

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Auswirkung des *Remote Ischemic Preconditioning* auf die
perioperative myokardiale Schädigung während koronarer
Bypassoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-
Maschine

Dissertation

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

vorgelegt von

Maximilian Georg Klingebiel

2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Zweitgutachter: Priv.-Doz. med. Dr. Lars Schimmöller

Gewidmet meiner Familie

Zusammenfassung

Die koronare Bypassoperation ist die am häufigsten ausgeführte herzchirurgische Operation. Hierbei kommt es unvermeidbar zu einer kardialen Schädigung. Ein zentrales Bestreben im Rahmen der Weiterentwicklung der herzchirurgischen Behandlung ist jedoch, das Ausmaß dieser Schädigung zu reduzieren.

Erstmals wurde 1986, basierend auf Studien an Hundeherzen, von Murry die Beobachtung gemacht, dass das Herbeiführen einer kurzzeitigen Ischämie, gefolgt von einer Reperfusion im Vorfeld eines Herzinfarktes (Präkonditionierung) das Ausmaß des Infarktes reduzieren kann (Murry et al., 1986). Dieser Ansatz funktioniert nicht nur lokal, sondern auch in Form einer entfernten ischämischen Präkonditionierung (engl.: *remote ischemic preconditioning*, RIPC). Das RIPC-Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass es gut in den klinischen Alltag integrierbar, kostengünstig und nicht-invasiv ist. Die bisherigen Studien kommen zu heterogenen Ergebnissen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist bisher nicht abschließend erforscht.

In der vorliegenden Dissertation wird der RIPC-Ansatz aufgegriffen und in Form einer doppelt-verblindeten randomisierten Studie mit einer präkonditionierten Gruppe sowie einer Kontrollgruppe auf Patienten angewendet, die sich einer koronaren Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterziehen. Die in vorherigen Studien formulierten Einschränkungen, wie z.B. hinsichtlich der Auswahl des Patientenkollektivs, und mögliche Confounder, wie z.B. die Wahl des Anästhesieverfahrens, wurden bei der vorliegenden Studie berücksichtigt, um durch ein fortschrittliches Studiendesign einen wissenschaftlichen Beitrag zur Weiterentwicklung der RIPC-Forschung zu leisten. Insgesamt konnten 83 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Endpunkte der Studie sind die kardialen Ischämie marker hochsensitives kardiales Troponin T (engl.: *high-sensitive cardiac troponin T*, hs-cTnT) und die Creatinkinase vom Muskel- und Gehirntyp (engl.: *muscle-brain type CK*, CK-MB), die über einen Zeitraum von 72 h postoperativ beobachtet wurden. Die zu untersuchende Hypothese lautet, dass es bei der präkonditionierten RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer geringeren Freisetzung der kardialen Ischämie marker kommt.

Ergänzend zu einer Gesamtauswertung der Patienten für die beiden kardialen Ischämie marker wurden zusätzliche Auswertungen für Patienten mit einer intraoperativen Ischämiedauer < 60 Minuten sowie ≥ 60 Minuten erstellt. Die arithmetischen Mittelwerte der Ischämie marker haben sich, gemessen an einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, zu keinem der Messzeitpunkte statistisch signifikant unterschieden. Es zeigte sich jedoch, dass in der Kontrollgruppe vermehrt Extremwerte auftreten. Für Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten haben sich die Varianzen sowohl für hs-cTnT als auch für CK-MB statistisch signifikant unterschieden. Das Ergebnis lässt sich dahingehend interpretieren, dass durch die Präkonditionierung Extremwerte vermieden werden können. Es lässt sich zudem der Rückschluss ziehen, dass der RIPC-Effekt umso größer ist, desto größer der mögliche kardiale Schaden gemessen an der Ischämiedauer ist.

Vor dem Hintergrund erfolgreicher Phase-II-Studien ermutigen die vorliegenden signifikanten Ergebnisse für Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten dazu, die RIPC-Forschung fortzuführen. Im Gesamtüberblick mit den Ergebnissen anderer Studien und den darin formulierten Einschränkungen lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass es möglicherweise kein pauschal erfolgreiches RIPC-Konzept gibt (Garratt et al., 2016), dass jedoch zumindest eine Subgruppe mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten des in Frage kommenden Patientenkollektivs von RIPC profitieren kann.

Summary

Coronary artery bypass grafting is the most often performed cardiac surgery. While establishing reperfusion is essential, a perioperative injury of the myocardium is unavoidable. Establishing ways to reduce the size of perioperative cardiac injury is one of the main research topics in cardiac surgery.

In 1986 Murray et. al. described in a in-vivo large animal model the cardioprotective effect of multiple brief ischemic episodes followed by reperfusion in order to ameliorate myocardial ischemia. The procedure of preconditioning does not only work locally but can also yield systemic effects and protect distant tissues. This phenomenon is referred to as remote ischemic preconditioning (RIPC). It can be easily integrated into the clinical routine, it is not expensive and it is non-invasive. Several international studies have focussed on RIPC with heterogenous results. To date the underlying effects of RIPC are not completely known.

This present doctorate thesis applies the concept of RIPC in a double-blind and randomised study to patients undergoing an on-pump coronary artery bypass grafting comparing a preconditioned group to a non-preconditioned control group. Limitations, such as the group of patients being accepted into the study, and possible confounders, such as the choice of anesthetics, that have been described in previous studies have been considered for the present study design in order to make a scientific contribution to the further development of RIPC-research. The study includes 83 patients. The markers of a cardiac ischemia, high-sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) and muscle-brain type CK (CK-MB), as the main points of interest have been observed for a postoperative period of 72 hours. The hypothesis is that cardiac injury of the preconditioned group is smaller than in the control group.

The statistical analysis has been performed for the entire group of patients as well as for patients with an intraoperative ischemic period of < 60 minutes and ≥ 60 minutes. The arithmetic mean does not differ significantly at any point of observation considering a level of significance of $\alpha = 0,05$. The control group shows more extreme values than the preconditioned group. The variance between these two groups differs significantly for patients with an ischemic period of ≥ 60 minutes for both hs-cTnT and CK-MB. This result demonstrates that RIPC can avoid extremely high values of hs-cTnT and CK-MB for patients with an ischemic period of ≥ 60 minutes. A possible conclusion is that the effect of RIPC becomes more relevant the more extensive the cardiac infarction is as measured by the period of ischemia.

Previous successfully completed phase-II-studies that demonstrated positive results for patients with an ischemic period of ≥ 60 minutes, encourage to continue the RIPC-research. A comprehensive look over the current status of RIPC-research allows the conclusion that there is possibly not an overall successful RIPC-concept (Garratt et. al. 2016) but that at least a sub-group of patients with an ischemic period of ≥ 60 minutes might profit from RIPC.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (engl.: <i>angiotensin converting enzyme</i>)
ACS	Akutes Koronarsyndrom (engl.: <i>acute coronary syndrome</i>)
AMI	Akuter Herzinfarkt (engl.: <i>acute myocardial infarction</i>)
AP	Brustenge (engl./lat.: <i>angina pectoris</i>)
ATP	Adenosintriphosphat
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: <i>area under the curve</i>)
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CK	Creatinkinase
CK-BB	Creatinkinase vom Gehirntyp (engl.: <i>brain-type CK</i>)
CK-MB	Creatinkinase vom Muskel- und Gehirntyp (engl.: <i>muscle-brain type CK</i>)
CK-MM	Creatinkinase vom Muskeltyp (engl.: <i>muscle-type CK</i>)
CK-MiMi	Mitochondriale Variante der CK
CRF	Prüfbogen (engl.: <i>Case Report Form</i>)
cTnI	Kardiales Troponin I (engl.: <i>cardiac troponin I</i>)
cTnT	Kardiales Troponin T (engl.: <i>cardiac troponin T</i>)
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERICCA-Studie	„ <i>Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery</i> “-Studie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
hs-cTnT	Hochsensitives kardiales Troponin T (engl.: <i>high-sensitive cardiac troponin T</i>)
hs-cTnI	Hochsensitives kardiales Troponin I (engl.: <i>high-sensitive cardiac troponin I</i>)

HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
IAP	Instabile <i>Angina Pectoris</i>
IPC	Ischämische Präkonditionierung (engl.: <i>ischemic preconditioning</i>)
KHK	Koronare Herzkrankheit (engl.: <i>coronary artery disease</i> , CAD)
LCA	Linke Koronararterie (engl.: <i>left coronary artery</i> / lat.: <i>A. coronaria sinistra</i>)
LCX	<i>Left circumflex artery</i> (Synonym: RCX)
LAD	<i>Left anterior descending</i> (Synonym: RIVA)
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Lipoprotein niederer Dichte (engl.: <i>low density lipoprotein</i>)
M	Mittelwert
MACE	Schwere kardiale Komplikationen (engl.: <i>major adverse cardiac events</i>)
MD	Median
MIDCAB	Minimalinvasive direkte koronararterielle Bypassoperation (engl.: <i>minimally invasive direct coronary artery bypass</i>)
miRNA	microRNA
MVST	<i>Multi-vessel small thoracotomy</i>
n	Patientenanzahl
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OM	<i>Obtuse marginal branch</i> (Synonym: RMD)
OP	Operation
OPCAB	Koronare Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine (engl.: <i>off-pump coronary artery bypass</i>)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutane koronare Intervention (engl.: <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PDA	<i>Posterior descending artery</i> (Synonym: RIVP)
PROCAM-Studie	Prospektive kardiovaskuläre Münster-Studie (engl.: <i>Prospective Cardiovascular Munster Study</i>)

PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (engl.: <i>percutaneous coronary intervention</i>)
RCA	Rechte Koronararterie (engl.: <i>right coronary artery</i> / lat.: <i>A. coronaria dextra</i>)
RCX	<i>R. circumflexus</i> (Synonym: LCX)
Rim	<i>R. intermedius</i>
RIPC	Entfernte ischämische Präkonditionierung (engl.: <i>remote ischemic preconditioning</i>)
RIPHeart-Studie	„ <i>Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery</i> “-Studie
RIVA	<i>R. interventricularis anterior</i> (Synonym: LAD)
RIVP	<i>R. interventricularis posterior</i> (Synonym: PDA)
RMD	<i>R. marginalis dexter</i> (Synonym: OM)
RPLD	<i>R. posterolateralis dexter</i> (englisch: <i>right posterolateral branch</i>)
SD	Standardabweichung
SDF 1 α	<i>Stroma cell-derived factor 1 α</i>
STAT	<i>Signal transducer and activator of transcription</i>
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SYNTAX-Studie	„ <i>Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery</i> “-Studie
TRPV ₁	<i>Transient receptor potential vanilloid 1</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
ZVK	Zentralvenöser Zugang
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i>)

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Definition	1
1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen.....	1
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	3
1.4 Symptome und Diagnostik.....	4
1.5 Therapie und Prognose.....	6
1.6 Epidemiologie und klinische Bedeutung	8
1.7 Grundlagen der verwendeten Laborparameter.....	9
1.8 Historische Situation und aktueller Stand der Forschung.....	12
1.9 Ziele der Arbeit	17
2. Material und Methoden.....	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Studienpopulation	18
2.2 Verlaufparameter	20
2.3 Studienablauf.....	21
2.4 Anästhesie	24
2.5 Herz-Lungen-Maschine.....	25
2.6 Labor	27
2.7 Studiendokumentation und Datenerhebung	28
2.8 Randomisierte Zuteilung der Patienten zu Studiengruppen.....	31
2.9 Statistik und Software	32
3. Ergebnisse.....	34
3.1 Allgemeine Patientendaten.....	34
3.2 Allgemeine Verfahrensdaten.....	36
3.3 Primärer Endpunkt	41
3.3.1 Postoperative hs-cTnT-Erhöhung unabhängig von der Ischämiedauer.....	41
3.3.2 Postoperative hs-cTnT-Erhöhung mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten.....	43
3.3.3 Postoperative hs-cTnT-Erhöhung mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten.....	45

3.4	Sekundärer Endpunkt	47
3.4.1	Postoperative CK-MB-Erhöhung unabhängig von der Ischämiedauer	47
3.4.2	Postoperative CK-MB-Erhöhung mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten.....	49
3.4.3	Postoperative CK-MB-Erhöhung mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten.....	51
4.	Diskussion und Schlussfolgerung.....	53
4.1	Gesamtbeurteilung	53
4.2	Beurteilung der Methodik	54
4.2.1	Auswahl des Patientenkollektivs.....	55
4.2.2	Beurteilung der klinischen Durchführung	57
4.2.3	Auswahl der Laborparameter	60
4.3	Beurteilung der Ergebnisse	61
4.4	Ausblick	62
5.	Literatur- und Quellenverzeichnis	65
6.	Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Definition

Die Koronare Herzkrankheit (KHK, engl.: *coronary artery disease, CAD*) beschreibt eine durch arteriosklerotische Plaques in den Koronararterien bedingte Minderperfusion des durch das betroffene Gefäß versorgten Myokardanteils. Durch Stenosen in den Koronararterien kommt es zu einem reproduzierbaren, durch physische oder psychische Anstrengung ausgelösten – jedoch auch spontan auftretenden – Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Im frühen Stadium führt dies zu einer reversiblen Myokardischämie, gekennzeichnet durch die Symptomatik der stabilen *Angina Pectoris* (AP). Im fortgeschrittenen Stadium der KHK kann es zur Ausbildung eines Akuten Koronarsyndroms (engl.: *acute coronary syndrome, ACS*) kommen, worunter die instabile *Angina Pectoris* (IAP), der akute Myokardinfarkt (engl.: *acute myocardial infarction, AMI*) sowie der plötzliche Herztod verstanden werden (Task Force et al., 2013).

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen

Das Herz ist eine Saug-Druck-Pumpe, welche ca. 80ml/kg/min Blut (Herzminutenvolumen) vom venösen zum arteriellen System pumpt. Um dieser Aufgabe gerecht werden zu können, benötigt das Herz eine adäquate Blutzufuhr, die den Myokardzellen neben Sauerstoff auch Nährstoffe zur Verfügung stellt. Das Herz hat einen Sauerstoffbedarf von 140-160 µl/100mg/Schlag. Dies entspricht etwa 10% des Gesamtbedarfs des Körpers, obgleich der Gewichtanteil des Herzens bezogen auf den Gesamtkörper lediglich bei ca. 0,3-0,5% liegt. Unter Belastung ist eine Steigerung der Koronarperfusion um den Faktor 4-5 möglich. Da das Herz bereits im Ruhezustand etwa 75% der angebotenen Sauerstoffmenge extrahiert, ist eine Steigerung der Sauerstoff-Versorgung nur bedingt durch vermehrte Sauerstoff-Extraktion möglich, sondern insbesondere durch Ausschöpfung der großen Koronarreserve.

Die Versorgung des Herzens mit Sauerstoff und Nährstoffen wird durch die Koronararterien des Herzens sichergestellt. Eine suffiziente Versorgung des ganzen Myokards über Diffusion aus dem Inneren der Herz-Kavitäten ist aufgrund der großen Diffusionsstrecken lediglich in der inneren Schicht, dem Endokard, möglich. Die großen Koronararterien verlaufen im Epikard und geben transmyokardiale Äste ab, sodass die Perfusion des Myokards von außen nach innen erfolgt. Jede Muskelfaser wird im Mittel

von vier Kapillaren umgeben. Die Herzkranzarterien sind funktionelle Endarterien. Existierende Anastomosen zwischen ihnen reichen nicht aus, um im Fall eines plötzlichen Arterienverschlusses eine adäquate Versorgung der übrigen Bereiche aufrecht zu erhalten. Abhängig von der Dauer der Ischämie entstehen oft irreversible Schäden des Myokards (Jennings et al., 1990). Am frühesten werden die endokardnahen Schichten des Myokards im linken Ventrikel geschädigt, da hier die systolische Druckentwicklung am höchsten ist. Das Herz ist in der Lage, seine Energiegewinnung entsprechend der arteriellen Konzentration der jeweiligen Stoffwechsel-Substrate anzupassen. Kurzzeitige ischämische Phasen werden toleriert; ab einem Zeitraum von etwa 15 Minuten treten irreversible Myokardschäden auf (Jennings et al., 1990).

Die *Vasa privata* lassen sich hinsichtlich ihrer Herkunft in die *Ae. coronariae sinistra* und *dextra* differenzieren. Sie entspringen beide dicht oberhalb der Aortenklappe aus dem *Pars ascendens* der Aorta und verzweigen sich in Unteräste.

Die *A. coronaria sinistra* (englisch: *left coronary artery*, LCA) entspringt aus dem linken *Sinus valsalva* und zweigt sich nach einem kurzen Hauptstamm in den *R. interventricularis anterior* (RIVA, englisch: *left anterior descending*, LAD) und den *R. circumflexus* (RCX, englisch: *left circumflex artery*, LCX) auf. Weiterhin kann es als dritten aus dem Hauptstamm hervorgehenden Ast den *R. intermedius* (Rim) geben. Die LCA versorgen insbesondere das linke Atrium, den linken Ventrikel sowie große Anteile des Septums.

Die *A. coronaria dextra* (englisch: *right coronary artery*, RCA) entspringt aus dem rechten *Sinus valsalva* und zweigt sich in mehrere Äste auf, von denen insbesondere der *R. interventricularis posterior* (RIVP, englisch: *posterior descending artery*, PDA), der *R. posterolateralis dexter* (RPLD, englisch: *right posterolateral branch*) sowie der *R. marginalis dexter* (RMD, englisch: *obtuse marginal branch*, OM) klinisch eine wichtige Rolle spielen. Ihre Aufgabe ist die Versorgung des rechten Atriums, des rechten Ventrikels sowie der Hinterwand des Herzens und eines geringen Anteils des Septums.

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die KHK zählt weltweit zu den zentralen Volkskrankheiten. Sie lässt sich hierbei – neben den Krankheitsbildern Apoplex und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) – in eine Reihe von Gefäßkrankheiten einordnen, denen gemeinsame Risikofaktoren zugrunde liegen, sodass diese Patienten oft multimorbide erkrankt sind.

Durch die Framingham- (Dawber et al., 1957) und die INTERHEART-Studie (Yusuf et al., 2004) konnten Risikofaktoren ermittelt werden, die mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert sind. Als zentrale Risikofaktoren wurden Nikotinabusus, Diabetes Mellitus (DM), Hypertonie, Stammfettsucht, Hypercholesterinämie sowie psychosoziale Faktoren ermittelt. Die Risikofaktoren können jedoch nicht isoliert betrachtet werden, sondern interagieren und führen hierdurch zu einem erhöhten Risiko (Hernesniemi et al., 2015). Eine grobe Abschätzung des individuellen Risikos kann z.B. anhand des PROCAM-Score erfolgen, der basierend auf der „*Prospective Cardiovascular Munster Study*“ (PROCAM-Studie) entwickelt wurde (Assmann and Schulte, 1988). Die genannten Risikofaktoren zeigen auf, dass das Risiko, an einer KHK zu erkranken, im Wesentlichen durch den individuellen Lebensstil beeinflusst wird.

Insbesondere sind folgende Lebensstilmodifikationen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos relevant (Piepoli et al., 2016):

- Verzicht auf Nikotinabusus
- Ernährung basierend auf überwiegend Gemüse, Obst und Fisch
- Nur moderater Alkoholgenuss
- Einstellen des Gewichts auf einen Body-Mass-Index (BMI) zwischen 20 und 25
- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Stressreduktion und Behandlung psychosozialer Faktoren
- Adäquate Blutdruckeinstellung
- Adäquate Diabetes Mellitus-Behandlung
- Adäquate Einstellung des *low density lipoproteins* (LDL).

Entscheidend für die symptomatische KHK und damit auch grundlegend für die möglichen daraus resultierenden schwerwiegenden Folgen ist eine Plaquebildung in den Koronargefäßen. Hierbei handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Voraussetzung für eine Plaquebildung ist eine initiale endotheliale Schädigung, welche

insbesondere in den vorgenannten Risikofaktoren wie Nikotinabusus sowie arterielle Hypertonie besteht. In Folge der Endothelschädigung kommt es zu einer Einlagerung von Lipiden und einer reaktiven Entzündungsreaktion. An der Plaquebildung sind eine Vielzahl von Zelltypen wie Makrophagen, Thrombozyten, T-Lymphozyten, Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen und inflammatorische Mechanismen beteiligt (Libby and Theroux, 2005; Carbone et al., 2015). Durch die Aufnahme von LDL und *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) in Makrophagen entstehen sogenannte Schaumzellen, welche charakteristisch für endotheliale Plaqueablagerungen sind. Durch Plaques kommt es zu einer Lumeneinengung des betroffenen Gefäßes. Infolgedessen wird die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes an der Engstelle erhöht, wodurch insbesondere poststenotisch die Grundlage für weitere Endotheldefekte und einen Progress der Erkrankung gelegt wird.

1.4 Symptome und Diagnostik

Das markanteste initiale klinische Zeichen für eine bereits manifestierte KHK ist die AP, ein retrosternaler Schmerz infolge einer Minderperfusion des Herzens, der auch in andere Körperregionen, insbesondere die linke Körperhälfte, aber auch abdominal oder in den Unterkiefer, ausstrahlen kann. Auslöser können körperliche oder emotionale Belastungen, opulentes Essen oder Kälte sein. Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang zum auslösenden Mechanismus. Die Schmerzen dauern bis zu 20 Minuten an und klingen nach Beseitigung des Auslösers oder Gabe von Nitroglycerin wieder ab. Weitere zentrale Zeichen können Dyspnoe sowie Herzrhythmusstörungen sein. Häufig verläuft die Erkrankung bis zur Ausschöpfung der Koronarreserve asymptomatisch, bevor sie im späteren Stadium klinisch manifest wird. Die klinische Klassifikation der AP erfolgt durch die *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), nach der vier Schweregrade unterschieden werden (Canadian Cardiovascular Society, 1976).

Vor einer weiterführenden Diagnostik stehen zunächst eine umfassende Anamnese hinsichtlich der Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.3), der Familienanamnese, eventueller Komorbiditäten, der vorgenannten AP-Situationen sowie eine körperliche Untersuchung und ein Blutbild an, um das Risiko zu stratifizieren. Im Anschluss wird zunächst ein Ruhe-EKG durchgeführt. Dieses kann neben Herzrhythmusstörungen auch bereits abgelaufene Infarkte (pathologische Q-Zacke, R-Verlust, T-Negativierung) und akute Infarkte (ST-Strecken-Hebung) zeigen. Neuere Studien legen nahe, dass die

Durchführung einer Kardiogoniometrie deutlich sensitiver und spezifischer ist als die Durchführung eines 12-Kanal-EKGs (Ghadroost et al., 2015). Ergänzend kann zur Diagnosesicherung einer bisher nicht gesicherten KHK, ein Belastungs-EKG erstellt werden. Hierbei kann im Fall einer zunehmenden Belastung und einer reversiblen Ischämie – je nach Belastungsstadium – das Auftreten ebendieser AP-Beschwerden sowie eine horizontale ST-Strecken-Senkung als Ischämiekriterium provoziert werden. Darüber hinaus können durch eine Belastungs-Echokardiographie Wandbewegungs-Störungen gezeigt werden.

Im Hinblick auf AP-Beschwerden ist zwischen einer stabilen und einer instabilen Beschwerdesymptomatik zu unterscheiden. Die instabile Beschwerdesymptomatik grenzt sich von der stabilen dadurch ab, dass sie entweder neu aufgetreten ist oder dass sie einen Progress im Vergleich zur zuvor aufgetretenen Beschwerdesymptomatik aufweist. Die instabile AP-Symptomatik ist neben Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkt (STEMI) eine der drei möglichen Varianten des ACS. Klinisch zeigt sich bei diesen Patienten eine im typischen Fall insbesondere in den linken Arm ausstrahlende thorakale Beschwerdesymptomatik. Die weitere Diagnostik und Abgrenzung erfolgt durch eine EKG-Erhebung sowie die Bestimmung kardialer Ischämie marker, insbesondere hochsensitives kardiales Troponin T (engl.: *high-sensitive cardiac troponin T*, hs-cTnT) und Creatinkinase vom Muskel- und Gehirntyp (engl.: *muscle-brain type CK*, CK-MB) (Kapitel 1.7). Im Fall der instabilen AP sind sowohl EKG als auch die kardialen Ischämie marker unauffällig. Im Fall des NSTEMI sind die kardialen Ischämie marker positiv, das EKG jedoch unauffällig. Im Fall des STEMI sind sowohl die kardialen Ischämie marker positiv wie auch typische EKG-Veränderungen in Form einer ST-Hebung sichtbar. Eine schnelle Diagnostik ist entscheidend, da in Abhängigkeit von der Ursache der thorakalen Beschwerden eine unterschiedlich dringliche Behandlungsnotwendigkeit besteht (Bundesärztekammer, 2016).

Letztlich stellt die Koronarangiographie den Goldstandard zur Diagnosesicherung der KHK dar. Als invasive Methode ist dieses Untersuchungsverfahren bei Verdacht auf eine manifeste KHK zur Sicherung der Diagnose bzw. zur Planung weiterer Interventionen unumgänglich. Neben der Darstellung der Koronararterien ist hier auch die Darstellung der Pumpfunktion des linken Ventrikels möglich. Dennoch muss die Indikation hierfür mit Blick auf die mit der Untersuchung verbundenen Risiken sowie Strahlenbelastung sorgfältig gestellt werden, sodass die Koronarangiographie nicht als eine Screening-Untersuchung verstanden werden kann (Albus et al., 2017).

1.5 Therapie und Prognose

In der 4. Auflage der „Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische KHK“ werden für die Behandlung der chronischen KHK folgende Therapieziele definiert (Bundesärztekammer, 2016):

- Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem durch
 - Verminderung der AP-Häufigkeit und der Intensität der damit einhergehenden somatischen und psychischen Beschwerden,
 - Erhaltung der Belastungsfähigkeit;
- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz;
- Reduktion der Sterblichkeit.

Der erste Schritt einer KHK-Therapie besteht in einer Lebensstiländerung in Form einer Reduktion der Risikofaktoren – insbesondere ein absoluter Nikotinverzicht ist entscheidend – sowie in einer optimalen Einstellung der eine KHK begünstigenden Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus (siehe Kapitel 1.3).

Bevor eine interventionelle Therapie versucht wird, sind alle konventionellen Therapieoptionen auszuschöpfen. Diese bestehen neben der Reduktion der Risikofaktoren insbesondere in einer medikamentösen Therapie. Als prognoseverbessernde Medikamente in der Sekundärprävention haben sich hierbei folgende Medikamente gezeigt (Task Force et al., 2013):

- Thrombozytenaggregationshemmer / ASS (Antithrombotic Trialists, 2002; Juul-Moller et al., 1992).
- HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) (Ray et al., 2014).
- Hemmer der RAA-Systeme (*Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer*, ACE-Hemmer) (Pfeffer et al., 1992; The SOLVD Investigators, 1991; Flather et al., 2000).

Bei einer weiteren Progredienz der KHK im Sinn einer bedrohlichen Stenose eines Koronargefäßes oder einem bereits abgelaufenen Herzinfarkt sind interventionelle Maßnahmen in Betracht zu ziehen. Hier stehen zum einen die Perkutane Koronare Intervention (engl.: *percutaneous coronary intervention*, PCI), zum anderen die koronare

Bypassoperation zur Verfügung. Unter die PCI fallen die Ballondilatation sowie eine Stentimplantation. Diese Verfahren werden sowohl bei akuten Ereignissen wie auch bei elektiven, weniger komplexen koronaren Gefäßerkrankungen verwendet. Zwar sind diese Verfahren weniger invasiv und somit für die Patienten weniger belastend, jedoch zeigt die Studienlage, dass der Bypassoperation im Fall einer komplexen Mehrgefäß-KHK, einer Hauptstammstenose und bei Patienten mit Diabetes Mellitus der Vorzug zu geben ist (Deb et al., 2013; Kappetein and Head, 2013; Kappetein et al., 2013). Die „*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*“ (SYNTAX) -Studie hat bei einer Studienpopulation von 1.800 Patienten gezeigt, dass bei einer komplexen KHK – gemessen an der Zahl der Herzinfarkte und erneut notwendiger Revaskularisierung – eine Bypassoperation der PCI überlegen ist. Die Mortalität sowie die Anzahl der Apoplex unterscheiden sich hingegen nicht statistisch signifikant. Es wird daher dazu geraten, die Vorgehensweise bei Patienten mit entsprechendem SYNTAX-Score in einer herzchirurgischen / interventionell kardiologischen Konferenz zu erörtern (Mohr et al., 2013).

Als Bypassmaterial können hierbei insbesondere die *Vv. saphena parva* und *magna* sowie die *Aa. mammaria interna sinistra* und *dextra* verwendet werden. Die *A. mammaria interna sinistra* wird in vielen Fällen distal abgesetzt und proximal an der *A. subclavia* in situ belassen und kann hierdurch insbesondere auf den RIVA oder RCX anastomosiert werden. Die *A. mammaria interna dextra* kann hingegen oft vollständig entnommen und als *T-Graft*, eine Verbindungsinstanz zwischen der *A. mammaria interna sinistra* und einem Koronargefäß, genutzt werden. Die aktuelle Studienlage belegt die Überlegenheit der Verwendung von arteriellen gegenüber venösen Gefäßen in Bezug auf Langzeit-Offenheitsraten (Dion et al., 2000; Endo et al., 2001).

Hinsichtlich der Operationsverfahren können drei zentrale Verfahren unterschieden werden. Das nach wie vor am häufigsten eingesetzte Verfahren ist die Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) (Bakaeen et al., 2014). In diesem Verfahren, erstmals erfolgreich in den 1950er Jahren ausgeführt, wird das Herz zeitweise während der Operation durch Gabe einer kardioplegen Lösung stillgelegt. Durch die Gabe einer hypothermen Kardioplegielösung wird der Sauerstoffverbrauch des Herzens reduziert, wodurch die Ischämietoleranz erhöht wird. Die Aufgaben des Herzens und der Lunge werden währenddessen durch eine HLM übernommen (siehe Kapitel 2.5). Die Möglichkeiten der HLM haben sich seit der Erfindung in den 1950er Jahren erheblich erweitert; die HLM kann durch eine Vielzahl klinischer und technischer

Weiterentwicklungen als sehr sicheres Verfahren angesehen werden (Diodato and Chedrawy, 2014).

Weiterhin nimmt, erstmalig ausgeführt in den 1960er Jahren, in der Herzchirurgie das *Off-Pump Coronary Artery Bypass* (OPCAB)-Verfahren eine wichtige Rolle ein. Dieses Verfahren verzichtet auf die Gabe einer kardioplegen Lösung. Stattdessen wird eine Operation am schlagenden Herzen durchgeführt. Die bisherige Studienlage zeigt keinen definitiven Vorteil für eines dieser beiden Verfahren an (Lamy et al., 2012). Lediglich für Untergruppen wie z.B. Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) geringer als 30% sowie einer massiven Arteriosklerose mag das OPCAB-Verfahren, in letzterem Fall aufgrund des geringeren Risikos eines Apoplex, da auf das Anbringen einer Aortenklammer verzichtet werden kann, einen Vorteil darstellen (Keeling et al., 2013).

Der jüngste bemerkenswerte Fortschritt in der Bypasschirurgie, erstmals ausgeführt in 1994, ist die Entwicklung minimalinvasiver Operationsmethoden. Zunächst wurde die Minimalinvasive direkte koronararterielle Bypassoperation (engl.: *minimally invasive direct coronary artery Bypass*, MIDCAB) entwickelt, welche den Vorteil hat, dass keine Sternotomie notwendig ist, da der Zugang zum Thorax durch einen interkostalen Schnitt erfolgt. Dieses Verfahren wird ebenfalls am schlagenden Herzen durchgeführt. Jedoch ist dieses Verfahren nur für einen sehr begrenzten Patientenkreis geeignet, da lediglich das Stromgebiet der LCA mit einem Bypass versorgt werden kann. Die bisherige Studienlage zeigt gute erste Ergebnisse für das MIDCAB-Verfahren (Reser et al., 2015), jedoch sind weitere langfristige Studien notwendig. In einer Weiterentwicklung, dem *Multi-Vessel Small Thoracotomy* (MVST)-Verfahren, besteht nunmehr die Möglichkeit der Versorgung aller Stromgebiete ohne Sternotomie (Aubin et al., 2015).

1.6 Epidemiologie und klinische Bedeutung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache. 2015 starben ca. 17.7 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen; dies entspricht 31% aller Verstorbenen. Hiervon sind ca. 7.4 Millionen Todesfälle auf eine koronare Herzerkrankung zurückzuführen. 75% der kardiovaskulär bedingten Todesfälle ereigneten sich in weniger wohlhabenden Ländern (WHO, 2017). 2015 starben in Deutschland 76.013 Menschen an chronisch ischämischen Herzerkrankungen (Statistisches Bundesamt, 2017). Die vorliegenden Zahlen verdeutlichen die

Notwendigkeit der Primärprävention sowie der Identifikation der Ursachen der KHK und der betroffenen Patientengruppen (Sanchis-Gomar et al., 2016).

Es stehen umfassende medikamentöse sowie interventionelle Verfahren zur Behandlung der KHK zur Verfügung. 2015 wurden in Deutschland 128.175 Operationen am Herzen durchgeführt. Hiervon wurden 51.941 isolierte und kombinierte Bypassoperationen vorgenommen. Diese Zahl hat sich seit 2006 ausgehend von 64.502 Bypassoperationen deutlich reduziert. Dies lässt sich nicht durch einen verringerten Bedarf an Myokard-Revaskularisierungen erklären, sondern vielmehr durch einen Anstieg der Behandlungen mittels interventioneller Verfahren (DGTHG, 2016).

1.7 Grundlagen der verwendeten Laborparameter

Bei einer irreversiblen myokardialen Schädigung kommt es u.a. zu einer Freisetzung von kardialem Troponin T (engl.: *cardiac troponin T*, cTnT), kardialem Troponin I (engl.: *cardiac troponin I*, cTnI) sowie CK-MB aus den geschädigten Myozyten (Archan and Fleisher, 2010; Mythili and Malathi, 2015). Bei diesen kardialen Ischämie markern handelt es sich um zytosolische Komponenten und Anteile des kontraktilen Apparates der Muskelzelle, die im Serum identifiziert werden können. Der Anstieg dieser, im Folgenden näher beschriebenen kardialen Ischämie marker ist spezifisch für eine irreversible Herzmuskelschädigung. Jedoch ist keine spezifische Interpretation hinsichtlich der Ursache dieser Herzmuskelschädigung möglich. Eine Freisetzung kann neben einem ischämischen Ereignis in Form eines akuten Koronarsyndroms auch eine mechanische Manipulation, beispielsweise im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs, wie z.B. einer Bypassoperation, als Ursache haben. Darüber hinaus sind weitere Gründe wie z.B. eine Herzinsuffizienz, Myokarditis, Lungenembolie, Perikarditis, aber auch die Gabe von Chemotherapeutika denkbar (Korff et al., 2006).

Die Freisetzung der verschiedenen myokardialen Enzyme sowie weiterer nicht spezifisch myokardialer Enzyme aus der geschädigten Zelle folgt unterschiedlichen zeitlichen Verläufen bezüglich der Nachweisbarkeit. Der zeitlichen Reihenfolge entsprechend werden zunächst die zytosolischen Komponenten Myoglobin, Creatinkinase vom Skelettmuskeltyp (CK-MM) und CK-MB sowie geringe Mengen zytosolischen cTnT und cTnI freigesetzt. Das Myoglobin ist bereits ca. 2 h nach einem ischämischen Ereignis nachweisbar. Es ist jedoch nicht spezifisch für eine Herzschiidigung, sodass es in der vorliegenden Dissertation keine Berücksichtigung als Verlaufparameter findet.

CK-MB und die geringe Menge des im Zytosol enthaltenen cTnT und cTnI sind nach ca. 4 h im Plasma nachweisbar. Ein Maximum wird nach ca. 12 – 24 h erreicht (Dreyfus et al., 1960). Die darüber hinaus im Zytosol enthaltenen Komponenten Laktatdehydrogenase (LDH) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) bzw. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) werden langsamer freigesetzt und erreichen nach 24 h bzw. 3 Tagen ihre Maximalwerte. Die aktuelle Studienlage rät jedoch dazu, Creatinkinase (CK), ASAT, LDH sowie LDH-Isoenzyme nicht in der kardialen Ischämiediagnostik einzusetzen (Jaffe et al., 2000; Garg et al., 2017). Dies ergibt sich aus dem späteren und eher moderaten Anstieg sowie der mangelnden Spezifität, da das LDH-1 Isoenzym auch außerhalb des Herzens vorkommt. Die Troponine C, cTnI und cTnT gehören hingegen zum kontraktilen Apparat des Myokards. Sie werden erst verzögert freigesetzt. Diese zeitliche Struktur der Freisetzung, aufgeteilt in eine zytosolische und eine myofibrilläre Komponente, ist ursächlich für den typischen klinisch beobachtbaren zweigipfligen Verlauf des cTnT- und cTnI-Anstiegs (Katus et al., 1991a; Remppis et al., 1995; Mythili and Malathi, 2015; Garg et al., 2017).

Troponin I, Troponin T und Troponin C sind Bestandteile des kontraktilen Apparates der Zellen der quer gestreiften Herz- und Skelettmuskulatur. Für Troponin I und Troponin T sind kardiale Isoformen bekannt, die bereits als cTnI und cTnT eingeführt wurden. Für Troponin C ist keine kardiale Isoform bekannt. Die Aufgabe der Troponine I, T und C ist es, die kalziumabhängige Interaktion zwischen Aktin- und Myosinfilamenten und damit die Kontraktion des Muskels zu vermitteln und zu regulieren. Troponin T hat die Aufgabe, den Komplex an Tropomyosin zu binden; Troponin C hingegen kann Kalzium binden und Troponin I hemmt im Ruhezustand die Bindung der Myosinköpfe an Aktin und verhindert so ein Filamentgleiten. Überwiegend liegt Troponin als Bestandteil des kontraktilen Apparates bzw. als Strukturprotein in den Myofibrillen vor (ca. 92 – 97%) und nur zu einem geringen Anteil in freier Form im Zytoplasma (3 – 8%). Daraus, dass Troponin überwiegend Bestandteil des kontraktilen Zellapparates ist (Adams et al., 1994a; Adams et al., 1994b; Galvani et al., 1997; Katrukha et al., 1997; Voss et al., 1995), wird gefolgert, dass ein nachweisbarer Anstieg im Serum eine hohe Spezifität für einen Schaden aufweist (Jaffe and Ordonez-Llanos, 2010; Jaffe et al., 2000). Darüber hinaus wurden Studien am Menschen publiziert, welche den Bezug zwischen kardialem Schaden und einer Troponin-Erhöhung aufzeigen (Antman et al., 1997; Cantwell et al., 2002). Gleichwohl gilt selbstverständlich, dass sowohl das Troponin als auch alle anderen erhobenen Laborparameter nicht isoliert betrachtet werden dürfen, sondern in

Zusammenhang mit der Anamnese, der beobachteten Klinik und weiteren Untersuchungsergebnissen interpretiert werden müssen.

CK kommt im menschlichen Körper in drei cytosolischen und zwei mitochondrialen Formen vor. Die CK katalysiert die Reaktion Creatinphosphat + Glucose \leftrightarrow Creatin + Adenosintriphosphat (ATP). Es trägt somit zur Regeneration von ATP bei. Es ist ein dimeres Enzym, das aus katalytisch aktiven Untereinheiten zusammengesetzt ist, dem „M“ (Muskel)- und dem „B“ (Brain)-Typ. Bedingt durch die verschiedenen möglichen Variationen der Zusammensetzung dieser beiden Untereinheiten ergeben sich drei cytosolische Isoenzyme: CK-MM (Skelettmuskelvariante), CK-MB (Myokardvariante) sowie CK-BB (Gehirnvariante). Bedingt durch diese verschiedenen Isoenzyme ist somit zum Nachweis einer Myokardschädigung nicht nur die absolute Erhöhung, sondern auch der Anteil der jeweiligen Unterenzyme an der Gesamt-CK interessant (Foreback and Chu, 1981). Entgegen der Namensgebung ist die Verteilung nicht vollständig organspezifisch und CK-MB somit nicht nur in der Herzmuskulatur vorhanden, wie es ursprünglich angenommen wurde (Rosalki et al., 2004), sondern es kann auch im Gastrointestinaltrakt, der Zunge, dem Zwerchfell, Uterus, Prostata und Skelettmuskulatur gefunden werden (Archan and Fleisher, 2010). Zwar überwiegt in der Skelettmuskulatur der CK-MM-Anteil, es kann jedoch auch eine geringfügige CK-MB Aktivität von 3 – 5% nachgewiesen werden. Im Myokard hingegen kann ebenfalls zu 95% CK-MM nachgewiesen werden. Eine Erhöhung des CK-MB-Anteils, ausgehend von ca. 5% beim Gesunden, ergibt sich erst durch eine Erkrankung des Myokards. Studien zeigen, dass eine CK-Freisetzung erst bei irreversibler Schädigung erfolgt (Ishikawa et al., 1997; Sasse et al., 1990; Van Blerk et al., 1992; Al-Hadi and Fox, 2009). CK-BB kann primär im Gehirn, jedoch auch in der glatten Muskulatur von Darm, Blase, Prostata, Uterus, Plazenta und Lunge nachgewiesen werden. Schließlich gibt es neben den vorgenannten zytoplasmatischen Formen der CK auch eine mitochondriale Variante (CK-MiMi), die insbesondere bei der Zerstörung von Tumorzellen feststellbar ist.

Die Troponine cTnT und cTnI sind die präferierten Herzinfarktmarker (Gerhardt et al., 1999; Katus et al., 1991b; Wu, 1999; Ooi et al., 2000). Dies ergibt sich insbesondere aus der höheren Spezifität des cTnI und cTnT im Vergleich zu anderen Markern wie CK-MB (Babuin and Jaffe, 2005; Newby et al., 2000). Zudem wurde durch die Entwicklung hochspezifischer Troponin-Tests der fünften Generation, die sich inzwischen als Standard im klinischen Alltag etabliert haben, die Präzision der Labordiagnostik weiter erhöht

(Garg et al., 2017). Die Verwendung der hochspezifischen Troponin-Tests wird durch die Bezeichnungen hochsensitives kardiales Troponin I (engl.: *high-sensitive cardiac troponin I*, hs-cTnI) sowie hs-cTnT deutlich (Garg et al., 2017). Gleichwohl hat auch CK-MB eine Berechtigung in der Diagnostik myokardialer Ischämie, da es früher sinkt und daher schneller als cTnI und cTnT geeignet ist, einen möglichen Re-Infarkt anzuzeigen (Apple and Murakami, 2005). In der vorliegenden Arbeit beziehen sich sämtliche Angaben auf das cTnT bzw. hs-cTnT, das als einziges Troponin am UKD laborchemisch in der Routine bestimmbar ist. Obwohl sowohl cTnI als auch cTnT spezifische kardiale Ischämie marker sind, geht die aktuelle Studienlage von einer geringfügigen Überlegenheit des hs-cTnT aus (Rubini Gimenez et al., 2014).

1.8 Historische Situation und aktueller Stand der Forschung

Die medikamentösen wie auch die invasiven Therapie-Optionen der KHK sind in den letzten Jahrzehnten einer ununterbrochenen Optimierung und Weiterentwicklung unterworfen. Das Krankheitsbild der KHK stellt immer noch eine der häufigsten Todesursachen dar (siehe Kapitel 1.6). Eine Möglichkeit, das Patienten-Outcome weiter zu verbessern, könnte neben der Erhaltung der Blut- und Sauerstoffzufuhr die Erhöhung der Ischämie-Toleranz der Myozyten sein.

Erstmalig wurde im Jahre 1986, basierend auf Studien an Hundeherzen, von Murry (Murry et al., 1986) die Beobachtung gemacht, dass das Herbeiführen kurzzeitiger Ischämie gefolgt von einer Reperfusion im Vorfeld eines Herzinfarktes (Präkonditionierung) das Ausmaß des Infarktes reduzieren kann. Die Präkonditionierung erfolgte durch vier fünfminütige Ischämiephasen durch Unterbrechung der Koronarperfusion, jeweils unterbrochen von einer je fünfminütigen Reperfusionsphase. Im Anschluss folgte ein vierzigminütiger Gefäßverschluss, der zu einer manifesten myokardialen Ischämie führte. Für die Kohorte der präkonditionierten Hunde konnte eine Reduktion der Infarktgröße auf 25 Prozent, bezogen auf die Infarktgröße der nicht präkonditionierten Kohorte, gezeigt werden. Diese grundlegende Entdeckung der Steigerung der Ischämietoleranz durch nachfolgend beschriebene Präkonditionierung, genannt Ischämische Präkonditionierung (IPC, engl.: *Ischemic Preconditioning*), wurde in der Folgezeit vielfach aufgegriffen und neben dem Herzen auch bezogen auf Gehirn (Chen et al., 1994), Leber (Kume et al., 1996), Gastrointestinaltrakt (Moore-Olufemi et al., 2005) und Lunge (Soncul et al., 1999) wissenschaftlich untersucht und

weiterentwickelt. Auch innerhalb der Herzchirurgie wurde das Einsatzfeld der IPC erweitert und nicht nur am Beispiel der Bypassoperation, sondern ebenso bei Herzklappenoperationen (Wu et al., 2011; Xie et al., 2012) sowie der Operation angeborener Herzfehler untersucht. Hierbei wurden teils ermutigende, jedoch auch enttäuschende Ergebnisse erzielt.

Nach Murry konnte im weiteren Verlauf im Tierexperiment zunächst gezeigt werden, dass eine ischämische Präkonditionierung in Form von vier fünfminütigen Ischämiephasen, unterbrochen von einer jeweils fünfminütigen Reperfusionphase an der *A. circumflexa* eine deutliche Reduzierung der Infarktgröße auch im Stromgebiet des RIVA bei einem einstündigen Gefäßverschluss bewirken kann (Przyklenk et al., 1993). Die IPC funktioniert also auch auf Distanz, womit das Konzept der entfernten ischämischen Präkonditionierung erstmals experimentell bestätigt wurde (engl.: *remote ischemic preconditioning*, RIPC). Der Ansatz einer Flussunterbrechung eines arteriellen Gefäßes wurde bei Ratten und Kaninchen auch an der *A. femoralis*, teilweise kombiniert mit elektrischer Stimulation des *M. gastrocnemius* durchgeführt, wobei eine erhebliche Reduzierung der Infarktgröße am Herzen (Birnbaum et al., 1997) sowie eine Verringerung von Reperfusionsarrhythmien (Oxman et al., 1997) gezeigt werden konnten. Um durch die Präkonditionierung selbst keine Schäden am eigentlich zu schützenden Organ zu bewirken, wurden in folgenden Studien überwiegend herzferne Präkonditionierungen durchgeführt. Weiterhin spricht für die herzferne Präkonditionierung, dass diese Präkonditionierungstechnik sowohl praktisch unter den realen klinischen Umständen umsetzbar ist, wie auch, dass diese Form der Präkonditionierung in Studien an Patienten ohne eine wesentliche Risikoerhöhung für die Patienten erprobt werden kann.

Schließlich konnten auch an Menschen erste Studien durchgeführt werden, die durchaus zunächst ermutigende Ergebnisse zeigten. So konnte 2007 in einer Studie mit 57 Patienten, welche eine aortokoronare Bypassoperation erhielten, gezeigt werden, dass eine ischämische Präkonditionierung bei der behandelten Gruppe zu einer Reduzierung der cTnT-Freisetzung um 43 % führt (Hausenloy et al., 2007). Später konnten Thielmann et al. bei einem Patientenkollektiv von 329 Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität (3 vs. 11 Todesfälle) zeigen (Thielmann et al., 2013). In weiteren Studien konnte eine Reduktion von cTnT (Venugopal et al., 2009b; Venugopal et al., 2009a) und CK-MB (Ali et al., 2010) gezeigt werden, was auch in einer Meta-Analyse bestätigt wurde (D'Ascenzo et al., 2012).

Gleichwohl ist die Studienlage bisher alles andere als homogen. So gibt es auch zahlreiche Studien, die den vorgenannten positiven Ergebnissen widersprechen. Lomivorotov et. al. konnten in einer Studie mit 80 Patienten zeigen, dass eine ischämische Präkonditionierung zu keinem Unterschied zwischen behandelter Gruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich Hämodynamik, cTnI oder CK-MB-Freisetzung führte (Lomivorotov et al., 2012). In der sehr groß angelegten, multizentrischen, prospektiv-randomisierten „*Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery*“ (ERICCA) -Studie unter der Leitung von Dr. Hausenloy, einem der führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet des RIPC, konnten die positiven Ergebnisse ebenfalls nicht bestätigt werden. Bei einem Patientenkollektiv von 1.612 Patienten an 29 Zentren in Großbritannien konnte kein Vorteil der präkonditionierten Patienten gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (Hausenloy et al., 2015). Ebenfalls konnte die sehr groß angelegte, multizentrische, prospektiv-randomisierte „*Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery*“ (RIPHeart)-Studie mit einem Gesamtkollektiv von 1.385 eingeschlossenen Patienten keinen Vorteil einer ischämischen Präkonditionierung zeigen (Meybohm et al., 2015). In einer aktuellen Meta-Analyse von 14 RIPC-Studien wurde gezeigt, dass sich die Mortalität, die postoperative Morbidität, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes der RIPC-Gruppe nicht statistisch signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden haben, jedoch die Beatmungsdauer der RIPC-Gruppe signifikant geringer war (Yi et al., 2017).

Im Hinblick auf diese heterogenen Studienergebnisse ist die Heterogenität der Studienbedingungen wie auch der Studienpopulationen zu betrachten. Es wurden verschiedene potentielle Störfaktoren identifiziert, welche das Ergebnis beeinträchtigen können und somit eine getrennte Studiendurchführung bzw. zumindest separierte Auswertungen der jeweiligen Subpopulationen erfordern. Dies hat bisher jedoch nicht zu einer Homogenisierung der nachfolgenden Studienergebnisse geführt (Aimo et al., 2015).

Eine entscheidende Rolle scheint dem gewählten Anästhesie-Verfahren zuzukommen. Während einer Isofluran-Anästhesie konnten statistisch signifikante RIPC-Effekte gezeigt werden, jedoch nicht unter einer Propofol-Anästhesie (Kottenberg et al., 2012). Diese Beobachtungen und die damit verbundene Empfehlung einer Kombination von volatilen Anästhetika mit RIPC konnten durch eine Meta-Analyse gestärkt werden (Zangrillo et al., 2015). Neuere Studien hingegen sehen den Effekt des Propofol teils weniger eindeutig. Begründet wird dies u.a. dadurch, dass die vorherigen Studien, auf

denen basierend Propofol als Confounder klassifiziert wurde, nicht darauf ausgelegt waren, spezifisch die Wirkung des Propofols im Rahmen des RIPC zu untersuchen und zudem die Patientenzahl, deren Anästhesie mittels volatiler Anästhetika durchgeführt wurde, deutlich kleiner ist (Benstoem et al., 2017).

Neben dem gewählten Anästhesie-Verfahren spielen auch Komorbiditäten wie auch eine Diabetes-Mellitus-Erkrankung eine mögliche beeinflussende Rolle. Eine an Mäusen durchgeführte Studie zeigt, dass sowohl eine isolierte Diabetes-Mellitus-Erkrankung als auch ein Metabolisches Syndrom den RIPC-Effekt reduzieren könnten (Oosterlinck et al., 2013).

Weiterhin ist im Hinblick auf den grundlegend anderen Operationsansatz eine Differenzierung zu OPCAB-Patienten notwendig. Hierbei wurden jedoch auch keine homogenen Ergebnisse erzielt (Hong et al., 2012). Darüber hinaus ist zu differenzieren zwischen isolierten Bypassoperationen und kombinierten Eingriffen, wie z.B. einer Kombination von Bypassoperation und Herzklappenersatz (Garratt et al., 2016). Schließlich ist ein weiterer möglicher Ansatz die Länge der Ischämiedauer, gemessen an der Aortenklammzeit, zu differenzieren, wobei sich tendenziell längere Aortenklammzeiten als förderlich für einen nachweisbaren RIPC-Effekt erweisen (Garratt et al., 2016).

Die den potentiell vorhandenen Effekten zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht schlüssig geklärt. Hierdurch wird die Konzeption eines zielführenden Studiendesigns grundlegend erschwert (Garratt et al., 2016). Grundsätzlich in Betracht gezogen werden zwei Wege: ein hormonell gesteuerter Stimulus sowie ein neuronaler Signalweg (Aimo et al., 2015; Heusch, 2015; Pickard et al., 2016).

Hinsichtlich eines hormonell gesteuerten Stimulus wird davon ausgegangen, dass dieser infolge der ischämischen Präkonditionierung bzw. des Zyklus aus Ischämie und Reperfusion lokal am Ort der Präkonditionierung freigesetzt wird und über das Blut an das Zielorgan, das Herz, gelangt (Heusch et al., 2015). Angesichts des Transportweges bzw. der Verdünnung im Blut muss bei einer effektiven Präkonditionierung von einer relevanten freigesetzten Hormon-Menge ausgegangen werden (Helgeland et al., 2014). Obwohl gerade relevante Mengen freigesetzter Hormone gut zu detektieren sein sollten, konnte bisher kein eindeutiger Faktor identifiziert werden. In der Literatur werden u.a. Adenosin (Leung et al., 2014; Surendra et al., 2013), Bradykinin (Jones et al., 2009; Goto et al., 1995), microRNA (miRNA) (Kukreja et al., 2011; Li et al., 2014), Kallistatin (Gao

et al., 2014; Zhou et al., 2015), Apolipoprotein A1 (Hepponstall et al., 2012; Hibert et al., 2013) sowie *Stromal cell-derived Factor 1 α* (SDF 1 α) (Davidson et al., 2013; Przyklenk, 2013) diskutiert. Da trotz einer Vielzahl von Ansätzen bisher kein Faktor eindeutig identifiziert werden konnte, werden weitere Studien als erforderlich angesehen, die potentielle hormonelle Faktoren hinsichtlich ihrer Mechanismen, ihrer Steuerung abhängig von einer Präkonditionierung und ihrer Halbwertszeit im Hinblick auf eine Rolle als kardioprotektiven Faktor untersuchen (Aimo et al., 2015; Heusch et al., 2015).

Hinsichtlich der neuronalen Übertragung wurde in Tierexperimenten gezeigt, dass nach einer operativen Resektion der afferenten Nervenfasern des Areals, in dem die Präkonditionierung durchgeführt wurde, der RIPC-Effekt verhindert wurde (Ding et al., 2001; Liem et al., 2002; Dong et al., 2004; Lim et al., 2010; Donato et al., 2013). Dieses Ergebnis konnte auch durch medikamentöse Blockade von Ganglien mittels Hexamethonium (Lim et al., 2010; Gho et al., 1996) oder Trimetaphan (Loukogeorgakis et al., 2005) erzielt werden und kräftigt die Hypothese eines neuronalen Übertragungsweges. Als Mediatoren, welche die afferenten Nervenfasern am Ort der Präkonditionierung aktivieren, werden Bradykinin (Schoemaker and van Heijningen, 2000), Adenosin (Liem et al., 2002) und *Transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV₁)-Kanäle (Redington et al., 2012) diskutiert. Weitere Studien legen zudem eine vagale Übertragung des RIPC-Effektes nahe, da nach Durchtrennung des *N. vagus* sowie Gabe von Atropin der RIPC-Effekt aufgehoben wurde (Donato et al., 2013; Mastitskaya et al., 2012; Basalay et al., 2012). Zudem konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass das Herz durch elektrische Stimulation des *N. vagus* vor oder während des Verschlusses einer Koronararterie durch Verhinderung des Verlustes von Cx43 *Gap Junctions* gegen ischämisch induzierte Arrhythmien geschützt wird (Katare et al., 2009). Trotz der vielfältigen Ansätze, lässt sich auch hinsichtlich der neuronalen Übertragung des RIPC-Effektes bisher kein eindeutiger Weg identifizieren, sodass weitere zielgerichtete Studien notwendig sind (Aulakh et al., 2017).

1.9 Ziele der Arbeit

Bypassoperationen sind die am häufigsten durchgeführten herzchirurgischen Operationen. Neben der Verfeinerung und Weiterentwicklung der operativen Technik selbst, liegt ein Fokus der Forschung auf einer präoperativen Präkonditionierung von Bypasspatienten, um durch die Erhöhung der Gewebetoleranz den perioperativen Untergang von Herzmuskelzellen zu reduzieren und somit das Patientenoutcome zu verbessern. Basierend auf den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen wurde ein neuer, innovativer Ansatz gewählt, um neue Erkenntnisse sowohl über das Potential einer ischämischen Präkonditionierung sowie – sofern Potential festgestellt wird – über zeitliche Zusammenhänge zwischen Konditionierung und Präkonditionierungserfolg zu gewinnen.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden insgesamt 83 Patienten der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf einer präkonditionierten Gruppe sowie einer Kontrollgruppe randomisiert zugeteilt. Die Fragestellung lautete, welche Auswirkung das *Remote Ischemic Preconditioning* auf die perioperative myokardiale Schädigung nach koronarer Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine hat. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die Freisetzung der kardialen Ischämie marker hs-cTnT und CK-MB, als direkter Ausdruck des Myokarduntergangs, bei der präkonditionierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer ausfällt.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der RIPC-Studie an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) erhoben. Es fand eine Kooperation mit dem Zentrum für Pathophysiologie der Universitätsklinik Essen statt. Die gesamte Studie wurde doppelt verblindet und mit Randomisierung der Patienten zu den einzelnen Studiengruppen durchgeführt. Das Ziel der Studie ist die Prüfung des Effektes einer wiederholten ischämischen Präkonditionierung an einer Extremität auf die myokardiale Schädigung während der koronaren Bypassoperationen unter Einsatz der HLM.

Die Durchführung der Studie wurde von der zuständigen Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Referenz-Nr. 3508 am 12.01.2012 genehmigt.

2.2 Studienpopulation

Es wurden während des Studienzeitraums von März 2013 bis September 2014 alle Patienten der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, die eine isolierte Bypass-Operation unter Einsatz der HLM erhalten sollten, im Hinblick auf einen möglichen Studieneinschluss gescreent. Es wurden klar definierte Kriterien für eine Studienteilnahme festgelegt, um ein homogenes Patientenkollektiv zu erhalten. Als Einschluss-Kriterien galten hierbei verbindlich:

- Isolierte Bypass-Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine
- Volljährigkeit des Studienteilnehmers
- Umfassendes Aufklärungsgespräch mindestens 24 h vor der Operation und schriftliche Zustimmung des Patienten nach angemessener Bedenkzeit und Beantwortung aller Fragen.

Als primäre Ausschlusskriterien galten verbindlich:

- Kombinierte Operationen
- Re-Operation
- Operation am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (OPCAB)
- Operation mittels eines minimalinvasiven Verfahrens (MIDCAB oder MVST)
- Neurologische Schädigung, die ein umfassendes Aufklärungsgespräch unmöglich macht / nicht vorhandene Geschäftsfähigkeit
- Terminale oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Hochgradige Leberschädigung (sobald aus anästhesiologischer Sicht eine Medikation mittels des nachstehend beschriebenen Narkoseprotokolls nicht möglich war)
- Erkrankung an Diabetes Mellitus
- Präoperativer hs-cTnT-Wert > 50 ng/l
- Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen vor der Operation.

Weiterhin wurden folgende sekundäre Ausschlusskriterien für die Dauer des Beobachtungszeitraums beachtet:

- Perioperative Komplikationen wie Re-Exploration / Myokardinfarkt / technische Probleme / perioperative Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) / massiv instabile Kreislaufverhältnisse ohne Intervention
- Abbruch auf Patientenwunsch
- Nachträgliche Identifikation von primären Ausschlusskriterien
- Intraoperative Strategieänderung (HLM → OPCAB)
- Abweichungen vom zugelassenen Anästhesie-Protokoll (insbesondere Gabe von Propofol intraoperativ oder auch später auf der Intensiv-Station)
- Technische Probleme bei der Erhebung der Verlaufsparemeter.

Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten sowie eine Aufschlüsselung der ausgeschlossenen Patienten können Kapitel 3.1 entnommen werden.

2.2 Verlaufsparemeter

Als Verlaufsparemeter zur Beurteilung des myokardialen Schadens wurden als primärer Endpunkt hs-cTnT und als sekundärer Endpunkt CK-MB gewählt. Die kardialen Ischämieparemarker hs-cTnT und CK-MB wurden in sieben Blutentnahmen über einen Zeitraum von 72 h postoperativ gemessen:

- Präoperativ während der Narkose-Einleitung sowie
- zu den Zeitpunkten 1 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h und 72 h postoperativ.

Darüber hinaus wurden allgemeine OP-Daten wie die OP-Dauer, die Aortenklemmzeit, die Bypasszeit und der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der Präkonditionierung und dem Beginn der Bypasszeit dokumentiert um sicherzustellen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der präkonditionierten Gruppe sowie der Kontrollgruppe gibt. Zudem ist durch das Erheben der Aortenklemmzeit, die annähernd mit der Ischämiedauer gleichgesetzt werden kann, eine differenzierte Auswertung im Hinblick auf in anderen Studien gezeigte signifikante Unterschiede durch die Länge der Ischämiedauer möglich. Die Auswertung der Verlaufsparemeter kann Kapitel 3.2 entnommen werden.

Die Laborparemeter wurden durch das Labor des UKD erhoben. Eine ausführliche Beschreibung findet sich in Abschnitt 2.6. Die Daten zur Aortenklemmzeit und zur Bypasszeit wurden den entsprechenden Protokollen der Kardiotechnik des UKD entnommen. Die Operationsdauer ist den OP-Protokollen zu entnehmen. Die EF wurde prä- und postoperativ durch ärztliches Personal der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie bestimmt, in Ausnahmefällen auch durch die zuweisenden Kliniken. Für die Unterteilung der EF werden folgende Referenzwerte verwendet (Lang et al., 2005):

- Normal: > 55%
- Leichtgradig reduziert: 45 – 54%
- Mittelgradig reduziert: 30 – 44%
- Hochgradig reduziert: < 30%.

2.3 Studienablauf

Sämtliche Patienten, welche die vorgenannten Einschlusskriterien erfüllten, wurden mindestens 24 h vor der geplanten Operation durch einen Prüfarzt über die Möglichkeit einer Studienteilnahme aufgeklärt und haben im Falle einer Einwilligung zur Teilnahme diese schriftlich erklärt. Eine Rücknahme der Einwilligung war zu jedem Zeitpunkt ohne Begründungspflicht möglich. Durch die Einwilligung zur Studienteilnahme gestattete der Patient Einsicht in seine Krankenakte.

Am Tag der Operation wurden die Patienten beginnend im Einleitungsbereich des Zentrums für Operative Medizin I des UKD (ZOM I) durchgehend durch den Doktoranden begleitet.

Im Hinblick auf ein möglichst gut vergleichbares Patientenkollektiv wurden die peripher venösen Zugänge – sofern medizinisch möglich – am rechten Arm des Patienten gelegt. Es bestünde im Fall einer randomisierten Zuteilung zu der behandelten RIPC-Gruppe die Gefahr, dass es bei einer Infusion über den zur Präkonditionierung verwendeten Arm zu einer venösen Aufstauung kommt. Der arterielle Zugang über die *A. radialis* wird in der kardiochirurgischen Anästhesie im UKD routinemäßig am rechten Arm platziert. Weiterhin wurde der Clip zur Messung der Sauerstoffsättigung an der rechten Hand angebracht. Dies geschieht insbesondere im Hinblick auf die angestrebte Verblindung der Umgebung, damit im Fall einer Mitgliedschaft in der behandelten Gruppe diese nicht über einen Abfall der Sauerstoff-Sättigung während der kurzzeitigen Unterbrechung der Durchblutung durch die Blutdruckmanschette erkannt werden kann.

In der Einleitung wurde kurz nach der Patientenintubation durch den Doktoranden eine Serum-Blutprobe (Zeitpunkt $t=0$) aus dem arteriellen Zugang abgenommen. Aus dieser wurden – identisch zu allen weiteren Blutabnahmen – die folgenden Parameter bestimmt:

- hs-cTnT
- CK
- CK-MB
- C-reaktives Protein
- Bilirubin gesamt
- Creatinin
- Harnstoff.

Hiernach wurde noch vor dem Legen des zentralvenösen Katheters (ZVK) zügig mit der Durchführung des Präkonditionierungsprotokolls begonnen. Für beide Patientenkollektive sollte im Sinne der Verblindung durch die Umgebung nicht nachvollziehbar sein, ob tatsächlich eine Präkonditionierung stattfindet oder nicht. Daher wurden der linke Arm und die linke Schulter des Patienten großzügig mit Tüchern abgedeckt. Unter den Tüchern befand sich immer auch ein Phantomarm. Sowohl um den Oberarm des Patienten als auch um den Phantomarm wurde eine Blutdruckmanschette angelegt (Abbildungen 1 und 2).

Es wurde bei den behandelten Patienten der RIPC-Gruppe eine ischämische Präkonditionierung, bestehend aus drei Zyklen einer jeweils fünf-minütigen Phase der Inflation einer Blutdruckmanschette um den Oberarm des Patienten auf ca. 220 mmHg, unterbrochen von je einer fünf-minütigen Phase der Reperfusion des Arms durchgeführt. Bei den Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe wurde dasselbe Präkonditionierungsmodell am Phantomarm durchgeführt. Eine Unterscheidung der beiden Blutdruckmanschetten war durch eine dezente farbliche Markierung möglich, die nur dem präkonditionierenden Doktoranden bekannt war. Durch die Platzierung der Stofftuch-Rolle zwischen Oberkörper und Arm des Patienten war auf diese Weise für die Umgebung nicht sichtbar, ob der Patient zu der behandelten oder der unbehandelten Patientengruppe gehört.



Abb. 1: Durchführung der ischämischen Präkonditionierung. Durch das Abdecken und Arbeiten mit zwei verschiedenen Blutdruckmanschetten ist für Außenstehende nicht sichtbar, ob der Patient zur behandelten Gruppe oder zur Kontrollgruppe gehört.



Abb. 2: Versuchsaufbau der ischämischen Präkonditionierung. Nur eine von beiden Blutdruckmanschetten wurde inflatiert, je nach Zugehörigkeit zu Behandlungs- oder Kontroll-Gruppe.

Die vorgesehene Operation wurde nun durchgeführt. Die weiteren Blutentnahmen zur Bestimmung der Verlaufparameter wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen (zeitlich jeweils ab Beendigung des Präkonditionierungsprotokolls gesehen): 1 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h und 72 h. Diese Blutabnahmen wurden durch den Doktoranden selbst durchgeführt. Hierfür wurde mit absteigender Priorität ein noch vorhandener arterieller Zugang oder ein noch vorhandener ZVK verwendet. Zum Spülen der vorhandenen Schlauchsysteme wurde NaCl 0,9 verwendet. Zusammenfassend werden die in diesem Kapitel beschriebenen Abläufe in Abbildung 3 dargestellt.

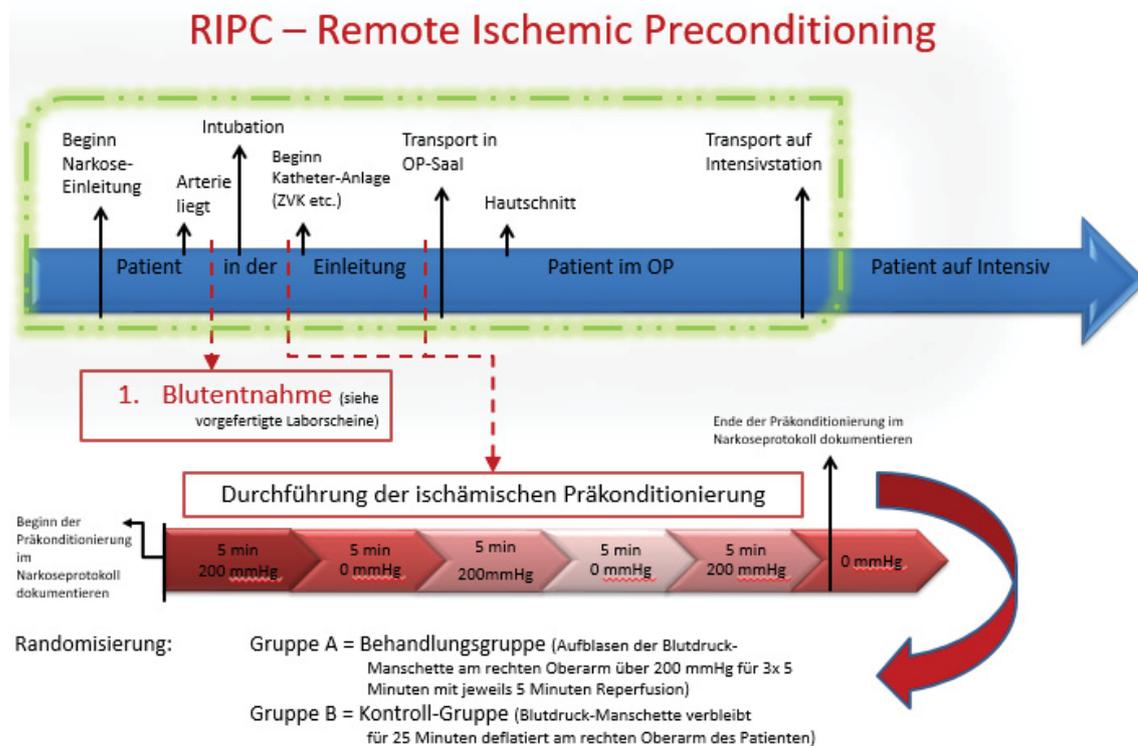


Abb. 3: Graphische Darstellung der Studienabläufe am Operationstag. Die Studienpatienten werden am Operationstag von der Einleitung der Operation bis zur Intensivstation begleitet, um die ischämische Präkonditionierung durchzuführen, Blutproben zu entnehmen und Daten zur Operation und Nachsorge zu erheben.

2.4 Anästhesie

Die Narkose erfolgte bei allen Studienpatienten standardisiert. Hierbei werden 40 mg Etomidat einer 2 mg/ ml Verdünnung (B. Bran AG, Melsungen), 50 mg Sufentanyl einer 5 µg / 1 Verdünnung (Hameln Pharma GmbH, Hameln) und 100 mg Rocuronium einer 10 mg / ml Verdünnung (Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg) appliziert. Etomidat zeichnet sich durch eine gute Steuerbarkeit und eine geringe hämodynamische Nebenwirkung sowie als gutes Hypnotikum aus. Es hat jedoch keine analgetische

Wirkung. Sufentanyl zeichnet sich im Vergleich zu Morphin als Referenzwert mit einer 1000-fach stärkeren anästhesiologischen Wirkung aus. Ergänzt wird diese Kombination durch Rocuronium, welches eine relaxierende Wirkung zur Erleichterung der Intubation hat.

Die Aufrechterhaltung der Narkose wird mittels des Inhalationsanästhetikums Sevofluran 100% Flüssigkeit (Firma Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) sowie durch Sufentanyl 5 µg / l Verdünnung (Hameln Pharma GmbH, Hameln) erreicht.

Eine Studie des Universitätsklinikums in Essen hat gezeigt, dass der Effekt der Ischämischen Präkonditionierung unter Propofol deutlich reduziert ist (Kottenberg et. al 2012). Aus diesem Grund wurde, sofern möglich, auf die perioperative Gabe von Propofol verzichtet und postoperativ zur Aufrechterhaltung der Narkose auf der Intensivstation bis zur Extubation durch beispielsweise Midazolam / Dormicum 5 mg/ ml Verdünnung (Rotexmedica Arzneimittelwerk GmbH, Trittau) ersetzt.

Weiterhin erfolgte eine bedarfsgerechte, individuelle Unterstützung der Kreislaufsituation der Patienten mit Katecholaminen.

2.5 Herz-Lungen-Maschine

Während der Bypassoperation wird das Herz zeitweise durch eine Kardioplegie-Lösung stillgelegt. Während dieses Zeitraums werden die Aufgaben des Herzens von einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) übernommen (Abbildung 4). Nach aktueller Studienlage ist die Operation via HLM die häufigste Variante der koronaren Bypassoperation (vgl. Baikoen et. al. 2014).

Als Kardioplegie-Lösungen wurden nach Entscheidung des Operateurs je eine der folgenden Lösungen verwendet:

- Kardioplegie-Lösung nach Calafiore: Mischung im Verhältnis 1 : 1 der folgenden Ampullen:
 - KCL 14,9% (Kalium 2 mol und Chlorid 2 mol), 10 ml pro Ampulle, der Firma B. Braun AG, Melsungen
 - Magnesiumsulfat 4 mmol, 2 ml pro Ampulle, Marke Diasporal, der Firma Protina Pharmazeutische GmbH, Ismaning

- Kardioplegie-Lösung nach Bretschneider: kristalloide Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK)-Lösung der Marke Custodiol, Firma Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bernsheim.

Die Verabreichung der Kardioplegie-Lösung erfolgt jeweils mit einer Temperatur von 8°C. Der Patient ist derweil zeitweise aus kardioprekiven Gründen auf ca. 34°C herabgekühlt (Baikoussis et al., 2015).

Die Aufgaben des Herzens und der Lunge werden während dieses Zeitraums durch eine HLM übernommen. Dieser fallen somit folgende Aufgaben zu:

- Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff
- Entfernung von Kohlenstoffdioxid
- Versorgung des Körperkreislaufes mit Blut
- Aufrechterhaltung einer adäquaten Temperatur des Blutes.

In der Herzchirurgie des UKD wird ausschließlich die Herz-Lungen-Maschine Modell „Stöckert S 5“ der Firma Liva Noa, München (zum Zeitpunkt der Studiendurchführung hieß der Hersteller Sorin, zwischenzeitlich hat eine Namensänderung stattgefunden) eingesetzt. Als Oxygenator werden folgende Varianten eingesetzt:

- Firma Liva Nova (ehemals Sorin)
 - EOS (15% Anteil)
 - Avant D 903 (70% Anteil)
- Firma Terumo
 - Capiox RX 25 (ca. 10% Anteil)
- Firma Medtronic
 - Fusion (ca. 5 % Anteil).

Als Reservoir werden die folgenden Varianten eingesetzt:

- Für Oxygenatoren der Firmen EOS, Avant, Terumo, Liva Nova (ehemals Sorin): Reservoir “Avant”
- In den Oxygenator der Medtronic ist ein Reservoir bereits integriert.

Sämtliche eingesetzten Schlauchsets stammen von der Firma Liva Nova (ehemals Sorin).



Abb. 4: Herz-Lungen-Maschine. Die HLM wird eingesetzt, um bei einer koronaren Bypassoperation eines Studienpatienten den Herz-Lungen-Kreislauf kurzzeitig zu überbrücken.

2.6 Labor

Als Verlaufparameter wurden die Enzyme cTnT und CK-MB ausgewählt, die als spezifische Biomarker für einen myokardialen Schaden gelten (Kapitel 1.7). Dies gilt sowohl im allgemeinen Sinne wie auch im spezifischen Sinne einer Bypass-Operation (Korff et al., 2006). Die dieser Dissertation zugrunde liegenden Laboruntersuchungen wurden im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des UKD durchgeführt.

Die Ischämie marker cTnT sowie CK-MB werden mit dem Gerät "Cobas 8000" der Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland, ausgewertet. Für cTnT wird hierbei das Modul e602 verwendet. Für die CK-MB-Auswertung wird ein 701-Photometer genutzt.

Das cTnT wird mittels des so genannten „Elecys® Troponin T-hs“-Test immunologisch in vitro aus Humanserum bestimmt. Der Testverlauf erfolgt nach dem Protokoll „Cobas Troponin T hs“, Referenznummer 05092744 190. Hierbei handelt es sich um einen hochsensitiven Test, sodass das cTnT in diesem Fall als hs-cTnT bezeichnet werden kann.

Es werden zwei monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen humanes cTnT gerichtet sind und dort zwei Epitope in den Aminosäurepositionen 125 - 131 sowie 136 - 147 erkennen, verwendet (Roche Diagnostics GmbH, 2012; Davis et al., 2001; Ricchiuti et al., 1998).

CK-MB wird in vitro mittels eines immunologischen UV-Tests aus Humanserum bestimmt. Durch spezifische Antikörper wird die katalytische Aktivität der CK-M Untereinheit gehemmt, ohne dass die CK-B-Untereinheit hierdurch beeinflusst wird. Die verbleibende CK-B-Menge wird mittels der Gesamt-CK-Methode bestimmt und ergibt die katalytische Aktivität des Isoenzym CK-MB. Der Testverlauf erfolgt nach dem Protokoll „Cobas 8000“, Referenznummer 05168562 190 (Roche Diagnostics GmbH, 2009).

2.7 Studiendokumentation und Datenerhebung

Es erfolgte eine standardisierte Dokumentation der Daten aller Studienteilnehmer durch Prüfbögen (engl.: *Case Report Forms*, CRF), welche präoperativ, intraoperativ sowie zu den Zeitpunkten der Blutabnahmen und nach Abschluss der Studienteilnahme („Ende der Beobachtung“) ausgefüllt wurden. Weiterhin gibt es ein CRF, welches im Fall eines schicksalhaften Verlaufs ausgefüllt wurde („*Adverse Event*“). Bei einem CRF handelt es sich um ein standardisiertes Dokument, welches eine einheitliche Erhebung der zu dem jeweiligen Beobachtungszeitpunkt relevanten Daten für jeden Studienpatienten ermöglicht. Die CRFs wurden im Studienteam erstellt.

Im Vorfeld der Operation wurde das präoperative CRF ausgefüllt. In diesem werden eine ausführliche Anamnese und ein präoperativer Status erhoben. Dieser beinhaltet insbesondere:

- Datum der Erstdiagnose
- Angaben zum Lebensstil (z.B. Nikotinabusus)
- Spezifische Anamnese hinsichtlich Herz-, Lungen-, Gefäß- und Nierenerkrankungen, Diabetes Mellitus sowie weiteren Erkrankungen
- Datum und Befund der letzten durchgeführten Herzkatheter-Untersuchung
- Aktuelle Medikation (Diabetes-Medikation, Beta-Blocker, ACE-Hemmer/Sartane, Calcium-Antagonisten, Diuretika, Digitalis, Statine ASS und vergleichbare Medikamente

- Blutdruck
- Aktueller EKG-Befund
- Aktueller Echokardiographie-Befund (insbesondere hinsichtlich Ejektionsfraktion, Wandbewegungsstörungen sowie möglicher Klappenvitien)
- Aktuelle Blutwerte vom Aufnahmetag.

Für das präoperative CRF wurde zum einen auf die persönlichen Angaben des Patienten zurückgegriffen, wie auch auf vorliegende Arztbriefe, zum anderen auf die durch die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie am Vortag der Operation erhobenen Daten.

Für die Operationseinleitung, die Präkonditionierung sowie die Operation selbst wurde ein weiteres CRF ausgefüllt. Dieses beinhaltet auch Angaben zu der Blutabnahme während der Einleitung (unmittelbar vor der Präkonditionierung) sowie der Blutabnahme, welche eine Stunde nach Beendigung der Präkonditionierung ausgeführt wird. Hierbei wurden insbesondere folgende Parameter erhoben:

- Beginn und Ende der Präkonditionierung
- Blutdruck sowie mögliche EKG-Veränderungen während der Einleitung
- Beginn, Ende und Gesamtdauer der Operation
- Zeitlicher Abstand zwischen Präkonditionierung und Beginn der Ischämie
- Anzahl sowie Lokalisation und Art der ausgeführten Bypässe und deren Flussmessung
- Beginn, Ende und Dauer der extrakorporalen Zirkulation
- Länge der Aortenklemmzeit
- Anzahl, Länge und Art der Durchführung der Kardioplegiegaben
- Intraoperative Probleme sowie möglicher Wechsel des Operationsverfahrens
- Gabe von Fremdblut
- Intraoperative EKG-Veränderungen
- Freitextfeld für weitere Auffälligkeiten und Abweichungen vom regulären Ablauf
- Angabe über die Verwendung von Propofol
- Angaben der ersten sowie der letzten intraoperativen Blutgasanalyse (BGA).

Dieses CRF wurde basierend auf Angabe der beteiligten Operateure und Anästhesisten sowie der Operations-, Anästhesie und Kardiotechnikprotokolle erstellt. Der benannte zeitliche Abstand zwischen Ende der Präkonditionierung und Beginn der Ischämie ist hierbei von besonderem Interesse und Bestandteil der Auswertung. Die ergibt sich daraus,

dass zwar der optimale zeitliche Abstand nicht bekannt ist, jedoch in der Literatur (Healy et al., 2014; Heusch, 2013) davon ausgegangen wird, dass eine möglichst geringe zeitliche Differenz von Vorteil ist. In der vorstehend genannten Literatur wird ein Zeitraum von bis zu zwei Stunden empfohlen. Im Interesse einer besonders aussagekräftigen Auswertung und der möglichen Detektion einer besonders effektiv präkonditionierten Subgruppe wurde in der vorliegenden Studie eine zeitliche Grenze von einer Stunde gesetzt.

Im weiteren Verlauf wurden zu den Zeitpunkten 6 h, 12 h, 24 h, 48 h und 72 h nach Beendigung der Präkonditionierung Blutabnahmen durchgeführt. Zu diesen Beobachtungszeitpunkten wurden standardisierte CRFs ausgefüllt, welche insbesondere die folgenden Angaben beinhalten:

- Aktuelle hämodynamische Situation
- Hämodynamisch wirksame Medikation (z.B. Arterenol, Suprarenin, Levosimendan, Iloprost-Vernebelung, Nitro, Dobutamin, Corotrop, NO inhalativ)
- Angabe über die Verwendung von Propofol
- Aktueller EKG-Befund und möglicher Einsatz eines Schrittmachers
- Beatmung bzw. Angaben zur Extubation
- Aktueller BGA-Befund
- Nierenfunktion anhand der Diurese und der evtl. Gabe von Laxantien
- Füllung der Thoraxdrainagen
- Erhebung der studienrelevanten Blutwerte (insb. Troponin, CK und CK-MB) sowie ggf. begleitende Blutwerte zum Beobachtungszeitpunkt.

Weiterhin wurde nach Beendigung der Beobachtungszeit von 72 Stunden ein CRF erstellt, welches in Ergänzung folgende Angaben enthält:

- Postoperativer Echokardiographiebefund (Ejektionsfraktion, Wandbewegungsstörungen, Klappenvitien)
- Möglichkeit zur Dokumentation von Auffälligkeiten.

Im Fall eines schicksalhaften Verlaufes bei einem Studienpatienten wurden im „*Adverse Event*“- CRF folgende Daten erhoben:

- Angaben zum *Exitus letalis* sowie zu erheblichen nachfolgend eingetretenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen des Patienten
- Angaben über einen möglichen Zusammenhang mit der durchgeführten Studie
- Eine detaillierte Beschreibung des schicksalhaften Verlaufes und dessen Ausgang.

2.8 Randomisierte Zuteilung der Patienten zu Studiengruppen

Vor der Operation fand eine randomisierte Zuteilung entweder auf die behandelte RIPC-Gruppe oder auf die unbehandelte Kontrollgruppe statt. Es wurden nummerierte Umschläge zur Randomisierung vorbereitet. Diese beinhalteten entweder den Code für die Behandlungs- oder die Kontrollgruppe (A = präkonditionierte Studiengruppe, B = nicht präkonditionierte Studiengruppe). Die Nummerierung der Umschläge war chronologisch aufsteigend, jedoch willkürlich auf die beiden Patientenkollektive verteilt, sodass aus der Umschlag-Nummer kein Rückschluss auf die Gruppenzugehörigkeit möglich war. Diese Umschläge waren vermischt und in einer Stückzahl von durchschnittlich 50 Umschlägen im Studienzentrum (Klinische Studienzentrale für Kardiovaskuläre Chirurgie) gelagert. Sie enthielten neben einer Information über die Gruppenzugehörigkeit einen weiteren Umschlag mit der identischen Information über die Gruppenzugehörigkeit, der im Anschluss an die Randomisierung separat gelagert wurde, um jederzeit die Randomisierung und Patientenzuteilung nachvollziehen zu können. Des Weiteren waren die Umschlag-Nummer und die damit verbundene Gruppenzugehörigkeit in eine Excel-Tabelle eingetragen („Mastercode“); diese war für das verblindete Studienteam unzugänglich aufbewahrt und wurde bis zur Auswertung der Daten und Beendigung der Studie nicht veröffentlicht. Durch das Ziehen einer der Umschläge im Vorfeld der Operation wurde dem Patienten eine Studiennummer (= Umschlag-Nummer) zugewiesen. Während des gesamten Beobachtungszeitraums wurden sämtliche erhobene Daten unter der jeweiligen Studiennummer geführt. Darüber hinaus war auch im Nachhinein über den Mastercode die Zuordnung zu einem der beiden Patientenkollektive möglich. Für den weiteren Verlauf gibt es einen standardisierten Ablauf, welcher auch in Abbildung 5 graphisch dargestellt wird.

2.9 Statistik und Software

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 22 durchgeführt. Es erfolgte eine Beratung und Anleitung durch Prof. Dr. rer. nat. Erhard Godehardt, UKD, und Dipl.-Psych. Sebastian Ullrich von der .05 Statistikberatung, Düsseldorf. Von insgesamt 83 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten für die Auswertung der CK-MB-Werte 71 Patienten berücksichtigt werden; davon waren 36 Patienten in der RIPC- und 35 Patienten in der Kontrollgruppe. Grund für eine Nichtberücksichtigung eines Patienten in der Auswertung war, wenn bei einem der Outcome-Parameter drei oder mehr Messungen zu den genannten Zeitpunkten fehlten. Falls bis zu zwei Messungen fehlten, wurden diese durch eine Nächste-Nachbarn-Schätzung (*nearest neighbor estimate*) ergänzt. Hierbei wurde für den gesuchten Zeitraum das arithmetische Mittel der beiden vom übrigen Werteprofil her am nächsten liegenden Patienten gebildet. Falls eine Laborangabe nur eine Eingrenzung angab, weil der eigentliche Messwert unter der Nachweisgrenze lag, wurde für die Auswertung das arithmetische Mittel aus 0 und dieser Nachweisgrenze gebildet.

Für jeden Patienten wurde die Fläche unter der Kurve (engl. *area under the curve*, AUC) der Messwerte über die Zeit für die Zeitpunkte 20 Minuten vor Konditionierung, eine Stunde nach Konditionierung und zu den weiteren genannten Entnahmezeitpunkten bis hin zu 72 Stunden nach Konditionierung bestimmt. Aus der AUC ergibt sich eine Aussage über die im Blut vorliegende Menge des beobachteten Parameters im Zeitverlauf und die damit verbundene Kinetik. Bezogen auf die vorliegende Hypothese wurde ein *t*-Test für unverbundene Stichproben bei den berechneten AUCs durchgeführt. Die vorliegende Hypothese lautet hier, dass RIPC im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer reduzierten Freisetzung von hs-cTnT und CK-MB führt, die AUCs für diese Patienten im Mittel also kleiner sind als die der Patienten der Kontrollgruppe. Der Test wurde zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

Um mehr Informationen aus den Daten zu beschaffen, wurden auch die Zeitverläufe von hs-cTnT und CK-MB auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen getestet. Hierfür wurden die beiden Gruppen mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen verglichen (ein Faktor ist der mögliche Gruppeneffekt, der andere der mögliche Unterschied im zeitlichen Verlauf). Um bei eventuellen signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen auch eine Information zu bekommen, zu welchen Zeitpunkten diese vorliegen, wurde der a posteriori-Test nach Bonferroni

verwendet. Auch hier wurde das Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ gesetzt. Insbesondere lässt sich mit der Varianzanalyse auch eine sogenannte Wechselwirkung feststellen. Dies würde bedeuten, dass der zeitliche Verlauf der Ischämie-Messwerte für die RIPC-Patienten anders ist als für die Patienten der Kontrollgruppe.

Ergänzende Diagramme in Kapitel 3 wurden ebenfalls mit IBM SPSS Statistics Version 22 gefertigt. Es erfolgte eine Beratung und Anleitung durch Prof. Dr. rer. nat. Erhard Godehardt und Dipl.-Psych. Sebastian Ullrich von der .05 Statistikberatung, Düsseldorf. Zur Darstellung der Unterschiede wurden Box-Plots genutzt. Anhand der dargestellten Box wird der Interquartilsabstand zwischen dem ersten und dritten Quartil dargestellt. Der Median der Gruppe wird als schwarzer Strich innerhalb der Box gekennzeichnet. Die „Fehlerbalken“ stellen unter Ausschluss von Ausreißern und Extremwerten den minimalen bzw. maximalen Wert dar. Ausreißer und Extremwerte werden als einzelne Punkte dargestellt. Bei Ausreißern handelt es sich um Werte, die mindestens 1,5 Interquartilsabstände von der Box entfernt sind (dargestellt als Kreis). Extremwerte sind mindestens drei Interquartilsabstände von der Box entfernt (dargestellt als Stern).

Abbildung 3 wurde mittels Powerpoint 2010 im Studienteam erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientendaten

Zwischen März 2013 und September 2014 wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 683 Patienten der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie im UKD gescreent. Von diesen konnten 83 Patienten in die Studiauswertung eingeschlossen werden, hiervon 40 Patienten in der behandelten RIPC-Gruppe und 43 Patienten in der unbehandelten Kontrollgruppe (Abbildung 5). Eine Aufschlüsselung nach Geschlecht und Alter der Patienten erfolgt in den Tabelle 1 und 2. Darüber hinaus wurden 54 Patienten sekundär ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe werden in Tabelle 3 dargestellt.

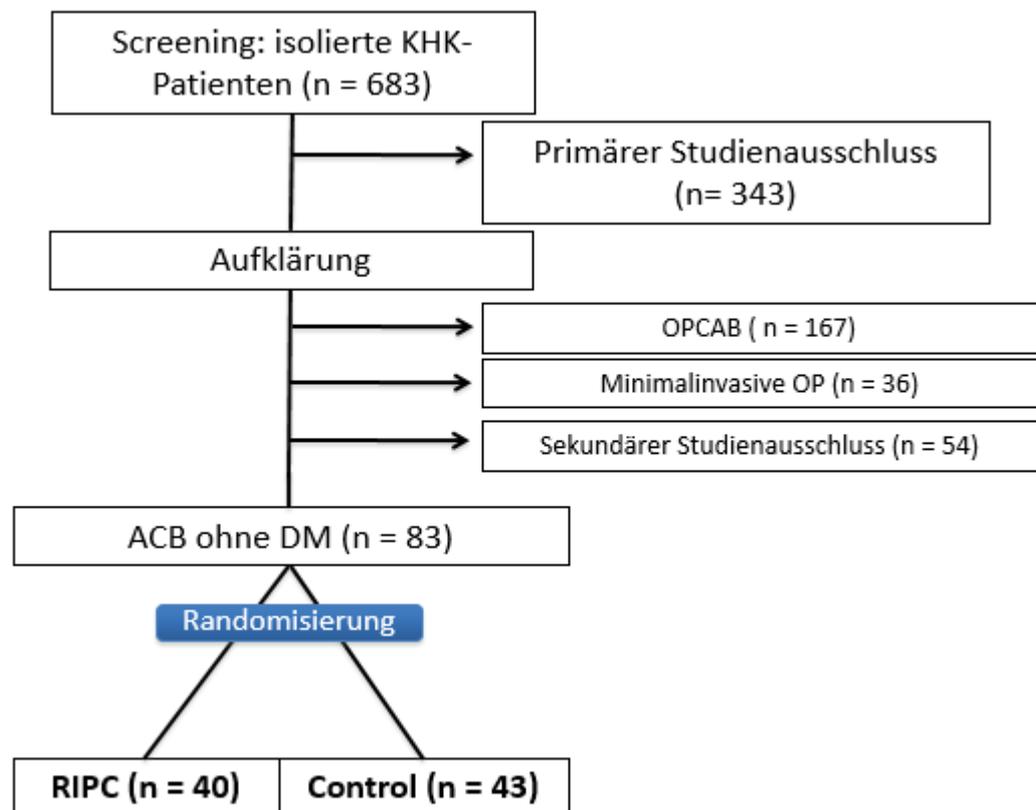


Abb. 5: Aufschlüsselung der gescreenten Patienten. Zwischen März 2013 und September 2014 wurden insgesamt 683 Patienten anhand der nachfolgend dargestellten Kriterien gescreent, von denen schließlich 83 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Tabelle 1: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs hinsichtlich des Geschlechts.

Gruppe	männlich	weiblich
RIPC-Gruppe	34 (85%)	32 (74,42%)
Kontrollgruppe	6 (15%)	11 (25,85%)

Tabelle 2: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs hinsichtlich des Alters. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Jahren); SD = Standardabweichung (in Jahren).

Patientenkollektiv	Alle Patienten unabhängig von der Aortenklammzeit	Patienten mit einer Aortenklammzeit < 60 Minuten	Patienten mit einer Aortenklammzeit ≥ 60 Minuten
RIPC-Gruppe	n = 40 M = 63,75 SD = 10,50	n = 16 M = 64,13 SD = 11,64	n = 24 M = 63,50 SD = 9,92
Kontrollgruppe	n = 43 M = 68,07 SD = 10,78	n = 26 M = 69,08 SD = 11,65	n = 17 M = 66,53 SD = 9,43

Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes des Alters ergibt sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ein marginal signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(81) = -1,85$, $p = 0,068$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes des Alters ergibt sich für Patienten mit einer Aortenklammzeit < 60 Minuten kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(40) = -1,34$, $p = 0,188$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes des Alters ergibt sich für Patienten mit einer Aortenklammzeit ≥ 60 Minuten kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(39) = -0,98$, $p = 0,332$.

Tabelle 3: Aufschlüsselung der Gründe für einen sekundären Studienausschluss.

Ausschlussgrund	Anzahl der betroffenen Patienten
Re-Exploration / Postoperativer Myokardinfarkt / Technische Probleme / PTCA	13
Abbruch auf Patientenwunsch	3
Identifikation von Ausschlusskriterien nach Studieneinschluss	4
Intraoperative Strategieänderung (HLM → OPCAB)	2
Propofol-Gabe intra-OP oder auf der Intensivstation	31
Technische Probleme bei der Datenerhebung	1

3.2 Allgemeine Verfahrensdaten

Neben den demographischen Daten wurden weitere Parameter erhoben, um gegebenenfalls eine Beeinflussung der RIPC-Auswirkung durch Faktoren wie Ischämiedauer (Tabelle 4 und Abbildung 6), OP-Dauer (Tabelle 5) oder Bypasszeit (Tabelle 6) sowie den zeitlichen Abstand zwischen Ende der Präkonditionierung und Beginn der Ischämie (Tabelle 7) zu detektieren. Als Indikator für die Ischämiedauer wird aufgrund empirischer Erfahrungen die Aortenklemmzeit verwendet. Hier wurde in Anlehnung an die aktuelle Studienlage (Kleinbongard et al., 2016; Garratt et al., 2016) als Grenze für eine relevante Ischämiedauer unter den Bedingungen des kardioplegischen Herzstillstandes 60 Minuten Ischämiedauer angenommen und für die Auswertung der demographischen Daten, der allgemeinen Verfahrensdaten sowie der Endpunkte hs-cTnT und CK-MB verwendet.

Tabelle 4: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Ischämiedauer. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Patientenkollektiv	Alle Patienten unabhängig von der Aortenklemmzeit	Patienten mit einer Aortenklemmzeit < 60 Minuten	Patienten mit einer Aortenklemmzeit ≥ 60 Minuten
RIPC-Gruppe	n = 40 M = 67,45 SD = 28,83	n = 16 M = 42,50 SD = 7,34	n = 24 M = 84,08 SD = 25,55
Kontrollgruppe	n = 43 M = 56,33 SD = 22,31	n = 26 M = 42,19 SD = 10,53	n = 17 M = 77,94 SD = 17,67

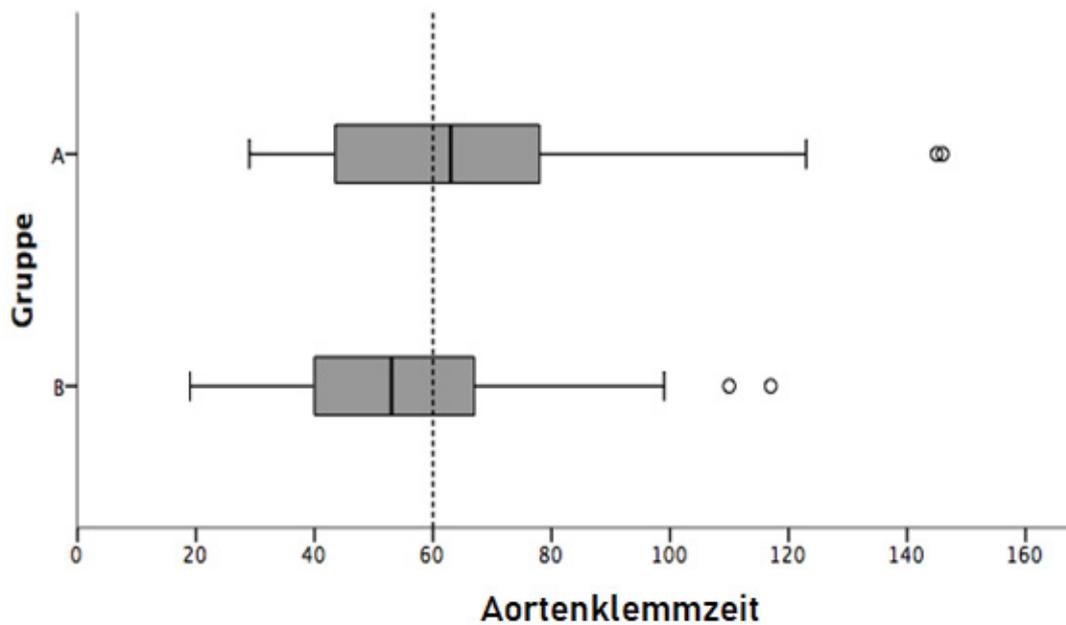


Abb. 6: Differenzierung des Patientenkollektivs hinsichtlich ihrer Ischämiedauer bei einem Grenzwert von 60 Minuten. Es wird die Ischämiedauer der RIPC-Gruppe (Gruppe A) und der Kontrollgruppe (Gruppe B), gemessen an der Aortenklemmzeit in Form eines Box-Plots dargestellt. Die Verwendung von 60 Minuten als Grenze der Ischämiedauer wird durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. Ausreißer werden als Kreise dargestellt.

Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der Aortenklemmzeit ergibt sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ein marginal signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(81) = 1,97$, $p = 0,05$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der Aortenklemmzeit für Patienten mit einer Aortenklemmzeit < 60 Minuten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(40) = 0,10$, $p = 0,92$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der Aortenklemmzeit für Patienten mit einer Aortenklemmzeit ≥ 60 Minuten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(39) = 0,86$, $p = 0,40$.

Weiterhin wurde die OP-Dauer auf einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe geprüft (Tabelle 5).

Tabelle 5: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs hinsichtlich der OP-Dauer. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Patientenkollektiv	Alle Patienten unabhängig von der Aortenklemmzeit	Patienten mit einer Aortenklemmzeit < 60 Minuten	Patienten mit einer Aortenklemmzeit ≥ 60 Minuten
RIPC-Gruppe	n = 40 M = 242,38 SD = 64,80	n = 16 M = 194,81 SD = 38,47	n = 24 M = 274,08 SD = 59,42
Kontrollgruppe	n = 43 M = 233,56 SD = 68,42	n = 26 M = 203,58 SD = 59,56	n = 17 M = 279,41 SD = 55,24

Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der OP-Dauer ergibt sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(81) = 0,62$, $p = 0,55$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der OP-Dauer für Patienten mit einer Aortenklemmzeit

< 60 Minuten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(40) = -0,52$, $p = 0,60$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der OP-Dauer für Patienten mit einer Aortenklemmzeit ≥ 60 Minuten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(39) = -0,29$, $p = 0,77$.

Darüber hinaus wurde die Bypass-Zeit auf einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe geprüft (Tabelle 6).

Tabelle 6: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Bypass-Zeit. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Patientenkollektiv	Alle Patienten unabhängig von der Aortenklemmzeit	Patienten mit einer Aortenklemmzeit < 60 Minuten	Patienten mit einer Aortenklemmzeit ≥ 60 Minuten
RIPC-Gruppe	n = 40 M = 108,00 SD = 41,53	n = 16 M = 76,50 SD = 20,86	n = 24 M = 129,00 SD = 38,60
Kontrollgruppe	n = 43 M = 102,53 SD = 41,34	n = 26 M = 80,04 SD = 23,53	n = 17 M = 136,94 SD = 39,26

Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der Bypass-Zeit ergibt sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(81) = 0,60$, $p = 0,55$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der OP-Dauer für Patienten mit einer Aortenklemmzeit < 60 Minuten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(40) = -0,49$, $p = 0,62$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der OP-Dauer für Patienten mit einer Aortenklemmzeit ≥ 60 Minuten ergibt sich kein

signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(39) = -0,64$, $p = 0,52$.

Zudem wurde der zeitliche Abstand zwischen Präkonditionierung und Beginn der Ischämie auf einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe geprüft (Tabelle 7).

Tabelle 7: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen Präkonditionierung und Beginn der Ischämie. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Patientenkollektiv	Alle Patienten unabhängig von der Aortenklemmzeit	Patienten mit einer Aortenklemmzeit < 60 Minuten	Patienten mit einer Aortenklemmzeit \geq 60 Minuten
RIPC-Gruppe	n = 40 M = 117,58 SD = 44,53	n = 16 M = 106,06 SD = 36,51	n = 24 M = 125,25 SD = 48,37
Kontrollgruppe	n = 43 M = 106,23 SD = 48,71	n = 26 M = 94,50 SD = 49,52	n = 17 M = 124,18 SD = 42,78

Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes des zeitlichen Abstands zwischen Präkonditionierung und Beginn der Ischämie ergibt sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(81) = 1,11$, $p = 0,27$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes des zeitlichen Abstands zwischen Präkonditionierung und Beginn der Ischämie für Patienten mit einer Aortenklemmzeit < 60 Minuten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(40) = 0,81$, $p = 0,42$. Für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes des zeitlichen Abstands zwischen Präkonditionierung und Beginn der Ischämie für Patienten mit einer Aortenklemmzeit \geq

60 Minuten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $t(39) = 0,73$, $p = 0,94$.

Für das Gesamtkollektiv zeigen sich für die Differenz des arithmetischen Mittelwertes des Alters und der Aortenklemmzeit unabhängig von der Ischämiedauer marginal signifikante Unterschiede. Bei Betrachtung der Untergruppen nach Ischämiedauer zeigen sich eindeutig keinerlei signifikante Unterschiede.

3.3 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde die postoperative Ausschüttung von hs-cTnT gemessen über 72 Stunden gewählt. Dies ergibt sich aus der fundamentalen Bedeutung als myokardialer Ischämie marker wie beschrieben in den Kapiteln 1.7 und 2.6.

3.3.1 Postoperative hs-cTnT-Erhöhung unabhängig von der Ischämiedauer

Im Folgenden wird die Auswertung der hs-cTnT-Ergebnisse beider Patientenkollektive unabhängig von ihrer Ischämiedauer beschrieben.

Die sich zu den einzelnen Messzeitpunkten ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 8 entnommen werden. Es zeigt sich für das Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit; $F(1,94, 156,75) = 133,62$, $p < 0,001$). In dem a posteriori-Test zeigt sich, dass diese signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten mit Ausnahme der Zeitpunkte „Prae OP“ und 1 h bestehen. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1, 81) = 0,58$, $p = 0,45$). Ebenfalls zeigt sich keine signifikante Interaktion, d.h. kein Unterschied in der zeitlichen Veränderung zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1,934, 156,76) = 0,53$, $p = 0,58$.

In Abbildung 7 wird die hs-cTnT-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe unabhängig von ihrer Ischämiedauer gezeigt. Der Box-Plot verdeutlicht, dass es in der Kontrollgruppe (Gruppe B) mehr Ausreißer und Extremwerte der hs-cTnT-AUC gibt als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A). Der Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit zeigt jedoch noch keinen signifikanten Unterscheid; $F = 2,85$, $p = 0,10$.

Table 8: Mittelwert und Standardabweichung des hs-cTnT für das Gesamtkollektiv, die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe unabhängig von ihrer Ischämiedauer. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Zeitpunkt	Gesamtkollektiv n = 83	RIPC-Gruppe n = 40	Kontrollgruppe n = 43
Prae OP	M = 13,49 SD = 10,28	M = 12,04 SD = 8,95	M = 14,85 SD = 11,31
1 h	M = 30,28 SD = 73,90	M = 19,10 SD = 24,53	M = 40,67 SD = 99,37
6 h	M = 917,24 SD = 657,16	M = 838,95 SD = 553,01	M = 990,07 SD = 750,22
12 h	M = 1.184,57 SD = 770,09	M = 1.189,78 SD = 676,22	M = 1.179,72 SD = 856,26
24 h	M = 548,08 SD = 507,67	M = 502,20 SD = 323,57	M = 590,77 SD = 634,10
48 h	M = 305,33 SD = 369,14	M = 264,45 SD = 177,46	M = 343,35 SD = 483,45
72 h	M = 248,64 SD = 263,17	M = 220,95 SD = 157,99	M = 274,40 SD = 332,61

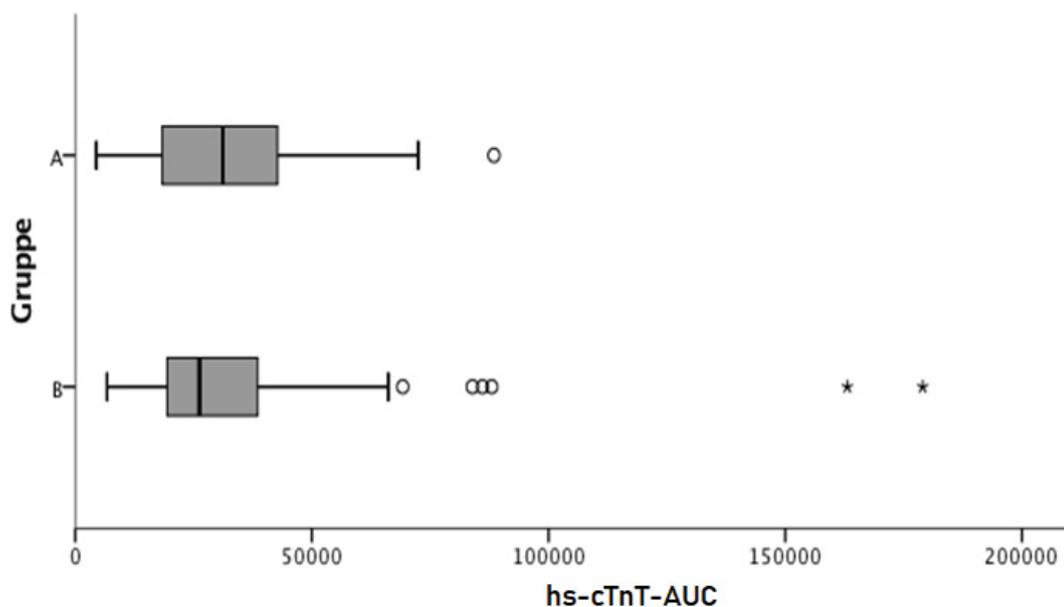


Abb. 7: Hs-cTnT-AUC der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe unabhängig von der Ischämiedauer. In der Kontrollgruppe (Gruppe B) gibt es mehr Ausreißer (Kreise) und Extremwerte (Sterne) der hs-cTnT-AUC als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A).

3.3.2 Postoperative hs-cTnT-Erhöhung mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten

Im Weiteren wird die Auswertung der hs-cTnT-Ergebnisse für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe für Patienten mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten dargestellt.

Die sich zu den einzelnen Messzeitpunkten ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 9 entnommen werden. Es zeigt sich für das Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit; $F(1,38, 55,35) = 56,93$, $p < 0,001$). In dem a posteriori-Test zeigt sich, dass diese signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten mit Ausnahme der Zeitpunkte „Prae OP“ und 1 h sowie 6 h und 12 h bestehen. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1, 40) = 0,89$, $p = 0,35$). Ebenfalls zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1,38, 55,35) = 1,23$, $p = 0,29$.

In Abbildung 8 wird die hs-cTnT-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe für Patienten mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten gezeigt. Der Box-Plot verdeutlicht, dass es in der Kontrollgruppe (Gruppe B) mehr Ausreißer und Extremwerte der hs-cTnT-AUC gibt als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A). Der Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit zeigt jedoch noch keinen signifikanten Unterscheid; $F = 0,27$, $p = 0,61$.

Table 9: Mittelwert und Standardabweichung des hs-cTnT für das Gesamtkollektiv, die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe für Patienten mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten. n = Patientenanzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Zeitpunkt	Gesamtkollektiv n = 42	RIPC-Gruppe n = 16	Kontrollgruppe n = 26
Prae OP	M = 14,11 SD = 10,72	M = 10,97 SD = 7,08	M = 16,04 SD = 12,17
1h	M = 25,90 SD = 29,20	M = 18,31 SD = 20,17	M = 30,58 SD = 33,08
6 h	M = 864,40 SD = 700,56	M = 681,50 SD = 409,95	M = 976,96 SD = 818,21
12 h	M = 999,38 SD = 696,52	M = 885,25 SD = 554,76	M = 1.069,62 SD = 772,98
24 h	M = 460,29 SD = 345,68	M = 440,94 SD = 359,03	M = 472,19 SD = 343,86
48 h	M = 250,38 SD = 179,07	M = 239,38 SD = 199,22	M = 257,15 SD = 169,27
72 h	M = 214,96 SD = 174,09	M = 188,56 SD = 156,71	M = 231,21 SD = 185,07

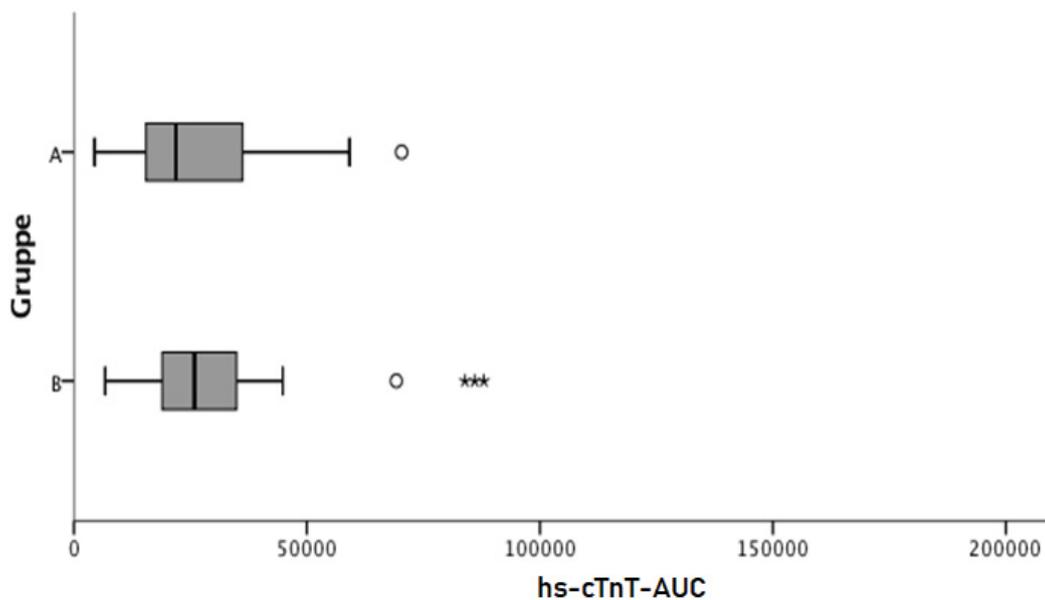


Abb. 8: Hs-cTnT-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten. In der Kontrollgruppe (Gruppe B) gibt es mehr Ausreißer (Kreise) und Extremwerte (Sterne) des hs-cTnT-AUC als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A).

3.3.3 Postoperative hs-cTnT-Erhöpfung mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten

Im Folgenden wird die Auswertung der hs-cTnT-Ergebnisse beider Patientenkollektive für Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten beschrieben.

Die sich zu den einzelnen Messzeitpunkten ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 10 entnommen werden. Es zeigt sich für das Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit; $F(2,21, 86,20) = 71,68, p < 0,001$). In dem a posteriori-Test zeigt sich, dass diese signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten mit Ausnahme der Zeitpunkte „Prae OP“ und 1 h sowie 48 h und 72 h bestehen. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1, 39) = 0,50, p = 0,48$). Ebenfalls zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(2,21, 86,20) = 0,71, p = 0,51$.

In Abbildung 9 wird die hs-cTnT-AUC für beide Patientenkollektive unabhängig von ihrer Ischämiedauer gezeigt. Der Box-Plot verdeutlicht, dass es in der Kontrollgruppe (Gruppe B) mehr Extremwerte der hs-cTnT-AUC gibt als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A). Der Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit zeigt einen signifikanten Unterscheid; $F = 4,33, p = 0,04$.

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung des hs-cTnT für das Gesamtkollektiv, die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe für Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Zeitpunkt	Gesamtkollektiv n = 41	RIPC-Gruppe n = 24	Kontrollgruppe n = 17
Prae OP	M = 12,87 SD = 9,90	M = 12,75 SD = 10,09	M = 13,03 SD = 9,92
1 h	M = 34,76 SD = 101,40	M = 19,63 SD = 27,46	M = 56,12 SD = 154,25
6 h	M = 971,37 SD = 613,45	M = 943,92 SD = 616,61	M = 1.010,12 SD = 625,73
12 h	M = 1.374,27 SD = 803,48	M = 1.392,79 SD = 683,48	M = 1.348,12 SD = 970,14
24 h	M = 638,02 SD = 624,07	M = 543,04 SD = 298,52	M = 772,12 SD = 901,63
48 h	M = 361,61 SD = 489,95	M = 281,17 SD = 163,66	M = 475,18 SD = 733,63
72 h	M = 283,13 SD = 329,40	M = 242,54 SD = 158,40	M = 340,44 SD = 478,78

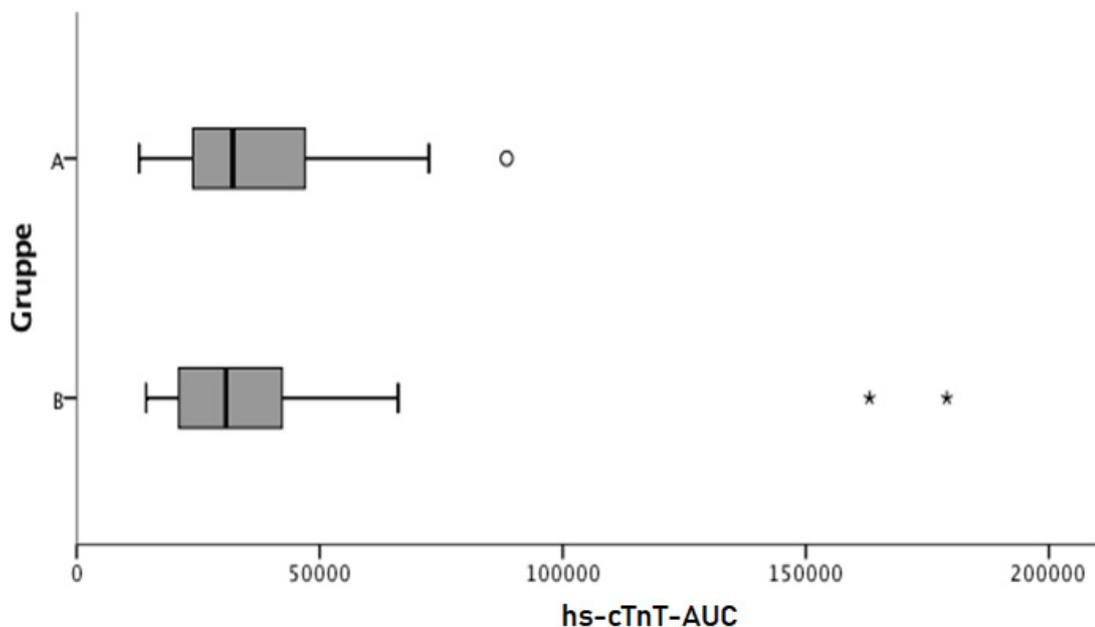


Abb. 9: Hs-cTnT-AUC für die RIPC-Gruppe und Kontrollgruppe mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten. In der Kontrollgruppe (Gruppe B) gibt es mehr Extremwerte (Sterne) des Hs-cTnT-AUC als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A). Ausreißer werden als Kreise gekennzeichnet.

3.4 Sekundärer Endpunkt

Als sekundärer Endpunkt wurde die postoperative CK-MB-Ausschüttung über 72 h gewählt. Die erhebliche Bedeutung von CK-MB als myokardiales Ischämie marker ergibt sich aus Kapitel 2.6.

3.4.1 Postoperative CK-MB-Erhöhung unabhängig von der Ischämiedauer

Im Weiteren wird die Auswertung der CK-MB-Ergebnisse beider Patientenkollektive unabhängig von ihrer Ischämiedauer dargestellt.

Die sich zu den einzelnen Messzeitpunkten ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 11 entnommen werden. Es zeigt sich für das Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit; $F(2,54, 174,91) = 39,28, p < 0,001$). In dem a posteriori-Test zeigt sich, dass diese signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten mit Ausnahme der Zeitpunkte „Prae OP“ und 1 h, „Prae OP“ und 48 h, „Prae OP“ und 72 h, 1 h und 48 h, 1 h und 72 h, 6 h und 12 h, 6 h und 24 h sowie 12 h und 24 h bestehen. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1, 69) = 0,10, p = 0,75$). Ebenfalls zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(2,54, 174,91) = 1,00, p = 0,39$.

In Abbildung 10 wird die CK-MB-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe unabhängig von ihrer Ischämiedauer gezeigt. Der Box-Plot verdeutlicht, dass es in der Kontrollgruppe (Gruppe B) mehr Ausreißer und Extremwerte der CK-MB-AUC gibt als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A). Der Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit zeigt jedoch noch keinen signifikanten Unterscheid; $F = 0,72, p = 0,398$.

Table 11: Mittelwert und Standardabweichung des CK-MB für das Gesamtkollektiv, die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe unabhängig von ihrer Ischämiedauer. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Zeitpunkt	Gesamtkollektiv n = 71	RIPC-Gruppe n = 36	Kontrollgruppe n = 35
Prae OP	M = 13,61 SD = 14,18	M = 15,40 SD = 19,61	M = 11,76 SD = 3,40
1 h	M = 13,87 SD = 10,51	M = 13,89 SD = 13,60	M = 13,84 SD = 6,08
6 h	M = 36,13 SD = 17,25	M = 34,56 SD = 13,38	M = 37,74 SD = 20,57
12 h	M = 34,48 SD = 19,75	M = 35,22 SD = 18,62	M = 33,71 SD = 21,09
24 h	M = 32,28 SD = 29,17	M = 29,11 SD = 17,43	M = 35,54 SD = 37,64
48 h	M = 18,53 SD = 11,18	M = 17,43 SD = 8,00	M = 19,66 SD = 13,75
72 h	M = 13,83 SD = 8,42	M = 14,22 SD = 10,77	M = 13,43 SD = 5,12

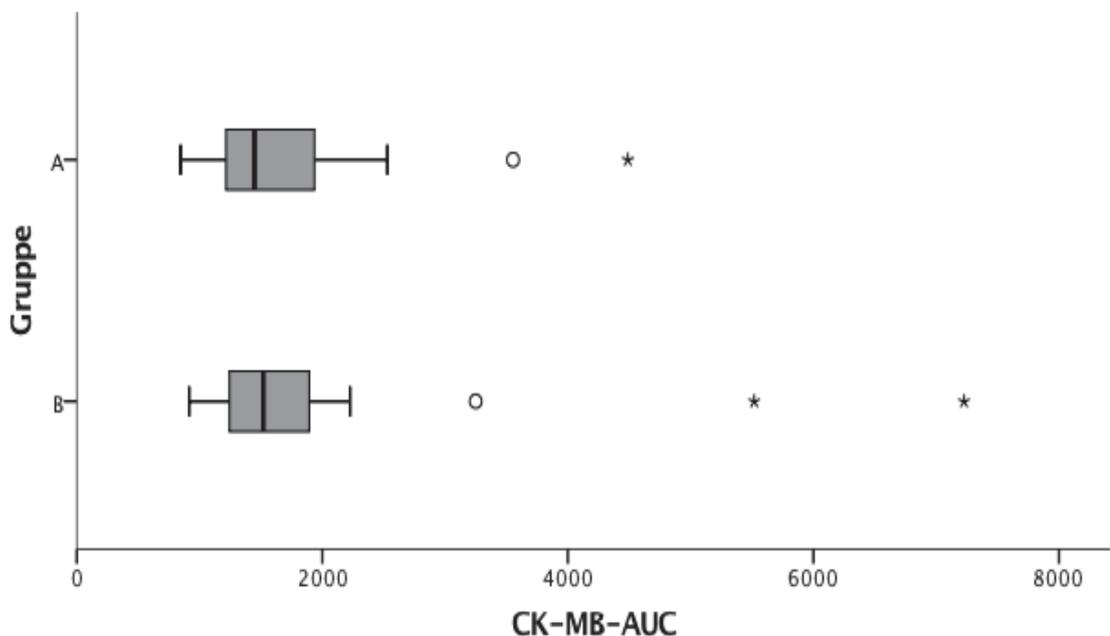


Abb. 10: CK-MB-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe unabhängig von der Ischämiedauer. In der Kontrollgruppe (Gruppe B) gibt es mehr Ausreißer (Kreise) und Extremwerte (Sterne) der CK-MB-AUC als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A).

3.4.2 Postoperative CK-MB-Erhöhung mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten

Im Weiteren erfolgt die Auswertung der CK-MB-Ergebnisse beider Patientenkollektive für Patienten mit einer Ischämiedauer von weniger als 60 Minuten.

Die sich zu den einzelnen Messzeitpunkten ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 12 entnommen werden. Es zeigt sich für das Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit; $F(2,68, 88,43) = 20,64$, $p < 0,001$). In dem a posteriori-Test zeigt sich, dass diese signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten mit Ausnahme der Zeitpunkte „Prae OP“ und 1 h, „Prae OP“ und 48 h, „Prae OP“ und 72 h, 1 h und 48 h, 1 h und 72 h, 6 h und 12 h, 6 h und 24 h, 24 h und 48 h sowie 48 h und 72 h bestehen. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1, 33) = 0,01$, $p = 0,94$). Ebenfalls zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(2,68, 88,43) = 1,19$, $p = 0,316$.

In Abbildung 11 wird die CK-MB-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe für Patienten mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten gezeigt. Der Box-Plot verdeutlicht, dass in diesem Fall die RIPC-Gruppe (Gruppe A) und die Kontrollgruppe (Gruppe B) identisch viele Ausreißer (Kreise) aufweisen. Der Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit zeigt keinen signifikanten Unterscheid; $F = 0,758$, $p = 0,390$.

Table 12: Mittelwert und Standardabweichung des CK-MB für das Gesamtkollektiv, die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe für Patienten mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Zeitpunkt	Gesamtkollektiv n = 35	RIPC-Gruppe n = 21	Kontrollgruppe n = 14
Prae OP	M = 13,63 SD = 11,68	M = 16,00 SD = 18,24	M = 12,05 SD = 3,03
1h	M = 13,13 SD = 5,27	M = 12,43 SD = 5,96	M = 13,60 SD = 4,85
6h	M = 35,31 SD = 20,36	M = 30,29 SD = 13,05	M = 38,67 SD = 23,76
12h	M = 31,97 SD = 16,80	M = 31,43 SD = 18,92	M = 32,33 SD = 15,71
24h	M = 28,14 SD = 14,92	M = 30,50 SD = 21,15	M = 26,57 SD = 9,03
48h	M = 17,00 SD = 5,21	M = 16,93 SD = 6,31	M = 17,05 SD = 4,50
72h	M = 14,46 SD = 9,11	M = 16,86 SD = 13,51	M = 12,86 SD = 3,97

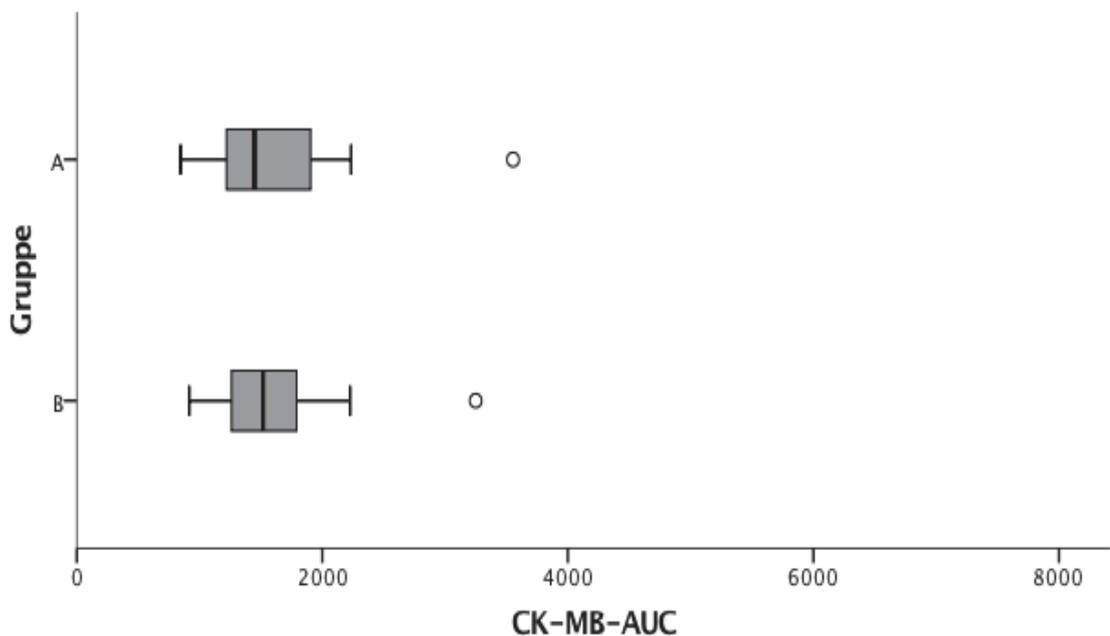


Abb. 11: CK-MB-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten. Die RIPC-Gruppe (Gruppe A) und die Kontrollgruppe (Gruppe B) weisen identisch viele Ausreißer (Kreise) auf.

3.4.3 Postoperative CK-MB-Erhöhung mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten

Im Folgenden wird die Auswertung der CK-MB-Ergebnisse beider Patientenkollektive für Patienten mit einer Ischämiedauer von ≥ 60 Minuten aufgezeigt.

Die sich zu den einzelnen Messzeitpunkten ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 13 entnommen werden. Es zeigt sich für das Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit; $F(1,97, 66,86) = 19,74, p < 0,001$). In dem a posteriori-Test zeigt sich, dass diese signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten mit Ausnahme der Zeitpunkte „Prae OP“ und 1 h, „Prae OP“ und 48 h, „Prae OP“ und 72 h, 1 h und 48 h, 1 h und 72 h, 6 h und 12 h, 6 h und 24 h sowie 12 h und 24 h bestehen. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1, 34) = 0,41, p = 0,53$). Ebenfalls zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe; $F(1,97, 66,86) = 2,41, p = 0,1$.

In Abbildung 12 wird die CK-MB-AUC für beide Patientenkollektive unabhängig von ihrer Ischämiedauer gezeigt. Der Box-Plot verdeutlicht, dass es in der Kontrollgruppe (Gruppe B) mehr Extremwerte der CK-MB-AUC gibt als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A). Der Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit zeigt einen signifikanten Unterscheid; $F = 4,393, p = 0,044$.

Table 13: Mittelwert und Standardabweichung des CK-MB für das Gesamtkollektiv, die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe für Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten. n = Patientenzahl; M = Mittelwert (in Minuten); SD = Standardabweichung (in Minuten).

Zeitpunkt	Gesamtkollektiv n = 36	RIPC-Gruppe n = 22	Kontrollgruppe n = 14
Prae OP	M = 13,58 SD = 16,43	M = 15,02 SD = 20,84	M = 11,32 SD = 3,98
1h	M = 14,58 SD = 13,89	M = 14,82 SD = 16,85	M = 14,21 SD = 7,77
6 h	M = 36,92 SD = 13,83	M = 37,27 SD = 13,15	M = 36,36 SD = 15,33
12 h	M = 36,92 SD = 22,21	M = 37,64 SD = 18,46	M = 35,79 SD = 27,84
24 h	M = 36,31 SD = 38,09	M = 28,23 SD = 15,07	M = 49,00 SD = 57,06
48 h	M = 20,01 SD = 14,80	M = 17,75 SD = 9,04	M = 23,57 SD = 20,87
72 h	M = 13,22 SD = 7,77	M = 12,55 SD = 8,53	M = 14,29 SD = 6,56

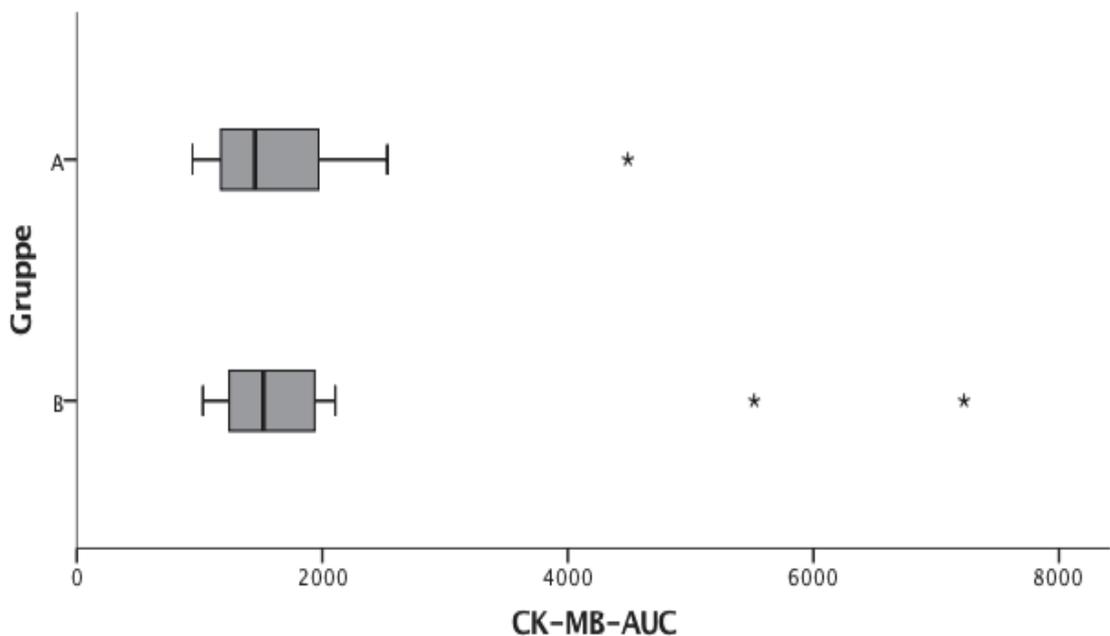


Abb. 12: CK-MB-AUC für die RIPC-Gruppe und die Kontrollgruppe mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten. In der Kontrollgruppe (Gruppe B) gibt es mehr Extremwerte (Sterne) des CK-MB-AUC als in der RIPC-Gruppe (Gruppe A).

4. Diskussion und Schlussfolgerung

4.1 Gesamtbeurteilung

Die Reduzierung des intraoperativen myokardialen Schadens ist ein zentrales Ziel der Herzchirurgie. Eine ischämische Präkonditionierung kann, wie vorstehend beschrieben, mit nur einer Blutdruckmanschette und somit recht einfach, effizient und gut in den klinischen Alltag integrierbar umgesetzt werden.

Die Fragestellung der vorliegenden Dissertation lautet, ob sich durch das Herbeiführen wiederholter ischämischer Phasen im Vorfeld einer Bypassoperation eine geringere myokardiale Schädigung gemessen an den Parametern hs-cTnT und CK-MB erreichen lässt. Das Patientenkollektiv wurde in eine behandelte RIPC-Gruppe sowie in eine unbehandelte Kontrollgruppe unterteilt. Dieser Prozess fand doppelt verblindet und randomisiert statt. Definierte Einschlusskriterien sorgten für ein homogenes Patientenkollektiv. Zudem stellten statistische Analysen der demographischen Parameter sowie der Parameter des Operationsverlaufes sicher, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen der präkonditionierten Gruppe sowie der Kontrollgruppe bestehen.

Es konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der arithmetischen Mittelwerte der kardialen Ischämie marker im Vergleich der behandelten gegenüber der unbehandelten Gruppe festgestellt werden. Dies deckt sich mit dem Ergebnis von zwei zum aktuellen Zeitpunkt vorliegenden und bislang größten Phase-III-Studien zur ischämischen Präkonditionierung.

Nachdem durch vielversprechende tierexperimentelle Versuche und Phase-II-Studien (Hausenloy et al., 2007; Thielmann et al., 2013; Ovize et al., 2013; Heusch, 2013; Haji Mohd Yasin et al., 2014) zunächst große Hoffnung auf eine erfolgreiche klinische Umsetzung bestand, konnten die ERICCA-Studie, die bisher größte Studie im Bereich der ischämischen Präkonditionierung (Hausenloy et al., 2015), durchgeführt an 1.612 Patienten sowie die an 1.385 Patienten durchgeführte RIPHeart-Studie (Meybohm et al., 2015) keinen signifikanten Vorteil belegen (Garratt et al., 2016). Mögliche Gründe im Studiendesign und Rückschlüsse für eine zielführende Methodik künftiger Projekte werden in Kapitel 4.4 erörtert. Trotz dieser zwischenzeitlichen Rückschläge werden in der Literatur die bisherigen Studien als Anlass und Ansporn genommen, die offenen Fragen hinsichtlich des Mechanismus der Protektion, möglicher Confounder und des

geeigneten Patientenkollektivs zu identifizieren und die RIPC-Forschung mit diesem Fokus fortzusetzen (Stokfisz et al., 2017; Heusch, 2017).

Im Unterschied zu den vorstehend genannten Studien konnte in dem vorliegenden RIPC-Projekt für die vorbehandelte Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung der Varianz von hs-cTnT und CK-MB für Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten gezeigt werden. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass durch das vorliegende Präkonditionierungsverfahren extreme hs-cTnT- und CK-MB-Werte und somit extreme Ausmaße der Herzschädigung vermieden werden konnten und dass der Effekt umso größer ist, desto größer der mögliche kardiale Schaden gemessen an der Ischämiedauer ist. Es muss jedoch an dieser Stelle betont werden, dass sowohl die ERICCA- als auch die RIPHeart-Studie nicht explizit auf die Veränderung der Varianz ausgerichtet waren. Ferner muss berücksichtigt werden, dass sich insbesondere das Studiendesign hinsichtlich des untersuchten Patientenkollektivs (RIPHeart) und die angewandten Verfahren (Anästhesie-Verfahren) dieser Studien deutlich von der vorliegenden Untersuchung unterscheiden.

Im Folgenden wird die Methodik hinsichtlich der einzelnen Bestandteile der Ausführung auf mögliche Fehlerquellen untersucht und es wird ein Ausblick über die weitere Forschungsnotwendigkeit wie auch das weitere Forschungspotential in diesem Bereich gegeben.

4.2 Beurteilung der Methodik

Seit Beginn der Forschung hinsichtlich einer ischämischen Präkonditionierung in 1986 wurden verschiedenste Zusammensetzungen der Studienpopulationen einerseits und unterschiedliche Frequenzen und Zeitpunkte der Applikation sowie der Beobachtungsräume andererseits gewählt. Studien neueren Datums zeigten jedoch, dass insbesondere Diabetes-Erkrankungen (Oosterlinck et al., 2013) sowie die gewählte Art der Narkoseführung (Kottenberg et al., 2012) und die Verblindung der beteiligten Akteure (Pilcher et al., 2012) eine zentrale Rolle spielen und den Effekt einer ischämischen Präkonditionierung reduzieren können. Diese Erkenntnisse wurden in dem Studienprotokoll der vorliegenden Dissertation umgesetzt. Durch strenge Kriterien der Patientenauswahl und ein intensives präoperatives Screening wurde ein homogenes Patientenkollektiv sichergestellt und durch Standardisierung der klinischen

Studienabläufe sowie Verblindung der behandelnden Ärzte und Pfleger mögliche weitere Einflussfaktoren versucht zu eliminieren.

4.2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Im Vorfeld der Studiendurchführung wurden verbindliche Ein- und Ausschlusskriterien für alle potentiellen Studienpatienten erstellt. Ziel dieser Kriterien war, ein möglichst homogenes und damit gut vergleichbares Patientenkollektiv zu erhalten. Das genannte Patientenkollektiv bildet aufgrund der konsequenten Beachtung und Dokumentation der Ausschlusskriterien eine homogene Gruppe. Gleichwohl ist kritisch zu betrachten, dass aufgrund der Herkunft der Teilnehmer die erzielten Ergebnisse insbesondere für die Population im europäischen Raum gültig sind. Somit sind weitere Studien an Studienpopulationen mit anderem ethnischen Hintergrund erforderlich.

In der vorliegenden Dissertation werden ausschließlich Patienten betrachtet, die eine Bypassoperation unter Anwendung der HLM erhielten. Grundlegend für diese Entscheidung ist, dass obwohl weder für das HLM- noch für das OPCAB-Verfahren ein grundsätzlicher Vorteil eingeräumt werden kann (Afilalo et al., 2012; Lamy et al., 2012), das HLM-Verfahren dasjenige ist, welches häufiger eingesetzt wird (Bakaeen et al., 2014). Durch diese Strukturierung leistet diese Studie einen Beitrag für den größten Anteil der mittels einer Bypassoperation versorgten Patienten. Zwar ist die Anzahl der mittels einer Bypassoperation versorgten Patienten rückläufig zugunsten der durch PCI behandelten Patienten, jedoch ist die Bypassoperation insbesondere für Patienten mit komplexen Mehrgefäßerkrankungen die Behandlung der Wahl (Kolh et al., 2014). Zusätzlich legen neuere Studien nahe, dass die große Gruppe der an Diabetes Mellitus erkrankten Patienten insbesondere von einer Bypassoperation versus interventioneller Versorgung profitieren könnten. Somit ist davon auszugehen, dass die Bypassoperation weiterhin eine relevante Rolle in der Versorgung der KHK spielen wird. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine isolierte Betrachtung am Beispiel der koronaren Bypassoperation unter Anwendung der HLM. Gleichwohl gehören zum klinischen Alltag ebenso kombinierte Operationen, beispielsweise in Form einer Kombination mit einem Klappenersatz, wie sie z.B. auch im Rahmen der ERICCA- und RIPHeart-Studie betrachtet wurden (Hausenloy et al., 2015; Meybohm et al., 2015). Nach bisheriger Studienlage gibt es sowohl positive als auch negative Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der Präkonditionierung bei kombinierten Operationsverfahren (Remote

Preconditioning Trialists et al., 2014), sodass kombinierte Operationsverfahren nicht pauschal ausgeschlossen werden sollten (Cheung et al., 2016). Gleichwohl erschwert der Einschluss kombinierter Operationen die Beurteilung der ischämischen Präkonditionierung auf einzelne Operationsverfahren. Eine Reduktion der Heterogenität ist insbesondere wichtig vor dem Hintergrund, dass das Verfahren der ischämischen Präkonditionierung nach Interpretation der bisherigen Studienlage nicht pauschal für alle herzchirurgischen Patienten, sondern eher für eine Subgruppe der Patienten geeignet ist (Cheung et al., 2016).

Weiterhin wurden in das der vorliegenden Dissertation zugrundeliegende Patientenkollektiv keine Patienten eingeschlossen, die an Diabetes Mellitus erkrankt sind. Dies ergibt sich aus dem Ziel, eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Patienten durch eine homogene Patientenauswahl zu erreichen. An Diabetes Mellitus erkrankte Patienten zeigen möglicherweise eine schwächere Reaktion auf ischämische Konditionierung (Ferdinandy et al., 2007; Przyklenk, 2011; Wider and Przyklenk, 2014). Ein möglicher Grund ist die Interaktion der Glibenclamid-Medikation mit den für die ischämische Präkonditionierung benötigten Signalwegen (Liu et al., 1998). Gleichwohl profitieren an Diabetes Mellitus erkrankte Patienten besonders stark von Bypassoperationen im Vergleich zur PCI-Behandlung (Deb et al., 2013; Kappetein and Head, 2013; Kappetein et al., 2013). Diabetes Mellitus stellt einen Risikofaktor für eine KHK dar, sodass diese Patienten einen großen Anteil bezogen auf die Gesamtzahl der bypassoperierten Patienten ausmachen. Die Untersuchung der RIPC-Auswirkung auf dieses Patientenkollektiv muss jedoch aus Gründen der Vergleichbarkeit einer gesonderten Studie vorbehalten sein. Dies wurde in weiteren Studien zur ischämischen Präkonditionierung vergleichbar gehandhabt (Kottenberg et al., 2012), jedoch wurden andererseits teils auch gemischte Studienpopulationen betrachtet (Hausenloy et al., 2007), wodurch die Ergebnisse jedoch schwierig zu vergleichen und zu interpretieren sind.

Die Frage nach möglichen Confoundern ist zwischenzeitlich auch in anderen Studien aufgegriffen worden. Hierbei zeigen aktuelle Studien, dass Alter, Geschlecht, die Gabe von Beta-Blockern, Statinen, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und Nitroglycerin keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit einer ischämischen Präkonditionierung bei arteriellen Bypassoperationen haben (Kleinbongard et al., 2016). Insofern stellt die – im Studienprotokoll für jeden einzelnen Patienten dokumentierte –

Einnahme der für eine KHK üblichen Medikamente wahrscheinlich keinen Confounder dar und beeinflussen das vorliegende Studienergebnis nicht.

Schließlich gilt es, die in die Studie eingeschlossene Patientenzahl zu betrachten. Die bisher erfolgreichen Studien (gemessen an einer Reduzierung des hs-cTnT) verfügten über recht geringe Patientenzahlen, z.B. Hausenloy et. al. (2007) über $n = 57$ oder Venugopal et. al. (2009a) über $n = 45$ Patienten. Unter Berücksichtigung der verschiedenen methodischen Probleme (siehe Kapitel 4.2.2) sind diese Patientenkollektive zu klein. Hingegen konnte Hausenloy et. al. (2015) mit einem Patientenkollektiv von 1.612 Patienten keine statistisch signifikante hs-cTnT-Reduzierung nachweisen. Die vorliegende Studie hat insgesamt 83 Patienten untersucht, die sich jedoch als homogene Population darstellen.

4.2.2 Beurteilung der klinischen Durchführung

In der klinischen Durchführung gilt es zunächst auf eine konsequente Randomisierung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung der Mitarbeiter der Klinik und der Patienten zu achten. Insbesondere ist dieser Aspekt vor dem Hintergrund relevant, dass wie ein Review von Pilcher et. al. (2012) herausstellt, insbesondere diejenigen Studien positive Ergebnisse zeigen konnten, die nicht verblindet durchgeführt wurden (Thielmann et al., 2010; Venugopal et al., 2009b; Hausenloy et al., 2007; Wagner et al., 2010). Hingegen konnten Studien, die auf eine Verblindung von Operateuren, Anästhesisten und Patienten achteten, oft keinen Erfolg der ischämischen Präkonditionierung zeigen (Rahman et al., 2010). Pilcher et. al. (2012) stellen die Hypothese auf, dass möglicherweise durch die fehlende Verblindung eine systematische, wenn auch nicht beabsichtigte sorgfältigere Behandlung der präkonditionierten Gruppe erfolgte. In der vorliegenden Dissertation wurde eine konsequente Verblindung aller Beteiligten sowie eine randomisierte Zuteilung zu einem Patientenkollektiv beachtet.

Weiterhin ist die Körperregion, an der die Ischämie appliziert wird, eine mögliche Variable. Studien anderer Autoren (Hong et al., 2012; Loukogeorgakis et al., 2007) geben Hinweis darauf, dass eine Applikation der Ischämie an der unteren Extremität im Vergleich zu einer Ischämie an der oberen Extremität aufgrund der größeren Muskelmasse eine stärkere Freisetzung eines potentiellen Mediators und somit einen größeren Effekt bewirkt. In Folgestudien könnte auch eine Kombination von Ischämie-Applikation an unterer sowie oberer Extremität interessant sein.

Der optimale Zeitpunkt der Applikation der Ischämie sowie die zugehörige Frequenz sind bisher nicht gefunden. Dies korreliert mit dem Aspekt, dass die zugehörigen zugrunde liegenden zellulären Mechanismen nicht zweifelsfrei geklärt sind (Kloner, 2009). In der vorliegenden Studie erfolgte eine Ischämie-Applikation von drei Zyklen mit fünf Minuten andauernder Ischämie, herbeigeführt durch eine mit 200 mmHg aufgepumpte Blutdruckmanschette am Oberarm, unterbrochen von jeweils fünf Minuten Pause. Dies entspricht der Vorgehensweise anderer Studien, die hiermit eine statistisch signifikante Reduktion der gewählten Laborparameter zeigen konnten (Murry et al., 1986; Kottenberg et al., 2012) wie auch derjenigen Studien, die keine statistisch signifikante Reduktion der gewählten Laborparameter aufweisen konnten (Young et al., 2012; Lomivorotov et al., 2012).

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Applikation gab es in vorigen Studien verschiedenste Ansätze; diese reichen von 18 Stunden präoperativer Präkonditionierung (Wagner et al., 2010) bis zu maximal 45 Minuten vor Aortenklammung (Hausenloy et al., 2007). Die dem Mechanismus zugrunde liegende Kinetik ist nicht vollständig bekannt (Kloner, 2009). Jedoch bietet ein mehrstündiger Zeitraum erhebliches Potential des Einflusses weiterer, teils auch unbekannter Faktoren. Darüber hinaus ist, je weiter eine Präkonditionierung im Vorfeld einer Operation erfolgt, der Zeitraum unpräziser, da in der Herzchirurgie als Disziplin von Notfällen und unerwarteten Ereignissen Verschiebungen von Operationen an der Tagesordnung sind. Somit wurde in der vorliegenden Studie die Präkonditionierung innerhalb von 90 Minuten vor Ischämiebeginn angestrebt. In der vorliegenden Studie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des zeitlichen Abstandes zwischen Ende der Präkonditionierung und Ischämiebeginn zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe.

In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass die Dauer der Aortenklammzeit einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Effekt der ischämischen Präkonditionierung hat (Kleinbongard et al., 2016). Es wurde gezeigt, dass bei einer Aortenklammzeit ≤ 56 Minuten kein statistisch signifikanter RIPC-Effekt nachgewiesen werden konnte, bei einer Aortenklammzeit zwischen 57 und 75 Minuten ($p = 0,0348$) sowie einer Aortenklammzeit ≥ 76 Minuten ($p = 0,0277$) hingegen schon. Hieraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass der RIPC-Effekt umso größer ist, desto größer der mögliche kardiale Schaden gemessen an der Dauer der Ischämie bzw. Aortenklammzeit ist (Garratt et al., 2016). Der arithmetische Mittelwert der in der vorliegenden Dissertation festgestellten Aortenklammzeit kann Tabelle 4 entnommen werden und wird darüber

hinaus in Abbildung 8 veranschaulicht. Es konnte sowohl unabhängig von der Ischämiedauer als auch für Patienten mit einer Ischämiedauer < 60 Minuten sowie ≥ 60 Minuten kein statistisch signifikanter Unterschied des arithmetischen Mittelwertes gezeigt werden. Jedoch zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Varianzen bei Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten sowohl für hs-cTnT als auch CK-MB. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Erkenntnis von Kleinbongard et. al. und Garratt et. al., dass der RIPC-Effekt umso größer ist, desto größer das Ausmaß der kardialen Ischämie, gemessen an der Aortenklemmzeit, ist und lässt sich dahingehend interpretieren, dass durch die Präkonditionierung zumindest extreme Werte vermieden werden konnten.

Wie bereits in den vorigen Abschnitten dargestellt, gibt es neben einer ischämischen Präkonditionierung auch die Möglichkeit einer Peri- sowie einer Postkonditionierung (Hong et. al. 2012). Diese Ansätze sind interessant zu kombinieren; jedoch sind zur Evaluation des individuellen Beitrags eines jeden einzelnen Ansatzes Fokussierungen der Studien notwendig. In der vorliegenden Dissertation wird der Effekt einer isolierten Präkonditionierung untersucht. Bisherige Studien führen bezüglich einer Kombination von Prae- und Postkonditionierung überwiegend zu ernüchternden Ergebnissen (Manintveld et al., 2009; Hong et al., 2014).

Die Wahl der Anästhesie spielt nach aktueller Studienlage (Kottenberg et al., 2012; Zangrillo et al., 2015) eine wichtige Rolle. So wurde gezeigt, dass unter Isofluran-, jedoch nicht unter Propofol-Anästhesie eine statistisch signifikante Reduzierung der Laborparameter erfolgt, bzw. dass eine Kombination aus volatilen Anästhetika mit RIPC mortalitätsreduzierend wirkt. In der vorliegenden Studie wurde konsequent in Abstimmung mit den verantwortlichen Anästhesisten darauf geachtet, dass kein Propofol während des Beobachtungszeitraums gegeben wird, um Propofol als möglichen Beeinflussungsfaktor auszuschalten. Gleichwohl wurde trotz dieser Hinweise sowohl in der ERICCA- als auch in der RIPHeart-Studie Propofol verwendet, was ein möglicher Grund für die statistisch nicht relevanten Ergebnisse ist (Hausenloy et al., 2015; Meybohm et al., 2015; Cheung et al., 2016).

4.2.3 Auswahl der Laborparameter

Als das primäre Outcome der Studie ist hs-cTnT gewählt worden. Dies ergibt sich aus der zentralen Relevanz des hs-cTnT nicht nur als reiner Marker myokardialer Ischämie. Die postoperative Entwicklung des cTnT bzw. des hs-cTnT steht in direktem Zusammenhang mit der 30-Tage- und der 6-Monats-Mortalität sowie mit der Entwicklung schwerer kardialer Komplikationen (englisch: *major adverse cardiac events*, MACE) (Inci et al., 2014; Adabag et al., 2007; Domanski et al., 2011; Nesher et al., 2008; Croal et al., 2006). Unter physiologischen Bedingungen ist hs-cTnT im Blut kaum nachweisbar (Lazzeri et al., 2008; Korff et al., 2006). Weitere Gründe für eine Erhöhung des hs-cTnT wie z.B. eine höhergradige Niereninsuffizienz wurden kontrolliert und als Störgröße durch präoperativen Nicht-Einschluss dieser Patienten eliminiert. Die aktuelle Studienlage geht von einer geringfügig höheren diagnostischen Präzision des hs-cTnT gegenüber hs-cTnI aus (Rubini Gimenez et al., 2014).

Als sekundäres Outcome wurde CK-MB gewählt. Neben hs-cTnT handelt es sich hier um einen weiteren Laborparameter, dessen postoperative Erhöhung mit der Notwendigkeit einer Re-Intervention nach Bypassoperation assoziiert wird (Inci et al., 2014; O'Boyle et al., 2012; Mediratta et al., 2013). Der Großteil der Studien zu RIPC fokussieren im Wesentlichen auf die postoperative hs-cTnT-Entwicklung. In der vorliegenden Studie wird sowohl die postoperative hs-cTnT- als auch die postoperative CK-MB-Entwicklung untersucht. Bisherige Studien konnten teilweise statistisch signifikante CK-MB-Reduzierungen zeigen (Ali et al., 2010; Gunaydin et al., 2000). Bezogen auf Gunaydin et al. ist anzumerken, dass mit lediglich acht Patienten das untersuchte Patientenkollektiv extrem klein ist. In der vorliegenden Studie konnte keine statistisch signifikante CK-MB-Reduzierung gezeigt werden. Als problematisch hat sich herausgestellt, dass aufgrund der Blutabnahme durch einen arteriellen oder zentralvenösen Zugang das Labor des UKD bei einigen Patienten eine Hämolyse erkannte, welche dazu führte, dass keine CK-MB-Werte angegeben werden konnten.

Im Hinblick auf die zeitliche Entwicklung einer hs-cTnT- sowie CK-MB-Freisetzung, die ein Maximum zwischen 24 und 36 Stunden postoperativ erreichen, ist der Beobachtungszeitraum mit 72 h postoperativ ausreichend und länger als in vergleichbaren Studien gewählt (Thielmann et al. 2012). Ein kürzerer Beobachtungszeitraum wie z.B. von Young et al. (2012) praktiziert, mit Blutabnahmen zu den Zeitpunkten 6 h und 12 h nach Aortenklammung, ist hingegen kritisch, da auf diese Weise die maximalen hs-cTnT-Werte nicht berücksichtigt werden (Thielmann, 2012).

4.3 Beurteilung der Ergebnisse

RIPC ist seit 1986 Gegenstand wissenschaftlicher Betrachtung, zunächst in Tierversuchen, im weiteren Verlauf auch in klinischen Studien an Menschen. Im Verlauf der Forschung wurden zahlreiche Hypothesen bezogen auf das Herz, jedoch auch in Bezug auf Leber, Niere, Gehirn und Gastrointestinaltrakt in verschiedenen klinischen Studien getestet (Birnbaum et al. 1997), wobei teils positive, jedoch auch negative Resultate erzielt wurden. Bezeichnend für den bisherigen wissenschaftlichen Verlauf ist, dass verschiedenste zeitliche Abstände zwischen Präkonditionierung und Ischämiebeginn sowie Frequenzen der Ischämieherbeiführung untersucht wurden, eine ideale Herangehensweise jedoch bisher nicht gefunden werden konnte (Wever et al., 2015; Cheung et al., 2016; Garratt et al., 2016). Intensive Grundlagenforschung wird auch in Zukunft unumgänglich sein, um den zu Grunde liegenden Mechanismus zu erkennen und die klinische Umsetzung der Präkonditionierung daraufhin abzustimmen. Hierfür wäre es unter Umständen sinnvoll, im Rahmen einer klinischen Studie, wie sie diese Arbeit darstellt, Myokardbiopsien zu entnehmen und auf zellulärer Ebene zu untersuchen. Ohne eine primär statistisch signifikante Reduzierung der Laborparameter als Erfolg der ischämischen Präkonditionierung im Vorfeld zu erzielen, konnte hierfür jedoch keine Zustimmung durch die Ethikkommission erreicht werden.

Der Großteil der Studien im Bereich der ischämischen Präkonditionierung wurde anhand von Experimenten an jungen und gesunden Tieren gefertigt, sodass es schwierig ist, diese Ergebnisse und Vorgehensweisen auf Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter mit einer Vielzahl an Komorbiditäten zu übertragen (Wever et al., 2015). Darüber hinaus wurden bei vorigen Studien auch Studienpopulationen mit verschiedenen Anästhesie-Regimen behandelt (Lomivorotov et al., 2012; Peters, 2011), sowohl an Diabetes Mellitus erkrankte als auch nicht an Diabetes Mellitus erkrankte Patienten (Young et al. 2012) und Patienten mit Bypass- und auch mit Klappenersatz-Operationen (Young et al. 2012) in ein und derselben Studie betrachtet. Es ist auffällig, dass positive Ergebnisse insbesondere in nicht verblindeten Studien auftreten (Pilcher et al., 2012).

Die Hypothese, dass sich die arithmetischen Mittelwerte der präkonditionierten RIPC-Gruppe sowie der nicht präkonditionierten Kontrollgruppe statistisch signifikant unterscheiden, hat sich nicht bestätigt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich die Varianzen bei Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten signifikant unterscheiden. Hieraus lässt sich zum einen schließen, dass das RIPC-Verfahren u.U. nicht generell zu einer geringeren myokardialen Schädigung in einer Ausprägung führt, die mit den

Gruppengrößen dieser Studie zu detektieren wäre. Jedoch könnte zum anderen die Schlussfolgerung gezogen werden, dass sich durch das RIPC-Verfahren massive Schädigungen, wie sie z.B. bei der Kontrollgruppe beobachtet werden konnten, vermeiden lassen.

Zu beachten ist, dass die individuellen Operationsergebnisse – unvermeidbar – auch von der Routine und vom Geschick des jeweiligen Operators abhängen (Peters et. al. 2011). Jedoch liegt diese Situation an allen Kliniken vor und es ist das Ziel, ein generell anwendbares, vom Operator unabhängiges Verfahren durchzuführen. In dieser Hinsicht ist die Untersuchung von HLM-operierten Patienten aussagekräftiger als die Untersuchung von OPCAB-operierten Patienten. Dies ergibt sich daraus, dass die Operation am schlagenden Herzen gegenüber der am kardioplegisch stillgelegten Herzen in größerem Maße vom Geschick und der Erfahrung des Operators abhängig ist. Hieraus ergibt sich auch eine Konversionsrate von off-pump zu on-pump von 6% (Bakaeen et al., 2014). Daher sind die Ergebnisse der HLM-operierten Patienten zwar besser vergleichbar, jedoch besteht der Einfluss der Operator-Abhängigkeit nach wie vor und kann auch durch Veränderungen des Studiendesigns nicht vollständig eliminiert werden. Dies ist nur unter der Annahme möglich, dass in den zu vergleichenden Studien die Operateure im Durchschnitt eine gleiche Operationsroutine haben.

4.4 Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass sich die arithmetischen Mittelwerte der präkonditionierten Gruppe nicht statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden. Es ergeben sich auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Zeitabstände zwischen Beendigung der Präkonditionierung und Beginn der Ischämie keine statistisch signifikanten Unterschiede der arithmetischen Mittelwerte. Jedoch unterscheiden sich die Standardabweichungen statistisch signifikant.

Die sich nicht statistisch signifikant unterscheidenden arithmetischen Mittelwerte werden durch weitere große Studien wie RIPHeart und ERICCA bestätigt. Dass sich die Varianzen der betrachteten Versuchsgruppen für Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten statistisch signifikant unterscheiden, wird nach Kenntnisstand des Doktoranden und seiner Mentoren erstmals in der vorliegenden Arbeit gezeigt. Diese Erkenntnis mag Anlass geben, dieses nicht-invasive und gut in den klinischen Alltag integrierbare

Verfahren weiter zu erforschen, um auf diese Weise zumindest extreme Werte der kardialen Ischämie marker, wie sie in der unbehandelten Gruppe auftraten, zu vermeiden.

Vor dem Hintergrund der positiven tierexperimentellen und Phase-II-Studienergebnisse (Hausenloy et al., 2007; Thielmann et al., 2013; Ovize et al., 2013; Heusch, 2013; Haji Mohd Yasin et al., 2014) sollten die vordergründig ernüchternden Ergebnisse der aktuellen Phase-III-Studien nicht zu einer Beendigung der RIPC-Forschung führen, sondern vielmehr sollten hieraus Anregungen für den Aufbau künftiger Studien entnommen werden (Heusch, 2017; Stokfisz et al., 2017). Dies ist umso wichtiger, als dass auch einzelne Charakteristika der Studienbestandteile bereits überholt sind (Garratt et al., 2016; Cheung et al., 2016; Maldonado et al., 2017; Heusch and Gersh, 2016). Insbesondere sollten basierend auf der vorherigen Diskussion folgende Aspekte in den Fokus gestellt werden:

- Die Wahl des Anästhesie-Verfahrens bzw. die Verwendung volatiler Anästhetika statt Propofol (Kottenberg et al., 2012; Zangrillo et al., 2015; Cheung et al., 2016; Garratt et al., 2016; Benstoem et al., 2017).
- Reduktion der Heterogenität der Studienpopulation insbesondere hinsichtlich kombinierter Operationsverfahren (Garratt et al., 2016; Cheung et al., 2016).
- Weiterführende Forschung ist notwendig hinsichtlich der biochemischen Grundlagen des RIPC-Verfahrens. Hierdurch könnten weitere Hinweise auf die geeignete Frequenz und den Zeitpunkt der Präkonditionierung erlangt werden (Garratt et al., 2016; Cheung et al., 2016).

Allerdings ist vor dem Hintergrund der starken Reduktion geeigneter Studienprobanden eine hinreichend zügige Patientenrekrutierung als eine relevante Herausforderung anzusehen. In der aktuellen Studie waren lediglich 12,2% der Patienten des initialen Screenings auch tatsächlich in der finalen Auswertung zu berücksichtigen, sodass nach den Erfahrungswerten des Doktoranden und seiner Mentoren eine ausreichende Patientenrekrutierung wahrscheinlich nur im Rahmen multizentrischer Untersuchungen zu bewerkstelligen sein wird. Diese Erfahrung, dass aufgrund der in der Literatur formulierten Einschränkungen, kombiniert mit einer sinkenden Zahl von Bypassoperationen, die Patientenrekrutierung sehr langsam verläuft, hat sich zuletzt auch in einer niederländischen Studie bestätigt, die nach drei Jahren abgebrochen wurde, ohne das Ziel von 46 rekrutierten Patienten erreicht zu haben (Nederlof et al., 2017).

Aus den Ergebnisse der bisherigen Studien und den darin formulierten Einschränkungen lässt sich der Rückschluss ziehen, dass es möglicherweise kein pauschal erfolgreiches RIPC-Konzept gibt (Garratt et al., 2016). Trotz der bisherigen Rückschläge bei der Umsetzung des Verfahrens in den klinischen Alltag erscheint es jedoch möglich, dass zumindest eine Subgruppe des in Frage kommenden Patientenkollektivs, insbesondere Patienten mit einer Ischämiedauer ≥ 60 Minuten, von dem nicht-invasiven sowie gut in den klinischen Alltag integrierbaren Verfahren der ischämischen Präkonditionierung profitieren kann.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adabag, A. S., Rector, T., Mithani, S., Harmala, J., Ward, H. B., Kelly, R. F., Nguyen, J. T., Mcfalls, E. O. & Bloomfield, H. E. 2007. Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 83, 1744-50.
- Adams, J. E., 3rd, Schechtman, K. B., Landt, Y., Ladenson, J. H. & Jaffe, A. S. 1994a. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem*, 40, 1291-5.
- Adams, J. E., 3rd, Sicard, G. A., Allen, B. T., Bridwell, K. H., Lenke, L. G., Davila-Roman, V. G., Bodor, G. S., Ladenson, J. H. & Jaffe, A. S. 1994b. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med*, 330, 670-4.
- Afilalo, J., Rasti, M., Ohayon, S. M., Shimony, A. & Eisenberg, M. J. 2012. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J*, 33, 1257-67.
- Aimo, A., Borrelli, C., Giannoni, A., Pastormerlo, L. E., Barison, A., Mirizzi, G., Emdin, M. & Passino, C. 2015. Cardioprotection by remote ischemic conditioning: Mechanisms and clinical evidences. *World J Cardiol*, 7, 621-32.
- Al-Hadi, H. A. & Fox, K. A. 2009. Cardiac markers in the early diagnosis and management of patients with acute coronary syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 9, 231-46.
- Albus, C., Barkhausen, J., Fleck, E., Haasenritter, J., Lindner, O. & Silber, S. 2017. The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 712-719.
- Ali, N., Rizwi, F., Iqbal, A. & Rashid, A. 2010. Induced remote ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass. *J Coll Physicians Surg Pak*, 20, 427-31.
- Antithrombotic Trialists, C. 2002. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324, 71-86.
- Antman, E. M., Grudzien, C., Mitchell, R. N. & Sacks, D. B. 1997. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J*, 133, 596-8.
- Apple, F. S. & Murakami, M. M. 2005. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem*, 51, 460-3.
- Archan, S. & Fleisher, L. A. 2010. From creatine kinase-MB to troponin: the adoption of a new standard. *Anesthesiology*, 112, 1005-12.
- Assmann, G. & Schulte, H. 1988. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*, 116, 1713-24.
- Aubin, H., Akhyari, P., Lichtenberg, A. & Albert, A. 2015. Additional right-sided upper "Half-Mini-Thoracotomy" for aortocoronary bypass grafting during minimally invasive multivessel revascularization. *J Cardiothorac Surg*, 10, 130.
- Aulakh, A. S., Randhawa, P. K., Singh, N. & Jaggi, A. S. 2017. Neurogenic pathways in remote ischemic preconditioning induced cardioprotection: Evidences and possible mechanisms. *Korean J Physiol Pharmacol*, 21, 145-152.
- Babu, L. & Jaffe, A. S. 2005. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ*, 173, 1191-202.
- Baikoussis, N. G., Papakonstantinou, N. A., Verra, C., Kakouris, G., Chounti, M., Hountis, P., Dedeilias, P. & Argiriou, M. 2015. Mechanisms of oxidative stress

- and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth*, 18, 555-64.
- Bakaeen, F. G., Shroyer, A. L., Gammie, J. S., Sabik, J. F., Cornwell, L. D., Coselli, J. S., Rosengart, T. K., O'Brien, S. M., Wallace, A., Shahian, D. M., Grover, F. L. & Puskas, J. D. 2014. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 856-3, 864 e1; discussion 863-4.
- Basalay, M., Barsukevich, V., Mastitskaya, S., Mrochek, A., Pernow, J., Sjoquist, P. O., Ackland, G. L., Gourine, A. V. & Gourine, A. 2012. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning - similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol*, 97, 908-17.
- Benstoem, C., Goetzenich, A. & Stoppe, C. 2017. The role of propofol for remote ischaemic preconditioning in the setting of cardiac surgery - a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth*, 119, 1234-1235.
- Birnbaum, Y., Hale, S. L. & Kloner, R. A. 1997. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation*, 96, 1641-6.
- Bundesärztekammer, K. B., Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Gruppe. 2016. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport* [Online]. Available: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4auf1-vers1-lang.pdf> [Accessed 27.06.2016].
- Canadian Cardiovascular Society. 1976. *Grading of Angina Pectoris* [Online]. Available: http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading_of_Angina.pdf [Accessed 05.11.2017].
- Cantwell, R. V., Aviles, R. J., Bjornsson, J., Wright, R. S., Freeman, W. K., Oh, J. K., Hoyer, J. D., Markovic, S. & Jaffe, A. S. 2002. Cardiac amyloidosis presenting with elevations of cardiac troponin I and angina pectoris. *Clin Cardiol*, 25, 33-7.
- Carbone, F., Mach, F. & Montecucco, F. 2015. Editorial: update on inflammatory targets modulating atherogenesis. *Curr Drug Targets*, 16, 282-3.
- Chen, T., Kato, H., Liu, X. H., Araki, T., Itoyama, Y. & Kogure, K. 1994. Ischemic tolerance can be induced repeatedly in the gerbil hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 177, 159-61.
- Cheung, C. X., Healy, D. A. & Walsh, S. R. 2016. Remote preconditioning and cardiac surgery: regrouping after Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart) and Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery (ERICCA). *J Thorac Dis*, 8, E197-9.
- Croal, B. L., Hillis, G. S., Gibson, P. H., Fazal, M. T., El-Shafei, H., Gibson, G., Jeffrey, R. R., Buchan, K. G., West, D. & Cuthbertson, B. H. 2006. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation*, 114, 1468-75.
- D'ascenzo, F., Cavallero, E., Moretti, C., Omede, P., Sciuto, F., Rahman, I. A., Bonser, R. S., Yunseok, J., Wagner, R., Freiburger, T., Kunst, G., Marber, M. S., Thielmann, M., Ji, B., Amr, Y. M., Modena, M. G., Zoccai, G. B., Sheiban, I. & Gaita, F. 2012. Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart*, 98, 1267-71.

- Davidson, S. M., Selvaraj, P., He, D., Boi-Doku, C., Yellon, R. L., Vicencio, J. M. & Yellon, D. M. 2013. Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1alpha/CXCR4 signalling axis. *Basic Res Cardiol*, 108, 377.
- Davis, G. K., Labugger, R., Van Eyk, J. E. & Apple, F. S. 2001. Cardiac troponin T is not detected in Western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem*, 47, 782-3.
- Dawber, T. R., Moore, F. E. & Mann, G. V. 1957. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*, 47, 4-24.
- Deb, S., Wijeyesundera, H. C., Ko, D. T., Tsubota, H., Hill, S. & Fremes, S. E. 2013. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*, 310, 2086-95.
- DGTHG. 2016. *Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie - Leistungsstatistik 2015* [Online]. Available: http://www.dgthg.de/de/pm_LstStat [Accessed 12.09.2017].
- Ding, Y. F., Zhang, M. M. & He, R. R. 2001. Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Sheng Li Xue Bao*, 53, 7-12.
- Diodato, M. & Chedrawy, E. G. 2014. Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation. *Surg Res Pract*, 2014, 726158.
- Dion, R., Glineur, D., Derouck, D., Verhelst, R., Noirhomme, P., El Khoury, G., Degraeve, E. & Hanet, C. 2000. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 17, 407-14.
- Domanski, M., Pocock, S., Bernaud, C., Borer, J., Geller, N., Revkin, J. & Zannad, F. 2011. Surrogate endpoints in randomized cardiovascular clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol*, 25, 411-3.
- Donato, M., Buchholz, B., Rodriguez, M., Perez, V., Inserte, J., Garcia-Dorado, D. & Gelpi, R. J. 2013. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning. *Exp Physiol*, 98, 425-34.
- Dong, J. H., Liu, Y. X., Ji, E. S. & He, R. R. 2004. [Limb ischemic preconditioning reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats]. *Sheng Li Xue Bao*, 56, 41-6.
- Dreyfus, J. C., Schapira, G., Resnais, J. & Scebat, L. 1960. [Serum creatine kinase in the diagnosis of myocardial infarct]. *Rev Fr Etud Clin Biol*, 5, 386-7.
- Endo, M., Nishida, H., Tomizawa, Y. & Kasanuki, H. 2001. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 104, 2164-70.
- Ferdinandy, P., Schulz, R. & Baxter, G. F. 2007. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev*, 59, 418-58.
- Flather, M. D., Yusuf, S., Kober, L., Pfeffer, M., Hall, A., Murray, G., Torp-Pedersen, C., Ball, S., Pogue, J., Moye, L. & Braunwald, E. 2000. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 355, 1575-81.
- Foreback, C. C. & Chu, J. W. 1981. Creatine kinase isoenzymes: electrophoretic and quantitative measurements. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 15, 187-230.
- Galvani, M., Ottani, F., Ferrini, D., Ladenson, J. H., Destro, A., Baccos, D., Rusticali, F. & Jaffe, A. S. 1997. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation*, 95, 2053-9.

- Gao, L., Li, P., Zhang, J., Hagiwara, M., Shen, B., Bledsoe, G., Chang, E., Chao, L. & Chao, J. 2014. Novel role of kallistatin in vascular repair by promoting mobility, viability, and function of endothelial progenitor cells. *J Am Heart Assoc*, 3, e001194.
- Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., Plein, S., Mueller, C. & Haaf, P. 2017. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*, 12, 147-155.
- Garratt, K. N., Whittaker, P. & Przyklenk, K. 2016. Remote Ischemic Conditioning and the Long Road to Clinical Translation: Lessons Learned From ERICCA and RIPHeart. *Circ Res*, 118, 1052-4.
- Gerhardt, W., Nordin, G. & Ljungdahl, L. 1999. Can troponin T replace CK MBmass as "gold standard" for acute myocardial infarction ("AMI")? *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 230, 83-9.
- Ghadrdoost, B., Haghjoo, M. & Firouzi, A. 2015. Accuracy of cardiogoniometry compared with electrocardiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Res Cardiovasc Med*, 4, e25547.
- Gho, B. C., Schoemaker, R. G., Van Den Doel, M. A., Duncker, D. J. & Verdouw, P. D. 1996. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*, 94, 2193-200.
- Goto, M., Liu, Y., Yang, X. M., Ardell, J. L., Cohen, M. V. & Downey, J. M. 1995. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res*, 77, 611-21.
- Gunaydin, B., Cakici, I., Soncul, H., Kalaycioglu, S., Cevik, C., Sancak, B., Kanzik, I. & Karadenizli, Y. 2000. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol Res*, 41, 493-6.
- Haji Mohd Yasin, N. A., Herbison, P., Saxena, P., Praporski, S. & Konstantinov, I. E. 2014. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Surg Res*, 186, 207-16.
- Hausenloy, D. J., Candilio, L., Evans, R., Ariti, C., Jenkins, D. P., Kolvekar, S., Knight, R., Kunst, G., Laing, C., Nicholas, J., Pepper, J., Robertson, S., Xenou, M., Clayton, T., Yellon, D. M. & Investigators, E. T. 2015. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med*, 373, 1408-17.
- Hausenloy, D. J., Mwamure, P. K., Venugopal, V., Harris, J., Barnard, M., Grundy, E., Ashley, E., Vichare, S., Di Salvo, C., Kolvekar, S., Hayward, M., Keogh, B., Macallister, R. J. & Yellon, D. M. 2007. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 370, 575-9.
- Healy, D. A., Clarke Moloney, M., Mchugh, S. M., Grace, P. A. & Walsh, S. R. 2014. Remote ischaemic preconditioning as a method for perioperative cardioprotection: concepts, applications and future directions. *Int J Surg*, 12, 1093-9.
- Helgeland, E., Breivik, L. E., Vaudel, M., Svendsen, O. S., Garberg, H., Nordrehaug, J. E., Berven, F. S. & Jonassen, A. K. 2014. Exploring the human plasma proteome for humoral mediators of remote ischemic preconditioning--a word of caution. *PLoS One*, 9, e109279.
- Hepponstall, M., Ignjatovic, V., Binos, S., Monagle, P., Jones, B., Cheung, M. H., D'udekem, Y. & Konstantinov, I. E. 2012. Remote ischemic preconditioning (RIPC) modifies plasma proteome in humans. *PLoS One*, 7, e48284.
- Hernesniemi, J. A., Tynkkynen, J., Havulinna, A. S., Oksala, N., Vartiainen, E., Laatikainen, T. & Salomaa, V. 2015. Significant interactions between traditional

- risk factors affect cardiovascular risk prediction in healthy general population. *Ann Med*, 47, 53-60.
- Heusch, G. 2013. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*, 381, 166-75.
- Heusch, G. 2015. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*, 116, 674-99.
- Heusch, G. 2017. Remote Ischemic Conditioning in Cardiovascular Surgery. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 22, 297-301.
- Heusch, G., Botker, H. E., Przyklenk, K., Redington, A. & Yellon, D. 2015. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol*, 65, 177-95.
- Heusch, G. & Gersh, B. J. 2016. ERICCA and RIPHeart: two nails in the coffin for cardioprotection by remote ischemic conditioning? Probably not! *Eur Heart J*, 37, 200-2.
- Hibert, P., Prunier-Mirebeau, D., Beseme, O., Chwastyniak, M., Tamareille, S., Lamon, D., Furber, A., Pinet, F. & Prunier, F. 2013. Apolipoprotein a-I is a potential mediator of remote ischemic preconditioning. *PLoS One*, 8, e77211.
- Hong, D. M., Jeon, Y., Lee, C. S., Kim, H. J., Lee, J. M., Bahk, J. H., Kim, K. B. & Hwang, H. Y. 2012. Effects of remote ischemic preconditioning with postconditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery--randomized controlled trial. *Circ J*, 76, 884-90.
- Hong, D. M., Lee, E. H., Kim, H. J., Min, J. J., Chin, J. H., Choi, D. K., Bahk, J. H., Sim, J. Y., Choi, I. C. & Jeon, Y. 2014. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial. *Eur Heart J*, 35, 176-83.
- Inci, S., Arslan, S., Bakirci, E. M., Tas, M. H., Gundogdu, F. & Karakelleoglu, S. 2014. Predictors of reintervention after coronary artery bypass grafting. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18, 66-70.
- Ishikawa, Y., Saffitz, J. E., Mealman, T. L., Grace, A. M. & Roberts, R. 1997. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem*, 43, 467-75.
- Jaffe, A. S. & Ordonez-Llanos, J. 2010. High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? *Rev Esp Cardiol*, 63, 763-9.
- Jaffe, A. S., Ravkilde, J., Roberts, R., Naslund, U., Apple, F. S., Galvani, M. & Katus, H. 2000. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 102, 1216-20.
- Jennings, R. B., Murry, C. E., Steenbergen, C., Jr. & Reimer, K. A. 1990. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation*, 82, II2-12.
- Jones, W. K., Fan, G. C., Liao, S., Zhang, J. M., Wang, Y., Weintraub, N. L., Kranias, E. G., Schultz, J. E., Lorenz, J. & Ren, X. 2009. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation*, 120, S1-9.
- Juul-Moller, S., Edvardsson, N., Jahnmatz, B., Rosen, A., Sorensen, S. & Omblus, R. 1992. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*, 340, 1421-5.
- Kappetein, A. P. & Head, S. J. 2013. CABG or PCI for revascularisation in patients with diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1, 266-8.
- Kappetein, A. P., Head, S. J., Morice, M. C., Banning, A. P., Serruys, P. W., Mohr, F. W., Dawkins, K. D., Mack, M. J. & Investigators, S. 2013. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results

- comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43, 1006-13.
- Katare, R. G., Ando, M., Kakinuma, Y., Arikawa, M., Handa, T., Yamasaki, F. & Sato, T. 2009. Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 223-31.
- Katrukha, A. G., Bereznikova, A. V., Esakova, T. V., Pettersson, K., Lovgren, T., Severina, M. E., Pulkki, K., Vuopio-Pulkki, L. M. & Gusev, N. B. 1997. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem*, 43, 1379-85.
- Katus, H. A., Remppis, A., Scheffold, T., Diederich, K. W. & Kuebler, W. 1991a. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 67, 1360-7.
- Katus, H. A., Schoeppenthau, M., Tanzeem, A., Bauer, H. G., Saggau, W., Diederich, K. W., Hagl, S. & Kuebler, W. 1991b. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J*, 65, 259-64.
- Keeling, W. B., Williams, M. L., Slaughter, M. S., Zhao, Y. & Puskas, J. D. 2013. Off-pump and on-pump coronary revascularization in patients with low ejection fraction: a report from the society of thoracic surgeons national database. *Ann Thorac Surg*, 96, 83-8: discussion 88-9.
- Kleinbongard, P., Neuhauser, M., Thielmann, M., Kottenberg, E., Peters, J., Jakob, H. & Heusch, G. 2016. Confounders of Cardioprotection by Remote Ischemic Preconditioning in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Cardiology*, 133, 128-33.
- Kloner, R. A. 2009. Clinical application of remote ischemic preconditioning. *Circulation*, 119, 776-8.
- Kolh, P., Windecker, S., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S. J., Juni, P., Kappetein, A. P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F. J., Richter, D. J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G. G., Taggart, D. P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A., European Society of Cardiology Committee for Practice, G., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Committee, E. C. G., Sousa Uva, M., Achenbach, S., Pepper, J., Anyanwu, A., Badimon, L., Bauersachs, J., Baumbach, A., Beygui, F., Bonaros, N., De Carlo, M., Deaton, C., Dobrev, D., Dunning, J., Eeckhout, E., Gielen, S., Hasdai, D., Kirchhof, P., Luckraz, H., Mahrholdt, H., Montalescot, G., Paparella, D., Rastan, A. J., Sanmartin, M., Sergeant, P., Silber, S., Tamargo, J., Ten Berg, J., Thiele, H., Van Geuns, R. J., Wagner, H. O., Wassmann, S., Wendler, O., Zamorano, J. L., Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society Of, C., The European Association for Cardio-Thoracic, S. & European Association of Percutaneous Cardiovascular, I. 2014. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of

- the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 517-92.
- Korff, S., Katus, H. A. & Giannitsis, E. 2006. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*, 92, 987-93.
- Kottenberg, E., Thielmann, M., Bergmann, L., Heine, T., Jakob, H., Heusch, G. & Peters, J. 2012. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56, 30-8.
- Kukreja, R. C., Yin, C. & Salloum, F. N. 2011. MicroRNAs: new players in cardiac injury and protection. *Mol Pharmacol*, 80, 558-64.
- Kume, M., Yamamoto, Y., Saad, S., Gomi, T., Kimoto, S., Shimabukuro, T., Yagi, T., Nakagami, M., Takada, Y., Morimoto, T. & Yamaoka, Y. 1996. Ischemic preconditioning of the liver in rats: implications of heat shock protein induction to increase tolerance of ischemia-reperfusion injury. *J Lab Clin Med*, 128, 251-8.
- Lamy, A., Devereaux, P. J., Prabhakaran, D., Taggart, D. P., Hu, S., Paolasso, E., Straka, Z., Piegas, L. S., Akar, A. R., Jain, A. R., Noiseux, N., Padmanabhan, C., Bahamondes, J. C., Novick, R. J., Vajjyanath, P., Reddy, S., Tao, L., Olavegogeoascoechea, P. A., Airan, B., Sulling, T. A., Whitlock, R. P., Ou, Y., Ng, J., Chrolavicius, S., Yusuf, S. & Investigators, C. 2012. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*, 366, 1489-97.
- Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., Sutton, M. S., Stewart, W. J., Chamber Quantification Writing, G., American Society of Echocardiography's, G., Standards, C. & European Association Of, E. 2005. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18, 1440-63.
- Lazzeri, C., Bonizzoli, M., Cianchi, G., Gensini, G. F. & Peris, A. 2008. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med*, 3, 9-16.
- Leung, C. H., Wang, L., Nielsen, J. M., Tropak, M. B., Fu, Y. Y., Kato, H., Callahan, J., Redington, A. N. & Caldarone, C. A. 2014. Remote cardioprotection by transfer of coronary effluent from ischemic preconditioned rabbit heart preserves mitochondrial integrity and function via adenosine receptor activation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 28, 7-17.
- Li, J., Rohailla, S., Gelber, N., Rutka, J., Sabah, N., Gladstone, R. A., Wei, C., Hu, P., Kharbanda, R. K. & Redington, A. N. 2014. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*, 109, 423.
- Libby, P. & Theroux, P. 2005. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111, 3481-8.
- Liem, D. A., Verdouw, P. D., Ploeg, H., Kazim, S. & Duncker, D. J. 2002. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, H29-37.
- Lim, S. Y., Yellon, D. M. & Hausenloy, D. J. 2010. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*, 105, 651-5.
- Liu, Y., Oiki, S., Tsumura, T., Shimizu, T. & Okada, Y. 1998. Glibenclamide blocks volume-sensitive Cl⁻ channels by dual mechanisms. *Am J Physiol*, 275, C343-51.

- Lomivorotov, V. V., Shmyrev, V. A., Nepomnyaschih, V. A., Ponomarev, D. N., Knyazkova, L. G., Lomivorotov, V. N. & Karaskov, A. M. 2012. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15, 18-22.
- Loukogeorgakis, S. P., Panagiotidou, A. T., Broadhead, M. W., Donald, A., Deanfield, J. E. & Macallister, R. J. 2005. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol*, 46, 450-6.
- Loukogeorgakis, S. P., Williams, R., Panagiotidou, A. T., Kolvekar, S. K., Donald, A., Cole, T. J., Yellon, D. M., Deanfield, J. E. & Macallister, R. J. 2007. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation*, 116, 1386-95.
- Maldonado, Y., Weiner, M. M. & Ramakrishna, H. 2017. Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery: Is There a Proven Clinical Benefit? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 31, 1910-1915.
- Manintveld, O. C., Hekker, M., Van Der Ploeg, N. T., Verdouw, P. D. & Duncker, D. J. 2009. Interaction between pre- and postconditioning in the in vivo rat heart. *Exp Biol Med (Maywood)*, 234, 1345-54.
- Mastitskaya, S., Marina, N., Gourine, A., Gilbey, M. P., Spyer, K. M., Teschemacher, A. G., Kasparov, S., Trapp, S., Ackland, G. L. & Gourine, A. V. 2012. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. *Cardiovasc Res*, 95, 487-94.
- Mediratta, N., Chalmers, J., Pullan, M., Mcshane, J., Shaw, M. & Poullis, M. 2013. In-hospital mortality and long-term survival after coronary artery bypass surgery in young patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43, 1014-21.
- Meybohm, P., Bein, B., Brosteanu, O., Cremer, J., Gruenewald, M., Stoppe, C., Coburn, M., Schaele, G., Boning, A., Niemann, B., Roesner, J., Kletzin, F., Strouhal, U., Reyher, C., Laufenberg-Feldmann, R., Ferner, M., Brandes, I. F., Bauer, M., Stehr, S. N., Kortgen, A., Wittmann, M., Baumgarten, G., Meyer-Treschan, T., Kienbaum, P., Heringlake, M., Schon, J., Sander, M., Treskatsch, S., Smul, T., Wolwender, E., Schilling, T., Fuernau, G., Hasenclever, D., Zacharowski, K. & Collaborators, R. I. S. 2015. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med*, 373, 1397-407.
- Mohr, F. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Feldman, T. E., Stahle, E., Colombo, A., Mack, M. J., Holmes, D. R., Jr., Morel, M. A., Van Dyck, N., Houle, V. M., Dawkins, K. D. & Serruys, P. W. 2013. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 381, 629-38.
- Moore-Olufemi, S. D., Kozar, R. A., Moore, F. A., Sato, N., Hassoun, H. T., Cox, C. S., Jr. & Kone, B. C. 2005. Ischemic preconditioning protects against gut dysfunction and mucosal injury after ischemia/reperfusion injury. *Shock*, 23, 258-63.
- Murry, C. E., Jennings, R. B. & Reimer, K. A. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74, 1124-36.
- Mythili, S. & Malathi, N. 2015. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep*, 3, 743-748.
- Nederlof, R., Weber, N. C., Juffermans, N. P., De Mol, B. A., Hollmann, M. W., Preckel, B. & Zuurbier, C. J. 2017. A randomized trial of remote ischemic

- preconditioning and control treatment for cardioprotection in sevoflurane-anesthetized CABG patients. *BMC Anesthesiol*, 17, 51.
- Nesher, N., Alghamdi, A. A., Singh, S. K., Sever, J. Y., Christakis, G. T., Goldman, B. S., Cohen, G. N., Moussa, F. & Fremes, S. E. 2008. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg*, 85, 1348-54.
- Newby, L. K., Kaplan, A. L., Granger, B. B., Sedor, F., Califf, R. M. & Ohman, E. M. 2000. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol*, 85, 801-5.
- O'boyle, F., Mediratta, N., Fabri, B., Pullan, M., Chalmers, J., Meshane, J., Shaw, M. & Poullis, M. 2012. Long-term survival after coronary artery bypass surgery stratified by EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, 101-6; discussion 106-7.
- Ooi, D. S., Isotalo, P. A. & Veinot, J. P. 2000. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*, 46, 338-44.
- Oosterlinck, W., Dresselaers, T., Geldhof, V., Nevelsteen, I., Janssens, S., Himmelreich, U. & Herijgers, P. 2013. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145, 1595-602.
- Ovize, M., Thibault, H. & Przyklenk, K. 2013. Myocardial conditioning: opportunities for clinical translation. *Circ Res*, 113, 439-50.
- Oxman, T., Arad, M., Klein, R., Avazov, N. & Rabinowitz, B. 1997. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol*, 273, H1707-12.
- Peters, J. 2011. Remote ischaemic preconditioning of the heart: remote questions, remote importance, or remote preconditions? *Basic Res Cardiol*, 106, 507-9.
- Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moye, L. A., Basta, L., Brown, E. J., Jr., Cuddy, T. E., Davis, B. R., Geltman, E. M., Goldman, S., Flaker, G. C. & Et Al. 1992. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 327, 669-77.
- Pickard, J. M., Davidson, S. M., Hausenloy, D. J. & Yellon, D. M. 2016. Co-dependence of the neural and humoral pathways in the mechanism of remote ischemic conditioning. *Basic Res Cardiol*, 111, 50.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D., Lochen, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., Van Der Worp, H. B., Van Dis, I., Verschuren, W. M. & Authors/Task Force, M. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*.
- Pilcher, J. M., Young, P., Weatherall, M., Rahman, I., Bonser, R. S. & Beasley, R. W. 2012. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *JR Soc Med*, 105, 436-45.
- Przyklenk, K. 2011. Efficacy of cardioprotective 'conditioning' strategies in aging and diabetic cohorts: the co-morbidity conundrum. *Drugs Aging*, 28, 331-43.

- Przyklenk, K. 2013. 'Going out on a limb': SDF-1alpha/CXCR4 signaling as a mechanism of remote ischemic preconditioning? *Basic Res Cardiol*, 108, 382.
- Przyklenk, K., Bauer, B., Ovize, M., Kloner, R. A. & Whittaker, P. 1993. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 87, 893-9.
- Rahman, I. A., Mascaro, J. G., Steeds, R. P., Frenneaux, M. P., Nightingale, P., Gosling, P., Townsend, P., Townend, J. N., Green, D. & Bonser, R. S. 2010. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*, 122, S53-9.
- Ray, K. K., Kastelein, J. J., Boekholdt, S. M., Nicholls, S. J., Khaw, K. T., Ballantyne, C. M., Catapano, A. L., Reiner, Z. & Luscher, T. F. 2014. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*, 35, 960-8.
- Redington, K. L., Disenhouse, T., Strantzas, S. C., Gladstone, R., Wei, C., Tropak, M. B., Dai, X., Manlihot, C., Li, J. & Redington, A. N. 2012. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol*, 107, 241.
- Remote Preconditioning Trialists, G., Healy, D. A., Khan, W. A., Wong, C. S., Moloney, M. C., Grace, P. A., Coffey, J. C., Dunne, C., Walsh, S. R., Sadat, U., Gaunt, M. E., Chen, S., Tehrani, S., Hausenloy, D. J., Yellon, D. M., Kramer, R. S., Zimmerman, R. F., Lomivorotov, V. V., Shmyrev, V. A., Ponomarev, D. N., Rahman, I. A., Mascaro, J. G., Bonser, R. S., Jeon, Y., Hong, D. M., Wagner, R., Thielmann, M., Heusch, G., Zacharowski, K., Meybohm, P., Bein, B. & Tang, T. Y. 2014. Remote preconditioning and major clinical complications following adult cardiovascular surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 176, 20-31.
- Remppis, A., Scheffold, T., Greten, J., Haass, M., Greten, T., Kubler, W. & Katus, H. A. 1995. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 27, 793-803.
- Reser, D., Hemelrijck, M., Pavicevic, J., Tolboom, H., Holubec, T., Falk, V. & Jacobs, S. 2015. Mid-Term Outcomes of Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*, 63, 313-8.
- Ricchiuti, V., Voss, E. M., Ney, A., Odland, M., Anderson, P. A. & Apple, F. S. 1998. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem*, 44, 1919-24.
- Roche Diagnostics GmbH. 2009. *Order information CK-MB. Ref 05168562 190*. [Online]. Available: <https://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=06021660&Seq=002&Type=9> [Accessed 15.09.2017].
- Roche Diagnostics GmbH. 2012. *Bestellinformation Troponin T hs (hoch sensitiv). Referenznummer 05092744*. [Online]. Available: http://www.sabes.it/download/kh/bozen/Cobas_Troponin_T-de.pdf [Accessed 15.09.2017].
- Rosalki, S. B., Roberts, R., Katus, H. A., Giannitsis, E., Ladenson, J. H. & Apple, F. S. 2004. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin Chem*, 50, 2205-13.

- Rubini Gimenez, M., Twerenbold, R., Reichlin, T., Wildi, K., Haaf, P., Schaefer, M., Zellweger, C., Moehring, B., Stallone, F., Sou, S. M., Mueller, M., Denhaerynck, K., Mosimann, T., Reiter, M., Meller, B., Freese, M., Stelzig, C., Klimmeck, I., Voegelé, J., Hartmann, B., Rentsch, K., Osswald, S. & Mueller, C. 2014. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 35, 2303-11.
- Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R. & Lucia, A. 2016. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 4, 256.
- Sasse, E. A., Madiedo, G. & Kopinski, W. 1990. Evaluation of abbott IMx CK-MB immunoassay. *Clin Chem*, 36, 1858-9.
- Schoemaker, R. G. & Van Heijningen, C. L. 2000. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278, H1571-6.
- Soncul, H., Oz, E. & Kalaycioglu, S. 1999. Role of ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion injury of the lung. *Chest*, 115, 1672-7.
- Statistisches Bundesamt. 2017. *Todesursachen in Deutschland 2015* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 12.09.2017].
- Stokfisz, K., Ledakowicz-Polak, A., Zagorski, M. & Zielinska, M. 2017. Ischaemic preconditioning - Current knowledge and potential future applications after 30 years of experience. *Adv Med Sci*, 62, 307-316.
- Surendra, H., Diaz, R. J., Harvey, K., Tropak, M., Callahan, J., Hinek, A., Hossain, T., Redington, A. & Wilson, G. J. 2013. Interaction of delta and kappa opioid receptors with adenosine A1 receptors mediates cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol*, 60, 142-50.
- Task Force, M., Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J. S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., Sabate, M., Senior, R., Taggart, D. P., Van Der Wall, E. E., Vrints, C. J., Guidelines, E. S. C. C. F. P., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Document, R., Knuuti, J., Valgimigli, M., Bueno, H., Claeys, M. J., Donner-Banzhoff, N., Erol, C., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Hamilos, M., Hasdai, D., Husted, S., James, S. K., Kervinen, K., Kolh, P., Kristensen, S. D., Lancellotti, P., Maggioni, A. P., Piepoli, M. F., Pries, A. R., Romeo, F., Ryden, L., Simoons, M. L., Sirnes, P. A., Steg, P. G., Timmis, A., Wijns, W., Windecker, S., Yildirim, A. & Zamorano, J. L. 2013. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34, 2949-3003.
- The Solvd Investigators, G. 1991. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325, 293-302.
- Thielmann, M. 2012. Remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: caught between clinical relevance and statistical significance? *Basic Res Cardiol*, 107, 259.

- Thielmann, M., Kottenberg, E., Boengler, K., Raffelsieper, C., Neuhaeuser, M., Peters, J., Jakob, H. & Heusch, G. 2010. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol*, 105, 657-64.
- Thielmann, M., Kottenberg, E., Kleinbongard, P., Wendt, D., Gedik, N., Pasa, S., Price, V., Tsagakakis, K., Neuhauser, M., Peters, J., Jakob, H. & Heusch, G. 2013. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 382, 597-604.
- Van Blerk, M., Maes, V., Huyghens, L., Derde, M. P., Meert, R. & Gorus, F. K. 1992. Analytical and clinical evaluation of creatine kinase MB mass assay by IMx: comparison with MB isoenzyme activity and serum myoglobin for early diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem*, 38, 2380-6.
- Venugopal, V., Hausenloy, D. J., Ludman, A., Di Salvo, C., Kolvekar, S., Yap, J., Lawrence, D., Bognolo, J. & Yellon, D. M. 2009a. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*, 95, 1567-71.
- Venugopal, V., Ludman, A., Yellon, D. M. & Hausenloy, D. J. 2009b. 'Conditioning' the heart during surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 35, 977-87.
- Voss, E. M., Sharkey, S. W., Gernert, A. E., Murakami, M. M., Johnston, R. B., Hsieh, C. C. & Apple, F. S. 1995. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Arch Pathol Lab Med*, 119, 799-806.
- Wagner, R., Piler, P., Bedanova, H., Adamek, P., Grodecka, L. & Freiburger, T. 2010. Myocardial injury is decreased by late remote ischaemic preconditioning and aggravated by tramadol in patients undergoing cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 11, 758-62.
- Wever, K. E., Hooijmans, C. R., Rixsen, N. P., Sterenborg, T. B., Sena, E. S., Ritskes-Hoitinga, M. & Warle, M. C. 2015. Determinants of the Efficacy of Cardiac Ischemic Preconditioning: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. *PLoS One*, 10, e0142021.
- Who. 2017. *Cardiovascular Diseases (CVDs) Factsheet* [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> [Accessed 12.09.2017].
- Wider, J. & Przyklenk, K. 2014. Ischemic conditioning: the challenge of protecting the diabetic heart. *Cardiovasc Diagn Ther*, 4, 383-96.
- Wu, A. H. 1999. A comparison of cardiac troponin T and cardiac troponin I in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*, 10, 69-74.
- Wu, Q., Gui, P., Wu, J., Ding, D., Purusram, G., Dong, N. & Yao, S. 2011. Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery. -A randomized controlled trial. *Circ J*, 75, 1885-9.
- Xie, J. J., Liao, X. L., Chen, W. G., Huang, D. D., Chang, F. J., Chen, W., Luo, Z. L., Wang, Z. P. & Ou, J. S. 2012. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing heart valve surgery: randomised controlled trial. *Heart*, 98, 384-8.
- Yi, B., Wang, J., Yi, D., Zhu, Y., Jiang, Y., Li, Y., Mo, S., Liu, Y. & Rong, J. 2017. Remote Ischemic Preconditioning and Clinical Outcomes in On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 14 Randomized Controlled Trials. *Artif Organs*, 41, 1173-1182.

- Young, P. J., Dalley, P., Garden, A., Horrocks, C., La Flamme, A., Mahon, B., Miller, J., Pilcher, J., Weatherall, M., Williams, J., Young, W. & Beasley, R. 2012. A pilot study investigating the effects of remote ischemic preconditioning in high-risk cardiac surgery using a randomised controlled double-blind protocol. *Basic Res Cardiol*, 107, 256.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L. & Investigators, I. S. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- Zangrillo, A., Musu, M., Greco, T., Di Prima, A. L., Matteazzi, A., Testa, V., Nardelli, P., Febres, D., Monaco, F., Calabro, M. G., Ma, J., Finco, G. & Landoni, G. 2015. Additive Effect on Survival of Anaesthetic Cardiac Protection and Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One*, 10, e0134264.
- Zhou, S., Sun, Y., Zhuang, Y., Zhao, W., Chen, Y., Jiang, B., Guo, C., Zhang, Z., Peng, H. & Chen, Y. 2015. Effects of kallistatin on oxidative stress and inflammation on renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Curr Vasc Pharmacol*, 13, 265-73.

6. Danksagung

Ich möchte mich auf diesem Weg bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Artur Lichtenberg, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf, für die Überlassung des Themas, das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die freundliche Beratung und Unterstützung während der Durchführung der Studie.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Payam Akhyari und Frau Dr. Christina Ballázs für die zuverlässige und kompetente Betreuung der Arbeit sowie die vielen wertvollen Anregungen während der praktischen Durchführung der Studie und für die Unterstützung in der Phase des Verfassens meiner Dissertation

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Erhard Godehardt und Herrn Dipl.-Psych. Sebastian Ullrich für ihre Beratung und Unterstützung bei der statistischen Konzeption und Auswertung der Studie bedanken.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des UKD im Operations-Saal, der Intensivstation sowie allen weiteren Stationen, die mich bei der Betreuung der Studienpatienten, der Erhebung der Daten und der Durchführung der Präkonditionierung unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während der Erstellung dieser Arbeit fortwährend unterstützt und ermutigt hat.