

**Prophylaktische intraaortale Ballongegenpulsation vor chirurgischer
Myokardrevaskularisation bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**vorgelegt von Schneider, Tobias Martin
aus Siegen**

Gießen 2022

Aus dem Zentrum für Chirurgie
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter: Prof. Dr. med. Thorsten Dill

Tag der Disputation: 06. Juli 2023

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
1.1. PRINZIP DER MECHANISCHEN HERZUNTERSTÜTZUNG MITTELS IABP	6
1.2. THERAPEUTISCHES MANAGEMENT DER IABP	8
1.3. PROPHYLAKTISCHE INTRAAORTALE BALLONGEGENPULSATION (PIABP)	11
1.4. HOCHRISIKOPATIENTEN UND RISIKOSTRATIFIZIERUNG	13
1.5. FRAGESTELLUNG	15
2. MATERIAL UND METHODIK	17
2.1. ETHIKANTRAG	17
2.2. QUELLEDATEN UND PATIENTENAUSWAHL.....	17
2.3. IABP-MANAGEMENT.....	18
2.4. DEFINITION DER STUDIENENDPUNKTE	20
2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG	20
3. ERGEBNISSE	22
3.1. PRÄOPERATIVE UND INTRAOPERATIVE DATEN.....	22
3.2. PERIOPERATIVES OUTCOME	25
3.3. PERIOPERATIVE MYOKARDSCHÄDIGUNG.....	28
3.4. LANGZEITÜBERLEBEN	29
4. DISKUSSION.....	30
4.1. EINFLUSS DER PIABP AUF DIE KRANKENHAUSMORTALITÄT	30
4.2. BEDEUTUNG DER PIABP BEI INFARKTPATIENTEN	32
4.3. WIRKUNGSGRAD DER PIABP IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LVEF.....	33
4.4. AKI UNTER EINSATZ DER PIABP	34
4.5. LANGZEITÜBERLEBEN	35
4.6. AUSBLICK	35
4.7. LIMITATIONEN DER STUDIE.....	36
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	37
6. SUMMARY	38
I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	39
II. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	41
III. LITERATURVERZEICHNIS	42
IV. DANKSAGUNG	46

1. Einleitung

Das Prinzip der Gegenpulsation durch eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) entstammt den 1960er Jahren. Es war der US-amerikanische Herzchirurg Adrian Kantrowitz, der den ersten intraaortalen Ballon (IAB) implantierte, um eine 45-jährige Patientin im kardiogenen Schock zu behandeln [1]. Seither wurde die Liste der Indikationen der IABP stetig erweitert und die Anwendungshäufigkeit stieg – heute gehört die IABP zu den am häufigsten eingesetzten Devices der mechanischen Kreislaufunterstützung [2, 3].

In den 90er Jahren wurde der wissenschaftliche Diskurs im Besonderen von Christenson et al. dominiert. Die Schweizer Arbeitsgruppe zeigte in einer Reihe von prospektiven Arbeiten beeindruckende Ergebnisse [4-6]. In aktuelleren Publikationen wird die IABP kontroverser diskutiert. Insbesondere im Kontext der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PCI) scheint der Effekt der IABP irrelevant [7].

Eine Zäsur stellte die SHOCK-II-Studie dar. Diese 600 Patienten starke, randomisiert kontrollierte Studie konnte keine Verbesserung der 30-Tage-Mortalität durch den therapeutischen Einsatz der IABP bei Patienten darstellen, die sich nach einem Myokardinfarkt im kardiogenen Schock befanden [8]. Diese Ergebnisse nahmen Einfluss auf die unterschiedlichen Leitlinien. Während die gemeinsame Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) „Guidelines on Myocardial Revascularization“ in der Fassung von 2010 den Einsatz der IABP bei hämodynamisch-instabilen Patienten noch als Klasse-I-Empfehlung führte, empfiehlt sie seit 2014 auf den Routineeinsatz in dieser Situation zu verzichten [9]. Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“ führt die IABP weiterhin als Behandlungsmöglichkeit für Patienten, die sich im infarktbedingten kardiogenen Schock befinden. Es wird darauf hingewiesen, dass weniger als 4 % der in die SHOCK-II-Studie eingeschlossenen Patienten primär einer chirurgischen Koronarrevaskularisation zugeführt wurden und somit keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe möglich gewesen sei [10].

Man muss feststellen, dass aktuelle Daten zeigen, dass die IABP keine Routinetherapieoption für Myokardinfarktpatienten mit und ohne kardiogenen Schock darstellt [3]. Dennoch lässt sich die Frage des therapeutischen Nutzens der Gegenpulsation damit noch immer nicht abschließend beantworten. Zum einen unterscheidet sich das klinische Setting der chirurgischen Revaskularisation stark von dem kathetergestützter Verfahren. Zum anderen ist die Frage der Identifikation

geeigneter Patienten nicht beantwortet - es gibt Hinweise, dass Hochrisikopatienten, die mittels koronararterieller Bypass-Operation (CABG) behandelt werden, vom prophylaktischen Gebrauch der IABP profitieren könnten [11].

Um einen Beitrag zur Klärung dieses Sachverhalts leisten zu können, wurden Daten des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) der Jahre 2008 – 2013 dahingehend analysiert, ob sich durch den Einsatz der prophylaktischen intraaortalen Ballongegenpulsation (pIABP) Vorteile für hämodynamisch-stabile Hochrisikopatienten ergeben, deren akuter Myokardinfarkt durch eine CABG behandelt wurde.

1.1. Prinzip der mechanischen Herzunterstützung mittels IABP

Die intraaortale Gegenpulsation mittels Ballonpumpe bietet die Möglichkeit, eine insuffiziente Herztätigkeit mechanisch zu unterstützen.

Dabei hat sich das zugrundeliegende Konzept der mechanischen Kreislaufunterstützung durch Gegenpulsation im Kern seit der ersten Anwendung der IABP Ende der sechziger Jahre, als die Implantation des Ballonkatheters noch operativ erfolgte, bis zu den heutigen Systemen nicht verändert: Durch einen in der thorakalen Aorta platzierten Ballon, der getriggert durch ein EKG oder eine arterielle Druckkurve gefüllt bzw. entleert wird, kommt es intravasal zu Druckveränderungen und Volumenverschiebungen. Konkret zeigt sich der Einfluss in der Steigerung des mittleren arteriellen Blutdrucks und der myokardialen Perfusion. Außerdem kommt es zur Reduktion der Nachlast und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [12].

Moderne Ballonkatheter werden mittels Seldinger-Methode über die Arteria femoralis eingebracht. Wichtig ist eine effektoptimierende Nähe zum linken Ventrikel, der Gebrauch eines Ballons mit ausreichendem Volumen und der Schutz wichtiger Gefäßostien [2].

Hämodynamische Veränderungen im Detail:

Mit dem Beginn der Diastole, im EKG durch das Ende der T-Welle markiert, strömt Gas, zumeist Helium, in den IAB. Dieser Volumenzuwachs führt zur Gegenpulsation und somit dazu, dass Blut Richtung Herz bewegt wird (Abbildung 1). Konsekutiv kommt es zum Druckanstieg in der Aorta ascendens und dem Arcus aortae [3]. In Abhängigkeit des Strömungswiderstands innerhalb der beiden Koronararterien ist somit eine verbesserte Perfusion bzw. Versorgung des Myokards mit Sauerstoff möglich [3, 13].

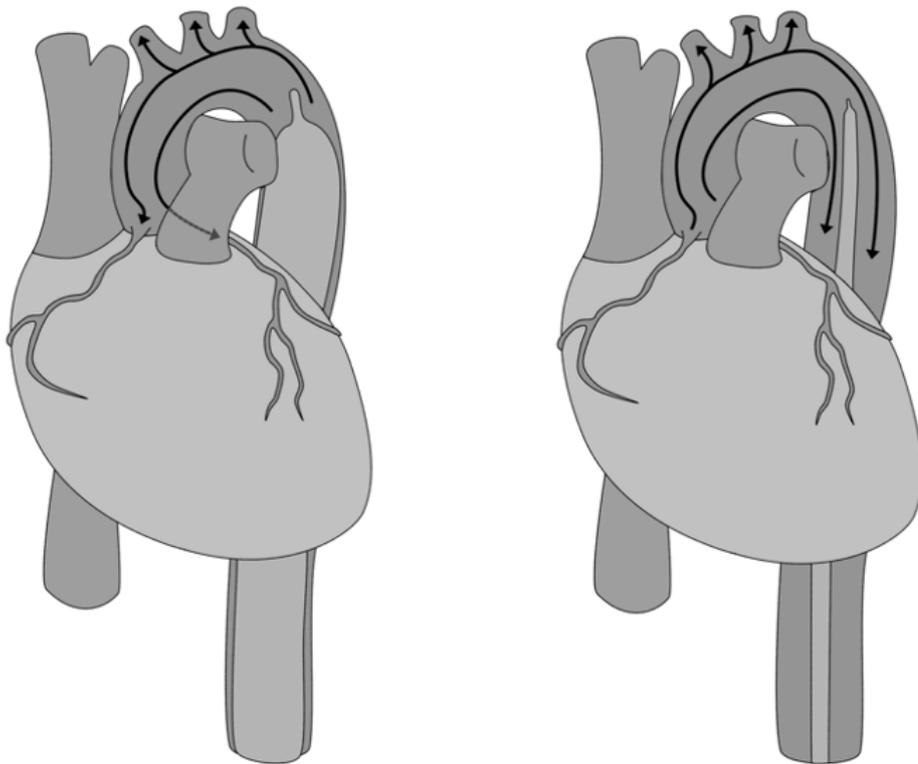


Abbildung 1: Darstellung der Gegenpulsation (links): Die Füllung des Ballons führt zum Druckanstieg zwischen Herz und distalem Ballonende, konsekutiv kommt es u.a. zur Augmentation der Koronardurchblutung. Die Desufflation (rechts) reduziert die Nachlast.

Mit dem Beginn der Kontraktion der Herzkammern, markiert durch den QRS-Komplex als elektrophysiologisches Korrelat, wird das Gas kurz vor Öffnung der Aortenklappe aus dem Ballon gepumpt. Dies führt zu einem starken Abfall des enddiastolischen Drucks. Er ist bei assistierten Schlägen deutlich niedriger als bei nicht-unterstützten Herzaktionen [14]. In der nun folgenden Systole – der Ballon verbleibt entleert – lässt sich ein geringerer Spitzendruck beobachten, der sich in einer reduzierten Nachlast widerspiegelt. Der Widerstand, den das Herz überwinden muss, ist geringer und der kardiale Auswurf erhöht [15]. Gleichzeitig scheint der Einsatz der IABP den Sauerstoffbedarf des Myokards zu senken [16], vermutlich als Folge einer kürzeren isometrischen Kontraktion.

Da die diastolische Druckerhöhung in der Regel größer ist als der systolische Druckabfall, wird ein Anstieg des mittleren arteriellen Drucks postuliert.

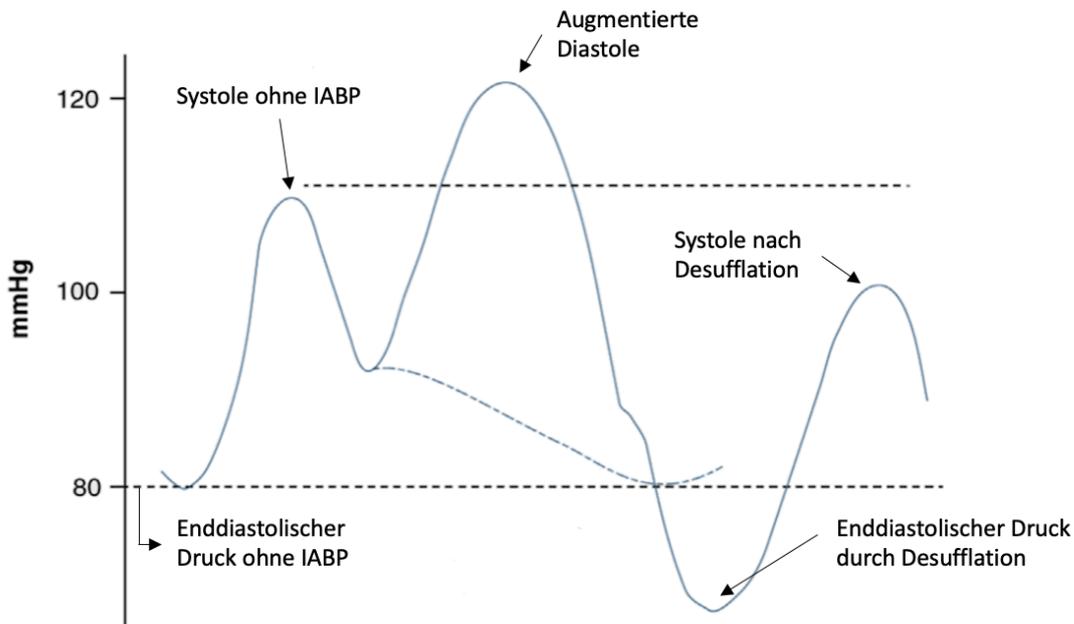


Abbildung 2: Einfluss der IABP auf die arterielle Druckkurve [17]

1.2. Therapeutisches Management der IABP

Zur mechanischen Kreislaufunterstützung stehen neben der IABP die venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (ECLS) und Left Ventricular Assist Devices (LVAD) zur Verfügung. Obgleich sich die Einsatzgebiete teilweise überschneiden, gibt es große Unterschiede zwischen den verschiedenen Systemen.

Die IABP bietet dabei einige Vorteile. Das Verfahren ist günstig und vergleichsweise einfach in der Anwendung. Der intraaortale Ballon wird mittels Seldinger-Technik über die A. femoralis eingebracht und bis in die Aorta descendens vorgeschoben. Perioperativ erfolgt die Kontrolle der Lage über eine Röntgenaufnahme des Thorax oder eine transösophageale Echokardiographie (TEE). Die Spitze wird ein bis zwei Zentimeter unterhalb der Arteria subclavia sinistra positioniert – in der Thoraxaufnahme stellt sich der Marker auf Höhe der Carina bzw. des dritten bis vierten Interkostalraums dar [18]. Dabei ist die Katheterlänge so zu wählen, dass das Ende des Ballons die Abgänge der Nierenarterien nicht verlegt (Abbildung 3). Im Herzkatheterlabor erfolgt die Platzierung unter angiografischer Kontrolle. Während der Dauer der Anwendung ist die regelmäßige Positionskontrolle nicht nur wichtig, um einen optimalen therapeutischen Effekt zu

gewährleisten, sondern auch um Dislokationen und damit vergesellschaftete Komplikationen zu verhindern [19].

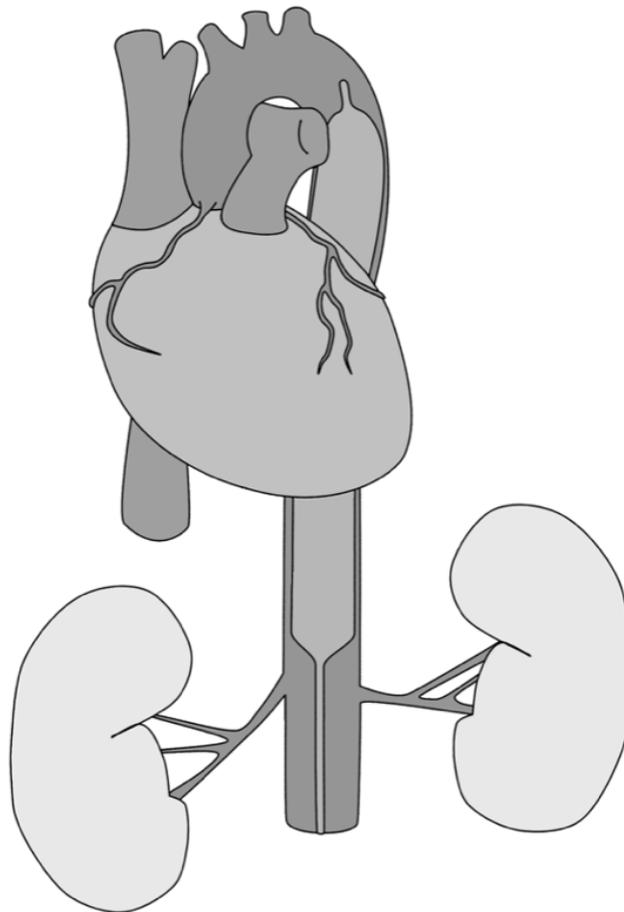


Abbildung 3: Korrekte Lage des IAB – zwischen dem Abgang der A. subclavia sinistra und den Abgängen der Aa. renales

Die IABP stellt eine invasive Therapieoption dar und die infrage kommenden Patienten leiden an einer schweren Grunderkrankung. Die Indikation ist streng zu stellen, da die assoziierten Komplikationen den Krankheitsverlauf nachhaltig negativ beeinflussen können [20]. Vaskuläre Komplikationen umfassen verlegte Abgänge der Aorta (z. B. die der Nierenarterien mit der Folge der akuten Niereninsuffizienz), Obstruktionen weiterführender Gefäße, die zu kritischen Extremitätenischämien führen können und schwere Blutungen im Bereich der Einstichstelle [21, 22]. Diese können durch den

Verzicht auf Schleusen und die Nutzung kleiner Katheter minimiert werden, stellen aber im Besonderen für Risikokollektive (Diabetiker, Patienten mit Atherosklerose) eine Gefahr dar. Ist das Gefäßsystem des Behandelten atherosklerotisch verändert, ist zudem das Risiko für eine Fehlanlage durch Durchstechung und Dissektion des kanülierten Gefäßes größer als bei Gefäßgesünderen [23]. Weitere Komplikationen umfassen unter anderem Defekte des Systems und Thrombozytopenien durch die mechanische Belastung. Zudem ist ein einliegender Katheter eine potenzielle Eintrittspforte für Erreger, was sowohl eine regelmäßige Kontrolle der Einstichstelle notwendig macht, wie auch die Beobachtung anderer infektassoziierter Parameter. Ob die Anwendungsdauer ein Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen ist, ist weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen - es gibt Arbeiten, die genau diesen Zusammenhang zeigen [24-26], während hingegen andere die Dauer der Anwendung nicht als unabhängigen Risikofaktor herausarbeiten konnten. Diese sehen die Hauptlast der Komplikationen vergesellschaftet mit der Anlage des Systems [27]. Sicher scheint, dass der Kontext der Implantation maßgebend für die Komplikationsdichte ist. Prophylaktische bzw. präoperative IABPs sind weniger komplikativ als diese, die intra- oder postoperativ implantiert werden [28].

Die im Zusammenhang mit einer IABP-Therapie stehenden Komplikationen machen eine intensivmedizinische Überwachung unabhängig von der indikationsstellenden Pathologie notwendig. Nicht zuletzt deshalb ist die Indikation regelmäßig zu überprüfen und die Therapie gegebenenfalls zu beenden oder durch den Einsatz anderer mechanischer Unterstützungssysteme (z. B. eines LVAD) zu eskalieren [10].

In den meisten Zentren wird die IABP-Therapie durch ein Weaning beendet [29]. Es gibt im Grunde zwei Methoden. Bei der Frequenzreduktion wird nicht mehr jeder Herzschlag durch die IABP unterstützt, sondern das Verhältnis von Herzschlag zu Unterstützung sukzessive reduziert – je nach Regime auf bis auf ein Verhältnis von 1:8. Dieses Vorgehen wird von vielen Kliniken favorisiert, obwohl es zu starken Schwankungen der Nachlast und somit der Herzarbeit führt. Dem gegenüber steht das Verfahren der Volumenreduktion. Es sieht vor, dass der IAB schrittweise mit immer weniger Gas befüllt wird. Dem Vorteil der langsam zunehmenden Mehrbelastung des Herzens steht hier der Nachteil gegenüber, dass bei abnehmenden Volumina des Ballons das Risiko der Thrombenbildung steigt. Eine Kombination beider Methoden ist möglich. Es existiert kaum Evidenz zur Frage, ob ein Weaning notwendig ist und welches Verfahren gewählt werden sollte.

1.3. Prophylaktische intraaortale Ballongegenpulsation (pIABP)

Die Indikationen der IABP lassen sich in zwei große Bereiche einteilen; eines dieser Anwendungsgebiete - die Behandlung des kardiogenen Schocks - hat durch die Ergebnisse der SHOCK-II-Studie erheblich an Bedeutung verloren [8]. Ihr Echo fand die Arbeit von Prof. Holger Thiele in der Änderung der Leitlinien: Vom Routineeinsatz der IABP bei Patienten im kardiogenen Schock wird in den aktuellen ESC/EACTS-Guidelines abgeraten [9]. Bestätigt wird diese Entscheidung u. a. durch das Follow-up der o. g. Studie; innerhalb von sechs Jahren verstarben 2/3 der inkludierten Patienten. Der Einsatz der IABP hatte keinen Einfluss auf die Mortalität und weitere Endpunkte [30].

Das zweite Feld ist der prophylaktische Gebrauch der IABP. Ziel dieser Strategie ist es, durch die Reduktion der Nachlast und die Verbesserung der Koronardurchblutung die Herzarbeit zu ökonomisieren bzw. zu verbessern [31]. Die positive Beeinflussung des Verhältnisses zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot soll vor weiterem ischämiebedingten Schaden schützen und so das Risiko eines perioperativ auftretenden Low Cardiac Output Syndroms (LCOS) und die Mortalität senken.

Das Konzept der prophylaktischen Verwendung ist fast so alt wie die IABP selbst, bereits in der Mitte der 70er Jahre wurde es in die Behandlung von Hochrisikopatienten implementiert [32, 33]. Dabei werfen diese frühen retrospektiven Arbeiten Fragen auf, die bis heute nicht abschließend geklärt werden konnten. Wesentlich sind in dem Zusammenhang u. a. die Definition des Begriffs „Hochrisiko“ bzw. welche Charakteristika ein Patient aufweisen sollte, um am ehesten von einer pIABP zu profitieren und der Zeitpunkt, zu dem diese eingesetzt wird [34].

Die prospektive Aufarbeitung dieser und zusätzlicher Sachverhalte begann 1997 durch Christenson et al. In einer Reihe von Arbeiten konnten bemerkenswerte Ergebnisse präsentiert werden [4-6, 35-37] – u. a. waren die Krankenhausmortalität und das Auftreten eines postoperativen LCOS geringer als in den Kontrollgruppen. Die Studienpopulationen wurden als Hochrisikopatienten ausgewiesen und definiert durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung (EF <40%) und wechselnden weiteren Kennzeichen: u. a. hypertensive linksventrikuläre Hypertrophie, Hauptstammstenose, Revisions-CABG, instabile AP; die Risikobewertung erfolgte anhand unterschiedlicher Kriterien nach subjektiver Einschätzung der Behandler. Eine weitere wichtige Kernfrage, die des richtigen Timings der IABP, adressierte die Arbeitsgruppe wiederholt mit vergleichbaren Ergebnissen: so zeigten sie in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1999, die sich ebenfalls auf prospektiv ermittelte Daten

stützt, dass eine längere präoperative IABP-Zeit (12h bzw. 24h) einen positiven hämodynamischen Effekt mit sich bringt. Da dieser sich aber nicht in weiteren Endpunkten (u. a. Mortalität, ITS-Dauer) widerspiegelte, wurde postuliert, dass eine zweistündige IABP-Phase optimal im Sinne einer Kosten-Nutzen-Abwägung sei [6].

Einschränkend für alle Publikationen im Zusammenhang mit intraaortalen Ballonpumpen, die durch Christenson et al. veröffentlicht wurden, muss festgestellt werden, dass die Fallzahlen sehr klein sind, sie alle am selben Zentrum unter gleicher Leitung entstanden und sich die Untersuchungszeiträume überschneiden. Das könnte bedeuten, dass Patienten eventuell in mehrere Studien eingeschlossen wurden. Zudem wurden die Studien durch einen Hersteller von IABP-Systemen finanziert [10].

Der Fragenkomplex des Timings wurde durch Marra et al. um eine Facette erweitert. In einer Single-center RCT beurteilten sie den Einfluss einer präoperativen im Vergleich mit einer intraoperativen IABP-Anlage. In einer Gruppe von 60 Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion (EF <30%), die sich einer isolierten CABG unterzogen, wurde der Einfluss der IABP auf den postoperativen Herzindex (HI), die Krankenhausmortalität und den Katecholaminbedarf untersucht [28]. Als Begründung für die gefundene Überlegenheit ersterer wird folgender Gedanke von Gunstensen et al. aufgegriffen: dass der negative Einfluss der Narkoseeinleitung auf eine bereits eingeschränkte Koronardurchblutung durch den hämodynamisch-stabilisierenden Effekt der IABP minimiert werden könnte [32].

In einer aktuelleren, randomisierten kontrollierten Studie, einer Arbeit von Ranucci et al., konnte hingegen nicht gezeigt werden, dass sich durch den präoperativen IABP-Gebrauch ein Vorteil ergab, weswegen sie vorzeitig beendet wurde. Die 110 eingeschlossenen CABG-Patienten beider Studiengruppen waren hämodynamisch stabil, wiesen aber eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) <35% auf, weshalb die Studienverfasser sie als Hochrisikogruppe bezeichneten. Wie es das Protokoll vorsah, wurde die IABP nach der Narkoseeinleitung und vor dem Hautschnitt implantiert. Als primäre Endpunkte wurden angegeben: Apoplex, ANV, prolongierte maschinelle Beatmung, tiefe sternale Wundinfektion und Mortalität [38].

Auch die Ranucci-Studie scheint nicht optimal designt worden zu sein. Grieshaber et al. merkten an, dass als Einschlusskriterium lediglich die reduzierte EF fungierte, was zu einer heterogenen Studienpopulation mit einem ebenso heterogenen perioperativen Risikoprofil führen könnte [39]. Es stehen eine Reihe von etablierten herzchirurgischen Risiko-Scores (z. B. EuroSCORE) zur Verfügung, deren Nutzung dieser Einschränkung vorbeugen würde. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass einige der festgelegten

Endpunkte (z. B. Wundinfektion und Re-OP) nicht im direkten Zusammenhang mit dem Gebrauch einer intraaortalen Ballonpumpe stehen. Betrachtet man lediglich den vermutlich relevantesten Endpunkt der Mortalität, kann die in der Studie angestrebte relative Risikoreduktion von 50% nicht signifikant sein, da die Studienpopulation zu klein ist. Ebenso könnte der Zeitpunkt der IABP-Anlage nach der Narkoseeinleitung und die dadurch bedingt geringe Zeit der Präkonditionierung des Myokards Einfluss gehabt haben.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass die aktuelle Studienlage nicht ausreicht, um das Konzept der prophylaktischen intraaortalen Ballonpumpe abschließend zu beurteilen. Es finden sich kleinere prospektive Arbeiten mit individuellen Stärken und Schwächen, die den Einsatz unterstützen, während andere Publikationen zu einem diametralen Ergebnis kommen. Für eine adäquate Beurteilung braucht es eine ausreichend große randomisierte kontrollierte Studie, mit einer sinnvoll definierten Hochrisikopopulation und aussagekräftigen Endpunkten.

1.4. Hochrisikopatienten und Risikostratifizierung

Fast alle Studien, die sich mit der IABP auseinandersetzten, taten dies in einem Hochrisikokollektiv. Problematisch ist dabei die uneinheitliche bzw. fehlende Definition des Begriffs „Hochrisiko“. Letztendlich werden vermutlich Ergebnisse miteinander verglichen, die in sehr unterschiedlichen Patientenpopulationen ermittelt wurden.

Die schweizer Arbeitsgruppe Christenson et al. untersuchte den Einsatz der pIABP in verschiedenen Hochrisikogruppen. Es waren Patientengruppen mit einer LVEF <40% bei linksventrikulärer Hypertrophie; mit zwei oder mehr der folgenden Kriterien: LVEF <40%, Hauptstammstenose >70%, Revisions-CABG, instabile Angina Pectoris oder eine Gruppe, die ausschließlich Revisions-CABG-Patienten enthielt [4, 6, 35, 37, 40]. Diese Gruppen von Patienten haben unbestritten ein hohes Risiko, aber es fehlt eine Möglichkeit der Vergleichbarkeit.

Mathematische Modelle helfen darzustellen, in welchem Maß bestimmte Ausgangsbedingungen bzw. Patientencharakteristika mit einem Ereignis (z. B. Tod) zusammenhängen. Es wurden eine Reihe von Scores entwickelt, die spezifische Risiken abschätzen und die Entscheidungsfindung unterstützen können. Dabei beruhen diese auf großen Datenbanken, anhand derer durch Algorithmen eine Risikoabschätzung möglich wird. Das Ziel ist eine „treffsichere Voraussage des Ergebnisses (...) und die

Fähigkeit, verschiedene Patientengruppen deutlich voneinander zu differenzieren (...)" [41]. Dabei ist die Qualität der Aussage von einer Reihe von Bedingungen abhängig: z. B. müssen ausreichend risikodefinitive Faktoren durch den Score abgebildet und realitätsnah gewichtet sein, die Datenbank muss umfangreich und möglichst aktuell sein und nicht zuletzt muss die Anwendung korrekt erfolgen. Ihrer Natur entsprechend sind Scoring-Systeme Vereinfachungen und deshalb zu einem gewissen Grad ungenau. Voraussagen müssen durch das therapeutische Team vor dem Hintergrund des betreffenden Falls auf ihre Plausibilität überprüft werden – andernfalls ist es möglich, dass relevante Besonderheiten des Patienten nicht adäquat berücksichtigt werden. Risiko-Scores haben das Potenzial, die Therapieauswahl zu unterstützen und ein Hilfsmittel bei der Patientenberatung zu sein, sie können den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Outcome verdeutlichen, das Qualitätsmanagement unterstützen und postoperative Resultate vergleichbarer machen [42].

Ein in Europa etablierter Score, um das Mortalitätsrisiko einer kardiochirurgischen Operation abzuschätzen, ist der EuroSCORE II. Auch in dieser Arbeit wurde der Wert des EuroSCORE II durch die Regressionsanalyse als relevanter Einflussfaktor auf den primären Endpunkt der Krankenhaussterblichkeit identifiziert. Die Nutzung des EuroSCORE II oder eines anderen Risikoscores kann helfen, Studienpopulationen miteinander zu vergleichen.

Natürlich muss unterschieden werden zwischen der Verbesserung der Vergleichbarkeit und einem Instrument der Entscheidungsfindung. Der EuroSCORE II erlaubt eine Aussage zum operativen Mortalitätsrisiko, aber er ist nicht validiert, eine Aussage zur Indikationsstellung der IABP zu tätigen. Zurzeit gibt es keinen spezifischen Score bzw. kein anderes Instrument, um die Entscheidungsfindung bei der Indikationsstellung der IABP zu unterstützen. In der Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie steht nicht nur, dass „der EuroSCORE kein verlässliches Instrument zur Diskriminierung von Patienten [ist], die von einer präoperativen IABP-Implantation profitieren“, sondern es wird die Vermutung angestellt, dass „stärker hämodynamisch orientierte Kriterien des Hochrisikopatienten, z. B. eine höhergradig eingeschränkte LV-Funktion“, herangezogen werden sollten [10].

EuroSCORE II

Der EuroSCORE II (**E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation II) trifft eine Vorhersage zum postoperativen Letalitätsrisiko nach herzchirurgischen Eingriffen. Er ist

das in Europa vorherrschende Instrument zur Risikobestimmung. Die Risikostratifizierung erfolgt dabei unabhängig von der spezifisch geplanten Intervention, die Invasivität des Eingriffes wird dennoch über das Item „Weight of procedure“ abgebildet [43].

STS-Score

Der vor allem in den USA genutzte Score der **Society of Thoracic Surgeons** [44] ermöglicht eine operationsspezifische Risikoermittlung – in der aktuellen Version für die isolierte CABG, Aorten- und Mitralklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion jeweils isoliert oder in Kombination mit CABG (Stand: September 2019). Die Vorhersagen über das Kurz- sowie das Langzeitüberleben sind aussagekräftig [45] und es werden Aussagen weiterer Ereignisse möglich (u. a. Liegezeiten, Schlaganfall, Nierenversagen).

1.5. Fragestellung

Die Bedeutung der IABP hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Die aortale Gegenpulsation gehörte insbesondere bei der Behandlung des infarktbedingten kardiogenen Schocks zum Standardrepertoire der mechanischen Myokardunterstützung. Seit der SHOCK-II-Studie und des veränderten Empfehlungsgrads der ESC/EACTS-Leitlinie hat sich die Anzahl der implantierten Systeme deutlich reduziert [8, 9].

Die in die SHOCK-II-Studie eingeschlossenen Patienten wurden zu weit über 90% durch eine PCI behandelt. Dieses Setting unterscheidet sich grundlegend vom chirurgischen Therapieregime. Im Rahmen der herzchirurgischen Revaskularisation können zwei grundsätzlich verschiedene Einsatzschwerpunkte der IABP unterschieden werden. Zum einen die Behandlung des LCOS mit der Intension, den kardialen Auswurf zu erhöhen, zum anderen der prophylaktische Gebrauch mit dem Ziel, das Myokard vor weiteren Schäden und dem Auftreten eines LCOS zu schützen. Die pIABP soll das Myokard von Hochrisikopatienten bis zur Versorgung mittels CABG präkonditionieren.

Ein Großteil der prospektiven Studien, die den Effekt der pIABP in diesem Zusammenhang untersucht haben, wurde von Christenson et al. in den Jahren 1997-2003 veröffentlicht und die erhobenen Daten zeigten einen positiven Effekt für Patienten, die aufgrund verschiedener Charakteristika (Hauptstammstenose, reduzierte EF) als Hochrisikokollektiv beschrieben wurden [4-6].

Jüngere Publikationen zeichnen ein ambivalentes Bild. Eine ebenfalls prospektive Studie, die 2013 von Ranucci et al. veröffentlicht wurde, konnte bei Patienten, die eine linksventrikuläre Funktion $<35\%$ hatten und sich einer elektiven CABG unterzogen, keinen Vorteil durch den Einsatz einer pIAPB feststellen [38]. Yang et al. hingegen zeigten, dass die Verwendung einer pIAPB bei Patienten mit ähnlich stark eingeschränkter Pumpfunktion, die sich einer chirurgischen Revaskularisation unterziehen mussten, die 30-Tage-Mortalität senkt [46]. Es ist weiterhin unklar, welche Patienten unter welchen Bedingungen vom Einsatz der IABP profitieren [47]. Aus pathophysiologischer Sicht könnte die Gegenpulsation vor allem eine Rolle bei Patienten spielen, deren koronare Durchblutung und ventrikuläre Kontraktilität kritisch eingeschränkt sind. Genau diese Gruppe ist in den oben genannten Studien unterrepräsentiert.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den Nutzen der pIABP bei hämodynamisch-stabilen Hochrisikopatienten zu untersuchen, die sich aufgrund eines akuten Myokardinfarkts einer CABG unterziehen mussten. Konkret wurde folgende Frage untersucht:

Lässt sich das Outcome von Hochrisikopatienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten und durch eine isolierte koronare Bypass-OP behandelt werden müssen, durch den Einsatz der prophylaktischen Gegenpulsation verbessern?

2. Material und Methodik

2.1. Ethikantrag

Studiendesign und Durchführung entsprechen der Erklärung von Helsinki. Alle Patienten gaben vor Erhebung ihre Zustimmung, die Daten zu speichern und für wissenschaftliche Zwecke zu verwenden.

Die Studie wurde vor Beginn der Arbeit durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität geprüft. Dem Antrag wurde am 14.08.2014 stattgegeben (Az. 53/14).

2.2. Quelldaten und Patientenauswahl

Als Grundlage für die vorliegende retrospektive, monozentrische Studie dienten Daten der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2013 wurden 617 volljährige Patienten ausgemacht, die sich innerhalb von fünf Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt einer CABG unterziehen mussten. In einem zweiten Schritt wurden zwei Gruppen von Patienten ausgeschlossen: die, deren Eingriff neben der CABG weitere Prozeduren beinhaltete (z. B. Klappenkorrekturen und -ersatz) und solche, die einen kardiogenen Schock bzw. ein LCOS aufwiesen.

Die retrospektive Identifikation kreislaufinstabiler Patienten stellt eine Herausforderung dar [48]. Um eine transparente Zuordnung zu ermöglichen, wurde folgendes Vorgehen gewählt: von einem kardiogenen Schock/LCOS konnte ausgegangen werden, wenn zum Zeitpunkt der Aufnahme ein Serumlaktat Spiegel $>4\text{mmol/L}$ gemessen wurde oder eine kontinuierliche Gabe von Adrenalin (jede Dosis), Dobutamin (jede Dosis) oder Noradrenalin ($>0,1\mu\text{g/kg/min}$) notwendig war. Bei Patienten, die einen Serumlaktat Spiegel zwischen $2\text{-}4\text{mmol/L}$ oder einen positiven Schockindex (systolischer Blutdruck/Herzfrequenz <1) aufwiesen, wurde der OP-Bericht auf Äußerungen hinsichtlich der Kreislaufinstabilität durchsucht. Fand sich kein entsprechender Hinweis, wurden stabile Kreislaufverhältnisse postuliert.

Von den 484 eingeschlossenen Patienten erhielten 153 eine pIABP. Die übrigen 331 Patienten stellen die Kontrollgruppe (KG) dar (Abbildung 4).

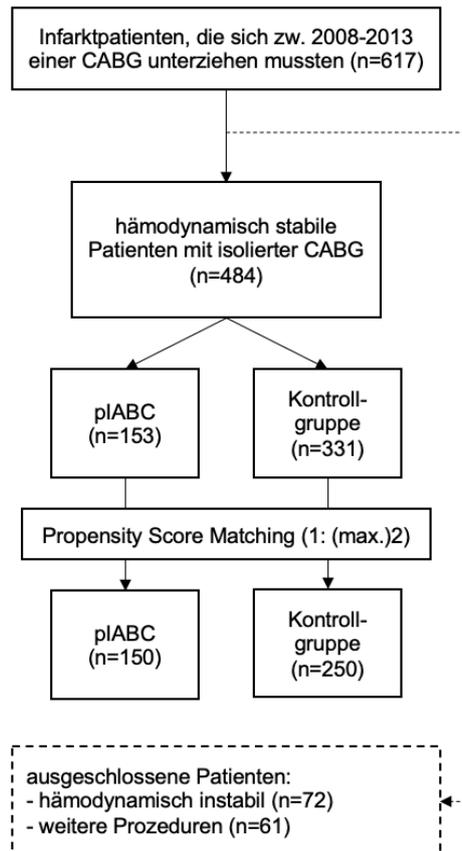


Abbildung 4: Patienteneinschlussprotokoll

2.3. IABP-Management

In dem für die Studie relevanten Zeitraum wurde die Indikation zur IABP aufgrund der individuellen Bewertung des Patienten durch den verantwortlichen Chirurgen gestellt. Als Entscheidungsgrundlage diente der abteilungsinterne Konsens, die Implantation bei Vorliegen eines oder mehrerer der nachfolgenden Kriterien zu prüfen: hochgradig eingeschränkte EF, Hauptstammstenose, persistierende, pektanginöse Beschwerden und ischämiebedingte Herzrhythmusstörungen. Von der Anwendung wurde bei fortgeschrittener peripherer Verschlusskrankheit (pAVK; Fontaine >IIa), einer Aortendissektion und bei vorhandener Aortenklappeninsuffizienz (>I°) abgesehen. Die Versorgung des Patienten mittels IABP erfolgte unmittelbar nach Indikationsstellung, i. d. R. nach Aufnahme in die Klinik. In Abhängigkeit der Körpergröße wurde der passende IAB (Linear, Maquet, Rastatt, Deutschland) gewählt, über die A. femoralis eingebracht und durch eine Röntgenaufnahme oder eine TEE eine Lagekontrolle durchgeführt.

Nach Inbetriebnahme des Systems wurde jede Herzaktion durch die IABP augmentiert (Verhältnis 1:1) und der Ballon bei jedem Zyklus maximal insuffliert – die IABP lieferte somit die maximal mögliche Unterstützung. Bei Vorliegen eines Sinusrhythmus (SR) erfolgte die Synchronisation R-Zacken getriggert, lag eine nicht-konvertierbare absolute Arrhythmie (AA) vor, aktivierte die Pumpe in Abhängigkeit von der arteriellen Druckkurve. Wenn weder eine EKG- noch eine pulsdrukkgesteuerte Synchronisation möglich war, lief die IABP unabhängig von äußeren Einflüssen mit einer Frequenz von 80/min. Dies ist z. B. intraoperativ der Fall, wenn unter Zuhilfenahme einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) und Kardioplegie operiert wird.

Unter der laufenden Therapie sind die Patienten mittels Heparin mit einem Ziel-PTT von 40–50 s antikoaguliert worden. Eine visuelle Kontrolle der Einstichstelle sowie die Überwachung der Durchblutung der unteren Extremität sind fester Bestandteil des Therapiekonzepts.

Die Zielsetzung war stets die vollständige, operative Revaskularisation. Im Anschluss wurden die Patienten entsprechend eines Protokolls von der IABP entwöhnt (Abbildung 5). Der maßgebende Faktor des Weanings ist die Kreislaufstabilität und somit indirekt das Ergebnis der operativen Intervention.

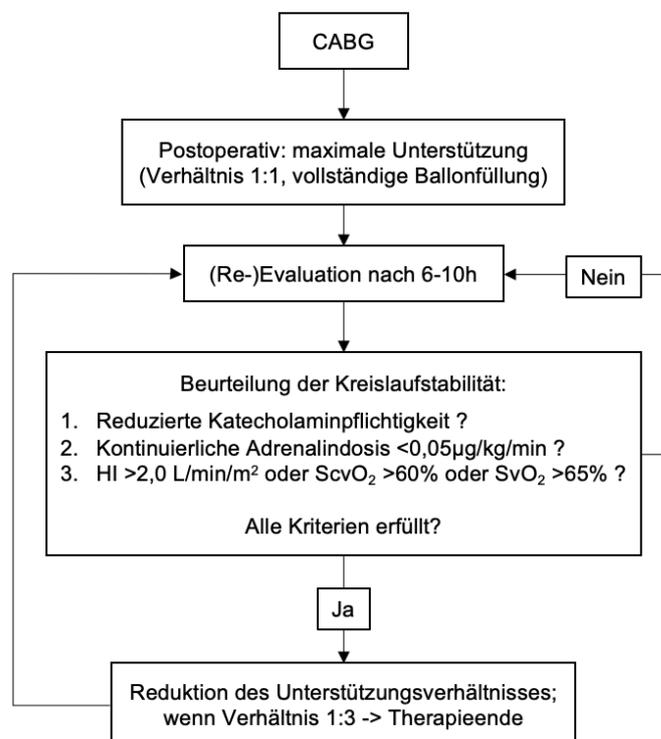


Abbildung 5: IABP-Weaning-Protokoll - HI: Herzindex, ScvO₂: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung, SvO₂: Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

2.4. Definition der Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit war die Krankenhaussterblichkeit. Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten eines akuten Nierenversagens, entsprechend der Definition des Acute Kidney Injury Network (AKIN) [49], das postoperative Auftreten eines kardiogenen Schocks bzw. eines LCOS, die Notwendigkeit mechanischer Unterstützungssysteme und eine perioperativ entstandene Myokardschädigung festgelegt. Die Definition dieser Myokardschädigung erfolgte laborchemisch. Dabei wurden folgende Parameter präoperativ, eine Stunde nach Eingriff sowie bis einschließlich des vierten postoperativen Tages täglich um sechs Uhr morgens aus dem Serum bestimmt und deren Dynamik bewertet: Troponin I (TNI, $\mu\text{g/L}$), Creatin-Kinase (CK, U/L) und Creatin-Kinase-MB (CK-MB, U/L).

Das Langzeitüberleben der eingeschlossenen Patienten wurde bis acht Jahre nach dem Eingriff nachverfolgt und über das Kaplan-Meier-Verfahren verglichen.

2.5. Statistische Auswertung

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit SPSS Version 24 (IBM, Armonk, NY, USA), GraphPad Prism version 6 software (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA) und dem Datenanalyseprogramm R version 3.1.2.

Der Vergleich der Patientencharakteristika und des Therapieergebnisses erfolgte entsprechend der Anforderungen mithilfe des exakten Fisher-Tests oder dem t-Test. Um beide Therapiegruppen bezüglich der Risikofaktoren zu untersuchen, wurde ein Propensity Score Matching genutzt. Dazu wurde in einem ersten Schritt ein Propensity Score (PS) berechnet, um alle passenden Merkmale zu vereinen. Dies wurde durch eine logistische Regressionsanalyse erreicht. Als unabhängige Variablen wurden Alter, Geschlecht, BMI, präoperative EF (Kategorien: $\leq 20\%$, 21–30%, 31–50%, $> 50\%$), pulmonale Hypertension (Kategorien: keine, milde, schwere), EuroSCORE II und präoperativ bestehende chronische Niereninsuffizienz (Kategorien: keine, Stadium I, Stadium II, Stadium III, Stadium IV) gewählt. Dann konnten Paare mit möglichst ähnlichem PS gebildet werden. Dies gelang durch das SPSS-Plug-in von Thoemmes mithilfe des Nearest-Neighbour-Verfahrens [50]. Die maximal erlaubte Differenz zwischen zwei Partnern wurde als Caliper 0,2 definiert.

Ob die Gruppenzugehörigkeit sich auf die Ausprägung der erhobenen Laborwerte (TNI, CK, CK-MB) auswirkte, wurde durch eine Mixed-Design-Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Das über die Kaplan-Meier-Kurven dargestellte Überleben wurde mittels Log-Rank-Test verglichen. Um den Einfluss der pIABP auf die Krankenhaussterblichkeit zu ermitteln, wurde eine binomiale logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dazu musste der Zusammenhang möglicher Parameter mittels bivariater Korrelation ermittelt werden. Diese mit einem p-Wert $<0,25$ wurden sequenziell in das Modell aufgenommen bis die Modellgüte sich nicht weiter signifikant erhöhte. Die schlussendlich inkludierten Prädiktoren wurden auf eine relevante Multikollinearität getestet. Die Signifikanz des ermittelten Modells konnte über den Omnibus-Test geprüft werden. Anhand des Nagelkerke R-Quadrates konnte gezeigt werden, dass die abhängige Variable gut erklärt wurde. Als Maß für die Effektstärke wurde Cohens f^2 gewählt. Für die unabhängigen Variablen sind Regressionskoeffizienten, Signifikanzwerte, Odds Ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (CI) angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Präoperative und intraoperative Daten

Beim Vergleich der pIABP- und der Kontrollgruppe fielen unterschiedliche Charakteristika auf, in denen sich beide Gruppen signifikant voneinander unterschieden (Tabelle 1): prognostiziertes operatives Risiko (EuroSCORE II; pIABP 7,5 vs. KG 6,3; $p=0,021$), Anteil von Patienten mit präoperativ hochgradig reduzierter Pumpfunktion (LVEF $\leq 30\%$; pIABP 27% vs. KG 9,9%; $p=0,017$), Verteilungsverhältnis von NSTEMI- zu STEMI-Patienten (NSTEMI/STEMI; pIABP 1,4:1 vs. KG 2,85:1; $p=0,001$) und Patienten mit insulinabhängigem Diabetes (IDDM; pIABP 26% vs. KG 43%; $p=0,02$). Die Unterschiede wurden durch ein Propensity Score Matching nivelliert (Tabelle 1). Nach dem Matching waren die Basismerkmale beider Gruppen weitestgehend gut balanciert. Einzig der Anteil von Patienten mit einer präoperativen LVEF $\leq 30\%$ unterschied sich im Anschluss weiterhin in relevantem Ausmaß (LVEF $\leq 30\%$; pIABP 26% vs. KG 13%; $p=0,032$).

Tabelle 1: Basismerkmale des Studienkollektivs

Parameter*	Nichtgematchtes Kollektiv			Gematchtes Studienkollektiv		
	pIABP n=153 (31,6%)	KG n=331 (68,4%)	p	pIABP n=150 (37,5%)	KG n=250 (62,5%)	p
Alter [Jahre]	68 ± 11	67 ± 11	0,95	68 ± 11	68 ± 11	0,96
Frauen	37 (24)	84 (25)	0,78	37 (25)	67 (27)	0,64
BMI [kg/m ²]	29 ± 4,5	28 ± 5,0	0,39	29 ± 4,5	28 ± 5,0	0,43
EuroSCORE II	7,5 ± 9,1	6,3 ± 7,4	0,021	7,2 ± 8,8	6,7 ± 8,0	0,67
LVEF**						
≤20%	20 (14)	12 (3,7)		18 (13)	12 (4,9)	
21-30%	18 (13)	20 (6,2)		18 (13)	19 (7,7)	
31-50%	46 (32)	111 (34)	0,017	46 (33)	86 (35)	0,032
>50%	60 (42)	180 (58)		59 (42)	129 (52)	
AMI**						
STEMI	63 (41)	86 (26)	0,001	60 (40)	77 (31)	0,06

NTESMI	90 (59)	245 (74)		90 (60)	173 (69)	
KHK**						
1-Gefäß-KHK	1 (0,7)	11 (3,3)		1 (0,7)	2 (0,8)	
2-Gefäß-KHK	20 (13)	55 (17)	0,36	20 (13)	37 (15)	0,68
3-Gefäß-KHK	132 (86)	265 (80)		129 (86)	211 (84)	
Hauptstamm	60 (39)	124 (38)	0,71	59 (39)	99 (40)	0,96
PräOP Culprit-Lesion-PCI						
Gesamt	30 (20)	53 (16)	0,33	29 (19)	42 (17)	0,52
Erfolgreich	15 (50)	35 (66)	0,15	15 (52)	29 (69)	0,14
VHF	25 (16)	46 (14)	0,48	24 (16)	33 (13)	0,44
Z. n. Apoplex	17 (11)	37 (11)	0,98	16 (11)	26 (10)	0,93
pAVK	17 (11)	60 (18)	0,05	16 (11)	28 (11)	0,87
Arterielle Hypertonie	142 (93)	308 (93)	0,92	139 (93)	234 (94)	0,72
Dyslipidämie	107 (70)	217 (66)	0,34	105 (70)	168 (67)	0,56
Diabetes mellitus	62 (41)	132 (40)	0,89	60 (40)	104 (42)	0,75
NIDDM	46 (74)	75 (57)	0,02	45 (75)	64 (62)	0,079
IDDM	16 (26)	57 (43)	0,02	15 (25)	40 (39)	0,079
CNI**						
GFR ≥120 ml/min	59 (39)	130 (40)		58 (39)	94 (38)	
GFR 90-119 ml/min	59 (39)	114 (34)		58 (39)	95 (38)	
GFR 60-89 ml/min	30 (20)	68 (21)	0,86	29 (19)	52 (21)	0,99
GFR 30-59 ml/min	2 (1,3)	8 (2,4)		2 (1,3)	3 (1,2)	
Dialysepflichtigkeit	3 (2)	11 (3,3)	0,65	3 (2)	6 (2,4)	0,79

*Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± SD; Kategoriale Variablen: n (%)

** Für kategoriale Variablen mit sich gegenseitig ausschließenden Ausprägungen wird ein p-Wert pro Vergleich angegeben.

Das Ausmaß der KHK war in beiden Gruppen vergleichbar, wobei das Gros der Patienten eine Dreigefäß-KHK aufwies (3-Gefäß-KHK; pIABP 86% vs. KG 84%; $p=0,68$). Auffällig ist der große Anteil von Patienten mit einer Hauptstammstenose (Hauptstammstenose; pIABP 39% vs. KG 40%; $p=0,96$). Ebenfalls vergleichbar war der Anteil von Patienten, der vor der CABG bereits eine kathetergestützte Versorgung der kritischen Stenose aufwies (Z. n. Culprit Lesion PCI; pIABP 19% vs. KG 17%; $p=0,52$), wobei die PCI in der Gruppe der pIABP-Patienten nur bei jedem zweiten Patienten erfolgreich war, während in der Kontrollgruppe ungefähr zwei Drittel der Interventionen zum Ziel führten (präOP Culprit-Lesion-PCI; pIABP 52% vs. KG 69%; $p=0,14$). In beiden Gruppen waren die ermittelten Stoffwechsel- und Kreislaufparameter ähnlich ausgeprägt und insgesamt typisch für ein hämodynamisch stabiles Kollektiv (Tabelle 2). Der Beginn der intraaortalen Gegenpulsation erfolgte im Mittel 18 Stunden vor der operativen Revaskularisierung mit einem Quartilsabstand (IQR) von 36-7h.

Tabelle 2: Kardiopulmonale und metabolische Parameter

Parameter*	pIABP (n=150)	KG (n=150)	p-Wert
Hämoglobin [g/L]	123 ± 18	129 ± 18	0,97
Serumlaktat [mmol/L]	1,0 ± 0,49	0,96 ± 0,51	0,92
Systolischer Blutdruck [mmHg]	134 ± 23	133 ± 24	0,89
Arterieller pH	7,4 ± 0,054	7,4 ± 0,053	0,52
P _a CO ₂	40 ± 5,6	42 ± 9,5	0,27
P _a O ₂	75 ± 14	73 ± 17	0,094
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	89 ± 17	88 ± 15	0,20
Herzfrequenz [1/min]	79 ± 17	75 ± 16	0,26

* Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± SD; Kategoriale Variablen: n (%)
P_aO₂: Sauerstoffpartialdruck; P_aCO₂: Kohlendioxidpartialdruck

Die durchschnittliche Operationszeit lag in der Interventionsgruppe fünf Minuten unter der der Kontrollgruppe (Eingriffszeit; pIABP 209 min vs. KG 214 min; $p=0,087$), wobei die Zeit des kardiopulmonalen Bypasses (HLM-Dauer) in beiden Gruppen im Mittel bei 98 Minuten ($p=0,10$) lag. Zudem waren die Anzahl der angelegten Bypässe (Bypassanzahl; pIABP 3,8 vs. KG 3,7; $p=0,71$) sowie der Anteil derer, die ausschließlich arterielle Bypässe erhielten (total arterielle Revaskularisierung (TAR); pIABP 27% vs. KG 33%; $p=0,17$) in beiden Gruppen ähnlich (Tabelle 3).

Tabelle 3: Intraoperative Daten

Parameter*	pIABP (n=150)	KG (n=150)	p-Wert
Operationszeit [min]	209 ± 46	214 ± 61	0,087
HLM-Dauer [min]	98 ± 31	98 ± 43	0,10
Kardioplegischer Stillstand [min]	62 ± 20	60 ± 25	0,077
Bypassanzahl	3,8 ± 1,0	3,7 ± 1,0	0,71
Arterielle Bypässe	1,9 ± 1,1	2,0 ± 1,1	0,57
Venöse Bypässe	1,9 ± 1,2	1,8 ± 1,2	0,75
Total arterielle Revaskularisierung	40 (27)	83 (33)	0,17

* Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± SD; Kategoriale Variablen: n (%)

3.2. Perioperatives Outcome

Von den gematchten Patienten verstarben fünf pIABP-Patienten und 16 Patienten der Kontrollgruppe während des Krankenhausaufenthalts (Krankenhaussterblichkeit; pIABP 3,3% vs. KG 6,4%; $p=0,18$). Die multivariate Regressionsanalyse identifizierte eine Reihe von Faktoren, die unabhängig voneinander Einfluss auf diesen Endpunkt nahmen (Tabelle 4). Die Anwendung einer IABP vor dem operativen Eingriff ist in diesem Modell ein protektiver Faktor (pIABP; OR 0,56; 95%-CI 0,023-0,74; $p=0,021$). Darüber hinaus gingen die intraoperative (OR 8,1; 95%-CI 2,3-25,8; $p<0,001$) und die postoperative Implantation (OR 3,577; 95%-CI 5,6-176; $p<0,001$) in diesem Studienkollektiv mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einher im Krankenhaus zu versterben. Weitere relevante Einflussgrößen auf die Letalität waren Alter, LVEF $\leq 30\%$, der präoperative Serumlaktatspiegel und der Wert des EuroSCORE II. Das Nagelkerke R-Quadrat von 0,71 attestiert der Analyse eine gute Erklärungsgüte.

Der Unterschied der Krankenhaussterblichkeit zwischen Interventions- und Kontrollkollektiv war in der Subgruppe der Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ stärker ausgeprägt (pIABP 2/36 (5,6%) vs. KG 6/31 (19%); OR 0,25; 95%-CI 0,046-1,3; $p=0,13$) als bei den Patienten mit einer LVEF $>30\%$ (pIABP 3/114 (2,6%) vs. KG 10/219 (4,6%); OR 0,56; 95%-CI 0,15-2,1; $p=0,55$). Keinen Unterschied gab es in den Subgruppen mit STEMI (pIABP 2/60 (3,3%) vs. KG 5/77 (6,5%), OR 0,5; 95%-CI 0,1-2,6; $p=0,47$) und NSTEMI (pIABP 3/90 (3,3%) vs. KG 11/173 (6,4%), OR 0,52; 95%-CI 0,15-1,8; $p=0,39$).

Tabelle 4: Multivariate Regressionsanalyse zur Krankenhaussterblichkeit

Parameter	Koeffizient	p-Wert	OR	95%-CI
LVEF \leq 30%	1,57	<0,001	3,4	1,3-6,7
Alter (pro Jahr >67)	0,068	0,045	1,2	1,1-6,7
EuroSCORE II (pro Erhöhung um 1,0)	0,052	<0,01	1,1	1,0-1,4
präOP Serumlaktat (pro Erhöhung um 1,0)	1,14	<0,001	2,8	1,7-4,1
pIABP	-1,78	0,021	0,56	0,023-0,74
Intraoperative IABP-Implantation	2,56	<0,001	8,1	2,3-25,8
Postoperative IABP-Implantation	3,577	<0,001	21,3	5,6-176

In der Interventionsgruppe musste der Kreislauf häufiger medikamentös unterstützt werden. Zwar waren Anwendungshäufigkeit und -dauer von Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin in beiden Gruppen ähnlich, aber Milrinon kam deutlich häufiger bei den pIABP-Patienten zum Einsatz. Nur in der Kontrollgruppe kamen bei drei Patienten weitere mechanische Unterstützungssysteme in Form einer ECLS zum Einsatz (ECLS; pIABP 0% vs. KG 1,2%; p=0,01). Zudem erhielten in dieser Gruppe 14 Patienten (5,6%) intraoperativ eine IABP aufgrund von Schwierigkeiten beim Abgang der Herz-Lungen-Maschine. Weitere vier Patienten (1,6%) der Kontrollgruppe erhielten die IABP postoperativ zur Unterstützung des Kreislaufs (n=2) bzw. aufgrund von refraktären ventrikulären Herzrhythmusstörungen (n=2). Diese Patienten waren dann im Mittel länger auf die IABP angewiesen (82h) als die Patienten der pIABP-Gruppe (33h; p=0,038). Bei den pIABP-Patienten traten bei drei Patienten (2%) Komplikationen im Zusammenhang mit dem System auf – zwei Patienten zeigten starke Blutungen der Einstichstelle (ESS) nach der Entfernung des Katheters. Bei einem weiteren Patienten kam es nach der Entfernung zu einem thromboembolischen Gefäßverschluss mit konsekutiver Extremitätenischämie. Bei den 14 Patienten der Kontrollgruppe, die eine IABP erhielten, kam es bei einem Patienten (5,5%) zur interventionsbedürftigen Blutung der ESS. In der Interventionsgruppe kam es häufiger zu einem postoperativen akuten Nierenversagen (AKI; pIABP 55% vs. KG 44%; p=0,05). Die postoperative

Intensivpflichtigkeit und die Dauer des Krankenhausaufenthalts waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 5).

Tabelle 5: In-Hospital Outcome

Parameter*	pIABP (n=150)	KG (n=150)	p-Wert
ECLS-Implantation (intra-/postOP)	0	3 (1,2)	0,01
Medikamentöse Kreislaufunterstützung			
Adrenalin			
Patientenanzahl	59 (39)	75 (30)	0,063
Dauer [h]	38 ± 38	60 ± 105	0,17
Noradrenalin			
Patientenanzahl	119 (79)	191 (76)	0,50
Dauer [h]	56 ± 81	43 ± 70	0,25
Dobutamin			
Patientenanzahl	16 (11)	15 (6,0)	0,09
Dauer [h]	77 ± 81	55 ± 51	0,70
Milrinon			
Patientenanzahl	48 (32)	55 (22)	0,027
Dauer [h]	38 ± 35	49 ± 65	0,12
Akutes Nierenversagen			
AKIN I	72 (49)	85 (35)	0,005
AKIN II	7 (4,8)	22 (9)	0,12
AKIN III	3 (2)	3 (1,2)	0,52
Revision bei Blutung	8 (5,3)	13 (5,2)	0,95
Postoperative Beatmung [h]	17 ± 7,3	12 ± 6,3	0,68
Intensivaufenthalt [d]	5,7 ± 5,7	4,5 ± 4,8	0,16
PostOP Krankenhausaufenthalt [d]	13 ± 6,9	12 ± 7,2	0,34
Krankenhaussterblichkeit	5 (3,3)	16 (6,4)	0,18

* Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± SD; Kategoriale Variablen: n (%)

3.3. Perioperative Myokardschädigung

Die Schädigung des Myokards konnte über die Veränderung von myokardialen Ischämie-Markern (CK, CK-MB, TNI) erfasst werden. Dazu wurden die präoperativ erhobenen Werte als Baseline definiert und mit denen verglichen, die nach dem Eingriff erhoben worden sind. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten eine Stunde nach dem

Eingriff, sowie am ersten bis vierten postoperativen Tag jeweils um sechs Uhr morgens (POD1 – POD4).

Die Baseline-Parameter von CK (pIABP 281U/L vs. KG 169U/L; $p < 0,001$), CK-MB (pIABP 38U/L vs. KG 32U/L; $p = 0,32$) und TNI (pIABP 12 μ g/L vs. KG 5,4 μ g/L; $p < 0,001$) waren in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Vom Zeitpunkt des Eingriffs zeigten alle weiteren Vergleiche ein gegensätzliches Bild. Die Ergebnisse der Laboranalyse von CK, CK-MB und TNI lagen in der pIABP-Gruppe unter denen der Kontrollgruppe. Eine Mixed-ANOVA ergab, dass die perioperativen Veränderungen für CK ($p = 0,048$), CK-MB ($p = 0,045$) und TNI ($p = 0,035$) signifikant sind (Abbildung 6).

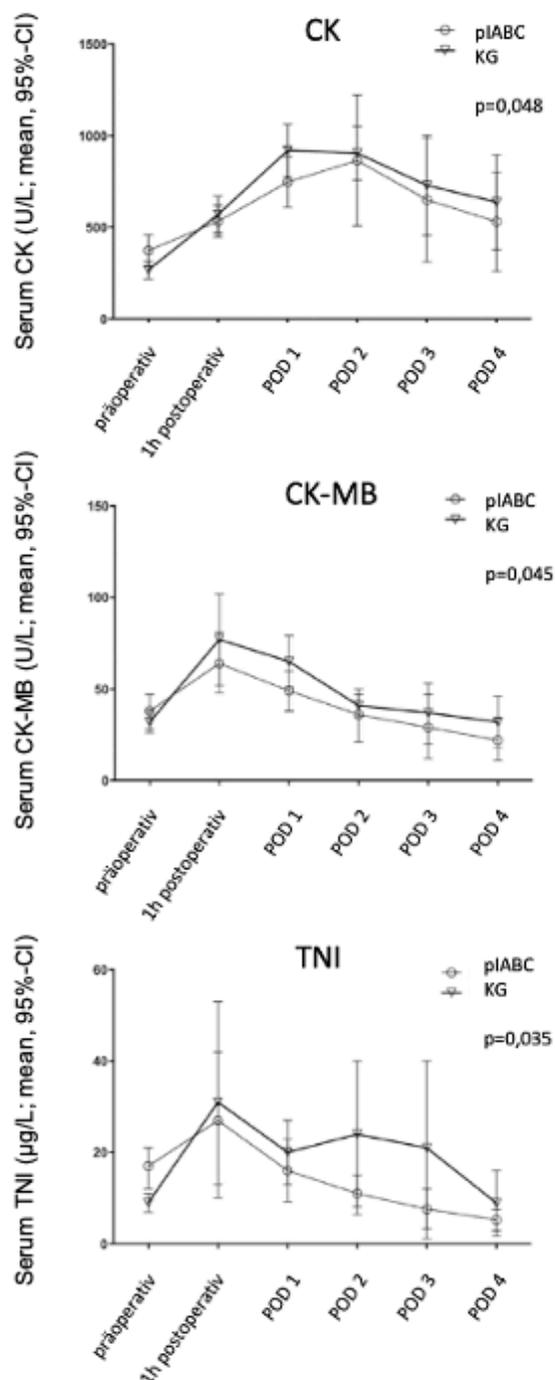


Abbildung 6: Laborparameter

3.4. Langzeitüberleben

Von den insgesamt 400 nach Propensity Score Matching eingeschlossenen Patienten konnten von 379 Daten für eine Nachverfolgung gewonnen werden. Dabei betrug der Zeitraum der Nachverfolgung im Mittel 3,7 Jahre (IQR 2,2-5,6). Auf dieser Grundlage wurde nach dem Kaplan-Meier-Verfahren die Schätzung der Überlebensfunktion durchgeführt (Abbildung 7). Die ermittelte Kurve zeigt zunächst einen Überlebensvorteil für die pIABP-Gruppe. Zwischen dem dritten und vierten Jahr nivelliert sich dieser und beide Kurven sind für den weiteren Zeitraum deckungsgleich. Nach sieben Jahren betrug die Überlebensrate der pIABP-Gruppe 64% und die der Kontrollgruppe 62%. Der graphische Eindruck wurde inferenzstatistisch durch Anwendung des Log-Rank-Tests bestätigt: das Langzeitüberleben beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant über den dargestellten Zeitraum.

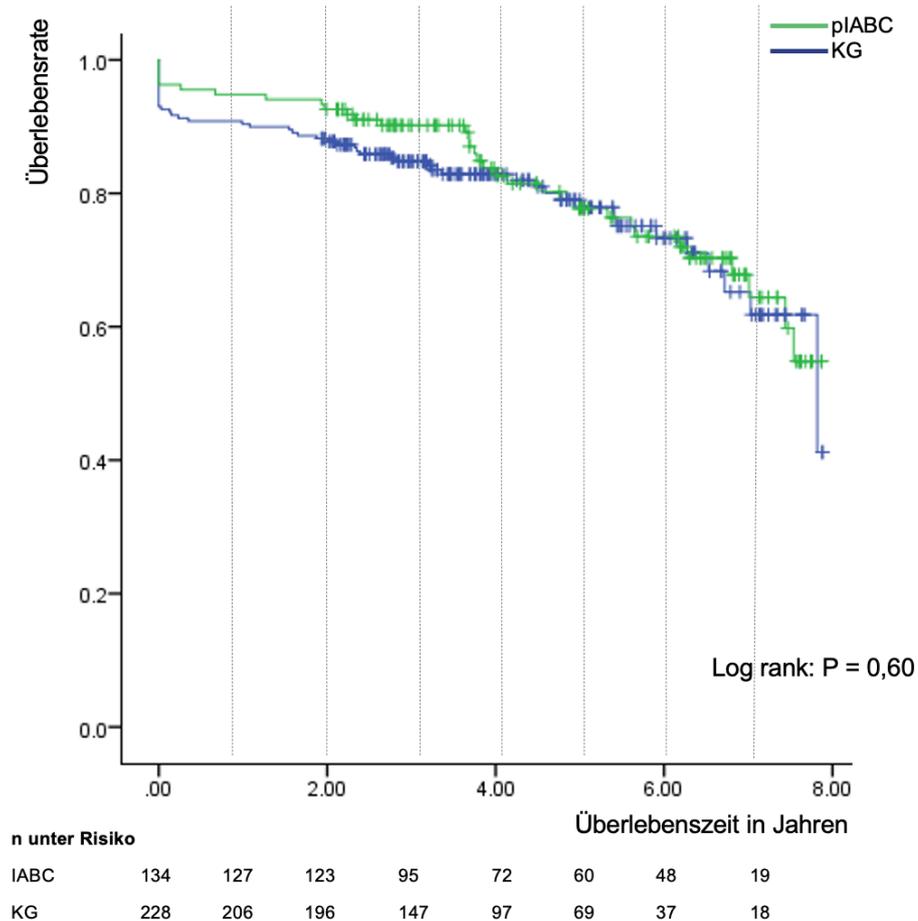


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve

4. Diskussion

Die Anwendung der pIABP im Kontext herzchirurgischer Eingriffe wird kontrovers diskutiert. Während viele der prospektiven Arbeiten, die einen deutlichen Nutzen der pIABP zeigen, mittlerweile über 20 Jahre alt sind, zeichnen aktuellere Studien ein ambivalentes Bild. Die vorliegende retrospektive Arbeit untersucht den Einsatz der pIABP bei hämodynamisch stabilen Infarktpatienten, die sich einer isolierten CABG unterzogen haben. Unser Hauptinteresse galt der Frage, ob die pIABP diesem Patientenkollektiv einen Outcome-relevanten Behandlungsvorteil bieten kann. Nach Analyse der Daten zeigte sich, dass der Einsatz der pIABP mit einer geringeren perioperativen Myokardschädigung und einer geringeren Krankenhaussterblichkeit assoziiert war. Diesen Vorteil bot die IABP, obwohl die Behandlung im Vergleich mit der Kontrollgruppe mit einer längeren intensivmedizinischen Behandlung und einer größeren Auftretenswahrscheinlichkeit eines postoperativen Nierenversagens vergesellschaftet war.

4.1. Einfluss der pIABP auf die Krankenhausmortalität

In der untersuchten Gruppe von Patienten war der Einsatz der pIABP assoziiert mit einer geringeren Krankenhausmortalität. Es ist, bedingt durch das vorliegende Studiendesign, grundsätzlich möglich, dass die Assoziation aufgrund einer Verzerrung der Stichprobe durch die Auswahl der Patienten entstanden ist. Um die Auftretenswahrscheinlichkeit dieses Fehlers möglichst gering zu halten, wurde ein Propensity Score Matching angewandt.

Unsere Ergebnisse sind ähnlich zu denen einer aktuellen Metaanalyse. Deppe et al. inkludieren 9212 Patienten sowohl aus RCTs als auch aus retrospektiven Arbeiten und konnten zeigen, dass die Krankenhausmortalität der pIABP-Patienten signifikant geringer war. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen fiel in der Metaanalyse geringer aus (pIABP 6,0% vs. KG 6,5%) als bei den von uns untersuchten Patienten (pIABP 3,3% vs. 6,4%). In die Metaanalyse von Deppe et al. wurden ebenfalls nur Hochrisikopatienten eingeschlossen, aber in Hinblick auf andere Charakteristika waren die eingeschlossenen Patienten sehr heterogen – z. B. wurden Infarktpatienten und elektive CABG-Patienten eingeschlossen [11]. Dies könnte ein Grund für den Unterschied sein. Letztendlich kann sich der Unterschied auch aus den jeweiligen Limitationen beider Arbeiten ergeben.

Die einzige prospektiv-randomisierte Studie der vergangenen zehn Jahre ist von Ranucci et al. [38]. Die Arbeitsgruppe untersuchte, welchen Einfluss die pIABP auf Patienten mit hochgradig reduzierter LVEF (<35%) hat, die sich einer elektiven CABG unterzogen. Das Studiendesign sah den Einschluss von 160 Patienten vor. Durch den Einsatz der pIABP sollte es zu einer 50-prozentigen Reduktion von schwerwiegenden Morbiditäten (nach der Definition der Society of Thoracic Surgeons: Revisions-OP, ANV, tief sternale Wundinfektion oder Mediastinitis, Apoplex, verlängerte Beatmungsdauer) kommen, deren prognostizierte Häufigkeit ohne Intervention bei 40% lag. Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse abgebrochen. Ranucci et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die pIABP keinen Vorteil bot. Die Studie weist allerdings einige Limitationen auf. Ein wesentliches Problem mit deutlichem Einfluss auf das Ergebnis stellt die zu geringe Fallzahl dar. Die IABP-Gruppe wies eine intraoperative Sterblichkeit von vier Patienten auf, in der Kontrollgruppe kam es bei acht Patienten zum Exitus in tabula – dieser Unterschied war aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant. Grieshaber et al. merken an, dass als Einschlusskriterium lediglich die eingeschränkte Pumpfunktion herangezogen wurde. Daraus ergibt sich ein sehr heterogenes Studienkollektiv und letztendlich ein schwierig einzuschätzendes Risikoprofil. Eindeutiger wäre es gewesen, wenn die Risikoeinschätzung mittels Score-System erfolgt wäre. Zudem würde nicht deutlich gezeigt werden, in welchem Maße einige Endpunkte, wie tief sternale Wundinfektion und Re-OP, durch den Einsatz der IABP beeinflusst werden könnten [39].

In einem Editorial kommentierte Džavík, dass die Ranucci-Studie gut konzipiert sei, dass die Fallzahl aber zu gering gewählt wurde. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs wurden bei 40% der pIABP-Patienten und bei 31% der Kontrollgruppe die primären, kombinierten Endpunkte erreicht. Die Patienten der IABP-Gruppe mussten häufiger operativ revidiert werden, brauchten aber weniger oft Dopamin. Die Krankenhausmortalität der Interventionsgruppe lag bei 7,3% im Vergleich zu 14% in der Vergleichspopulation. Keiner der Gruppenunterschiede war aufgrund der geringen Fallzahl signifikant. Damit der Unterschied der Mortalität beider Gruppen statistisch signifikant geworden wäre, hätten mindestens 600 Probanden in die Studie eingeschlossen werden müssen. Somit ist die Studie unterpower [51].

Im Addendum der S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“ aus 2015 wurde zudem angeführt, dass die Implantation des IAB im Gegensatz zu ähnlichen RCTs bei der Ranucci-Studie erst nach der Narkoseeinleitung erfolgte. Weiter sei die IABP während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) pausiert worden, obwohl es eine hohe Evidenz dafür gäbe, dass die IABP während der EKZ zur

Erzeugung eines pulsatilen Flusses genutzt werden sollte [10]. Sowohl Džavík als auch die Autoren des Addendums waren sich einig, dass die Ranucci-Daten in einer Metaanalyse einen Nutzen der pIABP unterstützen würden.

Ein wichtiger Unterschied zwischen der Arbeit von Ranucci et al. und dieser Analyse betrifft die Einschlusskriterien. Es sind keine Infarktpatienten in die Ranucci-Studie eingeschlossen worden. Wir vermuten, dass der Mortalitätsunterschied zwischen dieser Studie und unserer Arbeit dem unterschiedlichen Setting bei AMI-Patienten geschuldet ist.

4.2. Bedeutung der pIABP bei Infarktpatienten

Der Einsatz der pIABP war in dieser Studie assoziiert mit einer geringeren perioperativen Myokardschädigung. Obwohl die präoperativ erhobenen Nekroseparameter (CK, CK-MB, TNI) der pIABP-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe gewesen sind, waren die postoperativen Werte der Interventionsgruppe alle signifikant niedriger.

AMI-Patienten leiden unter einer akut eingeschränkten Koronarperfusion und einer zumindest regional kompromittierten Ventrikelfunktion. Muss sich ein Infarktpatient einer CABG unterziehen, vergehen von der Indikationsstellung bis zur Revaskularisation nicht selten einige Stunden und auch durch die Operation droht weiterer Myokardschaden (z. B. durch Hypotension, Kardioplegie, Anlegen des Bypasses). In dieser Phase wäre eine Reduktion der Nachlast und eine Optimierung der Koronarperfusion, wie sie Gelsomino et al. im Schweinmodell [52] und Locorotondo et al. in der Kontrast-Echokardiographie darstellen konnten [53], vorteilhaft. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten die IABP zum Zeitpunkt der Aufnahme in die operierende Abteilung. Dieses Vorgehen erlaubt eine möglichst lange Präkonditionierung. Marra et al. konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass die präoperative Anlage der intraoperativen überlegen ist [28]. Auch in unserer Arbeit konnte durch die multivariate Regression gezeigt werden, dass die präoperative Anlage der IABP ein unabhängiger Prädiktor für eine reduzierte Krankenhausmortalität ist.

Nach der Revaskularisation ist die Optimierung der Perfusion essentiell. Pierrakos et al. konnten eine Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion und eine Reduktion des No-Flow-Phänomens zeigen [54]. Vermutlich tragen alle Faktoren dazu bei, dass die Nekroseparameter in der pIABP-Gruppe postoperativ niedriger waren.

4.3. Wirkungsgrad der pIABP in Abhängigkeit von der LVEF

In der Analyse der Daten zeigte sich, dass bei Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ der Unterschied der Mortalität am deutlichsten gewesen ist (pIABP 5,6% vs KG 19%). Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Zahl der Patienten in dieser Subgruppe mit 67 Patienten gering ist und zusätzlich zu den studiendesigntypischen Einschränkungen einen zusätzlichen Störfaktor darstellen könnte.

Der kardiogene Schock ist die häufigste intrahospitale Todesursache von Patienten mit AMI. Er betrifft 5-10% der Patienten und geht mit einer Mortalität von 50-80% einher. Für die pIABP sind die Verbesserung der Koronardurchblutung, die Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und die Steigerung des mittleren arteriellen Drucks beschrieben [12]. Diese Effekte könnten Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion, die ein hohes Risiko für das Auftreten eines kardiogenen Schocks haben, stabilisieren.

Miceli et al. konnten ebenfalls zeigen, dass Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion von der IABP profitieren [55]. Die Arbeitsgruppe untersuchte 8872 Patienten mit dem Ziel, ein Modell zu entwerfen, um Hochrisikopatienten zu identifizieren, die von einer IABP profitieren würden. Eine weitere Arbeit, die diese Aussage stützt, ist die Metaanalyse von Deppe et al. [11]. Die Auswertung ergab, dass 14,1% der IABP-Patienten ein LCOS entwickelten, während in der Kontrollgruppe doppelt so viele Patienten betroffen waren.

Zur Behandlung von Patienten mit kardiogenem Schock scheint die IABP nicht geeignet, da sie einen ausreichenden Eigenauswurf des Herzens voraussetzt und das HZV um maximal ca. 1.5l/min steigern kann. Wie die SHOCK-II-Studie gezeigt hat, konnte die Mortalität bei Patienten im kardiogenen Schock durch die IABP nicht reduziert werden. Die Ergebnisse von Thiele et al. stellen eine Zäsur bei der Bewertung der IABP dar. Folgerichtig wurde die IABP in den Leitlinien bei der Behandlung dieser Patienten herabgestuft [9]. Die Autoren der S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“ stellen fest, dass es sich bei der SHOCK-II-Studie um „eine methodisch gute, multizentrische randomisierte Studie handelt“. Sie merken jedoch an, dass die eingeschlossenen Patienten zum großen Teil durch eine PCI behandelt worden sind - von den eingeschlossenen Patienten wurden 95,8% mittels PCI versorgt und nur 3,5% primär oder nach PCI operativ revaskularisiert [10].

4.4. AKI unter Einsatz der pIABP

Die Interventionsgruppe dieser Arbeit war häufiger von einem AKI (jedes Stadium) betroffen als die Kontrollgruppe. Während in der Kontrollgruppe 44% ein AKI präsentierten, waren es in der IABP-Gruppe 55%. Es sind mehrere Ursachen denkbar. Zum einen ist die Verlegung wichtiger Gefäßstien eine mögliche Komplikation der IABP. Man könnte vermuten, dass durch die Anwendung und trotz regelmäßiger Lagekontrollen, Patienten durch Minderperfusion ein Nierenversagen davongetragen haben könnten. Einen weiteren Faktor könnten die Gruppenunterschiede bei der Subgruppe der Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion darstellen. Die Baseline-Charakteristiken beider Gruppen wurden durch ein Propensity Score Matching einander angeglichen – dennoch konnte ein Unterschied von Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ nicht korrigiert werden (LVEF $\leq 30\%$; pIABP 26% vs. KG 13%). Der größere Anteil von Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion könnte Einfluss auf das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen haben.

Eine Studie von Yu et al. fand bei Patienten mit pIABP ebenfalls eine Assoziation mit AKI [56]. In dieser retrospektiven Arbeit wurden nach einem Propensity Score Matching 406 Patienten verglichen, die nach einem AMI operativ revaskularisiert werden mussten. Während in dieser Arbeit die Krankenhausmortalität trotz vermehrtem Auftreten von AKI in der pIABP-Gruppe geringer gewesen ist, konnten Yu et al. keinen Vorteil durch Einsatz der IABP zeigen. Die Studienkollektive unterscheiden sich dahingehend, dass in die Arbeit von Yu et al. hämodynamisch instabile Patienten inkludiert wurden.

In einer sehr kleinen prospektiven Studie von Sloth et al., in der dopplersonographisch der renale Blutfluss abgeschätzt wurde, kamen die Studienautoren zu dem Schluss, dass der renale Blutfluss bei Patienten mit eingeschränkter LVEF durch die IABP verbessert wird [57]. Die Aussagekraft wird limitiert durch die sehr kleine Zahl der Studienteilnehmer.

Ding et al. untersuchten den Einsatz der pIABP in einem Hochrisikokollektiv. Die Autoren stellten fest, dass die pIABP mit einer Reduktion renaler Komplikationen assoziiert ist [58]. Aufgrund des retrospektiven Designs bestehen die diesem Design immanenten Limitationen.

4.5. Langzeitüberleben

Trotz der geringeren Krankenhausmortalität konnten wir rechnerisch keine Verbesserung des Langzeitüberlebens der pIABP-Patienten feststellen. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt einen Abfall der Interventionsgruppenkurve zwischen dem dritten und dem vierten Jahr. Nach sieben Jahren lässt sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellen. Leider haben wir weder Informationen über die Todesursachen, noch über die weitere Therapie ihrer Grunderkrankung.

Lorusso et al. haben eine ähnliche Beobachtung gemacht [59]. In dieser retrospektiven Multicenter-Studie wurden Hochrisikopatienten mit und ohne pIABP verglichen. Auch in dieser Studie konnte ein verbessertes Outcome nicht in ein verbessertes Langzeitüberleben überführt werden.

4.6. Ausblick

Die vorliegende retrospektive Analyse zeigt eine Assoziation zwischen dem Einsatz der IABP und einer Reduktion der Krankenhausmortalität und einem geringeren perioperativen Myokardschaden. In diesem klinischen Kontext scheint die IABP für AMI-Patienten geeignet, die sich einer CABG unterziehen müssen, weil sie eine gewisse zusätzliche Stabilität zu ermöglichen scheint, die sich positiv auf das kurzfristige Outcome dieser Patienten auswirkt. Es ist eine retrospektive Single-Center-Studie, die den entsprechenden Limitationen unterliegt.

Der Nutzen der pIABP muss in einer adäquaten multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie untersucht werden. Es müssen ausreichend Patienten eingeschlossen werden, um Mortalität als primären Endpunkt festlegen zu können und die eingeschlossenen Patienten sollten ein wirkliches Hochrisikokollektiv darstellen.

Das Studienprotokoll sollte den Zeitpunkt der Implantation festlegen. Das optimale Timing ist weiterhin nicht endgültig geklärt, es gibt aber eine Reihe von Hinweisen, dass es zumindest vor der Narkoseeinleitung verortet zu sein scheint [28, 60].

Die Analyse dieses Datensatzes lässt die Vermutung zu, dass Infarktpatienten, die eine hochgradig eingeschränkte LVEF aufweisen, eine Patientengruppe darstellen könnten, die vom Einsatz der IABP profitieren. Sie sollten zumindest in ausreichend großer Zahl eingeschlossen werden, sodass eine Subgruppenanalyse erfolgen kann.

4.7. Limitationen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Designs unterliegt die vorliegende Arbeit den typischen Einschränkungen. Die Aussagekraft ist dementsprechend auch bei sorgfältiger Einhaltung der Qualitäts- und Gütekriterien eingeschränkt. Die erhobenen Daten entstammen physischen und digitalen Archiven und ihre Qualität ist nachträglich nur sehr eingeschränkt überprüfbar.

Die Entscheidung zur Implantation des IAB sollte nach abteilungsinternen Behandlungsleitlinien erfolgen. Im Einzelfall ist eine Abweichung von diesen Richtlinien nur dann nachvollziehbar, wenn sie dokumentiert worden ist.

Eine besondere Herausforderung im retrospektiven Setting stellt die nachträgliche Feststellung des Vorliegens eines kardiogenen Schocks dar. Um dieser Schwierigkeit zu entgegen, wurde ein mehrschrittiger Ansatz zur Identifizierung hämodynamisch instabiler Patienten genutzt. Zunächst wurden die Patienten als instabil deklariert, die bei Aufnahme ein Serumlaktat $>4\text{mmol/L}$ präsentierten und eine kontinuierliche Gabe von Adrenalin (jede Dosis), Dobutamin (jede Dosis) bzw. Noradrenalin ($>0,1\mu\text{L/kg/min}$) erhielten. Bei Patienten mit einem Serumlaktat von $2\text{-}4\text{mmol/L}$ und denjenigen, die einen positiven Schockindex aufwiesen, wurde der OP-Bericht auf Hinweise hinsichtlich des hämodynamischen Status durchsucht. Folglich ist wiederum die Dokumentationsqualität ein limitierender Faktor.

Ein Propensity Score Matching wurde genutzt, um aus den eingeschlossenen Patienten zwei Gruppen zu formen, deren Baseline-Charakteristika vergleichbar sind. Lediglich der Unterschied hinsichtlich der präoperativen LVEF konnte nicht korrigiert werden. Dennoch ist es nicht auszuschließen, dass unbekannte Störfaktoren, die durch das Propensity Score Matching nicht eliminiert wurden, das Ergebnis beeinflussen könnten.

5. Zusammenfassung

Die prophylaktische intraaortale Gegenpulsation stellt im Rahmen der chirurgischen Revaskularisierung für Patienten mit hohem Risiko eine Behandlungsoption dar [10].

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war es, den Effekt der pIABP auf das Outcome von hämodynamisch-stabilen Infarktpatienten zu untersuchen, die sich am UKGM in Gießen einer isolierten CABG unterzogen. Zur Kalkulation des Patientenrisikos kam der EuroSCORE II zum Einsatz.

Es wurden 484 Patienten identifiziert, die in den Jahren 2008-2013 behandelt worden sind und die Studienkriterien erfüllten. Durch ein Propensity Score Matching wurden zwei Gruppen gebildet (pIABP 150; KG 250), die sich hinsichtlich der Basismerkmale und der operativen Charakteristika glichen. Einzig ein Unterschied der LVEF $\leq 30\%$ zulasten der pIABP-Gruppe konnte nicht korrigiert werden (LVEF $\leq 30\%$; pIABP 26%, KG 13%; $p=0,032$).

Das Ergebnis der Analyse ergab, dass der Einsatz der pIABP mit einem geringeren perioperativen Myokardschaden und einer geringeren Krankenhaussterblichkeit (pIABP 3,3% vs. KG 6,4%; $p=0,18$) assoziiert war und das, obwohl die pIABP-Patienten länger intensivmedizinisch betreut werden mussten und häufiger ein AKI erlitten. Allerdings führten die kurzfristigen Vorteile der pIABP-Therapie nicht zu einem verbesserten Langzeitüberleben. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Überlebenschance nach sieben Jahren nicht unterschieden.

Ein Erklärungsansatz für das positive Ergebnis ist, dass Hochrisiko-AMI-Patienten vom Einsatz der pIABP profitieren, da sie von einer kritisch eingeschränkten Koronarperfusion und einer häufig reduzierten LVEF betroffen sind. Es könnte sein, dass die IABP in einer solchen Situation als ein protektiver Faktor eine weitere Verschlechterung der Herzfunktion verhindert und die Auftretenshäufigkeit eines kardiogenen Schocks reduziert. Diese Annahme könnte erklären, dass der Unterschied der Krankenhaussterblichkeit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der Subgruppe der Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ stärker ausgeprägt war (pIABP 2/36 (5,6%) vs. KG 6/31 (19%); OR 0,25; 95%-CI 0,046-1,3; $p=0,13$).

Aufgrund des Studiendesigns ist die Aussagekraft eingeschränkt. Sie unterstreicht aber die Notwendigkeit einer großen multizentrischen RCT, um den prophylaktischen Einsatz der IABP zu evaluieren und der Forderung nach einer evidenzbasierten Therapie zu entsprechen.

6. Summary

The prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation can be used in high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

This retrospective study aimed to specifically describe the effect of pIABP on outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing CABG. All patients were treated in the UKGM in Gießen. EuroSCORE II was used to evaluate the patients' risks.

We identified 484 patients throughout the years 2008-2013, who met study criteria. Propensity score matching was used to create two groups (pIABP 150, control 250), who had equal baseline and operative characteristics. Only one difference concerning left ventricular ejection fraction could not be leveled. The rate of LVEF \leq 30% was higher in the pIABP group (LVEF \leq 30%; pIABP 26%, KG 13%; $p=0,032$).

The main findings of the analysis were that the pIABP was associated with reduced perioperative cardiac injury and in-hospital mortality (pIABP 3,3% vs. KG 6,4%; $p=0,18$) despite increased need for postoperative intensive care and increased rates of postoperative AKI. The short-term advantage did not transfer into a long-term survival. The Kaplan–Meier estimator showed that after seven years both groups did not differ.

One explanation for our findings that high-risk AMI patients benefit from the use of the pIABP could root in the fact that those patients suffer from critically impaired coronary perfusion and acutely compromised ventricular function. Addressing these problems through the use of the pIABP could prevent further decline of cardiac function and reduce the incidence of cardiogenic shock. This could be one reason for the circumstance that mortality was more affected in patients with preoperative LVEF \leq 30% (pIABP 2/36 (5,6%) vs. KG 6/31 (19%); OR 0,25; 95%-CI 0,046-1,3; $p=0,13$).

Due to the study design, the validity is limited. However, it underlines the need for a large multicenter RCT to evaluate the prophylactic use of IABP and to meet the demand for evidence-based therapy.

I. Abkürzungsverzeichnis

(N)IDDM	(Nicht-)Insulinabhängiger Diabetes mellitus
AA	Absolute Arrhythmie
AKI	Akutes Nierenversagen
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ANOVA	Varianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Creatin-Kinase-MB
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE (II)	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (II)
HI	Herzindex
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLM-Dauer	Dauer des kardiopulmonalen Bypasses
IAB	Intraaortaler Ballon
IABC	Intraaortale Gegenpulsation
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IQR	Quartilsabstand
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCOS	Low Cardiac Output Syndroms
LVAD	Left Ventricular Assist Devices

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere Verschlusskrankheit
PCI	Transluminale Koronarangioplastie
pIABP	Prophylaktische IABP
PS	Propensity Score
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SR	Sinusrhythmus
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons
TAR	Total arterielle Revaskularisierung
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TNI	Troponin I
VHF	Vorhofflimmern

II. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Darstellung der Gegenpulsation (links): Die Füllung des Ballons führt zum Druckanstieg zwischen Herz und distalem Ballonende, konsekutiv kommt es u.a. zur Augmentation der Koronardurchblutung. Die Desufflation (rechts) reduziert die Nachlast.....	7
Abbildung 2: Einfluss der IABP auf die arterielle Druckkurve [17].....	8
Abbildung 3: Korrekte Lage des IAB – zwischen dem Abgang der A. subclavia sinistra und den Abgängen der Aa. renales	9
Abbildung 4: Patienteneinschlussprotokoll	18
Abbildung 5: IABP-Weaning-Protokoll - HI: Herzindex, ScvO ₂ : Zentralvenöse Sauerstoffsättigung, SvO ₂ : Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung	19
Abbildung 6: Laborparameter	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve.....	29

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Basismerkmale des Studienkollektivs	22
Tabelle 2: Kardiopulmonale und metabolische Parameter	24
Tabelle 3: Intraoperative Daten.....	25
Tabelle 4: Multivariate Regressionsanalyse zur Krankenhaussterblichkeit	26
Tabelle 5: In-Hospital Outcome.....	27

III. Literaturverzeichnis

1. Weber, K.T. and J.S. Janicki, *Intraaortic balloon counterpulsation. A review of physiological principles, clinical results, and device safety.* Ann Thorac Surg, 1974. **17**(6): p. 602-36.
2. Parissis, H., et al., *IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know.* J Cardiothorac Surg, 2016. **11**(1): p. 122.
3. de Waha, S., et al., *Intra-aortic balloon counterpulsation - basic principles and clinical evidence.* Vascul Pharmacol, 2014. **60**(2): p. 52-6.
4. Christenson, J.T., et al., *Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome of redo CABG.* Ann Thorac Surg, 1997. **64**(5): p. 1237-44.
5. Christenson, J.T., et al., *Trends in intraaortic balloon counterpulsation complications and outcomes in cardiac surgery.* Ann Thorac Surg, 2002. **74**(4): p. 1086-90; discussion 1090-1.
6. Christenson, J.T., et al., *Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients.* Ann Thorac Surg, 1999. **68**(3): p. 934-9.
7. Sjauw, K.D., et al., *A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines?* Eur Heart J, 2009. **30**(4): p. 459-68.
8. Thiele, H., et al., *Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock.* N Engl J Med, 2012. **367**(14): p. 1287-96.
9. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.* Eur Heart J, 2019. **40**(2): p. 87-165.
10. Pilarczyk, K., et al., *[S3-Guideline: Recommendations for intra-aortic balloon pumping in cardiac surgery].* Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **63 Suppl 2**: p. S131-96.
11. Deppe, A.C., et al., *Preoperative intra-aortic balloon pump use in high-risk patients prior to coronary artery bypass graft surgery decreases the risk for morbidity and mortality-A meta-analysis of 9,212 patients.* J Card Surg, 2017. **32**(3): p. 177-185.
12. Santa-Cruz, R.A., M.G. Cohen, and E.M. Ohman, *Aortic counterpulsation: a review of the hemodynamic effects and indications for use.* Catheter Cardiovasc Interv, 2006. **67**(1): p. 68-77.
13. Kern, M.J., et al., *Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty.* Circulation, 1993. **87**(2): p. 500-11.
14. Abdolrazaghi, M., et al., *Analysis of intra-aortic balloon pump model with ovine myocardial infarction.* Anadolu Kardiyol Derg, 2009. **9**(6): p. 492-8.
15. Mueller, H., et al., *The effects of intra-aortic counterpulsation on cardiac performance and metabolism in shock associated with acute myocardial infarction.* J Clin Invest, 1971. **50**(9): p. 1885-900.
16. Williams, D.O., et al., *The effect of intraaortic balloon counterpulsation on regional myocardial blood flow and oxygen consumption in the presence of coronary artery stenosis in patients with unstable angina.* Circulation, 1982. **66**(3): p. 593-7.
17. van Nunen, L.X., et al., *Usefulness of Intra-aortic Balloon Pump Counterpulsation.* Am J Cardiol, 2016. **117**(3): p. 469-76.
18. Kim, J.T., et al., *The carina as a useful radiographic landmark for positioning the intraaortic balloon pump.* Anesth Analg, 2007. **105**(3): p. 735-8.
19. Papaioannou, T.G. and C. Stefanadis, *Basic principles of the intraaortic balloon pump and mechanisms affecting its performance.* ASAIO J, 2005. **51**(3): p. 296-300.

20. Parissis, H., A. Soo, and B. Al-Alao, *Intra aortic balloon pump: literature review of risk factors related to complications of the intraaortic balloon pump*. J Cardiothorac Surg, 2011. **6**: p. 147.
21. Meharwal, Z.S. and N. Trehan, *Vascular complications of intra-aortic balloon insertion in patients undergoing coronary revascularization: analysis of 911 cases*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(4): p. 741-7.
22. de Jong, M.M., et al., *Vascular complications following intra-aortic balloon pump implantation: an updated review*. Perfusion, 2018. **33**(2): p. 96-104.
23. Ferguson, J.J., 3rd, et al., *The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(5): p. 1456-62.
24. Felix, W.R., Jr., E. Barsamian, and A.B. Silverman, *Long-term follow-up of limbs after use of intra-aortic balloon counterpulsation device*. Surgery, 1982. **91**(2): p. 183-7.
25. Funk, M., J. Gleason, and D. Foell, *Lower limb ischemia related to use of the intraaortic balloon pump*. Heart Lung, 1989. **18**(6): p. 542-52.
26. Christenson, J.T., et al., *Long intraaortic balloon treatment time leads to more vascular complications*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2007. **15**(5): p. 408-12.
27. Arceo, A., et al., *In-hospital complications of percutaneous intraaortic balloon counterpulsation*. Angiology, 2003. **54**(5): p. 577-85.
28. Marra, C., et al., *Coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction: a prospective randomized study on the timing of perioperative intraaortic balloon pump support*. Int J Artif Organs, 2002. **25**(2): p. 141-6.
29. Marggraf, G., Pilarczyk, K, *Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe in der Herzchirurgie*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2009. **23**: p. 288-292.
30. Thiele, H., et al., *Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial*. Circulation, 2018.
31. Sa, M.P., et al., *Prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Coron Artery Dis, 2012. **23**(7): p. 480-6.
32. Gunstensen, J., et al., *Evolving indications for preoperative intraaortic balloon pump assistance*. Ann Thorac Surg, 1976. **22**(6): p. 535-45.
33. Cooper, G.N., Jr., et al., *Preoperative intra-aortic balloon assist in high risk revascularization patients*. Am J Surg, 1977. **133**(4): p. 463-8.
34. Grieshaber, P., et al., *Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: it is time for clear evidence*. Crit Care, 2014. **18**(6): p. 662.
35. Christenson, J.T., et al., *The effect of preoperative intra-aortic balloon pump support in patients with coronary artery disease, poor left-ventricular function (LVEF < 40%), and hypertensive LV hypertrophy*. Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **45**(2): p. 60-4.
36. Christenson, J.T., F. Simonet, and M. Schmuziger, *The effect of preoperative intra-aortic balloon pump support in high risk patients requiring myocardial revascularization*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1997. **38**(4): p. 397-402.
37. Christenson, J.T., M. Licker, and A. Kalangos, *The role of intra-aortic counterpulsation in high-risk OPCAB surgery: a prospective randomized study*. J Card Surg, 2003. **18**(4): p. 286-94.
38. Ranucci, M., et al., *A randomized controlled trial of preoperative intra-aortic balloon pump in coronary patients with poor left ventricular function undergoing coronary artery bypass surgery**. Crit Care Med, 2013. **41**(11): p. 2476-83.
39. Grieshaber, P. and A. Boning, *Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: challenges in planning the "right" trial*. Crit Care Med, 2014. **42**(3): p. e246-7.

40. Christenson, J.T., et al., *Evaluation of preoperative intra-aortic balloon pump support in high risk coronary patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **11**(6): p. 1097-103; discussion 1104.
41. Böthig, D. and T. Breyermann, *Herzchirurgie*. 3. Auflage ed. Risiko-Scores in der Herzchirurgie. 2010: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
42. Prins, C., et al., *Cardiac surgery risk-stratification models*. Cardiovasc J Afr, 2012. **23**(3): p. 160-4.
43. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
44. Ad, N., et al., *Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(2): p. 573-9.
45. Puskas, J.D., et al., *The society of thoracic surgeons 30-day predicted risk of mortality score also predicts long-term survival*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(1): p. 26-33; discussion 33-5.
46. Yang, F., et al., *Preoperative intra-aortic balloon pump improves the clinical outcomes of off-pump coronary artery bypass grafting in left ventricular dysfunction patients*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 27645.
47. Freund, A., S. Desch, and H. Thiele, *Intra-aortic balloon counterpulsation - Does it work?* Prog Cardiovasc Dis, 2020. **63**(5): p. 623-629.
48. Grieshaber, P., et al., *Is delayed surgical revascularization in acute myocardial infarction useful or dangerous? New insights into an old problem*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(5): p. 772-779.
49. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2): p. 137-47.
50. West, S.G., et al., *Propensity scores as a basis for equating groups: basic principles and application in clinical treatment outcome research*. J Consult Clin Psychol, 2014. **82**(5): p. 906-19.
51. Dzavik, V., *Routine intra-aortic balloon pump support in high-risk cardiac surgery patients: is it time to throw away the pump?**. Crit Care Med, 2013. **41**(11): p. 2642-4.
52. Gelsomino, S., et al., *Increased coronary blood flow and cardiac contractile efficiency with intraaortic balloon counterpulsation in a porcine model of myocardial ischemia-reperfusion injury*. ASAIO J, 2011. **57**(5): p. 375-81.
53. Locorotondo, G., D. D'Amario, and M. Massetti, *Myocardial perfusion improvement by preoperative intra-aortic balloon pump*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021. **74**(4): p. 346.
54. Pierrakos, C.N., et al., *Mechanical assistance by intra-aortic balloon pump counterpulsation during reperfusion increases coronary blood flow and mitigates the no-reflow phenomenon: an experimental study*. Artif Organs, 2011. **35**(9): p. 867-74.
55. Miceli, A., et al., *A clinical score to predict the need for intraaortic balloon pump in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(2): p. 522-6.
56. Yu, P.J., et al., *Propensity-matched analysis of the effect of preoperative intraaortic balloon pump in coronary artery bypass grafting after recent acute myocardial infarction on postoperative outcomes*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 531.
57. Sloth, E., et al., *Intra-aortic balloon pumping increases renal blood flow in patients with low left ventricular ejection fraction*. Perfusion, 2008. **23**(4): p. 223-6.
58. Ding, W., et al., *Prophylactic application of an intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting*. Cardiology, 2015. **131**(2): p. 109-15.

59. Lorusso, R., et al., *Impact of prophylactic intra-aortic balloon counter-pulsation on postoperative outcome in high-risk cardiac surgery patients: a multicentre, propensity-score analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **38**(5): p. 585-91.
60. Boning, A., et al., *IABP before cardiac surgery: clinical benefit compared to intraoperative implantation*. Perfusion, 2013. **28**(2): p. 103-8.

IV. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böning für die Überlassung des Themas bedanken, zudem bei Herrn Priv. - Doz. Dr. med. Philippe Grieshaber für die sehr gute Betreuung.

Mein Dank gilt allen Personen, die an Datenerhebung, Nachverfolgung und weiteren Arbeitsschritten beteiligt waren. Insbesondere möchte ich mich bei Frau Dr. biol. hom. Irina Oswald und Lukas Oster bedanken.

Für die Erstellung von Grafiken möchte ich mich bei Dr. rer. nat. Martin Wein bedanken.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die stetige Hilfe und Motivation.