlich schlechtere EF. Jones et al. (1991) bezeichnete diese Beobachtung als einen „progressiven Trend“ zur chirurgischen Versorgung von älteren und vor allem morbideren Patienten.

Unsere beiden Kollektive starten präoperativ mit einigen wenigen signifikanten Unterschieden, die sich aber durch die genauere Interpretation des Signifikanzniveaus, gesellschaftliche Überlegungen und die zeitliche Differenz der Datenerfassung relativieren lassen. So ist z. B. die höhere Prävalenz von einigen Begleiterkrankungen bei CAL oder der größere Anteil an dringlichen Eingriffen bei BUC durch spezielle Anpassungen logisch zu begründen. Trotz der leicht höhergradigeren Morbidität liegen unter Berücksichtigung der gesellschaftlich-zeitlichen

Entwicklungen bei CAL unserer retrospektiven Analyse vergleichbare Patientenkollektive zugrunde.

## 5.2 Intraoperative Daten

Die Analyse der intraoperativen Daten zeigt bei zwei bluthaltigen Myokardprotektionsverfahren überraschend große Signifikanzen. Es handelt sich bei beiden Verfahren zwar um intermittierend zu applizierende Blutkardioplegien, aber dennoch gestaltet sich die Applikation, wie bereits im Kapitel der Methoden erläutert, durchaus unterschiedlich.

Bei der Untersuchung der initialen Kardioplegieperfusion fällt ein durchschnittlich fast 80 % größeres Volumen im BUC-Kollektiv auf (BUC  $955 \pm 206$ , CAL  $536 \pm 101$  ml). Die initiale Perfusionszeit dauert bei BUC etwa ein Drittel länger als bei CAL. Die in der Literatur aufgeführten Meinungen über das Myokardprotektionspotenzial in Abhängigkeit des **Perfusionsvolumens** sind durchaus gegensätzlich. 1983 untersuchten DeWitt et al. den Einfluss des gesamten Perfusionsvolumens auf das Vorhandensein von myokardialen Nukleotiden und deren Abbauprodukten und entdeckten, dass proportional zur Anzahl und damit auch zur Dauer der kardioplegischen Reperfusionen eine größere Schädigung entstünde. Es käme hierbei durch das vermehrte Auswaschen der Nukleotidabbauprodukte zu einer Behinderung ihrer Wiederaufnahme zur Nukleotidresynthese und folglich einem ungünstigen Einfluss auf die postischämische funktionelle Erholung des Myokards nach Kardioplegie (DeWitt et al., 1983).

Um diese Erkenntnisse in einen besseren Kontext zu bringen, benötigt man ein Verständnis über den Einfluss der Ischämie auf ATP, Lactat und myokardialen pH. Hierzu beobachteten Preusse et al. (1982) die fortschreitende myokardiale Azidose während der globalen Ischämie. Mit längerem Fortbestehen der Ischämiedauer steige das Energiedefizit des kardioplegisch stillgelegten Myokards an. Bis die hierbei voranschreitende Ansammlung von H-Ionen letztendlich zu einer Selbstinhibition der anaeroben Glykolyse führe (Kübler, 1970), steigen das Lactat und die H<sup>+</sup>-Ionen an, so dass sich eine Azidose und ein Energiedefizit entwickeln (Preusse et al., 1982). Dieser Zusammenhang von Energiedefizit und myokardialen pH erweise sich laut Preusse et al. als Indikator des myokardialen ischämischen Stresses. Zusätzlich postulierten Preusse et al. (1982) eine deutlich bessere Korrelation zwischen H<sup>+</sup>-Ansammlung und myokardialer Lactat-Produktion als mit dem myokardialen ATP-Verbrauch. Gleichzeitig wurde hervorgehoben, dass der interstitielle pH-Verlauf während der Ischämie vom Myokardprotektionsverfahren abhängig sei.



Zum Thema kontrollierte **Reperfusion** behaupteten Rosenkranz et al. (1986), dass die postischämischen, zellulären ATP-Werte keinen Schluss auf die funktionelle Erholung des Herzens erlaubten und auch keine Korrelation zur mechanischen Funktion bestünde.

Den Einfluss von unterschiedlichen Perfusionsprotokollen untersuchten Saydjari et al. 1987 in einem Versuchsaufbau mit drei unterschiedlichen Perfusionsintervallen und -volumina. Einerseits bestätigten sie die initialen Beobachtungen von DeWitt et al. (1983) bezüglich der volumenabhängigen Auswaschung von Nukleotidabbauprodukten, aber konnten weiterhin beweisen, dass der absolut ausgewaschene Anteil an Nukleotiden in allen Gruppierungen - unabhängig des perfundierten Volumens - gleich blieb. Damit wurden die volumenabhängigen Beobachtungen von DeWitt et al. (1983) widerlegt, und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Steigerung des Perfusionsvolumens, innerhalb einer praktikablen Relevanz, keinen zellulären ATP-Verlust bedinge (Saydjari et al., 1987).

Im selben Jahr konstatierten Preusse et al. (1987), dass vor allem Patienten, die von einer ausgeprägten KHK betroffenen seien, mit einer hochvolumigen Kardioplegie perfundiert werden sollten. Sie empfahlen hierbei zur Optimierung der Protektion die Verwendung einer initialen Perfusion von 3000-4000 ml. Dadurch käme es zu einer besseren Äquilibration des gesamten Extrazellularraumes (EZR), die zu einem optimierten präischämischen myokardialen Energiestatus führe (Preusse et al., 1987; Preusse, 1993a).

Des Weiteren legten sie dar, dass zusätzlich zum Perfusionsvolumen vor allem die **initiale Perfusionszeit** einen entscheidenden Einfluss auf die Äquilibration habe (Preusse et al., 1981, 1987; Preusse, 1993a). Dies basiere auf der Zeitkurve des myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauchs, der durch die aerobe Perfusion deutlich gesenkt werden könne (Preusse et al., 1981).

So kommt auch die Forschung um Bretschneider (1980) zu dem Schluss, dass eine ausreichend lange Perfusionszeit vor allem bei vorgeschädigten Herzen Verwendung finden sollte. Durch eine 6- bis 7-minütige Perfusionszeit könne vor allem der präischämische myokardiale O<sub>2</sub>-Verbrauch vermindert werden (Preusse et al., 1987).

Preusse (1993a) nannte als weiteren Vorteil einer hochvolumigen Kardioplegie die Ergebnisse der Studie von Matsuda et al. (1986). Auf der Suche nach einer optimalen Dosierung von kalter, kristalloider Kardioplegie in Abhängigkeit der linksventrikulären Masse fand diese Forschergruppe heraus, dass die Höhe des Volumens sich bei hochvolumiger Kardioplegie-perfusion antiproportional zum CK-MB-Enzymverlust verhalte.

Weiterhin veröffentlichten Landymore et al. (1991) eine Studie zur klein-amplitudigen elek-

trischen Aktivität während des Herzstillstandes bei Hunden. Die multidosierte, hochvolumige kristalloide Kardioplegieperfusion verhindere nicht, verringere aber diese Aktivitäten. Trotz der nachgewiesenen Verringerung des myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauchs seien dennoch signifikant mehr ultrastrukturelle Schäden entstanden. Als hochvolumige Kardioplegie nutzten sie eine durchschnittliche Menge von  $1.710 \pm 81$  ml. Im direkten Vergleich mit den Durchschnittswerten von BUC in der hier durchgeführten Studie ist die Perfusionsmenge geringfügig kleiner. Landymore et al. (1991) führten die Schäden zum einen auf das vermehrte Auftreten von Zellödemen und zum anderen auf die mögliche Wirkung der weiterhin bestehenden kleinamplitudigen elektrischen Aktivität zurück, die sich ungünstig auf die metabolische und die funktionelle Erholung des Myokards auswirke. Eine klinische Schlussfolgerung sollte mit Bedacht durchgeführt werden, da sich zum einen die Art der Protektionsverfahren (Blut versus Kristalloid) als auch die untersuchte Spezies (Mensch versus Hund) unterscheiden und die Ergebnisse somit nur richtungsgebender Überlegungen dienen soll. Bereits 1979 machte Buckberg darauf aufmerksam, dass es einen Konflikt zwischen den Ergebnissen experimenteller und klinischer Forschung gäbe, der durch das Verständnis der Unterschiede zwischen klinischen Bedingungen und experimentellen Modellen gelöst werden könne.

Ultrastrukturelle Veränderungen des Myokards waren Thema der Arbeit von Schnabel et al. (1987). Hier konnte festgestellt werden, dass im Vergleich dreier verschiedener Myokardprotektionsverfahren zwar die ultrastrukturellen Änderungen denen der reinen Ischämie ähnlich waren, aber die Zerfallsgeschwindigkeit der energiereichen Phosphate stark variierte. Beachtenswert war auch die Entdeckung der Reversibilität höhergradiger ultrastruktureller Schäden in Abhängigkeit des genutzten Protektionsverfahrens, während die Entstehung von Ödemen eine Erholungsverzögerung oder gar Eskalierung der Schäden verursachte.

Die wissenschaftlichen und klinischen Meinungen hinsichtlich der Durchführung der Perfusion sind gegensätzlich und beziehen sich zu einem Großteil auf kristalloide Protektionsverfahren. Dennoch überwiegt die Argumentation für die hochvolumige Perfusion. Es kann aus dem größeren Gesamt- und Initialperfusionsvolumen und der konsekutiv länger andauernden Perfusionsdauer für BUC zunächst von einer eventuell womöglich besseren Annäherung an die optimale Äquilibration bzw. den optimalen präischämischen Energiestatus ausgegangen werden (Preusse et al., 1987). Bezüglich der Reversibilität ultrastruktureller Schäden bedingt die hochvolumige Perfusion keinen größeren negativen Einfluss (Schnabel et al., 1987).

Die **Aortenabklemmzeit** ist im BUC-Kollektiv durchschnittlich nur vier Minuten länger als bei CAL. Im Englischen auch „cross-clamp time“ genannt, markiert sie den Beginn der Unterbrechung der O<sub>2</sub>- und Substratzufuhr zum Herzen, die zu Veränderungen des Myokardstoffwechsels führt (Gebhard, 1990). Sie entspricht nicht exakt der Ischämiezeit, da das Herz bis zum Verbrauch der aeroben Reserven („latency period“) ungestört arbeiten kann und somit die Zeit der Ischämie erst nach Ablauf dieser Latenzzeit beginnt (Bretschneider et al., 1984). Ohne hypotherme Rahmenbedingungen sind diese Reserven innerhalb von etwa 20 Sekunden verbraucht. Laut Bretschneider (1980) und Gebhard (1990) ist die Ischämiezeit nicht proportional zum ischämischen Schaden, da dessen Funktion zwar als Schaden in Abhängigkeit der Zeit dargestellt, aber anhand der postischämischen Erholung gemessen wird, vor allem aber von den präischämischen Schädigungen des Herzens abhängig ist.

Sowohl den Arbeiten von Buckberg et al. (1995) und Kato und Buckberg (1993a) als auch von Loop et al. (1992) ist zu entnehmen, dass der Aortenabklemmzeit ein geringerer Einfluss auf die kardiale Schädigung zugesprochen werde, als der Wahl des Myokardprotektionsverfahrens. So könne z. B. laut Buckberg (1995) und Follette et al. (1978) bei „normalen Herzen“ mittels kalter, intermittierender Blutkardioplegie eine reversible Aortenabklemmzeit von bis zu vier Stunden aufrechterhalten werden.

Mauney und Kron (1995) zufolge liege aber genau hier der Vorteil der warmen Blutkardioplegie, da ohne hypotherme Ischämie und Reperfusionsschaden die strenge Einhaltung einer kurzen Aortenabklemmzeit relativiert werden könne. Graffigna et al. (2002) und Nollo et al. (2011) fanden heraus, dass im Rahmen der IWABK die myokardiale Ischämie sich durch eine standardisierte Reperfusion nicht komplett unterdrücken ließ, da nach jeder Perfusion eine konstante Senkung des myokardialen pH auftrat.

Nach einem direkten Vergleich zwischen IWABK und intermittierend kalter Blutkardioplegie konnten Borowski et al. (2015) in einer aktuellen Studie zur Bestimmung des Grades der myokardialen Azidose bei elektiver CABG bestätigen, dass das kalte Myokardprotektionsverfahren einen inhibierenden Effekt auf eine progrediente myokardiale Azidose innerhalb der Aortenabklemmzeit habe. Diese Erkenntnis basiere auf der Beobachtung von signifikant niedrigeren Lactat- und folglich signifikant höheren myokardialen pH-Werten nach der 3. Re-Perfusion im kalten Blutkardioplegie-Kollektiv.

Just et al. (2002) konnten ebenfalls eine kürzere Aortenabklemmzeit für CAL aufzeigen.

Zu der Diskussion der Aortenabklemmzeit lässt sich zusammenfassend festhalten, dass CAL zwar insgesamt eine kürzere Abklemmzeit aufweist, diese jedoch durch ihren geringen Einfluss auf den ischämischen Schaden relativiert werden kann. Generell kann durch die intermittierende Applikation der Kardioplegien eine strenge Betrachtung der Abklemmzeit vernachlässigt werden (Buckberg et al., 1995; Kato und Buckberg, 1993a; Loop et al., 1992).

Neben der Ischämiezeit bzw. der Aortenabklemmzeit muss das jeweilige **Perfusionsprotokoll** berücksichtigt werden, da die Dauer der (Re-) Perfusion eine Unterbrechung der Ischämiezeit darstellt. Die initiale Perfusionsdauer ist für BUC etwa ein Drittel signifikant länger als für CAL, wodurch die ischämische Phase für CAL frühzeitiger beginnt. Auch die Anzahl der kardioplegischen Re-Perfusionen ist - bedingt durch die unterschiedlichen Applikationsstandards beider Myokardprotektionsverfahren - für BUC etwa 25 % größer. Durch die höhere Anzahl an Re-Perfusionen wird die Ischämiezeit im BUC-Kollektiv häufiger unterbrochen. Eine Betrachtung der Ischämiezeiten zwischen den kardioplegischen Re-Perfusionen zeigt allerdings, dass diese bei BUC durchschnittlich um 50 % länger andauern, wobei die erste Ischämiedauer zwischen 1. und 2. Re-Perfusion zwischen beiden Kollektiven keinen signifikanten Unterschied zeigt.

Laut Gebhard (1990) bedeutete die wiederholte Kardioplegieperfusion dennoch immer eine Steigerung des Myokardprotektionspotenzials, selbst wenn zum Zeitpunkt der Re-Perfusion die tolerable Grenze der Ischämiebelastung noch nicht erreicht würde. Zum einen käme es zu einer Verkürzung der Ischämiezeit und durch das Wiederauffüllen energiereicher Phosphate und den Abtransport der im ischämischen Zeitraum angefallenen Abbauprodukte zu einer Verminderung des Einflusses der Ischämie, gleichzeitig würde - für eine kurze Dauer - ein erneuter aerober Stoffwechsel (Beyersdorf et al., 1990; Buckberg, 1995; Gebhard, 1990), die Aufrechterhaltung des elektromechanischen Stillstands ermöglicht und der Entstehung von Zellödemen entgegengewirkt (Buckberg, 1995; Mauney und Kron, 1995). Wobei Gebhard (1990) betonte, dass die Ischämietoleranz eines Organs durch die Region limitiert werde, die dem größten ischämischen Stress ausgesetzt wird.

Tian et al. (1997) konnten in einem experimentellen Tierversuch zur Nutzung der IWABK eine sichere Ischämiezeit im Sinne einer Unterbrechungszeit von etwa 10 Minuten erarbeiten und zusätzlich die Beobachtung machen, dass mehrere Unterbrechungen keinen kumulativen Schaden zufolge haben.

Ferner könne dem Auftreten von elektrischer und mechanischer Ventrikelaktivität, die primär durch den unvorhersehbaren nicht-koronaren Blutfluss verursacht werde (Buckberg, 1995) entgegengewirkt werden, vor allem auch dann, wenn die vom jeweiligen Protektionsverfahren abhängige Ischämietoleranzzeit nicht überschritten worden ist (Preusse et al., 1981). So sahen Buckberg et al. (1995) den Vorteil der mehrfach applizierten Kardioplegie darin, den Reperfusionsschaden zu vermindern. Die intermittierende Applikation wirke sich nicht nur auf den Einfluss des nicht-koronaren Kollateralfusses, sondern auch auf die Aufrechterhaltung der Hypothermie aus (Bretschneider, 1980; Buckberg et al., 1995).

Der nicht-koronare Kollateralfuss ist in der Lage das Herz zu erwärmen, indem es die applizierte Kardioplegielösung auswäscht (Mauney und Kron, 1995) und durch systemisches Blut ersetzt (Buckberg et al., 1995). Diese Beeinflussung ist am höchsten während des Herzstillstandes, vor allem aber bei Patienten mit KHK und Myokardhypertrophie (Buckberg, 1979). Die Eintrittspforte bilden an dieser Stelle Kollateralen aus dem Mediastinum, die über die adventitiellen Kapillaren der Aortenwurzel zu einer Füllung des Koronarkreislaufs führt, obwohl die Aorta effektiv abgeklemmt ist. Das Verkennen dieser klinischen Beobachtung war laut Buckberg (1979) zu Beginn der Grund für viele gegensätzliche Interpretationen in der Literatur.

Obwohl die Ischämiezeit für CAL kürzer ist, ist die Ischämie dieses Kollektivs wegen der im Vergleich längeren und häufigeren Anzahl an Re-Perfusionen bei BUC größer. Dieser Umstand führt nämlich zu einer längeren aeroben Versorgung des Myokards (Beyersdorf et al., 1990; Buckberg, 1995; Gebhard, 1990). Für beide Kollektive gilt bezüglich der Re-Perfusion, dass die wiederholte Applikation eine ungünstige Beeinflussung durch den nicht-koronaren Kollateralfuss reduziert (Bretschneider, 1980; Buckberg et al., 1995). Zusätzlich sei die kalte Re-Perfusion besser in der Lage einer anfallenden Azidose entgegen zu wirken (Borowski et al., 2015; Graffigna et al., 2002; Nollo et al., 2011) und folglich den myokardialen Schaden zu verringern.

Es folgt die **postischämische Reperusionszeit**, deren Beginn das Entfernen der Aortenklamme markiert. Sie dauert für BUC ( $43,4 \pm 21,2$  min) deutlich länger als für CAL ( $32,2 \pm 12,8$  min) an. Bretschneider (1980) deutete eine postischämische Erholungszeit bis zur erfolgreichen Beendigung der EKZ von über 30 Minuten als einen „Beweis für eine inadäquate

Myokardprotektion“, da zu einem früheren Zeitpunkt das Herz noch nicht in der Lage ist, das Herzzeitvolumen (HZV) zu pumpen. Nayler und Elz (1986) beschrieben die postischämische Reperfusionzeit als die Phase, die einen kritischen Zeitpunkt in der Myokardprotektion markiert.

In der Reperfusion nach Anlegen der benötigten koronaren Bypässe ist das Myokard besonders sensibel. Es ist die Phase, in der ein Reperfusionsschaden entstehen kann (Hearse, 1977). Der Begriff bezeichnet den Untergang bzw. die Schädigung von Myokardzellen zum Zeitpunkt der Reperfusion (Nayler und Elz, 1986). Für Rosenkranz und Buckberg (1983) entsteht der Reperfusionsschaden als Folge einer inadäquaten präischämischen Myokardprotektion, da die pathophysiologischen Vorgänge vor der Aortenabklemmung, diejenigen seien, die die letzten Energiereserven des Herzens aufbrauchen würden. Hierzu zählen auch Phasen der Hypo- oder Hypertension vor Beginn der EKZ, die vor allem im kranken Patientenkollektiv zu beobachten wären (Buckberg, 1979). Laut Beyersdorf et al. (1990) sei binnen der ersten 15 Minuten der Phase der „Wiederversorgung“ der maximale Reperfusionsschaden nachweisbar. Nayler und Elz (1986) konstatierten, dass es sich bei der Entstehung eines Reperfusionsschadens um ein Paradoxon handle, da die einer Ischämie ausgesetzte Myokardzelle ohne Reperfusion sonst auch unumgänglich dem Zelltod verfallen würde. Die Entstehung selbst sei wiederum von Faktoren wie der Temperatur oder der Ischämiezeit (Nayler, 1983) abhängig. Der Schädigungsmechanismus ließe sich dadurch erklären, dass das Herz während des ischämischen Stresses einem  $O_2$ -Mangel und einer Akkumulation von Abbauprodukten ausgesetzt werde. Innerhalb von Sekunden müsse das zuvor aerobe Herz durch den anaeroben Stoffwechsel versorgt werden: innerhalb einiger Minuten sind die Reserven an Kreatinphosphat aufgebraucht und  $Na^+$ -Ionen und  $H_2O$  werden retiniert (Nayler, 1983). Nach etwa 30-40 Minuten führe dies zu einer Zellmembranschädigung. Nach 60-90 Minuten sei der Großteil des ischämischen Schadens bereits irreversibler Art (Bretschneider, 1964; Jennings et al., 1983). Die angegebenen Werte gelten nur für ein normothermes, ischämisches Herz. Werde nach der genannten Ischämiezeit die Reperfusion eingeleitet, führe dies bei vorgeschädigten Zellen zu einer Zerstörung mit konsekutiver Diffusion von „Makromolekülen, Wasser und Elektrolyten“ (Nayler und Elz, 1986). Der vermeintlich protektive Effekt der Wiederbereitstellung von  $O_2$  und die Zufuhr von  $Ca^{+}$ -Ionen beschleunige nunmehr den Zelltod.

Caputo et al. (1998a) verglichen die IWABK gegen eine IWABK mit Zusatz von  $Mg^{+}$ -Ionen in elektiven Eingriffen. Ihre Überlegung galt dem Entgegenwirken der Steigerung des intrazellulä-

ren Energieverbrauchs durch die Öffnung der L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle, die durch den Einsatz von  $\text{K}^+$  erleichtert würde. Sie beobachteten innerhalb der Reperfusionzeit zwar einen mäßigen Abfall von ATP und freien intrazellulären Aminosäuren entsprechend einer milden Ischämie, der allerdings in der  $\text{Mg}^{2+}$ -Gruppe signifikant niedriger war. So postulierten Caputo et al. (1998a), dass  $\text{Mg}^{2+}$  sowohl die  $\text{Ca}^{2+}$ -Belastung als auch den Energieverbrauch deutlich vermindern könne.

Andere Autoren, wie Follette et al. (1981), beeinflussten dieses Ungleichgewicht durch eine Anpassung der Zusammensetzung der Reperfusionlösung, um einen protektiveren Effekt zu erzielen. Jennings et al. (1983) untersuchten unter diesem Aspekt den jeweiligen Einfluss von Ischämie oder Anoxie auf die Zerstörung der Myozyten und fanden heraus, dass die Anoxie in der gleichen Zeitdauer, in der auch die Ischämie andauert, zwar einige stoffwechselrelevante Veränderungen, aber nicht den gleichen myokardialen Schaden verursache.

Während Bolli (1988) im  $\text{O}_2$  das schädigende Agens sah, glaubten Jennings et al. (1983), Nayler (1983) und Nayler und Elz (1986), dass  $\text{Ca}^{2+}$  das verantwortliche Molekül sei. Dabei spielte hier vor allem der Faktor Zeit eine große Rolle, denn je länger die Ischämiephase, desto größer sei die durch die Reperfusion auf zellulärer Ebene eintretende Schädigung.

Bretschneider veröffentlichte 1980 hingegen eine Arbeit, die die Fortschritte der Myokardprotektion der letzten Dekaden zusammenfasste, und konstatierte, dass er im Rahmen seiner jahrelangen Arbeit nie auf das sogenannte „ $\text{Ca}^{2+}$ -Paradoxon“ gestoßen sei.

Übernimmt man die Definition der postischämischen Erholungszeit nach Bretschneider (1980), liegen die von uns untersuchten Myokardprotektionsverfahren jenseits der Grenze von 30 Minuten, was in erster Näherung als inadäquate Protektion interpretiert werden könnte. Da jedoch chirurgisch-praktische Tätigkeiten nach Wiedereröffnung der Aortenklammer (z. B. Anlegen der aortalen Anastomosen der Venenumgehungen) ganz entscheidend die postischämische Reperfusiondauer beeinflussen, kann dieser Zeitparameter nicht als Evaluationskriterium verwendet werden.

Einen weiteren günstigen Einfluss hinsichtlich der Reperfusionsschäden über nach Bretschneider (1980) und Nayler (1983) die **Hypothermie** aus. Die Kombination aus kardioplegischer Lösung und Hypothermie ermögliche durch gegenseitige Wechselwirkungen eine Optimierung der Myokardprotektion (Gebhard, 1990). Dabei sei zu beachten, dass nicht die durchschnitt-

lich tiefste Temperatur den größten Einfluss habe, sondern die höchste Temperatur, der die Myokardareale ausgesetzt waren. Höhere Temperaturen verringern die Ischämietoleranz des Myokards mehr als niedrigere sie verlängern könnten (Bretschneider, 1980).

Die künstliche Hypothermie ist nach Definition von Klinke und Silbernagl (2001) die „Senkung der Körperkerntemperatur auf 30 °C oder niedriger“. Die Durchschnittswerte für die in dieser Studie untersuchten Koronareingriffe liegen allerdings deutlich über 30 °C, so dass eine weitere Einteilung der Hypothermie notwendig wird. In der Literatur werden diesbezüglich unterschiedliche Definitionen angegeben: McLean und Wong (1996) bezeichneten eine **milde Hypothermie** für den Bereich von 33-35 °C, während Mackensen et al. (2009) den Bereich zwischen 32-35 °C angaben. Zusätzlich definierten Mackensen et al. die **moderate** (26-31 °C) und die **tiefe Hypothermie** (18-25 °C). In einer weiteren Definition aus dem deutschsprachigen Raum wurde der Hypothermiebereich um den Begriff der **profunden Hypothermie** erweitert: Die leichte Hypothermie liegt hier bei 32-36 °C, die moderate bei 28-32 °C, die tiefe bei 18-28 °C und die profunde smoit bei 4-18 °C (Göritz und Schelkle, 1996). Basierend auf diesen Definitionen liegen die tiefsten intraoperativ gemessenen Körperkerntemperaturen für BUC mit  $31 \pm 1,9$  °C im Bereich der moderaten und für CAL mit  $34,3 \pm 0,9$  °C im Bereich der leichten Hypothermie.

In der Literatur wird zwischen den positiven und negativen Einflüssen der Hypothermie auf die Myokardprotektion unterschieden. Generell wurde der Hypothermie ein neuroprotektiver Effekt zugeschrieben (Nathan et al., 2001). Sie basieren auf der Herabsetzung des Gehirnstoffwechsels (McLean und Wong, 1996), der Senkung der Neurotransmitterausschüttung und der Verhinderung einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (Nussmeier, 2005).

Bei der Untersuchung der Auswirkung der Hypothermie auf das Gerinnungssystem stoßen Boldt et al. (1996) darauf, dass es durch die Senkung der Körperkerntemperatur zu einer Verminderung der Thrombozytenaggregation und zu starken Endothelschäden und daraus resultierend zu signifikant höheren Blutverlusten käme.

Eine Studie aus New England, USA, schrieb der **moderaten Hypothermie** eine höhere Krankenhaus-Letalität, aber andererseits eine geringere Anzahl an perioperativen Strokes zu (De-foe et al., 2003). Auch Preusse machte in einem Editorial von 1993 klar, dass die Hypothermie des Gesamtkörpers unter anderem nachteilig für die Enzymfunktionen, die Membranstabilität und die O<sub>2</sub>-Aufnahme des Myokards sei. Dabei bezog er sich allerdings auf die **tiefe Hypothermie**, einem Temperaturbereich, der laut Buckberg (1979) gegenstandslos sei, da der



O<sub>2</sub>-Verbrauch hier bereits sehr gering sei: Das durch K<sup>+</sup> stillgelegte Herz habe bei 22 °C einen MVO<sub>2</sub> von 0,3 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup> und bei Temperaturen um 10-12 °C von etwa 0,14 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup>.

Schließlich bliebe zu berücksichtigen, dass eine Steigerung der Temperatur von 15 °C auf 25 °C zu einer Steigerung des myokardialen Umsatzes verbunden mit einer gleichzeitigen Herabsetzung der myokardialen Ischämietoleranz um den Faktor 2 führe (Preusse et al., 1982).

Lichtenstein et al. (1991) postulierten, dass in der Theorie bei Anwendung warmer Protektionsverfahren keine postischämischen bzw. weniger postoperative Komplikationen auftreten sollten. In der klinischen Praxis waren allerdings Lactat-Antstiege zu messen (Preusse, 1993b), was der Theorie von Lichtenstein et al. direkt entgegenstand.

Asai et al. (1995) untersuchten nach Anwendung einer retrograden Blutkardioplegie die funktionelle Erholung des Myokards. Sie konnten belegen, dass diese Art der warmen Blutkardioplegie mit Hinblick auf den Aminosäurehaushalt keinen signifikanten Vorteil zu einer kalten Kardioplegie präsentiere. Yau et al. (1991) stellten in einer prospektiven Studie zur Untersuchung der optimalen Flussraten bei kontinuierlich warmer und intermittierend kalter Blutkardioplegie dennoch fest, dass im kalten Kollektiv eine signifikant größere Ansammlung von Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) im Verlauf der Aortenabklemmzeit entstände. Da es sich bei ADP und AMP um die Endprodukte der Hydrolyse von ATP handelt (Löffler et al., 2003), entspräche dies einer gestörten mitochondrialen Funktion.

Die gleiche Schlussfolgerung zogen Martin et al. (1994). Die verminderte ATP-Synthese führe zu einer negativen myokardialen Energiebilanz, wobei die Kombination aus Hypothermie und Hyperkaliämie die myokardiale elektromechanische Aktivität als auch den Stoffwechsel senke. Dabei basiere nach Martin et al. die O<sub>2</sub>-Verbrauchssenkung vornehmlich auf der Herabsetzung der Frequenz bzw. der elektromechanischen Aktivität (Buckberg, 1979) und weniger auf der Herabsetzung des myokardialen Stoffwechsels. Die Hypothermie führe zu Schädigungen, wie der Proteindenaturalisierung oder Membranruptur an Myozyten (Martin et al., 1994).

Physiologisch wird bei kalten der kalten Blutkardioplegie die O<sub>2</sub>-Bindungskurve beeinflusst. Da diese einen sigmoidalen Verlauf hat, bedeuten eine Linksverschiebung eine Zunahme und eine Rechtsverschiebung eine Abnahme der O<sub>2</sub>-Bindungsaffinität (Klinke und Silbernagl, 2001). Je tiefer nun die Hypothermie, desto stärker ist die Bindungsaffinität der Erythrozyten zu O<sub>2</sub> und umso geringer ist die Verfügbarkeit an das umliegende Gewebe (Barner, 1991; Buckberg, 1979). Bezüglich der O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit führten Digerness et al. (1981) eine in-vitro Studie

durch, die beweisen konnte, dass bei 20 °C nur 50 % und bei 10 °C bereits nur noch 30 % des O<sub>2</sub>-Gehalts dem Myokard zur Verfügung ständen. Ferner wurde argumentiert, dass die kalte Zufuhr der Blutkardioplegie zu einer verschlechterten funktionellen Myokarderholung führe (Magovern et al., 1982).

Dementgegen behauptete Barner (1991), dass die während des Stillstandes entstehende Azidose zu einer erleichterten O<sub>2</sub>-Abgabe führe. Der große Vorteil der kristalloiden Lösung bestehe demnach in einer temperaturunabhängigen O<sub>2</sub>-Abgabe. Als weitere schädliche Effekte der **tiefen Hypothermie** zählte nach Buckberg (1979) die gestörte Perfusion der Kardioplegielösung durch sogenanntes Sludging und die Aktivierung von Kälteagglutininen.

Im Bereich der normothermen Myokardprotektion konstatierten Buckberg (1995) und Buckberg et al. (1995), dass die Normothermie die Rate der metabolischen Reparatur maximiere, indem sie die aerobe ATP-Produktion gezielt in Richtung reparative Prozesse bahne.

Chaudhry et al. (2003) beobachteten, dass eine bluthaltige Kardioplegielösung im Rahmen eines normothermen Eingriffes einen positiven Einfluss auf die postischämische Erholung der Myozyten und die endotheliale Funktion habe.

Dementgegen argumentierten Pöling et al. (2006), dass der intraoperative oxidative Stress in einem warmen Blutkardioplegie-Kollektiv signifikant höher gewesen sei und die kalte Blutkardioplegie den besseren Schutz während der Aortenabklemmzeit darstelle. Ähnliche Ergebnisse lieferten Mehlhorn et al. (1995a) in einer Studie zur Entstehung des Myokardödems bei kontinuierlicher Kardioplegie-Applikation. Im Rahmen des normothermen Myokardprotektionsverfahrens käme es verstärkt zu einem eingeschränktem Schutz der Myokardfunktion, die durch eine Kombination aus verstärkter mikrovaskulärer Flüssigkeitsfiltration und einer verminderten myokardialen Lymphdrainage bedingt sei (Mehlhorn et al., 1995a,b).

Dagegen konnten Pöling et al. (2006) feststellen, dass die IWABK ein vergleichsweise sicheres Myokardprotektionsverfahren sei. Allerdings sei die kalte Myokardprotektion vor allem für ein Patientengut, das einen akuten Myokardinfarkt oder eine längere Aortenabklemmzeit benötige, von Vorteil. Im Gegensatz zu der letztgenannten Aussage bevorzugten Beyersdorf et al. (1990) für ein morbideres bzw. intraoperativ komplexeres Patientengut die IWABK.

Das Team um Yau et al. (1991) konnte ebenfalls belegen, dass die warme, kontinuierliche Blutkardioplegie zwar zu einer geringeren postischämischen Pumpleistung des Myokards führe, aber dennoch ein sicheres Myokardprotektionsverfahren darstelle, vorausgesetzt, dass die optimale Flussrate von  $\geq 80$  ml/min mit einem Hämoglobin (Hb) -Anteil von  $\geq 80$  g/l eingehal-

ten werde. Barner (1991) sah in der warmen Applikation im Gegensatz zur kalten eine bessere Option zur Wiederbelebung des energetisch ausgeschöpftem Herzens.

Gegensätzliche Ergebnisse erzielten Matsuura et al. (1993a), die die Effektivität von warmer versus kalter Blutkardioplegie überprüften. Sie fanden im experimentellen Tierversuch heraus, dass nach einem akuten Gefäßverschluss mit einer retrograden, kontinuierlichen warmen Applikation kein überlegener Schutz erzielt werde, als im Vergleich zur kalten Blutkardioplegie. Diese Feststellung basiere auf der Beobachtung signifikant größerer Gewebnekroseareale im warmen Kollektiv. Ferner würde eine Unterbrechung der kontinuierlichen Applikation die intraoperative Protektionseffizienz mindern und gleichzeitig zu einem größeren Myokardschaden führen (Matsuura et al., 1993b).

Letztlich postulierte Preusse (1996: 265–272), dass die Effektivität eines Myokardprotektionsverfahrens durch die Temperatur innerhalb der ischämischen Phase beeinflusst wird: „Je effektiver ein Protektionsverfahren, desto höher kann die Myokardtemperatur sein, je ineffektiver ein Protektionsverfahren, desto niedriger muß die Temperatur sein“ (Preusse, 1996: 265–272). Zwei Jahre später konstatierte Caputo (1998) in einem Review zur Wandlung der „kalten in die warme Blutkardioplegie-Ära“, dass die ideale Temperatur der Blutkardioplegie weiterhin ein kontroverser Streitpunkt in der Literatur sei, der nach eigener aktueller Literaturrecherche bis heute nicht gelöst worden ist.

Zusammenfassend bleiben bei BUC im Gegensatz zu CAL mit der leichten bzw. milden Hypothermie das Blutungsrisiko und die Krankenhausletalität erhöht (Boldt et al., 1996). Die neuroprotektiven Eigenschaften sind bei BUC denen bei CAL überlegen (McLean und Wong, 1996; Nathan et al., 2001; Nussmeier, 2005). Die physiologische Grundsituation lässt sich für BUC als nachteilig beschreiben, da bei geringeren Temperaturen eine verminderte Abgabe von O<sub>2</sub> an das umliegende Gewebe (Barner, 1991; Buckberg, 1979) und eine verschlechterte funktionelle Erholung des Myokards (Magovern et al., 1982) zu erwarten sind. Obwohl laut Pöling et al. (2006) bei der warmen Applikation mit einem größeren oxidativen Stress zu rechnen sei, stellt die IWABK gleichzeitig ein vergleichsweise sicheres Protektionsverfahren dar, das eine Wiederbelebung des Ischämie-belasteten Herzens ermöglicht (Barner, 1991). Bei CAL kann eine bessere Regeneration des Myokards in der frühen postoperativen Phase postuliert werden.

Bei der Analyse der verwendeten **Gefäße zur Revaskularisierung** der Koronarien wird im CAL-Kollektiv etwa 10 % häufiger die IMA verwendet. An dieser Stelle muss erneut auf die Arbeit von Jones et al. (1991) verwiesen werden (s. Kapitel 5.1). Die häufige Inzidenz ist unzweifelhaft den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen geduldet. Weiterhin ist die Nutzung der IMA auf Grund ihrer hohen Qualität mit der Zeit auch in die gängige Praxis übergegangen (Henne-Bruns und Barth, 2012). Sie habe eine überlegene Haltbarkeit im Langzeitverlauf und werde deshalb besonders bei jungen CABG-Patienten empfohlen (Grondin et al., 1984; Head et al., 2013; Henne-Bruns und Barth, 2012). Bereits 1984 konnten Okies et al. (1984) in einer groß angelegten Studie nachweisen, dass die IMA "der Bypass der Wahl" sei. Sie wiesen signifikant verbesserte (Langzeit-) Überlebens- und „patency“-Raten, sowie eine deutlich geringere Rate an Re-Operationen und Myokardinfarkten im Vergleich zur V. saphena magna nach.

Eine amerikanische Studie von Hlatky et al. (2014) stellte 30 Jahre später ebenfalls fest, dass es nach Anwendung der IMA zu einer geringeren Letalität, selteneren Myokardinfarkten und weniger Re-Operationen käme. Zusätzlich zu den geographischen Gewohnheiten bei der Anwendung der IMA in den USA, sei auch die Häufigkeit der Verwendung zwischen 1988 und 2008 von 31 % auf 91 % angestiegen. Auch im Jahre 2015 konnte die Studie von Ozkaramanli Gur et al. (2015) erneut beweisen, dass vor allem bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten die Verwendung der IMA von Vorteil sei, da sie auf Grund einer stärkeren NO-gesteuerten Vasodilatation eine bessere Erhaltung der endothelialen Funktion ermögliche.

Aus diesen Beobachtungen kann abgeleitet werden, dass der vermehrte Einsatz der IMA im CAL-Kollektiv (2008) primär von der zeitlichen Differenz zu den Datensätzen von BUC (2000) abhängig ist. Obwohl es sich bei der Verwendung der IMA für das Langzeit-Outcome um einen signifikanten Parameter handelt, hatte dieser in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die unterschiedliche Wahl der Protektionsverfahren. Ökonomische Gründe, unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Relation, haben in der heutigen Zeit dazu geführt, dass in der Koronarchirurgie in Deutschland im Jahr 2013 in mehr als 50 % der CABG-Patienten CAL angewandt wurde (Neitzel et al., 2014).

### 5.3 Postoperative Daten

In der frühen postoperativen Zeit, noch während des Krankenhausaufenthaltes, zeigen unsere Untersuchungen der laborklinischen Marker für die meisten der erhobenen Parameter signifikante Unterschiede. Lediglich für das Kreatinin bleiben alle statistischen Untersuchungen ohne Signifikanz. Die Analyse der Einzelwerte der **CK** weist zusätzlich zu der Verlaufsanalyse große Signifikanzen zwischen beiden Kollektiven auf: Der Verlauf für BUC steigt im Zeitraum von vier Tagen relativ konstant an und fällt im gleichen Umfang wieder ab. Der CK-Wert bei CAL ist deutlich höher ( $441 \pm 254,1$  U/l), verdreifacht sich fast bis zum 2. postoperativen Tag, fällt dann zwar ab, ist aber gegenüber dem Ausgangswert immer noch deutlich erhöht.

Hirose et al. (1999) publizierten eine direkte Untersuchung zwischen warmer und kalter CAL-Blutkardioplegie und fanden heraus, dass die Werte sowohl für die CK als auch für dessen Isoenzym CK-MB im warmen Kollektiv signifikant niedriger gewesen seien.

In einer weiteren Studie, die warme gegen kalte intermittierende Kardioplegien verglich, fand die Forschergruppe um Calafiore heraus, dass sich bei der laborklinischen Kontrolle von Blut aus dem Koronarsinus in beiden Kollektiven zu Beginn der postischämischen Reperfusion hohe Lactat-Werte abzeichneten, die in der kalten Gruppe zusätzlich von einem signifikanten Anstieg der CK begleitet war (Mezzetti et al., 1995). Nach einer Reperfusionszeit von 20 Minuten war das erhöhte Lactat in der Gruppe der warmen Kardioplegie bereits nicht mehr nachzuweisen, während es in der kalten Vergleichsgruppe immer noch vorhanden war. Zusätzlich machten sie die Beobachtung, dass im warmen Kollektiv eine bessere funktionelle Erholung stattfand. Mezzetti et al. (1995) begründeten dies damit, dass das Myokard mit einem warmen, intermittierenden Myokardprotektionsverfahren einem geringeren oxidativen Stress („oxidant burden“) ausgesetzt wäre, und somit ein besserer Schutz gegen Reperfusionsschäden erreicht werden könne. An dieser Stelle kann man allerdings diskutieren, ob nicht eine unterschiedliche Koronardilatation für die differenten Ergebnisse verantwortlich gewesen ist.

Bei der Interpretation der **CK-MB**-Verlaufskurven ist zu berücksichtigen, dass der mechanische Schaden, der auf Grund der intraoperativen, chirurgischen Manipulation entsteht, sich bis zu 6 Stunden nach dem Lösen der Aortenklammer auf den Anstieg des CK-Isoenzym auswirkt (Beyersdorf et al., 1990; Hendriks et al., 1999). Ausgehend davon weist eine Erhöhung der CK-MB >6 Stunden postoperativ auch in unserer Studie auf einen Myokardschaden hin.

Es bleibt dennoch unverständlich wie Beyersdorf et al. zwischen mechanischem und protektionsbedingten Schäden differenzieren kann.

In der Literatur wurden signifikant stärkere Anstiege und Peaks der CK-MB nach Anwendung der kalten Blutkardioplegie wiederholt beobachtet (Calafiore et al., 1995; Lapenna et al., 1994; Elwatidy et al., 1999). Dies wurde in unserer Studie durch den 1. postoperativen Wert bestätigt. Pöling et al. stellten 2006 in einer vergleichenden Studie zwischen einer BUC-ähnlichen kalten und einer modifizierten warmen CAL-Blutkardioplegie hingegen fest, dass es im warmen CAL-Kollektiv zu deutlich höheren CK-MB-Werten käme. Daraus folgerten sie, dass die kalte Blutkardioplegie auf Grund der temperaturbedingten verringerten Ischämiebelastung, zu einer schnelleren Rückkehr zu einem normalen Myokardstoffwechsel und somit zu einer geringeren Schädigung des Myokards führe. Dieser Effekt könne vor allem bei Patienten mit längerer Aortenabklemmdauer eine wichtige Rolle spielen (Elwatidy et al., 1999; Pöling et al., 2006). Just et al. (2002) führten über ein prospektives Studiendesign einen direkten Vergleich zwischen CAL und BUC bei elektiven Koronarpatienten durch, bei dem bezüglich der CK und CK-MB-Werte keine Signifikanz zwischen beiden Kollektiven aufgezeigt werden konnte.

Minatoya et al. (2000) untersuchten in einer retrospektiven Studie bei elektiven CABG-Patienten die CK-MB-Peaks zwischen warmer und kalter Blutkardioplegie und konnten für das warme Kollektiv nicht nur einen deutlich geringeren Peak, sondern auch einen besseren postoperativen Herzindex und einen niedrigeren Verbrauch an Inotropika verbuchen.

Chello et al. (2003) untersuchten die Expression des kardioprotektiven Hitzeschockproteins HSP-72 zwischen kalter und IWABK. Sie erfassten für die IWABK niedrigere CK-MB- und Troponin-Werte und eine signifikant größere Expression des HSP-72 nach Reperfusion. Auch Elwatidy et al. (1999) konstatierten die Überlegenheit der lauwarmen gegenüber der kalten Blutkardioplegie. Sie zeigten signifikant niedrigere CK-MB-Werte bei warmer Applikation.

Fremes et al. (1984) konnten in einem Vergleich zwischen bluthaltiger und kristalloider Kardioplegie beobachten, dass der maximal gemessene CK-MB-Wert bei der Anwendung der Blutkardioplegie deutlich niedriger läge. Sie untersuchten die in experimentellen Studien publizierte Hypothese, dass Blutkardioplegien eine bessere Myokardprotektion bei CABG-Patienten leisteten als kristalloide Verfahren. Ihrer Studie zufolge senkten Blutkardioplegien den ischämischen Schaden, da sie während des Herzstillstandes einen kurzzeitigen aeroben Metabolismus ermöglichten und so zu einer besseren funktionellen Erholung führten.

Die Analyse des Verlaufs von **Troponin I** zeigt, dass der Wert bei BUC vom 1. postoperativen Tag an immer signifikant höher liegt als bei CAL. Eine aktuelle retrospektive Studie zum kurzzeitigen klinischen Outcome nach intermittierender kalter oder IWABK von Trescher et al. (2015) konnte signifikant höhere Werte der Troponinausschüttung im kalten Kollektiv vermerken. Der IWABK wird in der Literatur eine geringere Troponinfreisetzung zugeschrieben (Franke, 2003; Sirvinskas et al., 2005). Fazit der Arbeit von Franke (2003) war, dass die IWABK bei elektiven Koronarpatienten nicht nur sicher sei, sondern auch vor dem Hintergrund niedrigerer myokardialer Ischämie marker ein größeres Protektionspotenzial biete als das kalte Verfahren. Skarysz et al. (2006) beobachteten nach einem klinischen Vergleich zwischen intermittierend warmer und kalter Blutkardioplegie ebenfalls, dass die Troponin-Werte im kalten Kollektiv signifikant höher waren.

Die Forschung von Chaudhry et al. (2003) beschäftigte sich zusätzlich zu der Troponinfreisetzung und den Effekten kristalloider und bluthaltiger Kardioplegien auf die kapilläre Morphologie. Elektronenmikroskopisch konnten hier im kristalloid perfundierten Kollektiv Abnormalitäten aufgezeigt werden, die einem ischämischen Schaden entsprachen. Zusätzlich zu den morphologischen Veränderungen konnten bei Anwendung einer kristalloiden im Vergleich zur bluthaltigen Lösung signifikant höhere Troponin-I-Werte gemessen werden. Chaudhry et al. begründeten dies durch einen verbesserten Erhalt der myokardialen elektrischen Stabilität und Myokardperfusion durch die Anwesenheit der Erythrozyten. Dies habe einen positiven Effekt auf den Erhalt der kapillären Perfusion, da es hier zu einer besseren Äquilibration kommen könne. Bei der kristalloiden Lösung käme es hingegen als Ödemfolge zu einer temporären Kapillarinsuffizienz von bis zu 30 %, die zu einer verzögerten Erholung der Myozyten führe. Chocron et al. (1998) untersuchten den Einfluss der warmen postischämischen Reperfusion bei kalter Blutkardioplegie auf die Troponin I Freisetzung. Die Studie konnte belegen, dass im Kollektiv ohne warme Reperfusion die Werte höher waren, jedoch ohne Signifikanznachweis. Braathen et al. (2011) untersuchten die Myokardprotektionseffizienz zwischen single-dose-HTK und intermittierend antegrader kalter Blutkardioplegie bei elektiven Mitralklappenoperationen. Ihre Untersuchungen analysierten den Zusammenhang zwischen der Ischämiedauer und verschiedenen kardialen Laborparametern. Sie zeigten, dass der Verlauf des Troponins in der HTK-Gruppe eine signifikante Korrelation zur Ischämiedauer besäße, während dies für die Blutkardioplegie-Gruppe nicht bestätigt werden konnte. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass für die Blutkardioplegie keine Korrelation von Ischämiezeit und Troponin-

freisetzung besteht und dadurch das Troponin generell nicht als Parameter zur Beurteilung von Protektionsverfahren verwendet werden sollte.

Fasst man all jene Beobachtungen zusammen, fällt auf, dass sowohl in unserer als auch in vielen anderen Studien die Freisetzung der CK-MB und des Troponin I bei der kalten Blutkardioplegie signifikant höher ist. Dies kann einerseits als größerer myokardialer Schaden interpretiert (Beyersdorf et al., 1990; Mezzetti et al., 1995), oder ganz und gar nicht zur Analyse der Protektionseffizienz verwendet werden (Braathen et al., 2011). Es lässt sich dennoch eine Tendenz seitens der niedrigeren myokardialen Ischämie marker für CAL festhalten.

Bei der Untersuchung der nierenspezifischen Labormarker zeigte sich lediglich beim **Harnstoff** ein signifikant unterschiedlicher Verlauf. Der Harnstoff ist Endprodukt des Proteinstoffwechsels und wird zu 90 % renal ausgeschieden (Dörner, 2009). Er wird sowohl in der Diagnostik als auch bei der Verlaufskontrolle einer Niereninsuffizienz verwendet, da es im Rahmen einer Polyurie ansteigt und bei geringerer Diurese abfällt. Eine prärenale Azotämie entsteht vor allem bei hämodynamischen Störungen, die zu einer verminderten Nierenperfusion führen (z. B. Hypotonie, Schock oder Herzinsuffizienz). Für den in vielen Studien anstelle des Harnstoffs angegebenen Harnstoff-N gilt ein Umrechnungsfaktor von 2,14 (Dörner, 2009).

In der Literatur gibt es einige Untersuchungen zu Einflussfaktoren auf den postoperativen Harnstoff-Verlauf bei herzchirurgischen Eingriffen. Nach CABG-Eingriffen trat laut Choi et al. (2003) die Entwicklung einer postoperativen Nierenfunktionsstörung signifikant häufiger auf. Grundsätzlich konnten sie aber zeigen, dass die HLM nicht als signifikanter Risikofaktor für eine transiente postoperative Erhöhung des Kreatinins und Harnstoff-N anzusehen ist.

Eine weitere Studie über den Einfluss der HLM bei CABG auf die Nierenfunktion, die über einen retrospektiven Vergleich von On- und Off-Pump-CABG berichtete, konnte wiederum zeigen, dass bei Nutzung der HLM sowohl Harnstoff als auch Kreatinin höher waren als ohne HLM-Einsatz (Akhter et al., 2013). Auch Yu et al. (2014) gingen von einer erhöhten Inzidenz der akuten Nierenschäden nach HLM aus und untersuchten weiterhin den Einfluss der tiefen Hypothermie. An einem experimentellen Hasenmodell konnten die Forscher feststellen, dass durch eine tiefe Hypothermie während der EKZ häufiger Nierenfunktionsstörungen entstanden als ohne. Im Verlauf einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz beobachteten Filippatos et al. (2007), dass der Harnstoff-N einen starken Prädiktor für die Letalität bilde. Hierbei seien



auch schon milde bis zu moderate Erhöhungen aussagekräftig.

Da anästhesiologische Einflüsse auf die postoperativen Harnstoff-Werte durch El Azab SR et al. (2001) ausgeschlossen werden konnten, wird in der Literatur vorwiegend über den negativen Effekt der HLM auf renale Parameter berichtet (Akhter et al., 2013; Choi et al., 2003). Obwohl sich die Werte im erfassten Zeitraum innerhalb der Normgrenzen befinden, lassen sich die erhöhten Harnstoff-Werte durch die sowohl längere EKZ als auch die tiefere Hypothermie im BUC-Kollektiv erklären.

Bei etwa einem Drittel aller erfassten **postoperativen Komplikationen** zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen BUC und CAL. Eine postischämische Kardioversion muss bei CAL häufiger erfolgen, während bei BUC wesentlich häufiger Herzrhythmusstörungen, LCO, perioperative Herzinfarkte, respiratorische Insuffizienzen und Pneumonien auftreten.

Auch Beyersdorf et al. (1990) berichteten nach Anwendung der multidosierten Blutkardioplegie von ähnlichen Inzidenzen des perioperativen Herzinfarkts und des LCO. In der Arbeit von Jones et al. (1991) zeigte sich unter anderem eine signifikant häufigere Anzahl an Einsätzen der IABP, eines Myokardinfarktes oder Apoplex und eine erhöhte Krankenhausletalität.

Während der Einsatz einer IABP und die Krankenhausletalität in unserer Studie nicht signifikant unterschiedlich sind, tritt ein **perioperativer Herzinfarkt** im BUC-Kollektiv deutlich häufiger auf als bei CAL. Da die Eingriffe bei BUC etwa acht Jahre früher stattfinden, kann man daraus schließen, dass diese Parameter keinem zeitlich-gesellschaftlichen Einfluss unterliegen. Unsere Ergebnisse diesbezüglich sind nicht signifikant und stehen deshalb auch nicht im Einklang dem von Jones et al. (1991) beobachteten „progressiven Trend“ der Chirurgie von CABG-Patienten (vgl. Kapitel 5.1).

Die Prävalenz eines **postoperativen LCO** ist im BUC-Kollektiv signifikant größer. Ein LCO entsteht, wenn die Pumpleistung des Herzens so eingeschränkt ist, dass es nicht mehr in der Lage ist, den Kreislauf aufrechtzuerhalten. Handy et al. (1994) untersuchten den Einfluss hypothermer und kaliumhaltiger Kardioplegielösungen auf die Erholung der Kontraktilität von isolierten Myozyten. Sie bildeten Untersuchungsgruppen, die jeweils von einer entweder mit oder ohne K<sup>+</sup>-versetzten, hypothermen Kardioplegie zum Herzstillstand gebracht wurden. Während die reine Hypothermie keine Unterschiede aufwies, zeigte sich in der hypothermen Kardioplegiegruppe eine signifikant schlechtere Erholung nach Wiedererwärmung der Myozyten. Deshalb postulierte die Arbeitsgruppe, dass die Nutzung einer kaliumreichen Kardioplegie zu einer

direkten Herabsetzung der Kontraktilität führe und ein beeinflussender Faktor von linksventrikulären Pumpfunktionsstörungen sei. Betrachtet man nun die  $K^+$ -Konzentrationen der jeweils untersuchten Myokardprotektionsverfahren, fällt auf, dass bei BUC die  $K^+$ -Konzentration doppelt so hoch wie bei CAL ist (BUC 18-20 mmol/l, CAL 8-10 mmol/l).

In der bereits zitierten Studie zum Vergleich von kalter gegen warme Blutkardioplegie von El-watidy et al. (1999) schnitten allerdings alle untersuchten Kollektive bezüglich der Entstehung eines postoperativen LCO ähnlich ab.

Christakis et al. (1996) untersuchten zusätzlich die rechtsventrikuläre EF und konnten feststellen, dass diese nach Einsatz der IWABK deutlich höher war als nach kalter Blutkardioplegie. Daraus folgerten sie, dass sich die IWABK deutlich günstiger auf die postischämische rechtsventrikuläre Hämodynamik auswirke.

Auf der Suche nach unabhängigen Einflussfaktoren, die die Entstehung eines LCO nach CABG begünstigen, fanden Rao et al. (1996) verschiedene Prädiktoren, u.a. auch ein unmittelbar vor der OP durchgemachter Myokardinfarkt. Da im BUC-Kollektiv häufiger präoperative Myokardinfarkte beobachtet worden sind, könnte dies das schlechtere Abschneiden des BUC-Kollektivs relativieren. In einer prospektiven Studie von Landymore et al. (1996) konnten für beide Kollektive keine Signifikanzen über die Inzidenz des LCO oder des postoperativen Myokardinfarktes festgestellt werden.

Bezüglich eines LCO scheint die Zusammensetzung von BUC bedeutungsvoll, da sie auf Grund der höheren  $K^+$ -Konzentration in Kombination mit einer ausgeprägten Hypothermie zu einer Herabsetzung der Kontraktilität führt und damit die Entwicklung einer postischämischen linksventrikulären Pumpfunktionsstörung fördert (Handy et al., 1994).

Die Inzidenz des **perioperativen Myokardinfarkts** in unserem BUC-Kollektiv ist deutlich größer als bei CAL. Ähnliche Ergebnisse fanden Pöling et al. (2006). Zwar war die gehäufte Inzidenz der Infarkte nicht signifikant, aber der Trend durchaus vorhanden. Generell konnten Fremes et al. (1984) für Blutkardioplegien im Vergleich mit kristalloiden Protektionsverfahren eine geringere Inzidenz an perioperativen Infarkten postulieren. Sie konstatierten weiterhin, dass bluthaltige Verfahren bei elektiven Eingriffen einen überlegeneren Schutz bieten würden. Baig et al. veröffentlichten 2015 in einer prospektiven Studie das klinische Outcome von IWABK gegen intermittierend antegrade kalte Blutkardioplegien. Wobei für das kalte Kollektiv

tiv allerdings kein Unterschied bezüglich der perioperativen Myokardinfarkte nachgewiesen werden konnte. Auch in der Blut-Subgruppenanalyse von Elwatidy et al. (1999) konnten keine Signifikanzen bezüglich der perioperativen Myokardinfarkte entdeckt werden. In einer prospektiven Studie über einen direkten Vergleich zwischen IWABK und kalter intermittierender Blutkardioplegie war ebenfalls kein Unterschied bezüglich der Inzidenz der Myokardinfarkte festgestellt worden (Pelletier et al., 1994).

Die prospektive Studie von Just et al. (2002) kam zu dem gleichen Ergebnis wie wir. Im BUC-Kollektiv trat häufiger ein perioperativer Myokardinfarkt auf als bei CAL.

**Persistierende Herzrhythmusstörungen** zum Zeitpunkt der Entlassung sind bei BUC deutlich häufiger als bei CAL. Elwatidy et al. (1999) kamen zu vergleichbaren Resultaten wie wir. Mittels warmem Protektionsverfahren könne zwar in 13 % der Fälle kein dauerhafter Herzstillstand erzielt werden, aber dennoch würde deutlich häufiger eine spontane Rückkehr zum Sinusrhythmus nach Lösung der Aortenklamme auftreten (Elwatidy et al., 1999; Pelletier et al., 1994). Daher postulierten Pelletier et al., dass es sich bei der IWABK um eine geeignete klinisch sichere Stillstandmethode handele. Weiterhin besitze sie auf Grund eines geringeren postoperativen Verlustes der CK-MB und des Troponins ein besseres Protektionspotenzial. Im Gegensatz dazu behaupten Beyersdorf et al. (1990), dass sie nach Anwendung bluthaltiger Kardioplegien deutlich seltener Herzrhythmusstörungen zu beobachten gewesen seien. In einem großen Vergleich zwischen kristalloiden und bluthaltigen Kardioplegien von Flack et al. (2000) wurden in einer Subgruppenanalyse Blutkardioplegien untereinander verglichen. Auch hier zeigte sich im Kollektiv der warmen Reperfusion ein signifikant selteneres Auftreten von Herzrhythmusstörungen.

Pöling et al. (2006) konnten zeigen, dass sich im kalten Kollektiv unmittelbar postischämisch signifikant häufiger Rhythmusstörungen entwickelten. Skarysz et al. (2006) beobachteten den Herzrhythmus nach Lösung der Aortenklamme und stellten in 92 % der IWABK eine spontane Rückkehr zum Sinusrhythmus fest, wohingegen sich im kalten Kollektiv nur in 18 % ein Sinusrhythmus einstellte.

Eine **Kardioversion** wegen eines postischämischen Kammerflimmerns war im BUC-Kollektiv deutlich seltener erforderlich als bei CAL (BUC 2,7 %, CAL 7 %). In der bereits zitierten Arbeit von Pöling et al. (2006), musste dagegen deutlich häufiger im kalten Kollektiv eine Kardioversion durchgeführt werden.

Unsere Beobachtung der häufigeren Herzrhythmusstörungen im BUC-Kollektiv steht im Gegensatz zu der in der Literatur berichteten postischämischen, niedrigen Inzidenz an Arrhythmien (Elwatidy et al., 1999) und der häufigeren spontanen Rückkehr zum Sinusrhythmus im Rahmen der IWABK (Pelletier et al., 1994; Skarysz et al., 2006). Es ist zu diskutieren, ob nicht die tiefere Hypothermie ursächlich für das Kammerflimmern ist (Pöling et al., 2006).

Die Analyse der postoperativen, respiratorischen Parameter zeigt einen deutlichen Nachteil der BUC-Gruppe. Sowohl das Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz (BUC 12,7 % > CAL 0,3 %) als auch einer Pneumonie (BUC 5,3 %, CAL 0,6 %) sind signifikant häufiger. Generell konnten Roncada et al. (2015) in einer aktuellen Arbeit zur Entstehung von **postoperativen Lungenfunktionsstörungen** nach CABG einen Zusammenhang zwischen der Verschlechterung der Lungenfunktion und dem Anstieg der Kortisol- und Inflammationsmarker nach CABG erarbeiten. Störungen der Lungenfunktion seien dabei multifaktorieller Genese und die führende Ursache für Morbidität und Letalität nach CABG. Oftmals bliebe die Lungenfunktion laut Roncada et al. (2015) bis zu einem Jahr postoperativ reduziert. Sie begründeten diese Funktionseinschränkung sowohl mit einer einhergehenden Dysfunktion der Atemmuskulatur als auch mit einem präoperativen Vorhandensein respiratorischer Einschränkungen. Auch Najafi et al. (2015) konnten nachweisen, dass vor allem Patienten mit COPD deutlich häufiger an postoperativen respiratorischen Störungen litten.

Es ist zu vermerken, dass das BUC-Kollektiv vor dem Eingriff mit 28 % einen größeren Anteil an Patienten mit Lungenfunktionsstörungen hat als CAL mit 17,7 % und sich daraus die Häufung der postoperativen respiratorischen Komplikationen erklären lässt.

Der theoretische Zusammenhang zwischen postoperativ pulmonalen Funktionseinbußen und dem Einsatz der HLM konnte durch Çimen et al. (2003) nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich zweier CABG-Kollektive zwischen On-Pump und Off-Pump-Verfahren konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, sodass eine direkt durch die HLM induzierte Störung ausgeschlossen werden konnte (Roosens et al., 2002). Canver und Chanda (2003) konnten in ihrer Studie wiederum nachweisen, dass die Dauer der HLM die einzige intraoperative Variable sei, die das Risiko für ein respiratorisches Versagen erhöht habe.

Bezüglich der signifikant häufigeren **Pneumonien** bei BUC ließe sich eine mögliche nicht-

kardioplegische Ursache aus der Arbeit von Likosky et al. (2015) heranziehen. Sie fanden eine Korrelation zwischen der Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten und der Pneumonieinzidenz. Da dieser Parameter aber im Rahmen unserer Studie nicht Gegenstand der Untersuchung war, kann diesbezüglich keine weitere Interpretation erfolgen.

Vor dem Hintergrund einer besonderen Ausgangslage konnten Hekmat et al. (1998) beobachten, dass eine nach unmittelbar misslungener PTCA durchgeführte CABG mit Hilfe eines kristalloiden Protektionsverfahrens häufiger zu postoperativen Pneumonien führe.

Das schlechtere Abschneiden bei BUC bezüglich der Lungenfunktionsparameter lässt sich durch die präoperativ häufigeren respiratorischen Einschränkungen dieses Kollektivs erklären (Roncada et al., 2015). Als einziger intraoperativer Interpretationsansatz bleibt die Abhängigkeit der Lungenfunktion von der absoluten EKZ-Zeit zu diskutieren (Canver und Chanda, 2003; Çimen et al., 2003; Roosens et al., 2002). Bezüglich der Inzidenz einer perioperativen Pneumonie ist in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens bislang keine wissenschaftlich fundierte Interpretation möglich.

Ein **postoperatives Nierenversagen** tritt bei BUC einmalig und bei CAL nur zweimal auf. Dabei liege laut einer Studie von Weerasinghe et al. (2001) der präoperative Ausgangswert des Serumkreatinins in unserer Studie für BUC in einem Bereich, der eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Dialysepflichtigkeit markiere.

Fischer et al. (2002) untersuchten die Einflüsse der HLM auf die Nierenfunktion nach kardiochirurgischen Eingriffen. Sie fanden heraus, dass das Entstehen postoperativer Nierenfunktionsstörungen bei präoperativ unauffälligen Patienten vor allem in Abhängigkeit zur EKZ-Dauer stehe. Gleichzeitig konstatierten sie, dass ihre Untersuchungen nicht in der Lage wären, den Einfluss einer postoperativen LCO auszuschließen, da eine allgemeine Minderperfusion der Nieren durchaus auch der Ursprung der Problematik sein könne.

Im Hinblick auf weitere untersuchte postoperative Komplikationen zeigen sich in der Literatur durchaus übereinstimmende Ergebnisse. Sirvinskas et al. (2005) untersuchten die IWABK sowohl im Vergleich zur lauwarmen Blutkardioplegie als auch zur kalten kristalloiden Kardioplegie. Neurologische Komplikationen, Re-Operation durch Blutungen sowie Letalität zeigten sich nicht signifikant. Auch Elwatidy et al. (1999) und die groß angelegte Studie von Trescher

et al. (2015) konnten ebenfalls keine komplikationsspezifischen Auffälligkeiten festmachen. Während die Arbeiten von Elwatidy et al. (1999) und Pöling et al. (2006) keinen Nachteil für die durchschnittliche **Liegedauer auf der ICU** verzeichneten, konnten Just et al. (2002) einen statistisch signifikant längeren Aufenthalt für das warme CAL-Kollektiv beobachten. In unserer Studie konnte lediglich ein ähnlicher, nicht signifikanter Trend ausgemacht werden.

Bezüglich der **neurologischen Komplikationen**, wie Apoplex oder neurologische Defizite, zeigten sich bei Just et al. (2002) und Trescher et al. (2015) in Abhängigkeit der warmen oder kalten Blutkardioplegie keine Unterschiede.

Die Ergebnisse der Arbeit von Martin et al. (1994) legten jedoch nahe, dass von einem Zusammenhang zwischen der „warmen Herzchirurgie“ und einer verstärkten Rate an neurologischen Schäden ausgegangen werden könne.

In unseren Untersuchungen zeigt sich keine Signifikanz, aber dennoch ereignet sich sowohl der einzig erfasste Apoplex als auch der einzige Tod auf Grund neurologischer Komplikationen in der warmen CAL-Gruppe. Die Normothermie führe intracerebral zu transienten Ischämien. In Kombination mit einer intermittierenden Hypotension, die beim Einsatz der HLM entstehen kann, begünstige sie nach Martin et al. (1994) die Entwicklung neurologischer Komplikationen. Entgegen dieser Ergebnisse postulierten Poncelet et al. (2011) nach einer 4-jährigen prospektiven Studie zwischen IWABK und kalter kristalloider Myokardprotektion in der Kinderherzchirurgie, dass keine neurologischen Entwicklungsstörungen zu beobachten waren.

#### **5.4 Subgruppen**

Die Subgruppenanalyse dient der Beurteilung der Protektionseffizienz bei besonders morbidem Patientengruppen. Ziel ist es hier, diejenigen Parameter zu erkunden, die laut Literatur die Überlegenheit eines Myokardprotektionsverfahrens ausmachen.

So konstatierten z. B. Elwatidy et al. (1999), dass die Nutzung von Blutkardioplegien unter anderem für Patienten mit ausgeprägter KHK bzw. für Patienten, bei denen wegen einer komplexeren Ausgangssituation eine längere Aortenabklemmzeit benötigt werde, von deutlicher Überlegenheit wäre.

### 5.4.1 Letalität

Die Subgruppe der verstorbenen Patienten zeigt in den untersuchten Parametern keine signifikanten Unterschiede. In beiden Kollektiven sind jeweils 5 Patienten verstorben. Flack et al. (2000) konnten in ihrer Subgruppenanalyse zwischen Blutkardioplegien weder bei der Früh- noch bei der Spätletalität signifikante Unterschiede feststellen (Elwatidy et al., 1999; Sirvinskas et al., 2005).

In der retrospektiven Analyse des Kurzzeit-Outcomes konnten Trescher et al. (2015) für das Kollektiv der dringlichen bzw. Notfalleingriffe eine höhere Rate der 30-Tages-Letalität für das kalte Kollektiv nachweisen. Insgesamt sei das kalte Protektionsverfahren allerdings mit einem geringfügig besseren klinischen Outcome assoziiert.

Während sich im Gesamtkollektiv das Durchschnittsalter gerade noch signifikant unterscheidet, zeigt sich bei den Verstorbenen kein Unterschied. Dem präoperativen EURO-Score zufolge befinden sich beide Subgruppen im Hochrisikobereich (> 6 Punkte) (Nashef, 1999). Trotz der durchschnittlich höheren Risikoeinstufung für BUC versterben in beiden Kollektiven gleich viele Patienten nach dem Eingriff.

Die in unserem Gesamtkollektiv und bei Just et al. (2002) beobachtete Häufung der perioperativen Myokardinfarkte bei BUC ist in dieser Subgruppe nicht signifikant, sondern bezüglich der Häufigkeit bei CAL größer. Auf Grund der großen Streuung im BUC-Kollektiv liegt der durchschnittliche Todeszeitpunkt - ohne statistische Relevanz - für BUC bei  $36,2 \pm 58,2$  und für CAL bei  $6,8 \pm 3,3$  Tagen.

Eine Begutachtung der Todesursachen zeigt, dass die Patienten des BUC-Kollektivs häufiger primär aus kardialen Ursachen versterben, als es bei CAL der Fall ist (BUC 80 %, CAL 40 %). Wie bereits im Gesamtkollektiv erwähnt, treten gravierende neurologische Komplikationen allein im CAL-Kollektiv auf. Es sollte bedacht werden, dass es sich hierbei lediglich um statistische Trends handelt, die nicht signifikant verifiziert werden können.

### Postoperative Komplikationen

Alle erfassten postoperativen Komplikationen im Kollektiv der Verstorbenen sind nicht signifikant unterschiedlich. Aus diesen Ergebnissen können somit höchstens Trends, aber keine wissenschaftlich fundierten Erkenntnisse gezogen werden. Die statistische Bewertbarkeit ist hier primär durch die geringe Größe des Stichprobenumfangs limitiert (Weiß, 2008).

Rethorakotomien erfolgten bei den verstorbenen Patienten bei BUC häufiger. Während bei CAL dies nie Folge einer Blutung oder eines Hämatoms ist, ist dies bei BUC der Fall. Diese Beobachtung könnte im Einklang mit den erwähnten negativen Auswirkungen der Hypothermie auf das Gerinnungssystem stehen (Boldt et al., 1996).

#### 5.4.2 Hochrisikogruppe

In der Risikostratifizierung des EURO-Scores wird einer starken EF-Einschränkung gemeinsam mit einigen anderen Faktoren (bereits durchgemachter kardiochirurgischer Eingriff, aktive Endokarditis zum OP-Zeitpunkt, kritischer präoperativer Status, Eingriff an thorakaler Aorta) besondere Bedeutung beigemessen (Nashef, 1999). Wir haben daher uns für diesen Parameter - EF - zur Beurteilung entschieden. Das Hochrisikokollektiv besteht folglich aus Patienten mit präoperativ stark eingeschränkter EF ( $\leq 30\%$ ). Mit dem Einfluss der präoperativen EF auf die postoperative Mortalität und Letalität beschäftigte sich bereits Kato und Buckberg (1993a).

#### Laborparameter

In der Hochrisikogruppe zeigt sich für einige Laborwerte ein statistisch signifikanter Verlauf. Auffällig ist hier der deutlich niedrigere Verlauf der CK im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Bezüglich der kardiospezifischen **CK-MB** sind die Unterschiede nur teilweise signifikant. Zu jedem untersuchten Zeitpunkt liegt die CK-MB für BUC höher. Am 1. postoperativen Tag sind die Werte bei BUC signifikant höher (BUC  $40 \pm 63,1$ , CAL  $8 \pm 3,1$ ). Wie bereits im Gesamtkollektiv erörtert, handelt es sich hierbei um einen aussagekräftigen Wert. Er soll laut Beyersdorf et al. (1990) Informationen über das Ausmaß des myokardialen Schadens widerspiegeln. Demnach könnte dem kalten Kollektiv ein schlechteres Protektionspotenzial zugeordnet werden. Diese Schlussfolgerung wurde durch die Ergebnisse der Arbeiten von Calafiore et al. (1995), Chello et al. (2003), Elwatidy et al. (1999), Hirose et al. (1999), Lapenna et al. (1994), Mezzetti et al. (1995) und Minatoya et al. (2000) bekräftigt.

Das **Troponin-I** der Hochrisikogruppen variiert bis auf den 2. postoperativen Tag kaum untereinander (BUC  $7 \pm 4,4$ , CAL  $1 \pm 2,2$ ). Die Beobachtung deutlich höherer Troponin-Werte bei der kalten Kardioplegien deckt sich mit den Ergebnissen von Chello et al. (2003), Franke



(2003), Trescher et al. (2015), Sirvinskas et al. (2005) und Skarysz et al. (2006).

Die renalen Marker verlaufen für die Hochrisikogruppen analog zum Gesamtkollektiv und sind zu keinem Zeitpunkt statistisch unterschiedlich.

### **Postoperative Komplikationen**

Alle untersuchten postoperativen Komplikationen sind ohne statistische Signifikanz. Jedoch erfolgt eine Rethorakotomie beim BUC-Kollektiv primär auf Grund kardialer Komplikationen (Blutung/Hämatom 2, LCO 1). So zeigt sich auch in der Hochrisikogruppe der Einfluss der Hypothermie auf die Thrombozytenaggregation, über den Boldt et al. (1996) bereits berichteten. In der grundsätzlichen Begutachtung der kardialen Komplikationen ist das BUC-Kollektiv häufiger betroffen als CAL. So treten bei CAL jeweils nur ein LCO und eine IABP-Implantation auf, während dies bei BUC jeweils viermal der Fall ist. Die einzige Implantation eines LVAD betrifft nur das BUC-Kollektiv. Ob der  $K^+$ -Gehalt in der kardioplegischen Lösung einen negativen Einfluss auf die postoperative linksventrikuläre Pumpfunktion ausübt (Handy et al., 1994), lässt sich nur spekulieren.

Der Patient, der 72 Stunden postoperativ einen Apoplex erleidet, stammt aus dem CAL-Kollektiv. Dies entspräche den Untersuchungen der Arbeiten von McLean und Wong (1996), Nathan et al. (2001) und Nussmeier (2005), die in der Hypothermie den neuroprotektiven Effekt hervorgehoben hatten.

Die zwei aus der Hochrisikogruppe stammenden Verstorbenen sind aus dem BUC-Kollektiv, obwohl der EURO-Score bei CAL deutlich höher ist.

Aus diesen Ergebnissen kann auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht auf die Qualität der Myokardprotektion geschlossen werden. Es zeigt sich im Trend, dass die intermittierende kalte Blutkardioplegie ein schlechteres Outcome bei Patienten mit hohem Risiko habe.

## 5.5 Fazit

Die in dieser Arbeit vorgelegte Untersuchung zum Vergleich zweier bluthaltiger Myokardprotektionsverfahren ist die größte, retrospektive Analyse, die bislang durchgeführt wurde. Es steht außerhalb jeden Zweifels, dass beide Verfahren für die Patienten einen sicheren, intraoperativen Schutz gewährleisten. Sie erfüllen damit die heute geltenden klinischen Anforderungen an ein Myokardprotektionsverfahren. Der Wechsel von BUC auf CAL, der sich in den letzten zehn Jahren in Deutschland vollzogen hat, hat seiner Ursache nicht in einem Qualitätsunterschied beider Verfahren. Er hat ausschließlich ökonomische Gründe, die in dieser Arbeit bewusst nicht berücksichtigt wurden.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie dient der Evaluation des Myokardprotektionspotenzials der intermittierend kalten Blutkardioplegie nach Buckberg im Vergleich zur intermittierend warmen Blutkardioplegie nach Calafiore bei aortokoronarer Bypassoperation. Für jedes Kollektiv werden jeweils 300 Patienten untersucht, sodass ein Gesamtkollektiv aus 600 entsteht. Die Untersuchung erfolgt anhand der Kategorien intraoperative Applikation, postoperativen Labormarker und Komplikationen. Ferner werden beide Kollektive genauer bezüglich der Letalität und innerhalb einer Hochrisikogruppe analysiert.

Präoperativ bestehen signifikante Unterschiede bezüglich Alter und BMI, die durch gesellschaftlich-zeitliche Differenzen erklärt und statistische Überlegungen relativiert werden können. Ähnlich ist die Entwicklung der Verteilung von präoperativen Begleiterkrankungen, wie der KHK oder dem arteriellen Hypertonus.

Intraoperativ zeigt sich, dass in der Theorie die Argumentation für ein größeres Perfusionsvolumen überwiegt, da dies zu einer einer besseren Annäherung an den optimalen präischämischen Energiestatus führt. Weiterhin sorgen die häufigeren Re-Perfusionen für eine bessere Stoffwechselsituation. Daraus lässt sich ableiten, dass die perfusionsbezogene Analyse die Kardioplegie nach BUC von Vorteil ist. Die Kardioplegie nach Calafiore steht dem mit kürzeren Aortenabklemmzeiten - oft synonym zu Ischämiezeiten - gegenüber. Sodass bei beiden Kollektiven von einer ähnlich effizienten Protektion ausgegangen werden kann, da durch die intermittierende Applikation ungünstige Einflüsse ausgeglichen werden können.

Bezüglich der vorherrschenden Körperkerntemperatur zeigt sich eine deutliche Differenz zwischen BUC mit der moderaten und CAL mit der milden Hypothermie. Für die tieferen Temperaturbereiche stehen eine Erhöhung des Blutungsrisikos und eine Einschränkung der O<sub>2</sub>-Versorgung der besseren Neuroprotektivität gegenüber.

Postoperativ zeigt sich eine signifikant höhere Freisetzung der myokardialen Ischämie markern CK-MB und Troponin I für das BUC-Kollektiv. Dies entspricht zunächst einem größeren Myokardschaden für BUC. Allerdings kann aus der aktuellen Studienlage geschlossen werden, dass die reine Troponinfreisetzung nicht als Parameter zur Beurteilung von Protektionsverfahren verwendet werden sollte. Die Untersuchung der renalen Labormarker Kreatinin und Harnstoff zeigt, dass die Werte beider Kollektive sich zwar im Normbereich befinden, die erhöhten Werte für den Harnstoff bei BUC aber durch die längere EKZ als auch die tiefere Hypothermie

begründet liegen.

Trotz eingangs morbiderem Patientenkollektiv für CAL ereignen sich bei BUC häufiger postoperative Komplikationen. Mit Ausnahme der neurologischen Komplikationen entstehen bei BUC signifikant häufiger LCO, bleibende Herzrhythmusstörungen, postoperative Myokardinfarkte, respiratorische Insuffizienzen und Pneumonien. Die Begründung scheint hier in der chemischen Zusammensetzung der Kardioplegie in Kombination mit der größeren Hypothermie zu liegen. Die Verteilung der Letalität ist absolut betrachtet bei beiden Kollektiven identisch, auch wenn im BUC-Kollektiv häufiger kardiale Komplikationen ursächlich sind.

Die Subgruppenanalyse spiegelt ein kardial eingeschränkteres Kollektiv wieder. Es zeigt sich hier lediglich ein Trend, der keine statistische Signifikanz aufweist: Todesursache bei BUC ist primär kardialer und bei CAL neurologischer Genese. In der Hochrisikogruppe, die durch Patienten mit eingeschränkter EF repräsentiert wird, treten signifikant höhere Freisetzungen myokardialer Ischämie marker und kardiale Komplikationen, wie z. B. LCO, auf. Beide Verstorbenen der Hochrisikogruppe stammen aus dem BUC-Kollektiv.

Diese Arbeit beweist, dass beide Protektionsverfahren für kardiochirurgische Patienten einen sicheren, intraoperativen Schutz darstellen und die heute geltenden Anforderungen an ein klinisch geeignetes Myokardprotektionsverfahren erfüllen. Ein zunehmender Wechsel von Buckberg auf Calafiore liegt nicht in einer Qualitätsdifferenz begründet, sondern hat seinen Ursprung in rein ökonomischen Überlegungen.

## 7. Abbildungsverzeichnis

1	Schematischer Aufbau des Myokardprotektionsverfahrens nach BUC (nach Beyersdorf, 1996; verändert nach „Diagram of the human heart“). O <sub>2</sub> angereichertes Blut aus dem Oxygenator und das Blut-Lösungs-Gemisch (4:1) werden über eine Rollerpumpe in die Aortenwurzel geleitet. . . . .	19
2	Schematischer Aufbau des Myokardprotektionsverfahrens nach CAL (nach Calafiore et al., 1995). O <sub>2</sub> angereichertes Blut aus dem Oxygenator wird mittels Perfusorspritze mit K <sup>+</sup> versetzt und nach erfolgter Abklemmung der Aorta in die Aortenwurzel geleitet. . . . .	22
3	Alter in Jahren [J] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot	27
4	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . .	27
5	Verteilung der operativen Dringlichkeit in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	28
6	Verteilung des arteriellen Hypertonus in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	30
7	Verteilung der Fettstoffwechselstörungen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	31
8	Verteilung der Lungenfunktionsstörung in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	31
9	Verteilung interventioneller Eingriffe (Stenting oder PTCA) in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	33
10	Verteilung interventioneller Eingriffe: Stentanzahl pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	34

11	Verteilung der NYHA-Klassifikation in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs	34
12	Verteilung der präoperativen Herzinfarkte in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	35
13	Initiales Perfusionsvolumen [ml] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	36
14	Initiale Perfusionsdauer [min] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	37
15	Gesamtvolumen der Kardioplegieperfusionen [ml] in Abhängigkeit des Kardioplegie-Kollektivs als Boxplot . . . . .	37
16	Aortenabklemmzeit [min] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	38
17	Postischämische Reperfusiondauer [min] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	38
18	Tiefste Körperkerntemperatur [° C] während EKZ in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	39
19	Kardioplegische Re-Perfusionen pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	40
20	Verteilung der Re-Perfusionen pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	40
21	Volumen [ml] der 1. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	41
22	Dauer [min] der 1. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	41
23	Volumen [ml] der 2. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	42
24	Dauer [min] der 2. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	43
25	Ischämiedauer [min] der 2. kardioplegischen Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Boxplot . . . . .	43

26	Durchschnittlich appliziertes Kardioplegievolumen [ml] vom Zeitpunkt der initialen Perfusion bis zur 3. Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	44
27	Durchschnittliche Kardioplegiedauer [min] vom Zeitpunkt der initialen Perfusion bis zur 3. Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	45
28	Durchschnittliche Ischämiedauer [min] vom Zeitpunkt der 1. bis zur 3. Re-Perfusion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	45
29	Verteilung der angelegten Grafts pro Patient in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	46
30	Verteilung der IMA-Grafts in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	47
31	Flussrate [ml/min] der RCA in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als als Boxplot . . . . .	48
32	Postoperativer Verlauf der CK-MB [ $\mu$ g/l] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	51
33	Postoperativer Verlauf Troponin I [ng/ml] in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	52
34	Postoperativer Verlauf des Serum-Harnstoffs [mg/dl] in Abhängigkeit des in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	53
35	Postoperative Verteilung <i>Low Cardiac Output</i> in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	55
36	Postoperative Verteilung von bleibenden Herzrhythmusstörungen und Kardioversion in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	55
37	Verteilung des postoperativen Herzinfarkts in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	56

38	Verteilung der postoperativen Pneumonie und respiratorischen Insuffizienz in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	56
39	Postoperativer Verlauf der CK [U/l] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	61
40	Postoperativer Verlauf der CK-MB [ $\mu$ g/l] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	62
41	Postoperativer Verlauf des Troponin I [ng/l] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	63
42	Postoperativer Verlauf des Kreatinins [mg/dl] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	64
43	Postoperativer Verlauf des Serum-Harnstoff [mg/dl] der Hochrisikogruppe in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als geschätzte Randmittel $\pm$ SD . . . . .	65



## 8. Tabellenverzeichnis

1	BUC-Lösung I mit hoher $[K^+]$ nach Beyersdorf,1996. * entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1 . . . . .	20
2	BUC-Lösung II mit niedriger $[K^+]$ nach Beyersdorf,1996. * entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1 . . . . .	20
3	BUC-Lösung III zur warmen Induktion nach Beyersdorf,1996. * entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1 . . . . .	21
4	„Hot Shot“-Lösung zur warmen Reperfusion nach Beyersdorf,1996. * entspricht der Konzentration der Kardioplegie nach Mischung Blut/Lösung im Verhältnis 4:1 . . . . .	22
5	Calafiore Flussraten aus Delivery Protocol for Group A Calafiore.1995 . . . . .	23
6	Demographische Daten in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	26
7	Präoperatives Labor in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD . . . . .	28
8	Begleiterkrankungen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	29
9	Kardiospezifische Variablen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	32
10	Kardioplegieperfusionen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD . . . . .	36
11	Kardioplegische Re-Perfusionen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	39
12	Graftanzahl pro Patient und Anteil der IMA-Grafts in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	46

13	Flussraten in Abhängigkeit der Graftart und des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	47
14	Postoperative Laborparameter vom OP-Tag bis zum 4. Tag postoperativ in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD . . . . .	49
15	Laborklinische Grenzwerte der untersuchten Parameter an der Universitätsklinik Bonn . . . . .	50
16	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	54
17	Letalität in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	57
18	Letalität: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	58
19	Hochrisikogruppe: Präoperative Daten in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD . . . . .	59
20	Postoperative Laborparameter der Hochrisikogruppe vom OP-Tag bis zum 4. Tag postoperativ in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD . . . . .	60
21	Hochrisikogruppe: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Myokardprotektionsverfahrens als Mittelwert $\pm$ SD oder als absolute & relative Häufigkeit [%] innerhalb des jeweiligen Kardioplegie-Kollektivs . . . . .	66

## 9. Literaturverzeichnis

- Akhter SP, Khan S, Mehdi T, Nasiruddin M, Mollah FH. Renal Function Before and After Coronary Artery Bypass Grafting (CABG): Off Pump vs. On Pump. *Bangladesh J Med Biochem* 2013; 3
- An R. Prevalence and Trends of Adult Obesity in the US, 1999-2012. *ISRN Obesity* 2014; 31: 1–6
- Anderson RE, Brismar K, Ivert T. Only a minority of patients referred for elective coronary artery bypass surgery have risk factors diagnosed and treated according to established guidelines. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 112
- Angouras DC, Anagnostopoulos CE, Chamogeorgakis TP, Rokkas CK, Swistel DG, Connery CP, Toumpoulis IK. Postoperative and Long-Term Outcome of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1112–1118
- Asai T, Grossi E, Leboutillier M, Parish M, Baumann F, Spencer F, Colvin S, Galloway A. Resuscitative retrograde blood cardioplegia, Are amino acids or continuous warm techniques necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 242–248
- Baig M, Sher-I-Murtaza M, Iqbal A, Ahmad M, Farhan Ali Rizvi H, Ahmed N, Shair A, Ijaz A. Clinical outcomes of intermittent antegrade warm versus cold blood cardioplegia. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 593–596
- Barner HB. Blood cardioplegia: A review and comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1354–1367
- Beyersdorf F. Myokardmanagement mit Blutkardioplegie. In: Lauterbach G, Hrsg. *Handbuch der Kardiotechnik*, Lübeck Stuttgart Jena Ulm: G. Fischer. 1996; 272–280
- Beyersdorf F, Krause E, Sarai K, Sieber B, Deutschlander N, Zimmer G, Mainka L, Probst S, Zegelman M, Schneider W. Clinical evaluation of hypothermic ventricular fibrillation, multi-dose blood cardioplegia, and single-dose Bretschneider cardioplegia in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38: 20–29

- Bock H. 45 Jahre erlebte extrakorporale Zirkulation. *Kardiotechnik* 2003; 12: 65–72
- Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 130–135
- Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction (“stunned myocardium”). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 239–249
- Böning A. Kritische Reflexionen zur „Off-pump“-Chirurgie. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2014; 28: 19–20
- Borowski A, Godehardt E, Paprotny G, Kurt M. Intermittent Cold-Blood Cardioplegia and Its Impact on Myocardial Acidosis during Coronary Bypass Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 307–312
- Böttcher W, Merkle F, Weitkemper, H. H. Historische Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses von der Idee bis zur klinischen Anwendung. *Kardiotechnik* 2003; 12: 44–54
- Bottle A, Mozid A, Grocott HP, Walters MR, Lees KR, Aylin P, Sanders RD. Preoperative risk factors in 10 418 patients with prior myocardial infarction and 5241 patients with prior unstable angina undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2013; 111: 417–423
- Braathen B, Jeppsson A, Scherstén H, Hagen OM, Vengen Ø, Rexus H, Lepore V, Tønnesen T. One single dose of histidine–tryptophan–ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 995–1001
- Bretschneider HJ. Überlebenszeit und Wiederbelebenszeit des Herzens bei Normo-und Hypothermie. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 1964; 30: 11–34
- Bretschneider HJ. Myocardial Protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28: 295–302
- Bretschneider HJ, Gebhard MM, Preusse C. Cardioplegia. Principles and Problems. In: Sperrlohn N, Hrsg. *Physiology and Pathophysiology of the Heart*, Boston: Nijhoff M. 1984; 90: 605–616

- Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 803–815
- Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 127–139
- Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 805–814
- Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen BS, Robertson JM. Integrated Myocardial Management: Background and Initial Application. *J Cardiac Surgery* 1995; 10: 68–89
- Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna A, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398–402
- Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 853–857
- Caputo M. The end of the cold era: from intermittent cold to intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 467–475
- Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman MS, Angelini GD. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998a; 14: 596–601
- Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman MS, Angelini GD. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998b; 14: 596–601
- Chaudhry MA, Belcher PR, Day SP, Muriithi EW, Wheatley DJ. Erythrocyte-containing versus crystalloid cardioplegia in the rat: effects on myocardial capillaries. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 890–898
- Chello M, Mastroroberto P, Patti G, D'Ambrosio A, Di Sciascio G, Covino E. Intermittent warm blood cardioplegia induces the expression of heat shock protein-72 by ischemic myocardial preconditioning. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 367–374

- Chocron S, Alwan K, Yan Y, Toubin G, Kaili D, Anguenot T, Latini L, Clement F, Viel JF, Etievent JP. Warm reperfusion and myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2003–2007
- Choi HS, Lee SK, Kim YM, Moon H. Effects of Cardiopulmonary Bypass and Aprotinin on Renal Function in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Korean J Anesthesiol* 2003; 45: 577–582
- Christakis GT, Buth KJ, Weisel RD, Rao V, Joy L, Fremes SE, Goldman BS. Randomized study of right ventricular function with intermittent warm or cold cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 128–134
- Christenson J, Simonet F, Schmuziger M. The Impact of Arterial Hypertension on the Results of Coronary Artery Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 126–131
- Çimen S, Özkul V, Ketenci B, Yurtseven N, Günay R, Ketenci B, Gerçekoğlu H, Demirtaş M. Daily comparison of respiratory functions between on-pump and off-pump patients undergoing CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 589–594
- Cordell AR. Milestones in the development of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 793–796
- Cornwell LD, Omer S, Rosengart T, Holman WL, Bakaeen FG. Changes Over Time in Risk Profiles of Patients Who Undergo Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA Surg* 2015; 150: 308
- Dar MI. Cold crystalloid versus warm blood cardioplegia for coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 382–385
- Defoe GR, Krumholz CF, DioDato CP, Ross CS, Olmstead EM, Groom RC, Pieroni JW, Forest RJ, O'Connor BR, Bogosian ME, Warren CS, O'Connor GT. Lowest core body temperature and adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2003; 18: 127–133
- DeWitt DF, Jochim KE, Behrendt DM. Nucleotide degradation and functional impairment during cardioplegia: amelioration by inosine. *Circulation* 1983; 67: 171–178
- Digerness SB, Vanini V, Wideman FE. In vitro comparison of oxygen availability from asanguinous and sanguinous cardioplegic media. *Circulation* 1981; 64: 1180–3

- Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart – New York: Thieme, 7. Aufl., 2009
- El Azab SR, Scheffer GJ, Lange JJ, van de Strik R, Rosseel PM. Liver and renal function after volatile induction and maintenance of anesthesia (VIMA) with sevoflurane versus TIVA with sufentanil-midazolam for CABG surgery. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 2001; 52: 281–285
- Elwatidy AM, Fadal MA, Bukhari EA, Aljubair KA, Syed A, Ashmeg AK, Alfagih MR. Antegrade crystalloid cardioplegia vs antegrade/retrograde cold and tepid blood cardioplegia in CABG. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 447–453
- Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, O'Connor C, Adams KF, Orlandi C, Gheorghiade M. Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure: Insights From the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) Study. *J Card Fail* 2007; 13: 360–364
- Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 2002; 17: 401–406
- Flack JE, Cook JR, May SJ, Lemeshow S, Engelman RM, Rousou JA, Deaton DW. Does Cardioplegia Type Affect Outcome and Survival in Patients With Advanced Left Ventricular Dysfunction? Results From the CABG Patch Trial. *Circulation* 2000; 102: 84–89
- Flather M, Rhee JW, Boothroyd DB, Boersma E, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Hamm CW, Hueb WA, King SB, Pocock SJ, Rodriguez AE, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Hlatky MA. The Effect of Age on Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery Compared With Balloon Angioplasty or Bare-Metal Stent Implantation Among Patients With Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2150–2157
- Follette DM, Fey K, Buckberg GD, Helly JJJ, Steed DL, Foglia RP, Maloney JVJ. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 221–238
- Follette DM, Steed DL, Foglia RP, Fey K, Buckberg GD. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation* 1978; 58: 1200–9

- Franke U. Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery – do we have to change? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 341–346
- Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD, Mickle DA, Madonik MM, Ivanov J, Harding R, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR. A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 726–741
- Gao D, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Schooley L, MacKenzie T, Shroyer, A. Laurie W. Time-Varying Risk Factors for Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 793–799
- Gebhard MM. Myocardial protection and ischemia tolerance of the globally ischemic heart. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38: 55–59
- Gebhard MM, Bretschneider HJ, Gersing E, Preusse C, Schnabel PA, Ulbricht LJ. Calcium-free cardioplegia–pro. *Eur Heart J* 1983; 4 Suppl H: 151–160
- Ghodbane W, Ragmoun W, Arbi R, Brahem W, Sahraoui C, Lejmi M, Taamallah K, Massoudi H, Lebbi A, Ziadi M, Lahdhili H, Bey M, Chenik S. Correlation between previous coronary artery stenting and early mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann Cardiol Angeiol* 2013; 62: 429–434
- Görizt S, Schelkle H. Die EKZ beim Erwachsenen. In: Lauterbach G, Hrsg. *Handbuch der Kardiotechnik*, Lübeck Stuttgart Jena Ulm: G. Fischer. 1996; 225–240
- Graffigna A, Nollo G, Pederzoli C, Ferrari P, Widesott L, Antolini R. Continuous monitoring of myocardial acid-base status during intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 995–1001
- Grondin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984; 70: I208–12
- Grunewaldt C. Myokardiale Ischämie marker bei der operation der koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit vom Operationsverfahren. Inaugural-Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2008



- Guvendik L, Hynd J, Drake-Holland A, Parker D. Myocardial Protective Effects of Lidoflazine During Ischemia and Reperfusion. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38: 15–19
- von Haefen K. Vom Schaffen der Chirurgen Göttingens in ihren Arbeitstätten. In: Bruns P, Hrsg. *Beiträge zur klinischen Chirurgie*. 1936; 163: 638–670
- Hanafy HM, Allen BS, Winkelmann JW, Ham J, Osimani D, Hartz RS. Warm blood cardioplegic induction: An underused modality. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1589–1594
- Handy JR, Spinale FG, Mukherjee R, Crawford FA. Hypothermic potassium cardioplegia impairs myocyte recovery of contractility and inotropy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1050–1058
- Hassan A, Buth KJ, Baskett RJ, Ali IS, Maitland A, Sullivan JA, Ghali WA, Hirsch GM. The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005; 150: 1026–1031
- Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1—the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013; 34: 2862–2872
- Hearse D. Reperfusion of the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1977; 9: 605–616
- Hekmat K, Clemens RM, Mehlhorn U, Geissler HJ, Kuhn-Régnier F, de Vivie ER. Emergency coronary artery surgery after failed PTCA: myocardial protection with continuous coronary perfusion of beta-blocker-enriched blood. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 333–338
- Helbig D. Der Energiestoffwechsel des Herzens bei Kreislaufunterbrechung und Herzstillstand in Hypothermie und seine Beziehungen zur Chirurgie. *Basic Res Cardiol* 1961; 36: 149–212
- Hendriks M, Jiang H, Gutermann H, Toelsie J, Renard D, Briers A, Pauwels JL, Mees U. Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 452–459
- Henne-Bruns D, Barth E Hrsg. *Chirurgie. Duale Reihe*. Stuttgart: Thieme, 4. Aufl., 2012
- Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Herold, 2012
- Hirner A, Weise K Hrsg. *Chirurgie*. Stuttgart: Thieme, 2. Aufl., 2008

- Hirose M, Hirose Y, Gamou M, Harigae M, Fujiwara C. The efficiency of intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Masui* 1999; 48: 48–52
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA, Shilane DA, Baker LC, Go AS. Adoption and Effectiveness of Internal Mammary Artery Grafting in Coronary Artery Bypass Surgery Among Medicare Beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 33–39
- Horn F. *Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012
- Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 491–498
- Jennings RB, Steenbergen CJ, Kinney RB, Hill ML, Reimer KA. Comparison of the effect of ischaemia and anoxia on the sarcolemma of the dog heart. *Eur Heart J* 1983; 4 Suppl H: 123–137
- Jones EL, Weintraub WS, Craver JM, Guyton RA, Cohen CL. Coronary bypass surgery: is the operation different today? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 108–115
- Just S, Kupferschmidt M, Müller T, & Schubel B. Calafiore-vs. Buckberg-Blutkardioplegie in der elektiven koronaren Bypasschirurgie. *Kardiotechnik* 2002; : 72–74
- Kato NS, Buckberg GD. New intraoperative cardioprotective strategies for myocardial protection. *Curr Opin Cardiol* 1992; 7: 959–967
- Kato NS, Buckberg GD. Myocardial protection for coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1993a; 4: 682–696
- Kato NS, Buckberg GD. Myocardial protection for coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1993b; 4: 682–696
- Klinke R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie: 55 Tabellen*. Stuttgart: Thieme, 3. Aufl., 2001
- Kübler W. Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1970; 1: 351–377
- Kuhn-Régnier F. Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 67–74

- Landymore R, Marble A, Eng P, Macaulay M, Trillo A, Li Q. Effect of high-volume cardioplegia on small-amplitude electrical activity during cardioplegia arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 395–399
- Landymore R, Murphy J, Hall R, Islam M. Randomized trial comparing intermittent antegrade warm blood cardioplegia with multidose cold blood cardioplegia for coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 179–184
- Langer GA, Buckberg GD, Tillisch JH. Cardiac ischemia. Part II—Reperfusion and treatment. *West J Med* 1987; 147: 54–61
- Lapenna D, Mezzetti A, Gioia Sd, Pierdomenico SD, Verna A, Daniele F, Marzio L, Di Ilio C, Calafiore AM, Cuccurullo F. Blood cardioplegia reduces oxidant burden in the ischemic and reperfused human myocardium. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1522–1525
- Larsen R. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie*, München: Urban & Fischer. 7. Aufl., 2002;
- Latz S. Kristalline Kardioplegie nach Bretschneider versus Blutkardioplegie nach Calafiore in der Koronarchirurgie. Inaugural-Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2012
- Lau GT. Hypertriglyceridaemia is associated with early non-patency of coronary bypass grafts. *Heart* 2005; 92: 536–538
- Lauterbach G. *Handbuch der Kardiotechnik*. Lübeck Stuttgart Jena Ulm: G. Fischer, 3. Aufl., 1996
- Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 269–274
- Likosky DS, Paone G, Zhang M, Rogers MA, Harrington SD, Theurer PF, DeLucia A, Fishstrom A, Camaj A, Prager RL. Red Blood Cell Transfusions Impact Pneumonia Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 794–801
- Löffler G, Löffler-Petrides, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer-Lehrbuch. Berlin [u.a.]: Springer, 7. Aufl., 2003
- Loop FD, Higgins TL, Panda R, Pearce GL, Estafanous FG. Myocardial protection during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 608–618

- Mackensen GB, McDonagh DL, Warner DS. Perioperative Hypothermia: Use and Therapeutic Implications. *J Neurotrauma* 2009; 26: 342–358
- Magovern GJ, Flaherty JT, Gott VL, Bulkley BH, Gardner TJ. Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. *Circulation* 1982; 66: 160–7
- Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298–304
- Matsuda H, Maeda S, Hirose H, Nakano S, Shirakura R, Kaneko M, Kadoba K, Kawashima Y. Optimum Dose of Cold Potassium Cardioplegia for Patients with Chronic Aortic Valve Disease: Determination by Left Ventricular Mass. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 22–26
- Matsuura H, Lazar HL, Yang X, Rivers S, Treanor PR, Bernard S, Shemin RJ. Warm versus cold blood cardioplegia—is there a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993a; 105: 45–51
- Matsuura H, Lazar HL, Yang XM, Rivers S, Treanor PR, Shemin RJ. Detrimental effects of interrupting warm blood cardioplegia during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993b; 106: 357–361
- Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 819–823
- McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Central nervous system outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 45–53
- Mehlhorn U, Allen SJ, Adams DL, Davis KL, Gogola GR, de Vivie, E. R., Laine GA. Normothermic Continuous Antegrade Blood Cardioplegia Does Not Prevent Myocardial Edema and Cardiac Dysfunction. *Circulation* 1995a; 92: 1940–1946
- Mehlhorn U, Davis KL, Burke EJ, Adams DL, Laine GA, Allen SJ. Impact of cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest on myocardial lymphatic function. *Am J Physiol* 1995b; 268: H178–83
- Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, Deslauriers R, Tian G, Salerno TA, Verna A, Bosco G, Pierdomenico SD, Caccurullo F. Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative

- stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 787–795
- Minatoya K, Okabayashi H, Shimada I, Tanabe A, Nishina T, Nandate K, Kunihiro M. Intermit- tent antegrade warm blood cardioplegia for CABG: extended interval of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 74–76
- Najafi M, Sheikvatan M, Mortazavi S. Do preoperative pulmonary function indices predict morbidity after coronary artery bypass surgery? *Ann Card Anaesth* 2015; 18: 293
- Nashef S. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Car- diothorac Surg* 1999; 16: 9–13
- Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D. Neuroprotective Effect of Mild Hypothermia in Pa- tients Undergoing Coronary Artery Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *Circulation* 2001; 104: I-85–I-91
- Nayler WG. Calcium and cell death. *Eur Heart J* 1983; 4: 33–41
- Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury: laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 1986; 74: 215–221
- Neitzel T, Stiller M, Bushnaq H. Statistische Analyse der in Deutschland durchgeführten Per- fusionen. *Kardiotechnik* 2014; : 12–22
- Ngaage DL, Sogliani F, Tang A. Early and late prognostic implications of coronary artery bypass timing after myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 549–554
- Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ehara N, Taniguchi R, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Touma M, Tamura T, Haruna Y, Shizuta S, Doi T, Fukushima M, Kita T, Kimura T. Chronic obstructive pulmonary disease—An independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardio* 2010; 143: 178–183
- Nollo G, Ferrari P, Graffigna ACL. Cold intermittent cardioplegia reduces the acidosis during prolonged cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 8432–8435

- Nussmeier NA. Management of temperature during and after cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 472–476
- O’Boyle F, Mediratta N, Chalmers J, Al-Rawi O, Mohan K, Shaw M, Poullis M. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 697–703
- Oeinck KH, Keller H, Werner M, Besser R. Blutkardioplegie nach Calafiore—Praktische Anwendung. *Kardiotechnik* 2000; 1: 14–15
- Okies JE, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Salomon NW. The left internal mammary artery: the graft of choice. *Circulation* 1984; 70: 1213–21
- Ozkaramanli Gur D, Gur O, Gurkan S, Comez S, Gonultas A, Yilmaz M. Comparison of endothelial function of coronary artery bypass grafts in diabetic and nondiabetic patients: Which graft offers the best? *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 657–662
- Pelletier L, Carrier M, Leclerc Y, Cartier R, Wesolowska E, Solymoss B. Intermittent antegrade warm versus cold blood cardioplegia: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 41–49
- Pöling J, Rees W, Mantovani V, Klaus S, Bahlmann L, Ziaukas V, Hübner N, Warnecke H. Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis during bypass surgery with cold blood- or Calafiore cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 597–603
- Poncelet AJ, van Steenberghe M, Moniotte S, Detaille T, Beauloye C, Bertrand L, Nassogne MC, Rubay JE. Cardiac and neurological assessment of normothermia/warm blood cardioplegia vs hypothermia/cold crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery: insight from a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1384–1390
- Pretzsch S, Müller P, Stiller M, Henning R, Zorn H. Standard der extrakorporalen Zirkulation in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle. *Kardiotechnik* 2007; 1: 3–8
- Preusse CJ. Cardioplegia with an intracellular formulation. In: Piper HM, Hrsg. *Ischemia-reperfusion in cardiac surgery*, Dordrecht: Springer Netherlands, *Developments in Cardiovascular Medicine*, Band 142. 1993a;

- Preusse CJ. Warm Heart Surgery: A Step Backwards. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993b; 41: 267–269
- Preusse CJ. Intraoperative Myokardprotektion mit kristallinen Lösungen. In: Lauterbach G, Hrsg. *Handbuch der Kardiotechnik*. Lübeck Stuttgart Jena Ulm: Fischer G., 1996: 265–272;
- Preusse CJ, Gebhard MM, Bretschneider HJ. Myocardial “Equilibration Processes” and Myocardial Energy Turnover during Initiation of Artificial Cardiac Arrest with Cardioplegic Solution - Reasons for a Sufficiently Long Cardioplegic Perfusion. *Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 29: 71–76
- Preusse CJ, Gebhard MM, Bretschneider HJ. Interstitial pH value in the myocardium as indicator of ischemic stress of cardioplegically arrested hearts. *Basic Res Cardiol* 1982; 77: 372–387
- Preusse CJ, Schulte HD, Bircks W. High volume cardioplegia. *Ann Chir Gynaecol* 1987; 76: 39–45
- Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 38–51
- Roncada G, Dendale P, Linsen L, Hendrikx M, Hansen D. Reduction in pulmonary function after CABG surgery is related to postoperative inflammation and hypercortisolemia. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 10938–10946
- Roosens C, Heerman J, Somer Fd, Caes F, van Belleghem Y, Poelaert JI. Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: Comparison with extracorporeal circulation. *Crit Care Med* 2002; 30: 2430–2437
- Rosenkranz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1235–1246
- Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, Vinten-Johansen, Allen, B. S., Leaf J, Bugyi HI, Young H, Barnard RJ. Studies of controlled reperfusion after ischemia. II: Biochemical studies: failure of tissue adenosine triphosphate levels to predict recovery of contractile function after controlled reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 488–501

- Saydjari R, Asimakis G, Conti VR. Effect of increasing volume of cardioplegic solution on postischemic myocardial recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 234–240
- Schnabel PA, Gebhard MM, Pomykaj T, Schmiedl A, Preusse C, Richter J, Bretschneider HJ. Myocardial protection: left ventricular ultrastructure after different forms of cardiac arrest. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 35: 148–156
- Schulte HD. Geschichte der Herzchirurgie - Entwicklungen während 100 Jahren Herzchirurgie. In: Lauterbach G, Hrsg. *Handbuch der Kardiotechnik*. Lübeck Stuttgart Jena Ulm: Fischer G., 1996; 1–20
- Sirvinskas E, Nasvytis L, Raliene L, Vaskelyte J, Toleikis A, Trumbeckaite S. Myocardial Protective Effect of Warm Blood, Tepid Blood, and Cold Crystalloid Cardioplegia in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Croat Med J* 2005; 46: 879–888
- Skarysz J, Krejca M, Szmagała P, Ulczok R, Bochenek A. Antegrade warm blood cardioplegia versus cold blood cardioplegia in normothermia in the coronary artery bypass grafting procedures. Troponine I release as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20: 539–542
- Sprecher DL, Pearce GL, Cosgrove DM, Lytle BW, Loop FD, Pashkow FJ. Relation of serum triglyceride levels to survival after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000a; 86: 285–288
- Sprecher DL, Pearce GL, Park EM, Pashkow FJ, Hoogwerf BJ. Preoperative triglycerides predict post-coronary artery bypass graft survival in diabetic patients: a sex analysis. *Diabetes Care* 2000b; 23: 1648–1653
- Thorsteinsson K, Fonager K, Merie C, Gislason G, Kober L, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Andreasen JJ. Age-dependent trends in postoperative mortality and preoperative comorbidity in isolated coronary artery bypass surgery: a nationwide study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; ezv060: 1–7
- Tian G, Shen J, Su S, Sun J, Xiang B, Oriaku GI, Saunders JK, Salerno TA, Deslauriers R. Assessment of retrograde cardioplegia with magnetic resonance imaging and localized <sup>31</sup>p spectroscopy in isolated pig hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 109–116



- Trescher K, Gleiss A, Boxleitner M, Dietl W, Kassal H, Holzinger C, Podesser BK. Short-term clinical outcomes between intermittent cold versus intermittent warm blood cardioplegia in 2200 adult cardiac surgery patients. *J Cardiovasc Surg* 2015; : Epub ahead of print
- Voors AA, van Brüssel BL, Kelder JC, Plokker H. Usefulness of hypertriglyceridemia in predicting myocardial infarction late after coronary artery bypass operation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1350–1354
- Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C. Coronary artery bypass grafting in non–dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1083–1089
- Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. Springer-Lehrbuch. Heidelberg: Springer Medizin, 4. Aufl., 2008
- Yap CH, Yan BP, Akowuah E, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Tatoulis J, Skillington PD, Newcomb A, Mohajeri M, Pick A, Seevanayagam S, Reid CM. Does Prior Percutaneous Coronary Intervention Adversely Affect Early and Mid-Term Survival After Coronary Artery Surgery? *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 758–764
- Yau TM, Weisel RD, Mickle DA, Ivanov J, Mohabeer MK, Tumiati L, Carson S, Lichtenstein SV. Optimal delivery of blood cardioplegia. *Circulation* 1991; 84: III380–8
- Yu L, Gu T, Zhang G, Cheng S, Fang Q, Mao N. The deep hypothermic circulatory arrest causes more kidney malfunctions based on a novel rabbit model. *Ann Saudi Med* 2014; 34: 532–540

## 10. Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Welz dafür, dass ich diese Arbeit in der Klinik der Herzchirurgie anfertigen durfte. Mein allergrößter Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Preuße, der eine wundervolle und persönliche Gesamtbetreuung mit tatkräftiger Unterstützung durch Frau Dr. Sabrina Lück geleistet, und mir die Bearbeitung eines so spannenden Themas überlassen hat.

Als nächstes danke ich all den Menschen, ohne deren Einsatz und Mitwirken, diese Arbeit nicht hätte vollendet werden können: Meinem werten Kommilitonen bzw. Kollegen Herrn Simon Birtel für das Vermitteln der nötigen Kontakte. Herrn Dr. Stefan Latz, mit dessen Hilfe ich auf Teile seiner Daten mit größtem Dank zurückgreifen durfte. Für das Einführen in die Arbeit mit LaTeX und den unersetzbaren technischen Support Herrn Stephan Zacharias und Herrn Evgeni Wachnowezki. Meiner treuen Weggefährtin und Erst-Korrekturleserin Frau Dr. Kristina Lust.

Großer Dank gilt weiterhin dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie für die statistische Beratung und den Mitarbeitern des chirurgischen Archivs für die wirklich große Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie: Meinen Eltern, Günter Dovermann und Josefa Bartolata-Dovermann, und meiner Cousine, Nemia Bartolata, für die liebevolle Unterstützung nicht nur während der Dissertation, sondern auch in meiner gesamten Ausbildung. Vielen Dank für das Ermöglichen meines Traumberufs.

Jan Müller, für Dein Verständnis, Deine scheinbar endlose Geduld, Deine Unterstützung, Deine bedingungslose Liebe und Inspiration. Ich bin Dir auf ewig dankbar.