

Aus dem Zentrum für Operative Medizin I
Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. E. Gams

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. B. Korbmacher

**Pharmakologische Präkonditionierung:
Adenosin zum Schutz des humanen Myokards
während aorto-koronarer Bypassoperationen**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Kamil Kordian Klein

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gezeichnet:

Univ.-Prof. Dr. med. dent. **Wolfgang H.- M. Raab**
Dekan

Referent:

Privat-Dozent Dr. med. **Bernhard Korbmacher**

Korreferent:

Privat-Dozent Dr. med. **Christian Perings**

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung	
1.1 Die Ischämische Präkonditionierung (IP)	6
1.2 Die Pharmakologische Präkonditionierung (PP)	7
1.2.1 Der Mechanismus der Präkonditionierung und die physiologischen Wirkungen des Adenosins	7
1.3 Erste klinische Anwendungen zur pharmakologischen Präkonditionierung	11
1.4 Das Konzept für die Kardiochirurgie	12
1.5 Fragestellungen	13
2. Methoden und Material	
2.1 Patientenauswahl	14
2.2 Studienprotokoll	15
2.3 Studienanordnung	17
2.4 Erfasste Parameter	18
2.5 Berechnungen und Statistik	19
3. Ergebnisse	
3.1 Hämodynamische Parameter	21
3.2 Klinisch-chemische Parameter	22
3.3 Elektrophysiologische Parameter	25
3.4 Follow-up-Analyse	26
4. Diskussion	28
4.1 Intermittierende aortale Querklemmung während koronarer Bypassoperationen – chirurgische Durchführung und Effekte myokardialer Protektion	29
4.2 In-vivo pharmakologische Präkonditionierung mit Adenosin	31
4.3 Kritik der Methoden	31
4.4 Klinische Relevanz	33

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	34
6. Danksagung	36
7. Literatur	37
8. Lebenslauf	41
9. Publikationen	42
Abstract (englisch)	43
Abstract (deutsch)	44

1. Einleitung

1.1 Die Ischämische Präkonditionierung (IP)

Im Rahmen von Untersuchungen zu Folgen ischämischer Schäden am Myokard, beobachteten *Murry et al.* 1986 (21) erstmals einen paradoxen Effekt, der im weiteren Verlauf als „Ischämische Präkonditionierung“ zum Gegenstand intensiver Forschung werden sollte.

Dabei entdeckten sie bei einer Versuchsreihe an Hundeherzen, dass eine (später auch mehrere) kurze, subkritische myokardiale Ischämiephase und (wiederholte) Reperfusion eine schnelle myokardiale Adaptation zur Folge haben, die den myokardialen Schaden einer nachfolgenden kritischen (Index-) Ischämie signifikant reduziert.

Bemerkenswerter Weise führten die intermittierenden Ischämien weder zu einer Summation im Abbau energiereicher Phosphate, noch zu verstärkter Entwicklung infarzierter Areale. Vielmehr schien diese Prozedur eine Infarktentscheidung zu vermeiden, denn 6 von 7 untersuchten Tieren entwickelten gar keine Infarkte. Damit gilt die Infarktentscheidung bzw. -größe als Maß der Protektion und ist Ausdruck der protektiven Endstrecke.

Diese Beobachtungen führten zur Formulierung des Begriffs der „ischämischen Präkonditionierung“ und ihrer Definition als:

Eine Folge mehrerer kurzer Ischämien, die von einer (sonst kritischen) Indexischämie gefolgt werden und zu einer deutlich vermehrten Ischämietoleranz des Myokards führen.

Ferner konnte eine Abschwächung des myokardialen Stunnings und der infarkt-induzierten Neigung zu Rhythmusstörungen beobachtet werden.

In einer Vielzahl weiterer Studien, sowohl am Tiermodell als auch am humanen Myokard, wurden diese Ergebnisse bestätigt (14; 16).

1.2 Die Pharmakologische Präkonditionierung (PP)

Als nächster bedeutender Schritt in der Erforschung der Präkonditionierung folgte die Identifizierung der intrazellulären Mechanismen, die für diesen reproduzierbaren Effekt verantwortlich zeichnen. Mit der Beschreibung des Adenosins als einer verantwortlichen Substanz, wurde der Begriff der „pharmakologischen Präkonditionierung“ (PP) eingeführt.

1.2.1 Der Mechanismus der Präkonditionierung und die physiologischen Wirkungen des Adenosins (38)

Adenosin ist ein kardioprotektives Endprodukt der Hydrolyse von ATP über ADP zu AMP. Es ist in sehr geringer Konzentration (unter 1 μM) in normalen Myokardzellen enthalten. Dort reichert es sich während ischämischer Perioden vorübergehend an, da zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend Sauerstoff zur Rephosphorylierung von energiereichen Phosphatverbindungen (ATP, ADP und AMP) zur Verfügung steht. Die physiologischen Adenosinspiegel im Gewebe werden durch Produktion und Freisetzung von Adenosin aus Kardiomyozyten, Endothelzellen, neutrophilen Granulozyten u.ä. reguliert. Adenosin interagiert mit spezifischen purinergen

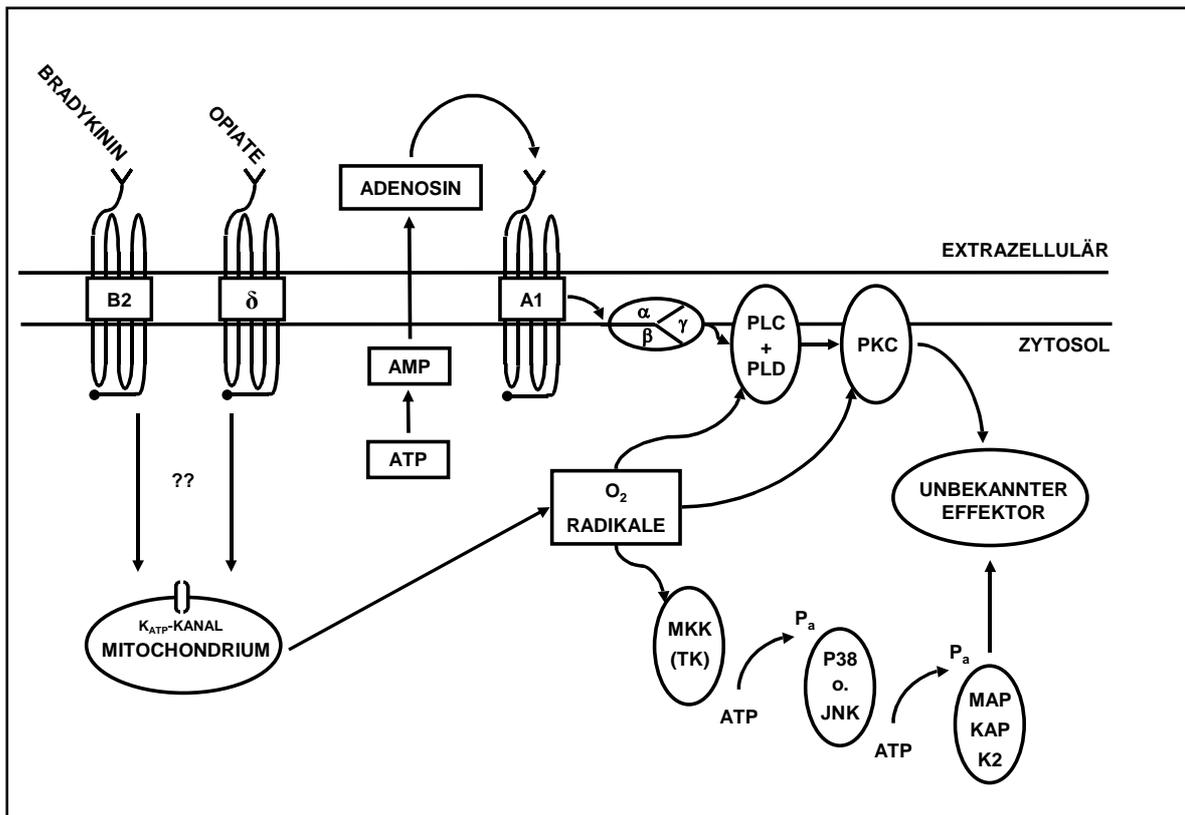
Rezeptoren eben dieser Zellen und löst eine breite Palette physiologischer Wirkungen im Gewebe aus. Diese Rezeptoren werden in die Subtypen A_1 , A_{2a} , A_{2b} und A_3 eingeteilt. Entsprechend vorliegender Befunde (hohe Dichte der Rezeptoren), werden alle diese Subtypen von Kardiomyozyten exprimiert, wobei der A_{2a} -Typ in besonderer Fülle im koronaren Endothel vorkommt (die Expression an Myozyten wird bisher kontrovers diskutiert). Dieser Rezeptorsubtyp ist im Besonderen für die vasodilatatorische Wirkung des Adenosins verantwortlich. Ferner führt die Aktivierung des A_{2a} -Rezeptors zu einer starken Hemmung der Funktion neutrophiler Granulozyten, so z.B. in ihrer Produktion von Superoxiden mit einer Reduktion von O_2 -Radikalen, ihrer Degranulation oder Adhäsion am Endothel. Somit löst Adenosin eine Vielzahl verschiedener Effekte auf Schlüsselkomponenten (Neutrophile, Endothel) und -kompartimente (intravasal, interstitiell, Myozyten) aus, die bei der Reperfusion (und dem damit verbundenen Endothelschaden) eine zentrale Rolle spielen (Abb. 1).

Kanäle zum Schutz des Myozyten bei. Zwar mögen diese K_{ATP} -Kanäle nicht allein verantwortlich sein, sie scheinen jedoch eine tragende Rolle zu spielen.

Es könnte durchaus eine Kombination aus dem A_1 -vermittelten Weg und einem weiteren Energie einsparenden Mechanismus geben, die gemeinsam den präkonditionierenden Effekt ausmachen. Fest steht, dass der kardioprotektive Effekt der ischämischen Präkonditionierung die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) einbezieht, da spezifische Inhibitoren dieser Kinase, wie z.B. Staurosporin, den protektiven Effekt vollkommen aufheben. Die Kombination aus exogener Adenosin-gabe und ischämischer Präkonditionierung (adenosin-enhanced-preconditioning) scheinen jedoch einen additiven kardioprotektiven Effekt zur Folge zu haben. (32)

Auf diese neuen Erkenntnisse folgte eine Serie von Tierexperimenten, die die Wirkung der o. g. Stoffgruppen auf tierisches Myokard untersuchten.

Abb. 2: Hypothetisches Modell der Signaltransduktion der frühen Phase der Präkonditionierung. Bradykinin und Opiate interagieren auf eine Weise mit dem Mitochondrium und setzen so freie O_2 -Radikale frei, die dann eine Kinase-Kaskade auslösen. Die Wirkung des Adenosins hingegen, ist unabhängig von O_2 -Radikalen und dürfte Phospholipasen (PLC und/oder PLD) sowie PKC aktivieren. JNK: c-Jun N-terminale Kinase; MAPKAPK“: MAPK-aktivierte Proteinkinase 2; MKK: MAPK Kinase; P_a : anorganisches Phosphat; TK: Thyrosin-Kinase; B2, δ und A1: Bradykinin-, Opiat- und Adenosin-Rezeptor-Subtypen; α , β , γ : G_i -Protein-Untereinheiten. (n. Downey).



1.3 Erste klinische Anwendungen zur pharmakologischen Präkonditionierung

Leesar und Bolli entschlossen sich 1997 Adenosin in die klinische Erprobung einzuführen. Sie injizierten Adenosin im Rahmen von PTCA's selektiv in die zu dilatierenden Koronarien und erreichten so eine signifikante Reduktion der

intrakoronar abgeleiteten ST-Streckenabweichungen (-72% in der Adenosin-Gruppe und -52% in der IP-Gruppe relativ zur Kontrollgruppe); (16).

1996 hatten *Strauer* et al. bereits ähnliche Versuche mit Dipyridamol¹ während elektiver PTCAs unternommen, wobei das Medikament zu verschiedenen Zeitpunkten in die Koronarien infundiert wurde. Es gelang der Nachweis einer ebenfalls signifikant verbesserten myokardialen Funktion nach durchstandem Eingriff (die globale Auswurfraction der Dipyridamol-Gruppe blieb konstant vs. einer Abnahme um 29% in der Kontroll-Gruppe, parallel dazu stieg der Steifigkeitsindex um 12% bzw. um 57%). Ferner waren die ischämie-getriggerten Arrhythmien reduziert (34).

1999 erfolgte als eine gewisse Steigerung die intrakoronare Gabe von Adenosin im Rahmen von Notfall-PTCAs bei akut infarzierten Patienten. *Marzilli* et al. wiesen dabei die Adenosinwirkung sowohl zur Minderung des No-reflow-Phänomens als auch zur Verbesserung des Koronarflusses, der Ventrikelfunktion sowie des klinischen Verlaufs ihrer Patienten nach (17).

1.4 Das Konzept für die Kardiochirurgie

Aufbauend auf den positiven Befunden und viel versprechenden Ergebnissen kardiologischer und kardiochirurgischer Forschung (4; 16; 17; 34) wurde das Konzept der intrakoronaren Adenosinapplikation zur pharmakologischen Präkonditionierung und konsekutiver Verbesserung der postinterventionellen myokardialen Funktion auf die Situation der kardiochirurgischen Bypass-Chirurgie (unter Anwendung intermittierender aortaler Querklemmung) übertragen. Nachdem sich die

¹ Dipyridamol hemmt das Re-uptake des Adenosins und reichert es so am Adenosin A₁-Rezeptor an, der dadurch aktiviert wird.

Verabreichung von Adenosin sowohl vor als auch nach einer Intervention - ja sogar nach erfolgtem Infarkt - als nutzbringend erwiesen hatte, sollte dessen Anwendungsmöglichkeiten im operativen Bereich zur pharmakologischen Präkonditionierung (Prophylaxe) und zur postoperativen Besserung myokardialer Funktion überprüft werden.

1.5 Fragestellungen

1. Ist die intrakoronare Verabreichung von Adenosin aus technischer Sicht möglich und ohne Gefahr durchführbar?
2. Kommt es bei der intrakoronaren Gabe von Adenosin zu unerwünschten Nebeneffekten?
3. Ist durch die präischämische Gabe von Adenosin eine Präkonditionierung möglich, so dass eine Reduktion intraoperativer myokardialer Schädigung erzielt wird?
 - a) Wie verhalten sich dabei enzymatische Infarktparameter?
 - b) Wie werden die hämodynamischen Funktionsparameter verändert?
 - c) Ist ein Einfluss auf die elektrophysiologischen Parameter ablesbar?

2. Methoden und Material

2.1 Die Patientenauswahl

Als Einschlusskriterien für die durchgeführte prospektive Studie galten männliche Patienten mit einer 3-Gefäß-Erkrankung, bei denen eine aorto-koronare Bypassoperation vorgesehen war.

Als weitere Voraussetzung für eine Teilnahme galten ferner:

- schriftliche Einverständniserklärung,
- LVEF \geq 50 %,
- elektiver Charakter des Eingriffs.

Über-/Unterschreitung der o. g. Kriterien sowie folgende Punkte schlossen den Kandidaten von der Studie aus:

- insulinpflichtiger Diabetes mellitus,
- Niereninsuffizienz/Dialysepflichtigkeit,
- akuter Myokardinfarkt (< 4 Wochen),
- zusätzlich geplante Eingriffe (Klappenersatz etc.),
- Rezidiveingriff,
- relevante Zusatzerkrankungen (z.B. Malignome, schwere pulmonale Erkrankungen, ventrikuläre Aneurysmen etc.).

Die jeweiligen Patienten wurden doppelblind und randomisiert auf eine Adenosin- und eine Placebo-Gruppe verteilt. Für beide Gruppen wurde ein standardisiertes

Operationsprotokoll erarbeitet, nach dem der Eingriff von einem Operateur einheitlich ausgeführt wurde.

Tab. 1: Präoperative und intraoperative Daten. Für die aufgelisteten Größen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Variable	Adenosin (n=18)	Placebo (n=15)
Alter	65 ± 10	66 ± 8
Anzahl der Grafts	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,5
Bypass-Zeit (min)	130 ± 22	115 ± 13
aortale Abklemm-Zeit (min)	40 ± 7	37 ± 4

2.2 Studienprotokoll

Die Patienten unterzogen sich einer standardisierten, aorto-koronaren Bypass-operation mit intermittierender Aortenabklemmung als kardioprotektiver Maßnahme.

Das einheitliche Operationsprotokoll sah wie folgt aus:

Nach Beginn der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und nach 5 min Blutstromkühlung auf 27°C erfolgte die Querklemmung der Aorta am Übergang zum Aortenbogen. Es folgte bei geklemmter Aorta eine 10 min Perfusion des Herzens über einen Einstichdorn in der Aortenwurzel mit Blut aus dem extrakorporalen Kreislauf, dem Adenosin (Adrecard[®], Fa. Boehringer Mannheim via Perfusor[®], Fa. B. Braun, Melsungen) in einer Dosierung von 5 mg/min beigemischt wurde. Nach induziertem Kammerflimmern erfolgte die Ausführung der ersten koronaren Anastomose, wobei die Aorta für weitere 10 min abgeklemmt blieb. Während dieser Zeit betrug die

Bluttemperatur 32°C. Dieser ersten Ischämiephase folgte die erste 5min Reperfusion mit 27°C kaltem Blut (Abb. 3).

In gleicher Weise erfolgten die restlichen drei Anastomosen, unterbrochen durch jeweils 5min Reperfusionen. Daraus ergab sich eine Gesamtischämiebelastung von 40 min. Diese Zeit weicht nicht von einer Operation unter Normalbedingungen ab.

Aufgrund der sehr kurzen Blut-Halbwertszeit von wenigen Sekunden der hier verabreichten Adenosindosis und der isoliert erfolgenden Perfusion, war nicht mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen.

Die Placebogruppe wurde in der gleichen Weise behandelt, wobei Adenosin durch eine physiologische Kochsalzlösung (5 ml/min) ersetzt wurde.

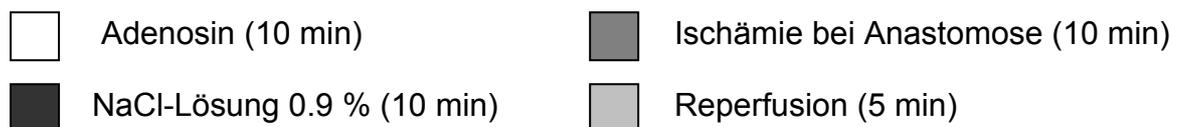
Die folgende Abbildung stellt das oben beschriebene Protokoll graphisch dar.

Abb. 3: Das standardisierte Operationsprotokoll beider Gruppen.

Adenosin:



Placebo:



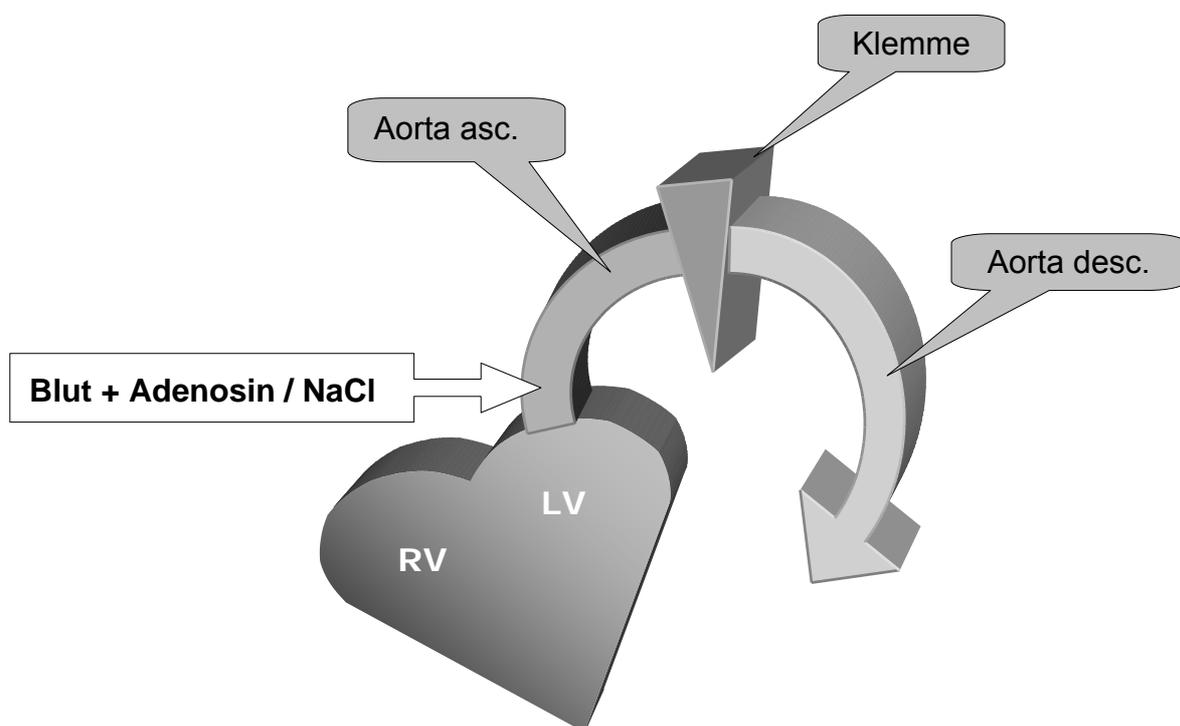
Diese Studienplanung einschließlich der Einverständniserklärung wurde von der Ethikkommission der Universität Düsseldorf geprüft und akzeptiert.

2.3 Studienanordnung

Zu Beginn wurde die Aorta zunächst für 10 min abgeklemmt. Da jedoch Blut aus der Herz-Lungen-Maschine (HLM) über den Einstichdorn in der Aortenwurzel floss und das Herz perfundierte, zählt dieser Zeitraum nicht als Ischämiezeit.

Die folgende Abbildung verdeutlicht schematisch die Situation in dieser Phase des Eingriffs.

Abb. 4: Die Situation während der Medikamentenapplikation.



2.4 Erfasste Parameter

Zur Beurteilung und späteren Evaluierung des ischämiebedingten Myokardschadens, entschieden wir uns für die folgenden Messgrößen, die häufig zur Beschreibung der Ventrikelfunktion und des myokardialen Zustandes herangezogen werden.

Dies waren:

1. hämodynamische Parameter,
2. klinisch-chemische Parameter,
3. elektrophysiologische Größen.

Die hämodynamischen Ausgangswerte wurden während kardiologischen Herzkatheter-Untersuchungen erhoben und beinhalteten die Ejektionsfraktion (EF), linksventrikulären Druck (LVP) und den enddiastolischen LVP (LVP_{ed}).

Intraoperativ unmittelbar vor EKZ-Beginn erfolgte dann eine weitere Druckkurvenregistrierung mittels einer Stahlkanüle, die in den linken Ventrikel eingeführt wurde. Die verwendete Mess-Station (Fa. Schwarzer HKM 8000-R) erlaubte zudem eine parallele Aufzeichnung des EKG (Brustwand), die das präoperative Routine-12-Kanal-EKG ergänzte. Eine identische Messung erfolgte 15 min nach Beendigung der EKZ.

Die auf diesem Wege erhaltenen Druckkurven wurden manuell ausgewertet. Sie erlaubten die Ablesung der ventrikulären Druckverläufe wie auch der maximalen und minimalen Druckanstiegsgeschwindigkeiten (dP/dt_{max} bzw. dP/dt_{min}). Die weitere postoperative Überwachung erfolgte im Rahmen des üblichen Monitoring auf der chirurgischen Intensivstation und wurde der dort erfolgten Dokumentation entnommen.

Zu vier festgelegten Zeitpunkten erfolgte die Entnahme zusätzlicher Blutproben für die klinisch-chemischen Bestimmung von CK, CK-MB und einem sehr sensitiven kardialen Parameter: dem Troponin I (cTnI; Fa. Abbott). Da nach *Sadony et al. (29)* bereits eine einmalige Entnahme 24 h nach letzter Aortenabklemmung bereits einen zuverlässigen Orientierungswert liefert, legten wir die Entnahmezeitpunkte wie folgt fest:

Probe 1: präoperativ, vor Hautschnitt (Einleitungsraum)

Probe 2: 1 h nach OP-Ende (Intensivstation)

Probe 3: 1. post-OP-Tag (Intensivstation)

Probe 4: 2. post-OP-Tag (Intensivstation)

Die weitere postoperative Observation erfolgte dann auf der Normalstation und wurde der dortigen Dokumentation entnommen. Dazu gehörten Vitalparameter, Medikamente, Standard-Labor, Kontroll- und Entlassungs-EKG etc.

Ferner folgte ein follow-up, dessen Daten aus Entlassungsbriefen rehabilitativer Einrichtungen zur Anschluss-Heilbehandlung stammten. Diese erlaubten in vielen Fällen eine nachträgliche Beurteilung der Operationsergebnisse.

Damit war eine weitgehend lückenlose Überwachung und Aufarbeitung der dokumentierten Daten gewährleistet.

2.5 Berechnungen und Statistik

Vor Studienbeginn erfolgte eine Fallzahlplanung zur Bestimmung der Gruppengrößen. Dabei sollte im Falle normalverteilter Daten Student's t-Test, im Falle nicht normalverteilter Daten der Test von Wilcoxon-Mann-Whitney zur Anwendung

kommen. Die Berechnungen schlugen eine Gruppengröße von $n=12-23$ vor. Dabei wurden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei einem $p<0,05$ als statistisch signifikant betrachtet. Im Verlauf der Studie erfolgte dann eine Zwischenkalkulation zur Überprüfung der Richtigkeit der berechneten Gruppengrößen und einer evtl. Korrektur des Studienverlaufs.

Zur Erfassung, Verwaltung und Analyse der anfallenden Daten diente das Computerprogramm Excel 98[®] der Fa. Microsoft. Die Zahlenwerte wurden in tabellarischer Form zusammengefasst und anschließend der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet und präsentiert. Das Programm erlaubt zudem eine Überführung der erhaltenen Werte in entsprechende Diagramme.

3. Ergebnisse

In der folgenden Präsentation der Ergebnisse wurde die inhaltliche Strukturierung des Kapitels 2.4 „Erfasste Parameter“ beibehalten. Daher werden diese jeweils aus hämodynamischer, klinisch-chemischer und elektrophysiologischer Perspektive dargestellt.

Es wurden insgesamt $n= 33$ Patienten in die Studie aufgenommen; dabei entfielen auf die Adenosin-Gruppe $n= 18$ Patienten im Alter von 62 ± 10 Jahre und $n= 15$ Patienten im Alter von 67 ± 8 Jahren bildeten die Placebo-Gruppe.

Bei Erreichen dieser Gruppengröße ergaben statistische Überprüfungen, dass durch eine weitere Vergrößerung der Patientenzahl keine Zunahme der Signifikanz der ermittelten Werte zu erwarten ist. Daher wurde die Studie an dieser Stelle unterbrochen und es wurden keine weiteren Patienten mehr aufgenommen.

Es traten keine Besonderheiten, insbesondere keine Todesfälle, im perioperativen Verlauf auf. Es wurden weder systemische noch lokale Nebenwirkungen während oder nach der Adenosin-Applikation beobachtet.

3.1 Hämodynamische Parameter

Die Auswertung der hämodynamischen Größen zeigte für die Ausgangswerte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Verläufe beider Gruppen blieben in etwa gleich und lassen keinen Rückschluss auf etwaige Vorteile der Adenosin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe zu. Der folgenden Tabelle sind die ermittelten Werte zu entnehmen (Tab. 2).

Tab. 2: Die hämodynamischen Funktionsvariablen vor und nach EKZ im Vergleich.
Es ergeben sich für die erfassten Variablen keine signifikanten Unterschiede.

		Adenosin (n=18)	Placebo (n=15)
vor EKZ	LVP systolisch [mmHg]	113 ± 18	120 ± 27
	LVP end-diastolisch [mmHg]	10 ± 4	13 ± 9
	dP/dt _{max} [mmHg/s]	1086 ± 217	1112 ± 289
	dP/dt _{min} [mmHg/s]	-798 ± 127	-810 ± 148
nach EKZ	LVP systolisch [mmHg]	116 ± 23	116 ± 29
	LVP end-diastolisch [mmHg]	18 ± 7	14 ± 5
	dP/dt _{max} [mmHg/s]	1238 ± 302	1121 ± 289
	dP/dt _{min} [mmHg/s]	-1000 ± 304	-856 ± 171

3.2 Klinisch-chemische Parameter

Auch der Vergleich beider Gruppen im Hinblick auf den Verlauf klinisch-chemischer Größen zeigte keinen Vorteil gegenüber einer Standardbehandlung ohne Adenosin.

Auch hier zeigten Vergleiche beider Gruppen keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 3 führt die ermittelten Werte zusammen. Für die drei Indices für den Untergang vom Kardiomyozyten galt gleichermaßen, dass die Ausgangswerte sich nicht voneinander unterschieden und jeweils am Tag 1 nach der OP ein Maximum erreicht wurde. Während die Anstiege von CK und CK-MB zwischen einem Faktor von 8 und 30 lagen, erfassten sich für TnI Anstiege von einem deutlich höheren Faktor von ca. 300 in der Adenosin-Gruppe und von ca. 200 in der Placebo-Gruppe.

Letztlich lieferten die drei Indices für den zeitlichen Verlauf sehr gleichartige Werte; TnI erwies sich allerdings als der sensitivste Index.

Tab. 3: Der Verlauf der wichtigsten klinisch-chemischen Größen beider Gruppen. Sowohl für die Ausgangsbedingungen als auch für den zeitlichen Verlauf ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

CK (U/l)	Adenosin (n=18)	Placebo (n=15)
prä OP	17 ± 14	35 ± 54
1 h post OP	267 ± 145	299 ± 123
1. d post OP	512 ± 673	503 ± 353
2. d post OP	451 ± 595	233 ± 135
CK-MB (U/l)		
prä OP	1 ± 1	1 ± 1
1 h post OP	27 ± 18	28 ± 11
1. d post OP	35 ± 39	26 ± 14
2. d post OP	16 ± 24	14 ± 13
Troponin I (ng/ml)		
prä OP	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,4
1 h post OP	77 ± 102	54 ± 29
1. d post OP	98 ± 91	77 ± 75
2. d post OP	45 ± 34	49 ± 40

Um einen besseren Überblick über den zeitlichen Verlauf zu erhalten und um die Vergleichbarkeit unter den Gruppen zu verbessern, sind die Messwerte im Folgenden nochmals graphisch dargestellt.

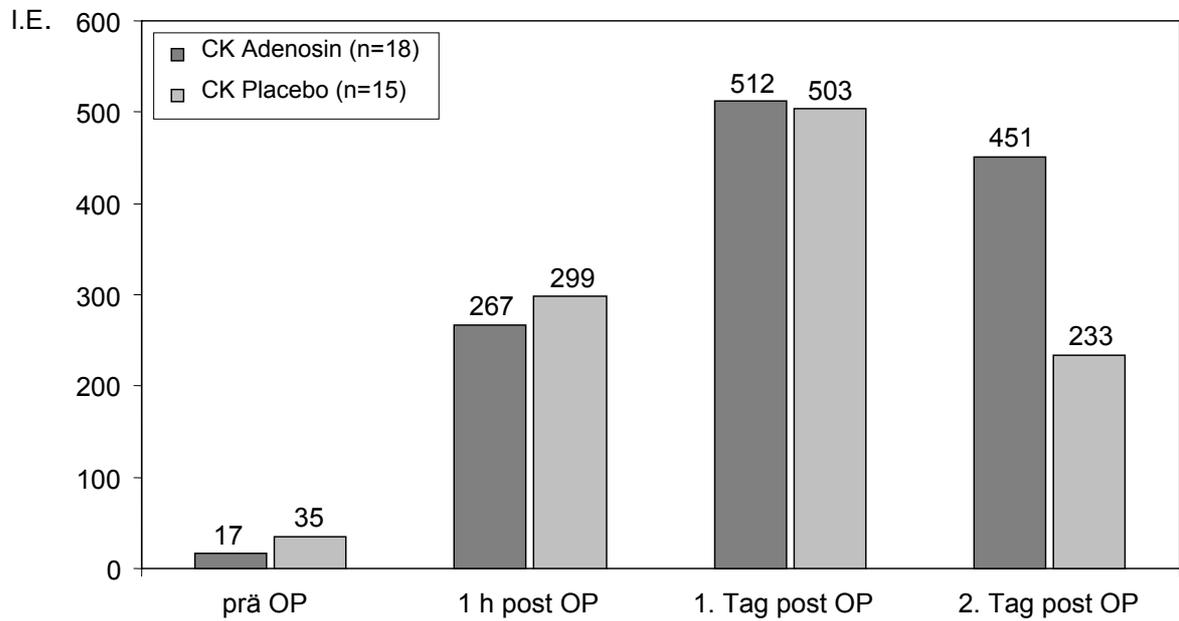
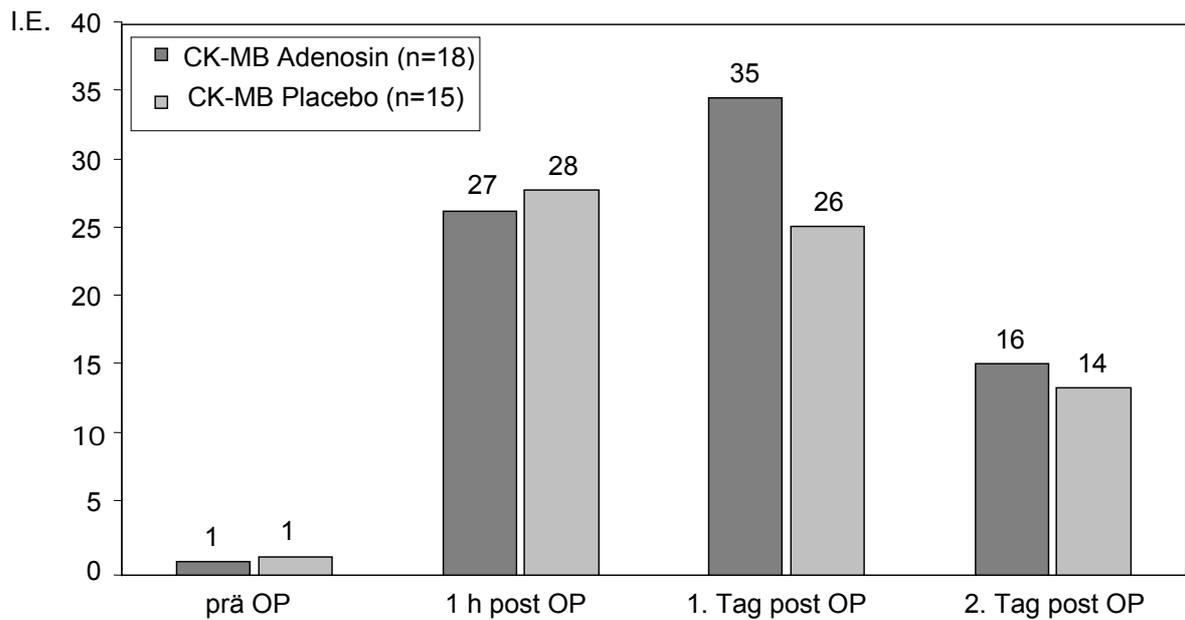
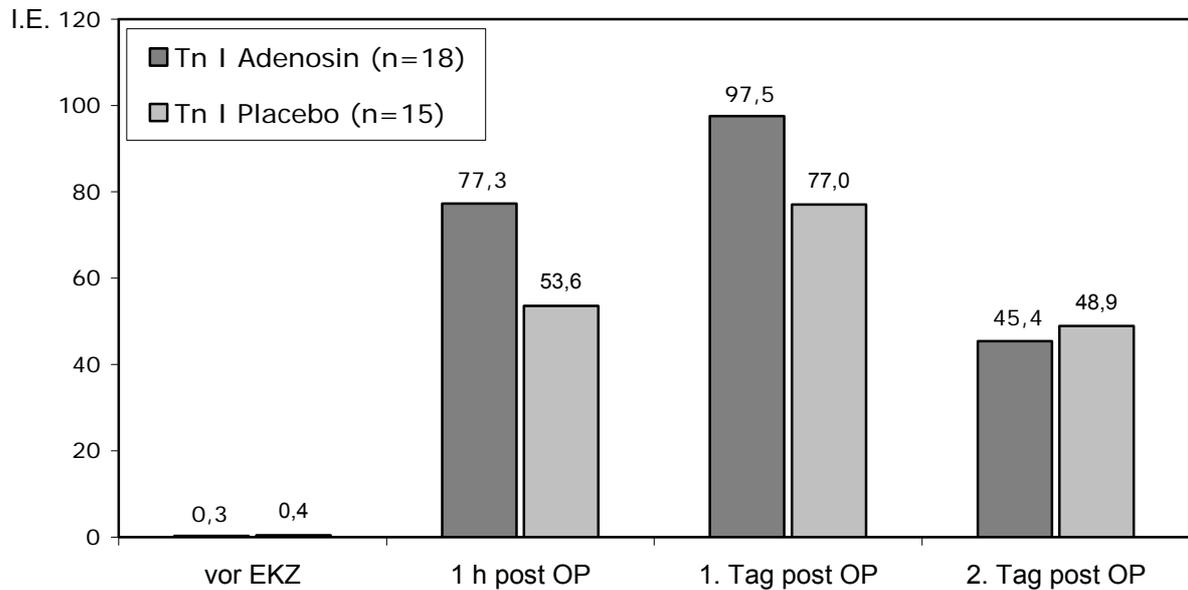
Abb. 5: Der Vergleich der CK-Werte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf.**Abb. 6:** Der Vergleich der CK-MB-Werte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf.

Abb. 7: Der Vergleich der Troponin I-Werte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf.



3.3 Elektrophysiologische Veränderungen

Maßgeblich für das Auftreten von EKG-Veränderungen waren zum einen die durch kardiologische Kollegen befundeten Verlaufs- und Kontroll-EKGs, die dokumentierten Beobachtungen auf der Intensivstation sowie die während der intraoperativen Druckmessung erfolgten Registrierungen.

Etwaige Veränderungen wurden in Bezug gesetzt zu den präoperativen Routine-EKGs und dem dort festgestellten Zustand des Patienten. Im weiteren Verlauf der Beobachtung wurde nun nach Abweichungen zu diesem Vorbefund gefahndet und solche dann registriert und bewertet.

Eine definitive Abweichung zum Ausgangszustand stellten wir in zwei Fällen fest. Einmal trat eine Absolute Arrhythmie in der Adenosin-Gruppe auf, während sich in der

Placebo-Gruppe ein AV-Block I° zeigte. Weitere EKG-Veränderungen konnten nicht beobachtet werden.

3.4 Follow-up-Analyse

In der Adenosin-Gruppe lagen in 17 von 18 Fällen (94%) und in der Placebo-Gruppe in 9 von 15 (60%) Ergebnisse von medizinischen Nachuntersuchungen vor. Diese wurden aus Anlass einer Anschluss-Heilbehandlung in verschiedenen Rehabilitationseinrichtungen erhoben und dokumentiert.

Nach Durchsicht kardiologisch relevanter Untersuchungen (Ergometrie und Echokardiographie) bietet sich folgendes Bild:

Adenosin-Gruppe: in nur einem Fall beklagte sich ein Patient über neu aufgetretene Angina-Pectoris-Beschwerden, die in einer durchgeführten Angiographie ihr Korrelat in Form einer hochgradigen, interventionsbedürftigen Stenose des Ramus marginalis fand. Die revaskularisierten Bereiche waren nachweislich intakt. In allen verbleibenden Fällen bestand Beschwerdefreiheit. Das Belastungs-EKG lieferte keine Anzeichen für koronare Insuffizienz oder Herzrhythmusstörungen. Im Echokardiogramm zeigten die Patienten gute LV-Funktionen bei bestehenden Dyskinesien u. U. präoperativ stattgehabter Myokardinfarkte.

Placebo-Gruppe: in 6 von 9 Fällen bestand subjektive Beschwerdefreiheit, die mit den objektiven Befunden korrelierte.

Zwei Patienten klagten über subjektive Palpitationen oder eine leichte Belastungsdyspnoe (ab ca. 7 Treppenstufen) ohne entsprechende Korrelate im EKG oder Echokardiogramm. Das EKG zeigte keine Zeichen einer Koronarischämie und echokardiographisch stellte sich eine normale globale LV-Funktion dar.

In einem Fall lag eine zentrale Abgangsstenose von zwei Venenbypässen (von insgesamt 3 ACVB + 1 IMA) vor sowie einer weiteren Stenose in einem nicht operativ versorgten Gebiet; dieser Patient blieb jedoch klinisch unauffällig.

Somit ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede, die auf eine Behandlung mit Adenosin oder deren etwaige Folgen zurückzuführen ist.

4. Diskussion

Jeder operative Eingriff am Menschen ist mit einer Schädigung seiner körperlichen Integrität verbunden. Gerade bei der koronaren Bypassoperation, die meist am bereits vorgeschädigten Myokard vorgenommen wird, sollte ein zusätzlicher Schaden unbedingt vermieden werden. Eine bestmögliche Schonung des Organs bei schnellster Erholung des Betroffenen scheinen somit gerade in der Herzchirurgie besonders erstrebenswerte Ziele. In diesem Zusammenhang bietet die Erforschung der ischämischen Präkonditionierung und deren konsequente klinische Anwendung einen interessanten und innovativen Ansatz.

Eine ischämische Präkonditionierung kann durch eine Adenosingabe pharmakologisch nachgeahmt werden (12; 17; 18; 33). In einer Versuchsanordnung mit offener Thorakotomie am Hund (26), war eine Vorbehandlung mit Adenosin mit einer Abschwächung des myokardialen Stunnings assoziiert. Überdies entfaltet Adenosin seine Wirkung über alle drei Phasen eines Infarktereignisses: Vorbehandlung, Ischämie und Reperfusion, da es nicht nur die kontraktile Dysfunktion verbessert, sondern auch das Ausmaß der Nekrotisierung sowie Apoptose verringert (38).

Eine Bestätigung der Wirkungen des Adenosins erbrachten kürzlich durchgeführte Experimente an vitalen, ventrikulären Kaninchenmyozyten, bei denen eine Aktivierung des Adenosinrezeptors die Öffnung mitochondrialer K_{ATP} -Kanäle (über eine Proteinkinase-C) bewirkt und so wichtige Schlüsselemente in der Präkonditionierungskaskade miteinander verbindet (30).

Für eine i.v.-Gabe von Adenosin vor einer Blutkardioplegie bei Bypass-Patienten wurde die Aktivierung der Proteinkinase-C sehr wohl dokumentiert, es konnte aber auf diesem Weg keine entsprechende protektive Wirkung hervorgerufen werden (4).

In der vorliegenden Dissertation wurde Adenosin daher intrakoronar appliziert, wie es von einigen PTCA-Studien mit vielversprechenden Ergebnissen angeregt wurde (16; 34). Zudem wurde eine Myokardprotektion durch eine intermittierende Querklemmung der Aorta (IAQK) erreicht, wie sie im folgenden Abschnitt kurz dargestellt wird.

4.1 Intermittierende aortale Querklemmung während koronarer Bypassoperationen – chirurgische Durchführung und Effekte myokardialer Protektion

Von Beginn an bediente sich die Herzchirurgie nach Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine und des kardio-pulmonalen Bypass der intermittierenden Aorten-Querklemmung und Blutstromkühlung zur Verlängerung der myokardialen Ischämietoleranzzeit. Hierbei wird das Blut intermittierend auf 27°C gekühlt, eine ventrikuläre Fibrillation elektrisch induziert, der linke Ventrikel drainiert und nach lokaler Gefäßisolierung die distale Anastomose erstellt. Diese Verfahrensweise wurde kürzlich erneut in einer Publikation als benefiziell herausgestellt (siehe Diskussion *Antunes* in (35)). Um nachteilige Folgen lang andauernder Fibrillation zu mindern, wurde hier zusätzlich empfohlen, das Herz - wann immer möglich - schlagen zu lassen. Zudem zeigen neuere Tierexperimente einen klaren Vorteil spontanen Flimmerns gegenüber elektrisch induziertem Flimmern (15).

Ein weiterer Vorteil der IAQK-Methode gegenüber der Kardioplegie mit kristalloider Lösung ist der Umstand, dass hierbei die Koronarien mit Blut statt kristalloider Lösung gefüllt sind und damit eine geeignete Inzisionsstelle in der oft diffus veränderten Koronararterie einfacher gefunden werden kann (27). Zusätzlich fällt das Abschätzen der Graftlänge und die Orientierung im Allgemeinen am schlagenden, blutgefüllten Herzen leichter (27).

Ein Vergleich mehrerer prospektiver, randomisierter Studien zur IAQK-Methode und der kardioplegischen Technik erbrachten keine signifikanten Unterschiede in ihrer jeweiligen kardioprotektiven Wirksamkeit (7; 10; 23). Während einmal die CK-MB-Werte der IAQK-Patienten signifikant höher ausfielen als die der Kardioplegie-Patienten (5), zeigte eine weitere Studie genau entgegengesetzte Ergebnisse beim Vergleich einer IAQK-Gruppe mit einem Kollektiv mit Kalium-Kardioplegie (9). Die letzteren Ergebnisse scheinen durch eine weitere Studie gestützt zu werden, bei der intraoperativ entnommene myokardiale Biopsien zeigten, dass intermittierende aortale Querklemmung die Funktion und Lebensfähigkeit isolierter humaner Kardiomyozyten effektiv bewahren konnte (40). In einer weiteren randomisierten Vergleichsstudie mit 40 Patienten bewies die IAQK-Methode, dass sie ein mindestens ebenso effektives Mittel zur Myokardprotektion wie die Kardioplegie darstellt (2). In gleicher Weise vermochte eine ventrikuläre Fibrillation mit IAQK im Vergleich zur Kardioplegie die diastolische Funktion besser zu bewahren (10). Es wird sogar von exzellenten Ergebnissen bei der Verwendung des fibrillatorischen Arrests der Ventrikel und lokaler Kontrolle des Blutflusses berichtet (1). Die Erfahrungen mit über 3000 Patienten weisen darauf hin, dass nicht-kardioplegische Bypassverfahren eine beeindruckende myokardiale Protektion sowie hervorragende Operationsbedingungen bieten und besonders bei Hochrisiko-Patienten zu empfehlen sind (8). Eine Ausweitung dieses Konzepts führt zum Einsatz der Off-pump-Chirurgie, insbesondere bei sehr schwer erkrankten Patienten, um auch sie noch einer Bypass-therapie zuzuführen.

Als Hauptbefund der vorliegenden Studie zeigte sich, dass exogen zugeführtes Adenosin keine zusätzliche benefizielle Beeinflussung der postischämischen Dysfunktion ermöglichte. Diese Tatsache ist möglicherweise dadurch erklärbar, dass durch die IAQK-Methode ohnehin schon in hohem Maße kardioprotektiv ist. Ähnliche Befunde wurden mit einer Studie erhoben, in der kardioplegische Lösungen während

Bypassoperationen zur Anwendung kamen (4); hierzu im Widerspruch stehen die Ergebnisse nach intrakoronar applizierten Dipyridamols (34) oder Adenosins in elektiven PTCA-Patienten (16) und als Zusatzmaßnahme bei primär myokardial infarzierten PTCA-Patienten (17). Daher könnte der klinische Einsatz der ischämischen Präkonditionierung in Form intermittierender aortaler Querklemmung bei Bypass-Patienten bereits eine sehr wirksame Methode zur Kardioprotektion darstellen; dies wurde in zahlreiche Studien belegt (25; 32).

4.2 In-vivo pharmakologische Präkonditionierung mit Adenosin

Die am weitesten verbreitete Hypothese der Ischämischen Präkonditionierung unterstellt die Aktivierung des Adenosin-A₁-Rezeptors an der Mykardoberfläche (31). Andererseits führte eine selektive Aktivierung des A₃-Rezeptors in wachen Kaninchen ebenfalls zu einer Kardioprotektion, die sich in einer Verbesserung der postischämischen Dysfunktion und einer Reduktion der Infarktausdehnung zeigte (3).

4.3 Kritik der Methoden

Viele der zitierten Studien wurden am normothermen Herzen durchgeführt, bei welchen sich der kardioprotektive Effekt des Adenosins deutlicher entfalten konnte. Die Hypothermie des Patienten, wie sie während einer kardiochirurgischen Operation unverzichtbar ist, scheint den erwarteten Effekt weitgehend zu überspielen. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen vieler ähnlich angelegter Studien weitgehend überein (13; 22; 36).

Klinische Studien liefern generell nie so exakte Aussagen, wie dies von Labor-experimenten zu erwarten ist. Im Bestreben, bestimmte ethische Leitlinien einzuhalten, müssen Patienten vor studienbedingten Schäden bewahrt werden. So wurde die vorliegende Studie an Patienten mit guter LV-Funktion durchgeführt. Daher waren die positiven Effekte der Adenosinbehandlung, wie sie am normothermen Herzen (z.B. während PTCA) eindeutig beschrieben wurden, nicht messbar. Das mag die Gleichförmigkeit der Verläufe beider Gruppen am ehesten erklären. Es ist vorstellbar, dass Patienten mit einer schlechteren Ausgangsfunktion (z.B. einer EF: 30-50%) von einer Adenosin-induzierten Protektion durchaus profitiert hätten.

Es zeigten sich keine technischen Probleme, und es wurden auch keine nachteiligen systemischen Effekte durch Adenosin beobachtet. Dies stimmte auch mit unserer Annahme überein, da Adenosin nur eine Halbwertszeit von ~10 s aufweist (28).

Es ist ferner zu berücksichtigen, dass noch einige andere Mechanismen beschrieben wurden, die ebenfalls eine pharmakologisch induzierte Präkonditionierung mit ganz ähnlichen Effekten auslösen. Dazu gehören z.B. die Opiate. Sie können über einen Opioid-Rezeptor ebenfalls die intrazelluläre Kaskade der Präkonditionierung auslösen (vgl. Abb. 2); (11; 24). Dies betrifft die vorgelegte Studie insofern, als unseren Patienten routinemäßig im Rahmen der Allgemeinanästhesie Opiate (z.B. Fentanyl®) verabreicht wurden. Damit ist nicht auszuschliessen, dass bei den untersuchten Patienten die Präkonditionierungskaskade durch Besetzung der Opioid-Rezeptoren bereits aktiviert wurde, was die dargestellten Ergebnisse in gewissem Maße beeinflusst haben kann.

4.4 Klinische Relevanz

Die Frage nach der klinischen Relevanz der ischämischen oder pharmakologischen Präkonditionierung und einer evtl. gegebenen Umsetzung bereits vorliegender Forschungsergebnisse war schon Gegenstand vielzähligen Studien, die jedoch keine endgültige Antwort lieferten (20; 39).

Die gesamte Konzeption der Untersuchung zielte auf eine mögliche klinische Anwendung des Adenosins ab, wobei eine Bestätigung der zuvor auf anderen Gebieten der kardialen Intervention erreichten Erfolge einen wichtigen klinischen Beitrag zur kardialen Schadensprävention und postoperativen Besserung der Funktion ergeben hätte. So wurde die Studie auch konsequent in die Situation einer klinischen Routineanwendung eingebettet.

Auch wenn die klinische Einsatzmöglichkeit nun begrenzt zu sein scheint, da das Herz durch Hypothermie und vermutlich bereits durch die IAQK und die Opiatgabe präkonditioniert und genügend geschützt zu sein scheint, so hat sich Adenosin als ein positives Agens im Hinblick auf kardiologische und in einem anderen Patientengut eventuell kardiochirurgische Anwendungen bestätigt.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Der Formulierung des Paradigmas „Ischämische Präkonditionierung“ durch *Murry et al.* 1986 folgten zahlreiche Tierexperimente, die sich mit der Erforschung dieses kardioprotektiven Mechanismus beschäftigten. Im Zuge dieser Untersuchungen wurden die verantwortlichen Rezeptoren und deren Mediatoren der zellulären Abläufe, die Opiate, das Bradykinin und das Adenosin, identifiziert. Dies führte zum nächsten Schritt auf dem Weg zum klinischen Einsatz, zur pharmakologischen Präkonditionierung. Damit war ein Agens entdeckt, das eine Präkonditionierung auf medikamentösem Wege erlaubte.

Nun konnten *Marzilli et al.* das Adenosin in PTCA-Patienten einsetzen, und so seinen Nutzen sowohl in der prophylaktischen Präkonditionierung als auch in einer Besserung der Folgen einer Infarzierung aufzeigen.

In dieser prospektiven, randomisierten Studie an Patienten wurde versucht, während aorto-koronarer Bypass-Operationen in intermittierender aortaler Querklemm-Technik eine kardioprotektive Maßnahme durch exogene Zufuhr von Adenosin zu erzielen. Im Gegensatz zu unserer Hypothese erbrachten die Ergebnisse keine fassbaren Unterschiede zwischen der Adenosin-behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe. Weder konnte die postoperative Ventrikelfunktion verbessert noch die myokardspezifischen Serumentzyme der behandelten Gruppe gesenkt oder positive Einflüsse auf das EKG beobachtet werden. Für dieses Ergebnis leiten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten ab: die Technik intermittierender aortaler Querklemmung führt bereits zu einer ausreichenden Kardioprotektion; sowohl durch endogene Präkonditionierung, als auch durch die unverzichtbare Hypothermie. Ferner ist allen Patienten im Rahmen der Narkose routinemäßig Fentanyl® (Opiat) verabreicht

worden, welches über den Opiat-Rezeptor der Herzmuskelzelle ebenfalls zur Auslösung einer präkonditionierenden Kaskade mit vermutlich gemeinsamer Endstrecke führt (vgl. Abb. 2). Zudem scheinen die erwarteten Effekte des Adenosins in den hier untersuchten Patienten mit durchweg guter LV-Funktion (EF > 50%) weitgehend verdeckt. Diese Effekte mögen deutlicher zutage treten, würden mehr Patienten in die Studie aufgenommen, insbesondere solche mit weitaus deutlicher eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.

Zusammenfassend sind folgende Schlüsse aus den vorliegenden Daten zu ziehen:

1. Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion profitieren nur marginal von der Adenosinapplikation.
2. Die von uns gewählten Messgrößen eignen sich gut zur Erfassung und Beurteilung der ventrikulären Funktion der Patienten.
3. Insbesondere die Bestimmung des Troponin I stellt den sensitivsten Parameter myokardialer Schädigung dar.
4. Unser Operationsprotokoll war einfach zu realisieren und führte zu keiner nennenswerten Verzögerung im Operationsablauf.
5. Adenosin wurde von den Patienten sehr gut vertragen und zeigte keine merklichen Nebenwirkungen. Damit bestätigte sich unsere Annahme hinsichtlich der Verträglichkeit und der schnellen Metabolisation.
6. Es traten keine Todesfälle oder Häufungen von Komplikationen in der Adenosin-Gruppe auf.
7. Patienten mit einer schlechteren Ausgangsfunktion (z.B. EF: 30-50%) könnten von einer adenosin-induzierten Protektion profitieren.

6. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Jochen D. Schipke (Forschungsgruppe Experimentelle Chirurgie) für sein unermüdliches Engagement und die vielfältige Hilfestellung in allen Fragen danken.

Für die freundliche Unterstützung in biometrischen und statistischen Fragen danke ich Herrn Dipl.-Math. Dr. D. Hafner (Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie).

Ferner möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der klinisch-chemischen Laboratorien der Chirurgischen Klinik sowie der MNR-Klinik herzlich für Ihre Unterstützung bedanken. Mein großer Dank gilt auch den MitarbeiterInnen der Kardiotechnik sowie der Intensivstation der Chirurgischen Klinik für Ihre freundliche Hilfe und Anleitung.

7. Literatur

1. **Akins GW.** Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 174-181, 1984.
2. **Anderson JR, Hossein-Nia M, Kallis P, Pye M, Holt DW, Murday AJ and Treasure T.** Comparison of two strategies for myocardial management during coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 58: 768-772, 1994.
3. **Auchampach JA, Rizvi A, Qiu Y, Tang XL, Maldonado C, Teschner S and Bolli R.** Selective activation of A3 adenosine receptors with N6-(3-iodobenzyl)adenosine-5'-N-methyluronamide protects against myocardial stunning and infarction without hemodynamic changes in conscious rabbits. *Circ Res* 80: 800-809, 1997.
4. **Belhomme D, Peynet J, Florens E, Tibourtine O, Kitakaze M and Menasche P.** Is adenosine preconditioning truly cardioprotective in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 70: 590-594, 2000.
5. **Beyersdorf F, Krause E, Sarai K, Sieber B, Deutschlander N, Zimmer G, Mainka L, Probst S, Zegelman M and Schneider W.** Clinical evaluation of hypothermic ventricular fibrillation, multi-dose blood cardioplegia, and single-dose Bretschneider cardioplegia in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 38: 20-29, 1990.
6. **Birnbaum Y and Kloner RA.** Percutaneous transluminal coronary angioplasty as a model of ischemic preconditioning and preconditioning-mimetic drugs. *J Am Coll Cardiol* 33: 1036-1039, 1999.
7. **Bonchek LI and Burlingame MW.** Coronary artery bypass without cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93: 261-267, 1987.
8. **Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Lundy EF and Gassmann CJ.** Applicability of noncardioplegic coronary bypass to high-risk patients. Selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103: 230-237, 1992.
9. **Butler J, Chong JL, Rucker GM, Pillai R and Westaby S.** Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a comparison of cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 7: 23-25, 1993.

10. **Casthely PA, Shah C, Mekhjian H, Swistel D, Yoganathan T, Komer C, Miguelino RA and Rosales R.** Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: a correlative study with three different myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 254-260, 1997.
11. **Cohen MV, Yang XM, Liu GS, Heusch G and Downey JM.** Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K(ATP) channels. *Circ Res* 89: 273-278, 2001.
12. **de Jonge R, Bradamante S and de Jong JW.** Cardioprotection by ischemic preconditioning. Role of adenosine and glycogen. *Adv Exp Med Biol* 431: 279-282, 1998.
13. **Funahashi M.** Effects of ischemic preconditioning on myocardial protective on cardiac surgery: possibility of ischemic preconditioning and adenosine administration. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 9: 307-313, 2003.
14. **Hale SL and Kloner RA.** Protection of myocardium by transient, preischemic administration of phenylephrine in the rabbit. *Coron Artery Dis* 5: 605-610, 1994.
15. **Hottenrott C, Maloney JV, Jr. and Buckberg G.** Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow. I. Electrical vs. spontaneous fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 68: 615-625, 1974.
16. **Leesar MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J and Bolli R.** Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 95: 2500-2507, 1997.
17. **Marzilli M, Orsini E, Marraccini P and Testa R.** Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 101: 2154-2159, 2000.
18. **McCully JD, Toyoda Y, Uematsu M, Stewart RD and Levitsky S.** Adenosine-enhanced ischemic preconditioning: adenosine receptor involvement during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H591-H602, 2001.
19. **Meldrum DR, Cleveland JC, Jr., Sheridan BC, Rowland RT, Banerjee A and Harken AH.** Differential effects of adenosine preconditioning on the postischemic rat myocardium. *J Surg Res* 65: 159-164, 1996.

20. **Mikhail P, Verma S, Fedak PW, Weisel RD and Li RK.** Does ischemic preconditioning afford clinically relevant cardioprotection? *Am J Cardiovasc Drugs* 3: 1-11, 2003.
21. **Murry CE, Jennings RB and Reimer KA.** Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124-1136, 1986.
22. **Pego-Fernandes PM, Jatene FB, Kwasnicka K, Hueb AC, Moreira LF, Gentil AF, Stolf NA and Oliveira SA.** Ischemic preconditioning in myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping. *J Card Surg* 15: 333-338, 2000.
23. **Pepper JR, Lockey E, Scankovic-Darracott and Braimbridge MV.** Cardioplegia versus intermittent ischaemic arrest in coronary bypass surgery. *Thorax* 37: 887-892, 1982.
24. **Post H and Heusch G.** Ischemic preconditioning. Experimental facts and clinical perspective. *Minerva Cardioangiol* 50: 569-605, 2002.
25. **Przyklenk K and Kloner RA.** Ischemic preconditioning: exploring the paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 40: 517-547, 1998.
26. **Randhawa MP, Lasley RD and Mentzer RM, Jr.** Salutary effects of exogenous adenosine administration on in vivo myocardial stunning. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 63-74, 1995.
27. **Roberts AJ, Spies SM, Meyers SN, Moran JM, Sanders JH, Jr., Lichtenthal PR and Michaelis LL.** Early and long-term improvement in left ventricular performance following coronary bypass surgery. *Surgery* 88: 467-475, 1980.
28. **Roden DM.** Antiarrhythmic drugs. In: The pharmacological basis of therapeutics, edited by Goodman LS and Gilman A. New York: McGraw-Hill, 1996, p. 839-874.
29. **Sadony V, Korber M, Albes G, Podtschaske V, Etgen T, Trosken T, Ravens U and Scheulen ME. Sadony V, Korber M, Albes G, Podtschaske V, Etgen T, Trosken T, Ravens U, Scheulen ME.** Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 13: 57-65, 1998.
30. **Sato T, Sasaki N, O'Rourke B and Marban E.** Adenosine primes the opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels: a key step in ischemic preconditioning? *Circulation* 102: 800-805, 2000.

31. **Schlaifer JD and Kerensky RA.** Ischemic preconditioning: clinical relevance and investigative studies. *Clin Cardiol* 20: 602-606, 1997.
32. **Schulz R, Cohen MV, Behrends M, Downey JM and Heusch G.** Signal transduction of ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 52: 181-198, 2001.
33. **Sommerschild HT and Kirkeboen KA.** Adenosine and cardioprotection during ischaemia and reperfusion--an overview. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1038-1055, 2000.
34. **Strauer BE, Heidland UE, Heintzen MP and Schwartzkopff B.** Pharmacologic myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty by intracoronary application of dipyridamole: impact on hemodynamic function and left ventricular performance. *J Am Coll Cardiol* 28: 1119-1126, 1996.
35. **Sunderdiek U, Feindt P and Gams E.** Aortocoronary bypass grafting: a comparison of HTK cardioplegia vs. intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 18: 393-399, 2000.
36. **Teoh LK, Grant R, Hulf JA, Pugsley WB and Yellon DM.** The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Res* 53: 175-180, 2002.
37. **Tsuchida A, Liu Y, Liu GS, Cohen MV and Downey JM.** alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circ Res* 75: 576-585, 1994.
38. **Vinten-Johansen J, Thourani VH, Ronson RS, Jordan JE, Zhao ZQ, Nakamura M, Velez D and Guyton RA.** Broad-spectrum cardioprotection with adenosine. *Ann Thorac Surg* 68: 1942-1948, 1999.
39. **Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Corvera JS, Morris CD, Budde JM, Thourani VH and Guyton RA.** Adenosine in myocardial protection in on-pump and off-pump cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 75: S691-S699, 2003.
40. **Yellon DM, Alkhulaifi AM and Pugsley WB.** Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 342: 276-277, 1993.

8. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name:	Klein
Vorname:	Kamil Kordian
Geburtsdatum:	14. Juli 1976
Geburtsort:	Wejherowo / Polen
Anschrift:	Von-der-Mark-Str. 80 47137 Duisburg
Staatsangehörigkeit:	polnisch, deutsch
Familienstand:	ledig

Schulbildung

1983-1987	Grundschule Dieslichstraße, Duisburg
1987-1996	Max-Planck-Gymnasium, Duisburg, Abitur 1996

Zivildienst

1996-1997	Pfleger (Kardiochirurgie), Herzzentrum Duisburg Kaiser-Wilhelm- Krankenhaus, Duisburg
-----------	---

Universität

ab WS 1997/98	Studium der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
September 1999	Ärztliche Vorprüfung
März 2001	1. Staatsexamen
März 2003	2. Staatsexamen
Mai 2004	3. Staatsexamen

Dissertation

Pharmakologische Präkonditionierung:
Adenosin zum Schutz des humanen
Myokards während aorto-koronarer
Bypassoperationen

9. Publikationen

Fachzeitschriften:

- **Korbmacher B, Klein K K, Sunderdiek U, Gams E, Schipke J D.**
Adenosine to pharmacologically precondition human myocardium during CBS?
Journal Cardiovascular Surgery: Im Druck.

Posterpräsentationen:

- 3rd International Symposium on the Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass, Aachen, December 16, 2000
- 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, 04. – 06. April 2002, Mannheim

Abstracts:

- **K K Klein, B Korbmacher, U Sunderdiek, E Mohan, E Gams, J D Schipke.**
Adenosin als Trigger zur pharmakologischen Präkonditionierung: Schutz humanen Myokards während aorto-koronarer Bypass-Chirurgie?
Z Kardiol, 91, 1 232, 2002.
- **B Korbmacher, U Sunderdiek, K Klein, J D Schipke, E Gams.** Is pharmacological preconditioning via intracoronary adenosine possible during coronary bypass surgery with intermittent cross-clamping?
Basic Res Cardiol 98:192, 2003.

Vorträge:

- The 3rd International Symposium on Myocardial Protection From Surgical Ischemic-Reperfusion Injury. Asheville, North Carolina USA, June 3-6, 2002.

Pharmacological Preconditioning:

The Use of Adenosine as an Agent to Protect Human Myocardium During Coronary Bypass Surgery

Kamil K. Klein

Background:

In former studies on ischemic preconditioning, adenosine was found to trigger this cardio protective process. After promising experiments on rabbit hearts and first clinical use during emergency PTCA in patients, we started to investigate the ability of adenosine to protect the myocardium during standard cross-clamping bypass surgery. Since adenosine is metabolised within a few seconds, no systemic effects will occur.

Patients and Methods:

Two randomised groups (placebo: n = 15; age 66 ± 8 ys and adenosine: n = 18; 65 ± 10 ys). Male patients, EF > 50%, a three-vessel HD under elective operation conditions. With the first aortic cross-clamping, 5 mg/min of adenosine was infused simultaneously with a sufficient blood perfusion via the aortic root over 10 min. The patients in the placebo group received the same dose of physiological saline solution. Over all four 10min periods of ischemia to perform the anastomoses were interrupted by three 5min periods of reperfusion.

Blood samples were collected before onset of anaesthesia, before the onset of ECC, 1 h after end of surgery, on the first and second day post surgery to assess the following parameters: CK, CK-MB and troponin I. Following hemodynamic parameters were assessed: HR, CVP, left ventricular pressure and the maximal and minimal pressure rise (dP/dt_{max} and dP/dt_{min}). For electro-physiological analyses, several ECG leads were registered.

Results:

Both groups showed a very similar outcome. No significant difference between the two groups could be found. Neither the haemodynamic parameters ($LV_{syst.}$, $LV_{diast.}$, dP/dt_{min} und dP/dt_{max}) nor the laboratory tests (CK, CK-MB, TnI) or the ECG analyses revealed any advantages or disadvantages of our protocol. The adenosine applikation showed no negativ influence.

PLC group: one patient demanded catecholamine treatment, one showed an AV-block I°.

ADO group: two patients with catecholamine treatment, one developed an arrhythmia absoluta.

Conclusion:

According to these results, there is no significant difference between the two groups. This could likely be explained by the small number of included patients, the administration of opioids or the low temperature used during the ECC, which might obscure the expected beneficial effect of pharmacological preconditioning. The included patients all had a good left ventricle function (EF > 50%) so the benefit of our method might be too marginal. Patient with a left heart insufficiency might supposedly profit from such treatment.

Pharmakologische Präkonditionierung:

Adenosin zum Schutz des humanen Myokards während aorto-koronarer Bypass-Operationen

Kamil K. Klein

Einleitung:

Adenosin wird als Auslöser der ischämischen Präkonditionierung beschrieben (*Schulz et al. 1995, 1998; s. Review Cohen et al. 2000*). Nach viel versprechenden Experimenten an Kaninchenherzen, wurde Adenosin klinisch erstmals mit Erfolg bei PTCA-Patienten (percutane transluminale coronare Angioplastie) eingesetzt (*Leesar, Bolli 1997*). Wir untersuchten, ob Adenosin im Bereich der Kardiochirurgie (aorto-koronare Bypass-Operationen) eine kardio-protective Wirkung entfaltet.

Da Adenosin innerhalb weniger Sekunden metabolisiert wird, konnte eine unerwünschte systemische Wirkung ausgeschlossen werden.

Patienten und Methoden:

Für die vorgelegte Studie wurden Patienten, die zur elektiven Bypass-Operation vorgestellt wurden, nach dem Zufallsprinzip zwei Gruppen zugeordnet: Placebo (PLC) (n=15, männlich, 66±8 Jahre) und Adenosin (ADO) (n=18, männlich, 65±10 Jahre), EF (Ejektionsfraktion) >50%; 3-Gefäß-KHK (koronare Herzkrankheit); ohne schwerwiegende Nebenerkrankungen.

Nach medianer Sternotomie, Perikardiotomie und Anschluss der Herz- Lungen-Maschine wurde auf die extrakorporale Zirkulation (EKZ) übergegangen. Nach 5min Blutstromkühlung (27 °C) wurde die Aorta ascendens quergeklemmt und zunächst 5 mg/min Adenosin-Blut-Gemisch über einen Dorn in der Aortenwurzel über einen Zeitraum von 10 min infundiert. Die PLC-Gruppe erhielt 5 mg/min NaCl-Lösung. Es folgten im Wechsel mit drei 5min Reperusionsphasen insgesamt vier 10min Ischämiephasen zur Anastomose.

Blutproben wurden vor Anästhesiebeginn, vor EKZ-Beginn, 1 h nach Op-Ende sowie am 1. und 2. Post-Op-Tag entnommen und auf folgende Parameter untersucht: CK, CK-MB und Troponin I (TnI). Ferner wurden folgende hämodynamischen Parameter vor EKZ-Beginn und 20 min nach EKZ-Ende ermittelt: Herzfrequenz, zentraler Venendruck (ZVD), linksventrikulärer Druck (LVP) sowie die maximale und minimale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dP/dt_{\max/\min}$). Zusätzlich erfolgten regelmäßige EKG-Kontrollen.

Ergebnisse:

Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Die Adenosinapplikation zeigte keinerlei Nebenwirkungen, auch fielen keine nennenswerten Unterschiede während der Follow-up-Untersuchungen zwischen beiden Gruppen auf.

Placebo-Gruppe: ein Patient mit Katecholamin-Therapie und ein AV-Block I°.

Adenosin-Gruppe: zwei Patienten mit Katecholamin-Therapie, ein Patient mit einer absoluten Arrhythmie.

Diskussion:

Die Ergebnisse lassen anhand der erfassten Parameter (CK, CK-MB, TnI, $LV_{\text{ syst.}}$, $LV_{\text{ diast.}}$, dP/dt_{\min} und dP/dt_{\max} sowie EKG) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen. Sowohl die niedrige Temperatur während des Eingriffes als auch eine Opiatgabe könnte den Effekt des Adenosins überspielt haben. Ebenso könnte die gute LV Ausgangs-Funktion einen positiven Behandlungseffekt überdecken. Patienten mit einer kritisch eingeschränkten LV Funktion könnten jedoch von dieser Anwendung profitieren.