

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Nephrologie und Allgemeine Innere Medizin

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

# Die organoprotektive Wirkung einer präoperativen kalorienreduzierten Diät bei kardiochirurgischen Eingriffen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von

**Lennart Hülswitt**

aus Hannover

promoviert am 23. Januar 2019

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Jahr  
2019

Dekan:                   Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c.. Th. Krieg  
1. Berichterstatter:   Privatdozent Dr. med. V. Burst  
2. Berichterstatter:   Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 13.07.2018

Unterschrift:

Die dieser Arbeit zugrundeliegende klinische Studie wurde von mir in Zusammenarbeit mit Herrn Privatdozent Dr. Volker Burst und Frau Dr. Franziska Grundmann sowie weiteren Mitarbeitern des nephrologischen Studienzentrums der Uniklinik Köln konzipiert. Ich habe die Studie sowohl in der Planung, als auch in der Umsetzung bis hin zu ihrem Abschluss begleitet.

Ich habe in der Rekrutierung des Patientenkollektivs durch Datensichtung aus dem Herzzentrum mitgewirkt. Zudem habe ich bei Voruntersuchungen und Aufklärungen durch die oben genannten Ärzte in der klinischen Prüfung assistiert.

Die präoperativen Vorbereitungen sowie Blut- und Urinuntersuchungen habe ich zunächst mit Unterstützung von Frau Cornelia Böhme und später selbstständig durchgeführt.

Nachdem die Patienten im Herzzentrum der Uniklinik Köln operiert wurden, habe ich die Urin- und Blutabnahmen selbstständig vorgenommen. Die Proben wurden daraufhin im Institut für klinische Chemie der Uniklinik Köln untersucht. Die Messwerte wurden von mir in Zusammenarbeit mit Frau Cornelia Böhme sowie Frau Annika Reppenhorst in einer Datensammlung zusammengetragen.

Die telefonische Nachverfolgung wurde von Frau Reppenhorst und mir gemeinsam vorgenommen.

Die Verarbeitung und Auswertung der Daten habe ich in Zusammenarbeit mit Frau Ingrid Becker vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Bioinformatik der Uniklinik Köln in SPSS<sup>®</sup> Statistics durchgeführt.

## Danksagungen

Ich bedanke mich bei meiner Freundin und meiner Familie für die aufgebrachte Geduld und unermüdliche Unterstützung im Laufe meines Studiums und dieser Promotion.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Volker Burst, Frau Dr. Franziska Grundmann sowie Cornelia Böhme für die Möglichkeit bedanken, in einem tollen Team erste Erfahrungen in der klinischen Forschung sammeln zu können. Die Betreuung und Integration in Team von uns beiden Doktoranden empfand ich als bemerkenswert. Zu guter Letzt möchte ich mich bei Annika bedanken. Ohne Sie hätte ich nicht an dieser Studie mitgearbeitet.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Kardiochirurgie und ihre Komplikationen.....	9
1.2 Hormesis .....	10
1.2.1 Ischämische Präkonditionierung.....	10
1.2.2 Diätetische Präkonditionierung.....	11
2. Ziele .....	15
2.1 Rationale der Studie .....	15
2.2 Primäre Zielgröße.....	15
2.3 Extrarenale organische Zielgrößen .....	16
2.4 Weitere Zielgrößen: .....	17
3 Material und Methoden.....	18
3.1 Allgemeines Studiendesign .....	18
3.2 Auswahl der Studienpopulation .....	19
3.2.1 Einschlusskriterien.....	20
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	20
3.2.3 Studienablauf .....	21
3.3 Diät.....	25
3.3.1 Berechnung des täglichen Kalorienbedarfs .....	25
3.3.2 Eingesetzte Diätform .....	25
3.3.3 Verwendetes Diätpräparat.....	27
3.4 Statistische Methoden .....	27
3.4.1 Fallzahlberechnung.....	28
3.4.2 Datenmanagement .....	29
4 Ergebnisse.....	30

4.1	Intention-to-treat Population .....	30
4.1.1	Merkmale der Studienpopulation.....	30
4.1.2	Gewichtsanalyse .....	32
4.1.3	Auswirkungen der Diät auf den Anstieg von Troponin T, CK, LDH, NTproBNP, CRP, Leukozyten und Laktat .....	33
4.1.4	Auswirkungen der Diät auf postoperative Liegedauer, Intensivpflichtigkeit, Katecholaminpflichtigkeit und Beatmungszeit .....	35
4.2	Per Protocol 1 Population.....	35
4.3	Per Protocol 2 Population.....	36
4.3.1	Merkmale der Population.....	36
4.3.2	Gewichtsanalyse .....	37
4.3.3	Auswirkungen der Diät auf den Anstieg von Troponin T, Leukozyten, CRP, CK, NTproBNP, LDH und Laktat .....	38
4.3.4	Auswirkungen der Diät auf die postoperative Liegedauer .....	38
5	Diskussion.....	40
5.1	Studiendesign .....	40
5.1.1	Allgemein.....	40
5.1.2	Studienpopulation .....	40
5.1.3	Kalorienreduzierte Diät.....	41
5.2	Ergebnisse .....	42
5.3	Ist Kalorienrestriktion der richtige Ansatz? .....	44
6	Zusammenfassung .....	47
	Wortverzeichnis .....	49
	Literaturverzeichnis .....	50
	Anhang.....	54
1.	Abbildungsverzeichnis.....	54
2.	Tabellenverzeichnis .....	54

Lebenslauf..... 56

## Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
CABG	coronary artery bypass graft
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
KMN	Kontrastmittelnephropathie
NGAL	Neutrophilengelatase
NYHA	New York Heart Association
PP	Per Protocol
i.S.	im Serum
ITT	Intention to Treat

# 1 Einleitung

## 1.1 Kardiochirurgie und ihre Komplikationen

Für die Kardiochirurgie war die Erfindung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) die zentrale Errungenschaft des 20. Jahrhunderts, da sie Operationen am ruhenden Herzen ermöglicht. 2014 wurden in Deutschland jeden Tag ca. 230 Operationen unter Einsatz einer HLM durchgeführt. (1)

Die Mortalitätsrate bei Bypasseingriffen lag im Jahr 2014 bei 2,6%. Das Risiko zu versterben ist höher als bei anderen Arten der Chirurgie. (2,3) Zusätzlich ist die Kardiochirurgie mit einer Vielzahl von Komplikationen verschiedener Natur assoziiert. (siehe Tabelle 1)

Zurückzuführen ist dies unter anderem auf die durch die HLM induzierten Veränderungen der Körperphysiologie wie z.B. Hypotension, Hämolyse, systemischer Inflammation und Hämodilution. (4) Das hohe Durchschnittsalter und die häufige Multimorbidität der operierten Patienten erhöhen die Komplikationsrate zusätzlich. (3)

Bis zum heutigen Tage existieren keine präventiven Maßnahmen um organbezogenen Komplikationen der Kardiochirurgie vorzubeugen. (2)

Tabelle 1 Komplikationen kardiochirurgischer Eingriffe und ihre Häufigkeit, (5)

<b>Herz</b>	2-10%	Herzinfarkt
	20%	Pumpversagen
	k.A.	Herzbeuteltamponade
	k.A.	Nahtinsuffizienz
	10-50%	Herzrhythmusstörungen
<b>Lunge</b>	Insgesamt 5-25%	Postoperatives Lungenversagen
		Akutes progressives Lungenversagen

<b>Lunge</b>		Atelektase Pleurale Effusion Pneumothorax Bronchospasmus Beatmungs-assoziierte Pneumonie
<b>Gefäßsystem</b>	9-44%	Vasodilatorschock
<b>Systemische Entzündungsreaktion</b>	2,5	Sepsis
<b>Niere</b>	2-40%	Akute Nierenschädigung
<b>Neurologische Komplikation</b>	1-3% 3-30%	Schlaganfall Postoperatives Delir

## 1.2 Hormesis

Schon im 16. Jahrhundert postulierte Paracelsus, dass geringe Dosen einer schädlichen Substanz eine positive Wirkung auf den Organismus hätten. Dieses Konzept wird auch als Hormesis (vom altgriechischen *hórmēsis* – „Anregung/Anstoß“) bezeichnet.

In den letzten Jahren wurden zwei vielversprechende Konzepte für die klinische Nutzung dieses Konzeptes entwickelt: Die ischämische sowie die diätetische Präkonditionierung. Bei beiden Verfahren wird Stress als Reiz verwendet, um über die Aktivierung von Schutzmechanismen verschiedene positive Auswirkungen im Organismus auszulösen (6).

### 1.2.1 Ischämische Präkonditionierung

Bei der ischämischen Präkonditionierung wird als Stressreiz eine kontrollierte, temporäre und repetitive Blutleere in einem Körperteil herbeigeführt. Es wird angenommen, dass dies in einer Ischämie-Resistenzerhöhung im betroffenen Organ sowie in anderen Körperteilen resultiert. Positive Zusammenhänge zeigten sich bei verschiedenen untersuchten Organkombinationen. (siehe Abbildung 1) (7)

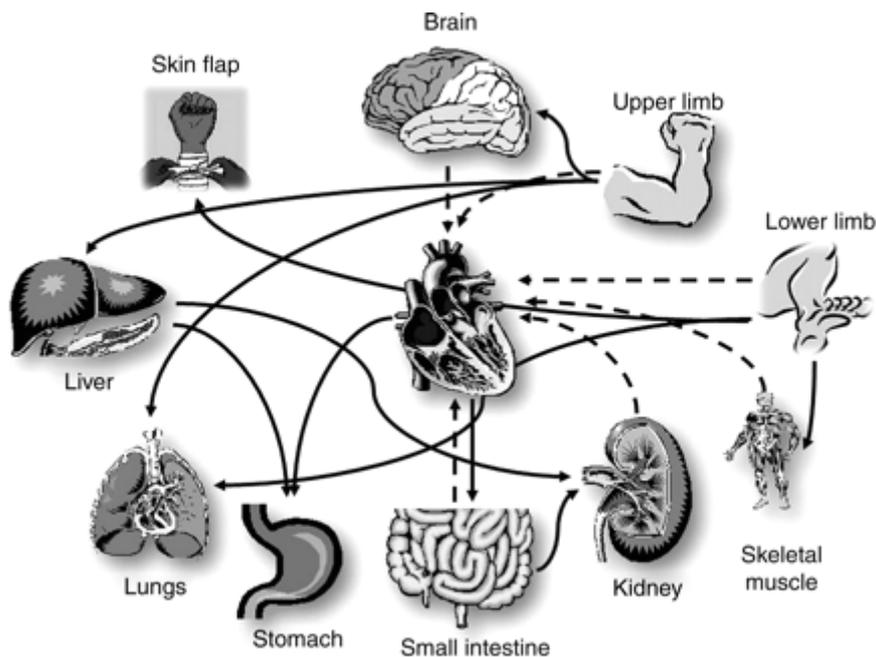


Abbildung 1 Interorgan-Protektion gegen Ischämie-Reperfusionsschäden; Hausenloy et al., 2008

Aussichtsreich waren insbesondere Tierversuche zum Schutz ischämievulnerabler Organe wie Herz, Niere und Gehirn durch eine induzierte Extremitätenischämie. (7–9)

Beim Menschen konnte in einer Studie bei Koronar-Bypass-Operationen (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) eine Reduktion der postoperativen Troponin T-Erhöpfung im Serum nachgewiesen werden. (10) Die Erhöhung dieses Laborparameters ist mit der Schwere der Herzmuskelschädigung sowie der postoperativen Mortalität assoziiert. (11)

Auch bei Untersuchung der Rate von postoperativem akuten Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigte sich eine deutliche Reduktion von ANV nach KDI-GO-Kriterien 72 Stunden nach Operation. (9)

Ein umfassender Nachweis, dass ischämische Präkonditionierung das klinische Outcome von kardiochirurgischen Patienten verbessert gelang in großen klinischen Prüfungen jedoch nicht. (12,13)

### 1.2.2 Diätetische Präkonditionierung

Diätetische Präkonditionierung ist kein fest definierter Begriff. In dieser Arbeit wird dieser Begriff als reduzierte Nahrungszufuhr ohne Induktion einer Mangelernährung zur Erlangung eines klinischen Nutzens verwendet.

Seit den ersten Veröffentlichungen über Diätforschung von McCay et al. im Jahre 1935 sind die positiven Auswirkungen einer längerfristigen, kalorienreduzierten Ernährung

auf die Lebenszeit verschiedener Organismen bekannt. Zu den untersuchten Organismen gehören unter anderem Hefepilze, Ratten, Mäuse, Hunde und Primaten (14–17).

Neben der Lebenszeitverlängerung ist auch das Auftreten von Alterserkrankungen (z.B. Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus) reduziert. (16) Durch die schwierige Umsetzung einer langfristigen Diätadhärenz sind diese Erkenntnisse bisher von begrenztem klinischem Nutzen.

In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass auch Diäten deutlich kürzerer Dauer eine erhöhte zelluläre Stressresistenz bewirken. Im Tiermodell zeigten sich reduzierte Reperfusionsschäden nach Nieren- bzw. Herzischämie. Diese Erkenntnisse deuten auf einen potentiellen Ansatz zur klinischen Nutzung von Kalorienrestriktion hin. (Siehe auch 1.2.2.2) (18–22)

Die Art und Dauer der Kalorienrestriktion ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Verschiedene Ernährungsmodelle (Intermittierendes Fasten, konstante Kalorienreduktion, Fasten) wurden mit positiven Ergebnissen erprobt (18,20,23,24). Auch der Frage nach der optimalen Höhe der Kalorienrestriktion für eine klinische Nutzung wird noch nachgegangen. Im Tierversuch zeigte sich beispielsweise die maximale Lebensverlängerung bei einer Kalorienreduktion von 40-45%. (16)

Des Weiteren ist eine reine Kalorienrestriktion nicht der einzige Ansatz im Feld der diätetischen Präkonditionierung. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine Proteinrestriktion ähnlich positive Wirkungen haben. (16)

#### 1.2.2.1 Mechanismus

Die durch eine diätetische Präkonditionierung ausgelösten Veränderungen im zellulären Stoffwechsel befinden sich noch in der Erforschung.

Im Tiermodell konnte die Komplexität der Anpassungsprozesse dargestellt werden. Nach einwöchiger Diät sind Signalwege des Stoffwechsels, des Zellwachstums und des Immunsystems aktiviert. (21) Zellwachstum und -teilung werden verlangsamt. Zelluläre Protektionsmechanismen wie zum Beispiel die Bildung von Reparaturenzymen (Chaperone) oder antioxidativen Enzyme (Katalase, mitochondriale Superoxid Dismutase) werden vermehrt ausgeprägt. (25)

Neben zellulären Signalwegen sind auch die Mitochondrien der Zellen von Veränderungen betroffen. (siehe Abbildung 2)

Mitochondrien sind eine Hauptquelle reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS), die als Nebenprodukt der Atmungskette entstehen. Dies sind Sauerstoffhaltige Verbindungen mit einer hohen Tendenz zu oxidativen Reaktionen. Werden diese nicht gebunden, können sie Membranlipide und Nukleinsäuren (insbesondere Desoxynukleinsäure) peroxidieren und Mutationen und Proteinstrukturänderungen verursachen. Dies wird als oxidativer Stress bezeichnet. Funktionsverlust und diverse Erkrankungen (z.B. Entartung des betroffenen Gewebes) können die Folge sein. (26,27)

Durch eine Kalorienrestriktion sinkt die Menge an produzierten reaktiven Sauerstoffspezies. Zugleich steigt die Resistenz der Mitochondrien gegen oxidativen Stress. (25)

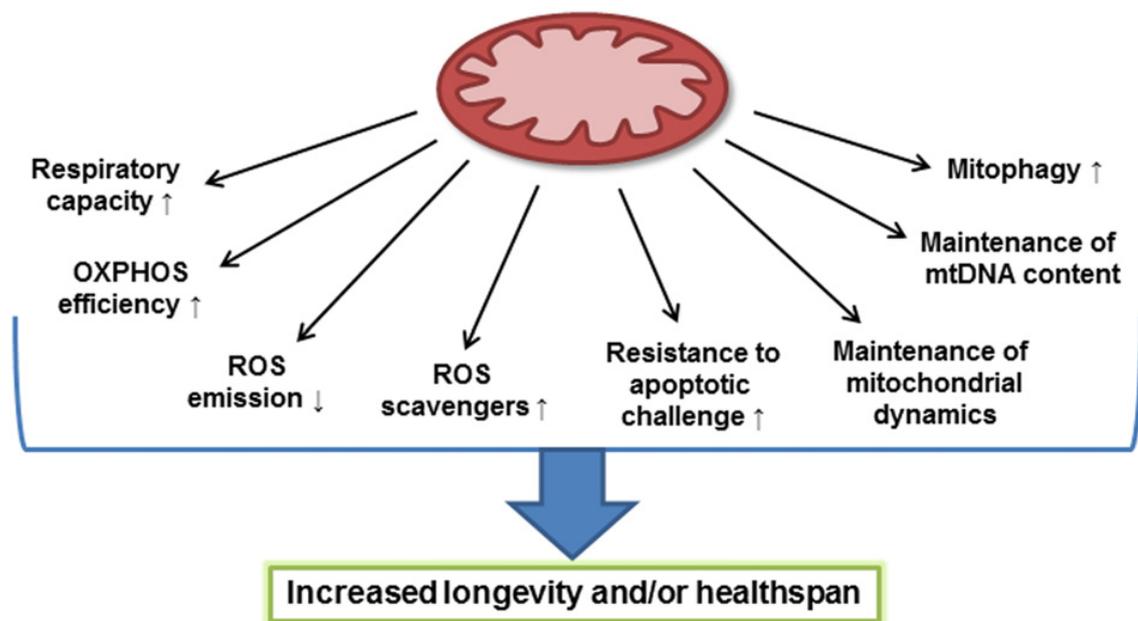


Abbildung 2 Auswirkungen einer Kalorienrestriktion auf Mitochondrien, Ruetenik et al., 2015

#### 1.2.2.2 Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme

Die in 1.2.2.1 beschriebenen Prozesse schützen die Zelle - und damit den Organismus - vor akutem und chronischem Stress. In den letzten Jahren fand umfangreiche Forschung zur Anwendbarkeit der Erkenntnisse zu kurzzeitigen Diäten statt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch die kalorienreduzierte Diät eine generelle, nicht-organspezifische Protektion des Körpers erreicht wird. Unter anderem in Form von höheren Überlebens-

raten nach Ischämie bzw. besserer Regeneration nach Trauma. Als Beispiele werden hier die Ergebnisse von Studien zur Auswirkung auf verschiedene Organsysteme dargestellt:

- An Ratten wurde eine signifikant erhöhte Ischämieresistenz des Myokards bei Kalorienrestriktion in Form von intermittierendem Fasten nachgewiesen. Es gab eine signifikante Reduktion von Zelluntergang und postischämischen Inflammationsreaktionen im von der Ischämie betroffenen Bereich. Dies äußerte sich in einer Überlebensrate von 100% in der Diätgruppe im zehnwöchigen Nachbeobachtungszeitraum. In der ad libitum ernährten Kontrollgruppe lag diese bei 67%. (20)
- Nach einer induzierten 37-minütigen Nierenischämie überlebten 100% der Mäuse, die drei Tage vor dem Versuch fasteten. Ebenso die Tiere, die für zwei bis vier Wochen eine 30-prozentige Kalorienrestriktion auferlegt bekommen hatten. In der Vergleichsgruppe mit Ernährung ad libitum lag die Mortalität bei 60%. (18) Mehrtägiges Fasten bei Mäusen zeigte eine hepatoprotektive Wirkung gegen einen Ischämie-Reperfusionsschaden. Die post-ischämische Entzündungsreaktion war in der Diätgruppe deutlich reduziert. (28)
- Die Gehirne von Ratten, die nur an alternierenden Tagen ernährt wurden, zeigten deutlich geringere Schäden nach einer 90-minütigen Hirnischämie im Vergleich zur ad libitum Vergleichsgruppe. (29) Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei kurzer, nur mehrtägiger Diät wiederholt werden. (23)
- Die Heilung von Fettgewebe nach chirurgischem Trauma bei Ratten war nach präoperativer Diät signifikant verbessert. (24)

## 2. Ziele

### 2.1 Rationale der Studie

In Tierstudien wurde die organoprotektive Wirkung einer kurzzeitigen, kalorienreduzierten Diät auf verschiedene Organsysteme nachgewiesen. Beispielsweise zeigten sich das zentrale Nervensystem, die Nieren und das Herz im direkten Vergleich resistenter gegenüber Ischämie-Reperfusionsschäden. (vgl. 1.2.2.2) Diese Effekte legen die Verwendung einer solchen Diät als präventive Maßnahme zur Verbesserung des Outcomes bei Operationen nahe. Ein anerkannter Nachweis am Menschen in Form einer klinischen Prüfung steht noch aus (30).

Diese Studie soll die Übertragbarkeit der Ergebnisse im Tiermodell auf den menschlichen Organismus im Sinne eines „Proof of Concept“ überprüfen.

Patienten vor elektiven kardiochirurgischen Eingriffen stellen ein gut zu untersuchendes Patientenkollektiv dar: Vor dem Operationstermin liegt in der Regel ein mehrwöchiger Zeitraum, der zur diätetischen Präkonditionierung genutzt werden kann. Zudem sind postoperative Komplikationen häufig und derzeit ist keine präventive Maßnahme bekannt. (2,3). Durch die Selektion eines Patientenkollektivs mit zusätzlichen Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen soll der zu zeigende Effekt verstärkt werden.

### 2.2 Primäre Zielgröße

Das primäre Ziel dieser Studie war die Überprüfung, ob eine präoperative Diät vor einer postoperativen Nierenschädigung schützt. Als primärer Endpunkt wurde der Anstieg des Serumkreatinins in mg/dl 24h nach Beginn der Ischämie definiert. Weitere Zielgrößen waren:

- Neutrophilen-Gelatinase assoziiertes Lipocalin (NGAL) im Urin 8h nach Beginn der Ischämie
- Kreatinin i. S. 48h und 72h nach Beginn der Ischämie
- Das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach KDIGO-Kriterien

Die renalen Endpunktdaten werden in einer weiteren Dissertation dargestellt.

## 2.3 Extrarenale organische Zielgrößen

Das primäre Ziel dieser Dissertation war, einen potentiellen, extrarenalen organoprotektiven Effekt einer kurzzeitigen kalorienreduzierten Diät zu untersuchen.

Hierbei wurden kardiale, zerebrale, systemisch-entzündliche und allgemeine zelluläre Funktions- und Strukturparameter

- Das C-reaktive Protein (CRP) in  $\mu\text{g/l}$
- Die Creatininkinase (CK) in U/l
- Das N-terminale Probrain natriuretic peptide (NT-ProBNP) in ng/l
- Neuronenspezifische Enulase in  $\mu\text{g/l}$
- Die Leukozytenzahl pro  $\mu\text{g}$
- Die Laktatdehydrogenase (LDH) in U/l
- Der Laktatwert im Serum in mmol/l

Als Vergleich diente jeweils der am Operationstag präoperativ abgenommene Ausgangswert. Sämtliche Erhebungen dieser Parameter im Zuge der weiteren medizinischen Versorgung während des stationären Aufenthaltes werden ebenso erfasst.

Als Indikator für eine Herzmuskelschädigung und die zu erwartende mittel- bis langfristige Mortalität (11) wurde in dieser Arbeit primär das Troponin im Serum in  $\mu\text{g/l}$  24h nach Beginn der Ischämie betrachtet. Daneben wurden die CK sowie das NT-proBNP als Maß der kardialen Funktionseinschränkung untersucht.

Als Biomarker für zentralnervöse Zellschäden dient die Neuronenspezifische Enulase.

Das C-reaktive Protein (CRP) sowie die Leukozytenzahl dienen als Maß für die allgemeine Entzündungsreaktion.

Das Laktat im Serum wird als Surrogatparameter für Gewebeischämien bestimmt.

**Fragestellung 1:** Vermindert eine siebentägige kalorienreduzierte Ernährung die extrarenalen Organschädigungen nach kardiochirurgischer Operation bei Patienten mit erhöhtem renalen Komplikationsrisiko?

## 2.4 Weitere Zielgrößen:

Weitere Zielparameter dieser Arbeit zur Erfassung des postoperativen Zustandes und klinischen Verlaufs der Patienten sind:

- Gesamtaufenthaltsdauer in Tagen
- Intensivpflichtigkeit in Stunden
- Komplikationsrate post-OP
- Katecholaminpflichtigkeit in Stunden
- die Beatmungszeit in Stunden
- die Mortalitätsrate

Zusätzlich wurden Faktoren wie Komorbiditäten, prä- und perioperative Medikation, Art und Länge der OP, Ischämiezeit in Minuten aus den medizinischen Berichten der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie an der Uniklinik Köln erfasst.

**Fragestellung 2:** Verkürzt eine siebentägige kalorienreduzierte Ernährung bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko die Gesamtlänge des stationären Aufenthalts, die Intensivpflichtigkeit, die Katecholaminpflichtigkeit und die postoperative Beatmungszeit? Verringern sich durch oben genannte Diät die Rate an postoperativen Komplikationen und die Mortalitätsrate?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Allgemeines Studiendesign

Die Studie wurde monozentrisch am Studienzentrum der Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln durchgeführt. Die Größe der Studienpopulation basierte auf der zu erwartenden Veränderung des primären Endpunktes – dem Serumkreatininanstieg 24h nach Cross-Clamp. Unter Berücksichtigung klinischer Erfahrungswerte von Dr. M. Faust, dem ärztlichen Betreuer von Diätprogrammen in der Uniklinik Köln, wurde die zu erwartende Diätabbruchquote auf 30% festgelegt. Die Berechnung der Fallzahlen nach Donner ergab eine Mindestgruppengröße von 52 Patienten für die PP-Population und 82 Patienten für die ITT-Population. (Details siehe 3.4.1)

Das Studienkollektiv bestand aus Patienten mit einer geplanten kardiochirurgischen Operation an der Uniklinik Köln. Zur Erhöhung des zu erwartenden Effektes wurden Patienten mit Risikofaktoren für ein akutes postoperatives Nierenversagen ausgewählt (siehe 3.2.1).

Nach Einschluss in die Studie wurden die Patienten in zwei Studienarme randomisiert (vgl. Abbildung 3):

- Die Diätgruppe ernährte sich in den letzten sieben Tagen vor der geplanten Operation durch eine Formula Diät (Fresubin energy fibre, Fresenius Kabi™, Bad Homburg, Deutschland). Die täglich zugeführte Kalorienmenge wurde auf 60% des individuell berechneten Tagesbedarfs reduziert. (siehe 3.3.1)
- Die Kontrollgruppe ernährte sich weiterhin nach eigenen Gewohnheiten. Um die Compliance der Studienteilnehmer zu unterstützen, wurden sie regelmäßig telefonisch kontaktiert.

Die Zielparameter wurden durch perioperative Blut- und Urinuntersuchungen kontrolliert. Diese Messungen wurden am Institut für Klinische Chemie der Uniklinik Köln durchgeführt.

Nach dem Intention-to-treat-Prinzip wurden die Daten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten in die Auswertung hinzugezogen.

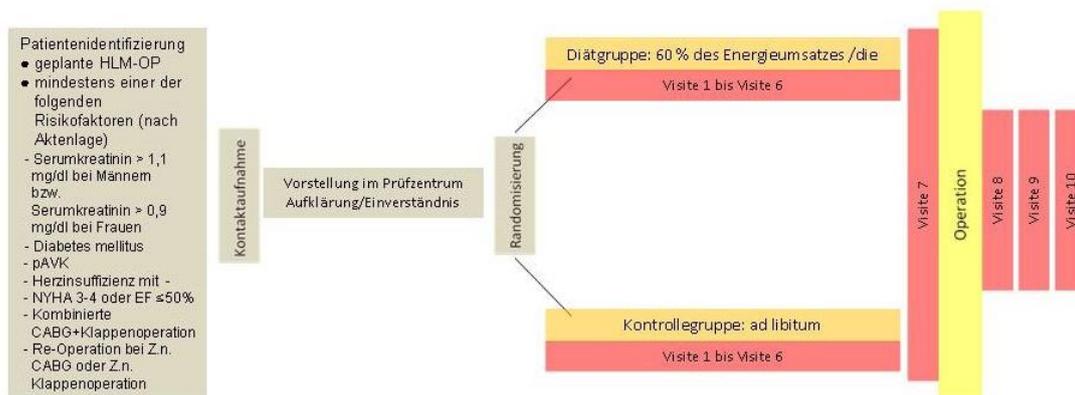


Abbildung 3 Ablaufdiagramm der klinischen Prüfung

### 3.2 Auswahl der Studienpopulation

Es wurden einwilligungsfähige Männer und Frauen kaukasischer Abstammung über 18 Jahre gesucht, bei denen eine kardiochirurgische Operation unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit einer Vorlaufzeit von mindestens acht Tagen geplant war. Zur Erhöhung des zu erwartenden Effektes wurden Risikofaktoren als Voraussetzung zum Einschluss festgelegt. (31) (siehe 3.2.1).

Durch die Einschränkung auf Patienten mit Risikofaktoren ist es möglich einen potentiellen Benefit durch die Diät mit einer relativ geringen Fallzahl (Fallzahlberechnung siehe 3.4) zu überprüfen.

### 3.2.1 Einschlusskriterien

1. Männer und Frauen über 18 Jahren
2. Kaukasische Abstammung
3. geplante kardiochirurgische Operation mit Einsatz der Herzlungenmaschine mit einer Vorlaufzeit von mindestens 8 Tagen
4. die Indikationsstellung zur kardiochirurgischen Operation erfolgt durch die betreuenden zuweisenden Ärzte, sowie der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln
5. Schriftliches Einverständnis bei vorliegender Geschäftsfähigkeit
6. Mindestens einer der folgenden Risikofaktoren (nach Aktenlage):
  - Serumkreatinin  $> 1,1$  mg/dl bei Männern oder Serumkreatinin  $> 0,9$  mg/dl bei Frauen
  - Diabetes mellitus
  - pAVK
  - Herzinsuffizienz mit NYHA 3-4 oder  $EF \leq 50\%$
  - Kombinierte CABG+Klappenoperation
  - Re-Operation bei Z.n. CABG oder Z.n. Klappenoperation
  - Alter  $\geq 70$  Jahre
  - COPD
  - $> 70\%$  Stenose des Hauptstamms der linken Koronararterie

Die vorliegenden Risikofaktoren mussten in den Patientendaten dokumentiert sein.

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

1. Dialysepflichtigkeit
2. Zustand nach Nierentransplantation
3. Unterernährung ( $BMI < 18,5$  kg/m<sup>2</sup>)
4. Körpergewicht:  $< 46$  kg bei Männern  
 $< 51$  kg bei Frauen
5.  $BMI > 35$  kg/m<sup>2</sup> oder Körpergewicht  $> 120$  kg
6. Katabole Stoffwechsellage (Serumalbumin  $< 25$  g/l)
7. kalorienreduzierte Diät innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen
8. Inappetenz

9. Gewichtsverlust > 1 kg in den letzten 2 Wochen, sofern nicht durch Diuretika erklärt
10. Stationärer Aufenthalt während der letzten 7 Tage vor der kardiochirurgischen Operation
11. konsumierende Grunderkrankung
12. unkontrollierter lokaler oder systemischer Infekt
13. Kontraindikation für eine enterale Ernährung
14. Bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Inhaltsstoffe der eingesetzten Formula-Diät
15. Schwangerschaft oder Stillzeit
16. Teilnahme an anderen verblindeten interventionellen Prüfungen welche die Verwendung eines Prüfpräparates vorsehen
17. Fehlende sichere Empfängnisverhütungsmaßnahmen oder fehlender Eintritt der Menopause (bei Frauen)
18. Personen, die in einem Abhängigkeits- / Arbeitsverhältnis zu den Prüfern stehen
19. Unterbringung in einer Anstalt aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung.

### 3.2.3 Studienablauf

Alle folgenden Zeitangaben beziehen sich auf den Termin der kardiochirurgischen Operation, hier als Tag 0 definiert.

Tabelle 2 Zusammenfassung des Studienablaufs

Visite	Tag	Untersuchungen und Messungen
<u>1</u>	<b>Zwischen Tag -12 und -8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung anthropometrischer Parameter (Größe, Gewicht, Körperzusammensetzung, Taillenumfang)</li> <li>• Berechnung des täglichen Energieumsatzes</li> <li>• Spontanurinprobe</li> </ul>
<u>2</u>	<b>-8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Telefonisches Interview: Erinnerung Diätstart</li> </ul>
<u>3</u>	<b>-7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Telefonisches Interview: Allgemeinbefinden, Diätadhärenz, Dokumentation der Nahrungsaufnahme</li> </ul>
<u>4</u>	<b>-5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Telefonisches Interview: Allgemeinbefinden, Diätadhärenz, Do-</li> </ul>

		kumentation der Nahrungsaufnahme
<u>5</u>	-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Telefonisches Interview: Allgemeinbefinden, Diätadhärenz, Dokumentation der Nahrungsaufnahme, Erinnerung 24h-Urin</li> </ul>
<u>6</u>	-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung anthropometrischer Parameter</li> <li>• Präoperative Blutentnahme: Serumkreatinin, CRP, LDH, CK, Laktat, Leukozyten, NSE, Troponin T</li> <li>• 24h-Urinuntersuchung</li> </ul>
<u>7</u>	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Präoperative Blutentnahme: Serumkreatinin, CRP, LDH, CK, Troponin T, Leukozyten, Laktat, NTproBNP, NSE</li> <li>• Präoperative Urinprobe: <math>\mu</math>NGAL</li> </ul>
<u>8</u>	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperative Urinprobe (8h nach Beginn der Ischämie): <math>\mu</math>NGAL</li> </ul>
<u>9</u>	+1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperative Blutentnahme (24h nach Beginn der Ischämie): Serumkreatinin, CRP, LDH, CK, Troponin T, Leukozyten, Laktat, NT-proBNP</li> </ul>
<u>10</u>	+2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperative Blutentnahme (48h nach Beginn der Ischämie): Serumkreatinin</li> </ul>

### 3.2.3.1 Visite 1 an Tag -9

Bis spätestens neun Tage vor der Operation fand die Visite 1 statt. Diese diente dazu, in Frage kommende Patienten für die Studie zu rekrutieren. Im Zuge dessen wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt.

Bei Einverständnis der Patienten zur Teilnahme wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Nach dem Einschluss in die Studie erfolgte eine Randomisierung per Umschlagsystem, welches vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Bioinformatik der Universität zu Köln bereitgestellt wurde.

Zudem wurden das Serum-Kalium (in mmol/l) und der Serum-Albumin-Wert (in g/l) bestimmt. Der anwesende Prüfarzt führte eine internistische Untersuchung durch. Erfasst wurden außerdem die Vitalparameter, die Körperzusammensetzung (per Bioimpedanzmessung mit einer Waage vom Typ Tanita Body Composition Analyzer, Type BC-

418 MA). Für die 24h-Urinasservierung zwischen Tag -1 und 0 bekamen die Patienten Instruktionen und ein Behältnis ausgehändigt.

Für Patienten des Diätarmes wurde die täglich zuzuführende Kalorienmenge näherungsweise berechnet (siehe 3.3.1 Berechnung des täglichen Kalorienbedarfs). Die für die Diät benötigte Menge Fresubin® energy fibre Drink sowie genaue Instruktionen zum Verzehr in Form eines tabellarischen Wochenplans wurden den Patienten mitgegeben.

### 3.2.3.2 Visite 2 an Tag -8

An Tag -8 wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Eventuelle Fragen wurden geklärt und die Probanden an den Diätstart erinnert.

### 3.2.3.3 Visite 3,4,5 an den Tagen -7,-5 und -3

Im Telefongespräch wurden die Probanden zu ihrem Allgemeinbefinden befragt. Patienten der Diätgruppe wurden zusätzlich bezüglich der Einhaltung der Diät befragt. An die Wichtigkeit der Dokumentation der konsumierten Nahrung wurde erinnert.

Bei Visite 5 wurden die Patienten zudem an die Sammlung des Sammelurins am Folgetag (Tag -2) erinnert. Die richtige Durchführung wurde ihnen erneut erläutert.

### 3.2.3.4 Visite 6 an Tag -1

An Tag -1 wurden die Patienten morgens zwischen 8:00 und 10:00 Uhr in das Studienzentrum einbestellt. Im Zuge der Visite 6 wurden das Körpergewicht (nach Entleerung der Blase) und die Körperzusammensetzung gemessen. Außerdem wurden vom Patienten die Diättagebücher, der 24h-Sammelurin sowie die entleerten Fresubin-Trinkflaschen entgegengenommen. Die Proteinaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht wurde aus dem Harnstoffgehalt des Urin nach der Formel von Maroni et al. bestimmt. (32) Anschließend erfolgte die stationäre Aufnahme der Patienten in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln.

Die bei der dortigen, routinemäßigen Blutabnahme bestimmten Werte des Serumkreatinins, CRP, der Leukozytenzahl, der Creatinkinase, des Troponin T, der Neuronenspezifischen Enulase sowie der Laktatdehydrogenase wurden für die Studie dokumentiert.

Es folgten die üblichen präoperativen Maßnahmen und Untersuchungen nach Maßgabe der kardiochirurgischen Klinik. Die Diät wird auch nach stationärer Aufnahme bis zum Beginn der präoperativen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz weitergeführt.

#### 3.2.3.5 Visite 7 an Tag 0

Am Morgen des Operationstages zwischen 6:00 und 8:00 Uhr wurde den Patienten Blut zur Bestimmung von Serumkreatinin, CRP, Leukozytenzahl, Creatinkinase, Troponin T, Laktatdehydrogenase, Neuronen-spezifische Enolase, Laktat, NT-ProBNP, NSE abgenommen.

#### 3.2.3.6 Visite 8

Visite 8 diente der Asservierung von Urin zur Bestimmung des uNGAL acht Stunden nach Beginn der intraoperativen Ischämie („cross clamping“, laut OP-Dokumentation).

#### 3.2.3.7 Visite 9

Visite 9 bestand aus einer Blutentnahme 24 Stunden nach Beginn der intraoperativen Ischämie zur Bestimmung von:

- Serumkreatinin in  $\mu\text{g/l}$
- Troponin T im Serum in  $\mu\text{g/l}$
- Das C-reaktive Protein (CRP) in  $\mu\text{g/l}$
- Die Leukozytenzahl pro  $\mu\text{g}$
- Die Creatinkinase (CK) in U/l
- Die Laktatdehydrogenase (LDH) in U/l
- Das N-terminale Probrain natriuretic peptide (NT-ProBNP) in ng/l
- Der Laktatwert im Serum in mmol/l
- NSE in  $\mu\text{g/l}$

#### 3.2.3.8 Visite 10

48 Stunden nach Beginn der intraoperativen Ischämie wurde als Teil der Visite 10 Blut zur Bestimmung des Serumkreatinin-Wertes entnommen.

Das Studienprotokoll sah nach Visite 10 keine weiteren Probenentnahmen vor. Die Patienten wurden jedoch weiterhin für die Dauer ihres stationären Aufenthaltes nachbeobachtet und die in diesem Rahmen ermittelten Laborparameter dokumentiert.

### 3.3 Diät

Für die Patienten der Diätgruppe wurde der jeweils individuelle tägliche Gesamtenergieumsatz berechnet und daraus auf die täglich erlaubte Gesamtkalorienzahl in der Phase der präoperativen Kalorienrestriktion geschlossen. Die erlaubte Kalorienzahl entsprach 60% des täglichen Gesamtumsatzes (vgl. 1.2.2).

#### 3.3.1 Berechnung des täglichen Kalorienbedarfs

Mit Hilfe der Mifflin-St.Jeor-Formel lässt sich der tägliche Grundumsatz (G) eines Menschen näherungsweise berechnen (33):

Mann:  $G_m = 9,99 \times \text{Gewicht [kg]} + 6,25 \times \text{Größe [cm]} - 4,92 \times \text{Alter [Jahre]} + 5$

Frau:  $G_w = 9,99 \times \text{Gewicht [kg]} + 6,25 \times \text{Größe [cm]} - 4,92 \times \text{Alter [Jahre]} - 161$

Der Gesamtenergieumsatz ergibt sich durch die anschließende Multiplikation von Grundumsatz und einem Aktivitätsfaktor (AF):

AF 1,2            keine oder nur minimale körperliche Belastung (sitzend, liegend)

AF 1,375        leichte körperliche Belastung (entsprechend Gehen für 2 h/d)

AF 1,5           moderate körperliche Belastung (entsprechend Gehen für 3 h/d)

AF 1,725        hohe körperliche Belastung (entsprechend Gehen für 4 h/d)

Durch die Festlegung auf eine Kalorienrestriktion um 40% ergibt sich die täglich zuzuführende Kalorienzahl in der Diätphase aus:

$$K = 0,6 \times G \times AF$$

#### 3.3.2 Eingesetzte Diätform

Zur Standardisierung und Vereinfachung der reduzierten Kalorienaufnahme wurde die Ernährung der Diätgruppe von Tag -7 bis -1 komplett auf eine Formula-Diät in Form von Trinknahrung umgestellt. Dadurch wird die Kalkulation der täglich zugeführten Kalorienmenge vereinfacht und eine leitliniengerechte, ausgewogene Ernährung sichergestellt.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin von 2007 empfehlen zu Beginn einer Ernährungsumstellung eine tägliche Energieaufnahme von 800 bis 1200 kcal/d für bis zu 12 Wochen. Eine Unterschreitung sollte nur in Ausnahmefällen geschehen. (Hauner et al., 2007)

Um die empfohlene 800kcal Untergrenze (siehe 3.3.1) in der Diätphase nicht zu unterschreiten wurden mit Hilfe der vereinfachten Mifflin-St.Jeor-Formel die unteren Sicherheitsgrenzen für das Körpergewicht der Probanden berechnet. (s.u.) Es ergaben sich 46kg für Männer und 51kg für Frauen. Diese wurden als Ausschlusskriterien festgelegt.

Vereinfachte Mifflin-St. Jeor Formel:

$$E_m = 1.2 \times 24 \text{ kcal} \times \text{KG in kg} = 29 \text{ kcal} \times \text{KG in kg} \text{ für einen Mann}$$

$$E_w = 1.2 \times 0.9 \times 24 \text{ kcal} \times \text{KG in kg} = 26 \text{ kcal} \times \text{KG in kg} \text{ für eine Frau}$$

Tabelle 3 Ober- und Untergrenzen der täglich zuzuführenden Menge Fresubin für Patienten der Diätgruppe

	<b>Untergrenze Körpergewicht</b>	<b>Untergrenze Fresubin</b>	<b>Obergrenze Körpergewicht</b>	<b>Obergrenze Fresubin</b>
Männer	46 kg	533,3 ml	120 kg	1382,4 ml
Frauen	51 kg	533,3 ml	137 kg	1315,2 ml

### 3.3.3 Verwendetes Diätpräparat

Eingesetzt wurde Fresubin® energy fibre Drink (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland), ein zur ausschließlichen Ernährung geeignetes Trinknahrungsmittel (Notifiziert nach § 4a Abs. 1 der deutschen Diätverordnung). Es handelt sich dementsprechend um kein Medikament. Die Zusammensetzung der Grundnährstoffe ist wie folgt:

Eiweiß	15%	5,6g/100ml
Fette	35%	5,8g/100ml
Kohlenhydrate	47,3%	17,8g/100ml
Ballaststoffe	2,3%	2g/100ml

Die Zusammensetzung entspricht den Empfehlungen der American Heart Association, European Society of Cardiology und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. (34–36) Die weitgehend physiologische Ernährung der Patienten der Diätgruppe ist dementsprechend gewährleistet.

Durch die Abgabe in Einmalplastikflaschen à 200ml und der Kaloriendichte von 1,5 kcal/ml ist eine einfache Mengenabschätzung der zugeführten Kalorienzahl für die Probanden gewährleistet.

## 3.4 Statistische Methoden

Die auszuwertenden Daten wurden mittels Kruskal-Wallis-Test oder Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede hin analysiert. Alle Tests wurden zweiseitig zu einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Die primäre Auswertung erfolgte in der Intention-to-treat-Population (ITT), sekundär wurde die Per-Protocol-Population (PP) analysiert.

Als ITT-Population galten alle Patienten, die randomisiert wurden und bei denen mindestens ein präoperativer Serumkreatininwert, gemessen an Tag 0, vorhanden war. Die PP-Population enthält alle Patienten, die dem Protokoll entsprechend behandelt wurden und deren Serumkreatininwerte an Tag 0 vor der OP sowie 24 Stunden nach Ischämiebeginn vorlagen. Außerdem mussten die Patienten der Kontrollgruppe mindestens 90% des berechneten täglichen Energieumsatzes zu sich nehmen. Die Patienten der Di-

ätgruppe durften maximal 70% des berechneten täglichen Energieumsatzes zu sich führen..

Der tertiäre Auswertungsdatensatz (Safety-Population) enthielt alle Patienten, die die Studienbehandlung bekommen haben.

Die zur Analyse verwendete Software war SAS 9.3 von SAS Institute Inc., Cary, USA sowie SPSS<sup>®</sup> Statistics von IBM, Armonk, USA.

### **3.4.1 Fallzahlberechnung**

Die Fallzahlberechnung basierte auf dem Parameter des primären Endpunktes – dem Serumkreatinin. Anhand von Literatur kann ein mittlerer Anstieg des Serumkreatinins 24 Stunden nach Beginn der Ischämiezeit bei Herzoperationen von 1,7 +/-0,3 mg/dl auf 2,1 +/-0,2 mg/dl erwartet werden. (37,38) Dies entspricht einer Änderung von 0,4 +/-0,25 mg/dl. In der vorliegenden Studie wurde ein Behandlungseffekt von 0,2 mg/dl als nachweisbar und klinisch relevant angenommen.

Bei der Rate der Studienabbrecher unter den Studienteilnehmern wurde die Compliance der Probanden der Diätgruppe als Hauptlimitation angesehen. Belastbare Daten Diätabbruchquoten innerhalb der ersten sieben Tage nach Diätstart sind nicht vorhanden, da vergleichbare Arbeiten in der Regel mit längeren Beobachtungszeiträumen von Monaten bzw. Jahren arbeiten.

Nach Aussage von Dr. M. Faust, ärztlichem Betreuer entsprechender Diätprogramme an der Uniklinik Köln wird in der Regel eine 90% Diätadhärenz in der ersten Woche beobachtet. Aus diesem Grund wurde konservativ von einer Abbruchquote von 30% in der Diät- und 10% in der Kontrollgruppe ausgegangen. Die Berechnung der Fallzahlen erfolgte nach Donner. (39) Bei einem alpha-Fehler von 0,05, einer Power von 80% und einer durchschnittlichen Drop-out-Rate von 20% ergaben sich unter der Verwendung eines zweiseitigen Tests folgende Fallzahlen:

- Auswertung (PP; „per protocol“): 26 je Gruppe → 52 Patienten
- Randomisieren (ITT; „intention to treat“): 41 je Gruppe → 82 Patienten

Laut Daten des Controllings der Uniklinik Köln wurden im Jahr 2010 217 elektive herzchirurgische Operationen bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz durchgeführt an der Uniklinik Köln durchgeführt. Von diesen Patienten waren 20 dialy-

sepflichtig, sodass von 190 potentiell rekrutierbaren Patienten pro Jahr ausgegangen wurde.

Durch den relativ geringen Aufwand für die Studienteilnehmer und den potentiell großen Benefit wurde von einer 70% Studienteilnahmequote ausgegangen. Daher wurde diese klinische Prüfung monozentrisch konzipiert.

### **3.4.2 Datenmanagement**

Datenverwaltung und –auswertung erfolgte mit einer Datenbank, die mit dem Programm IBM SPSS® Statistics (Version 22, IBM Corp., Armonk, NY, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Bioinformatik der Universität zu Köln, erstellt wurde. Im Rahmen der Datensicherung wurden die in der Studie erfassten Daten von mir selbst und Frau cand. med. A. Reppenhorst unabhängig voneinander in die Datenbank eingegeben. Ein nachträglicher Datenabgleich fand statt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Intention-to-treat Population

#### 4.1.1 Merkmale der Studienpopulation

Von 278 kontaktierten Patienten lehnten 194 eine Teilnahme ab. Von den 84 gescreentten Patienten schied ein Patient auf Grund der Ausschlusskriterien aus. Ein Weiterer lehnte die Teilnahme ab. Die Restlichen wurden nach Studienprotokoll randomisiert.

Da bei sechs Patienten die erforderlichen Messwerte nicht ausreichend dokumentiert worden waren flossen die Daten von 76 Patienten in die Auswertung mit ein.

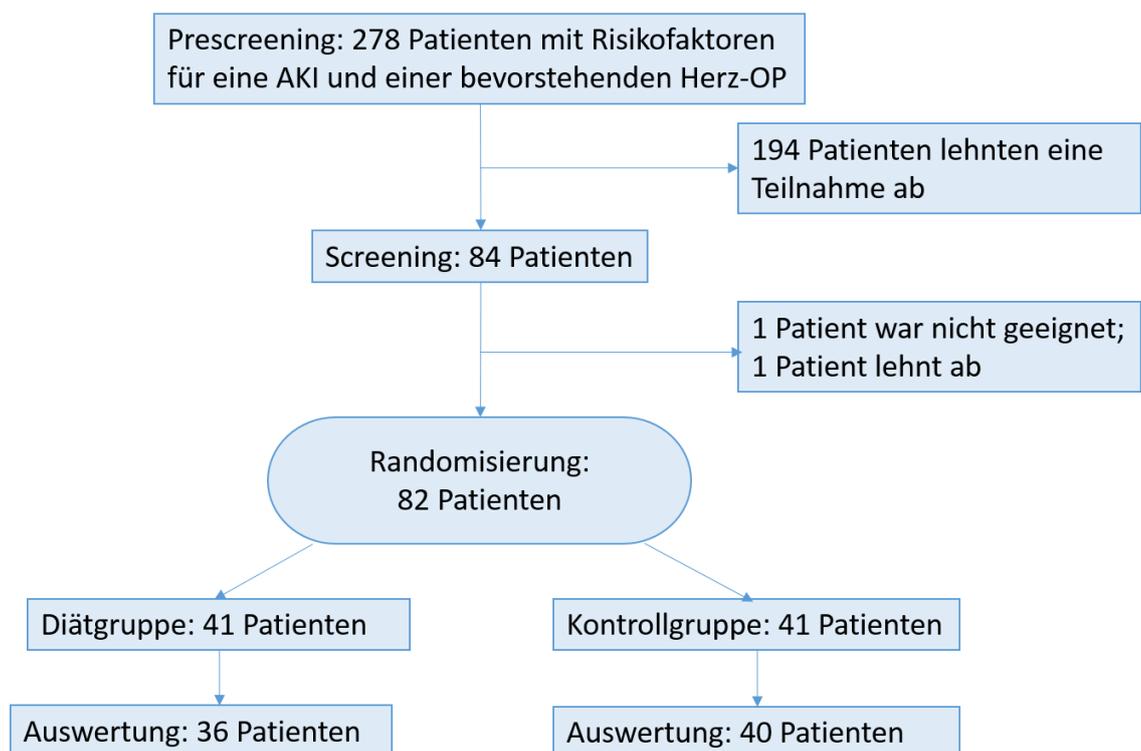


Abbildung 4 Patienteneinschluss

Die beim Screening erhobenen anthropometrischen Parameter zeigten bis auf das im Median um drei Jahre geringere Alter in der Diätgruppe keine Unterschiede. (vgl. Tabelle 4)

Merkmal	Kontrollgruppe (n=40)	Diätgruppe (n=36)	p
Alter [Jahre] (Q1-Q3)	74,5 (70,0-77,0)	71,5 (62,5-75,5)	0,04
männlich [n]	31 (77,5%)	29 (80,6%)	n.s.
weiblich [n]	9 (22,5%)	7 (19,4%)	n.s.
Gewicht Screening [kg] (Q1-Q3)	79,1 (75,1-92,7)	84,6 (72,1-91,4)	n.s.
BMI Screening (Q1-Q3)	26,7 (25,2-30,3)	26,9 (24,7-30,7)	n.s.

Tabelle 4 Demographische Merkmale (ITT)

Bei der Geschlechterverteilung der Studienpopulation zeigt sich mit 77,5% bzw. 80,6% in der Kontroll- respektive der Diätgruppe ein deutliches Ungleichgewicht.

Bezüglich der Risikofaktoren für eine postoperative AKI unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht signifikant (vgl. Tabelle 5)

Risikofaktoren [n]	Kontrollgruppe (N=40)	Diätgruppe (N=36)	p
Chronische Nierenerkrankung	15 (37,5%)	15 (41,7%)	n.s.
pAVK	7 (17,5%)	4 (11,1%)	n.s.
DM	20 (50,0%)	13 (36,1%)	n.s.
IDDM	6 (15,0%)	4 (11,1%)	n.s.
NYHA III/IV	6 (15,0%)	8 (22,2%)	n.s.
Re-OP	1 (2,5%)	3 (8,3%)	n.s.
komb. OP	7 (17,5%)	9 (25%)	n.s.
>70 Jahre	31 (77,5%)	19 (52,8%)	n.s.
>70% Hauptstammstenose	4 (10,0%)	6 (16,7%)	n.s.
Karotisstenose	6 (15,0%)	2 (5,6%)	n.s.
Koronararterienkrankheit	25 (62,5%)	30 (83,3%)	0,0426.
COPD	6 (15,0%)	5 (13,9%)	n.s.
Bluthochdruck	33 (82,5%)	33 (91,7%)	n.s.

Tabelle 5 Riskofaktoren (ITT)

In der Art und Schwere der durchgeführten Eingriffe unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Ebenso waren die Operations- und Ischämiezeiträume vergleichbar. (vgl. Tabelle 6)

Stadium	Kontrollgruppe	Diätgruppe	p
CABG [n]	13 (32,5%)	14 (38,9%)	n.s
Klappen-OP [n]	14 (35,0%)	9 (25%)	n.s
Sonstige OP [n]	13 (32,5%)	13 (36,1%)	n.s
OP-Dauer [min]	92	99	n.s
Ischämiezeit [min]	58,5	59	n.s

Tabelle 6 Eingriffsart und –dauer (ITT)

#### 4.1.2 Gewichtsanalyse

Bei der Kontrollgruppe zeigten die laut Studienprotokoll erhobenen Daten zur Körperzusammensetzung vor und nach der einwöchigen Diät keine relevanten Veränderungen.

Das Körpergewicht sank im Median um -0,1kg, die Magermasse um 0,2 kg. Der BMI blieb stabil, während Fettmasse und Körperwasser um 0,3kg bzw. 0,1kg anstiegen.

Messwert	Screening	Tag -1	Veränderung
Gewicht [kg] (Q1-Q3)	79,1 (75,1-92,7)	79,3 (75,4-88,8)	-0,1 (-0,8-0,8)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (Q1-Q3)	26,7 (25,2-30,3)	26,6 (25,0-30,0)	0,0 (-0,2-0,4)
Magermasse [kg] (Q1-Q3)	58,9 (52,8-64,2)	57,6 (52,8-63,0)	-0,2 (-1,9-1,2)
Fettmasse [kg] (Q1-Q3)	22,7 (16,2-27,6)	22,5 (17,0-27,3)	0,3 (-1,4-1,9)
Körperwasser [kg] (Q1-Q3)	42,8 (38,7-47,0)	42,2 (38,7-46,2)	0,1 (-1,4-0,9)
Energieumsatz [kcal/d]	2153		
Proteinaufnahme [g/Tag/kg KG]		0,9	

Tabelle 7 Gewichtsanalyse Kontrollgruppe (ITT)

Im Gegensatz dazu wurde mit im Median 3kg in der Diätgruppe ein signifikanter Gewichtsverlust erreicht, der den BMI um 1kg/m<sup>2</sup> senkte. Die Patienten verloren 3,2kg ihrer Magermasse und 2,4kg ihres Körperwassers. Die Fettmasse stieg im Median um 0,5kg an.

Messwert	Screening	Tag -1	Veränderung
Gewicht [kg] (Q1-Q3)	84,6 (72,1-91,4)	81,7 (69,2-87,1)	-3,0 (-3,9--2,2)
BMI (Q1-Q3)	26,9 (24,7-30,7)	25,9 (23,4-29,5)	-1,0 (-1,3--0,8)
Magermasse [kg] (Q1-Q3)	61,8 (53,3-66,5)	56,7 (46,9-62,8)	-3,2 (-5,0--2,0)
Fettmasse [kg] (Q1-Q3)	22,5 (13,8-27,9)	24,8 (19,4-27,7)	0,5 (-0,5-1,7)
Körperwasser [kg] (Q1-Q3)	45,2 (39,0-48,7)	41,5 (35,2-46,0)	-2,4 (-3,8--1,9)
Energieumsatz [kcal/d]	2160		
Proteinaufnahme [g/Tag/kg KG]		0,8	

Tabelle 8 Gewichtsanalyse Diätgruppe (ITT)

Nach Studienprotokoll wurde für jeden Patienten der individuelle tägliche Energieumsatz mathematisch bestimmt (vgl. 3.3.1). Diese waren im Median mit 2153kcal/d bei der Kontrollgruppe zu 2160kcal/d in der Diätgruppe nahezu identisch.

Die Diätgruppe lag mit einer mittleren Kalorienaufnahme von 1313 kcal bei 60,8% ihres Energieumsatzes. Dies entspricht der vorgesehenen Behandlung nach Studienprotokoll.

Hinsichtlich der aus der ausgeschiedenen Harnstoffmenge im Urin berechneten Proteinaufnahme am Tag -1 unterschieden sich die beiden Gruppen nur um 0,1 g pro Tag pro kg Körpergewicht.

#### 4.1.3 Auswirkungen der Diät auf den Anstieg von Troponin T, CK, LDH, NTproBNP, CRP, Leukozyten und Laktat

In Tabelle 9 sind die Veränderungen von Troponin T, CK, LDH, NTproBNP, CRP, Leukozyten und Laktat zwischen Tag 0 (prä-OP) und 24h nach Cross-Clamp dargestellt. Präoperativ war das Troponin T im Serum im Median in der Kontrollgruppe um 0,08 µg/l höher als in der Diätgruppe (p=0,045). Die Werte 24h nach Beginn der Ischämie und der jeweilige Anstieg innerhalb dieser 24 Stunden unterschieden sich nicht signifikant. Beim Vergleich der restlichen Parameter ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Parametern bzw. ihrer Veränderung.

Messwert	Zeitpunkt	Kontrollgruppe (n=40)	Q1-Q3	Diätgruppe (n=36)	Q1-Q3	p
<b>Troponin T [µg/l]</b>	Tag 0	0,021	0,012- 0,033	0,013	0,010- 0,024	0,045
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	0,468	0,310- 0,780	0,580	0,226- 1,055	n.s.
	Veränderung	0,452	0,332- 0,780	0,554	0,205- 1,04	n.s.
<b>CK [U/l]</b>	Tag 0	83	55-129	97,5	64-145	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	645	443,5- 1019	726,5	541,5- 923	n.s.
	Veränderung	539	347- 839	596	440- 779	n.s.
<b>LDH [U/l]</b>	Tag 0	220	194- 230	207	185- 238	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	309	250,5- 365	307	259- 382	n.s.
	Veränderung	100	37-172	106,5	64,5- 144,5	n.s.
<b>NTproBNP [ng/l]</b>	Tag 0	827	438- 1708	575,5	269- 1782	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	1818	930,5- 3095,5	1596	995- 5258	n.s.
	Veränderung	381	(-304)- 2295	924,5	340- 4359	n.s.
<b>CRP [µg/l]</b>	Tag 0	3	3-4,6	3	3-3,2	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	108	91,1- 135,1	99,7	77,9- 129,5	n.s.
	Veränderung	103,8	81,8- 129,6	97	73,4- 123,7	n.s.
<b>Leukozyten pro µg</b>	Tag 0	6,4	4,9-7,4	6,2	4,9-6,8	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	9,6	7,6- 11,5	8,7	7,5- 10,6	n.s.
	Veränderung	3,8	1,9-5,5	3,2	1,5-5,2	n.s.
<b>Laktat [mmol/l]</b>	Tag 0	1,2	1-1,6	1,1	1-1,6	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	1,6	1,3-1,9	1,6	1,4-2,6	n.s.
	Veränderung	0,4	0-0,6	0,5	0,1-1,5	n.s.
<b>NSE [µg/l]</b>	Tag 0	22,9	19,8- 29,5	23,8	20,1- 28,3	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	31,8	24,0- 42,9	29,5	20,2- 36,0	n.s.
	Veränderung	3	(-2)-12	12	0,5- 24,5	n.s.<

Tabelle 9 CK, LDH, NTproBNP, CRP, Leukozyten, Laktat und NSE zu den Zeitpunkten 0 und 24h nach Cross-clamp (ITT)

#### 4.1.4 Auswirkungen der Diät auf postoperative Liegedauer, Intensivpflichtigkeit, Katecholaminpflichtigkeit und Beatmungszeit

Kategorie	Einheit	Kontrollgruppe	Diätgruppe	p
Intensivpflichtigkeit	h	39,5	38,5	n.s.
Katecholaminpflichtigkeit	h	16,5	16	n.s.
Beatmungszeit	h	17,5	14,5	n.s.

Tabelle 10 Beatmungszeit, Intensiv- und Katecholaminpflichtigkeit (ITT)

Wie in Tabelle 10 dargestellt, zeigten sich in der ITT-Population keine signifikanten Unterschiede in der Länge des Intensivstationaufenthaltes, der Dauer der Katecholamingabe und der postoperativen Beatmungszeit.

Kategorie	Kontrollgruppe (n=40)	Diätgruppe (n=36)	p
Herzinfarkt	0	0	n.s.
Herzversagen	0	0	n.s.
SIRS/Sepsis	0	0	n.s.
Apoplex	0	0	n.s.
Reintubation	2	0	n.s.
Tod	2	2	n.s.

Tabelle 11 Postoperative Komplikationen auf der Intensivstation (ITT)

Im direkten postoperativen Aufenthalt in der Intensivstation wurden lediglich in der Kontrollgruppe zwei Reintubationen nötig. Es ergibt sich jedoch kein signifikanter Vorteil für die Diätgruppe.

## 4.2 Per Protocol 1 Population

Bei der Auswertung der Daten nach Studienprotokoll (siehe 3.4) ergab konnte aufgrund der dokumentierten Kalorienaufnahme nur fünf Patienten in die Kontrollgruppe aufgenommen werden. Die Diätgruppe bestand für die Per Protocol Gruppe aus 30 Patienten. Durch diese Ungleichverteilung wurde die statistische Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt.

Aus diesem Grund wurde eine weitere Per Protocol Gruppe nach variierten Kriterien definiert. Die Ergebnisse dieser zweiten Gruppe werden in 4.3 besprochen.

### 4.3 Per Protocol 2 Population

Die zweite Per-Protocol Population wurde wie folgt definiert:

- Diätgruppe: Täglich zugeführte Kalorienmenge maximal  $\leq 60\%$  des berechneten täglichen Energieumsatzes sowie keine Diätunterbrechung.
- Kontrollgruppe: Täglich zugeführte Kalorienmenge mindestens  $\geq 80\%$  des berechneten täglichen Energieumsatzes

Daraus ergab sich eine Verteilung von 11 Patienten in der Kontrollgruppe und 13 Patienten in der Diätgruppe.

#### 4.3.1 Merkmale der Population

Merkmal	Kontrollgruppe (n=11)	Diätgruppe (n=13)	p
Alter [Jahre] (Q1-Q3)	67	75,5	n.s.
männlich [n]	9	9	n.s.
weiblich [n]	2	4	n.s.
Gewicht Screening [kg] (Q1-Q3)	78,3	85,1	n.s.
BMI Screening (Q1-Q3)	26,5	29,6	n.s.

Tabelle 12 Demographische Merkmale (PP2)

Tabelle 12 zeigt, dass die Kontrollgruppe im Median 7,5 Jahre jünger und ca. 7 Kg leichter war. Diese Unterschiede stellten sich jedoch nicht als statistisch signifikant dar.

Risikofaktoren [n]	Kontrollgruppe (n=11)	Diätgruppe (n=13)	p
Chronische Nierenerkrankung	4	3	n.s.
pAVK	1	3	n.s.
DM	5	3	n.s.
IDDM	0	0	n.s.
NYHA III/IV	4	1	n.s.
Re-OP	0	2	n.s.
komb. OP	2	0	n.s.
>70 Jahre	6	10	n.s.
>70% Hauptstammstenose	4	4	n.s.
Karotisstenose	0	2	n.s.
Koronararterienkrankheit	10	4	n.s.
COPD	4	4	n.s.
Bluthochdruck	12	7	n.s.

Tabelle 13 Risikofaktoren (PP2)

Tabelle 13 zeigt, dass sich die zwei Gruppen in ihren Risikofaktoren nicht signifikant unterscheiden.

Stadium	Kontrollgruppe	Diätgruppe	p
CABG [n]	6 (46%)	3 (27%)	n.s
Klappen-OP [n]	5 (38%)	5 (45%)	n.s
Sonstige OP [n]	2 (15%)	2 (18%)	n.s
OP-Dauer [min]	92	96	n.s
Ischämiezeit [min]	59	64	n.s

Tabelle 14 Art und Dauer der Eingriffe (PP2)

In Tabelle 14 sind die Art und Dauer der durchgeführten Operationen dargestellt. Diese waren bei beiden Gruppen vergleichbar.

### 4.3.2 Gewichtsanalyse

Veränderung	Kontrollgruppe (n=11)	Diätgruppe (n=13)	p
Gewicht [kg] (Q1-Q3)	0,8 (-0,1-1,8)	-3,8 (-4,6--2,9)	<0,0001
BMI (Q1-Q3)	0,4 (0,0-0,6)	-1,2 (-1,5--1,0)	<0,0001
Magermasse [kg] (Q1-Q3)	0,8 (-1,9-3,4)	-3,2 (-5,2--2,8)	0,0047
Fettmasse [kg] (Q1-Q3)	-0,7 (-2,1-2,3)	-0,1 (-1,1-0,9)	n.s.
Körperwasser [kg] (Q1-Q3)	0,6 (-1,9-2,5)	-3,4 (-4,3--2,1)	0,0059

Tabelle 15: Gewichtsanalyse nach Diät (PP2)

Die in Tabelle 15 dargestellten Ergebnisse der Gewichtsanalyse zeigen einen deutlichen Gewichtsverlust in der Diätgruppe. Im Gegensatz dazu blieb das Gewicht in der Kontrollgruppe weitgehend konstant.

### 4.3.3 Auswirkungen der Diät auf den Anstieg von Troponin T, Leukozyten, CRP, CK, NTproBNP, LDH und Laktat

Messwert	Zeitpunkt	Kontrollgruppe (n=11)	Diätgruppe (n=13)	p
<b>Troponin T [µg/l]</b>	Tag 0	0,017 (0,011-0,024)	0,013 (0,001-0,020)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	0,397 (0,310-0,780)	0,365 (0,205-0,891)	n.s.
	Veränderung	0,387 (0,292-0,771)	0,345 (0,193-0,866)	n.s.
<b>CK [U/l]</b>	Tag 0	84 (61-114)	94,5 (72-161,5)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	536 (500-906)	607 (530-861)	n.s.
	Veränderung	480 (347-837)	516 (401,5-767)	n.s.
<b>LDH [U/l]</b>	Tag 0	226 (178-233)	215 (197-226)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	321 (265-363)	292 (224-326)	n.s.
	Veränderung	113 (69-137)	74 (18-129)	n.s.
<b>NTproBNP [ng/l]</b>	Tag 0	673 (438-1469)	655 (162-1651)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	2078 (667-3451)	1078 (702-5583)	n.s.
	Veränderung	315 (-77-2295)	385,5 (24,5-2855)	n.s.
<b>CRP [µg/l]</b>	Tag 0	3 (3-3,6)	3 (3-4,2)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	106,6 (68,9-117,8)	90,7 (83,6-134,0)	n.s.
	Veränderung	103,6 (65,9-114,2)	87,7 (63,5-131,0)	n.s.
<b>Leukozyten pro µg</b>	Tag 0	5,5 (4,6-6,8)	6,3 (6-6,8)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	8,6 (6,2-14,8)	8,8 (7,5-9,5)	n.s.
	Veränderung	2,9 (1,9-8,4)	2,5 (1,3-3,5)	n.s.
<b>Laktat [mmol/l]</b>	Tag 0	1,1 (0,9-1,5)	1,3 (1-1,7)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	1,6 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,6)	n.s.
	Veränderung	0,6 (0,1-0,7)	0,3 (-0,2-1,2)	n.s.
<b>NSE [µg/l]</b>	Tag 0	19,9 (17,2-20,5)	20,8 (17,8-27,9)	n.s.
Median (Q1-Q3)	Tag 1 (24h)	38,1 (26,3-40,6)	27,7 (20,0-32,0)	n.s.
	Veränderung	12 (1-21)	2 (-3,5-11)	n.s.

Tabelle 16 Troponin T, CK, LDH, NTproBNP, CRP, Leukozyten, Laktat und NSE zu den Zeitpunkten 0 und 24h nach Cross-clamp (PP2)

Beim Vergleich der in Tabelle 16, an den Zeitpunkten 0 und 24h nach Cross-clamp abgenommenen, dargestellten Laborparameter ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Auch in ihrer Veränderung unterschieden sie sich nicht.

### 4.3.4 Auswirkungen der Diät auf die postoperative Liegedauer

Kontrollgruppe (n=11)	Diätgruppe (n=13)	p
9 (7-13)	10 (9-11)	n.s.

Tabelle 17: Länge des stationären Aufenthaltes in Tagen (PP2)

Kategorie	Kontrollgruppe (n=11)	Diätgruppe (n=13)	p
Herzinfarkt	0	0	n.s.
Herversagen	0	0	n.s.
SIRS/Sepsis	0	0	n.s.
Apoplex	0	0	n.s.
Reintubation	0	0	n.s.
Tod	0	1	n.s.

Tabelle 18 Komplikationen auf der Intensivstation (PP2)

Weder in der Gesamtlänge des stationären Aufenthaltes (Tabelle 17) noch in den beobachteten postoperativen Komplikationen auf der Intensivstation (Tabelle 18) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen.

## **5 Diskussion**

In keinem der hier analysierten, vorformulierten Endpunkte gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, weder in der Intention-to-treat noch in der Per-Protocol-Analyse.

Es stellt sich die Frage, weshalb das Proof of Concept nicht gelungen ist. Jeder Punkt der klinischen Prüfung soll hier kritisch hinterfragt werden.

### **5.1 Studiendesign**

#### **5.1.1 Allgemein**

Die Studie wurde als prospektive, zweiarmige, randomisierte klinische Prüfung angelegt. Zur Vermeidung eines Selection-Bias wurden die Probanden per Umschlagsystem in zwei Gruppen randomisiert. Auf Grund der offensichtlichen Gruppenzugehörigkeit war bei dieser Studie eine Verblindung nicht möglich. Das Studiendesign entspricht damit dem Standard vergleichbarer klinischer Prüfungen. (40,41)

#### **5.1.2 Studienpopulation**

##### Geschlechterverteilung

Das in der ITT-Analyse auszuwertende Studienkollektiv bestand aus 78,9% Männern (n=60) und 21,1% Frauen (n=16). In der PP2-Population setzte sich das Verhältnis mit 75% zu 25% (m/w) ähnlich zusammen.

Bei der letzten großen Studie mit kardiochirurgischen Patienten zur Erstellung des EUROSCOREII (n=22381) zeigte sich ein Männeranteil von 69,1%. Man könnte argumentieren, dass im hier vorliegenden Studienkollektiv ein zum Durchschnitt leicht erhöhter Männeranteil vorliegt. (3)

##### Risikofaktoren

Die zu analysierenden Gruppen waren in Art und Anzahl von Risikofaktoren vergleichbar. Da der primäre Endpunkt der Studie den Einfluss einer Diät auf die Nierenfunktion der Patienten untersuchen sollte, wurden renale Risikofaktoren für die Definition der

Einschlusskriterien heran gezogen. Die postoperative Mortalitätsrate innerhalb der Studienpopulation von 5% liegt im bei kardiochirurgischen Eingriffen zu erwartenden Bereich (3).

### 5.1.3 Kalorienreduzierte Diät

#### Diäterfolg

Die Kontrolle der Diätadhärenz erfolgte durch die Analyse der erhobenen anthropometrischen Daten zu Gewicht und Körperzusammensetzung beim Screening und einen Tag vor der Operation (Visite 1-Visite 6).

Der mediane Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe betrug 0,1 (1,6) kg wohingegen die Patienten der Diätgruppe 3,0 (1,7) kg ( $p < 0,0001$ ) verloren. Dieser Gewichtsverlust bestand in der Diätgruppe zum größten Teil aus Körperwasser (-2,4 (1,9) kg); welches sich in der Kontrollgruppe kaum veränderte (+0,1 (2,3) kg;  $p < 0,0001$ ). Der aus den anthropometrischen Parametern berechnete Verlust an wasserfreier Körpermasse betrug in der Diätgruppe -0,5(1,2) kg. Dies entspricht dem zu erwartenden Verlust bei einer Kalorienreduktion auf 60% des täglichen Energiebedarfs. In der Kontrollgruppe stieg die wasserfreie Körpermasse im Median um 0,3(1,6) kg ( $p = 0,06$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte damit nachgewiesen werden.

Als zusätzlicher Vergleichsparameter zur Beurteilung der diätetischen Unterschiede diente die aus der Harnstoff-Urin-Apparenzrate berechnete tägliche Proteinaufnahme. Diese unterschied sich mit 0,8 (0,3) g/kg in der Diätgruppe nicht signifikant von der Kontrollgruppe, die 0,9 (0,3) g/kg zu sich nahm ( $p = 0,67$ ). Es ist zudem wahrscheinlich, dass die Harnstoffkonzentration im Urin der Patienten der Kontrollgruppe durch den Abbau endogener Aminosäuren zu hoch berechnet wurde.

Die Drop-Out-Raten bewegten sich im erwarteten Bereich: 30 von 36 Patienten (83%) qualifizierten sich für die PP1 Population.

Die in dieser klinischen Prüfung verwendeten Maßnahmen zur Compliancesteigerung wie zum Beispiel die telefonischen Visiten scheinen in ihrer Wirkung effektiv zu sein.

## Dokumentation der Ernährung

Die Dokumentation der zugeführten Kalorien in der Kontrollgruppe geschah durch die Patienten in Haushaltsmengen (z.B. Esslöffel, Scheiben Brot etc.). Diese Angaben stellen durch ihre Subjektivität nur Näherungen dar. Darauf basierende Datensätze können ergo nicht als exakt angesehen werden.

Auch könnte die ausführliche Aufklärung der Patienten über die erhofften positiven Wirkungen der kurzzeitigen Diät vor der Randomisierung Patienten der Kontrollgruppe dazu bewogen haben, ihre Ernährung zu verändern.

Eine mögliche Lösung dafür wäre auch die Ernährung der Kontrollgruppe auf ein Formulaprodukt umzustellen bzw. die Diätphase stationär durchzuführen. Für diese Studie war dies angesichts des Aufwandes nicht durchführbar.

## Grundumsatzberechnung

Auf eine genaue kalorische Messung wurde aus Gründen der Machbarkeit verzichtet und die Mifflin-St.Jeor-Formel zur näherungsweise Berechnung des täglichen Energieumsatzes der Patienten verwendet. Die Genauigkeit dieser Berechnungen ist kritisch zu hinterfragen, da sie anhand gesunder Menschen mittleren Alters (Durchschnitt 45 Jahre Standardabweichung 14 Jahre) entwickelt wurde. (33) In anderen Studien zeigte sie sich jedoch als exakteste Formel zur Nutzung bei normalgewichtigen und fettleibigen Erwachsenen. (42) Die Nutzung dieser Formel könnte den täglichen Energiebedarf der in die Studie eingeschlossenen Patienten überschätzt haben, wenn gleich laut Studien auch bei geringeren Kalorienreduktionen ein positiver Effekt nachweisbar ist. (16)

## 5.2 Ergebnisse

In nur einem der betrachteten Parameter gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen: Das präoperative Troponin T im Serum war bei einem Patienten auf  $0,098\mu\text{g/l}$  erhöht. Da dieser Parameter vor der Operation erhoben wurde steht diese Veränderung in keinem Zusammenhang mit der Beantwortung der in Kapitel 22.2 definierten Fragestellungen.

- Herzmuskelschaden sowie –funktion: In beiden Gruppen war das Ausmaß der durch die Eingriffe ausgelösten Herzmuskelschäden, welche durch Troponin-T, die Creatinkinase sowie die Laktatdehydrogenase gemessen wurden, vergleichbar. Das Troponin T lag postoperativ in der Diätgruppe bei  $0,365 (0,604) \mu\text{g/l}$ , in

der Kontrollgruppe bei 0,397 (0,382)  $\mu\text{g/l}$  ( $p > 0,05$ ). Bei der Creatinkinase kam es in der Diätgruppe zum einem Anstieg von 673,1 (502,6) U/l. Innerhalb der Kontrollgruppe gab es einen Anstieg um 547,5 (237,4) U/l ( $p = 0,6666$ ). Die LDH stieg in der Kontrollgruppe um 108,5 (49,00) U/l. Im Vergleich dazu fiel der Anstieg in der Diätgruppe mit 72,3 (78,9) U/l niedriger aus ( $p = 0,1579$ ). Ob eine Kalorienreduktion zu einer Abnahme des kardiomyozytären Turnovers geführt haben könnte ist fraglich. In der Rate der beobachteten peri- oder postoperativen Herzinfarkte gab es keinen Unterschied.

- Auch die postoperative Herzleistung bzw. –insuffizienz, welche durch das N-terminale Probrain natriuretic peptide angezeigt wird, war mit einem postoperativen Anstieg 1199,4 (3274,5) ng/l in der Diätgruppe im Vergleich zu einem Anstieg von 860,1 (1323,0) ng/l nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,7119$ ). Ebenso gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen in der Anzahl der beobachteten postoperativen Herzversagen.
- Geschwebsischämie: Die postoperativen Laktatwerte stiegen in der Kontrollgruppe um 0,4 (0,5) mmol/l, die in der Diätgruppe um 0,6 (1,1) mmol/l ( $p = 0,9306$ ). Da die Art und Dauer der durchgeführten Eingriffe und damit die zugefügte Geschwebsischämie vergleichbar waren (siehe Tabelle 6) ist von keiner signifikant unterschiedlichen Ischämieresistenz in den beiden Gruppen auszugehen.
- Systemische Inflammation: Die postoperativen Leukozytenzahl betrug in der Diätgruppe 9,0 (2,1)  $\times 10^9/l$  und in der Kontrollgruppe 10,2 (4,9)  $\times 10^9$  ( $p = 0,9307$ ). Das C-reaktive Protein lag postoperativ in der Diätgruppe bei 102,8 (35,4) ng/l. In der Kontrollgruppe lag die Konzentration bei 103,9 (35,2) ng/l ( $p = 0,8393$ ). Es ergab sich daher kein Hinweis auf eine signifikante Senkung der postoperativen Autoinflammation durch die Diät in dieser Untersuchung. In beiden Gruppen wurde postoperativ keine Sepsis bzw. ein SIRS beobachtet.
- Das durch die Neuronen-spezifische Enulase gemessene Ausmaß an neuronaler Schädigung verhielt sich in beiden Kollektiven ohne signifikanten Unterschied. Postoperativ wurde in der Diätgruppe ein Wert von 27,7 (9,7)  $\mu\text{g/l}$ , in der Kontrollgruppe von 33,2 (9,5)  $\mu\text{g/l}$  gemessen. Es wurden keine postoperativen Schlaganfälle beobachtet.

Wie oben erwähnt stellt die geringe Größe der auswertbaren Per-Protocol-Population Hauptlimitation der Ergebnisse dar. Ein potentieller Effekt hätte sehr stark ausfallen müssen, um ein ausreichendes statistisches Signifikanzniveau für aussagekräftige Ergebnisse zu haben.

Bei der Planung weiterer klinischer Prüfungen auf diesem Gebiet ist eine großzügigere Fallzahlplanung zusammen mit der Anwendung weiterer Maßnahmen zur Complianceerhöhung daher essenziell.

### **5.3 Ist Kalorienrestriktion der richtige Ansatz?**

Die durch eine kurzzeitige kalorienreduzierte Diät im Tierversuch gemessenen Effekte sind nicht von der Hand zu weisen, jedoch immer noch Gegenstand aktueller Forschung (siehe.1.2.2) Der menschliche Organismus unterscheidet sich, bei allen Gemeinsamkeiten, deutlich von den Modellorganismen, die im Tierversuch untersucht werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sind angesichts des Pilotcharakters der Studie sicher nicht aussagekräftig genug, um die Grundannahme sicher widerlegen zu können. Es bleibt zu klären, ob eventuell nur bestimmte Subgruppen profitieren könnten. In einer anderen Studie konnte beispielsweise bei 298 adipösen Patienten durch eine 14-tägige kalorienarme Diät die 30-Tages Komplikationsrate nach laparoskopischer Magenbypass-Operation signifikant gesenkt werden. (41)

Die Analyse der renalen Endpunkte der Studie ergaben auch Hinweise, dass der Ansatz einer diätetischen Restriktion weiterverfolgt werden sollte. In der Analyse des renalen Endpunktes, welcher Gegenstand einer weiteren Dissertation ist, zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt der Diät auf den Kreatininverlauf nach 48 Stunden (43). In der Diätgruppe sank in diesem Zeitraum der Wert um 0.1(0.3) mg/dL während die Konzentration in der Kontrollgruppe um 0.1(0.3) mg/dL anstieg( $p=0.03$ ). In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass insbesondere männliche Patienten mit einem BMI>25 zu diesem Unterschied beitrugen. Diese Subgruppe sollte bei weiteren Studien in diesem Feld mit im Fokus stehen. Die Ergebnisse aus einer vergleichbaren Studie in unserem Hause, die die Prävalenz von kontrastmittelinduziertem ANV bei Risikopatienten vor Kontrastmitteleingriffen untersucht stehen noch aus. Da insbesondere für eine potentiell nephroprotektive Wirkung einer Kalorienrestriktion im Tiermodell belastbare Daten veröffentlicht wurden, sollte dies ein starker Antrieb sein, weitere Untersuchungen auf diesem Feld durchzuführen.

Eine Vielzahl von Faktoren kann einen Einfluss auf das Outcome unserer Studie gehabt haben: Eine weitere Variable ist die Höhe und Dauer der Kalorienrestriktion. Eine optimale Kombination aus Diätzusammensetzung und –schema ist derzeit noch nicht bekannt. Bei Betrachtung der aktuellen Studienlage wird deutlich, dass Kalorienrestriktion nur ein Ansatz unter Mehreren ist, um durch diätetische Restriktion einen klinischen Nutzen für Patienten zu erlangen. (siehe Abbildung 5)

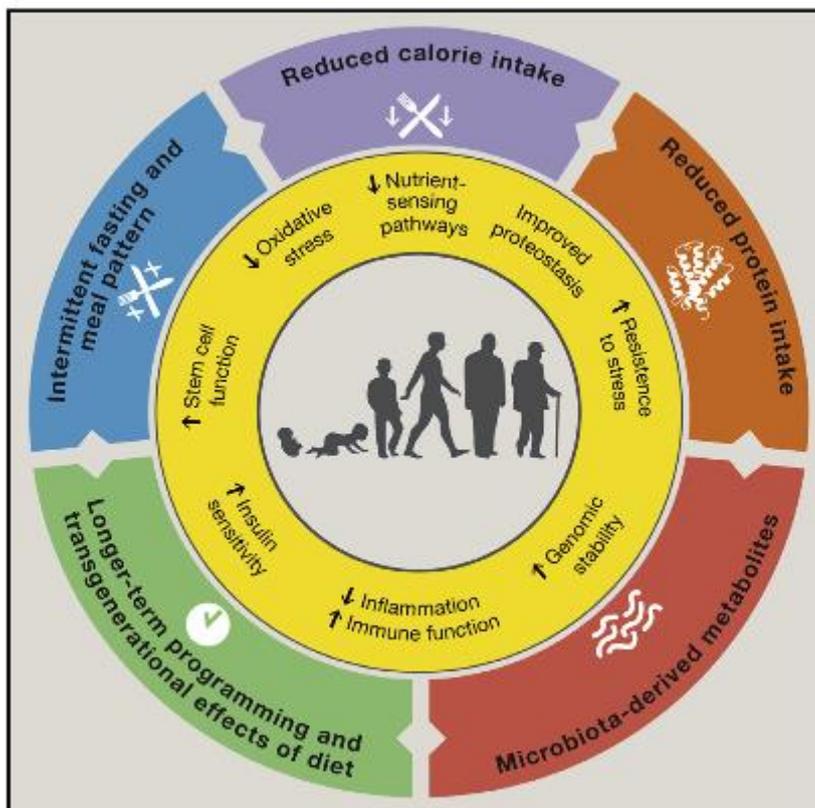


Abbildung 5 Effectors of Dietary Restriction aus Fontana und Partridge, 2015

Neben der Reduktion der zugeführten Gesamtkalorienmenge gibt es Ansätze von Proteindeprivation bzw. im Speziellen die verminderte Zufuhr der essentiellen Aminosäure Methionin. Neuere Studienergebnisse legen nahe, dass die aufgenommene Gesamtproteinmenge eine wichtige Rolle für die protektive und lebensverlängernde Wirkung von diätetischen Maßnahmen spielt. (44–47) Es steht zur Debatte ob die positiven Effekte einer Kalorienrestriktion lediglich durch die damit einhergehende Restriktion von Proteinen bzw. von Methionin ausgelöst werden.

Als daraus folgender Handlungsvorschlag für die klinische Verwendung wird eine einwöchige proteinfreie Ernährung vor gefäßchirurgischen Eingriffen empfohlen. (46) Eine

klinische Studie zu einer präoperativen proteinreduzierten Diät ist derzeit in unserem Hause geplant.

Bei Betrachtung der Daten dieser Studie ist erkennbar, dass die Patienten der Diätgruppe durch die ausgewogene Zusammensetzung der Formula-Diät eine im Vergleich zur Kontrollgruppe fast gleichwertige und, am täglichen Bedarf gemessene, ausreichende Proteinzufuhr (0,8 oder 0,9g/kg KG/d) zu sich nahmen. Falls sich dieser Ansatz bewahrheiten sollte, könnte dies den ausbleibenden positiven Effekt der hier durchgeführten diätischen Maßnahme erklären.

Andere Forscher sind der Meinung, dass eine Kalorienrestriktion und Proteinrestriktion separat wirken. Die Effekte hätten dabei additive, eventuell sogar multiplikative Wechselwirkungen. Eine Studie an Mäusen zu Ischämie-Reperfusionsschädigungen (Ischemia-Reperfusion-Injury, IRI) nach Nierenischämie zeigte einen Benefit bei Proteinrestriktion ohne Kalorienrestriktion. Bei kombinierter Restriktion war der Effekt vergrößert. (45)

Gegenstimmen argumentieren, dass Lebensverlängerung bei Nagetieren durch Kalorienrestriktion allein verursacht werde und manche Studienergebnisse durch methodische Unterschiede zustande kämen. (48)

Zur Konzipierung von weiteren klinischen Studien ist ein besseres Verständnis der komplexen Prozesse bei Ernährungsumstellungen nötig.

## 6 Zusammenfassung

Angesichts erfolgreicher Tierstudien stellt die Kalorienrestriktion einen vielversprechenden Ansatz zum Schutz von Patienten durch Erhöhung der zellulären Stressresistenz dar. Im Tierversuch konnte eine deutlich erhöhte Resistenz gegenüber Ischämieereizen in einer ganzen Reihe von Organsystemen (Myokard, Hirn, Niere etc.) nach diätetischer Restriktion nachgewiesen werden. (20) Das Ziel dieser Arbeit war die Übertragung des Konzeptes zur klinischen Anwendung als präventive Maßnahme bei Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterziehen mussten. In dieser Dissertationsarbeit lag das Hauptaugenmerk auf der Auswertung von kardialen, zerebralen sowie systemisch-entzündlichen Funktionsparametern.

Hierfür wurden Patienten in zwei Studienarme randomisiert aufgeteilt. Die Diätgruppe ernährte sich die letzten sieben Tage vor ihrer elektiven kardiochirurgischen Operation ausschließlich mit Formula-Diätahrung mit 60% des errechneten täglichen Energieumsatzes. Die Patienten der Kontrollgruppe ernährten sich gemäß ihrer Gewohnheiten. Präoperativ sowie 24h nach Cross-Clamp wurden Biomarker der kardiale Schädigung bzw. Dysfunktion (Troponin T, CK, LDH, NT-ProBNP), der Hirnschädigung (NSE), der systemischen Ischämie (Laktat) sowie der systemischen Inflammation (CRP, Leukozyten) erfasst und analysiert. Zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs der Patienten wurden die Gesamtaufenthaltsdauer, die postoperative Intensivpflichtigkeit, die postoperative Komplikationsrate, die Dauer der postoperativen Katecholaminpflichtigkeit, die nötige Beatmungszeit sowie die Mortalitätsrate analysiert.

Um eine Vergleichbarkeit der Studienarme zu gewährleisten wurden Faktoren wie Komorbiditäten, prä- und perioperative Medikation, Art und Länge der OP, Ischämiezeit in Minuten aus den medizinischen Berichten der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie an der Uniklinik Köln erfasst und analysiert. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Diätadhärenz wurde über eine Analyse des Gewichts und der Körperzusammensetzung der Patienten analysiert. Der mediane Gewichtsverlust der Kontrollgruppe lag bei 0,1 (IQR 1,6) kg wohingegen die Patienten der Diätgruppe 3,0 (1,7) kg ( $p < 0,0001$ ) verloren. Die Patienten der Diätgruppe verloren hauptsächlich Körperwasser (-2,4 (1,9) kg). In der Kontrollgruppe stagnierte der Anteil des Körperwassers entsprechend dem

Gesamtgewicht (+0,1 (2,3) kg;  $p < 0,0001$ ). Eine adäquate Adhärenz beider Gruppen an die Anweisungen zur Ernährung konnte damit nachgewiesen werden.

Bei sämtlichen oben genannten Funktionsparametern des Herzens, des zentralen Nervensystems, von Gewebischämien, oder einem vermehrten Gewebeuntergang sowie einer systemischen Inflammation konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden (siehe 5.2). Auch die Analyse der postoperativen Verläufe des jeweiligen stationären Aufenthaltes der Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede.

Der Nachweis einer protektiven Wirkung einer Kalorienrestriktion auf diese Organe und Organsysteme gelang in dieser Untersuchung nicht. Eine Hauptlimitation der Studienergebnisse stellte ggf. eine zu geringe Kalorienaufnahme in der Kontrollgruppe dar. Ein weiterer Grund kann sein, dass die verwendete Mifflin-St. Jeor-Formel den wahren Kalorienbedarf der Patientenpopulation nur ungenau darstellt. Aus diesem Grund wurde die angestrebte 40%ige Kalorienrestriktion zwischen den Gruppen möglicherweise nicht erreicht.

In dieser kontrollierten randomisierten klinischen Studie an 82 Patienten konnte kein protektiver Effekt einer einwöchigen präoperativen Kalorienrestriktion auf kardiale, neuronale und inflammatorische Endpunkte gesehen werden. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Daten auf den Menschen zu untersuchen.

## Wortverzeichnis

Ad libitum	Lat. "nach Gutdünken, nach Belieben"
Cross Clamp	(Aorten) Kreuzklemme, Werkzeug das in der Kardiochirurgie zum Verschluss der Aorta genutzt wird
Coronary Artery Bypass Graft	Koronararterien Bypass
Formuladiät	Diät, bei der Mahlzeiten teilweise oder ganz durch Fertiggetränke oder in Flüssigkeit zu lösendes Nährstoffpulver ersetzt werden

## Literaturverzeichnis

1. Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M. Cardioprotection by Intermittent Fasting in Rats. *Circulation*. 15. November 2005;112(20):3115–21.
2. Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, u. a. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 26. Mai 2015;63(4):258–69.
3. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, u. a. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand*. März 2011;55(3):259–66.
4. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, u. a. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. April 2012;41(4):734–45.
5. Haase M, Haase-Fielitz A. Acute kidney injury after cardiac surgery : early diagnosis with neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. Oktober 2011;106(2):111–6.
6. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. August 2016;22(4):386–92.
7. Masoro EJ. Hormesis and the Antiaging Action of Dietary Restriction. *Experimental Gerontology*. Januar 1998;33(1–2):61–6.
8. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovascular Research*. 1. August 2008;79(3):377–86.
9. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic „preconditioning“ protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1. März 1993;87(3):893–9.
10. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, u. a. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2. Juni 2015;313(21):2133–41.
11. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S, Yap J, u. a. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*. Oktober 2009;95(19):1567–71.
12. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 9. Februar 2011;305(6):585–91.

13. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, u. a. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. Oktober 2015;373(15):1408–17.
14. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, u. a. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *New England Journal of Medicine*. Oktober 2015;373(15):1397–407.
15. Weindruch R, Naylor PH, Goldstein AL, Walford RL. Influences of Aging and Dietary Restriction on Serum Thymosin $\alpha$  Levels in Mice. *J Gerontol*. 1. März 1988;43(2):B40–2.
16. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science*. 16. April 2010;328(5976):321–6.
17. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Molecular Aspects of Medicine*. Juni 2011;32(3):159–221.
18. Robertson LT, Mitchell JR. Benefits of short-term dietary restriction in mammals. *Experimental Gerontology*. Oktober 2013;48(10):1043–8.
19. Mitchell JR, Verweij M, Brand K, Van De Ven M, Goemaere N, Van Den Engel S, u. a. Short-term dietary restriction and fasting precondition against ischemia reperfusion injury in mice. *Aging Cell*. 1. Februar 2010;9(1):40–53.
20. Mauro CR, Tao M, Yu P, Treviño-Villerreal JH, Longchamp A, Kristal BS, u. a. Preoperative dietary restriction reduces intimal hyperplasia and protects from ischemia-reperfusion injury. *Journal of Vascular Surgery*. Februar 2016;63(2):500–509.e1.
21. Noyan H, El-Mounayri O, Isserlin R, Arab S, Momen A, Cheng HS, u. a. Cardio-protective Signature of Short-Term Caloric Restriction. *PLOS ONE*. 22. Juni 2015;10(6):e0130658.
22. Chandrasekar B, Nelson JF, Colston JT, Freeman GL. Calorie restriction attenuates inflammatory responses to myocardial ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 1. Mai 2001;280(5):H2094–102.
23. Varendi K, Airavaara M, Anttila J, Vose S, Planken A, Saarma M, u. a. Short-term Preoperative Dietary Restriction Is Neuroprotective in a Rat Focal Stroke Model. *PLOS ONE*. 4. April 2014;9(4):e93911.
24. Nguyen B, Tao M, Yu P, Mauro C, Seidman MA, Wang YE, u. a. Preoperative diet impacts the adipose tissue response to surgical trauma. *Surgery*. 1. April 2013;153(4):584–93.
25. Ruetenik A, Barrientos A. Dietary restriction, mitochondrial function and aging: from yeast to humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. November 2015;1847(11):1434–47.
26. Harman D. Nutritional implications of the free-radical theory of aging. *J Am Coll Nutr*. 1982;1(1):27–34.

27. Metodiewa D, Końska C. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview. *Neurotox Res.* Februar 2000;1(3):197–233.
28. Verweij M, van Ginhoven TM, Mitchell JR, Sluiter W, den Engel S van, Roest HP, u. a. Preoperative fasting protects mice against hepatic ischemia/reperfusion injury: mechanisms and effects on liver regeneration. *Liver Transpl.* 1. Juni 2011;17(6):695–704.
29. Yu ZF, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res.* 15. September 1999;57(6):830–9.
30. Soultoukis GA, Partridge L. Dietary Protein, Metabolism, and Aging. *Annual Review of Biochemistry.* 2016;85(1):null.
31. Zarbock A, John S, Jörres A, Kindgen-Milles D, Kidney Disease: Improving Global Outcome. New KDIGO guidelines on acute kidney injury. Practical recommendations. *Anaesthesist.* Juli 2014;63(7):578–88.
32. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney International.* 1. Januar 1985;27(1):58–65.
33. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* Februar 1990;51(2):241–7.
34. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, u. a. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006 A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 4. Juli 2006;114(1):82–96.
35. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, u. a. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]. *G Ital Cardiol (Rome).* Mai 2013;14(5):328–92.
36. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, u. a. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 24. Mai 2016;ehw106.
37. Park M, Coca SG, Nigwekar SU, Garg AX, Garwood S, Parikh CR. Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2010;31(5):408–18.
38. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempananjappa TJ, Lucas FL, u. a. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int.* Oktober 2011;80(8):861–7.

39. Donner A. Approaches to sample size estimation in the design of clinical trials--a review. *Stat Med*. September 1984;3(3):199–214.
40. van Ginhoven TM, de Bruin RWF, Timmermans M, Mitchell JR, Hoeijmakers JHJ, IJzermans JNM. Pre-operative dietary restriction is feasible in live-kidney donors. *Clinical Transplantation*. Mai 2011;25(3):486–94.
41. Van Nieuwenhove Y, Dambrauskas Z, Campillo-Soto A, et al. Preoperative very low-calorie diet and operative outcome after laparoscopic gastric bypass: A randomized multicenter study. *Arch Surg*. 1. November 2011;146(11):1300–5.
42. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. Mai 2005;105(5):775–89.
43. Grundmann F, Müller R-U, Reppenhorst A, Hülswitt L, Späth MR, Kubacki T, u. a. Preoperative Short-Term Calorie Restriction for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Randomized, Controlled, Open-Label, Pilot Trial. *J Am Heart Assoc*. 13. März 2018;7(6).
44. Mirzaei H, Suarez JA, Longo VD. Protein and amino acid restriction, aging and disease: from yeast to humans. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. November 2014;25(11):558–66.
45. Robertson LT, Trevino-Villarreal JH, Mejia P, Grondin Y, Harputlugil E, Hine C, u. a. Protein and Calorie Restriction Contribute Additively to Protection from Renal Ischemia Reperfusion Injury Partly via Leptin Reduction in Male Mice. *Journal of Nutrition*. 1. August 2015;145(8):1717–27.
46. Mitchell JR, Beckman JA, Nguyen LL, Ozaki CK. Reducing elective vascular surgery perioperative risk with brief preoperative dietary restriction. *Surgery*. April 2013;153(4):594–8.
47. Peng W, Robertson L, Gallinetti J, Mejia P, Vose S, Charlip A, u. a. Surgical Stress Resistance Induced by Single Amino Acid Deprivation Requires Gcn2 in Mice. *Science Translational Medicine*. 25. Januar 2012;4(118):118ra11-118ra11.
48. Speakman JR, Mitchell SE, Mazidi M. Calories or protein? The effect of dietary restriction on lifespan in rodents is explained by calories alone. *Exp Gerontol*. 19. März 2016;

# Anhang

## 1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Interorgan-Protektion gegen Ischämie-Reperfusionsschäden; Hausenloy et al., 2008.....	11
Abbildung 2 Auswirkungen einer Kalorienrestriktion auf Mitochondrien, Ruetenik et al., 2015.....	13
Abbildung 3 Ablaufdiagramm der klinischen Prüfung.....	19
Abbildung 4 Patienteneinschluss.....	30
Abbildung 5 Effectors of Dietary Restriction aus Fontana und Partridge, 2015.....	45

## 2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Komplikationen kardiochirurgischer Eingriffe und ihre Häufigkeit, (5).....	9
Tabelle 2 Zusammenfassung des Studienablaufs.....	21
Tabelle 3 Ober- und Untergrenzen der täglich zuzuführenden Menge Fresubin für Patienten der Diätgruppe.....	26
Tabelle 4 Demographische Merkmale (ITT).....	31
Tabelle 5 Risikofaktoren (ITT).....	31
Tabelle 6 Eingriffsart und -dauer (ITT).....	32
Tabelle 7 Gewichtsanalyse Kontrollgruppe (ITT).....	32
Tabelle 8 Gewichtsanalyse Diätgruppe (ITT).....	33
Tabelle 9 CK, LDH, NTproBNP, CRP, Leukozyten, Laktat und NSE zu den Zeitpunkten 0 und 24h nach Cross-clamp (ITT).....	34
Tabelle 10 Beatmungszeit, Intensiv- und Katecholaminpflichtigkeit (ITT).....	35

Tabelle 11 Postoperative Komplikationen auf der Intensivstation (ITT).....	35
Tabelle 12 Demographische Merkmale (PP2).....	36
Tabelle 13 Risikofaktoren (PP2).....	36
Tabelle 14 Art und Dauer der Eingriffe (PP2).....	37
Tabelle 15: Gewichtsanalyse nach Diät (PP2).....	37
Tabelle 16 Troponin T,CK, LDH, NTproBNP, CRP, Leukozyten, Laktat und NSE zu den Zeitpunkten 0 und 24h nach Cross-clamp (PP2).....	38
Tabelle 17: Länge des stationären Aufenthaltes in Tagen (PP2).....	38
Tabelle 18 Komplikationen auf der Intensivstation (PP2).....	39

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.