

5 ERGEBNISSE

5.1 Basischarakteristika

In die Studie wurden insgesamt 45 Patienten aufgenommen, von denen fünf Patienten zu Beginn aufgrund von Teilnahmeverweigerung (n = 1), mangelhaften Einschlusskriterien (n = 2) und einer Not-Operation (n = 2) von der Studie ausgeschlossen wurden. Somit wurden insgesamt 40 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon jeweils 20 Patienten der Clonidin- beziehungsweise der Placebogruppe zugeordnet waren (Abb. 7). Während der Durchführung der Studie musste in der Clonidingruppe eine Patientin aufgrund einer postoperativen myokardialen Ischämie rethorakotomiert werden und wurde somit aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden am Ende nach Prüfung der Messergebnisse (vier Patienten von Datenanalyse ausgeschlossen) 35 Patienten zur Datenauswertung erfasst (Abb. 7). Die beiden Gruppen zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der demographischen Daten Alter, Größe, Gewicht und dem Body Mass Index (BMI) (Tab. 3).

Demographische Daten	Placebo (n = 18)	Clonidin (n = 17)	p-value
Geschlecht (m & w)	13 & 5	13 & 4	> 0,99
Alter (Jahre)	69 ± 2	65 ± 2	0,176
Größe (cm)	172 ± 2	170 ± 1	0,524
Gewicht (kg)	80 ± 3	79 ± 3	0,607
BMI (kg/m ²)	26 ± 1	26 ± 1	0,818

Tab. 3: Basischarakteristika (m: männlich, w: weiblich) (Mittelwert ± SEM, p ≤ 0,05 signifikant)

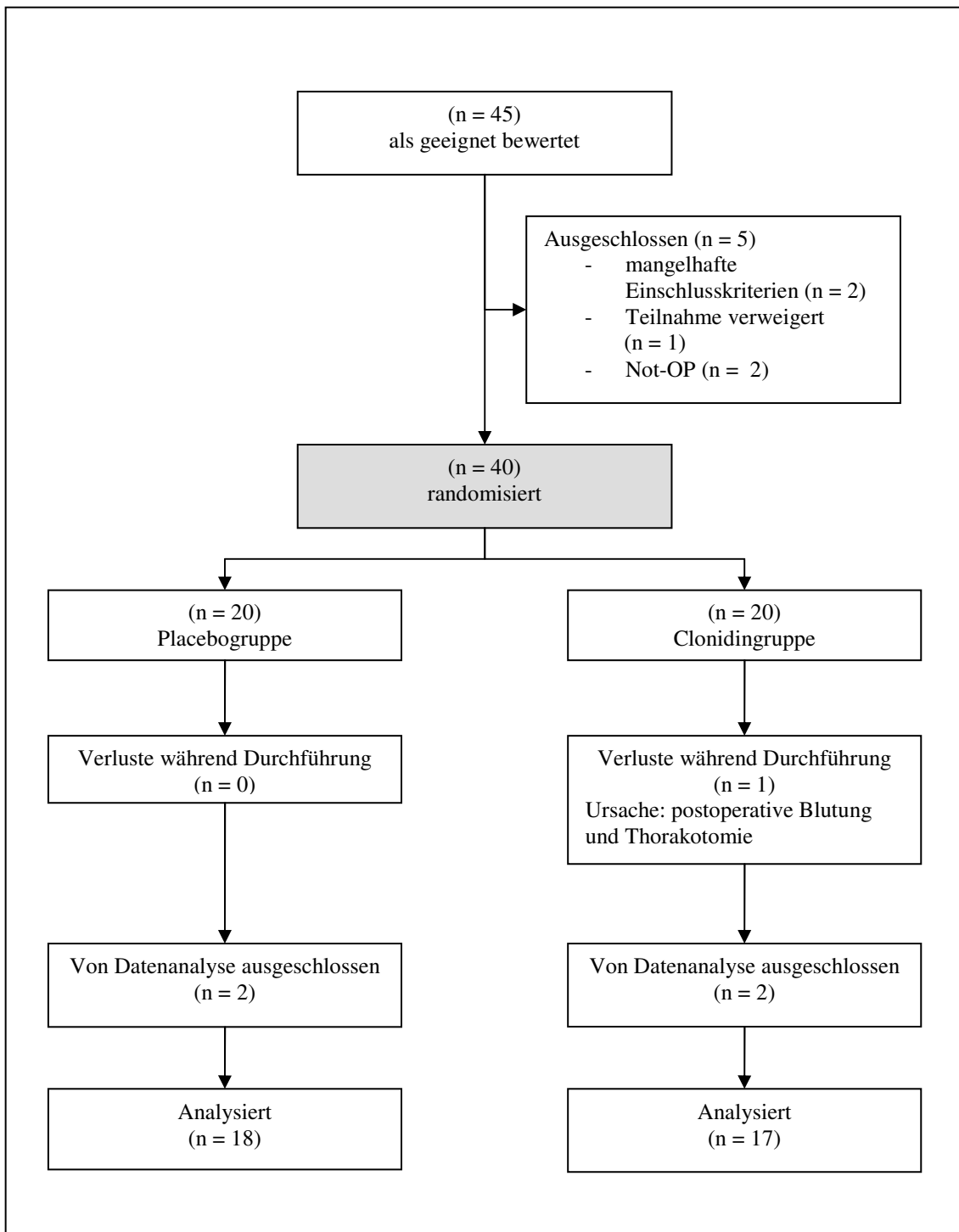


Abb. 7: Patientenrandomisierung

5.2 Vorerkrankungen

Bei den präoperativen Screening-Untersuchungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen sowie in Bezug auf die kardiale präoperative Medikation (Tab. 4).

	Placebo (n = 18)	Clonidin (n = 17)	p-value
OP-Indikation	18 (100 %)	17 (100 %)	> 0,99
Myokardinfarkt	9 (50 %)	6 (35 %)	0,317
Vorerkrankungen			
Kardiovaskulär			
Hypertonie	9 (50 %)	9 (53 %)	
Arrhythmie	3 (16 %)	1 (6 %)	
Mitralklappenitium	2 (11 %)	2 (12 %)	
Aortenklappenitium	2 (11 %)	0 (0 %)	
Pulmonal	1 (6 %)	4 (24 %)	
Diabetes mellitus	4 (22 %)	6 (35 %)	
Präoperative Medikation			
β-Blocker	15 (83 %)	15 (88 %)	
ACE-Hemmer	7 (39 %)	5 (30 %)	

Tab. 4: Vorerkrankungen ($p \leq 0,05$ signifikant)

5.3 Operations-Verlauf

Die meisten der Patienten erhielten einen dreifachen Venenbypass. Bezüglich der Anzahl der Venenbypässe unterschieden sich die Placebo- und Clonidingruppe nicht. Auch hinsichtlich der Operationsdauer, der Herzlungenmaschinen-Zeit und der Aortenabklemmzeit wiesen beide Gruppen keine Unterschiede auf (Tab. 5).

OP-Verlauf	Placebo (n = 18)	Clonidin (n = 17)	p-value
1-CABG	1	0	
2-CABG	6	3	
3-CABG	10	11	0,98
4-CABG	1	2	
5-CABG	0	1	
OP-Dauer (min)	195 ± 9.2	220 ± 13.6	0,272
HLM-Dauer (min)	73 ± 4.65	85 ± 5.16	0,386
Aortenabklemmzeit (min)	43 ± 3.34	51 ± 3.86	0,675

Tab. 5: Operations-Verlauf (OP- und HLM-Dauer, Aortenabklemmzeit mit Mittelwert ± SEM, min: Minuten) ($p \leq 0,05$ signifikant)

5.4 Vitalparameter

Die Werte des mittleren arteriellen Blutdrucks über den zeitlichen Verlauf waren in der Clonidingruppe in der MANOVA-Analyse signifikant niedriger ($p \leq 0,05$) im Vergleich zur Placebogruppe (Abb. 8). Die Herzfrequenzrate unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Abb. 9). In beiden Gruppen zeigten sich keine Hinweise auf perioperative myokardiale Ischämien und laborchemisch keine CK oder CK-MB-Erhö­hungen über 10 % des Normalwertes. In den Elektrokardiogrammen fanden sich in beiden Gruppen keine relevanten ST-Hebungen. Auch konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Atemfrequenz, der peripheren Sauerstoffsättigung (SpO_2), des zentralen Venendrucks sowie der Basaltemperatur festgestellt werden (Tab. 6).

Vitalparameter	Placebo (n = 18)	Clonidin (n = 17)	p-value
MAP, mmHg (Min.-Max.)	65-98 (50-136)	63-98(47-113)	0,184
HR, bpm (Min.-Max.)	70-103 (50-120)	60-91 (50-116)	0,989
AF, /min (Min.-Max.)	7-18 (6-28)	7.5-19 (6-30)	0,317
SpO_2 , (%)	97 (96-100)	97 (95-100)	0,317
CVP, mmHg (Min.-Max.)	3-14 (0-16)	1-15 (0-17)	0,217
BT, °C (Min.-Max.)	36,1-38,1 (35,0-38,9)	36,2-38,1 (35,5-38,7)	0,317

Tab. 6: Vitalparameter (Median mit Interquartilen, MAP: arterieller Mitteldruck, HR: Herzfrequenz, AF: Atemfrequenz, CVP: zentral-venöser Druck, BT: Basaltemperatur, Min: Minimum, Max: Maximum; min: Minuten) ($p \leq 0,05$ signifikant)

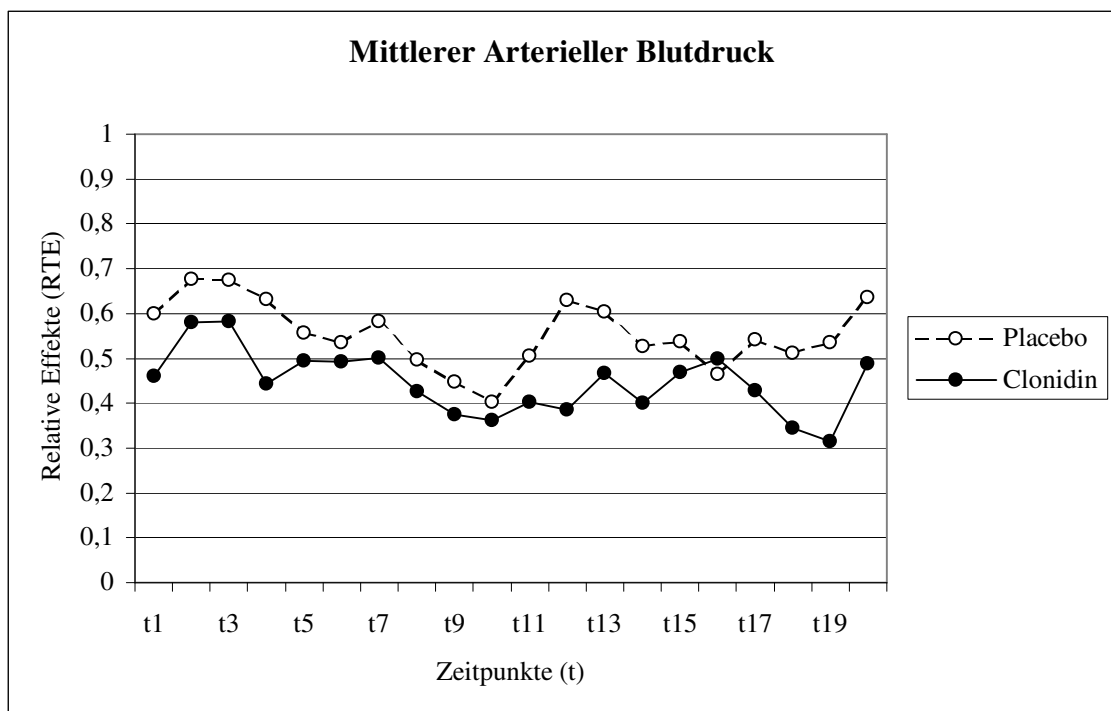


Abb. 8: Mittlerer arterieller Blutdruck (MANOVA)

Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse:

Unterschied zwischen den Gruppen:

$p = 0,02957^*$

Keine Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit:

$p = 0,75109$

Änderung im Verlauf der Placebogruppe:

$p = 0,00184^*$

Änderung im Verlauf der Clonidingruppe:

$p = 0,00106^*$

(* signifikante Veränderung im Verlauf)

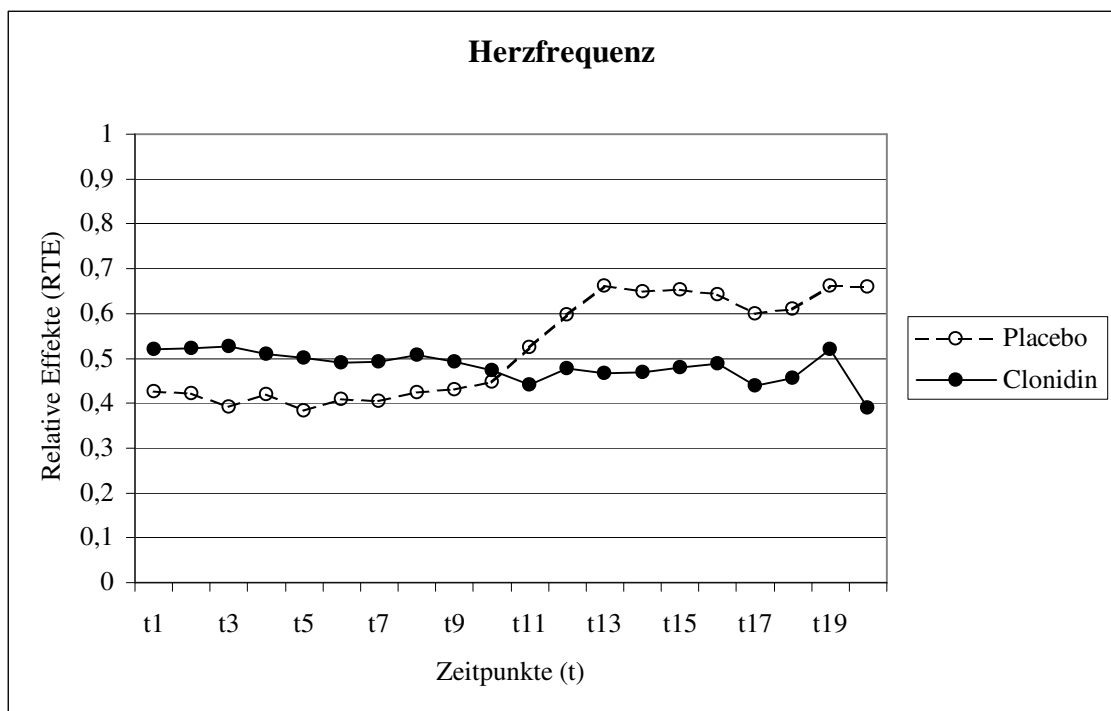


Abb. 9: Herzfrequenz (MANOVA)

Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse:

Kein Unterschied zwischen den Gruppen:

$p = 0,59370$

Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit:

$p = 0,00074^*$

Änderung im Verlauf der Placebogruppe:

$p < 0,00001^*$

Keine Änderung im Verlauf der Clonidingruppe:

$p = 0,27806$

(* signifikante Veränderung im Verlauf)

5.5 Ramsay Sedation Scales (RSS)

Die erhobenen Ramsay Sedation Scales zeigten in der MANOVA-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen; auch im Verlauf stellten sich beide Gruppen nahezu gleich dar. Somit ließen sich die Ramsay Sedation Scales zur Sedierungssteuerung zwischen beiden Gruppen vergleichbar einsetzen (Abb. 10).

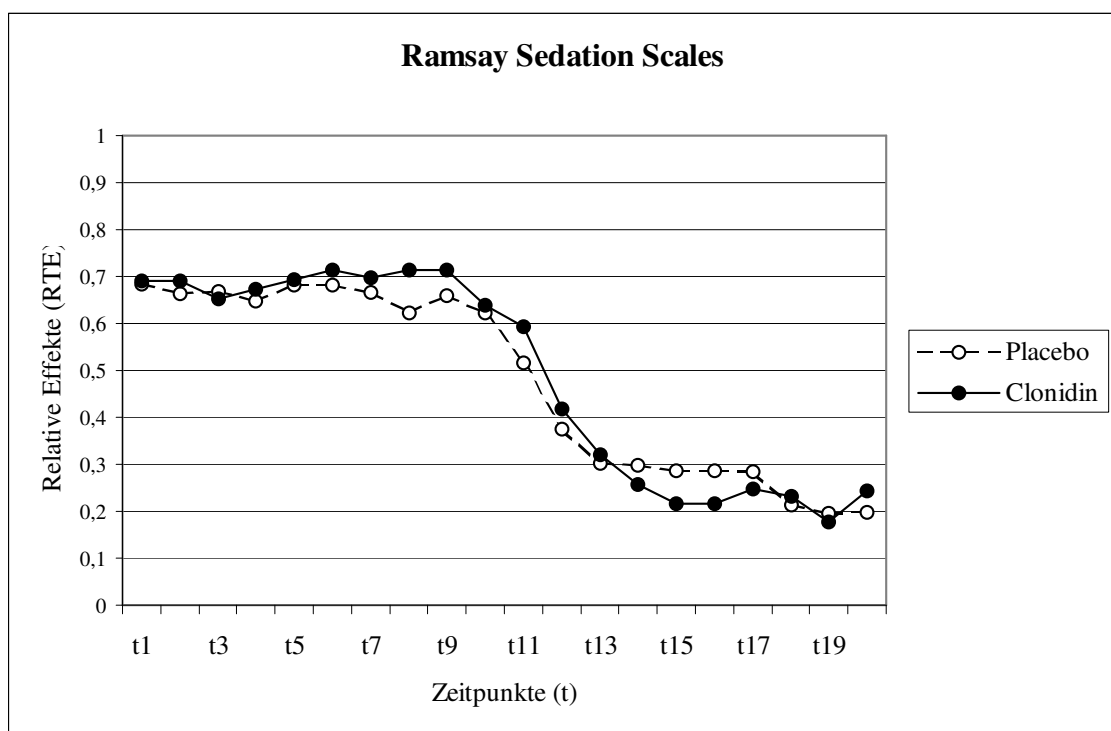


Abb. 10: Ramsay Sedation Scales (MANOVA)

Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse:

Kein Unterschied zwischen den Gruppen:	$p = 0,66288$
Keine Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit:	$p = 0,61653$
Änderung im Verlauf der Placebogruppe:	$p < 0,00001^*$
Änderung im Verlauf der Clonidingruppe:	$p < 0,00001^*$

(* signifikante Veränderung im Verlauf)

5.6 Kreislaufunterstützende Medikamente

Der Katecholaminverbrauch (Dopamin) war in der Clonidingruppe signifikant höher ($p = 0,05$)(Tab. 7).

Medikamente	Placebo (n = 18)	Clonidin (n = 17)	p-value
Katecholamine			
Dopamin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	5 (3,5 - 5,0)	6 (5,0 - 8,5)	0,050*
Noradrenalin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	0,04 (0,025-0,06)	0,04 (0,025-0,06)	> 0,99

Tab. 7: Katecholamine ($p \leq 0,05$ signifikant*)

5.7 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Mit Ausnahme von fünf Patienten konnten alle Patienten am nächsten Morgen auf die herzchirurgische Wachstation verlegt werden. Drei Patienten der Placebogruppe hatten zum ersten Messzeitpunkt eine isolierte CK-MB-Erhöhung über 10 % ohne Erhöhung der Gesamt-CK-Werte (> 80 IE/l) und Troponin T-Werte ($> 0,2$ µg/l) und ohne Hinweise einer Ischämie im EKG oder Anzeichen von pektangiösen Beschwerden; die Patienten konnten nach konservativer Therapie im Laufe des nächsten Tages verlegt werden. Zwei weitere Patienten, (Clonidingruppe: 1, Placebogruppe: 1), mussten aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz mit basalen Dysateletasen und pulmonalen Stauungszeichen bis zum nächsten Tag auf der Intensivstation verbleiben. Der Propofolverbrauch war in der Clonidingruppe während der Weaning-Phase signifikant geringer im Vergleich zu der Placebogruppe ($p = 0,001$). Die Gesamtmenge im Morphinverbrauch unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Tab. 8).

Medikamente	Placebo (n = 18)	Clonidin (n = 17)	p-value
Propofol [mg/kg/h]			
Gesamtverbrauch	0,46 (0,23 – 0,60)	0,32 (0,06 – 0,50)	0,025
Vor Weaning	1,7 (1,2 – 2,7)	1,04 (0,4 – 2,7)	0,245
während Weaning	0,54 (0,2 – 1,1)	0,07 (0,01 – 0,23)	0,001*
nach Weaning	0,34 (0,2 – 0,5)	0,25 (0,1 – 0,4)	0,183
Morphin [mg]			
Gesamtverbrauch	3,0 (0 – 5,0)	2,0 (0 – 5,0)	0,960
APACHE III	58 (30-65)	51 (36-58)	
ITS-Dauer (h)	24 (19-34)	22 (18-25)	

Tab. 8: Propofol und Morphin ($p \leq 0,05$ signifikant*)

5.8 Immunparameter

5.8.1 TH₁/TH₂- und Tc₁/Tc₂-Ratio

In der Clonidingruppe zeigte sich eine signifikant niedrigere TH₁/TH₂- und Tc₁/Tc₂-Ratio sechs Stunden postoperativ (ITS 6h) im Vergleich zur Placebogruppe ($p = 0,031$) (Tab. 9 und Abb. 11, Tab. 10 und Abb. 12). Keine Änderung im zeitlichen Verlauf zeigte sich für die TH₁/TH₂- und Tc₁/Tc₂-Ratios in der Clonidingruppe.

Plasma-IL-10

Die IL-10-Konzentrationen im Plasma waren zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme in der Clonidingruppe (162,6 pg/ml (47,0-273,0 pg/ml)) im Vergleich zur Placebogruppe (217,4 pg/ml (116,6-314,6 pg/ml)) lediglich tendenziell, aber nicht signifikant erniedrigt ($p < 0,59$).

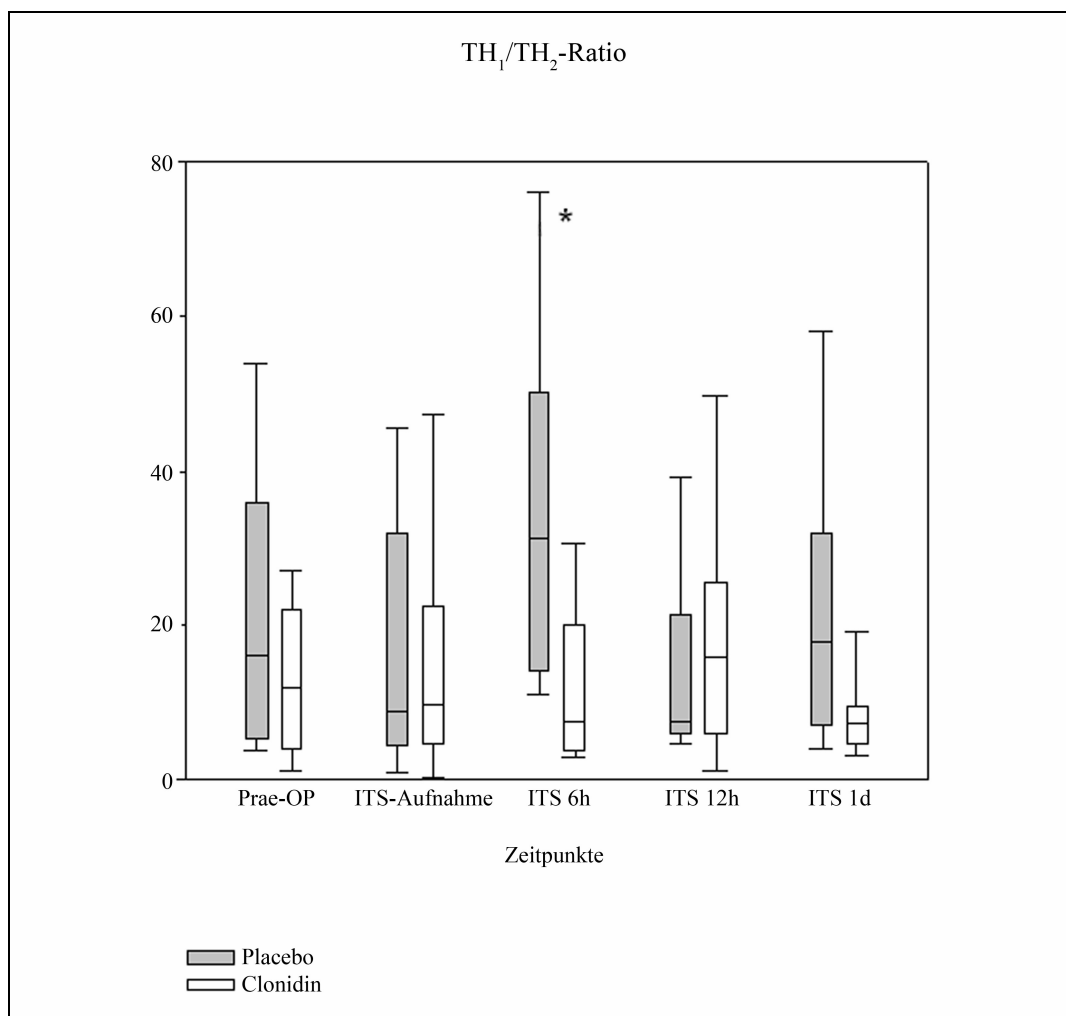


Abb. 11: TH₁/TH₂-Ratio (Median und Interquartile) (Signifikanz*)

TH ₁ /TH ₂ -Ratio	Placebo	Clonidin	p-value
Median, interquartil range	(n = 18)	(n = 17)	
Prae-OP	18,27 (5,41 - 43,15)	12,59 (3,21 - 25,42)	0,232
ITS-Aufnahme	8,91 (4,83 - 29,07)	9,72 (4,51 - 23,37)	0,957
ITS 6h	31,85 (12,,09 – 129,65)	11,05 (3,81 - 24,97)	0,031*
ITS 12h	7,61 (4,96 - 21,38)	11,28 (3,05 - 25,44)	0,773
ITS 1d	11,15 (4,08 - 26,32)	6,75 (4,57 - 11,08)	0,345

Tab. 9: TH₁/TH₂-Ratio (p ≤ 0,05 signifikant*)

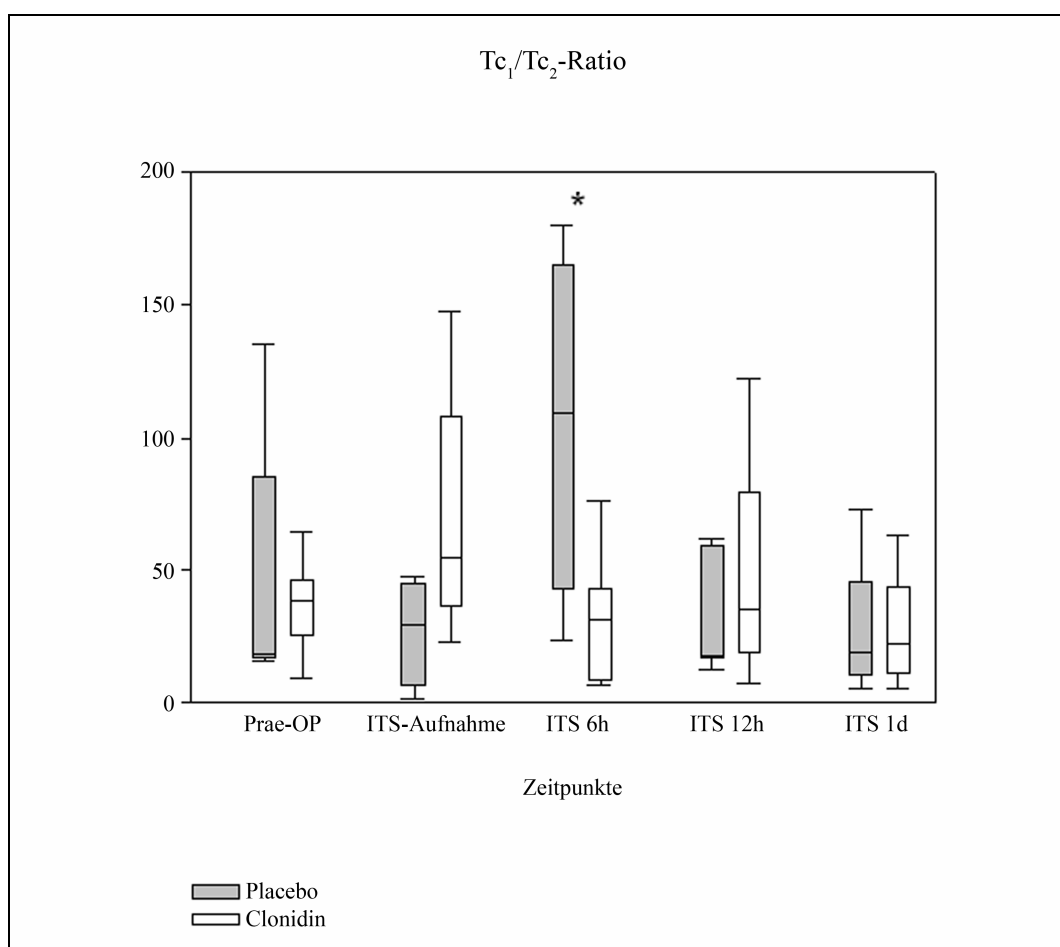


Abb. 12: Tc₁/Tc₂-Ratio (Median und Interquartile) (Signifikanz*)

Tc ₁ /Tc ₂ -Ratio	Placebo	Clonidin	p-value
Median, interquartil range	(n = 18)	(n = 17)	
Prae-OP	45,92 (17,53 - 137,26)	50,39 (27,10 - 231,73)	0,626
ITS-Aufnahme	29,42 (8,62 - 47,47)	49,32 (24,53 - 92,65)	0,145
ITS 6h	108,88 (16,42 - 402,04)	35,75 (8,97 - 108,01)	0,047*
ITS 12h	31,19 (11,38 - 143,11)	38,97 (6,41 - 109,02)	0,814
ITS 1d	20,03 (7,09 - 59,77)	21,45 (8,35 - 41,71)	0,897

Tab. 10: Tc₁/Tc₂-Ratio (p ≤ 0,05 signifikant*)

5.9 Entzündungsparameter

5.9.1 Laktat

Es konnten signifikant höhere Plasmalaktatwerte in der Placebogruppe zwölf Stunden postoperativ (ITS 12h) festgestellt werden ($p = 0,041$). In den übrigen Messzeitpunkten zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 13).

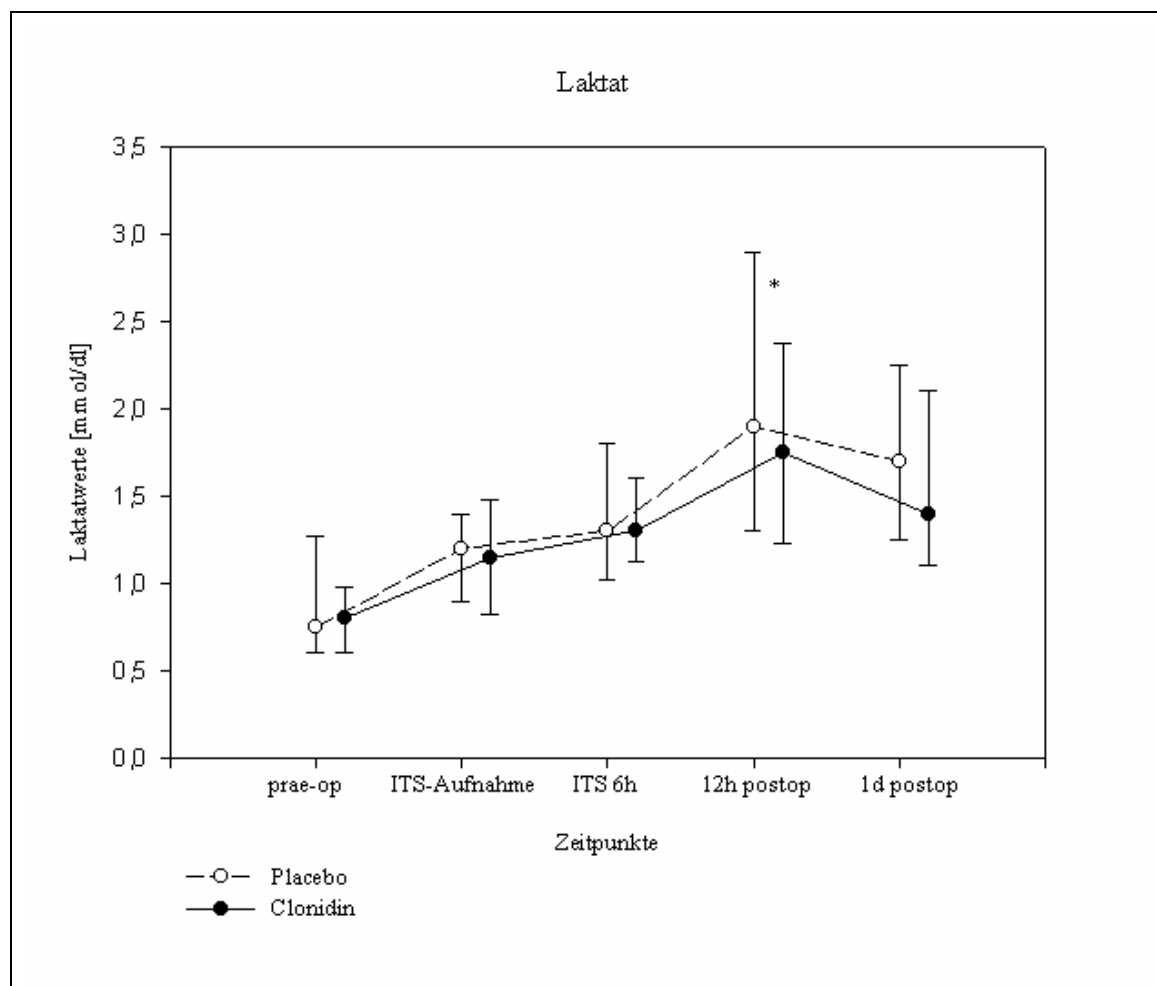


Abb. 13: Laktat (Mittelwert \pm SEM) (Signifikanz*)

5.9.2 Leukozyten und C-reaktives Protein

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in den Leukozyten- und CRP-Werten (Tab.11).

Entzündungsparameter	Placebo (n = 18)	Clonidin (n = 17)	p-value
Leukozyten			
(Mittelwert ± SEM)			
Prae-OP	8,25 ± 0,36	13,34 ± 1,10	0,509
ITS-Aufnahme	11,60 ± 0,76	14,14 ± 1,10	0,261
ITS 6h	13,90 ± 1,20	13,15 ± 1,08	0,693
ITS 12h.	14,62 ± 1,80	15,65 ± 1,00	0,580
ITS 1d	17,88 ± 1,39	15,74 ± 1,20	0,201
CRP			
(Median / interquartil range)			
Prae-OP	0,34 (0,01 - 1,65)	0,9 (0,56 - 1,00)	0,235
ITS-Aufnahme	0,36 (0,01 - 2,07)	0,27 (0,01 - 0,39)	0,361
ITS 1d	9,0 (6,00 - 12,20)	7,32 (6,00 - 9,38)	0,409

Tab. 11: Leukozyten und CRP ($p \leq 0,05$ signifikant)