

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl



**Bretschneider, Buckberg, Del Nido –
Vergleich dreier kardioplegischer Lösungen bei isolierter koronarer
Bypassoperation am Erwachsenen im klinischen Setting**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Simon Peter Rutkowski

2023

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl



**Bretschneider, Buckberg, Del Nido –
Vergleich dreier kardioplegischer Lösungen bei isolierter koronarer
Bypassoperation am Erwachsenen im klinischen Setting**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Simon Peter Rutkowski

aus

Thorn (Polen)

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Hagl

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Erich Kilger

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Promovierter Mitbetreuer: Prof. Dr. med. Gerd Juchem

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
I Zusammenfassung	V
II Abstract	VII
III Abkürzungsverzeichnis	IX
IV Abbildungsverzeichnis	X
V Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Historischer Rückblick	1
1.2 Die koronare Bypassoperation	1
1.3 Extrakorporale Zirkulation	2
1.4 Kardioplegische Lösungen	3
1.4.1 Wirkweise kardioplegischer Lösungen	4
1.4.2 Kardioplegielösung nach Bretschneider	5
1.4.3 Blutkardioplegie nach Buckberg	7
1.4.4 Del Nido-Kardioplegie	9
1.5 Zielsetzung	11
2 Patienten und Methoden	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.2 Ablauf einer isolierten koronaren Bypassoperation	12
2.2.1 Präoperative Anamnese und Diagnostik	12
2.2.2 Anästhesiologische Einleitung und Allgemeinanästhesie	13
2.2.3 Chirurgisches Vorgehen und intraoperative Aspekte	13
2.2.4 Wahl und Anwendung der kardioplegischen Lösung	14
2.2.5 Postoperativer Verlauf	15
2.3 Erhobene Parameter	15
2.3.1 Präoperative Anamnese und Diagnostik	16
2.3.2 Allgemeinanästhesie und intraoperative Aspekte	17
2.3.3 Chirurgisches Vorgehen und intraoperative Diagnostik	18
2.3.4 Postoperativer Verlauf	19
2.4 Statistische Analyse	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Präoperative Anamnese und Diagnostik	22
3.2 Allgemeinanästhesie und intraoperative Aspekte	34
3.3 Chirurgisches Vorgehen und intraoperative Diagnostik	61
3.4 Postoperativer Verlauf	66
4 Diskussion	99
4.1 Bewertung der Methodik	99
4.2 Bewertung des Patientenkollektivs	101

4.3	<i>Einordnung der Ergebnisse</i>	101
4.3.1	Unterschiede im perioperativen Katecholaminverbrauch	101
4.3.2	Unterschiede in den perioperativen Volumenbilanzen.....	104
4.3.3	Unterschiede im perioperativen Hämoglobinspiegel und Hämatokrit.....	106
4.3.4	Unterschiede im perioperativen Glucosespiegel.....	107
4.3.5	Unterschiede im perioperativen Laktatspiegel.....	109
4.3.6	Unterschiede in wesentlichen intra- und postoperativen Aspekten – HLM, Herzrhythmus und Echokardiographie.....	112
4.3.7	Unterschiede in den postoperativen Nierenfunktions- und Leberparametern.....	115
4.3.8	Unterschiede in den postoperativen laborchemischen Markern der Myokardschädigung	116
4.3.9	Unterschiede in der postoperativen Behandlungsdauer und den postoperativen Komplikationen	120
4.3.10	Schlussfolgerung.....	121
VI	Literaturverzeichnis	XIII
VII	Danksagung	XXXI
VIII	Affidavit	XXXII
IX	Lebenslauf	XXXIII
X	Publikationsliste	XXXIV

In dieser Arbeit wird bei Personenbezeichnungen stets das generische Maskulinum verwendet. Dieses steht an den entsprechenden Stellen explizit für alle Geschlechter.

I Zusammenfassung

Der Einsatz kardioplegischer Lösungen ist heute essentieller Bestandteil nahezu aller herzchirurgischen Eingriffe; seit ihrer konsequenten Erforschung und Einführung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts trugen sie wesentlich zur Entwicklung der Herzchirurgie bei. Im Laufe der Zeit sind verschiedene Lösungen entwickelt und erprobt worden, zudem existieren zahlreiche Modifikationen in der konkreten Zusammensetzung und Anwendungsweise. Einheitliche Empfehlungen zu Kriterien, welche bei der Wahl einer kardioplegischen Lösung maßgeblich bedacht werden sollten, existieren bislang nicht. Zugleich ist eine Interpretation der vorhandenen Literatur aufgrund der vielfältigen Variationen in Komposition und Anwendung der untersuchten Lösungen nicht trivial.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden drei kardioplegische Lösungen in ihrer klinischen Anwendung miteinander verglichen: die Kardioplegielösung nach Bretschneider, die Blutkardioplegie nach Buckberg, sowie die Del Nido-Kardioplegie. Ziel war es, mögliche Auswirkungen auf klinisch relevante intra- und postoperative Parameter zu identifizieren und potenzielle Stärken und Schwächen der einzelnen Kardioplegiekonzepte im klinischen Setting herauszuarbeiten; besonderes Augenmerk lag zudem auf der Frage, welche Eigenschaften die primär für den Einsatz in der Kinderherzchirurgie entwickelte Del Nido-Kardioplegie hinsichtlich der untersuchten Parameter im direkten Vergleich zu den beiden anderen, in der Erwachsenenherzchirurgie langjährig etablierten kardioplegischen Lösungen aufweist. Hierfür erfolgte eine retrospektive Betrachtung zahlreicher prä-, intra- und postoperativer Parameter von 300 Patienten, welche an der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikum erstmalig eine isolierte koronare Bypassoperation unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine erhielten. In der Literatur findet sich kein direkter Vergleich der drei genannten kardioplegischen Lösungen; die hier beschriebene Vorgehensweise ist darüber hinaus durch den Umfang der betrachteten Parameter einmalig. Dass die Del Nido-Kardioplegie bislang nur in wenigen deutschen Zentren auch in der Erwachsenenherzchirurgie zum Einsatz kommt, verleiht der Fragestellung eine zusätzliche Relevanz.

Gemäß der jeweils intraoperativ verwendeten kardioplegischen Lösung wurden drei gleich große Patientengruppen gebildet und miteinander verglichen.

Die drei Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, Alters, BMI, EuroScore II, der Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie ausgewählter Begleiterkrankungen, der Symptom- und fokussierten Medikamentenanamnese sowie der präoperativen diagnostischen Befunde. Patienten der Del Nido- sowie der Buckberg-Gruppe

wiesen präoperativ signifikant häufiger eine Myokardinfarktanamnese auf als Patienten der Bretschneider-Gruppe.

Die Analyse der intraoperativen Parameter ergab signifikante Unterschiede in Aspekten der Katecholamintherapie, der Insulingabe, der Volumenbilanzen, in den Blutgasanalysen (Hämoglobinspiegel, Hämatokrit, Glucosespiegel, Laktatspiegel) sowie im Herzrhythmus und der Anzahl der notwendigen Defibrillationen nach Öffnen der Aortenklammer. Ein Vergleich der jeweiligen intraoperativen Narkoseführung ergab zugleich keine signifikanten Unterschiede, welche erklärend für die vorgenannten Beobachtungen hätten herangezogen werden können. Postoperativ zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Analyse der Laktatspiegel, der laborchemischen Marker der Myokardschädigung sowie der Intubationsdauer. Hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen sowie der stationären Behandlungsdauer der Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Die vorliegenden Daten konnten zeigen, dass im Rahmen einer isolierten koronaren Bypassoperation alle untersuchten Lösungen eine suffiziente Myokardprotektion und sichere Anwendung im klinischen Alltag gewährleisten. Dennoch offenbarten sich statistisch signifikante Unterschiede in zahlreichen Parametern. Die klinische Bedeutung dieser Unterschiede mag in der isolierten Betrachtung einzelner untersuchter Parameter marginal erscheinen, in der Gesamtbetrachtung aller Parameter ergeben sich jedoch durchaus klinisch relevante Aspekte. Diese wirkten sich letztlich nicht auf das Auftreten postoperativer Komplikationen oder die stationäre Behandlungsdauer aus, doch ein immer komplexer werdendes herzchirurgisches Patientenkollektiv erfordert optimale Bedingungen auf allen Ebenen der Therapie. Entsprechend ist entgegen des Vorgehens in zahlreichen publizierten Arbeiten bei der Gegenüberstellung verschiedener kardioplegischer Lösungen eine umfassende, multifaktorielle Betrachtung essentiell. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnten keine Nachteile eines Einsatzes der Del Nido-Kardioplegie gegenüber der Blutkardioplegie nach Buckberg wie auch der Kardioplegie nach Bretschneider eruiert werden; in zahlreichen untersuchten Parametern schien die Verwendung der Del Nido-Kardioplegie im Vergleich sogar vorteilhaft.

Die Durchführung prospektiver Studien sowie die Ausweitung des Vergleichs der Del Nido-Kardioplegie mit routinemäßig eingesetzten Lösungen auch im Rahmen weiterer herzchirurgischer Eingriffe am Erwachsenen ist zur Bestätigung und weiteren Einordnung der vorliegenden Erkenntnisse essentiell.

II Abstract

Today the use of cardioplegic solutions is an essential part of almost all cardiac surgical procedures; since their consistent research and introduction in the second half of the 20th century, they have contributed significantly to the development of cardiac surgery. In the course of time, various solutions have been developed and tested; in addition, numerous modifications exist in the specific composition and mode of application. Uniform recommendations on criteria, which should be considered decisively in the choice of a cardioplegic solution, do not exist yet. At the same time, interpretation of the existing literature is not trivial due to the many variations in composition and application of the solutions studied.

In this dissertation, three cardioplegic solutions were compared in their clinical application: Bretschneider's cardioplegic solution, Buckberg's blood cardioplegia and del Nido cardioplegia. The aim was to identify possible effects on clinically relevant intraoperative and postoperative parameters and to work out potential strengths and weaknesses of the individual cardioplegia concepts in the clinical setting; particular attention was also paid to the question of which characteristics the del Nido cardioplegia, primarily developed for use in pediatric cardiac surgery, exhibits with regard to the parameters investigated in direct comparison with the two other cardioplegic solutions that have been established for many years in adult cardiac surgery. For this purpose, a retrospective analysis of numerous pre-, intra- and postoperative parameters of 300 patients who underwent first-time on-pump isolated coronary bypass surgery at the Cardiac Surgery Clinic and Polyclinic of the LMU Hospital was performed. No direct comparison of the three aforementioned cardioplegic solutions can be found in the literature; moreover, the approach described here is unique due to the scope of the parameters considered. The fact that del Nido cardioplegia has been used in adult cardiac surgery in only a few German centers to date lends additional relevance to the question.

According to the cardioplegic solution used intraoperatively in each case, three equally sized patient groups were formed and compared.

The three groups showed no significant differences with respect to gender, age, BMI, Euro-Score II, distribution of cardiovascular risk factors as well as selected concomitant diseases, symptom and focused medication history and preoperative diagnostic findings. Patients in the del Nido group and the Buckberg group had a significantly higher preoperative incidence of history of myocardial infarction than patients in the Bretschneider group.

Analysis of intraoperative parameters revealed significant differences in aspects of catecholamine therapy, insulin administration, volume balances, blood gas analyses (hemoglobin level,

hematocrit, glucose level, lactate level), as well as in cardiac rhythm and the number of defibrillations required after opening the aortic clamp. At the same time, a comparison of the respective intraoperative anesthetic management did not reveal any significant differences that could have been used to explain the aforementioned observations.

Postoperatively, significant differences were found in the analysis of lactate levels, laboratory markers of myocardial damage and intubation duration. There were no significant differences between the three groups with regard to the occurrence of postoperative complications or the length of hospitalization of the patients.

The present data showed that in the context of isolated coronary artery bypass grafting, all investigated solutions provide sufficient myocardial protection and are safe to use in clinical practice. Nevertheless, statistically significant differences in numerous parameters were found. The clinical significance of these differences may appear marginal when individual parameters are considered in isolation, but when all parameters are considered together, clinically relevant aspects emerge. Ultimately, these did not affect the occurrence of postoperative complications or the duration of inpatient treatment, but an increasingly complex cardiac surgical patient population requires optimal conditions at all levels of therapy. Accordingly, contrary to the approach taken in numerous published studies, a comprehensive, multifactorial approach is essential when comparing different cardioplegic solutions. In the present patient population, no disadvantages of del Nido cardioplegia compared to Buckberg's blood cardioplegia or Bretschneider's cardioplegia could be identified; in fact, the use of del Nido cardioplegia seemed to be advantageous in numerous parameters investigated.

Conducting prospective studies and extending the comparison of del Nido cardioplegia with routinely used solutions also in the context of other adult cardiac surgery procedures is essential to confirm and further classify the present findings.

III Abkürzungsverzeichnis

AVB	<i>AV-Block, atrioventrikulärer Block</i>	mM	<i>Millimolar</i>
BB	<i>Buckberg</i>	mmol/l	<i>Millimol pro Liter</i>
BGA	<i>Blutgasanalyse</i>	NIDDM	<i>non insulin dependent diabetes mellitus (nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus)</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>	NSTEMI	<i>nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt</i>
BS	<i>Bretschneider</i>	OSAS	<i>obstruktives Schlafapnoesyndrom</i>
CK	<i>Kreatinkinase</i>	p.i.	<i>per inhalationem</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</i>	p.o.	<i>per os</i>
CPR	<i>cardiopulmonary resuscitation (kardiopulmonale Reanimation)</i>	pAVK	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
dl	<i>Deziliter</i>	PPSB	<i>Prothrombinkonzentrat</i>
DN	<i>Del Nido</i>	PTCA	<i>perkutane transluminale koronare Angioplastie</i>
ECLS	<i>extracorporeal life support</i>	RSB	<i>Rechtsschenkelblock</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>	RV	<i>rechtsventrikulär</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>	RVEF	<i>rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>	SD	<i>standard deviation (Standardabweichung)</i>
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>	SR	<i>Sinusrhythmus</i>
g	<i>Gramm</i>	STEMI	<i>ST-Hebungs-Myokardinfarkt</i>
Gamma-GT	<i>Gamma-Glutamyl-Transferase</i>	TTE	<i>transthorakale Echokardiographie</i>
GFR	<i>glomeruläre Filtrationsrate</i>	TEE	<i>transösophageale Echokardiographie</i>
Glc	<i>Glucose</i>	TIA	<i>transitorische ischämische Attacke</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>	TK	<i>Thrombozytenkonzentrat</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>	TVT	<i>tiefe Venenthrombose</i>
h	<i>hour(s) (Stunde(n))</i>	U/l	<i>units per liter (Einheiten pro Liter)</i>
HAES	<i>Hydroxyethylstärke</i>	VIS	<i>vasoactive-inotropic score</i>
Hb	<i>Hämoglobin</i>	VF	<i>ventricular fibrillation (Kammerflimmern)</i>
Hct	<i>Hämatokrit</i>		
HLM	<i>Herz-Lungen-Maschine</i>		
hs	<i>high sensitive</i>		
I.E.	<i>Internationale Einheiten</i>		
i.v.	<i>intravenös</i>		
IABP	<i>intraaortale Ballonpumpe</i>		
ICB	<i>intracerebrale Blutung</i>		
IDDM	<i>insulin dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus)</i>		
IMC	<i>Intermediate Care („Zwischenstufe“ zwischen Intensivstation und Normalstation)</i>		
ITS	<i>Intensivstation</i>		
kg	<i>Kilogramm</i>		
LAE	<i>Lungenarterienembolie</i>		
LSB	<i>Linksschenkelblock</i>		
LV	<i>linksventrikulär</i>		
LVEF	<i>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>		
µg	<i>Mikrogramm</i>		
mg	<i>Milligramm</i>		
MI	<i>Myokardinfarkt</i>		
min	<i>Minute</i>		
ml	<i>Milliliter</i>		

IV Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Präoperative Kreatinkinase (CK).....	32
Abb. 2:	Präoperativer EuroScore II.....	33
Abb. 3:	Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Noradrenalin.....	34
Abb. 4:	Intraoperative summierte bolusweise Gabe von Noradrenalin durch die Anästhesie.....	35
Abb. 5:	Intraoperative summierte bolusweise Gabe von Noradrenalin durch die Kardioteknik. ...	36
Abb. 6:	Intraoperative summierte kontinuierliche intravenöse Gabe von Milrinon.....	37
Abb. 7:	Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Adrenalin.....	37
Abb. 8:	Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Vasopressin.....	38
Abb. 9:	Intraoperativer VIS.....	39
Abb. 10:	Intraoperativer Vasoactive Inotropic Score (VIS) summiert über alle Zeitintervalle.....	39
Abb. 11:	Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich verabreichtem Noradrenalin.....	40
Abb. 12:	Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich intravenös verabreichtem Milrinon.....	40
Abb. 13:	Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich verabreichtem Adrenalin.....	41
Abb. 14:	Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich verabreichtem Vasopressin.....	41
Abb. 15:	Anteil der Patienten mit intraoperativer Katecholamin- und Vasopressortherapie unterteilt nach Zeitintervallen und Substanzen.....	43
Abb. 16:	Intraoperative summierte (kontinuierlich und bolusweise) Gabe von Sufentanil.....	44
Abb. 17:	Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Dexmedetomidin.....	44
Abb. 18:	Anteil der Patienten mit intraoperativer Insulingabe.....	47
Abb. 19:	Intraoperative summierte Insulingabe.....	48
Abb. 20:	Intraoperativer Hämoglobinspiegel (Hb).....	52
Abb. 21:	Prozentuale Differenz des intraoperativen Hämoglobinspiegels zum Ausgangswert.....	53
Abb. 22:	Intraoperativer Hämatokrit (Hct).....	54
Abb. 23:	Prozentuale Differenz des intraoperativen Hämatokrits zum Ausgangswert.....	54
Abb. 24:	Intraoperativer Glucosespiegel.....	55
Abb. 25:	Prozentuale Differenz des intraoperativen Glucosespiegels zum Ausgangswert.....	56
Abb. 26:	Intraoperativer Laktatspiegel.....	57
Abb. 27:	Prozentuale Differenz des intraoperativen Laktatspiegels zum Ausgangswert.....	58
Abb. 28:	Prozentuale Verteilung des intraoperativen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.....	59
Abb. 29:	Intraoperativer maximaler Laktatspiegel.....	60
Abb. 30:	Prozentuale Verteilung des intraoperativen maximalen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.....	60
Abb. 31:	Postoperative summierte kontinuierliche Gabe von Noradrenalin.....	66
Abb. 32:	Postoperative summierte kontinuierliche Gabe von Vasopressin.....	67
Abb. 33:	Postoperative summierte kontinuierliche intravenöse Gabe von Milrinon.....	68
Abb. 34:	Postoperativer Vasoactive Inotropic Score (VIS).....	68
Abb. 35:	Postoperativer Hämoglobinspiegel (Hb).....	72
Abb. 36:	Prozentuale Differenz des postoperativen Hämoglobinspiegels zum Ausgangswert.....	72
Abb. 37:	Postoperativer Hämatokrit (Hct).....	73
Abb. 38:	Prozentuale Differenz des postoperativen Hämatokrit zum Ausgangswert.....	74
Abb. 39:	Postoperativer Glucosespiegel.....	75
Abb. 40:	Prozentuale Differenz des postoperativen Glucosespiegels zum Ausgangswert.....	75
Abb. 41:	Postoperativer Laktatspiegel.....	76
Abb. 42:	Prozentuale Differenz des postoperativen Laktatspiegels zum Ausgangswert.....	77
Abb. 43:	Prozentuale Verteilung des postoperativen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.....	78
Abb. 44:	Postoperativer maximaler Laktatspiegel.....	79
Abb. 45:	Prozentuale Verteilung des postoperativen maximalen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.....	79
Abb. 46:	Postoperative Kreatinkinase (CK).....	87
Abb. 47:	Postoperative CK-MB-Aktivität.....	88
Abb. 48:	Prozentuale Verteilung der postoperativen CK-MB-Aktivität auf fünf definierte Wertebereiche.....	89
Abb. 49:	Postoperativer CK-MB-Anteil.....	91
Abb. 50:	Prozentuale Verteilung des postoperativen CK-MB-Anteils auf fünf definierte Wertebereiche.....	92

Abb. 51:	Postoperatives Troponin T(hs)	93
Abb. 52:	Prozentuale Verteilung des postoperativen Troponin T (hs) auf fünf definierte Wertebereiche.	94
Abb. 53:	Postoperatives Myoglobin.	95
Abb. 54:	Postoperative CK-MB-Masse.	95

V Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Zusammensetzung der Kardioplegielösung nach Bretschneider	5
Tab. 2:	Zusammensetzung der Lösungen der Blutkardioplegie nach Buckberg – Teil I	7
Tab. 3:	Zusammensetzung der Lösungen der Blutkardioplegie nach Buckberg – Teil II	8
Tab. 4:	Zusammensetzung der Del Nido-Kardioplegie	10
Tab. 5:	Präoperative Basisparameter des Patientenkollektivs	22
Tab. 6:	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ausgewählte Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs	23
Tab. 7:	Spezifische kardiale Vorerkrankungen des Patientenkollektivs	25
Tab. 8:	Symptome sowie fokussierte Medikamentenanamnese des Patientenkollektivs	26
Tab. 9:	Grundlegende Befunde der präoperativen Herzkatheteruntersuchung des Patientenkollektivs	27
Tab. 10:	Präoperative sonographische Befunde (TTE und Duplexsonographie) des Patientenkollektivs	28
Tab. 11:	Präoperative EKG-Befunde des Patientenkollektivs	29
Tab. 12:	Präoperative Nierenfunktionsparameter des Patientenkollektivs	30
Tab. 13:	Präoperative Leberparameter des Patientenkollektivs	31
Tab. 14:	Präoperatives Blutbild des Patientenkollektivs	33
Tab. 15:	Prä- und intraoperative Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien, sonstige relevante Medikamente	46
Tab. 16:	Intraoperative Transfusionen und Gerinnungsprodukte	49
Tab. 17:	Intraoperative Gabe von Humanalbumin und HAES	50
Tab. 18:	Intraoperative Volumenbilanzen – Teil I	50
Tab. 19:	Intraoperative Volumenbilanzen – Teil II	51
Tab. 20:	Wesentliche intraoperative Aspekte	62
Tab. 21:	Intraoperativer Herzrhythmus	63
Tab. 22:	Zeiten an der HLM	64
Tab. 23:	Befunde der intraoperativen transösophagealen Echokardiographie (TEE) nach Reperfusion	65
Tab. 24:	Prä- und intraoperative mechanische Herz-Kreislaufunterstützung/Reanimation	65
Tab. 25:	Postoperative Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien, sonstige relevante Medikamente	69
Tab. 26:	Postoperative Transfusionen und Gerinnungsprodukte	70
Tab. 27:	Volumenbilanzen der ersten drei postoperativen Tage (d)	71
Tab. 28:	Befunde der finalen postoperativen transthorakalen Echokardiographie (TTE)	80
Tab. 29:	Postoperative EKG-Befunde des Patientenkollektivs	81
Tab. 30:	Postoperative Nierenfunktionsparameter des Patientenkollektivs	82
Tab. 31:	Anteil der Patienten mit postoperativ erhöhten Nierenfunktionsparametern	83
Tab. 32:	Klinische Einordnung der postoperativen Niereninsuffizienz	84
Tab. 33:	Postoperative Leberparameter des Patientenkollektivs	85
Tab. 34:	Anteil der Patienten mit postoperativ erhöhten Leberparametern	86
Tab. 35:	Postoperative mechanische Herz-Kreislaufunterstützung/Reanimation	96
Tab. 36:	Intubations-, Behandlungsdauer und Entlassungsstatistik	97
Tab. 37:	Postoperative Besonderheiten / Komplikationen	98

1 Einleitung

1.1 Historischer Rückblick

Die Geschichte der Herzchirurgie begann, wie viele Arbeitstage eines modernen Herzchirurgen enden: mit einem Notfall. Am 09. September 1896 versorgte Ludwig Rehn in Frankfurt am Main eine durch eine Messerstichverletzung entstandene Wunde an der rechten Herzkammer eines 22-jährigen Patienten.¹ Der Patient überlebte und Rehn hielt Einzug in die medizinischen Geschichtsbücher; denn sein Eingriff gilt zumeist als der Grundstein der Herzchirurgie². Zu groß schien zur damaligen Zeit die Skepsis im Hinblick auf den Erfolg und die Durchführbarkeit herzchirurgischer Eingriffe³; doch nun schien das Eis gebrochen und weitere Eingriffe folgten. Zunächst solche zur Versorgung von herbeigeführten Herzmuskelverletzungen³, später dann auch erste vereinzelt Eingriffe zur Therapie erworbener Herzkrankungen⁴⁻¹¹. All diesen vorgenannten Operationen war gemein, dass sie am schlagenden Herzen durchgeführt werden mussten. Erst die Arbeiten zur Hypothermie von Bigelow anno 1950¹² sowie zur extrakorporalen Zirkulation von Gibbon anno 1954¹³ erschlossen neues Terrain und ermöglichten schließlich Operationen am offenen und stillstehenden Herzen unter Sicht. Die letzte große Brücke zur modernen Herzchirurgie schlugen Melrose et al. mit ihrer 1955 veröffentlichten Arbeit zum elektiven Herzstillstand¹⁴ und läuteten damit das Zeitalter kardioplegischer Lösungen ein. Von da an war es möglich, auch komplexere und länger andauernde herzchirurgische Eingriffe unter verhältnismäßig kontrollierten Bedingungen durchzuführen.

1.2 Die koronare Bypassoperation

Erste maßgebliche Überlegungen und tierexperimentelle Versuche auf dem Weg zur koronaren Bypassoperation leistete Alexis Carrel bereits im Jahre 1910.¹⁵ Unter anderem für diese wegweisenden Arbeiten erhielt er 1912 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Claude Beck verfolgte 1935 den Ansatz der Kollateralenbildung als Mittel zur Therapie der koronaren Minderdurchblutung, indem er stark durchblutete Strukturen wie Muskellappen, perikardiales Fett oder Omentum chirurgisch in unmittelbarer Nähe zum Herzen platzierte¹⁶; auf diese Weise operierte er schließlich eine beachtliche Zahl an Patienten¹⁷. An einer Weiterentwicklung dieser Methode arbeitete Arthur Vineberg, der die linke Brustwandarterie unmittelbar in die Muskulatur des linken Ventrikels einbrachte.¹⁸ Ake Senning¹⁹ und kurz darauf auch Donald Effler²⁰ verfolgten Anfang der 1960er Jahre den kombinierten Ansatz einer Endarterektomie am Koronargefäß mit anschließender Patchplastik des Gefäßes mittels Venenpatch. Doch erst Robert Götz vollbrachte im Mai des Jahres 1960 in New York schließlich das, was allgemein

als Geburtsstunde der koronaren Bypassoperation gelten sollte; er anastomosierte bei einem 38-jährigen Patienten die rechte Brustwandarterie mit der rechten Herzkranzarterie.²¹ Es handelte sich hierbei allerdings noch um keine genähte Anastomose, stattdessen wurden die beiden Gefäße mithilfe eines kleinen Tantalringes ineinander fixiert – eine Technik, die Götz zuvor bereits tierexperimentell erfolgreich etablieren konnte.²² Der Verdienst um die erste genähte Anastomose an den Herzkranzarterien eines Menschen wird allgemeinhin Vasilii Kolesov zuerkannt, der im Februar 1964 die rechte Brustwandarterie mit der rechten Herzkranzarterie anastomosierte²³, nachdem er diese Technik ebenfalls zuvor erfolgreich tierexperimentell untersucht hatte²⁴; wenngleich bereits im April 1962 David Sabiston bei einem Patienten eine genähte Anastomose zwischen einem venösen Bypassgraft und der rechten Herzkranzarterie schuf, dies jedoch erst einige Jahre später berichtete²⁵. George Green führte 1968 die erste Anastomosierung der linken Brustwandarterie mit der Vorderwandarterie durch.²⁶ René Favaro versorgte im Mai 1967 eine Patientin mit einem venösen aortokoronaren Bypass und gilt seitdem als Urvater dieser Methode²⁷, mittels welcher er bis 1970 über 1000 Patienten versorgen konnte²⁸. Der Weg zur koronaren Bypasschirurgie war gebahnt. In Deutschland wurden im Jahr 2021 knapp 28000 isolierte Eingriffe an den Herzkranzgefäßen durchgeführt; es handelt sich bei uns somit seit Jahren um den am häufigsten durchgeführten herzchirurgischen Eingriff.²⁹

1.3 Extrakorporale Zirkulation

Der Gedanke einer Möglichkeit, Organe künstlich zu perfundieren und so am Leben zu erhalten beschäftigte den französischen Arzt Le Gallois bereits im Jahre 1812.³⁰ Carl Eduard Loebell veröffentlichte 1849 seine Arbeiten zur Untersuchung der Nierenfunktion, im Zuge derer er Schweinenieren künstlich perfundierte.³¹ Ebenfalls zur künstlichen Organperfusion sowie zur Anreicherung venösen Blutes mit Sauerstoff experimentierte Alexander Schmidt um 1867 in Leipzig.³² Waldemar von Schröder entwickelte eine Vorrichtung, in der Blut mittels eines Luftstromes mit Sauerstoff angereichert wurde.³³ All diese vorgenannten Formen stellten offene Systeme dar.³⁴ Das erste geschlossene System zur künstlichen Perfusion stellten 1885 Max von Frey und Max Gruber vor³⁵; weitere Pionierarbeiten folgten³⁴. Im klinischen Umfeld waren es vor allem die Arbeiten von John Heysham Gibbon ab Beginn der 30er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts, welche die Entwicklung hin zu einer sogenannten Herz-Lungen-Maschine, wie sie heutzutage angewandt wird, maßgeblich prägten.³⁶

Das grundlegende Prinzip einer heutigen Herz-Lungen-Maschine erschließt sich rasch, sobald man sich erst einmal vor Augen geführt hat, welche Funktionen hiervon übernommen werden sollen: Um die Herzfunktion ersetzen zu können, bedarf es eines venösen Zuflusses und der Möglichkeit eines arteriellen Abflusses, zudem eines Elementes zur Fortbewegung des Blutes

in diesem Kreislauf. Zwecks Ersatzes der Lungenfunktion bedarf es noch der Möglichkeit einer Oxygenierung des kreisenden Blutes, und, da es sich um einen extrakorporalen Kreislauf handelt, der Möglichkeit einer Regulation der Temperatur des kreisenden Blutes. Mit diesen Überlegungen sind alle essentiellen Elemente einer Herz-Lungen-Maschine genannt. Der venöse Zufluss wird bei einer Bypassoperation klassischerweise mittels einer Kanüle, welche über den rechten Vorhof in die untere Hohlvene ragt, sichergestellt. Mittels Pumpen gelangt das Blut über einen Oxygenator und Wärmetauscher schließlich nach Passage eines Filters wieder in den Patienten; dies geschieht im Regelfall mittels einer Kanüle in der Aorta ascendens. Weitere Kreisläufe für Sauger, Vents, sowie zur Verabreichung einer kardioplegischen Lösung können eingespeist werden.

1.4 Kardioplegische Lösungen

„The goal of cardiac surgeons must be the unhurried correction of cardiac abnormalities under direct vision.“¹⁴ Eine auf den ersten Blick simple und nachvollziehbare Forderung; angesichts der Zeit, aus der sie stammt, jedoch vielmehr eine Vision. Denn mit diesen Worten eröffneten Melrose et al. ihre 1955 veröffentlichte Arbeit mit dem Titel „Elektiver Herzstillstand“ und fielen damit in eine Zeit, die selbst Jahre später noch geprägt war von Eingriffen unter systemischer³⁷ oder topischer³⁸ Hypothermie, fortgeführter intraoperativer Koronarperfusion³⁹ oder normothermer Ischämie⁴⁰. In ihrer Arbeit zeigten sie am tierexperimentellen Modell die Möglichkeit auf, mittels kaliumcitratreichen Blutes einen reversiblen Herzstillstand einzuleiten. Diese Methode fand initial sogar klinische Anwendung, wurde in den 60er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts jedoch aufgrund kritischer tierexperimenteller⁴¹ sowie auch klinischer⁴² Erkenntnisse weitestgehend verlassen⁴³. In Deutschland belebten die Arbeiten von Hölscher⁴⁴, Bretschneider^{45,46} und Kirsch⁴⁷ die Thematik schließlich wieder; im Ausland die von Hearse et al. am St. Thomas Hospital in London⁴⁸ sowie Gay und Ebert in den USA⁴⁹. Das Ergebnis all dieser Arbeiten war in erster Linie ein besseres Gesamtverständnis und vor allem die Verflechtung von Kardioplegie und Myokardprotektion. Faktoren wie die Elektrolytzusammensetzung^{45,49–51}, Applikationstemperatur^{52–54} und -art^{55–59}, medikamentöse Zusätze^{60,61} sowie die Zugabe von Substraten^{62,63} und Puffern^{64,65} wurden erforscht. Kardioplegische Lösungen hielten schließlich Einzug in die herzchirurgischen Operationssäle auf der ganzen Welt.⁶⁶ Buckberg et al. untersuchten Ende der 1970er Jahre die Vorteile von Blut als Trägerlösung kardioplegischer Lösungen.^{67,68} In den 1990er Jahren erforschte ein Team um den Kinderherzchirurgen Pedro J. del Nido eine neue Rezeptur; die resultierende Del Nido-Kardioplegie ist primär für den Einsatz in der Kinderherzchirurgie ausgerichtet worden.⁶⁹ Es existiert heute eine Vielzahl kardioplegischer Lösungen. Neben Unterschieden in der Zusammensetzung oder dem Mischungsverhältnis mit Blut tragen auch verschiedene

Applikationsformen (antegrad, retrograd, kombiniert) sowie die Applikationstemperatur (warm, kalt) und -häufigkeit (einmalig, intermittierend, kontinuierlich) schließlich zu einer Vielzahl an möglichen Konzepten bei.^{66,70} Entsprechend herrschen national wie international Unterschiede in der Praxis.^{66,71}

1.4.1 Wirkweise kardioplegischer Lösungen

Betrachtet man die Zusammensetzungen der heutzutage verwendeten kardioplegischen Lösungen, offenbart dies unmittelbar die beiden wesentlichen Aufgaben einer solchen Lösung: einerseits die Herbeiführung eines schnellen und stabilen, reversiblen Herzstillstandes, andererseits jedoch auch die Schaffung eines optimalen Milieus, welches an die im stillstehenden Herzen ablaufenden Stoffwechselprozesse angepasst ist und somit eine adäquate Myokardprotektion gewährleistet.⁷²⁻⁷⁴ Unter diesem Aspekt muss man dem Ausdruck „kardioplegische Lösung“ eine gewisse Ungenauigkeit attestieren, da dieser offensichtlich nur eine der beiden genannten und in ihrer Wichtigkeit zumindest gleichgestellten Aufgaben umfasst.

Im Hinblick auf ihre Zusammensetzung werden kardioplegische Lösungen in intrazelluläre und extrazelluläre Lösungen unterteilt.^{74,75} Diese Unterteilung bezieht sich auf die Natriumkonzentration der Lösung und klassifiziert, ob diese eher der des Intra- oder der des Extrazellulär-raums gleicht. Darüber hinaus ist eine weitere Unterteilung in kristalloide und kolloidale kardioplegische Lösungen sowie die Abgrenzung zu Lösungen, welchen im Zuge der Verabreichung Patientenblut in einem vordefinierten Verhältnis zugemischt wird, möglich⁷⁵; wobei hier anzumerken ist, dass sowohl erst- als auch letztgenannte weitere Unterschiede in ihrer Zusammensetzung aufweisen können und somit – um Missverständnisse zu vermeiden – stets auf den konkreten Namen der verwendeten kardioplegischen Lösung zurückgegriffen werden sollte⁷². Diese weiteren Unterschiede in der Zusammensetzung betreffen beispielsweise die Zugabe von energiereichen Substraten, Puffern oder weiteren Elektrolyten.⁷³

Betrachtet man den Ablauf des regulären Aktionspotentials einer Arbeitsmyokardzelle mit der Einteilung in eine durch Natriumeinstrom bedingte „schnelle Depolarisation“, eine durch Kalium- und Chloridströme getragene „teilweise Repolarisation“, eine durch Kalziumeinstrom bedingte „Plateauphase“ und eine durch Kaliumausstrom bedingte „Repolarisation“⁷⁶, so erschließt sich die Pathophysiologie, welche der Induktion eines Herzstillstandes durch kardioplegische Lösungen zugrunde liegen kann. So verhindern hyperkaliämische Lösungen – hierauf basiert der Wirkmechanismus der meisten kardioplegischen Lösungen^{77,78} – die Repolarisation der Zellmembran^{74,76,79}, es resultiert ein diastolischer Herzstillstand durch anhaltende Depolarisation⁷⁷. Eine Lösung mit niedrigem, dem intrazellulären Raum angeglichenen, Natriumgehalt hingegen kann durch Verschiebung des elektrochemischen

Gradienten die initiale schnelle Depolarisation und damit die Entstehung eines Aktionspotentials verhindern^{74,80} und so ebenfalls zu einem diastolischen Herzstillstand führen⁷⁵.

1.4.2 Kardioplegielösung nach Bretschneider

Allgemeines: Die Kardioplegielösung nach Bretschneider ist auch bekannt unter dem Namen HTK (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat)–Lösung nach Bretschneider oder dem Handelsnamen Custodiol® (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim). Entwickelt wurde die Lösung in den 70er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts von dem Physiologen Hans Jürgen Bretschneider an der Universität Göttingen.⁷⁴

Zusammensetzung:

Tab. 1: Zusammensetzung der Kardioplegielösung nach Bretschneider⁸¹

Natriumchlorid (mM)	15,0
Kaliumchlorid (mM)	9,0
Magnesiumchlorid-Hexahydrat (mM)	4,0
Calciumchlorid-Dihydrat (mM)	0,015
Histidin (mM)	180,0
Histidinhydrochlorid-Monohydrat (mM)	18,0
Tryptophan (mM)	2,0
Mannitol (mM)	30,0
Kaliumhydrogen-2-ketoglutarat (mM)	1,0

mM = Millimolar

Bei der Lösung handelt es sich entsprechend ihrer Zusammensetzung (*Tab. 1*) um eine intrazelluläre Lösung; sie führt demnach durch ihren niedrigen Natriumgehalt zu einem diastolischen Herzstillstand durch Unterdrücken der Entstehung eines Aktionspotentials.⁷⁴ Gelegentlich wird dieser Vorgang als „Hyperpolarisation“ bezeichnet^{74,82}, wenngleich das Membranpotential durch Applikation der kardioplegischen Lösung leicht depolarisiert wird^{83,84}. Gemeint ist hiermit wohl die Tatsache, dass es durch die Auswaschung des extrazellulären Natriums gar nicht erst zu einer weiteren Depolarisation kommt.

Die Hinzugabe von Calcium soll dem Auftreten des so genannten Calcium-Paradox⁸⁵, einem funktionellen und morphologischen Zelluntergang begleitet von einer ausgeprägten Freisetzung intrazellulärer Komponenten (u.a. LDH, Kreatinkinase, Myoglobin), entgegenwirken, welche nach initialer Perfusion mit einer calciumfreien Lösung gefolgt von einer Reperfusion mit einer calciumhaltigen Lösung beobachtet werden konnten⁸⁶. Als weitere Faktoren,

welche dem Auftreten dieses Phänomens entgegenwirken, konnten unter anderem niedrig konzentriertes Natrium in der Perfusionslösung⁸⁷ sowie eine Hypothermie der Perfusionslösung^{88,89} identifiziert werden⁹⁰.

Hearse et al. konnten tierexperimentell nachweisen, dass Magnesium in kardioplegischen Lösungen dosisabhängig zu einer rascheren Erholung des Myokards in der postischämischen Phase beitragen kann und diskutierten diesen Effekt unter anderem im Hinblick auf die Funktion von Magnesium als Kofaktor bei einer Vielzahl intrazellulärer Stoffwechselprozesse, seine Gengenspielerrolle zu Calcium sowie seine rhythmusstabilisierenden Eigenschaften.⁹¹

Histidin fungiert neben seiner Eigenschaft als Puffersubstanz – durch diese zeichnet es sich als Bestandteil des Hämoglobins bereits als Teil des physiologischen Puffersystems im menschlichen Organismus aus⁷⁶ – zudem als Radikalfänger⁸². Mit Mannitol enthält die HTK-Lösung einen weiteren Radikalfänger⁸², darüber hinaus soll es aufgrund seiner Osmolarität die postischämische Ödembildung in den Myokardzellen reduzieren⁹² und so auch postischämischem Zelluntergang vorbeugen⁹³.

Tryptophan wirkt zellmembranstabilisierend^{74,94}, α -Ketoglutarat als Zwischenprodukt des Citratzyklus dient der Energiegewinnung⁹⁵.

Anwendung: Anwendungsgebiete der HTK-Lösung nach Bretschneider sind gemäß der Fachinformation zu CUSTODIOL®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Stand Oktober 2020: „Kardioplegie bei kardiochirurgischen Eingriffen, Schutz von Organen bei Eingriffen in Blutleere (Herz, Niere, Leber), Konservierung von Organtransplantaten (Herz, Niere, Leber, Pankreas), Konservierung von Venen- und Arterientransplantaten und Multiorganprotektion (die die Lunge ausschließen)“⁸¹. Für den Einsatz als kardioplegische Lösung sollten die Lösungstemperatur (5 °C – 8 °C), das Perfusionsvolumen (1 ml Lösung/min/g Herzgewicht), der Perfusionsdruck (bei Erwachsenen initial 100 bis 110 mmHg, nach Herzstillstand 40 bis 50 mmHg) und die Perfusionszeit (mit o.g. Richtwerten ca. 6 bis 8 min) beachtet werden.⁸¹ Nur so können die vielfältigen Ausgleichsprozesse adäquat ablaufen und eine suffiziente Protektion gewährleistet werden.⁹⁶ Bei Einhalten der o.g. Richtwerte und zudem einer milden systemischen Hypothermie ist bei zufriedenstellender anhaltender elektrischer Inaktivität des Herzens eine erneute Gabe der kardioplegischen Lösung innerhalb von Aortenklemmzeiten bis zu 180 min nicht notwendig.⁸¹

1.4.3 Blutkardioplegie nach Buckberg

Allgemeines: Die Buckberg-Kardioplegie geht auf den amerikanischen Chirurgen Gerald D. Buckberg zurück^{67,97} und adressiert in ihrer Funktions- und Anwendungsweise gleich mehrere Probleme, die Buckberg im Hinblick auf das Potential einer kardioplegischen Lösung identifizierte. Hierzu zählen die Gefahr einer inkonsistenten Verteilung der kardioplegischen Lösung bei alleiniger antergrader Gabe über die Aortenwurzel bei bekannter koronarer Herzkrankheit, das kontinuierliche Auswaschen der kardioplegischen Lösung durch Kollateralkreisläufe und der Gewebeschaden, der erst im Zuge der eigentlichen Reperfusion entstehen kann^{98,99}, insbesondere bei vorgeschädigtem Herzen^{100,101}.

Zusammensetzung: Buckberg's Überlegungen und seine Forschung gipfelten so schließlich in einem sehr differenzierten Konzept, welches sich in mehrere Phasen unterteilt, in denen Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzung und modifizierter Applikationsform zur Anwendung kommen. Folgende Phasen werden unterschieden: „kalte Induktion“, „kalte Reinfusion“, „hot shot“, „warme Induktion“ und „kontrollierte Reperfusion“. Die Lösungen werden im Zuge der Verabreichung mit oxygeniertem Patientenblut vermischt in einem Verhältnis von 4:1 (Patientenblut:Lösung).¹⁰²

Die Zusammensetzungen der verschiedenen Lösungen sind in *Tab. 2* und *Tab. 3* dargestellt. Die angegebenen Konzentrationen entsprechen den reinen Lösungskonzentrationen vor Beimischen von Patientenblut.

Tab. 2: Zusammensetzung der Lösungen der Blutkardioplegie nach Buckberg – Teil I (adaptiert nach¹⁰²)

	„kalte Induktion“	„kalte Reinfusion“	„Hot shot“
Kaliumchlorid (mM)	69,82	24,42	29,58
Natriumchlorid (mM)	32,24	33,80	31,10
Trometamol (mM)	34,90	36,60	53,22
Natriumglutamat (mM)	-	-	56,28
Natriumaspartat (mM)	-	-	55,84
Citronensäure-Monohydrat (mM)	0,90	0,96	3,46
Natriumcitrat-Dihydrat (mM)	5,20	5,46	19,82
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (mM)	0,94	0,98	3,56
Glucose-Monohydrat (mM)	184,84	193,86	204,52

mM = Millimolar

Tab. 3: Zusammensetzung der Lösungen der Blutkardioplegie nach Buckberg – Teil II (adaptiert nach ¹⁰²)

	„warme Induktion“	„kontrollierte Reinfusion“
Kaliumchlorid (mM)	76,98	33,64
Natriumchlorid (mM)	30,36	23,16
Trometamol (mM)	51,94	45,40
Natriumglutamat (mM)	54,94	48,00
Natriumaspartat (mM)	54,50	47,62
Citronensäure-Monohydrat (mM)	3,38	2,62
Natriumcitrat-Dihydrat (mM)	19,34	15,04
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (mM)	3,48	2,70
Glucose-Monohydrat (mM)	194,24	138,14

mM = Millimolar

Bei der Buckberg-Kardioplegie handelt es sich um eine extrazelluläre Lösung, sie führt zu einem diastolischen Herzstillstand durch anhaltende Depolarisation der Zellmembran.⁷⁴ Dem beigemischten Blut werden mehrere Vorteile zugeschrieben wie die Versorgung der Myokardzellen mit Sauerstoff auch während der Verabreichung der kardioplegischen Lösung und des dadurch indizierten Herzstillstandes, der physiologische kolloidosmotische Druck ^{67,103}, die Pufferkapazität sowie die physiologischerweise enthaltenen Substrate ¹⁰³.

Die übrigen Inhaltsstoffe lassen sich analog zu denen der Kardioplegielösung nach Bretschneider erklären. So enthält die Lösung Citronensäure, Natriumcitrat und Natriumdihydrogenphosphat zur Regulierung des Calciumspiegels, Glukose als Substrat zur Energiegewinnung und mit Tromethamol eine Puffersubstanz.⁷³ Die Hinzugabe von Aminosäuren erwies sich tierexperimentell als förderlich sowohl für den Stoffwechsel von Kardiomyozyten, unter aeroben ¹⁰⁴ wie auch unter anaeroben ¹⁰⁵ Bedingungen, sowie für die Erholung der Kontraktionskraft des Myokards nach Ischämie sowie Anoxie ^{106,107}. Insbesondere den Aminosäuren Glutamat und Aspartat schrieb Buckberg eine Schlüsselstellung im Hinblick auf die Aufrechterhaltung des Citratzyklus in der Phase der Reperfusion zu.¹⁰⁶

Anwendung: Vor der Verabreichung wird das Patientenkollektiv zunächst differenziert in elektive Patienten, und Patienten, deren Herzmuskel bereits präoperativ eine erhöhte Suszeptibilität für Ischämieschäden aufweist (beispielsweise bei Myokardinfarkt, hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion, kardiogenem Schock).⁷³

So wird bei elektiven Patienten und rein antegrader Gabe zunächst die „kalte Induktion“ durchgeführt. Zu beachten gilt es hier die Lösungstemperatur (6 – 12 °C), die Flussrate (initial 300 ml/min, nach Herzstillstand 200 ml/min) und die Verabreichungsdauer (regulär 4 min, bei aus-

geprägter Hypertrophie 5 min). Anschließend wird alle 20 min die Lösung zur „kalten Reinfusion“ sowohl aortal als auch über alle venösen Bypässe verabreicht (Lösungstemperatur 6 bis 12 °C, Flussrate 200 ml/min, Verabreichungsdauer je Zyklus 1 min). Bevor schließlich der Blutfluss auf die Aortenwurzel wieder freigegeben wird, wird abschließend eine warme Reperfusion mittels „Hot shot“ aortal sowie über alle venösen Bypässe durchgeführt (Lösungstemperatur 37 °C, Flussrate 150 ml/min, Verabreichungsdauer 2 min). Bei Verdacht auf insuffiziente Verteilung der Kardioplegie oder bedingt durch den koronaren Versorgungstyp kann die letzte Phase auch auf 5 bis 10 min erweitert werden, der Blutfluss sollte via Aortenklemme jedoch unverzüglich freigegeben werden, sobald der Herzmuskel wieder Aktivität zeigt.^{73,102,108}

Bei kardial schwer vorerkrankten oder hämodynamisch instabilen Patienten und rein antegrader Gabe wird mit der „warmen Induktion“ begonnen (Lösungstemperatur 37 °C, Flussrate 250 bis 350 ml/min, nach Herzstillstand 150 ml/min, Verabreichungsdauer 5 min), gefolgt von weiteren 3 min der kalten Induktion nach o.g. Richtwerten. Darüber hinaus kann bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt nach Verabreichen des „Hot shot“ zusätzlich eine „kontrollierte Reperfusion“ durchgeführt werden. Die Lösung wird hierbei über den venösen Bypass verabreicht, welcher das vom Infarkt betroffene Myokardareal versorgt (Lösungstemperatur 37 °C, Flussrate < 50 ml/min, Verabreichungsdauer 20 min).^{73,102}

Buckberg zieht auch explizit eine retrograde Gabe der Kardioplegie rechtsatrial oder über den Koronarvenensinus in Betracht.⁷³ Bei kombinierter ante- und retrograder Gabe der Buckberg-Kardioplegie sind die o.g. Verabreichungszeiten gleichermaßen aufzuteilen. Der Druck im Koronarvenensinus sollte 50 mmHg nicht übersteigen.¹⁰²

Eine zusätzliche topische Kühlung des Herzens kann durchgeführt werden, ist jedoch nicht zwingend notwendig.⁷³

1.4.4 Del Nido-Kardioplegie

Allgemeines: Die Del Nido-Kardioplegie ist nach dem amerikanischen Kinderherzchirurgen Pedro J. del Nido benannt. Initial entwickelt um den speziellen Bedürfnissen kindlichen Myokards gerecht zu werden⁶⁹, wurde zunehmend auch eine Verwendung in der Erwachsenenherzchirurgie – und hier insbesondere bei einem älteren Patientenkollektiv – erwogen^{109,110}. Inzwischen haben einige Zentren diese kardioplegische Lösung auch in der Erwachsenenherzchirurgie angewandt.^{111–113}

Zusammensetzung: Die nach unten genannter Zusammensetzung resultierende Lösung wird im Zuge der Verabreichung mit oxygeniertem Patientenblut vermischt in einem Verhältnis von 1:4 (Patientenblut:Lösung).⁶⁹

Tab. 4: Zusammensetzung der Del Nido-Kardioplegie (adaptiert nach ⁶⁹ gemäß hauseigener Herstellung durch die Apotheke des LMU Klinikum)

Natriumchlorid (mM)	86,24
Kaliumchlorid (mM)	29,64
Magnesiumchlorid-Hexahydrat (mM)	1,43
Natriumacetat-Trihydrat (mM)	25,87
Natriumgluconat (mM)	22,05
Magnesiumsulfat-Heptahydrat (mM)	7,75
Mannitol (mM)	16,80
Lidocain 2% Injektionslösung (ml)	6,20
Natriumhydrogencarbonat 8,4%	14,00
Infusionslösung (ml)	

mM = Millimolar, ml = Milliliter

Aus dieser Zusammensetzung resultiert eine extrazelluläre kardioplegische Lösung; durch die hohe Kaliumkonzentration wird ein diastolischer Herzstillstand durch anhaltende Depolarisation hervorgerufen. Die diskutierten Vorteile einer Zumischung von Patientenblut in kardioplegische Lösungen wurde bereits im vorangegangenen Abschnitt behandelt und gelten hier analog.⁶⁹

In zahlreichen publizierten Rezepturen wird Plasmal-Lyte A (Baxter Healthcare Corporation) als Trägerlösung verwendet. Hierbei handelt es sich um eine isotonische Infusionslösung, die enthaltenen Elektrolytkonzentrationen gleichen denen im menschlichen Blut bei einem physiologischen pH-Wert.¹¹⁴ Calcium ist in dieser Infusionslösung nicht enthalten, das gesamte in der Del Nido-Kardioplegie enthaltene Calcium stammt rein aus dem beigemischten Patientenblut, die letztliche Calciumkonzentration ist somit sehr niedrig.⁶⁹ In der in *Tab. 4* genannten Zusammensetzung wurde die Komposition von Plasma-Lyte A durch die Zugabe der entsprechenden Elektrolyte adressiert.

Mannitol wirkt als Radikalfänger und osmotische Substanz.^{82,92,93} Der Nutzen von Magnesium wird von Matte und del Nido insbesondere in dessen Rolle als Calciumkanalblocker diskutiert^{69,115}, Natriumbicarbonat dient als Puffersubstanz⁶⁹.

Lidocain hat in seiner Eigenschaft als Natriumkanalblocker einerseits Auswirkungen auf das Aktionspotential und somit die Erregbarkeit der Herzmuskelzellen, andererseits wirkt es – und hier synergistisch mit Magnesium – einer übermäßigen intrazellulären Ansammlung von Natrium und somit auch Calcium entgegen⁶⁹, welche bei hyperkaliämischen depolarisierenden kardioplegischen Lösungen bedingt durch residuelle Ionenströme^{79,116} auftreten und zu postischämischen Myokardschäden führen kann^{117,118}.

Anwendung: Die angestrebte Lösungstemperatur sollte 8 bis 12 °C betragen. Erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht von über 50 kg sollte initial ein maximales Volumen von 1000 ml kardioplegischer Lösung verabreicht werden. Diese Volumenangabe versteht sich

ohne die hinzuzumischende Menge an Patientenblut. Bei antegrader Gabe über die Aortenwurzel sollte die initiale Flussrate 300 ml/min nicht übersteigen bei einem Perfusionsdruck von 100 bis 150 mmHg. Matte und del Nido sehen eine wiederholte Gabe nur bei unerwünschtem Auftreten elektrischer Herzaktivität oder bei langen Aortenklemmzeiten indiziert; diese definieren sie ab einer Dauer von etwa 180 Minuten.⁶⁹

1.5 Zielsetzung

An der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikum kamen im Zuge herzchirurgischer Eingriffe unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine bei Erwachsenen bis 2020 primär die Kardioplegielösung nach Bretschneider sowie die Blutkardioplegie nach Buckberg zur Anwendung; seit Anfang des Jahres 2020 wurde zudem die Verwendung der Del Nido-Kardioplegie etabliert, welche primär für den Einsatz in der Kinderherzchirurgie entwickelt worden ist und bislang nur in wenigen deutschen Zentren auch in der Erwachsenenherzchirurgie angewandt wird. Der Einsatz der letztgenannten erfolgte aufgrund der üblicherweise kürzeren Aortenklemmzeiten zentrumsintern zunächst vor allem in der isolierten koronaren Bypasschirurgie. Monozentrische Vergleiche zwischen diesen drei kardioplegischen Lösungen finden sich weder in der bestehenden Literatur noch in zentrumsinternen Auswertungen. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher eine Gegenüberstellung dieser drei unterschiedlichen Kardioplegiekonzepte bei Anwendung im Rahmen isolierter koronarer Bypassoperationen am Erwachsenen hinsichtlich der möglichen Auswirkungen auf klinisch relevante intra- und postoperative Parameter; so sollten Stärken und Schwächen der einzelnen kardioplegischen Lösungen im klinischen Setting herausgearbeitet werden. Zudem sollte die Frage geklärt werden, wie der Einsatz der Del Nido-Kardioplegie im direkten Vergleich zu zwei in der Erwachsenenherzchirurgie fest etablierten Lösungen anhand der untersuchten Parameter einzustufen ist. Die Grundlage des Vergleichs bildeten die retrospektiv erhobenen Primärdaten von Patienten, welche in einem ausgewählten Zeitraum in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikum eine isolierte koronare Bypassoperation erhalten haben. Es erfolgte zunächst eine detaillierte Charakterisierung des zugrunde liegenden Patientenkollektivs in Form von drei der jeweils verwendeten kardioplegischen Lösung zugeordneten Patientengruppen. Anschließend erfolgte ein Vergleich ausgewählter klinisch relevanter intra- und postoperativer Parameter zwischen den drei Patientengruppen. Die Ergebnisse wurden schließlich im Kontext der bestehenden Literatur interpretiert.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 300 Patienten erhoben und ausgewertet, welche an der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikum eine isolierte koronare Bypassoperation als kardiale Erstoperation erhalten haben. Die Identifizierung der Patienten erfolgte mittels kombinierter diagnosen- und prozedurenbasierter Suche in der Datenbank des hausinternen SAP (SAP SE, Softwarekonzern) basierten Klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS). Es wurden entsprechend der drei zu untersuchenden Kardioplegielösungen drei Gruppen (Del Nido (DN)-Gruppe, Buckberg (BB)-Gruppe, Bretschneider (BS)-Gruppe) gebildet und ab dem 19.12.2021 rückblickend jeweils 100 Patienten pro Gruppe identifiziert, bei welchen im Rahmen einer isolierten koronaren Bypassoperation als kardiale Erstoperation intraoperativ die Kardioplegielösung nach Bretschneider, die Blutkardioplegie nach Buckberg oder die Del Nido-Kardioplegie zur Anwendung kam. Es ergab sich somit ein Beobachtungszeitraum von etwa 17 Monaten.

Grundlage der nach Identifizierung der Patienten folgenden retrospektiven Erhebung der Primärdaten bildeten die Papierakten der Patienten, die Datenbanken des hausinternen SAP basierten Klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS), die auf Normalstation und IMC (Intermediate Care, „Zwischenstufe“ zwischen Intensivstation und Normalstation) genutzte Dokumentationssoftware „Meona“, das papierbasierte Dokumentationssystem der Kardiotechnik sowie die auf den Intensivstationen des LMU Klinikum am Campus Großhadern genutzte Dokumentationssoftware „QCare ICU“.

Das Forschungsvorhaben wurde hinsichtlich seiner ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München geprüft und für unbedenklich befunden (Projekt Nr.: 21-1271). Die datenschutzrechtliche Unbedenklichkeit des Forschungsvorhabens wurde durch den behördlichen Datenschutzbeauftragten des LMU Klinikum geprüft und bestätigt. Das Vorhaben wurde im Clinical Study Center (CSC) des LMU Klinikum registriert.

2.2 Ablauf einer isolierten koronaren Bypassoperation

2.2.1 Präoperative Anamnese und Diagnostik

Im Zuge der stationären Aufnahme der Patienten erfolgte eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Vorerkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren, Symptomen sowie eine dezidierte Medikamentenanamnese.

Die präoperative routinemäßige Diagnostik umfasste eine Blutentnahme, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), eine Lungenfunktionsdiagnostik, eine Doppler-Duplexsonographie der Halsschlagadern, ein Röntgen-Thorax, eine transthorakale Echokardiographie sowie eine Koronarangiographie.

2.2.2 Anästhesiologische Einleitung und Allgemeinanästhesie

Zu Beginn der anästhesiologischen Einleitung am Operationstag wurde dem Patienten nach Anlage eines kontinuierlichen EKGs sowie einer kontinuierlichen Pulsoxymetrie zunächst ein arterieller Katheter zur invasiven Blutdruckmessung gelegt. Anschließend erfolgte nach ausreichender Präoxygenierung die Sedierung und Intubation des Patienten. Hierfür wurden bolusweise Sufentanil intravenös (i.v.), Ketamin i.v., Propofol i.v. sowie Rocuronium i.v. appliziert. Einige Patienten erhielten zudem vor Einleitungsbeginn Midazolam per os (p.o.). Nach erfolgter Intubation erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK), über welchen auch eine kontinuierliche Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD) erfolgte sowie einer venösen Schleuse, zudem die Anlage eines Blasendauerkatheters.

Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte mittels kontinuierlicher Applikation von Sufentanil i.v. sowie Dexmedetomidin i.v., intraoperativ zudem mittels Sevofluran per inhalationem (p.i.) (Steuerung mittels MAC (minimale alveoläre Konzentration)-Wert). Zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Hämodynamik erhielten die Patienten in erster Linie Noradrenalin i.v. (kontinuierlich sowie bolusweise), situationsbedingt zudem noch kontinuierlich Vasopressin i.v., Adrenalin i.v. sowie Milrinon i.v. Ließ sich mittels dieser Katecholamin- und Vasopressortherapie keine zufriedenstellende hämodynamische Stabilität erreichen bzw. bestand klinisch der Verdacht auf eine systemische Entzündungsreaktion, so wurde nach Indikationsstellung durch die Anästhesie zudem die Indikation zur Therapie mit Hydrocortison i.v. gestellt. Bei allen Patienten erfolgte intraoperativ ein Neuromonitoring mittels BIS (Bispectral Index) sowie NIRS (Nah-Infrarot-Spektroskopie).

2.2.3 Chirurgisches Vorgehen und intraoperative Aspekte

Nach Hautschnitt, medianer Sternotomie und Eröffnung des Perikards erfolgte nach Fertigstellung der Präparation des Graftmaterials das Hochnähen des Perikards, gefolgt von der systemischen Vollheparinisierung des Patienten und nach Vorliegen einer ausreichenden aktivierten Gerinnungszeit (ACT, activated clotting time) Kanülierung des distalen Teils der Aorta ascendens sowie des rechten Vorhofes zur Etablierung der extrakorporalen Zirkulation. Nach Einbringen eines Vents in den aufsteigenden Teil der Aorta zwecks Applikation der kardioplegischen Lösung erfolgte nach Initiierung der extrakorporalen Zirkulation die Querklemmung

der Aorta mit konsekutiver Gabe der jeweiligen kardioplegischen Lösung. Anschließend wurden die Zielgefäße inspiziert, präpariert und die peripheren Anastomosen der Bypässe genäht. Zuletzt wurde der kardiale Blutfluss nach Entfernen der Aortenklemme wieder freigegeben und an einer partiell ausgeklemmten Aorta die zentralen Anastomosen gefertigt. Nach ausreichender Reperfusionphase, welche von einer kontinuierlichen transösophagealen Echokardiographie begleitet wurde, erfolgte die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation, die Entfernung der atrialen und aortalen Kanüle und nach suffizienter Blutstillung mit Drainageeinlage und Anlage eines passageren Schrittmachers der schichtweise Wundverschluss.

2.2.4 Wahl und Anwendung der kardioplegischen Lösung

Die Entscheidung darüber, welche kardioplegische Lösung bei einer Operation zur Anwendung kam, wurde alleinig vom Operateur getroffen. Eine topische Kühlung des Herzens mittels kalter Kochsalzlösung sowie die Anwendung einer milden systemischen Hypothermie erfolgten ebenfalls alleinig nach Maßgabe des Operateurs.

I) Kardioplegielösung nach Bretschneider

Die Applikation der Kardioplegielösung nach Bretschneider erfolgte streng nach den eingangs erläuterten Angaben des Herstellers. Nach Verabreichen der initialen Menge antegrad über die Aortenwurzel erfolgte eine wiederholte Gabe der Lösung nur bei vorzeitigem spontanem Wiederauftreten elektrischer Aktivität des Herzens oder im Falle einer operativen Komplikation, welche nach Lösen der Aortenklemme einen erneuten Herzstillstand erforderte.

II) Blutkardioplegie nach Buckberg

Bei Anwendung der Blutkardioplegie nach Buckberg erfolgte die Einleitung des Herzstillstandes bei dem hier beschriebenen Patientenkollektiv gemäß Herstellerangaben mittels der „kalten Induktion“ antegrad über die Aortenwurzel, anschließend erfolgte etwa alle 15 Minuten die Gabe der „kalten Reinfusion“ über die Bypässe. Eine erneute zentrale Gabe erfolgte im Rahmen dieser Reperfusionen nicht. Die Lösungen „Hot shot“, „kontrollierte Reperfusion“ und „warme Induktion“ kamen im vorliegenden Patientenkollektiv nicht zur Anwendung.

III) Del Nido-Kardioplegie

In der Gruppe der Patienten, welche die Del Nido-Kardioplegie erhielten, erfolgte die initiale Gabe der knapp über 1000 ml kardioplegischer Lösung ebenfalls antegrad und wie zuvor beschrieben druck- und flusskontrolliert über die Aortenwurzel. Nach Maßgabe des Operateurs erfolgte in einigen Fällen ähnlich zum Vorgehen bei

Verwendung der Blutkardioplegie nach Buckberg zusätzlich eine intermittierende wiederholte Gabe über die Bypässe. Eine wiederholte zentrale Gabe erfolgte nur bei Überschreiten einer Aortenklemmzeit von 90 Minuten, bei vorzeitigem spontanem Wiederauftreten elektrischer Aktivität sowie im Falle von Komplikationen mit der Notwendigkeit eines erneuten Herzstillstandes bei bereits gelöster Aortenklemme.

2.2.5 Postoperativer Verlauf

Postoperativ wurden die Patienten auf die herzchirurgische Intensivstation verbracht. Hier erhielten alle Patienten kontinuierlich Dexmedetomidin i.v., welches entsprechend der Aufwachreaktion der Patienten zügig ausgeschlichen wurde. Nur im Falle des Vorliegens einer Indikation zur prolongierten Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie (z.B. extracorporeal life support (ECLS), intraaortale Ballonpumpe (IABP)) oder bei insuffizienter Sedierung unter Monotherapie wurden weitere Wirkstoffe (kontinuierlich Sufentanil i.v., Propofol i.v.) verabreicht. Während des intensivstationären Aufenthaltes wurde das kontinuierliche Monitoring des Patienten mittels EKG, Pulsoxymetrie und intravasaler Blutdruck- sowie ZVD-Messung bis zur Verlegung des Patienten fortgeführt. Die Katecholamin- und Vasopressortherapie wurde hier nach gesteuert. Das Mindestmaß an postoperativer Diagnostik umfasste bei jedem Patienten regelmäßige Blutgasanalyse (BGA)- und laborchemische Kontrollen, eine transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie ein 12-Kanal-EKG bei Aufnahme auf Intensivstation und eine TTE und ein 12-Kanal-EKG bei Verlegung des Patienten. Diurese sowie Volumenbilanz der Patienten wurden protokolliert. Die Thoraxdrainagen wurden bei Ausschluss eines Pneumothorax bzw. bei Unterschreiten einer Fördermenge von etwa 200 ml innerhalb von 24 Stunden ab dem zweiten postoperativen Tag entfernt. Ein Zug der temporären Schrittmacherdrahte erfolgte frühestens ab dem fünften postoperativen Tag. Eine Verlegung des Patienten auf Normalstation erfolgte bei Katecholaminfreiheit sowie respiratorischer und neurologischer Stabilität.

2.3 Erhobene Parameter

Primäres Ziel im Zuge der Konzeptionierung der Datenerhebung war eine möglichst umfangreiche Erhebung und Auswertung der vorliegenden prä-, intra- und postoperativen Daten, um so eine breite Analyse möglicher Zusammenhänge durchführen zu können.

Die Struktur der Datenerhebung wurde hierbei größtenteils durch die streng standardisierten Abläufe beim Ablauf einer koronaren Bypassoperation in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikum vorgegeben.

Die Erfassung diagnostischer Befunde erfolgte ausschließlich anhand der vorliegenden schriftlichen Befunde, welche allesamt fachärztlich durchgeführt oder supervidiert worden

waren; es erfolgte im Zuge dieser Erfassung explizit keine Sichtung und Nachbefundung der diagnostischen Primärdaten (wie z.B. Herzkatheterfilme, Ultraschallbilder).

Analog zum beschriebenen Ablauf einer koronaren Bypassoperation erfolgte die Erhebung der folgenden Parameter.

2.3.1 Präoperative Anamnese und Diagnostik

I) *Basisparameter*

Geschlecht, Größe, Gewicht, Alter

II) *Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen*

Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus (non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)), Hyperlipoproteinämie, Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus, Alkoholabusus, positive Familienanamnese, Drogenabusus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), tiefe Venenthrombose (TVT) in Anamnese, Lungenarterienembolie (LAE) in Anamnese, transitorische ischämische Attacke (TIA) in Anamnese, Apoplex in Anamnese, neurologische Defizite, Reanimation in Anamnese, Myokardinfarkt (MI) in Anamnese (incl. zeitlicher Einordnung und Differenzierung in (Nicht-)ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI, STEMI), perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) / Stenting in Anamnese

III) *Symptome*

Pektanginöse (AP) Beschwerden (gemäß Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society, CCS), Belastbarkeit (gemäß Klassifikation der New York Heart Association, NYHA), Synkopen, Schwindel, Palpitationen

IV) *Fokussierte Medikamentenanamnese*

Statine, inhalativa Glukokortikoide, orale Cortisontherapie, Immunsuppressiva, Antikoagulantien (AK) (Heparin, neue orale Antikoagulantien (NOAK), Tirofiban), Thrombozytenaggregationshemmer (APT) (Aspirin (ASS), Clopidogrel, duale anti-thrombozytäre Therapie (DAPT), andere)

V) *Präoperative Diagnostik*

Herzkatheteruntersuchung (HKU): Anzahl der betroffenen Gefäße, Hauptstammstenose (HSS), Hauptstammäquivalent.

Transthorakale Echokardiographie (TTE): Links-/Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF/RVEF), linksventrikuläre (LV) Hypertrophie oder Dilatation, rechtsventrikuläre (RV) Hypertrophie oder Dilatation, Klappenitien, Perikarderguss.

Duplexsonographie: Stenosen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße.

EKG: Linksschenkelblock (LSB), Rechtsschenkelblock (RSB), atrioventrikulärer Block (AVB), Herzschrittmacher.

Laborchemie: Nierenfunktionsparameter (Harnstoff, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR)), Leberparameter (Bilirubin gesamt, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)), Kreatinkinase (CK), Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hct), Thrombozyten, Glucose (Glc).

Anhand der vorliegenden Informationen wurde zudem der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) berechnet. Dieser ermöglicht auf Grundlage diverser Parameter eine prozentuale Bezifferung des Risikos, nach einer herzchirurgischen Operation zu versterben^{119,120}. Die Berechnung erfolgt mittels des online vom Royal Papworth Hospital zur Verfügung gestellten EuroSCORE II Risk Calculator¹²¹. Mit dem EuroSCORE II stand so ein weiterer Parameter zur Charakterisierung und Gegenüberstellung der drei Patientengruppen zur Verfügung.

2.3.2 Allgemeinanästhesie und intraoperative Aspekte

l) *Intraoperative Katecholamin- und Vassopressortherapie*

Noradrenalin (kontinuierlich sowie bolusweise), Vasopressin, Adrenalin, Milrinon, vasoactive-inotropic score (VIS)

Anmerkung: Der vasoactive-inotropic score (VIS) errechnet sich durch eine modifizierte Aufsummierung der verabreichten Dosen ausgewählter kreislaufwirksamer Substanzen. Es handelt sich hierbei um einen sowohl in der Kinder-^{122–124} wie auch zunehmend in der Erwachsenenherzchirurgie^{125–127} etablierten postoperativen Prognosefaktor. Durch Hinzufügen weiterer Substanzen in die Einberechnung existieren mittlerweile verschiedene Versionen¹²⁸. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Berechnung adaptiert wie folgt^{128,129}: $10000 \times \text{Vasopressin (I.E./kg/min)} + 100 \times \text{Adrenalin } (\mu\text{g/kg/min)} + 100 \times \text{Noradrenalin } (\mu\text{g/kg/min)} + 50 \times \text{Levosimendan } (\mu\text{g/kg/min)} + 20 \times \text{Methylenblau (mg/kg/h)} + 10 \times \text{Milrinon } (\mu\text{g/kg/min)}$. Im Kontext dieser Arbeit stellte der VIS neben der isolierten Betrachtung der einzelnen Substanzen einen weiteren, umfassenderen Parameter zum Vergleich der Therapie mit kreislaufwirksamen Medikamenten zwischen den drei Patientengruppen dar.

- II) *Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien, sonstige intraoperative Medikamente*
Sufentanil, Dexmedetomidin, Midazolam, Ketamin, Propofol, Rocuronium, Hydrocortison, Desmopressin, Methylenblau, Insulin, Levosimendan
- III) *Intraoperative Transfusionen*
Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK), fresh frozen plasma (FFP)
- IV) *Intraoperative Gerinnungsprodukte*
Prothrombinkonzentrat (PPSB), Fibrinogen, Faktor VIII, Faktor XIII
- V) *Intraoperative Volumenbilanz*
Humanalbumin, Hydroxyethylstärke (HAES), Kolloide, Kristalloide, Diurese, Bilanz
- VI) *Intraoperative Blutgasanalysen (BGAs)*
Hb, Hct, Glc, Laktat

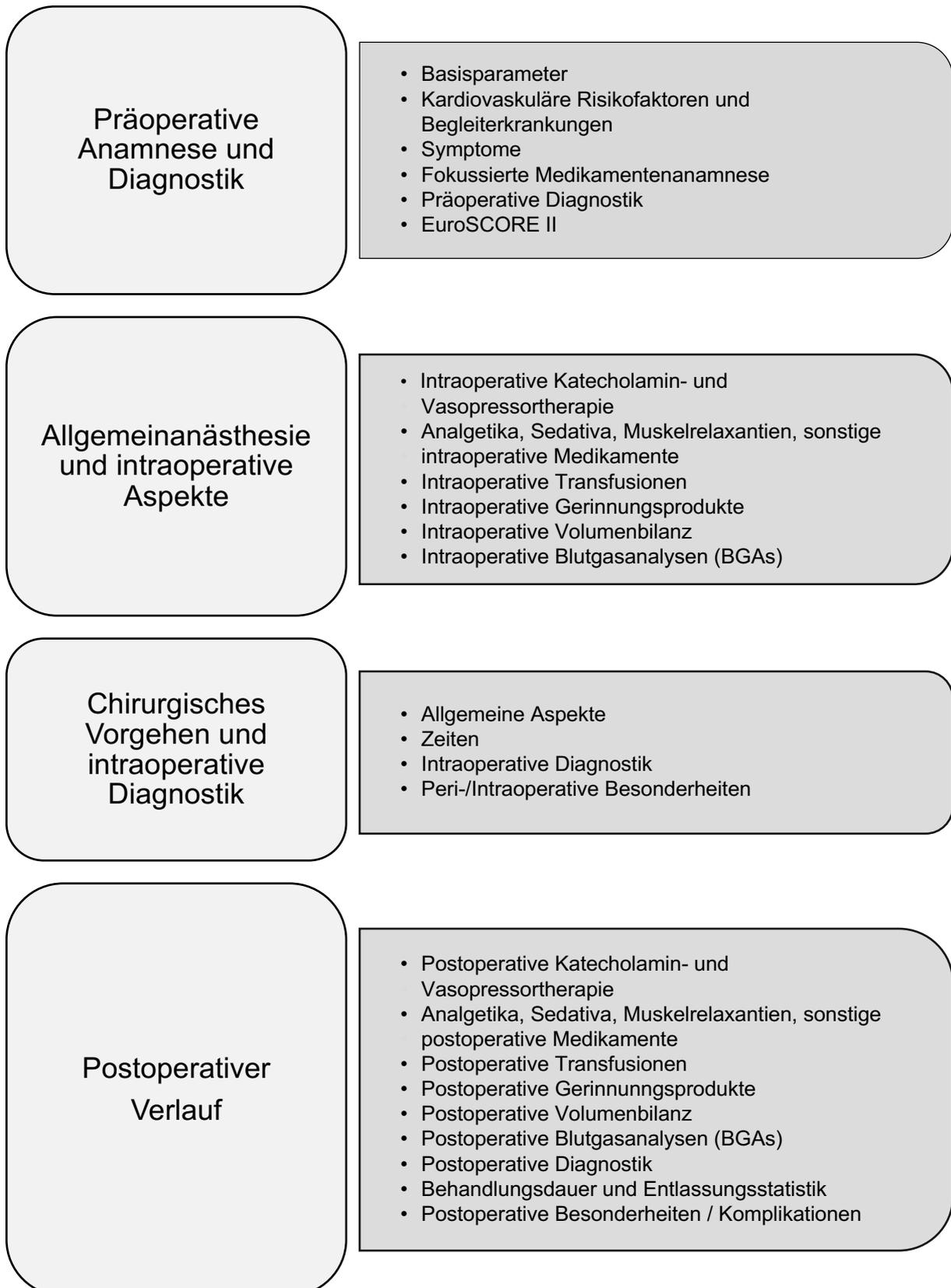
2.3.3 Chirurgisches Vorgehen und intraoperative Diagnostik

- I) *Allgemeine Aspekte*
Anzahl der Bypässe, endoskopische Graftentnahme, Häufigkeit der Etablierung einer extrakorporalen Zirkulation je Eingriff, retrogrades Priming, Primingvolumen, topische Kühlung des Herzens, Kardioplegiemenge, Anzahl der Kardioplegiegaben zentral/peripher, initialer Rhythmus nach Eröffnen der Aortenklemme (Sinusrhythmus (SR), Kammerflimmern (ventricular fibrillation, VF), AV-Block dritten Grades (AVB III°)), Rhythmus zum OP-Ende, Defibrillation
- II) *Zeiten*
Aortenklammzeit, Bypasszeit, Reperusionszeit
- III) *Intraoperative Diagnostik*
Transösophageale Echokardiographie (TEE): LVEF/RVEF nach Reperfusion im Vergleich zu präoperativ
- IV) *Peri-/Intraoperative Besonderheiten*
Extracorporeal life support (ECLS), intraaortale Ballonpumpe (IABP), kardiopulmonale Reanimation (CPR)

2.3.4 Postoperativer Verlauf

- I) *Postoperative Katecholamin- und Vasopressortherapie*
Noradrenalin, Vasopressin, Adrenalin, Milrinon, vasoactive-inotropic score (VIS)
- II) *Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien, sonstige postoperative Medikamente*
Sufentanil, Dexmedetomidin, Midazolam, Ketamin, Propofol, Rocuronium, Hydrocortison, Desmopressin, Methylenblau, Levosimendan, Amiodaron, Diuretika
- III) *Postoperative Transfusionen*
Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK), frozen fresh plasma (FFP)
- IV) *Postoperative Gerinnungsprodukte*
Prothrombinkonzentrat (PPSB), Fibrinogen, Faktor VIII, Faktor XIII
- V) *Postoperative Volumenbilanz*
Diurese, Bilanz
- VI) *Postoperative Blutgasanalysen (BGAs)*
Hb, Hct, Glc, Laktat, Intubationsdauer
- VII) *Postoperative Diagnostik*
TEE und TTE: LVEF/RVEF im Vergleich zu präoperativ.
EKG: LSB, RSB, AV-Block, Vorhofflimmern im postoperativen Verlauf, Herzschrittmacher.
Laborchemie: Nierenfunktionsparameter (Harnstoff, Kreatinin, GFR, Stadium Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen, Dialysepflichtigkeit), Leberparameter (Bilirubin gesamt, GOT, GPT, Gamma-GT), Myokardmarker (CK, CK-MB-Aktivität, CK-MB-Anteil, Myoglobin, CK-MB-Masse, Troponin T (hs)).
- VIII) *Behandlungsdauer und Entlassungsstatistik*
Dauer Intensivstation (ITS), Dauer Intermediate Care (IMC), Gesamtdauer stationär, Destination der Entlassung
- IX) *Postoperative Besonderheiten / Komplikationen*
ECLS, Dauer ECLS, IABP, Dauer IABP, Reanimation, Schrittmacherimplantationsindikation, Myokardinfarkt, unvollständige operative Koronarversorgung, Herzkatheteruntersuchung / Intervention, Rethorakotomie, Perikardentlastung, Reintubation, Apoplex, TIA, intracranielle Blutung (ICB), Delir, Wundheilungsstörung, Wiederaufnahme ins Krankenhaus, Tod

Die folgende Übersicht bietet nochmals eine orientierende Zusammenfassung über die erhobenen Parameter:



2.4 Statistische Analyse

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte mit Microsoft® Excel (Microsoft® Excel, Version 16.28, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), die Datenauswertung mittels der Statistiksoftware IBM® SPSS (IBM® SPSS Statistics, Version 28, International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA). Nominale und ordinale Datensätze wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests bzw. exakten Tests nach Fisher gegenübergestellt. Bei metrischen Daten wurde ab einer Fallzahl von ≥ 30 je Gruppe entsprechend des zentralen Grenzwertsatzes der statistische Vergleich zwischen den drei unverbundenen Gruppen im Falle einer Varianzhomogenität mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, im Falle ungleicher Varianzen mittels Welch-ANOVA. Bei Fallzahlen < 30 je Gruppe wurde die Normalverteilung der metrischen Daten mit dem Shapiro-Wilk-Test untersucht; statistische Vergleiche zwischen den drei unverbundenen Gruppen erfolgten dann im Falle einer Normalverteilung und Varianzhomogenität mittels einer Varianzanalyse (ANOVA), im Falle einer Normalverteilung und ungleicher Varianzen mittels Welch-ANOVA und im Falle von nicht normalverteilten Daten mittels Kruskal-Wallis-Test. Bei signifikanten Ergebnissen wurden post-hoc Tests zur weitergehenden Differenzierung durchgeführt; diese umfassten analog zu den oben beschriebenen Verfahren paarweise Tests mit Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni, Tukey- bzw. Tukey-Kramer-Tests und Games-Howell-Tests. Bei den verwendeten statistischen Methoden wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgesetzt.

Die Darstellung der Daten erfolgte schließlich tabellarisch oder mittels Box-Whisker-Plots. Bei Letzteren ist die Box vom ersten und dritten Quartil begrenzt. Ein Querstrich in der Box markiert den Median. Die Länge der Antennen oder Whisker definiert sich durch den letzten Wert der Datenreihe, welcher sich noch innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes zum ersten bzw. dritten Quartil befindet; darunter bzw. darüber liegende Werte wurden als Ausreißer definiert und mittels eines kleinen Kreises dargestellt. Zugunsten einer optimalen graphischen Darstellung wurden in ausgewählten Abbildungen einzelne Ausreißer coupiert; die entsprechenden Werte sind jedoch stets in der Legende der jeweiligen Abbildung aufgeführt.

Das Vorgehen bei der statistischen Analyse wurde gemäß der von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München im Rahmen der Prüfung der ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit des Forschungsvorhabens erteilten Auflage mit einem Statistiker beraten und festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Anamnese und Diagnostik

Die Daten der präoperativen Anamnese lassen sich in Basisparameter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, Symptome sowie die fokussierte Medikamentenanamnese gliedern.

Eine Übersicht der präoperativen Basisparameter des Patientenkollektivs in Form der drei entsprechend der verwendeten kardioplegischen Lösung resultierenden Patientengruppen zeigt *Tab. 5*.

Im Hinblick auf Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. In allen drei Gruppen überwog mit jeweils über 80 % deutlich der Anteil der männlichen Patienten. Den jeweils größten Anteil jeder Gruppe bildeten die 60- bis 69-jährigen, gefolgt von der Altersgruppe der 70- bis 79-jährigen Patienten.

Tab. 5: Präoperative Basisparameter des Patientenkollektivs

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Geschlecht	männlich	83 (%)	87 (%)	87 (%)	0,648
	weiblich	17 (%)	13 (%)	13 (%)	
Größe (cm)		173 ± 9	174 ± 8	175 ± 8	0,461
Gewicht (kg)		86 ± 17	83 ± 14	84 ± 16	0,443
Alter (y)		66 ± 9	66 ± 10	67 ± 10	0,657
	< 40	1 (%)	0 (%)	1 (%)	0,827
	40-49	2 (%)	7 (%)	3 (%)	
	50-59	19 (%)	17 (%)	15 (%)	
	60-69	41 (%)	37 (%)	38 (%)	
	70-79	29 (%)	33 (%)	35 (%)	
	>= 80	8 (%)	6 (%)	8 (%)	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. cm = Zentimeter, kg = Kilogramm, y= years (Jahre).

Kardiovaskulären Risikofaktoren und ausgewählte Begleiterkrankungen der Patienten werden in *Tab. 6* aufgelistet. Die drei Patientengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Mit etwa 90 % und mehr je Gruppe bildeten die arterielle Hypertonie und die Hyperlipoproteinämie die am häufigsten auftretenden präoperativ bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, bei etwa einem Drittel der Patienten je Gruppe war ein Diabetes mellitus bekannt. Adipositas mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ zeigte sich mit 34 % am häufigsten in der Del Nido-Gruppe, beinahe die Hälfte der Patienten einer

jeden Gruppe wies anamnestisch einen Nikotinabusus auf. Eine positive Familienanamnese fand sich anamnestisch ebenfalls bei mindestens etwa einem Drittel aller Patienten je Gruppe. Relevante pulmonale Vorerkrankungen (COPD, Asthma bronchiale, OSAS mit Überdruck (continuous positive airway pressure, CPAP)-Therapie sowie Vorerkrankungen mit vaskulärer Manifestation (pAVK, TVT, LAE, TIA, Apoplex) zeigten sich weitaus seltener. Mit etwa 10 % der Patienten je Gruppe bildete die pAVK in diesem Segment die häufigste Begleiterkrankung. Insgesamt zeigten sich jedoch auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Tab. 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ausgewählte Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert	
Arterielle Hypertonie ¹	94 (%)	89 (%)	93 (%)	0,386	
Diabetes mellitus ¹	kein	70 (%)	65 (%)	68 (%)	0,813
	NIDDM	18 (%)	24 (%)	23 (%)	
	IDDM	12 (%)	11 (%)	9 (%)	
Hyperlipoproteinämie ¹	90 (%)	92 (%)	96 (%)	0,253	
- med. therapiert	81 (%)	78 (%)	79 (%)	0,867	
BMI (kg/m ²)	28 ± 5	27 ± 4	28 ± 4	0,201	
BMI >= 30 kg/m ²	34 (%)	21 (%)	26 (%)	0,113	
Nikotinabusus	nein	49 (%)	52 (%)	45 (%)	0,429
	ex fortgesetzt	33 (%)	26 (%)	36 (%)	
		22 (%)	22 (%)	15 (%)	
Alkoholabusus	nein	98 (%)	93 (%)	94 (%)	0,229
	ex / fortgesetzt	2 (%)	7 (%)	6 (%)	
Positive Familienanamnese	29 (%)	40 (%)	37 (%)	0,243	
Drogenabusus	1 (%)	2 (%)	1 (%)	>0,99	
COPD ¹	9 (%)	5 (%)	6 (%)	0,498	
Asthma bronchiale ¹	3 (%)	4 (%)	2 (%)	0,912	
OSAS mit CPAP ¹	4 (%)	5 (%)	9 (%)	0,289	
Inh. Glukokortikoide	9 (%)	7 (%)	7 (%)	0,828	
Orale Cortisontherapie	2 (%)	1 (%)	1 (%)	>0,99	
Immunsuppressiva	2 (%)	1 (%)	0	0,776	
pAVK ¹	9 (%)	10 (%)	10 (%)	0,963	
TVT in Anamnese ¹	2 (%)	1 (%)	0	0,776	
LAE in Anamnese ¹	1 (%)	0	0	>0,99	
TIA in Anamnese ¹	1 (%)	0	3 (%)	0,329	
Apoplex in Anamnese ¹	3 (%)	7 (%)	9 (%)	0,207	
- neurologische Defizite	1 (%)	3 (%)	6 (%)	0,169	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. (N)IDDM = (not) insulin dependant diabetes mellitus, BMI = Body-Mass-Index, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom, CPAP = continuous positive airway pressure, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, TVT = tiefe Venenthrombose, LAE = Lungenarterienembolie, TIA = transitorische ischämische Attacke.

¹Erfassung erfolgte nur bei durch die jeweilige Fachdisziplin gesicherter Diagnose, keine Verdachtsdiagnosen.

Präoperativ stattgehabte Reanimationen, Myokardinfarkte sowie interventionelle Eingriffe in Form von PTCA / Stenting werden in *Tab. 7* aufgeführt. Die Erhebung dieser Daten erfolgte in Anbetracht der vorliegenden Fragestellungen mitsamt einer zeitlichen Einordnung sowie weiterer Differenzierung. So wurde bei einer Reanimation unterschieden ob diese innerhalb der letzten zehn Tage vor Operation oder vor über zehn Tagen stattgefunden hatte. Myokardinfarkte wurden einerseits zeitlich (≤ 24 Stunden, > 24 Stunden bis ≤ 10 Tage, > 10 Tage bis ≤ 90 Tage, > 90 Tage präoperativ), andererseits nach ihrer Art (NSTEMI / STEMI) unterteilt. Stattgehabte Interventionen wurden ebenfalls zeitlich (≤ 90 Tage, >90 Tage präoperativ) unterteilt. Bei der Betrachtung dieser Daten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Patienten, welche bisher noch keinen Myokardinfarkt erlitten hatten ($p=0,002$). Der Anteil dieser Patienten war in der Bretschneider-Gruppe im Gruppenvergleich signifikant größer. Innerhalb der weiteren zeitlichen Differenzierung der Myokardinfarkte zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz, wenngleich ein Infarktgeschehen in nahezu allen Zeitintervallen in der Del Nido- und Buckberg-Gruppe im Vergleich zu Bretschneider-Gruppe bei mindestens doppelt so vielen Patienten dokumentiert worden war. Lediglich das Zeitintervall „MI > 24 h bis ≤ 10 d“ zeigte eine ausgewogene Verteilung innerhalb der Gruppen. Bei der Betrachtung der Art des Myokardinfarktes zeigten die Verteilungen innerhalb des Zeitintervalls „MI ≤ 24 h“ einen signifikanten Unterschied ($p=0,043$), welcher darauf zurückzuführen war, dass in diesem Zeitintervall in der Bretschneider-Gruppe seltener ein NSTEMI dokumentiert worden war. Innerhalb des Zeitintervalls „MI > 90 d“ zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Verteilung ($p=0,002$). Die post-hoc Testung konnte diesen nicht weiter eingrenzen. Bezüglich der präoperativ stattgehabten interventionellen Eingriffe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Tab. 7: Spezifische kardiale Vorerkrankungen des Patientenkollektivs

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Reanimation	nein	99 (%)	99 (%)	100 (%)	>0,99
	<= 10 d	0	0	0	
	> 10 d	1 (%)	1 (%)	0	
Kein MI bisher		52 (%)*	50 (%) [§]	72 (%)* [§]	*0,004 §0,001
MI <= 24 h	nein	85 (%)	88 (%)	95 (%)	*0,018
	STEMI	3 (%)	3 (%)	4 (%)	
	NSTEMI	12 (%)*	9 (%)	1 (%)*	
MI > 24 h bis <= 10 d	nein	86 (%)	86 (%)	88 (%)	0,984
	STEMI	1 (%)	1 (%)	1 (%)	
	NSTEMI	13 (%)	13 (%)	11 (%)	
MI > 10 d bis <= 90 d	nein	90 (%)	89 (%)	95 (%)	0,482
	STEMI	2 (%)	4 (%)	2 (%)	
	NSTEMI	8 (%)	7 (%)	3 (%)	
MI > 90 d	nein	85 (%)	81 (%)	92 (%)	0,002
	STEMI	6 (%)	7 (%)	5 (%)	
	NSTEMI	2 (%)	10 (%)	3 (%)	
	Unklar	6 (%)	0	0	
	multipel	1 (%)	2 (%)	0	
Z.n. PTCA/ Stenting	nein	72 (%)	72 (%)	80 (%)	0,325
	<= 90 d	2 (%)	7 (%)	5 (%)	
	> 90 d	25 (%)	19 (%)	14 (%)	
	multipel	1 (%)	2 (%)	1 (%)	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. d = days (Tage), MI = Myokardinfarkt, h = hours (Stunden), (N)STEMI = (Nicht-)ST-Hebungs-Myokardinfarkt, Z.n. = Zustand nach, PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie. Erfassung erfolgte nur bei durch die jeweilige Fachdisziplin gesicherter Diagnose, keine Verdachtsdiagnosen.

Zuletzt erfolgte im Rahmen der Betrachtung der präoperativen Anamnese der Patienten noch ein Vergleich der präoperativen Symptomatik (AP nach CCS-Klassifikation, NYHA-Klasse, Synkopen, Schwindel, Palpitationen) sowie der fokussierten Medikamentenanamnese.

Wie aus Tab. 8 hervorgeht, zeigten sich im Hinblick auf die präoperativ bestehende Symptomatik keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Angina pectoris CCS Grad III und Grad IV wurden von jeweils über 50 % der Patienten der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe geäußert und von 44 % der Patienten der Bretschneider-Gruppe. Einschränkungen der Belastbarkeit gemäß NYHA-Klasse III und IV waren in der Buckberg-Gruppe (42 %) etwas häufiger als in der Del Nido- (34 %) und der Bretschneider-Gruppe (33 %). Die Verteilung der präoperativ verabreichten Antikoagulantien sowie der antithrombozytären Therapie zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Etwa mindestens ein Viertel der Patienten je Gruppe erhielt präoperativ

Heparin in therapeutischer Dosierung, mit über 80 % je Gruppe erhielt der Großteil der Patienten präoperativ zudem Aspirin. Mindestens 10 % der Patienten je Gruppe erhielten präoperativ eine duale antithrombozytäre Therapie.

Tab. 8: Symptome sowie fokussierte Medikamentenanamnese des Patientenkollektivs

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
AP (CCS)	Grad 0/I	15 (%)	19 (%)	17 (%)	0,091
	Grad II	27 (%)	22 (%)	39 (%)	
	Grad III	50 (%)	51 (%)	33 (%)	
	Grad IV	8 (%)	8 (%)	11 (%)	
NYHA-Klasse	I	27 (%)	21 (%)	23 (%)	0,809
	II	39 (%)	37 (%)	44 (%)	
	III	33 (%)	40 (%)	31 (%)	
	IV	1 (%)	2 (%)	2 (%)	
Synkopen		3 (%)	6 (%)	3 (%)	0,609
Schwindel		3 (%)	9 (%)	9 (%)	0,158
Palpitationen		1 (%)	1 (%)	5 (%)	0,130
AK	keine Heparin ¹	66 (%)	66 (%)	70 (%)	0,529
	NOAK	2 (%)	0	3 (%)	
	Tirofiban + Heparin ¹	4 (%)	2 (%)	4 (%)	
	keine ASS	3 (%)	2 (%)	6 (%)	
APT	Clopidogrel	82 (%)	84 (%)	82 (%)	0,760
	DAPT	1 (%)	2 (%)	2 (%)	
	DAPT	14 (%)	11 (%)	10 (%)	
	andere	0	1 (%)	0	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. AP = Pektanginöse Beschwerden gemäß Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS), NYHA = Belastbarkeit gemäß Klassifikation der New York Heart Association, AK = Antikoagulantien, NOAK = Neue orale Antikoagulantien, APT = Antiplatelet Therapy (Thrombozytenaggregationshemmer), DAPT = Dual Antiplatelet Therapy (duale antithrombozytäre Therapie).

¹In therapeutischer Dosierung.

Die präoperative Diagnostik umfasst die Abschnitte Herzkatheteruntersuchung, Sonographie, EKG-Befunde und laborchemische Befunde. Die Erhebung der hier dargestellten diagnostischen Parameter sowie der Graduierungen erfolgte anhand der vorliegenden schriftlichen Untersuchungsbefunde.

Im Hinblick auf das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung (KHK) zeigte sich eine sehr ausgewogene Verteilung zwischen den drei Patientengruppen. Bei nahezu 90 % der Patienten jeder Gruppe lag eine 3-Gefäßerkrankung vor. Eine Hauptstammstenose lag am häufigsten bei den Patienten der Del Nido-Gruppe vor. Ein Hauptstammäquivalent, also das gleichzeitige Vorliegen einer relevanten proximalen Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA)

sowie des Ramus circumflexus (RCX), wiesen etwa 15 % der Patienten jeder Gruppe auf. Wie aus Tab. 9 hervorgeht, zeigten die Verteilungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen.

Tab. 9: Grundlegende Befunde der präoperativen Herzkatheteruntersuchung des Patientenkollektivs

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
KHK	1-Gefäß	1 (%)	2 (%)	1 (%)	0,909
	2-Gefäß	9 (%)	11 (%)	12 (%)	
	3-Gefäß	90 (%)	87 (%)	87 (%)	
Hauptstamm- beteiligung	nein	43 (%)	45 (%)	54 (%)	0,334
	Stenose ¹	43 (%)	38 (%)	29 (%)	
	Äquivalent ²	14 (%)	17 (%)	17 (%)	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. KHK = koronare Herzkrankheit.

¹Lumeneinengung > 50 %.

²Relevante proximale Stenose sowohl des Ramus interventricularis anterior (RIVA) als auch des Ramus circumflexus (RCX).

In Tab. 10 sind die Verteilungen der präoperativen Befunde der TTE sowie der Duplexsonographie dargestellt. Auch hierbei waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen festzustellen. Die LVEF lag bei etwa 60 % der Patienten jeder Gruppe im Normbereich, etwa weitere 25 % wiesen eine leichtgradig eingeschränkte und etwa 15 % eine mittel- bis hochgradig eingeschränkte LVEF auf. Die RVEF lag mit über 90 % je Gruppe bei nahezu allen Patienten im Normbereich. Ein ähnliches Verteilungsmuster zeigte sich in Bezug auf die LV-Morphologie. Etwa 60 – 70 % der Patienten je Gruppe zeigten keine, etwa 20-30 % eine geringgradige und nur etwa 5 % je Gruppe eine mittel- bis hochgradige LV-Hypertrophie. Bei über 90 % der Patienten jeder Gruppe konnte keine LV-Dilatation nachgewiesen werden. Relevante Veränderungen der RV-Morphologie oder ein Perikarderguss zeigten sich präoperativ echokardiographisch bei keinem der Patienten. In Anbetracht des untersuchten Patientenkollektivs zeigten sich erwartungsgemäß ebenfalls keine relevanten bzw. operationsbedürftigen Herzklappenvitien. Eine über 50 % betragende Carotisstenose zeigte sich bei maximal etwa 10 % der Patienten je Gruppe.

Tab. 10: Präoperative sonographische Befunde (TTE und Duplexsonographie) des Patientenkollektivs

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
LVEF (%) ¹	> 55	62 (%)	61 (%)	65 (%)	0,867
	46 - 55	26 (%)	25 (%)	19 (%)	
	30 - 45	9 (%)	12 (%)	12 (%)	
	< 30	3 (%)	2 (%)	4 (%)	
RVEF (%) ¹	> 55	97 (%)	98 (%)	93 (%)	0,071
	46 - 55	3 (%)	2 (%)	3 (%)	
	30 - 45	0	0	4 (%)	
	< 30	0	0	0	
LV-Hypertrophie ²	keine	72 (%)	68 (%)	63 (%)	0,720
	geringgradig	21 (%)	28 (%)	31 (%)	
	mittelgradig	6 (%)	4 (%)	5 (%)	
	hochgradig	1 (%)	0	1	
LV-Dilatation ²	keine	99 (%)	92 (%)	95 (%)	0,060
	geringgradig	0	7 (%)	4 (%)	
	mittelgradig	0	1 (%)	0	
	hochgradig	1 (%)	0	1 (%)	
RV-Hypertrophie		0	0	0	-
RV-Dilatation		0	0	0	-
Perikarderguss		0	0	0	-
AI ²	keine	85 (%)	83 (%)	83 (%)	0,907
	<= geringgradig	15 (%)	17 (%)	17 (%)	
AS ²	keine	79 (%)	77 (%)	79 (%)	0,924
	<= mittelgradig	21 (%)	23 (%)	21 (%)	
MI ²	keine	68 (%)	74 (%)	72 (%)	0,634
	<= mittelgradig	32 (%)	26 (%)	28 (%)	
MS ²	keine	92 (%)	96 (%)	100 (%)	0,055
	<= geringgradig	8 (%)	4 (%)	1 (%)	
TI ²	keine	93 (%)	95 (%)	92 (%)	0,687
	<= mittelgradig	7 (%)	5 (%)	8 (%)	
TS ²	keine	100 (%)	100 (%)	100 (%)	-
Carotisstenose > 50 %		4 (%)	11 (%)	10 (%)	0,153

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. LVEF/RVEF = links-/rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, LV/RV = links-/rechtsventrikulär, AI/AS = Aortenklappeninsuffizienz/-stenose, MI/MS = Mitralklappeninsuffizienz/-stenose, TI/TS = Trikuspidalklappeninsuffizienz/-stenose.

¹Je nach schriftlichem Befund erfolgte Zuordnung gemäß Prozentzahl oder gemäß der Graduierung „normal, leich-/mittel-/hochgradig eingeschränkt“.

²Zuordnung erfolgte gemäß entsprechender Einstufung im schriftlichen Befund.

Bei allen Patienten bestand im präoperativen EKG ein Sinusrhythmus, weit über 80 % der Patienten je Gruppe wiesen präoperativ keinen Schenkelblock auf, mindestens 90 % je Gruppe auch keinen AV-Block. Einen permanenten Herzschrittmacher hatten präoperativ nur zwei Patienten des gesamten Kollektivs. Eine Übersicht hierzu liefert *Tab. 11*. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Verteilungen zwischen den drei Patientengruppen nicht.

Tab. 11: Präoperative EKG-Befunde des Patientenkollektivs

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Schenkelblock	kein	86 (%)	88 (%)	86 (%)	0,750
	LSB	1 (%)	3 (%)	3 (%)	
	RSB	5 (%)	4 (%)	7 (%)	
	andere	8 (%)	5 (%)	4 (%)	
AV-Block	kein	91 (%)	96 (%)	90 (%)	0,221
	AVB I°	9 (%)	4 (%)	8 (%)	
	AVB II°	0	0	2 (%)	
	AVB III°	0	0	0	
Schrittmacher	0	1 (%)	1 (%)	>0,99	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. EKG = Elektrokardiogramm, LSB/RSB = Links-/Rechtsschenkelblock, AVB = AV-Block.

Die Betrachtung der präoperativen laborchemischen Parameter umfasst die Nierenfunktions- und Leberparameter sowie die Kreatinkinase und die Thrombozyten.

Bei Analysen der Mittelwerte der Nierenfunktionsparameter wurden die Laborwerte der präoperativ dialysepflichtigen Patienten ausgeschlossen. Um eine klinische Bedeutung der Werte widerzuspiegeln wurde zudem die Anzahl der Patienten je Gruppe identifiziert, bei welchen die jeweiligen Grenzwerte überschritten wurden. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tab. 12.

Bei Gegenüberstellung der drei Patientengruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Etwa 15 % der Patienten je Gruppe hatten erhöhte Harnstoffwerte, etwa 10 % je Gruppe erhöhte Kreatininwerte. Eine Niereninsuffizienz im Sinne einer GFR < 60 ml/min lag bei etwa 15 % der Patienten je Gruppe vor. Je drei Patienten der Del Nido- und der Bretschneider-Gruppe waren präoperativ dialysepflichtig.

Tab. 12: Präoperative Nierenfunktionsparameter des Patientenkollektivs

	DN	BB	BS	p-Wert
Harnstoff (mg/dl)	38 ± 17 (n=97)	38 ± 13 (n=100)	38 ± 17 (n=97)	0,952
Kreatinin (mg/dl)	0,94 ± 0,32 (n=97)	0,99 ± 0,30 (n=100)	1,01 ± 036 (n=97)	0,359
GFR (mg/dl)	83 ± 20 (n=97)	79 ± 19 (n=100)	78 ± 17 (n=97)	0,132
Harnstoff > 50 mg/dl	15 (15 %)	15 (15 %)	14 (14 %)	0,974
Kreatinin > 1,2 mg/dl	11 (11 %)	10 (10 %)	11 (11 %)	0,966
GFR < 60 ml/min	12 (12 %)	16 (16 %)	12 (12 %)	0,630
Stadium NI	88 (88 %)	84 (84 %)	88 (88 %)	0,286
>= 60				
30 – 59	7 (7 %)	15 (15 %)	8 (8 %)	
(GFR in ml/min)				
15 – 29	2 (2 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	
< 15	3 (3 %)	0	3 (3 %)	
Dialysepflichtigkeit	3 (3 %)	0	3 (3 %)	0,375

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD incl. der Anzahl der die Berechnung bildenden Patienten bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe.

mg = Milligramm, dl = Deziliter, ml = Milliliter, min = Minute, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, NI = Niereninsuffizienz.

Die Laborwerte der präoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei Analysen von Mittelwerten ausgeschlossen.

Analog erfolgte der Vergleich der Leberparameter zwischen den drei Patientengruppen anhand von Mittelwertvergleichen sowie durch Identifizierung der Anzahl von Patienten mit überschrittenen Grenzwerten. Aufgrund vereinzelt bestehender Unterschiede bei der Definition der oberen Grenzwerte wurden die Transaminasen sowie die Gamma-GT als Anteil des jeweiligen Grenzwertes dargestellt. Zudem wurde unterschieden zwischen einfacher (upper limit, UL) und zweifacher (2 x UL) Überschreitung des jeweiligen Grenzwertes. Wie aus Tab. 13 hervorgeht, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Tab. 13: Präoperative Leberparameter des Patientenkollektivs

	DN	BB	BS	p-Wert
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,64 ± 0,31 (n=97)	0,71 ± 0,35 (n=100)	0,69 ± 0,27 (n=100)	0,273
GOT/UL ¹	0,68 ± 0,36 (n=99)	0,91 ± 1,48 (n=100)	0,76 ± 0,85 (n=100)	0,245
GPT/UL ¹	0,69 ± 0,39 (n=96)	0,70 ± 0,42 (n=100)	0,71 ± 0,45 (n=100)	0,926
Gamma-GT/UL ¹	0,78 ± 0,62 (n=96)	0,74 ± 0,57 (n=100)	1,14 ± 1,60 (n=100)	0,066
Bilirubin > UL	4 (4,1 %)	9 (9,0 %)	5 (5,0 %)	0,308
GOT	norm 89 (89,9 %)	88 (88,0 %)	89 (89,0 %)	0,790
	> UL 9 (9,1 %)	8 (8,0 %)	9 (9,0 %)	
	> 2UL 1 (1,0 %)	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)	
GPT	norm 84 (87,5 %)	86 (86,0 %)	86 (86,0 %)	0,990
	> UL 10 (10,4 %)	12 (12,0 %)	12 (12,0 %)	
	> 2UL 2 (2,1 %)	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)	
Gamma-GT	norm 78 (81,3 %)	82 (82,0 %)	69 (69,0 %)	0,130
	> UL 13 (13,5 %)	14 (14,0 %)	20 (20,0 %)	
	> 2UL 5 (5,2 %)	4 (4,0 %)	11 (11,0 %)	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD incl. der Anzahl der die Berechnung bildenden Patienten bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. mg = Milligramm, dl = Deziliter, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-GT = Gamma-Glutamyl-Transferase, UL = upper limit (oberer Grenzwert), 2UL = zweifacher oberer Grenzwert.

¹Die Werte werden als Vielfaches des jeweiligen oberen Grenzwertes angegeben.

Die Mittelwerte der präoperativen Kreatinkinase der Patientengruppen werden in *Abb.1* dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

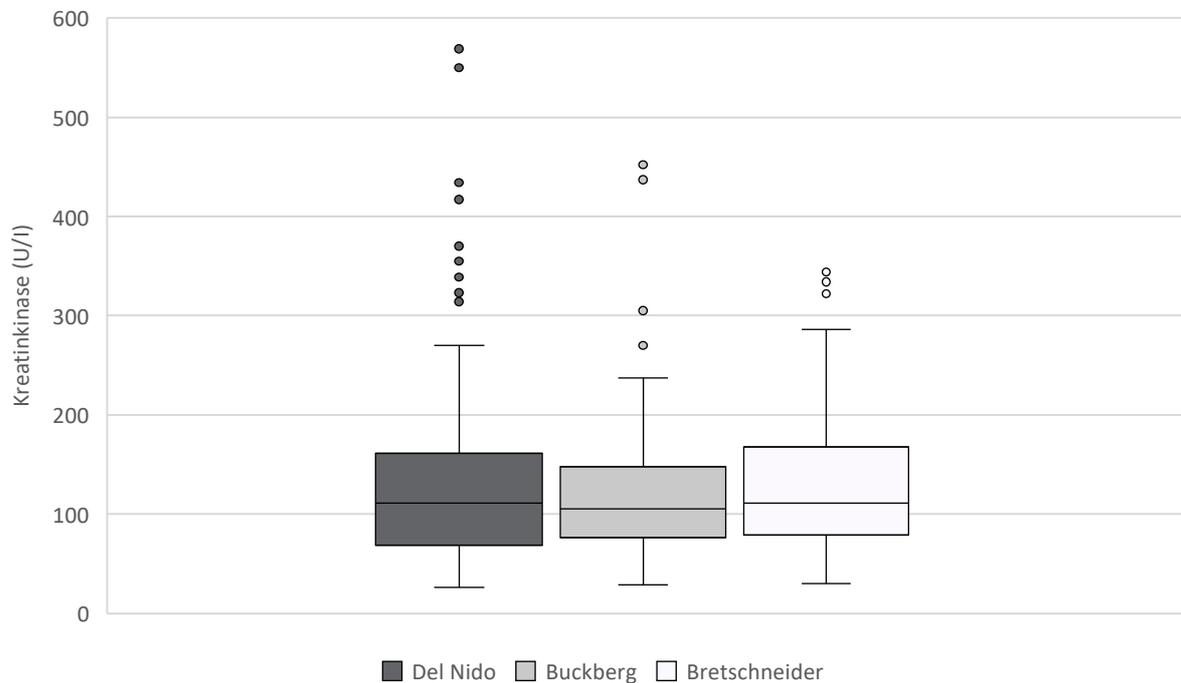


Abb. 1: Präoperative Kreatinkinase (CK).

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 95/99/97. Die Laborwerte der präoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden ausgeschlossen.

U/l = units per liter (Einheiten pro Liter).

In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: BB (1112, 1592, 2590, 2997 U/l), BS (1001, 3555 U/l).

Im präoperativen Aufnahmelaor lag der mittlere Hämoglobinspiegel der Patienten der Bretschneider-Gruppe signifikant über dem der Patienten der Del Nido-Gruppe. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass für die Folgebetrachtungen vor allem die Werte der unmittelbar präoperativ durchgeführten BGA relevant ist. Im Übrigen zeigte das präoperative Blutbild keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (*Tab. 14*).

Tab. 14: Präoperatives Blutbild des Patientenkollektivs

	DN	BB	BS	p-Wert
Hb (g/dl)	14,0 ± 1,7 (n=100)*	14,5 ± 1,6 (n=100)	14,6 ± 1,8 (n=100)*	*0,040
Hämatokrit (%)	41 ± 5 (n=100)	41 ± 5 (n=100)	42 ± 5 (n=100)	0,045
Thrombozyten (G/l)	246 ± 60 (n=98)	252 ± 67 (n=100)	235 ± 53 (n=99)	0,148

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD incl. der Anzahl der die Berechnung bildenden Patienten innerhalb der jeweiligen Gruppe. Hb = Hämoglobin, g = Gramm, dl = Deziliter, G = Giga, l = Liter.

Ein Vergleich des EuroSCORE II zwischen den drei Gruppen erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Abb. 2). Der mittlere EuroSCORE II nahm über alle drei Patientengruppen hinweg geringe Werte an (1,44 ± 1,05 DN, 1,48 ± 1,33 BB, 1,58 ± 1,50 BS).

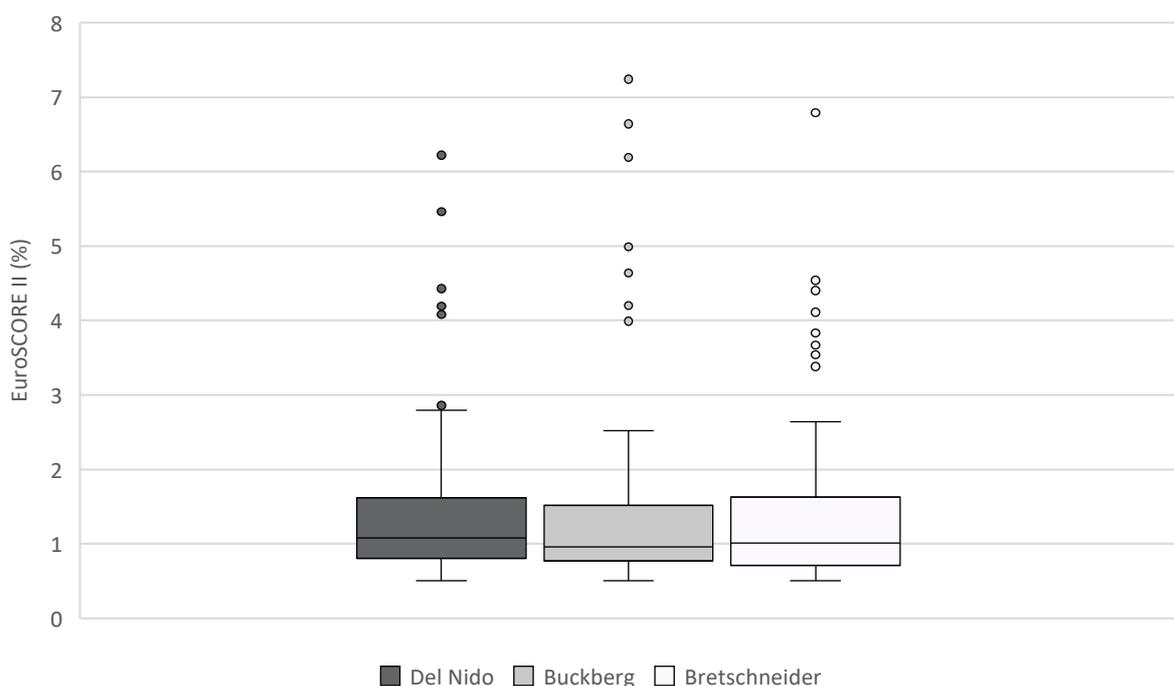


Abb. 2: Präoperativer EuroScore II.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: BS (11,35 %).

3.2 Allgemeinanästhesie und intraoperative Aspekte

Der folgende Abschnitt beleuchtet die intraoperative Katecholamin- und Vasopressortherapie, die intraoperative Gabe von Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien sowie ausgewählter sonstiger Medikamente, intraoperative Transfusionen, die intraoperative Gabe von Gerinnungsprodukten sowie intraoperative Volumenbilanzen und Blutgasanalysen.

Mit dem Ziel einer möglichst differenzierten Betrachtung wurde die intraoperative Katecholamin- und Vasopressortherapie in die Abschnitte „Einleitung“, „vor Herz-Lungen-Maschine (HLM)“, „während HLM“ und „nach HLM“ unterteilt. Zudem wurde die intraoperative Noradrenalingabe durch den Kardiotechniker und die intraoperativen maximalen Katecholamin- und Vasopressordosen erfasst sowie der intraoperative Vasoactive Inotropic Score ermittelt.

Der Vergleich der summierten mittleren Dosis an intraoperativ kontinuierlich verabreichtem Noradrenalin zeigte zwischen den drei Patientengruppen zu allen untersuchten Zeitintervallen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 3).

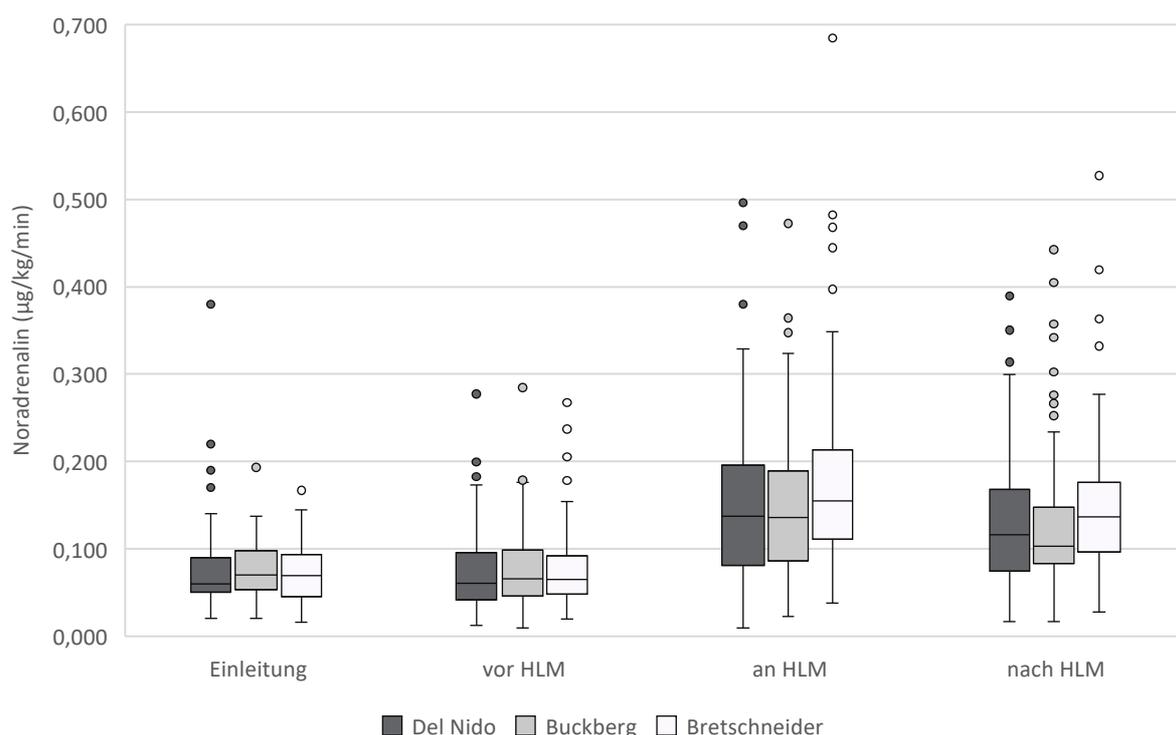


Abb. 3: Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Noradrenalin.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „Einleitung“ (53/38/36), „vor HLM“ und „an HLM“ (100/100/100), „nach HLM“ (100/99/100). HLM = Herz-Lungen-Maschine. Einleitung = Zeitraum von Beginn der anästhesiologischen Einleitung bis Hautschnitt. Vor HLM = Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute.

In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „Einleitung“: DN (0,860 µg/kg/min).

Bei isolierter Betrachtung der summierten mittleren Menge an bolusweise verabreichtem Noradrenalin zeigten sich signifikante Unterschiede im Zeitintervall „während HLM“ zwischen den Patientengruppen. Die Patienten der Bretschneider-Gruppe benötigten in diesem Zeitintervall im Mittel eine signifikant höhere Menge an bolusweisem Noradrenalin durch die Anästhesie als die Patienten der Buckberg-Gruppe ($0,792 \pm 0,674 \mu\text{g}/\text{kg}$ vs. $0,391 \pm 0,444 \mu\text{g}/\text{kg}$, $p=0,040$) (Abb. 4). Auch die mittlere Menge des bolusweise durch die Kardiotechnik an der HLM verabreichten Noradrenalins war in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher als in der Del Nido- sowie der Buckberg-Gruppe ($0,048 \pm 0,037 \mu\text{g}/\text{kg}$ BS vs. $0,028 \pm 0,026 \mu\text{g}/\text{kg}$ DN vs. $0,025 \pm 0,023 \mu\text{g}/\text{kg}$ BB, $p<0,001$ BS vs. DN sowie BS vs. BB) (Abb. 5).

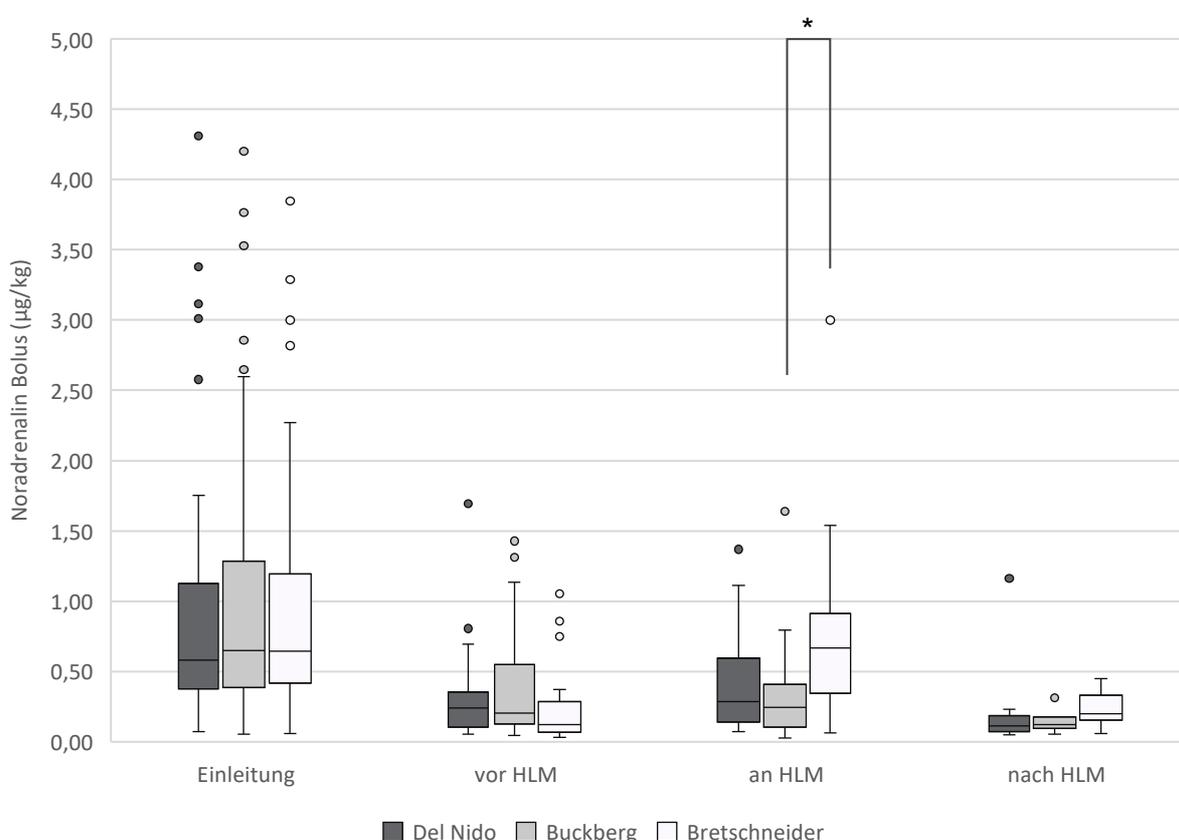


Abb. 4: Intraoperative summierte bolusweise Gabe von Noradrenalin durch die Anästhesie. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN}/\text{BB}/\text{BS}) = \text{„Einleitung“}$ (79/90/82), „vor HLM“ (26/33/27), „an HLM“ (14/13/19), „nach HLM“ (15/4/7). HLM = Herz-Lungen-Maschine. Einleitung = Zeitraum von Beginn der anästhesiologischen Einleitung bis Hautschnitt. Vor HLM = Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. μg = Mikrogramm, kg = Kilogramm. * $P<0,05$.
In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „Einleitung“: BB (5,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

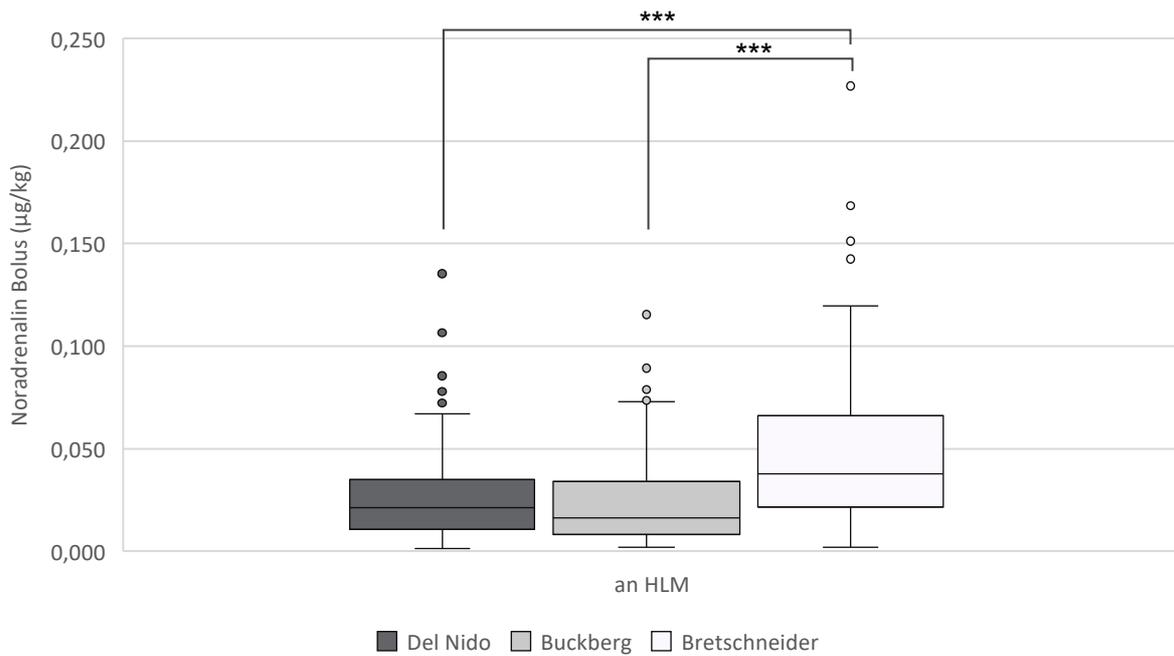


Abb. 5: Intraoperative summierte bolusweise Gabe von Noradrenalin durch die Kardiotechnik. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 85/88/96$. HLM = Herz-Lungen-Maschine. An HLM = Zeitraum von Angehen an die HLM bis HLM Stopp. μg = Mikrogramm, kg = Kilogramm. $***P < 0,001$.

Es zeigten sich über alle Zeitintervalle hinweg keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der mittleren Mengen an intraoperativ verabreichtem Milrinon sowie Adrenalin zwischen den drei Patientengruppen (Abb. 6, Abb. 7).

Die Patienten der Del Nido-Gruppe benötigten bereits im Zeitintervall „vor HLM“ signifikant mehr Vasopressin als die Patienten der Buckberg-Gruppe ($2,80\text{E-}004 \pm 1,17\text{E-}004 \mu\text{g/kg/min}$ vs. $1,74\text{E-}004 \pm 0,88\text{E-}004 \mu\text{g/kg/min}$, $p=0,003$). Auch an der HLM zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,031$) mit tendenziell höheren Werten in der Del Nido-Gruppe, welcher sich jedoch in der post-hoc-Testung nicht weiter spezifizieren ließ (Abb. 8).

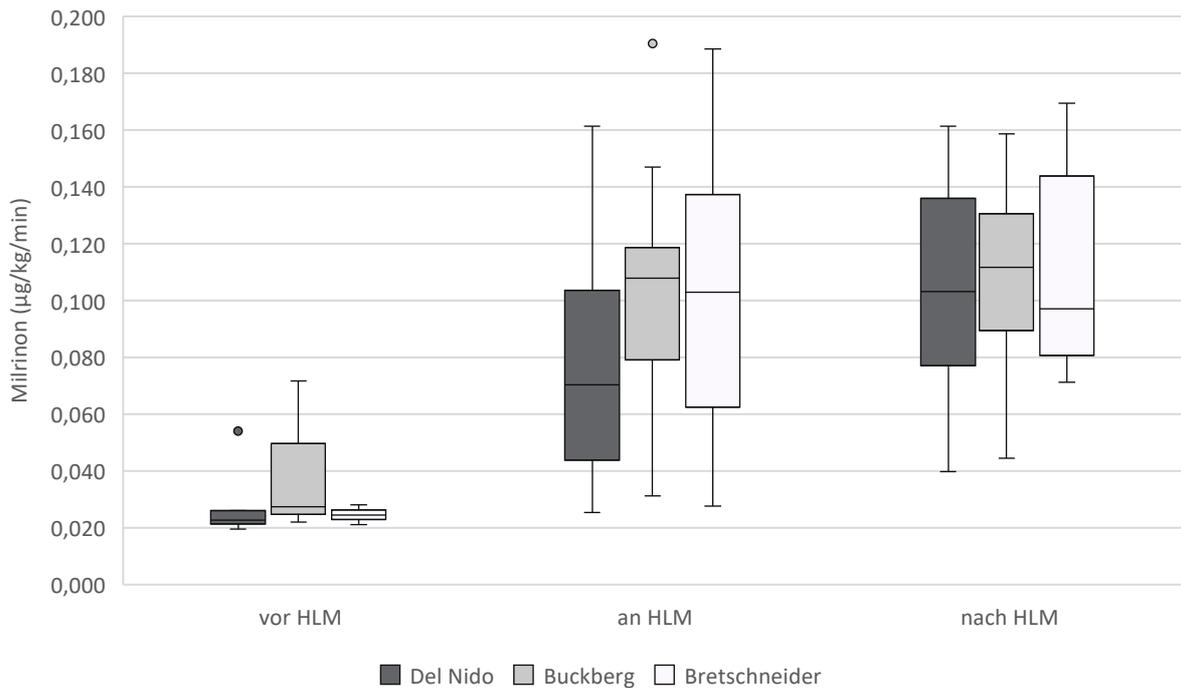


Abb. 6: Intraoperative summierte kontinuierliche intravenöse Gabe von Milrinon. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „vor HLM“ (5/3/2), „an HLM“ (18/12/18), „nach HLM“ (19/12/18). HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = Zeitraum von Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute.

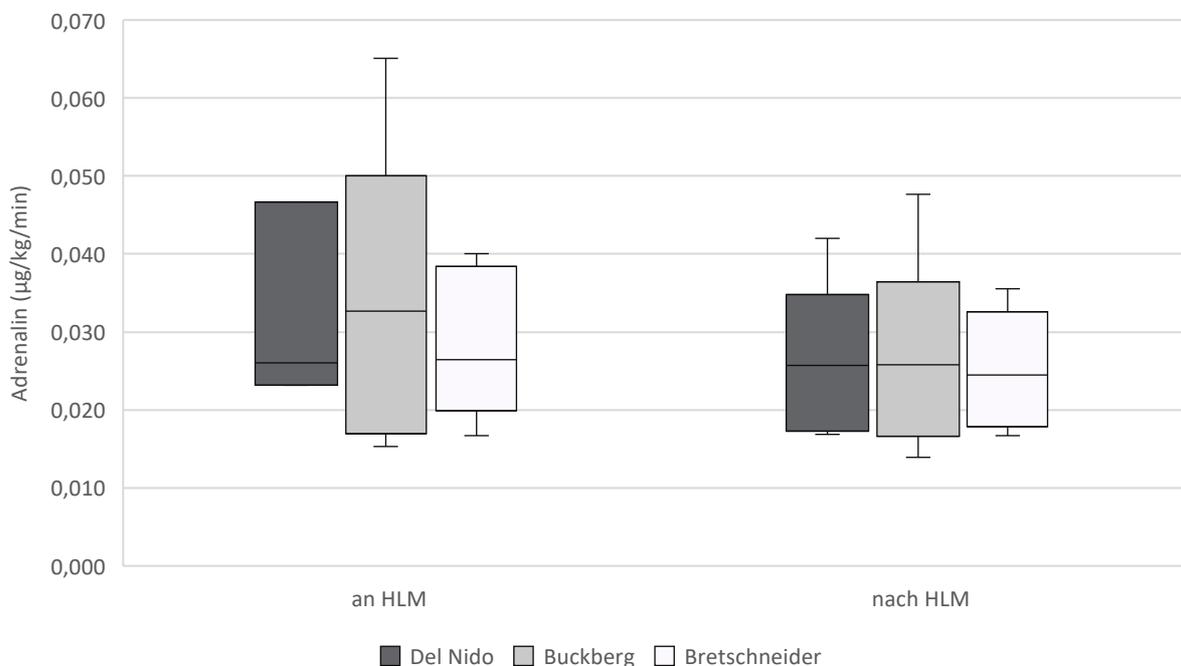


Abb. 7: Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Adrenalin. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „an HLM“ (3/7/6), „nach HLM“ (5/8/5). HLM = Herz-Lungen-Maschine. An HLM = Zeitraum von Angehen an die HLM bis HLM Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute.

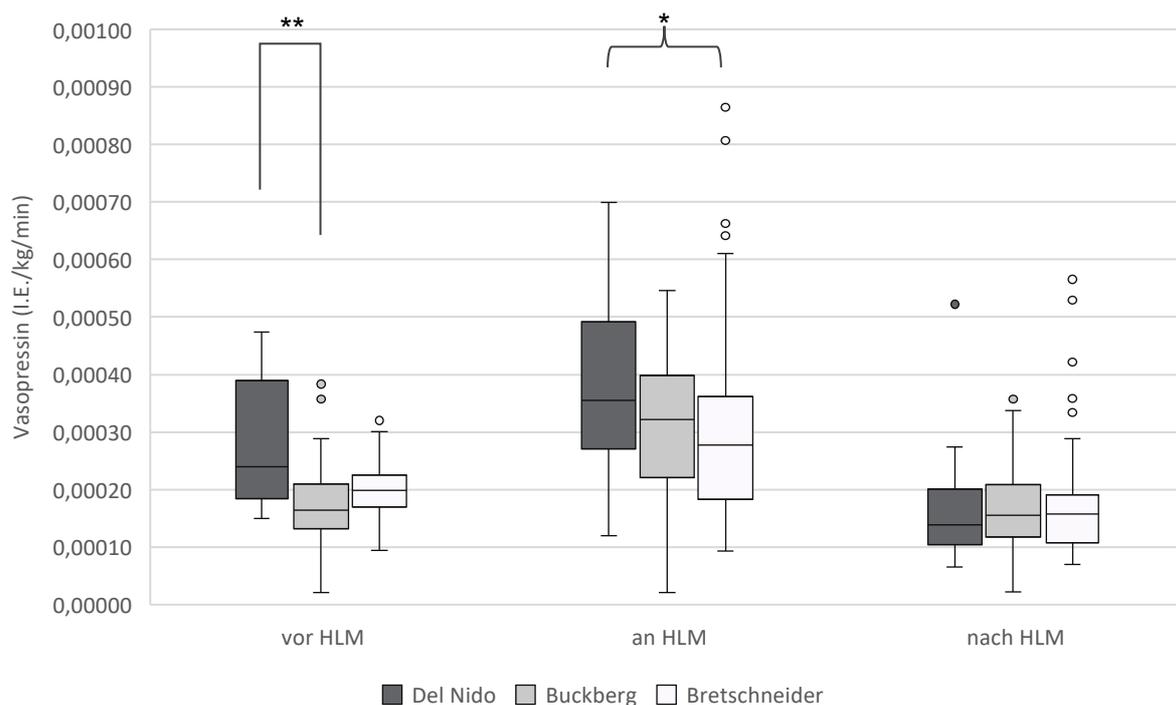


Abb. 8: Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Vasopressin.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „vor HLM“ (20/23/19), „an HLM“ (52/43/59), „nach HLM“ (51/43/54). HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = Zeitraum von Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. I.E. = Internationale Einheiten, kg = Kilogramm, min = Minute. *P<0,05. **P<0,01. In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: „nach HLM“: BS (0,002 I.E./kg/min).

Der Vergleich des intraoperativen VIS zeigte bei isolierter Betrachtung im Zeitintervall „während HLM“ einen im Mittel signifikant höheren Wert in der Bretschneider-Gruppe als in der Del Nido- ($26,5 \pm 24,9$ vs. $19,8 \pm 12,2$, $p = 0,017$) und der Buckberg-Gruppe ($26,5 \pm 24,9$ vs. $18,6 \pm 11,1$, $p = 0,004$) (Abb. 9). Zugleich war der VIS während der „Einleitung“ im Mittel höher in der Del Nido- ($12,2 \pm 23,4$) als in der Buckberg- ($7,8 \pm 13,2$) und der Bretschneider-Gruppe ($7,1 \pm 10,4$). Dieser Effekt ließ sich bei Gegenüberstellung des aufsummierten intraoperativen VIS nicht mehr nachweisen ($55,5 \pm 36,5$ DN vs. $51,0 \pm 36,0$ BB vs. $59,9 \pm 40,9$ BS, $p = 0,253$) (Abb. 10).

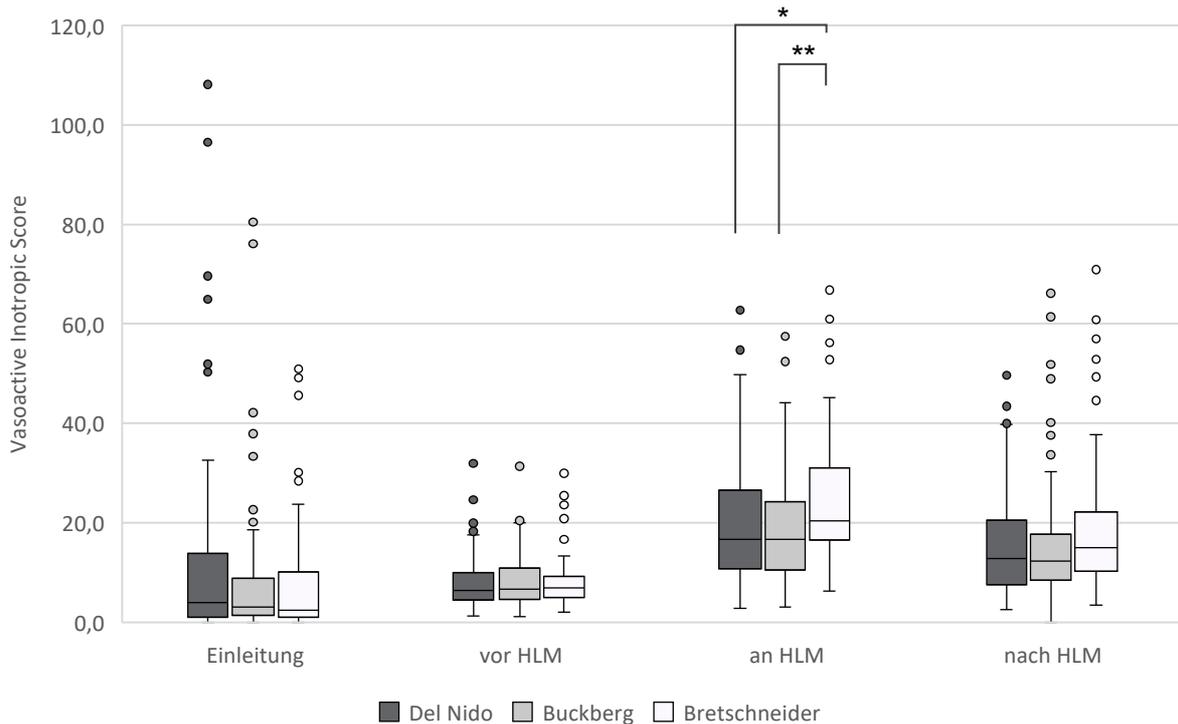


Abb. 9: Intraoperativer VIS.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Einleitung = Zeitraum von Beginn der anästhesiologischen Einleitung bis Hautschnitt. Vor HLM = Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. *P<0,05. **P<0,01.

In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „Einleitung“: DN (156), „während HLM“: BS (123, 222), „nach HLM“: BB (130).

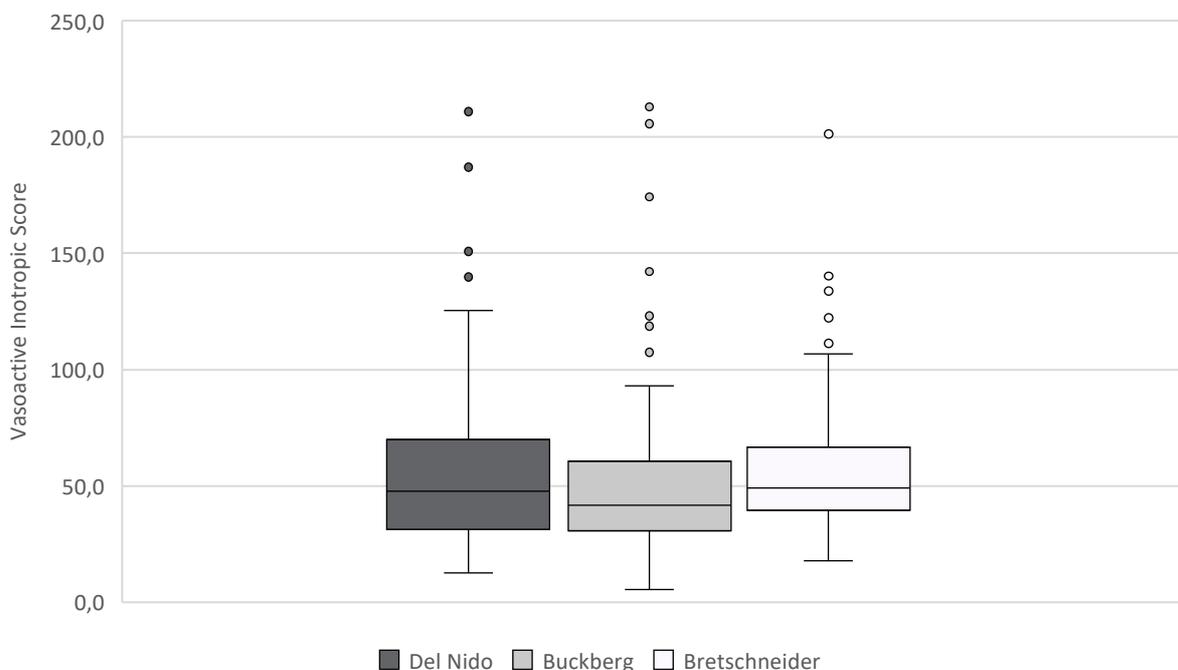


Abb. 10: Intraoperativer Vasoactive Inotropic Score (VIS) summiert über alle Zeitintervalle.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100.

In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: BS (327).

Im Hinblick auf die intraoperativen Maximaldosen an Noradrenalin, Milrinon und Adrenalin zeigten sich im Mittel keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen (Abb. 11 – Abb. 13). Bei Betrachtung der intraoperativen Maximaldosen an Vasopressin zeigte sich erneut ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,034$) ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz in den einzelnen Paarvergleichen. Auch hier lagen jedoch tendenziell höhere Mittelwerte in der Del Nido-Gruppe vor (Abb. 14).

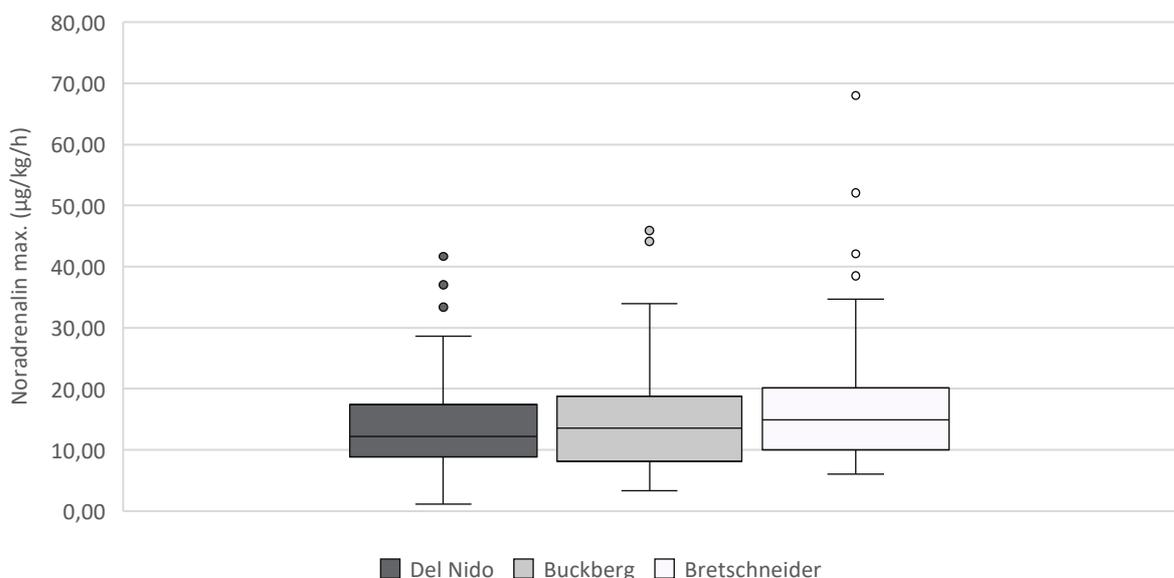


Abb. 11: Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich verabreichtem Noradrenalin. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. μg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, h = hour (Stunde).

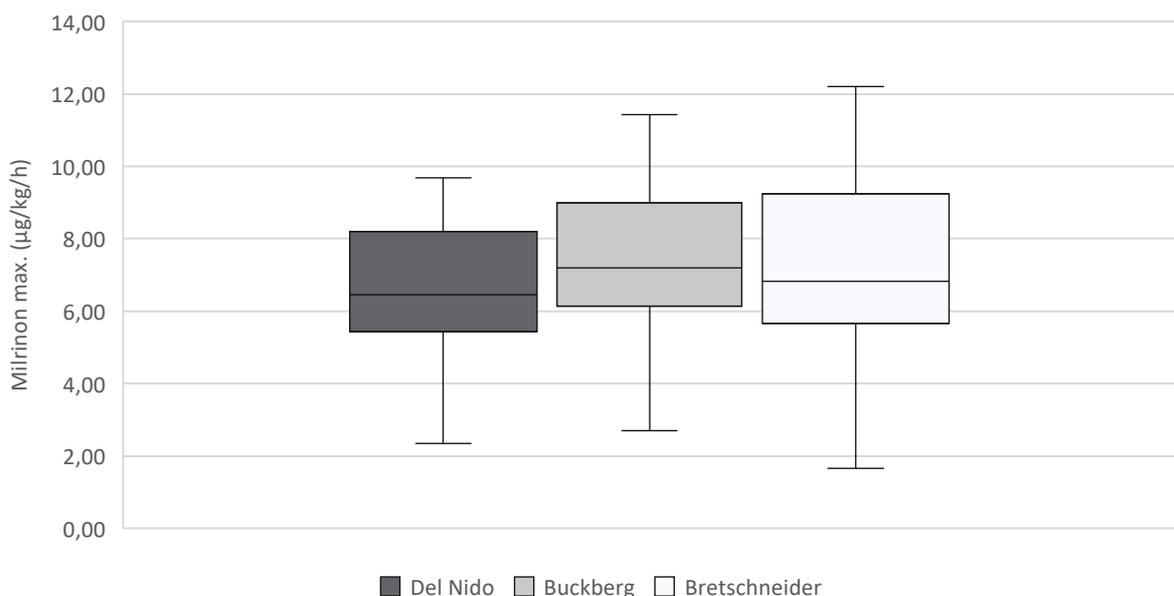


Abb. 12: Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich intravenös verabreichtem Milrinon. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 18/12/18$. μg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, h = hour (Stunde).

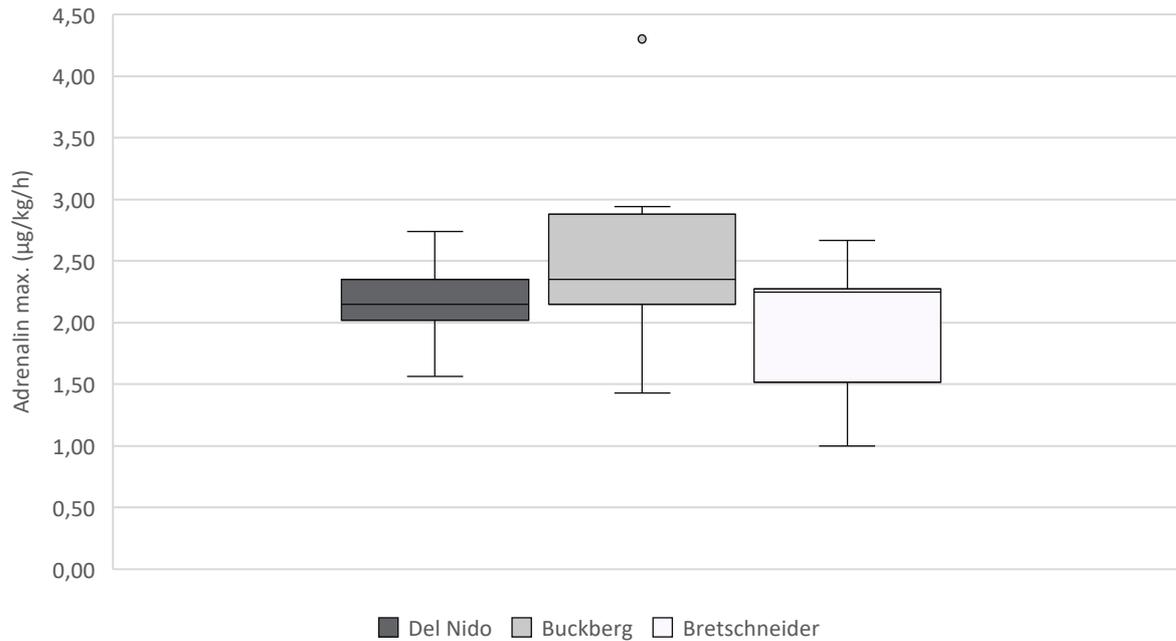


Abb. 13: Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich verabreichtem Adrenalin. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 5/8/6. µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, h = hour (Stunde).

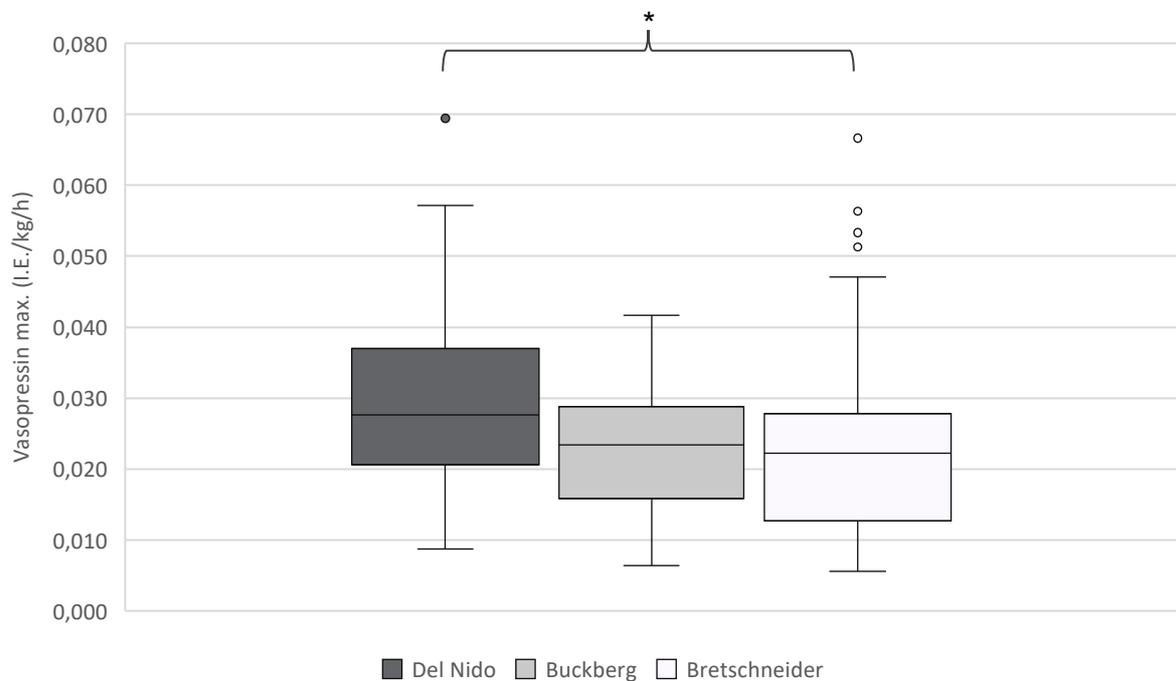


Abb. 14: Intraoperative Maximaldosis an kontinuierlich verabreichtem Vasopressin. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 53/44/59. I.E. = Internationale Einheiten, kg = Kilogramm, h = hour (Stunde). *P<0,05.

Betrachtete man unabhängig von der jeweiligen Dosis lediglich die Anzahl der Patienten, bei denen in den einzelnen intraoperativen Zeitintervallen eine Gabe von Katecholaminen und Vasopressoren notwendig war, so zeigten sich im Hinblick auf eine Verteilung zwischen den drei Patientengruppen signifikante Unterschiede in den Zeitintervallen „Einleitung“ ($p=0,029$) und „nach HLM“ ($p=0,017$) sowie bei der bolusweisen Noradrenalingabe durch die Kardioteknik ($p=0,031$) (Abb. 15). Mit einem Anteil von 53 % der Patienten während der „Einleitung“ und 15 % der Patienten „nach HLM“ benötigten im Gruppenvergleich signifikant mehr Patienten der Del Nido-Gruppe in diesen Phasen der Operation eine kontinuierliche (53 % DN vs. 38 % BB vs. 36 % BS, $p=0,048$ DN vs. BS) bzw. bolusweise (15 % DN vs. 4 % BB vs. 7 % BS, $p=0,024$ DN vs. BB) Gabe von Noradrenalin. 96 % der Patienten der Bretschneider-Gruppe benötigten eine bolusweise Gabe von Noradrenalin durch die Kardioteknik an der HLM; dies war ebenfalls ein größerer Anteil als in der Del Nido- (85 %) ($p=0,024$) und der Buckberg-Gruppe (88 %).

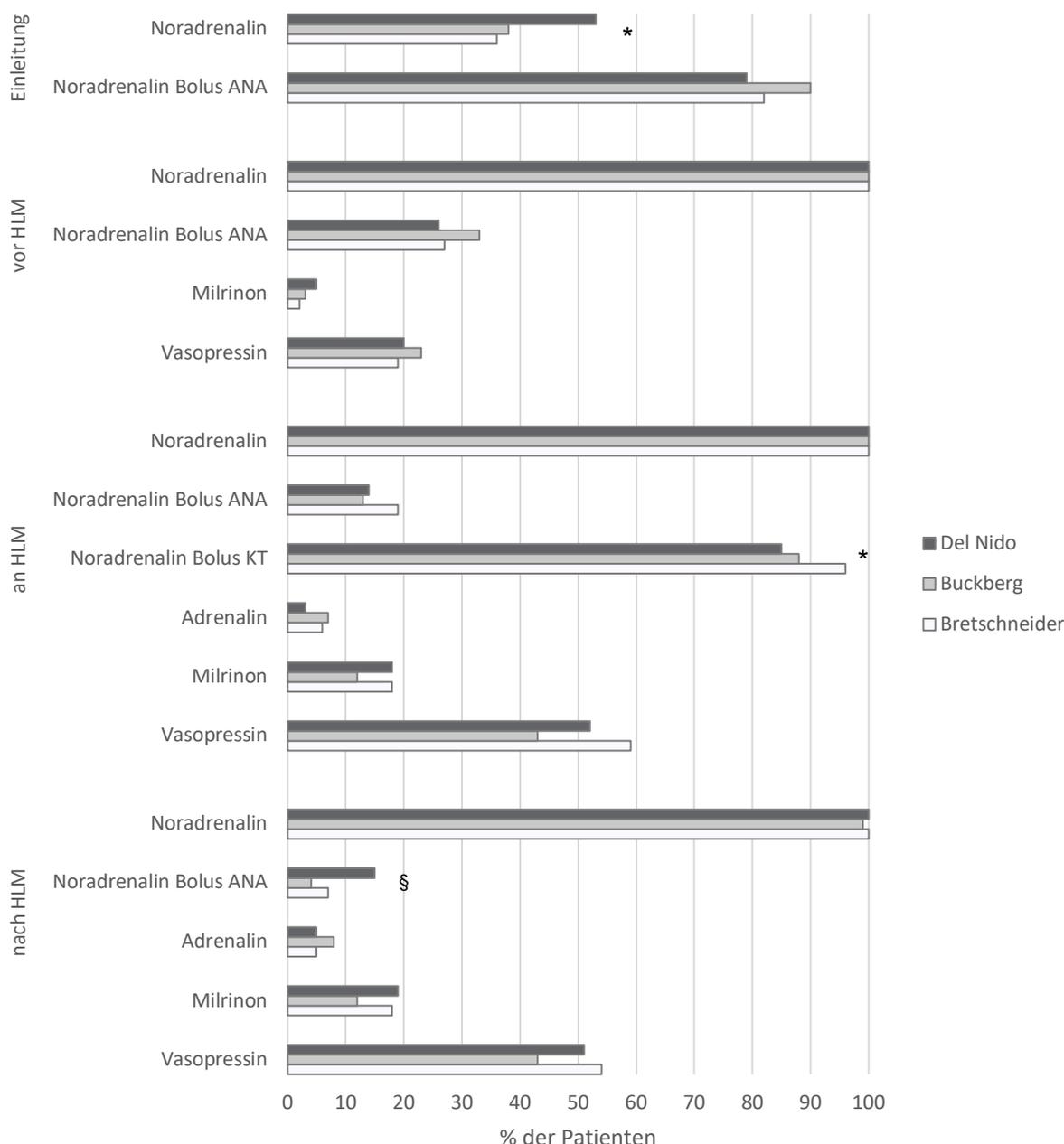


Abb. 15: Anteil der Patienten mit intraoperativer Katecholamin- und Vasopressortherapie unterteilt nach Zeitintervallen und Substanzen.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. Einleitung = Zeitraum von Beginn der anästhesiologischen Einleitung bis Hautschnitt. Vor HLM = Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. Bolus ANA/KT = Bolusgabe durch Anästhesie/Kardioteknik. *DN vs. BS, P<0,05. §DN vs. BB, P<0,05.

Die Abbildungen 16 und 17 sowie Tab. 15 geben eine Übersicht über die prä- und intraoperativ verabreichten Analgetika, Sedativa und Muxelrelaxantien sowie über eine Auswahl weiterer relevanter Medikamente. Der Vergleich der drei Patientengruppen zeigte, dass Patienten der Bretschneider-Gruppe in der „Einleitung“ im Mittel signifikant mehr Sufentanil erhielten als die Patienten der Del Nido-Gruppe ($0,028 \pm 0,008 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vs. $0,025 \pm 0,008 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,

p=0,026) (Abb. 16). Im Hinblick auf die verabreichte Dosis von Dexmedetomidin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (Abb. 17).

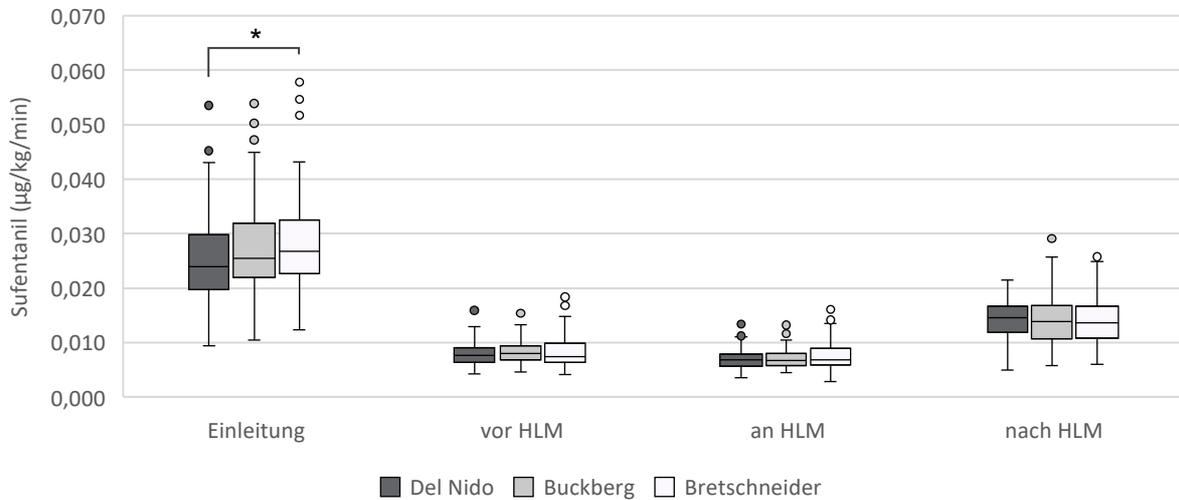


Abb. 16: Intraoperative summierte (kontinuierlich und bolusweise) Gabe von Sufentanil. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Einleitung = Zeitraum von Beginn der anästhesiologischen Einleitung bis Hautschnitt. Vor HLM = Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute. *P<0,05.

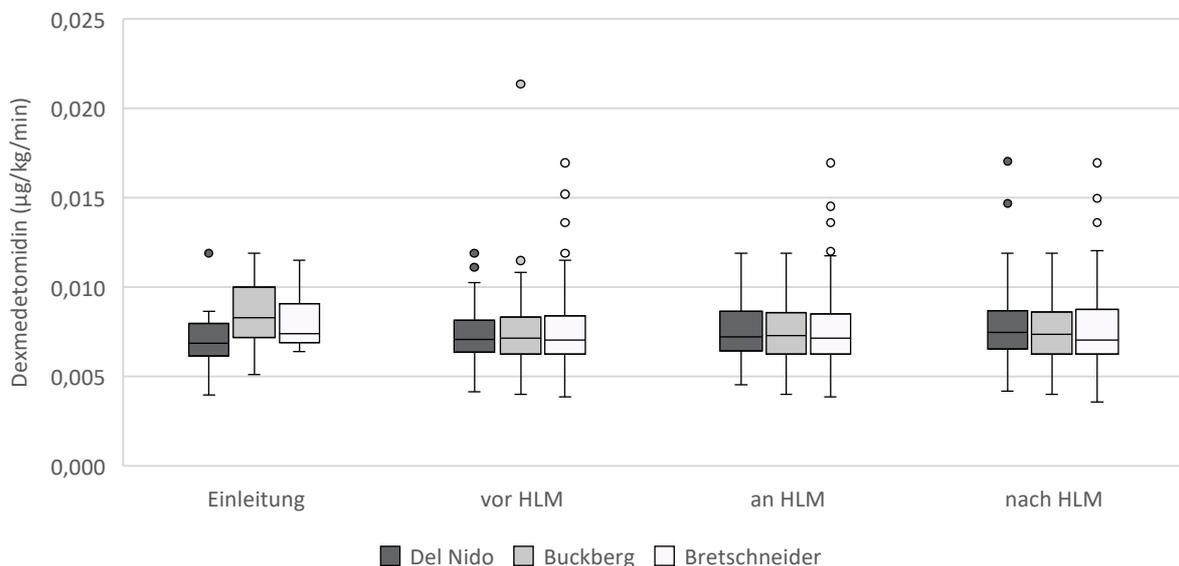


Abb. 17: Intraoperative summierte kontinuierliche Gabe von Dexmedetomidin. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „Einleitung“ (31/12/7), „vor HLM“ (95/94/98), „an HLM“ (94/94/97), „nach HLM“ (93/93/97). HLM = Herz-Lungen-Maschine. Einleitung = Zeitraum von Beginn der anästhesiologischen Einleitung bis Hautschnitt. Vor HLM = Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende. µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute.

Intraoperativ war der Anteil der Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, ausgeglichen, lediglich während der „Einleitung“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den drei Gruppen ($p < 0,001$). Dieser kam zustande, da Patienten der Del Nido-Gruppe in diesem Zeitintervall signifikant häufiger Dexmedetomidin erhielten als Patienten der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe. Patienten der Del Nido-Gruppe benötigten außerdem auf das Körpergewicht bezogen im Mittel signifikant höhere Dosen an Rocuronium als Patienten der Buckberg-Gruppe ($p = 0,012$). Mit einem Anteil von 10 % benötigten in der Del Nido-Gruppe weniger Patienten intraoperativ Hydrocortison als in der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe, sowohl auf die gesamte Operationszeit als auch isoliert auf die Zeit an der HLM gesehen. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Eine Übersicht liefert *Tab. 15*.

Bezüglich der Gabe von Midazolam, Ketamin, Propofol, Desmopressin, Methylenblau und insbesondere Levosimendan zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in der zugehörigen *Tab. 15* bereits auch die postoperative Gabe von Levosimendan aufgeführt. Im postoperativen Verlauf erhielten verglichen mit der Del Nido-Gruppe mehr als doppelt so viele Patienten der Buckberg- und Bretschneider-Gruppe Levisomendan, wenngleich auch hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Tab. 15: Prä- und intraoperative Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien, sonstige relevante Medikamente

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Dex- medetomidin ¹	Einleitung	31 (%) ^{*§}	12 (%) [*]	7 (%) [§]	*0,003 §<0,003
	vor HLM	95 (%)	94 (%)	98 (%)	0,453
	an HLM	94 (%)	94 (%)	97 (%)	0,532
	nach HLM	93 (%)	93 (%)	97 (%)	0,369
Midazolam	17 (%)	15 (%)	24 (%)	0,230	
Ketamin ² (mg/kg)	0,601 ± 0,136	0,620 ± 0,149	0,616 ± 0,118	0,551	
Propofol ² (mg/kg)	1,04 ± 0,55	1,20 ± 0,51	1,10 ± 0,51	0,075	
Rocuronium ² (mg/kg)	0,773 ± 0,277 [*]	0,671 ± 0,217 [*]	0,721 ± 0,268	*0,012	
Hydrocortison intraOP	10 (%)	18 (%)	19 (%)	0,159	
- davon an HLM	10 (%)	16 (%)	17 (%)	0,311	
Hydrocortison intraOP (µg/kg/min)	4,60 ± 1,95	5,52 ± 2,16	5,75 ± 2,29	0,395	
Desmopressin	92 (%)	96 (%)	92 (%)	0,424	
Desmopressin (µg/kg)	0,303 ± 0,042	0,305 ± 0,037	0,302 ± 0,038	0,896	
Methylenblau	0	1 (%)	2 (%)	0,776	
Levo- simendan	präOP	5 (%)	3 (%)	5 (%)	0,823
	intraOP	11 (%)	14 (%)	10 (%)	0,657
	postOP	5 (%)	10 (%)	12 (%)	0,204

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe.

HLM = Herz-Lungen-Maschine, mg = Milligramm, kg = Kilogramm, µg = Mikrogramm, min = Minute.

¹Einleitung = Zeitraum von Beginn der anästhesiologischen Einleitung bis Hautschnitt. Vor HLM = Hautschnitt bis Angehen an die HLM. An HLM = HLM Start bis Stopp. Nach HLM = Ende HLM bis OP Ende.

²Ketamin, Propofol und Rocuronium erhielten alle Patienten der jeweiligen Gruppe.

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen ergaben sich hinsichtlich des Anteils der Patienten, die intraoperativ Insulin erhielten (43 % DN vs. 92 % BB vs. 61 % BS, $p < 0,001$) sowie auch isoliert des Anteils der Patienten, die Insulinboli benötigten (30% DN vs. 87 % BB vs. 52 % BS, $p < 0,001$). Nahezu alle Patienten der Buckberg-Gruppe benötigten intraoperativ Insulin oder Insulinboli, während in der Del Nido-Gruppe nicht einmal jeder zweite Patient überhaupt Insulin und nur etwa jeder dritte Patient Insulinboli benötigte. Eine Insulintherapie (43 % DN vs. 92 % BB vs. 61 % BS, $p < 0,003$ DN vs. BB & BB vs. BS, $p = 0,033$ DN vs. BS) sowie auch isoliert die bolusweise Insulingabe (30 % DN vs. 87 % BB vs. 52 % BS, $p < 0,003$ DN vs. BB & BB vs. BS, $p = 0,006$ DN vs. BS) war somit im Gruppenvergleich in der Buckberg-Gruppe signifikant häufiger und in der Del Nido-Gruppe signifikant seltener indiziert. 40 % der Patienten der Buckberg-Gruppe und je etwa 30 % der Del Nido- und der Bretschneider-Gruppe benötigten einen Insulinperfusor (Abb. 18). Während sich hinsichtlich der auf das Körpergewicht bezogenen verabreichten summierten Insulindosen im Zuge der Bolusgabe keine signifikanten Unterschiede zeigten ($0,10 \pm 0,08$ I.E./kg DN vs. $0,12 \pm 0,08$ I.E./kg BB vs. $0,11 \pm 0,09$ I.E./kg BS), benötigten die Patienten der Buckberg-Gruppe bezogen auf das Körpergewicht im Mittel höhere summierte Insulindosen im Zuge der kontinuierlichen Verabreichung als die Patienten der Del Nido-Gruppe ($0,18 \pm 0,12$ I.E./kg vs. $0,10 \pm 0,08$ I.E./kg, $p = 0,004$) (Abb. 19).

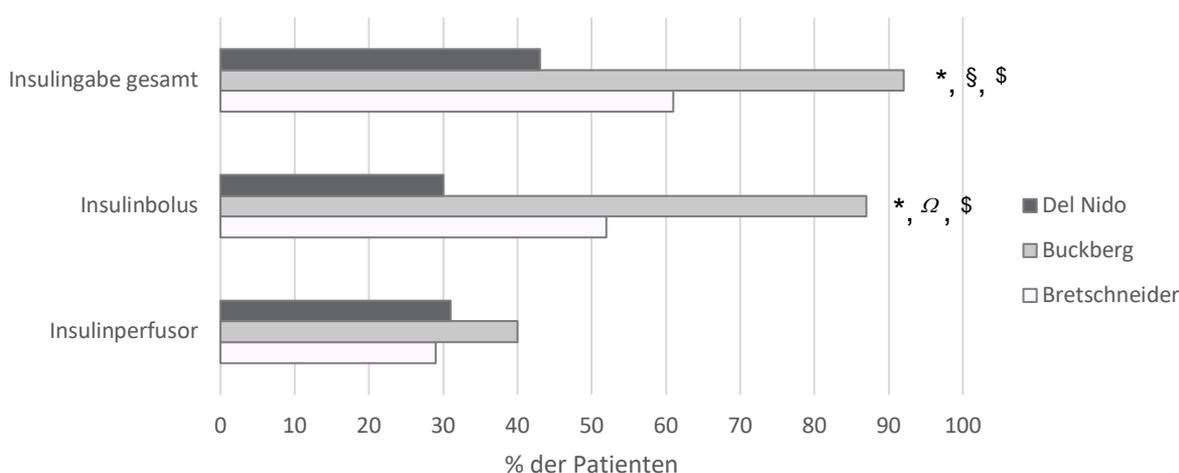


Abb. 18: Anteil der Patienten mit intraoperativer Insulingabe.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$.

*DN vs. BB, $P < 0,01$. §DN vs. BS, $P < 0,05$. §BB vs. BS, $P < 0,01$. ΩDN vs. BS, $P < 0,01$.

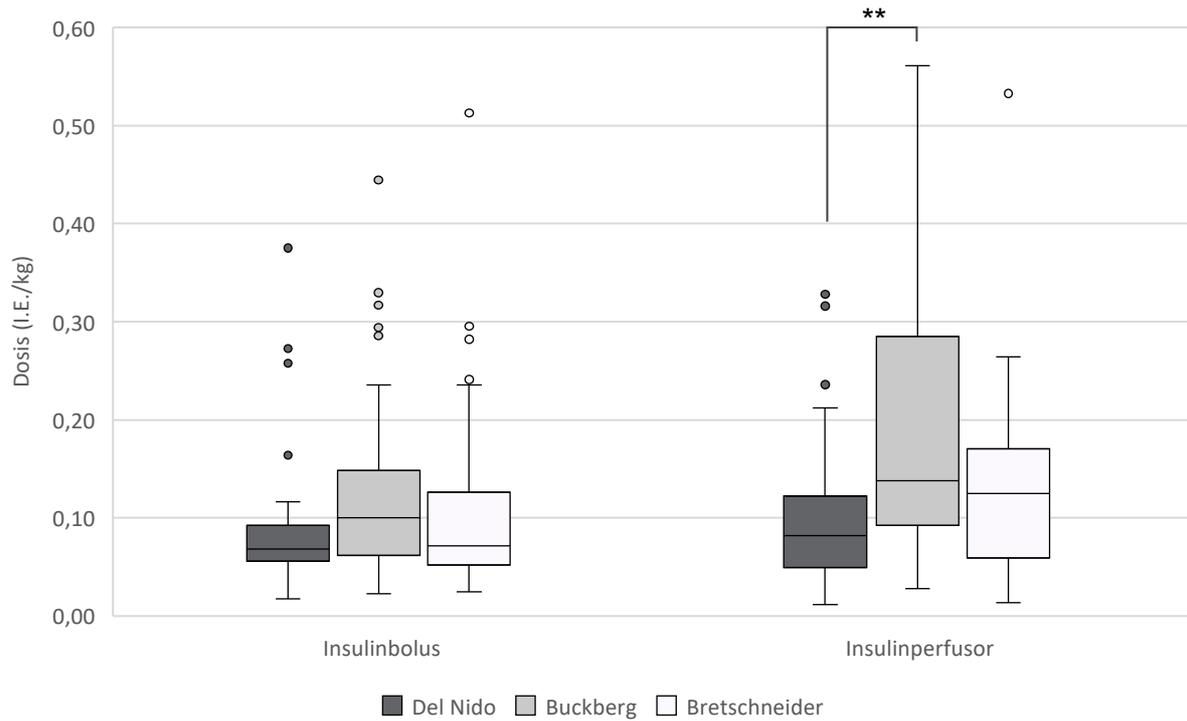


Abb. 19: Intraoperative summierte Insulingabe.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „Insulinbolus“ (30/87/52), „Insulinperfusor“ (31/40/29). I.E. = Internationale Einheiten, kg = Kilogramm. **P<0,01.

Eine Übersicht über intraoperative Transfusionen (EK, TK, FFP) sowie intraoperativ verabreichte Gerinnungsprodukte (PPSB, Fibrinogen, Faktor VIII, Faktor XIII) findet sich in *Tab. 16*. Sowohl hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche Fremdblut- oder Gerinnungsprodukte erhielten als auch der Menge der jeweils transfundierten Produkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Bei keinem der Patienten der Bretschneider-Gruppe, welche ein EK erhalten haben wurde im Vorfeld ein retrogrades Priming durchgeführt. In der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe traf dies in etwa nur auf jeden zweiten Patienten zu. Dieser Unterschied in der Verteilung zwischen den drei Patientengruppen erwies sich als statistisch signifikant ($p=0,014$).

Tab. 16: Intraoperative Transfusionen und Gerinnungsprodukte

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
EK	13 (%)	16 (%)	11 (%)	0,578
- davon kein RP	7 (46,2%)*	9 (56,3%)	11 (100%)*	*0,014
TK	5 (%)	8 (%)	7 (%)	0,687
FFP (%)	1 (%)	3 (%)	1 (%)	0,625
PPSB (%)	84 (%)	72 (%)	78 (%)	0,123
Fibrinogen (%)	55 (%)	38 (%)	49 (%)	0,051
Faktor VIII (%)	0	0	1 (%)	>0,99
Faktor XIII (%)	0	0	0	-
Anzahl EKs	1,69 ± 0,95 (1, 3)	1,69 ± 0,95 (1, 4)	1,73 ± 0,47 (1, 2)	0,629
Anzahl TKs	1,00 ± 0 (1, 1)	1,25 ± 0,46 (1, 2)	1,14 ± 0,38 (1, 2)	0,487
Anzahl FFPs	6	6 ± 0 (6, 6)	6	-
PPSB (I.E.)	1792 ± 614	1874 ± 754	1796 ± 688	0,712
Fibrinogen (g)	1,58 ± 0,79	1,74 ± 1,03	1,51 ± 0,65	0,497

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD incl. Minimal- und Maximalwert bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe.

EK/TK = Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrat, FFP = fresh frozen plasma, RP = retrogrades priming, PPSB = Prothrombinkonzentrat, I.E. = Internationale Einheiten, g = Gramm.

Unter anderem im Hinblick auf eine detaillierte Nachvollziehbarkeit der intraoperativen Volumenbilanz wurde auch die intraoperative Gabe von Humanalbumin sowie Hydroxyethylstärke (HAES) näher betrachtet (Tab. 17). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Tab. 17: Intraoperative Gabe von Humanalbumin und HAES

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Humanalbumin (%)	73 (%)	72 (%)	74 (%)	0,951
HAES (%)	13 (%)	7 (%)	17 (%)	0,096
Humanalbumin (ca. g)	19 ± 6	17 ± 7	18 ± 7	0,540
HAES (ml)	500 ± 0	500 ± 0	559 ± 166	0,298

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. HAES = Hydroxyethylstärke, g = Gramm, ml = Milliliter.

Die Betrachtung der intraoperativen Volumenbilanzen zeigte, dass Patienten der Buckberg-Gruppe eine signifikant größere Menge kristalloider Lösungen verabreicht worden ist als Patienten der Del Nido- (p=0,036) sowie der Bretschneider-Gruppe (p=0,037). Gleichzeitig war die mittlere intraoperative Urinproduktion der Buckberg-Gruppe signifikant niedriger als die der Del Nido- (p=0,026) wie auch der Bretschneider-Gruppe (p=0,025). Eine Übersicht liefert Tab. 18. Zu beachten gilt es hierbei, dass die Gabe der kardioplegischen Lösungen in dieser Tabelle nicht mit einberechnet worden ist.

Tab. 18: Intraoperative Volumenbilanzen – Teil I

	DN (n=97)	BB (n=100)	BS (n=97)	p-Wert
Kristalloide Lösungen (ml)	4813 ± 1320*	5361 ± 1691*§	4816 ± 1596§	*0,036 §0,037
Humanalbumin/HAES (ml)	328 ± 262	276 ± 235	324 ± 298	0,260
Sonstige Einfuhr (ml)	81 ± 232	143 ± 474	79 ± 235	0,398
Urin (ml)	2300 ± 1239*	1843 ± 1224*§	2365 ± 1227§	*0,026/ §0,025
Sonstige Ausfuhr (ml)	604 ± 237	588 ± 226	592 ± 267	0,886

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD. HAES = Hydroxyethylstärke, ml = Milliliter. Die jeweilige kardioplegische Lösung wurde nicht in die Bilanzen mit eingerechnet. Die Werte der präoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen.

Ließ man die jeweilige kardioplegische Lösung in die Berechnung der Volumenbilanzen mit einfließen, so konnte der signifikant höhere Mehrbedarf an intraoperativer Volumenzufuhr der Buckberg-Gruppe nicht mehr nachgewiesen werden. In der intraoperativen Gesamtbilanz zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied ($p=0,039$), welchen die Post-hoc-Testung nicht weiter eingrenzen konnte. Im Mittel war die Gesamtbilanz der Del Nido-Gruppe niedriger als die der beiden anderen Patientengruppen (Tab. 19).

Tab. 19: Intraoperative Volumenbilanzen – Teil II

	DN (n=97)	BB (n=100)	BS (n=97)	p-Wert
Einfuhr mit KP (ml)	6362 ± 1430	6260 ± 1879	6766 ± 1697	0,085
Einfuhr ohne KP (ml)	5213 ± 1393*	5779 ± 1860* [§]	5219 ± 1607 [§]	*0,043 [§] 0,063
Gesamtbilanz mit KP (ml)	3457 ± 1031	3829 ± 1229	3809 ± 1159	0,039
Gesamtbilanz ohne KP (ml)	2309 ± 1058*	3349 ± 1221* [§]	2262 ± 1129 [§]	*<0,001 [§] 0,001

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD. KP = kardioplegische Lösung, ml = Milliliter. Die Werte der präoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen.

Zuletzt erfolgte eine detaillierte Untersuchung der intraoperativen Blutgasanalysen (BGAs). Hierbei wurden der Hämoglobinspiegel, der Hämatokrit, der Glucose- sowie der Laktatspiegel betrachtet. Analog zu den vorangegangenen Untersuchungen wurden fünf relevante intraoperative Zeitpunkte ausgewählt. So wurde neben der Erfassung der intraoperativen Ausgangs- („vor HLM“) und Endwerte („OP Ende“) auch die BGA unmittelbar nach Verabreichung der kardioplegischen Lösung („nach Kardioplegie“), nach Öffnen der Aortenklemme („nach Klemme auf“) sowie nach Abgehen von der HLM („nach HLM“) näher beleuchtet. Es wurden sowohl die jeweiligen Werte zu jedem Zeitpunkt als auch die prozentualen Differenzen jedes Wertes zum Ausgangswert vor HLM zwischen den drei Patientengruppen verglichen.

Hinsichtlich des Hb bestanden „vor HLM“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Nach Initialisierung der extrakorporalen Zirkulation und Gabe der kardioplegischen Lösung fiel der Hb in allen drei Gruppen ab. Im Mittel war dieser Abfall am stärksten in der Bretschneider- und am schwächsten in der Buckberg-Gruppe ($-26 \pm 6 \%$ DN vs. $-20 \pm 7 \%$ BB vs. $-30 \pm 9 \%$ BS, $p<0,001$). Der mittlere Hb war folglich zu diesem Zeitpunkt in der Buckberg-Gruppe signifikant höher als in der Del Nido- und in der Bretschneider-Gruppe ($9,6 \pm 1,5$ g/dl DN vs. $10,4 \pm 1,6$ g/dl BB vs. $9,2 \pm 1,5$ g/dl BS, $p<0,001$ BB vs. DN & BB vs. BS). Nach Öffnen der Aortenklemme konnte dieser Unterschied sowohl bei der Betrachtung des Hb als auch des prozentualen Abfalls zum Ausgangswert nicht mehr nachgewiesen werden.

„Nach Ende HLM“ war der mittlere Hb in der Buckberg-Gruppe signifikant niedriger als in der Bretschneider-Gruppe ($9,9 \pm 1,2$ g/dl vs. $10,5 \pm 1,3$ g/dl, $p=0,002$). Im Mittel war der Abfall zum Ausgangswert in der Buckberg-Gruppe entsprechend signifikant höher als in der Del Nido- (-23 ± 8 % vs. -20 ± 9 %, $p=0,038$) und der Bretschneider-Gruppe (-23 ± 8 % vs. -20 ± 9 %, $p=0,011$). Ein ähnliches Bild zeigte sich auch in der letzten BGA. Der mittlere Hb war hier in der Buckberg-Gruppe erneut am niedrigsten ($10,3 \pm 1,2$ g/dl DN vs. $9,9 \pm 1,2$ g/dl BB vs. $10,5 \pm 1,4$ g/dl BS, $p=0,023$ DN vs. BB, $p=0,002$ BB vs. BS), der mittlere Abfall zum Ausgangswert am höchsten (-20 ± 9 % DN vs. -23 ± 9 % BB vs. -20 ± 10 % BS, $p=0,010$ DN vs. BB, $p=0,031$ BB vs. BS). Eine graphische Darstellung liefern *Abb. 20* und *Abb. 21*.

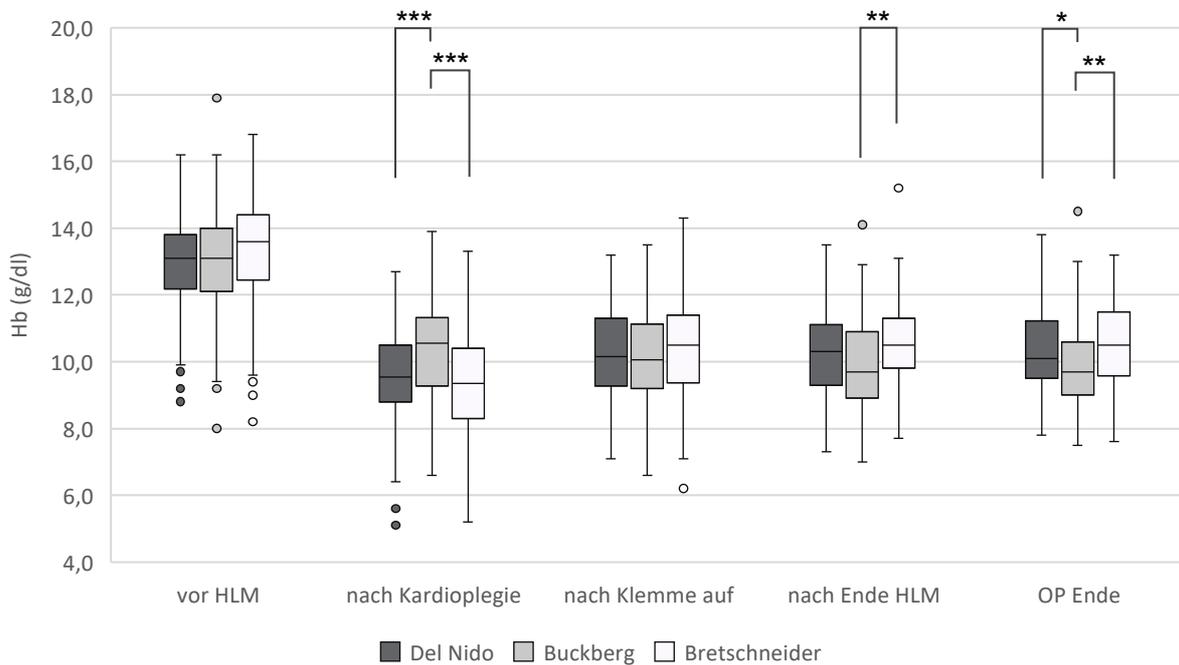


Abb. 20: Intraoperativer Hämoglobinspiegel (Hb).

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. g = Gramm, dl = Deziliter. * $P < 0,05$. ** $P < 0,01$. *** $P < 0,001$.

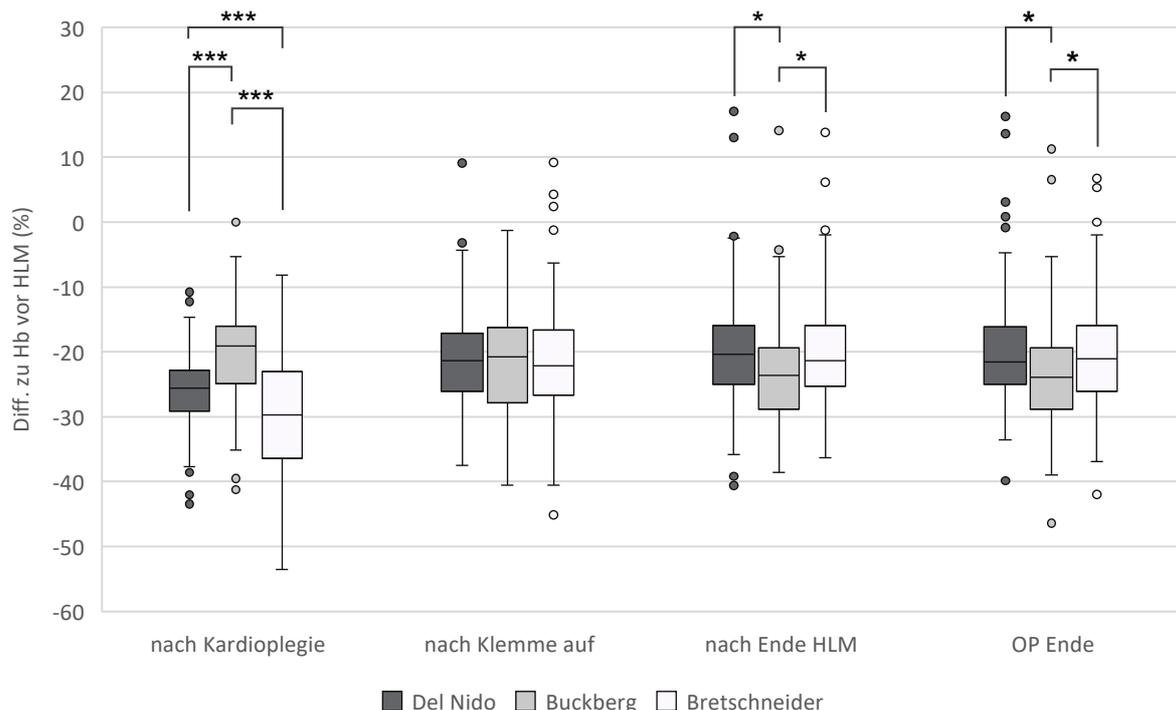


Abb. 21: Prozentuale Differenz des intraoperativen Hämoglobinspiegels zum Ausgangswert. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. *P<0,05. ***P<0,001.

Erwartungsgemäß spiegelten sich diese Ergebnisse bei der Betrachtung des intraoperativen Hct wider (Abb. 22, Abb. 23). Bei vergleichbaren Ausgangswerten ließ sich „nach Kardioplegie“ erneut der im Mittel stärkste Abfall in der Bretschneider-Gruppe und der schwächste in der Buckberg-Gruppe verzeichnen ($-26 \pm 6\%$ DN vs. $-20 \pm 7\%$ BB vs. $-30 \pm 9\%$ BS, $p < 0,001$ DN vs. BB & DN vs. BS % BB vs. BS) mit einem signifikant höheren Hct in der Buckberg-Gruppe im Vergleich zur Del Nido- und zur Bretschneider-Gruppe ($30 \pm 5\%$ DN vs. $32 \pm 5\%$ BB vs. $29 \pm 5\%$ BS, $p < 0,001$ BB vs. DN & BB vs. BS). Dieser Trend kehrte sich „nach Ende HLM“ ebenfalls um. Der mittlere Abfall des Hct zum Ausgangswert war in der Buckberg-Gruppe nun signifikant höher als in der Del Nido- ($-23 \pm 8\%$ vs. $-20 \pm 9\%$, $p = 0,036$) und der Bretschneider-Gruppe ($-23 \pm 8\%$ vs. $-19 \pm 8\%$, $p = 0,007$), der mittlere Hct in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher als in der Buckberg-Gruppe ($33 \pm 4\%$ vs. $31 \pm 4\%$, $p = 0,001$). Auch in der letzten BGA war der mittlere Hct der Buckberg-Gruppe am niedrigsten ($32 \pm 4\%$ DN vs. $31 \pm 4\%$ BB vs. $33 \pm 4\%$ BS, $p = 0,030$ DN vs. BB, $p = 0,002$ BB vs. BS) und der mittlere Abfall zum Ausgangswert am höchsten ($-19 \pm 9\%$ DN vs. $-23 \pm 8\%$ BB vs. $-20 \pm 9\%$ BS, $p = 0,015$ DN vs. BB, $p = 0,031$ BB vs. BS).

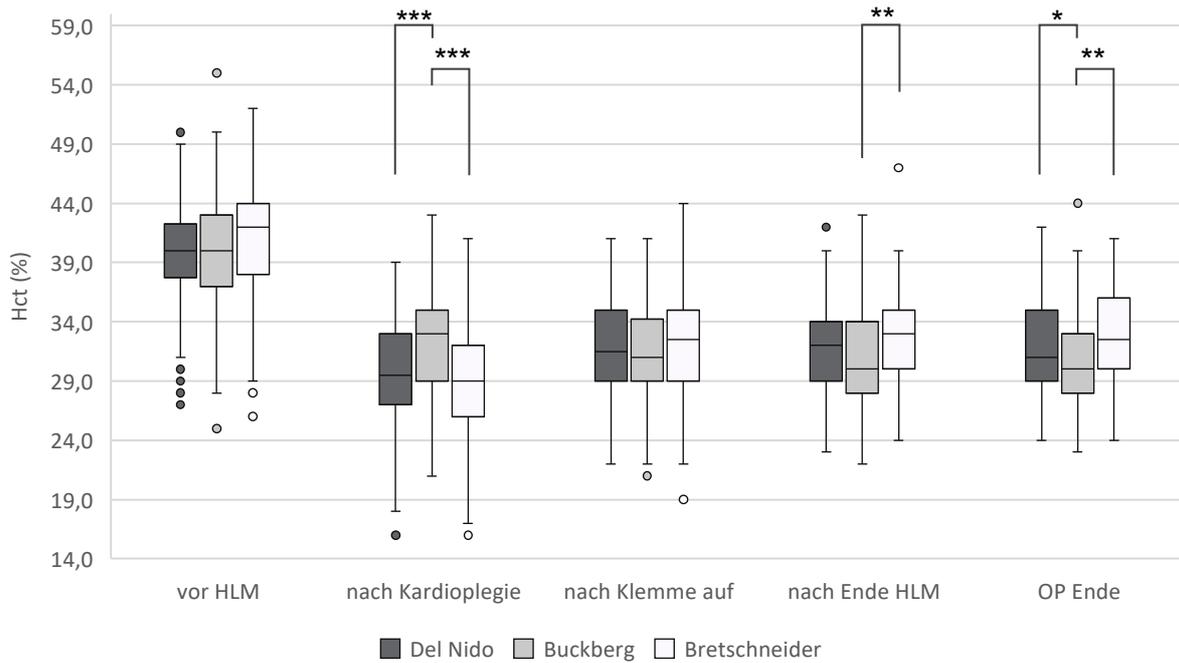


Abb. 22: Intraoperativer Hämatokrit (Hct).

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. *P<0,05. **P<0,01. ***P<0,001.

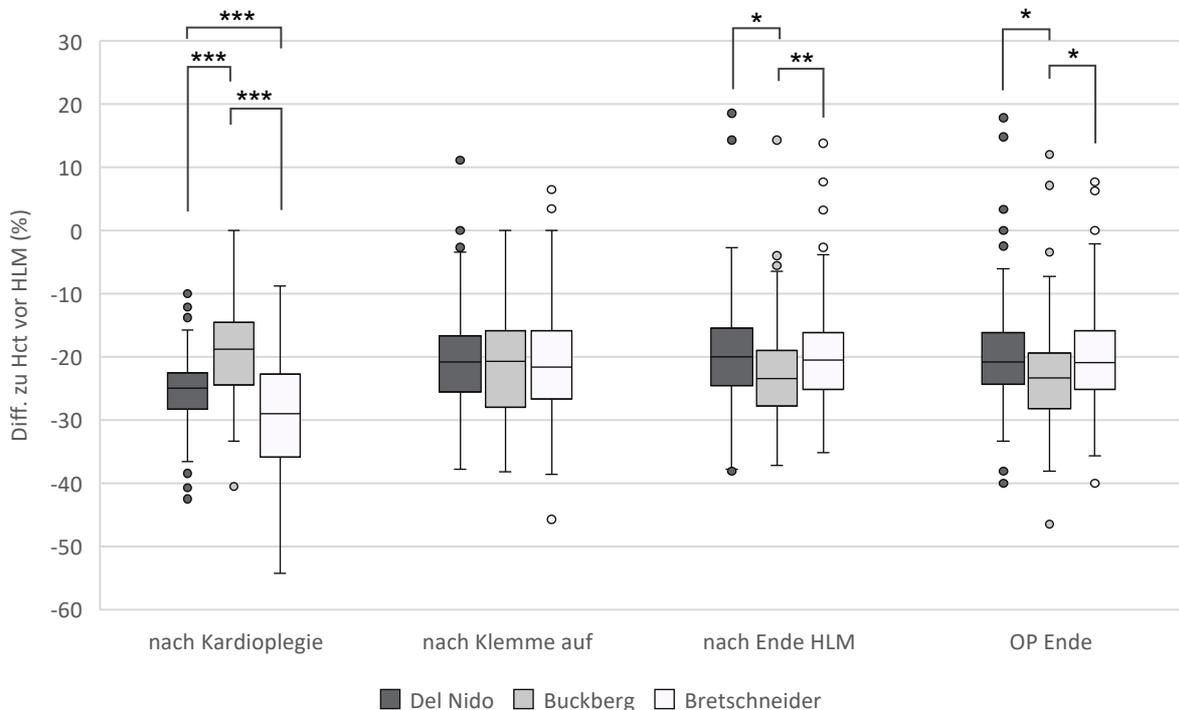


Abb. 23: Prozentuale Differenz des intraoperativen Hämatokrits zum Ausgangswert.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. *P<0,05. **P<0,01. ***P<0,001.

Der intraoperative mittlere Glucosespiegel zeigte zu den Zeitpunkten „nach Kardiooplegie“ und „nach Klemme auf“ signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Nach Verabreichen der kardioplegischen Lösung lag der Mittelwert der Buckberg-Gruppe etwa 50 % über dem der Del Nido- (184 ± 39 mg/dl vs. 127 ± 22 mg/dl, $p < 0,001$) und etwa 30 % über dem der Bretschneider-Gruppe (184 ± 39 mg/dl vs. 140 ± 30 mg/dl, $p < 0,001$); die Del Nido-Gruppe wies im Mittel die niedrigsten Werte auf. Entsprechend war der mittlere Anstieg des Glucosespiegels zu diesem Zeitpunkt in der Buckberg-Gruppe signifikant höher als in der Del Nido- und der Bretschneider-Gruppe (-9 ± 9 % DN vs. 27 ± 24 % BB vs. -5 ± 13 % BS, $p < 0,001$ BB vs. DN & BB vs. BS). Auch nach Lösen der Aortenklemme war der Glucosespiegel der Buckberg-Gruppe im Mittel am höchsten, der der Del Nido-Gruppe am niedrigsten (141 ± 24 mg/dl DN vs. 174 ± 42 mg/dl BB vs. 152 ± 34 mg/dl BS, $p < 0,001$ DN vs. BB & BB vs. BS, $p = 0,021$ DN vs. BS), der mittlere Anstieg in der Buckberg-Gruppe im Mittel erneut signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen (2 ± 17 % DN vs. 20 ± 26 % BB vs. 5 ± 25 % BS, $p < 0,001$ BB vs. DN & BB vs. BS). „Nach Ende HLM“ sowie in der letzten intraoperativen BGA näherten sich die Werte der drei Gruppen dann wieder einander an. In der letzten BGA war schließlich der mittlere Abfall des Glucosespiegels zum Ausgangswert in der Buckberg-Gruppe signifikant größer als in der Del Nido-Gruppe (-8 ± 16 % vs. -17 ± 19 %, $p = 0,007$). Die Ergebnisse sind in *Abb. 24* und *Abb. 25* zusammenfassend dargestellt.

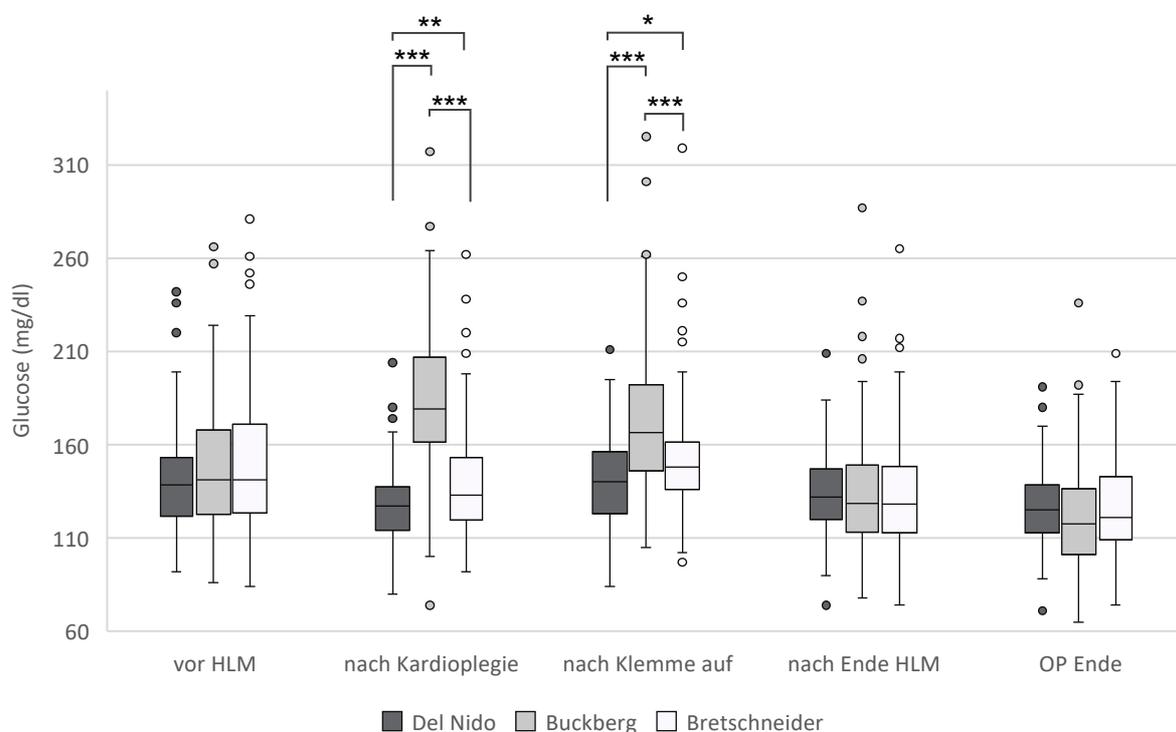


Abb. 24: Intraoperativer Glucosespiegel.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardiooplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. mg = Milligramm, dl = Deziliter. * $P < 0,05$. ** $P < 0,01$. *** $P < 0,001$.

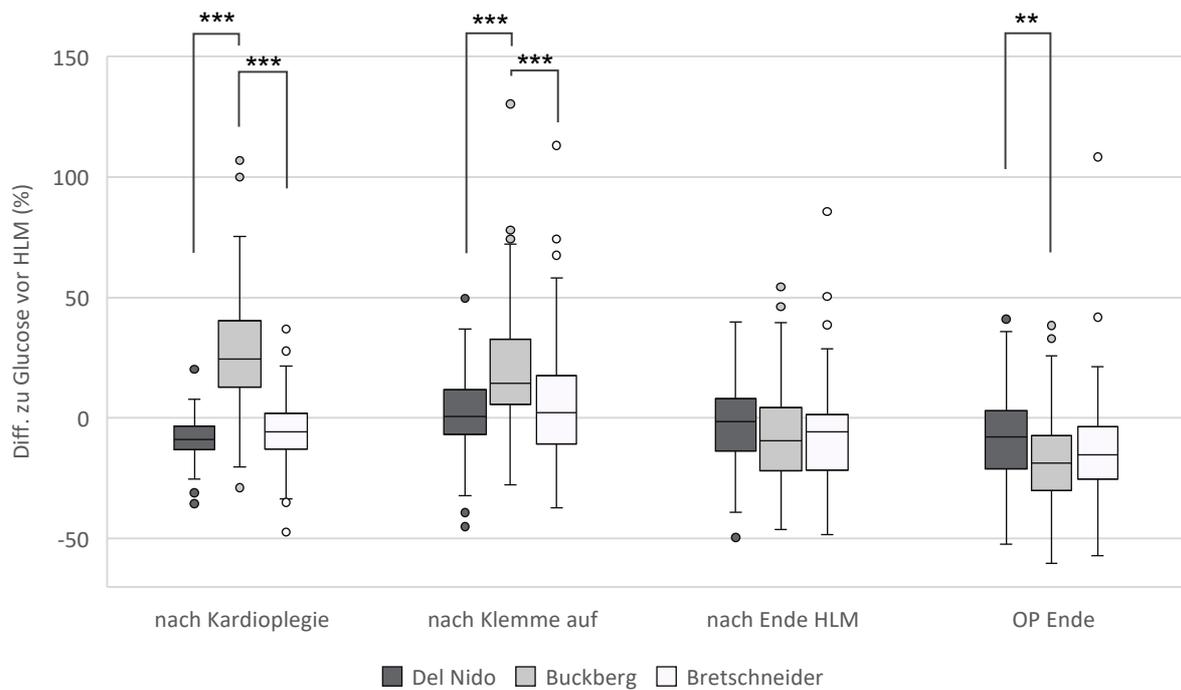


Abb. 25: Prozentuale Differenz des intraoperativen Glucosespiegels zum Ausgangswert. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. ** $P < 0,01$. *** $P < 0,001$.

Der mittlere Laktat Spiegel zeigt sich zu allen Zeitpunkten am niedrigsten in der Del Nido-Gruppe (Abb. 26). Statistisch signifikant ist dies zum Zeitpunkt „nach Klemme auf“ gegenüber der Buckberg-Gruppe ($1,44 \pm 0,76$ mmol/l vs. $1,69 \pm 0,68$ mmol/l, $p=0,031$) sowie „nach Ende HLM“ ebenfalls gegenüber der Buckberg-Gruppe ($1,35 \pm 0,70$ mmol/l vs. $1,65 \pm 0,69$ mmol/l, $p=0,006$). Ab Verabreichen der kardioplegischen Lösung ist der mittlere prozentuale Anstieg zum Ausgangswert in der Buckberg-Gruppe durchgehend signifikant höher als in der Del Nido-Gruppe („nach Kardioplegie“: 13 ± 25 % vs. $-0,12 \pm 23,51$ %, $p<0,001$, „nach Klemme auf“: 95 ± 88 % vs. 64 ± 88 %, $p=0,017$, „nach Ende HLM“: 88 ± 75 % vs. 54 ± 71 %, $p=0,002$, „letzte im Saal“: 70 ± 77 % vs. 38 ± 54 %, $p=0,003$) (Abb. 27).

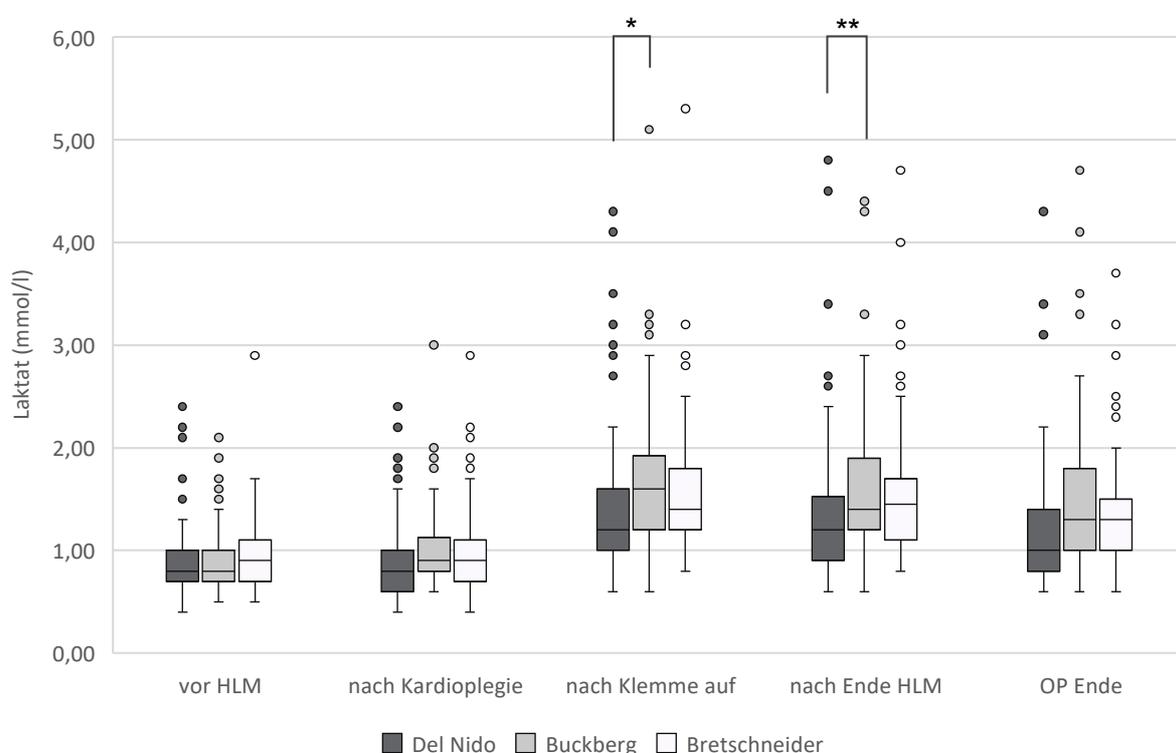


Abb. 26: Intraoperativer Laktat Spiegel.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(DN/BB/BS) = 100/100/100$. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. mmol/l = Millimol pro Liter. * $P<0,05$. ** $P<0,01$.

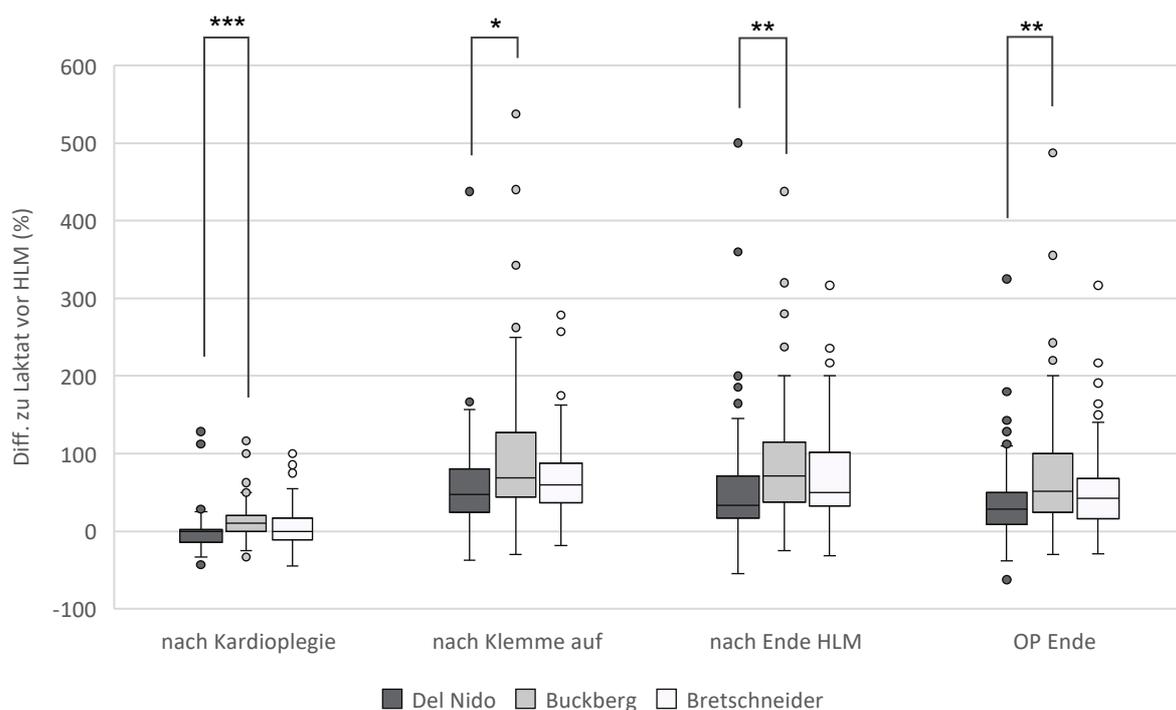


Abb. 27: Prozentuale Differenz des intraoperativen Laktatspiegels zum Ausgangswert. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Nach Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach Ende HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. *P<0,05. **P<0,01. ***P<0,001. In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: „nach Klemme auf“: DN (720 %).

Um eine klinische Einordnung der Verläufe des Laktatspiegels zu ermöglichen erfolgte zudem eine Untersuchung der prozentualen Verteilung der Laktatwerte der Patientengruppen auf vier definierte Wertebereiche (< 1, 1-2, >2 - 3 und > 3 mmol/l) (Abb. 28). Signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen zeigten sich hierbei nach Öffnen der Aortenklemme (p=0,012), nach Abgehen von der HLM (p<0,001) sowie zum Ende der Operation (p=0,002). Diese waren primär dadurch bedingt, dass der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel < 1 mmol/l ab Gabe der kardioplegischen Lösung zu allen betrachteten Zeitpunkten in der Del Nido-Gruppe am größten war. Ab Öffnen der Aortenklemme war zudem der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel von > 2 mmol/l in der Del Nido-Gruppe stets am geringsten und in der Buckberg-Gruppe am größten („Klemme auf“: 13 % DN vs. 23 % BB vs. 19 % BS, „nach HLM“: 10 % DN vs. 21 % BB vs. 15 % BS, „letzte im Saal“: 8 % DN vs. 15 % BB vs. 10 % BS). Ein Laktatspiegel > 3 mmol/l zeigte sich in allen Patientengruppen überhaupt erst nach Öffnen der Aortenklemme mit etwa gleich geringen Anteilen über die drei Gruppen hinweg.

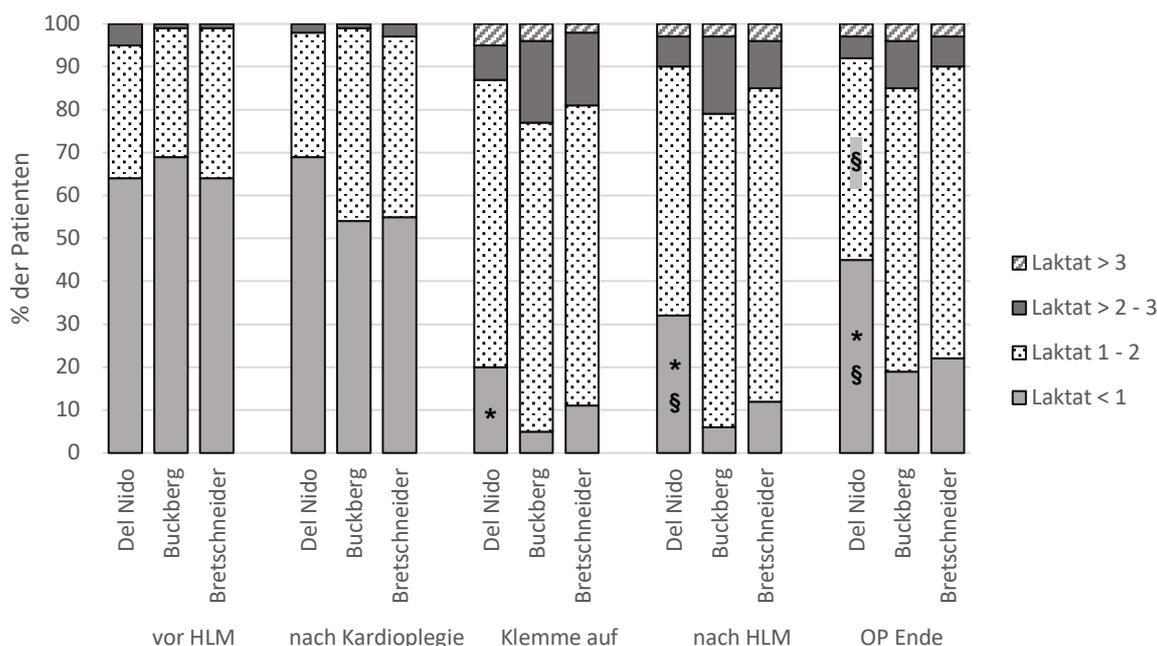


Abb. 28: Prozentuale Verteilung des intraoperativen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine. Laktat in mmol/l (Millimol pro Liter). Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. Nach Kardioplegie = erste BGA nach vollständiger Erstgabe der kardioplegischen Lösung. Klemme auf = erste BGA nach Öffnen der Aortenklemme. Nach HLM = erste BGA nach Abgehen von der HLM. OP Ende = letzte intraoperative BGA. *DN vs. BB, P<0,05. §DN vs. BS, P<0,05.

Ein Vergleich des maximalen intraoperativen Laktatspiegels (Abb. 29) zeigte, dass Patienten der Del Nido-Gruppe im Mittel einen signifikant niedrigeren maximalen Laktatspiegel aufwiesen als Patienten der Buckberg-Gruppe ($1,60 \pm 0,83$ mmol/l vs. $1,87 \pm 0,77$ mmol/l, $p=0,031$). Der Vergleich mit der Bretschneider-Gruppe ($1,72 \pm 0,67$ mmol/l) zeigte keine statistische Signifikanz, wenngleich auch diese im Mittel höhere Werte verzeichnete als die Del Nido-Gruppe.

Eine Untersuchung der bekannten vier Wertebereiche (Abb. 30) zeigte auch hier erneut einen signifikanten Unterschied in der Gruppenverteilung, welcher erneut darauf zurückzuführen war, dass der Anteil der Patienten mit einem maximalen intraoperativen Laktatspiegel von < 1 mmol/l in der Del Nido-Gruppe am größten und in der Buckberg-Gruppe am geringsten war (16 % DN vs. 1 % BB vs. 3 % BS). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich beim Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel > 2 mmol/l (22 % DN vs. 30 % BB vs. 24 % BS).

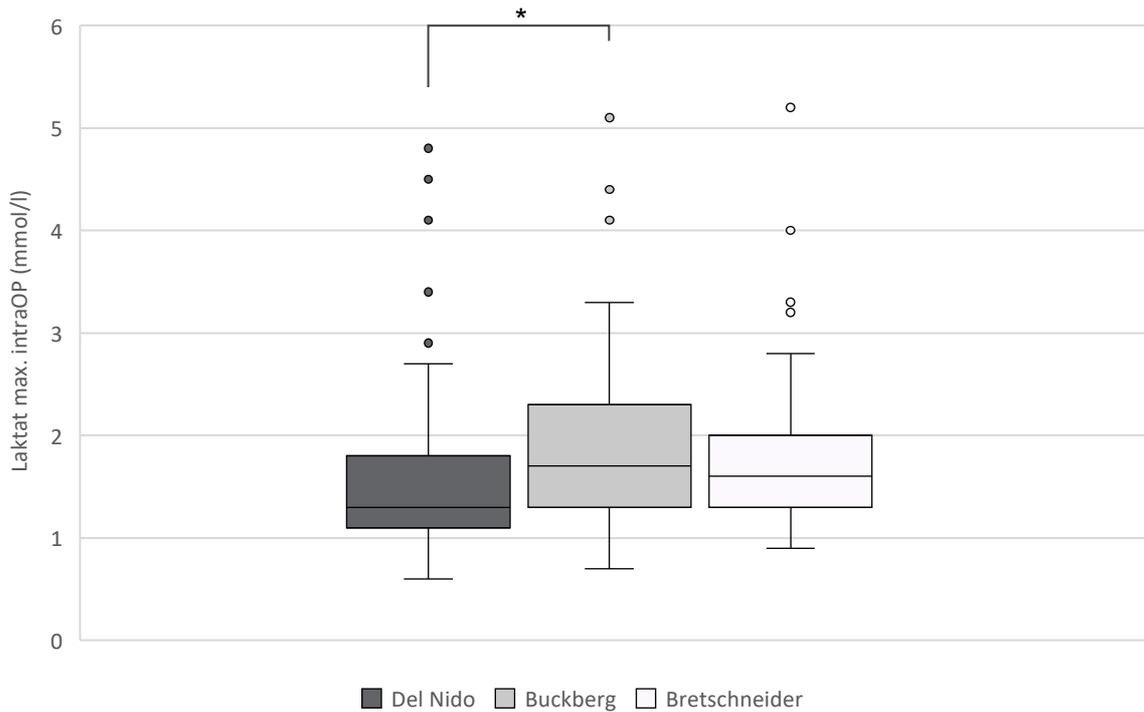


Abb. 29: Intraoperativer maximaler Laktatspiegel.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. mmol/l = Millimol pro Liter. *P<0,05.

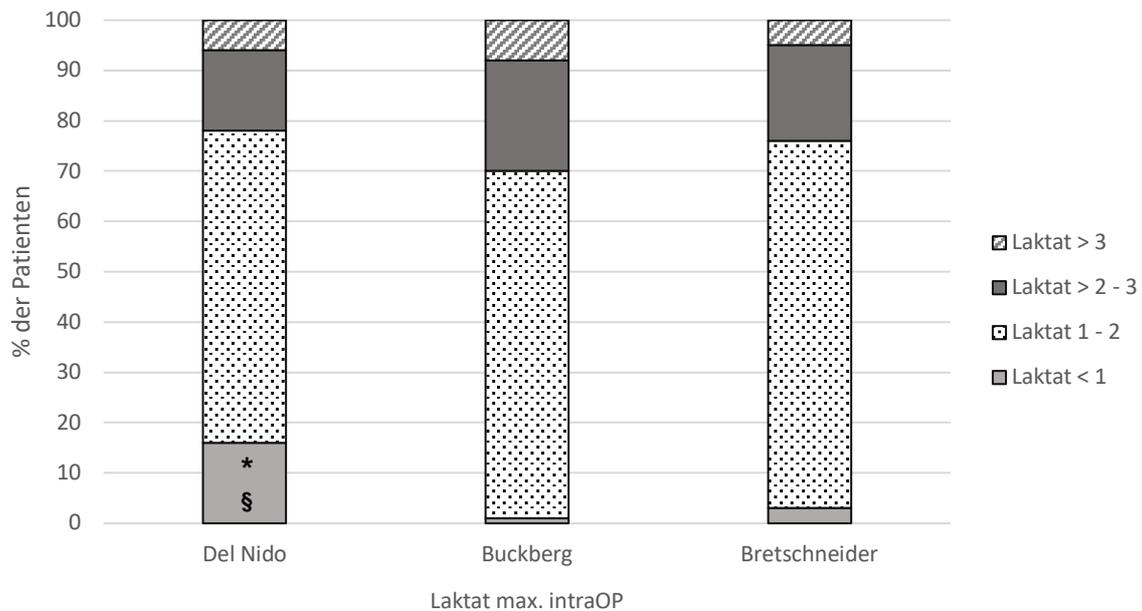


Abb. 30: Prozentuale Verteilung des intraoperativen maximalen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. Laktat in mmol/l (Millimol pro Liter). *DN vs. BB, P<0,05. §DN vs. BS, P<0,05.

3.3 Chirurgisches Vorgehen und intraoperative Diagnostik

Im Folgenden werden wesentliche Aspekte der stattgehabten Operation sowohl hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens als auch hinsichtlich wichtiger Kennzahlen aus dem Bereich der Kardiotechnik erörtert. Zudem wird auf Befunde der intraoperativen Diagnostik sowie auf peri- und intraoperative Besonderheiten eingegangen.

Die Kennzahlen der wesentlichen intraoperativen Aspekte werden in *Tab. 20* zusammengefasst. Im Mittel war die Anzahl der angelegten Bypässe in allen drei Patientengruppen in etwa gleich. Bei Betrachtung der anteiligen Verteilung der Anzahl der Bypässe in den Gruppen zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied ($p=0,011$), dieser ließ sich mittels post-hoc Testung am ehesten aufgrund der notwendigen Vielzahl an paarweisen Vergleichen jedoch nicht weiter spezifizieren. Über 80 % der Patienten je Gruppe erhielten mindestens drei Bypässe. Patienten der Buckberg-Gruppe erhielten verglichen mit den anderen beiden Gruppen häufiger vier und dafür seltener drei Bypässe. Ein zweites Angehen an die HLM war in einem Fall der Del Nido-Gruppe und in vier Fällen der Bretschneider-Gruppe notwendig. In einem dieser Fälle musste eine Blutung an der peripheren Anastomose überstochen werden, in den übrigen ein Bypass wegen Auffälligkeiten in der intraoperativen Flussmessung revidiert werden. Im Gruppenvergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung eines intraoperativen retrograden Primings ($p<0,001$). Dieses wurde in der Bretschneider-Gruppe signifikant seltener als in der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe durchgeführt. Das Primingvolumen war entsprechend in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher als in der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe ($p=0,008$ BS vs. DN und $p<0,001$ BS vs. BB). In etwa 70 % der Fälle jeder Gruppe fand eine topische Kühlung des Herzens statt. Die Kardioplegiemenge unterschied sich verfahrensbedingt zwischen allen Gruppen signifikant ($p<0,001$). Die größte Menge an kardioplegischer Lösung wurde in der Bretschneider-Gruppe verabreicht, die geringste in der Buckberg-Gruppe. Ebenfalls mitunter verfahrensbedingt unterschied sich im Gruppenvergleich der Anteil an der Notwendigkeit einer zentralen Reperfusion der kardioplegischen Lösung ($p=0,006$). In der Del Nido-Gruppe wurde die zentrale Gabe ab einer Klemmzeit von 90 Minuten wiederholt und fand somit mit einem Anteil von knapp 10 % der Patienten signifikant häufiger statt. Die zentralen Reperfusionen der Bretschneider-Gruppe bedingten sich allesamt durch die Notwendigkeit eines zweiten Angehens an die HLM. Es fand je dokumentiertem Fall jeweils nur eine zentrale Reperfusion statt. Entsprechend der Notwendigkeit einer wiederholten, intermittierenden Gabe der Buckberg-Kardioplegie zeigte sich im Gruppenvergleich auch ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer peripheren Reperfusion der kardioplegischen Lösung über die angelegten Bypässe ($p<0,001$). Diese fand in der Buckberg-Gruppe bei nahezu allen Patienten und damit

signifikant häufiger statt, hingegen nur bei jeweils etwa 25 % der Patienten der anderen beiden Gruppen und in diesen damit signifikant seltener.

Tab. 20: Wesentliche intraoperative Aspekte

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Anzahl Bypässe ¹	3 (1, 4) 3,02 ± 0,65	3 (1, 5) 3,21 ± 0,78	3 (2, 5) 3,09 ± 0,62	0,178
Anzahl Bypässe				0,011
1	1 (%)	2 (%)	0	
2	17 (%)	15 (%)	13 (%)	
3	61 (%)	44 (%)	67 (%)	
4	21 (%)	38 (%)	18 (%)	
5	0	1 (%)	2 (%)	
Endoskop. Graftentnahme	92 (%)	84 (%)	84 (%)	0,418
2 x HLM ²	1 (%)	0	4 (%)	0,132
Retrogrades Priming	35 (%)*	41 (%) [§]	16 (%)* [§]	*0,006 §<0,003
Topische Herzkühlung	69 (%)	64 (%)	71 (%)	0,550
Primingvolumen (ml)	968 ± 183*	952 ± 215 [§]	1048 ± 158* [§]	*0,008 §<0,001
Kardioplegiemenge (ml)	1144 ± 315* [§]	480 ± 155* [§]	1547 ± 393 ^{§§}	*<0,001 §<0,001 §§<0,001
Reperfusion KP zentral ³	9 (%)*	0*	4 (%)	*0,009
- Anzahl	je 1 x	0	je 1 x	>0,99
Reperfusion KP über Bypass ³	22 (%)*	99 (%)* [§]	27 (%) [§]	*<0,003 §<0,003
- Anzahl ¹	2 (1, 3) 2,27 ± 0,55*	2 (1, 4) 2,26 ± 0,72 [§]	2 (1, 2) 1,81 ± 0,40* [§]	*0,043 §0,003

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD, bei expliziter Angabe der Median mit Minimal- und Maximalwert bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe.

ml = Milliliter.

¹Median, Minimalwert, Maximalwert, Mittelwert ± SD.

²Zweites Angehen an die HLM (Herz-Lungen-Maschine).

³Anzahl/Anteil der Patienten, bei denen die kardioplegische Lösung (KP) nach initialer Gabe erneut zentral/über Bypass gegeben wurde.

Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen zeigten sich auch bei der Gegenüberstellung des ersten Herzrhythmus nach Öffnen der Aortenklemme (p<0,001) und zum OP-Ende (p=0,001) sowie der damit einhergehenden Notwendigkeit einer Defibrillation (p<0,001) (Tab. 21). Nach Öffnen der Aortenklemme wiesen mit einem Anteil von etwa 80 % Patienten der Del Nido-Gruppe signifikant häufiger einen Sinusrhythmus auf, welcher in den anderen beiden Gruppen mit jeweils einem Anteil von 35 % signifikant seltener dokumentiert worden war. Patienten der Buckberg- (60 %) und der Bretschneider-Gruppe (53 %) zeigten hingegen im

Gruppenvergleich signifikant häufiger Kammerflimmern. Dieses trat in der Del Nido-Gruppe mit 11 % signifikant seltener auf. Entsprechend mussten Patienten der Del Nido-Gruppe signifikant seltener defibrilliert werden. Zum OP-Ende hin zeigte sich bei 7 % der Patienten der Bretschneider-Gruppe weiterhin ein AV-Block °III, in den anderen beiden Gruppen hingegen bei keinem der Patienten.

Tab. 21: Intraoperativer Herzrhythmus

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
nach „Klemme auf“ ¹	SR	81 (%) ^{*§}	35 (%) [*]	35 (%) [§]	*§<0,009
	VF	11 (%) ^{*§}	60 (%) [*]	53 (%) [§]	
	AVB III°	8 (%)	5 (%)	12 (%)	
OP-Ende	SR	100 (%)	100 (%)	93 (%)	*§0,042
	AVB III°	0 [*]	0 [§]	7 (%) ^{*§}	
Defibrillation ² (%)		15 (%) ^{*§}	60 (%) [*]	48 (%) [§]	*§<0,003

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. SR = Sinusrhythmus, VF = ventricular fibrillation (Kammerflimmern), AVB = AV-Block.

¹Nach Öffnen der Aortenklammer.

²intraoperativ.

Die Zeiten an del HLM wurden jeweils als Gesamtzeit sowie normiert gegen die Anzahl der peripheren Anastomosen betrachtet (Tab. 22). Eine Gegenüberstellung dieser Zeiten offenbarte hinsichtlich der mittleren Aortenklammerzeit mit ca. 70 Minuten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Die Bypasszeit war in der Gesamtbetrachtung in der Bretschneider-Gruppe signifikant niedriger als in der Buckberg-Gruppe (p=0,048). In Relation zu den genähten peripheren Anastomosen ließ sich dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachweisen. Knapp 45 Minuten betrug im Mittel die Reperfusionzeit in jeder Gruppe. Der Vergleich der Gesamtzeit aller drei Gruppen zeigte hier einen signifikanten Unterschied (p=0,037), welcher sich jedoch in der post-hoc Testung nicht weiter eingrenzen ließ. Bezogen auf die Anzahl der peripheren Anastomosen zeigte sich kein Unterschied in der Reperfusionzeit zwischen den drei Gruppen.

Tab. 22: Zeiten an der HLM

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
X-clamp ¹	66 ± 22	70 ± 21	65 ± 17	0,169
X-clamp/pA	22 ± 6	22 ± 6	22 ± 7	0,711
Bypasszeit ²	113 ± 34	117 ± 36*	107 ± 23*	*0,048
Bypasszeit/pA	38 ± 10	37 ± 10	35 ± 9	0,206
Reperusionszeit ³	47 ± 19	47 ± 21	42 ± 13	0,037
Reperusionszeit/pA	16 ± 6	15 ± 6	14 ± 5	0,087

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD. Alle Angaben in Minuten.

pA = periphere Anastomose.

¹Aortenklammzeit. ²HLM (Herz-Lungen-Maschine) Start bis Stopp. ³Zeit ab Lösen der Aortenklamme bis zum Abgehen von der HLM.

In der intraoperativ durchgeführten TEE zeigte sich die LVEF nach Reperfusion bei etwa 70-75 % der Patienten je Gruppe im Normbereich, bei etwa 20 % leichtgradig eingeschränkt und bei weiteren etwa 5-10 % mittel- oder hochgradig eingeschränkt (Tab. 23). Es zeigten sich hier im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede, wenngleich bei mehr Patienten der Del Nido- (76 %) und der Buckberg-Gruppe (71 %) nach Reperfusion eine normale LVEF dokumentiert worden ist als bei Patienten der Bretschneider-Gruppe (68 %). Präoperativ war diese Verteilung annähernd ausgeglichen, die meisten Patienten mit normaler LVEF verzeichnete präoperativ sogar die Bretschneider-Gruppe. Auch die Abnahme der Anzahl an Patienten mit leicht- und mittelgradig eingeschränkter LVEF nach Reperfusion verglichen mit den präoperativen Befunden war in der Del Nido- und Buckberg-Gruppe ausgeprägter. Dies spiegelte sich auch in der Klassifizierung der Änderung der LVEF im Vergleich zum präoperativen Befund wider (Tab. 23). Bei 23 % der Patienten der Del Nido- und 15 % der Buckberg-Gruppe, jedoch nur bei 9 % der Bretschneider-Gruppe war die LVEF nach Reperfusion besser eingestuft worden als präoperativ. Eine Verschlechterung der LVEF war nur vereinzelt festgestellt worden, bei einem Großteil der Patienten zeigte sich die LVEF unverändert. Statistische Signifikanz erreichten diese Werte im Gruppenvergleich nicht. Die RVEF war nach Reperfusion bei nahezu allen Patienten im Normbereich und somit im Wesentlichen unverändert zum präoperativen Befund. Die statistische Signifikanz ergab sich hier lediglich verteilungsbedingt, da die RVEF in der Del Nido-Gruppe nach Reperfusion verglichen zum präoperativen Befund nun bei allen Patienten als normwertig befundet worden war.

Tab. 23: Befunde der intraoperativen transösophagealen Echokardiographie (TEE) nach Reperfusion

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
LVEF (%) ¹	> 55	76 (%)	71 (%)	68 (%)	0,524
	46 - 55	19 (%)	19 (%)	18 (%)	
	30 - 45	3 (%)	6 (%)	10 (%)	
	< 30	2 (%)	4 (%)	4 (%)	
RVEF (%) ¹	> 55	100 (%)	97 (%)	93 (%)	0,013
	46 - 55	0	2 (%)	3 (%)	
	30 - 45	0	0	4 (%)	
	< 30	0	1 (%)	0	
LVEF – Vgl. zu präOP ^{2,3}	unverändert	76 (%)	82 (%)	87 (%)	0,061
	besser	23 (%)	15 (%)	9 (%)	
	schlechter	1 (%)	3 (%)	4 (%)	
RVEF – Vgl. zu präOP ^{2,3}	unverändert	97 (%)	99 (%)	100 (%)	0,109
	besser	3 (%)	0	0	
	schlechter	0	1 (%)	0	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. LVEF/RVEF = links-/rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion.

¹Je nach schriftlichem Befund erfolgte Zuteilung gemäß Prozentzahl oder gemäß der Graduierung „normal, leich-/mittel-/hochgradig eingeschränkt“.

²Vergleich des Befundes nach Reperfusion zum präoperativen Befund.

³In den mind. nächstgelegenen der o.g. prozentualen Bereiche gebessert/verschlechtert, unverändert entsprechend.

Die Notwendigkeit einer prä- oder intraoperativen mechanischen Herzkreislaufunterstützung in Form einer ECLS, IABP oder einer CPR stellte über alle drei Patientengruppen eine Seltenheit dar, signifikante Unterschiede waren entsprechend nicht festzustellen (Tab. 24). Bei jeweils einem Patienten der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe war die Implantation einer ECLS notwendig. Die Implantation einer IABP erfolgte bei nur 4 % des gesamten untersuchten Patientenkollektivs mit einer annähernd gleichen Verteilung zwischen den drei Gruppen. Kein Patient musste prä- oder intraoperativ mechanisch reanimiert werden.

Tab. 24: Prä- und intraoperative mechanische Herzkreislaufunterstützung/Reanimation

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
ECLS	0	1 (%)	1 (%)	>0,99
IABP	3 (%)	5 (%)	4 (%)	0,932
CPR	-	-	-	-

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. ECLS = extracorporeal life support, IABP = intraaortale Ballonpumpe, CPR = cardiopulmonary resuscitation (kardiopulmonale Reanimation).

3.4 Postoperativer Verlauf

Die Daten des postoperativen Verlaufs fokussieren sich insbesondere auf den intensivstationären Aufenthalt der Patienten. Analog zum vorangegangenen Vorgehen erfolgte eine nähere Betrachtung der Katecholamin- und Vasopressortherapie sowie der Gabe von Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien und ausgewählter sonstiger Medikamente im postoperativen Verlauf. Anschließend wurde die Notwendigkeit postoperativer Transfusionen, die postoperative Gabe von Gerinnungsprodukten sowie die postoperativen Volumenbilanzen und Blutgasanalysen untersucht. Zuletzt erfolgte noch eine ausführliche Aufarbeitung der Befunde der postoperativen Diagnostik und eine Analyse des Auftretens postoperativer Besonderheiten.

Hinsichtlich der kontinuierlichen Therapie mit Noradrenalin (Abb. 31), Adrenalin und Vasopressin (Abb. 32) zeigten sich zwischen den drei Patientengruppen sowohl bei Betrachtung der Dosierung als auch der notwendigen Dauer keine signifikanten Unterschiede. Nur knapp drei Prozent der Patienten des gesamten untersuchten Patientenkollektivs erhielten im intensivstationären Verlauf Adrenalin, hiervon ein Patient der Del Nido-, drei Patienten der Buckberg- und vier Patienten der Bretschneider-Gruppe.

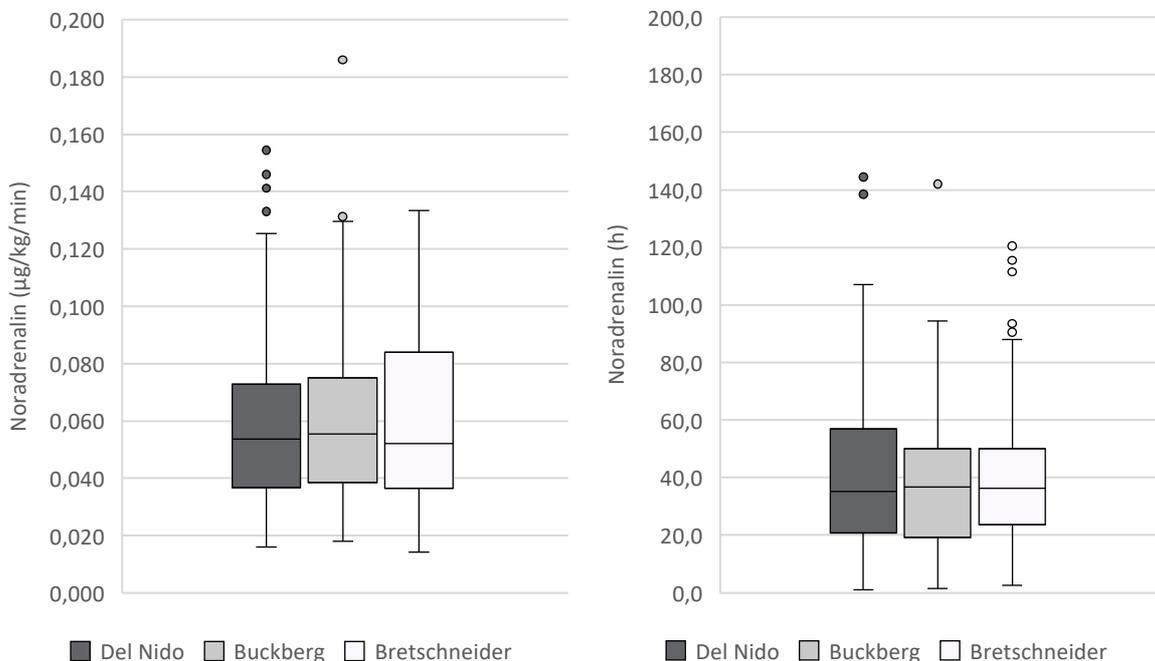


Abb. 31: Postoperative summierte kontinuierliche Gabe von Noradrenalin. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN}/\text{BB}/\text{BS}) = 100/100/100$. μg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute, h = hours (Stunden). In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „Stunden“: BS (463).

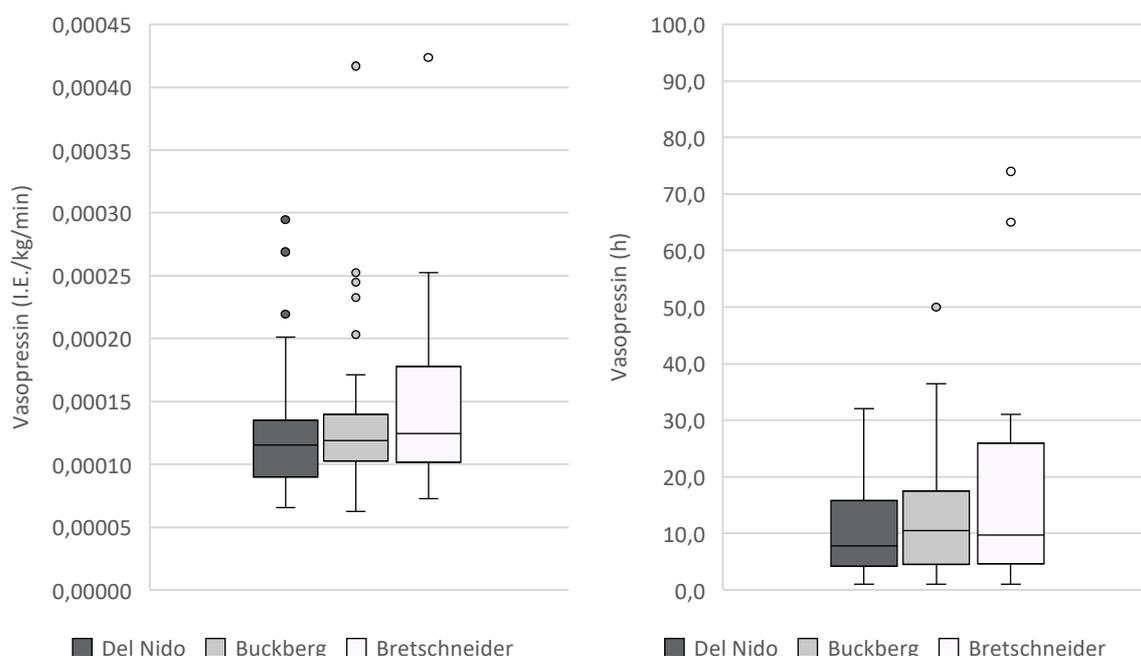


Abb. 32: Postoperative summierte kontinuierliche Gabe von Vasopressin. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 26/31/28. I.E. = Internationale Einheiten, kg = Kilogramm, min = Minute, h = hours (Stunden). In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „Stunden“: BS (169).

Jeweils etwa 20 % der Patienten der Del Nido- und der Bretschneider-Gruppe erhielten postoperativ kontinuierlich intravenös Milrinon. Patienten der Del Nido-Gruppe benötigten im Mittel eine signifikant geringere Menge als Patienten der Buckberg- ($0,062 \pm 0,021 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vs. $0,100 \pm 0,033 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p=0,004$) und der Bretschneider-Gruppe ($0,062 \pm 0,021 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vs. $0,095 \pm 0,034 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p=0,002$). Die Dauer der Milrinontherapie unterschied sich zwischen den drei Gruppen nicht signifikant (Abb. 33).

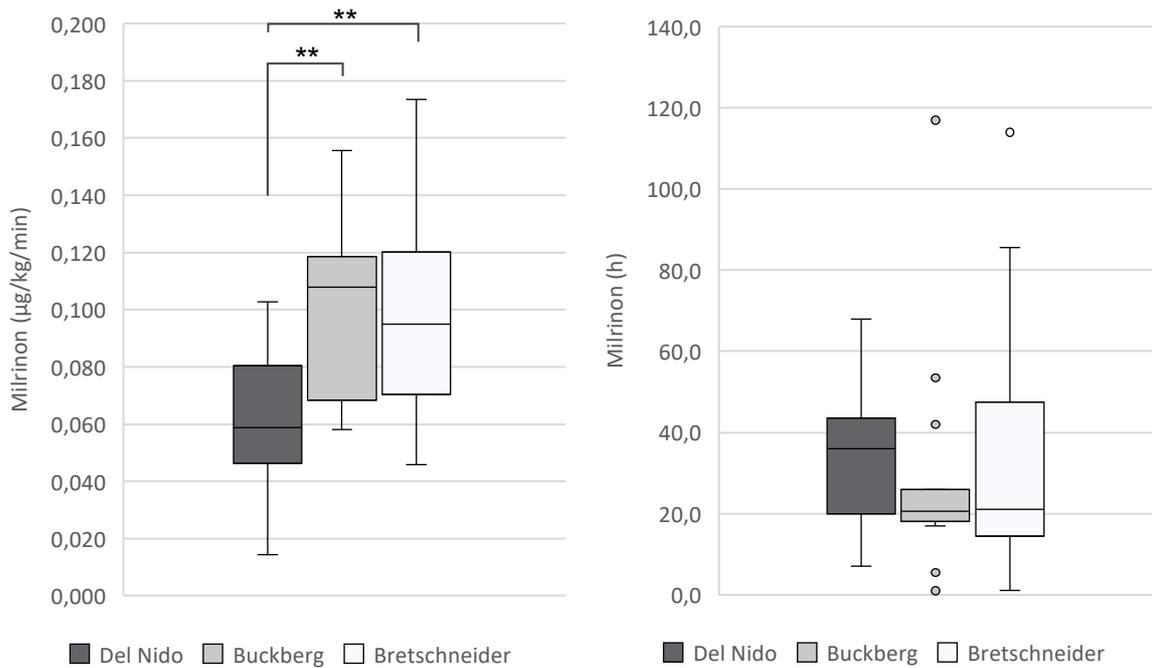


Abb.33: Postoperative summierte kontinuierliche intravenöse Gabe von Milrinon. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 22/13/21. µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute, h = hours (Stunden). **P<0,01. In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: „Stunden“: BS (210).

Die Betrachtung des postoperativen VIS zeigte bei Gegenüberstellung der drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 34).

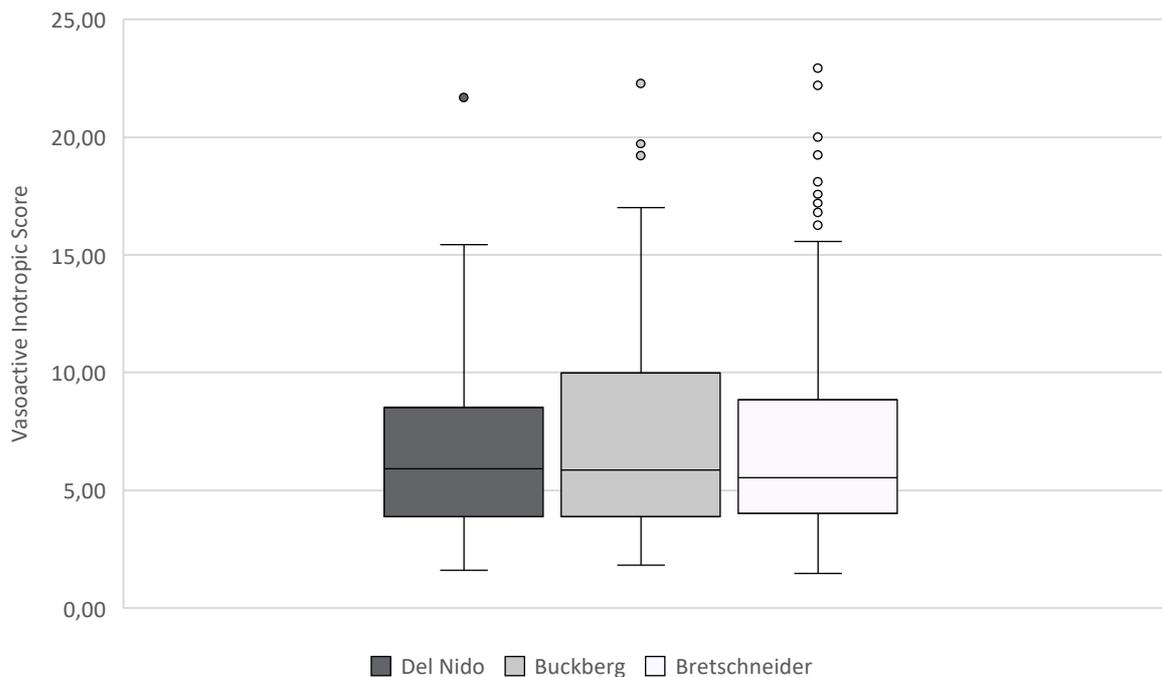


Abb. 34: Postoperativer Vasoactive Inotropic Score (VIS). Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100.

Alle Patienten erhielten postoperativ kontinuierlich Dexmedetomidin bis ein suffizienter und adäquater Wachheitszustand erreicht worden ist. Nur etwa 15 % der Patienten jeder Gruppe erhielten zudem kontinuierlich Propofol. Hinsichtlich der verabreichten Dosis sowie der Therapiedauer zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Der Anteil der Patienten, die postoperativ kontinuierlich Hydrocortison erhielten, war in der Del Nido-Gruppe mit 35 % am geringsten, in der Buckberg-Gruppe mit 46 % am größten. Signifikant war dieser Unterschied nicht, auch hinsichtlich der im Mittel verabreichten Dosis sowie der Therapiedauer. Nur etwa 20 % der Patienten je Gruppe benötigten keine Therapie mit Diuretika im intensivstationären Verlauf. Insgesamt zeigte sich hier eine ausgeglichene Verteilung über die Patientengruppen hinweg, ebenso bei der Häufigkeit der Initiierung einer Amiodarontherapie im postoperativen Verlauf. Eine Übersicht findet sich in *Tab. 25*.

Tab. 25: Postoperative Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxantien, sonstige relevante Medikamente

	DN	BB	BS	p-Wert
Sufentanil kont. ¹	1 (%)	1 (%)	1 (%)	-
n, %	100 (%)	100 (%)	100 (%)	-
Dex-medetomidin Dauer (h)	20,0 ± 19,6	19,7 ± 21,0	29,5 ± 59,6	0,296
Dosis (µg /kg/min)	0,010 ± 0,004	0,011 ± 0,004	0,010 ± 0,004	0,419
Midazolam kont. ¹	0	0	0	-
Ketamin kont. ¹	0	1	0	>0,99
n, %	12	15	16	0,703
Propofol kont. ¹ Dauer (h)	10,4 ± 4,3	15,8 ± 12,1	20,8 ± 27,9	0,753
Dosis (µg /kg/min)	11,401 ± 2,811	12,075 ± 7,597	11,122 ± 5,755	0,893
n, %	35 (%)	46 (%)	40 (%)	0,284
Hydrocortison Dauer (h)	45,5 ± 28,9	44,2 ± 27,3	48,9 ± 31,4	0,745
Dosis (µg /kg/min)	1,60 ± 0,50	1,58 ± 0,54	1,52 ± 0,47	0,759
Methylenblau	0	0	0	-
Desmopressin	0	0	0	-
Furosemid kont. ^{1, 2}	12 (12,4 %)	15 (15,0 %)	12 (12,5 %)	0,829
Furosemid Bolus ²	45 (46,4 %)	44 (44,0 %)	46 (47,9 %)	0,857
Diuretika p.o. ²	79 (81,4 %)	77 (77,0 %)	73 (76,0 %)	0,624
Keine Diuretika ²	16 (16,5 %)	18 (18,0 %)	23 (24,0 %)	0,383

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Die Daten beziehen sich auf die Gabe der jeweiligen Medikamente im intensivstationären Verlauf.

h = hours (Stunden), µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute, p.o. = per os.

¹Kontinuierliche Gabe über Perfusor.

²Postoperativ dialysepflichtige Patienten wurden bei diesen Erhebungen ausgeschlossen.

Etwa 20 % der Patienten je Gruppe erhielten im postoperativen Verlauf mindestens ein Erythrozytenkonzentrat. Bei einem Anteil von unter 4 % des gesamten untersuchten Patientenkollektivs erfolgte die Gabe mindestens eines Thrombozytenkonzentrates, ein Anteil von unter 2 % des gesamten Patientenkollektivs erhielt FFPs im postoperativen Verlauf. Knapp 10 % der Patienten je Gruppe erhielten PPSB. Die Patienten der Bretschneider-Gruppe erhielten im Mittel eine signifikant geringere Menge an PPSB als Patienten der Del Nido- (640 ± 201 I.E. vs. 1533 ± 707 I.E., $p=0,007$) und der Bretschneider-Gruppe (640 ± 201 I.E. vs. 1400 ± 794 I.E., $P=0,017$). Weitere signifikante Unterschiede fanden sich bei der Gegenüberstellung der postoperativen Transfusionen und verabreichten Gerinnungsprodukte nicht (Tab. 26).

Tab. 26: Postoperative Transfusionen und Gerinnungsprodukte

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
EK	19 (%)	24 (%)	23 (%)	0,665
- davon kein RP	12 (63,2 %)	19 (79,2 %)	19 (82,6 %)	0,343
TK	3 (%)	4 (%)	4 (%)	>0,99
FFP (%)	2 (%)	2 (%)	1 (%)	>0,99
PPSB (%)	9 (%)	9 (%)	10 (%)	0,961
Fibrinogen (%)	9 (%)	5 (%)	8 (%)	0,529
Faktor VIII (%)	2 (%)	0	0	0,331
Faktor XIII (%)	2 (%)	0	0	0,331
Anzahl EKs	$2,16 \pm 1,34$ (1, 6)	$1,96 \pm 1,90$ (1, 10)	$2,04 \pm 2,92$ (1, 15)	0,240
Anzahl TKs	$1,33 \pm 0,58$ (1, 2)	$2,50 \pm 1,73$ (1, 5)	$1,25 \pm 0,50$ (1, 2)	0,278
Anzahl FFPs	$4,00 \pm 0$ (4, 4)	$5,00 \pm 1,41$ (4, 6)	6,00	0,311
PPSB (I.E.)	$1533 \pm 707^*$	$1400 \pm 794^{\S}$	$640 \pm 201^{*\S}$	*0,007 §0,017
Fibrinogen (g)	$1,78 \pm 0,67$	$1,40 \pm 0,89$	$1,25 \pm 0,46$	0,184

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert \pm SD incl. Minimal- und Maximalwert bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe.

EK/TK = Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrat, FFP = fresh frozen plasma, RP = retrogrades priming, PPSB = Prothrombinkonzentrat, I.E. = Internationale Einheiten, g = Gramm.

Eine Übersicht der postoperativen Volumenbilanzen liefert Tab. 27. Es zeigten sich hinsichtlich der mittleren Urinausscheidung an den ersten drei postoperativen Tagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Am ersten postoperativen Tag fiel die mittlere Volumenbilanz der Patienten der Bretschneider-Gruppe signifikant höher aus als die der

Del Nido-Gruppe ($p=0,036$). Am zweiten und dritten postoperativen Tag unterschieden sich die Volumenbilanzen zwischen den drei Gruppen nicht signifikant.

Tab. 27: Volumenbilanzen der ersten drei postoperativen Tage (d)

	DN	BB	BS	p-Wert
Urin d1 (ml/h)	153 ± 67 (n=97)	160 ± 75 (n=100)	171 ± 72 (n=96)	0,232
Urin d2 (ml/h)	125 ± 40 (n=97)	116 ± 39 (n=98)	120 ± 42 (n=96)	0,364
Urin d3 (ml/h)	137 ± 53 (n=63)	135 ± 54 (n=73)	146 ± 57 (n=77)	0,406
Volumenbilanz d1 (ml)	576 ± 412 (n=97)*	691 ± 590 (n=100)	741 ± 500 (n=96)*	*0,036
Volumenbilanz d2 (ml)	281 ± 559 (n=97)	395 ± 566 (n=99)	260 ± 640 (n=96)	0,230
Volumenbilanz d3 (ml)	-19 ± 571 (n=63)	71 ± 609 (n=73)	-29 ± 589 (n=77)	0,527

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD incl. der Anzahl der die Berechnung bildenden Patienten. ml = Milliliter, h = hours (Stunden).

Die Werte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen.

Der Vergleich der postoperativen Blutgasanalysen erfolgte analog zum intraoperativen Vorgehen. Erneut wurden der Hämoglobinspiegel, der Hämatokrit, der Glucose- und Laktatspiegel zu verschiedenen definierten Zeitpunkten betrachtet. Neben der ersten BGA unmittelbar nach Aufnahme des Patienten auf Intensivstation („Aufnahme ITS“) wurden die Werte der BGAs nach weiteren sechs, zwölf und 24 Stunden erfasst („6h ITS“, „12h ITS“, „24h ITS“). Die Werte jedes Zeitpunktes wurden zudem in Relation zum letzten Wert vor HLM gesetzt, indem die prozentuale Differenz berechnet wurde. Es erfolgte anschließend ein Vergleich zwischen den drei Patientengruppen.

Der mittlere Hämoglobinspiegel bei Aufnahme auf der Intensivstation war analog zur letzten BGA bei OP Ende in der Buckberg-Gruppe signifikant niedriger als in der Del Nido- ($10,5 \pm 1,4$ g/dl vs. $11,0 \pm 1,3$ g/dl, $p=0,008$) und der Bretschneider-Gruppe ($10,5 \pm 1,4$ g/dl vs. $11,1 \pm 1,4$ g/dl, $p=0,007$). Zu den weiteren Zeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen mehr nachweisbar (Abb. 35). Entsprechend war die prozentuale Differenz des Hämoglobinspiegels zum Ausgangswert vor HLM bei „Aufnahme ITS“ in der Buckberg-Gruppe im Mittel am größten (-14 ± 10 % DN vs. -19 ± 10 % BB vs. -16 ± 10 % BS) und damit signifikant größer als in der Del Nido-Gruppe ($p=0,002$). Auch zu allen weiteren Zeitpunkten war der mittlere Abfall des Hämoglobinspiegels zum Ausgangswert vor HLM in der Buckberg-Gruppe am größten. Statistische Signifikanz zeigte sich hierbei jedoch nicht mehr (Abb. 36).

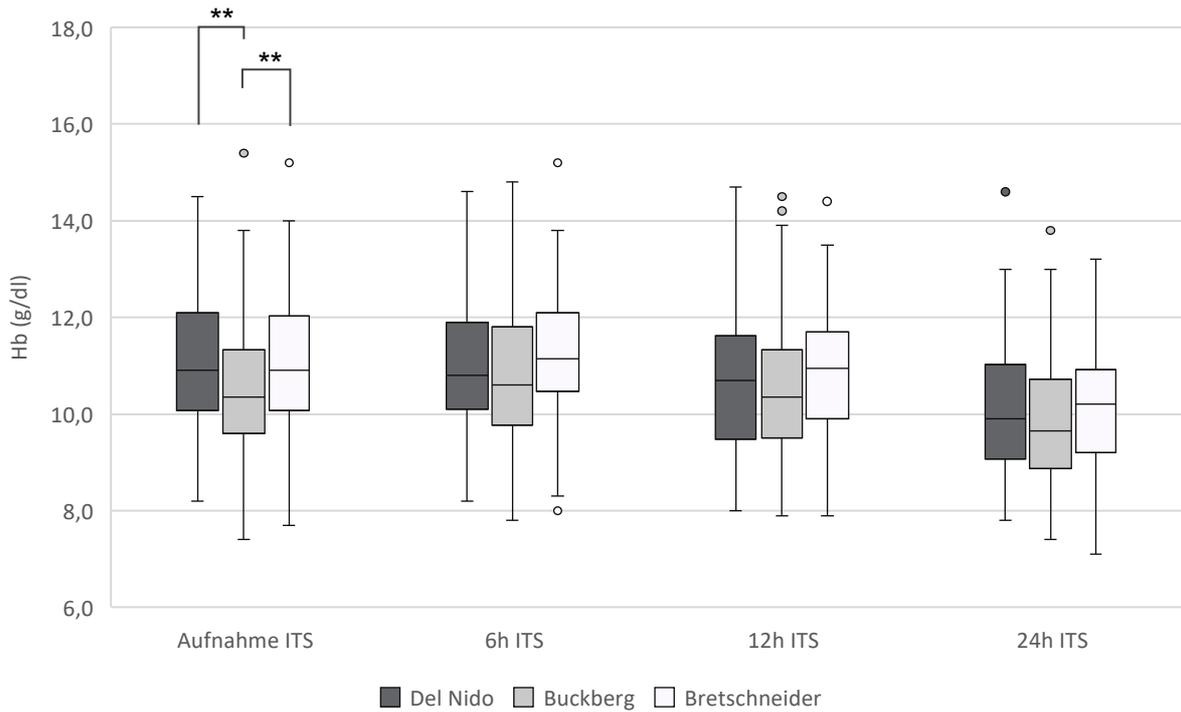


Abb. 35: Postoperativer Hämoglobinspiegel (Hb).

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ, g = Gramm, dl = Deziliter. $**P < 0,01$.

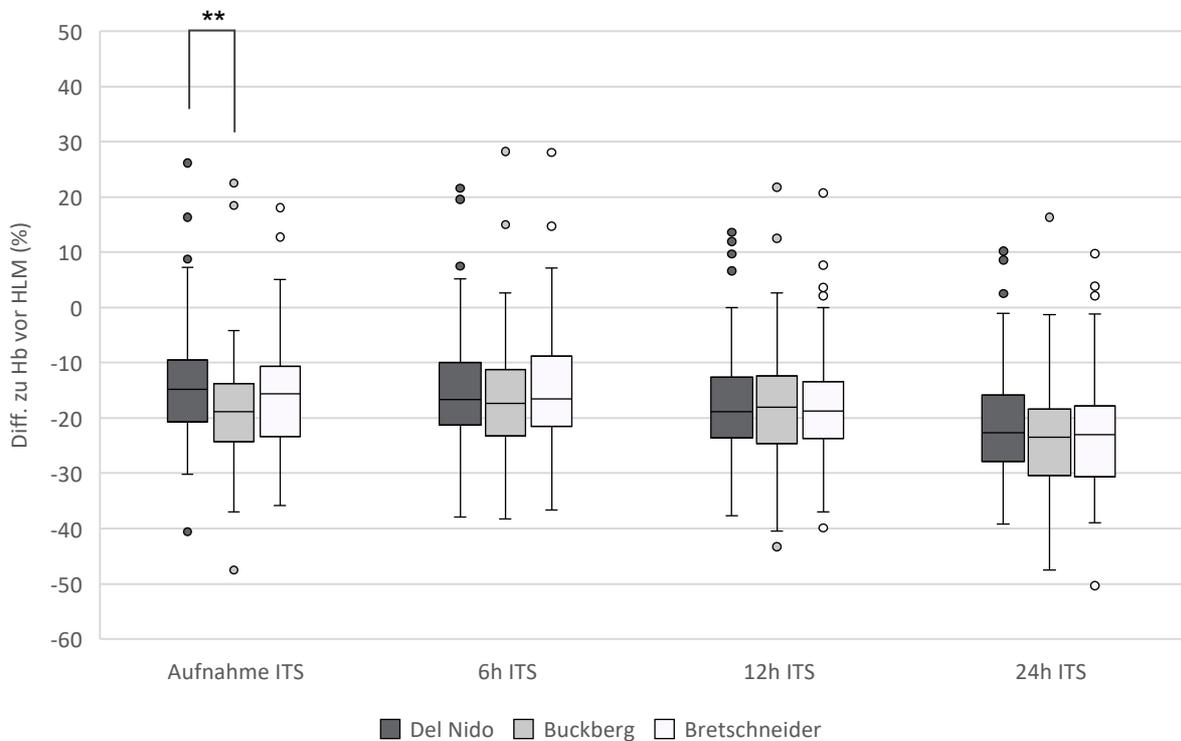


Abb. 36: Prozentuale Differenz des postoperativen Hämoglobinspiegels zum Ausgangswert.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. HLM = Herz-Lungen-Maschine, ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. $**P < 0,01$.

Die Betrachtung des postoperativen Hämatokrits zeigte entsprechende Parallelen zum Hämoglobinspiegel. Bei „Aufnahme ITS“ war dieser in der Buckberg-Gruppe im Mittel signifikant niedriger als in der Del Nido- ($32 \pm 4 \%$ vs. $34 \pm 4 \%$, $p=0,008$) und der Bretschneider-Gruppe ($32 \pm 4 \%$ vs. $34 \pm 4 \%$, $p=0,008$) und verzeichnete zu diesem Zeitpunkt im Gruppenvergleich auch den größten mittleren prozentualen Abfall zum Ausgangswert vor HLM ($-14 \pm 10 \%$ DN vs. $-18 \pm 9 \%$ BB vs. $-16 \pm 10 \%$ BS), welcher damit signifikant größer war als in der Del Nido-Gruppe ($p=0,002$). Weitere signifikante Unterschiede waren nicht eruierbar (Abb. 37, Abb. 38). Auch über alle weiteren Zeitpunkte hinweg war jedoch der mittlere Hämatokrit in der Buckberg-Gruppe am niedrigsten und der mittlere Abfall zum Ausgangswert vor HLM am größten.

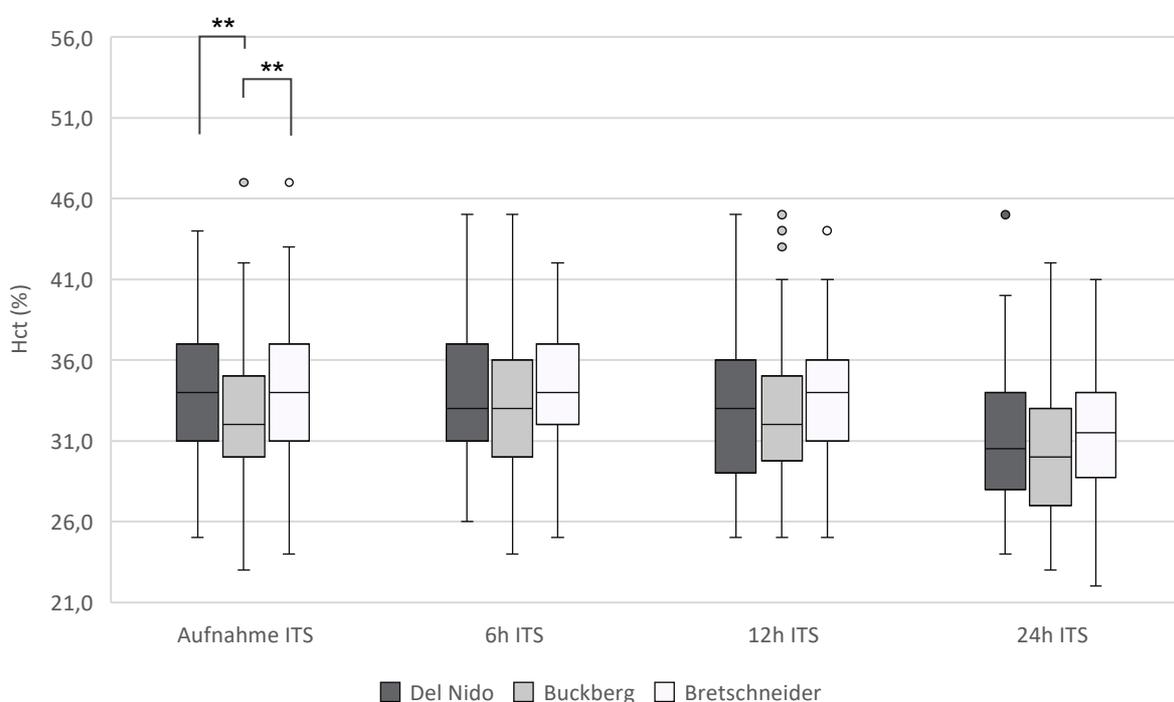


Abb. 37: Postoperativer Hämatokrit (Hct).

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter cardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ. $**P < 0,01$.

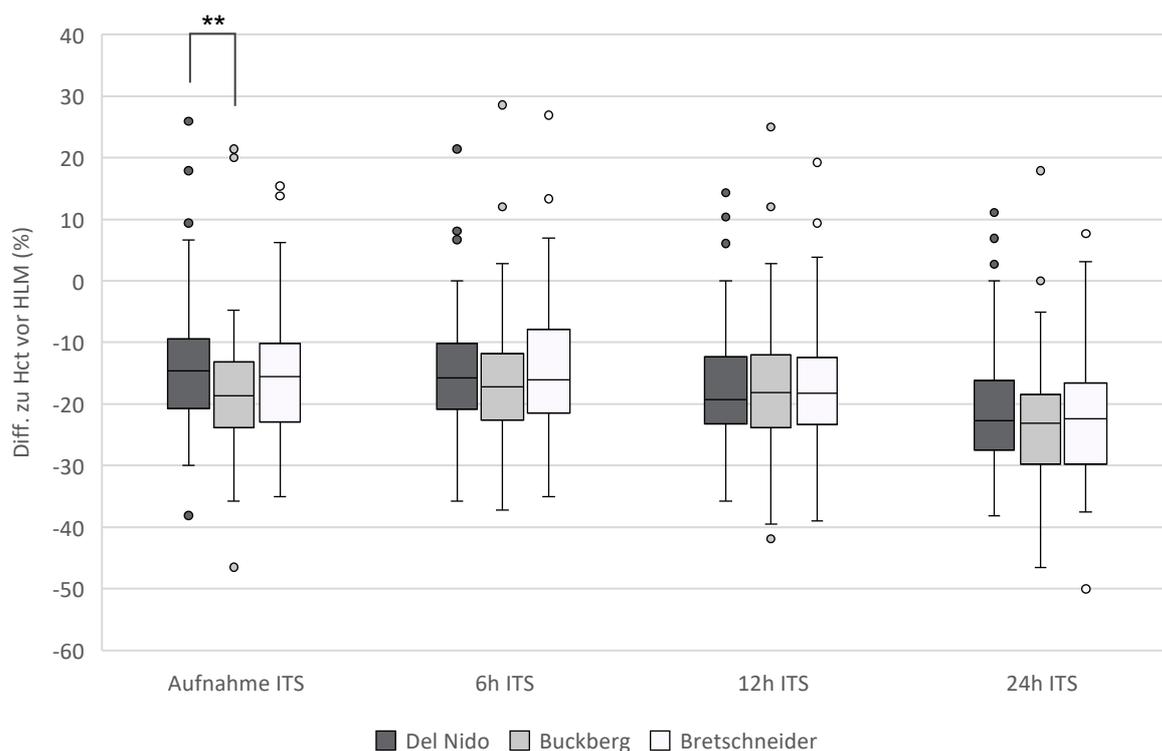


Abb. 38: Prozentuale Differenz des postoperativen Hämatokrits zum Ausgangswert. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine, ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. **P<0,01.

Signifikante Unterschiede im Vergleich der postoperativen Glucosespiegel zwischen den drei Patientengruppen ließen sich ebenfalls lediglich bei „Aufnahme ITS“ feststellen. Zu diesem Zeitpunkt war der Glucosespiegel im Mittel in der Buckberg-Gruppe am niedrigsten (133 ± 22 mg/dl DN vs. 122 ± 26 mg/dl BB vs. 129 ± 26 mg/dl BS) und unterschied sich damit signifikant zu dem der Del Nido-Gruppe ($p=0,005$). Der mittlere Abfall zum Spiegel vor HLM war zu diesem Zeitpunkt in der Del Nido-Gruppe signifikant geringer als in der Buckberg- (-3 ± 18 % vs. -15 ± 20 %, $p<0,001$) und der Bretschneider-Gruppe (-3 ± 18 % vs. -11 ± 20 %, $p=0,014$). Im weiteren Verlauf glichen sich die Werte der drei Gruppen einander an (Abb. 39, Abb. 40).

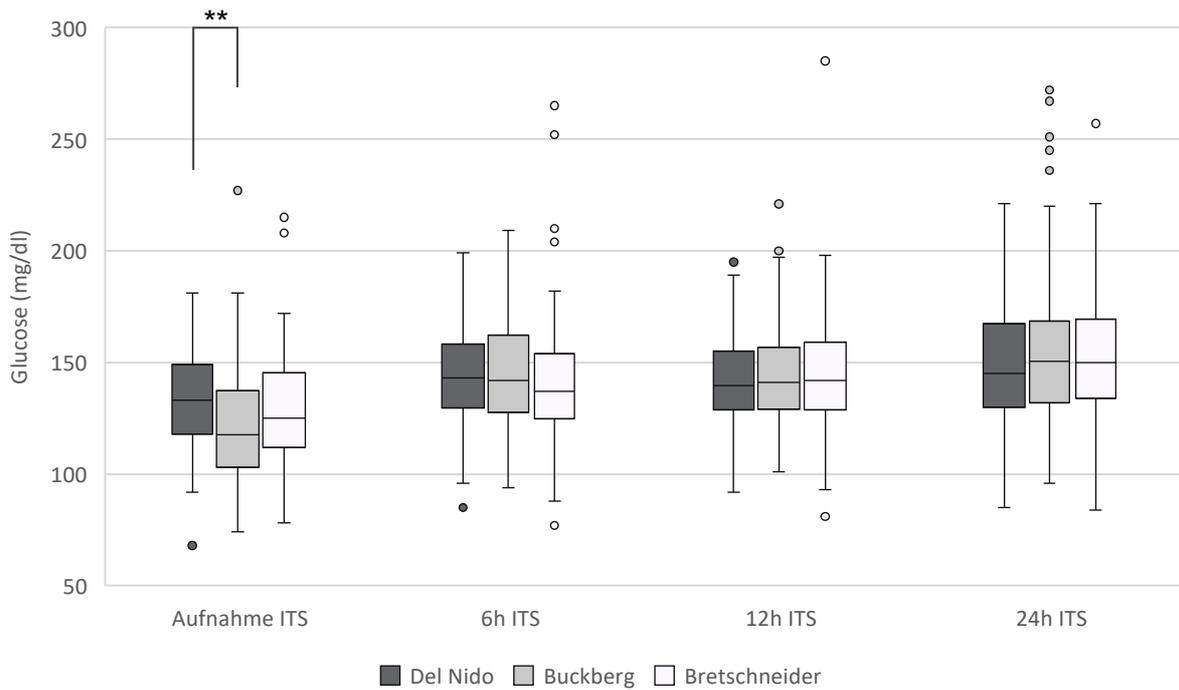


Abb. 39: Postoperativer Glucosespiegel.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ, mg = Milligramm, dl = Deziliter. **P<0,01.

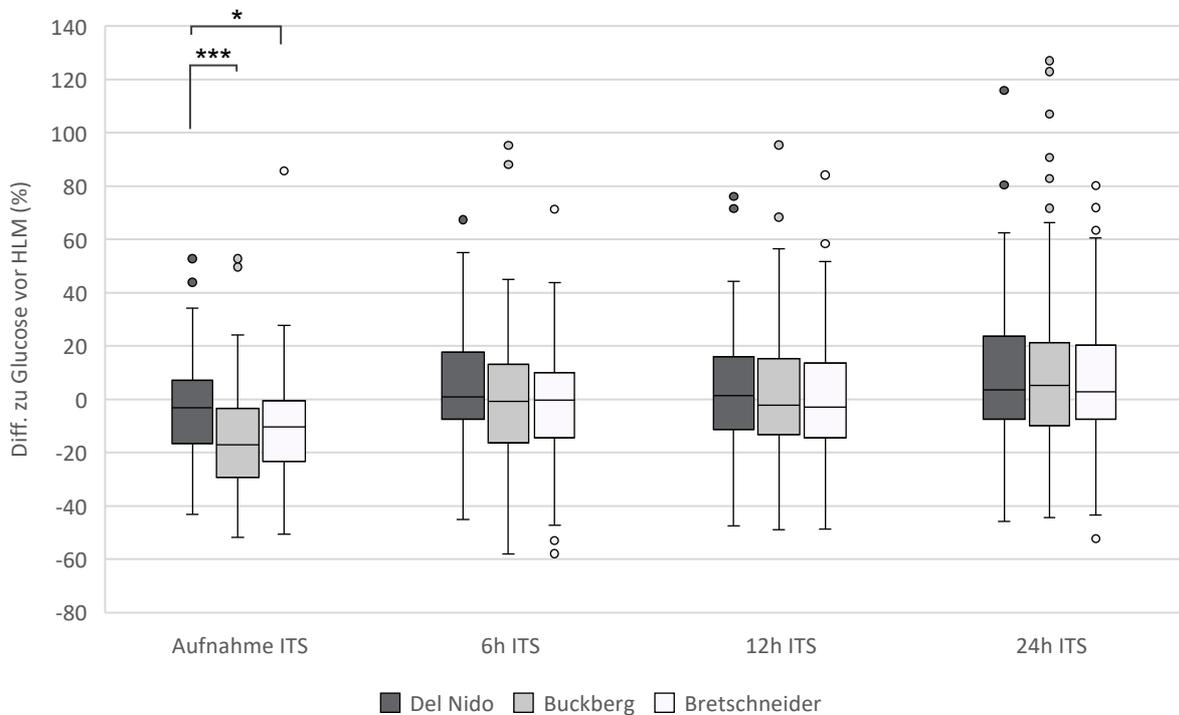


Abb. 40: Prozentuale Differenz des postoperativen Glucosespiegels zum Ausgangswert.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. HLM = Herz-Lungen-Maschine, ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. *P<0,05. ***P<0,001.

Der mittlere postoperative Laktat Spiegel war zu allen untersuchten Zeitpunkten in der Bretschneider-Gruppe am höchsten. Statistisch signifikant erwies sich dies zu den Zeitpunkten „6h ITS“ ($1,21 \pm 0,49$ mmol/l DN vs. $1,09 \pm 0,40$ mmol/l BB vs. $1,33 \pm 0,85$ mmol/l BS) sowie „24h ITS“ ($1,20 \pm 0,42$ mmol/l DN vs. $1,32 \pm 0,42$ mmol/l BB vs. $1,47 \pm 0,57$ mmol/l BS). In der sechsständigen BGA lag der Mittelwert signifikant über dem der Buckberg-Gruppe ($p=0,031$), 24 Stunden postoperativ signifikant über dem der Del Nido-Gruppe ($p<0,001$). Nur in der Bretschneider-Gruppe lag der Mittelwert zum Zeitpunkt „24h ITS“ über dem bei „Aufnahme ITS“ ($1,47 \pm 0,57$ mmol/l vs. $1,38 \pm 0,60$ mmol/l) (Abb. 41). Die mittlere prozentuale Differenz zum Laktat Spiegel vor HLM ist in der sechsständigen Kontrolle in der Buckberg-Gruppe auffällig niedrig (45 ± 63 % DN vs. 25 ± 51 % BB vs. 47 ± 66 % BS) und damit auch signifikant niedriger als in der Del Nido-Gruppe ($p=0,030$). Zur Kontrolle zum Zeitpunkt „24h ITS“ liegt diese Differenz in der Bretschneider-Gruppe analog zum oben beschriebenen Mittelwert über dem Wert bei „Aufnahme ITS“ (55 ± 54 % vs. 69 ± 71 %) (Abb. 42).

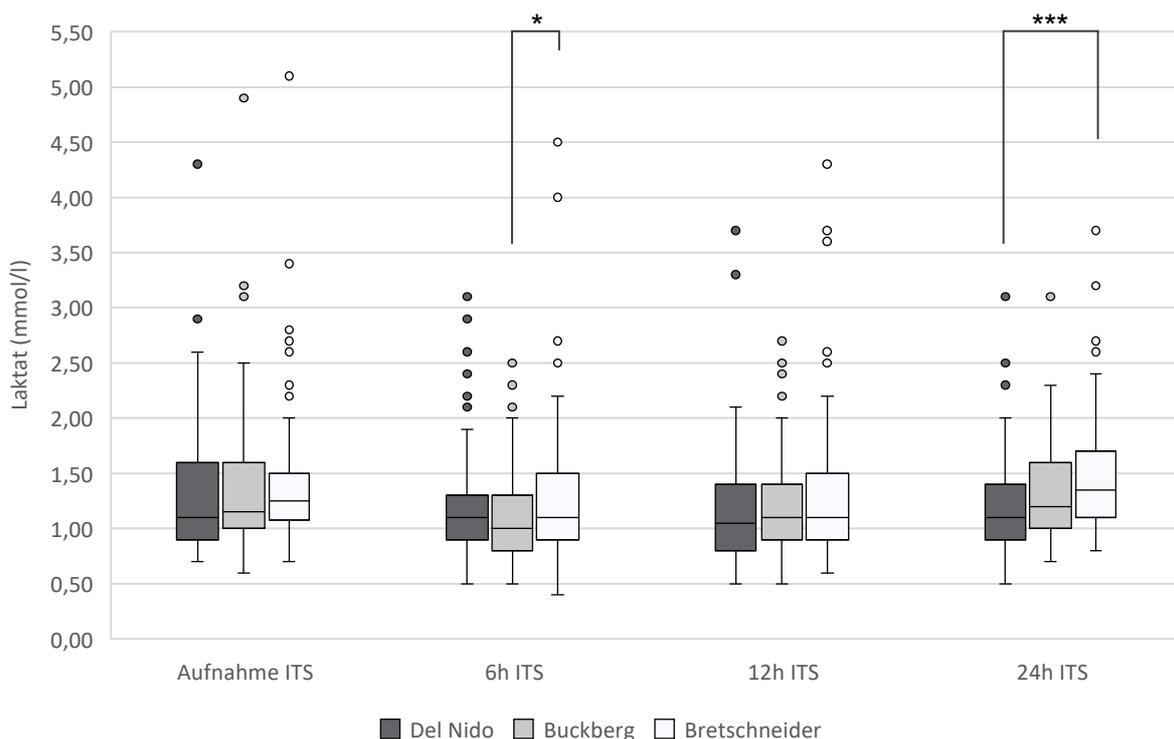


Abb. 41: Postoperativer Laktat Spiegel.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ, mmol/l = Millimol pro Liter. * $P<0,05$. *** $P<0,001$.

In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „6h ITS“: BS (7,3 mmol/l).

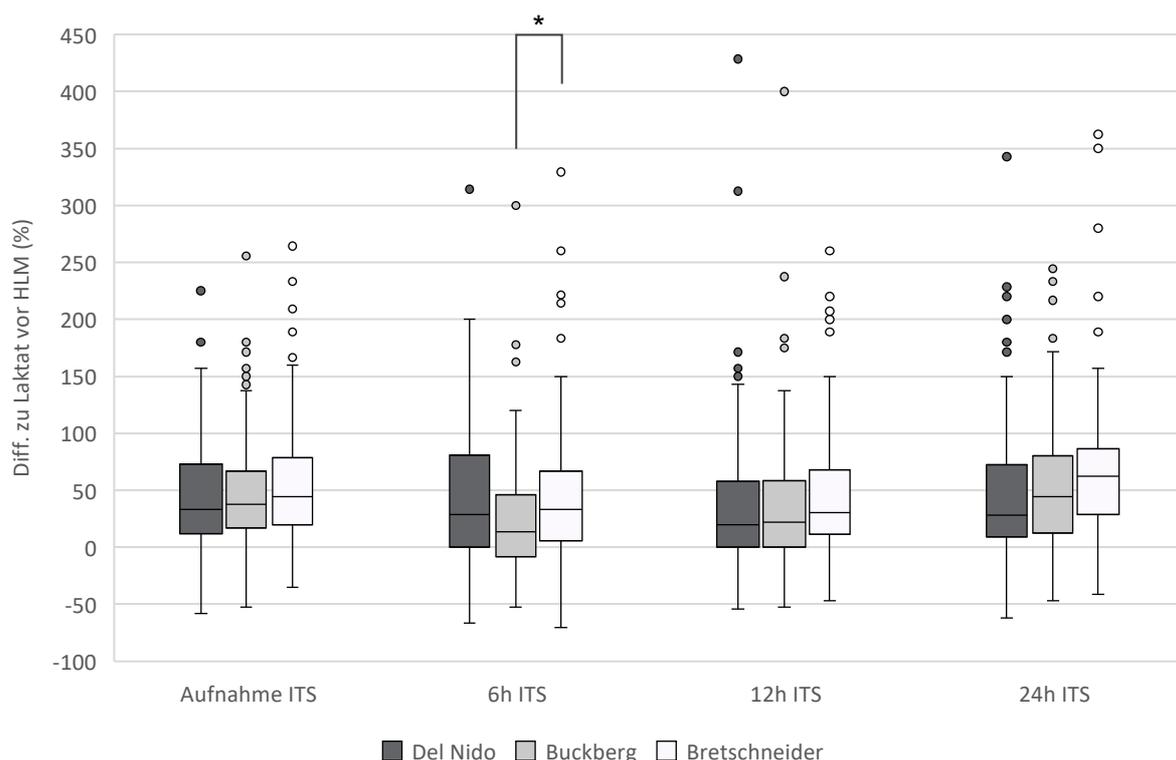


Abb. 42: Prozentuale Differenz des postoperativen Laktatspiegels zum Ausgangswert. Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. $n(\text{DN/BB/BS}) = 100/100/100$. HLM = Herz-Lungen-Maschine, ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ. Vor HLM = letzte BGA vor Angehen an die HLM. $*P < 0,05$. In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: „Aufnahme ITS“: BB (513 %).

Auch die postoperativen Laktatspiegel der drei Patientengruppen wurden zur besseren Einordnung einer klinischen Relevanz hinsichtlich ihrer Verteilung auf vier definierte Wertebereiche (< 1 , $1-2$, $>2 - 3$, > 3 mmol/l) untersucht. Die Ergebnisse werden in *Abb. 43* dargestellt. Ein signifikanter Unterschied in der Gruppenverteilung zeigte sich in der sechsstündigen postoperativen Kontrolle ($p=0,022$). Dieser war darauf zurückzuführen, dass der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel < 1 mmol/l zu diesem Zeitpunkt in der Buckberg-Gruppe signifikant größer war als in der Bretschneider-Gruppe. Aus der graphischen Darstellung geht zudem hervor, dass Patienten der Del Nido-Gruppe mit Ausnahme der sechsstündigen BGA stets den größten Anteil am niedrigsten Wertebereich aufwiesen. Der Anteil des gesamten untersuchten Patientenkollektivs am Wertebereich $>2 - 3$ mmol/l sank sukzessive mit jedem Zeitpunkt (24 % vs. 14 % vs. 14 % vs. 11 %), zu jedem Zeitpunkt hatten nur etwa 5 % der Patienten des gesamten untersuchten Kollektivs einen Laktatspiegel von > 3 mmol/l. Der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel von > 2 mmol/l hielt sich in der Bretschneider-Gruppe über alle Zeitpunkte hinweg am beständigsten (9 % vs. 7 % vs. 11 % vs. 9 %), während er in der Del Nido- (8 % vs. 7 % vs. 4 % vs. 3 %) wie auch in der Buckberg-Gruppe (13 % vs. 4 % vs. 4 % vs. 5 %) zurückging.

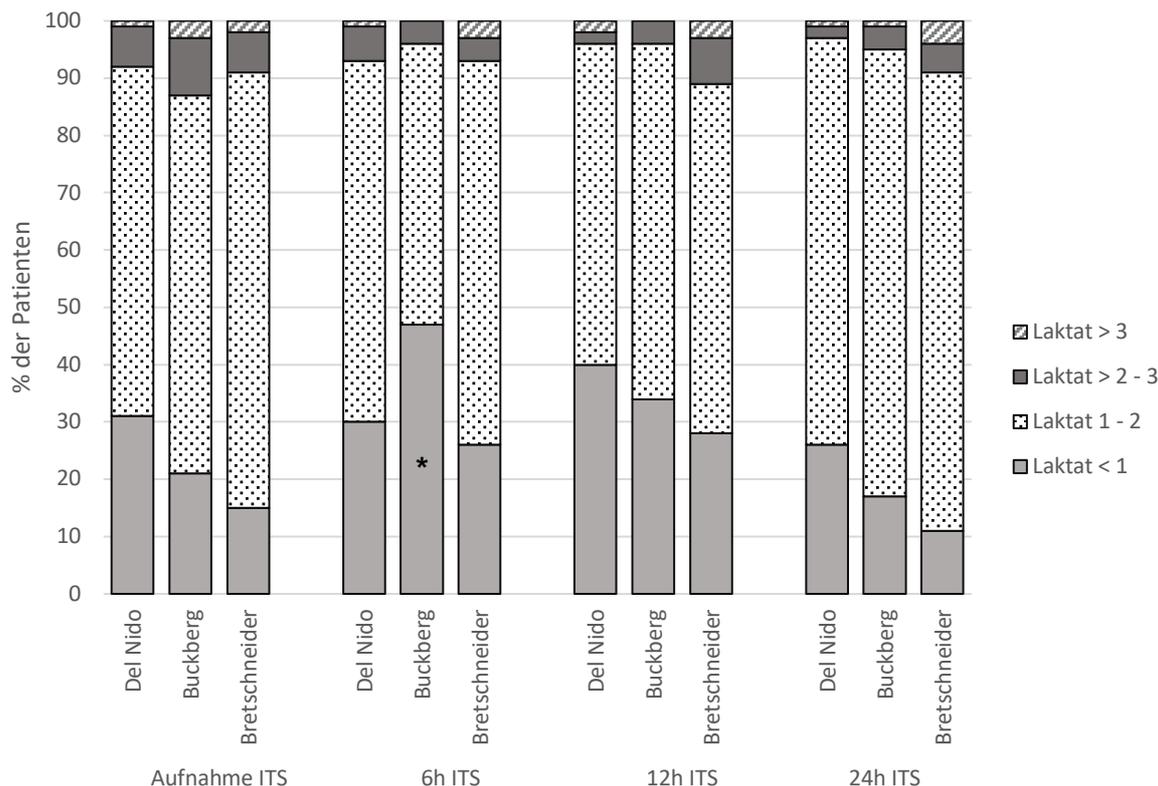


Abb. 43: Prozentuale Verteilung des postoperativen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), (x)h ITS = BGA (x)h postoperativ. Laktat in mmol/l (Millimol pro Liter).

*BB vs. BS, P<0,05.

Eine Gegenüberstellung des maximalen postoperativen Laktatspiegels aller BGAs bis 24 Stunden postoperativ zeigte den niedrigsten Mittelwert in der Del Nido-Gruppe ($1,68 \pm 0,63$ mmol/l DN vs. $1,78 \pm 0,70$ mmol/l BB vs. $1,95 \pm 0,90$ mmol/l BS), welcher damit signifikant geringer war, als der der Bretschneider-Gruppe ($p=0,036$) (Abb. 44).

Eine Aufspaltung dieses maximalen postoperativen Laktatspiegels in die bekannten Wertebereiche (Abb. 45) zeigte, dass der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel > 2 mmol/l in der Del Nido-Gruppe stets am geringsten war (19 % DN vs. 28 % BB vs. 29 % BS). Bei einem Großteil der Patienten lag der maximale postoperative Laktatspiegel bei 1-2 mmol/l (79 % DN vs. 72 % BB vs. 70 % BS). Ein statistisch signifikanter Unterschied erwies sich zwischen den drei Gruppen hierbei nicht.

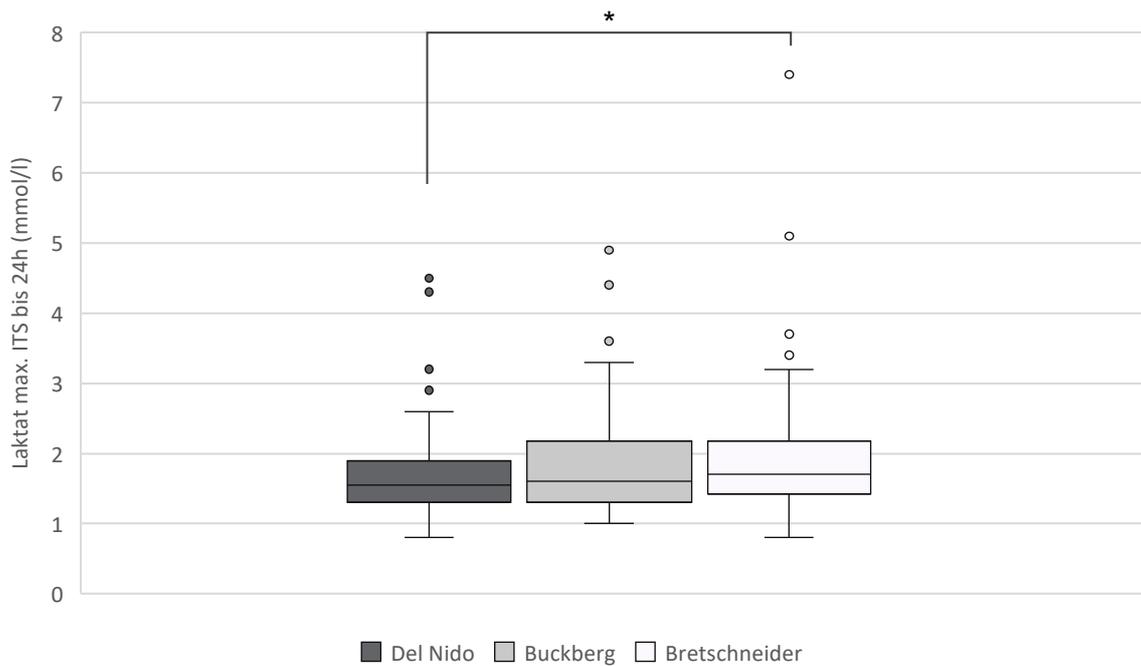


Abb. 44: Postoperativer maximaler Laktatspiegel.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden), mmol/l = Millimol pro Liter. *P<0,05. In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: BS (7,4 mmol/l).

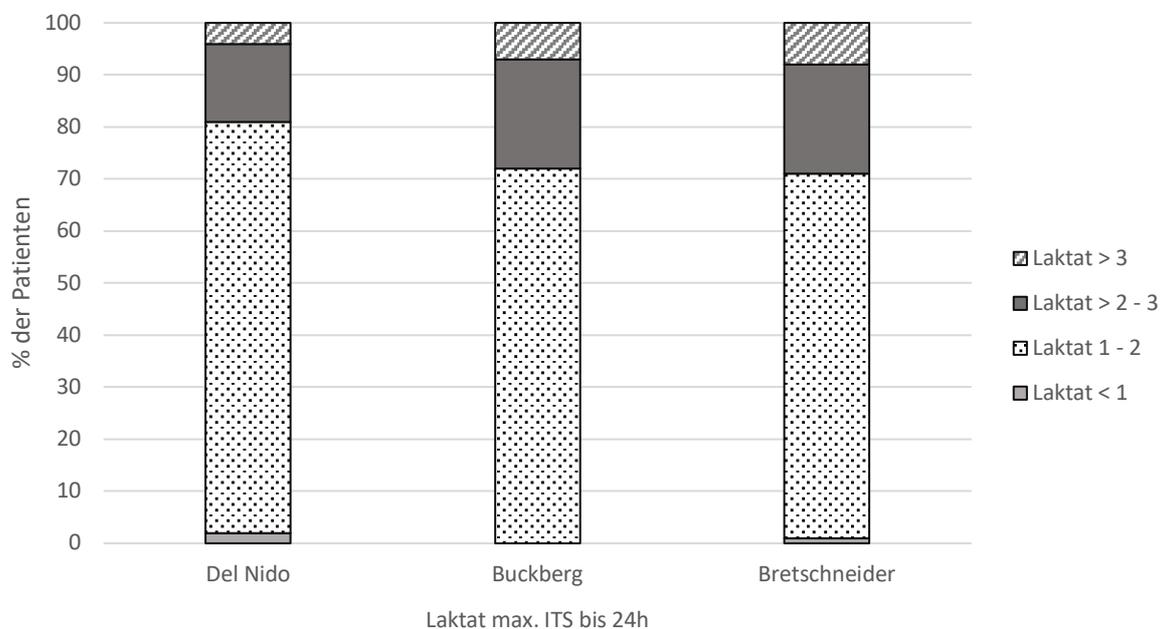


Abb. 45: Prozentuale Verteilung des postoperativen maximalen Laktatspiegels auf vier definierte Wertebereiche.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = 100/100/100. ITS = Intensivstation, h = hours (Stunden). Laktat in mmol/l (Millimol pro Liter).

Der Vergleich der Befunde der postoperativen TTE, welche im Rahmen der stationären Entlassung der Patienten durchgeführt worden ist, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen (Tab. 28). Eine normale LVEF zeigte sich am häufigsten in der Del Nido-Gruppe. Die Zahl der Patienten mit einer leichtgradig eingeschränkten Pumpfunktion war in der Del Nido-Gruppe verglichen mit den präoperativen Befunden um 50 % gesunken, in der Buckberg-Gruppe betrug diese Differenz 32 %, in der Bretschneider-Gruppe etwa 16 %. Der Anteil der Patienten mit einer mittel- oder hochgradig eingeschränkten LVEF war im Vergleich zum präoperativen Befund in der Del Nido-Gruppe um 75 % zurückgegangen, in der Buckberg-Gruppe um etwa 64 % und in der Bretschneider-Gruppe um 50 %. Entsprechend war der Anteil der Patienten, bei denen eine Besserung der LVEF zum Ausgangsbefund dokumentiert worden ist in der Del Nido-Gruppe am größten. Bei der RVEF zeigten sich nur marginale Unterschiede zum präoperativen Ausgangsbefund.

Tab. 28: Befunde der finalen postoperativen transthorakalen Echokardiographie (TTE)

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS(n=100)	p-Wert
LVEF (%) ¹	> 55	84 (%)	78 (%)	76 (%)	0,584
	46 - 55	13 (%)	17 (%)	16 (%)	
	30 - 45	1 (%)	3 (%)	6 (%)	
	< 30	2 (%)	2 (%)	2 (%)	
RVEF (%) ¹	> 55	99 (%)	98 (%)	97 (%)	0,700
	46 - 55	1 (%)	2 (%)	1 (%)	
	30 - 45	0	0	2 (%)	
	< 30	0	0	0 (%)	
LVEF – Vgl. zu präOP ^{2, 3}	unverändert	70 (%)	74 (%)	79 (%)	0,351
	besser	30 (%)	25 (%)	21 (%)	
	schlechter	0	1 (%)	0 (%)	
RVEF – Vgl. zu präOP ^{2, 3}	unverändert	96 (%)	98 (%)	95 (%)	0,538
	besser	3 (%)	1 (%)	5 (%)	
	schlechter	1 (%)	1 (%)	0	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. LVEF/RVEF = links-/rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion.

¹Je nach schriftlichem Befund erfolgte Zuteilung gemäß Prozentzahl oder gemäß der Graduierung „normal, leich-/mittel-/hochgradig eingeschränkt“.

²Vergleich des Befundes der finalen TTE zum präoperativen Befund.

³In den mind. nächstgelegenen der o.g. prozentualen Bereiche gebessert/verschlechtert, unverändert entsprechend.

Die in *Tab. 29* dargestellten postoperativen EKG-Befunde basieren in Teilen auf der Untersuchung, welche bei Entlassung der Patienten von der Intensivstation durchgeführt worden ist. Lediglich die Angaben zum Auftreten von Vorhofflimmern und zur Amiodarontherapie beziehen sich auf die Dokumentation während des gesamten stationären Aufenthaltes der Patienten und somit nicht nur auf den intensivstationären Aufenthalt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich und auch keine relevanten Unterschiede zu den präoperativen Ausgangsbefunden.

Tab. 29: Postoperative EKG-Befunde des Patientenkollektivs

		DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Schenkelblock ¹	kein	87 (%)	89 (%)	86 (%)	0,796
	LSB	1 (%)	3 (%)	3 (%)	
	RSB	5 (%)	4 (%)	7 (%)	
	andere	7 (%)	4 (%)	4 (%)	
AV-Block ¹	kein	92 (%)	96 (%)	93 (%)	0,307
	AVB I°	8 (%)	4 (%)	5 (%)	
	AVB II°	0	0	2 (%)	
	AVB III°	0	0	0	
Schrittmacher neu ²	0	0	0	-	
Vorhofflimmern ²	26 (%)	24 (%)	27 (%)	0,885	
Amiodaron neu ²	8 (%)	15 (%)	11 (%)	0,293	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. EKG = Elektrokardiogramm, LSB/RSB = Links-/Rechtsschenkelblock, AVB = AV-Block.

¹Angaben basieren auf Befunden des intensivstationären Entlass-EGKs.

²Angaben basieren auf der Dokumentation während des gesamten stationären Aufenthaltes der Patienten.

Eine Übersicht der postoperativen laborchemischen Nierenfunktionsparameter gibt Tab. 30. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen zeigten sich bei der Analyse hinsichtlich des mittleren Harnstoffwertes am ersten und zweiten postoperativen Tag. An beiden Tagen lag dieser in der Bretschneider-Gruppe signifikant über dem der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe. Im Übrigen zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

Tab. 30: Postoperative Nierenfunktionsparameter des Patientenkollektivs

		DN	BB	BS	p-Wert
Harnstoff (mg/dl)	d1	29 ± 11 (n=97)*	30 ± 11 (n=100) [§]	41 ± 18 (n=96)* [§]	*$<0,001$
	d2	34 ± 15 (n=95)*	36 ± 17 (n=100) [§]	47 ± 23 (n=95)* [§]	*$<0,001$ $^{\\$}0,001$
	d3	36 ± 18 (n=91)	40 ± 20 (n=91)	44 ± 25 (n=86)	0,058
	d4	35 ± 17 (n=80)	39 ± 20 (n=71)	39 ± 23 (n=68)	0,392
Kreatinin (mg/dl)	d0	0,81 ± 0,25 (n=97)	0,82 ± 0,24 (n=100)	0,84 ± 0,21 (n=96)	0,737
	d1	0,88 ± 0,31 (n=97)	0,90 ± 0,29 (n=100)	0,93 ± 0,29 (n=96)	0,401
	d2	0,95 ± 0,40 (n=95)	0,95 ± 0,41 (n=100)	0,95 ± 0,36 (n=95)	0,995
	d3	0,94 ± 0,41 (n=91)	0,98 ± 0,41 (n=91)	0,94 ± 0,38 (n=86)	0,770
	d4	0,95 ± 0,41 (n=80)	0,99 ± 0,43 (n=72)	0,94 ± 0,39 (n=69)	0,740
GFR (ml/min)	d0	90 ± 17 (n=97)	90 ± 16 (n=100)	89 ± 15 (n=96)	0,624
	d1	85 ± 22 (n=97)	86 ± 19 (n=100)	83 ± 19 (n=96)	0,554
	d2	83 ± 23 (n=95)	83 ± 24 (n=100)	82 ± 20 (n=95)	0,986
	d3	84 ± 24 (n=91)	81 ± 24 (n=91)	83 ± 21 (n=86)	0,772
	d4	83 ± 23 (n=80)	81 ± 25 (n=72)	83 ± 19 (n=68)	0,836

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD incl. der Anzahl der die Berechnung bildenden Patienten.

Es werden die Zeitpunkte „d0“ = unmittelbar postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. mg = Milligramm, dl = Deziliter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml = Milliliter, min = Minute.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei Analysen von Mittelwerten ausgeschlossen.

Um eine präzise klinische Einordnung der Nierenfunktionsparameter zu ermöglichen, erfolgte anschließend eine Identifizierung jener Patienten, bei welchen die Harnstoff- und Kreatininwerte postoperativ oberhalb des jeweiligen Grenzwertes lagen sowie jener Patienten, welche eine erniedrigte GFR aufwiesen (Tab. 31). Der Anteil der Patienten mit erhöhten Harnstoffwerten war am zweiten postoperativen Tag zwischen den Gruppen signifikant verschieden

($p=0,001$) und in der Bretschneider-Gruppe am größten. Weitere signifikante Unterschiede waren nicht festzustellen.

Tab. 31: Anteil der Patienten mit postoperativ erhöhten Nierenfunktionsparametern

		DN	BB	BS	p-Wert
Harnstoff > 50 mg/dl	d1	0	0	0	-
	d2	11 (11,2 %)*	15 (15,0 %)§	30 (30,3 %)*§	* <0,003 § 0,030
	d3	17 (18,1 %)	18 (19,8 %)	25 (27,8 %)	0,239
	d4	15 (18,1 %)	15 (21,1 %)	15 (21,1 %)	0,858
Kreatinin > 1,2 mg/dl	d0	7 (7,0 %)	3 (3,0 %)	8 (8,0 %)	0,289
	d1	11 (11,0 %)	8 (8,0 %)	16 (16,0 %)	0,205
	d2	15 (15,3 %)	14 (14,0 %)	16 (16,2 %)	0,912
	d3	16 (17,0 %)	14 (13,9 %)	12 (13,3 %)	0,785
	d4	14 (16,9 %)	12 (16,7 %)	9 (12,5 %)	0,708
GFR < 60 ml/min	d0	6 (6,1 %)	4 (4,0 %)	8 (8,1 %)	0,482
	d1	12 (12,1 %)	10 (10,0 %)	16 (16,2 %)	0,417
	d2	18 (18,4 %)	18 (18,0 %)	16 (16,3 %)	0,923
	d3	18 (19,1 %)	17 (18,7 %)	13 (14,4 %)	0,654
	d4	13 (15,9 %)	12 (16,7 %)	9 (12,7 %)	0,779

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. Es werden die Zeitpunkte „d0“ = unmittelbar postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. mg = Milligramm, dl = Deziliter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml = Milliliter, min = Minute.

Postoperativ dialysepflichtige Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.

Eine Kategorisierung des Ausmaßes der Einschränkung der GFR sowie der Vergleich zur präoperativen Übersicht zeigte zwischen den drei Gruppen keine relevanten Unterschiede. Je Gruppe ließ sich gemessen an der GFR eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei etwa 6-8 % der Patienten feststellen. Der Zuwachs an Patienten mit hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung war in der Del Nido-Gruppe am geringsten, in der Buckberg-Gruppe am größten, ohne jedoch statistische Signifikanz. Die Kriterien für ein akutes Nierenversagen erfüllten am ersten postoperativen Tag im Gruppenvergleich mehr Patienten der Bretschneider-Gruppe. Aus dem gesamten untersuchten Patientenkollektiv war bei Entlassung nur ein Patient postoperativ neu dialysepflichtig geworden. Die Daten werden in Tab. 32 zusammengefasst.

Tab. 32: Klinische Einordnung der postoperativen Niereninsuffizienz

		DN	BB	BS	p-Wert
Stadium NI (GFR in ml/min) ¹	>= 60	81 (81,0 %)	80 (80,0 %)	82 (82,0 %)	0,425
	30 - 59	13 (13,0 %)	13 (13,0 %)	10 (10,0 %)	
	15 - 29	3 (3,0 %)	7 (7,0 %)	4 (4,0 %)	
	< 15	3 (3,0 %)	0	4 (4,0 %)	
NI – Vgl. zu präOP ^{2, 3}	unverändert	91 (91,0 %)	90 (90,0 %)	94 (94,0 %)	0,478
	schlechter	8 (8,0 %)	7 (7,0 %)	6 (6,0 %)	
	besser	1 (1,0 %)	3 (3,0 %)	0	
AKI d0 ⁴		0	0	0	-
AKI d1 ⁴	Kein	99 (99,0 %)	98 (98,0 %)	92 (92,0 %)	0,063
	Grad 1	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)	7 (7,0 %)	
	Grad 2	0	0	1 (1,0 %)	
AKI d2 ⁴	Kein	87 (88,8 %)	93 (93,0 %)	92 (92,9 %)	0,430
	Grad 1	11 (11,2 %)	6 (6,0 %)	7 (7,1 %)	
	Grad 2	0	1 (1,0 %)	0	
AKI d3 ⁴	Kein	81 (86,2 %)	81 (89,0 %)	85 (94,4 %)	0,170
	Grad 1	13 (13,8 %)	10 (11,0 %)	5 (5,6 %)	
AKI d4 ⁴	Kein	73 (86,9 %)	66 (91,7 %)	71 (94,7 %)	0,228
	Grad 1	11 (13,1 %)	6 (8,3 %)	4 (5,3 %)	
Dialysepflichtigkeit ⁵		3 (3,0%)	0	4 (4,0%)	0,224

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. Postoperativ dialysepflichtige Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.

¹NI = Niereninsuffizienz. Für die Zuordnung wurde die niedrigste GFR (glomeruläre Filtrationsrate in Milliliter pro Minute) herangezogen, welche der jeweilige Patient initial oder innerhalb der ersten vier postoperativen Tage aufwies.

²Vergleich des postoperativen Stadiums der NI zum präoperativen Stadium.

³In den mind. nächstgelegenen der o.g. GFR-Bereiche gebessert/verschlechtert, unverändert entsprechend.

⁴AKI = acute kidney injury (akutes Nierenversagen). Es wurden anlehnend an die Empfehlungen der KDIGO¹³⁰ (Kidney Disease: Improving Global Outcome) definiert: Grad 1 = Kreatininanstieg um >= 0,3 mg/dl oder um das 1,5- bis 1,99-fache des Ausgangswertes. Grad 2 = Kreatininanstieg um das 2- bis 2,99-fache des Ausgangswertes. Grad 3 = Kreatininanstieg um das >= 3-fache des Ausgangswertes. Das Auftreten eines AKI wurde für die Zeitpunkte „d0“ = unmittelbar postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag stets neu evaluiert. n = alle Patienten je Gruppe, welche am jeweiligen Tag die entsprechenden Kriterien erfüllten.

⁵Beinhaltet auch die präoperativ bereits dialysepflichtigen Patienten.

Der Vergleich der Mittelwerte der Leberparameter bis zum zweiten postoperativen Tag ergab zwischen den drei Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 33). Die Transaminasen sowie die Gamma-GT wurden erneut in Relation zum jeweiligen oberen Grenzwert dargestellt. Insbesondere das Bilirubin und die GOT zeigten unmittelbar postoperativ erhöhte Mittelwerte, die jedoch im Verlauf einen gewissen Abwärtstrend zeigten.

Tab. 33: Postoperative Leberparameter des Patientenkollektivs

		DN	BB	BS	p-Wert
Bilirubin gesamt (mg/dl)	d0	1,06 ± 0,48 (n=100)	1,02 ± 0,53 (n=100)	1,18 ± 0,51 (n=100)	0,059
	d1	0,97 ± 0,55 (n=100)	1,05 ± 0,62 (n=100)	1,09 ± 0,77 (n=100)	0,425
	d2	0,64 ± 0,42 (n=94)	0,62 ± 0,66 (n=95)	0,62 ± 0,29 (n=98)	0,950
GOT/UL ¹	d0	1,30 ± 1,05 (n=99)	1,24 ± 1,27 (n=100)	1,36 ± 1,11 (n=100)	0,776
	6h	1,28 ± 0,85 (n=83)	1,38 ± 1,24 (n=99)	1,52 ± 1,12 (n=100)	0,323
	d2	0,82 ± 0,32 (n=37)	0,97 ± 0,91 (n=24)	1,09 ± 0,83 (n=16)	0,178
GPT/UL ¹	d1	0,79 ± 1,10 (n=97)	0,78 ± 1,58 (n=100)	0,67 ± 0,46 (n=100)	0,716
	d2	0,66 ± 0,72 (n=96)	0,65 ± 1,31 (n=96)	0,61 ± 0,40 (n=98)	0,928
Gamma- GT/UL ¹	d0	0,64 ± 0,77 (n=99)	0,51 ± 0,45 (n=100)	0,81 ± 1,40 (n=100)	0,072
	d2	0,58 ± 0,36 (n=21)	0,60 ± 0,67 (n=23)	0,51 ± 0,35 (n=15)	0,632

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD incl. der Anzahl der die Berechnung bildenden Patienten innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Es werden die Zeitpunkte „d0“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d2“ = zweiter postoperativer Tag aufgeführt. mg = Milligramm, dl = Deziliter, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-GT = Gamma-Glutamyl-Transferase, UL = upper limit (oberer Grenzwert).

¹*Die Werte werden als Vielfaches des jeweiligen oberen Grenzwertes angegeben.*

Eine Identifizierung des Anteils der Patienten mit erhöhten Leberparametern verdeutlichte die zuvor genannten Ergebnisse nochmals (Tab. 34). Der Anteil der Patienten mit einem erhöhten Bilirubin sowie einer erhöhten GOT war über alle Gruppen hinweg unmittelbar postoperativ, nach sechs Stunden und am ersten Tag nach Operation auffallend erhöht. Bereits am zweiten postoperativen Tag verzeichnete sich hier allerdings ein deutlicher Abwärtstrend. Der Anteil

der Patienten mit einer GOT über dem zweifachen des oberen Grenzwertes war in der sechsständigen Kontrolle in der Buckberg-Gruppe doppelt so hoch und in der Bretschneider-Gruppe dreimal so hoch wie in Del Nido-Gruppe. Statistische Signifikanz zeigte sich hinsichtlich der GOT am zweiten postoperativen Tag ($p=0,004$). Hier war der Anteil der Patienten mit einer GOT über dem einfachen oberen Grenzwert in der Bretschneider-Gruppe signifikant größer als in der Buckberg-Gruppe. Hierbei müssen allerdings die unterschiedlichen Patientenzahlen je Gruppe berücksichtigt werden und hieraus resultierend die Tatsache, dass im Sinne eines Selektionsbias möglicherweise überproportional viele Patienten, welche bereits initial erhöhte Werte aufwiesen und daher über einen längeren Zeitraum Kontrollen erhielten, in die Analyse eingeflossen sind.

Tab. 34: Anteil der Patienten mit postoperativ erhöhten Leberparametern

		DN	BB	BS	p-Wert
Bilirubin gesamt > UL	d0	30 (30,0 %)	25 (25,0 %)	39 (39,0 %)	0,096
	d1	20 (20,0 %)	25 (25,0 %)	26 (26,0 %)	0,564
	d2	8 (8,5 %)	5 (5,3 %)	2 (2,0 %)	0,120
GOT d0	> UL	45 (45,5 %)	32 (32,0 %)	44 (44,0 %)	0,242
	> 2UL	7 (7,1 %)	10 (10,0 %)	11 (11,0 %)	
GOT 6h	> UL	42 (50,6 %)	43 (43,4 %)	50 (50,0 %)	0,170
	> 2UL	5 (6,0 %)	11 (11,1 %)	16 (16,0 %)	
GOT d2	> UL	8 (21,6 %)	1 (4,2 %)*	7 (43,7 %)*	*0,036
	> 2UL	0	3 (12,5 %)	1 (6,3 %)	
GPT d1	> UL	8 (8,2 %)	11 (11,0 %)	11 (11,0 %)	0,878
	> 2UL	5 (5,1 %)	3 (3,0 %)	3 (3,0 %)	
GPT d2	> UL	6 (6,2 %)	9 (9,4 %)	8 (8,2 %)	0,666
	> 2UL	4 (4,1 %)	1 (1,1 %)	2 (2,0 %)	
Gamma- GT d0	> UL	10 (10,1 %)	8 (8,0 %)	8 (8,0 %)	0,089
	> 2UL	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)	9 (9,0 %)	
Gamma- GT d2	> UL	3 (14,3 %)	0	2 (13,3 %)	0,138
	> 2UL	0	2 (8,7 %)	0	

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. Es werden die Zeitpunkte „d0“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d2“ = zweiter postoperativer Tag aufgeführt. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-GT = Gamma-Glutamyl-Transferase, UL = upper limit (oberer Grenzwert), 2UL = zweifacher oberer Grenzwert.

Zuletzt erfolgte noch ein Vergleich der postoperativen laborchemischen Myokardmarker. Graphisch werden die jeweiligen Werte in *Abb. 46* bis *Abb. 54* dargestellt. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar bei postoperativer Aufnahme auf Intensivstation, nach weiteren sechs Stunden sowie jeweils am ersten bis vierten postoperativen Tag.

Eine Gegenüberstellung der postoperativen Werte der Kreatinkinase zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Die im Mittel höchsten Werte wurden in jeder Gruppe in der sechsstündigen Kontrolle bzw. am ersten postoperativen Tag erreicht. Ab dem dritten Tag nach Operation zeigte sich dann in jeder Gruppe ein merklicher Rückgang der Werte (*Abb. 46*).

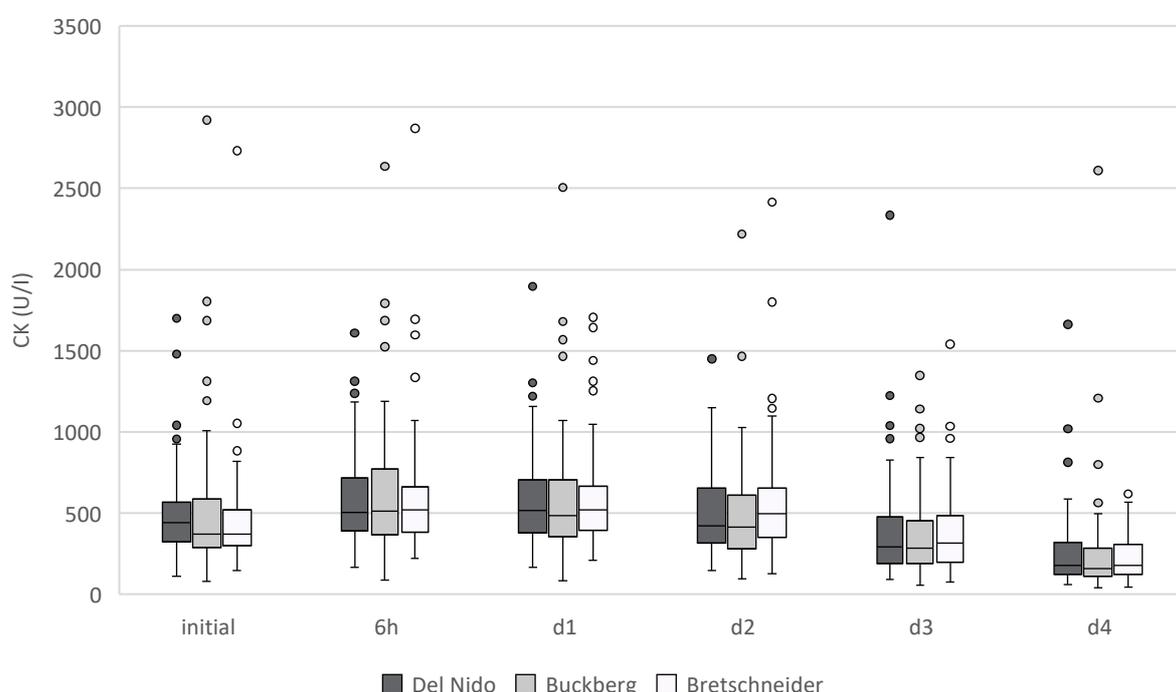


Abb. 46: Postoperative Kreatinkinase (CK).

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „initial“ (97/100/96), „6h“ (97/100/96), „d1“ (97/100/96), „d2“ (91/92/93), „d3“ (75/76/68), „d4“ (61/51/47).

U/l = units per liter (Einheiten pro Liter). Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Bei Betrachtung der CK-MB-Aktivität zeigten sich ab der sechsstündigen Kontrolle signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen (*Abb. 47*). In der initialen Blutentnahme hatten Patienten der Buckberg-Gruppe im Mittel die höchsten Werte ($51,7 \pm 34,1$ U/l), gefolgt von der Bretschneider-Gruppe ($49,6 \pm 27,4$ U/l), mit den im Mittel geringsten Werten in der Del Nido-Gruppe ($44,0 \pm 23,6$ U/l). Ab der sechsstündigen Kontrolle waren die Mittelwerte jeder Gruppe bereits wieder rückläufig. Dieser Rückgang war am ausgeprägtesten in der Del Nido-Gruppe und am schwächsten in der Bretschneider-Gruppe, es resultierte somit zu diesem Zeitpunkt

ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($35,2 \pm 20,8$ U/l vs. $44,7 \pm 24,8$ U/l, $p=0,002$). Der Unterschied der Buckberg- zur Bretschneider-Gruppe war hier nicht signifikant ($p=0,057$). Auch am ersten bis vierten Tag nach Operation waren die Werte im Mittel weiter rückläufig. Nun verzeichnete jedoch die Bretschneider-Gruppe stets einen stärkeren Rückgang der Werte als die Buckberg-Gruppe. Die Werte der Del Nido-Gruppe blieben in jeder Kontrolle im Gruppenvergleich Mittel am niedrigsten. Es entstand ein signifikanter Unterschied zwischen der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe am ersten ($31,0 \pm 14,2$ U/l vs. $37,6 \pm 21,6$ U/l, $p=0,041$), zweiten ($21,3 \pm 10,0$ U/l vs. $25,9 \pm 11,7$ U/l, $p=0,019$), dritten ($17,8 \pm 5,3$ U/l vs. $22,3 \pm 12,6$ U/l, $p=0,018$) sowie vierten postoperativen Tag ($15,1 \pm 5,9$ U/l vs. $18,2 \pm 6,1$ U/l, $p=0,044$). Am dritten Tag nach Operation waren auch die Werte der Bretschneider-Gruppe im Mittel signifikant niedriger als die der Buckberg-Gruppe ($18,1 \pm 5,9$ U/l vs. $22,3 \pm 12,6$ U/l, $p=0,046$).

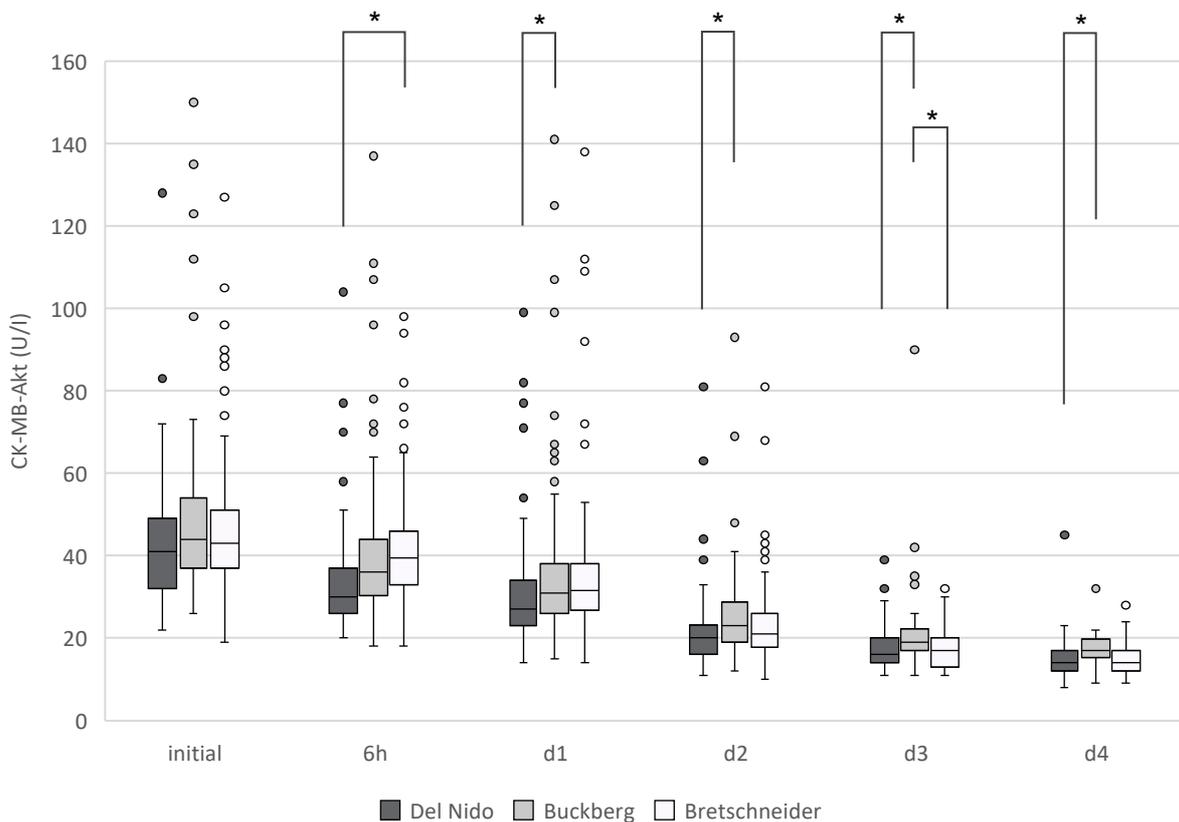


Abb. 47: Postoperative CK-MB-Aktivität.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „initial“ (96/93/93), „6h“ (97/98/96), „d1“ (97/97/96), „d2“ (88/78/88), „d3“ (61/40/47), „d4“ (37/18/27).

U/l = units per liter (Einheiten pro Liter). Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. * $P < 0,05$.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „initial“: DN (220 U/l) BB (307 U/l) BS (247 U/l), „6h“: DN (196 U/l) BB (249 U/l) BS (184, 170 U/l).

Zudem erfolgte eine Analyse der prozentualen Verteilung der CK-MB-Aktivität der Patientengruppen auf fünf definierte Wertebereiche (< 25, 25-50, >50 - 75, >75 - 100 und > 100 U/l) (Abb. 48). Hierbei zeigten sich sechs Stunden (p=0,002), am ersten (p=0,011) und am zweiten Tag (p=0,025) postoperativ signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen. Diese beruhten darauf, dass der Anteil der Patienten mit einer CK-MB-Aktivität < 25 U/l zu diesen Zeitpunkten in der Del Nido-Gruppe stets mit Abstand am größten war. Der Anteil der Patienten mit einer CK-MB-Aktivität > 50 U/l war bis zum ersten postoperativen Tag in der Del Nido-Gruppe stets am geringsten und in der Buckberg-Gruppe am größten. Zudem war dieser Anteil in der Del Nido-Gruppe bereits sechs Stunden postoperativ im Gruppenvergleich am stärksten zurückgegangen („initial“: 22,9 % DN vs. 31,2 % BB vs. 25,8 % BS, „6h“: 7,2 % DN vs. 19,4 % BB vs. 18,8 % BS, „Tag 1“: 6,2 % DN vs. 14,4 % BB vs. 9,4 % BS). Ab dem zweiten postoperativen Tag wiesen über alle Gruppen hinweg nur noch wenige Patienten Werte über 50 U/l auf. Bis zum ersten postoperativen Tag zeigte sich bei den meisten Patienten jeder Gruppe ein Wert von 25-50 U/l.

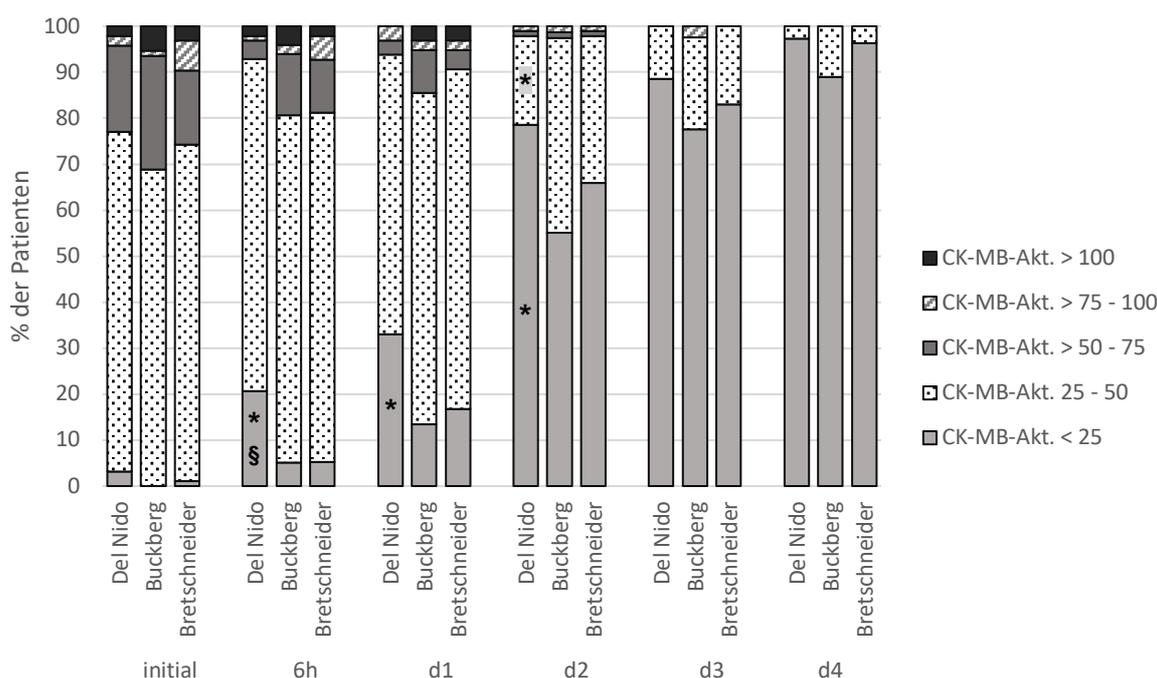


Abb. 48: Prozentuale Verteilung der postoperativen CK-MB-Aktivität auf fünf definierte Wertebereiche.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. n(DN/BB/BS) = „initial“ (96/93/93), „6h“ (97/98/96), „d1“ (97/97/96), „d2“ (88/78/88), „d3“ (61/40/47), „d4“ (37/18/27).

Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. CK-MB-Aktivität in U/l (units per liter, Einheiten pro Liter).

*DN vs. BB, P<0,05. §DN vs. BS, P<0,05.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Unmittelbar nach Operation zeigte sich bei Patienten der Buckberg-Gruppe im Mittel der höchste CK-MB-Anteil ($12,1 \pm 6,8 \%$) (Abb. 49). Die Bretschneider-Gruppe wies hierzu nur einen geringen Unterschied auf ($11,9 \pm 3,9 \%$). Die Werte der Del Nido-Gruppe waren zu diesem Zeitpunkt im Gruppenvergleich am geringsten ($10,0 \pm 3,8 \%$), es bestand ein signifikanter Unterschied zur Buckberg- ($p=0,017$) und zur Bretschneider-Gruppe ($p=0,038$). In den weiteren drei Kontrollen waren die Werte jeder Gruppe weiter rückläufig. Erneut verzeichnete die Del Nido-Gruppe sechs Stunden nach Operation im Mittel den stärksten Rückgang zum Vortag. Der signifikante Unterschied zur Buckberg- ($6,7 \pm 3,0 \%$ vs. $8,0 \pm 3,7 \%$, $p=0,015$) sowie zur Bretschneider-Gruppe ($6,7 \pm 3,0 \%$ vs. $8,3 \pm 3,3 \%$, $p=0,003$) blieb in dieser Kontrolle also weiterhin bestehen. Analog zu den Werten der CK-MB-Aktivität zeigte die Buckberg-Gruppe am ersten und zweiten postoperativen Tag einen geringeren mittleren Rückgang des CK-MB-Anteils als die Bretschneider-Gruppe. Die niedrigsten Werte an diesen Tagen zeigte erneut die Del Nido-Gruppe mit signifikantem Unterschied zur Buckberg-Gruppe an Tag 1 ($6,0 \pm 2,9 \%$ vs. $7,3 \pm 3,8 \%$, $p=0,022$) und Tag 2 ($4,6 \pm 2,1 \%$ vs. $6,0 \pm 3,0 \%$, $p=0,002$). Die Bretschneider-Gruppe zeigte an Tag 3 ebenfalls signifikant niedrigere Werte als die Buckberg-Gruppe ($4,9 \pm 2,5 \%$ vs. $6,0 \pm 3,0 \%$, $p=0,016$). Am dritten und vierten Tag nach Operation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Anzumerken ist jedoch, dass alle Gruppen an diesen Tagen höhere Mittelwerte als am jeweiligen Vortag aufwiesen und zugleich die Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten an beiden Tagen merklich geringer geworden ist. Es ist hier also eine mögliche Selektion von Patienten zu diskutieren, die einen längeren intensivstationären Verlauf hatten oder aus diversen Indikationen über einen längeren Zeitraum hinweg Kontrollen der Myokardmarker erhalten haben. Alternativ ist auch eine zeitlich längere Freisetzung der CK-MB gegenüber den anderen Isoformen zu diskutieren.

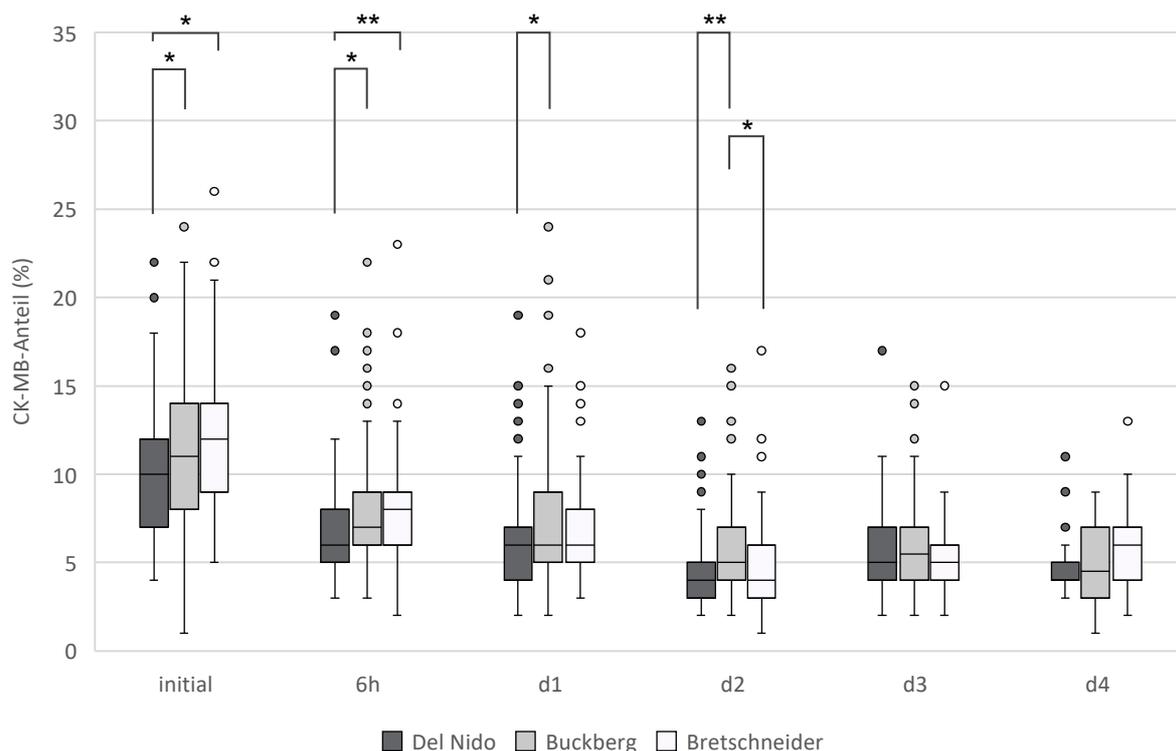


Abb. 49: Postoperativer CK-MB-Anteil.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „initial“ (93/93/93), „6h“ (96/98/96), „d1“ (96/97/96), „d2“ (87/78/88), „d3“ (55/40/45), „d4“ (22/18/21).

Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. *P<0,05. **P<0,01.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

In der graphischen Darstellung coupierte Ausreißer: „initial“: BB (60 %).

Eine Kategorisierung des CK-MB-Anteils auf fünf definierte Wertebereiche (< 6, 6-10, >10 - 15, >15 - 20 und > 20 %) (Abb. 50) zeigte in der Verteilung zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede initial (p=0,028), sechs Stunden (p=0,002) sowie am zweiten Tag (p=0,019) postoperativ. Zu den beiden letztgenannten Zeitpunkten lag dies insbesondere daran, dass der Anteil der Patienten mit einem CK-MB-Anteil < 6 % in der Del Nido-Gruppe am größten war. Bis zum zweiten postoperativen Tag war der Anteil der Patienten mit einem CK-MB-Anteil > 10 % in der Del Nido-Gruppe stets am geringsten. Ähnlich der Entwicklung der CK-MB-Aktivität war der Rückgang dieses Anteils in der Del Nido-Gruppe sechs Stunden postoperativ am stärksten ausgeprägt („initial“: 37,6 % DN vs. 58,1 % BB vs. 62,4 % BS, „6h“: 9,4 % DN vs. 18,4 % BB vs. 20,8 % BS, „Tag 1“: 7,3 % DN vs. 12,4 % BB vs. 8,3 % BS, „Tag 2“: 2,3 % DN vs. 6,4 % BB vs. 4,5 % BS). Die zuvor genannten Überlegungen zu den Werten des dritten und vierten postoperativen Tages gelten hier analog.

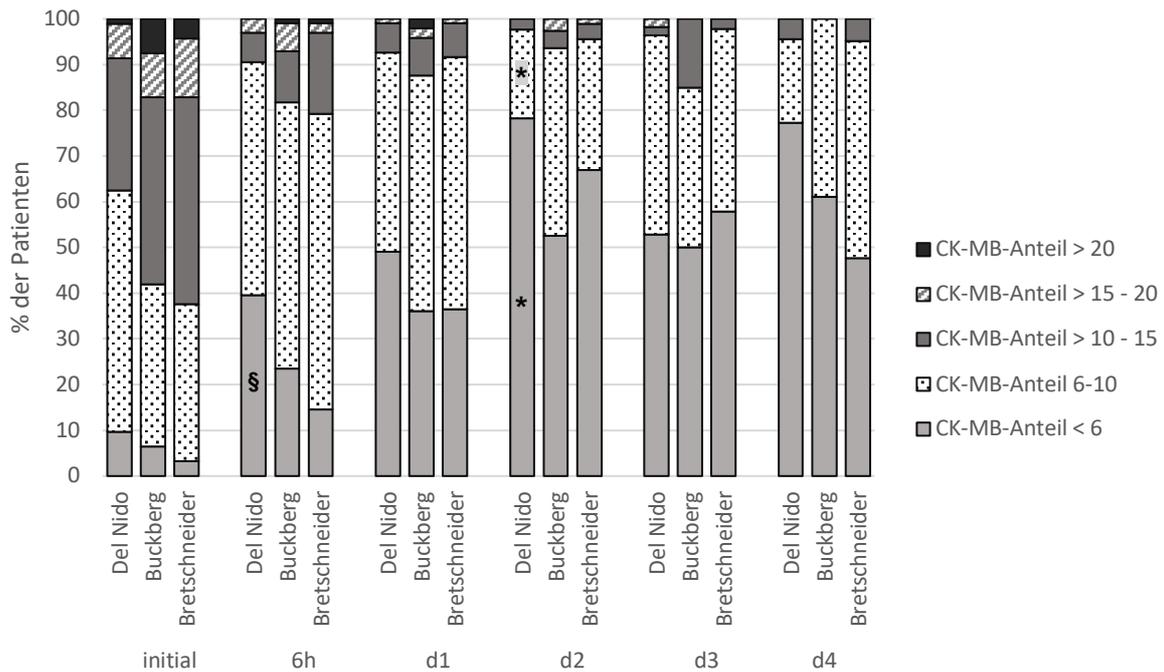


Abb. 50: Prozentuale Verteilung des postoperativen CK-MB-Anteils auf fünf definierte Wertebereiche.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. n(DN/BB/BS) = „initial“ (93/93/93), „6h“ (96/98/96), „d1“ (96/97/96), „d2“ (87/78/88), „d3“ (55/40/45), „d4“ (22/18/21).

Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. CK-MB-Anteil in %.

*DN vs. BB, $P < 0,05$. §DN vs. BS, $P < 0,05$.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Eine Übersicht des Verlaufs des postoperativen Troponin T (hs) findet sich in *Abb. 51*. Die niedrigsten Mittelwerte an allen untersuchten Zeitpunkten wies erneut die Del Nido-Gruppe auf, die höchsten die Bretschneider-Gruppe. In allen Gruppen zeigte sich zwischen initialer Untersuchung nach Operation und der sechsständigen Kontrolle im Mittel ein Anstieg der Werte, welcher in der Del Nido-Gruppe am geringsten und in der Buckberg-Gruppe am größten ausfiel. Ab dem ersten postoperativen Tag zeigte sich in jeder Gruppe stets ein Rückgang zum jeweiligen vorangegangenen Mittelwert. Statistisch zeigte sich sechs Stunden nach Operation ein signifikanter Unterschied mit niedrigeren Werten in der Del Nido- als in der Bretschneider-Gruppe ($0,70 \pm 0,48$ ng/ml vs. $1,09 \pm 1,13$ ng/ml, $p=0,007$). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren hier nicht zu eruieren.

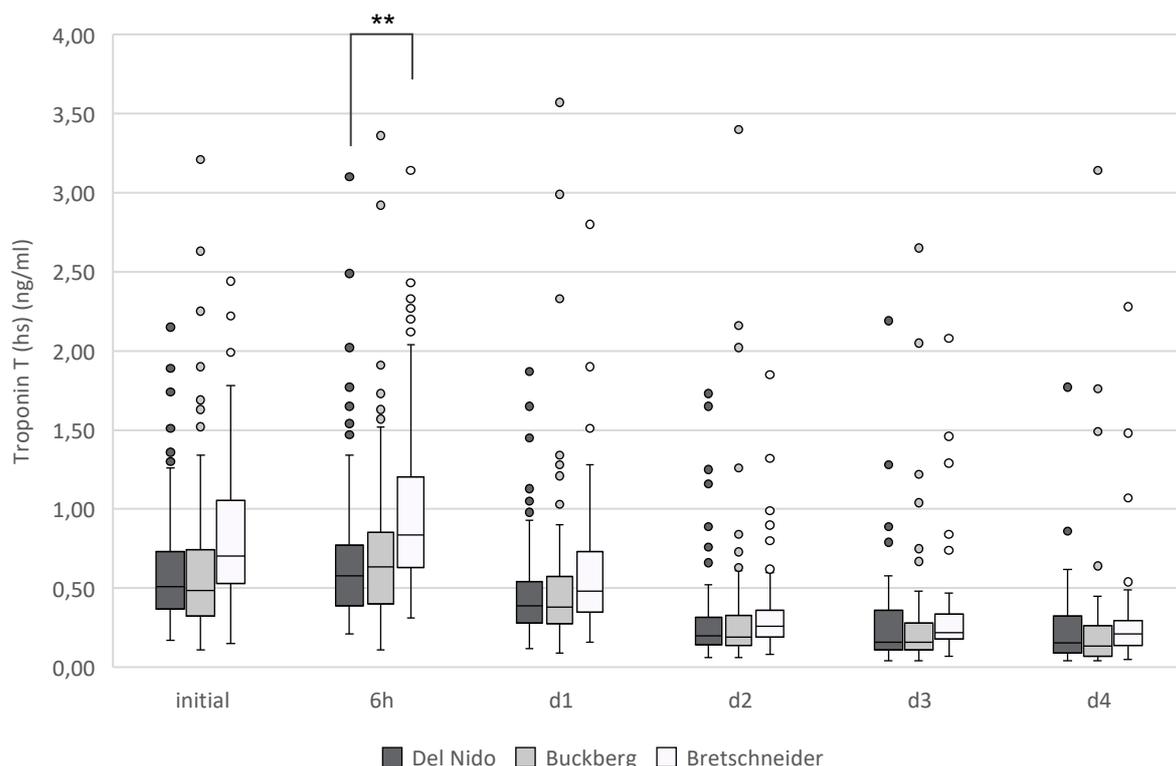


Abb. 51: Postoperatives Troponin T (hs).

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „initial“ (97/100/96), „6h“ (97/100/96), „d1“ (97/99/96), „d2“ (86/85/89), „d3“ (55/53/52), „d4“ (39/36/35).

hs = high sensitive, ng = Nanogramm, ml = Milliliter.

Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. **P<0,01.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

In der graphischen Darstellung coupierete Ausreißer: „initial“: DN (5,97, 6,32 ng/ml) BB (4,22, 7,11, 13,9 ng/ml) BS (23,5 ng/ml), „6h“: BB (5,52, 7,32 ng/ml) BS (10,6 ng/ml), „Tag1“: BB (7,26 ng/ml).

Zur besseren klinischen Einordnung wurde auch das Troponin T (hs) in definierte Wertebereiche kategorisiert (< 0,5, 0,5-1,0, >1,0 - 1,5, >1,5 - 2, > 2 ng/ml) und der entsprechende prozentuale Anteil der Patienten je Gruppe und Kategorie untersucht (Abb. 52). Signifikante Unterschiede in der Verteilung zeigten sich initial (p<0,001), sechs Stunden (p=0,010) sowie am ersten Tag (p=0,048) postoperativ. Diese Signifikanz ergab sich unter anderem, da unmittelbar postoperativ der Anteil der Patienten mit einem Troponin T (hs) < 0,5 ng/ml in der Bretschneider-Gruppe am geringsten und sechs Stunden postoperativ in der Del Nido-Gruppe am größten war. Bis zum ersten postoperativen Tag war der Anteil der Patienten mit einem Troponin T (hs) > 1 ng/ml in der Del Nido-Gruppe am geringsten und in der Bretschneider-Gruppe am größten („initial“: 12,4 % DN vs. 14,0 % BB vs. 27,1 % BS, „6h“: 15,5 % DN vs. 21,0 % BB vs. 35,4 % BS, „Tag 1“: 8,2 % DN vs. 9,0 % BB vs. 11,5 % BS). Am ausgeprägtesten war dieser Unterschied initial sowie sechs Stunden postoperativ.

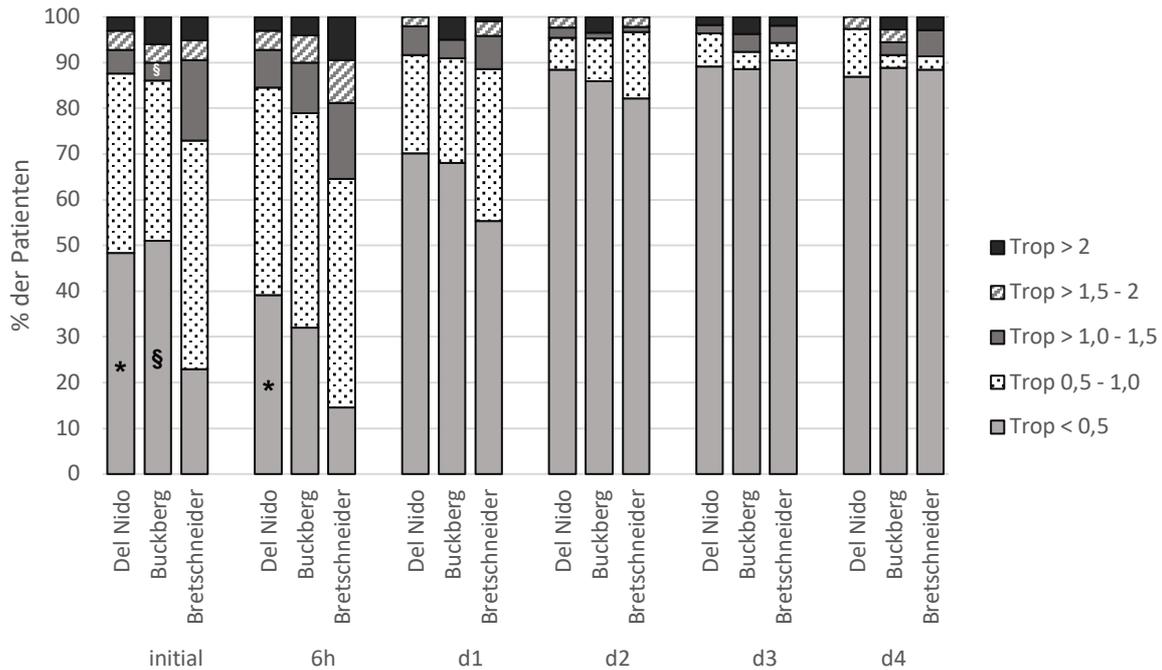


Abb. 52: Prozentuale Verteilung des postoperativen Troponin T (hs) auf fünf definierte Wertebereiche.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. n(DN/BB/BS) = „initial“ (97/100/96), „6h“ (97/100/96), „d1“ (97/99/96), „d2“ (86/85/89), „d3“ (55/53/52), „d4“ (39/36/35).

Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ bis „d4“ = vierter postoperativer Tag aufgeführt. Trop = Troponin T (hs) in ng/ml (Nanogramm pro Milliliter).

*DN vs. BS, $P < 0,05$. §BB vs. BS, $P < 0,05$.

Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Die Werte für Myoglobin und die CK-MB-Masse wurden lediglich unmittelbar nach Operation sowie nach weiteren sechs Stunden standardmäßig bestimmt.

Hinsichtlich der mittleren Werte des postoperativen Myoglobins zeigten sich zu diesen beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 53).

Die niedrigsten Mittelwerte der CK-MB-Masse wiesen an beiden Zeitpunkten die Patienten der Del Nido-Gruppe auf, die höchsten die Bretschneider-Gruppe (Abb. 54). Zugleich zeigte sich in der Del Nido-Gruppe in der sechsstündigen Kontrolle im Mittel bereits wieder ein Rückgang der CK-MB-Masse während diese in den anderen beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt noch einen Anstieg verzeichnete. Sechs Stunden nach Operation waren die Werte in der Del Nido-Gruppe im Mittel signifikant niedriger als die der Bretschneider-Gruppe ($18,0 \pm 9,5$ ng/ml vs. $28,6 \pm 24,0$ ng/ml, $p = 0,012$).

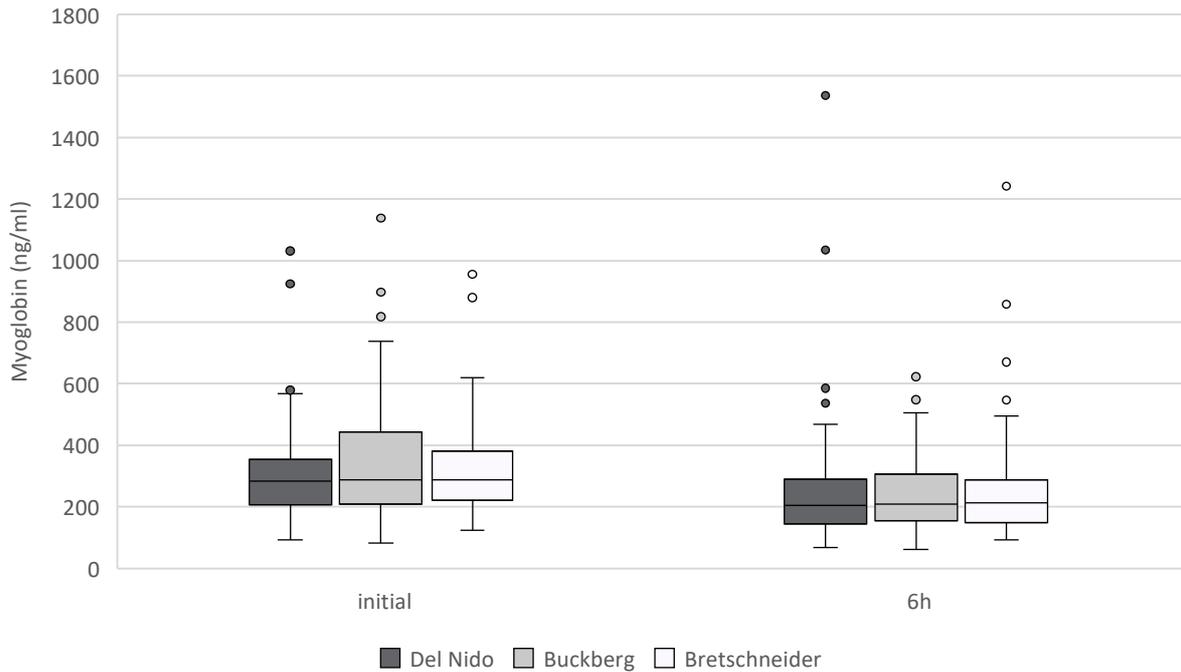


Abb. 53: Postoperatives Myoglobin.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „initial“ (97/100/95), „6h“ (80/91/91). ng = Nanogramm, ml = Milligramm. Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ aufgeführt. Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

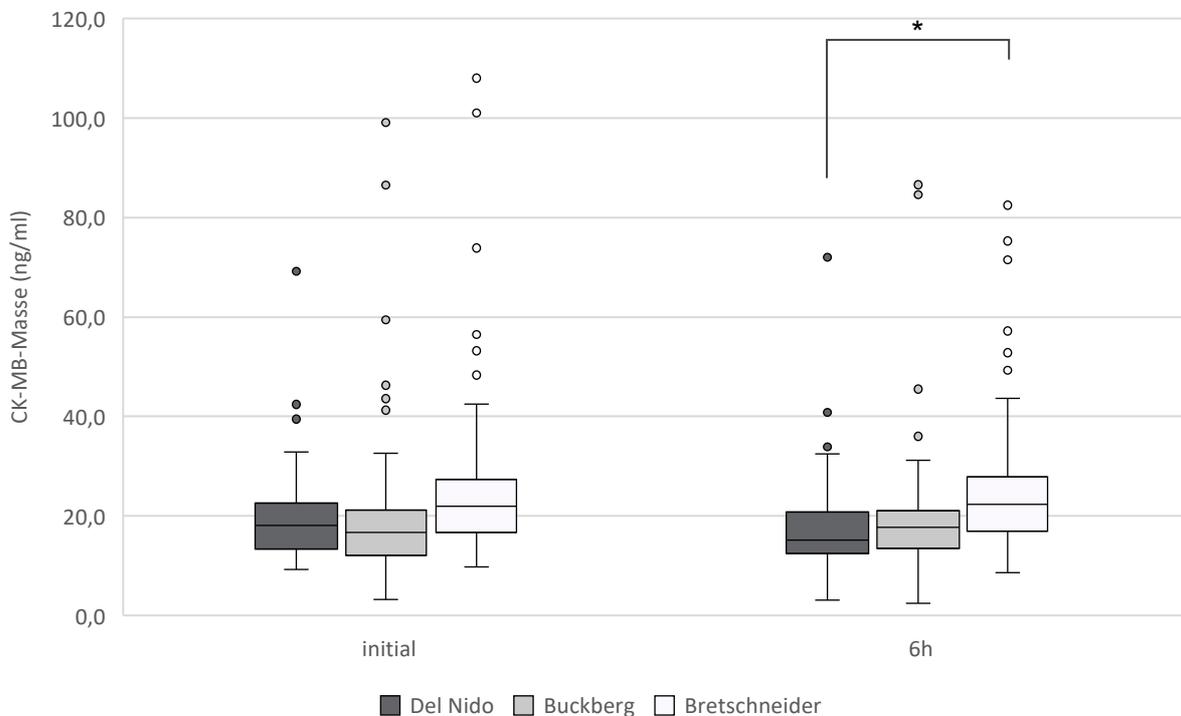


Abb. 54: Postoperative CK-MB-Masse.

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Darstellung als Box-Whisker-Plot. n(DN/BB/BS) = „initial“ (84/97/78), „6h“ (79/85/91). ng = Nanogramm, ml = Milliliter. Es werden die Zeitpunkte „initial“ = unmittelbar postoperativ, „6h“ = 6 Stunden postoperativ aufgeführt. *P<0,05. Die Laborwerte der postoperativ dialysepflichtigen Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Im postoperativen Verlauf erhielten zwei Patienten des gesamten untersuchten Kollektivs eine IABP, hierunter jeweils ein Patient der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe. Bei den übrigen Patienten war die mechanische Kreislaufunterstützung bereits prä- oder intraoperativ etabliert worden. Insgesamt ergaben sich in der Verteilung der Häufigkeiten wie auch in der Gegenüberstellung der Dauer der ECLS- und IABP-Therapie keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen, wenngleich Patienten der Del Nido-Gruppe im Mittel tendenziell früher von den Unterstützungsmaßnahmen entwöhnt werden konnten, als Patienten den beiden anderen Gruppen (Tab. 35). Insgesamt beschränkte sich die Notwendigkeit einer ECLS oder IABP über alle Gruppen hinweg auf Patienten, welche entweder innerhalb der letzten präoperativen 24 Stunden einen Myokardinfarkt erlitten hatten und zudem präoperativ eine mindestens leichtgradig eingeschränkte Pumpfunktion aufwiesen oder auf solche, welche zwar keinen Myokardinfarkt innerhalb der letzten präoperativen 24 Stunden erlitten hatten, jedoch präoperativ eine mindestens mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion aufgewiesen hatten. Ein Patient des gesamten Kollektivs musste im postoperativen Verlauf reanimiert werden; es wurde hier der Verdacht auf ein schrittmacherinduziertes Kammerflimmern dokumentiert.

Tab. 35: Postoperative mechanische Herzkreislaufunterstützung/Reanimation

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
ECLS	0	1 (%)	1 (%)	>0,99
- Dauer (h)	0	63,5	145,0	-
IABP	3 (%)	6 (%)	5 (%)	0,698
- Dauer (h)	38,0 ± 13,1	68,1 ± 30,5	67,9 ± 36,3	0,355
CPR	1 (%)	0	0	>0,99

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. ECLS = extracorporeal life support, IABP = intraaortale Ballonpumpe, CPR = cardiopulmonary resuscitation (kardiopulmonale Reanimation), h = hours (Stunden).

Wesentliche Parameter der Behandlungsdauer sowie die Entlassungsstatistik werden in Tab. 36 aufgeführt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den drei Patientengruppen hinsichtlich der Intubationsdauer ($p=0,002$). So konnten Patienten der Del Nido-Gruppe signifikant früher extubiert werden, als Patienten der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe. Hinsichtlich der stationären Behandlungsdauer der Patienten sowie der Entlassungsstatistik ließen sich zwischen den drei Gruppen kleine signifikanten Unterschiede feststellen. Etwa 15 bis 20 % der Patienten jeder Gruppe wurden nach ihrem intensivstationären Aufenthalt noch auf einer Intermediate Care (IMC) behandelt bevor sie auf eine Normalstation verlegt werden konnten. Knapp mehr als ein Drittel der Patienten wurde länger als drei Tage auf der Intensivstation behandelt. Der Großteil der Patienten wurde nach dem Klinikaufenthalt zunächst nach Hause entlassen, um ggf. die Zeit zur anschließenden Reha-Therapie zu überbrücken. Ein

Patient des gesamten untersuchten Kollektivs verstarb im postoperativen Behandlungszeitraum vor erster Entlassung.

Tab. 36: Intubations-, Behandlungsdauer und Entlassungsstatistik

	DN	BB	BS	p-Wert	
Intubationsdauer (h)	14,9 ± 3,6*§	17,8 ± 10,1*	16,6 ± 4,4§	*0,020 §0,009	
Dauer ITS (d) ¹	3,1 ± 1,4 3 (1, 7) (n=99)	3,1 ± 1,7 3 (1, 9) (n=100)	3,4 ± 2,9 3 (1, 26) (n=100)	0,370	
Dauer ITS > 3d	39 (39,4 %)	34 (34,0 %)	33 (33,0 %)	0,598	
IMC-Therapie	16 (16,2 %)	23 (23,2 %)	13 (13,5 %)	0,184	
Dauer IMC (d) ¹	2,8 ± 1,6 3 (1, 6) (n=16)	2,3 ± 1,8 2 (1, 8) (n=23)	4,5 ± 5,6 2 (1, 21) (n=13)	0,525	
Gesamtdauer stationär (d) ¹	13,03 ± 7,45 11 (6, 56) (n=95)	11,27 ± 3,56 10 (6, 25) (n=97)	11,69 ± 4,46 10 (7, 34) (n=95)	0,116	
Destination der Entlassung	n. Hause Reha Klinik ² ITS ³ Verstorben ⁴	69 (69,0 %) 26 (26,0 %) 4 (4,0 %) 1 (1,0 %) 0	53 (53,0 %) 44 (44,0 %) 3 (3,0 %) 0 0	65 (65,0 %) 29 (29,0 %) 5 (5,0 %) 0 1 (1,0 %)	0,077

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird der Mittelwert ± SD, bei expliziter Angabe der Median mit Minimal- und Maximalwert bzw. die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe.

ITS = Intensivstation, IMC = Intermediate Care („Zwischenstufe“ zwischen Intensivstation und Normalstation), h = hours (Stunden), d = days (Tage).

¹Mittelwert ± SD, Median, Minimalwert, Maximalwert

²Verlegung auf die IMC- oder Normalstation einer auswärtigen Klinik.

³Verlegung auf die Intensivstation einer auswärtigen Klinik.

⁴Im postoperativen Behandlungszeitraum vor erster Entlassung.

Eine Gegenüberstellung der postoperativen Besonderheiten und Komplikationen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (Tab. 37). Kardiale Komplikationen wie ein Myokardinfarkt oder die Notwendigkeit einer Herzkatheteruntersuchung traten insgesamt sehr selten auf. Knapp 10 % der Patienten des gesamten untersuchten Kollektivs zeigten postoperativ ein Delir. Der größte Anteil hierunter fand sich in der Bretschneider-Gruppe. Eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus erfolgte bei fünf Patienten der Del Nido-Gruppe und jeweils bei einem Patienten der beiden anderen Gruppen. Sämtliche Wiederaufnahmen waren in einer Wundheilungsstörung begründet. Aus dem gesamten untersuchten Kollektiv verstarb vor erster postoperativer Entlassung ein Patient, was in etwa 0,3 % entspricht.

Tab. 37: Postoperative Besonderheiten / Komplikationen

	DN (n=100)	BB (n=100)	BS (n=100)	p-Wert
Myokardinfarkt ¹	1 (%)	0	1 (%)	>0,99
Unvollständige operative Koronarversorgung	3 (%)	3 (%)	4 (%)	>0,99
HKU	2 (%)	0	1 (%)	0,776
- mit Intervention	1 (%)	0	1 (%)	>0,99
Rethorakotomie	4 (%)	3 (%)	2 (%)	0,912
Perikardentlastung subxyphoidal	0	1 (%)	0	>0,99
Reintubation	0	0 (%)	2 (%)	0,331
Apoplex ²	0	3 (%)	2 (%)	0,377
TIA ²	1 (%)	0	0	>0,99
ICB ²	0	0	1 (%)	>0,99
Delir	6 (%)	8 (%)	15 (%)	0,077
Wundheilungsstörung	6 (%)	3 (%)	4 (%)	0,684
Wiederaufnahme	5 (%)	1 (%)	1 (%)	0,130
Tod vor erster Entlassung	0	0	1 (%)	>0,99

Patientenkollektiv in Form der drei gemäß verwendeter kardioplegischer Lösung resultierenden Patientengruppen. Dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe. HKU = Herzkatheteruntersuchung, TIA = Transitorische Ischämische Attacke, ICB = Intracerebrale Blutung.

¹*Die Erfassung eines Myokardinfarktes erfolgte, wenn postoperativ mittels Herzkatheteruntersuchung eine neue, relevante Stenose eines Nativ- oder Bypassgefäßes nachgewiesen werden konnte. Die Indikationsstellung zur Herzkatheteruntersuchung erfolgte durch den Operateur anhand folgender Kriterien: Verlauf von CK-MB-Aktivität und Troponin T (hs), postoperativ neue regionale Wandbewegungsstörungen in der transthorakalen-/ösophagealen Echokardiographie, postoperativ neue infarkttypische EKG-Veränderungen.*

²*Erfassung erfolgte nur bei durch die jeweilige Fachdisziplin gesicherter Diagnose, keine Verdachtsdiagnosen.*

4 Diskussion

Ein Großteil der heutzutage routinemäßig durchgeführten herzchirurgischen Eingriffe wäre ohne den Einsatz kardioplegischer Lösungen undenkbar. Umso verwunderlicher ist es, dass man angesichts der vielfältigen auch strukturellen Veränderungen des Herzmuskels, welche oftmals mit den zugrundeliegenden Erkrankungen einhergehen (beispielsweise Linksherzhypertrophie bei hochgradiger Aortenklappenstenose, Linksherzdilatation bei Aortenklappeninsuffizienz, Perfusionsunterschiede und mögliche regionale Pumpfunktionseinschränkungen bei koronarer Herzerkrankung) keine einheitlichen oder gar in Leitlinien festgelegten evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich der Auswahl einer kardioplegischen Lösung findet. Zugleich ist die Thematik unverändert aktuell. Die Arbeiten von Bretschneider und Buckberg reichen in die 60er und 70er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts^{45,67}, eine der letzten veröffentlichten Arbeiten zum Vergleich der Kardioplegielösung nach Bretschneider mit einer blutbasierten kardioplegischen Lösung wurde Anfang Januar 2023 veröffentlicht¹³¹. Bedenkt man zudem die Veränderungen des herzchirurgischen Patientenkollektivs hinsichtlich Alter und der Prävalenz von Komorbiditäten^{29,132}, so ist die Thematik sogar aktueller denn je. Zugleich erschweren die im Folgenden noch genauer beschriebenen Unterschiede in den Vorgehensweisen der bislang veröffentlichten Arbeiten einen unmittelbaren Vergleich und das Ableiten von Handlungsempfehlungen und -strategien im Hinblick auf das eigene Patientenkollektiv, insbesondere im Kontext des perioperativen interdisziplinären Gesamtmanagements. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, drei Patientengruppen mit jeweils unterschiedlicher intraoperativer Kardioplegiestrategie möglichst differenziert und detailliert hinsichtlich prä-, intra- und postoperativer Parameter miteinander zu vergleichen, um so zentrumsinterne Handlungsempfehlungen und eine wissenschaftliche Diskussionsgrundlage zu schaffen. Nur so kann auch dem Aspekt des perioperativen interdisziplinären Einflusses adäquat Rechnung getragen werden.

4.1 Bewertung der Methodik

Da die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten retrospektiv erhoben wurden, sind hier verfahrensimmanente Einschränkungen zu berücksichtigen.

Im Zuge einer retrospektiven Datenerhebung und -auswertung ist eine lückenlose Identifizierung und somit Beachtung aller möglicherweise vorliegenden Störvariablen naturgemäß ausgeschlossen. Bei der Auswahl der hier erhobenen präoperativen Daten der Patienten richtete sich der Fokus auf evidenzbasiert anerkannte, mit kardiovaskulären Erkrankungen korrelierende Risikofaktoren und Komorbiditäten, welche auch in der Indikationsstellung, Planung und Risikostratifizierung einer aortokoronaren Bypassoperation primäre Berücksichtigung finden.

So sollte ein möglichst reales Bild auch der klinischen Gegebenheiten widergespiegelt werden. Dass im Rahmen dessen Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen, welche nicht primär dem kardiovaskulären oder operativen Risikoprofil zugeordnet werden, aber dennoch Auswirkungen auf die hier dargestellten Ergebnisse haben könnten, gegebenenfalls keine adäquate Berücksichtigung fanden, ist bei der Interpretation zu beachten.

Die Zuordnung der Patienten zur jeweiligen kardioplegischen Lösung erfolgte ausschließlich durch den Operateur nach dessen subjektiven Maßgaben, die Zuordnung des Operateurs zur jeweiligen Operation anhand der Personalplanung. Sämtliche Operationen wurden durch erfahrene Oberärzte durchgeführt oder supervidiert. Durch die zentrumsinterne Einführung der Del Nido-Kardioplegie Anfang des Jahres 2020 ergab sich somit die einzigartige Konstellation, dass innerhalb eines überschaubaren Zeitintervalls nahezu alle Operateure auch verschiedene kardioplegische Lösungen nutzten. So kam es in einem unter allen anderen Gesichtspunkten konstanten peri-, intra, und postoperativen Setting lediglich zum Austausch der kardioplegischen Lösung. Wenngleich von einer stark überwiegenden Anzahl, so wurde die Del Nido-Kardioplegie dennoch nicht von allen Operateuren genutzt, sodass hier Unterschiede in der Verteilung nicht auszuschließen sind. Ob dieser Aspekt einen relevanten Beitrag zur Entstehung signifikanter Unterschiede in diversen Parametern zwischen den Patientengruppen in einem ansonsten streng standardisierten operativen Vorgehen leistet, bleibt ebenfalls zu diskutieren.

Durch die Synchronisierung der Struktur der Datenerhebung mit klinischen Gesichtspunkten konnte dank der streng standardisierten zentrumsinternen Abläufe auf einen nahezu lückenlosen Datensatz zurückgegriffen werden. Lediglich hinsichtlich der laborchemischen Parameter zeigten sich relevante Differenzen. So waren nur in seltenen Fällen umfangreiche präoperative Myokardmarker zu erheben, was größtenteils auf unterschiedliche Abläufe der zuverlegenden Kliniken oder auf Elektivpatienten mit bereits stattgehabter weiterer Diagnostik zurückzuführen war. Ebenso erhielten postoperativ nicht alle Patienten über den gleichen Zeitraum hinweg Kontrollen der Myokardmarker und weiterer Organfunktionsparameter. Bei sämtlichen Datendarstellungen dieser Arbeit wurde daher die Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Datensätze angegeben. Dass bei vermeintlich lückenlosen Patientenakten dennoch Informationen im Rahmen der Anamneseerhebung oder der Erstellung der Arztbriefe keine Erwähnung fanden, kann naturgemäß nicht ausgeschlossen werden.

Auch im Hinblick auf die vorliegenden diagnostischen Befunde mussten Einschränkungen in Kauf genommen werden. So wurden beispielsweise nicht bei jeder echokardiographischen Untersuchung mit Bestimmung der LVEF/RVEF konkrete prozentuale Werte dokumentiert, sondern in einigen Fällen lediglich mit kategorialen Graduierungen beschrieben. Kompromisse

in der Datenerhebung mit einem entsprechenden Informationsverlust waren an solchen Stellen unumgänglich. Zudem sind bei zahlreichen diagnostischen Befundungen mögliche untersucherabhängige Einflüsse zu bedenken.

4.2 Bewertung des Patientenkollektivs

Die präoperativen Charakteristika des Patientenkollektivs wurden detailliert aufgearbeitet, um so relevante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen identifizieren und in die Einordnung der Ergebnisse einfließen lassen zu können.

Hinsichtlich der präoperativen Basisparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es bestand eine insgesamt ausgewogene Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren und ausgewählter Begleiterkrankungen. Ein Vergleich der Häufigkeit dokumentierter stattgehabter Myokardinfarkte zeigte, dass Patienten der Del Nido- sowie der Buckberg-Gruppe zum Zeitpunkt der Operation signifikant seltener eine blande Myokardinfarktanamnese aufwiesen, als Patienten der Bretschneider-Gruppe. Insbesondere auch innerhalb der letzten 24 Stunden vor Operation waren in den beiden erstgenannten Gruppen mehr Myokardinfarkte verzeichnet worden. Der EuroSCORE II berücksichtigt einen innerhalb von 90 Tagen vor Operation stattgehabten Myokardinfarkt als perioperativen Risikofaktor. Auch ein relevanter Einfluss als Risikofaktor über diesen dreimonatigen Zeitraum hinaus wird diskutiert.¹³³ Die Analyse der Symptom- und fokussierten Medikamentenanamnese lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen, ebenso die Gegenüberstellung der präoperativen diagnostischen Befunde.

4.3 Einordnung der Ergebnisse

4.3.1 Unterschiede im perioperativen Katecholaminverbrauch

Um den multimodalen Charakter der Katecholamintherapie umfassend abzubilden und Einflüsse hierauf möglichst genau einzubeziehen, wurde der perioperative Katecholaminverbrauch anhand der isolierten Betrachtung der einzelnen Substanzen, anhand des jeweils berechneten VIS sowie anhand der Betrachtung weiterer, auf die Hämodynamik Einflussnehmender Medikamente betrachtet.

Patienten der Bretschneider-Gruppe zeigten intraoperativ während der Zeit des kardiopulmonalen Bypasses einen im Mittel signifikant höheren Bedarf an bolusweise verabreichtem Noradrenalin als Patienten der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe. Dies spiegelte sich auch in der Darstellung des intraoperativen VIS für dieses Zeitintervall der Operation wider. Zugleich benötigte auch ein signifikant größerer Anteil der Patienten der Bretschneider-Gruppe an der HLM bolusweise Gaben von Noradrenalin. Die Daten weisen darauf hin, dass diese Patienten

unmittelbar nach Gabe der kardioplegischen Lösung häufiger von Phasen hämodynamischer Instabilität betroffen waren, auf welche rasch reagiert werden musste, als die Patienten der beiden Vergleichsgruppen. In der Betrachtung des über die gesamte Operationszeit aufsummierten VIS ließ sich diese Beobachtung nicht mehr nachweisen. Dieser Sachverhalt ist allerdings auch im Kontext der Tatsache zu sehen, dass Patienten der Del Nido-Gruppe bereits vor Angehen an die HLM und konsekutiv auch während der HLM im Mittel mehr Vasopressin erhalten haben, zudem in der anästhesiologischen Einleitung und nach HLM ein im Gruppenvergleich größerer Anteil der Patienten der Del Nido-Gruppe kontinuierlich bzw. bolusweise verabreichtes Noradrenalin erhalten hat. Gewisse Unterschiede in der hämodynamischen Ausgangslage der Patienten bereits vor Gabe der kardioplegischen Lösung müssen also in Betracht gezogen werden und führten hier sicherlich in Summe zu einer Relativierung des aufsummierten VIS. Bei Gegenüberstellung der intraoperativ verabreichten Medikamente fiel zudem auf, dass im Vergleich zur Del Nido-Gruppe etwa doppelt so viele Patienten der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe intraoperativ Hydrocortison erhielten. Zugleich konnten in der intraoperativen Narkoseführung keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen identifiziert werden, welche in erster Linie als suffiziente Erklärung für diese Beobachtungen angesehen werden konnten. Der postoperative VIS zeigte zwischen den drei Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch postoperativ benötigten in der Del Nido-Gruppe weniger Patienten Hydrocortison als in den beiden Vergleichsgruppen. Signifikante Unterschiede in der postoperativen Sedierungsstrategie waren wiederum nicht zu eruieren.

Vergleichsstudien mit direkter Gegenüberstellung der drei in dieser Arbeit untersuchten kardioplegischen Lösungen existieren nicht. Der Großteil der bestehenden Studien befasst sich mit dem Vergleich zweier verschiedener Lösungen. In keiner dieser Studien wird jedoch mit einer vergleichbaren Detailliertheit auf die perioperative Katecholamin- und Vasopressortherapie eingegangen. Duan et al. verglichen retrospektiv 146 Patienten, welche intraoperativ Del Nido- oder Bretschneider-Kardioplegie erhalten haben und konnten hier in einer Subgruppe von Patienten mit Aortenklemmzeiten von < 120 Minuten eine geringere postoperative Gabe von Noradrenalin in der Del Nido-Gruppe feststellen.¹³⁴ Als problematisch hinsichtlich einer Vergleichbarkeit muss hier jedoch die Heterogenität der Eingriffe des untersuchten Patientenkollektivs gesehen werden. Es handelte sich überwiegend um Eingriffe an mehr als zwei Herzklappen mit zudem aortenchirurgischem oder koronarchirurgischem Kombinationseingriff. Zudem wurde die Katecholamin- und Vasopressortherapie lediglich in Grade unterteilt und diesbezüglich nur der postoperative und nicht der intraoperative Verlauf betrachtet. Ovrum et al. untersuchten in einer der bislang größten publizierten Studien dieser Art prospektiv 1440 Patienten, welche eine koronare Bypassoperation erhielten, primär hinsichtlich klinischer Endpunkte in der Verwendung von kristalloider- oder blutbasierter Kardioplegie.¹³⁵ Unterschiede

hinsichtlich der Katecholaminverbrauchs zwischen den beiden Patientengruppen konnten hierbei nicht festgestellt werden. Auch hier wurde jedoch lediglich der Anteil der Patienten identifiziert, welcher für eine Zeit von > 30 Minuten inotrope Medikamente erhalten hatte; eine weitere Differenzierung blieb aus. Hinsichtlich einer Vergleichbarkeit kommt erschwerend hinzu, dass die Zusammensetzung der verwendeten kardioplegischen Lösungen eine gewisse Abweichung von der klassischen Rezeptur der Buckberg- wie auch der Bretschneider-Kardioplegie aufwies. Timek et al. verglichen retrospektiv 200 Patienten, welche intraoperativ im Rahmen einer koronaren Bypassoperation entweder Del Nido- oder Buckberg-Kardioplegie erhalten hatten und konnten hinsichtlich der Katecholamin- und Vasopressortherapie keine signifikanten Unterschiede feststellen.¹³⁶ Betrachtet wurde allerdings lediglich die dokumentierte Dosis der Medikamente vor Verlassen des Operationssaales sowie bei Aufnahme auf der Intensivstation. Andere Autoren stellen die Aussagekraft der Untersuchung der Katecholamintherapie hinsichtlich einer Beurteilung der Potenz einer kardioplegischen Lösung grundsätzlich in Frage und argumentieren mit den zahlreichen weiteren Faktoren, die sich auf die medikamentöse Therapie auswirken können und eine alleinige Rückführung der Beobachtungen auf die intraoperativ verwendete Kardioplegiestrategie erschweren.¹³⁷

Insbesondere der zuletzt genannte Aspekt muss bei der Interpretation und Einordnung der Daten der vorliegenden Arbeit einschränkend berücksichtigt werden. Beschränkt man sich jedoch auf die Quintessenz der hier vorliegenden Daten, so wird deutlich, dass diese Argumentation wesentlich abgeschwächt werden kann. Während des kardiopulmonalen Bypasses und hier vor allem unmittelbar nach vollständiger Gabe der kardioplegischen Lösung zeigten Patienten der Bretschneider-Gruppe eine auffallende, therapiebedürftige hämodynamische Instabilität – also in einem recht definierten und insbesondere standardisierten Intervall der Operation, in welchem weitere Störvariablen über alle Gruppen hinweg als weitestgehend konstant angesehen werden müssen. Die dieser Arbeit zugrundeliegende herzchirurgisch fokussierte Literatur geht auf diesen Aspekt nicht näher ein. Ghafaripour et al. konnten jedoch zeigen, dass es bei Patienten nach Lebertransplantation bei Verwendung der Bretschneider-Lösung zur Organkonservierung im Zuge der ersten fünf Minuten der Reperfusion signifikant häufiger zu hypotonen Kreislaufsituationen kam, als bei Verwendung einer anderen Konservierungslösung.¹³⁸ Unterschiede in den Blutgasanalysen zwischen den beiden Patientengruppen sahen Ghafaripour et al. nicht. Ko et al. machten in einem ähnlichen experimentellen Setting die gleiche Beobachtung bezüglich aufgetretener Hypotonie.¹³⁹ In beiden Arbeiten wurde eine mögliche Verstoffwechslung des Histidins zu Histamin diskutiert. Wenngleich der zugrundeliegende Mechanismus nicht eindeutig bekannt ist, so muss ein valider Zusammenhang zwischen der Verwendung von Bretschneider-Kardioplegie und hämodynamischen Instabilitäten nach ihrer Gabe in Betracht gezogen werden, insbesondere unter dem Aspekt, dass die kardioplegische Lösung bei dem in der vorliegenden Arbeit

untersuchten Patientenkollektiv verfahrensbedingt nicht abgesaugt worden und somit in den Körperkreislauf gelangt war.

Dass im Gruppenvergleich weniger Patienten der Del Nido-Gruppe im intra- und auch postoperativen Verlauf Hydrocortison benötigten, könnte auf eine geringere systemische Entzündungsreaktion bei der Verwendung dieser kardioplegischen Lösung hinweisen. Die intra- und postoperative Verwendung von Hydrocortison bei herzchirurgischen Patienten soll dem Auftreten einer systemischen Entzündungsreaktion als Folge des operativen multifaktoriellen Stresses entgegenwirken.^{140,141} Zugleich konnte gezeigt werden, dass Lidocain, welches im vorliegenden Vergleich nur in der Del Nido-Kardioplegie enthalten ist, antiinflammatorische Eigenschaften besitzt.¹⁴² Hinweise für mögliche Vorteile der Verwendung von Lidocain in kardioplegischen Lösungen konnten zudem bereits anhand von Genexpressionsanalysen an biopsiertem Myokard bekräftigt werden.¹⁴³

In Zusammenschau attestieren die vorliegenden Ergebnisse und literaturbasierten Überlegungen der Verwendung der Del Nido-Kardioplegie im untersuchten Patientenkollektiv somit hinsichtlich der perioperativen Katecholamin- und Vasopressortherapie einen – wenn auch sehr geringen – Vorteil; die Verwendung der Kardioplegie nach Bretschneider ist im untersuchten Patientenkollektiv unter den genannten Aspekten als inopportun anzusehen.

4.3.2 Unterschiede in den perioperativen Volumenbilanzen

In Anbetracht der unterschiedlichen Kompositionen der kardioplegischen Lösungen erfolgte zudem eine differenzierte Untersuchung der intra- und postoperativen Volumenbilanzen. Auf diese Weise sollten Effekte der jeweiligen kardioplegischen Lösung auf den intra- und postoperativen Volumenhaushalt und die Volumengabe untersucht werden. Darüber hinaus ist diese Analyse auch im Kontext der Katecholamin- und Vasopressortherapie sowie bei der Interpretation der noch nachfolgend behandelten Blutgasanalysen essentiell.

Zunächst zeigten sich zwischen den drei Patientengruppen verfahrensbedingte Unterschiede. So war die mittlere Menge des rein kristalloiden Anteils der kardioplegischen Lösung in der Bretschneider-Gruppe im Mittel am größten und in der Buckberg-Gruppe am niedrigsten. Die Unterschiede waren zwischen allen Gruppen statistisch signifikant. Zugleich war das mittlere Primingvolumen in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen, da bei diesen signifikant häufiger ein retrogrades Priming durchgeführt worden ist. Betrachtete man nun aber isoliert die mittlere intraoperative kristalloide Volumenzufuhr ohne Einberechnung der Menge in der kardioplegischen Lösung, so war diese in der Buckberg-Gruppe signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Zugleich war die intraoperative Urinausscheidung in der Buckberg-Gruppe im Mittel signifikant geringer als in den beiden anderen Gruppen, sodass die intraoperative Gesamtbilanz incl. Einberechnung der Menge des

kristalloiden Anteils der kardioplegischen Lösung letztlich in der Del Nido-Gruppe im Mittel am niedrigsten war. Im Gruppenvergleich war dieser Unterschied statistisch signifikant. Im postoperativen Verlauf zeigten sich bei Betrachtung der ersten drei postoperativen Tage hinsichtlich der Urinausscheidung sowie des Tagesbilanzen keine relevanten Unterschiede.

Trotz der bereits durch die Komposition der verschiedenen kardioplegischen Lösungen (rein kristalloid, gemischt mit Blut im Verhältnis 4:1, gemischt mit Blut im Verhältnis 1:4) implizierten Unterschiede hinsichtlich des intra- und postoperativen Volumenhaushaltes der Patienten wird diese Thematik in der Literatur entweder gar nicht^{137,144–146} oder nur sehr sporadisch behandelt, indem lediglich das intraoperative Kardioplegievolumen untersucht wird^{136,147,148}. Doch selbst diese Daten entziehen sich einer suffizienten Vergleichbarkeit durch die Heterogenität in der Anwendung der kardioplegischen Lösungen wie auch der den Arbeiten zugrundeliegenden chirurgischen Eingriffe. So finden sich Arbeiten, welche bei Nutzung der Del Nido-Kardioplegie geringere Kardioplegievolumina beobachteten als bei Nutzung einer blutbasierten kardioplegischen Lösung im Mischungsverhältnis 4:1 (Blut:Kristalloid)^{147–150} als auch solche, welche das Gegenteil beobachteten¹³⁶. Interessanterweise machten Ovrum et al. in ihrer bereits erwähnten Arbeit ebenfalls die Beobachtung, dass Patienten, welche eine blutbasierte kardioplegische Lösung erhalten hatten, intraoperativ außerhalb der Kardioplegiegaben mehr Volumen zugeführt worden ist als Patienten der Vergleichsgruppe mit kristalloider Kardioplegielösung.¹³⁵ Eine mögliche Erklärung für den erhöhten Volumenbedarf der Patienten der Buckberg-Gruppe in den Daten der vorliegenden Arbeit könnte im Glucosegehalt dieser Lösung liegen. Glucose hat auf molekularer Ebene nicht nur im chronischen sondern auch im akuten Setting proinflammatorische Eigenschaften.¹⁵¹ Eine Synergie mit operativ bedingten, systemischen Entzündungsprozessen¹⁵² könnte so zu einem vermehrten intravasalen Volumenverlust durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität¹⁵³ führen. Dass die antiinflammatorische Wirkung des verabreichten Insulins^{154,155} dieser Kaskade nicht suffizient entgegenwirken konnte, könnte damit erklärt werden, dass trotz Insulingabe nicht immer eine Normoglykämie erreicht werden konnte. Zugleich sind die möglichen Folgen einer übermäßigen intraoperativen Volumenzufuhr mannigfaltig. Eine Gewebsödembildung, nicht nur im subkutanen Fettgewebe, sondern auch in sämtlichen Organsystemen, kann resultieren. Dies kann letztlich zu Wundheilungsstörungen und vielfältigen Organdysfunktionen führen.¹⁵⁶ Eine akute Ödembildung im Myokard kann sich unmittelbar auf die Herzfunktion auswirken^{157,158} und die intraoperative Volumentherapie somit einen additiven Effekt auf das ohnehin schon erhöhte Risiko eines myokardialen Ödems im Rahmen einer extrakorporalen Zirkulation mit kardioplegem Herzstillstand^{159,160} haben.

Zusammenfassend ist die Verwendung der Del Nido-Kardioplegie im untersuchten Patientenkollektiv auch hinsichtlich der perioperativen Volumenbilanzen gegenüber den beiden anderen verwendeten Lösungen als vorteilhaft anzusehen; interessanterweise erweist

sich hier ausgerechnet die Buckberg-Kardioplegie, welche das geringste reine Kardioplegievolumen aufwies, im Gruppenvergleich als nachteilhaft.

4.3.3 Unterschiede im perioperativen Hämoglobinspiegel und Hämatokrit

Insbesondere in Kenntnis der Beobachtungen des vorangegangenen Abschnittes zum perioperativen Volumenhaushalt stellt sich auch die Frage, welche Auswirkungen dieser auf den intra- und postoperativen Hämoglobinspiegel und Hämatokrit hatte. Hierzu wurden die intra- und postoperativen Blutgasanalysen näher untersucht.

Vor Angehen an die HLM bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Hämoglobinspiegels sowie des Hämatokrits zwischen den drei Gruppen. In der ersten Blutgasanalyse nach Gabe der initialen Menge der kardioplegischen Lösung war der Hämoglobinspiegel in der Buckberg-Gruppe im Mittel signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen. Betrachtete man zudem die prozentuale Differenz zum Ausgangswert vor HLM, so war diese in der Bretschneider-Gruppe auch signifikant größer als in der Del Nido-Gruppe. Interessanterweise kehrte sich diese Beobachtung zum Ende der Operation hin um. So war in der letzten intraoperativen BGA der mittlere Hämoglobinspiegel der Buckberg-Gruppe signifikant niedriger als in der Del Nido- und der Bretschneider-Gruppe; die Daten zur prozentualen Differenz zum Ausgangswert fielen analog aus. Die Analyse des intraoperativen Hämatokrits spiegelte diese Beobachtungen in gleicher Weise wider. Diese intraoperativen Daten lassen sich durch die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen verfahrensbedingten Unterschiede hinsichtlich der Menge des jeweils enthaltenen kristalloiden Anteils einer jeden kardioplegischen Lösung sowie durch die Erkenntnisse zur intraoperativen Volumenzufuhr sehr gut erklären und zudem auch bei isolierter Betrachtung der Patienten ohne intraoperative Bluttransfusion sowie ohne retrogrades Priming reproduzieren. Zugleich war der Anteil der Patienten mit intra- sowie postoperativer Bluttransfusion in der Buckberg-Gruppe am größten, wenngleich dies keine statistische Signifikanz erreichte. Im untersuchten Zeitraum des intensivstationären Verlaufs ließen sich ab sechs bis 24 Stunden postoperativ keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Hämoglobinspiegels sowie des Hämatokrits feststellen. Dies mag unter anderem am entsprechenden Anteil der transfundierten Patienten gelegen haben.

Ovrum et al. sahen in ihrer bereits erläuterten Arbeit hinsichtlich der Bluttransfusionsrate sowie des Hämoglobinspiegels keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit intraoperativer kristalloider- und blutbasierter Kardioplegie.¹³⁵ Verglichen wurde hier allerdings lediglich der präoperative Hämoglobinspiegel mit dem Spiegel bei Entlassung der Patienten. Zudem war die mittlere Menge an verabreichter kristalloider kardioplegischer Lösung erstaunlich gering. Günday et al. konnten im Rahmen einer prospektiven Studie mit

100 Patienten, welche einer koronaren Bypassoperation unterzogen wurden, zeigen, dass Patienten mit intraoperativer blutbasierter Kardioplegie einen signifikant höheren intraoperativen mittleren Hämoglobinspiegel und Hämatokrit sowie eine signifikant niedrigere Bluttransfusionsrate aufwiesen und mittels multivariater Analyse die Verwendung von kristalloider kardioplegischer Lösung als unabhängigen Prädiktor für intraoperative Hämodilution sowie die intra- und postoperative Bluttransfusionsrate identifizieren.¹⁶¹ Die Zusammensetzung und Art der Verabreichung der untersuchten kardioplegischen Lösungen unterschied sich jedoch von denen der hier vorliegenden Arbeit. In Summe ist die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Literatur erneut nur sehr eingeschränkt möglich. Selbst große Metaanalysen kommen zu inkongruenten Ergebnissen^{149,150} oder behandeln die Thematik gar nicht¹⁴⁵. Zugleich wird – erstaunlicherweise oftmals abseits der Arbeiten zu kardioplegischen Lösungen – eine Vielzahl möglicher negativer Auswirkungen einer ausgeprägten intraoperativen Hämodilution diskutiert, wie beispielsweise eine erhöhte Mortalität, das Auftreten eines Low-cardiac-output-Syndroms mit der Notwendigkeit einer mechanischen Herzunterstützung sowie von Schlaganfällen, Myokardinfarkten, einem Nierenversagen, pulmonaler Komplikationen sowie Störungen des Gerinnungssystems^{162–167}. Oftmals steht hier der Hämatokrit während der extrakorporalen Zirkulation im Fokus der Untersuchungen, was wiederum das Erfassen der Kausalkette problematisch macht. Viele weitere prä- und intraoperative Variablen können sich auf den intraoperativen Hämatokrit auswirken, ein niedriger Hämatokrit seinerseits auch weitere Variablen beeinflussen wie etwa die Transfusionsrate, die sich ihrerseits wiederum negativ auswirken kann.¹⁶⁸ Zugleich liefern jedoch auch Studien, welche diese Problematik mit einem entsprechenden Design adressieren¹⁶⁹ sowie tierexperimentelle Arbeiten^{170,171} Hinweise auf mögliche negative Effekte einer ausgeprägten Hämodilution. Hierbei bleibt zu berücksichtigen, dass die meisten dieser Arbeiten eine drastische Hämodilution als Grundlage ihrer Ergebnisse heranziehen, während eine moderate Form in anderen sogar als vorteilhaft diskutiert wird¹⁶⁵. Ergo ist eine Schwarz-Weiß-Sicht hier nicht gerechtfertigt, vielmehr muss der Sachverhalt aufgrund seiner Komplexität und Multimodalität auch im Kontext der beiden vorangegangenen Abschnitte gesehen werden.

4.3.4 Unterschiede im perioperativen Glucosespiegel

Die intra- und postoperativen Blutgasanalysen wurden zudem herangezogen, um die perioperativen Glucosespiegel in den drei Patientengruppen zu evaluieren.

Während sich vor Anheben an die HLM keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen zeigten, war in der Blutgasanalyse nach Gabe der initialen Menge der kardioplegischen Lösung sowie nach Öffnen der Aortenklammer der mittlere Blutglucosespiegel in der Buckberg-Gruppe am höchsten und in der Del Nido-Gruppe am niedrigsten; zwischen allen Gruppen bestanden signifikante Unterschiede. Entsprechend war die prozentuale Differenz

zum Ausgangswert vor HLM zu diesen beiden Zeitpunkten in der Buckberg-Gruppe signifikant größer als in den beiden anderen Gruppen. Ab dem Zeitpunkt des Abgehens von der HLM waren wiederum keine signifikanten Unterschiede des mittleren Blutglucosespiegels zwischen den Gruppen zu verzeichnen. Zugleich erhielten im Vergleich zur Del Nido-Gruppe etwa doppelt so viele Patienten der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe intraoperativ Hydrocortison. Der Anteil der Patienten, welche intraoperativ Insulin erhielten, war in der Del Nido-Gruppe am geringsten und in der Buckberg-Gruppe am größten mit signifikanten Unterschieden zwischen allen drei Gruppen. Ebenso verhielt es sich mit der Verteilung der isoliert betrachteten bolusweisen Gabe von Insulin. Im Mittel erhielten Patienten der Del Nido-Gruppe im Gruppenvergleich intraoperativ die geringste und Patienten der Buckberg-Gruppe die größte Menge an Insulin. Bei Aufnahme auf Intensivstation verzeichneten die Patienten der Buckberg-Gruppe entsprechend des intraoperativen Insulinregimes im Mittel die niedrigsten Blutglucosespiegel. Im untersuchten Zeitraum des nachfolgenden intensivstationären Verlaufs ließen sich ab sechs bis 24 Stunden postoperativ keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutglucosespiegels zwischen den drei Gruppen feststellen.

Mongero et al. konnten retrospektiv anhand von Daten aus einer Registerdatenbank zeigen, dass Patienten, welche intraoperativ Del Nido-Kardioplegie erhielten, signifikant geringere mittlere maximale intraoperative Blutglucosespiegel aufwiesen und zu einem signifikant geringeren Anteil intraoperativ Insulin benötigten als Patienten mit einer anderen blutbasierten Vergleichslösung.¹⁷² Einschränkung zu berücksichtigen ist bei dieser Arbeit, dass die Daten multizentrisch und die konkrete Zusammensetzung und Art der Verabreichung vor allem der blutbasierten Vergleichslösung nicht erhoben worden waren. Es flossen zudem verschiedene herzchirurgische Eingriffe in die Untersuchung ein. Timek et al. konnten in ihrer bereits erwähnten Arbeit ebenfalls zeigen, dass der mittlere maximale intraoperative Blutglucosepiegel sowie die mittlere endoperative Insulindosis von Patienten, welche intraoperativ Buckberg-Kardioplegie erhalten hatten, signifikant höher war als der von Patienten mit Del Nido-Kardioplegie.¹³⁶ Mick et al. kamen beim retrospektiven Vergleich von Patienten nach Herzklappenchirurgie in der Evaluation von Del Nido- und Buckberg-Kardioplegie zu analogen Ergebnissen.¹⁷³ Zur Bedeutung dieser Thematik für kristalloide kardioplegische Lösungen schweigen selbst große Metaanalysen¹⁴⁵. Dabei sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen einmal mehr alle eng miteinander verzahnt. So kann bereits die Anwendung einer HLM ohne intraoperative Glucosezufuhr zu einem gestörten postoperativen Glucosemetabolismus mit kataboler Stoffwechsellage beitragen.¹⁷⁴ Zugleich sind diese Effekte auch abseits der Anwendung einer HLM mit schweren Traumata, wie sie auch im Rahmen invasiver chirurgischer Eingriffe auf den Körper einwirken, vergesellschaftet.^{174,175} Als weitere Trigger einer Störung des Glucosemetabolismus kommen im speziellen Fall der Herzchirurgie

beispielsweise noch die Gabe von Inotropika und Hydrocortison, die Anwendung von Hypothermie, eine mögliche Hyperoxie an der HLM sowie die Heparingabe hinzu.¹⁷⁶ Entsprechend erwiesen sich hohe intraoperative Blutglucosespiegel während der extrakorporalen Zirkulation als unabhängige Prädiktoren für die perioperative Mortalität wie auch für das Auftreten von Schlaganfällen, Infektionen, Myokardinfarkten und eines Low-cardiac-output-Syndroms.¹⁷⁷ Buckberg's Rationale für die Anreicherung der kardioplegischen Lösung mit Glucose war die Bereitstellung eines Substrates zur Energiegewinnung.⁷³ Gleichzeitig sucht man vergeblich nach klinischen Studien, welche einen eindeutigen Nutzen attestieren.¹⁷⁸ Tierexperimentelle Arbeiten liefern hingegen Hinweise, dass der schmale Grat zwischen Nutzen und Schaden einer Glucoseanreicherung in der Dosierung liegen könnte.^{179,180} In Abwägung der vorliegenden Literatur sollte ein klinischer Nutzen der Anreicherung einer kardioplegischen Lösung mit hohen Mengen an Glucose demnach streng hinterfragt werden.

Angesichts dieser Überlegungen zu den perioperativen Glucosespiegeln sprechen insbesondere die intraoperativen Profile der Blutglucosespiegel im untersuchten Patientenkollektiv für eine Verwendung der Del Nido-Kardioplegie und gegen die Verwendung der Buckberg-Kardioplegie.

4.3.5 Unterschiede im perioperativen Laktatspiegel

Basis für die Untersuchung der perioperativen Laktatspiegel bildeten ebenfalls die intra- und postoperativen Blutgasanalysen.

Während vor Anheften an die HLM keine signifikanten Unterschiede im mittleren Laktatspiegel zwischen den drei Gruppen bestanden, war dieser in der Buckberg-Gruppe sowohl nach Öffnen der Aortenklammer als auch nach Abgehen von der HLM signifikant höher als in der Del Nido-Gruppe. Die Del Nido-Gruppe wies ab Gabe der kardioplegischen Lösung in allen betrachteten Blutgasanalysen im Gruppenvergleich die niedrigsten Mittelwerte auf. Betrachtete man die prozentuale Differenz zum Ausgangswert vor HLM, so war diese nach initialer vollständiger Gabe der kardioplegischen Lösung, nach Öffnen der Aortenklammer, nach Abgehen von der HLM und zum Ende der Operation in der Buckberg-Gruppe signifikant größer als in der Del Nido-Gruppe. Eine Kategorisierung der Werte auf vier definierte Wertebereiche zeigte, dass bei gleichen Ausgangsbedingungen vor HLM ab Gabe der kardioplegischen Lösung der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel < 1 mmol/l zu allen betrachteten Zeitpunkten in der Del Nido-Gruppe am größten und in der Buckberg-Gruppe am geringsten war. Der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel > 2 mmol/l zeigte ab Öffnen der Aortenklammer eine analoge Verteilung. Auch der maximale intraoperative mittlere Laktatspiegel war in der Buckberg-Gruppe signifikant höher als in der Del Nido-Gruppe, welche wiederum den niedrigsten Mittelwert aufwies. Die kategorisierte Betrachtung des maximalen intraoperativen Laktatspiegels fiel analog zur beschriebenen Gesamtbetrachtung aus. Im

intensivstationären Verlauf war der mittlere Laktatspiegel sechs Stunden postoperativ in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher als in der Buckberg-Gruppe und 24 Stunden postoperativ signifikant höher als in der Del Nido-Gruppe. Entsprechend zeigte sich die prozentuale Differenz zum Ausgangswert vor HLM sechs Stunden postoperativ in der Bretschneider-Gruppe signifikant größer als in der Buckberg-Gruppe. Bei Betrachtung der vier Wertekategorien zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel < 1 mmol/l sechs Stunden postoperativ in der Buckberg-Gruppe am größten und in der Bretschneider-Gruppe am geringsten war. In der Bretschneider-Gruppe hielt sich der Anteil der Patienten mit einem Laktatspiegel > 2 mmol/l zudem im Gruppenvergleich über alle betrachteten Zeitpunkte hinweg am konstantesten, während er in den beiden anderen Gruppen sukzessive abnahm. Der maximale intensivstationäre Laktatspiegel bis 24 Stunden postoperativ war in der Del Nido-Gruppe im Mittel am niedrigsten und damit signifikant geringer als in der Bretschneider-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit einem maximalen postoperativen Laktatspiegel von > 2 mmol/l war in der Del Nido-Gruppe am geringsten; die meisten Patienten über alle drei Gruppen hinweg wiesen hier einen maximalen Spiegel von 1-2 mmol/l auf.

Betrachtet man die vielfältigen Ursachen, welche zu einem Anstieg des Laktatspiegels führen können^{181,182}, so wird schnell deutlich, dass dieses Phänomen gerade in der Herzchirurgie zu einem gewissen Grad unvermeidbar ist. Laktat wird im Zuge der anaeroben Glykolyse durch Reduktion von Pyruvat gebildet. Dieser Schritt kann unter anderem in Leber- und Herzmuskelzellen umgekehrt und das dann entstehende Pyruvat wieder der Atmungskette zugeführt werden.⁷⁶ Cohen und Woods unterscheiden eine Typ-A von einer Typ-B Laktatazidose und charakterisieren erstere als Resultat einer mangelnden Sauerstoffversorgung während letztere trotz adäquater Gewebeoxygenierung auftritt.¹⁸³ In Folge ändert sich das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat oder bleibt erhalten.¹⁸¹ Entsprechend können erhöhte Laktatspiegel in Folge eines veränderten Sauerstoffangebotes oder aber -verbrauches, von Umstellungen im Stoffwechsel einzelner Organe oder gar auf systemischer Ebene oder exogener Faktoren wie der intraoperativen Flüssigkeits- und medikamentösen Therapie wie auch prä- und intraoperativer Parameter auftreten.^{181,182} Die Kombinationen von möglichen Kausalketten scheinen schier unbegrenzt. So konnten Zusammenhänge zwischen erhöhten Laktatspiegeln und dem Grad der intraoperativen Oxygenierung während der extrakorporalen Zirkulation nachgewiesen werden.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Ranucci et al. untersuchten und postulierten einen Zusammenhang zwischen dem niedrigsten Hämatokrit an der HLM und dem postoperativen Laktatspiegel.¹⁸⁷ Auch die bereits angesprochene, dem operativen Trauma geschuldete systemische Entzündungsreaktion¹⁸⁸ wurde mit erhöhten intra- und postoperativen Laktatspiegeln assoziiert¹⁸⁹⁻¹⁹¹. So ist auch die Zeit der extrakorporalen Zirkulation als relevanter Faktor identifiziert worden.^{187,192,193} Zugleich existieren keine eindeutigen Grenzwerte hinsichtlich des intra- und postoperativen Laktatspie-

gels, sodass die jeweiligen Definitionen zwischen verschiedenen Studien voneinander abweichen.¹⁸² Es existieren Arbeiten, welche einen Grenzwert bei zwei bis über vier mmol/l ansiedelten^{181,185,194–198} und auf dieser Basis ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung^{185,195}, einen verlängerten Intensivstationsaufenthalt^{185,195}, sowie eine erhöhtes Mortalitätsrisiko^{194–197} nachweisen konnten. Auch der Messzeitpunkt ist bei der Interpretation entscheidend.¹⁸² So wird zwischen einer frühen Laktatämie, welche ab Anheften an die HLM bis zum Beginn der intensivstationären Behandlung apparent wird, und einer späten Form, welche innerhalb der ersten sechs bis zwölf postoperativen Stunden einsetzt, unterschieden.¹⁸¹ Beiden werden unterschiedliche – wenngleich bislang nicht vollends verstandene – Genesen zugrunde gelegt und mit letztgenannter eine günstigere Prognose hinsichtlich der Auswirkungen auf den postoperativen klinischen Verlauf assoziiert.^{181,194,196,199} Vielleicht liegt es gerade an der Komplexität all dieser Betrachtungen, dass die meisten Arbeiten zum Vergleich kardioplegischer Lösungen dieser Thematik ausweichen. Konzentriert man jedoch die Erkenntnisse bisheriger Forschung auf die Daten der vorliegenden Arbeit, so sind die intraoperativen Laktatspiegel der Buckberg-Gruppe am ehesten mit einer frühen Laktatämie auf dem Boden der in der Buckberg-Kardioplegie enthaltenen Glukose in Einklang zu bringen. Es wird angenommen, dass der Stoffwechsel chronisch ischämischer Herzmuskelzellen insbesondere auf Glykolyse und die Verwendung von Laktat als Energieträger ausgerichtet ist.^{200–202} Ein erhöhtes Glucoseangebot kann somit insbesondere bei diesen Patienten zu einer vermehrten Glykolyse mit vermehrter Laktatbildung führen. Dies wiederum kann durch intrazelluläre Signalkaskaden den Stoffwechsel der Herzmuskelzelle weiter modifizieren und die Verwendung freier Fettsäuren zugunsten einer vermehrten mitochondrialen Aufnahme und Verstoffwechslung von Laktat herunterregulieren.^{200,203–205} Eine solche Modifikation wiederum könnte erklären, warum in der Buckberg-Gruppe trotz im Gruppenvergleich höherer intraoperativer mittlerer Laktatspiegel in der sechsständigen postoperativen Kontrolle der niedrigste mittlere Laktatspiegel der drei Gruppen erreicht wurde. Die konsequent niedrigeren intraoperativen mittleren Laktatspiegel der Del Nido-Gruppe könnten im Gesamtkontext mit den bereits diskutierten möglichen positiven Auswirkungen dieser Lösung auf intraoperative systemische Entzündungsreaktionen^{142,143} gesehen werden. Entsprechend sind die Mittelwerte der Bretschneider-Gruppe intraoperativ zwischen den beiden anderen Gruppen angesiedelt, da durch diese Lösung einerseits keine exogene Glukose zugeführt wird, sie andererseits jedoch womöglich nicht über gleichwertige Vorteile der Del Nido-Lösung hinsichtlich der systemischen Inflammation verfügt. Dass die Bretschneider-Gruppe im postoperativen Verlauf im Gruppenvergleich innerhalb der ersten 24 Stunden stets die höchsten Mittelwerte des Laktatspiegels zeigte, könnte im Sinne einer späten Laktatämie interpretiert werden und dass diese in der Buckberg-Gruppe nicht apparent war, könnte an der diskutierten Modifizierung der Verstoffwechslung des Laktats liegen. Der Del Nido-Kardioplegie wäre somit auch im

postoperativen Verlauf ein Vorteil zu attestieren, da eine späte Laktatämie sich auch in dieser Gruppe nicht zeigte. Insgesamt muss bei der Betrachtung dieser Ergebnisse relativierend auf die klinische Relevanz berücksichtigt werden, dass nur wenige Patienten jeder Gruppe die in der Literatur diskutierten, verschiedenen maximalen Grenzwerte überhaupt überschritten.

4.3.6 Unterschiede in wesentlichen intra- und postoperativen Aspekten – HLM, Herzrhythmus und Echokardiographie

Relevante Unterschiede hinsichtlich der Aortenklemmzeit, der Bypasszeit sowie der Reperfusionzeit fanden sich zwischen den drei Gruppen nicht. Neben den bereits erläuterten Unterschieden bezüglich der mittleren Menge des rein kristalloiden Anteils der drei Lösungen, des Primingvolumens sowie des retrograden Primings bestand zudem der weitere verfahrensbedingte Unterschied, dass Patienten der Buckberg-Gruppe signifikant häufiger intermittierend weitere Gaben kardioplegischer Lösung über die peripheren Anastomosen der Bypässe erhielten und Patienten der Del Nido-Gruppe signifikant häufiger eine weitere antegrade Gabe, da diese ab einer Klemmzeit von 90 Minuten wiederholt worden ist.

Die Daten bezüglich Bypasszeit und Klemmzeit lassen sich mit anderen Arbeiten in Einklang bringen.^{148,206} Gelegentlich werden kürzere Zeiten bei Anwendung der Del Nido-Kardioplegie im Vergleich zur anderen blutbasierten Kardioplegien beschrieben²⁰⁷, dies ist jedoch eher auf methodische Aspekte und die notwendigen intermittierenden Reperfusionen zurückzuführen.

Patienten der Del Nido-Gruppe zeigten nach Öffnen der Aortenklemme signifikant häufiger einen Sinusrhythmus und entsprechend signifikant seltener Kammerflimmern als Patienten der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe. Somit war auch die intraoperative Notwendigkeit einer Defibrillation in der Del Nido-Gruppe signifikant seltener gegeben als in den beiden anderen Gruppen. Patienten der Bretschneider-Gruppe hatten zum Ende der Operation signifikant häufiger einen AV-Block °III als Patienten der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe, wengleich dieser bei allen Patienten im postoperativen Verlauf wieder rückläufig war. Die Betrachtung der postoperativen EKG-Befunde wie auch der Häufigkeit des postoperativen Auftretens von Vorhofflimmern ergab keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen.

Beyersdorf et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 37 Patienten mit koronarer Bypassoperation in der Gruppe der Buckberg-Kardioplegie eine signifikant höhere spontane Defibrillationsrate nach Öffnen der Aortenklemme nachweisen als in der Bretschneider-Gruppe.²⁰⁸ Einschränkung ist hier die geringe Patientenzahl zu berücksichtigen. Ibrahim et al. untersuchten prospektiv 50 Patienten mit einer erniedrigten Ejektionsfraktion hinsichtlich der Unterschiede einer blutbasierten und einer kristalloiden kardioplegischen Lösung.²⁰⁶

Interessanterweise glichen sich die beiden Lösungen in ihren Inhaltsstoffen, lediglich der Faktor Blut konnte somit isoliert betrachtet werden. Auch hier zeigte sich im Zuge der koronaren Bypassoperation in der Gruppe der blutbasierten Kardioplegie signifikant häufiger ein spontaner Sinusrhythmus und im Falle der Notwendigkeit einer Defibrillation zudem eine signifikant geringere Anzahl an notwendigen Schocks. Zudem beschrieben die Autoren, dass die Inzidenz einer AV-Dissoziation in der Gruppe der kristalloiden Lösung häufiger war, wenngleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Zusammensetzung der untersuchten Lösungen sich von denen der Lösungen der hier vorliegenden Arbeit unterschieden und beide Lösungen zudem Procain enthielten. Ovrum et al. konnten in der bereits erwähnten Arbeit keinen Unterschied zwischen Blutkardioplegie und kristalloider kardioplegischer Lösung hinsichtlich der Häufigkeit eines spontanen Auftretens von Sinusrhythmus beobachten.¹³⁵ Auch hier ist zu berücksichtigen, dass die beiden verwendeten Lösungen in ihrer Zusammensetzung nicht der Buckberg- und der Bretschneider-Kardioplegie glichen, jedoch beide bis auf die Blutkomponente identisch in ihrer Zusammensetzung waren. Zudem enthielten auch hier beide Lösungen Procain, was die im Vergleich erstaunlich hohe spontane Defibrillationsrate in der Gruppe der kristalloiden Lösung erklären könnte. So konnten Sellevold et al. zeigen, dass die Hinzugabe von Procain zu einer kristalloiden kardioplegischen Lösung das Auftreten von Kammerflimmern nach Öffnen der Aortenklemme signifikant senken und zudem die notwendige Menge an Lidocain im Falle hartnäckiger Rhythmusstörungen signifikant verringern kann.²⁰⁹ Diese in erster Linie widersprüchlichen Ergebnisse beim Vergleich einer blutbasierten und einer kristalloiden kardioplegischen Lösung müssen im Kontext der untersuchten Patientenzahl gesehen werden, welche bei Ovrum et al. mit über 1000 Patienten um ein Vielfaches größer war als die der beiden anderen Arbeiten. Die Verwendung der Del Nido-Kardioplegie hingegen wird gleich in mehreren Arbeiten mit einer geringeren Defibrillationsrate assoziiert.^{148,210–213} Die Vergleichslösungen in diesen Arbeiten sind blutbasierte kardioplegische Lösungen mit unterschiedlichen Zusammensetzungen; nur in einer Arbeit enthielt die Vergleichslösung Lidocain, wenngleich in einer geringeren Menge als die gegenübergestellte Del Nido-Kardioplegie. Lidocain wie auch Procain entfalten ihre Wirkung unter anderem über eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle.⁷⁶ Die Beobachtung hinsichtlich der Defibrillationsrate spiegelt für einige Autoren die Qualität der Del Nido-Kardioplegie hinsichtlich der Suffizienz der Kardioprotektion wider.^{148,213} Eine bei Verwendung der Del Nido-Kardioplegie in tierexperimentellen Modellen nachgewiesene geringere Akkumulation intrazellulären Kalziums sowohl während des kardioplegischen Stillstandes als auch in der initialen Reperfusionphase¹⁰⁹ könnte hierfür ursächlich sein²¹² und zur myokardialen Protektion beitragen^{214,215}. Ebenfalls tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass ein in der Ischämiephase weiterhin bestehender, residueller

Natriumeinstrom in die Myokardzelle²¹⁶⁻²¹⁸, welcher als Ursache einer intrazellulären Kalziumakkumulation in dieser Phase gesehen wird^{79,219,220}, durch das in die in der Del Nido-Kardioplegie enthaltene Konzentration an Lidocain reduziert wird¹¹⁰. Alternativ, womöglich auch additiv ist hinsichtlich der Defibrillationsrate auch die Eigenschaft des Lidocains als Klasse Ib Antiarrhythmikum zu diskutieren.^{213,221}

Eine Gegenüberstellung der intraoperativen Befunde der TEE nach Reperfusion im Vergleich zum präoperativen Befund erbrachte zwischen den drei Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung oder Verschlechterung der LVEF und der RVEF keine signifikanten Unterschiede, wengleich nahezu ein Viertel aller Patienten der Del Nido-Gruppe, jedoch nur 15 % der Buckberg- und 9 % der Bretschneider-Gruppe nach Reperfusion eine Besserung der LVEF zeigten. Die Analyse der postoperativen TTE vor Entlassung ergab im Gruppenvergleich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

In der klinischen Literatur werden echokardiographische Befunde im Zuge des Vergleichs kardioplegischer Lösungen nur selten herangezogen. Shanewise et al. untersuchten prospektiv 61 Patienten, welche eine koronare Bypassoperation als Re-Operation erhielten und verglichen hierbei eine blutbasierte gegen eine kristalloide kardioplegische Lösung.¹³⁷ Die Autoren fanden bei Evaluation der regionalen Wandbewegung des LV vor und nach HLM keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Einschränkend zu berücksichtigen ist hierbei, dass nur Verschlechterungen der Wandbewegung erfasst wurden und zudem nur definierte Wandabschnitte des LV und somit nicht alle Ventrikelabschnitte wie auch nicht der RV untersucht worden sind. Timek et al. sahen in ihrer bereits erwähnten Studie präoperativ wie auch etwa vier Monate postoperativ keine signifikanten Unterschiede in der echokardiographisch ermittelten Ejektionsfraktion zwischen der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe, wengleich die postoperativen Daten nur auf Basis etwa eines Drittels der Patienten je Gruppe beruhten.¹³⁶ Zugleich diskutieren Shanewise et al., dass eine beobachtete postoperative Verbesserung der Pumpfunktion nicht ohne Weiteres der kardioplegischen Lösung zugerechnet werden könne, da eine solche Verbesserung insbesondere bei koronarer Herzerkrankung eher im Gesamtkontext der Revaskularisation und der medikamentösen Therapie gesehen werden müsse.¹³⁷ Diese Argumentation ist valide und sicherlich muss hier der multifaktorielle Aspekt gewürdigt werden. Dennoch ist die intra- und postoperative Echokardiographie eine zentrale Säule auch vieler intra- und postoperativer Entscheidungsalgorithmen und muss im Zuge einer solchen Aufarbeitung aufgeführt werden. Zugleich ist nicht belegt, dass die intraoperative Myokardprotektion sich auf im Zuge einer koronaren Herzerkrankung minderversorgte Myokardareale nach Revaskularisation nicht zusätzlich positiv auswirken kann. Wie bereits erläutert, ist bezüglich der entsprechenden Daten der vorliegenden Arbeit zu berücksichtigen, dass aufgrund der teils nur kategorialen Graduierungen in der Befundung

keine exakte prozentuale LVEF/RVEF evaluiert werden konnte. Zudem müssen insbesondere im Rahmen einer Echokardiographie untersucherabhängige Unterschiede bedacht werden.

4.3.7 Unterschiede in den postoperativen Nierenfunktions- und Leberparametern

Anhand der postoperativen laborchemischen Kontrollen wurden die Nierenfunktionsparameter Harnstoff, Kreatinin und GFR näher betrachtet. Sowohl der mittlere Harnstoffwert als auch der Anteil der Patienten mit einem erhöhten Harnstoffwert waren an den ersten beiden postoperativen Tagen in der Bretschneider-Gruppe signifikant höher bzw. größer als in den beiden anderen Gruppen. Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

Analog wurden die laborchemischen Leberparameter Bilirubin, GOT, GPT und Gamma-GT untersucht. Hierbei zeigten sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Am zweiten postoperativen Tag war der Anteil der Patienten mit einer erhöhten GOT in der Bretschneider-Gruppe größer als in den beiden anderen Gruppen, allerdings müssen hierbei die unterschiedlichen der Analyse zugrundeliegenden Patientenzahlen je Gruppe berücksichtigt werden. Zudem kann ein daraus potentiell resultierendes Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da auf diese Weise unter Umständen isoliert nur diejenigen Werte betrachtet wurden, welche bereits initial erhöht waren und somit auch häufiger und länger kontrolliert worden sind.

Das akute Nierenversagen ist mit herzchirurgischen Eingriffen eng vergesellschaftet. Die berichtete Inzidenz variiert aufgrund der zahlreichen unterschiedlichen Definitionen stark und rangiert zwischen etwa fünf und knapp über 40 %.²²²⁻²²⁵ Erschwerend kommt hinzu, dass eine explizite Definition für herzchirurgische Patienten nicht existiert.²²⁶ Zugleich konnten zahlreiche Arbeiten einen relevanten Einfluss dieses Krankheitsbildes auf die postoperative Prognose, hierunter insbesondere die Mortalität wie auch das konsekutive Entstehen einer chronischen Niereninsuffizienz, nachweisen.^{225,227-230} Die zugrundeliegende Genese wird in einem komplexen multifaktoriellen Zusammenspiel aus unter anderem Hypoperfusion und einer verminderten Gewebeoxygenierung^{231,232}, Mikroembolien²³³, einer systemischen Entzündungsreaktion^{234,235}, der Entstehung und Einwirkung von Sauerstoffradikalen^{236,237}, einer gesteigerten Hämolyse^{238,239} sowie neurohumoraler Einflüsse^{228,240,241} diskutiert. Relevant erhöhte laborchemische Leberparameter hingegen werden nach herzchirurgischen Eingriffen selten gesehen.^{242,243} Das Zusammenwirken mehrerer Einflüsse wird auch hier als ursächlich angesehen.²⁴⁴ Zugleich können diese Parameter jedoch beispielsweise einen möglichen indirekten Hinweis auf eine vorliegende Rechtsherzinsuffizienz liefern.^{243,244} Eine erhöhte GOT kann zudem auch Hinweis auf einen myokardialen Schaden sein.²⁴⁵ Trotz der augenscheinlichen Relevanz dieser Thematik auch hinsichtlich der Evaluation kardioplegerischer Lösungen wird sie in den meisten Arbeiten nicht aufgegriffen. So behandelte eine

große Metaanalyse von Guru et al. zum Vergleich von blutbasierter und kristalloider kardioplegischer Lösung weder Aspekte der Nieren- noch der Leberfunktion, obwohl der Arbeit 34 Studien zugrunde lagen.¹⁴⁵ An et al. konnten in ihrer Metaanalyse zum Vergleich von Del Nido-Kardioplegie und anderen blutbasierten kardioplegischen Lösungen hinsichtlich des Auftretens eines akuten Nierenversagens keinen Unterschied feststellen.¹⁵⁰ Allerdings gingen auch hier nur sieben der eingeschlossenen 13 Studien auf diesen Aspekt ein. Vergleiche hinsichtlich der postoperativen Leberparameter sucht man auch hier vergeblich. Im Zuge der Einordnung der in dieser Arbeit vorliegenden Daten sind die beschriebenen Unterschiede hinsichtlich der Harnstoffwerte an den ersten beiden postoperativen Tagen am ehesten in Zusammenhang mit der Verstoffwechslung des durch die Bretschneider-Kardioplegie zugeführten Histidins^{246,247} zu interpretieren, da die übrigen Parameter keine analoge Entwicklung zeigten und somit ein vermehrtes Auftreten von Nierenfunktionsstörungen in dieser Gruppe nicht konkordant geschlussfolgert werden kann. Berücksichtigt man die bereits eingangs erwähnten Überlegungen zur postoperativen GOT, so erlauben die vorliegenden Daten der Leberparameter ebenfalls keinerlei Schlüsse, welche einen relevanten Unterschied zwischen den drei Gruppen attestieren. In Anlehnung an die diskutierte multifaktorielle Genese von Nieren- und Leberfunktionsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen ist abseits einer reinen Betrachtung der laborchemischen Parameter zudem jedoch auch die Potenz einer kardioplegischen Lösung hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf wesentliche Faktoren wie beispielsweise hypotone intraoperative Kreislauftsituationen, die intraoperative Volumenzufuhr oder auch die systemische Entzündungsreaktion zu bedenken.

4.3.8 Unterschiede in den postoperativen laborchemischen Markern der Myokardschädigung

Die in den postoperativen laborchemischen Kontrollen näher betrachteten Marker der Myokardschädigung umfassten die Kreatinkinase, die CK-MB-Aktivität, den CK-MB-Anteil, das Troponin T (hs) sowie das Myoglobin und die CK-MB-Masse.

Die beiden letztgenannten wurden standardmäßig nur initial sowie sechs Stunden postoperativ bestimmt. Sechs Stunden postoperativ war die CK-MB-Masse in der Del Nido-Gruppe im Mittel signifikant niedriger als in der Bretschneider-Gruppe. Darüber hinaus ergaben sich zu den untersuchten Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die weiteren Marker wurden bis zum einschließlich vierten postoperativen Tag betrachtet, wobei anzumerken ist, dass die Zahl der in die Analyse einbezogenen Patienten ab dem dritten postoperativen Tag teils deutlich abnimmt, da zu diesem Zeitpunkt bereits einige Patienten auf Normalstation verlegt und keine routinemäßigen Kontrollen mehr durchgeführt worden waren. Die Betrachtung der Kreatinkinase ergab zu allen untersuchten Zeitpunkten keine signifikanten

Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die CK-MB-Aktivität hingegen war in der Del Nido-Gruppe zu allen betrachteten Zeitpunkten im Mittel am niedrigsten und in der Buckberg-Gruppe zu nahezu allen Zeitpunkten am höchsten. Entsprechend ergaben sich ab der sechsstündigen Kontrolle signifikante Unterschiede zwischen der Del Nido- und der Buckberg-Gruppe. Kategorisierte man die Werte auf fünf definierte Wertebereiche zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit einer CK-MB-Aktivität < 25 U/l in der Del Nido-Gruppe zu allen untersuchten Zeitpunkten am größten und in der Buckberg-Gruppe am geringsten war. Die Verteilung der Werte > 50 U/l war bis zum ersten postoperativen Tag gegenläufig hierzu und in der Del Nido-Gruppe der Anteil dieser Patienten bereits sechs Stunden postoperativ merklich stärker zurückgegangen als in den beiden anderen Gruppen. Der mittlere CK-MB-Anteil war bis zum zweiten postoperativen Tag in der Del Nido-Gruppe stets signifikant niedriger als in der Buckberg-Gruppe, initial und sechs Stunden postoperativ zudem auch signifikant niedriger als in der Bretschneider-Gruppe. Erneut verzeichnete die Del Nido-Gruppe zu nahezu allen untersuchten Zeitpunkten den niedrigsten und die Buckberg-Gruppe den höchsten Mittelwert. Der Anteil der Patienten mit einem CK-MB-Anteil > 10 U/l war bis zum zweiten postoperativen Tag in der Del Nido-Gruppe am geringsten und bereits sechs Stunden postoperativ erneut am stärksten zurückgegangen. Das Troponin T (hs) war zu allen untersuchten Zeitpunkten in der Del Nido-Gruppe im Mittel am niedrigsten und in der Bretschneider-Gruppe am höchsten. Die Ausprägung dieser Verteilung war bis zum ersten postoperativen Tag am stärksten, im Anschluss glichen sich die Mittelwerte der Gruppen immer mehr an. Dass sich hier lediglich sechs Stunden postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen der Del Nido- und der Bretschneider-Gruppe zeigte, ist am ehesten der Verteilung der Daten und der festgelegten statistischen Methodik geschuldet. Entsprechend war bei isolierter Betrachtung des Anteils der Patienten mit einem Troponin T (hs) > 1 ng/ml dieser in der Del Nido-Gruppe bis zum ersten postoperativen Tag am geringsten und in der Bretschneider-Gruppe am größten. Beyersdorf et al. konnten in ihrer bereits erwähnten Studie hinsichtlich der CK, CK-MB-Masse sowie GOT innerhalb der ersten 72 postoperativen Stunden keinen Unterschied zwischen der Buckberg- und der Bretschneider-Gruppe feststellen.²⁰⁸ Zugleich mussten in dieser Studie signifikant mehr Patienten der Bretschneider-Gruppe intraoperativ defibrilliert werden. Caputo et al. untersuchten prospektiv 42 Patienten, welche im Zuge ihrer koronaren Bypassoperation entweder eine kristalloide oder blutbasierte Kardioplegie erhielten und konnten bei der Untersuchung des Troponin T zu definierten Zeitpunkten innerhalb der ersten postoperativen 48 Stunden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen.¹⁴⁴ Interessanterweise unterschieden sich die beiden von Caputo et al. verwendeten Lösungen nur durch die Hinzugabe von Blut zu einer der Lösungen, die übrige Zusammensetzung war identisch, sodass der Faktor Blut isoliert beurteilt werden konnte. Einschränkend zu berücksichtigen ist jedoch, dass die beiden Lösungen anders zusammengesetzt waren als die in der

vorliegenden Arbeit verwendeten Lösungen. Hendriks et al. kamen zu einem analogen Ergebnis bei der randomisierten Untersuchung von 62 Patienten unter Verwendung einer kristalloiden und einer blutbasierten Kardioplegie im Rahmen einer koronaren Bypassoperation.¹⁴⁶ Sie sahen postoperativ keinen Unterschied in der CK-MB-Aktivität sowie im Troponin I zwischen den beiden Gruppen. Zudem beobachteten Hendriks et al. bei intraoperativ defibrillierten Patienten postoperativ höhere Werte des Troponin I, als bei nicht defibrillierten Patienten. Auch in dieser Untersuchung unterschieden sich die beiden verabreichten kardioplegischen Lösungen nur durch die Blutkomponente, entsprachen jedoch in ihrer Zusammensetzung ebenfalls nicht den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Lösungen. Timek et al. werteten retrospektiv Daten von über 600 Patienten nach koronarer Bypassoperation aus und konnten zeigen, dass Patienten, welche intraoperativ Del Nido-Kardioplegie erhalten hatten, 16 Stunden postoperativ ein signifikant geringeres Troponin T aufwiesen als solche, bei denen eine Vergleichslösung verwendet worden ist, welcher ebenfalls Blut zugemischt worden war.²⁴⁸ Auf die konkrete Zusammensetzung beider Lösungen wird in der Veröffentlichung nicht weiter eingegangen. Eine Vorarbeit von Timek et al. lässt jedoch vermuten, dass es sich bei der Vergleichslösung am ehesten um Buckberg-Kardioplegie handelte.¹³⁶ Auch abseits der isolierten Koronarchirurgie konnten mehrere Arbeiten die Verwendung der Del Nido-Kardioplegie bei Gegenüberstellung diverser blutbasierter Vergleichslösungen mit niedrigeren postoperativen Myokardmarkern assoziieren.^{213,249-251} Tierexperimentell zeigten sich analoge Ergebnisse.¹¹⁰ Zugleich gibt es jedoch auch Hinweise, dass sich diese Beobachtung bei Operationen mit langen Aortenklemmzeiten umkehren kann.²⁵² Insgesamt müssen bei der Betrachtung und Interpretation der postoperativen Myokardmarker mehrere Überlegungen berücksichtigt werden. Im menschlichen Organismus existieren fünf Formen der Kreatinkinase. Neben zwei in den Mitochondrien lokalisierten unterscheidet man die drei im Zytosol angesiedelten Isoenzyme CK-BB, CK-MB und CK-MM. Die höchsten Konzentrationen der CK-BB finden sich in Zellen des zentralen Nervensystems, die der CK-MM in Skelettmuskelzellen und die der CK-MB in Herzmuskelzellen. Im Herzen macht die CK-MB etwa 5 bis 30 % der gesamten CK aus.²⁵³ Rückschlüsse auf die Konzentration der CK-MB im Blut können entweder mittels Bestimmung der katalytischen Aktivität des Enzyms oder mittels direkter Bestimmung der Proteinkonzentration gezogen werden, es resultieren so die laborchemischen Parameter CK-MB-Aktivität sowie CK-MB-Masse. Besondere diagnostische Bedeutung hat zudem der Anteil der Aktivität des Isoenzym CK-MB an der im Blut nachgewiesenen gesamten CK-Aktivität. Übersteigt dieser 6 % bei zeitgleicher Erhöhung der gesamten CK-Aktivität, kann von einer kardialen Schädigung ausgegangen werden.²⁴⁶ Myoglobin sorgt in Muskelzellen für die Aufnahme und den intrazellulären Transport von Sauerstoff.²⁴⁶ Troponine bilden mit ihren drei Isoformen, dem Troponin T, Troponin I und Troponin C, den Troponinkomplex, welcher Teil des kontraktiven Apparates von Muskelzellen ist.²⁴⁶ Die kardialen Isoformen des Troponin T

und des Troponin I sind aufgrund ihrer Gewebespezifität²⁵⁴ und der inzwischen verfügbaren diagnostischen Verfahren^{255,256} heute neben der klinischen Symptomatik und dem EKG einer der wichtigsten Bestandteile der Herzinfarkt Diagnostik^{257–260}. Im Rahmen der postinterventionellen und -operativen Diagnostik ist die klinische sowie prognostische Einordnung dieser Marker der myokardialen Schädigung unterdessen noch nicht abschließend erforscht; vielmehr fließen hier bislang eher willkürlich gewählte Wertebereiche sowohl der kardialen Troponine als auch der CK-MB in komplexe Definitionen ein, welche letztlich die Diagnose eines postprozeduralen Herzinfarktes ermöglichen sollen.^{258,261,262} Verkomplizierend kommt hinzu, dass Denessen et al. in einer Metaanalyse zeigen konnten, dass im postoperativen Verlauf durchaus Unterschiede in den Werten zwischen dem kardialen Troponin T und I zu verzeichnen sind; ein Aspekt, der in diesen Definitionen nicht zum Tragen kommt.²⁶³ Auf diesen verschiedenen Algorithmen fußen letztlich zahlreiche Studien, welche die Qualität koronarer Bypasschirurgie untersuchen.^{253,264,265} Zugleich muss auch der Mechanismus der Freisetzung der Marker und deren Ursache bei der Einordnung der Werte berücksichtigt werden. Während der Nachweis kardialer Troponine im Blut einst als Äquivalent zum myokardialen Zelluntergang gesehen wurde^{253,266–268}, wird heute ein multifaktorielles Geschehen als ursächlich für die Freisetzung dieser Enzyme auf Basis teils auch temporärer zellulärer Veränderungen diskutiert; diese Sichtweise ist mit absoluten Rückschlüssen auf irreversible Gewebeschäden nicht mehr vereinbar^{253,269}. Bei operativen Eingriffen muss neben einem möglichen ischämischen Schaden durch insuffiziente intraoperative Protektion im Rahmen des induzierten Herzstillstandes, Mikroembolien oder Graftdysfunktion auch ein rein mechanischer Schaden durch die notwendige Manipulation und Exposition des Herzens im Rahmen des Eingriffes oder infolge erhöhter Füllungsdrücke sowie auch ein inflammatorischer Reperfusionsschaden in Betracht gezogen werden^{253,258,270–278}. Womöglich stellen kardiale Troponine angesichts dieser Überlegungen sogar eine zu empfindliche Form der Diagnostik dar.²⁶¹ Entsprechend stellt sich die Frage, inwiefern eine Erhöhung der laborchemischen Marker der myokardialen Schädigung letztlich auch mit dem Ausmaß einer irreversiblen Schädigung korreliert. Selvanayagam et al. konnten mithilfe kontrastverstärkter kardialer Magnetresonanztomographie nach koronarer Bypassoperation bei knapp 40 % der untersuchten Patienten postoperativ Hinweise auf irreversible Schädigungen des linksventrikulären Myokards feststellen und zudem eine moderate Korrelation zwischen dem Ausmaß dieser Schädigungen und dem im Serum gemessenen kardialen Troponin I nachweisen.²⁷⁹ Zugleich machten jedoch die identifizierten geschädigten Areale nur einen Anteil von etwa 2 % der linksventrikulären Gesamtmasse aus und die Autoren gaben zu bedenken, dass auch bei Patienten ohne apparativen Hinweis auf Myokardschäden eine breite Streuung der Werte des Troponin I zu verzeichnen war. Hierbei muss auch der zeitliche Verlauf der Enzymfreisetzung und des Enzymnachweises berücksichtigt werden. So konnten mehrere Studien zeigen,

dass apparativ nachweisbare Myokardschäden häufiger mit einem langfristigen Anstieg des kardialen Troponin I weit über die ersten 6 bis 12 postoperativen Stunden und dem Erreichen eines Höchstwertes nach den ersten 24 postoperativen Stunden einhergehen; im Unterschied zu einem postoperativen Zeitraum von etwa 6 bis 12 Stunden bis zum Erreichen des Höchstwertes bei fehlendem Nachweis von Myokardschäden.^{273,280–282} Dieser Zeitverlauf wurde von einigen Autoren als Zeichen einer primären Freisetzung zytosolischer Enzymanteile gefolgt von einer sekundären Freisetzung als Folge einer tiefen Gewebsnekrose verstanden^{253,283}, wiewohl neuere Arbeiten diese Theorie anfechten^{253,284}. Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Höhe der postoperativen CK-MB^{285–291} sowie der kardialen Troponine T und I^{288,292–296} und der Mortalität im kurz- wie auch langfristigen Verlauf nachweisen. Letztlich sind noch nicht alle Mechanismen verstanden, welche eine Erhöhung der Myokardmarker im Rahmen von Operationen bewirken können.²⁵³ Im Kontext der vorgenannten existierenden Literatur ergeben sich für die Einordnung der Daten der vorliegenden Arbeit folgende Einschränkungen: Es kann nicht mit Sicherheit geschlossen werden, dass Unterschiede in den postoperativen laborchemischen Markern der Myokardschädigung allein auf die jeweilige kardioplegische Lösung zurückzuführen sind^{253,258,270–278}; darüber hinaus erlauben die Mittelwerte dieser Marker in der Einzelbetrachtung keine definitive Aussage über mögliche klinische Konsequenzen oder irreversible myokardiale Schädigungen sowie deren konkretes Ausmaß^{253,269,279}. Andererseits ist es durchaus plausibel, die Höhe der postoperativen Myokardmarker in einem ansonsten standardisierten Setting mit der jeweils verwendeten kardioplegischen Lösung zu assoziieren; ebenfalls scheint es unabhängig von Ausmaß und Irreversibilität gerechtfertigt, niedrigere Marker im Gesamtkontext einer besseren Myokardprotektion zu sehen. Letztlich muss auch die Analyse der postoperativen Myokardmarker in Zusammenschau mit den in den vorangegangenen Abschnitten betrachteten Aspekten interpretiert werden.

4.3.9 Unterschiede in der postoperativen Behandlungsdauer und den postoperativen Komplikationen

Eine Gegenüberstellung der Behandlungsdauer der Patienten auf Intensivstation, IMC und Normalstation sowie der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten postoperativer Komplikationen. Lediglich hinsichtlich der Intubationsdauer wiesen Patienten der Del Nido-Gruppe im Mittel signifikant niedrigere Zeiten auf als die Patienten der beiden anderen Gruppen.

Diese Ergebnisse sind gut vereinbar mit den Erkenntnissen anderer Studien.^{136,147,210,212,213} Letztlich unabhängig davon welche konkreten Lösungen miteinander verglichen worden sind, konnten selbst große Untersuchungen wie die bereits erwähnte prospektive Studie von Ovrum

et al.¹³⁵ sowie Meta-Analysen^{103,145,150,297} keine einheitlichen signifikanten Unterschiede in der Inzidenz der untersuchten klinischen Endpunkte, welche unter anderem die Behandlungsdauer, den Einsatz mechanischer Herz-Kreislaufunterstützung, die Beatmungsdauer, postoperative Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Infektionen wie auch die Mortalität umfassten, feststellen.

Im alleinigen Vergleich klinischer Endpunkte ist wohl auch die Krux einer Gegenüberstellung verschiedener kardioplegischer Lösungen zu sehen. Schließlich bleibt hier selbst bei einem Nachweis signifikanter Unterschiede weiterhin zu diskutieren, inwiefern diese mit Sicherheit ausschließlich auf die verwendete kardioplegische Lösung zurückgeführt werden können.²⁹⁸ Hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen bzw. der Inzidenz klinischer Endpunkte ist heutzutage allen hier genannten und routinemäßig eingesetzten kardioplegischen Lösungen eine suffiziente Sicherheit zu attestieren und bei einer detaillierten Gegenüberstellung somit eine multifaktorielle und differenzierte Betrachtung essentiell.

4.3.10 Schlussfolgerung

Alle drei untersuchten kardioplegischen Lösungen konnten im vorliegenden Patientenkollektiv bei routinemäßigem Einsatz im Rahmen einer isolierten koronaren Bypassoperation eine suffiziente Myokardprotektion und ausreichende Sicherheit im klinischen Alltag leisten. In der differenzierten Betrachtung zahlreicher Parameter konnten jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Lösungen identifiziert werden. Trotz ihres bislang primären Einsatzes in der Kinderherzchirurgie erwies sich die Verwendung der Del Nido-Kardioplegie im Vergleich mit ihren in der Erwachsenenherzchirurgie langjährig etablierten Pendanten in vielfacher Hinsicht als vorteilhaft.

Limitationen der vorliegenden Untersuchung sind in ihrem retrospektiven Design, in der aufgrund der liberalen Einschlusskriterien mangelnden Möglichkeit einer sinnvollen Bildung und Untersuchung von Subkollektiven innerhalb der Patientengruppen sowie in der isolierten Betrachtung eines herzchirurgischen Eingriffes mit relativ kurzen Aortenklemmzeiten zu sehen.

Die nächsten Schritte zur Bestätigung und weiteren klinischen Einordnung dieser Erkenntnisse sollten die Durchführung prospektiver Studien sowie das Einbeziehen weiterer herzchirurgischer Eingriffe, und insbesondere auch solcher mit längeren Aortenklemmzeiten, sein.

VI Literaturverzeichnis

- 1 Rehn, Ludwig. Ueber penetrirende Herzwunden und Herznaht. *Langenbecks Arch klin Chir*, 1897; **55**: 315-329.
- 2 Werner OJ, Sohns C, Popov AF, Haskamp J, Schmitto JD. Ludwig Rehn (1849–1930): the German surgeon who performed the worldwide first successful cardiac operation. *J Med Biogr*, 2012; **20**: 32–34.
- 3 Böttcher W, Alexi-Meskishvili V. Die Herznaht im neunzehnten Jahrhundert. *Z Herz-Thorax- Gefäßchir*, 2006; **20**: 36–44.
- 4 Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart: in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA*, 1945; **128**: 189–202.
- 5 Brauer, L. Die Kardiolyse und ihre Indikationen. *Langenbecks Arch klin Chir*, 1903; **71**: 258.
- 6 Kirschner, M. Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilter Fall von Embolie der A. pulmonalis. *Langenbecks Arch klin Chir*, 1924; **133**: 312.
- 7 Sauerbruch, F. Erfolgreiche operative Beseitigung eines Aneurysma der rechten Herzkammer. *Langenbecks Arch klin Chir (Kongressband)*, 1931; **167**: 586.
- 8 Gross RE. A Surgical Approach for Ligation of a Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med*, 1939; **220**: 510–514.
- 9 Cutler EC, Levine SA. Cardiomy and valvulotomy for mitral stenosis; experimental observations and clinical notes concerning an operated case with recovery. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 1923; **188**: 1023–1027.
- 10 Souttar HS. The surgical treatment of mitral stenosis. *BMJ*, 1925; **2**: 603.
- 11 Crafoord C, Nylin G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *Journal of Thoracic Surgery*, 1945; **14**: 347–361.
- 12 Bigelow WG, Lindsay W, Greenwood W. Hypothermia: its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg*, 1950; **132**: 849.
- 13 Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 1954; **37**: 171-185.
- 14 Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet*, 1955; **269**: 21–22.
- 15 Carrel A. VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg*, 1910; **52**: 83–95.
- 16 Beck CS. THE DEVELOPMENT OF A NEW BLOOD SUPPLY TO THE HEART BY OPERATION. *Ann Surg*, 1935; **102**: 801–813.
- 17 Beck CS. SOME NEW CONCEPTS OF CORONARY HEART DISEASE: RESULTS AFTER SURGICAL OPERATION. *JAMA*, 1958; **168**: 2110.
- 18 Vineberg A, Miller G. Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Can Med Assoc J*, 1951; **64**: 204–210.
- 19 Senning Å. Strip grafting in coronary arteries: report of a case. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1961; **41**: 542–549.
- 20 Effler DB, Groves LK, Sones Jr FM, Shirey EK. Endarterectomy in the treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1964; **47**: 98–108.

- 21 Konstantinov IE. Robert H. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg*, 2000; **69**: 1966–1972.
- 22 Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis: A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1961; **41**: 378–386.
- 23 Kolesov VI, Potashov LV. [Surgery of coronary arteries]. *Eksp Khir Anesteziol*, 1965; **10**: 3–8.
- 24 Kolesov V. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1967; **54**: 535–544.
- 25 Sabiston DC. The William F. Rienhoff, Jr. lecture. The coronary circulation. *Johns Hopkins Med J*, 1974; **134**: 314–329.
- 26 Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg*, 1968; **5**: 443–450.
- 27 Cooley DA. In memoriam. Tribute to René Favaloro, pioneer of coronary bypass. *Tex Heart Inst J*, 2000; **27**: 231–232.
- 28 Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens J-L, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis*, 2018; **10**: 1960–1967.
- 29 Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2022; **70**: 362–376.
- 30 Legallois JJC. *Expériences sur le principe de la vie, notamment sur celui des mouvements du cœur, et sur le siège de ce principe; Suivies du Rapport fait à la première classe de l'Institut sur celles relatives aux mouvement du cœur*. D'Hautel: Paris, 1812.
- 31 Löbell CE. *De conditionibus, quibus secretiones in glandulis perficiuntur. Dissertatio Inauguralis*. Elwert: Marburg, 1849.
- 32 Schmidt A. Die Athmung innerhalb des Blutes. Zweite Abhandlung. - Aus dem physiologischen Institute zu Leipzig. Vorgelegt von dem wirkli. Mitgliede C. Ludwig. In: *Berichte über die Verhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Mathematisch-Physische Classe*. S. Hirzel: Leipzig, 1867, pp 99–130.
- 33 v Schröder W. Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1882; **15**: 364–402.
- 34 Boettcher W, Merkle F, Weitkemper H-H. History of Extracorporeal Circulation: The Conceptual and Developmental Period. *J Extra Corpor Technol*, 2003; **35**: 172–183.
- 35 von Frey M, Gruber M. Untersuchungen über den Stoffwechsel isolirter Organe. Ein Respirationsapparat für isolirte Organe. *Archiv für Anatomie und Physiologie (Fortsetzung des von Reil, Reil u Autenrieth, J F Meckel, Joh Müller, Reichert u Du Bois-Reymond herausgegebenen Archives) Physiologische Abtheilung Leipzig* 1885; **9**: 519–32.
- 36 Cohn LH. Fifty Years of Open-Heart Surgery. *Circulation*, 2003; **107**: 2168–2170.
- 37 Drew C, Anderson I. Profound hypothermia in cardiac surgery: report of three cases. *Lancet*, 1959; **273**: 748–750.
- 38 Shumway NE, Lower RR. Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. *Surg Forum*, 1960; **10**: 563–566.
- 39 Furlong MB, Gardner TJ, Gott VL, Hutchins GM. Myocardial infarction complicating coronary perfusion during open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1972; **63**: 185–192.

- 40 Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: 'stone heart'. *Am J Cardiol*, 1972; **29**: 575–577.
- 41 Helmsworth JA, Kaplan S, Clark LC, McADAMS AJ, Matthews EC, Edwards FK. Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann Surg*, 1959; **149**: 200–206.
- 42 McFarland JA, Thomas LB, Gilbert JW, Morrow AG. MYOCARDIAL NECROSIS FOLLOWING ELECTIVE CARDIAC ARREST INDUCED WITH POTASSIUM CITRATE. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1960; **40**: 200–208.
- 43 Shiroishi MS. Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex Heart Inst J*, 1999; **26**: 71–86.
- 44 Hoelscher B, Just OH, Merker HJ. Studies by electron microscope on various forms of induced cardiac arrest in dog and rabbit. *Surgery*, 1961; **49**: 492–499.
- 45 Reidemeister JC, Heberer G, Bretschneider HJ. Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and application of procaine. *Int Surg*, 1967; **47**: 535–540.
- 46 Bretschneider H. Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo-und Hypothermie. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch*, 1964; **30**: 11–34.
- 47 Kirsch U, Rodewald G, Kalmár P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1972; **63**: 121–130.
- 48 Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation*, 1976; **54**: 193–202.
- 49 Gay WA, Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*, 1973; **74**: 284–290.
- 50 Rousou JH, Engelman RM, Dobbs WA, Lemeshow S. The Optimal Potassium Concentration in Cardioplegic Solutions. *Ann Thorac Surg*, 1981; **32**: 75–79.
- 51 Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; **75**: 877–885.
- 52 Laks H, Barner HB, Kaiser G. Cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979; **77**: 319–322.
- 53 Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1977; **73**: 87–94.
- 54 Rosenfeldt FL, Hearse DJ, Canković-Darracott S, Braimbridge MV. The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980; **79**: 29–38.
- 55 Buckberg GD. Antegrade/retrograde blood cardioplegia to ensure cardioplegic distribution: operative techniques and objectives. *J Card Surg*, 1989; **4**: 216–238.
- 56 Partington MT, Acar C, Buckberg GD, Julia P, Kofsky ER, Bugyi HI. Studies of retrograde cardioplegia. I. Capillary blood flow distribution to myocardium supplied by open and occluded arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; **97**: 605–612.
- 57 Partington MT, Acar C, Buckberg GD, Julia PL. Studies of retrograde cardioplegia. II. Advantages of antegrade/retrograde cardioplegia to optimize distribution in jeopardized myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; **97**: 613–622.
- 58 Buckberg GD. Antegrade cardioplegia, retrograde cardioplegia, or both? *Ann Thorac Surg*, 1988; **45**: 589–590.

- 59 Follette DM, Steed DL, Foglia R, Fey K, Buckberg GD. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation*, 1978; **58**: 1200-209.
- 60 Bixler TJ, Gardner TJ, Flaherty JT, Goldman RA, Gott VL. Effects of procaine-induced cardioplegia on myocardial ischemia, myocardial edema, and postarrest ventricular function. A comparison with potassium-induced cardioplegia and hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978; **75**: 886-893.
- 61 Baraka A, Hirt N, Dabbous A, Taha S, Rouhana C, el-Khoury N *et al*. Lidocaine cardioplegia for prevention of reperfusion ventricular fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1993; **55**: 1529-1533.
- 62 Levitsky S, Feinberg H. Protection of the myocardium with high-energy solutions. *Ann Thorac Surg*, 1975; **20**: 86-90.
- 63 Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AM, Becker H. Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980; **80**: 350-359.
- 64 del Nido PJ, Wilson GJ, Mickle DA, Bush BG, Rebeyka IM, Klement P *et al*. The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection. A biochemical and histopathological assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985; **89**: 689-699.
- 65 Neethling WM, van den Heever JJ, Cooper S, Meyer JM. Interstitial pH during myocardial preservation: assessment of five methods of myocardial preservation. *Ann Thorac Surg*, 1993; **55**: 420-426.
- 66 Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, Galhardo C, Falter F. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey. *J Extra Corpor Technol*, 2018; **50**: 83-93.
- 67 Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978; **76**: 604-619.
- 68 Follette DM, Fey KH, Steed DL, Foglia RP, Buckberg GD. Reducing reperfusion injury with hypocalcemic, hyperkalemic, alkalotic blood during reoxygenation. *Surg Forum*, 1978; **29**: 284-286.
- 69 Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol*, 2012; **44**: 98-103.
- 70 Hoyer A, Kiefer P, Borger M. Cardioplegia and myocardial protection: time for a reassessment? *J Thorac Dis*, 2019; **11**: E76-E78.
- 71 Neitzel T, Stiller M, Bushnaq H. Statistische Analyse der in Deutschland durchgeführten Perfusionen Ergebnisse einer Umfrage 2013. *Kardiotechnik*, 2014; : 12-22.
- 72 Buckberg GD, Athanasuleas CL. Cardioplegia: solutions or strategies? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016; **50**: 787-791.
- 73 Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987; **93**: 127-139.
- 74 Ghiragosian C, Harpa M, Stoica A, Sânziana FO, Bălău R, Hussein HA *et al*. Theoretical and Practical Aspects in the Use of Bretschneider Cardioplegia. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022; **9**: 178.
- 75 Comentale G, Giordano R, Palma G. Comparison of the different cardioplegic strategies in cardiac valves surgery: who wins the "arm-wrestling"? *J Thorac Dis*, 2018; **10**: 714-717.

- 76 Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie: mit Online-Repetitorium*. Sonderausgabe der 31. Auflage. Springer: Berlin [Heidelberg], 2017 doi:10.1007/978-3-642-01651-6.
- 77 Dobson GP, Faggian G, Onorati F, Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front Physiol*, 2013; **4**. doi:10.3389/fphys.2013.00228.
- 78 Whittaker A, Aboughdir M, Mahbub S, Ahmed A, Harky A. Myocardial protection in cardiac surgery: how limited are the options? A comprehensive literature review. *Perfusion*, 2021; **36**: 338–351.
- 79 Francica A, Tonelli F, Rossetti C, Tropea I, Luciani GB, Faggian G *et al*. Cardioplegia between Evolution and Revolution: From Depolarized to Polarized Cardiac Arrest in Adult Cardiac Surgery. *J Clin Med*, 2021; **10**: 4485.
- 80 Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York, 2019 doi:10.1055/b-006-163285.
- 81 Fachinformation CUSTODIOL®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Stand Oktober 2020.
- 82 Preusse CJ. Custodiol Cardioplegia: A Single-Dose Hyperpolarizing Solution. *J Extra Corpor Technol*, 2016; **48**: P15-20.
- 83 Stinner B, Krohn E, Gebhard MM, Bretschneider HJ. Intracellular sodium activity and Bretschneider's cardioplegia: Continuous measurement by ionselective microelectrodes at initial equilibration. *Basic Res Cardiol*, 1989; **84**: 197–207.
- 84 Krohn E, Stinner B, Fleckenstein M, Gebhard M-M, Bretschneider HJ. The cardioplegic solution HTK: effects on membrane potential, intracellular K⁺ and Na⁺ activities in sheep cardiac Purkinje fibres. *Pflugers Arch*, 1989; **415**: 269–275.
- 85 Zimmerman ANE, Hülsmann WC. Paradoxical Influence of Calcium Ions on the Permeability of the Cell Membranes of the Isolated Rat Heart. *Nature*, 1966; **211**: 646–647.
- 86 Zimmerman ANE, Daems W, Hulsmann WC, Snijder J, Wisse E, Durrer D. Morphological Changes of Heart Muscle Caused by Successive Perfusion with Calcium-free and Calcium-containing Solutions (Calcium Paradox). *Cardiovasc Res*, 1967; **1**: 201–209.
- 87 Dhalla NS, Alto LE, Singal PK. Role of Na⁺-Ca²⁺ exchange in the development of cardiac abnormalities due to calcium paradox. *Eur Heart J*, 1983; **4 Suppl H**: 51–56.
- 88 Boink AB, Ruigrok TJ, de Moes D, Maas AH, Zimmerman AN. The effect of hypothermia on the occurrence of the calcium paradox. *Pflugers Arch*, 1980; **385**: 105–109.
- 89 Baker JE, Bullock GR, Hearse DJ. The temperature dependence of the calcium paradox: enzymatic, functional and morphological correlates of cellular injury. *J Mol Cell Cardiol*, 1983; **15**: 393–411.
- 90 Oliveira MAB de, Brandi AC, Dos Santos CA, Botelho PHH, Cortez JLL, Goissis G *et al*. The calcium paradox - what should we have to fear? *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2014; **29**: 249–254.
- 91 Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978; **75**: 877–885.
- 92 Goto R, Tearle H, Stewart DJ, Ashmore PG. Myocardial oedema and ventricular function after cardioplegia with added mannitol. *Can J Anaesth*, 1991; **38**: 7–14.
- 93 Powell WJ, DiBona DR, Flores J, Leaf A. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. *Circulation*, 1976; **54**: 603–615.

- 94 Hachida M, Ookado A, Nonoyama M, Koyanagi H. Effect of HTK solution for myocardial preservation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1996; **37**: 269–274.
- 95 Albadrani M. Histidine–tryptophan–ketoglutarate solution versus multidose cardioplegia for myocardial protection in cardiac surgeries: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*, 2022; **17**: 133.
- 96 Preusse CJ, Gebhard MM, Bretschneider HJ. Myocardial ‘equilibration processes’ and myocardial energy turnover during initiation of artificial cardiac arrest with cardioplegic solution - reasons for a sufficiently long cardioplegic perfusion. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1981; **29**: 71–76.
- 97 Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon DM. Cardioprotection during cardiac surgery. *Cardiovasc Res*, 2012; **94**: 253–265.
- 98 Allen BS, Buckberg GD, Schwaiger M, Yeatman L, Tillisch J, Kawata N *et al.* STUDIES OF CONTROLLED REPERFUSION AFTER ISCHEMIA: XVI. Early recovery of regional wall motion in patients following surgical revascularization after eight hours of acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986; **92**: 636–648.
- 99 Buckberg GD. A proposed ‘solution’ to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979; **77**: 803–815.
- 100 Allen BS, Buckberg GD, Schwaiger M, Yeatman L, Tillisch J, Kawata N *et al.* Early recovery of regional wall motion in patients following surgical revascularization after eight hours of acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986; **92**: 636–648.
- 101 Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Rosenkranz ER, Bugyi H, Leaf J. STUDIES OF CONTROLLED REPERFUSION AFTER ISCHEMIA: V. Superiority of surgical versus medical reperfusion after regional ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986; **92**: 525–534.
- 102 Fachinformation BLUTKARDIOPLEGIE nach Buckberg/Beyersdorf, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Version 201701/DE. .
- 103 Zeng J, He W, Qu Z, Tang Y, Zhou Q, Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014; **28**: 674–681.
- 104 Burns AH, Reddy WJ. Amino acid stimulation of oxygen and substrate utilization by cardiac myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1978; **235**: E461.
- 105 Sanborn T, Gavin W, Berkowitz S, Perille T, Lesch M. Augmented conversion of aspartate and glutamate to succinate during anoxia in rabbit heart. *Am J Physiol*, 1979; **237**: H535–H541.
- 106 Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, Robertson JM, Vinten-Johansen J, Bugyi HI. Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. III. Aspartate enrichment of glutamate-blood cardioplegia in energy-depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986; **91**: 428–435.
- 107 Rau EE, Shine KI, Gervais A, Douglas AM, Amos EC. Enhanced mechanical recovery of anoxic and ischemic myocardium by amino acid perfusion. *Am J Physiol*, 1979; **236**: H873–H879.
- 108 Beyersdorf, Friedhelm. Myokardmanagement mit Blutkardioplegie. In: Lauterbach G (ed). *Handbuch der Kardiotechnik*. G. Fischer: Lübeck Stuttgart Jena Ulm, 1996, pp 272–280.
- 109 O’Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: the potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; **141**: 762–770.

- 110 Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; **146**: 940–948.
- 111 Koeckert MS, Smith DE, Vining PF, Ranganath NK, Beaulieu T, Loulmet DF *et al*. Del Nido cardioplegia for minimally invasive aortic valve replacement. *J Card Surg*, 2018; **33**: 64–68.
- 112 Ross JDW, Newland RF, Hamson RTJ, Rice GD, Baker RA. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: analysis of myocardial protection and post-operative high-sensitivity Troponin T. *ANZ J Surg*, 2021; **91**: 2192–2198.
- 113 Algarni KD. Routine use of del Nido cardioplegia compared with blood cardioplegia in all types of adult cardiac surgery procedures. *J Card Surg*, 2020; **35**: 3340–3346.
- 114 Fachinformation PLASMA-LYTE A Injection, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, Stand August 2019. .
- 115 Iseri LT, French JH. Magnesium: natures physiologic calcium blocker. *Am Heart J*, 1984; **108**: 188–193.
- 116 Wang R, Wang M, He S, Sun G, Sun X. Targeting Calcium Homeostasis in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: An Overview of Regulatory Mechanisms and Therapeutic Reagents. *Front Pharmacol*, 2020; **11**: 872.
- 117 Pittas K, Vrachatis DA, Angelidis C, Tsoucala S, Giannopoulos G, Deftereos S. The Role of Calcium Handling Mechanisms in Reperfusion Injury. *Curr Pharm Des*, 2019; **24**: 4077–4089.
- 118 Chambers DJ. Polarization and myocardial protection. *Curr Opin Cardiol*, 1999; **14**: 495–500.
- 119 Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **16**: 9–13.
- 120 Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR *et al*. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; **41**: 734–745.
- 121 EuroSCORE II calculator. Zitiert am 30.04.2022, 18:23 Uhr. <https://www.euroscore.org/index.php?id=17>.
- 122 Dilli D, Akduman H, Orun UA, Tasar M, Tasoglu I, Aydogan S *et al*. Predictive Value of Vasoactive-inotropic Score for Mortality in Newborns Undergoing Cardiac Surgery. *Indian Pediatr* 2019; **56**: 735–740.
- 123 Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG *et al*. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010; **11**: 234–238.
- 124 Kumar M, Sharma R, Sethi SK, Bazaz S, Sharma P, Bhan A *et al*. Vasoactive Inotrope Score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery. *Indian J Crit Care Med* 2014; **18**: 653–658.
- 125 Baysal PK, Güzelmeriç F, Kahraman E, Gürcü ME, Erkılınç A, Orki T. Is Vasoactive-Inotropic Score a Predictor for Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery? *Braz J Cardiovasc Surg* 2021; **36**: 802–806.
- 126 Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2019; **122**: 428–436.
- 127 Hou K, Chen Q, Zhu X, Shen X, Zou L, Mu X *et al*. Correlation Between Vasoactive-Inotropic Score and Postoperative Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery. *Heart Surg Forum* 2021; **24**: E282–E292.

- 128 Belletti A, Lerose CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2021; **35**: 3067–3077.
- 129 Favia I, Vitale V, Ricci Z. The vasoactive-inotropic score and levosimendan: time for LVIS? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; **27**: e15-16.
- 130 Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL *et al.* Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; **2**: 1–138.
- 131 Ak K, Dericioğlu O, Midi A, Karamaz A, Er Z, Doğusan Z *et al.* Comparison of Bretschneider HTK and Blood Cardioplegia (4:1): A Prospective Randomized Study. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2023; : s-0042-1759710.
- 132 Pierri MD, Capestro F, Zingaro C, Torracca L. The changing face of cardiac surgery patients: an insight into a Mediterranean region. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; **38**: 407–413.
- 133 Bottle A, Mozid A, Grocott HP, Walters MR, Lees KR, Aylin P *et al.* Preoperative risk factors in 10 418 patients with prior myocardial infarction and 5241 patients with prior unstable angina undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*, 2013; **111**: 417–423.
- 134 Duan L, Hu G, Wang E, Zhang C, Huang L, Duan Y. Del Nido versus HTK cardioplegia for myocardial protection during adult complex valve surgery: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021; **21**: 604.
- 135 Øvrum E, Tangen G, Tølløfsrud S, Øystese R, Ringdal MAL, Istad R. Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: A prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; **128**: 860–865.
- 136 Timek T, Willekes C, Hulme O, Himelhoch B, Nadeau D, Borgman A *et al.* Propensity Matched Analysis of del Nido Cardioplegia in Adult Coronary Artery Bypass Grafting: Initial Experience With 100 Consecutive Patients. *Ann Thorac Surg*, 2016; **101**: 2237–2241.
- 137 Shanewise JS, Kosinski AS, Coto JA, Jones EL. Prospective, randomized trial comparing blood and oxygenated crystalloid cardioplegia in reoperative coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; **115**: 1166–1171.
- 138 Ghafaripour S, Sahmeddini MA, Lahsae SM, Khosravi MB, Sattari H, Nikeghbalian S *et al.* Hypotension after reperfusion in liver transplantation: histidine-tryptophan-ketoglutarate versus University of Wisconsin solution. *Prog Transplant*, 2010; **20**: 256–261.
- 139 Ko JS, Kim GS, Gwak MS, Yang M, Kim HK, Shin BS *et al.* Greater hemodynamic instability with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution than University of Wisconsin solution during the reperfusion period in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*, 2008; **40**: 3308–3310.
- 140 Weis F, Briegel J, Goetz A, Reuter D, Fraunberger P, Walli A *et al.* Influence of stress doses of hydrocortisone on levels of cytokines and nuclear transcription factor kappa B in patients after cardiac surgery. *Crit Care*, 2003; **7**: 5.
- 141 Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D *et al.* Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery: *Crit Care Med*, 2003; **31**: 1068–1074.

- 142 Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T *et al.* Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth*, 2019; **123**: 335–349.
- 143 Heydarpour M, Eijofor J, Gilfeather M, Stone G, Gorham J, Seidman CE *et al.* Molecular Genetics of Lidocaine-Containing Cardioplegia in the Human Heart During Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 2018; **106**: 1379–1387.
- 144 Caputo M, Dihmis W, Birdi I, Reeves B, Suleiman MS, Angelini GD *et al.* Cardiac troponin T and troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and cold blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; **12**: 254–260.
- 145 Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*, 2006; **114**: 1331–338.
- 146 Hendriks M, Jiang H, Gutermann H, Toelsie J, Renard D, Briers A *et al.* Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; **118**: 452–459.
- 147 Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E, Mongero L, Beck J *et al.* Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg*, 2014; **9**: 141.
- 148 Guajardo Salinas GE, Nutt R, Rodriguez-Araujo G. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery. *Perfusion*, 2017; **32**: 68–73.
- 149 Misra S, Srinivasan A, Jena SS, Bellapukonda S. Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery With del Nido Versus Blood Cardioplegia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*, 2021; **30**: 642–655.
- 150 An KR, Rahman IA, Tam DY, Ad N, Verma S, Fremes SE *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of del Nido Versus Conventional Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery. *Innov: Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg*, 2019; **14**: 385–393.
- 151 Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2007; **99**: 15B–26B.
- 152 Paparella D. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002; **21**: 232–244.
- 153 Hamada Y, Kawachi K, Tsunooka N, Nakamura Y, Takano S, Imagawa H. Capillary leakage in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2004; **12**: 193–197.
- 154 Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; **87**: 1419–1422.
- 155 Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E *et al.* Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; **86**: 3257–3265.
- 156 Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 2010; **6**: 107–115.
- 157 Dongaonkar RM, Stewart RH, Geissler HJ, Laine GA. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc Res*, 2010; **87**: 331–339.

- 158 Desai KV, Laine GA, Stewart RH, Cox CS, Quick CM, Allen SJ *et al.* Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: effects of acute and chronic myocardial edema. *Am J Physiol*, 2008; **294**: H2428–H2434.
- 159 Politi MT, Ochoa F, Netti V, Ferreyra R, Bortman G, Sanjuan N *et al.* Changes in cardiac Aquaporin expression during aortic valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019; : ezz249.
- 160 Mehlhorn U, Davis KL, Burke EJ, Adams D, Laine GA, Allen SJ. Impact of cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest on myocardial lymphatic function. *Am J Physiol*, 1995; **268**: H178-183.
- 161 Günday M, Bingöl H. Is crystalloid cardioplegia a strong predictor of intra-operative hemodilution? *J Cardiothorac Surg*, 2014; **9**: 23.
- 162 Ranucci M, Baryshnikova E, Ciotti E, Ranucci M, Silvetti S, Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017; **31**: 1588–1594.
- 163 DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC *et al.* Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2001; **71**: 769–776.
- 164 Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C *et al.* Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*, 1997; **96**: II-194–199.
- 165 Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM *et al.* Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; **129**: 391–400.
- 166 Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko L, Wijeyesundera D *et al.* Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2005; **80**: 1381–1387.
- 167 Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; **125**: 1438–1450.
- 168 Ranucci M, Biagioli B, Scolletta S, Grillone G, Cazzaniga A, Cattabriga I *et al.* Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery: An Italian Multicenter Study from the National Cardioanesthesia Database. *Tex Heart Inst J*, 2006; **33**: 300–305.
- 169 Ranucci M, Conti D, Castelvecchio S, Menicanti L, Frigiola A, Ballotta A *et al.* Hematocrit on Cardiopulmonary Bypass and Outcome After Coronary Surgery in Nontransfused Patients. *Ann Thorac Surg*, 2010; **89**: 11–17.
- 170 Koning NJ, De Lange F, Vonk ABA, Ahmed Y, Van Den Brom CE, Bogaards S *et al.* Impaired microcirculatory perfusion in a rat model of cardiopulmonary bypass: the role of hemodilution. *Am J Physiol*, 2016; **310**: H550–H558.
- 171 Morariu AM, Maathuis M-HJ, Asgeirsdottir SA, Leuvenink HGD, Boonstra PW, van Oeveren W *et al.* Acute isovolemic hemodilution triggers proinflammatory and procoagulatory endothelial activation in vital organs: role of erythrocyte aggregation. *Microcirculation*, 2006; **13**: 397–409.
- 172 Mongero LB, Tesdahl EA, Stammers AH, Stasko AJ, Weinstein S. Does the Type of Cardioplegia Solution Affect Intraoperative Glucose Levels? A Propensity-Matched Analysis. *J Extra Corpor Technol*, 2018; **50**: 44–52.

- 173 Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR *et al.* del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015; **149**: 626–634; discussion 634-636.
- 174 Anderson RE, Brismar K, Barr G, Ivert T. Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005; **28**: 425–430.
- 175 Martinez-Riquelme AE, Allison SP. Insulin revisited. *Clin Nutr*, 2003; **22**: 7–15.
- 176 Najmaï S, Redford D, Larson DF. Hyperglycemia as an effect of cardiopulmonary bypass: intra-operative glucose management. *J Extra Corpor Technol*, 2006; **38**: 168–173.
- 177 Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V *et al.* Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; **130**: 1144.
- 178 Mimic B, Ilic S, Vulicevic I, Milovanovic V, Tomic D, Mimic A *et al.* Comparison of high glucose concentration blood and crystalloid cardioplegia in paediatric cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2016; **22**: 553–560.
- 179 Owen P, du Toit EF, Opie LH. The optimal glucose concentration for intermittent cardioplegia in isolated rat heart when added to St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993; **105**: 995–1006.
- 180 Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. Possible deleterious effects of glucose and mannitol in coronary infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978; **76**: 16–23.
- 181 Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*, 2017; **49**: 7–15.
- 182 Andersen LW. Lactate Elevation During and After Major Cardiac Surgery in Adults: A Review of Etiology, Prognostic Value, and Management. *Anesth Analg*, 2017; **125**: 743–752.
- 183 Cohen R, Woods H. *Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis*. Blackwell Scientific Publications Ltd: Oxford, 1976.
- 184 Inoue S, Kuro M, Furuya H. What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol*, 2001; **18**: 576–584.
- 185 Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*, 2006; **10**: R167.
- 186 Trekova NA, Dementyeva II, Dzemeshevich SL, Asmangulyan YeT null. Blood oxygen transport function in cardiopulmonary bypass surgery for acquired heart valvular diseases. *Int Surg*, 1994; **79**: 60–64.
- 187 Ranucci M, Carboni G, Cotza M, Bianchi P, Di Dedda U, Aloisio T *et al.* Hemodilution on cardiopulmonary bypass as a determinant of early postoperative hyperlactatemia. *PLoS One*, 2015; **10**: e0126939.
- 188 Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004; **18**: 425–438.
- 189 Dixon B, Santamaria JD, Campbell DJ. Plasminogen activator inhibitor activity is associated with raised lactate levels after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*, 2003; **31**: 1053–1059.
- 190 Jakob SM, Ensinger H, Takala J. Metabolic changes after cardiac surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001; **4**: 149–155.

- 191 Jakob SM, Stanga Z. Perioperative metabolic changes in patients undergoing cardiac surgery. *Nutrition*, 2010; **26**: 349–353.
- 192 Kogan A, Preisman S, Bar A, Sternik L, Lavee J, Malachy A *et al.* The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth*, 2012; **26**: 174–178.
- 193 Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, Khabbaz K, Lerner A, Berg KM *et al.* Postoperative Lactate Levels and Hospital Length of Stay After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015; **29**: 1454–1460.
- 194 Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 2000; **70**: 2082–2086.
- 195 Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y *et al.* Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum*, 2004; **7**: E155-159.
- 196 Maillet J-M, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A *et al.* Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*, 2003; **123**: 1361–1366.
- 197 Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, Torrado H, Rodriguez-Castro D, Carrio ML *et al.* Evaluation of Serial Arterial Lactate Levels as a Predictor of Hospital and Long-Term Mortality in Patients After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015; **29**: 1441–1453.
- 198 Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent J-L, Osawa EA *et al.* High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; **146**: 455–460.
- 199 Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*, 1997; **25**: 46–51.
- 200 Brooks GA. Role of the Heart in Lactate Shuttling. *Front Nutr*, 2021; **8**: 663560.
- 201 Hammond GL, Nadal-Ginard B, Talner NS, Markert CL. Myocardial LDH isozyme distribution in the ischemic and hypoxic heart. *Circulation*, 1976; **53**: 637–643.
- 202 Gertz EW, Wisneski JA, Stanley WC, Neese RA. Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. *J Clin Invest*, 1988; **82**: 2017–2025.
- 203 McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Invest*, 1977; **60**: 265–270.
- 204 Saddik M, Gamble J, Witters LA, Lopaschuk GD. Acetyl-CoA carboxylase regulation of fatty acid oxidation in the heart. *J Biol Chem*, 1993; **268**: 25836–25845.
- 205 Brooks GA, Brown MA, Butz CE, Sicurello JP, Dubouchaud H. Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. *J Appl Physiol (1985)*, 1999; **87**: 1713–1718.
- 206 Ibrahim MF, Venn GE, Young CP, Chambers DJ. A clinical comparative study between crystalloid and blood-based St Thomas' hospital cardioplegic solution. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; **15**: 75–83.
- 207 Lin X, Jiang Y, Zhu P, Peng Q, Meng W, Zheng S. The application of del Nido cardioplegia for myocardial protection in adult coronary artery bypass grafting: a cohort study. *J Thorac Dis*, 2022; **14**: 177–184.

- 208 Beyersdorf F, Krause E, Sarai K, Sieber B, Deutschländer N, Zimmer G *et al.* Clinical Evaluation of Hypothermic Ventricular Fibrillation, Multi-Dose Blood Cardioplegia, and Single-Dose Bretschneider Cardioplegia in Coronary Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; **38**: 20–29.
- 209 Sellevold OF, Berg EM, Levang OW. Procaine is effective for minimizing postischemic ventricular fibrillation in cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1995; **81**: 932–938.
- 210 Ota T, Yerebakan H, Neely RC, Mongero L, George I, Takayama H *et al.* Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution. *Perfusion*, 2016; **31**: 27–33.
- 211 Ramanathan R, Parrish DW, Armour TK, Brinster DR. Use of del Nido Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015; **63**: 624–627.
- 212 Kim JS, Jeong JH, Moon SJ, Ahn H, Hwang HY. Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients. *J Thorac Dis*, 2016; **8**: 2004–2010.
- 213 Hamad R, Nguyen A, Laliberté É, Bouchard D, Lamarche Y, El-Hamamsy I *et al.* Comparison of del Nido Cardioplegia With Blood Cardioplegia in Adult Combined Surgery. *Innovations (Phila)*, 2017; **12**: 356–362.
- 214 Tsukube T, McCully JD, Metz KR, Cook CU, Levitsky S. Amelioration of ischemic calcium overload correlates with high-energy phosphates in senescent myocardium. *Am J Physiol*, 1997; **273**: H418–425.
- 215 Tsukube T, McCully JD, Federman M, Krukenkamp IB, Levitsky S. Developmental differences in cytosolic calcium accumulation associated with surgically induced global ischemia: optimization of cardioplegic protection and mechanism of action. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; **112**: 175–184.
- 216 Chambers DJ. Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest. *Ann Thorac Surg*, 2003; **75**: S661–666.
- 217 Attwell D, Cohen I, Eisner D, Ohba M, Ojeda C. The steady state TTX-sensitive ('window') sodium current in cardiac Purkinje fibres. *Pflugers Arch*, 1979; **379**: 137–142.
- 218 Saint DA, Ju YK, Gage PW. A persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *J Physiol*, 1992; **453**: 219–231.
- 219 Bers DM, Despa S. Na⁺ transport in cardiac myocytes; Implications for excitation-contraction coupling. *IUBMB Life*, 2009; **61**: 215–221.
- 220 Bers DM, Despa S. Cardiac Myocytes Ca²⁺ and Na⁺ Regulation in Normal and Failing Hearts. *J Pharmacol Sci*, 2006; **100**: 315–322.
- 221 Lake CL, Kron IL, Mentzer RM, Crampton RS. Lidocaine enhances intraoperative ventricular defibrillation. *Anesth Analg*, 1986; **65**: 337–340.
- 222 Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P *et al.* Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*, 2004; **15**: 1597–1605.
- 223 Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C *et al.* The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs*, 2008; **31**: 158–165.
- 224 Yu Y, Li C, Zhu S, Jin L, Hu Y, Ling X *et al.* Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review. *Eur J Med Res*, 2023; **28**: 45.
- 225 Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS One*, 2014; **9**: e98028.

- 226 Schurle A, Koyner JL. CSA-AKI: Incidence, Epidemiology, Clinical Outcomes, and Economic Impact. *J Clin Med*, 2021; **10**: 5746.
- 227 Cho JS, Shim J-K, Lee S, Song J-W, Choi N, Lee S *et al*. Chronic progression of cardiac surgery associated acute kidney injury: Intermediary role of acute kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021; **161**: 681-688.e3.
- 228 Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A *et al*. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2019; **12**: 153–166.
- 229 Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*, 2006; **81**: 542–546.
- 230 Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M *et al*. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*, 2009; **119**: 495–502.
- 231 Ricksten S-E, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care*, 2013; **17**: 221.
- 232 Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M *et al*. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg*, 2010; **5**: 71.
- 233 Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*, 2010; **375**: 1650–1660.
- 234 Moledina DG, Mansour SG, Jia Y, Obeid W, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL *et al*. Association of T Cell-Derived Inflammatory Cytokines With Acute Kidney Injury and Mortality After Cardiac Surgery. *Kidney Int Rep*, 2019; **4**: 1689–1697.
- 235 Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P *et al*. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2015; **26**: 3123–3132.
- 236 Reilly MP, Delanty N, Roy L, Rokach J, Callaghan PO, Crean P *et al*. Increased formation of the isoprostanes IPF2alpha-I and 8-epi-prostaglandin F2alpha in acute coronary angioplasty: evidence for oxidant stress during coronary reperfusion in humans. *Circulation*, 1997; **96**: 3314–3320.
- 237 Billings FT, Pretorius M, Schildcrout JS, Mercaldo ND, Byrne JG, Ikizler TA *et al*. Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2012; **23**: 1221–1228.
- 238 Vermeulen Windsant IC, De Wit NCJ, Sertorio JTC, Van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH *et al*. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol*, 2014; **5**. doi:10.3389/fphys.2014.00340.
- 239 Billings FT, Yu C, Byrne JG, Petracek MR, Pretorius M. Heme Oxygenase-1 and Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery. *Cardiorenal Med*, 2014; **4**: 12–21.
- 240 Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A *et al*. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *JAHA*, 2018; **7**: e008834.
- 241 O’Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*, 2016; **20**: 187.
- 242 Yilmaz AT, Arslan M, Demirkilç U, Ozal E, Kuralay E, Bingöl H *et al*. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1996; **10**: 763–767.

- 243 Omar AS, Taha A, Al-Khulaifi A. High Transaminases Following Cardiac Surgery: A Narrative Review. *J Card Crit Care*, 2020; **4**: 111–115.
- 244 Sabzi F, Faraji R. Liver Function Tests Following Open Cardiac Surgery. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2015; **7**: 49–54.
- 245 Ndrepepa G. Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease—a narrative review. *J Lab Precis Med*, 2021; **6**: 6–6.
- 246 Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 10th ed. 2022. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2022.
- 247 Teloh JK, Dohle D-S, Petersen M, Verhaegh R, Waack IN, Roehrborn F *et al*. Histidine and other amino acids in blood and urine after administration of Bretschneider solution (HTK) for cardioplegic arrest in patients: effects on N-metabolism. *Amino Acids*, 2016; **48**: 1423–1432.
- 248 Timek TA, Beute T, Robinson JA, Zalizadeh D, Mater R, Parker JL *et al*. Del Nido cardioplegia in isolated adult coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020; **160**: 1479-1485.e5.
- 249 O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CLH. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *Ann Thorac Surg*, 2009; **87**: 1517–1523.
- 250 Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, Rongione AJ, Fornaresio LM, Fitzgerald D. The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018; **155**: 1011–1018.
- 251 Vistarini N, Laliberté E, Beauchamp P, Bouhout I, Lamarche Y, Cartier R *et al*. Del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. *Perfusion*, 2017; **32**: 112–117.
- 252 Lenoir M, Bouhout I, Jelassi A, Cartier R, Poirier N, El-Hamamsy I *et al*. Del Nido cardioplegia versus blood cardioplegia in adult aortic root surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021; **162**: 514-522.e2.
- 253 Heuts S, Gollmann-Tepeköylü C, Denessen EJS, Olsthoorn JR, Romeo JLR, Maessen JG *et al*. Cardiac troponin release following coronary artery bypass grafting: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*, 2023; **44**: 100–112.
- 254 Rottbauer W, Greten T, Muller-Bardorff M, Remppis A, Zehelein J, Grunig E *et al*. Troponin T: A diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur Heart J*, 1996; **17**: 3–8.
- 255 Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*, 2010; **56**: 254–261.
- 256 Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C *et al*. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*, 2012; **125**: 1205-1213.e1.
- 257 Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL *et al*. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2021; **42**: 1289–1367.
- 258 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA *et al*. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*, 2018; **72**: 2231–2264.
- 259 Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR *et al*. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2018; **392**: 919–928.
- 260 Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*, 2014; **35**: 552–556.

- 261 Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES *et al.* Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*, 2013; **62**: 1563–1570.
- 262 Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J *et al.* Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*, 2018; **137**: 2635–2650.
- 263 Denessen EJ, Heuts S, Daemen JH, Van Doorn WP, Vroemen WH, Sels J-W *et al.* High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T Kinetics Differ following Coronary Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Chem*, 2022; **68**: 1564–1575.
- 264 Gregson J, Stone GW, Ben-Yehuda O, Redfors B, Kandzari DE, Morice M-C *et al.* Implications of Alternative Definitions of Peri-Procedural Myocardial Infarction After Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2020; **76**: 1609–1621.
- 265 Idris H, Lo S, Shugman IM, Saad Y, Hopkins AP, Mussap C *et al.* Varying Definitions for Periprocedural Myocardial Infarction Alter Event Rates and Prognostic Implications. *JAHA*, 2014; **3**: e001086.
- 266 Mahajan VS, Jarolim P. How to Interpret Elevated Cardiac Troponin Levels. *Circulation*, 2011; **124**: 2350–2354.
- 267 Task Force Members, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Biomarker Group, Jaffe AS *et al.* Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 2007; **28**: 2525–2538.
- 268 Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 2002; **106**: 2871–2872.
- 269 Katrukha IA, Katrukha AG. Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients. *Clin Chem*, 2021; **67**: 124–130.
- 270 Graeber GM, Cafferty PJ, Wolf RE, Cohen DJ, Zajtchuk R. Creatine kinase and lactate dehydrogenase in the muscles encountered during median sternotomy and in the myocardium of the cardiac chambers. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985; **89**: 700–705.
- 271 Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S *et al.* Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2013; **382**: 597–604.
- 272 Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJ *et al.* ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*, 2017; **38**: 2392–2411.
- 273 Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM *et al.* Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart*, 2011; **97**: 810–816.
- 274 Thielmann M, Massoudy P, Schmermund A, Neuhäuser M, Marggraf G, Kamler M *et al.* Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J*, 2005; **26**: 2440–2447.
- 275 Takeda S, Nakanishi K, Ikezaki H, Kim C, Sakamoto A, Tanaka K *et al.* Cardiac marker responses to coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002; **16**: 421–425.

- 276 Valen G, Owall A, Eriksson E, Kallner A, Risberg B, Vaage J. Release of creatine kinase, troponin-T, and tissue plasminogen activator in arterial and coronary venous blood during coronary artery bypass surgery. *Scand J Clin Lab Invest*, 1997; **57**: 85–93.
- 277 Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol*, 2018; **71**: 2906–2916.
- 278 Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*, 2008; **455**: 979–986.
- 279 Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S *et al*. Effects of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Surgery on Reversible and Irreversible Myocardial Injury: A Randomized Trial Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Biochemical Markers. *Circulation*, 2004; **109**: 345–350.
- 280 Lim CCS, Cuculi F, van Gaal WJ, Testa L, Arnold JR, Karamitsos T *et al*. Early diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass grafting: a study using biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg*, 2011; **92**: 2046–2053.
- 281 Alam SR, Stirrat C, Spath N, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR *et al*. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*, 2017; **12**: 115.
- 282 Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005; **45**: 629–631.
- 283 Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1991; **67**: 1360–1367.
- 284 Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the Troponin T Release Mechanism from Damaged Human Myocardium. *Clin Chem*, 2014; **60**: 1098–1104.
- 285 Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2002; **40**: 1961–1967.
- 286 Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S *et al*. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release: results from the GUARDIAN trial. *J Am Coll Cardiol*, 2001; **38**: 1070–1077.
- 287 Newall N, Oo AY, Palmer ND, Grayson AD, Hine TJ, Stables RH *et al*. Intermediate and high peri-operative cardiac enzyme release following isolated coronary artery bypass surgery are independently associated with higher one-year mortality. *J Cardiothorac Surg*, 2006; **1**: 20.
- 288 Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G *et al*. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*, 2011; **305**: 585–591.
- 289 Mahaffey KW, Roe MT, Kilaru R, Alexander JH, Van de Werf F, Califf RM *et al*. Creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass grafting surgery in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes predict worse outcomes: results from four large clinical trials. *Eur Heart J*, 2007; **28**: 425–432.

- 290 Marso SP, Bliven BD, House JA, Muehlebach GF, Borkon AM. Myonecrosis following isolated coronary artery bypass grafting is common and associated with an increased risk of long-term mortality. *Eur Heart J*, 2003; **24**: 1323–1328.
- 291 Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W *et al.* Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation*, 2001; **104**: 2689–2693.
- 292 Nesher N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS *et al.* Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg*, 2008; **85**: 1348–1354.
- 293 Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu K-Y, Nascimben L, Fox AA, Collard CD *et al.* Troponin is superior to electrocardiogram and creatinine kinase MB for predicting clinically significant myocardial injury after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*, 2009; **30**: 1574–1583.
- 294 Ranasinghe AM, Quinn DW, Richardson M, Freemantle N, Graham TR, Mascaro J *et al.* Which Troponometric Best Predicts Midterm Outcome After Coronary Artery Bypass Graft Surgery? *Ann Thorac Surg*, 2011; **91**: 1860–1867.
- 295 Eigel P, van Ingen G, Wagenpfeil S. Predictive value of perioperative cardiac troponin I for adverse outcome in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001; **20**: 544–549.
- 296 Søråas CL, Friis C, Engebretsen KVT, Sandvik L, Kjeldsen SE, Tønnessen T. Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*, 2012; **164**: 779–785.
- 297 Sá M, Rueda F, Ferraz P, Chalegre S, Vasconcelos F, Lima R. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. *Perfusion*, 2012; **27**: 535–546.
- 298 Boening A, Hinke M, Heep M, Boengler K, Niemann B, Grieshaber P. Cardiac surgery in acute myocardial infarction: crystalloid versus blood cardioplegia – an experimental study. *J Cardiothorac Surg*, 2020; **15**: 4.

VII Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christian Hagl danke ich für die Überlassung des spannenden Themas, die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikum und die Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit.

Ohne die immer wiederkehrenden motivierenden Worte von Herrn Prof. Dr. med. Gerd Juchem wäre sicherlich noch einige Zeit bis zur Fertigstellung dieser Dissertation ins Land gegangen. Danke dafür und für die konstruktive Kritik sowie die wertvolle fachliche Unterstützung, die mir in unzähligen Momenten dieser Promotionsarbeit ein wichtiger Quell der Motivation waren.

Herrn Prof. Dr. med. Erich Kilger möchte ich für die zahlreichen Denkanstöße danken, die mich beim Verfassen dieser Dissertationsschrift an vielen Stellen begleitet haben.

Mein Dank gilt zudem Herrn Dr. rer. biol. hum. Frank Born (†), dessen Streben nach stetiger Verbesserung und Innovation wesentlich zur Entstehung der in dieser Arbeit behandelten Fragestellung beigetragen hat. Lieber Frank, danke für die Einführung in die spannende Welt der Kardioteknik, Deine Unterstützung und die vielen fachlichen Ratschläge.

Herrn Dipl.-Stat. Frederic Klein danke ich für die Beratung zu meinen statistischen Fragestellungen und die wertvollen Tipps und Tricks im Umgang mit SPSS.

Für die vielen Augenblicke, in denen ein offenes Ohr von Nöten war, das Ertragen angespannter Stimmungslagen, die zahlreichen Ratschläge und vor allem das Verständnis für lange Abende, Wochenenden und Urlaubszeiten vor dem PC danke ich meiner Freundin Marie. Dass Du diese Zeit nahezu anstandslos mitgetragen hast, ist alles andere als selbstverständlich.

Abschließend möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken. Ihr habt mich in allem meinem Tun und all meinen Entscheidungen stets bedingungslos unterstützt. Ohne diesen grenzenlosen Rückhalt wäre es sicherlich niemals zu dieser Arbeit gekommen.

In der Kürze liegt die Würze, doch einen letzten Aspekt möchte ich hier nicht missen: Ich bin nicht aus der Abiturprüfung in die erste Vorlesungsstunde der Anatomie gefallen. Den Weg zur Medizin und zu meinem heutigen Beruf durfte ich (selbst gewählt) aktiv erkunden. Dabei hatte ich das Glück, Menschen begegnen zu dürfen, die mich maßgeblich zu meinen Denk- und Handlungsweisen inspirierten und so oftmals auch den Anstoß für neue Entwicklungen in meinem Leben gaben. Diesen Weggefährten bin ich für die wertvollen Impulse sehr dankbar.

Simon Rutkowski, im Juni 2023

VIII Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Rutkowski, Simon Peter

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Bretschneider, Buckberg, Del Nido –
Vergleich dreier kardioplegischer Lösungen bei isolierter koronarer Bypassoperation am
Erwachsenen im klinischen Setting**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 21.12.2023

Ort, Datum

Simon Peter Rutkowski

Unterschrift Doktorand

IX Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde in dieser Version aus Datenschutzgründen entfernt.

X Publikationsliste

Petzold T, Bagaev E, Herzog H, Born F, Hoechter D, Michel S, **Rutkowski S**, Lüsebrink E, Thienel M, Massberg S, Hagl C, Guenther SP. Whole blood platelet aggregation kinetics under cardiopulmonary bypass: A pilot study. *Int J Artif Organs*, 2020; **43(3)**:208-214.

Pichlmaier M, Luehr M, **Rutkowski S**, Fabry T, Guenther S, Hagl C, Peterss S. Aortic Arch Hybrid Repair: Stent-Bridging of the Supra-Aortic Vessel Anastomoses (SAVSTEB). *Ann Thorac Surg*, 2017; **104(6)**:e463-e465.

Rutkowski SP, Grote S, Flatz W, Haasters F, Böcker W, Ockert B. Akute dorsale Sternoklavikulargelenkluxation: Reposition, Fixierung mit Faden-Titanplättchen-System und alternative Techniken [Acute posterior dislocation of the sternoclavicular joint: Reduction, fixation by endobutton system and alternative procedures]. *Unfallchirurg*, 2016; **119(4)**:346-52.

Chandraratne S, von Bruehl ML, Pagel JI, Stark K, Kleinert E, Konrad I, Farschtschi S, Coletti R, Gärtner F, Chillo O, Legate KR, Lorenz M, **Rutkowski S**, Caballero-Martinez A, Starke R, Tirniceriu A, Pauleikhoff L, Fischer S, Assmann G, Mueller-Hoecker J, Ware J, Nieswandt B, Schaper W, Schulz C, Deindl E, Massberg S. Critical role of platelet glycoprotein $\text{Ib}\alpha$ in arterial remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015; **35(3)**:589-97.