

**Universität
Rostock**



Traditio et Innovatio

**Einfluss der ischämischen Fernkonditionierung (RIPC) auf die
Kontraktilität und Funktion des linken Ventrikels in der
transösophagealen Echokardiografie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr.med.)

an der Universitätsmedizin Rostock

der Universität Rostock

vorgelegt von

Jana Kletzin-Wagenknecht, geb. Wagenknecht
aus Rostock

Rostock, im September 2022

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004336



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, Universität Rostock, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. med. Thomas Mencke, Universität Rostock, Universitätsmedizin Rostock

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Stumpner, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2023

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	I
II.	Verzeichnis der Abkürzungen:	IV
III.	Abbildungsverzeichnis.....	VII
IV.	Tabellenverzeichnis	X
V.	Anhangsverzeichnis	XII
1.	Einleitung.....	2-2
1.1.	Koronare Herzerkrankung und Kardioprotektion.....	2-2
1.2.	Ischämische Konditionierung.....	2-4
1.3.	Ischämische Fernkonditionierung (RIPC).....	2-5
1.4.	Ischämische Postkonditionierung.....	2-5
1.5.	Klinische Studienentwicklung.....	2-6
1.6.	Einfluss der RIPC auf Outcomeparameter	2-9
1.7.	RIPHeart-Studie und ERICCA-Studie	2-10
1.8.	Studienziel und Hypothese	2-10
2.	Material und Methoden.....	2-11
2.1.	Ethikvotum	2-11
2.2.	Studienpopulation.....	2-12
2.2.1.	Einschlusskriterien.....	2-12
2.2.2.	Ausschlusskriterien.....	2-12
2.3.	Randomisierung.....	2-13
2.4.	Intervention und Verblindung	2-14
2.5.	Klinisches Studienmonitoring	2-16
2.6.	Anästhesiologisches Management.....	2-16
2.7.	Management des Kardiopulmonalen Bypasses	2-16
2.8.	Echokardiografie	2-17
2.9.	LV-Funktionsanalyse und Quantifizierung	2-17
2.10.	Statistik	2-19

3.	Ergebnisse	3-21
3.1.	Studienpopulation.....	3-22
3.2.	Intraoperative Prozedurdaten.....	3-22
3.3.	Perioperative Echokardiographie - Volumina und LV-Funktion.....	3-28
3.3.1.	Volumina	3-28
3.3.2.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson.....	3-28
3.3.3.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Teichholz.....	3-29
3.4.	Regionale Wandbewegungsstörungen und Wall Motion Scores	3-30
3.4.1.	Segmentale Wandbewegungsstörungen	3-30
3.4.2.	Wall Motion Score Index.....	3-30
3.4.3.	Regionale Wall Motion Score Indizes.....	3-34
3.4.4.	Ischämische Komplikationen.....	3-43
4.	Diskussion.....	4-51
4.1.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	4-51
4.2.	Paradoxical Septal Motion nach HLM-Operationen	4-52
4.3.	RIPC Studienlage nach RIPHeart und ERICCA	4-53
4.4.	Metaanalysen nach RIPHeart und ERICCA.....	4-55
4.5.	Einflussfaktoren auf die heterogene Studienlage	4-55
4.6.	Mögliche schädliche Effekte von RIPC	4-59
4.7.	Mechanismus	4-59
4.7.1.	Triggersubstanz Remote Organ	4-60
4.7.2.	Signaltransduktion neuronaler Signaltransfer.....	4-61
4.7.3.	Signaltransduktion humoraler Signaltransfer (Blood born factor)	4-61
4.7.4.	Effektorkaskade der Kardioprotektion	4-61
4.7.5.	Signaltransduktion Interaktion neuronal / humoral	4-63
4.7.6.	Eigene Ergebnisse unter Beachtung des RIPC-Mechanismus.....	4-63
4.8.	Stärken und Schwächen der eigenen Studie und Limitationen	4-64
5.	Zusammenfassung.....	5-65
6.	Thesen	6-68
7.	Literaturverzeichnis	7-70
8.	Danksagung.....	8-85
9.	Lebenslauf.....	9-86

10. Anhang.....	10-87
10.1. Ethikvoten.....	10-87
10.1.1. Ethikvotun Kiel.....	10-87
10.1.2. Ethikvotum Rostock	10-89
10.2. Case Report Form Version 3.0	10-91
10.3. Patienteninformation	10-125
10.4. Patienteneinwilligung	10-129
10.5. Ergänzende Daten und Tabellen.....	10-130

II. Verzeichnis der Abkürzungen:

3D-RVEF	3 dimensional Right Ventricular Ejection Fraction
ACB	Aortocoronare Bypassoperation
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzym Hemmer
ADP-Test	Verschlußzeit Kollagen/Adenosinphosphat-Test
AHA	American Heart Association
aHTN	arterielle Hypertonie
AKE	Aortenklappenersatz
ant	anterior
antlat	anterolateral
antsept	anteroseptal
api	apikal
ASE	American Society of Echocardiography
ASS	Azetylsalizylsäure
AT1-Rezeptorantagonisten	Angiotensin I Rezeptorantagonisten
ATP	Adenosintri-phosphat
bas	basal
CGRP	Calcitonin-gene-related Peptid
CI-AKI	Contrast-induced acute kidney injury
CKMB	Creatinkinase Isoenzym MB
Control	Kontrollgruppe
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case Report Form
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
Diff.	Differenz
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAE	European Association of Echocardiography
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membran Oxygenation
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejection Fraction
EFTh	Ejektionsfraktion nach Teichholz
EK	Erythrozytenkonzentrat
Epi-Test	Verschlußzeit Kollagen/Epinephrin-Test
ERICCA	ERICCA-Studie
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second, Einsekundenkapazität
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GNT	Glyceryltrinitrat
Hb	Hämoglobin
HIF-1 α	Hypoxie Induzierbarer Faktor 1
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLP	Hyperlipoproteinämie

IDDM	Insulin dependent Diabetes Mellitus
inf	inferior
inflat	inferolateral
infsept	inferoseptal
INR	International Normalized Ratio
IP	Ischämiepatient
KHK	Koronare Herzerkrankung
lat	lateral
LV	linker Ventrikel
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
ME2Ch	midösophagealer Zweikammerblick
ME4Ch	midösophagealer Vierkammerblick
MELAX	midösophagealer Längsachsenschnitt
microRNA	Variante der RNA Ribonukleinsäure
miv	midventrikulär
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
mPTP	Mitochondrial Permeability Transition Pore
NA	Noradrenalin
NIH	National Institutes of Health
NO	Nitric Oxid
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
pHTN	Pulmonale Hypertonie
PKC	Proteinkinase C
PSM	Paradoxical Septal Motion
RIPC	Remote Ischemic PreConditioning
RIPHeart	RIPHeart-Studie
RISK	Reperfusion Injury Salvage Kinase
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
ROS	Reactive Oxygen Species
RV	rechter Ventrikel
RV-FAC	Right Ventricular Fractional Area Change
RWMS	Regional Wall Motion Score
RWMSI	Regional Wall Motion Score Index
SAVE	Survivor Activator Factor Enhancement
SD	Standard Deviation
SDF-1 α	Stromal Cell derived Faktor 1
Seg	Segment
sept	septal
Sham RIPC	Scheinintervention der RIPC
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistiksoftware IBM SPSS Statistics
STAT5	Signal transducer and activator of transcription 5
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
T0	Zeitpunkt T0 vor Beginn der HLM-Phase
T1	Zeitpunkt T1 15min nach HLM-Ende

T2	Zeitpunkt T2 30 min nach HLM-Ende
T3	Zeitpunkt T3 2h nach Operationsende
TAPSE	Tricuspid Annular Systolic Excursion
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	Transesophageal Echocardiography
TGSAXbasal	basaler transgastrischer Kurzachsenschnitt
TGSAXmv	mittpapillärer transgastrischer Kurzachsenschnitt
TIVA.....	Totale Intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TnI.....	Troponin I
TnT.....	Troponin T
UMR	Universitätsmedizin Rostock
WMS	Wall Motion Score
WMSI.....	Wall Motion Score Index
ZKS Leipzig.....	Zentrum für Klinische Studien Leipzig

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ausschlusskriterien der Studie und der RIPHeart Studie (Meybohm 2015)...	2-13
Abbildung 2 RIPC und Sham RIPC am rechten Oberarm bzw. am Dummyarm.....	2-15
Abbildung 3 Durchführung der Intervention / Verblindung.....	2-15
Abbildung 4 16-Segment-Modell zur Kammerquantifizierung nach ASE/EACVI Standard (Lang 2015).....	2-19
Abbildung 5 16- und 17-Segment-Modell zur Kammerquantifizierung nach ASE/EACVI Standard, Bulls Eye Darstellung (Lang 2015).....	2-19
Abbildung 6 Screening, Einschluss und Randomisation.....	3-21
Abbildung 7 Darstellung der LV Volumina (LVEDV/LVESV, Mean±SD) zu den 4 Untersuchungszeitpunkten.....	3-28
Abbildung 8 Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Simpson zu den 4 Untersuchungszeitpunkten (dargestellt als Mean±SD).....	3-29
Abbildung 9 Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Teichholz zu den 4 Untersuchungszeitpunkten (dargestellt als Mean±SD).....	3-29
Abbildung 10 Liniendiagramm der segmentalen Wandbewegungsanalyse der RIPC-Gruppe 3-31	
Abbildung 11 Liniendiagramm der segmentalen Wandbewegungsanalyse der Kontrollgruppe.....	3-31
Abbildung 12 Darstellung der durchschnittlichen Wall-Motion-Scores der Interventionsgruppe zu den 4 Untersuchungszeitpunkten.....	3-32
Abbildung 13 Darstellung der durchschnittlichen Wall-Motion-Scores der Kontrollgruppe zu den 4 Untersuchungszeitpunkten.....	3-33
Abbildung 14 Gruppenvergleich Wall Motion Score Index als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-34
Abbildung 15 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) septal als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-35
Abbildung 16 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) basal als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-36
Abbildung 17 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) mittventrikulär als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-36
Abbildung 18 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) anterior als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-37

Abbildung 19 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) lateral als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-37
Abbildung 20 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) inferior als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-38
Abbildung 21 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) apikal als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-38
Abbildung 22 Differenzenanalyse des Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-40
Abbildung 23 Differenzenanalyse des septalen regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-40
Abbildung 24 Differenzenanalyse des mittventrikulären regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-41
Abbildung 25 Differenzenanalyse des basalen regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-41
Abbildung 26 Differenzenanalyse des anterioren regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-42
Abbildung 27 Differenzenanalyse des lateralen regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	3-42
Abbildung 28 Wall-Motion-Scores von Ischämiepatient 1 zu den Untersuchungszeitpunkten3-44	
Abbildung 29 Wall-Motion-Scores von Ischämiepatient 2 zu den Untersuchungszeitpunkten3-45	
Abbildung 30 Gruppenvergleich Wall Motion Score Index als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen	3-47
Abbildung 31 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) septal als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen.....	3-47
Abbildung 32 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) basal als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen.....	3-48
Abbildung 33 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) inferior als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen.....	3-48

Abbildung 34 Änderungen des Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen	3-49
Abbildung 35 Änderungen des septalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen.....	3-49
Abbildung 36 Änderungen des mittventrikulären Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen.....	3-50
Abbildung 37 Änderungen des anterioren Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen.....	3-50

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demografische Basisdaten und Inzidenz der Grund- und Begleiterkrankungen..	3-23
Tabelle 2 Häufigkeiten der Vormedikation	3-24
Tabelle 3 Operative Prozedurdaten.....	3-24
Tabelle 4 Präoperative Echokardiografie:	3-25
Tabelle 5 Intraoperative Katecholamintherapie: Häufigkeit und Dosis	3-26
Tabelle 6 Intraoperative Minima Hb/Hk und Gabe von Blutprodukten	3-27
Tabelle 7 Outcome Primärer Endpunkt RIPHeart-Studie.....	3-27
Tabelle 8 Verlauf der linksventrikulären Volumina perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen	10-130
Tabelle 9 Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Simpson perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen	10-130
Tabelle 10 Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Teichholz perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen	10-131
Tabelle 11 Verlauf des Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen	10-131
Tabelle 12 Verlauf des septalen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen.....	10-132
Tabelle 13 Verlauf des basalen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen.....	10-132
Tabelle 14 Verlauf des midventrikulären regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen	10-133
Tabelle 15 Verlauf des anterioren regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen	10-133
Tabelle 16 Verlauf des lateralen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen.....	10-134
Tabelle 17 Verlauf des inferioren regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen	10-134
Tabelle 18 Verlauf des apikalen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen.....	10-135
Tabelle 19 Wandbewegungsindex – Analyse der perioperativen Veränderungen als Mittelwerte mit Standardabweichungen.....	10-136

Tabelle 20 Verlauf des Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen 10-138

Tabelle 21 Verlauf des septalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen 10-138

Tabelle 22 Verlauf des basalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen 10-139

Tabelle 23 Verlauf des inferioren Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen 10-139

Tabelle 24 Wandbewegungsindex – Analyse der perioperativen Veränderungen als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen 10-140

V. Anhangsverzeichnis

9.1 Ethikvoten.....	10-87
9.1.1 Ethikvotum Kiel.....	10-87
9.1.2 Ethikvotum Rostock.....	10-89
9.2 Case Report Form Version 3.0.....	10-91
9.3 Patienteninformation.....	10-125
9.4 Patienteneinwilligung	10-129

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzerkrankung und Kardioprotektion

Herz- Kreislaufkrankungen sind laut statistischem Bundesamt in Deutschland die häufigste Todesursache. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzerkrankung (KHK) nehmen in unserer alternden Gesellschaft zu. Die ischämische Herzkrankheit ist trotz jüngster Fortschritte in Therapie und Prophylaxe ein führender Grund für Mortalität und Morbidität in unserer modernen Gesellschaft. Die Sterblichkeit der KHK nimmt dank neuerer und besserer Behandlungsmethoden und der Verfügbarkeit der Katheterinterventionstechniken und der Bypasschirurgie in den letzten Jahren ab. Die Sterblichkeit der KHK liegt derzeit (2018) laut dem Herzbericht der „Deutschen Herzstiftung“ bei ca. 124.000 Todesfällen im Jahr. In Deutschland wurden laut Herzbericht 2019 pro Jahr ca. 40.400 (2017) und 37.000 (2018) isolierte und kombinierte Bypassoperationen mit oder ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Damit bewegen sich die Kosten der Bypasschirurgie in Deutschland im Bereich von 1 Milliarde Euro pro Jahr.

Trotz der zunehmenden Anzahl an nichtinvasiven, interventionellen und Hybridprozeduren nehmen die jährlich durchgeführten Bypassoperationen nur leicht ab. Aufgrund des demografischen Wandels und der zunehmend alternden Gesellschaft werden immer mehr Herzoperationen bei älteren Patienten mit höherem, perioperativem Risiko durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit einem Lebensalter zwischen 70 und 80 Jahren liegt derzeit bei 33%, der Anteil der Patienten über 80 Jahren liegt bei 16,7% (Deutscher Herzbericht 2019, (Andresen, 2020)). Erfreulicherweise bleibt die perioperative Mortalität trotz des zunehmenden Lebensalters und der steigenden Inzidenz von Komorbiditäten im herzchirurgischen Patientengut bei ca. 3% konstant (Deutscher Herzbericht 2019, (Andresen 2020)).

Die Thrombolyse und die perkutane, koronare Interventionstherapie haben das Management der KHK und des akuten ST-Hebungsinfarktes revolutioniert (Keeley 2003). Es zeigte sich, dass eine frühere Reperfusion durch eine der beiden Behandlungsmethoden das frühe und langfristige Outcome und die Mortalität positiv beeinflussen (Terkelsen 2010). Obwohl die schnellstmögliche Reperfusion essentiell für das myokardiale Überleben ist, sorgt eben diese Reperfusion auch für einen weiteren myokardialen Schaden. Der sogenannte Reperfusionsschaden ist charakterisiert durch eine zu schnelle Korrektur der Azidose, eine intrazelluläre Kalziumüberladung und eine hohe Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Die typischen Manifestationen während der Reperfusion sind ventrikuläre Rhythmusstörungen, mikrovaskuläre und myokardiale Dysfunktionen (Braunwald 1985).

Im Einzelnen kann die Reperfusion zu weiterem Zelltod bei Kardiomyozyten und Endothelzellen beitragen, die im Rahmen der Ischämie nur einen potentiell reversiblen Schaden erlitten haben (Brooks 2013). Ob die Reperfusion ein unabhängiger Risikofaktor für die Zellen ist oder ob sie nur den unausweichlichen Zelltod der geschädigten Myozyten beschleunigt, wurde mehrere Jahre debattiert. Inzwischen ist es mehrheitlich akzeptiert, dass der Reperfusionsschaden zur weiteren myokardialen Schädigung beiträgt (Yellon und Hausenloy 2007). Der Beweis der Existenz des lange debattierten Reperfusionsschadens gelang durch den positiven Effekt einer moderaten Reperfusion in den ersten 20-30 Minuten nach einer Myokardischämie auf die Infarktgröße (Heusch 2004). Es wird angenommen, dass 50% der Infarktgröße dem Reperfusionsschaden zuzuschreiben sind (Brooks 2013). Daraus ergibt sich, dass sowohl in der Behandlung des akuten ST-Hebungsinfarktes, aber auch im Bereich der Herzchirurgie mit einem potentiellen Ischämie-Reperfusionsschaden, die Suche nach kardioprotektiven Strategien ungemindert wichtig ist (Kinoshita 2012).

Bei herzchirurgischen Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und unter Einsatz einer meist repetitiv gegebenen kardioplegischen Lösung zum Erreichen eines Herzstillstandes wird das Herz einer perioperativen Ischämie ausgesetzt. Es kommt regelhaft zum perioperativen Anstieg der Herzenzyme als Zeichen des Zellunterganges und des myokardialen Schadens. Hauptgrund für den myokardialen Schaden ist neben dem direkten chirurgischen Trauma ein Ischämie-Reperfusionsschaden, der durch die Klemmung der Aorta ascendens und der daraus resultierenden Unterbrechung der Blutzufuhr in die Koronararterien bedingt ist. Der myokardiale Schaden kann durch den Nachweis von Biomarkern oder durch bildgebende Diagnostik wie die Echokardiografie erfolgen. In der Echokardiografie zeigt sich der myokardiale Schaden als Wandbewegungsstörung und als diastolische Funktionsstörung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter perioperativer Myokardschaden mit einem schlechteren Outcome verbunden ist (Croal 2006, Fellahi 2003, Domanski 2011). Es wird daher neben optimierten Kardioplegieregimen nach weiteren kardioprotektiven Mechanismen wie der medikamentösen Präkonditionierung durch z.B. inhalative Anästhetika wie Sevofluran oder Isofluran oder der mechanischen ischämischen Konditionierung gesucht.

1.2. Ischämische Konditionierung

Die myokardiale, ischämische Präkonditionierung beschreibt einen Schutzmechanismus, der durch mehrere, kurze Ischämie- und Reperfusionsepisoden hervorgerufen wird, die einem letalen Ischämieereiz vorausgehen. Vor 30 Jahren war die dominierende Meinung, dass mehrere ischämische Episoden einen kumulativ schädigenden Effekt auf das Endorgan, z.B. das Myokard haben, der zu Gewebsnekrose und Organinfarkten führen würde (Geft 1982). Dieses Konzept wurde zunächst von Murry et al 1986 angezweifelt. In einem Hundemodell führten fünfminütige Ischämieperioden gefolgt von fünfminütigen Reperfusionphasen im Gebiet des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) zu einer 75%igen Reduktion der Infarktgröße bei einem durch eine anschließende, vierzigminütige Ischämiephase ausgelösten Myokardinfarkt im Vergleich zu unconditionierten Tieren (Murry 1986). Der Effekt verschwand allerdings bei einer ausgedehnten, dreistündigen Ischämie. Der protektive Effekt ist demnach auf eine leichte oder mittlere Ischämiedauer beschränkt. Die Ergebnisse konnten an anderen Spezies und am Menschen reproduziert werden (Schott 1990, Li 1990). Der erste effektive Einsatz der ischämischen Konditionierung beim Menschen wurde von Yellon et al beschrieben. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass intermittierende, kurze, aortale Klemmungen bei herzchirurgischen Patienten einen positiven Einfluss auf die ATP-Speicher haben (Lefer 2012, Yellon 2015). Es wurden zwei Zeitfenster der Kardioprotektion beschrieben. Das erste Zeitfenster schließt sich direkt an die Präkonditionierung an und dauert 1-2 Stunden bis die Protektion langsam nachlässt. Ein zweites Fenster der Präkonditionierung beginnt 24 Stunden nach dem Stimulationsreiz. Diese Phase ist weniger potent, hält aber bis zu 72h an (Bolli 2000). Ursprünglich wurde angenommen, dass der Erhalt der ATP-Speicher der hauptsächliche Schutzmechanismus der ischämischen Konditionierung ist. Inzwischen ist es überwiegend akzeptiert, dass der protektive Mechanismus in der Verhinderung des Zelltodes der Kardiomyozyten durch eine Stärkung der mitochondrialen Funktionen liegt.

Dieses Konzept einer Protektion des Myokards vor den schädigenden Auswirkungen einer prolongierten Ischämie-Reperfusionphase durch mehrere kurze Ischämie-Reperfusionsepisoden wurde mehrfach experimentell bestätigt. Dabei können die konditionierenden Ischämiephasen vor (Präkonditionierung), während (Perkonditionierung) oder nach Beginn der prolongierten Ischämie (Postkonditionierung) appliziert werden (Hausenloy 2009, Zhao 2003, Tsang 2005, Ludman 2010).

1.3. Ischämische Fernkonditionierung (RIPC)

Bei der ischämischen Fernkonditionierung (Remote Ischemic PreConditioning, RIPC) werden nichtvitale Organe einem oder mehreren kurzen Ischämie- und Reperfusionenzyklen ausgesetzt. Dabei sollen die Auswirkungen eines erwarteten folgenden Ischämieereizes auf ein vitales Organ, wie z.B. das Herz oder das Gehirn, abgemildert werden. Es sollen körpereigene Schutz- oder Abwehrmechanismen für eine folgende, längere Ischämiephase aktiviert werden, ähnlich der ischämischen Konditionierung. Die Erstbeschreibung der myokardialen Fernkonditionierung gelang Przyklenk et al 1993. Sie konnten an Hunden nachweisen, dass die Infarktgröße durch einen Verschluss des RIVA durch mehrere, vorhergehende, kurze Ischämieepisodes im Bereich des Ramus circumflexus signifikant vermindert werden konnte. Zum ersten Mal wurde die Übertragung eines protektiven Effektes durch mehrere Ischämieereize in einem Koronarstromgebiet auf einen folgenden prolongierten Ischämieereiz in einem anderen Koronarstromgebiet gezeigt. Damit war das Konzept der Fernkonditionierung begründet (Przyklenk 1993). Von Birnbaum et al wurde das Konzept der Fernpräkonditionierung auf die Skelettmuskulatur übertragen. Eine Ischämie und gleichzeitige Stimulation des Musculus gastrocnemius hatte protektive Effekte auf das Myokard und reduzierte die Infarktgröße bei einer folgenden Myokardischämie in einem Tiermodell (Birnbaum 1997).

Das Konzept der ischämischen Fernkonditionierung wurde zum ersten Mal von Kharbanda et al am Menschen bestätigt. Bei freiwilligen Probanden wurde nach einer intermittierenden Ischämie am Oberarm die Ischämie-Reperfusionenreaktion und damit die endotheliale Dysfunktion am kontralateralen Arm vermindert (Kharbanda 2002).

Die RIPC-Methode ist weniger aufwendig, nichtinvasiv und nicht mit wesentlichen Kosten verbunden. Daher war und ist das Interesse für einen klinischen Einsatz in der Kardiologie oder der Kardiochirurgie groß.

1.4. Ischämische Postkonditionierung

Das Konzept der ischämischen Postkonditionierung wurde 2003 durch Zhao et al eingeführt. Er konnte vorteilhafte Effekte einer intermittierend durch Ischämiephasen unterbrochenen Reperfusion zeigen (Zhao 2003). Die Unterbrechung der Reperfusion durch mehrere Episoden einer koronaren Reokklusion wurde auch im klinischen Setting des akuten Myokardinfarktes durch Staat et al erfolgreich angewandt (Staat 2005) Das Konzept der Postkonditionierung wurde mit dem Konzept der Fernkonditionierung durch Vinten-Johansen et al kombiniert. Auch nach dem Beginn einer Myokardischämie verminderte sich die Infarktgröße durch mehrere renale Ischämie- und folgende Reperfusionenphasen. An diesem Prozess war die Bindung von

Adenosin an seinen Rezeptor beteiligt (Kerendi 2005). Interessanterweise funktionierte das Konzept nicht ohne eine renale Reperfusion vor der kardialen Reperfusion. Diese Versuche unterstreichen die Wichtigkeit der Reperfusion für die Konditionierung und unterstützen die Theorie eines humoralen Faktors, der aus dem stimulierten Organ der Fernkonditionierung ausgewaschen werden muss (Kerendi 2005). Auch bei der Postkonditionierung ist die Endstrecke des Mechanismus eine verminderte myokardiale Zellnekrose, eine verminderte Kalziumüberladung und ein Schutz der mitochondrialen Funktionen (Lefer 2012, Cung 2015).

1.5. Klinische Studienentwicklung

Der erste klinische Einsatz wurde in der Kinderherzchirurgie von Cheung 2006 beschrieben. Er zeigte, dass fünfminütige Ischämieepisodes an der unteren Extremität zu einer geringeren Troponinfreisetzung und zu einem geringeren Inotropikaverbrauch bei kinderherzchirurgischen Operationen führten (Cheung 2006).

Weitere Studien zur Erprobung des Konzeptes in der Klinik haben eine geringere myokardiale Schädigung in Form einer geringeren Freisetzung myokardialer Biomarker in verschiedenen chirurgischen Szenarien ergeben (Ali 2007, Hausenloy 2007, Venugopal 2009, Thielmann 2010, Li 2010, Heusch 2010, Candilio 2015). Demgegenüber stehen auch einige Studien mit negativen Ergebnissen, die keine klaren Vorteile für die RIPC bei postoperativen Ischämie markern, beim Katecholaminbedarf, der Nierendysfunktion oder der pulmonalen Schädigung zeigten (Ahmad 2014, Rahman 2010, Karuppasamy 2011, Hong 2010+2014, Young 2012, Lomivorotov 2012, Lucchinetti 2012, Meybohm 2013). Eine dieser Studie ohne nachgewiesenen Effekt durch RIPC verwendete vor der HLM-Phase Isofluran und nach der HLM-Phase Propofol als Anästhetikum (Karuppasamy 2011). Diese Studie zeigte, wie wichtig die Einflussfaktoren, u.a. auch das Anästhesieregime, für den RIPC-Effekt sind.

Nur wenige Studien konnten nephroprotektive Wirkungen durch RIPC in der Herzchirurgie (Ali 2007, Zimmerman 2011, Zarbock 2015, Zarbock 2020) oder bei Koronarinterventionen (Er 2012) nachweisen. Zimmermann et al waren die Ersten, die einen reduzierten Nierenschaden nach RIPC bei herzchirurgischen Patienten nachwiesen. Im Renal Protection Trial von Er et al zeigte sich, dass die Inzidenz eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens (CI-AKI) durch RIPC von 40% auf 12% reduziert werden konnte (Er 2012). Auch im Euro-Crips Trial wurde eine verminderte Inzidenz eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens durch RIPC bestätigt (Moretti 2018). Beide Studien wurden an kardiologischen Patienten mit elektiver Koronarintervention (PCI) durchgeführt. Eine Studie von Gallagher et al konnte

wiederum keine Effekte der RIPC bei herzchirurgischen Patienten mit einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz auf die Inzidenz eines akuten Nierenversagens oder die Biomarkerfreisetzung (Troponin) nachweisen (Gallagher 2015). Eine Untersuchung von MacAllister et al, der sogenannte REPAIR Trial, hat die frühe und späte RIPC bei Nierentransplantationen von lebenden Spendern untersucht. Für die frühe, unmittelbar präoperativ durchgeführte Konditionierung konnte ein geringer positiver Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 12 Monate nach der Transplantation nachgewiesen werden, der allerdings nur an der Grenze des Signifikanzniveaus lag (MacAllister 2015).

Die meisten Studien wurden bei herzchirurgischen Patienten durchgeführt, da hier besonders häufig eine induzierte, myokardiale Ischämie ein Bestandteil der chirurgischen Prozedur ist. Die Mehrzahl dieser herzchirurgischen Untersuchungen fand bei elektiven, aortokoronaren Bypassoperationen statt (Hausenloy 2007, (Ali 2007, Hong 2010, Rahman 2010, Wagner 2010, Karuppasamy 2011, Lomivorotov 2012, Lucchinetti 2012, Joung 2013, Saxena 2013, Thielmann 2010+2013, Kottenberg 2014, Healy 2014, Krogstad 2015, Yildirim 2016). Andere Untersuchungen schlossen auch Patienten mit Herzklappenoperationen ein (Venugopal 2009, Young 2012, Meybohm 2013+2015, Candilio 2015, Gallagher 2015, Hausenloy 2015, Pinaud 2016). Einschränkend hatten die meisten dieser Konzeptstudien kleine Fallzahlen und untersuchten den Effekt der RIPC-Methode nur am Verlauf der myokardialen Biomarker, v.a. Troponin T und I. Die erste Studie mit größeren Fallzahlen wurde von Hausenloy et al durchgeführt. Bei 56 herzchirurgischen Patienten konnte eine 43%ige Reduktion der postoperativen Troponinfreisetzung nachgewiesen werden (Hausenloy 2007).

Die großen Unterschiede in den Studienergebnissen wurden durch verschiedene RIPC-Protokolle an der oberen oder unteren Extremität, durch unterschiedliche Stimulationsintervalle und durch mögliche Interaktionen des Anästhesieregimes unter Verwendung von volatilen Anästhetika oder Propofol mit dem präkonditionierenden Effekt erklärt (Karuppasamy 2011, Kottenberg 2012, Zhou 2013)

Bei elektiven oder dringlichen Koronarinterventionen (Hoole 2009, Bøtker 2010, Munk 2010) konnten Biomarkerreduktionen durch RIPC und teilweise auch eine geringere Rate akuter Myokardinfarkte nachgewiesen werden. In der Studie von Botker et al wurde untersucht, welchen Einfluss ein während des Transportes in die Klinik appliziertes RIPC-Protokoll auf Patienten mit akutem Koronarsyndrom hat. Es konnte eine geringere Infarktgröße festgestellt werden (Bøtker 2010). Crimi et al wiesen positive Effekte auf die Infarktgröße durch Postkonditionierung im Rahmen der frühen Reperfusion nach (Crimi 2013). Die Definition eines Myokardinfarktes war aber nicht in allen Studien und Metaanalysen einheitlich.

Der Nachweis einer signifikanten Reduktion der Biomarker wurde auch in den folgenden Metaanalysen zum Thema RIPC in der kardiovaskulären Chirurgie und bei kardiologischen Koronarinterventionen bestätigt (Takagi 2008+2011, Yetgin 2012, Alreja 2012, Pilcher 2012, Brevoord 2012, D'Ascenzo 2012, Zhou 2013, Haji 2014, Yang 2014). Die meisten Metaanalysen zum Thema RIPC kommen zu dem Ergebnis, dass nach Analyse der vorliegenden Studien zwar eine Reduktion der myokardialen Troponinfreisetzung möglich ist, es aber nicht zu einer positiven Beeinflussung von relevanten Outcomeparametern kommt (Haji 2014, Healy 2014, D'Ascenzo 2012, Deng 2015). Für erhöhte postoperative Troponinwerte ist jedoch ein Zusammenhang mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität nachgewiesen (Croal 2006, Fellahi 2003, Domanski 2011).

Die Metaanalyse von Pilcher et al hat eine statistische Heterogenität zwischen Studien mit unterschiedlichem Grad der Verblindung festgestellt. Die Reduktion der Biomarker Troponin T oder I (TnT oder TnI) und CKMB war v.a. in Studien ohne komplette Verblindung des beteiligten Personals deutlicher ausgeprägt. In gut verblindeten Studien wurde das Signifikanzniveau für eine Biomarkerreduktion durch RIPC verfehlt, was einige frühere Ergebnisse in Zweifel zieht (Pilcher 2012).

Auch bei Operationen abdomineller Aortenaneurysmata fanden sich Hinweise für eine kardiale, renale und neurologische Protektion (Ali 2007, Hu 2012). Ali et al zeigten in ihrer Untersuchung eine Reduktion des Myokardschadens und eine geringere Nierenschädigung. Desai et al und Stather et al haben Metaanalysen zu RIPC-Effekten in der Gefäßchirurgie veröffentlicht. Es konnten keine relevanten Effekte der RIPC bei gefäßchirurgischen Patienten nachgewiesen werden. Während es bei Desai et al noch einen Trend zu weniger Myokardinfarkten gab, konnte dieses Ergebnis von Stather et al nicht bestätigt werden. Keine Effekte wurden für die perioperative Mortalität, die Nierenfunktion oder die Krankenhausaufenthaltsdauer nachgewiesen (Desai 2011, Stather 2019).

Im Hinblick auf die Neuroprotektion zeigte sich tierexperimentell gut, dass die RIPC an Extremitäten die cerebrale Infarktgröße bei einem akuten, ischämischen Apoplex reduzieren kann (Ren 2008, Hahn 2011). In einer Studie wurde eine Reduktion von neurologischen Schädigungsmarkern bei Wirbelsäulenchirurgie nachgewiesen (Hu 2010). In einer anderen Studie traten neurologische Symptome nach Carotisokklusion nicht erneut auf, nachdem nach kurzer Reperfusion die Arteria carotis erneut verschlossen wurde (Faries 2008).

1.6. Einfluss der RIPC auf Outcomeparameter

Einige Studien und Metanalysen versuchten Auswirkungen auf Outcomeparameter wie Mortalität, Nierenfunktionsstörungen, Rhythmusstörungen oder neurologische Funktionsparameter nach herzchirurgischen Operationen zu zeigen (Rahman 2010, Venugopal 2009, Thielmann 2010+2013, Lomivorotov 2012, Young 2012, Meybohm 2013, Joung 2013, Krogstad 2015), was auch einigen Single Center Studien gelungen ist (Hoole 2009, Bøtker 2010, Thielmann 2013, Xie 2012). Thielmann et al konnten in ihrer Arbeit eine verminderte Mortalität in der RIPC-Gruppe nachweisen, die in den Follow-up Untersuchungen bis 4 Jahre postoperativ nachweisbar war. Die Studie war allerdings für eine adäquate Aussage zur Mortalität nicht ausreichend gepowert. Das Besondere an dieser Studie war, dass zu Beginn der Untersuchung erkannt wurde, dass ein Anästhesieregime mit Propofol einen negativen Einfluss auf die protektive RIPC Wirkung hatte. Die Studie wurde daraufhin so angepasst, dass sie mit einem propofolfreien Anästhesieregime fortgesetzt wurde mit dem beschriebenen positiven Effekt (Thielmann 2013). Ein verbessertes Outcome hinsichtlich der Mortalität konnte sonst bisher nur in Arbeiten zu elektiven und dringlichen kardiologischen Interventionen (PCI) nachgewiesen werden (Davies 2013, Hoole 2009, Sloth 2014).

Alreja et al, Healy et al und Brevoord et al konnten in ihren Metaanalysen geringere Raten an perioperativen, myokardialen Infarkten nachweisen (Alreja 2012, Healy 2013, Brevoord 2012). Nach der in der Metaanalyse von Healy verwandten Definition für Myokardinfarkte mussten 2 von 3 Kriterien erfüllt sein, bestehend aus klinischen Symptomen über 20min, typischen EKG-Veränderungen und positiven Biomarkern (Troponin oder CKMB) mit typischem, postoperativem Verlauf (Healy 2013). In der Arbeit von Brevoord et al wurden die Infarktdefinitionen der Originalarbeiten übernommen, die uneinheitlich waren (Brevoord 2012). Es muss kritisch angemerkt werden, dass von der universellen perioperativen Infarktdefinition der ESC/AHA in mehreren Studien und Metanalysen abgewichen wurde (Thygesen 2012).

Der Nachweis einer geringeren Rate an periprozeduralen Myokardinfarkten gelang ausschließlich in den Metaanalysen, die auch kardiologische PCI-Interventionen inkludiert haben (Alreja 2012, Brevoord 2012) oder nur diese Patientengruppe untersucht haben (Healy 2013). Wurden die Koronarinterventionen ausgeschlossen, konnte diese Signifikanz nicht bestätigt werden (Takagi 2008). In einer Arbeit trat der verbundene Endpunkt aus neuen Arrhythmien und Herzinfarkten in der RIPC-Gruppe sogar häufiger auf (Lucchinetti 2012).

Dies war die Ausgangssituation an klinischer Evidenz vor den beiden großen klinischen RIPC-Multicenterstudien (RIPHeart und ERICCA), die versucht haben, eine outcomerelevante Wirkung der RIPC bei herzchirurgischen Patienten mit großen Fallzahlen nachzuweisen.

1.7. RIPHeart-Studie und ERICCA-Studie

Zwischen 2011 und 2014 wurden parallel 2 große, multizentrische, verblindete Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, die RIPHeart-Studie (Meybohm 2015) und die ERICCA-Studie (Hausenloy 2015). Beide Studien hatten sich zum Ziel gesetzt, die Effekte der ischämischen Fernpräkonditionierung auf klinisch relevante Outcomeparameter nachzuweisen. In beiden Studien wurde der Effekt auf einen zusammengesetzten Endpunkt untersucht (RIPHeart: Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und akutes Nierenversagen; ERICCA: Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation oder Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten) (Meybohm 2012+2015, Hausenloy 2015).

1.8. Studienziel und Hypothese

Diese vorliegende Studie ist eine Substudie der RIPHeart Studie an unserem Zentrum. Sie ist die bisher ausführlichste, perioperative Echokardiografiestudie bei RIPC-Patienten in der Herzchirurgie. Aufgrund der möglichen Auswirkung einer frühen oder subklinischen Ischämie auf die Wandbewegung des linksventrikulären Myokards wurde diese Studie als zusätzliche Single-Center-Studie im Rahmen der RIPHeart-Studie geplant. Die Hypothese war, dass durch die ischämische Fernpräkonditionierung am Oberarm, die vor allem septal vermuteten Wandbewegungsstörungen in der RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger häufig auftreten würden.

2. Material und Methoden

Die RIPHeart - Studie wurde als klinische Multicenterstudie randomisiert, prospektiv und doppelblind mit einer Interventions- und einer Kontrollgruppe geplant und durchgeführt. Eingeschlossen wurden, unter Beachtung der Ausschlusskriterien, alle elektiv geplanten herzchirurgischen Patienten mit einer Erstoperation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine.

Ziel der RipHeart-Studie war es, den Einfluss der ischämischen Fernkonditionierung (Remote ischaemic preconditioning (RIPC)) auf einen klinisch relevanten, kombinierten Endpunkt im Rahmen einer großen Multicenterstudie nachzuweisen. Der kombinierte Endpunkt der RipHeart-Studie setzte sich zusammen aus den Ereignissen Tod, perioperativer Myokardinfarkt, neuer Apoplex oder akutes Nierenversagen bis zur Krankenhausaentlassung oder maximal bis zum 14. postoperativen Tag, wenn der Krankenhausaufenthalt länger als 14d betrug. (Meybohm 2012, Meybohm 2015)

Es wurden Patienten zwischen Dezember 2010 und Mai 2014 eingeschlossen. Ursprünglich sollten 2070 Patienten in die RipHeart - Studie eingeschlossen werden. Nach dem Einschluss von 1403 Patienten (692 in der RIPC-Gruppe und 693 in der Kontrollgruppe) wurde die RipHeart - Studie jedoch vorzeitig beendet, da der gemeinsame Endpunkt häufiger aufgetreten war als in der vorher durchgeführten Poweranalyse kalkuliert. Am Standort Rostock wurden 146 Patienten in die RIPHeart - Studie eingeschlossen.

Bei 91 dieser Patienten (50 Patienten RIPC-Gruppe, 41 Patienten Kontrollgruppe) wurde eine intensive echokardiografische Funktionsanalyse des linken Ventrikels zu 4 verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt, die Gegenstand dieser Dissertation ist.

Die RIPHeart-Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

2.1. Ethikvotum

Das Studienprotokoll, die Patienteninformation und die Einverständniserklärung wurden durch Voten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel (AZ165/08) und der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock (UMR, AZ2010-90) zugelassen. Die Ethikvoten befinden sich im Anhang.

2.2. Studienpopulation

2.2.1. Einschlusskriterien

Patienten über 18 Jahren mit einem geplanten, elektiven, herzchirurgischen Ersteingriff unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine waren für die Studie geeignet. Die Patienten wurden entsprechend der Ausschlusskriterien für die RIPHeart - Studie gescreent. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch zum Ablauf und zu den Risiken der Studie wurde das Einverständnis in die Studie eingeholt. Nach einer mit Datum und Uhrzeit schriftlich dokumentierten Einverständniserklärung konnten Patienten in die Studie eingeschlossen und der Randomisierungsprozedur unterzogen werden. Die Patienten durften innerhalb der letzten 30 Tage nicht in anderen klinischen Studien involviert gewesen sein. Die in der Studie verwendete Patienteninformation ist ebenfalls im Anhang dargestellt.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Patienten mit Notfallindikationen und Operationen ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine wurden ausgeschlossen. Weitere chirurgische Ausschlusskriterien waren Re-Operationen, begleitende Carotischirurgie, minimalinvasive Herzchirurgie, selektive antegrade Hirnperfusion, tiefe Hypothermie und Stillstand der HLM sowie Operationen an der Aorta descendens.

Kardiale Ausschlusskriterien waren instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 7 Tage präoperativ, linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 30%, vorbestehendes Vorhofflimmern innerhalb der letzten 6 Monate, vorbestehende Therapie mit Antiarrhythmika und ein implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator.

Patienten mit gravierenden, präoperativen Organdysfunktionen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Dazu gehörten Patienten mit einem Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Monate, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininwert i.S. $> 177 \mu\text{mol/l}$) oder schwerer Leberfunktionsstörung (INR $> 1,8$ und/ oder Bilirubin $> 150 \mu\text{mol/l}$), Patienten mit schwerem Alkoholabusus, schwerer COPD (z.B. SpO₂ $< 85\%$ bei Raumluft, FEV₁ $\leq 50\%$ Sollwert), schwerer pAVK (Fontaine Stadien 3 und 4) und vorbestehender relevanter neurologischer Erkrankung. Auch Patienten mit dem Nachweis einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II oder mit einer akuten Infektionskrankheit mit antibiotischer Therapie wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Medikamentöse Ausschlusskriterien waren eine Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen

(Präkonditionierungsblocker) oder einer Therapie mit Nicorandil (präkonditionierende Wirkung). Die genauen Ausschlusskriterien sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Ausschlusskriterien (alle Ausschlusskriterien müssen mit „nein“ beantwortet werden)

Ausschlusskriterien in Bezug auf den Eingriff:

- ja nein Off-pump Verfahren
- ja nein Minimal-invasive Eingriffe über laterale Thorakotomie
- ja nein Aorta descendens Ersatz
- ja nein Gleichzeitige Carotis-TEA
- ja nein Selektive antegrade Hirnperfusion während HLM-Stillstand
- ja nein Voroperation an Herz/ Aorta

Ausschlusskriterien in Bezug auf die kardiale Anamnese:

- ja nein Schwere linksventrikuläre Funktionsstörung (EF \leq 30%)
- ja nein Chronisches Vorhofflimmern, intermittierendes Vorhofflimmern innerhalb der letzten 6 Monate präoperativ
- ja nein Medikamentöse Einnahme von Digitalis-Präparaten, Amiodaron und/oder Antiarrhythmika Klasse I (z.B. Ajmalin, Flecainid, Propafenon, Tocainid)
- ja nein Implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator
- ja nein Myokardinfarkt innerhalb der letzten 7 Tage präoperativ
- ja nein Instabile Angina pectoris innerhalb der letzten 24 h präoperativ mit bereits präoperativen positiven Troponin T Anstieg

Ausschlusskriterien in Bezug auf weitere Begleiterkrankungen:

- ja nein Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininwert i.S. > 2,0 mg/dl (> 176 μ mol/l))
- ja nein Schwere Leberinsuffizienz (spontan INR > 1,8 und/oder Bilirubin i. S. > 8,8 mg/dl (> 150 μ mol/l) und/oder nach ärztlicher Einschätzung)
- ja nein Schwere Lungenerkrankung (SpO₂ < 85% bei Raumluft und/oder FeV1 \leq 50% und/oder nach ärztlicher Einschätzung)
- ja nein Schwerer Alkoholabusus
- ja nein Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Monate präoperativ
- ja nein NIH Stroke Scale > 2 präoperativ
- ja nein Schwere neurologische Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, präoperatives Delir und/oder nach ärztlicher Einschätzung)
- ja nein Akute Infektion mit Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 7 Tage präoperativ
- ja nein Medikamentöse Einnahme von Sulfonylharnstoffen (z.B. Glibenclamid) und Nicorandil innerhalb von 24h präoperativ

Abbildung 1 Ausschlusskriterien der Studie und der RIPHeart Studie (Meybohm 2015)

TEA = Thromendarteriektomie, HLM = Herz-Lungen-Maschine, EF = Ejektionsfraktion, INR = International Normalized Ratio, SpO₂ = periphere Sauerstoffsättigung, FEV1 = forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen, NIH = National Institutes of Health

2.3. Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte zentral und online über das Koordinierungszentrum für klinische Studien in Leipzig (ZKS Leipzig) mittels eines internetbasierten Randomisierungsprogrammes. Die Datenanalyse und die Datenübermittlung an das ZKS Leipzig erfolgten pseudonymisiert. Nach schriftlicher Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurden die Patienten

entweder der RIPC-Therapiegruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte nach Zentrumstratifizierung und nach Risikostratifizierung zum Risiko der perioperativen Mortalität. Das perioperative Mortalitätsrisiko wurde unter Verwendung des EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Nashef 1999) ermittelt. Der EuroScore besteht aus 17 präoperativen Informationen über den Patienten und die bevorstehende Operation. Der EuroSCORE ist eine prädiktive Schätzung der perioperativen 30-Tage-Mortalität. Ab einem prädiktiven Mortalitätswert über 5% werden Patienten in eine Hochrisikogruppe stratifiziert.

2.4. Intervention und Verblindung

Die Intervention wurde nach erfolgter Narkoseeinleitung begonnen und vor dem chirurgischen Hautschnitt beendet. Es wurden keine weiteren Interventionen durchgeführt. Am Studienzentrum in Rostock wurden alle an der Studie beteiligten Personen hinsichtlich der Intervention verblindet. Einzige Ausnahme war der Kardiotechniker, der die Randomisierung in Zusammenarbeit mit dem ZKS Leipzig durchführte. Für die ischämische Fernkonditionierung wurden 4 Zyklen einer fünfminütigen Ischämie des rechten Oberarms, gefolgt von jeweils einer fünfminütigen Reperfusionphase durchgeführt. Für die Ischämie des rechten Oberarms wurde eine Blutdruckmanschette über ≥ 200 mmHg aufgepumpt (Abbildung 2). Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 185mmHg wurde der Manschettendruck mindestens 15mmHg über dem systolischen Blutdruck aufgepumpt. Für die Interventions- und die Kontrollgruppen wurden in jedem Fall je eine Manschette am rechten Oberarm und eine an einem danebenliegenden Dummy-Arm befestigt (Abbildung 2). Anschließend wurden beide Manschetten mit OP-Tüchern zugedeckt (Abbildung 3). Durch den für die Studienintervention entblindeten Kardiotechniker wurde anschließend nur das Druckmanometer der aufzupumpenden Manschette aufgedeckt (Abbildung 3). Durch das Aufpumpen des Manometers wurde in der RIPC-Gruppe eine Ischämie am rechten Arm erzeugt. In der Kontrollgruppe wurde durch das Aufpumpen der Manschette am Dummyarm eine Scheinintervention (Sham RIPC) erzeugt. Durch die chirurgischen Abdecktücher waren alle anderen Beteiligten für die Gruppenzugehörigkeit weiterhin verblindet. Für die Patientenverblindung wurde die Intervention an bereits anästhesierten Patienten durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass am Interventionsarm keine arterielle Blutdruckmessung und keine laufende Infusion installiert waren, um Hinweise zur Gruppenzugehörigkeit des Patienten für das anästhesiologische Team zu vermeiden. Damit wurde gewährleistet, dass alle Personen die zum anästhesiologischen Team, zum herzchirurgischen Team, zum postoperativ

behandelnden, intensivmedizinischen Team gehörten und der Patient zur Gruppenzugehörigkeit verblindet waren. Auch der Kardioanästhesist, der die echokardiografischen Untersuchungen durchgeführt oder ausgewertet hat, wurde für die Gruppenzugehörigkeit verblindet, ebenso die für die postoperative Datenerfassung, die Followup-Visiten und Dokumentation zuständigen Studienschwestern. Die Studienintervention wurde nur durch den entblindeten Kardiotechniker durchgeführt.

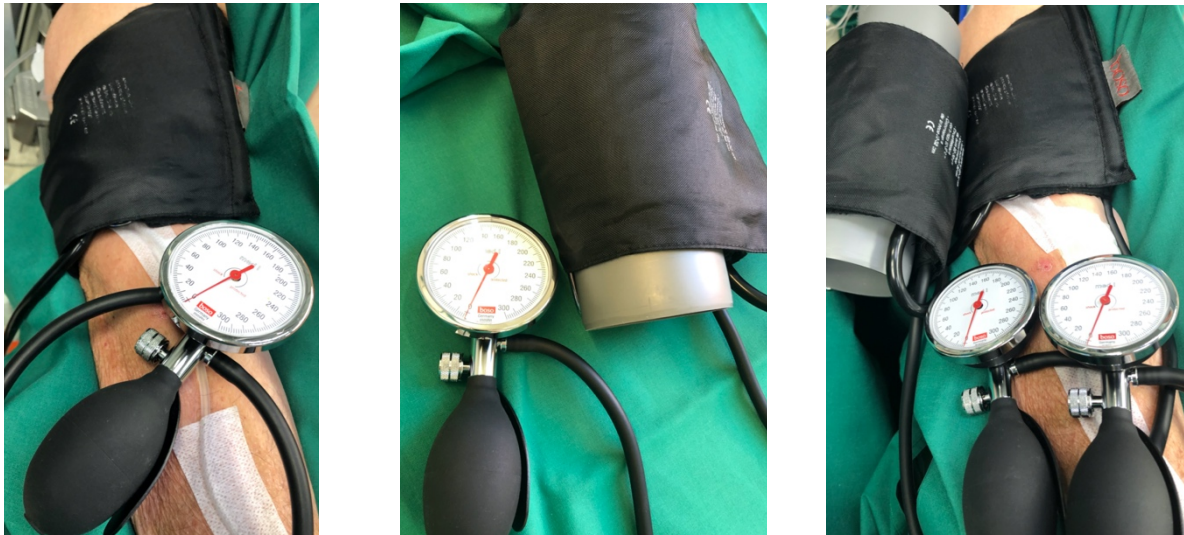


Abbildung 2 RIPC und Sham RIPC am rechten Oberarm bzw. am Dummyarm
RIPC = Remote Ischemic PreConditioning, Sham RIPC = Scheinintervention der RIPC

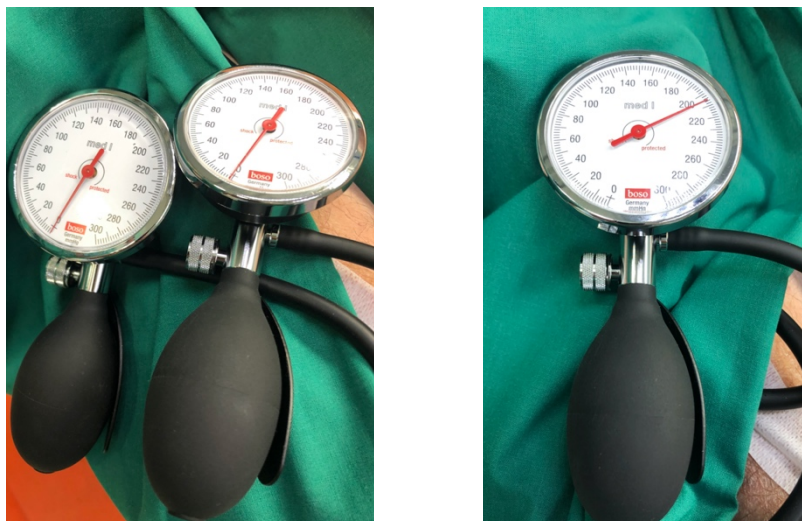


Abbildung 3 Durchführung der Intervention / Verblindung

2.5. Klinisches Studienmonitoring

Durch das ZKS Leipzig wurden an der Universitätsmedizin Rostock Monitoringbesuche vor und zur Studieninitiierung sowie eine Abschlussvisite durchgeführt. Es fanden außerdem reguläre Besuche ca. alle drei Monate während der Rekrutierung und der Followup-Periode zur Überprüfung der Abläufe und zur Abarbeitung von Nachfragen statt. In diesen Besuchen wurde die Zentrumscompliance mit dem Studienprotokoll und mit den Regeln zur Good Clinical Practice zur Durchführung klinischer Studien überprüft. Außerdem wurden die Quelldaten zu den gelieferten Daten bei mindestens der Hälfte der eingeschlossenen Patienten abgeglichen. Das Management der Rückfragen wurde zentral vom ZKS Leipzig überwacht. Die Daten wurden hinsichtlich Konsistenz und Plausibilität durch den Statistiker der RIPHeart-Studie überprüft.

2.6. Anästhesiologisches Management

Die Narkoseinduktion erfolgte mit 15-30 µg Sufentanil, 100-200 mg Propofol sowie 50 mg Rocuronium. Aufgrund der medikamentösen, präkonditionierenden Eigenschaften von inhalativen Anästhetika, v.a. von Sevofluran (De Hert 2004; Landoni 2007) wurde bei allen Patienten eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) unter Einsatz von Propofol (2-6mg/kg/h), Sufentanil (0,2-1,0µg/kg/h) oder Remifentanil (0,1-0,3µg/kg/min) und Cisatracurium 0,1mg/kg/h durchgeführt. Die volatilen Anästhetika wurden in der übergeordneten RIPHeart-Studie auch deshalb ausgeschlossen, da nur etwa die Hälfte der Zentren über die Möglichkeit einer Applikation von inhalativen Anästhetika während des kardiopulmonalen Bypasses verfügten.

2.7. Management des Kardiopulmonalen Bypasses

Aufgrund eines Reviews von Murphy et al 2009 zum kardiopulmonalen Bypass wurde Folgendes zum Management der extrakorporalen Zirkulation festgelegt. Es wurde ein nichtpulsatiler, kardiopulmonaler Bypass verwendet. Der mittlere arterielle Zielblutdruck sollte zwischen 60-70mmHg gehalten werden. An der Herz-Lungen-Maschine wurde ein Hämatokritwert von 25-30% angestrebt. Zur Steuerung des Säure-Basen-Managements und des CO₂-Partialdruckes am kardiopulmonalen Bypass wurde die α -stat Methode angewendet. Es wurden Filter im Bereich der arteriellen Leine benutzt. Der Blutglukoselevel wurde auf Werte unter 11mmol/l (200mg/d) eingestellt (Murphy 2009).

2.8. Echokardiografie

Wie in der Kardioanästhesie der UMR üblich, wurde eine umfassende TEE-Untersuchung vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation erhoben. Dabei wurden die empfohlenen Schnitte für eine vollständige TEE-Untersuchung (Shanewise 1999, Hahn 2013) erhoben. Zum Zeitpunkt T2 (30min nach HLM-Ende) wurde die ebenfalls übliche fokussierte Untersuchung nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation erhoben. Die aufgezeichneten Schnitte sollten in jedem Fall mindestens die folgenden midösophagealen und transgastrischen Schnitte enthalten: midösophagealer Vierkammerblick (ME4Ch), midösophagealer Zweikammerblick (ME2Ch), midösophagealer Langachsenschnitt (MELAX), midpapillärer transgastrischer Kurzachsenschnitt (TGSAXmv) und basaler transgastrischer Kurzachsenschnitt (TGSAXbasal, Abbildung 4). Diese minimal geforderten Schnitte wurden auch an 2 ergänzenden Zeitpunkten (T1 (15min nach HLM) und T3 (2h nach HLM-Ende auf der Intensivstation)) erhoben. Die Auswertung erfolgte zur Minimierung einer Interobservervariabilität stets durch denselben Untersucher.

2.9. LV-Funktionsanalyse und Quantifizierung

Für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion wird das Myokard des linken Ventrikels in verschiedene Segmente eingeteilt. Die Einteilung erfolgt beim Erwachsenen nach den gemeinsamen Empfehlungen zur Kammerquantifizierung der American Society of Echocardiography (ASE), der European Association of Echocardiography (EAE) und der European Society of Cardiology (ESC) von 2005 (Lang 2005). Eine aktualisierte Form der Empfehlung ist aus derselben Arbeitsgruppe für Guidelines und Standards 2015 erschienen (Lang 2015). Die Segmentation soll die koronaren Versorgungsgebiete schematisch darstellen und erlaubt eine standardisierte Kommunikation zwischen verschiedenen Fachgebieten und verschiedenen bildgebenden Verfahren zur Wandbewegungsanalyse. Es ist eine Analyse zu verschiedenen Zeitpunkten und eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen bildgebenden Verfahren möglich (Abbildung 4).

Die häufigsten Segmentmodelle sind das 17-Segmentmodell und das 16-Segmentmodell. Beginnend an der anterioren Insertion des interventrikulären Septums mit der freien Wand des rechten Ventrikels werden die Segmente gegen den Uhrzeigersinn nummeriert. Zunächst die basalen, dann die midventrikulären und schließlich die apikalen Segmente. Die basalen und midventrikulären Segmente werden jeweils in anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral, anterolateral und anterior unterteilt. Der apikale Bereich des Myokards wird in die Segmente septal, inferior, lateral und anterior unterteilt. Beim 17-Segmentmodell wird das 17. Segment durch die apikale Spitze gebildet (Abbildung 5, Lang 2015).

Die Analyse der linksventrikulären Funktion in der Studie wurde mittels optischer Wandbewegungsanalyse und dem myokardialen 16-Segment-Modell durchgeführt (Lang 2005, Lang 2015). Die 16 Segmente wurden zu den Zeitpunkten T0 (vor der HLM), T1 (15min nach HLM-Stopp), T2 (30min nach HLM-Stopp) und T3 (2h postoperativ auf der Intensivstation) auf ihre Kontraktilität untersucht (Duncan 2011). Entsprechend der Standards des Consensuspapers der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) wurde jedes Wandsegment des linken Ventrikels in mehreren Schnittebenen analysiert und semiquantitativ beurteilt. Dabei wurde jedem Segment eine der folgenden Kategorien zugeordnet: (1) normo- oder hyperkinetisch, (2) hypokinetisch (reduzierte Verdickung), (3) akinetisch (keine oder zu vernachlässigende Verdickung, z.B. Narbe) und (4) dyskinetisch (systolische Ausdünnung, Dehnung oder Auswärtsbewegung, z.B. Aneurysma) (Lang 2015). Es mussten mindestens 50% der epikardialen und der endokardialen Grenzen in den echokardiografischen Loops sichtbar sein, um ein Segment adäquat beurteilen zu können. Außerdem wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson (Buck 2009) und nach der zweidimensionalen Methode nach Teichholz (Teichholz 1976) zu den gleichen Zeitpunkten analysiert. Aus den Kontraktilitätsniveaus der einzelnen Segmente wurde anschließend der durchschnittliche Wall Motion Score Index (WMSI) für alle untersuchten Segmente als arithmetischer Mittelwert berechnet. Der durchschnittliche WMSI über alle 16 Segmente wurde in den Studiengruppen zu den 4 Untersuchungszeitpunkten bestimmt. Entsprechend der Berechnung für den Wall Motion Score Index über alle 16 Segmente wurden einzelne regionale Indizes gebildet, um die Entwicklung der Wandbewegungsstörungen in bestimmten Regionen des linksventrikulären Myokards besser analysieren zu können (Duncan 2011). Dabei wurden folgende Regionen analysiert: septal, anterior, inferior, lateral, basal, midventrikulär und apikal (Lang 2015). Alle Ergebnisse der linksventrikulären Dimensionen, Funktions- und Segmentanalyse, der Wall Motion Scores und der Wall Motion Score Indizes wurden schriftlich und grafisch im Ergebnisteil dargestellt. Die tabellarische Darstellung dieser Ergebnisse wurde zusätzlich in den Anhang aufgenommen. Im Ergebnisteil wird im laufenden Text auf die entsprechenden Grafiken und auf die Tabellen im Anhang verwiesen.

Zur besseren Analyse der Veränderung zwischen den Untersuchungszeitpunkten und zum Ausgleich der unterschiedlichen Ausgangsniveaus bei vorbestehender KHK und bereits vorbestehenden Wandbewegungsstörungen wurden die Veränderungen zwischen den vier Zeitpunkten als Differenzen dargestellt und anschließend erneut verglichen.

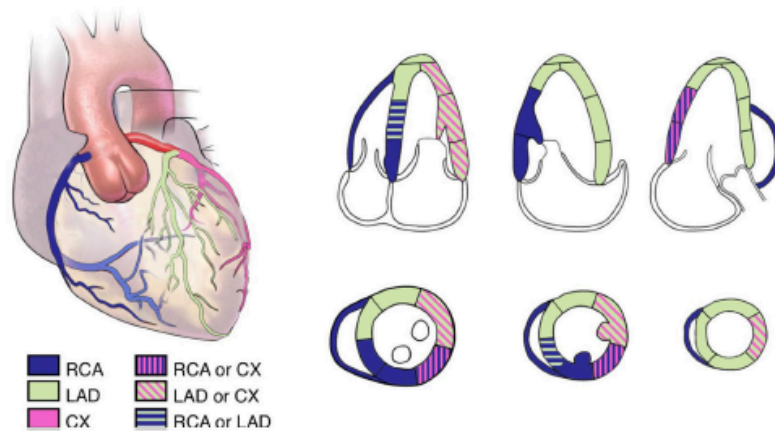


Abbildung 4 16-Segment-Modell zur Kammerquantifizierung nach ASE/EACVI Standard (Lang 2015)
ASE = American Society of Echocardiography, EACVI = European Association of Cardiovascular Imaging

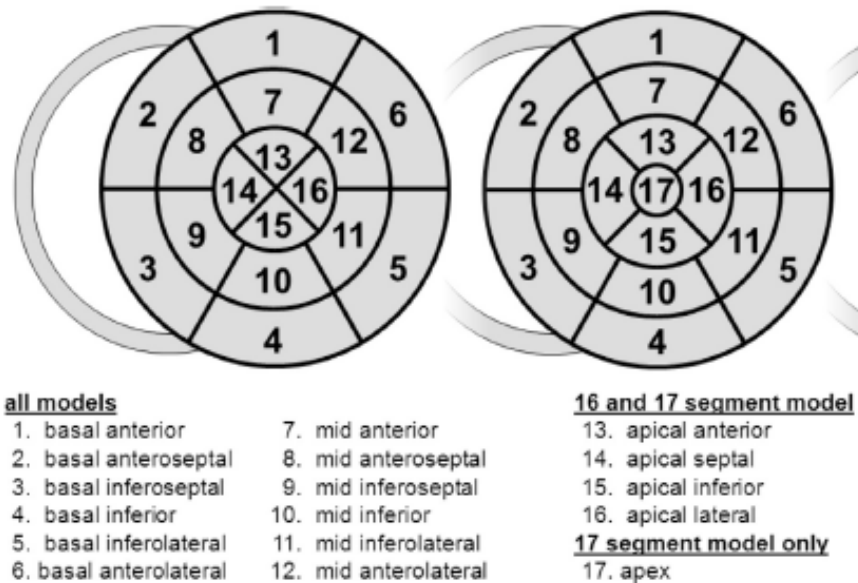


Abbildung 5 16- und 17-Segment-Modell zur Kammerquantifizierung nach ASE/EACVI Standard, Bulls Eye Darstellung (Lang 2015)
ASE = American Society of Echocardiography, EACVI = European Association of Cardiovascular Imaging

2.10. Statistik

Die Statistik wurde für die deskriptiven Daten, die vom Koordinierungszentrum für klinische Studien in Leipzig (ZKS Leipzig) anhand der CRFs geliefert wurden, mit dem Programm SPSS Version 10.22. durchgeführt. Die Untersuchungsdaten der Substudie wurden mit dem Programm SigmaStat (SR-Nr. 773 060 262) analysiert. Die diskreten demografischen und

sonstigen Basisdaten wurden als Anzahl n und als Prozentwert der jeweiligen Stichprobengröße angegeben. Bei stetigen Variablen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung als $\text{Mean} \pm \text{SD}$ in den jeweiligen Tabellen angegeben. Für den Gruppenvergleich von normalverteilten, metrischen Daten wurde der Students-t-Test verwendet, für nicht normalverteilte metrische oder nominale Daten der Mann-Whitney Rang Summen Test. In einigen Fällen der deskriptiven Statistik wurde auch der Fishers Exact Test genutzt. Für die Analyse von Gruppenunterschieden bei binominalen Daten wurden Kreuztabellen erstellt und die Signifikanzanalyse erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanzniveau galt ab einem Fehler kleiner 5% als signifikant.

3. Ergebnisse

Am Standort Rostock wurden zwischen März 2011 und Mai 2014 146 Patienten für die RIP-Heart Studie randomisiert und eingeschlossen. Bei 91 dieser Patienten (50 RIPC, 41 Control) wurden die zusätzlichen TEE-Untersuchungen und Auswertungen zu den 4 Zeitpunkten für diese Studie durchgeführt. Die Daten für das Screening, Studieneinschluss, Studienausschluss und Randomisation sind in Abbildung 6 dargestellt.

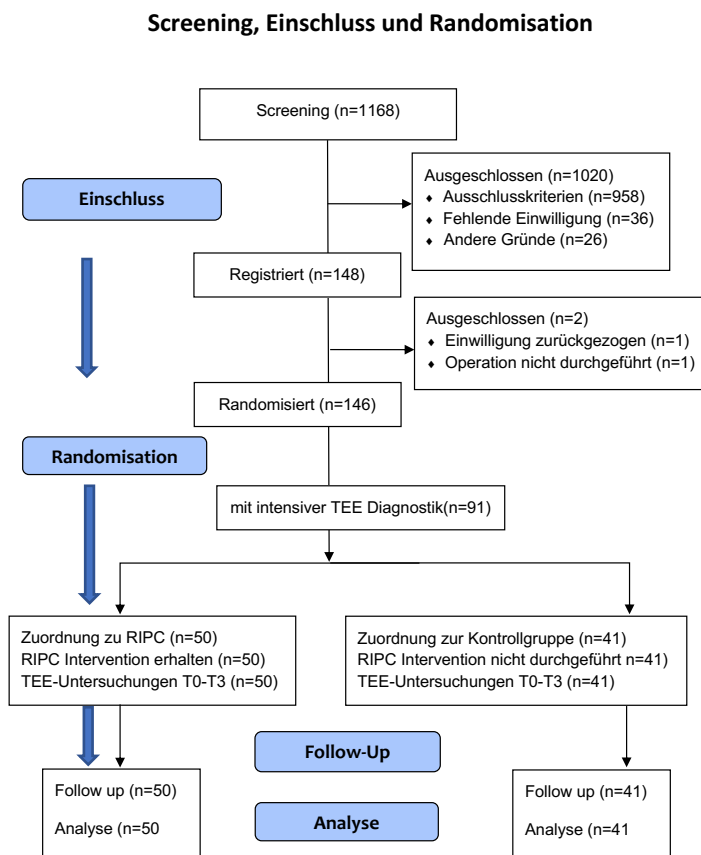


Abbildung 6 Screening, Einschluss und Randomisation

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), TEE = Transesophageal Echocardiography

3.1. Studienpopulation

Die demografischen Basisdaten und die Vorerkrankungen der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Studienpopulationen unterschieden sich nicht im Hinblick auf die Geschlechter- oder Altersverteilung, auf den präoperativen EuroSCORE oder die präoperative NYHA-Klassifikation. Ebenfalls identisch war die Verteilung in den Studiengruppen bei den Parametern präoperative Anämie, präoperative Nierenfunktion, präoperative Lungenfunktion und den weiteren Vorerkrankungen. Die Häufigkeiten der verschiedenen Vormedikationen sind in Tabelle 2 dargestellt. Es fanden sich auch hier keine Gruppenunterschiede. Bei den kardialen Voruntersuchungen, für die präoperative linksventrikuläre EF, bei Inzidenz und Schweregrad präoperativer kardialer Vitien und beim Schweregrad der präoperativen KHK fanden sich ebenfalls keine Gruppenunterschiede (Tabelle 4). Die Häufigkeit einer hochgradigen Aortenstenose war in der RIPC-Gruppe etwas häufiger, jedoch nicht signifikant unterschiedlich vorhanden.

3.2. Intraoperative Prozedurdaten

Die Studienpopulationen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf die Art der durchgeführten Herzoperationen. Dennoch ist erwähnenswert, dass Aortenklappeneingriffe etwas häufiger in der RIPC-Gruppe und Mitralklappeneingriffe etwas häufiger in der Kontrollgruppe vertreten waren, was jeweils knapp über der Signifikanzgrenze geblieben ist (Tabelle 3). In der RIPC-Gruppe betrug der Anteil der ACB-Operationen 66%, in der Kontrollgruppe 68,3%, reine Bypassoperationen wurden bei 48% der RIPC-Patienten und bei 61% der Patienten in der Kontrollgruppe durchgeführt. Der Anteil an Klappenoperationen betrug 48% bzw. 36,6%. Davon wurden nur bei 2 Patienten in der Kontroll-Gruppe (4,9%) und bei keinem Patienten in der RIPC-Gruppe Eingriffe an mehreren Herzklappen durchgeführt. In 10% in der RIPC-Gruppe und 7,3% in der Kontroll-Gruppe wurden Eingriffe an der ascendierenden Aorta alleine oder in Kombination mit anderen Eingriffen an den Koronargefäßen oder den Herzklappen vorgenommen. Die HLM-Dauer (Bypasszeit) betrug durchschnittlich $108,6 \pm 37,1$ min in der RIPC-Gruppe und $114,9 \pm 34,6$ min in der Kontroll-Gruppe. Die Aortenklemmzeit betrug durchschnittlich $69,6 \pm 28,2$ min in der RIPC-Gruppe und $67,0 \pm 26,0$ min in der Kontroll-Gruppe. In keiner der Gruppen wurde ein Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie im Rahmen der Prozedur angewandt (Tabelle 3).

Tabelle 1 Demografische Basisdaten und Inzidenz der Grund- und Begleiterkrankungen

Demografische Basisdaten und Euroscore			
	RIPC (n=50)	Control (n=41)	p-Wert
Alter (Jahre)			
Mean±SD	65,9±10,5	66,2±10,7	0,99
Range	34-82	26-79	
Geschlecht (m)	37 (74%)	29 (70%)	0,73
Gewicht (kg)	86,5±17,0	83,1±12,4	0,32
EUROScore	4,2±2,7	4,2±2,1	0,55
Inzidenz von Grund- und Begleiterkrankungen			
KHK Anzahl (%)	41 (82%)	34 (83%)	0,91
Myokardinfarkt Anzahl (%)	9 (18%)	6 (15%)	0,67
Herzinsuffizienz	10 (20%)	7 (17%)	0,72
NYHA Klasse Anzahl (%)			
NYHA I	8 (16%)	6 (15%)	0,93
NYHA II	26 (52%)	23 (56%)	
NYHA III	16 (32%)	12 (29%)	
NYHA IV	0 (0%)	0 (0%)	
Aneurysma Aorta ascendens			
Anzahl %	9 (18%)	5 (12%)	0,45
COPD			
Anzahl %	5/ (10%)	4 (10%)	0,97
FEV1			
% Soll	84,7±18,1	86,8±18,9	0,53
Anämie			
Anzahl %	9 (18%)	5 (12%)	0,45
Hämoglobin Ausgangswert			
mmol/l	8,5±0,8	8,5±0,8	0,98
Chronische Niereninsuffizienz			
Anzahl %	6 (12%)	6 (15%)	0,71
Creatinin Ausgangswert			
mmol/l	82,3±19,5	82,9±18,5	0,50
Diabetes mellitus			
Anzahl %	19 (38%)	12 (29%)	0,38
IDDM			
Anzahl %	4 (8%)	6 (15%)	0,31
Apoplex anamnestisch			
Anzahl %	4 (8%)	4 (10%)	0,90
aHTN			
Anzahl %	44 (88%)	37 (90%)	0,73
pHTN			
Anzahl %	6 (12%)	5 (12%)	0,98
Nikotinabusus			
Aktiv (n) %	13 (26%)	16 (39%)	0,38
Ehemals (n) %	22 (44%)	19 (46%)	
pAVK			
Anzahl %	4 (8%)	2 (5%)	0,55
HLP			
Anzahl %	38 (76%)	29 (71%)	0,28
Chronische Lebererkrankung			
Anzahl %	1 (2%)	5 (12%)	0,051
Gastrointestinale Vorerkrankungen			
Anzahl %	7 (14%)	12 (29%)	0,08
Neurologische Vorerkrankungen			
Anzahl %	3 (6%)	3 (7%)	0,80
Psychiatrische Vorerkrankungen			
Anzahl %	2 (4%)	2 (5%)	0,84

Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung (Alter, Gewicht, Euroscore), Angabe als n (%) (Geschlecht) und Inzidenz n (%) für die Grund- und Begleiterkrankungen, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, KHK = Koronare Herzerkrankung, NYHA = New York Heart Association, COPD = Chronic Obstructiv Pulmonary Disease, FEV1 = Forced Expiratory Volume in 1 Second, pulmonale Einsekundenkapazität, IDDM = Insulin Dependent Diabetes Mellitus, aHTN = arterielle Hypertonie, pHTN = pulmonale Hypertonie, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, HLP = Hyperlipoproteinämie

Tabelle 2 Häufigkeiten der Vormedikation

Häufigkeiten der Vormedikation			
	RIPC (n=50)	Control (n=41)	p-Wert
Medikamente			
β – Blocker			
Anzahl %	34 (68%)	28 (68%)	0,98
ACE-Hemmer			
Anzahl %	29 (58%)	25 (61%)	0,77
AT1-Rezeptorantagonisten			
Anzahl %	14 (28%)	10 (24%)	0,70
Lipidsenker			
Anzahl %	37 (74%)	31 (75%)	0,86
Nitrate			
Anzahl %	5 (10%)	2 (5%)	0,36
Diuretika			
Anzahl %	25 (50%)	16 (39%)	0,30
Orale Antidiabetika			
Anzahl %	11 (22%)	7 (17%)	0,56
Insulin			
Anzahl %	4 (8%)	6 (15%)	0,31
ASS			
Anzahl %	39 (78%)	30 (73%)	0,59
Clopidogrel			
Anzahl %	8 (16%)	5 (12%)	0,61
Prasugrel			
Anzahl %	2 (4%)	0 (0%)	0,20
Phenprocoumon			
Anzahl %	1 (2%)	0 (0%)	0,36
Heparin			
Anzahl %	4 (8%)	1 (2%)	0,25
Calciumantagonisten			
Anzahl %	16 (32%)	13 (32%)	0,98

Angabe jeweils als n (%), RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, ACE = Angiotensin Converting Enzym, AT1 = Angiotensin 1, ASS = Azetylsalizylsäure

Tabelle 3 Operative Prozedurdaten

Operative Prozedurdaten			
	RIPC (n=50)	Control (n=41)	p-Wert
ACB n (%)	33 (66%)	28 (68%)	0,82
nur ACB	24 (48%)	25 (61%)	0,22
AKE	23 (46%)	11 (27%)	0,06
MKR/E	1 (2%)	5 (12%)	0,05
Mehrfachklappenoperationen	0 (0%)	2 (5%)	0,11
Operationen der Aorta ascendens	5 (10%)	3 (7%)	0,65
Andere OP-Verfahren	1 (2%)	3 (7%)	0,22
HLM-Zeit (min)			
Mean±SD	108,6±37,1	114,9±34,6	0,35
Aortenklammzeit (min)			
Mean±SD	69,6±28,2	67,0±26,0	0,75

Angabe jeweils als n (%), Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung (HLM- und Klemmzeiten), RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, ACB = Aortocoronare Bypassoperation, AKE = Aortenklappenersatz, MKR = Mitralklappenrekonstruktion, MKE = Mitralklappenersatz, HLM = Herz-Lungen-Maschine, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 4 Präoperative Echokardiografie:

Dargestellt sind jeweils präoperativ die linksventrikuläre Funktion, die rechtsventrikuläre Größe und die Inzidenz von Herzklappenvitien.

Präoperative Echokardiografie			
	RIPC (n=50)	Control (n=41)	p-Wert
LVEF (%)			
Mean±SD	59,7±8,8	60,2±9,4	0,88
LVEF Kategorien			
>55%	32 (64%)	28 (68%)	0,86
45-55%	16 (32%)	11 (27%)	
30-45%	2 (4%)	2 (5%)	
<30%	0 (0%)	0 (0%)	
RV-Dilatation			
Anzahl %	1 (2%)	2 (5%)	0,44
Aortenklappe			
Stenose			
keine	26 (52%)	32 (78%)	0,063
geringgradig	5 (10%)	1 (2%)	
mittelgradig	1 (2%)	0 (0%)	
schwergradig	18 (36%)	8 (20%)	
Insuffizienz			
keine	25 (50%)	27 (66%)	0,42
geringgradig	16 (32%)	10 (24%)	
mittelgradig	3 (6%)	2 (5%)	
schwergradig	6 (12%)	2 (5%)	
Mitralklappe			
Stenose			
keine	49 (98%)	40 (95%)	0,35
geringgradig	1 (2%)	0 (0%)	
mittelgradig	0 (0%)	1 (2%)	
schwergradig	0 (0%)	1 (2%)	
Insuffizienz			
keine	22 (44%)	23 (56%)	0,46
geringgradig	25 (50%)	14 (34%)	
mittelgradig	2 (4%)	2 (5%)	
schwergradig	1 (2%)	2 (5%)	
Trikuspidalklappe			
Insuffizienz			
keine			
geringgradig	30 (60%)	27 (66%)	0,55
mittelgradig	19 (38%)	12 (29%)	
schwergradig	1 (2%)	2 (5%)	

Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung (LVEF), Angabe als n (%) (LVEF Kategorien, RV Dilatation und Inzidenzen der Herzklappenvitien), RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, RV = rechter Ventrikel

Der intraoperative Katecholaminverbrauch in beiden Gruppen ist in Tabelle 5 dargestellt. Es zeigte sich, dass jeweils überwiegend niedrige bis moderate Dosierungen von Noradrenalin und Dobutamin verabreicht wurden. Bei 26% der RIPC-Patienten und bei 12% in der Kontrollgruppe wurde ein Theodrenalin/Cafedrin Mischpräparat (Akrinor®) eingesetzt. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Milrinon wurde

einmal in der Kontrollgruppe verwendet, Adrenalin bei zwei Patienten in der RIPC-Gruppe. Vasopressin, Levosimendan oder Enoximon wurden bei keinem Patienten der Studiengruppen eingesetzt. Bei Verlegung auf die Intensivstation waren alle Patienten kreislaufstabil mit einer Ausnahme in der RIPC-Gruppe.

Tabelle 5 Intraoperative Katecholamintherapie: Häufigkeit und Dosis

Intraoperative Katecholamintherapie: Häufigkeit und Dosis			
	RIPC (n=50)	Control (n=41)	p-Wert
Medikamente			
Noradrenalin			
Anzahl %	48 (96%)	40 (98%)	0,68
NA Dosis (µg)			
Mean±SD	378,9±375,0	279,5±272,9	0,21
Adrenalin			
Anzahl %	2 (4%)	0 (0%)	0,20
Dobutamin			
Anzahl %	14 (28%)	9 (22%)	0,51
Dobutamin Dosis (mg)			
Mean±SD	24,6±26,3	19,4±11,6	1,00
Akrinor			
Anzahl %	13 (26%)	5 (12%)	0,10
Milrinon			
Anzahl %	0 (0%)	1 (2%)	0,27
Enoximon			
Anzahl %	0 (0%)	0 (0%)	
Levosimendan			
Anzahl %	0 (0%)	0 (0%)	
Vasopressin			
Anzahl %	0 (0%)	0 (0%)	

Angabe jeweils als n (%) für die Inzidenz der Katecholamingabe, Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung (Katecholamindosis), RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe NA = Noradrenalin, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung

Die Studiengruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf die Häufigkeit des Einsatzes von Blutprodukten (Tabelle 6). Der tiefste intraoperative Hämoglobinwert / Hämatokritwert betrug in der RIPC-Gruppe 5,6 mmol/l / 28,4% und 5,7 mmol/l / 28,3% in der Kontroll-Gruppe. Bei 22% der RIPC-Patienten und bei 29,3% der Patienten der Kontrollgruppe wurden Erythrozytenkonzentrate in einer Menge von 613±245ml (RIPC) und 427±151ml (Control) transfundiert. Thrombozytenkonzentrate wurden nach Orientierung anhand der präoperativen Blutungszeiten (Verschlusszeiten Epi-Test und ADP-Test) bei 40% der RIPC-Patienten und bei 41,5% der Patienten der Kontrollgruppe in einer Menge von 327±105ml (RIPC) und 307±101ml (Control) appliziert. Fresh-Frozen-Plasma Präparate wurden nur bei 2 Patienten in der RIPC-Gruppe transfundiert (Tabelle 6).

Tabelle 6 Intraoperative Minima Hb/Hk und Gabe von Blutprodukten

Intraoperative Minima Hb/Hk und Gabe von Blutprodukten			
	RIPC (n=50)	Control (n=41)	p-Wert
minimaler Hämoglobin (mmol/l)			
Mean±SD	5,6±0,6	5,7±0,8	0,71
minimaler Hämatokrit (%)			
Mean±SD	28,4±4,0	28,3±3,4	0,96
EK			
Anzahl %	11 (22%)	12 (29%)	0,43
EK-Menge (ml)			
Mean±SD	613±245	427±151	0,07
FFP			
Anzahl %	2 (4%)	0 (0%)	0,20
TK			
Anzahl %	20 (40%)	17 (42%)	0,89
TK-Menge (ml)			
Mean±SD	327±105	307±101	0,73

Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung (Hb/Hk Minima, Transfusionsmengen), Angabe als n (%) (EK/FFP/TK Transfusionen), Hb = Hämoglobin, Hk = Hämatokrit, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma, TK = Thrombozytenkonzentrat

Der kombinierte primäre Endpunkt trat in beiden Gruppen jeweils 10-mal auf. Bei den Komponenten Tod, perioperativer Myokardinfarkt, Schlaganfall und akutes Nierenversagen gab es keine statistischen Unterschiede. Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von neuem Vorhofflimmern nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studiengruppen. Ein postoperatives Delir trat in der RIPC-Gruppe signifikant häufiger auf (Tabelle 7).

Tabelle 7 Outcome Primärer Endpunkt RIPHeart-Studie

Outcome Primärer Endpunkt (Inzidenz)			
	RIPC (n=50)	Control (n=41)	p-Wert
Primärer Endpunkt kombiniert			
Anzahl %	10 (20%)	10/41 (24%)	0,54
Tod			
Anzahl %	2 (4%)	0 (0%)	0,20
Myokardinfarkt			
Anzahl %	7 (8%)	9 (22%)	0,32
Schlaganfall			
Anzahl %	1 (2%)	0 (0%)	0,36
Akutes Nierenversagen			
Anzahl %	2 (4%)	1 (2%)	0,66
Sekundärer Endpunkt			
Neues Vorhofflimmern			
Anzahl %	9 (18%)	7 (18%)	0,87
Delirium postoperativ			
Anzahl %	10 (20%)	2 (5%)	0,02

Angabe jeweils der Inzidenzen als n (%), RIPHeart Studie = Multicenterstudie zur RIPC als übergeordnete Studie, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe

Der primäre Endpunkt der RIPC-Studie war definiert als kombinierter Endpunkt aus den Ereignissen: Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und akutes Nierenversagen. Als sekundäre Endpunkte waren neues Vorhofflimmern und postoperatives Delirium definiert.

3.3. Perioperative Echokardiographie - Volumina und LV-Funktion

3.3.1. Volumina

Die linksventrikulären Volumina wurden bei den perioperativen, echokardiografischen Untersuchungen mehrfach erfasst. Die Verlaufswerte für das enddiastolische Volumen (EDV) und das endsystolische Volumen (ESV) zu den 4 Untersuchungszeitpunkten sind in Abbildung 7 und in Tabelle 8 dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen beim Volumenstatus. Bei den Untersuchungen 2h nach OP-Ende ist in beiden Gruppen auffällig, dass es beim enddiastolischen Volumen einen nicht signifikanten Trend zu geringeren Werten gibt als Hinweis auf einen eher hypovolämischen Volumenstatus auf der Intensivstation.

3.3.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson

Auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson (Buck 2009) wurde sequentiell zu den Zeitpunkten T0, T1, T2 und T3 bestimmt. Der genaue Verlauf der LVEF bestimmt nach der Simpsonmethode findet sich in Abbildung 8 und Tabelle 9. Es gibt zu keinem der 4 Zeitpunkte Unterschiede zwischen den oder innerhalb der Studiengruppen. Auffällig ist lediglich ein Trend zur Signifikanz in der RIPC-Gruppe, beim Vergleich zwischen den Zeitpunkten T0 und T3 ($p=0,075$). Bei der nach dem Trend geringeren LVEF 2h postoperativ auf der Intensivstation im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert spielt möglicherweise erneut der veränderte Volumenstatus eine Rolle.

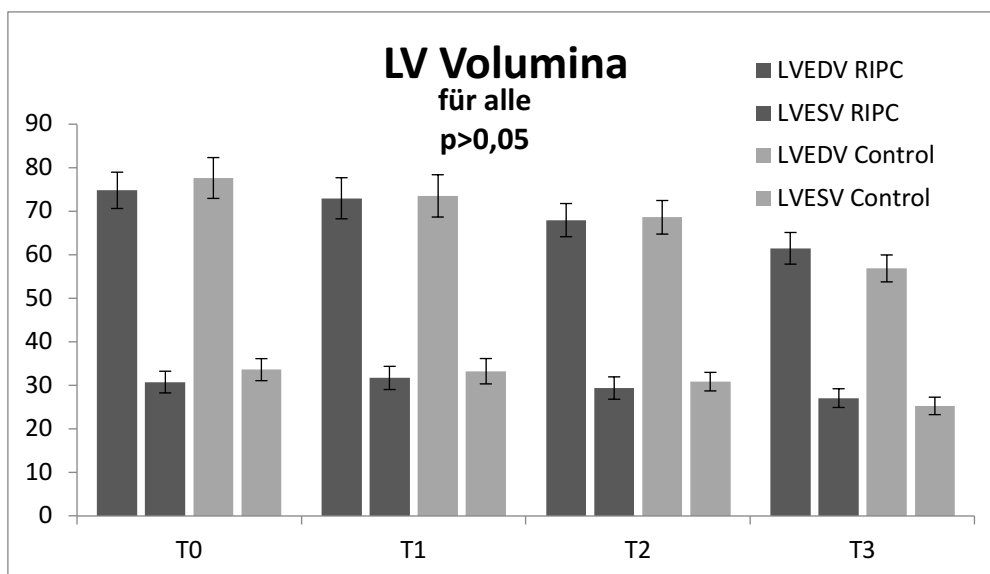


Abbildung 7 Darstellung der LV Volumina (LVEDV/LVESV, Mean±SD) zu den 4 Untersuchungszeitpunkten

LV = linker Ventrikel, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt T0 vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt T1 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt T2 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt T3 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine

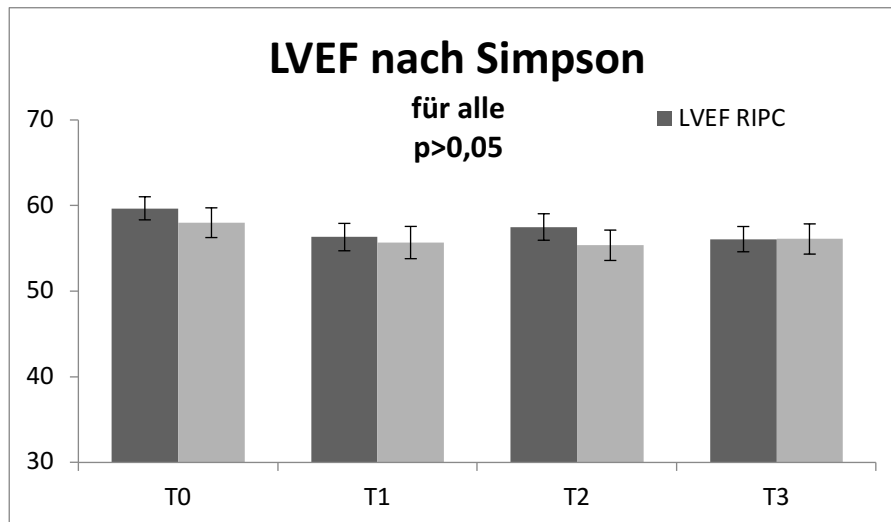


Abbildung 8 Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Simpson zu den 4 Untersuchungszeitpunkten (dargestellt als Mean±SD)

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt T0 vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt T1 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt T2 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt T3 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine

3.3.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Teichholz

Analog zur LVEF nach Simpson wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) auch nach der zweidimensionalen Näherungsmethode nach Teichholz (EFTh) zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten bestimmt (Teichholz 1976, Abbildung 9 und Tabelle 10). Es zeigen sich auch hier wie in der Untersuchungsmethode nach Simpson keinerlei Gruppenunterschiede oder Verlaufsunterschiede innerhalb der Studiengruppen.

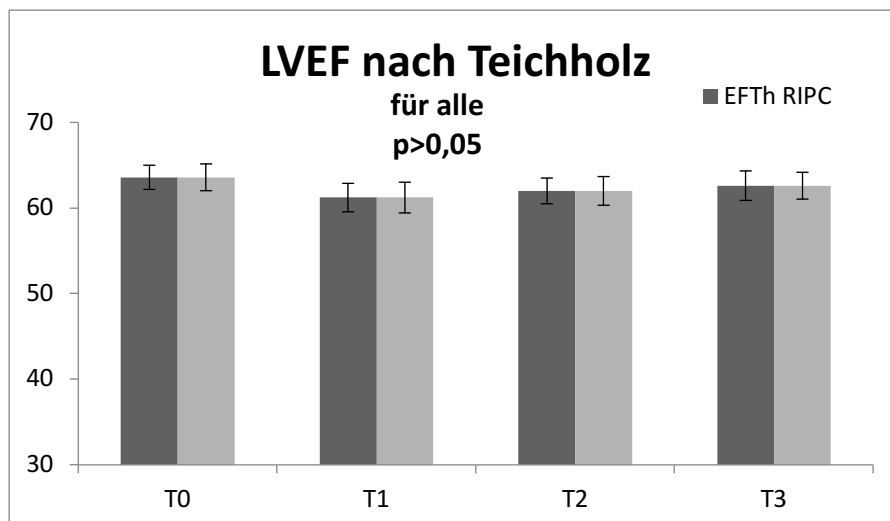


Abbildung 9 Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Teichholz zu den 4 Untersuchungszeitpunkten (dargestellt als Mean±SD)

EFTh = linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Teichholz, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt T0 vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt T1 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt T2 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt T3 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine

3.4. Regionale Wandbewegungsstörungen und Wall Motion Scores

3.4.1. Segmentale Wandbewegungsstörungen

In den Abbildungen 10-19 ist der durchschnittliche Wandbewegungsscore jedes Segmentes der Studienpatienten zu den 4 verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. In den Liniendiagrammen der Abbildungen 10 und 11 ist erkennbar, dass sich dynamische Veränderungen der Wandbewegungsstörungen über die 4 Analysezeitpunkte v.a. auf die septalen Segmente (2, 3, 8, 9) konzentrieren. Auch in der Bulls Eye Darstellung der segmentalen Wandbewegung ist ersichtlich, dass in den septalen, v.a. den basoseptalen Segmenten schon präoperativ die meisten Wandbewegungsstörungen bestehen und dass in diesem Bereich auch die meiste perioperative Dynamik stattfindet. Die Wandbewegungsscores der RIPC-Gruppe sind in Abbildung 12 als Bulls Eye Darstellung zu sehen, die Scores der Kontrollgruppe in Abbildung 13. Für eine genauere Analyse und für Vergleiche innerhalb und zwischen den Studiengruppen wurden Wandbewegungsscores (wall motion scores, WMS) ermittelt und verglichen.

3.4.2. Wall Motion Score Index

Aus den segmentalen Wandbewegungsscores wurde als arithmetischer Mittelwert der Wall Motion Score Index (WMSI) für alle 16 Segmente berechnet. Die Werte sind in Abbildung 14 und Tabelle 11 grafisch dargestellt. Es gibt zu keinem Zeitpunkt statistische Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Innerhalb der Studiengruppen zeigen sich Veränderungen zwischen dem Ausgangswert vor Beginn der HLM-Phase und dem ersten Wert 15min nach Beendigung der HLM-Phase. Diese Veränderung erreicht in der RIPC-Gruppe statistische Signifikanz ($p=0,016$), während sie in der Kontroll-Gruppe lediglich als Trend zu beobachten ist ($p=0,066$). Beim Vergleich des Ausgangswertes mit den späteren Zeitpunkten und bei den Vergleichen zwischen diesen Zeitpunkten gibt es keine weiteren statistisch relevanten Unterschiede.

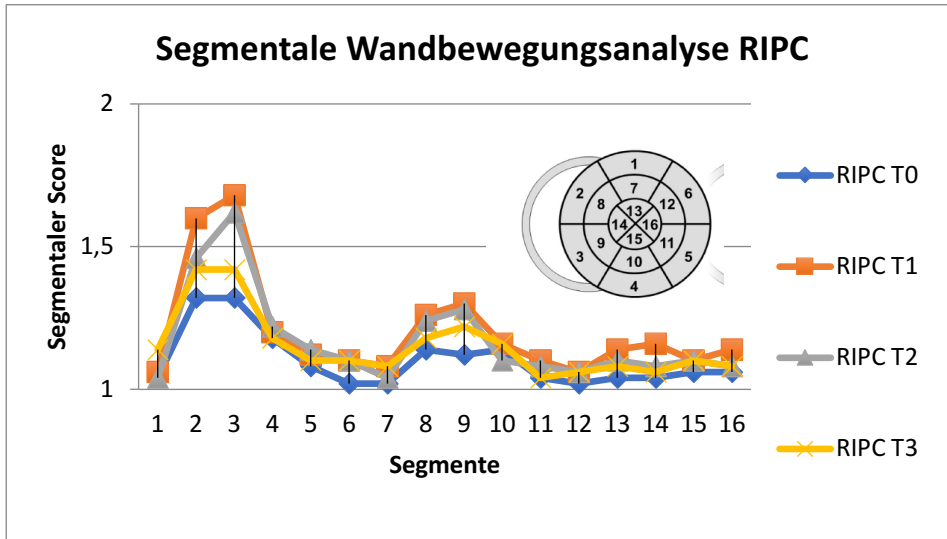


Abbildung 10 Liniendiagramm der segmentalen Wandbewegungsanalyse der RIPC-Gruppe
 RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), T0 = Zeitpunkt T0 vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt T1 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt T2 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt T3 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine

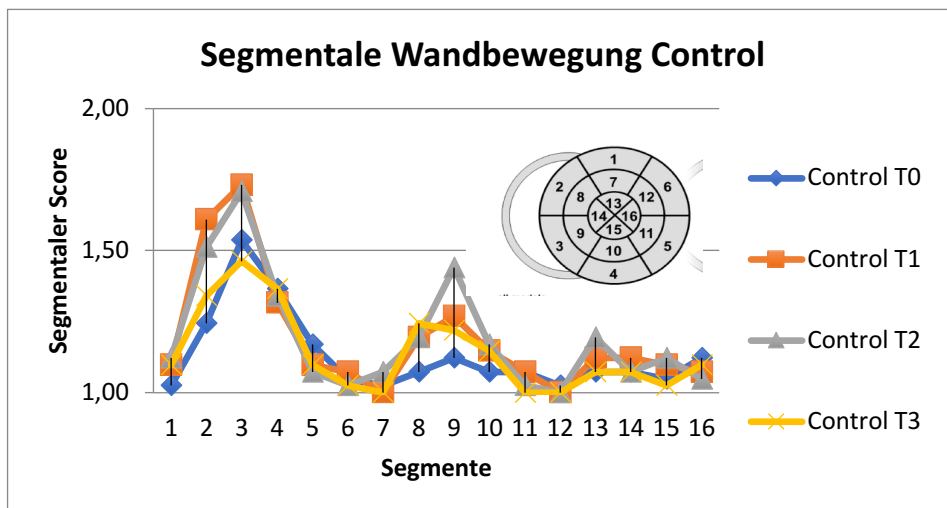
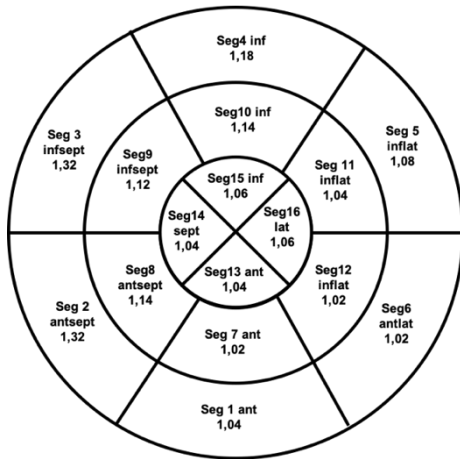
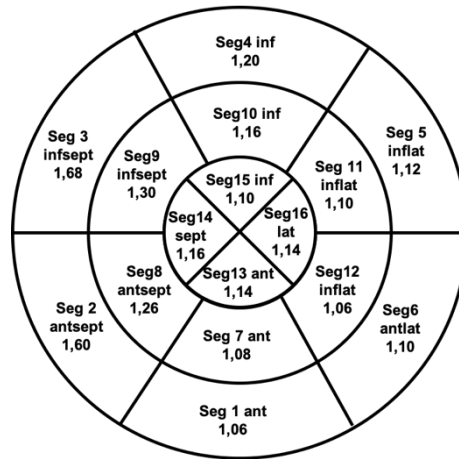


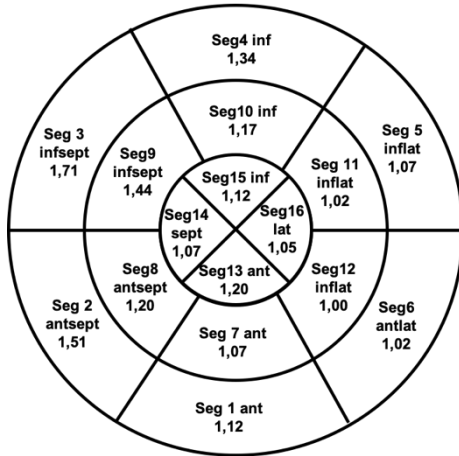
Abbildung 11 Liniendiagramm der segmentalen Wandbewegungsanalyse der Kontrollgruppe
 Control = Kontrollgruppe, T0 = Zeitpunkt T0 vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt T1 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt T2 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt T3 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine



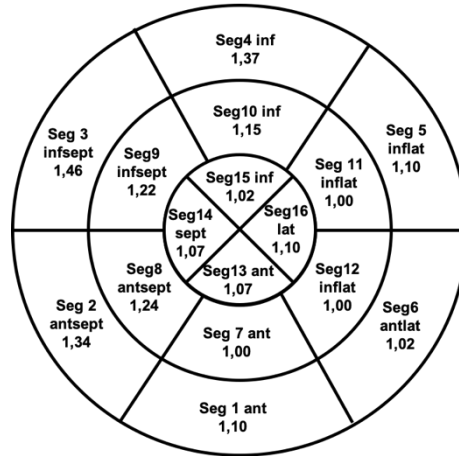
WMS RPC-Gruppe T0



WMS RPC-Gruppe T1



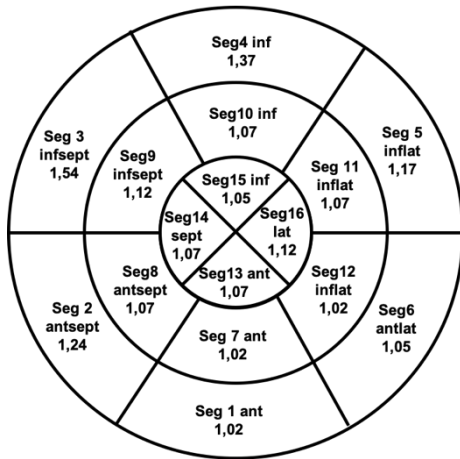
WMS RPC-Gruppe T2



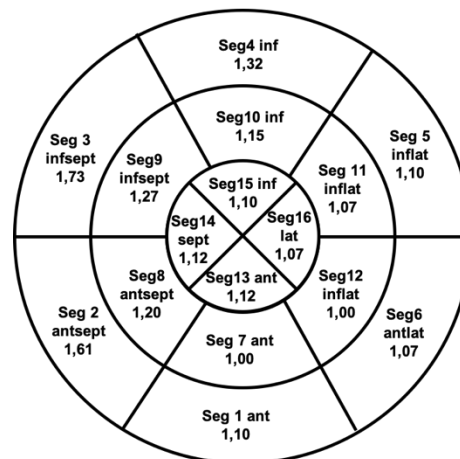
WMS RPC-Gruppe T3

Abbildung 12 Darstellung der durchschnittlichen Wall-Motion-Scores der Interventionsgruppe zu den 4 Untersuchungszeitpunkten

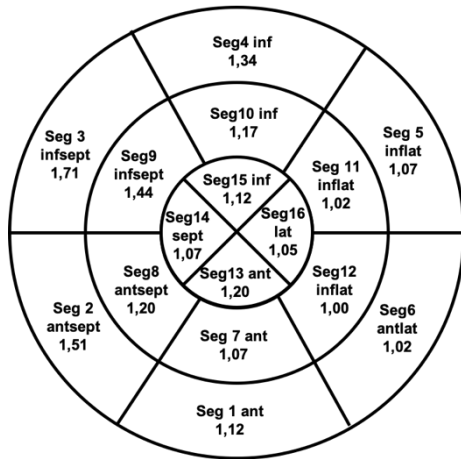
RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), WMS = Wall-Motion-Score, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, Seg = Segment, ant = anterior, antsept = anteroseptal, infsept = inferoseptal, inf = inferior, inflat = inferolateral, antlat = anterolateral



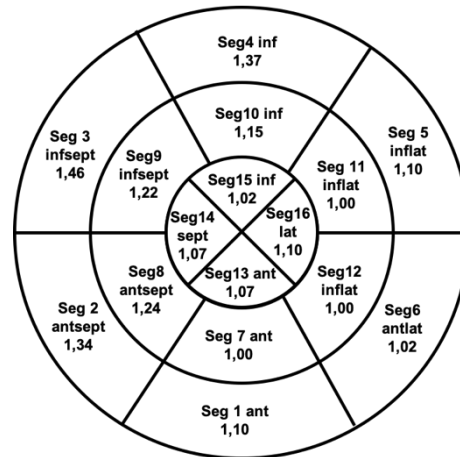
WMS Kontrollgruppe T0



WMS Kontrollgruppe T1



WMS Kontrollgruppe T2



WMS Kontrollgruppe T3

Abbildung 13 Darstellung der durchschnittlichen Wall-Motion-Scores der Kontrollgruppe zu den 4 Untersuchungszeitpunkten

Control = Kontrollgruppe, WMS = Wall-Motion-Score, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, Seg = Segment, ant = anterior, antsept = anteroseptal, infsept = inferoseptal, inf = inferior, inflat = inferolateral, antlat = anterolateral

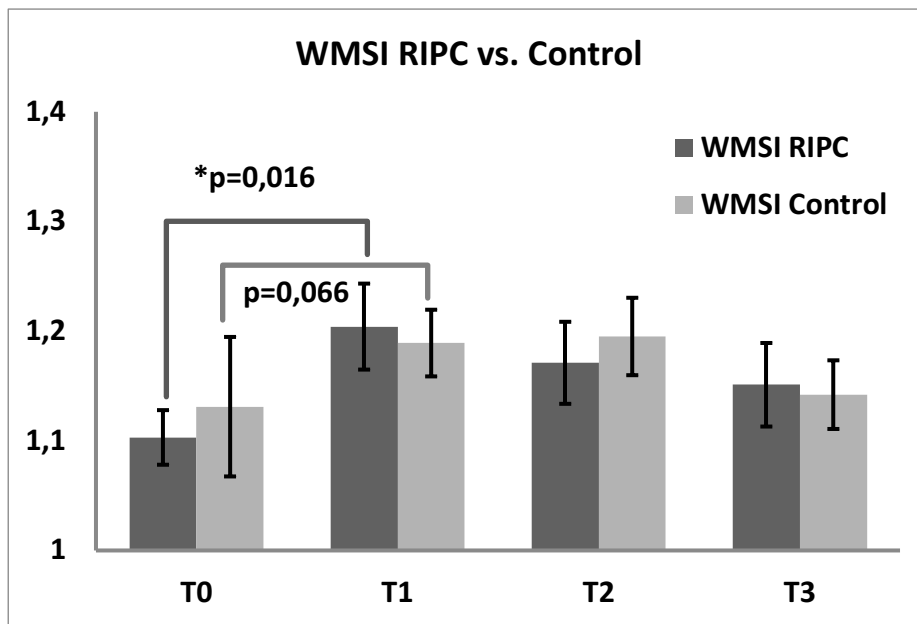


Abbildung 14 Gruppenvergleich Wall Motion Score Index als Mittelwerte mit Standardabweichung RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, WMSI = Wall-Motion-Score Index, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

3.4.3. Regionale Wall Motion Score Indizes

Es wurden regionale Wall Motion Score Indizes für folgende Regionen gebildet: septal, anterior, lateral, inferior, basal, mittventrikulär und apikal. Auch diese regionalen Indizes wurden zwischen den Studiengruppen und innerhalb der Studiengruppen in ihrem zeitlichen Verlauf über die 4 Untersuchungszeitpunkte analysiert und statistisch verglichen.

3.4.3.1. Regionaler Wall Motion Score Index septal

Bei der Analyse der septalen Wandbewegungsstörungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Innerhalb der Gruppen werden die zeitlichen Veränderungen jedoch deutlicher sichtbar als bei der Analyse des globalen WMSI. Die Werte sind in Abbildung 15 und Tabelle 12 grafisch dargestellt. In beiden Gruppen verschlechtert sich der septale WMSI signifikant zum Zeitpunkt T1 im Vergleich zum Ausgangsniveau ($p=0,005$, $p=0,013$ resp.). In der Kontroll-Gruppe bleibt die Verschlechterung auch 30min nach Beendigung der HLM-Phase signifikant ($p=0,041$), während das in der RIPC-Gruppe nicht mehr der Fall ist ($p=0,150$). Zwei Stunden nach der Operation (T3) hat sich der septale WMSI in der Kontroll-Gruppe im Vergleich zum Zeitpunkt T1 wieder signifikant verbessert ($p=0,040$), während dies in der RIPC-Gruppe nicht ganz das Signifikanzniveau erreicht ($p=0,073$).

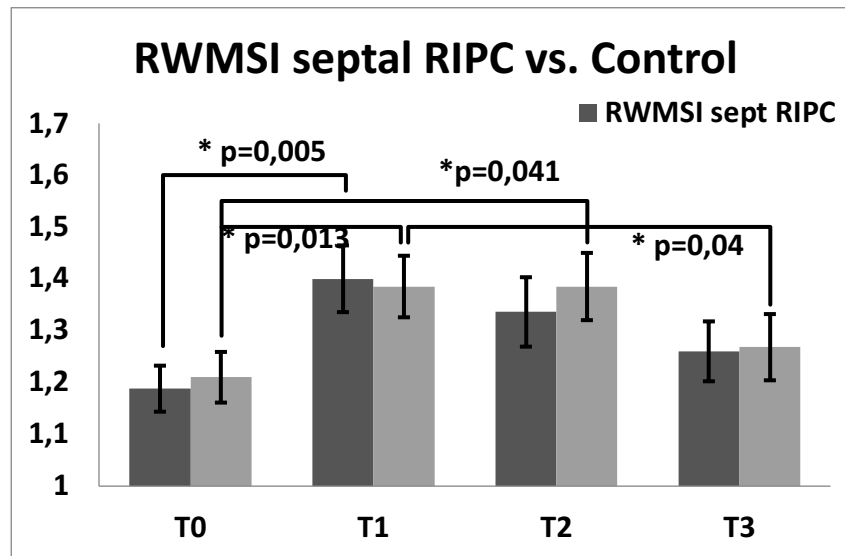


Abbildung 15 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) septal als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, sept = septal, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

3.4.3.2. Regionaler Wall Motion Score Index basal

Der RWMSI der basalen Wandsegmente verschlechtert sich zum Zeitpunkt T1 ebenfalls signifikant in der RIPC-Gruppe im Vergleich zum Wert vor Beginn der HLM-Phase ($p=0,014$). In der Kontroll-Gruppe ist diese Veränderung auch sichtbar, erreicht aber knapp nicht das Signifikanzniveau ($p=0,057$), bei schon schlechterem Ausgangswert zum Zeitpunkt T0. Im weiteren Verlauf und zwischen den Studiengruppen gibt es keine statistisch relevanten Veränderungen. Die Werte sind in Abbildung 16 grafisch dargestellt; die Einzelwerte sind tabellarisch im Appendix (Tabelle 13) aufgeführt.

3.4.3.3. Regionaler Wall Motion Score Index mittventrikulär

In den mittventrikulären Wandsegmenten bleiben die Veränderungen 15min nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (T1) unterhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,102$, $p=0,260$ resp.). In der Kontroll-Gruppe findet sich jedoch eine relevante Verschlechterung des RWMSI zum Zeitpunkt T2 (30min nach HLM) im Vergleich zum Ausgangsniveau ($p=0,016$). Diese statistisch signifikante Veränderung lässt sich in der RIPC-Therapiegruppe nicht nachweisen ($p=0,302$). Weitere relevante Veränderungen finden sich in den mittventrikulären myokardialen Segmenten nicht. Alle Gruppenvergleiche blieben ohne statistisch nachweisbare Unterschiede. Die Werte sind in Abbildung 17 und Tabelle 14 grafisch dargestellt.

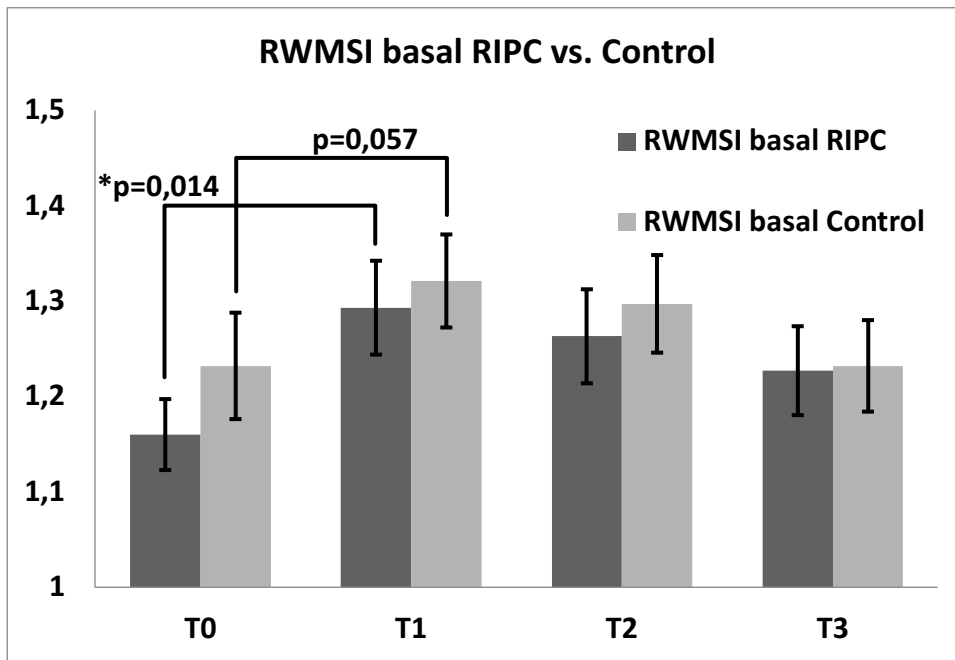


Abbildung 16 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) basal als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

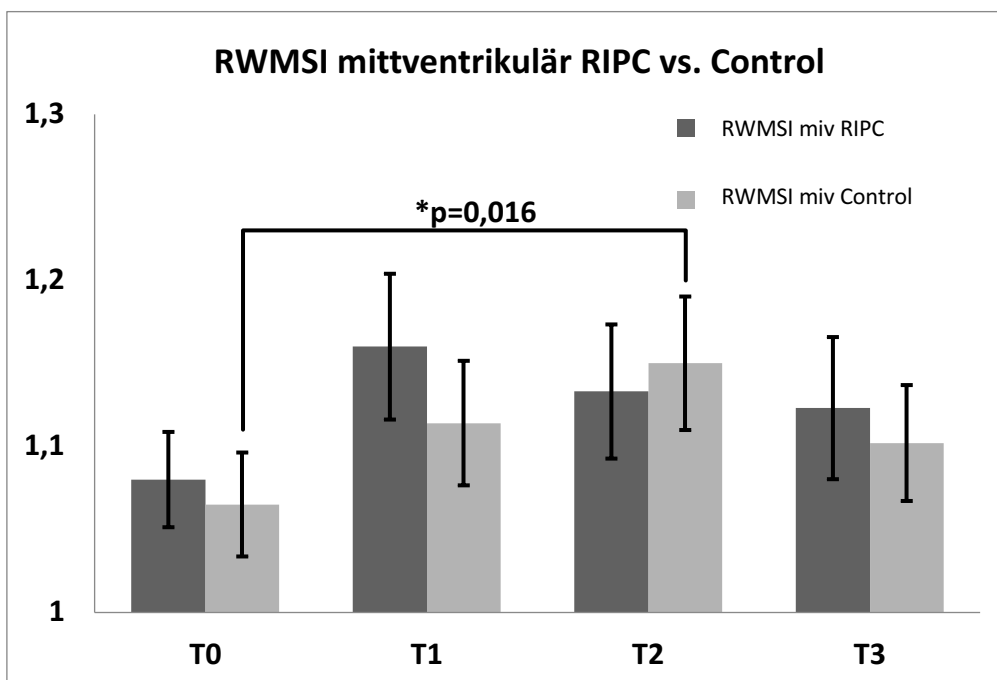


Abbildung 17 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) mittventrikulär als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, miv = midventrikulär, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

3.4.3.4. RWMSI anterior, lateral, inferior und apikal

In den linksventrikulären myokardialen Regionen anterior, lateral, inferior und apikal wurden ebenfalls regionale Wall Motion Scores berechnet und zu den 4 perioperativen Zeitpunkten analysiert und verglichen. Es zeigen sich in diesen Regionen keine Veränderungen zwischen und innerhalb der Gruppen. Die Werte sind in den Abbildungen 18-21 und den Tabellen 15-18 dargestellt.

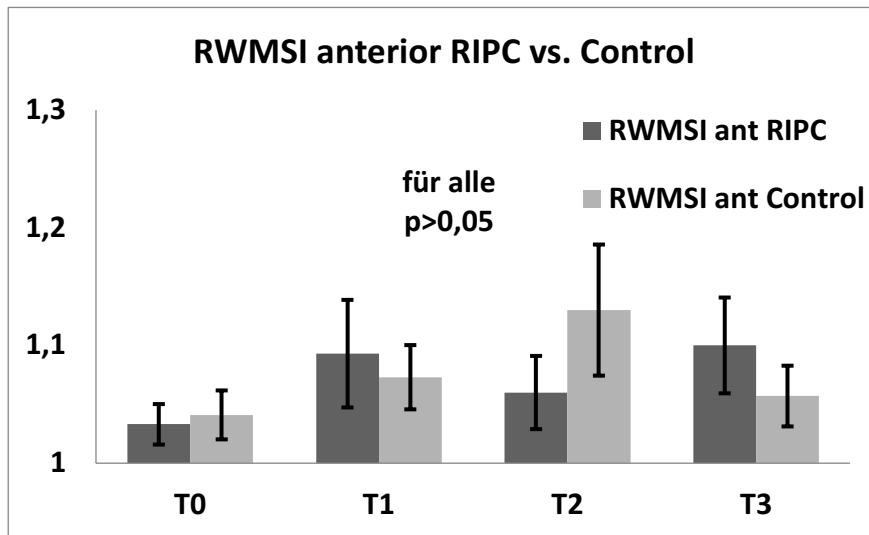


Abbildung 18 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) anterior als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, ant = anterior, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

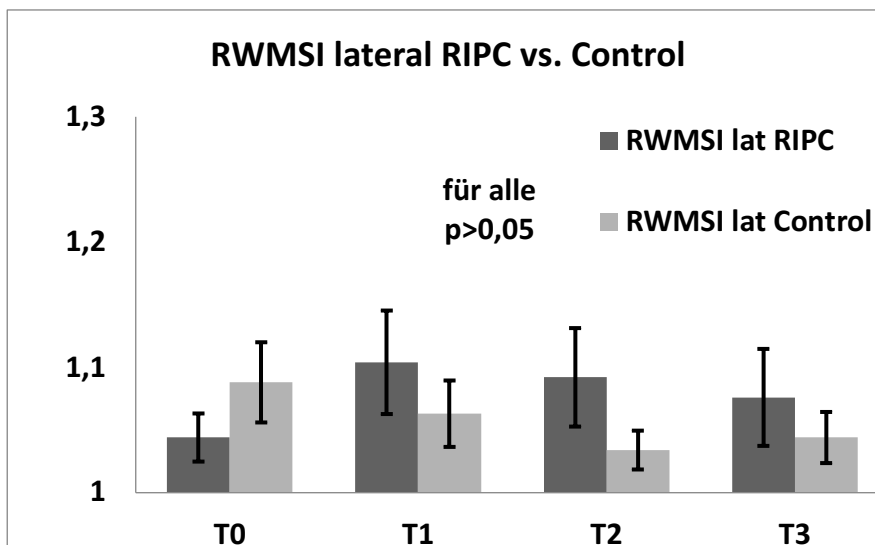


Abbildung 19 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) lateral als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, lat = lateral, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

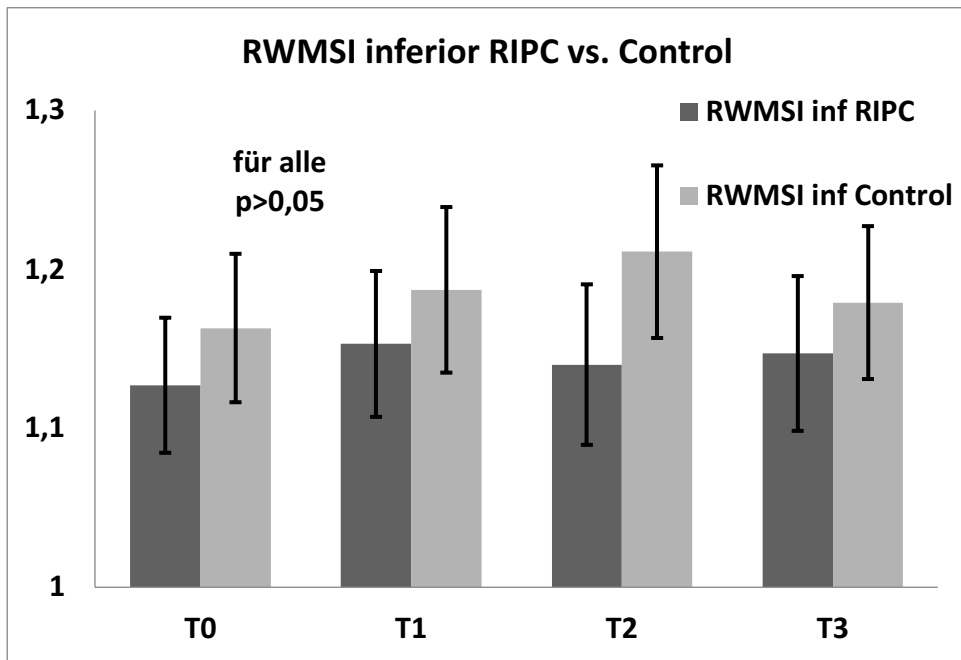


Abbildung 20 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) inferior als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, inf = inferior, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

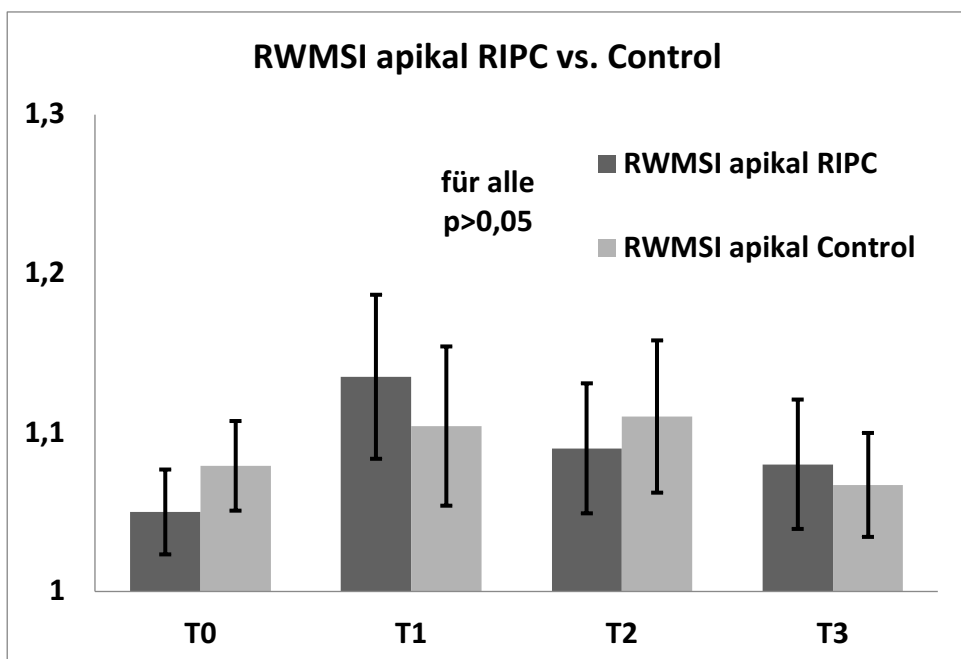


Abbildung 21 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) apikal als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

3.4.3.5. Differenzanalyse WMSI und RWMSI

Bei der Analyse der Differenzen des globalen WMSI zu den vier Untersuchungszeitpunkten blieben der Gruppenvergleich und die Vergleiche innerhalb der Gruppen ohne statistisch signifikante Veränderungen (Abbildung 22, Tabelle 19-20).

Bei der Differenzanalyse der regionalen WMS ist in der septalen Region zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Zeitpunkt T1 in der RIPC-Gruppe bereits eine Rückbildung der aufgetretenen Wandbewegungsstörungen zu erkennen, während diese Entwicklung in der Kontroll-Gruppe ausbleibt. Dieser Unterschied zwischen den Patientengruppen erreicht das Signifikanzniveau jedoch nicht ganz ($p=0,071$, Abbildung 23). In den mittventrikulären Segmenten ist dieser Unterschied noch deutlicher ausgeprägt ($p=0,021$, Abbildung 24), während er in den basalen Segmenten nicht zu beobachten ist (Abbildung 25). Auch in den anterioren Segmenten ist dieser Effekt angedeutet sichtbar, verfehlt das Signifikanzniveau jedoch deutlich ($p=0,151$). In den anterioren Wandsegmenten ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen zu einem späteren Zeitpunkt nachweisbar. Zwischen den Zeitpunkten T3 (2h postoperativ) und T2 (30min nach HLM-Ende) unterscheiden sich die Differenzen zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontroll-Gruppe. Während sich die Wandbewegung in der RIPC-Gruppe bereits zum Zeitpunkt T2 normalisiert hat, tritt diese Verbesserung in der Kontroll-Gruppe erst verzögert zum Zeitpunkt T3 auf. Dieser Gruppenunterschied ist signifikant ($p=0,03$, Abbildung 26). In den anderen Regionen (septal, lateral, inferior, basal und apikal) gibt es keine weiteren Unterschiede in der Differenzanalyse der RWMS (Abbildung 27).

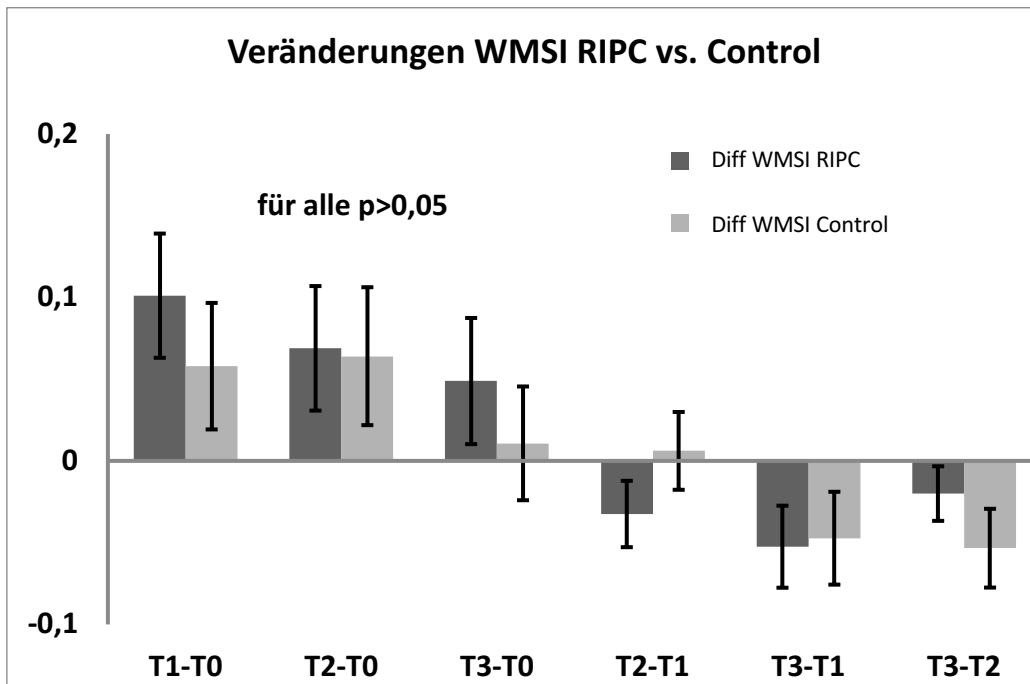


Abbildung 22 Differenzanalyse des Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, WMSI = Wall Motion Score Index, Diff = Differenz, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

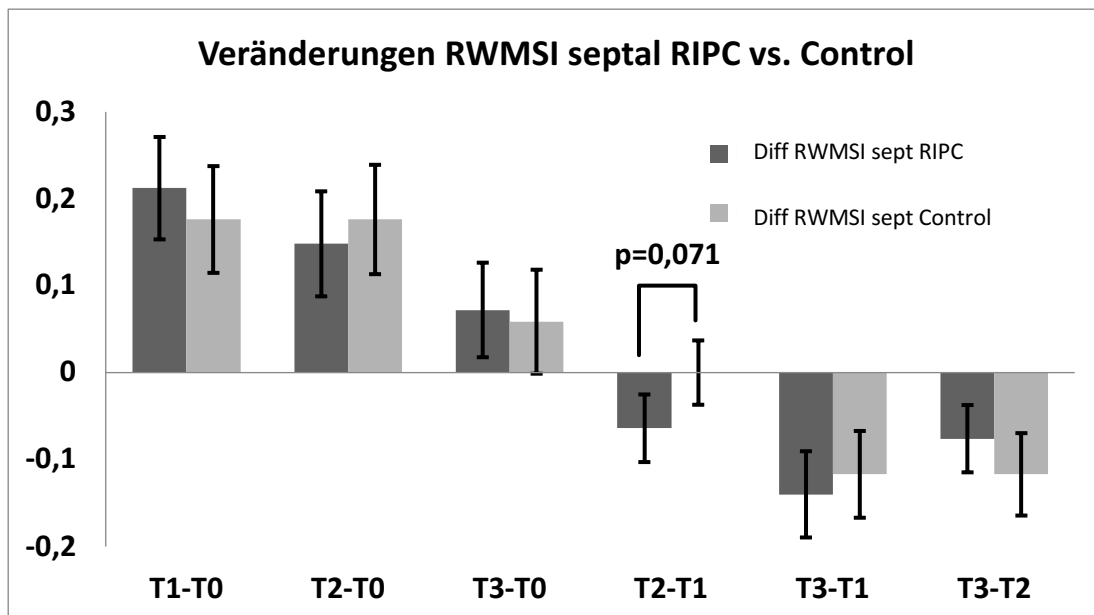


Abbildung 23 Differenzanalyse des septalen regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, sept = septal, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

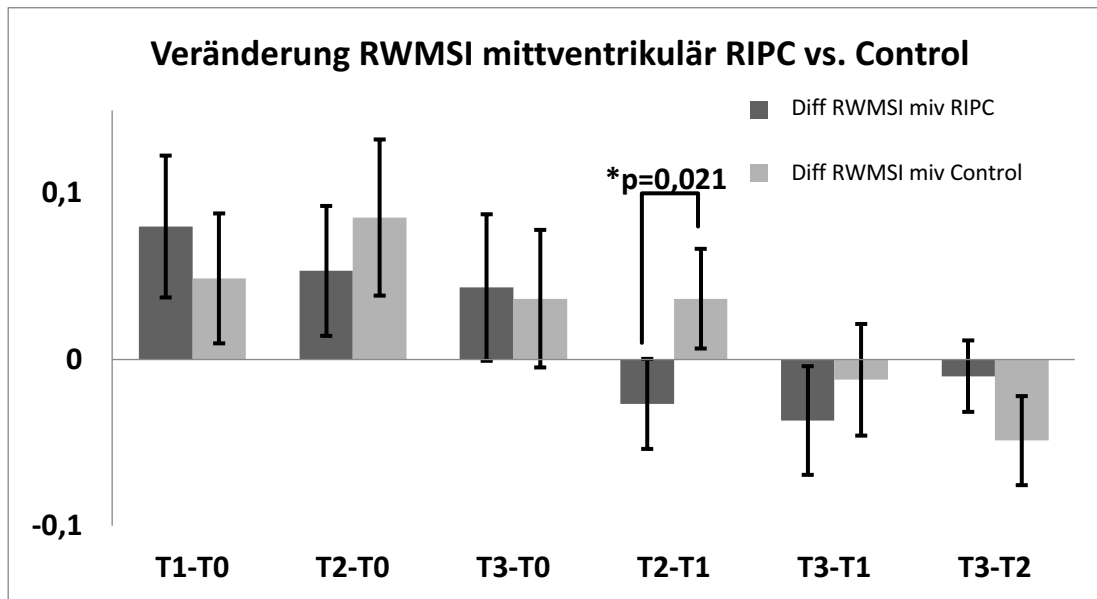


Abbildung 24 Differenzanalyse des mittventrikulären regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, miv = mittventrikulär, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

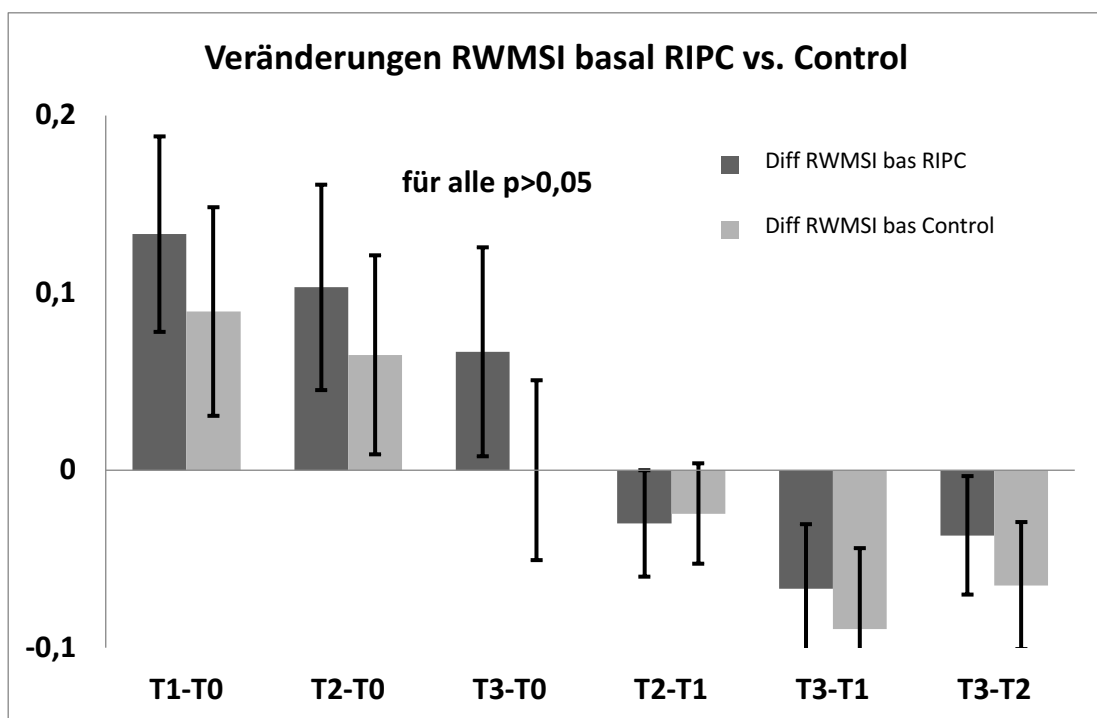


Abbildung 25 Differenzanalyse des basalen regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, bas = basal, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

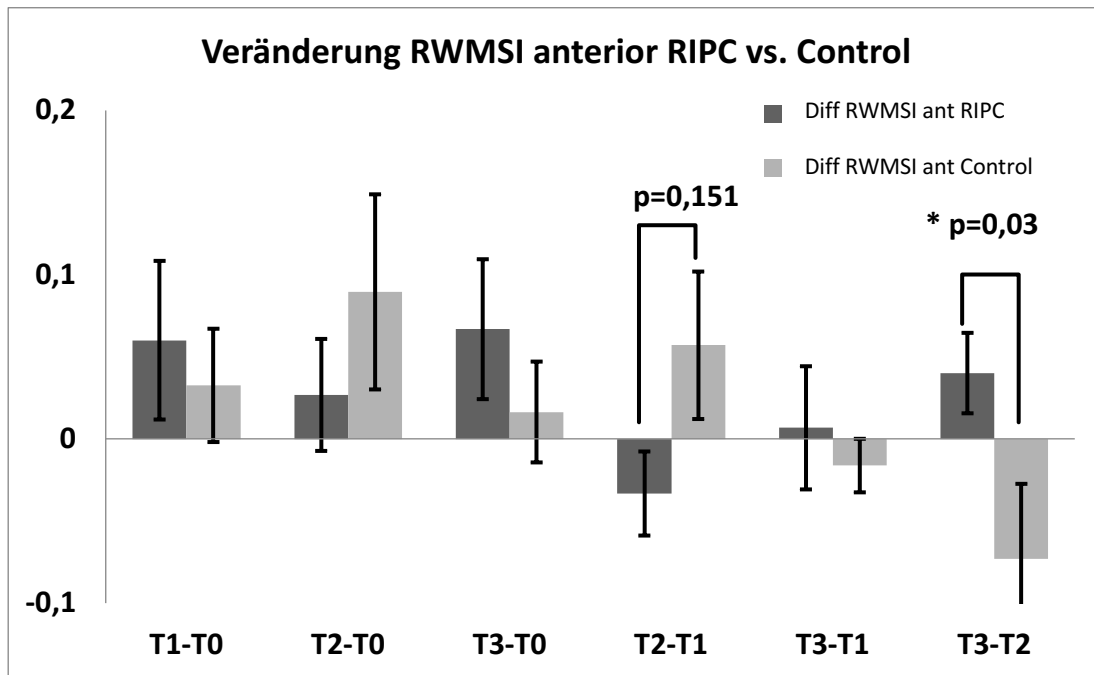


Abbildung 26 Differenzanalyse des anterioren regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, ant = anterior, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

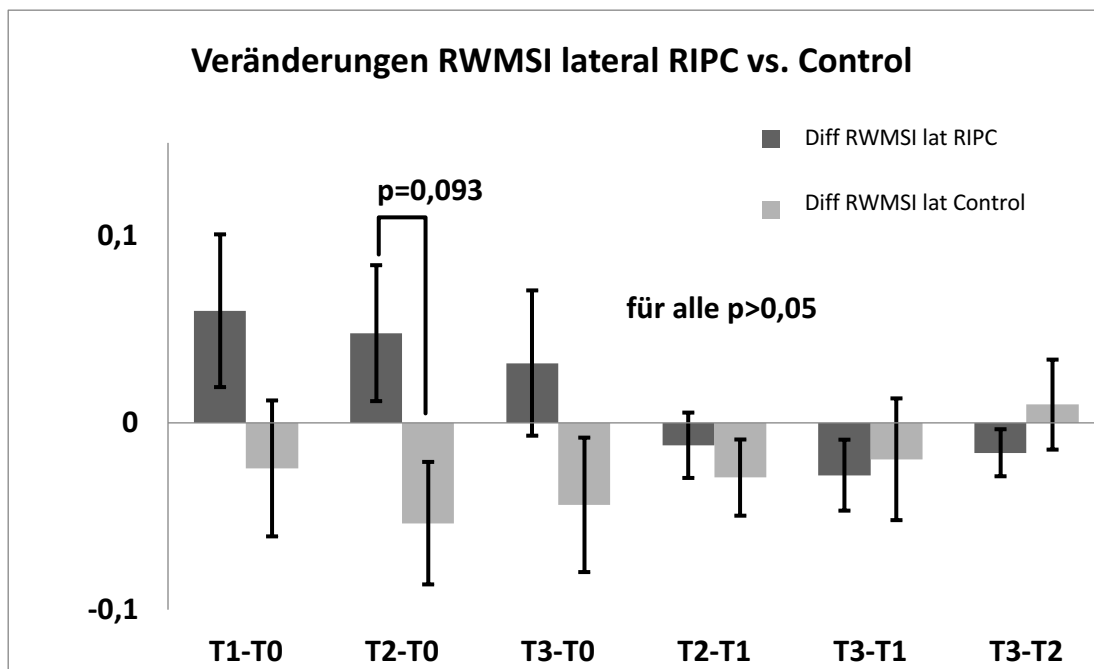


Abbildung 27 Differenzanalyse des lateralen regionalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung

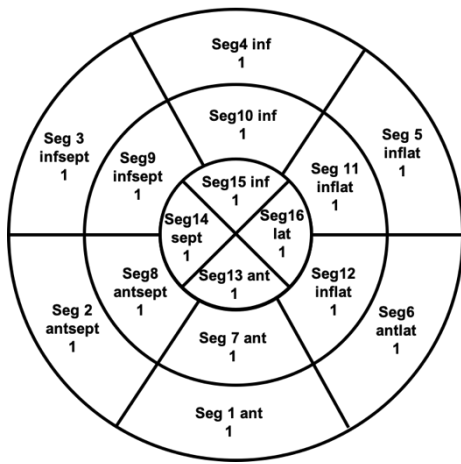
RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, lat = lateral, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

3.4.4. Ischämische Komplikationen

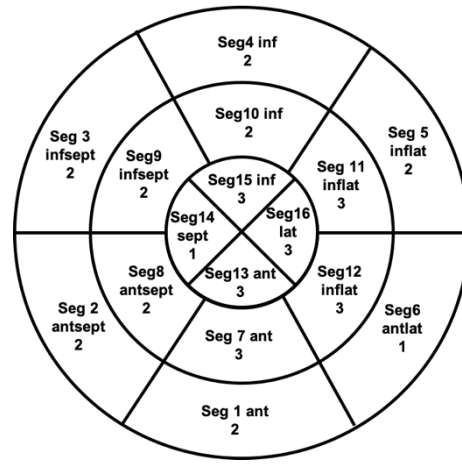
In der RIPC-Gruppe traten bei zwei Patienten auffällige, schwerwiegende und persistierende Veränderungen im Kontraktionsmuster auf. Die Veränderungen unterschieden sich in Ausmaß, Dauer und Persistenz der Wandbewegungsstörungen deutlich von den sonst üblichen meist septal und basal auftretenden und transienten Wandbewegungsstörungen. Die Wall Motion Score Werte der einzelnen Segmente zu den verschiedenen Zeitpunkten sind für den ersten Patienten (IP1) in Abbildung 28 und für den zweiten Patienten (IP2) in Abbildung 29 dargestellt. In den Patientenakten dieser beiden Patienten finden sich jeweils Hinweise auf schwerwiegende ischämische Ereignisse. Bei Ischämiepatient 1 (IP1) kam es bereits vor Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine zu einer Reanimationssituation. Im weiteren Verlauf normalisierten sich Kreislaufsituation und Kontraktilität. Ein Ausgangsbefund ohne regionale Wandbewegungsstörungen mit einem WMSI von 1,00 konnte erhoben werden. Am Ende der Operation und beim Eintreffen auf der Intensivstation traten erneut Kreislaufdepressionen auf. Es wurden postoperativ deutliche regionale Wandbewegungsstörungen registriert. Nach einer erneuten Reanimation wurde bei diesem Patienten ein extrakorporales Unterstützungssystem (ECLS, ECMO) angeschlossen. Der Patient verstarb am 1. postoperativen Tag. Die erfolgte Obduktion ergab einen verschlossenen und einen hochgradig stenosierten Bypass mit großen, frischen Myokardinfarkten in den entsprechenden Versorgungsgebieten.

Bei der zweiten Ischämiepatientin (IP2) traten persistierende Akinesien in den septalen und inferioren Myokardarealen auf, die sich auch 2h postoperativ nicht zurückgebildet hatten. Bei erhöhten myokardialen Enzymwerten wurde eine postoperative Koronarangiografie durchgeführt. Die Untersuchung zeigte eine 50-75%ige Schnürfurche im Venenbypass auf die rechte Koronararterie. Diese Patientin erholte sich spontan von dem ischämischen Ereignis.

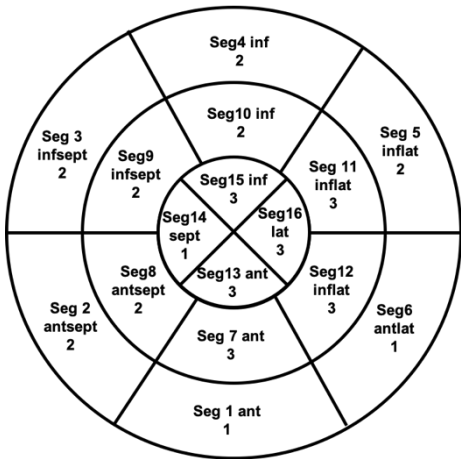
Durch die aufgetretenen ischämischen Ereignisse und die resultierenden, gravierenden Wandbewegungsstörungen hatten diese beiden Patienten bei der Stichprobengröße von 50 bzw. 41 Patienten in den Studiengruppen möglicherweise entscheidenden Einfluss auf das Studienergebnis. Es fiel daher die Entscheidung, die Auswertung der Wandbewegungsstörungen (WMS, WMSI, RWMSI) nach Ausschluss der beiden Ischämiepatienten zu wiederholen.



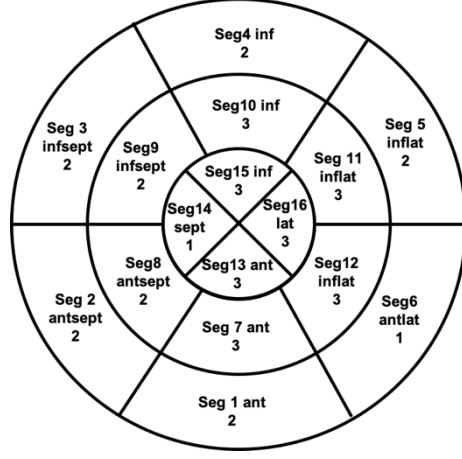
Ischämiepatient 1 T0



Ischämiepatient 1 T1



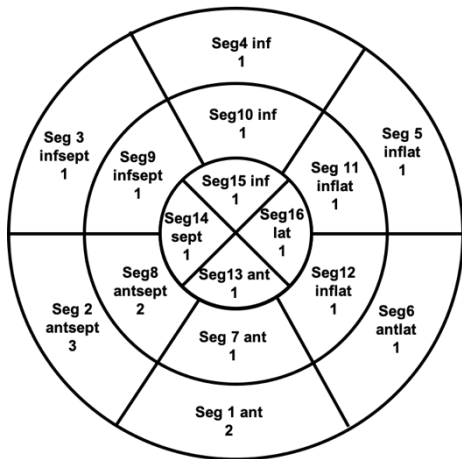
Ischämiepatient 1 T2



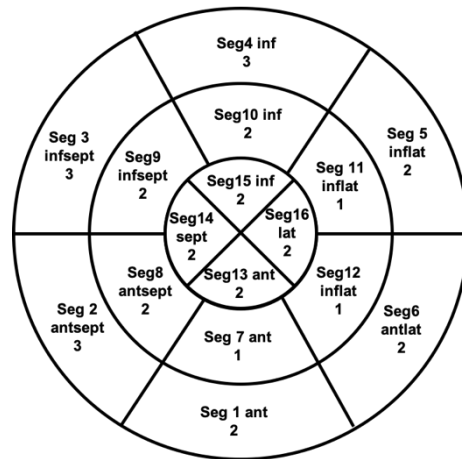
Ischämiepatient 1 T3

Abbildung 28 Wall-Motion-Scores von Ischämiepatient 1 zu den Untersuchungszeitpunkten

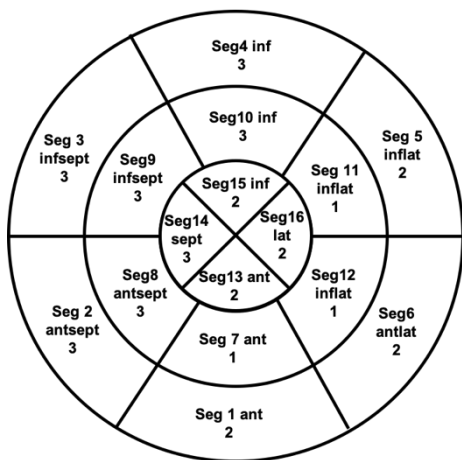
T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, Seg = Segment, ant = anterior, antsept = anteroseptal, infsept = inferoseptal, inf = inferior, inflat = inferolateral, antlat = anterolateral



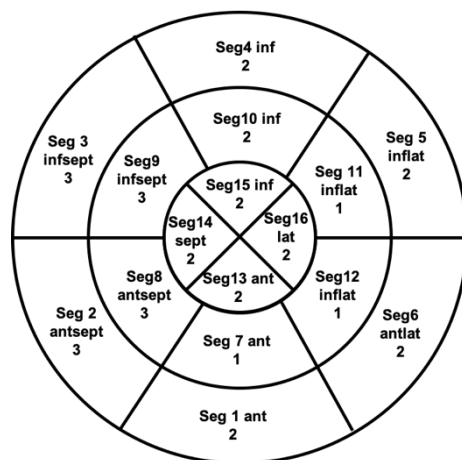
Ischämiepatient 2 T0



Ischämiepatient 2 T1



Ischämiepatient 2 T2



Ischämiepatient 2 T3

Abbildung 29 Wall-Motion-Scores von Ischämiepatient 2 zu den Untersuchungszeitpunkten

T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, Seg = Segment, ant = anterior, antsept = anteroseptal, infsept = inferoseptal, inf = inferior, inflat = inferolateral, antlat = anterolateral

3.4.4.1. Wandbewegungsstörungen ohne Ischämiepatienten

Die Auswertung der Wandbewegungsstörungen nach Ausschluss der beiden Patienten mit schweren ischämischen Ereignissen ergab keine Veränderungen beim globalen WMSI. Die Verschlechterung des WMSI zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 war weiterhin signifikant ($p=0,032$, Abbildung 30, Tabelle 21). Die wesentliche Änderung in den septalen Myokardabschnitten besteht in einem Trend zur früheren Erholung der septalen Wandbewegungsstörungen 2h nach OP-Ende im Vergleich zum Zeitpunkt T1 ($p=0,061$). Die Verschlechterung zum Zeitpunkt T1 im Vergleich zum Ausgangswert blieb unverändert bestehen (Abbildung 31, Tabelle 22). In den Myokardabschnitten anterior, lateral, basal (Abbildung 32, Tabelle 23), mittventrikulär und apikal konnten nach Entfernung der

Ischämiepatienten aus der statistischen Analyse keine wesentlichen Veränderungen festgestellt werden. In den inferioren Wandabschnitten zeigte sich jetzt ein signifikanter Gruppenunterschied zum Zeitpunkt T2 (30min nach HLM-Ende). Während der durchschnittliche inferiore RWMSI in der RIPC-Gruppe sich bereits wieder erholt hatte und unterhalb des Ausgangswertes (T0) lag, war der Wert in der Kontroll-Gruppe höher als der Ausgangswert ($p=0,043$, Abbildung 33, Tabelle 24).

In der Differenzenanalyse zeigten sich nach Entfernung der Ischämiepatienten keine Veränderungen in folgenden Regionen: globaler WMSI (Abbildung 34), lateral, inferior, basal und apikal (Tabelle 25-26). In den septalen Wandabschnitten ist die Erholung der Wandbewegung zwischen den Zeitpunkten T2 und T1 statistisch signifikant von der unverändert schlechteren Kontraktilität in der Kontroll-Gruppe zu unterscheiden (Abbildung 35, Tabelle 25). In den mittventrikulären Wandabschnitten ist dieser statistisch signifikante Gruppenunterschied zwischen den Zeitpunkten T2 und T1 auch nach Entfernung der Ischämiepatienten weiterhin nachweisbar. Zusätzlich gibt es einen neuen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen im Vergleich der Veränderung des RWMSI zwischen den Zeitpunkten T0 und T2. Während der Wert in der RIPC-Gruppe bereits wieder annähernd das Ausgangsniveau erreicht hat, ist er in der Kontroll-Gruppe deutlich schlechter als der Ausgangswert (Abbildung 36, Tabelle 26). In den anterioren Wandabschnitten bleibt der relevante Unterschied zwischen RIPC- und Kontroll-Gruppe in der Differenz zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 erhalten. Während sich der RWMSI in der RIPC-Gruppe schon zum Zeitpunkt T2 normalisiert hat und zum Zeitpunkt T3 auf einem ähnlichen Niveau bewegt, tritt in der Kontroll-Gruppe erst jetzt die Verbesserung der Kontraktilität auf, so dass sich 2h postoperativ beide Studiengruppen nicht mehr signifikant in ihrer anterioren Kontraktilität unterscheiden (Abbildung 37, Tabelle 25).

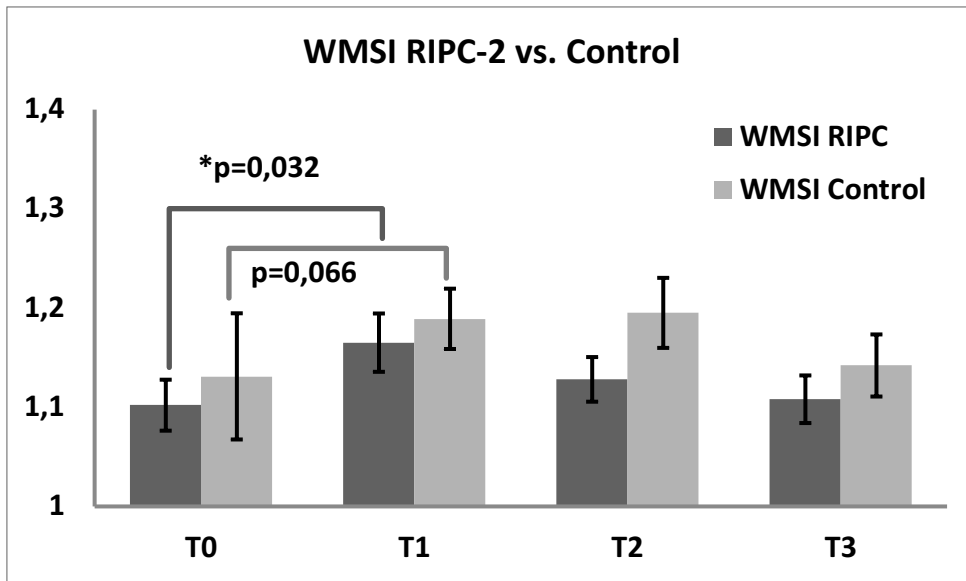


Abbildung 30 Gruppenvergleich Wall Motion Score Index als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, WMSI = Wall-Motion-Score Index, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

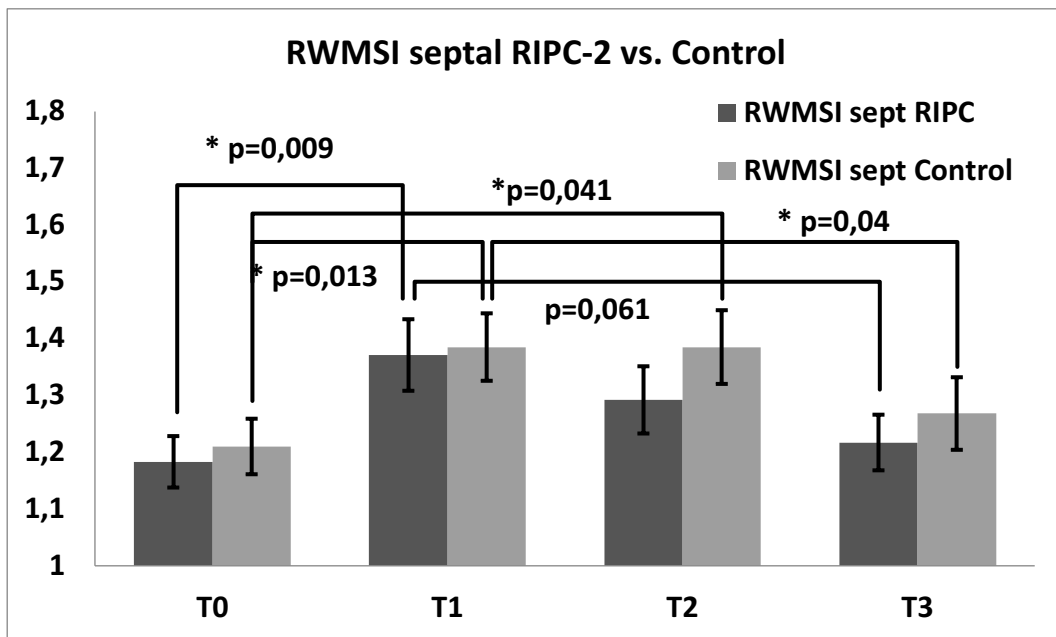


Abbildung 31 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) septal als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen

RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, sept = septal, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

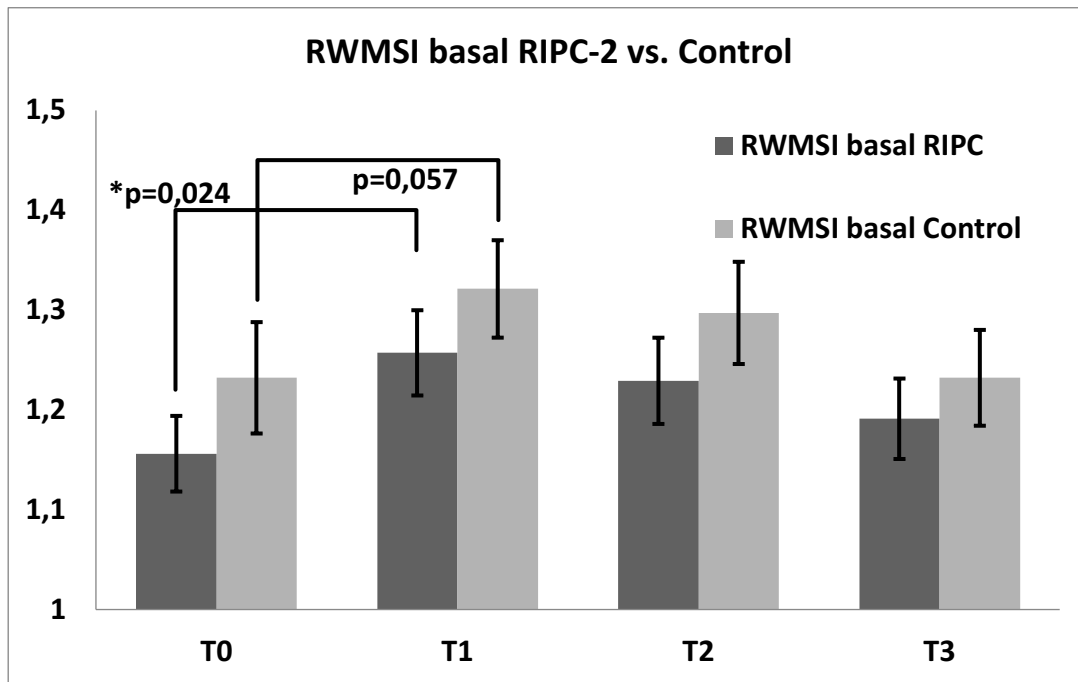


Abbildung 32 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) basal als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen
 RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

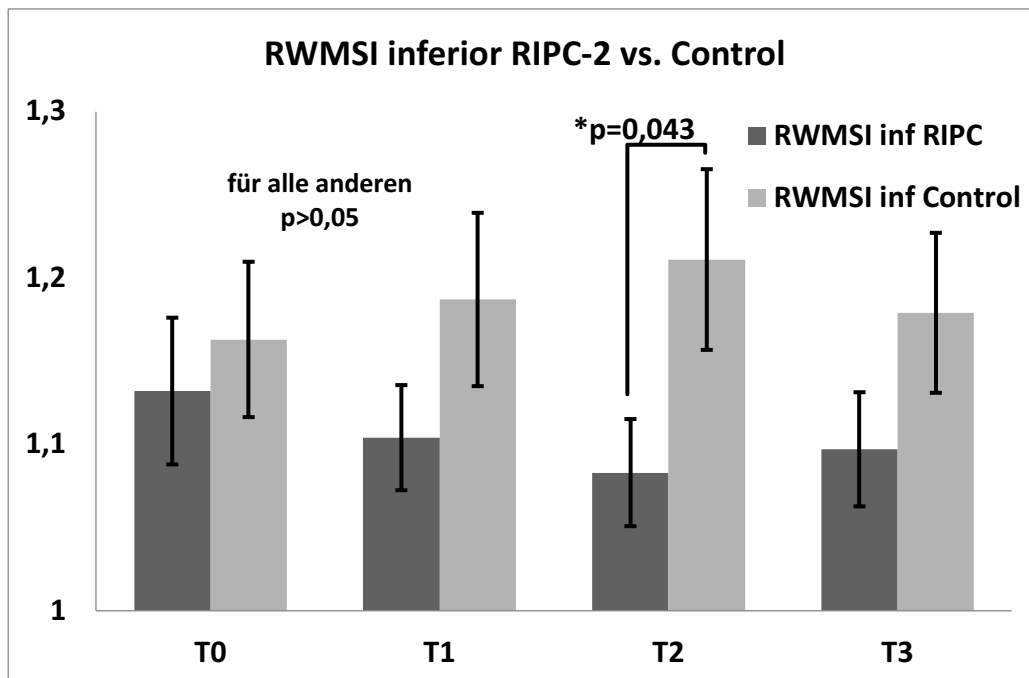


Abbildung 33 Gruppenvergleich Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) inferior als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen
 RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, inf = inferior, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

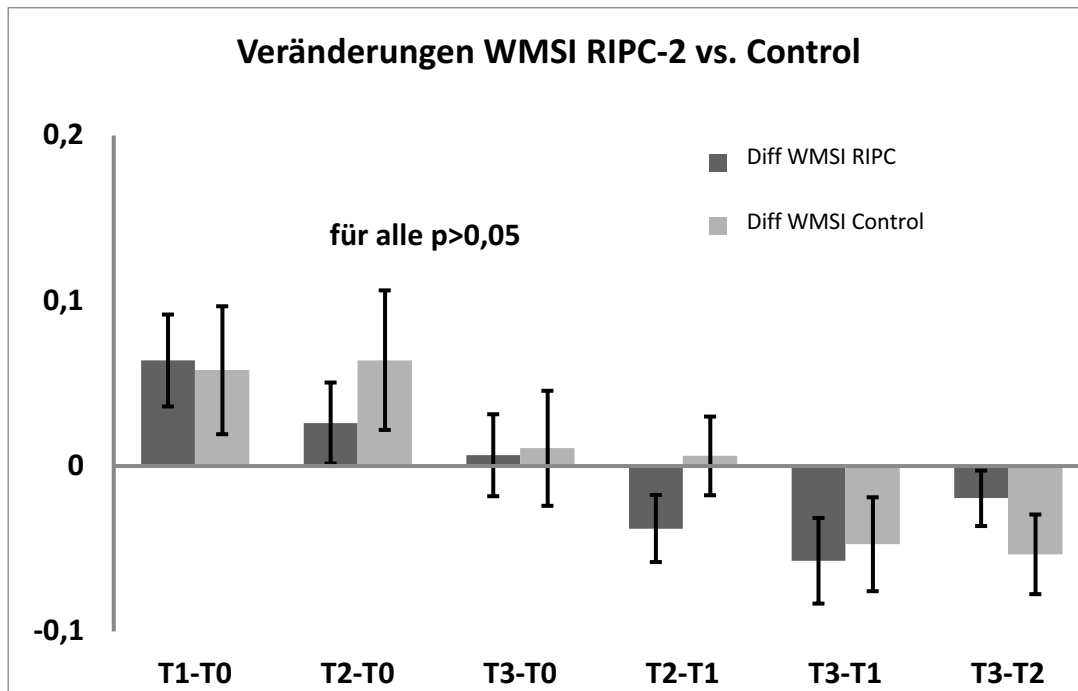


Abbildung 34 Änderungen des Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen
 RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, WMSI = Wall Motion Score Index, Diff = Differenz, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

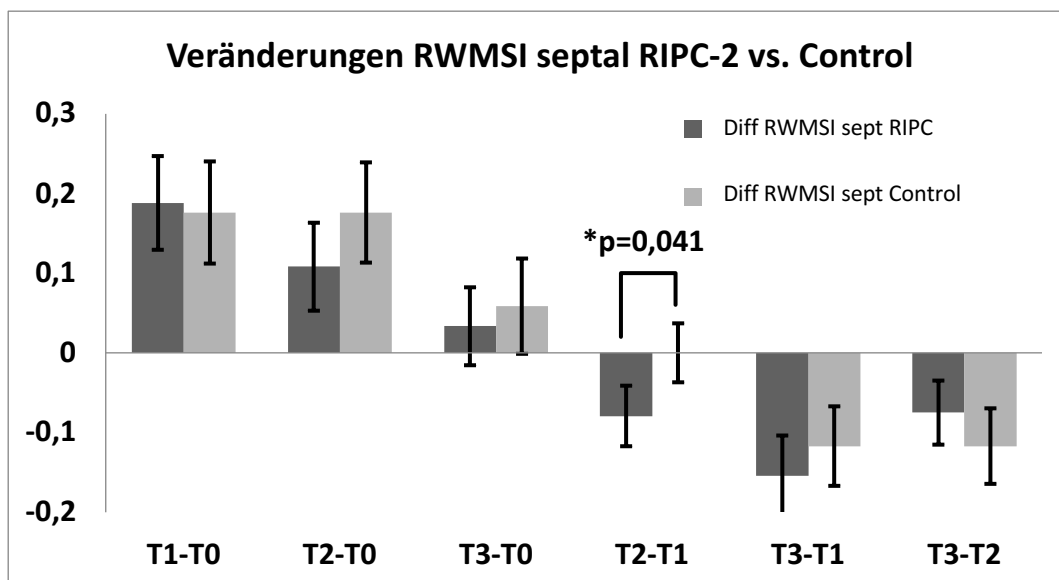


Abbildung 35 Änderungen des septalen Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen
 RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, sept = septal, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

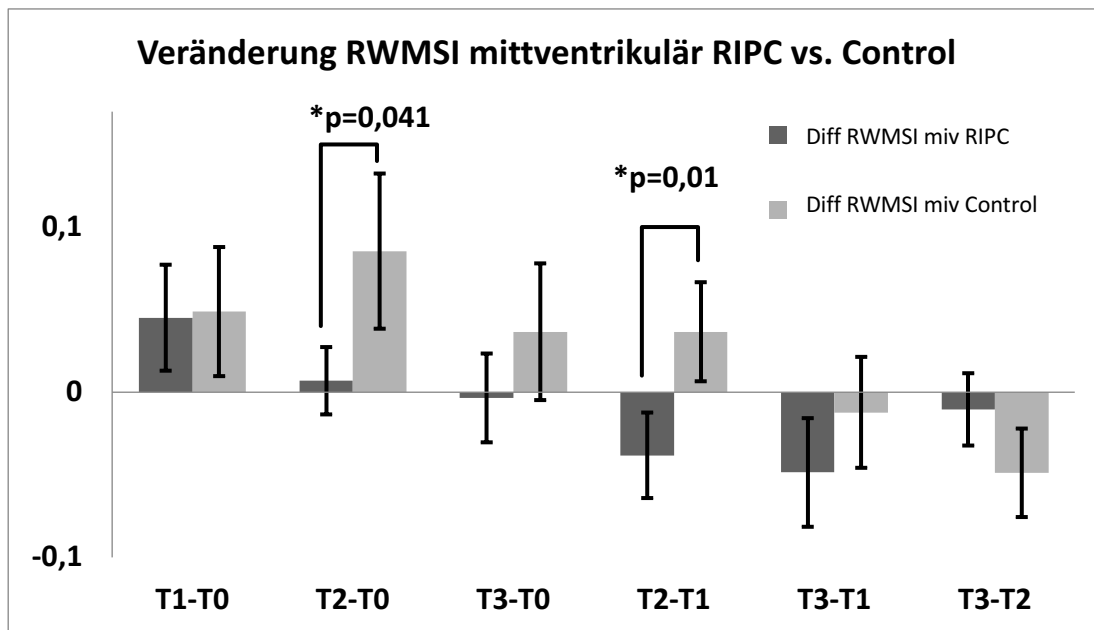


Abbildung 36 Änderungen des mittventrikulären Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen
 RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, miv = midventrikulär, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

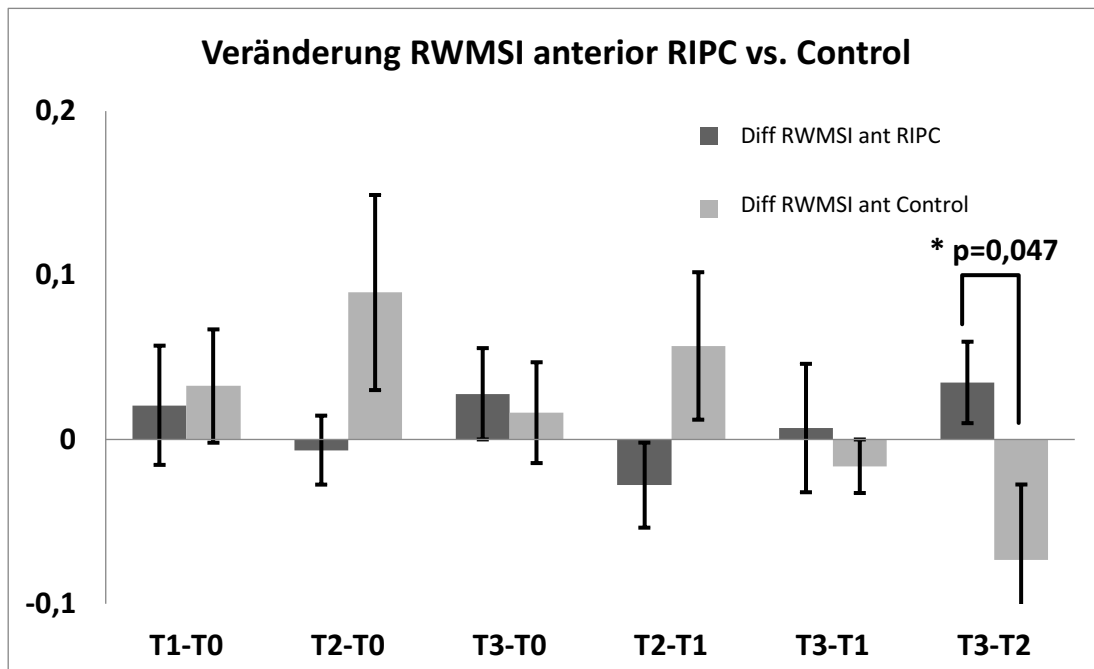


Abbildung 37 Änderungen des anterioren Wandbewegungsindex im Gruppenvergleich als Mittelwerte mit Standardabweichung ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen
 RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, ant= anterior, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

4. Diskussion

4.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse

In dieser Substudie der RIPHeart Studie am Standort Rostock wurden bei 91 Patienten (50 RIPC, 41 Kontrolle) umfangreiche TEE-Untersuchungen zu 4 perioperativen Zeitpunkten durchgeführt. In anderen Studien wurde bisher nur einmal der Effekt der RIPC auf die ischämisch bedingte linksventrikuläre Dysfunktion untersucht. Bei Patienten mit einer KHK als Eingefäßerkrankung hatte die RIPC weder bei Messungen der Druck-Volumen-Kurven des linken Ventrikels mit Hilfe eines Conductancekatheters noch bei echokardiografischen Untersuchungen während einer Dobutaminstressbelastung einen positiven Einfluss auf die EF, regionale Wandbewegungsstörungen oder die Ventrikelfunktion des linken Ventrikels (Hoole 2009).

In den Untersuchungen der Wandbewegung in dieser Studie wurde deutlich, dass sich sowohl präoperative Auffälligkeiten als auch Veränderungen über die 4 Analysezeitpunkte v.a. auf die septalen Segmente konzentrierten. In beiden Studiengruppen zeigte sich eine Verschlechterung der Kontraktilität 15min nach Beendigung der HLM-Phase im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der Operation. Bei der Analyse der septalen Wandbewegungsstörungen waren die Verschlechterungen nach der HLM-Phase noch deutlicher. Zwei Stunden nach der Operation hatte sich der septale WMSI in beiden Gruppen wieder auf das Ausgangsniveau stabilisiert. Zusammenfassend traten in beiden Gruppen septal und basoseptal betonte Wandbewegungsstörungen ohne signifikante Gruppenunterschiede auf. Die Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten zeigten allerdings mehrere Signifikanzen. In den Regionen septal, mittventrikulär, anterior und inferior fanden sich unterschiedlich starke Hinweise darauf, dass sich die dynamische, passagere Beeinträchtigung der linksventrikulären Kontraktilität nach der Herz-Lungen-Maschinenphase in der RIPC-Gruppe etwas schneller wieder zurückbildete.

Die ischämische Fernpräkonditionierung konnte das Auftreten dieser Wandbewegungsstörungen nicht verhindern oder abschwächen. Alle signifikanten Gruppenunterschiede und Trends in der Differenzenanalyse zeigten lediglich eine etwas schnellere Erholung dieser Wandbewegungsstörungen in der RIPC-Gruppe. Bei zwei schweren ischämischen Ereignissen in der RIPC-Gruppe stellte die Intervention keine erkennbare Protektion dar. Nach Ausschluss dieser Ischämiepatienten wurden die vorher beschriebenen Effekte klarer sichtbar. Man kann schlussfolgern, dass die RIPC-Methode einen geringen Protektionseffekt vor ischämischen Beeinträchtigungen darstellt, die aber keinen Schutz vor

schweren ischämischen Ereignissen bietet. Dies bestätigt einen fehlenden outcomerelevanten Effekt der RIPC-Methode im Konsens mit den Ergebnissen der RIPHeart und ERICCA-Studien (Meybohm 2015, Hausenloy 2015 und 2016).

4.2. Paradoxical Septal Motion nach HLM-Operationen

Schon seit Ende der 1970er Jahre wurde immer wieder eine beeinträchtigte septale Kontraktilität während oder nach herzchirurgischen Eingriffen beschrieben (Vignola 1979). Ursächlich wurde eine ischämische Komponente im Rahmen der Operation angenommen. Andere Theorien besagen, dass es sich um eine Rekrutierung des Septums zum Erhalt der rechtsventrikulären Funktion handeln könnte (Roshanali 2008). In der neueren Literatur wird das Auftreten einer paradoxen Septumbewegung mit dem Zeitpunkt der Perikarderöffnung korreliert (Joshi 2009, Unsworth 2010, Condreanu, 2011). Durch die Veränderung der Kontraktionsgeometrie soll sich ein neuer statischer Referenzpunkt bilden, auf den sich die longitudinale Kontraktion v.a. rechtsventrikulär bezieht. Damit wird die Abnahme der rechtsventrikulären longitudinalen Kontraktilität (TAPSE) bei gleichzeitiger Zunahme der transversalen Kontraktilität unter Einbeziehung des interventrikulären Septums erklärt. Die rechtsventrikulären Funktionsindizes RV-FAC und 3D-RVEF bleiben dabei in der Summe konstant (Moya Mur 2018). Auch für den linken Ventrikel ändert sich dadurch die regionale Wandbewegung durch die interventrikuläre Dependenz. Vor der Herzoperation bewegten sich alle linksventrikulären Segmente auf das Zentrum des linken Ventrikels zu. Postoperativ reduziert sich diese zentrale Bewegung des interventrikulären Septums und invertiert sich sogar in 40-50% der Fälle. Zur Kompensation der EF erhöht sich die Bewegung der freien LV-Wand in Richtung auf den rechten Ventrikel zu. In der Studie von Moya Mur wird ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Verschluss des Perikards postuliert (Moya Mur 2018). In der vorliegenden Untersuchung wurde das Perikard am Ende der Operation bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten verschlossen, entsprechend dem lokalen Standard. Dazu gibt es aber keine vergleichenden Studien. Auch in anderen Untersuchungen wird eine häufige Inzidenz der abnormalen oder paradoxen Septumbewegung (PSM) beschrieben (Reynolds 2007, Kang 2014). In den Untersuchungen wird eine Abnahme der radiären Kontraktionsgeschwindigkeit in den septalen und anterioren Segmenten des LV ohne Einfluss auf globale Funktionsparameter oder die segmentale Strainanalyse und Verdickung beschrieben (Kang 2014). In der Studie von Reynolds wurde die PSM bei 40% von fast 3000 Patienten retrospektiv evaluiert. Vorher wurden Patienten mit einer PSM aus einer anderen Ursache, wie rechtsventrikulärer Volumenüberladung bei schwerer Trikuspidalinsuffizienz oder

rechtsventrikulärem Pacing, ausgeschlossen. In der multivarianten Analyse wurden Herzklappenoperationen, lange Bypasszeiten und hohes Lebensalter als unabhängige Prediktoren für eine PSM ermittelt. Bei aortokoronaren Bypassoperationen trat die PSM in geringerer Häufigkeit als bei Herzklappenoperationen auf. Noch geringer war die Inzidenz bei Off Pump Bypassoperationen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Die Interpretation der Studie postuliert eine multifaktorielle Genese der PSM, in der die Veränderung der Mobilität des Herzens im Thorax und auch eine perioperative, septale Ischämie eine Rolle spielen sollen. Eine Studie hat die Verbindung zwischen intraoperativ neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen und postoperativem Outcome untersucht. Patienten, bei denen neue Wandbewegungsstörungen nach dem kardiopulmonalen Bypass aufgetreten sind, haben ein zweifach erhöhtes Risiko für die Ereignisse Tod, perioperativer Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation für einen zweijährigen postoperativen Zeitraum (Swaminathan 2007). Hier wurden allerdings hochdynamisch auftretende, transiente, perioperative Wandbewegungsstörungen mit anderen durch eine schwere perioperative Ischämie bedingten permanenten Störungen vermischt und nicht unterschieden.

Die vorliegende Studie unterstützt die Theorie, dass es sich bei der häufig beobachteten abnormalen oder paradoxen septalen Bewegung um ein zumindestens teilweise ischämisch bedingtes Phänomen handelt. Nur so ist der positive Einfluss der RPC auf die schnellere Erholung der septalen Kontraktilität zu erklären.

4.3. RPC Studienlage nach RIPHeart und ERICCA

In beiden großen randomisierten und verblindeten Multicenterstudien in Deutschland (RIPHeart) und England (ERICCA) konnten keine positiven Auswirkungen der RPC auf outcomerelevante Parameter nachgewiesen werden. Die ERICCA Studie hat dabei den Einfluss der RPC-Methode auf ACB-Operationen mit oder ohne begleitende Herzklappenchirurgie bei Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risiko (EUROScore>5%) untersucht (Hausenloy 2015 und 2016). Auch in der RIPHeart Studie gab es keine Unterschiede hinsichtlich eines gemeinsamen Endpunktes aus den Elementen Mortalität, perioperativer Myokardinfarkt, Schlaganfall und akutem Nierenversagen. Weder der gemeinsame Endpunkt noch die Elemente einzeln traten in der RPC-Gruppe seltener auf. Auch in dieser Studie wurde ein neutrales Ergebnis für die Methode bei herzchirurgischen Patienten mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ermittelt (Meybohm 2015). Beiden Studien gelang es trotz jeweils hohen Patientenzahlen (RIPHeart: 692/693, ERICCA: 811/801) nicht, einen positiven Effekt der RPC auf klinisch relevante Endpunkte nachzuweisen. (Meybohm 2015, Hausenloy 2015 und 2016).

Eine weitere Studie mit hohen Fallzahlen (1280 Patienten) von Hong et al. konnte ebenfalls keine positiven Effekte auf das postoperative Outcome bei herzchirurgischen Patienten in einem gemischten prä- und postkonditionierenden Ansatz nachweisen. In dieser Studie war das Auftreten schwerer unerwünschter Events sogar häufiger in der RIPC-Gruppe (Hong 2014).

Im Widerspruch dazu stehen die Arbeiten von Thielmann et al., Candilio et al. und Zarbock et al. (Thielmann 2013, Candilio 2015, Zarbock 2015). Die Arbeitsgruppe von Thielmann et al. konnte neben einer erniedrigten Freisetzung von Troponin I auch einen Mortalitätsvorteil und eine geringere Rate an negativen kardialen und cerebrovaskulären Events (MACCE) durch RIPC nachweisen. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Studie für eine Aussage zu Mortalität und MACCE-Inzidenz nicht gepowert war (Thielmann 2013).

Die Gruppe von Candilio et al. konnte durch ein verkürztes Präkonditionierungsprotokoll gleichzeitig an der oberen und der unteren Extremität ebenfalls eine verminderte Biomarkerfreisetzung von Troponin T nachweisen. Zusätzlich wurden in der RIPC-Gruppe geringere Raten an Vorhofflimmern und ein Trend zu weniger akutem Nierenversagen registriert (Candilio 2015). In einer Multicenterstudie an vier deutschen Zentren von Zarbock et al. wurde eine 37,5%ige Reduktion der Inzidenz einer akuten Nierenschädigung gezeigt, auch die Inzidenz einer Nierenersatztherapie war in dieser Studie in der RIPC-Gruppe geringer (Zarbock 2015). Diesen drei Studien mit positivem Outcome ist gemeinsam, dass für die Anästhesieaufrechterhaltung volatile Anästhetika eingesetzt wurden, in der Studie von Candilio et al. zusätzlich zum Propofol, in den anderen beiden Studien ohne Propofol. Dies zeigt, wie groß offensichtlich der Einfluss des Anästhesieregimes auf die Wirkung der RIPC ist (Thielmann 2013, Candilio 2015, Zarbock 2015).

Die letzte große Outcomestudie im STEMI-Setting mit 5401 Patienten (CONDI2/ERIC-PPCI Studie) konnte keine positiven Einflüsse von RIPC auf die Mortalität oder die Hospitalisation feststellen (Hausenloy 2019). Ein Problem könnte sein, dass nur ein Viertel aller STEMI-Patienten eine solche Infarktgröße hat, die überhaupt von einer adjuvanten Therapie profitieren könnte. Eine quantitative Schätzung besagt, dass nur Patienten mit einer Infarktgröße von mehr als 20% des linksventrikulären Myokards und einer Größenreduktion des Infarktes von 75% auf unter 40% des gefährdeten Areals einen relevanten prognostischen Vorteil haben könnten (Miura 2008). Relevant große, betroffene Myokardareale sind daher eher nur bei proximalen Koronarokklusionen im Versorgungsgebiet des RIVA zu erwarten (Piot 2008, Bøtker 2010).

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit den großen multizentrischen Studien ERICCA und RIPHeart mit ihren negativen Ergebnissen. Sie unterstützen die Theorie, dass es sich bei der RIPC um einen experimentell gut belegten Effekt handelt, der in klinischen Studien

bei Patienten in hohem Lebensalter mit vielen Komorbiditäten und Komedikationen nur eine schwache, untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Die Gemeinsamkeit bei allen positiven Studien scheint der Einsatz von volatilen Anästhetika zur Aufrechterhaltung der Anästhesie zu sein. Dies steht im Einklang mit der vorgelegten Studie, in der ein reines TIVA-Regime mit Verwendung von Propofol zur Aufrechterhaltung der Anästhesie benutzt wurde. Dies könnte ein Einflussfaktor für den geringen Effekt der RIPC in der vorgelegten Studie sein.

4.4. Metaanalysen nach RIPHeart und ERICCA

Die nach Erscheinen der RipHeart- und ERICCA-Studien veröffentlichten Metaanalysen konnten weiterhin über alle Studien eine Reduktion in der postoperativen Troponinfreisetzung durch RIPC nachweisen (King 2016, Benstoem 2017, Xie 2017). Bei der Analyse von Outcomedaten wurden, entsprechend den Ergebnissen der beiden letzten großen Studien, überwiegend neutrale Ergebnisse analysiert. Es zeigten sich keine Vorteile für die Mortalität (King 2016, Benstoem 2017, Pierce 2017, Xie 2017), den Inotropikaverbrauch (King 2016), bei der Häufigkeit von Myokardinfarkten (Benstoem 2017, Pierce 2017, Xie 2017), Nierenversagen (Benstoem 2017, Pierce 2017, Xie 2017) oder Schlaganfällen (Benstoem 2017). Zwei Metaanalysen (Pierce 2017, Xie 2017) konnten in Subgruppen, in denen eine propofolfreie Anästhesie durchgeführt wurde, eine verminderte Rate an akutem Nierenversagen registrieren. In der Untersuchung von Xie et al war das auch mit einer geringeren Mortalität in der propofolfreien Subgruppe verbunden (Xie 2017). Die ProCCard Studie hat zum ersten Mal versucht, verschiedene kardioprotektive Strategien in einem Bundle zu kombinieren. Neben der RIPC wurden auch Strategien zur engmaschigen Blutzuckerkontrolle, die Narkoseaufrechterhaltung mit Sevofluran, eine schonende Reperfusion und eine moderate, respiratorische Azidose am HLM-Ende angewandt. Die Studie hat aktuell die Rekrutierungsphase beendet. Es liegen jedoch bisher keine Ergebnisse vor (Chiari 2019).

4.5. Einflussfaktoren auf die heterogene Studienlage

Diese heterogene Studienlage hat vermutlich mehrere Ursachen. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergebnisse beeinflusst durch verschiedene Stimulationsprotokolle, die Dauer, Häufigkeit und Lokalisation des konditionierenden Ischämieereizes betreffend. Weitere Einflüsse haben Alter (Boengler 2009), Geschlecht, die Art der Kardioplegie, verschiedene Komorbiditäten wie z.B. Hypertonus, Diabetes mellitus, Atherosklerose, chronische Herzinsuffizienz und Hyperlipidämie (Ferdinandy 2014). Im Falle der Komorbiditäten ist das

Myokard entweder resistent gegenüber kardioprotektiven Einflüssen oder es wird ein stärkerer kardioprotektiver Stimulus benötigt (Tanaka 2002, Kehl 2002, Tsang 2005).

Unterschiedliche Anästhesieregime und verschiedene chirurgische Techniken (Ferdinandy 2007, Thielmann 2013) spielen ebenso eine Rolle wie blockierende Komedikationen wie z.B. Sulfonylharnstoffe (Kottenberg 2014). Unter anderem wurde die Abschwächung der RIPC durch Propofol, Sevoflurane oder Betablocker in mehreren Arbeiten beschrieben (Lange 2006+2009, Thielmann 2013, Kottenberg 2012+2014, Zhou 2013). In einer Untersuchung von Cho et al. wurde humanes Plasmadialysat nach RIPC auf ein tierexperimentelles Herzmodell übertragen. Es wurde eine Abschwächung des übertragbaren, präkonditionierenden Effektes für Propofol, Sevofluran und Carvedilol nachgewiesen (Cho 2019).

Ob und welchen Einfluss Propofol auf die Präkonditionierungseffekte der RIPC hat, wird noch kontrovers diskutiert. Es wird beschrieben, dass Propofol den protektiven Effekt durch RIPC abschwächt (Kottenberg 2012+2014, Zarbock 2015, Pierce 2017). Auf der anderen Seite gibt es mehrere experimentelle und klinische Studien zu kardioprotektiven Effekten von Propofol über seine antioxidativen Eigenschaften (Sayin 2002, Lim 2005, Li 2012). Zum einen wird eine wirkliche Reduktion des RIPC-Effektes durch Propofol diskutiert, zum anderen ein eigener konditionierender Effekt über denselben oder einen ähnlichen Mechanismus (Zhou 2013, Fräbendorf 2009+2009). Dies trifft sowohl für Propofol aber auch für die volatilen Anästhetika zu.

In den Studien von Kottenberg et al wurde gezeigt, dass der Effekt von RIPC auf die postoperative Troponinfreisetzung unter Isoflurananästhesie deutlich ausgeprägter ist, während er unter einer TIVA mit Propofol, bei allerdings geringen Patientenzahlen, nicht mehr signifikant war. Während sich die Kontrollgruppen ohne RIPC in der Troponinfreisetzung nicht unterschieden, war der RIPC Effekt nur bei den Patienten unter Isoflurananästhesie nachweisbar und wurde bei den Patienten unter Propofolanästhesie blockiert. In einer weiteren Untersuchung lieferte dieselbe Arbeitsgruppe eine mögliche Erklärung für den Einfluss des Anästhesieregimes auf die RIPC-Wirkung. Das als Mediator in der Signaltransduktion der Kardioprotektion durch RIPC diskutierte Protein STAT5 (Signal transducer and activator of transcription 5) wird durch die ischämische Konditionierung vermehrt phosphoryliert. Diese Induktion wird durch eine TIVA mit Propofol gehemmt (Heusch 2012, Kottenberg 2014). Dass die protektive Wirkung der RIPC durch Propofol antagonisierbar ist, nicht jedoch durch Isoflurane, wurde in diesen Untersuchungen von Kottenberg et al erstmals festgestellt, während die RIPHeart Studie und damit auch die aktuelle Substudie schon gestartet waren (Kottenberg 2012+2014, Bautin 2013). Dementsprechend wurden diese Erkenntnisse bei der Auswahl des

Anästhesieregimes der aktuellen Studie nicht berücksichtigt. Im Gegensatz dazu beschreibt eine Studie von Lucchinetti et al. ein neutrales Ergebnis der RIPC bezüglich der Biomarkerfreisetzung von Troponin T unter Isoflurananästhesie. In dieser Untersuchung wurde Propofol allerdings zur Narkoseinduktion eingesetzt (Lucchinetti 2012), während in den Studien von Kottenberg et al andere Anästhetika zur Narkoseeinleitung genutzt wurden (Kottenberg 2012+2014).

Es gab mehrere Studien mit Hinweisen für eine geringere Mortalität in der Herzchirurgie bei Einsatz der volatilen Anästhetika (Landoni 2007, Hert 2009, Bignami 2009+2013, Landoni 2013). Unklar ist hingegen, ob es Unterschiede zwischen den verschiedenen volatilen Anästhetika gibt. Nachgewiesen sind kardioprotektive Effekte für Sevofluran, Desfluran (Landoni 2013) und Isofluran (Kottenberg 2012+2014, Heusch 2012). Für Sevofluran gibt es auch Hinweise für einen synergistischen Effekt mit der ischämischen Konditionierung (Toller 1999). Bei den volatilen Anästhetika sind Zeitpunkt und Umfang der Applikation, vor, während oder nach der HLM-Phase, wichtig (Kottenberg 2012+2014). In einer Studie von DeHert 2004 war die Applikation in allen Phasen der herzchirurgischen OP, vor, während und nach der HLM-Phase, allen anderen Anästhesieregimen überlegen (Hert 2004). Unklar ist, warum Propofol eine weitere Kardioprotektion durch RIPC verhindert, während die volatilen Anästhetika weniger mit der RIPC zu interagieren scheinen. Eine aktuelle, große, prospektive Studie von Landoni et al. an 5400 Patienten konnte allerdings keinen Mortalitätsvorteil der volatilen Anästhetika in der Bypasschirurgie nachweisen (Landoni 2019) und wurde aufgrund des fehlenden Mortalitätsunterschiedes vorzeitig abgebrochen.

Für einige Medikamente der Komedikation gibt es Hinweise für eigene konditionierende oder die Konditionierung blockierende Eigenschaften. Zu diesen gehören β -Blocker, Insulin, Metformin, ACE-Hemmer, Thrombozytenaggregationshemmer, Glycerylnitrat (GNT), Nitroprussid, Opioide oder Cyclosporin A. Sie könnten die Schwelle für einen zusätzlichen, präkonditionierenden Vorteil erhöhen (Ferdinandy 1998, Przyklenk 2011, Roubille 2012, Heusch 2013, Kleinbongard 2013, Cohen 2013). Dafür spricht auch, dass in einer Studie an herzchirurgischen Patienten nur bei einer Fernkonditionierung an der oberen und der unteren Extremität ein geringerer myokardialer Schaden in der RIPC-Gruppe nachweisbar war, während in der Gruppe in der nur an der oberen Extremität stimuliert wurde, keine Reduktion der myokardialen Biomarker festzustellen war (Wu 2011).

Auch bei β -Blockern wird einerseits ein medikamentös konditionierender Effekt diskutiert, andererseits konnte in der Metaanalyse von Zhou eine Abschwächung der kardioprotektiven Wirkung durch RIPC nachgewiesen werden (Zhou 2013). Die Komedikationen mit β -Blockern

(Ibanez 2013, Zhou 2013) und Statinen (Kocsis 2008) sind per se kardioprotektiv wie auch die Anästhesie mit Propofol oder volatilen Anästhetika (Kottenberg 2012+2014, Zhou 2013). All diese Medikamente könnten jedoch potenziell mit dem Mechanismus der RIPC interagieren. Auch die intraoperative Gabe von Glyceryltrinitrat (GNT) als NO-Donor scheint mit den Effekten der RIPC zu interagieren (Hamarneh 2015). Für das Immunsuppressivum Cyclosporin A gibt es Hinweise für eine medikamentöse Präkonditionierung (Piot 2008) durch die Hemmung der Öffnung der mitochondrialen Permeability Transition Pore (mPTP). Eine Studie von Piot et al hat eine geringere Biomarkerfreisetzung nach Cyclosporin A Gabe bei Patienten zur PCI nachgewiesen (Piot 2008). Allerdings konnte auch hier eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie an 970 Patienten (CIRCUS-Trial) keine positiven Auswirkungen einer Cyclosporin A Gabe auf Outcomeparameter nachweisen (Cung 2015).

Das optimale Timing, die Häufigkeit und die Dauer des ischämischen Stimulus sind nicht eindeutig geklärt. In den meisten Studien werden fünfminütige Ischämieepisoden, gefolgt von fünfminütigen Reperfusionphasen eingesetzt. Dafür gibt es eine schwache Evidenzlage, da kürzere Intervalle und einige Studien mit zehnminütigen Ischämieintervallen negative Ergebnisse erbracht haben (Walsh 2009, Günaydin 2000, Yang 2007, Wagner 2010, Karuppasamy 2011, Wu 2011). Yamasaki et al konnten im Tierexperiment zeigen, dass eine 15-minütige Ischämie den Infarkt einer folgenden 30-minütigen Ischämie vergrößert, also keinen ischämisch präkonditionierenden, sondern einen kumulativ schädigenden Effekt hat (Yamasaki 1997). In der Metaanalyse von Deng et al. wurde belegt, dass bei einer Präkonditionierung über die Aortenklammung bereits eine fünfminütige Präkonditionierung negative Auswirkungen auf die Troponinfreisetzung haben könnte, während kürzere Präkonditionierungsstimuli eher positive Auswirkungen im Vergleich zu den Kontrollgruppen hatten (Deng 2015). Bei dieser herznahen Konditionierung scheint eine geringere Ischämietoleranz beim initialen Stimulus vorhanden zu sein im Vergleich zu der Technik der Fernkonditionierung an der Skelettmuskulatur der oberen oder unteren Extremitäten. Beide Untersuchungen sprechen dafür, dass eine Hyperkonditionierung, die an unterschiedlichen Lokalisationen unterschiedlich schnell auftreten kann, eher schädlich ist (Basalay 2012, Johnsen 2014, Deng 2015, Heusch 2015). Das Zeitfenster für die protektive Wirkung scheint im Bereich von zwei Stunden zu liegen (Heusch, 2013).

Es ist weiterhin unklar, welche Patientengruppen am meisten von einem präkonditionierenden Stimulus profitieren (Healy 2014). Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Reduktion der Biomarker durch RIPC bei Koronarchirurgie, Koronarinterventionen, bei Herzklappenchirurgie und in der Kinderherzchirurgie nachweisbar ist (Wu 2011, Haji 2014).

Bei Kindern mit zyanotischen Vitien konnte kein Vorteil durch ischämische Konditionierung erzielt werden, vermutlich da bei diesen Patienten bereits eine prolongierte, chronische Ischämie und damit eine chronische Konditionierung besteht (Jones 2013, Pepe 2013, Konstantinov 2013). Auch die Untersuchungen der RIPC bei Herzinsuffizienzpatienten waren neutral. Die Leistungsfähigkeit konnte durch ein RIPC-Training nicht gesteigert werden. Die Untersuchungen mit Plasmadialysaten konnten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv bei herzinsuffizienten Patienten einen konditionierenden Effekt sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Therapiegruppe nachweisen. Dies deutet darauf hin, dass chronisch herzinsuffiziente Patienten unabhängig vom RIPC-Stimulus einer permanenten, chronischen Präkonditionierung unterliegen (McDonald 2014).

4.6. Mögliche schädliche Effekte von RIPC

In den zahlreichen Untersuchungen der RIPC wurden kaum Nebenwirkungen oder schädliche Wirkungen der Methode beschrieben. Bei der direkten chirurgischen, ischämischen Konditionierung an den unteren Extremitäten durch Verschluss der Iliakalarterie wurden mehrere ischämische Komplikationen am Bein beschrieben (Walsh 2010). Da die oberen Extremitäten nur selten von einer arteriellen Verschlusskrankheit betroffen ist, bietet sich diese eher für den RIPC-Stimulus an. Das Risiko vaskulärer Komplikationen durch den ischämischen Konditionierungsreiz sollte daher an der oberen Extremität deutlich geringer sein als an der unteren Extremität (Healy 2014). Lucchinetti et al. beschrieben eine höhere Inzidenz des gemeinsamen Endpunktes aus Arrhythmien und Myokardinfarkten aufgrund einer höheren Anzahl von Patienten mit neuem Vorhofflimmern (Lucchinetti 2012). Hong et al haben eine Outcomeverschlechterung durch ischämische Prä- und Postkonditionierung bei herzchirurgischen Bypassoperationen ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine beschrieben (Hong 2014). In diesen Studien könnte eine Hyperkonditionierung vorgelegen haben.

4.7. Mechanismus

Seit der Erstbeschreibung der RIPC von Przyklenk 1993 wird am Wirkmechanismus und an der Signalübertragung vom Ort der Stimulation zum Ort der Protektion geforscht. Für die Wirkungen der ischämischen Fernkonditionierung scheinen mehrere Mechanismen verantwortlich zu sein (Hausenloy 2008). Dabei wird der Mechanismus nach aktuellem Konsens in 3 Komponenten aufgeteilt (Heusch 2002, Hausenloy und Yellon, 2008, Candilio 2011, Hausenloy 2013). Im Bereich des ischämischen Stimulus soll es zu einer lokalen

Freisetzung einer oder mehrerer Triggersubstanzen kommen, die die lokalen, afferenten Nervenfasern stimulieren sollen (Hausenloy und Yellon 2008, Steensrud 2010, Heusch 2015). Zwischen dem konditionierten Gebiet und dem Myokard muss eine verbindende Kommunikation stattfinden. Bei der Übertragung des protektiven Signals scheint es eine neuronale und eine humorale Komponente, den sogenannten „blood-born-factor“, zu geben. Schließlich muss die Kardioprotektion am Myokard durch eine oder mehrere Effektorsubstanzen bzw. eine intrazelluläre Mediator-Kaskade ausgeführt werden (Healy 2014, Przyklenk und Whittaker 2011). Die intrazelluläre Effektor-Kaskade scheint bei allen Methoden der ischämischen und medikamentösen Prä- und Postkonditionierung identisch zu sein.

4.7.1. Triggersubstanz Remote Organ

Die am Ort der Konditionierung freigesetzten Triggersubstanzen wie Adenosin (Pell 1998), Bradykinin (Schoemaker 2000), Opioide, Endocannabinoide und andere (Hausenloy und Yellon 2008, Przyklenk und Whittaker 2011) sollen lokale, afferente Nervenfasern stimulieren. Dies soll der Kommunikation mit dem Effektororgan vorgeschaltet sein. Eine intakte neuronale Verbindung zum Stimulationsort ist Voraussetzung für die Weiterleitung des protektiven Stimulus (Gho 1996, Lim 2010). Im Tierexperiment konnte die renale, ischämische Fernkonditionierung durch die Resektion des Nervus renalis aufgehoben werden (Ding 2001). Dong et al haben demonstriert, dass die Effekte der RIPC nach einer Konditionierung an der unteren Extremität durch die Dissektion des Nervus femoralis unterbunden werden kann. Die intrafemoralarterielle Injektion der Triggersubstanz Adenosin kann eine Protektion im Sinne der RIPC hervorrufen und mit einer reduzierten Infarktgröße einhergehen (Dong 2004). Umgekehrt hatte die intraarterielle Injektion von Coffein, einem unspezifischen Adenosinrezeptorantagonisten, in den Triggerarm die Blockade der positiven RIPC-Effekte zur Folge. Bei Patienten, während einer Koronarangiographie, konnte durch die intraarterielle Injektion von Adenosin ein kardioprotektives Dialysat gewonnen werden. Dies lieferte eine weitere Bestätigung dafür, dass Adenosin als Triggersubstanz der ischämischen Fernkonditionierung gilt (Steensrud 2010). Lim et al. konnten im Tierexperiment demonstrieren, dass die RIPC-Wirkung sowohl durch eine Okklusion der Vena femoralis als auch durch eine Resektion des Nervus ischiadicus aufgehoben werden kann. Das würde für die Existenz eines humoralen und eines neuronalen Transduktionsweges sprechen (Lim 2010, MacAllister 2015).

4.7.2. Signaltransduktion neuronaler Signaltransfer

Gourine et al. konnten nachweisen, dass die Aktivität der vagalen, präganglionären Neurone nötig ist, um die protektiven RIPC Effekte von der Extremität zum Myokard zu vermitteln. Die Aktivierung der Region erzeugt eine kräftige Kardioprotektion, während ihre Blockade die positiven Effekte der RIPC hemmt (Mastitskaya 2012). Ein weiterer Nachweis für die Beteiligung des parasympathischen Nervensystems gelang Donato et al. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sowohl die Resektion des Nervus vagus als auch die Gabe von Atropin die kardioprotektiven RIPC Effekte hemmen konnten (Donato 2013). Unterstützend für die neurale Kommunikationstheorie ist, dass der Ganglienblocker Hexamethonium den präkonditionierenden Effekt abschwächen konnte (Gho 1996, Yetgin 2012).

4.7.3. Signaltransduktion humoraler Signaltransfer (Blood born factor)

Die humorale Hypothese sagt aus, dass zirkulierende, kardioprotektive Faktoren im Bereich des Ischämieereizes freigesetzt werden und am Myokard eine kardioprotektive Wirkung entfalten oder induzieren können. Für diese Theorie spricht der Nachweis, dass der präkonditionierende Effekt über eine Bluttransfusion von einem präkonditionierten Versuchstier auf ein nicht konditioniertes Versuchstier übertragbar ist (Dickson 1999, Patel 2002, Konstantinov 2005, Serejo 2007, Shimizu 2009, Breivik 2011). Die Identität dieses kardioprotektiven humoralen Faktors ist unklar. Angenommene Mediatoren sind Nitrite (Corti 2014, Rassaf 2014), microRNA (Li 2014 (Slagsvold 2014), stromal cell-derived factor 1 (SDF-1 α) (MacAllister 2015), Signal Transducer and Activator of Transcription 5 (STAT5) (Heusch 2012, Kottenberg 2014), Calcitonin-gene-related Peptid (CGRP) (Tang 1999), Opioid (Patel 2002), endogene Cannabinoide (Hajrasouliha 2008), Hypoxie induzierbarer Faktor 1 (HIF-1 α), Exosome (Giricz 2014), und Apolipoprotein a-1 (Hibert 2013). Die vielversprechendsten Kandidaten darunter sind SDF-1 α , Nitrite und mikroRNA-144. Bei diesen Substanzen wurde sowohl nachgewiesen, dass RIPC Stimulation die Plasmaspiegel erhöht und dass deren Blockade eine Antagonisierung der kardioprotektiven Effekte durch RIPC zur Folge hat (Pickard 2014). Für keinen dieser Faktoren wurde allerdings bisher nachgewiesen, dass eine intakte Nervenverbindung zum Stimulationsort Voraussetzung für seine vermehrte Freisetzung durch RIPC ist, was aus mehreren vorher angeführten Untersuchungen hervorgeht.

4.7.4. Effektorkaskade der Kardioprotektion

Der finale Effekt am Myokard soll ein starker kardioprotektiver und antiapoptotischer Mechanismus sein. (Hausenloy 2013, Contractor 2013). Ist die Signalübertragung vom

Stimulationsort zum Myokard erfolgt, greifen scheinbar ähnliche Mechanismen der intrazellulären Signaltransduktion bei der RIPC wie bei der ischämischen Konditionierung (Yellon 2003) oder der ischämischen Postkonditionierung (Vinten-Johansen 2007). Diese beinhalten eine durch G-Proteine vermittelte Rezeptorbindung durch Triggermoleküle wie Adenosin (Pell 1998), Bradykinin (Schoemaker 2000), Opioide (Patel 2002), Angiotensin (Singh 2004) oder Endocannabinoide (Hajrasouliha 2008). Die Bindung an die Rezeptoren der Zelloberfläche aktiviert anschließend intrazelluläre Kinasen wie Proteinkinase C (PKC) (Wolfrum 2002) und andere Signaltransduktionskomponenten wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) (Weinbrenner 2004), NO und mitochondriale Kalium-ATP-Kanäle (Pell 1998). Ein möglicher Effektormechanismus der RIPC ist die Verhinderung der Öffnung der mitochondrialen Permeability Transition Pore (mPTP), die den programmierten Zelltod initiieren soll (Hausenloy 2009, Gomez 2007). Die mPTPs sind unspezifische Kanäle mit hoher Leitfähigkeit an der inneren Mitochondrienmembran, deren Öffnung in den ersten Minuten der Reperfusion den programmierten Zelltod vermittelt. Es wird eine entkoppelte, oxydative Phosphorylierung mit folgender ATP-Verminderung und mitochondrialer Schwellung in Gang gesetzt (Hausenloy und Yellon, 2003, Halestrap 2010). Die Gegenspieler zu den mPTPs scheinen die Kalium-ATP-Kanäle zu sein, deren Blockade die Wirkung der Konditionierung reduziert (McCullough 1991, Pain 2000). Umgekehrt können Medikamente, wie Diazoxid oder volatile Anästhetika, die Kalium-ATP-Kanäle öffnen und dadurch die Effekte der Kardioprotektion auslösen (Auchampach 1992, Garlid 1997).

Die medikamentöse Hemmung der mPTP-Öffnung durch Cyclosporin A hat in tierexperimentellen (Hausenloy 2009) und humanen (Piot 2008) Studien zu einer reduzierten Infarktgröße geführt. Die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) oder Sauerstoffradikale scheinen beim myokardialen Ischämie-Reperfusionsschaden eine duale Rolle zu spielen. Einerseits gelten sie als Mediator des Reperfusionsschadens, andererseits sollen sie in geringer Dosierung die kardioprotektiven Effekte der ischämischen Prä- und Postkonditionierung vermitteln (Yellon 2003, Vinten-Johansen 2007). Eine Studie von Weinbrenner et al unterstützt diese These. Da die Protektionseffekte der RIPC durch einen freien Radikalfänger antagonisierbar waren (Weinbrenner 2004), scheint eine gewisse Anzahl reaktiver Sauerstoffspezies bei der Effektvermittlung nötig zu sein.

An der Erhaltung der mitochondrialen Funktion sind zwei protektive Signalkaskaden entscheidend beteiligt. Diese Kaskaden sind der Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK) Pfad und der Survivor Activator Factor Enhancement (SAVE) Pfad (Rosenberg 2018, Ibanez 2017). Obwohl die genauen Abläufe unbekannt sind, sollen diese Pfade den

Reperfusionsschaden durch eine Hemmung der Öffnung der mPTPs und eine vermehrte Öffnung mitochondrialer Kalium-ATP-Kanäle reduzieren. Umgekehrt führen eine Öffnung der mPTPs und eine Hemmung der mitochondrialen Kalium-ATP-Kanäle zu einem zügigen mitochondrialen Funktionsverlust und zum Zelltod durch die Aktivierung von Caspasen (Lefer und Bolli 2012, Heusch 2013, Kunst 2015). TNF- α stimuliert ebenfalls den SAFE-Pfad. Obwohl es als Faktor des Reperfusionsschadens angenommen wurde, scheint es eher zur Kardioprotektion durch Prä- und Postkonditionierung beizutragen (Lecour 2009, Somers 2012). Erhöhte Konzentrationen von TNF- α treten beim Myokardinfarkt auf, aber Versuche TNF- α zu blockieren, resultierten in einer schlechteren Herzfunktion.

4.7.5. Signaltransduktion Interaktion neuronal / humoral

Es ist bekannt, dass der neuronale und der humorale Pfad der Signaltransduktion miteinander interagieren. Der genaue Mechanismus dieser Interaktion ist allerdings unklar. Beide Signalwege könnten auch in Serie arbeiten. Durch die Versuche mit humanen und tierischen Plasmadialysaten an vorher unkonditionierten Herzen konnte bewiesen werden, dass der humorale Faktor dem neuronalen Pfad nachgeschaltet ist (Redington 2012). Bei Diabetikern mit peripherer Neuropathie war es beispielsweise nicht möglich, ein kardioprotektives Plasmadialysat durch RIPC zu gewinnen, während es bei Diabetikern ohne Neuropathie möglich war (Jensen 2012).

Das Plasmadialysat kann dabei durch unterschiedliche Stimuli erzeugt werden. Neben der direkten Nervenstimulation (Redington 2012) und der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (Merlocco 2014) war auch die Stimulation durch eine topische Nozizeption mit Capsaicin möglich (Basalay 2012, Redington 2012). Durch die chemische Stimulation sensorischer C-Fasern der Haut gelang im Mausmodell eine >70%ige Reduktion der Infarktgröße bei einer folgenden Koronarokklusion im Vergleich zu den vorher unbehandelten Kontrolltieren (Jones 2009).

4.7.6. Eigene Ergebnisse unter Beachtung des RIPC-Mechanismus

Der Mechanismus der ischämischen, medikamentösen Prä- und Postkonditionierung endet scheinbar in der gleichen zellulären Kaskade. Das Ziel des veränderten Gleichgewichtes zwischen der Öffnung der mPTPs auf der einen Seite und der Öffnung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle auf der anderen Seite ist ein verringerter Zelluntergang. Damit ist eine geringere Freisetzung von Biomarkern, eine geringere Inzidenz von Myokardinfarkten oder anderen kardialen oder cerebrovaskulären Ereignissen und auch eine geringere Inzidenz von akuten

Nierenversagen erklärbar. Eine nach RIPC gleichstarke, passagere Beeinträchtigung der septalen Kontraktilität, die sich lediglich durch die Präkonditionierung etwas schneller wieder erholt, ist mit den derzeitigen Vorstellungen zum Wirkmechanismus der Präkonditionierung schwieriger erklärbar. Möglicherweise ist der derzeit postulierte Mechanismus oder eine andere Wirkkomponente für ein verkürztes myokardiales Stunning verantwortlich.

4.8. Stärken und Schwächen der eigenen Studie und Limitationen

Die vorliegende Untersuchung ist die bisher ausführlichste, perioperative Echokardiografiestudie bei RIPC-Patienten in der Herzchirurgie. Alle echokardiografischen Loops wurden nur von einem Untersucher ausgewertet, um eine Interobservervariabilität auszuschließen. Nahezu das komplette Team wurde zur Intervention verblindet. Die Verblindung wurde über das ZKS Leipzig computergeneriert im Rahmen der RIPHeart Studie durchgeführt. Durch die Durchführung einer Scheinprozedur in der Kontrollgruppe wurde lediglich ein Kardiotechniker für die Intervention entblindet, während das anästhesiologische Team, das chirurgische Team, der die Echokardiographie durchführende und auswertende Anästhesist und das postoperativ betreuende, intensivmedizinische Team für die Intervention verblindet waren.

In der RIPC Gruppe wurden 800 myokardiale Segmente über vier Zeitpunkte beobachtet, in der Kontrollgruppe 656 Segmente. Es gab keine fehlenden Variablen für die myokardialen Segmente in beiden Gruppen. Dennoch waren die Patientenzahlen mit 50 Patienten in der RIPC-Gruppe und 41 Patienten in der Kontrollgruppe nicht sehr hoch. Einige Signifikanzen lagen knapp oberhalb der geforderten 5% des Signifikanzniveaus und die entsprechenden Beobachtungen lieferten nur weniger belastbare Trends.

Zwei Patienten aus der RIPC-Gruppe mit schweren ischämischen Ereignissen in der perioperativen Phase wurden in einer zweiten Analyse ausgeschlossen.

In der aktuellen Studienlage dürfte evtl. das anästhesiologische Regime ein Kritikpunkt der vorliegenden Untersuchung sein. In der RIPHeart Studie wurden die volatilen Anästhetika aufgrund ihrer eigenen präkonditionierenden Eigenschaften ausgeschlossen, um eine Interferenz der Effekte auszuschließen. Inzwischen haben mehrere Studien eine Abschwächung oder Aufhebung des RIPC-Effektes durch die Verwendung von Propofol zur Aufrechterhaltung der Anästhesie beschrieben (Kottenberg 2012+2014, Thielmann 2013).

5. Zusammenfassung

Bei herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine spielt der Ischämie- Reperfusionsschaden bedingt durch die Klemmung der Aorta ascendens eine entscheidende Rolle für Morbidität und Mortalität. Es wird intensiv nach Strategien zur Minderung der Ischämie- und Reperusionsfolgen geforscht. Die mechanische, ischämische Fernkonditionierung ist eine klinisch einfach zu implementierende, kostengünstige Technik mit vielversprechender Studienlage im Tierexperiment (Przyklenk 1993, Birnbaum 1997) und in kleinen, klinischen, monozentrischen Studien (Hausenloy 2007, Thielmann 2013, Candilio 2015). Bisher gelang es in den meisten Studien nicht, einen relevanten Einfluss auf das postoperative Outcome nachzuweisen (Healy 2014, D'Ascenzo 2012, Deng 2015). Daher wurden zwei Multicenterstudien mit großen Fallzahlen und jeweils einem gemischten primären Endpunkt designt (Meybohm 2015, Hausenloy 2015). In beiden Arbeiten wurde ein neutrales Ergebnis zu einem jeweils gemischten, primären, klinischen Endpunkt festgestellt (Meybohm 2015, Hausenloy 2015). Die vorliegende Studie ist eine Substudie der RIPHeart-Studie als einer dieser beiden Studien. Im Fokus der Studie steht der Einfluss der RIPC auf die linksventrikuläre Funktion, insbesondere auf linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen, untersucht mit der perioperativen Echokardiografie mittels TEE. Die Hypothese war, dass durch die ischämische Fernpräkonditionierung am Oberarm, die vor allem septal vermuteten Wandbewegungsstörungen in der RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger häufig auftreten würden.

Methoden: Die Studie wurde prospektiv, randomisiert und doppelblind an elektiven herzchirurgischen Patienten durchgeführt, die sich einer Erstoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben. Nach adäquater Aufklärung und schriftlicher Einwilligung unter Beachtung der Ausschlusskriterien wurde bei 91 Patienten (50 RIPC-Gruppe, 41 Kontrollgruppe) eine intensive echokardiografische Funktionsanalyse des linken Ventrikels zu 4 verschiedenen Zeitpunkten (T0 - vor der HLM, T1 - 15min nach HLM-Stopp, T2 - 30min nach HLM-Stopp und T3 - 2h postoperativ auf der Intensivstation) durchgeführt. Die RIPC Intervention wurde vor dem Hautschnitt mit 4 Zyklen einer fünfminütigen Ischämie am Oberarm gefolgt von einer fünfminütigen Reperusionsphase vorgenommen. In der Kontrollgruppe wurde eine Scheinintervention durchgeführt. Die Narkoseinduktion erfolgte mit Sufentanil, Propofol und Rocuronium, die Aufrechterhaltung der Anästhesie mit Propofol und Sufentanil oder Remifentanil sowie Cis-Atracurium. Volatile Anästhetika waren

entsprechend dem Protokoll der übergeordneten RIPHeart Studie ausgeschlossen. Zu den vier echokardiografischen Untersuchungszeitpunkten wurde die LVEF nach Simpson und Teichholz bestimmt sowie eine ausgedehnte Wandbewegungsanalyse aller Segmente mit Ermittlung des globalen WMSI und mit Berechnung von regionalen RWMSIs vorgenommen (Duncan 2011).

Ergebnisse: Die Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander anhand ihrer demografischen Daten, der Vormedikation, Vorerkrankungen, bei den präoperativ erhobenen echokardiografischen Daten oder bei den durchgeführten chirurgischen Eingriffen. Bei Untersuchungen der LVEF zeigten sich keine Unterschiede innerhalb und zwischen den Studiengruppen. Bei der Wandbewegungsanalyse traten dynamische Veränderungen der Wandbewegung über die vier Analysezeitpunkte v.a. in den septalen Segmenten auf. Im globalen WMSI war eine Verschlechterung 15min nach Beendigung der HLM-Phase sichtbar, was in der RIPC-Gruppe signifikant war ($p=0,016$) und in der Kontrollgruppe knapp an der Signifikanzgrenze lag ($p=0,066$). In der Analyse der regionalen Wandbewegung und der regionalen RWMSIs zeigte sich zum Zeitpunkt T1 in beiden Gruppen eine signifikante Verschlechterung der septalen Kontraktilität ($p=0,005$, $p=0,013$ resp.), in der RIPC-Gruppe auch in der basalen Kontraktilität ($p=0,014$), was in der Kontrollgruppe knapp an der Signifikanzgrenze scheiterte ($p=0,057$). In der Kontrollgruppe waren 30min nach dem Ende der HLM-Phase noch signifikante Verschlechterungen der linksventrikulären Kontraktilität in den septalen ($p=0,041$) und den mittventrikulären ($p=0,016$) Segmenten nachweisbar, was in der RIPC-Gruppe nicht mehr der Fall war. Zwei Stunden postoperativ auf der Intensivstation hatten sich die septalen Kontraktilitätsstörungen wieder zurückgebildet, was in der Kontrollgruppe signifikant ($p=0,04$), in der RIPC-Gruppe jedoch nur als Trend nachweisbar war ($p=0,07$).

Bei der Analyse der Veränderungen des WMSI zeigte sich eine schnellere Erholung zum Zeitpunkt T2 in der RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in den septalen Segmenten als Trend ($p=0,07$) und signifikant ($p=0,02$) in den mittventrikulären Segmenten. In den anterioren Segmenten war eine signifikant spätere Erholung in der Kontrollgruppe zu beobachten, die in der RIPC-Gruppe bereits zum Zeitpunkt T2 stattgefunden hatte ($p=0,03$). Bei zwei Patienten in der RIPC-Gruppe traten schwerwiegende Veränderungen im linksventrikulären Kontraktionsmuster auf, die jeweils durch gravierende ischämische Ereignisse im Sinne eines perioperativen Myokardinfarktes erklärbar waren. Die Analyse der WMSIs und RWMSIs nach Ausschluß dieser beider Ischämiepatienten zeigte die vorher beschriebenen in beiden Gruppen gleichstarken septalen Wandbewegungsstörungen 15min

nach dem Ende der HLM-Phase mit einer früheren Erholung in der RIPC-Gruppe zum Zeitpunkt T2 noch deutlicher.

Schlussfolgerungen: Die ischämische Fernpräkonditionierung (RIPC) konnte das Auftreten passagerer, septal betonter Wandbewegungsstörungen nicht verhindern oder abschwächen. Alle signifikanten Gruppenunterschiede und Trends zeigten lediglich eine etwas schnellere Erholung dieser Wandbewegungsstörungen in der RIPC-Gruppe. Bei zwei schweren ischämischen Ereignissen in der RIPC-Gruppe stellte die Intervention keine erkennbare Protektion dar. Man kann schlussfolgern, dass die RIPC-Methode einen geringen Protektionseffekt vor ischämischen Beeinträchtigungen darstellt, die keinen Schutz vor schweren, klinisch relevanten, ischämischen Ereignissen bietet. Die vorliegende Studie unterstützt die Theorie, dass es sich bei der RIPC um einen experimentell gut belegten Effekt handelt, der in klinischen Studien bei Patienten in hohem Lebensalter mit vielen Komorbiditäten und Komedikationen nur eine schwache, untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Die Gemeinsamkeit bei allen positiven Studien scheint der Einsatz von volatilen Anästhetika zur Aufrechterhaltung der Anästhesie zu sein (Kottenberg 2010+2012, Thielmann 2010+2013, Candilio 2015). Auch dies steht im Einklang mit der vorgelegten Studie, in der ein reines TIVA-Regime mit Verwendung von Propofol zur Aufrechterhaltung der Anästhesie benutzt wurde. Dies könnte den geringen Effekt der RIPC in der vorgelegten Studie erklären.

6. Thesen

1. Strategien zur Reduktion des Ischämie- Reperfusionsschadens nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine werden bei zunehmend älteren und geriatrischen Patienten in der Herzchirurgie immer wichtiger.
2. Durch mehrere, kurze Episoden einer myokardialen Ischämie können positive Schutzmechanismen bei einer folgenden moderaten Ischämie am Herzen ausgelöst werden (ischämische Konditionierung).
3. Bei der ischämischen Fernkonditionierung (Remote Ischemic PreConditioning, RIPC) wird ein Schutzmechanismus für vitale Organe, wie z.B. das Herz oder das Gehirn, durch mehrere kurze Ischämie- und Reperfusionszyklen an nichtvitalen Organen induziert.
4. Die mechanische, ischämische Fernkonditionierung (RIPC) wäre eine einfache und klinisch leicht zu implementierende sowie kostengünstige Protektionsmaßnahme.
5. Die RIPC-Methode hat keinen Einfluss auf die globale linksventrikuläre Funktion, gemessen anhand der LVEF nach Simpson oder nach Teichholz.
6. Nach Beendigung der HLM-Phase (nach 15min) treten signifikante septal und basoseptal betonte Verschlechterungen der regionalen linksventrikulären Kontraktilität auf, mit und ohne RIPC.
7. Die RIPC -Methode war unter einer Propofolanästhesie nicht in der Lage, diese passageren Verschlechterungen der Kontraktilität zu verhindern oder abzuschwächen.
8. Bei ischämisch konditionierten Patienten normalisierte sich die Kontraktilität wieder signifikant schneller als bei nichtkonditionierten Patienten der Kontrollgruppe.
9. Bei schweren ischämischen Ereignissen bzw. perioperativen Myokardinfarkten stellte die RIPC-Methoden keinen erkennbaren Schutzmechanismus dar.

10. Einige klinische Studien zeigten positive RIPC-Effekte bei Verwendung eines propofolfreien Anästhesieregimes. Beim Einsatz volatiler Anästhetika könnte sich ein deutlicherer Effekt der RIPC zeigen.
11. Die RIPC-Methode zeigte keine relevanten Nebenwirkungen.
12. Die RIPC-Methode hat bisher keinen klaren klinischen Vorteil in einem realistischen, geriatrischen Patientenkollektiv mit vielen Vorerkrankungen und vielen Vormedikationen liefern können.

7. Literaturverzeichnis

- Ahmad AMZ, Ali GSR, Tariq W. 2014. Remote ischemic preconditioning is a safe adjuvant technique to myocardial protection but adds no clinical benefit after on-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*, 17(4): E220–E223.
- Ali Ziad A, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA., Reza Nouraei SA, et al. 2007. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Myocardial and Renal Injury After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Circulation*, 116(11_supplement): I–98.
- Alreja G. 2012. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Myocardial and Renal Injury: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Invasive Cardiol* [Aufruf am: 08.05.2020] URL: <https://www.invasivecardiology.com/articles/effect-remote-ischemic-preconditioning-myocardial-and-renal-injury-meta-analysis-randomized>.
- Andresen D. 2020. *Deutscher Herzbericht 2018.pdf*.
- Auchampach JA, Grover GJ, Gross GJ. 1992. Blockade of ischaemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate. *Cardiovasc Res*, 26(11):1054–1062.
- Basalay M, Barsukevich V, Mastitskaya S, Mrochek A, Pernow J, et al. 2012. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol*, 97(8):908–917.
- Bautin A, Datsenko S, Tashkhanov D, Gordeev M, Rubinchik V, et al 2013. ASSA13-08-15 Influence of the Anaesthesia Technique on the Cardioprotective Effects of the Remote Ischemic Preconditioning in the Patients Undergoing the Aortic Valve Replacement. *Heart*, 99(Suppl 1): A40–A41.
- Benstoem C, Stoppe C, Liakopoulos OJ, Ney J, Hasenclever D, Meybohm P, Goetzenich A. 2017. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery). *Cochrane Database Syst Rev*, (5).
- Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, Giunta F, Zangrillo A. 2009. Volatile Anesthetics Reduce Mortality in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23(5):594–599.
- Bignami E, Greco T, Barile L, Silvetti S, Nicolotti D, Fochi O, Cama E, Costagliola R, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Zangrillo A. 2013. The Effect of Isoflurane on Survival and Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27(1):50–58.
- Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. 1997. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation*, 96(5):1641–1646.
- Boengler K, Schulz R, Heusch G. 2009. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res*, 83(2):247–261.
- Bolli Roberto. 2000. The Late Phase of Preconditioning. *Circ Res*, 87(11):972–983.
- Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, et al. 2010. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *The Lancet*, 375(9716):727–734.
- Braunwald E, Kloner RA. 1985. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*, 76(5):1713–1719.

- Breivik L, Helgeland E, Aarnes EK, Mrdalj J, Jonassen AK. 2011. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion. *Basic Res Cardiol*, 106(1):135–145.
- Brevoord D, Kranke P, Kuijpers M, Weber N, Hollmann M, Preckel B. 2012. Remote Ischemic Conditioning to Protect against Ischemia-Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: Moretti C (Hrsg) *PLoS ONE*, 7(7): e42179.
- Brooks MJ, Andrews DT. 2013. Molecular mechanisms of ischemic conditioning: translation into patient outcomes. *Future Cardiol*, 9(4):549–568.
- Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, et al. 2009. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*, 4(S1):3–51.
- Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. 2011. Remote Ischemic Conditioning: A Clinical Trial's Update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 16(3–4):304–312.
- Candilio L, Malik A, Ariti C, Barnard M, Di Salvo C, Lawrence D, Hayward M, Yap J, Roberts N, Sheikh A, Kolvekar S, Hausenloy DJ, Yellon DM. 2015. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart*, 101(3):185–192.
- Cheung MMH, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, et al. 2006. Randomized Controlled Trial of the Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Children Undergoing Cardiac Surgery: First Clinical Application in Humans. *J Am Coll Cardiol*, 47(11):2277–2282.
- Chiari P, Durand M, Desebbe O, Fischer M-O, Lena-Quintard D, et al. 2019. Multimodal cardioprotective strategy in cardiac surgery (the ProCCard trial): Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials*, 20(1):560.
- Cho YJ, Nam K, Kim TK, Choi SW, Kim SJ, Hausenloy DJ, Jeon Y. 2019. Sevoflurane, Propofol and Carvedilol Block Myocardial Protection by Limb Remote Ischemic Preconditioning. *Int J Mol Sci*, 20(2):269.
- Cohen MV, Downey JM. 2013. Combined Cardioprotectant and Antithrombotic Actions of Platelet P2Y12 Receptor Antagonists in Acute Coronary Syndrome: Just What the Doctor Ordered. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* DOI: 10.1177/1074248413508465.
- Condreanu I. 2011. Details of Left Ventricular Remodeling and the Mechanism of Paradoxical Ventricular Septal Motion After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Invasive Cardiol* [Aufruf am: 09.05.2020] URL: <https://www.invasivecardiology.com/articles/details-left-ventricular-remodeling-and-mechanism-paradoxical-ventricular-septal-motion-aft>.
- Contractor H, Støttrup NB, Cunnington C, Manlhiot C, Diesch J, et al. 2013. Aldehyde dehydrogenase-2 inhibition blocks remote preconditioning in experimental and human models. *Basic Res Cardiol*, 108(3):343.
- Corti P, Gladwin MT. 2014. Is nitrite the circulating endocrine effector of remote ischemic preconditioning? *Circ Res*, 114(10):1554–1557.
- Crimi G, Pica S, Raineri C, Bramucci E, De Ferrari GM, et al. 2013. Remote Ischemic Post-Conditioning of the Lower Limb During Primary Percutaneous Coronary Intervention Safely Reduces Enzymatic Infarct Size in Anterior Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(10):1055–1063.
- Croal BL., Hillis GS., Gibson PH., Fazal MT., El-Shafei H, et al. 2006. Relationship Between Postoperative Cardiac Troponin I Levels and Outcome of Cardiac Surgery. *Circulation*, 114(14):1468–1475.

- Cung T-T, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, et al. 2015. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 373(11):1021–1031.
- D’Ascenzo F, Cavallero E, Moretti C, Omedè P, Sciuto F, et al. 2012. Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart*, 98(17):1267–1271.
- Davies WR., Brown AJ., Watson W, McCormick LM., West NEJ, et al. 2013. Remote Ischemic Preconditioning Improves Outcome at 6 Years After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 6(3):246–251.
- Deng Q-W, Xia Z-Q, Qiu Y-X, Wu Y, Liu J-X, Li C, Liu K-X. 2015. Clinical benefits of aortic cross-clamping versus limb remote ischemic preconditioning in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*, 193(1):52–68.
- Desai M, Gurusamy KS, Ghanbari H, Hamilton G, Seifalian AM. 2011. Remote ischaemic preconditioning versus no remote ischaemic preconditioning for vascular and endovascular surgical procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, (12).
- Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, Becker RC, Porcaro WA, Heard SO. 1999. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: Preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis*, 8(2):123–129.
- Ding YF, Zhang MM, He RR. 2001. Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Sheng Li Xue Bao*, 53(1):7–12.
- Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, et al. 2011. Association of Myocardial Enzyme Elevation and Survival Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA*, 305(6):585–591.
- Donato M, Buchholz B, Rodríguez M, Pérez V, Inserte J, García-Dorado D, Gelpi RJ. 2013. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning. *Exp Physiol*, 98(2):425–434.
- 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(1):41–46.
- Duncan RF, Dundon BK, Nelson AJ, Pemberton J, Williams K, et al. 2011. A Study of the 16-Segment Regional Wall Motion Scoring Index and Biplane Simpson’s Rule for the Calculation of Left Ventricular Ejection Fraction: A Comparison with Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Regional Wall Scoring for Quantifying Global LV Function. *Echocardiography*, 28(6):597–604.
- Er F, Nia AM., Dopp H, Hellmich M, Dahlem KM., Caglayan E, et al. 2012. Ischemic Preconditioning for Prevention of Contrast Medium–Induced Nephropathy. *Circulation*, 126(3):296–303.
- Faries PL, DeRubertis B, Trocciola S, Karwowski J, Kent KC, Chaer RA. 2008. Ischemic preconditioning during the use of the PercuSurge occlusion balloon for carotid angioplasty and stenting. *Vascular*, 16(1):1–9.
- Fellahi J-L, Gué X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. 2003. Short- and Long-term Prognostic Value of Postoperative Cardiac Troponin I Concentration in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*, 99(2):270–274.
- Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. 2014. Interaction of Risk Factors, Comorbidities, and Comedications with Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection by Preconditioning, Postconditioning, and Remote Conditioning. *Pharmacol Rev*, 66(4):1142–1174.
- Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. 2007. Interaction of Cardiovascular Risk Factors with Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury, Preconditioning, and Postconditioning. *Pharmacol Rev*, 59(4):418–458.

- Ferdinandy P, Szilvassy Z, Baxter GF. 1998. Adaptation to myocardial stress in disease states: Is preconditioning a healthy heart phenomenon? *Trends Pharmacol Sci*, 19(6):223–229.
- Fräßdorf J, Borowski A, Ebel D, Feindt P, Hermes M, et al. 2009. Impact of preconditioning protocol on anesthetic-induced cardioprotection in patients having coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(6):1436-1442.
- Fräßdorf J., De Hert S, Schlack W. 2009. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth*, 103(1):89–98.
- Gallagher SM, Jones DA, Kapur A, Wragg A, Harwood SM, Mathur R, Archbold RA, Uppal R, Yaqoob MM. 2015. Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int*, 87(2):473–481.
- Garlid KD., Paucek P, Yarov-Yarovoy V, Murray HN, Darbenzio RB, et al. 1997. Cardioprotective Effect of Diazoxide and Its Interaction With Mitochondrial ATP-Sensitive K⁺ Channels. *Circ Res*, 81(6):1072–1082.
- Geft I L, Fishbein M C, Ninomiya K, Hashida J, Chaux E, Yano J, Y-Rit J, Genov T, Shell W, Ganz W. 1982. Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation*, 66(6):1150–1153.
- Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. 1996. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*, 94(9):2193–2200.
- Giricz Z, Varga ZV, Baranyai T, Sipos P, Pálóczi K, Kittel Á, Buzás EI, Ferdinandy P. 2014. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the rat heart is mediated by extracellular vesicles. *J Mol Cell Cardiol*, 68:75–78.
- Gomez L, Thibault H, Gharib A, Dumont J-M, Vuagniaux G, Scalfaro P, Derumeaux G, Ovize M. 2007. Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality following acute myocardial infarction in mice. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 293(3):H1654–H1661.
- Günaydin 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(4):493–496.
- Hahn Cecil D., Manlhiot Cedric, Schmidt Michael R., Nielsen Torsten T., Redington Andrew N. 2011. Remote Ischemic Per-Conditioning. *Stroke*, 42(10):2960–2962.
- Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH. 2013. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*, 26(9):921–964.
- Haji Mohd Yasin NAB, Herbison P, Saxena P, Praporski S, Konstantinov IE. 2014. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Surg Res*, 186(1):207–216.
- Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M, Jabejdar-Maralani P, Sadeghipour H, Ebrahimi F, Dehpour AR. 2008. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol*, 579(1):246–252.
- Halestrap AP. 2010. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem Soc Trans*, 38(4):841–860.

- Hamarneh A, Sivaraman V, Bulluck H, Shanahan H, Kyle B, Ramlall M, Chung R, Jarvis C, Xenou M, Ariti C, Cordery R, Yellon DM, Hausenloy DJ. 2015. The Effect of Remote Ischemic Conditioning and Glyceryl Trinitrate on Perioperative Myocardial Injury in Cardiac Bypass Surgery Patients: Rationale and Design of the ERIC-GTN Study. *Clin Cardiol*, 38(11):641–646.
- Hausenloy D. 2009. Signalling pathways in ischaemic postconditioning. *Thromb Haemost*, 101(04):626–634.
- Hausenloy DJ. 2013. Cardioprotection Techniques: Preconditioning, Postconditioning and Remote Conditioning (Basic Science). *Curr Pharm Des*, 19(25):4544–4563.
- Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, et al. 2015. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med*, 373(15):1408–1417.
- Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, et al. 2016. Effect of Remote Ischaemic preconditioning on Clinical outcomes in patients undergoing Coronary Artery bypass graft surgery (ERICCA study): a multicentre double-blind randomised controlled clinical trial. *Effic Mech Eval*, 3(4):1–58.
- Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, Ramlall M, Aarøe J, et al. 2019. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 394(10207):1415–1424.
- Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, et al. 2007. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 370(9587):575–579.
- Hausenloy DJ, Ong S-B, Yellon DM. 2009. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol*, 104(2):189–202.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. 2008. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res*, 79(3):377–386.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. 2003. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 35(4):339–341.
- Healy DA, Carroll PJ, Clarke MM, Tang TY, Grace PA, Kiernan TJ, Walsh SR. 2013. Systematic review and meta-analysis of remote ischaemic preconditioning in percutaneous coronary intervention. *IJC Metab Endocr*, 1:13–19.
- Healy DA, Clarke MM, McHugh SM, Grace PA, Walsh SR. 2014. Remote ischaemic preconditioning as a method for perioperative cardioprotection: Concepts, applications and future directions. *Int J Surg*, 12(10):1093–1099.
- Healy DA, Khan WA, Wong CS, Moloney MC, Grace PA, et al. 2014. Remote preconditioning and major clinical complications following adult cardiovascular surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 176(1):20–31.
- Hert SD, Vlasselaers D, Barbé R, Ory J-P, Dekegel D, Donnadonna R, Demeere J-L, Mulier J, Wouters P. 2009. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*, 64(9):953–960.
- Hert SGD, Meeus R, Stockman BA. 2004. Cardioprotective Properties of Sevoflurane in Patients Undergoing Coronary Surgery with Cardiopulmonary Bypass Are Related to the Modalities of Its Administration. *Anesthesiology*, 101, 299–310.
- Heusch G. 2013. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *The Lancet*, 381(9861):166–175.

- Heusch G. 2004. Postconditioning: Old wine in a new bottle? Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 44(5):1111–1112.
- Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. 2015. Remote Ischemic Conditioning. *J Am Coll Cardiol*, 65(2):177–195.
- Heusch G, Musiolik J, Kottenberg E, Peters J, Jakob H, Thielmann M. 2012. STAT5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning in humans. *Circ Res*, 110(1):111–115.
- Heusch G, Schulz R. 2002. Remote Preconditioning. *J Mol Cell Cardiol*, 34(10):1279–1281.
- Hibert P, Prunier-Mirebeau D, Beseme O, Chwastyniak M, Tamareille S, et al. 2013. Apolipoprotein A-I Is a Potential Mediator of Remote Ischemic Preconditioning. *PLOS ONE*, 8(10): e77211.
- Hong DM, Lee E-H, Kim HJ, Min JJ, 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(3):176–183.
- Hong DM, Min JJ, Kim JH, Sohn IS, Lim TW, Lim YJ, Bahk J-H, Jeon Y. 2010. The Effect of Remote Ischaemic Preconditioning on Myocardial Injury in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anaesth Intensive Care*, 38(5):924–929.
- Hoole SP, Khan SN, White PA, Heck PM, Kharbanda RK, et al. 2009. Remote ischaemic pre-conditioning does not attenuate ischaemic left ventricular dysfunction in humans. *Eur J Heart Fail*, 11(5):497–505.
- Hoole SP., Heck PM., Sharples L, Khan SN., Duehmke R, et al. 2009. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study. *Circulation*, 119(6):820–827.
- Hu S, Dong H, Li Y, Luo Z, Sun L, Yang Q, Yang L, Xiong L. 2010. Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing elective cervical decompression surgery: a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol*, 22(1):46–52.
- Hu S, Dong H, Zhang H, Wang S, Hou L, Chen S, Zhang J, Xiong L. 2012. Noninvasive limb remote ischemic preconditioning contributes neuroprotective effects via activation of adenosine A1 receptor and redox status after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, 1459:81–90.
- Ibanez B, Heusch G, García-Dorado D, Fuster V, Yellon D. 2017. Molecular and cellular Mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ (Hrsg) *Hurst's The Heart*. McGraw-Hill Education, New York, NY [Aufruf am: 10.05.2020] URL: accesscardiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161729668.
- Jensen RV, Støttrup NB, Kristiansen SB, Bøtker HE. 2012. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol*, 107(5):285.
- Johnsen J, Pryds K, Salman R, Kristiansen SB, Botker HE. 2014. Optimizing the cardioprotective effects of remote ischemic preconditioning [Poster P2500]. *Eur Heart J*, 35:444.
- Jones BO, Pepe S, Sheeran FL, Donath S, Hardy P, Shekerdemian L, et al. 2013. Remote ischemic preconditioning in cyanosed neonates undergoing cardiopulmonary bypass: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146(6):1334–1340.
- Jones WK, Fan GC, Liao S, Zhang JM, Wang Y, et al. 2009. Peripheral Nociception Associated with Surgical Incision Elicits Remote Nonischemic Cardioprotection Via Neurogenic Activation of Protein Kinase C Signaling. *Circulation*, 120(11_suppl_1): S1–S9.

- Joshi SB, Salah AK, Mendoza DD, Goldstein SA, Fuisz AR, Lindsay J. 2009. Mechanism of Paradoxical Ventricular Septal Motion After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*, 103(2):212–215.
- Joung K-W, Rhim J-H, Chin J-H, Kim W-J, Choi D-K, Lee E-H, Hahm K-D, Sim J-Y, Choi I-C. 2013. Effect of remote ischemic preconditioning on cognitive function after off-pump coronary artery bypass graft: a pilot study. *Korean J Anesthesiol*, 65(5):418–424.
- Kang M-K, Chang H-J, Cho IJ, Shin S, Shim C-Y, Hong G-R, Yu K-J, Chang B-C, Chung N. 2014. Echocardiographic Investigation of the Mechanism Underlying Abnormal Interventricular Septal Motion after Open Heart Surgery. *J Cardiovasc Ultrasound*, 22(1):8.
- Karuppasamy P, Chaubey S, Dew T, Musto R, Sherwood R, Desai J, John L, Shah AM, Marber MS, Kunst G. 2011. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation? *Basic Res Cardiol*, 106(4):511–519.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. 2003. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*, 361(9351):13–20.
- Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. 2002. Hyperglycemia Prevents Isoflurane-induced Preconditioning against Myocardial Infarction. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*, 96(1):183–188.
- Kerendi F, Kin H, Halkos ME, Jiang R, Zatta AJ, Zhao Z-Q., Guyton RA, Vinten-Johansen J. 2005. Remote postconditioning. *Basic Res Cardiol*, 100(5):404–412.
- Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, et al. 2002. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*, 106(23):2881–2883.
- King N, Dieberg G, Smart NA. 2016. Remote ischaemic pre-conditioning does not affect clinical outcomes following coronary Artery bypass grafting. A systematic review and meta-analysis. *Clin Trials Regul Sci Cardiol*, 17:1–8.
- Kinoshita T, Asai T. 2012. Preservation of Myocardium During Coronary Artery Bypass Surgery. *Curr Cardiol Rep*, 14(4):418–423.
- Kleinbongard P, Thielmann M, Jakob H, Peters J, Heusch G, Kottenberg E. 2013. Nitroglycerin does not Interfere with Protection by Remote Ischemic Preconditioning in Patients with Surgical Coronary Revascularization under Isoflurane Anesthesia. *Cardiovasc Drugs Ther*, 27(4):359–361.
- Kocsis GF, Pipis J, Fekete V, Kovács-Simon A, Odendaal L, Molnár É, Giricz Z, Janáky T, van Rooyen J, Csont T, Ferdinandy P. 2008. Lovastatin interferes with the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning and postconditioning in rat hearts. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 294(5):H2406–H2409.
- Konstantinov IE. 2013. Remote ischemic preconditioning in children with cyanotic heart disease: Lost in translation? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145(2):613–614.
- Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, Shimizu M, Stokoe J, Kharbanda RK, Redington AN. 2005. Remote Ischemic Preconditioning of the Recipient Reduces Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury of the Denervated Donor Heart via a Katp Channel-Dependent Mechanism. *Transplantation*, 79(12):1691–1695.
- Kottenberg E, Musiolik J, Thielmann M, Jakob H, Peters J, Heusch G. 2014. Interference of propofol with signal transducer and activator of transcription 5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147(1):376–382.

- 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(1):30–38.
- Kottenberg E., Thielmann M, Kleinbongard P, Frey UH, Heine T, Jakob H, Heusch G, Peters J. 2014. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58(4):453–462.
- Krogstad LEB, Slagsvold KH, Wahba A. 2015. Remote ischemic preconditioning and incidence of postoperative atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*, 49(3):117–122.
- Kunst G, Klein AA. 2015. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection - cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anaesthesia*, 70(4):467–482.
- Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Zangrillo A, Bignami E, D’Avolio S, et al. 2007. Desflurane and Sevoflurane in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 21(4):502–511.
- Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Nigro Neto C, Febres D, Pintaudi M, Pasin L, Cabrini L, Finco G, Zangrillo A. 2013. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 111(6):886–896.
- Landoni G, Lomivorotov V, Nigro Neto C, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, Lembo R et al. 2019. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*, 380(13):1214–25.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, et al. 2015. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1):1-39.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, et al. 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(12):1440–1463.
- Lange M, Redel A, Smul TM, Lotz C, Nefzger T, Stumpner J, Blomeyer C, Gao F, Roewer N, Kehl F. 2009. Desflurane-Induced Preconditioning Has a Threshold That Is Lowered by Repetitive Application and Is Mediated by β_2 -Adrenergic Receptors. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23(5):607–613.
- Lange M, Smul TM, Blomeyer CA, Redel A, Klotz K-N, Roewer N, Kehl F. 2006. Role of the β_1 -Adrenergic Pathway in Anesthetic and Ischemic Preconditioning against Myocardial Infarction in the Rabbit Heart In Vivo. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*, 105(3):503–510.
- Lecour S. 2009. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? *J Mol Cell Cardiol*, 47(1):32–40.
- Lefter DJ, Bolli R. 2012. Chapter 28 - Cardioprotection. In: Hill JA, Olson EN (Hrsg) *Muscle*. Academic Press, Boston/Waltham, S. 369–388.
- Li G C, Vasquez J A, Gallagher K P, Lucchesi B R. 1990. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation*, 82(2):609–619.
- Li J, Rohailla S, Gelber N, Rutka J, Sabah N, Gladstone RA, Wei C, Hu P, Kharbanda RK, Redington AN. 2014. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*, 109(5):423.

- Li L, Luo W, Huang L, Zhang W, Gao Y, Jiang H, Zhang C, Long L, Chen S. 2010. Remote Perconditioning Reduces Myocardial Injury in Adult Valve Replacement: A Randomized Controlled Trial. *J Surg Res*, 164(1): e21–e26.
- Li W, Zhang YS, Liu Y, Yue F, Lu Y, Qiu H, Gao D, Gao Y, Wu Y, Wang Z, Huang R, Zhang C. 2012. In vitro kinetic evaluation of the free radical scavenging ability of propofol. *Anesthesiology*, 116, 1258–66.
- Lim KHH, Halestrap AP, Angelini GD, Suleiman M-S. 2005. Propofol Is Cardioprotective in a Clinically Relevant Model of Normothermic Blood Cardioplegic Arrest and Cardiopulmonary Bypass. *Exp Biol Med*, 230(6):413–420.
- Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. 2010. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*, 105(5):651–655.
- Lomivorotov VV, Shmyrev VA, Nepomnyaschih VA, Ponomarev DN, Knyazkova LG, Lomivorotov VN, Karaskov AM. 2012. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15(1):18–22.
- Lucchinetti E, Bestmann L, Feng J, Freidank H, Clanachan AS, Finegan BA, Zaugg M. 2012. Remote Ischemic Preconditioning Applied during Isoflurane Inhalation Provides No Benefit to the Myocardium of Patients Undergoing On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery Lack of Synergy or Evidence of Antagonism in Cardioprotection? *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*, 116(2):296–310.
- Ludman AJ, Yellon DM, Hausenloy DJ. 2010. Cardiac preconditioning for ischaemia: lost in translation. *Dis Model Mech*, 3(1–2):35–38.
- MacAllister R, Clayton T, Knight R, Robertson S, Nicholas J, Motwani M, Veighey K. 2015. Remote preconditioning for Protection Against Ischaemia–Reperfusion in renal transplantation (REPAIR): a multicentre, multinational, double-blind, factorial designed randomised controlled trial. *Effic Mech Eval*, 2(3):1–60.
- Mastitskaya S, Marina N, Gourine A, Gilbey MP, Spyer KM, Teschemacher AG, Kasparov S, Trapp S, Ackland GL, Gourine AV. 2012. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. *Cardiovasc Res*, 95(4):487–494.
- McCullough J R, Normandin D E, Conder M L, Sleph P G, Dzwonczyk S, Grover G J. 1991. Specific block of the anti-ischemic actions of cromakalim by sodium 5-hydroxydecanoate. *Circ Res*, 69(4):949–958.
- McDonald MA, Braga JR, Li J, Manlhiot C, Ross HJ, Redington AN. 2014. A Randomized Pilot Trial of Remote Ischemic Preconditioning in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *PLOS ONE*, 9(9): e105361.
- Merlocco AC, Redington KL, Disenhouse T, Strantzas SC, Gladstone R, Wei C, Tropak MB, Manlhiot C, Li J, Redington AN. 2014. Transcutaneous electrical nerve stimulation as a novel method of remote preconditioning: in vitro validation in an animal model and first human observations. *Basic Res Cardiol*, 109(3):406.
- Meybohm P. 2012. Remote ischaemic preconditioning for heart surgery. *Eur Heart J*, 33(12):1423–6.
- Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaelte G, Böning A, Niemann B, Roesner J, Kletzin F, et al. 2015. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med*, 373(15):1397–1407.
- Meybohm P, Renner J, Broch O, Caliebe D, Albrecht M, Cremer J, Haake N, Scholz J, Zacharowski K, Bein B. 2013. Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery after

- Remote Ischemic Preconditioning: A Double-Blind Randomized Controlled Pilot Study. *PLOS ONE*, 8(5): e64743.
- Miura T, Miki T. 2008. Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating animal experiments into clinical therapy. *Basic Res Cardiol*, 103(6):501–513.
- Moretti C, Cerrato E, Cavallero E, Lin S, Rossi ML, et al. 2018. The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I): A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*, 257:1–6.
- Moya Mur J-L, García Martín A, García Lledó A, Lázaro Rivera C, Rincón Díaz LM, et al. 2018. Geometrical and functional cardiac changes after cardiac surgery: a physiopatological explanation based on speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*, 34(12):1905–1915.
- Munk K, Andersen NH, Schmidt MR, Nielsen SS, Terkelsen CJ, et al. 2010. Remote Ischemic Conditioning in Patients With Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Imaging*, 3(6):656–662.
- Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. 2009. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg*, 108(5):1394–1417.
- Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74(5):1124–1136.
- Nashef S a. M, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16(1):9–13.
- Pain T, Yang XM, Critz SD., Yue Y, Nakano A, et al. 2000. Opening of Mitochondrial KATP Channels Triggers the Preconditioned State by Generating Free Radicals. *Circ Res*, 87(6):460–466.
- Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. 2002. Cardioprotection at a Distance: Mesenteric Artery Occlusion Protects the Myocardium via an Opioid Sensitive Mechanism. *J Mol Cell Cardiol*, 34(10):1317–1323.
- Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM. 1998. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 275(5):H1542–H1547.
- Pepe S, Liaw NY., Hepponstall M, Sheeran FL., Yong MS., et al. 2013. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Phosphorylated Protein Signaling in Children Undergoing Tetralogy of Fallot Repair: A Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*, 2(3): e000095.
- Pickard JMJ, Bøtker HE, Crimi G, Davidson B, Davidson SM, et al. 2014. Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop. *Basic Res Cardiol*, 110(1):453.
- Pierce B, Bole I, Patel V, Brown DL. 2017. Clinical Outcomes of Remote Ischemic Preconditioning Prior to Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*, 6(2): e004666.
- Pilcher JM, Young P, Weatherall M, Rahman I, Bonser RS, Beasley RW. 2012. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *J R Soc Med*, 105(10):436–445.
- Pinaud F, Corbeau J-J, Baufreton C, Binuani J-P, De Brux J-L, Fouquet O, Angoulvant D, Furber A, Prunier F. 2016. Remote ischemic preconditioning in aortic valve surgery: Results of a randomized controlled study. *J Cardiol*, 67(1):36–41.

- Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, et al. 2008. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 359(5):473–481.
- Przyklenk K. 2011. Efficacy of Cardioprotective ‘Conditioning’ Strategies in Aging and Diabetic Cohorts. *Drugs Aging*, 28(5):331–343.
- 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(3):893–899.
- Przyklenk K, Whittaker P. 2011. Remote Ischemic Preconditioning: Current Knowledge, Unresolved Questions, and Future Priorities. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 16(3–4):255–259.
- Rahman IA., Mascaro JG, Steeds RP, Frenneaux MP, Nightingale P, et al. 2010. Remote Ischemic Preconditioning in Human Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation*, 122(11_suppl_1): S53–S59.
- Rassaf T, Totzeck M, Hendgen-Cotta UB., Shiva S, Heusch G, Kelm M. 2014. Circulating Nitrite Contributes to Cardioprotection by Remote Ischemic Preconditioning. *Circ Res*, 114(10):1601–1610.
- Redington KL, Disenhouse T, Strantzas SC, Gladstone R, Wei C, Tropak MB, Dai X, Manlhiot C, Li J, Redington AN. 2012. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol*, 107(2):241.
- Reynolds HR, Tunick PA, Grossi EA, Dilmanian H, Colvin SB, Kronzon I. 2007. Paradoxical Septal Motion After Cardiac Surgery: A Review of 3,292 Cases. *Clin Cardiol*, 30(12):621–623.
- Rosenberg JH, Werner JH, Moulton MJ, Agrawal DK. 2018. Current Modalities and Mechanisms Underlying Cardioprotection by Ischemic Conditioning. *J Cardiovasc Transl Res*, 11(4):292–307.
- Roshanali F, Yousefnia MA, Mandegar MH, Rayatzadeh H, Alinejad S. 2008. Decreased Right Ventricular Function after Coronary Artery Bypass Grafting. *Tex Heart Inst J*, 35(3):250–255.
- Roubille F, Lairez O, Mewton N, Rioufol G, Ranc S, Sanchez I, Cung TT, Elbaz M, Piot C, Ovize M. 2012. Cardioprotection by clopidogrel in acute ST-elevated myocardial infarction patients: a retrospective analysis. *Basic Res Cardiol*, 107(4):275.
- Saxena P, Aggarwal S, Misso NL, Passage J, Newman MAJ, Thompson PJ, d’Udekem Y, Praporski S, Konstantinov IE. 2013. Remote ischaemic preconditioning down-regulates kinin receptor expression in neutrophils of patients undergoing heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 17(4):653–658.
- Sayin MM, Özatamer O, Taşöz R, Kiliç K, Ünal N. 2002. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery†. *Br J Anaesth*, 89(2):242–246.
- Schoemaker RG, van Heijningen CL. 2000. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 278(5):H1571–H1576.
- Schott R J, Rohmann S, Braun E R, Schaper W. 1990. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res*, 66(4):1133–1142.
- Serejo FC, Rodrigues Jr. LF, Da Silva Tavares KC, De Carvalho ACC, Nascimento JHM. 2007. Cardioprotective properties of humoral factors released from rat hearts subject to ischemic preconditioning. *J Cardiovasc Pharmacol*, 49(4):214–220.
- Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, Savage RM, Sears-Rogan P, Mathew JP, Quiñones MA, Cahalan MK, Savino JS. 1999. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative

Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anesth Analg*, 89(4):870–884.

- Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, Suto F, Surendra H, Kuzmin E, Li J, Gross G, Wilson GJ, Callahan J, Redington AN. 2009. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci*, 117(5):191–200.
- Singh D, Chopra K. 2004. Evidence of the role of angiotensin AT1 receptors in remote renal preconditioning of myocardium. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 26(2):117.
- Slagsvold KH, Rognmo Ø, Høydal Mn, Wisløff U, Wahba A. 2014. Remote Ischemic Preconditioning Preserves Mitochondrial Function and Influences Myocardial MicroRNA Expression in Atrial Myocardium During Coronary Bypass Surgery. *Circ Res*, 114(5):851–859.
- Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, Kharbanda RK, Redington AN, Schmidt M, Pedersen L, Sørensen HT, Bøtker HE. 2014. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 35(3):168–175.
- Somers SJ, Frias M, Lacerda L, Opie LH, Lecour S. 2012. Interplay Between SAFE and RISK Pathways in Sphingosine-1-Phosphate-Induced Cardioprotection. *Cardiovasc Drugs Ther*, 26(3):227–237.
- Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, et al. 2005. Postconditioning the Human Heart. *Circulation*, 112(14):2143–2148.
- Stather PW, Wych J, Boyle JR. 2019. A systematic review and meta-analysis of remote ischemic preconditioning for vascular surgery. *J Vasc Surg*, 70(4):1353-1363.
- Steensrud T, Li J, Dai X, Manlhiot C, Kharbanda RK, Tropak M, Redington A. 2010. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 299(5):H1598–H1603.
- Swaminathan M, Podgoreanu MV, Milano CA. 2007. Deterioration of Regional Wall Motion Immediately after Coronary Artery Bypass Graft Surgery Is Associated with Long-term Major Adverse Cardiac Events. *Anesthesiology*, 107(5):739-45.
- Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. 2008. Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials of Remote Ischemic Preconditioning in Cardiovascular Surgery. *Am J Cardiol*, 102(11):1487–1488.
- Takagi H, Umemoto T. 2011. Remote Ischemic Preconditioning for Cardiovascular Surgery: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *Vasc Endovascular Surg*, 45(6):511–513.
- Tanaka K, Kehl F, Gu W, Krolikowski JG, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. 2002. Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 282(6):H2018–H2023.
- Tang Z-L, Dai W, Li Y-J, Deng H-W. 1999. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 359(3):243–247.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. 1976. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 37(1):7–11.
- Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted H-H, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. 2010. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 304(7):763–771.

- 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(5):657–664.
- Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, Price V, Tsagakis K, Neuhäuser 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. *The Lancet*, 382(9892):597–604.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. 2012. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 126(16), 2020-35.
- Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Wartier DC. 1999. Sevoflurane Reduces Myocardial Infarct Size and Decreases the Time Threshold for Ischemic Preconditioning in Dogs. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*, 91(5):1437–1437.
- Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. 2005. Preconditioning the Diabetic Heart: The Importance of Akt Phosphorylation. *Diabetes*, 54(8):2360–64.
- Tsang A, Hausenloy DJ, Yellon DM. 2005. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 289(1):H2–H7.
- Unsworth B, Casula RP, Kyriacou AA, Yadav H, Chukwuemeka A, Cherian A, Stanbridge R de L, Athanasiou T, Mayet J, Francis DP. 2010. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J*, 159(2):314–22.
- Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Salvo CD, Kolvekar S, Yap J, Lawrence D, Bognolo J, Yellon DM. 2009. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*, 95(19):1567–71.
- Vignola PA, Boucher CA, Curfman GD, Walker HJ, Shea WH, Dinsmore RE, Pohost GM. 1979. Abnormal interventricular septal motion following cardiac surgery: Clinical, surgical, echocardiographic and radionuclide correlates. *Am Heart J*, 97(1):27–34.
- Vinten-Johansen J. 2007. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion. *Heart Fail Rev*, 12(3):235–44.
- 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(6):758–62.
- Walsh SR, Sadat U, Boyle JR, Tang TY, Lapsley M, Norden AG, Gaunt ME. 2010. Remote Ischemic Preconditioning for Renal Protection During Elective Open Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Randomized Controlled Trial. *Vasc Endovascular Surg*, 44(5):334–40.
- Walsh SR, Tang TY, Sadat U, Gaunt ME. 2009. Remote ischemic preconditioning in major vascular surgery. *J Vasc Surg*, 49(1):240–43.
- Weinbrenner C, Schulze F, Sárváry L, Strasser RH. 2004. Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via delta1-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart. *Cardiovasc Res*, 61(3):591–99.
- Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, Nienstedt J, Dominiak P, Dendorfer A. 2002. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKC ϵ -isoform. *Cardiovasc Res*, 55(3):583–89.

- 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(8):1885–89.
- Xie J, Zhang X, Xu J, Zhang Z, Klingensmith NJ, Liu S, Pan C, Yang Y, Qiu H. 2017. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Outcomes in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Anesth Analg*, 127(1):30–38.
- 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(5):384–88.
- Yamasaki K, Fujiwara H, Tanaka M, Yokota R, Miyamae M, Ogawa J, Fujiwara T, Sasayama S. 1997. Preconditioning with 15-minute ischemia extends myocardial infarct size after subsequent 30-minute ischemia in rabbits. *Jpn Circ J*, 61(4):344–52.
- Yang L, Wang G, Du Y, Ji B, Zheng Z. 2014. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Cardiac Troponin I Release in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28(3):682–89.
- Yang X-C. 2007. Reduction in Myocardial Infarct Size by Postconditioning in Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol* [Aufruf am: 10.05.2020] URL: <https://www.invasivecardiology.com/article/7810>.
- Yellon DM, Ackbarkhan AK, Balgobin V, Bulluck H, Deelchand A, et al. 2015. Remote Ischemic Conditioning Reduces Myocardial Infarct Size in STEMI Patients Treated by Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 65(25):2764–65.
- Yellon DM, Downey JM. 2003. Preconditioning the Myocardium: From Cellular Physiology to Clinical Cardiology. *Physiol Rev*, 83(4):1113–51.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. 2007. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med*, 357(11):1121-35.
- Yetgin T, Manintveld OC, Boersma E, Kappetein AP, Geuns R-J van, Zijlstra F, Duncker DJ, Giessen WJ van der. 2012. Remote Ischemic Conditioning in Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting. *Circ J*, 76(10):2392–2404.
- Yildirim F, Iskesen I, Kurdal AT, Ozturk T, Taneli F, Gozukara C, Ozbakkaloglu A. 2016. Is “Attenuation of Oxidative Stress” Helpful to Understand the Mechanism of Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 30(1):134–40.
- Young PJ, Dalley P, Garden A, Horrocks C, La Flamme A, et al. 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(3):256.
- Zarbock A, Kellum JA, Gourine AV, Ackland GL. 2020. Salvaging remote ischaemic preconditioning as a therapy for perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*, 124(1):8–12.
- Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H. 2015. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Vasc Surg*, 63(2):552.
- Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N-P, Guyton RA, Vinten-Johansen J. 2003. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 285(2):H579–H588.
- Zhou C, Liu Y, Yao Y, Zhou S, Fang N, Wang W, Li L. 2013. β -Blockers and Volatile Anesthetics May Attenuate Cardioprotection by Remote Preconditioning in Adult Cardiac Surgery: A Meta-analysis of 15 Randomized Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27(2):305–11.

Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempananjappa TJ, Lucas FL, Kramer RS. 2011. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int*, 80(8):861–67.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte mich bei Prof. Dr. med. Patrick Meybohm und den weiteren Initiatoren und Durchführenden der multizentrischen RIPHeart-Studie bedanken. Durch ihre Arbeit wurde meine Substudie erst möglich, die sich am Studiendesign der Originalstudie orientierte.

Bei Prof. Dr. med. Thomas Mencke bedanke ich mich sehr herzlich für die wissenschaftliche Begleitung und Betreuung dieser Arbeit und die Geduld mit mir.

Ich danke dem Zentrum für klinische Studien Leipzig für die Überlassung der demografischen Daten der Patienten meiner Studie.

Bei den Patienten bedanke ich mich, dass sie sich der Studie zur Verfügung gestellt haben.

Dem Team der Kardioanästhesie Rostock danke ich für die Durchführung der Echokardiografien, dem Team der Kardiotechnik Rostock für die Randomisierung der Patienten und die Durchführung der Verblindung der Patienten, den Studienschwestern für die administrative Begleitung, Dr. med. Amelie Zitzmann für die statistische Hilfe und Dr. med. Angela Alms für die orthographischen Korrekturen.

Ich danke von Herzen meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung auf meinem gesamten bisherigen Weg.

Ich möchte mich bei meinen wundervollen Töchtern Antonia, Emma und Lilly bedanken für die Geduld, die sie aufgebracht haben, wenn ich für sie wieder keine Zeit hatte, weil ich am Schreibtisch sitzen musste. Ihr seid großartig.

Und nicht zuletzt bedanke ich mich bei Frank, meinem wirklich wunderbarem Ehemann für einfach alles. Ohne dich wäre diese Arbeit definitiv nicht möglich gewesen. Du hattest die Idee für die Arbeit, hast die meisten Patienten im OP selbst betreut, hast mich bei der Arbeit immer intensiv begleitet und unterstützt. Du hast mich motiviert und gefordert, wenn ich mal wieder aufgeben wollte. Jedes Computerproblem war dank dir keines mehr. Du hast mir den Rücken freigehalten und mir mehr geholfen, als ich es mir hätte wünschen können. Ohne dich hätte ich die Dissertation niemals vollendet. Ich kann dir nicht genug danken für alles!

9. Lebenslauf

Jana Kletzin-Wagenknecht

geb. am 30.07.1978 in Waren (Müritz)

verheiratet, 3 Kinder

1997	Abitur am Richard-Wossidlow-Gymnasium in Waren (Müritz)
1997-2004	Studium Humanmedizin, Universität Rostock
05/2004	Approbation als Ärztin
06/2004-09/2004	Ärztin im Praktikum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsmedizin Rostock (Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg)
10/2004-06/2011	Assistenzärztin, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsmedizin Rostock (Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg)
6/2011	Anerkennung als Fachärztin für Anästhesiologie
06/2011-04/2019	Fachärztin, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsmedizin Rostock (Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg, seit 11/2017 Prof. Dr. med. D. A. Reuter)
05/2019-12/2021	Elternzeit
seit 01/2022	Fachärztin, Klinik für Anästhesiologie, Helios Kliniken Schwerin (Dr. Lutz Moikow, seit 03/2022 Prof. Dr. med. D. Bremerich)

10. Anhang

10.1. Ethikvoten

10.1.1. Ethikvotun Kiel

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik - Schwannenweg 20 - 24105 Kiel

Dr. med. Patrick Meybohm
Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin
Schwannenweg 21
24105 Kiel

Schwannenweg 20
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: 20.10.2008

AZ.: A 165/08 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Myokardiale, zerebrale und renale Organprotektion durch ischämische Remote-Präkonditionierung bei Patienten mit geplanter herzchirurgischer Operation – Eine randomisiert, einfach-blinde, kontrollierte Studie Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart-Study)**
Studienplan, Patienteninformation und Einverständniserklärung, Fragebogen, CRFs
Studienleiter: **Prof. Dr. J. Scholz, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Prof. Dr. Jochen Cremer, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UKSH, Campus Kiel**
Antragsteller: **Dr. Patrick Meybohm, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel**
Datum des Antrages: 11.08.2008
Datum des überarb. Antrages: 17.10.2008

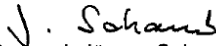
V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.


Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwänenweg 20 · 24105 Kiel

Schwänenweg 20
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: .2010

Dr. med. Patrick Meybohm
Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin
Schwänenweg 21
24105 Kiel

AZ.: A 165/08 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Myokardiale, zerebrale und renale Organprotektion durch ischämische Remote-Präkonditionierung bei Patienten mit geplanter herzchirurgischer Operation – Eine randomisiert, einfach-blinde, kontrollierte Studie Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart-Study)**
Studienplan, Patienteninformation und Einverständniserklärung, Versicherungsbestätigung vom 27.5.2010 und Allgemeine Versicherungsbedingungen
Studienleiter: **Dr. P. Meybohm, PD Dr. B. Bein, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel**
Prof. Dr. Jochen Cremer, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UKSH, Campus Kiel
Prof. Dr. Dr. Zacharowski, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
Datum des Erstantrages: 11.08.2008
Datum des Erweiterungsantrages: 16.2.2010
Datum der Nachreichung: 31.5.2010

Sehr geehrter Herr Dr. Meybohm,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Erweiterung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise sollten jedoch beachtet werden:

1. In der Patienteninformation muss ein Passus gemäß beiliegendem Muster über die Versicherung ergänzt werden.

10.1.2. Ethikvotum Rostock



UNIVERSITÄT ROSTOCK MEDIZINISCHE FAKULTÄT



Universität Rostock, Medizinische Fakultät, PF 10 08 88, D-18055 Rostock

PD Dr. med. J. Roesner
Oberarzt
Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin
Schillingallee 35
18057 Rostock

Ethikkommission

Vorsitz: Prof. Dr. med. A. Büttner
Sitz: St. Georg Straße 108
18055 Rostock
Tel.: (0381) 494 - 9901
Fax: (0381) 494 - 9902
e-mail: ethik@med.uni-rostock.de

22.11.2010

Stellungnahme der Ethikkommission

Titel der Studie: Prospektive, randomisierte, doppelblinde multizentrische klinische Prüfung zum Einfluss der ischämischen Fern- Remote) Präkonditionierung bei herzchirurgischen Patienten.

Kurztitel: RIPHeart-Studie

Antragsteller: PD Dr. med. J. Roesner, Oberarzt Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) **A 2010 90**
Eingang Ethikkommission: 16.11.2010

Sehr geehrter Herr Dr. Roesner,

der Vorsitzende der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.

Es bestehen aus **berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken** gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojektes.

Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.

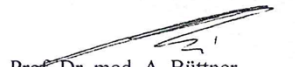
Die Kommission wünscht Ihnen bei der Durchführung Ihres Forschungsvorhabens viel Erfolg. Für die Übermittlung eines Abschlussberichts wäre Ihnen die Ethikkommission sehr verbunden.

Allgemeine Hinweise:

- Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.

- Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission


Swaantje Kautz-Kohlschein
Geschäftsstellenleiterin

Anlage:
Mitgliederliste der Ethikkommission

10.2. Case Report Form Version 3.0



Case Report Form

**Prospektive, randomisierte, doppelblinde,
multizentrische klinische Prüfung zum Einfluss der
ischämischen Fern- (*Remote*) Präkonditionierung bei
herzchirurgischen Patienten**

RIPHeart - Studie

Zentrum-ID _ _ _

Patienten-ID _ _ _ _ _

Studienleitung

PD Dr. med. Patrick Meybohm
Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie
Klinikum der J.-W. von Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Berthold Bein
Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin
Prof. Dr. med. Jochen Cremer
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Schwanenweg 21
24105 Kiel

Biometrie

Dr. Dirk Hasenclever
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und
Epidemiologie, Universität Leipzig
Härtelstraße 16-18
04107 Leipzig

Projektmanagement/ Datenmanagement

**Holger Bogatsch/
Vera Schleicher, Kathrin Schosnig**
Universität Leipzig
Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS
Härtelstraße 16-18
04107 Leipzig

RIPHeart	Baseline Seite 2 von 7	V0-2																																																																	
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V0																																																																	
<p>Patientencharakteristika - Fortsetzung</p> <p>Canadian Cardiovascular Society (CCS) Klassifikation</p> <p><input type="radio"/> CCS 0 Keine Angina pectoris, auch nicht bei stärkster körperlicher Belastung</p> <p><input type="radio"/> CCS I Angina pectoris nur bei sehr starker körperlicher Belastung</p> <p><input type="radio"/> CCS II Angina pectoris bei mäßiger körperlicher Belastung (z.B. bei raschem Gehen; >1 Etage Treppe)</p> <p><input type="radio"/> CCS III Angina pectoris bei normalen täglichen Aktivitäten (z.B. bei normalem Gehen <200m; <1 Etage)</p> <p><input type="radio"/> CCS IV Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe</p> <p>NYHA Klassifikation</p> <p><input type="radio"/> NYHA I Herzerkrankung ohne körperliche Limitation</p> <p><input type="radio"/> NYHA II Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot, Angina pectoris bei alltäglicher Belastung)</p> <p><input type="radio"/> NYHA III Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Erschöpfung bei geringer körperlicher Belastung)</p> <p><input type="radio"/> NYHA IV Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe</p>																																																																			
<p>Labordiagnostik (Blut) (max. 7 Tage alt, sonst aktuell)</p> <p style="text-align: right;"><i>Achtung: Bitte Einheit immer mit angeben!</i></p> <p>Datum der Blutentnahme <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">T T M M J J J J</small></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 15%;">Messwert</th> <th style="width: 20%;">Einheit (Auswahl aus Vorgaben)</th> <th style="width: 15%;">andere Einheit</th> <th style="width: 30%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Hämatokrit</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> %</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> 10⁹/l = 10⁶/ml</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> 10⁹/l</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin (Serum)</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> µmol/l=nmol/ml <input type="radio"/> mg/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Glukose</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> mmol/l</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Gesamt Bilirubin</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> mg/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>INR</td> <td><input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>PTT</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> sec</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Quick</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> %</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Troponin T</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Troponin I</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td><input type="checkbox"/> nicht erhoben</td> </tr> </tbody> </table>				Messwert	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	andere Einheit		Hämoglobin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Hämatokrit	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %		<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Leukozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 ⁹ /l = 10 ⁶ /ml	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Thrombozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 ⁹ /l	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Kreatinin (Serum)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µmol/l=nmol/ml <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Glukose	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Gesamt Bilirubin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	INR	<input type="text"/>			<input type="checkbox"/> nicht erhoben	PTT	<input type="text"/>	<input type="radio"/> sec	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Quick	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Troponin T	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	Troponin I	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben
	Messwert	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	andere Einheit																																																																
Hämoglobin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Hämatokrit	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %		<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Leukozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 ⁹ /l = 10 ⁶ /ml	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Thrombozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 ⁹ /l	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Kreatinin (Serum)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µmol/l=nmol/ml <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Glukose	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Gesamt Bilirubin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
INR	<input type="text"/>			<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
PTT	<input type="text"/>	<input type="radio"/> sec	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Quick	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Troponin T	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
Troponin I	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml	<input type="radio"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht erhoben																																																															
<p>DNA-Probe</p> <p>Hat Patient in DNA-Probenentnahme eingewilligt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Wenn ja: Probe entnommen am <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">T T M M J J J J</small></p>																																																																			

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
 Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	Baseline Seite 3 von 7	V0-3
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V0
Allgemeine Anamnese – Begleiterkrankungen Bitte zu <u>jeder</u> Begleiterkrankung eine Angabe machen.		
Begleiterkrankung	Bestehend? 0=nein 1=ja	Kommentar (Bitte ggf. Startdatum und nähere Angaben zu Stadium, Einschränkung, Residuen usw. falls bekannt)
Arterielle Hypertonie	<input type="text"/>	
Koronare Herzkrankheit	<input type="text"/>	
Herzinsuffizienz	<input type="text"/>	
Z.n. Myokardinfarkt	<input type="text"/>	
Z.n. Perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA)	<input type="text"/>	
Z.n. Reanimation	<input type="text"/>	
Aortales Aneurysma	<input type="text"/>	
Z.n. Schlaganfall	<input type="text"/>	
pAVK	<input type="text"/>	
Asthma bronchiale	<input type="text"/>	
COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)	<input type="text"/>	
Pulmonalarterielle Hypertonie	<input type="text"/>	
Neurologische Erkrankungen	<input type="text"/>	
Psychische Beschwerden	<input type="text"/>	
Gastrointestinale Erkrankung	<input type="text"/>	
Erkrankung der Leber	<input type="text"/>	

Final 3.0 – 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Baseline Seite 5 von 7	V0-5
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V0
<p>Aktuelle Medikation</p> <p>Beta-Blocker <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>ACE-Hemmer <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>AT-II-Blocker (Sartane) / AT-1 Antagonist <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Calciumkanalblocker</p> <p style="padding-left: 20px;">Dihydropyridine (Nifedipin-Typ) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Diltiazem-Typ <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Verapamil-Typ <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Nitrate <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Diuretika <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Cholesterin-/ Lipidsenker <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Insulin <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Orale Antidiabetika <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Thrombozytenaggregationshemmer</p> <p style="padding-left: 20px;">Aspirin <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Clopidogrel <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Prasugrel <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Vit.-K-Antagonist (z.B. Markumar) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Heparin/ niedrigmolekulares Heparin <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Weitere aktuelle Medikation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Wenn ja, Wirkstoff → 1: _____</p> <p style="padding-left: 100px;">2: _____</p> <p style="padding-left: 100px;">3: _____</p> <p style="padding-left: 100px;">4: _____</p> <p style="padding-left: 100px;">5: _____</p> <p style="padding-left: 100px;">6: _____</p>		

Final 3.0 – 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Baseline Seite 6 von 7	V0-6
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V0
12-Kanal EKG (aktuell) → Wenn möglich, EKG ohne Schrittmacher registrieren.		Datum des EKG <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small> <input type="checkbox"/> kein EKG durchgeführt
Eigenherzfrequenz <input type="text"/> / min Rhythmus <input type="radio"/> Sinus-Rhythmus <input type="radio"/> Vorhofflimmern/ -flattern <input type="radio"/> anderer: _____ AV-Block <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, <input type="radio"/> I° <input type="radio"/> II° <input type="radio"/> III° Linksschenkelblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Rechtsschenkelblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein EKG Veränderungen/ Hinweise auf Akute Myokardischämie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, welche: _____ Zurückliegende Myokardischämie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, welche: _____		
Echokardiographie (2D-Echo) (max. 3 Monate alt, sonst „kein Echo durchgeführt“ ankreuzen)		Datum des Echo <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small> <input type="checkbox"/> kein Echo durchgeführt
<input type="checkbox"/> transthorakal <input type="checkbox"/> transösophageal Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF): <input type="radio"/> gut/normal (≥55%) <input type="radio"/> leichtgradig eingeschränkt (45-55%) <input type="radio"/> mittelgradig eingeschränkt (30-45%) <input type="radio"/> schwergradig eingeschränkt (<30%; Ausschlusskriterium) Alternativ absolute Werte: <input type="text"/> % Mitralsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer Mitralklappenstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer ↳ wenn > leicht: Öffnungsfläche <input type="text"/> cm ² mittlerer Druckgradient <input type="text"/> mmHg Aorteninsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer Aortenklappenstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer ↳ wenn > leicht: Öffnungsfläche <input type="text"/> cm ² mittlerer Druckgradient <input type="text"/> mmHg Trikuspidalinsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer RV Dilatation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Perikarderguss <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Aortenaneurysma <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein ↳ wenn ja, Durchmesser <input type="text"/> cm		

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	Baseline Seite 7 von 7	V0-7
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V0
Herzkatheteruntersuchung (HKU) (max. 3 Monate alt, sonst „keine HKU durchgeführt“ ankreuzen)		Datum der HKU <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> T T M M J J J J <input type="checkbox"/> keine HKU durchgeführt
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF): <input type="radio"/> gut/normal (≥55%) <input type="radio"/> leichtgradig eingeschränkt (45-55%) <input type="radio"/> mittelgradig eingeschränkt (30-45%) <input type="radio"/> schwergradig eingeschränkt (<30%; Ausschlusskriterium) Alternativ absolute Werte: <input type="text"/> <input type="text"/> % Koronare Herzkrankheit <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> unbekannt <input type="radio"/> Koronarsklerose (alle Stenosen <50%) <input type="radio"/> 1-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 1 Gefäß, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> 2-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 2 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> 3-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 3 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> Hauptstammstenose (Stenose ≥50% im Hauptstamm) – unabhängig vom Status der drei Gefäße		
Kommentar		
CRF-Inhalt (V0-1 bis V0-7) bestätigt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> T T M M J J J J Name (in Druckbuchstaben) Unterschrift		

Final 3.0 – 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Operation Seite 2 von 5	V1-2
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V1
Narkose – Induktion (Hypnotikum, Opioid, Relaxans, etc.)		
Hinweis: volatile Anästhetika sollen im Rahmen der Studie nicht benutzt werden		
lfd. Nr.	Wirkstoff	
1		
2		
3		
4		
5		
6		
Narkose – Aufrechterhaltung (Hypnotikum, Opioid, Relaxans, etc)		
lfd. Nr.	Wirkstoff	
1		
2		
3		
4		
5		
Begleitmedikation intraoperativ		
Gesamtmenge bis Hautnaht		
Insulin	<input type="radio"/> ja, _____ IE	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Kortison	<input type="radio"/> ja, Wirkstoff: _____, Dosis: _____ mg	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Antiarrhythmika	<input type="radio"/> ja, Wirkstoff: _____, Dosis: _____ mg	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Diuretika	<input type="radio"/> ja, Wirkstoff: _____, Dosis: _____ mg	<input type="checkbox"/> nicht verwendet

Final 3.0 – 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Operation Seite 4 von 5	V1-4
Zentrum-ID: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Patienten-ID: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/>	V1
Katecholaminverbrauch (bis Hautnaht)		
Gesamtmenge		
	Dosis	Einheit (Auswahl aus Vorgaben) andere Einheit
Noradrenalin	_____	<input type="radio"/> µg <input type="radio"/> µg/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Adrenalin	_____	<input type="radio"/> µg <input type="radio"/> µg/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Dobutamin	_____	<input type="radio"/> mg <input type="radio"/> mg/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Vasopressin	_____	<input type="radio"/> IU <input type="radio"/> IU/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Levosimendan	_____	<input type="radio"/> mg/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Enoximon	_____	<input type="radio"/> mg/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Milrinon	_____	<input type="radio"/> mg/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Akrinor	_____	<input type="radio"/> ml <input type="radio"/> mg/kg <input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Andere: _____	_____	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Bilanz (bis Hautnaht)		
Einfuhr Gesamtmenge (inkl. Zusätzliches Volumen an der HLM mit Ausnahme von Priming-Volumen und Kardioplegievolumen (Seite V1-5))		
kristalloider Infusionslösung _____ ml		<input type="checkbox"/> nicht verwendet
kolloidaler Infusionslösung _____ ml		<input type="checkbox"/> nicht verwendet
↳ Art: <input type="radio"/> 6% HAES 130/0,4	Dosis _____ ml	
<input type="radio"/> 10% HAES 200/0,5	Dosis _____ ml	
<input type="radio"/> Gelatine	Dosis _____ ml	
<input type="radio"/> Humanalbumin	Dosis _____ ml	
<input type="radio"/> andere: _____	Dosis _____ ml	
Konzentrate		
Erythrozytenkonzentrat _____ ml	Anzahl <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Fresh Frozen Plasma _____ ml	Anzahl <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Thrombozytenkonzentrat _____ ml	Anzahl <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Ausfuhr bis Hautnaht		
Gesamt-Urinausscheidung _____ ml		

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	Transösophageale Echokardiographie Seite 1 von 1	TEE
-----------------	--	------------

Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V1
----------------------------------	------------------------------------	----

→ Bitte TEE ohne Schrittmacher registrieren

Datum der TEE

(intra-op.)

/ / 20
T T M M J J J J

Postop. Bradykardie (Eigenfrequenz < 40/min) ja nein

ja nein

Neuer Befund durch intra-op. TEE? ja nein

Wenn ja, welcher: _____

Parameter		30±5 min vor HLM	30±5 min nach HLM
LVOT		<input type="text"/> <input type="text"/> mm	-----
LVOT (PW-Doppler LVOT)	LVOT V _{max}	<input type="text"/> <input type="text"/> m/sec	<input type="text"/> <input type="text"/> m/sec
	LVOT VTI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
	LVET	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms
Diastolische Funktion (PW-Doppler Mitralklappe)	MCO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms
	DT _{Early}	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms
	E/A Ratio	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Ejektionsfraktion (modifiziert nach Simpson)	LVEDV	<input type="text"/> <input type="text"/> ml	<input type="text"/> <input type="text"/> ml
	LVESV	<input type="text"/> <input type="text"/> ml	<input type="text"/> <input type="text"/> ml
	LVEF	<input type="text"/> <input type="text"/> %	<input type="text"/> <input type="text"/> %
Ejektionsfraktion im M-Mode (Teichholz)	FS (Teich)	<input type="text"/> <input type="text"/> %	<input type="text"/> <input type="text"/> %
	LVEF (Teich)	<input type="text"/> <input type="text"/> %	<input type="text"/> <input type="text"/> %

(Die Legende mit den Abkürzungserklärungen befindet sich auf der Rückseite).

Aktuelle Katecholaminosis zum Zeitpunkt der TEE-Untersuchung

Medikament	Konzentration	Lauftrate 30±5min vor HLM	Lauftrate 30±5min nach HLM	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	
Noradrenalin	<input type="text"/> µg/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ml/h <input type="radio"/> mg/h	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Suprenen	<input type="text"/> µg/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ml/h	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Nitro	<input type="text"/> mg/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ml/h	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Dobutamin	<input type="text"/> mg/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ml/h	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Vasopressin	<input type="text"/> IU/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ml/h	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Levosimendan	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/kg	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Enoximon	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/kg	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Milrinon	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/kg	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Akrinor	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ml	<input type="checkbox"/> nicht verwendet
Andere: _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> _____	<input type="checkbox"/> nicht verwendet

Kommentar

CRF-Inhalt

bestätigt am:

/ / 20
T T M M J J J J

Name (in Druckbuchstaben)

Unterschrift

Studienleitung:
Datenmanagement:

PD Dr. med. P. Meybohm
V. Schleicher / K. Schosnig

☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166
☎ 0341 97 16248/16264

☎ 069 6301 5881
☎ 0341 97 16259

✉ patrick.meybohm@kgu.de
✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

Final 3.0 - 06.09.2012

RIPHeart	24 Stunden postoperativ Seite 1 von 4	V2-1
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V2
Datum der Untersuchung <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> T T M M J J J J		
Sind seit Intervention neue unerwünschter Ereignisse aufgetreten? Erfasst werden nur unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit der Studienintervention RIPC stehen. Bitte beachten Sie auch W108 „unerwünschte Ereignisse“. <input type="radio"/> ja → Bitte AE- und ggf. zusätzlich SAE-Bogen ausfüllen! <input type="radio"/> nein		
Delir 24±6h (entsprechend CAM_ICU Fragebogen) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar		
Labordiagnostik (Blut) – 6 Stunden postoperativ (± 1h) Datum der Blutentnahme <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> T T M M J J J J H H M M		<i>Achtung: Bitte Einheit immer mit angeben!</i>
Troponin T	<input type="text"/> <input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml <input type="radio"/> _____	<input type="checkbox"/> nicht erhoben
Troponin I	<input type="text"/> <input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml <input type="radio"/> _____	<input type="checkbox"/> nicht erhoben
Labordiagnostik (Blut) – 12 Stunden postoperativ (± 1h) Datum der Blutentnahme <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> T T M M J J J J H H M M		<i>Achtung: Bitte Einheit immer mit angeben!</i>
	Einheit (Auswahl aus Vorgaben) andere Einheit	
Troponin T	<input type="text"/> <input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml <input type="radio"/> _____	<input type="checkbox"/> nicht erhoben
Troponin I	<input type="text"/> <input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml <input type="radio"/> _____	<input type="checkbox"/> nicht erhoben
Kommentar		

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	24 Stunden postoperativ Seite 2 von 4	V2-2	
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V2	
Maximale Temperatur <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C <input type="radio"/> vesikal <input type="radio"/> nasal <input type="radio"/> Ohr <input type="radio"/> andere _____ <small>(ab Hautnaht bis 24h postoperativ)</small>			
Labordiagnostik (Blut) – 24 Stunden postoperativ (± 1h) <div style="float: right; text-align: right; color: gray;"> Achtung: Bitte Einheit immer mit angeben! </div>			
Datum der Blutentnahme <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/>			
	Messwert	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	andere Einheit
Hämoglobin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Hämatokrit	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %	<input type="checkbox"/> nicht erhoben
Leukozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 ⁹ /l = 10 ⁹ /ml	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Thrombozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 ⁹ /l	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Kreatinin (Serum)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µmol/l = nmol/ml <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Glukose	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
INR	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> nicht erhoben
PTT	<input type="text"/>	<input type="radio"/> sec	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Quick	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Troponin T	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Troponin I	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ng/ml <input type="radio"/> µg/l <input type="radio"/> pg/ml	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht erhoben
Katecholaminverbrauch (Hautnaht bis 24h postoperativ)			
Gesamtmenge			
	Dosis	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	andere Einheit
Noradrenalin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µg <input type="radio"/> µg/kg	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Adrenalin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µg <input type="radio"/> µg/kg	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Dobutamin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg <input type="radio"/> mg/kg	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Vasopressin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> IU <input type="radio"/> IU/kg	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Levosimendan	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/kg	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Enoximon	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/kg	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Milrinon	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mg/kg	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Akrinor	<input type="text"/>	<input type="radio"/> ml	<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet
Andere:	<input type="text"/>		<input type="radio"/> _____ <input type="checkbox"/> nicht verwendet

Final 3.0 – 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	24 Stunden postoperativ Seite 3 von 4	V2-3
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V2
<p>Bilanz (Hautnaht bis 24h postoperativ) – nur auf der Intensivstation / Intermediate Care</p> <p>Einfuhr</p> <p>kristalloider Infusionslösung _____ ml <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>kolloidaler Infusionslösung <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>↳ Art: <input type="radio"/> 6% HAES 130/0,4 Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> 10% HAES 200/0,5 Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> Gelatine Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> Humanalbumin Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> andere: _____ Dosis _____ ml</p> <p>Konzentrate</p> <p>Erythrozytenkonzentrat _____ ml Anzahl: <input type="text"/><input type="text"/> <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>Fresh Frozen Plasma _____ ml Anzahl: <input type="text"/><input type="text"/> <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>Thrombozytenkonzentrat _____ ml Anzahl: <input type="text"/><input type="text"/> <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>Parenterale Ernährung</p> <p>↳ Art: Aminosäuren <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;">Glukose <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Konzentration _____% Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;">andere <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p style="padding-left: 80px;">↳ _____ Dosis _____ ml</p> <p>Enterale Ernährung</p> <p>↳ Art: Flüssigkeiten <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dosis _____ ml (Wasser, Saft, Tee, Kaffee)</p> <p style="padding-left: 40px;">Sondenkost <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dosis _____ ml</p> <p>Ausfuhr</p> <p>Gesamt-Urinausscheidung _____ ml</p> <p>Gesamt-Drainageverluste _____ ml (inkl. Gesamt-Blutverlust)</p>		

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	72 Stunden postoperativ Seite 1 von 1	V4
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V4
Datum der Untersuchung <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/>		
Sind im Zeitraum > 48h bis 72h neue AEs aufgetreten? Erfasst werden nur unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit der Studienintervention RIPHeart stehen. Bitte beachten Sie auch WIO8 „unerwünschte Ereignisse“. <input type="radio"/> ja → Bitte AE- und ggf. zusätzlich SAE-Bogen ausfüllen! <input type="radio"/> nein		
Delir 72±6h (entsprechend CAM_ICU Fragebogen) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar		
12-Kanal EKG (72±6h) → Wenn möglich, EKG ohne Schrittmacher registrieren Eigenherzfrequenz <input type="text"/> / min Rhythmus <input type="radio"/> Sinus-Rhythmus <input type="radio"/> Vorhofflimmern/-flattern <input type="radio"/> anderer: _____ AV-Block <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, <input type="radio"/> I° <input type="radio"/> II° <input type="radio"/> III° Linksschenkelblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Rechtsschenkelblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein EKG Veränderungen/ Hinweise auf Akute Myokardischämie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, welche: _____ Zurückliegende Myokardischämie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, welche: _____ Q-Zacke <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Datum des EKG <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="checkbox"/> kein EKG durchgeführt	
Patientenstatus (Patient befindet sich nach 72h postoperativ auf): <input type="radio"/> primäres Prüfzentrum – ITS/IMC <input type="radio"/> privater Wohnbereich <input type="radio"/> primäres Prüfzentrum – Normalstation <input type="radio"/> Pflegeheim <input type="radio"/> peripheres Krankenhaus – ITS/IMC <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> peripheres Krankenhaus – Normalstation <input type="radio"/> keine Verlegung, da Patient verstorben		<i>Achtung! Bitte Ausfüllhinweise beachten!</i>
Kommentar		
CRF-Inhalt bestätigt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> Name (in Druckbuchstaben) <input type="text"/> Unterschrift		

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 📠 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 📠 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	96 Stunden postoperativ Seite 1 von 1	V5
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	V5
Datum der Untersuchung <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> T T M M J J J J		
Sind im Zeitraum > 72h bis 96h neue AEs aufgetreten? Erfasst werden nur unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit der Studienintervention RIPC stehen. Bitte beachten Sie auch WIO8 „unerwünschte Ereignisse“. <input type="radio"/> ja → Bitte AE- und ggf. zusätzlich SAE-Bogen ausfüllen! <input type="radio"/> nein		
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern/ -flattern? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Delir (entsprechend CAM_ICU Fragebogen) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar		
Begleitmedikation zur Delirbehandlung ab Ende Hautnaht bis 96h postoperativ (Gesamtdosis): Haloperidol <input type="text"/> mg <input type="checkbox"/> nicht verwendet Promethazin <input type="text"/> mg <input type="checkbox"/> nicht verwendet Lorazepam <input type="text"/> mg <input type="checkbox"/> nicht verwendet Risperidon <input type="text"/> mg <input type="checkbox"/> nicht verwendet Clonidin <input type="text"/> mg <input type="checkbox"/> nicht verwendet andere <input type="text"/> mg <input type="checkbox"/> nicht verwendet		
Patientenstatus (Patient befindet sich nach 96h postoperativ auf): <input type="radio"/> primäres Prüfzentrum – ITS/IMC <input type="radio"/> privater Wohnbereich <input type="radio"/> primäres Prüfzentrum – Normalstation <input type="radio"/> Pflegeheim <input type="radio"/> peripheres Krankenhaus – ITS/IMC <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> peripheres Krankenhaus – Normalstation <input type="radio"/> keine Verlegung, da Patient verstorben		Achtung! Bitte Ausfüllhinweise beachten!
Kommentar		
CRF-Inhalt bestätigt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> T T M M J J J J Name (in Druckbuchstaben) Unterschrift		

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart		Aufenthalt Intensivstation (ITS/IMC) Seite 1 von 4		ITS-1
Zentrum-ID: <input type="text"/>		Patienten-ID: <input type="text"/>		ITS
	Beginn ITS-Aufenthalt (primäres Krankenhaus)	Ende ITS-Aufenthalt (primäres Krankenhaus)	Verlegung auf	<i>Achtung! Bitte Ausfüllhinweise beachten!</i>
1	Nach OP	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	<input type="radio"/> Normalstation <input type="radio"/> ITS/IMC peripheres Krankenhaus (Sekundärverlegung) <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> keine Verlegung, da Patient verstorben	
2	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	<input type="radio"/> Normalstation <input type="radio"/> ITS/IMC peripheres Krankenhaus (Sekundärverlegung) <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> keine Verlegung, da Patient verstorben	
3	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	<input type="radio"/> Normalstation <input type="radio"/> ITS/IMC peripheres Krankenhaus (Sekundärverlegung) <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> keine Verlegung, da Patient verstorben	
4	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	<input type="radio"/> Normalstation <input type="radio"/> ITS/IMC peripheres Krankenhaus (Sekundärverlegung) <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> keine Verlegung, da Patient verstorben	
5	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	Datum __/__/20__ TT MM J J J J Uhrzeit: __: __ HH MM	<input type="radio"/> Normalstation <input type="radio"/> ITS/IMC peripheres Krankenhaus (Sekundärverlegung) <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> keine Verlegung, da Patient verstorben	
Komplikationen i) bis zur letzten postoperativen Entlassung von ITS/IMC aus Primärkrankenhaus bzw. ii) bei ITS/IMC Verweildauer > 30 Tage nur für die ersten 30 Tage postoperativ Wundinfektion <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Herz-Kreislaufstillstand <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein kardiopulmonale Reanimation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Schwere Sepsis/ septischer Schock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Tracheotomie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein ↳ Datum __/__/20__ TT MM J J J J Re-Operation notwendig <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein → Wenn ja und während Aufenthalt in primärem Prüfzentrum, bitte zusätzlich RO-Bogen ausfüllen				

Final 3.0 - 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Aufenthalt Intensivstation (ITS/IMC) Seite 2 von 4	ITS-2
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	ITS
NIH Stroke Scale (bei Verlegung von Intensivstation): <input type="text"/>		
<p>Bilanz (ab Hautnaht)</p> <p>i) bis zur letzten postoperativen Entlassung von ITS/IMC bzw. ii) bei ITS/IMC Verweildauer > 7 Tage nur für die ersten 7 Tage postoperativ</p> <p>Einfuhr</p> <p>kristalloider Infusionslösung _____ ml <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>kolloider Infusionslösung <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>↳ Art: <input type="radio"/> 6% HAES 130/0,4 Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> 10% HAES 200/0,5 Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> Gelatine Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> Humanalbumin Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="radio"/> andere: _____ Dosis _____ ml</p> <p>Konzentrate</p> <p>Erythrozytenkonzentrat _____ ml; Anzahl: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>Fresh Frozen Plasma _____ ml; Anzahl: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>Thrombozytenkonzentrat _____ ml; Anzahl: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> nicht verwendet</p> <p>Parenterale Ernährung</p> <p>↳ Art: Aminosäuren <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;">Glukose <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Konzentration _____% Dosis _____ ml</p> <p style="padding-left: 40px;">andere <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p style="padding-left: 80px;">↳ _____ Dosis _____ ml</p> <p>Enterale Ernährung</p> <p>↳ Art: Flüssigkeiten <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dosis _____ ml (Wasser, Saft, Tee, Kaffee)</p> <p style="padding-left: 40px;">Sondenkost <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dosis _____ ml</p> <p>Ausfuhr</p> <p>Gesamt-Urinausscheidung _____ ml</p> <p>Gesamt-Drainageverluste _____ ml</p>		

Final 3.0 - 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Aufenthalt Intensivstation (ITS/IMC) Seite 3 von 4	ITS-3
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	ITS
Beatmung i) bis zur letzten postoperativen Entlassung von ITS/IMC aus dem primären Prüfzentrum bzw. ii) bei ITS/IMC Verweildauer > 30 Tage nur für die ersten 30 Tage postoperativ		
Primäre Extubation: Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>		
Reintubation notwendig? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, bitte unten angeben		
	Reintubation	Extubation
1	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
2	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
3	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
4	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
5	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
Mechanisch nicht-invasive Beatmung notwendig? (wenn länger als 30min) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Wenn ja, bitte unten angeben		
	Beginn mechanisch nicht-invasive Beatmung	Ende mechanisch nicht-invasive Beatmung
1	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
2	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
3	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
4	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>
5	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">TT MM J J J J</small> <small style="margin-left: 100px;">HH MM</small>

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	Primärer Endpunkt Seite 2 von 3	PE-2
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	PE
<p>Bitte zu <u>jedem</u> primären Endpunkt eine Angabe machen</p> <p>2) Schlaganfall <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>wenn ja, bitte zu <u>jedem</u> eine Angabe machen</p> <p>i) <u>Während</u> des Krankenhausaufenthaltes in <u>primärem</u> Prüfzentrum: NIH-Stroke Scale \geq 4 Punkte <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <small>(bei jedem postoperativ neu aufgetretenen und länger als 24h anhaltenden fokal/global neurologischem Defizit)</small></p> <p>wenn ja, Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><input type="text"/> T T M M J J J J</p> <p>ii) <u>Nach</u> Krankenhausentlassung aus <u>primärem</u> Prüfzentrum: <input type="checkbox"/> keine Entlassung erfolgt Diagnose von klinischen Zeichen eines <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Schlaganfalls an nicht vordefiniertem Zeitpunkt <small>(sekundärer Endpunkt)</small></p> <p>wenn ja, Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><input type="text"/> T T M M J J J J</p> <p>iii) Hinweis auf Schlaganfall durch Autopsie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="checkbox"/> keine Autopsie</p> <p>wenn ja, Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><input type="text"/> T T M M J J J J</p> <p>3) Akutes Nierenversagen <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <small>(in Anlehnung an RIFLE Klassifikation (Risk Injury, Failure, Loss of Kindey function and Endstage Kindney disease))</small></p> <p>wenn ja, Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><input type="text"/> T T M M J J J J</p> <p>i) Maximaler Kreatininwert i.S. prä- zu postoperativ während des Krankenhausaufenthaltes \geq 2-fach erhöht (= RIFLE injury) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>ii) Urinausscheidung \leq 0,5 ml/kg/h über ein Zeitintervall von 12h trotz Diuretikagabe (= RIFLE injury) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>iii) Nierenersatzverfahren <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>iv) Hinweise auf Akutes Nierenversagen in der Autopsie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="checkbox"/> keine Autopsie</p>		
<p>Max. Kreatininwert im Krankenhaus _____ <input type="radio"/> μmol/l=$nmol/ml$ <input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> _____ (≤14 Tage postoperativ)</p>		
Fortsetzung auf Seite PE-3		

Final 3.0 – 06.09.2012

RIPHeart	Primärer Endpunkt Seite 3 von 3	PE-3
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	PE
<p>Bitte zu jedem primären Endpunkt eine Angabe machen</p> <p>4) Tod <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Wenn ja, Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">T T M M J J J J</p> <p>Primäre Todesursache <input type="radio"/> kardial</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Myokardinfarkt <input type="radio"/> therapierefraktäre Herzrhythmusstörungen <input type="radio"/> Asystolie <input type="radio"/> Pumpversagen <input type="radio"/> andere kardiale Ursache: _____ <p><input type="radio"/> nichtkardial</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Pneumonie <input type="radio"/> Sepsis <input type="radio"/> Tumor <input type="radio"/> cerebraler Insult <input type="radio"/> Lungenembolie <input type="radio"/> andere nichtkardiale Ursache: _____ 		
<p>Kommentar</p>		
<p>CRF-Inhalt (PE-1 bis PE-3) bestätigt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">T T M M J J J J</p> <p style="text-align: center;">_____ Name (in Druckbuchstaben)</p> <p style="text-align: right;">_____ Unterschrift</p>		

Final 3.0 - 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Follow Up - Telefoninterview Seite 1 von 1	FU
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	FU
Anlass <input type="radio"/> Tag 30 (±5 Tage) <input type="radio"/> Tag 90 (±15Tage) <input type="radio"/> Monat 12 (±1 Monate) <input type="radio"/> unplanmäßig		
Datum des Follow-Up <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>		
Status des Patienten <input type="radio"/> primäres Prüfzentrum – ITS/IMC <input type="radio"/> primäres Prüfzentrum – Normalstation <input type="radio"/> peripheres Krankenhaus – ITS/IMC <input type="radio"/> peripheres Krankenhaus – Normalstation <input type="radio"/> privater Wohnbereich <input type="radio"/> Pflegeheim <input type="radio"/> Rehaklinik <input type="radio"/> verstorben		
Kontakt mit <input type="radio"/> Patient <input type="radio"/> Angehöriger <input type="radio"/> Arzt <input type="radio"/> anderer: _____		
Ist seit der Dokumentation im PE-Bogen bzw. der letzten Follow up Untersuchung einer der folgenden Endpunkte aufgetreten?		
Myokardinfarkt	<input type="radio"/> ja → Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/>	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt
	<small>TT MM JJ JJ</small>	
Schlaganfall	<input type="radio"/> ja → Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/>	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt
	<small>TT MM JJ JJ</small>	
Akutes Nierenversagen	<input type="radio"/> ja → Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/>	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt
	<small>TT MM JJ JJ</small>	
Tod	<input type="radio"/> ja → Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/>	<input type="radio"/> nein
	<small>TT MM JJ JJ</small>	
Primäre Todesursache	<input type="radio"/> kardial <input type="radio"/> Myokardinfarkt <input type="radio"/> therapierefraktäre Herzrhythmusstörungen <input type="radio"/> Asystolie <input type="radio"/> Pumpversagen <input type="radio"/> andere kardiale Ursache: _____ <input type="radio"/> nichtkardial <input type="radio"/> Pneumonie <input type="radio"/> Sepsis <input type="radio"/> Tumor <input type="radio"/> cerebraler Insult <input type="radio"/> Lungenembolie <input type="radio"/> andere nichtkardiale Ursache: _____	
Zusätzlich 90±15 Tage postoperativ		
Neurokognitive Testung erfolgt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein → Wenn ja, bitte NIH Stroke Scale (derzeit): <input type="text"/> <input type="text"/> und NT-Bogen ausfüllen		
CRF-Inhalt bestätigt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>		
Name (in Druckbuchstaben) _____		Unterschrift _____

Final 3.0 – 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 ☎ 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 ☎ 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

RIPHeart	Re-Operation Seite 1 von 1	RO
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	RO
HINWEIS: Bitte für jede Re-Operation während Aufenthalt im primären Prüfzentrum ein separates Feld ausfüllen.		
1. Re-Operation Datum der Re-Operation <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> TT MM JJ JJ Grund der Re-Operation <input type="text"/> Art der Re-Operation <input type="text"/>		
2. Re-Operation Datum der Re-Operation <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> TT MM JJ JJ Grund der Re-Operation <input type="text"/> Art der Re-Operation <input type="text"/>		
3. Re-Operation Datum der Re-Operation <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> TT MM JJ JJ Grund der Re-Operation <input type="text"/> Art der Re-Operation <input type="text"/>		
4. Re-Operation Datum der Re-Operation <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> TT MM JJ JJ Grund der Re-Operation <input type="text"/> Art der Re-Operation <input type="text"/>		
Kommentar <input type="text"/>		
CRF-Inhalt bestätigt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> TT MM JJ JJ		
<input type="text"/> Name (in Druckbuchstaben)		<input type="text"/> Unterschrift

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 📠 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 📠 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

Final 3.0 - 06.09.2012

RIPHeart	Studienende Seite 1 von 1	ES
Zentrum-ID: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	ENDSTUD
Bitte für alle Patienten ausfüllen!		
<p>Studienende</p> <p><input type="radio"/> planmäßig nach 12-Monats-Follow-up</p> <p><input type="radio"/> unplanmäßig (vorzeitig) am/ab <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ 20__ * (ggf. Datum des letzten Patientenkontaktes angeben) TT MM JJ JJ</p> <p>Grund: <input type="checkbox"/> Patient/in möchte die Studie abbrechen und verweigert somit die weitere Teilnahme Grund, falls bekannt: _____ _____</p> <p>Wünscht der Patient die Vernichtung seiner DNA-Blutproben in der Biobank popgen? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht zutreffend, da kein Blut abgegeben</p> <p><input type="checkbox"/> Entscheidung des Prüfers Grund: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Patient/in nicht mehr erreichbar</p> <p><input type="checkbox"/> Tod → bitte im PE-Bogen bzw. FU-Bogen dokumentieren</p>		
<p>CRF-Inhalt bestätigt am: <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ 20__ TT MM JJ JJ</p> <p>_____ Name (in Druckbuchstaben) _____ Unterschrift</p>		
<p>*Hinweis: Ab dem oben angegebenen Datum ist keine weitere Dokumentation mehr erforderlich.</p>		

Final 3.0 – 06.09.2012

Studienleitung: PD Dr. med. P. Meybohm ☎ 069 6301 5998 oder 0157-76400166 📠 069 6301 5881 ✉ patrick.meybohm@kgu.de
Datenmanagement: V. Schleicher / K. Schosnig ☎ 0341 97 16248/16264 📠 0341 97 16259 ✉ rip-heart@zks.uni-leipzig.de

Patienteninformation

PATIENTENINFORMATION ZU EINER KLINISCHEN STUDIE

Multizentrische Studie (DFG Programm Klinische Studien)

Remote Ischaemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart-Study)

„Prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische klinische Prüfung zum Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei herzchirurgischen Patienten“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat bei Ihnen eine Erkrankung des Herzens festgestellt, so dass eine Herzoperation geplant ist. Bei Herzoperationen besteht trotz enormer Fortschritte bei der Narkoseführung und den modernen Operationstechniken für verschiedene Organe, wie dem Herzen, dem Gehirn und der Niere, ein geringes Risiko, nach der Operation in ihrer Funktion beeinträchtigt zu werden.

Britische Ärzte stellen nun vor kurzem eine Studie an 57 herzchirurgischen Patienten vor, bei denen ein wiederholtes Aufpumpen einer automatischen Blutdruckmanschette in Fünf-Minuten-Zyklen am Oberarm nach der Narkoseeinleitung (Remote-Präkonditionierung) den Herzschaden wesentlich reduzieren konnte.

Zurzeit gibt es nur wenige Daten darüber, welchen klinischen Effekt diese kurzzeitigen absichtlichen Durchblutungsänderungen bewirken. Daher führen wir an unserem Klinikum als Koordinierungszentrum einer deutschlandweiten multizentrischen Studie eine kontrollierte Vergleichsstudie durch, in der Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden. Sie werden dabei nach dem Zufallsprinzip entweder der neuen Behandlung mittels aufgepumpter Blutdruckmanschette für **4 Fünf-Minuten-Zyklen** (Gruppe 1- Remote-Präkonditionierung) oder aber der Standardtherapie ohne aufgepumpte Blutdruckmanschette (Gruppe 2- Kontrollgruppe) zugeteilt. Dies geschieht ähnlich dem Werfen einer Münze.

Im Mittelpunkt des Interesses steht die Frage, wie der Einfluss der kurzzeitigen Durchblutungsänderungen des rechten Oberarmes auf die Fähigkeit des Herzmuskels, des Gehirns und der Niere ist, die eingeschränkte Blutversorgung während der Operation zu verkraften. Da derartige Vergleichsuntersuchungen an einer größeren Zahl von Patienten erfolgen müssen, um relevante Aussagen zu ermöglichen, bitten wir Sie hiermit um Ihr Einverständnis, an dieser Untersuchung teilzunehmen und uns die erhobenen Daten zur

Auswertung zur Verfügung zu stellen. Hierdurch können wir eventuell in Zukunft die Betreuung von Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, weiter verbessern.

Während der Operation werden die Herzfunktion und die wichtigsten Kreislaufparameter (Herzfrequenz, Blutdruck) von Ihrem betreuenden Anästhesisten kontinuierlich überwacht. Dazu zählen üblicherweise das Elektrokardiogramm (EKG), die Blutdruckmessung über eine Kanüle in der Pulsader, die Messung des Druckes in einer großen Körpervene und ein Herzecho mittels einer Sonde in der Speiseröhre.

Risiken, die Ihnen durch die Studienteilnahme entstehen können:

Durch diese wissenschaftliche Untersuchung entsteht Ihnen nach menschlichem Ermessen kein zusätzliches Risiko, das über das übliche Risiko einer Vollnarkose für denselben Eingriff, bei derselben Grunderkrankung hinausgeht. Während der gesamten Zeit werden Sie von einem erfahrenen Anästhesisten betreut. Insbesondere hat ein wiederholtes Aufpumpen einer Blutdruckmanschette keine bekannten Risiken oder Nebenwirkungen. Da die Blutdruckmanschette in Narkose aufgepumpt wird, verursacht Ihnen diese Maßnahme auch keine Schmerzen.

Während ihrer Herzoperation und im postoperativen Verlauf werden wir zu verschiedenen Zeitpunkten Blut entnehmen (insgesamt ca. 50 ml), um den Einfluss der Remote-Präkonditionierung auf die herz- und nierenspezifischen Blutwerte zu bestimmen. Zusätzlich werden wir drei Blutproben à 9 ml sammeln, um Unterschiede in der DNA zu erforschen, die für das Auftreten von Komplikationen auf der Intensivstation, wie z.B. Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen etc und das Ansprechen der Intervention (wiederholtes Aufpumpen einer Blutdruckmanschette) verantwortlich sind.

Sollten Sie der Entnahme einer DNA-Probe zustimmen, haben Sie jederzeit die Möglichkeit, diese Zustimmung zu widerrufen und die Vernichtung der DNA-Probe und die Löschung aller zugehörigen genetischen Daten zu erwirken. Dies ist auch nach Beendigung der Studie noch möglich.

Außerdem möchten wir zu 3 verschiedenen Zeitpunkten (am Tag vor der Operation, 5 bis 7 Tage nach der Operation im Krankenhaus, und 3 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus in unserer anästhesiologischen Ambulanz) mit einem standardisierten Test Ihre Konzentrations- und Gedächtnisleistung messen.

Wir verpflichten uns unter allen Umständen zu folgenden Punkten:

1. Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Daten werden nach Pseudonymisierung (ihr Name wird durch einen Zahlencode ersetzt, die eine Entschlüsselung nahezu unmöglich macht) ausgewertet. Dazu ist Ihre Zustimmung notwendig.
2. Sie können jederzeit, auch nach Beginn der Studie, ohne Nennung von Gründen Ihre Zustimmung zurückziehen, ohne dass sich daraus Nachteile für Sie ergeben.
3. Ihre Zustimmung oder Ablehnung wird weder die Anästhesie noch die Operation in irgendeiner Weise beeinflussen.
4. Durch diese Studie wird Ihre perioperative Betreuung nicht beeinflusst. Das wiederholte Aufpumpen der Blutdruckmanschette am OP-Tag nimmt etwa 40 Minuten in Anspruch. ***Da dies nach der Narkoseeinleitung startet, und somit parallel zu den notwendigen Operationsvorbereitungen durchgeführt wird, wird Ihre Narkose und Operation NICHT verlängert.*** Die postoperative Therapie erfolgt nach klinischer Routine bei allen Patienten gleich.

Detaillierte Informationen zur Untersuchung von körpereigenem Material

Nach Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes haben Sie ein so genanntes informationelles Selbstbestimmungsrecht. Das bedeutet für die Medizin, dass wir wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material nur durchführen dürfen, wenn Sie damit einverstanden sind und wenn wir Sie vorher darüber aufgeklärt haben. Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Therapien und werden zum Nutzen von Patienten durchgeführt, auch wenn Sie im Einzelfall persönlich keinen Vorteil davon haben.

Wir untersuchen aus den DNA-Blutproben genetische Variationen, die mit dem Operationsergebnis und möglichen Komplikationen nach der Operation zusammenhängen könnten. Wir untersuchen jedoch keine Gene von Erbkrankheiten, die sich erst im späteren Leben zeigen würden.

Alle Untersuchungen unterliegen streng dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht, sind also für Unbefugte nicht zugänglich. Behörden, Versicherungen und „interessierte Institutionen“ bekommen keine Auskunft. Da in der Medizin die Forschung in Netzwerken erfolgt, versenden wir die Proben eventuell auch an andere Labors und Institutionen. Auch dort wird der Datenschutz streng eingehalten. Aus der Teilnahme an dem Forschungsprojekt können Sie keine finanziellen Ansprüche ableiten. Die Proben werden 10 Jahre aufbewahrt und dann vernichtet.

Versicherung

Für alle Patienten/ Probanden wurde eine Versicherung abgeschlossen, die unabhängig vom Verschulden in einem Schadensfall wirksam wird. Die Versicherungsbedingungen werden Ihnen nach Anfrage ausgehändigt. Auf die §3 (Versicherungsleistung) und §4 (Obliegenheiten des Versicherten) der Versicherungsbedingungen wird besonders hingewiesen.

Während der Dauer der klinischen Prüfung sollte eine andere medizinische Behandlung, mit Ausnahme von Notfallsituationen, nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt erfolgen. Der Prüfarzt ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden sind Sie verpflichtet, dies der Versicherung und dem Prüfarzt unverzüglich anzuzeigen. Es besteht andernfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verloren geht. Sie müssen den Versicherer entweder selbst benachrichtigen oder können sich zur Vereinfachung an den Prüfarzt wenden, der dann in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert. Der Prüfarzt wird Ihnen eine Kopie dieser Anzeige aushändigen.

Die Versicherung mit der Versicherungs-Nr.: 33224473 wurde bei der Atrialis GmbH, Obereckstr. 49A, 79539 Lörrach abgeschlossen. Als Versicherer fungiert die CHUBB INSURANCE COMPANY OF EUROPE SE, Direktion für Deutschland, Grafenberger Allee 295, 40237 Düsseldorf, Telefon 0211-8773-0, Fax 0211-8773-333.

10.4. Patienteneinwilligung

Einverständniserklärung

Remote Ischaemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart-Study)
„Prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische klinische Prüfung
zum Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei herzchirurgischen
Patienten“

Vor- und Zuname des Patienten: _____

Ich bin von _____ über die geplante Studie ausreichend mündlich und schriftlich informiert worden. Ziele, Methoden und die möglichen Risiken wurden mir ausführlich in verständlicher Form dargelegt. Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit meinem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich weiß, dass die Studienteilnahme freiwillig ist. Ich kann jederzeit ohne Angaben von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen. Daraus würden keine Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Untersuchung meine Daten aufgezeichnet und pseudonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Einer wissenschaftlichen Auswertung der pseudonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Außerdem genehmige ich die Einsicht in meine Originalkrankenunterlagen durch den Monitor und weitere befugte Personen (Auditoren, Inspektoren). Meine Einwilligung bezieht sich auch auf die Erhebung und Verarbeitung von Gesundheitsdaten sowie der Kontaktaufnahme des Studienleiters zum behandelnden Hausarzt.

Ich gebe hiermit separat von der Entnahme der DNA-Probe meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Ein Exemplar dieser Einwilligung und eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.

(Datum, Uhrzeit)

(Patient)

(Datum, Uhrzeit)

(Untersucher)

Zusätzlich bin ich damit einverstanden, dass meine Blutprobe für DNA-Analyse für Forschungszwecke verwendet werden. Ich übertrage sie zu diesem Zweck an die beteiligten Einrichtungen. Diese sind berechtigt, die Proben für 10 Jahre aufzubewahren und für Forschungszwecke, insbesondere der Analyse von genetischen Variationen, die mit dem Operationsergebnis und möglichen Komplikationen nach der Operation zusammenhängen könnten, zu verwenden.

(Datum, Uhrzeit)

(Patient)

(Datum, Uhrzeit)

(Untersucher)

10.5. Ergänzende Daten und Tabellen

Tabelle 8 Verlauf der linksventrikulären Volumina perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

LV-Volumina - perioperativer Verlauf					
	EDV RIPC	ESV RIPC	EDV Control	ESV Control	p-Wert EDV/ESV
Patientenanzahl	50	50	41	41	
Volumina T0					
Mean±SD (ml)	74,8±28,0	30,8±16,8	77,6±30,1	33,6±16,2	0,65/0,43
Volumina T1					
Mean±SD (ml)	73,0±30,3	31,7±17,1	73,5±29,3	33,3±17,5	0,98/0,70
Volumina T2					
Mean±SD (ml)	68,0±25,3	29,4±17,0	68,6±24,7	30,9±13,7	0,90/0,42
Volumina T3					
Mean±SD (ml)	61,5±23,3	27,1±13,8	56,9±18,3	25,3±11,9	0,55/0,61

LV = linker Ventrikel, EDV = Enddiastolisches Volumen, ESV = Endsystolisches Volumen, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Students T-Test)

Tabelle 9 Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Simpson perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

LVEF nach Simpson - perioperativer Verlauf			
	EF RIPC	EF Control	p-Wert
Patientenanzahl	50	41	
LVEF T0			
Mean±SD (%)	59,7±9,5	58,0±11,1	0,44
LVEF T1			
Mean±SD (%)	56,3±11,3	55,7±12,1	0,80
p-Wert T1/T0	0,112	0,369	
LVEF T2			
Mean±SD (%)	57,5±10,9	55,4±11,4	0,37
p-Wert T2/T0	0,291	0,292	
LVEF T3			
Mean±SD (%)	56,1±10,5	56,1±11,3	0,99
p-Wert T3/T0	0,075	0,444	
p-Wert T2/T1	0,591	0,903	
p-Wert T3/T1	0,913	0,873	
p-Wert T3/T2	0,411	0,771	

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EF = Ejektionsfraktion, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Students T-Test)

Tabelle 10 Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Teichholz perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

LVEF nach Teichholz - perioperativer Verlauf			
	EFTh RIPC	EFTh Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
EFTh T0			
Mean±SD (%)	65,9±10,0	63,6±11,1	0,28
EFTh T1			
Mean±SD (%)	63,1±11,8	61,2±11,5	0,44
p-Wert T1/T0	0,216	0,324	
EFTh T2			
Mean±SD (%)	64,6±10,7	62,0±10,7	0,25
p-Wert T2/T0	0,543	0,491	
EFTh T3			
Mean±SD (%)	64,7±12,2	62,6±10,0	0,39
p-Wert T3/T0	0,591	0,661	
p-Wert T2/T1	0,517	0,752	
p-Wert T3/T1	0,527	0,561	
p-Wert T3/T2	0,979	0,985	

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EFTh = Ejektionsfraktion nach Teichholz, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Students T-Test)

Tabelle 11 Verlauf des Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Wall Motion Score Index (WMSI) - perioperativer Verlauf			
	WMSI RIPC	WMSI Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
WMSI T0			
Mean±SD	1,10±0,18	1,13±0,20	0,39
WMSI T1			
Mean±SD	1,20±0,28	1,19±0,19	0,62
p-Wert T1/T0	0,016 *	0,066	
WMS IT2			
Mean±SD	1,18±0,27	1,20±0,23	0,32
p-Wert T2/T0	0,141	0,098	
WMS IT3			
Mean±SD	1,15±0,27	1,14±0,20	0,83
p-Wert T3/T0	0,419	0,926	
p-Wert T2/T1	0,345	0,932	
p-Wert T3/T1	0,122	0,097	
p-Wert T3/T2	0,532	0,201	

WMSI = Wall Motion Score Index, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 12 Verlauf des septalen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) septal – perioperativer Verlauf			
	RWMSI sept RIPC	RWMSI sept Control	p-Wert
Patientenanzahl	50	41	
RWMSI sept T0			
Mean±SD	1,19±0,31	1,21±0,31	0,51
RWMSI sept T1			
Mean±SD	1,40±0,46	1,39±0,38	0,73
p-Wert T1/T0	0,005 *	0,013 *	
RWMSI sept T2			
Mean±SD	1,33±0,47	1,39±0,42	0,35
p-Wert T2/T0	0,150	0,041 *	
RWMSI sept T3			
Mean±SD	1,26±0,41	1,27±0,41	0,87
p-Wert T3/T0	0,310	0,879	
p-Wert T2/T1	0,244	0,886	
p-Wert T3/T1	0,073	0,040 *	
p-Wert T3/T2	0,551	0,108	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, sept = septal, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 13 Verlauf des basalen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) basal – perioperativer Verlauf			
	RWMSI bas RIPC	RWMSI bas Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
RWMSI bas T0			
Mean±SD	1,16±0,26	1,23±0,36	0,39
RWMSI bas T1			
Mean±SD	1,29±0,35	1,32±0,31	0,50
p-Wert T1/T0	0,014 *	0,057	
RWMSI bas T2			
Mean±SD	1,263±0,35	1,30±0,33	0,46
p-Wert T2/T0	0,100	0,161	
RWMSI bas T3			
Mean±SD	1,23±0,33	1,23±0,31	0,61
p-Wert T3/T0	0,345	0,648	
p-Wert T2/T1	0,494	0,595	
p-Wert T3/T1	0,154	0,115	
p-Wert T3/T2	0,530	0,294	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, bas = basal, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 14 Verlauf des mittventrikulären regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) midventrikulär – perioperativer Verlauf			
	RWMSI miv RIPC	RWMSI miv Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
RWMSI miv T0			
Mean±SD	1,08±0,20	1,07±0,20	0,51
RWMSI miv T1			
Mean±SD	1,16±0,31	1,11±0,24	0,38
p-Wert T1/T0	0,102	0,260	
RWMI miv T2			
Mean±SD	1,13±0,29	1,15±0,26	0,39
p-Wert T2/T0	0,302	0,016 *	
RWMSI miv T3			
Mean±SD	1,12±0,30	1,10±0,22	0,89
p-Wert T3/T0	0,702	0,274	
p-Wert T2/T1	0,550	0,237	
p-Wert T3/T1	0,250	0,951	
p-Wert T3/T2	0,577	0,186	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, miv = midventrikulär, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 15 Verlauf des anterioren regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) anterior – perioperativer Verlauf			
	RWMSI ant RIPC	RWMSI ant Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
RWMSI ant T0			
Mean±SD	1,03±0,12	1,04±0,13	0,78
RWMSI ant T1			
Mean±SD	1,09±0,32	1,07±0,18	0,41
p-Wert T1/T0	0,667	0,335	
RWMSI ant T2			
Mean±SD	1,06±0,22	1,13±0,36	0,20
p-Wert T2/T0	0,713	0,194	
RWMSI ant T3			
Mean±SD	1,10±0,29	1,06±0,17	0,59
p-Wert T3/T0	0,204	0,713	
p-Wert T2/T1	0,947	0,710	
p-Wert T3/T1	0,429	0,561	
p-Wert T3/T2	0,370	0,350	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, ant = anterior, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 16 Verlauf des lateralen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) lateral – perioperativer Verlauf			
	RWMSI lat RIPC	RWMSI lat Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
RWMSI lat T0			
Mean±SD	1,04±0,14	1,09±0,21	0,28
RWMSI lat T1			
Mean±SD	1,10±0,29	1,06±0,17	0,85
p-Wert T1/T0	0,517	0,564	
RWMSI lat T2			
Mean±SD	1,09±0,28	1,03±0,10	0,55
p-Wert T2/T0	0,698	0,218	
RWMSI lat T3			
Mean±SD	1,08±0,27	1,04±0,13	0,81
p-Wert T3/T0	0,634	0,249	
p-Wert T2/T1	0,800	0,516	
p-Wert T3/T1	0,283	0,551	
p-Wert T3/T2	0,412	0,961	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, lat = lateral, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 17 Verlauf des inferioren regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) inferior – perioperativer Verlauf			
	RWMSI inf RIPC	RWMSI inf Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
RWMSI inf T0			
Mean±SD	1,13±0,30	1,16±0,30	0,35
RWMSI inf T1			
Mean±SD	1,15±0,32	1,19±0,33	0,63
p-Wert T1/T0	0,521	0,890	
RWMSI inf T2			
Mean±SD	1,14±0,36	1,21±0,35	0,14
p-Wert T2/T0	1,000	0,569	
RWMSI inf T3			
Mean±SD	1,15±0,34	1,18±0,31	0,31
p-Wert T3/T0	0,682	0,697	
p-Wert T2/T1	0,515	0,685	
p-Wert T3/T1	0,813	0,844	
p-Wert T3/T2	0,671	0,830	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, inf = inferior, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 18 Verlauf des apikalen regionalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) apikal – perioperativer Verlauf			
	RWMSI api RIPC	RWMSI api Control	p-Wert RIPC/Control
Patientenanzahl	50	41	
RWMSI api T0			
Mean±SD	1,05±0,19	1,08±0,18	0,13
RWMSI api T1			
Mean±SD	1,14±0,37	1,10±0,32	0,48
p-Wert T1/T0	0,140	0,470	
RWMSI api T2			
Mean±SD	1,09±0,29	1,11±0,31	0,69
p-Wert T2/T0	0,354	0,858	
RWMSI api T3			
Mean±SD	1,08±0,29	1,07±0,21	0,95
p-Wert T3/T0	0,713	0,294	
p-Wert T2/T1	0,549	0,592	
p-Wert T3/T1	0,255	0,701	
p-Wert T3/T2	0,562	0,364	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, api = apikal, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 19 Wandbewegungsindex – Analyse der perioperativen Veränderungen als Mittelwerte mit Standardabweichungen

WMSI – Analyse der perioperativen Veränderungen						
	Diff. T1-T0	Diff. T2-T0	Diff. T3-T0	Diff. T2-T1	Diff. T3-T1	Diff. T3-T2
RIPC	n=50					
Mean±SD	0,10±0,27	0,07±0,27	0,05±0,27	-0,03±0,14	-0,05±0,18	-0,02±0,12
Range	-0,44-1,25	-0,56-1,19	-0,69-1,31	-0,81-0,25	-0,88-0,25	-0,31-0,25
Control	n=41					
Mean±SD	0,06±0,25	0,06±0,27	0,01±0,22	-0,01±0,15	-0,05±0,18	-0,05±0,15
Range	-0,94-0,56	-0,94-0,88	-0,94-0,63	-0,38-0,50	-0,63-0,44	-0,50-0,44
p-Wert	0,967	0,463	0,652	0,130	0,642	0,279
sept RIPC	n=50					
Mean±SD	0,21±0,42	0,15±0,43	0,07±0,39	-0,06±0,28	-0,14±0,35	-0,08±0,27
Range	-0,40-1,20	-0,60-1,40	-0,80-1,20	-1,00-0,80	-1,20-0,40	-1,00-0,40
sept Con	n=41					
Mean±SD	0,18±0,39	0,18±0,40	0,06±0,38	-0,00±0,24	-0,12±0,32	-0,12±0,30
Range	-1,00-1,20	-1,00-1,20	-1,00-1,20	-0,60-0,40	-0,80-0,80	-0,80-0,80
p-Wert	0,800	0,377	0,771	0,071	0,730	0,369
ant RIPC	n=50					
Mean±SD	0,06±0,34	0,03±0,24	0,07±0,30	-0,03±0,18	0,01±0,27	0,04±0,17
Range	-0,67-1,67	-0,67-1,33	-0,67-1,67	-1,00-0,33	-1,33-0,67	-0,33-0,67
ant Con	n=41					
Mean±SD	0,03±0,22	0,09±0,38	0,02±0,20	0,06±0,29	-0,02±0,10	-0,07±0,29
Range	-0,67-0,67	-0,67-2,00	-0,67-0,67	-0,33-1,67	-0,33-0,33	-1,67-0,33
p-Wert	0,760	0,471	0,553	0,151	0,149	0,03 *
lat RIPC	n=50					
Mean±SD	0,06±0,29	0,05±0,26	0,03±0,28	-0,01±0,12	-0,03±0,13	-0,02±0,89
Range	-0,60-1,40	-0,40-1,40	-0,80-1,40	-0,80-0,20	-0,80-0,20	-0,40-0,20
lat Con	n=41					
Mean±SD	-0,02±0,23	-0,05±0,21	-0,04±0,23	-0,03±0,13	-0,02±0,21	-0,07±0,29
Range	-1,00-0,60	-1,00-0,40	-1,00-0,40	-0,60-0,20	-0,80-0,60	-0,40-0,60
p-Wert	0,438	0,093	0,387	0,324	0,674	0,811
inf RIPC	n=50					
Mean±SD	0,03±0,34	0,01±0,44	0,02±0,38	-0,01±0,22	-0,01±0,20	0,01±0,24
Range	-0,67-1,33	-1,33-1,67	-1,00-1,67	-0,67-0,67	-0,67-0,33	-1,00-0,67
inf Con	n=41					
Mean±SD	0,02±0,39	0,05±0,42	0,02±0,36	0,02±0,25	-0,01±0,31	-0,03±0,16
Range	-1,00-1,00	-1,00-1,33	-1,00-1,33	-1,00-0,67	-1,33-0,67	-0,33-0,33
p-Wert	0,824	0,625	0,964	0,369	0,815	0,138

Tabelle 19 Wandbewegungsindex – Analyse der perioperativen Veränderungen als Mittelwerte mit Standardabweichungen (Fortsetzung)

WMSI – Analyse der perioperativen Veränderungen						
	Diff. T1-T0	Diff. T2-T0	Diff. T3-T0	Diff. T2-T1	Diff. T3-T1	Diff. T3-T2
bas RIPC	n=50					
Mean±SD	0,13±0,39	0,10±0,41	0,07±0,42	-0,03±0,21	-0,07±0,26	-0,04±0,24
Range	-0,67-1,33	-0,83-1,33	-1,00-1,00	-0,50-0,67	-0,67-0,50	-0,50-0,50
bas Con	n=41					
Mean±SD	0,09±0,38	0,07±0,36	0,00±0,33	-0,02±0,18	-0,08±0,29	-0,07±0,23
Range	-1,17-0,83	-1,17-0,83	-1,17-0,83	-0,50-0,33	-0,83-0,50	-0,50-0,50
p-Wert	0,894	0,878	0,534	0,360	0,801	0,456
miv RIPC	n=50					
Mean±SD	0,08±0,30	0,05±0,28	0,04±0,31	-0,03±0,19	-0,04±0,23	-0,01±0,15
Range	-0,50-1,50	-0,50-1,50	-0,83-1,67	-1,17-0,50	-1,17-0,50	-0,33-0,50
miv Con	n=41					
Mean±SD	0,05±0,25	0,09±0,30	0,04±0,27	0,04±0,19	-0,01±0,22	-0,05±0,17
Range	-1,00-0,67	-1,00-1,17	-1,00-0,83	-0,67-0,67	-1,00-0,50	-0,50-0,50
p-Wert	0,920	0,121	0,218	0,021*	0,225	0,233
api RIPC	n=50					
Mean±SD	0,09±0,40	0,04±0,31	0,03±0,28	-0,05±0,25	-0,06±0,28	-0,01±0,10
Range	-0,75-1,75	-0,75-1,50	-0,75-1,50	-1,50-0,25	-1,75-0,50	-0,25-0,50
api Con	n=41					
Mean±SD	-0,02±0,37	0,01±0,27	-0,04±0,23	0,03±0,33	-0,01±0,21	-0,04±0,27
Range	-1,50-0,75	-1,00-1,00	-1,00-0,75	-0,75-1,50	-0,50-0,75	-1,00-0,75
p-Wert	0,652	0,629	0,310	0,574	0,865	0,990

WMSI = Wall Motion Score Index, Diff = Differenz, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, Range = Streuungsmaß der Werte, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test), sept = septal, ant = anterior, lat = lateral, inf = inferior, bas = basal, miv = midventrikulär, api = apikal

Tabelle 20 Verlauf des Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen

Wall Motion Score Index (WMSI) – ohne Ischämiepatienten			
	WMSI RIPC-2	WMSI Control	p-Wert
Patientenanzahl	48	41	
WMSI T0			
Mean±SD	1,10±0,18	1,13±0,20	0,360
WMSI T1			
Mean±SD	1,17±0,20	1,19±0,19	0,39
p-Wert T1/T0	0,032 *	0,066	
WMSI T2			
Mean±SD	1,13±0,16	1,20±0,23	0,17
p-Wert T2/T0	0,241	0,098	
WMSI T3			
Mean±SD	1,11±0,17	1,14±0,20	0,57
p-Wert T3/T0	0,613	0,926	
p-Wert T2/T1	0,312	0,932	
p-Wert T3/T1	0,097	0,097	
p-Wert T3/T2	0,494	0,201	

WMSI = Wall Motion Score Index, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 21 Verlauf des septalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen

Regionaler Wall Motion Sore Index (RWMSI) septal – ohne Ischämiepatienten			
	RWMSI sept RIPC-2	RWMSI sept Control	p-Wert
Patientenanzahl	48	41	
RWMSI sept T0			
Mean±SD	1,18±0,31	1,21±0,31	0,46
RWMSI sept T1			
Mean±SD	1,37±0,44	1,39±0,38	0,52
p-Wert T1/T0	0,009 *	0,013 *	
RWMSI sept T2			
Mean±SD	1,29±0,41	1,39±0,42	0,20
p-Wert T2/T0	0,236	0,041 *	
RWMSI sept T3			
Mean±SD	1,22±0,34	1,27±0,41	0,89
p-Wert T3/T0	0,435	0,879	
p-Wert T2/T1	0,215	0,886	
p-Wert T3/T1	0,061	0,040 *	
p-Wert T3/T2	0,550	0,108	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, sept = septal, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 22 Verlauf des basalen Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) basal – ohne Ischämiepatienten			
	RWMSI bas RIPC-2	RWMSI bas Control	p-Wert
Patientenanzahl	48	41	
RWMSI bas T0			
Mean±SD	1,16±0,26	1,23±0,36	0,35
RWMSI bas T1			
Mean±SD	1,26±0,30	1,32±0,31	0,31
p-Wert T1/T0	0,024 *	0,057	
RWMSI bas T2			
Mean±SD	1,23±0,30	1,30±0,33	0,29
p-Wert T2/T0	0,158	0,161	
RWMSI bas T3			
Mean±SD	1,19±0,28	1,23±0,31	0,39
p-Wert T3/T0	0,503	0,648	
p-Wert T2/T1	0,476	0,595	
p-Wert T3/T1	0,129	0,115	
p-Wert T3/T2	0,490	0,294	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, bas = basal, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 23 Verlauf des inferioren Wandbewegungsindex perioperativ als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen

Regionaler Wall Motion Score Index (RWMSI) inferior – ohne Ischämiepatienten			
	RWMSI inf RIPC-2	RWMSI inf Control	p-Wert
Patientenanzahl	48	41	
RWMSI inf T0			
Mean±SD	1,13±0,31	1,16±0,30	0,41
RWMSI inf T1			
Mean±SD	1,10±0,22	1,19±0,33	0,35
p-Wert T1/T0	0,931	0,890	
RWMSI inf T2			
Mean±SD	1,08±0,22	1,21±0,35	0,043 *
p-Wert T2/T0	0,542	0,569	
RWMSI inf T3			
Mean±SD	1,10±0,24	1,18±0,31	0,14
p-Wert T3/T0	0,885	0,697	
p-Wert T2/T1	0,456	0,685	
p-Wert T3/T1	0,787	0,844	
p-Wert T3/T2	0,623	0,830	

RWMSI = Regional Wall Motion Score Index, inf = inferior, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test)

Tabelle 24 Wandbewegungsindex – Analyse der perioperativen Veränderungen als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen

WMSI – Analyse der perioperativen Veränderungen – ohne Ischämiepatienten						
	Diff. T1-T0	Diff. T2-T0	Diff.T3-T0	Diff. T2-T1	Diff. T3-T1	Diff. T3-T2
RIPC-2	n=48					
Mean±SD	0,06±0,19	0,03±0,17	0,01±0,17	-0,04±0,14	-0,06±0,18	-0,02±0,12
Range	-0,44-0,69	-0,56-0,50	-0,69-0,38	-0,81-0,19	-0,88-0,25	-0,31-0,25
Con	n=41					
Mean±SD	0,06±0,25	0,06±0,27	0,01±0,23	0,01±0,15	-0,05±0,18	-0,05±0,15
Range	-0,94-0,56	-0,94-0,88	-0,94-0,63	-0,38-0,50	-0,63-0,44	-0,50-0,44
p-Wert	0,766	0,268	0,906	0,104	0,802	0,285
sept RIPC-2	n=48					
Mean±SD	0,19±0,41	0,11±0,38	0,03±0,34	-0,08±0,26	-0,15±0,35	-0,08±0,28
Range	-0,40-1,20	-0,60-1,00	-0,80-0,80	-1,00-0,80	-1,20-0,40	-1,00-0,40
sept Con	n=41					
Mean±SD	0,18±0,39	0,18±0,40	0,06±0,38	0,00±0,24	-0,12±0,32	-0,12±0,30
Range	-1,00-1,20	-1,00-1,20	-1,00-1,20	-0,60-0,40	-0,80-0,80	-0,80-0,80
p-Wert	0,562	0,215	0,979	0,041*	0,882	0,337
ant RIPC-2	n=48					
Mean±SD	0,02±0,25	-0,01±0,15	0,03±0,19	-0,03±0,18	0,01±0,27	0,04±0,17
Range	-0,67-1,33	-0,67-0,33	-0,67-0,67	-1,00-0,33	-1,33-0,67	-0,33-0,67
ant Con	n=41					
Mean±SD	0,03±0,22	0,09±0,38	0,02±0,20	0,06±0,29	-0,02±0,10	-0,07±0,29
Range	-0,67-0,67	-0,67-2,00	-0,67-0,67	-0,33-1,67	-0,33-0,33	-1,67-0,33
p-Wert	0,426	0,217	0,875	0,234	0,148	0,047*
lat RIPC-2	n=48					
Mean±SD	0,02±0,20	0,01±0,15	-0,01±0,18	-0,01±0,13	-0,03±0,14	-0,02±0,09
Range	-0,60-0,80	-0,40-0,80	-0,80-0,80	-0,81-0,19	-0,80-0,20	-0,40-0,20
lat Con	n=41					
Mean±SD	-0,02±0,23	-0,05±0,21	-0,04±0,23	-0,03±0,13	-0,02±0,21	0,01±0,16
Range	-1,00-0,60	-1,00-0,40	-1,00-0,40	-0,60-0,20	-0,80-0,60	-0,40-0,60
p-Wert	0,732	0,201	0,666	0,335	0,657	0,795

Tabelle 24 Wandbewegungsindex – Analyse der perioperativen Veränderungen als Mittelwerte mit Standardabweichungen ohne die Patienten mit schweren ischämischen Komplikationen (Fortsetzung)

WMSI – Analyse der perioperativen Veränderungen – ohne Ischämiepatienten						
	Diff T1-T0	Diff T2-T0	Diff T3-T0	Diff T2-T1	Diff T3-T1	Diff T3-T2
inf RIPC-2	n=48					
Mean±SD	-0,03±0,20	-0,05±0,32	-0,04±0,25	-0,02±0,22	-0,01±0,19	0,01±0,22
Range	-0,67-0,33	-1,33-0,67	-1,00-0,33	-0,67-0,67	-0,67-0,33	-1,00-0,67
inf Con	n=41					
Mean±SD	0,02±0,39	0,05±0,42	0,02±0,36	0,02±0,25	-0,01±0,31	-0,03±0,16
Range	-1,00-1,00	-1,00-1,33	-1,00-1,33	-1,00-0,67	-1,33-0,67	-0,33-0,33
p-Wert	0,509	0,353	0,639	0,271	0,809	0,111
bas RIPC-2	n=48					
Mean±SD	0,10±0,36	0,07±0,39	0,04±0,39	-0,03±0,22	-0,07±0,26	-0,04±0,24
Range	-0,67-1,33	-0,80-1,33	-1,00-1,00	-0,50-0,67	-0,67-0,50	-0,50-0,50
bas Con	n=41					
Mean±SD	0,09±0,38	0,07±0,36	0,00±0,33	-0,02±0,18	-0,09±0,29	-0,07±0,23
Range	-1,17-0,83	-1,17-0,83	-1,17-0,83	-0,50-0,33	-0,83-0,50	-0,50-0,50
p-Wert	0,627	0,621	0,765	0,407	0,779	0,480
miv RIPC-2	n=48					
Mean±SD	0,05±0,22	0,01±0,14	0,00±0,19	-0,04±0,18	-0,05±0,23	-0,01±0,15
Range	-0,50-1,17	-0,50-0,33	-0,83-0,50	-1,17-0,17	-1,17-0,50	-0,33-0,50
miv Con	n=41					
Mean±SD	0,05±0,25	0,09±0,30	0,04±0,27	0,04±0,19	-0,01±0,22	-0,05±0,17
Range	-1,00-0,67	-1,00-1,17	-1,00-0,83	-0,67-0,67	-1,00-0,50	-0,50-0,50
p-Wert	0,778	0,041*	0,080	0,010*	0,097	0,231
api RIPC-2	n=48					
Mean±SD	0,04±0,32	-0,02±0,15	-0,02±0,13	-0,05±0,25	-0,06±0,29	-0,01±0,10
Range	-0,75-1,75	-0,75-0,25	-0,75-0,25	-1,50-0,25	-1,75-0,50	-0,25-0,50
api Con	n=41					
Mean±SD	-0,02±0,37	0,01±0,27	-0,04±0,23	0,03±0,33	-0,01±0,21	-0,04±0,27
Range	-1,50-0,75	-1,00-1,00	-1,00-0,75	-0,75-1,50	-0,50-0,75	-1,00-0,75
p-Wert	0,987	0,978	0,626	0,439	0,841	0,851

WMSI = Wall Motion Score Index, Diff = Differenz, RIPC = Remote Ischemic PreConditioning (Interventionsgruppe), Control = Kontrollgruppe, Mean±SD = Mittelwert ± Standardabweichung, Range = Streuungsmaß der Werte, T0 = Zeitpunkt vor Beginn der HLM-Phase, T1 = Zeitpunkt 15min nach HLM-Ende, T2 = Zeitpunkt 30min nach HLM-Ende, T3 = Zeitpunkt 2h nach Operationsende, HLM = Herz-Lungen-Maschine, p = Irrtumswahrscheinlichkeit des statistischen Tests (Mann Whitney U Test), sept = septal, ant = anterior, lat = lateral, inf = inferior, bas = basal, miv = midventrikulär, api = apikal