

Einfluss des prophylaktischen Einsatzes des Kalzium-Sensitizers Levosimendan auf die
Ergebnisse von Hochrisiko-Patienten bei herzchirurgischen Eingriffen

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

vorgelegt von Lipp, Stella Evelyn
aus Bonn-Duisdorf

Gießen 2016

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Justus-Liebig-Universität
Gießen
Leitung: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter:
Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter:
Prof. Dr. med. Holger Nef

Tag der Disputation:
29.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Herzoperationen	1
1.1.1 Häufige Eingriffe in der Herzchirurgie	1
1.1.1.1 Myokardrevaskularisation	1
1.1.1.2 Herzklappenoperationen	4
1.1.1.3 Entstehung der ventrikulären Dysfunktion	5
a) Ischämische Kardiomyopathie	6
b) Kardiomyopathie bei Vitien	6
1.1.2 Perioperative Risikofaktoren bei herzchirurgischen Eingriffen	7
1.1.3 Möglichkeiten zur Risikostratifizierung	8
1.1.3.1 EuroSCORE I und II	8
1.1.3.2 STS-Score	10
1.1.4 Akute Herz-Kreislauf-Insuffizienz nach kardialen Operationen	12
1.1.5 Parameter zur Beurteilung der hämodynamischen Stabilität	15
1.1.5.1 Rechtsherzbelastung/ rechtsventrikuläre Vorlast	15
1.1.5.2 Linksherzbelastung/ linksventrikuläre Vorlast	15
1.1.5.3 Hinweise für das Vorliegen eines LCOS	16
1.1.5.4 Beurteilung	18
1.1.6 Aktuelle Leitlinientherapie post-OP	18
1.1.7 Ansätze zur Prophylaxe	23
1.2 Levosimendan	25
1.2.1 Pharmakokinetik	25
1.2.2 Pharmakodynamik	26
1.2.3 Menge und Darreichungsform	27
1.2.4 Rationale zur Anwendung von Levosimendan in der Herzchirurgie	27
1.2.5 Therapeutischer vs. Prophylaktischer Einsatz von Levosimendan	28
1.2.6 Aktueller Einsatz von Levosimendan am UKGM	29
1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	30
2. Methodik	31
2.1 Studiendesign	31
2.2 Ethikvotum	31
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	31
2.4 Auswahl der Patienten	32

2.5 Entstehung des endgültigen Studienkollektivs und Modifikation der Endpunkte	32
2.6 Quelldaten und Dokumentation	34
2.7 Primär- und Sekundär-Endpunkte	34
2.8 Störvariablen	36
2.9 Statistische Analyse	36
2.10 Software	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Baseline-Charakteristika	38
3.2 EuroSCORE II Daten	39
3.3 Primärendpunkte	42
3.3.1 Überleben 30-Tage-post-OP	42
3.3.2 Langzeitüberleben post-OP	43
3.3.3 Multivariate Regressionsanalyse Prädiktorenmodell	44
3.4 Sekundärendpunkte	45
3.4.1 Vorhofflimmern post-OP.....	45
3.4.2 Quantitativer Katecholamin- und Milrinonbedarf post-OP.....	45
3.4.2 Adrenalinbedarf (h) post-OP	46
3.4.3 Noradrenalinbedarf (h) post-OP	47
3.4.4 Dobutaminbedarf (h) post-OP	48
3.4.5 Milrinonbedarf (h) post-OP	49
3.4.6 Beatmungsdauer (h) post-OP	50
3.4.7 Reintubation	51
3.4.8 ICU-Aufenthalt (h) post-OP	52
3.4.9 Gesamt-Krankenhausaufenthalt (d) post-OP	53
3.4.10 Perioperative Nierenfunktion	54
3.4.11 Maximaler und mittlerer Laktatwert post-OP	59
3.4.12 perioperative Herzschädigung (cardiac injury)	60
3.4.13 perioperative Inflammation	63
4. Diskussion	67
4.1 Baselinecharakteristika und EuroSCORE II	67
4.2 Postoperative Mortalität	67
4.3 Vorhofflimmern post-OP	69
4.4 Katecholaminbedarf post-OP	70
4.5 Beatmungs- und Liegedauern	71

4.6 Nierenfunktion	72
4.7 Laborchemische Parameter	73
4.7.1 Laktat	74
4.7.2 perioperative Herzs�digung	74
4.7.3 perioperative Inflammation	75
4.8 Mögliche Gründe für einen nicht ausreichenden LS-Effekt	76
4.9 Limitation der vorliegenden Arbeit.....	77
4.10 Zusammenfassung und Ausblick	78
5. Zusammenfassungen	79
5.1 Deutsch	79
5.2 Englisch	80
6. Abkürzungsverzeichnis	81
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	83
8. Literaturverzeichnis	85
9. Anhang	90
10. Erklärung zur Dissertation	94
11. Danksagung	95
12. Tabellarischer Lebenslauf	96

1 Einleitung

Operative Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) sind heute Standardverfahren z.B. zur Versorgung der Koronaren Herzkrankheit (KHK) oder von Herzklappenvitien. Im Jahr 2012 unterzogen sich laut Jahresstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie 42 060 Patienten in Deutschland einer isolierten aortokoronaren Bypass-Operation (*coronary artery bypass grafting*; CABG), hinzu kamen 13 242 durchgeführte CABG-Operationen kombiniert mit einem weiteren herzchirurgischen Eingriff. Insbesondere auf Grund der zunehmenden Anwendung konkurrierender interventioneller Therapieverfahren der Myokardrevaskularisation (*percutaneous coronary intervention*; PCI) (Anstieg der Koronarangiographien von 2012 bis 2013: 857,688 auf 885,688. Anstieg der PCIs: 337.171 auf 342.749 ³⁸) kommt es im Bereich der Koronarchirurgie zu einer Konzentration von Patienten mit komplexer, diffuser KHK und entsprechend ausgeprägter ischämischer Kardiomyopathie (ICM).

Jedoch ist eine ausreichende Kontraktilität des Myokards entscheidend für die postoperative Erholung und (z.B. nach Herzklappenoperationen) Adaptation an veränderte hämodynamische Verhältnisse. Kann das Herz diese Kontraktilität nicht aufbringen, kann sich postoperativ ein *Low cardiac output syndrom* (LCOS) mit seinen Folgen entwickeln.

Ein neuer Ansatz zur Vorbeugung postoperativer LCOS ist die prophylaktische Applikation von Levosimendan (LS), einem Kalzium-Sensitizer, der sich positiv inotrop auf die Herzaktion auswirkt ohne dabei den myokardialen Sauerstoffbedarf zu erhöhen.

1.1 Herzoperationen

1.1.1. Häufige Eingriffe in der Herzchirurgie

1.1.1.1 Myokardrevaskularisation

Die myokardiale Revaskularisation mittels chirurgischem Eingriff ist, wie schon erwähnt, ein in Deutschland häufiger Eingriff im Rahmen einer fortgeschrittenen KHK. Hierbei werden stenosierte Gefäßabschnitte im Bereich der Koronararterien mittels künstlich angelegter Blutleiter umgangen.

Als mögliches Spendergefäß eignen sich sowohl Venen (z.B. *V. saphena magna*) als auch Arterien (z.B. *A. thoracica interna*), wobei der Einsatz totalarterieller Bypassversorgung unter Verwendung beider Brustwandarterien die prognostisch höchste Wertigkeit hat und daher anzustreben ist ⁵⁵. Die Operation selbst kann mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine („*on-pump*“), oder auch am schlagenden Herzen („*off-pump*“) erfolgen. Bei der konventionellen *on-pump*-Methode wird mittels Herz-Lungen-Maschine ein kardiopulmonaler Bypass hergestellt, durch eine kardioplege Lösung der Stillstand der Herzaktion hervorgerufen und die Aorta abgeklemmt. Verschieden Komplikationen wurden mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in Verbindung gebracht, einschließlich Myonekrosen, cerebrovaskuläre Ereignisse mit generalisierter neurokognitiver Einschränkung, Nierenversagen und das *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Bei der *off-pump*-Methode wird mit verschiedenen stabilisierenden Methoden eine Operation am schlagenden Herzen erreicht ohne die Aorta abklemmen zu müssen um so eventuelle Risiken zu umgehen. Hierzu gehören zum einen Stabilisatoren, die die Bewegungen der Herzwand im Bereich des Operationsgebiets vermindern, zum anderen z.B. intraluminelle Shunts, welche die distale Perfusion während der Bypass-OP sicherstellen. Wichtig ist vor allem auch die kardiale Positionierung, da Lageänderungen am schlagenden Herz Auswirkungen auf die Hämodynamik haben können. Neuere Daten zeigen, dass beide Verfahren gleichwertige Ergebnisse bringen ¹⁵, so dass die Entscheidung, welche Methode sich besser eignet, individuell, z.B. abhängig von den Komorbiditäten des Patienten (z.B. starke Arteriosklerose der Aorta ascendens, Niereninsuffizienz) sowie der Präferenz und Erfahrung des jeweiligen Operateurs mit der *off-pump*-Methode abhängig zu machen ist ²⁵.

Alternativ zur CABG-Operation hat sich seit der Erstdurchführung 1977 die Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) etabliert. Hierbei wird über die A. femoralis oder A. radialis ein Ballon-Katheter eingebracht, mit dem nach erfolgter Koronarangiographie eine Dilatation der Stenosierung mit etwa 8-12 bar erfolgt. Anschließend wird ein *Stent* (*drug-eluting*, beschichteter Stent; *bare-metal*, unbeschichtet) eingebracht, um die neu eröffnete Situation zu stabilisieren.

Ob eine operative oder interventionelle Revaskularisierung durchgeführt werden sollte, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Generell sollte eine Revaskularisation bei einer stabilen KHK erfolgen, wenn eine linksseitige

Hauptstamm-Stenose >50%, eine proximale Stenose >50% des *Ramus interventricularis anterior*, eine Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankung mit einer LVEF <40% besteht und eine konventionell medikamentöse Therapie keine Besserung mehr erbringt. Ein Kriterium zur Entscheidung über CABG oder PCI stellt laut der „ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization“ von 2014 z.B. auch die Anatomie der Koronararterien dar ¹⁹. Diese kann mit dem SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery)-Score objektiviert werden. Hierbei wird angiographisch die Komplexität der koronaren Veränderungen quantifiziert und somit die Entscheidung über interventionelle oder chirurgische Therapie vereinfacht. Der zugewiesene Wert kann hierbei zwischen 0 (=geringe Komplexität) und 83 (= hohe Komplexität) variieren. Tabelle 1.1 zeigt die aktuellen Empfehlungen zur Revaskularisation bei stabiler KHK in Abhängigkeit vom SYNTAX-Score.

Recommendation according to extend of SCAD ³	CABG		PCI ²	
	Class ^a	Level ^b	Class ^a	Level ^b
One or two-vessel disease without proximal LAD ¹ stenosis	IIb	C	I	C
One vessel disease with proximal LAD stenosis	I	A	I	A
Two-vessel disease with proximal LAD stenosis	I	B	I	C
Left main disease with a SYNTAX score ≤22.	I	B	I	B
Left main disease with SYNTAX score 23-32	I	B	IIa	B
Left main disease with SYNTAX score >32	I	B	III	B
Three-vessel disease with SYNTAX score ≤22	I	A	I	B
Three-vessel disease with SYNTAX score 23-32	I	A	III	B
Three-vessel disease with SYNTAX score >32	I	A	III	B

¹LAD=left anterior descending coronary artery; ²PCI=percutaneous coronary intervention; ³SCAD=stable coronary artery disease. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.

Tabelle 1.1 ESC/EACTS-Empfehlungen für die Art der Revaskularisation bei Patienten mit stabiler KHK ¹⁹

Die Entscheidung über die Therapieart sollte immer innerhalb eines „heart team“, bestehend aus Herzchirurgen und Kardiologen, sowie im Einverständnis mit dem Patienten erfolgen.

Aufgrund der zunehmenden Verwendung interventioneller Therapieverfahren, kommt für die operative Therapie zunehmend ein Patientenkollektiv mit besonders komplexen Formen der KHK in Frage.

1.1.1.2 Herzklappenoperationen

Die häufigsten in der westlichen Welt auftretenden Klappenvitien sind die Aortenklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz. Außerdem treten kombinierte Klappenvitien mit sowohl Stenose als auch Insuffizienz auf sowie Vitien an mehreren Klappen. Die Indikation zur operativen Therapie ergibt sich aus dem Schweregrad der jeweiligen Stenose oder Insuffizienz sowie der klinischen Symptomatik. Dies gilt beispielsweise für die Aortenklappenstenose bei einer Klappenöffnungsfläche von $<0,75\text{--}1,0\text{ cm}^2$ bzw. $0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ Körperoberfläche. Die Graduierung der Aortenklappenstenose über den Druckgradienten bzw. die Flussgeschwindigkeit über die Aortenklappe ist in den Leitlinien verankert, ($v_{\text{max}}(\text{LVOT}) > 4\text{ m/s}$, $dP_{\text{mean}} > 50\text{ mmHg}$ ³⁷), jedoch problematisch, da diese Art der Messung eine normale linksventrikuläre Funktion mit normalen Schlagvolumen voraussetzt.

Bei der Mitralklappeninsuffizienz muss zur therapeutischen Entscheidungsfindung prinzipiell zwischen einer chronisch primären (degenerativen) Insuffizienz (durch mindestens eine pathologisch veränderte Klappenkomponente) und einer chronisch sekundären (funktionellen) Insuffizienz (durch ischämisch oder idiopathisch verursachte Dilatation des linken Ventrikels mit konsekutiver Dilatation des Klappenanulus) unterschieden werden. Grundsätzlich ist bei der operativen Therapie von Mitralklappeninsuffizienzen die Rekonstruktion dem Klappenersatz vorzuziehen. Bei Patienten, die neben einer koronaren Herzerkrankung, die mittels CABG therapiert werden soll, eine Mitralklappeninsuffizienz aufweisen, muss das Risiko der Eingriffserweiterung gegen den Nutzen der Mitralklappenrekonstruktion abgewogen werden. So stellt ein kombinierter Eingriff bei Patienten mit schwerer Insuffizienz zusätzlich zu einer Myokardrevaskularisation oder einem Aortenklappenersatz eine Empfehlung der Klasse IIa dar. Bei anhaltender schwerer Symptomatik unter voll ausgeschöpfter medikamentöser Therapie oder bei Patienten mit moderater Insuffizienz, die sich einem anderen herzchirurgischen Eingriff unterziehen

müssen, kann ebenfalls eine Klappenrekonstruktion in Betracht gezogen werden ⁵.

Therapeutisch steht neben der Rekonstruktion der Klappe außerdem der Ersatz mittels einer biologischen oder einer mechanischen Herzklappe zur Wahl.

Die Haltbarkeit einer biologischen Herzklappe ist dabei stark abhängig von beeinflussenden Faktoren wie der Klappenposition (Mitralklappe weniger haltbar als Aortenklappe) sowie vom Alter des Patienten (bei jungen Menschen ausgeprägter Calzium-Phosphat-Stoffwechsel als beim älteren Menschen). Weiterhin beeinflussen Komorbiditäten, wie eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, die Haltbarkeit einer Klappenprothese ³⁴.

Ein mechanischer Klappenersatz ist dahingegen lebenslang haltbar, allerdings besteht gerade im hohen Alter durch erhöhte Sturzneigung eine erhebliche Blutungsgefahr aufgrund der benötigten Antikoagulation. Auch sind thrombembolische Ereignisse bei Trägern einer mechanischen Herzklappe häufiger.



Abb. 1 mechanische Herzklappe ⁵¹



Abb. 2 biologische Herzklappe ³³

Häufig treten Klappenvitien auch in Kombination mit anderen Herzerkrankungen wie Vorhofflimmern oder KHK auf und unterhalten sich teilweise gegenseitig, sodass häufig eine kombinierte Operation indiziert ist. Aufgrund der höheren präoperativen Morbidität ist hier das perioperative Risiko relativ erhöht. Je ausgeprägter die strukturellen Veränderungen am Herzen, desto wahrscheinlicher ist die Entwicklung einer chronischen Schädigung des Herzmuskels mit eingeschränkter Kontraktilität (Kardiomyopathie).

1.1.1.3 Entstehung der ventrikulären Dysfunktion

Entscheidend für den Krankheitsverlauf und auch für das Risiko herzchirurgischer Eingriffe ist die ventrikuläre Dysfunktion. Je nach kardialer

Grunderkrankung kommt diese durch unterschiedliche Mechanismen zustande.

a) Ischämische Kardiomyopathie

Durch hämodynamisch relevante Stenosen und daraus resultierenden Ischämien im Rahmen einer chronischen KHK kommt es zu einer Funktionsstörung oder zum Untergang von Herzmuskelzellen sowie zum strukturellen Umbau des Myokards auch außerhalb des ischämischen Bereichs (*kardiales Remodeling*). Je nach Größe und Lokalisation der Infarkte können teilweise gravierende Folgeerscheinungen wie eine ventrikuläre Dysfunktion auftreten. Der Begriff der „ischämischen Kardiomyopathie“ wurde erstmals 1970 von Burch et al. eingeführt ¹¹ und beschreibt eine „Dilatation des linken Ventrikels bei KHK, die zu einem kongestiven Herzversagen führt und nicht durch Herzklappenfehler, Aneurysmata der Ventrikel oder anderen Kardiomyopathien bedingt ist“ ³². Besonderes Augenmerk ist hierbei auf das Remodelling zu legen, da Autopsiestudien zeigten, dass die ventrikuläre Dysfunktion nicht allein Folge der multiplen Infarkte ist, sondern ein wesentlicher Anteil durch die postischämischen bindegewebigen Umbauvorgänge hervorgerufen wird. Dies führt nach Knieriem et al. zu einem Verlust von kontraktile Substanz und Elastizität sowie zu einem verminderten Sauerstoffangebot durch Vergrößerung der Transitstrecke für Sauerstoff und damit zu einer verminderten Auswurfleistung ³⁹.

b) Kardiomyopathie bei Vitien

a. Aortenklappenstenose

Bei der Aortenklappenstenose kommt es bei einer verminderten Klappenöffnungsfläche von $<1\text{cm}^2$ zu einem erhöhtem Widerstand, den das Herz über einen erhöhten systolischen Druck zu überwinden versucht. Durch die Druckbelastung kommt es durch eine vermehrte Proteinsynthese primär zu einer konzentrischen Hypertrophie des Muskels. Durch Steigerung des Druckgradienten über der Aortenklappe sowie einer erhöhten Herzfrequenz gelingt es dem Organismus vorerst, ein ausreichendes Herzzeitvolumen

und damit eine hämodynamische Stabilität aufrecht zu erhalten, durch die Hypertrophie nimmt jedoch die Ventrikelsteife zu, wodurch es zu einer diastolischen Relaxationsstörung kommt. Bei Überschreitung des kritischen Herzgewichts von etwa 500g kommt es zu einer relativen Koronarinsuffizienz, bei der insbesondere die Innenschichten des hypertrophierten Myokards von chronischer Ischämie betroffen sind, die durch Untergang von Myozyten zu einer Gefügedilatation des linken Ventrikels (exzentrische Hypertrophie) führt. Die Kontraktilität des Ventrikels nimmt ab und in der Folge ebenfalls das Herzzeitvolumen^{44,70}.

b. Mitralinsuffizienz

Bei der Mitralklappeninsuffizienz kommt es durch die Regurgitation von Pendelvolumen während der Systole in den linken Vorhof zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels. Hierdurch findet eine primäre exzentrische Hypertrophie statt, durch eine erhöhte Kontraktilität versucht der dilatierte Ventrikel, die Ejektionsfraktion aufrecht zu erhalten. Bei erst seit kurzem bestehender Mitralinsuffizienz ist diese Kompensation noch gegeben. Mit zunehmender Dauer kommt es zur Abnahme der Auswurfsfraktion und damit zur Förderinsuffizienz. In Folge dessen kommt es über ischämische Umbauvorgänge (bedingt durch eine Zunahme der Wandspannung des Ventrikels) wiederum zur Gefügedilatation und damit einhergehend zur Stauungsinsuffizienz mit Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf⁶⁹.

1.1.2 Perioperative Risikofaktoren bei herzchirurgischen Eingriffen

Das perioperative Risikoprofil von Patienten, die sich einem offenen herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, setzt sich aus vielen Teilaspekten

zusammen: Hierzu zählen auf der Patientenseite demographische Parameter wie Alter, Geschlecht und körperliche Konstitution sowie spezielle Komorbiditäten im Sinne chronische Erkrankungen einzelner Organe (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz) und Störungen des Stoffwechsels, wie Diabetes Mellitus^{12,17,29,45,59,71,75,86}.

Einen besonderen Stellenwert in Hinblick auf das postoperative LCOS nimmt hier vor allem die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ein^{12,35}.

1.1.3 Möglichkeiten zur Risikostratifizierung

Für jeden Eingriff an Patienten muss das Risiko und der Nutzen abgewogen werden. Dies gewinnt insbesondere im Bereich der operativen Medizin und damit der Herzchirurgie vor dem Hintergrund des demographischen Wandels zunehmend an Bedeutung. Im Laufe der Zeit wurden so diverse Scoring-Systeme etabliert, die basierend auf bekannten Prädiktoren für perioperative Mortalität die Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Eingriffen möglich machen und vereinfachen sollen.

In den USA hat sich vor allem der *Society of Thoracic Surgeons*(STS)-Score etabliert, in Europa wird der *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) und seine Weiterentwicklung EuroSCORE II in der Regel häufiger angewandt. Ich werde im Folgenden auf diese beiden Scores genauer eingehen und die Unterschiede zwischen beiden Scoring-Systemen beschreiben.

1.1.3.1 EuroSCORE I und II

Um das perioperative Risiko, bei einem herzchirurgischen Eingriff zu versterben, besser abschätzen zu können, wurde das Modell des EuroSCORE entwickelt (Nashef, 1999). Es existieren eine additive^{58,68} und eine logistische Version⁶⁷, in denen 17 Variablen, die den intra- und postoperativen Verlauf signifikant beeinflussen, einbezogen werden. Bei dem ursprünglichen additiven EuroSCORE wurde jeder Variablen eine Wertung von 0-3 zugewiesen und die einzelnen Ergebnisse addiert. Der zugewiesene Wert variierte je nach Bedeutsamkeit für die Operation, sodass dem Geschlecht „weiblich“ zum Beispiel der Wert 1 und einer LVEF <30% ein Wert von 3 zugewiesen wurde. Durch diese Gewichtung der einzelnen Faktoren konnte das perioperative Mortalitätsrisiko

ziemlich genau abgeschätzt werden. Durch Weiterentwicklung der ursprünglichen Idee entstand der logistische EuroSCORE II, der nicht nur das bloße Vorhandensein, sondern auch das Ausmaß der Risikofaktoren mit einbezog (z.B. pulmonale Hypertonie, graduiert nach keine, moderat und schwer) und somit eine effizientere Risikoabschätzung besonders für Hochrisikopatienten möglich macht ⁵⁴.

Der auch in dieser Studie verwendete logistische EuroSCORE II wurde 2003 von Roques et al. entwickelt. Er ist die Fortführung des additiven EuroSCOREs von 1999 und beinhaltet, bis auf 2 Ausnahmen, die gleichen signifikanten Variablen, welche in Tabelle 1.2 dargestellt sind.

Parameter	Einheit	Einteilung	Relevanz/Referenz
Alter	Jahre		Perioperatives Mortalitätsrisiko korreliert mit Alter ⁷³
Geschlecht	m/w		⁴⁵
Nierenfunktion	ml/min	Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault Normal (>85 ml/min) Moderat (>50-<85 ml/min) Schwer (<50 ml/min) Dialyse	Je schlechter die präoperative Nierenfunktion, umso größer Risiko für negatives Outcome (akutes Nierenversagen) durch LCOS ^{36,50,57,76}
Extrakardiale Arteriopathie	Ja/Nein	Vorhandensein von Claudicatio, Karotisverschluss oder -stenose, Amputation oder geplante Intervention an extrakardialen Gefäßen	Vorhandensein verschlechtert das Langzeitoutcome ^{8,85}
Eingeschränkte Mobilität	Ja/Nein	Aufgrund von muskuloskeletalen oder neurologischen Vorerkrankungen	
Chronische Lungenerkrankung	Ja/Nein	Langwieriger Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden	Vermehrte postoperative Komplikationen, längere Beatmungs- und Liegedauer und negatives Langzeitoutcome ^{29,74}
Aktive Endokarditis	Ja/Nein	Unter aktueller Antibiotikabehandlung	
Kritischer präoperativer Status	Ja/Nein	Ventrikuläre Tachykardie, erfolgreiche CPR prä-OP, Beatmung prä-OP, Inotropikagabe prä-OP, IABP prä-OP	⁷⁵
Insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM)	Ja/Nein		Schnellere und stärkere Sklerosierung der Gefäße durch IDDM, hat Einfluß auf Mortalität beim LCOS ^{22,71}
NYHA-Stadium	I-IV	I = Keine Symptomatik II = Symptome bei schwerer Belastung III = Symptome bei leichter Belastung IV = Symptome in Ruhe	Hängt eng mit postoperativen Beatmungszeit zusammen ²⁸
Angina Pectoris CCS VI	Ja/Nein	CCS ¹ IV = Schmerzen in Ruhe	
LVEF	%	Gut (>50%) Moderat (31-50%) Schlecht (21-30%) Sehr schlecht (<20%)	^{3,60}
Akuter Myokardinfarkt	Ja/Nein	Innerhalb der letzten 90 Tage	

Pulmonale Hypertension	mmHg	Moderat = systolischer PA-Druck 30-55 mmHg Schwer = Systolischer PA-Druck >55 mmHg	
Dringlichkeit		Elektiv=Routineeinweisung für OP Dringlich=Patienten die elektiv geplant waren, aber vorher OP benötigen Notfall=Operation vor nächstem Arbeitstag	56,72
Schwere der Intervention		Isolierte CABG Isolierte non-CABG 2 Interventionen 3 oder mehr Interventionen non-CABG=Klappenrekonstruktion oder –ersatz, Aorta ascendens Ersatz, MAZE-Prozedur, Resektion kardialer Tumore	
Operation an thorakaler Aorta	Ja/Nein		

¹ Orange= Patientenbezogene Daten, Blau=herzbezogene Daten, Grün=operationsbezogene Daten
¹ CCS=Canadian Cardiovascular Society

Tabelle 1.2 EuroSCOREII Parameter

Aus den ermittelten Punktwerten ergibt sich beim EuroSCORE ein Prozentwert, der die geschätzte perioperative Mortalität wiedergibt. Allgemein wird bei EuroSCORE II- Werten von 0-2% von einem niedrigen, bei Werten von 2-5% von einem mittleren und bei Werten >5% von einem hohen perioperativen Risiko gesprochen.

1.1.3.2 STS-Score

Der STS-Score wurde 2007 publiziert ⁷⁹ und steht seither ebenso wie der EuroSCORE als Online-Rechner zur Verfügung (www.riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/). Ebenso wie der EuroSCORE benutzt auch der STS-Score präoperativ ermittelbare Risikofaktoren, um unter anderem das postoperative Mortalitätsrisiko zu berechnen. Wie in Tabelle 1.3 zu sehen, sind die hier verwendeten Risikofaktoren jedoch etwas detaillierter. Die Erhebung dieser erweiterten Risikofaktoren ermöglicht es dem STS-Score, neben der portoperativen Mortalität auch diverse andere Vorhersagen zu treffen, wie z.B. die Wahrscheinlichkeit einer Re-Operation oder eine prolongierte Beatmungszeit. Die Vorhersage dieser zusätzlichen Endpunkte gilt allerdings nur für Patienten, die sich einer isolierten CABG-Operation unterziehen ⁵².

Trotz der Vielzahl an zusätzlich beachteten Risikofaktoren, zeigte Juliane Magne in ihrem Kongressbeitrag „EuroSCORE II and STS score: Are they similar?“ (EuroValve 2014), dass sowohl der EuroSCORE II als auch der STS Score eine

vergleichbar gute Diskrimination zwischen Hoch- und Niedrig-Risikopatienten, jedoch eine limitierte Genauigkeit, besonders in der Vorhersage bei Hoch-Risiko-Patienten aufweisen ⁴⁸. Weiterhin verdeutlicht B. Metzler in seiner Übersichtsarbeit „SYNTAX-, STS- und EuroSCORE- Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen?“ von 2011, dass die Genauigkeit und Diskrimination jeglicher Scores in Hinblick auf die verschiedenen Interventionsmöglichkeiten bei unterschiedlichen Herzerkrankungen variieren.

Variable	EuroSCORE II	STS-Score	Variable	EuroSCORE II	STS-Score
Alter	X	X	Timing		X
Geschlecht	X	X	Kardiogener Schock		X
Größe		X	Inotropika Gebrauch		X
Gewicht		X	IABP Gebrauch		X
Body Mass Index		X	NYHA-Stadium	X	X
Diabetis mellitus	X	X	CCSIV- Angina	X	X
Chronische Lungenerkrankungen Mild/moderat/schwer	X	X	Kritischer präoperativer Status	X	
Extrakardiale Arteriopathie	X		LVEF	X	X
paVK		X	Anzahl der erkrankten Herzkranzgefäße/ linke Hauptstammstenose		X
Immunsuppressive Therapie		X	Pulmonale Hypertension Moderat, schwer	X	
Zerebrovaskuläres Ereignis		X	Dringlichkeit	X	X
Bewegungseinschränkung	X		Gewicht der Intervention	X	X
Niereninsuffizienz Dialysepflicht Serum-Krea	X	X	Vorangegangene Operationen Anzahl Vorangegangene CABG Vorangegangene Klappen-OP	X	X X X X
Bluthochdruck	X	X	Aktive Endokarditis	X	X
Arrhythmie		X	Akuter Myokardinfarkt	X	X

Tabelle 1.3 Vergleich EuroSCORE II und STS-Score¹⁸

Vor allem übersteige die *predicted mortality* die *observed mortality* oftmals um einen Faktor von 2. Daraus zieht er insbesondere die Schlussfolgerung, dass eine Überarbeitung dieser Scores indiziert ist, zumal diese sich auf eine „Studienpopulation, welche vor ca. 15 Jahren operiert worden war“ stützen und dass „In der Zwischenzeit [...] eine kontinuierliche Verbesserung sowohl der

chirurgischen Techniken als auch der perioperativen Patientenbetreuung“ erfolgt sei ⁵².

1.1.4. Akute Herz-Kreislauf-Insuffizienz nach kardialen Operationen

Jeder chirurgische Eingriff ist mit möglichen Komplikationen verbunden, die einerseits von der Operation an sich, andererseits von dem Risikoprofil des Patienten abhängen. Im Folgenden werde ich die besonderen postoperativen Komplikationen in Bezug auf herzchirurgische Operationen erläutern und gegebenenfalls den Zusammenhang zwischen präoperativen Risikofaktoren des EuroSCOREs und deren postoperative Auswirkungen darstellen.

Neben den üblichen postoperativen Komplikationen wie Wundinfekten, Pneumonien und Sepsis, stellt bei kardiochirurgischen Patienten vor allem die hämodynamische Instabilität mit der Maximalausprägung des kardiogenen Schocks ein entscheidendes Kriterium für das Outcome dar.

Wichtig ist hierbei vor allem die Unterscheidung, welche grundlegende Störung zu der hämodynamischen Instabilität führt. Es kann in Bezug auf den kardiogenen Schock zwischen drei Ursachenkomplexen unterschieden werden:

- Akute Linksherzinsuffizienz
- akute Rechtsherzinsuffizienz
- globale Herzinsuffizienz

Akute Linksherzinsuffizienz

Ein relevanter Aspekt bei der Betreuung von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen ist das LCOS, das hauptsächlich durch die akute Linksherzinsuffizienz verursacht wird. Darunter versteht man einen Cardiac Index (CI) unter $2,2\text{L/min/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) bei optimaler Vorlast ⁶³ bzw. laut der S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie der DGTHG das Vorliegen folgender Parameter ¹⁴:

- $\text{ScvO}_2 < 60\%$ bei $\text{SaO}_2 98\%$
- Mittlerer arterieller Druck $< 60\text{ mmHg}$
- Urinausscheidung $< 0,5\text{ ml/h}$, länger als eine Stunde bestehend
- Plasmalaktat $> 2,0\text{ mmol/l}$
- Periphere Vasokonstriktion mit verzögerter Rekapillarisationszeit bzw. kühlen Extremitäten im Sinne einer Zentralisation

Der CI berechnet sich hierbei wie folgt:

$$[\text{Herzzeitvolumen (HZV)}^1 \text{ (Liter/min)}] / [\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)}] = \text{Cardiac Index}$$

¹HZV = Herzfrequenz (HF) (1/min) x Schlagvolumen (l)

Der CI ist somit ein Parameter für die Herzleistung und sollte physiologisch über 2,5 L/min/m² KOF betragen. Ein CI unter 1,8 l/min/m² KOF spricht per Definition für das Vorliegen eines kardiogenen Schocks.

Die Problematik des LCOS liegt vor allem im Vorwärtsversagen mit Organminderperfusion und einer konsekutiven Laktatazidose. Um die unzureichende Perfusion zu steigern, kommt es zu einer reflektorischen Vasokonstriktion, was zu einer erhöhten Nachlast führt. Durch den verminderten mittleren arteriellen Druck (MAP) kommt es zusätzlich, vermittelt durch die Barorezeptoren in den afferenten Arteriolen der Niere, zu einer vermehrten Reninausschüttung, was über den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus eine verstärkte Rückresorption von Wasser und damit eine Oligurie bis Anurie sowie eine wiederum größere Volumenbelastung des Herzens zur Folge hat (s. Abb. 3).

Folge des LCOS ist mittelfristig ein Multiorganversagen. In der Therapie des LCOS nimmt die Einschätzung und adäquate Anpassung des Volumenstatus eine entscheidende Rolle ein: Eine Hypovolämie muss zunächst korrigiert werden. Allerdings ist gerade bei eingeschränkter Kontraktilität eine Hypervolämie zu vermeiden.

Ob und in welchem Ausmaß ein Patient postoperativ ein LCOS entwickelt ist, wie schon in 1.1.2 erwähnt, zu großen Anteilen von der präoperativen Situation des Patienten abhängig. Gibt es schon vor dem eigentlichen Eingriff Risikofaktoren, die das Herzminutenvolumen negativ beeinflussen, ist die Gefahr für eine Exazerbation dieser einschränkenden Faktoren postoperativ wesentlich höher, da es im Rahmen der Operation initial zu einem durch Ischämie bedingten postoperativen „*Stunning*“ des Myokards kommt und die Pumpfunktion hierdurch weiter beeinträchtigt wird. Die Faktoren, die präoperativ die Kontraktilität negativ beeinflussen, sind in Abschnitt 1.1.1.3 dargestellt.

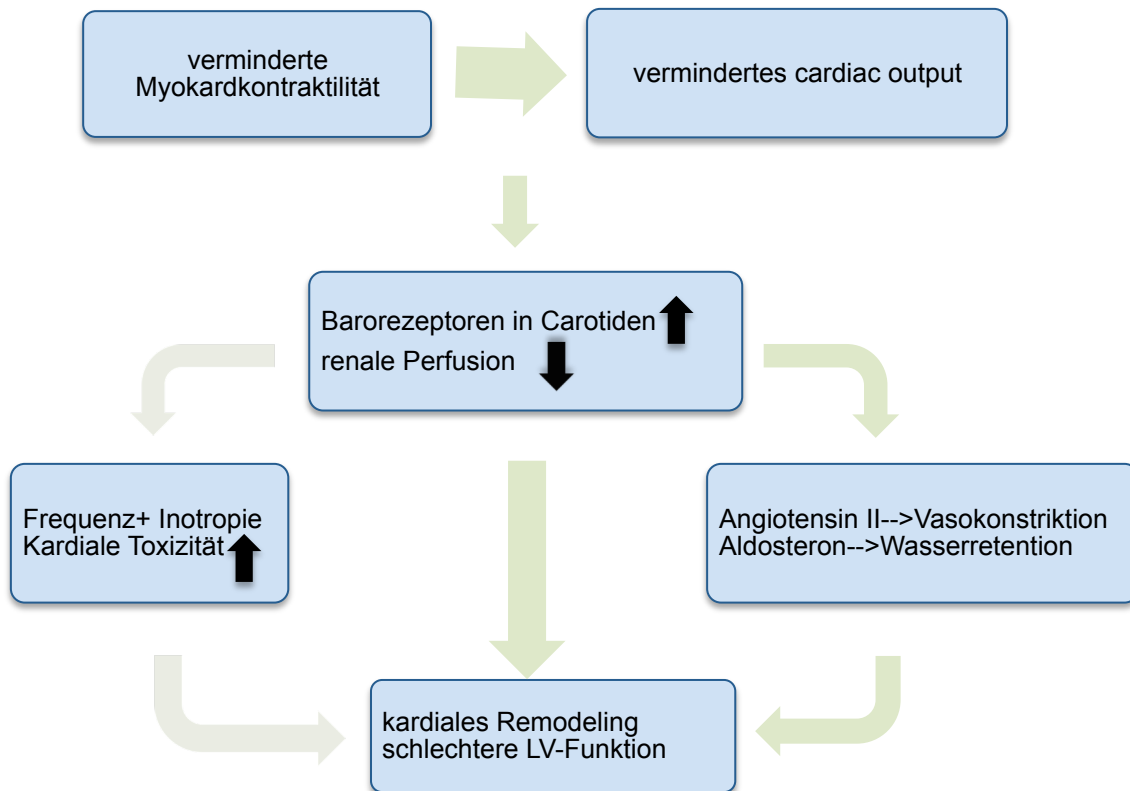


Abb. 3 Pathophysiologie des LCOS

Die akute Rechtsherzinsuffizienz

Das Auftreten und die Bedeutung einer akuten Rechtsherzinsuffizienz postoperativ wird häufig unterschätzt und daher auch selten diagnostiziert und adäquat therapiert ⁶⁶. Zu den Ursachen einer akuten Rechtsherzinsuffizienz zählen beispielsweise eine akute Nachlasterhöhung durch das *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) oder eine peri- oder postoperative Lungenembolie, sowie eine verminderte Kontraktilität durch akute Myokardinfarkte besonders mit Beteiligung der A. coronaria dextra und/oder des Ramus circumflexus der linken Koronararterie und herzchirurgische Eingriffe mit Kardioplegie. Weiterhin sind rechtes Atrium und rechter Ventrikel aufgrund der anatomischen Gegebenheiten vulnerabler bei Vorliegen eines postoperativen Perikardergusses und werden primär durch diesen in ihrer Entfaltung behindert.

Weiterhin wurden in einer Untersuchung 48 % aller postoperativen LCOS Fälle

nach Herzchirurgie auf ein Rechtsherzversagen zurück geführt ⁶⁶. Der pathophysiologische Mechanismus hierfür beruht auf der hohen Compliance des rechten Ventrikels. Durch eine erhöhte Volumenbelastung kommt es, im Gegensatz zum linken Ventrikel, nicht zu einer vermehrten Kontraktilität, sodass ein „Vorwärtsversagen“ konsekutiv zu einer verminderten Vorlast im linken Ventrikel führt. Durch die Erweiterung des rechten Ventrikels kommt es ebenso zu einer Verdrängung des linken Ventrikels einhergehend mit einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung. Dies hat zusätzlich ein vermindertes HZV zur Folge und somit auch eine verminderte Koronarperfusion. Gleichzeitig kommt es im rechten Ventrikel durch die Dilatation und der erhöhten Nachlast zu einem vermehrten Sauerstoffbedarf der nicht gedeckt werden kann. Bei der globalen Herzinsuffizienz kommt es zu einem Zusammenspiel von sowohl rechtsventrikulärem als auch linksventrikulärem Versagen.

1.1.5 Parameter zur Beurteilung der hämodynamischen Stabilität

Um Komplikationen postoperativ rechtzeitig erkennen zu können, ist es wichtig, objektivierbare Parameter zu haben, mit deren Hilfe man eine Therapieentscheidung treffen sowie die Effektivität dieser Therapie überwachen kann. Hierzu bieten sich folgende Parameter an, die durch Basis- und erweitertes hämodynamisches Monitoring (vgl. 1.1.7) erhoben werden können ¹⁴:

1.1.5.1 *Rechtsherzbelastung/rechtsventrikuläre Vorlast*

• *Zentraler Venendruck (ZVD)*

Normwert 8-12 mmHg (abhängig von der Beatmung)

Der zentrale Venendruck ist, ein Maß um die (rechts-)kardiale Vorlast abschätzen zu können. Aussagen über die linksventrikuläre Vorlast können nur eingeschränkt getroffen werden. Der ZVD muss in Körperflachlage gemessen werden, variiert je nach intravasalem Volumen und kann insbesondere bei akuter Rechtsherzinsuffizienz, Lungenembolie aber auch bei einer Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) erhöht sein, wodurch seine Aussagekraft gemindert ist.

1.1.5.2 *Linksherzbelastung/linksventrikuläre Vorlast*

- *left ventricular enddiastolic area index (LV-EDAI, Linksventrikulärer enddiastolischer Flächenindex I) 6-9 cm²/m²*

Beurteilung des Herzens mittels tranösophagealer Echokardiographie. Hier ist eine gute Aussage über Klappenfunktion, Wandbewegungsstörungen und Pumpfunktion möglich. Zudem ist es möglich, im Kurzachsenschnitt eine Aussage über die Ventrikelfüllung und damit über die Vorlast zu machen. Eine Verkleinerung der enddiastolischen Querschnittsfläche ist hierbei hoch sensitiv und spezifisch für eine Abnahme der Vorlast. Das Verfahren jedoch gerade im postoperativen Kontext durch die operationsbedingt gestörte diastolische Relaxation in seiner Aussagekraft limitiert.(LIT)

- *Intrathorakaler Blutvolumenindex (ITBVI) 850-1000 ml/m²*

gibt das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) bezogen auf die Körperoberfläche an. Das ITBV setzt sich zusammen aus den globalen enddiastolischen Herzvolumina und dem Volumen des pulmonalen Gefäßsystems und ist ebenfalls ein guter Vorlast-Parameter. Berechnet wird das ITBV indirekt mittels Thermodilution.

- *Globaler enddiastolischer Volumenindex 640-800 ml/m²*

Der globale enddiastolische Volumenindex besteht aus den enddiastolischen Volumina aller 4 Herzanteile bezogen auf die Körperoberfläche. Physiologischerweise besteht keine gemeinsame Diastole aller Herzhöhlen, dennoch ist der Index ein guter Parameter für die Vorlast und korreliert mit 2 weiteren intrathorakalen Kompartimenten, dem extravaskulären Lungenwasser und dem Gasvolumen. Bei Änderung einer dieser Komponenten kommt es bei unveränderten Grundbedingungen zwangsläufig zur Änderung der anderen Parameter⁵³

- *Pulmonalarterieller Verschlussdruck (post-capillary wedge pressure, PCWP) 12-15 mmHg*

Der pulmonalarterielle Verschlussdruck korreliert eng mit dem Druck im linken Atrium und ist somit ein Maß für die linksventrikuläre Vorlast. Um eine korrekte Aussage über den Druck im linken Vorhof treffen zu können, muss sichergestellt sein, dass der Druck im linken Vorhof den pulmonalarteriellen Druck nicht übersteigt (<25 mmHg). Weiterhin kann mit dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck der hydrostatische Druck in den Kapillaren gemessen und so Rückschlüsse auf das Vorliegen und die Schwere eines Lungenödems gezogen werden.

1.1.5.3 Hinweise für das Vorliegen eines LCOS

- $ScvO_2 > 70\%$ oder $SvO_2 > 65\%$

ScvO₂ = Zentralvenöse Sauerstoffsättigung in Prozent. Diese kann durch einen Sensor in der Katheterspitze eines zentralvenösen Zugangs (ZVK), oder durch die Blutgasanalyse (BGA) einer zentralvenösen Blutprobe ermittelt werden. Die Messung erfolgt in der V. cava superior vor der Einmündung in den rechten Vorhof und spiegelt die Sauerstoffsättigung des venösen Bluts aus der oberen Körperhälfte wieder. Hier ist die Ausschöpfung etwas geringer als in der unteren Körperhälfte. Daher repräsentiert die ScvO₂ nicht die Ausschöpfung des gesamten Körpers, korreliert jedoch mit dieser ausreichend gut. Daher kann sie anstatt des nicht immer verfügbaren SvO₂ verwandt werden.

SvO₂ = gemischt venöse Sauerstoffsättigung in Prozent. Gemessen wird die Sättigung in der Pulmonalarterie und spiegelt somit die Sättigung im gesamten Kreislauf (obere und untere Körperhälfte) wider. Die SvO₂ gilt als guter Maßstab für die Gewebsoxygenierung, die sowohl von Sauerstoffgehalt, als auch von dem Herzzeitvolumen abhängig ist ⁹.

- *mean arterial pressure (MAP; mittlerer arterieller Druck) > 65 mmHg*

Der MAP ist ein Produkt aus peripherem Widerstand und HZV und kann invasiv mittels Katheter oder per Oszillometer gemessen werden. Eine Abschätzung nach Riva-Rocci nach der Formel $BD_{dias} + \frac{1}{3}(BD_{sys} + BD_{dias})$, (BD=Blutdruck), eignet sich aufgrund der individuellen Schwankungen nur unzureichend. Der MAP sollte einen Wert von 65 mmHg nicht unterschreiten um eine adäquate Organperfusion sicher zu gewährleisten.

- *Cardiac Index (CI) > 2,0 L/min/m²*

Wie in 1.1.4 beschrieben, setzt sich der Cardiac Index zusammen aus dem Herzzeitvolumen, bezogen auf die Körperoberfläche. Das Herzzeitvolumen kann mittels Thermodilution gemessen werden. Hierbei wird durch Injektion kalter Kochsalz- oder Glukoselösung das Blut kurzzeitig abgekühlt und der Temperaturwechsel im zeitlichen Verlauf durch einen Thermistor an der Katheterspitze gemessen. Ein Computer errechnet dann aus diesen Daten mittels der *Stewart-Hamilton-Gleichung* das Herzzeitvolumen ⁴³.

- *Diurese > 0,5 ml/KgKG/h*

Die adäquate Diurese ist ein sehr guter indirekter Parameter zur Einschätzung, ob bei einem Patienten möglicherweise eine Hypovolämie oder ein hypotones Kreislaufversagen vorliegt, bei dem der kritische Perfusionsdruck der Niere unterschritten ist. Eine Diurese <0,5 ml/KgKG/h über mindestens 6 oder mehr Stunden postoperativ wird nach den *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*-Kriterien als akutes Nierenversagen klassifiziert.

- *Laktat < 2 mmol/l*

Laktat ist ein Produkt des anaeroben Stoffwechsels und somit ein guter Parameter für eine Gewebhypoxie im Rahmen von Schock oder z.B. peripheren Infarkten. Es kann aber auch ein Hinweis auf einen verminderten Abbau bei Leberfunktionsstörungen oder eine sepsisbedingte Störung der Pyruvatdehydrogenase sein. Weiterhin können auch Hyperglykämien oder die Applikation von Adrenalin im intensivmedizinischen Setting die Blutlaktatspiegel erhöhen. Ebenso ist eine Laktatämie ein Frühmarker für Mesenterialischämien. Blutlaktatspiegel korrelieren in hohem Maße mit der Prognose intensivpflichtiger Patienten und scheinen als Hypoxieparameter der globalen O₂-Aufnahme oder dem O₂-Transport überlegen zu sein ⁸⁴.

1.1.5.4 *Beurteilung*

Es gibt eine Vielzahl an Parametern, die direkt oder indirekt auf ein LCOS hinweisen. Viele dieser Parameter sind jedoch oft durch weitere Faktoren beeinflussbar und daher isoliert nur eingeschränkt zur adäquaten Beurteilung eines LCOS heranzuziehen. Vielmehr ist in der klinischen Beurteilung das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren entscheidend für die Einschätzung. Als sicherster Einzelparameter ist daher die Messung des HZV zu nennen, da es hier zu keiner Beeinflussung durch andere Faktoren kommt. Das Monitoring mittels der anderen oben genannten Parameter ist in Zusammenschau mit einer entsprechenden Klinik des Patienten daher sicher richtig und auch diagnostisch hinweisend, jedoch sollte man vor allem bei unsicheren Situationen die direkte Messung des HZV vorziehen.

1.1.6 Aktuelle Leitlinientherapie post-OP

Im folgenden Abschnitt werde ich die aktuellen Therapiestandards erörtern, die in den S3- Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie* in Zusammenarbeit mit der *Deutschen Gesellschaft für Anästhesie- und Intensivmedizin* festgehalten wurden. Soweit nicht anders vermerkt, beziehe ich mich auf eben diese Quelle.

Die intensivmedizinische Versorgung nach einem herzchirurgischen Eingriff stellt aufgrund der postoperativ generell möglichen und insbesondere kardialen Komplikationen eine besondere Situation dar. Um diese Therapie zu optimieren, ist vor allem die Festlegung vergleichbarer und beeinflussbarer Ziel-Parameter von entscheidender Bedeutung (vgl. 1.1.6).

Um diese Parameter adäquat beurteilen zu können, ist ein kontinuierliches Basismonitoring (EKG, die Messung des ZVD und der arteriellen Sättigung, die Bilanzierung, die Temperaturmessung und die invasive Blutdruckmessung), sowie, wenn erforderlich, ein erweitertes hämodynamisches Monitoring notwendig. Hierzu gehören vor allem der Einsatz von Echokardiographie, transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse und eines Pulmonalarterienkatheters. In vielen Studien wurde gezeigt, dass der Zugewinn an therapeutisch relevanten Informationen durch dieses erweiterte Monitoring eine signifikante Änderung und Verbesserung der postoperativen Therapie erbringen können.

Die therapeutischen Konsequenzen dieses Monitorings beruhen im Wesentlichen auf 2 Säulen:

- Adäquate Volumensubstitution
- Einsatz positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen

a) Volumensubstitution

Eine intensivisierte Volumensubstitution postoperativ ist essentiell, um die großen Volumenverluste auszugleichen. Diese können entweder relativ (z.B. kapilläres Leck) oder absolut (z.B. hohe intraoperative Blutverluste, präoperative Diuretikabehandlung) sein. Teilweise kann auch eine gewollte Hypervolämie bzw. erhöhte Vorlast zur Therapie einer transienten Myokardinsuffizienz von Nöten sein. Eine eindeutige Evidenz bezüglich der Verwendung von entweder kolloidalen oder kristalloiden Infusionslösungen gibt es nicht. Tendenziell neigt man bei einem postoperativen Nierenversagen eher zu einer Behandlung mit kristalloiden Lösungen, oder Lösungen mit niedrigem kolloidosmotischem Druck, um eine hyperonkotische Komponente bei der Entstehung des Nierenversagens zu umgehen. Wichtig ist die Kontrolle von Zielparametern (Herzfrequenz, Blutdruck, Urinvolumen) sowie die engmaschige Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

b) Positiv inotrop und vasoaktive Substanzen

Der Einsatz von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen erfolgt vor allem bei einem ausbleibenden Erfolg der hämodynamischen Stabilisierung mittels adäquater Volumensubstitution. Bei 92% aller kardiochirurgischen

Patienten die präoperativ eine EF <30% aufweisen, ist eine postoperative Katecholamintherapie vonnöten ⁴.

Zur Unterstützung einer hämodynamisch stabilen Situation werden bevorzugt folgende Medikamente eingesetzt ⁶⁶:

Adrenalin Adrenalin stimuliert in niedrigen Dosierungen vor allem β -Rezeptoren, in höheren Dosierungen gleichermaßen α - und β -Rezeptoren und führt somit inopressorisch zu einer erhöhten Kontraktilität sowie Nachlast. Durch seine zentralisierende Wirkung wird es bevorzugt beim anaphylaktischen oder septischen Schock eingesetzt. Der kardiale Sauerstoffbedarf steigt unter Adrenalingabe.

Noradrenalin Noradrenalin zeigt eine wesentlich höhere α - als β -Affinität, und erhöht durch einen hauptsächlich vasopressorischen Effekt über eine erhöhte Nachlast und verbesserte Koronarperfusion die Kontraktilität. Es ist aufgrund des ähnlichen Effekts wie Adrenalin ebenfalls bei Anaphylaxie und septischem Schock, jedoch vor allem in Kombination mit Volumengabe ebenfalls beim hypovolämischen Schock einsetzbar. Bei kardiogenem Schock wird es meist nur in Kombination mit weiteren Inotropika eingesetzt.

Dobutamin Dobutamin besitzt eine stark β -adrenerge Wirkung und senkt dadurch die Nachlast bei stark erhöhter Kontraktilität. Es wird als Medikament der Wahl bei kardiogenem Schock und akuter Herzinsuffizienz eingesetzt, erhöht jedoch ebenfalls den kardialen Sauerstoffbedarf.

Milrinon Milrinon ist ein PDE-III-Inhibitor, der durch Hemmung des Abbaus des second Messengers zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) eine erhöhte Kontraktilität bei verminderter Nachlast bewirkt. Hervorzuheben ist die hohe Wirksamkeit auch bei langjähriger Therapie mit β -Blockern (Mittel der Wahl bei akuter Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz), da keine Stimulation von β -Rezeptoren erfolgt. Es kommt weiterhin im Gegensatz zu Adrenalin und Dobutamin zu einer geringeren Erhöhung des kardialen Sauerstoffbedarfs.

Dopamin Je nach Dosierung stimuliert Dopamin eher die D-Rezeptoren (< 2 $\mu\text{g/kg/min}$), die β -Rezeptoren (2-5 $\mu\text{g/kg/min}$) oder die α -Rezeptoren (>5 $\mu\text{g/kg/min}$) und hat somit verschiedenen Wirkweisen. Durch die Stimulation am

D-Rezeptor bewirkt es eine renale Vasokonstriktion, am β -Rezeptor eine erhöhte Kontraktilität und verminderte Nachlast und am α -Rezeptor eine erhöhte Nachlast. Früher kam es häufiger bei kardiogenem Schock zum Einsatz, heutzutage wird es wegen erhöhter Letalität aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen restriktiver in der Intensivmedizin eingesetzt.

Wie in 1.1.4 erwähnt, richtet sich die Therapie maßgeblich nach der zugrunde liegenden Ursache.

- Akute Linksherzinsuffizienz
 - Mit oder ohne präoperativ chronischer Herzinsuffizienz
 - Vier Subtypen zwischen Hypo- und Hypervolämie
- akute Rechtsherzinsuffizienz
 - pulmonalarterieller Hypertonus

Bei der akuten Linksherzinsuffizienz ist die Unterscheidung in eine neu aufgetretene akute, oder eine Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz sehr wichtig, um eine adäquate Therapie einzuleiten. Bei einer schon lange bestehenden Herzinsuffizienz ist davon auszugehen, dass die β -adrenergen Rezeptoren sowohl in Anzahl als auch in Funktion vermindert und somit einer Katecholamintherapie nur eingeschränkt zugänglich sind. Ein Einsatz von Katecholaminen bewirkt hierbei vor allem ein Überwiegen der α -adrenergen Wirkung und somit eine konsekutive Verminderung des Herzzeitvolumens. Hier ist daher der direkte Einsatz eines PDE-III-Hemmers (z.B: Milrinon) indiziert. Bei einer akuten linksventrikulären Insuffizienz hingegen kann eine Stufentherapie mit Katecholaminen angestrebt werden, eventuell in Kombination mit einem PDE-III-Hemmer. Abb. 4 zeigt schematisch das therapeutische Vorgehen bei akuter Linksherzinsuffizienz abhängig vom Wasserhaushalt des Patienten.

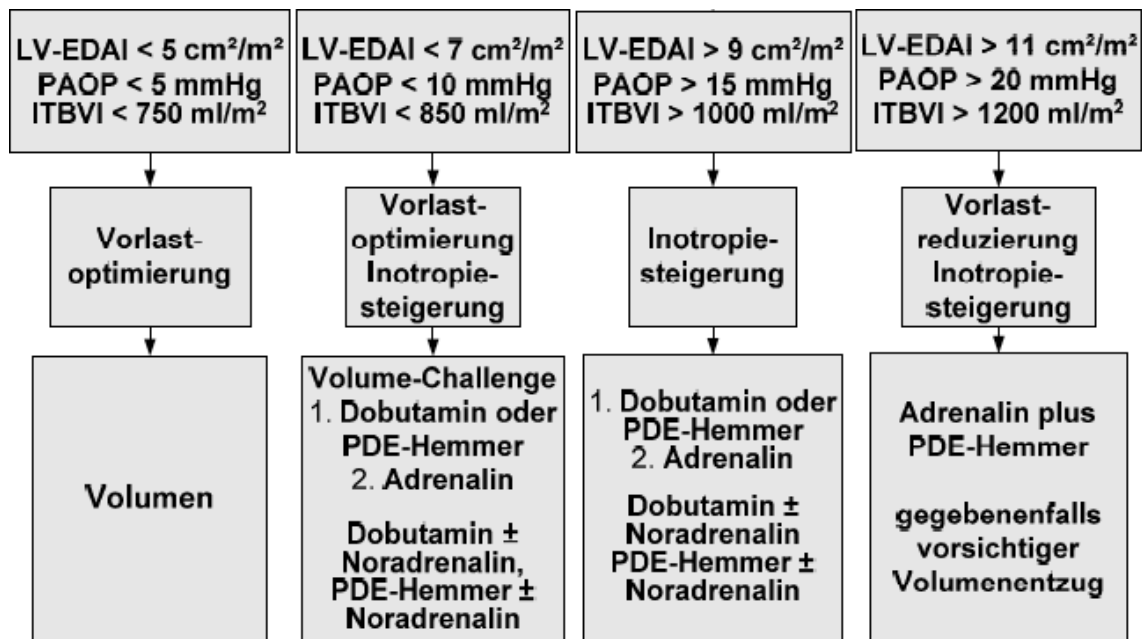


Abb.4 Algorithmus Linksherzinsuffizienz ¹⁴

Bei Rechtsherzinsuffizienz steht ebenfalls eine Optimierung der rechtsventrikulären Vorlast zunächst im Vordergrund. Bei ansteigendem rechtsventrikulären Füllungsdruck ohne parallel ansteigendes HZV ist von einer weiteren Volumentherapie abzugehen.

Der Einsatz von Inotropika ist häufig unerlässlich und die Therapie der akuten Rechtsherzinsuffizienz gleicht im Wesentlichen der der Linksherzinsuffizienz. Wichtig ist jedoch, dass es keine selektiv rechtsventrikulären Stimulantien gibt und die systemische Wirkung die hämodynamische Instabilität zusätzlich verschlechtern kann. So kann vor allem der Gebrauch von Adrenalin und Dobutamin aufgrund ihrer pulmonal vasokonstriktorisches Wirkung eine erhöhte Nachlast und somit eine weitere Aggravierung der Symptomatik bewirken.

PDE-III-Hemmer wie Milrinon, die die rechtsventrikuläre Nachlast senken, bieten das Risiko einer systemischen Vasodilatation, dies ist bei Anwendung bei schon bestehender Hypotension kritisch zu bedenken. Einen Sonderfall nimmt die akute Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen einer neu aufgetretenen oder durch die Operation aggravierten pulmonalen Hypertonie ein. Auch hier sieht die aktuelle Leitlinien-Therapie einen möglichst restriktiven Umgang mit systemisch wirksamen intravenösen Vasodilatoren vor. Vielmehr sollten inhalative, topisch wirksame Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid oder Prostanoiden eingesetzt

werden. Diese Empfehlungen beruhen auf Konsensusmeinung, eine offizielle Zulassung der Medikamente für diese Indikation besteht nicht.

In Abb. 5 sind die Therapieschemata der akuten Rechtsherzinsuffizienz nochmals dargestellt.

Bei nicht ausreichender oder ausbleibender Stabilisierung des Patienten, ist der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) evidenzbasiert indiziert und kann die Mortalitätsrate bei herzchirurgischen Patienten wesentlich verbessern.

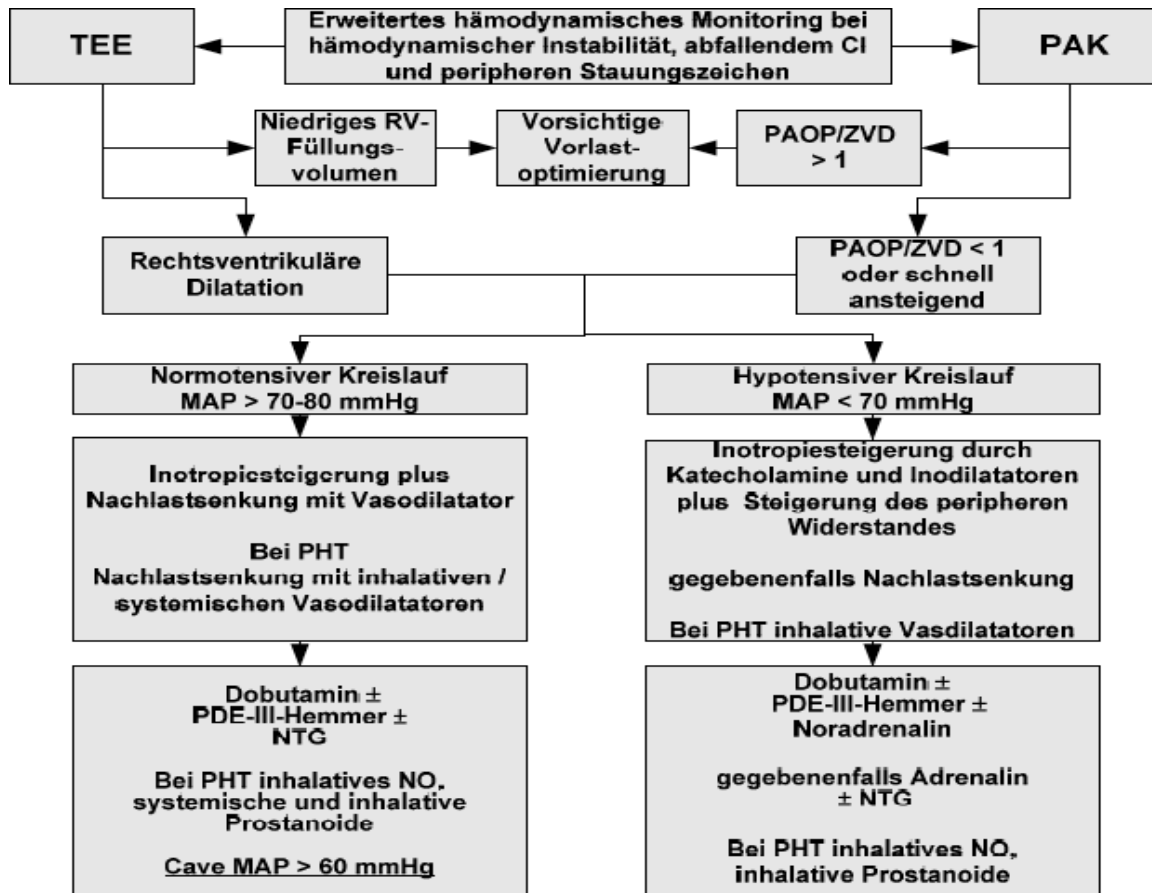


Abb. 5 Algorithmus Rechtsherzinsuffizienz ¹⁴

1.1.7 Ansätze zur Prophylaxe

Um einem LCOS prophylaktisch entgegenzuwirken, haben sich mit der Zeit verschiedene Möglichkeiten etabliert. Hierzu gehören vor allem die Einlage einer IABP, sowie als neueren Ansatz die prä- oder intraoperative Gabe von Levosimendan, einem Calcium-Sensitizer. Der Einsatz von Levosimendan wird unter 1.2.3 diskutiert.

Intraaortale Ballonpumpe

Die IABP ist ein intraaortales Gegenpulsationssystem, das die Herzleistung unterstützen soll. Der Ballonkatheter wird hierbei direkt unterhalb des Abgangs der A. subclavia sinistra platziert und bläst sich unmittelbar nach Schluss der Aortenklappe mit Helium auf und wird unmittelbar vor der Systole wieder aktiv leergesaugt. Durch dieses System kommt es zu einer besseren zerebralen und kardialen Perfusion. Zusätzlich kommt es durch die aktive Entleerung vor der Systole zu einem verminderten enddiastolischen Druck und zu einer Steigerung des HZV um bis zu 40% ⁶. Laut der aktuellen S3-Leitlinie zum prophylaktischen Einsatz der IABP in der Herzchirurgie gilt *„Empfehlung 1: Bei Patienten mit kardialer Dekompensation sollte vor kardiochirurgischem Eingriff die Implantation einer IABP erwogen werden. Empfehlungsgrad: B, Evidenzniveau: IV“*⁶³. Studien haben gezeigt, dass die Anlage einer IABP das Outcome von herzchirurgischen Patienten wesentlich verbessern kann. Weiterhin zeigte Diez et al. in seiner Studie von 2008, dass insbesondere mittels EuroSCORE ermittelte Hochrisiko-Patienten bei einem elektiven Eingriff von einer präoperativen Anlage einer IABP profitieren ¹⁶, was sich auch in den aktuellen Leitlinien wiederfindet: *„Empfehlung 2: Bei hämodynamisch stabilen Hochrisikopatienten sollte eine präoperative IABP Implantation erfolgen“* ⁶³.

1.2 Levosimendan

Levosimendan ist ein von der finnischen Firma Orion Pharma entwickeltes Medikament aus der Gruppe der Kalzium-Sensitizer. Die Erstzulassung zur Behandlung der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz (*acutely decompensated severe chronic heart failure*; ADHF) erlangte Levosimendan unter dem Handelsnamen Simdax® im Jahre 2000 in Schweden, die Zulassung in vielen weiteren europäischen Ländern folgte kurze Zeit später. Die Zulassung in Deutschland existiert seit 2015, die Applikation dieses Medikaments in unserer Klinik erfolgte nach Ausschöpfung aller anderen Methoden und nur in ausgewählten Fällen.

1.2.1 Pharmakokinetik

Levosimendan ($C_{14}H_{12}N_6$) (s. Abb. 6) wird fast zu 100% in der Leber zu zyklischem oder N-acetyliertem Cysteinylglycin und Cysteinkonjugaten metabolisiert. Durch Acetylierung entstehen hierbei auch aus ca. 5% des Ausgangsstoffes die zwei signifikanten Metabolite OR-1855 und OR-1896. Die Halbwertszeit von Levosimendan selbst beträgt in etwa 1 Stunde, dessen wirksame Metabolite konnten systemisch bis zu 80 Stunden im Blut nachgewiesen werden. Hierauf ist auch die lange hämodynamische Wirkung von bis zu neun Tagen nach Infusion zurückzuführen. Der therapeutische Wirkspiegel ist bei konstanter Infusion nach 3-4 Stunden erreicht, die maximale Plasmakonzentration wird erst etwa zwei Tage nach Beendigung der Infusion erreicht. Während Levosimendan zu etwa gleichen Teilen über Urin (54%) und Faezes (44%) ausgeschieden wird, werden die wirksamen Metabolite konjugiert oder renal filtriert und so hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. In vitro-Studien haben keine Wechselwirkungen durch CYP-Induktionen oder – Inhibitionen aufgezeigt ⁶¹.

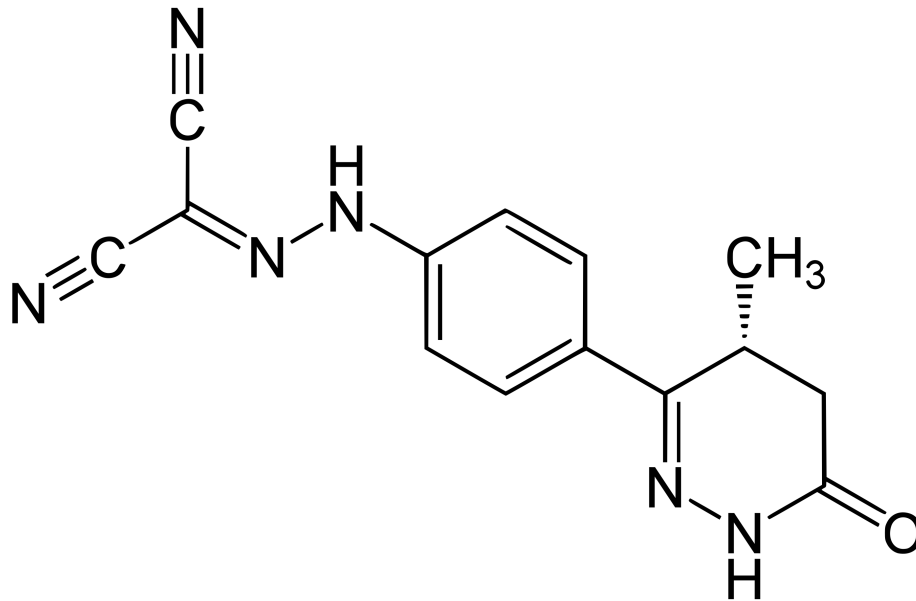


Abb. 6 Strukturformel Levosimendan ⁸⁷

1.2.2 Pharmakodynamik

Levosimendan ist eine Wirksubstanz mit mehreren Angriffspunkten. Einerseits vermittelt es über die Bindung an Troponin C eine Stabilisierung der Konfiguration des Kalzium-Troponin C-Komplexes und wirkt so positiv inotrop ^{31,77}. Diese Wirkung ist jedoch nur bei ausreichend hoher Konzentration von freiem Kalzium in den Myozyten zu beobachten, wie es physiologischerweise in der Systole vorkommt. In der Diastole hingegen sinkt die intrazelluläre Kalziumkonzentration ab, die Proteinkonfiguration wird nicht stabilisiert. Die ventrikuläre Entspannung wird somit gefördert und der koronararterielle Blutfluss verbessert ³¹. Andererseits hat Levosimendan eine unterstützende Wirkung auf den Kalziumaustausch zwischen Zytoplasma und sarkoplasmatischem Retikulum. So verstärkt es in der Systole über einen vermehrten Kalziumausstrom sowie in der Diastole durch eine verbesserte Wiederaufnahme nochmals seine Wirkung über die Bindung an Troponin C ²⁰. Weiterhin wirkt Levosimendan über die Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle in der Gefäßmuskulatur vasodilatatorisch, was zu einer Reduktion des systemischen venösen sowie koronararteriellen Gefäßwiderstandes führt. *In vitro* wurde auch eine selektive Phosphodiesterase-III-Hemmung beobachtet, allerdings nur bei den therapeutischen Bereich überschreitenden Dosisbereichen ³⁰. Eine Übersicht über die Wirkmechanismen von Levosimendan und anderen Inotropika ist in Abb. 7 zusammengefasst.

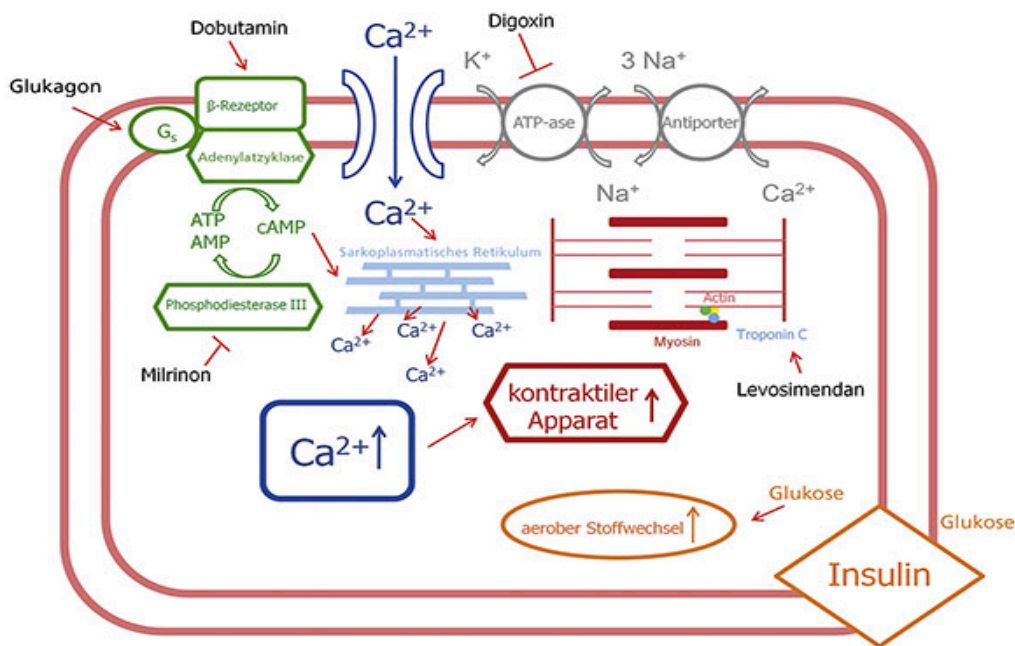


Abb.7 Wirkweisen der Inotropika an der Herzmuskelzelle²⁶

1.2.3 Menge und Darreichungsform

Die aktuellen Angaben im intensivmedizinischen Setting sehen eine intravenöse Gabe von initial 6 bis 12 µg/kg vor, die über einen Zeitraum von zehn Minuten infundiert werden sollten, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 0,1 µg/kg/min über 24 h⁶¹. Die initial rasche Aufdosierung ist optional und in vielen Studien wurde aufgrund einer besseren Verträglichkeit davon abgesehen⁸⁰. An relevanten Nebenwirkungen kann es zu Hypotonie und zu Tachykardien kommen. Bei schon bestehender Hypotonie und Tachykardie sollte daher von einer Gabe von Levosimendan abgesehen werden.

1.2.4 Rationale zur Anwendung von Levosimendan in der Herzchirurgie

Die standardmäßige Anwendung von Levosimendan hat verschiedene Vorteile, die in den vorangehenden Abschnitten schon teilweise dargelegt worden sind. Hauptmerkmal liegt hier vor allem auf der stark inotropen Wirkung, ohne zeitgleich eine wesentliche Erhöhung des kardialen Sauerstoffbedarfs zu bewirken. Herkömmliche Inotropika sorgen entweder durch eine Erhöhung des sekundären Transmitters zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) oder durch

eine Hemmung dessen Abbaus für eine erhöhte Kalziumkonzentration in den Myokardzellen. So kommt es durch das erhöhte Angebot zwar zu einer zunehmenden Kontraktilität, jedoch steigt auch der Sauerstoffbedarf aufgrund der vermehrten Bildung von cAMP aus Adenosintriphosphat (ATP) in den Myozyten. Levosimendan hingegen hat keinen quantitativen Einfluss auf die cAMP- oder Kalziumkonzentration, sondern verbessert die Ausschöpfung des Angebots (vgl. 1.2.2). Weiterhin konnten Studien zeigen, dass Levosimendan keinen wesentlichen negativen Einfluss auf MAP oder pulmonalarteriellen Druck hat und der Einsatz im intensivmedizinischen Setting zu einem verminderten Bedarf an Katecholaminen oder IABPs führt ^{49,65}. Zusätzlich konnte auch eine verminderte Liegedauer erreicht werden, was aus ökonomischer Sicht einen weiteren Vorteil mit sich bringt. Der Einsatz von Levosimendan ist außerdem auch bei Patienten möglich, die aufgrund einer Down-Regulation der Rezeptordichte kein oder nur geringes Ansprechen auf herkömmliche Katecholamine zeigen und bei denen andernfalls gefährlich hohe Dosen verabreicht werden müssten, um eine suffiziente Herzleistung gewährleisten zu können.

1.2.5 Therapeutischer vs. prophylaktischer Einsatz von Levosimendan

Wie schon beschrieben, bietet der Einsatz von Levosimendan bei LCOS große Vorteile. Dennoch ist es auch wichtig, den richtigen Zeitpunkt für die Gabe des Medikaments zu wählen, besonders im Hinblick auf Kosten und Nutzen im Vergleich zu konventionellen Inotropika. Dass Levosimendan ein geeignetes Medikament für die Therapie einer schon bestehenden akuten Herzinsuffizienz ist, konnte schon hinreichend bewiesen werden (vgl. 1.2.4). Aufgrund seiner Eigenschaften kann jedoch außerdem ein kardioprotektiver Effekt vermutet werden, der dem postoperativen Entstehen einer akuten Herzinsuffizienz vorbeugen kann. Tritapepe et al. führten aufgrund eben dieser Vermutung eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie durch und verglichen das Outcome von Patienten, die sich einer elektiven CABG-Operation unterzogen und unmittelbar präoperativ Levosimendan erhielten, mit einer Kontrollgruppe, die ein Placebo verabreicht bekamen. Die Ergebnisse zeigten in der Studiengruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine deutlich verkürzte Beatmungszeit sowie Liegedauer und einen besseren Cardiac index mit niedrigeren Troponin-I Werten bei wesentlich geringerer Inotropika-Therapie ⁸³. Eine weitere Studie beschäftigte

sich noch genauer mit dem exakten Zeitpunkt der Levosimendangabe: Die Gruppe um Murat Aksun unterteilte retrospektiv ein kleines Studienkollektiv in 3 Gruppen, von denen eine Gruppe Levosimendan bei Anästhesieeinleitung, eine Gruppe beim Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine und eine Gruppe das Medikament postoperativ bekam. Die Ergebnisse zeigten eindeutig einen bessern postoperativen Verlauf der Gruppen 1 und 2. Alle Inotropika konnten in diesen Gruppen innerhalb von 24 h abgesetzt werden und es wurde nur je eine IABP-Implantation nötig. In der 3. Gruppe hingegen kam es zu einer prolongierten Katecholaminpflichtigkeit sowie zu einer vermehrten Indikation zur IABP-Anlage. Es zeigte sich auch, dass Gruppe 1 sogar im Vergleich zu Gruppe 2 ein leicht besseres Gesamt-Outcome erreichte⁴. Die im Jahre 2014 erschienene Studie von Cuneyt Eris et al. konnte bestätigen, dass eine prophylaktische präoperative Gabe 12 Stunden vor Operationsbeginn selbst im Vergleich zu der Gabe bei Einleitung wesentlich bessere Effekte zeigte und daß die präoperative und die intraoperative Gabe von Levosimendan der Gabe beim Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine überlegen ist. Die Autoren vermuten daher einen Zusammenhang mit der Effektivität der wirksamen Metabolite von Levosimendan, da bei einer Gabe 12 Stunden präoperativ die Wirkung der Metabolite bei weitem überwiegt²³. Insgesamt scheint Levosimendan aufgrund seiner kardioprotektiven und anti-ischämischen Eigenschaften für ein pharmakologisches *preconditioning* geeignet, um das postoperative myokardiale *Stunning* zu vermindern. Es scheint, dass eine frühe präoperative Gabe hierbei einen leicht besseren Effekt hat, als die Gabe bei Narkoseeinleitung oder erst bei Abgang von der Herz-Lungen-Maschine.

1.2.6 Aktueller Einsatz von Levosimendan am UKGM

In der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen wird seit 2008 bei Patienten mit einer präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion <35%, die sich einem herzchirurgischen Eingriff mit HLM unterziehen, prophylaktisch Levosimendan appliziert. Hierbei werden, beginnend bei Narkoseeinleitung, im Regelfall 12,5mg Levosimendan über 24h verabreicht. Wesentlicher Faktor hierfür ist eine durch transösophageale Echokardiographie festgestellte LVEF <35%. Anschließend erfolgt eine repetitive Gabe nach 7 Tagen bei z.B. weiter bestehendem Katecholaminbedarf, Low-Output oder zum Weaning von einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung.

Nach eigener Erfahrung des involvierten Ärztekollegiums ist ein prophylaktischer Einsatz von Levosimendan vor allem bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF aufgrund von Klappenvitien oder Kardiomyopathien indiziert. Bei Patienten mit einer verminderten Koronarperfusion vor CABG wird hingegen die prophylaktische Anlage einer IABP vorgezogen ²⁷.

1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll retrospektiv untersuchen, ob die prophylaktische Gabe von Levosimendan im Vergleich zur konventionellen Behandlung ohne prophylaktische kardiale Konditionierung das Outcome von Patienten mit präoperativ hochgradig eingeschränkter LVEF bei HLM-Eingriffen positiv beeinflusste. Diesbezüglich stehen insbesondere folgende, bislang nicht beantwortete Fragestellungen im Vordergrund:

- a) Wie beeinflusst die prophylaktische Gabe von Levosimendan das Kurzzeit-Outcome in einem *Real-World*-Szenario?
- b) Welche Auswirkungen hat die prophylaktische Levosimendan-Gabe auf verschiedene unmittelbar perioperative Outcome-Parameter?
- c) Wie wirkt sich die Präkonditionierung mit Levosimendan auf das Langzeitüberleben der Patienten aus?

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektiven Datenanalyse von kardiochirurgischen Patienten des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen.

2.2 Ethikvotum

Durch das Vorhaben der retrospektiven Identifizierung und Nutzung von Patienteneigenen Daten war die Begutachtung der Studie durch die Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen erforderlich. Nach erfolgreicher Vorstellung des Studienprotokolls konnte am 03.06.2014 unter Berücksichtigung der *Good clinical practice for trials on medicine products in the european community* (ICH-GCP) ein positives Ethikvotum (AZ.: 03/14) erzielt werden.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

a) Einschlusskriterien

- Kardiochirurgischer Eingriff mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zwischen 01.01.2008 und 31.12.2013 in der Klinik für Herz,- Kinderherz- und Gefäßchirurgie in Gießen erfolgt
- Bei Aufnahme zur Operation linksventrikuläre EF von <45% dokumentiert
- Alter zum Operationszeitpunkt >18 Jahre

b) Ausschlusskriterien

- Keine Operation durchgeführt
- Bei Aufnahme zur Operation linksventrikuläre EF von >45% dokumentiert

2.4 Auswahl der Patienten

Über das bundesweite herzchirurgische Qualitäts- und Informationsmanagement-System (QIMS) werden alle Patienten, die sich im Uniklinikum Gießen Marburg, Standort Gießen, behandeln lassen dokumentiert. Im Rahmen der Aufnahmedokumentation ist eine Angabe der LVEF zu dokumentieren.

Aus dieser Datenbank wurde per Abfrage eine Liste generiert, die alle Patienten enthält, bei denen eine LVEF <45% dokumentiert ist. Obwohl eine hochgradig eingeschränkte LVEF als <30% definiert ist, wurde die Grenze von 45% gewählt, da sich in der klinischen Routine zeigte, dass die LVEF in den auswärtigen Befunden oftmals um 20-30% von der tatsächlich intraoperativ ermittelten LVEF abweicht. So sollte eine sichere Identifizierung der Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF gewährleistet werden.

Über das in der Klinik verwandte elektronische Intensivstationsdokumentationsprogramm (ICU-Data, IMESO) wurden Patienten abgefragt, die im Untersuchungszeitraum Levosimendan erhalten haben.

Um das endgültige Patientenkollektiv herauszufiltern, wurde die Abfrage über ICU-DATA mit den über QIMS identifizierten Patienten synchronisiert. Anschließend wurden die Papierakten und das Narkoseprotokoll gesichtet. Hierbei wurden alle Patienten, die Levosimendan ausschließlich therapeutisch im Rahmen des postoperativen Verlaufs erhalten haben von der Studie ausgeschlossen. Die Kontrollgruppe ergab sich aus den Patienten, die in der QIMS-Abfrage eine entsprechende LVEF aufwiesen, jedoch zu keinem Zeitpunkt eine Gabe Levosimendan erhalten haben (Abb.8).

2.5 Entstehung des endgültigen Studienkollektivs und Modifikation der Endpunkte

Die Datenauswertung der Papierakten und der Narkoseprotokolle erfolgte, um die Basischarakteristika und postoperative Outcomeparameter, die durch das Basis- und erweiterte hämodynamische Monitoring (vgl. 1.1.2) standardmäßig auf der operativen Intensivstation erhoben werden, zu erfassen. Hier zeigte sich, dass durch eine teilweise unzureichende Dokumentation in den zur Verfügung stehenden Unterlagen oftmals wichtige Parameter wie z.B. Werte für Cardiac Index, ScvO₂ oder verschiedene Indices nicht erhoben werden konnten. Dies hatte erstmals eine Modifikation der Datenliste zur Folge, so dass abschließend nur die Parameter abgefragt wurden und in die Formulierung der Endpunkte einfließen,

die meist sicher erhoben werden konnten. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden nochmals die Patienten von der Studie ausgeschlossen, deren Daten unzureichende Aussagen über die Endpunkte zuließen. So ergab sich im Endeffekt ein Studienkollektiv mit n=84 Patienten, die Levosimendan prophylaktisch erhalten haben und eine Kontrollgruppe von n=204 Patienten, die eine konservative Therapie erhielten. In Abb. 8 ist der Vorgang der Entstehung des Studienkollegs sowie der Kontrollgruppe in einem Flussdiagramm nochmals verbildlicht.

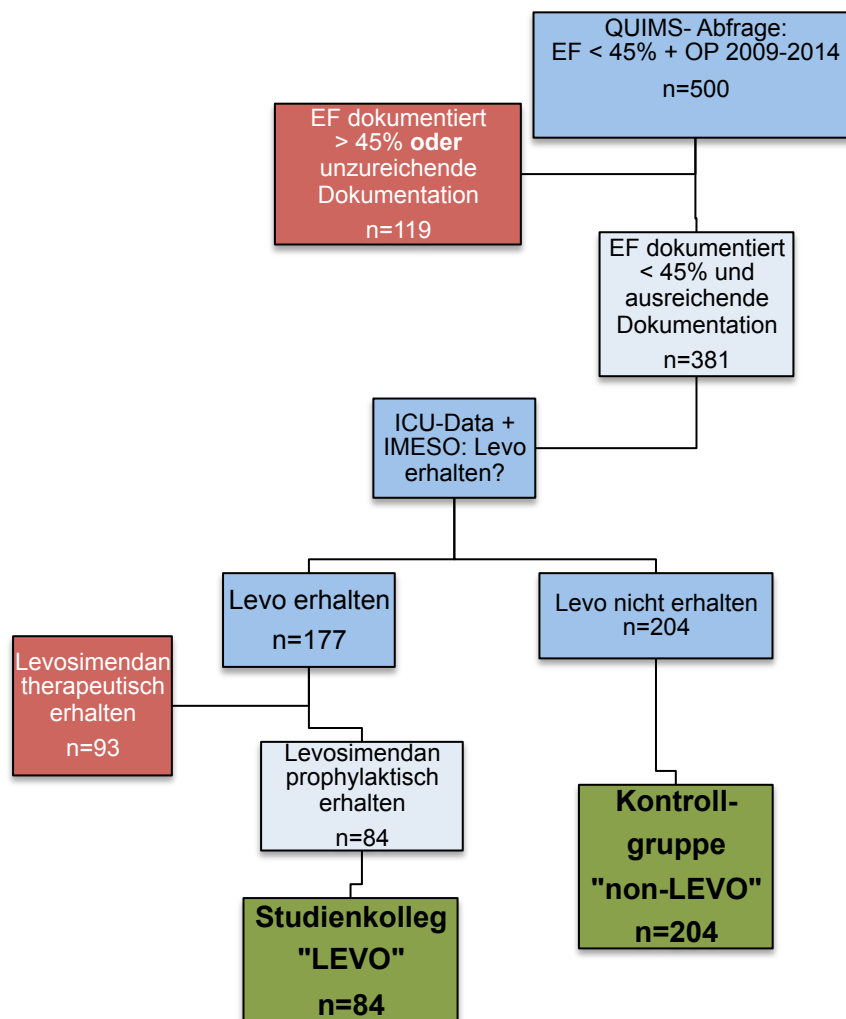


Abb. 8 Entstehung von Studienkollektiv und Kontrollgruppe

2.6 Quelldaten und Dokumentation

Die benötigten Daten wurden über drei verschiedene Quellen bezogen:

- KAOS
Über das klinikeigene System zur Dokumentation des Patientenaufenthalts wurden Operationsbericht, Arztbrief sowie Narkoseprotokoll gesichtet und die relevanten Daten gefiltert. Ebenso konnten die im stationären Verlauf erhobenen laborchemischen Parameter erhoben werden.
- IMESO
Über IMESO wurden die relevanten intensivmedizinischen Daten ermittelt. Hierzu gehörten vor allem der postoperative Katecholaminbedarf, das Auftreten von Vorhofflimmern sowie Beatmungs- und Liegedauer.
- Melderegister der Bürgerämter
Über die Abfrage der Melderegister der zuständigen Bürgerämter konnte das postoperative Langzeitüberleben ermittelt werden. Bei verstorbenen Patienten wurde anhand des Sterbedatums das Überleben in Tagen post-OP dokumentiert.

Die erhobenen Daten wurden in einer Exceltabelle angelegt und dokumentiert. Der Tabellenkopf beinhaltet die relevanten prä-, peri- und postoperativen Daten, sowie das Langzeit-Follow-up (s. Anhang).

2.7 Primär- und Sekundär-Endpunkte

Gemäß der Fragestellung, wurde als Primärendpunkte das Überleben 30 Tage postoperativ sowie das Langzeitüberleben festgelegt. Um einen Vergleich mit anderen Studien ziehen zu können wurden ebenfalls Sekundärendpunkte formuliert, die Kurzzeit-Outcome-Parameter beinhalten und in Tabelle 2.1 aufgelistet sind.

Primärendpunkt	Sekundärendpunkte
Überleben 30 d post-OP (j/n)	Vorhofflimmern innerhalb 24 h post-OP (j/n)
Langzeitüberleben ¹ (in d)	Adrenalinbedarf post-OP (in h)

	Noradrenalinbedarf post-OP (in h)
	Dobutaminbedarf post-OP (in h)
	Milrinonbedarf post-OP (in h)
	Beatmungsdauer post-OP (in h)
	Reintubation (j/n)
	ICU-Aufenthalt post-OP (in h)
	Krankenhausaufenthalt post-OP (in d)
	Mittlere GFR post-OP/GFR prä-OP (Index)
	Akutes Nierenversagen post-OP nach den AKIN-Kriterien ² (j/n)
	Intermittierende Dialyse post-OP (j/n)
	Permanente Dialyse post-OP (j/n)
	Maximaler Laktatwert post-OP
	Mittlerer Laktatwert post-OP
	Mittlerer CK-Wert post-OP
	Mittlerer CK-MB-Wert post-OP
	Mittlere Leukozytenanzahl post-OP
	Mittlerer CRP-Wert post-OP

¹Bei „Lebend“ Tage von OP bis Abfragezeitpunkt, bei „Verstorben“ Tage von OP bis Todeszeitpunkt

²s. Tabelle 2.2

Tabelle 2.1 Übersicht Studienendpunkte

Grad	Serumkreatinin	oder Urinausscheidung
I	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-Fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kg KG/h für 6–12 h
II	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-Fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kg KG/h für ≥ 12 h
III	Anstieg auf das $\geq 3,0$ -Fache des Ausgangswerts oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 μ mol/l) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten unter 18 Jahren Abnahme der eGFR auf < 35 ml/min/1,73 m	$< 0,3$ ml/kg KG/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

Tabelle 2.2 AKIN-Kriterien für akutes Nierenversagen

2.8 Störvariablen

Aufgrund des Charakters einer retrospektiven Studie gibt es verschiedene Fehlerquellen bezüglich der Qualität der erhobenen Daten: Hier wäre als erstes die für eine Studie teilweise unzureichende beziehungsweise unvollständige Dokumentation im Rahmen der klinischen Routine zu nennen. Ein weiterer möglicher Störfaktor ist eine Diskrepanz in der Datenerhebung durch zwei unterschiedliche Studienmitarbeiter. Fehlerhafte bzw. unvollständige Daten wurden weitestgehend aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Entweder geschah dies durch Modifikation der Endpunkte (z.B. Ausschluss von CI- und ZVD-Werten bei unzureichender Dokumentation bei den meisten Patienten) oder durch Ausschluss einzelner Patienten in der Analyse (bei wenigen individuell fehlenden Daten, z.B. einzelne Laborparameter). Weitere Fehler ergeben sich aus den grundsätzlichen Eigenschaften retrospektiver Studien; so kann nicht mit Sicherheit ein Kausalzusammenhang beziehungsweise dessen Richtung festgestellt werden und aufgestellte Hypothesen lassen sich nur bestärken oder entkräften, jedoch nicht beweisen.

2.9 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wird mit Hilfe folgender Test vorgenommen. α wurde für alle Tests bei 0,05 festgelegt.

- Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
- Fisher-exact-/ χ^2 -Test
- Kaplan-Meier-Schätze
- Multivariate Regressionsanalyse Prädiktorenmodell

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test dient der Feststellung, ob zwei Stichproben zu einer gemeinsamen Grundgesamtheit gehören und fand in dieser Arbeit bei kontinuierlichen Endpunkten Anwendung. Als parameterfreier, statistischer Test macht er keine Annahmen über Wahrscheinlichkeitsverteilungen der untersuchten Merkmale und ist daher auch bei nicht Normalverteilten Stichproben aussagekräftig.

Fisher-exact-/ und X^2 -Test dienen ebenfalls der Unterscheidung zweier Stichproben hinsichtlich eines Merkmals und wurden in dieser Studie bei dichotomen bzw. polytomen Endpunkten eingesetzt. Bei dichotomen Endpunkten wurde aufgrund des Umfangs der Stichprobe vorzugsweise der Fisher-Exact-Test eingesetzt um die Genauigkeit des ermittelten p-Werts zu maximieren. Für Kontingenztafeln, bei denen mehr als zwei Merkmalsausprägungen aufgeführt sind, wurde auf den X^2 -Test zurückgegriffen.

Der Kaplan-Meier-Schätzer dient zur nichtparametrischen Schätzung der Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis, in diesem Falle Tod des Patienten, innerhalb eines Zeitintervalls nicht eintritt und wurde in der vorliegenden Arbeit zur Darstellung des Langzeitüberlebens angewandt. Es wurden rechtszensierte Daten vom Typ III untersucht. Hierbei sind Start- und Endpunkt nicht festgelegt, liegen aber im vorher definierten Zeitraum des Experiments. Zensiert wurden zum Zeitpunkt der Abfrage (Endpunkt) alle noch lebenden Patienten, da das Ereignis „Tod“ zum letztbekannten Zeitpunkt noch nicht eingetreten war. Zusätzlich wurde die Hazard Ratio ermittelt. Diese besagt, wie hoch das Risiko einer Gruppe gegenüber einer anderen ist, ein bestimmtes Ereignis zu erleiden.

Bei der multivariaten Regressionsanalyse wird versucht die Variabilität einer bestimmten Größe (Regressand) durch Einflussgrößen (Prädiktoren) zu erklären und die Anzahl der Variablen in einem Datensatz zu reduzieren, ohne den Inhalt wesentlich zu reduzieren. In der vorliegenden Arbeit wurde als Regressand das „30-Tage-Überleben post-OP“ gewählt und mittels Regressionsanalyse versucht die Variablen (Prädiktoren) zu bestimmen, die einen signifikanten Einfluss auf den Regressand nehmen.

2.10 Software

Die ermittelten Daten wurden mit Excel dokumentiert und sortiert und mit der Software Graphpad PRISM 6 von GraphPad Software, Inc. analysiert. Bei der Berechnung des linearen Regressionsmodells wurde auf die Software R version 3.1.2 zurückgegriffen. Die vorliegende Arbeit wurde in Microsoft Word 2010 geschrieben, die Graphiken wurden zum Teil auch mit Graphpad PRISM 6 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

Zur Teilnahme an der Studie wurden retrospektiv erwachsene männliche und weibliche Patienten ausgewählt, die sich im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2013 einer Herzoperation mit HLM in der Universitätsklinik Gießen unterzogen haben und eine präoperative Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen. In die Studiengruppe wurden Patienten eingeschlossen, die zusätzlich eine prophylaktische Gabe Levosimendan erhalten haben. Dies war bei n=84 Patienten der Fall, wovon 22,6% (n=19) der Patienten weiblichen Geschlechts waren. Die Kontrollgruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die ebenfalls eine initial schlechte EF aufwiesen, jedoch nach konservativem Therapieschema behandelt wurden. Dies traf auf n=204 Patienten mit einem Frauenanteil von 25% (n=51) zu. Das mittlere Alter in der Levosimendan-Gruppe (LS-Gruppe) lag bei 67,54 Jahren (SD=11,26), während Patienten in der Kontrollgruppe im Schnitt 2 Jahre älter waren (M=69,5, SD=10,61). In der Kontrollgruppe lag eine durchschnittliche Größe von 1,73m (SD=0,089) bei 81,1kg (SD=20,53) vor, was einen mittleren BMI von 27,16 kg/cm² (SD=5,606) ergab. Hinsichtlich Größe Gewicht und BMI ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe, wie Tabelle 3.1 zu entnehmen ist. 4,7% (n=4) der Studiengruppe bzw. 4,9% (n=10) der Kontrollgruppe musste präoperativ reanimiert werden während 34,5% (n=29) der Patienten der Studiengruppe bzw. 43,6% (n=89) der Kontrollgruppe bereits präoperativ intensivstationär aufgenommen waren. Bei Aufnahme waren n=5 (5,9%) der Studiengruppe und n=17 (8,3%) der Kontrollgruppe beatmungspflichtig. Das Auftreten von Vorhofflimmern bei Aufnahme wurde in der Studiengruppe bei n=29 (34,5%) Patienten dokumentiert, in der Kontrollgruppe konnte bei n=67 (32,8%) Patienten ein Vorhofflimmern festgestellt werden. Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe (Tabelle 3.1).

		Levo		non-Levo		P
Anzahl der Probanden		84		204		$\alpha < 0,05$
		Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	
Alter (Jahre)		70,5	67,54	71,0	69,50	0,1842
Größe (m)		1,74	1,73	1,72	1,71	0,1249
Gewicht (kg)		80,0	81,8	80,0	79,8	0,7087
Body Mass Index (kg/cm ²)		27,10	27,16	26,29	27,57	0,8141
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Geschlecht	Weiblich	19	22,6	51	25,0	0,7630
	Männlich	65	77,3	153	75,0	
CPR prä OP	Ja	4	4,7	10	4,9	1,0000
	Nein	80	95,2	194	95,1	
ICU prä OP	Ja	29	34,5	89	43,6	0,1499
	Nein	55	65,4	114	55,8	
Beatmet bei Aufnahme	Ja	5	5,9	17	8,3	0,6280
	Nein	79	94,1	186	91,1	
Vorhofflimmern bei Aufnahme	Ja	29	34,5	67	32,8	0,4867
	Nein	49	58,3	137	67,1	
Katecholaminbedarf prä-OP	Adrenalin	1	1,2	11	5,4	0,2368
	Noradrenalin	3	3,6	15	7,3	
	Dobutamin	4	4,7	10	4,9	
	Milrinon	3	3,6	3	1,5	
	Gesamt	11	13,1	39	19,1	

Tabelle 3.1 Baseline-Charakteristika

3.2 EuroSCORE II Daten

Zur Prüfung ob es bezüglich des präoperativen Risikos der verschiedenen Gruppen signifikante Unterschiede gab, wurden die Variablen des EuroSCORE II ausgewertet. In der LS-Gruppe lag eine deutlich höhere Rate schwerer

Niereninsuffizienzen (Stad. II oder höher) gegenüber der Kontrollgruppe vor (42,8% vs. 22,9%; $p < 0.01$).

		Levo		non-Levo		P
Anzahl der Probanden		84		204		($\alpha < 0,05$)
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Nieren- insuffizienz prä-OP	Nein	35	41,6	86	42,1	0,0009
	Std. I	13	15,5	71	34,8	
	Std. II	20	23,8	34	16,6	
	Std. III	10	11,9	8	3,9	
	Std. IV	6	7,1	5	2,4	
Chronisch obstruktive Lungen- erkrankung	Ja	14	16,7	44	21,6	0,6224
	Nein	67	79,7	163	79,9	
extra- kardiale Arteriopathie	Ja	19	22,6	62	30,4	0,1973
	Nein	65	77,4	142	69,6	
Akute Endo- karditis	Ja	0	0	3	1,5	0,5585
	Nein	84	100	201	98,5	
Diabetes mellitus	Nein	53	63,1	114	55,9	0,5519
	NIDDM	16	19,0	49	24,0	
	IDDM	15	17,9	41	20,1	
Neurologische Dys- funktion	Ja	5	5,9	23	11,3	0,1945
	Nein	79	94,0	181	88,7	
Herz- insuffizienz prä-OP	Nein	8	9,5	10	4,9	0,1462
	NYHA I	0	0	1	0,5	
	NYHA II	5	5,9	31	15,2	
	NYHA III	42	50,0	92	45,1	
	NYHA IV	29	34,5	68	33,3	
Angina Pectoris CCS IV	Ja	42	50,0	119	58,3	0,2399
	Nein	42	50,0	85	41,6	

		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Frischer Myokard-Infarkt (<90d)	Ja	27	32,1	97	47,5	0,0185
	Nein	57	67,9	107	52,4	
pulmonale Hypertonie	keine	77	91,6	186	91,2	0,0025
	moderat	3	3,6	18	8,8	
	Schwer	4	4,8	0	0	
Gewicht der Intervention	CABG	32	38,1	106	52,0	0,0147
	non-CABG	13	15,5	38	18,7	
	2 Eingriffe	29	34,5	52	25,5	
	>3 Eingriffe	10	11,9	8	3,9	
Operation an thorakaler Aorta	Ja	7	8,3	8	3,9	0,1469
	Nein	77	91,6	196	96,1	
Dringlichkeit der Operation	elektiv	37	44,0	97	47,5	0,1172
	dringlich	40	47,6	75	36,8	
	Notfall	7	8,3	32	15,7	
Kritischer prä-OP-Status	Ja	47	55,9	107	52,5	0,6056
	Nein	37	44,0	97	47,5	
		Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	
LVEF Prä-OP		25,0	25,81	30,0	28,90	0,0318
Euro-SCORE-II		14,86	19,23	10,47	16,46	0,1111

Tabelle 3.2 EuroSCOREII-Daten

N=27 (32,1%) der LS-Gruppe wiesen einen frischen Myokardinfarkt auf. In der Kontrollgruppe waren hingegen 47,5% (n=97) von einem frischen Infarkt betroffen (p=0,0185). Auch hinsichtlich pulmonaler Hypertonie zeigten sich signifikante Unterschiede: während sowohl LS- als auch Kontrollgruppe zum Großteil von etwa 92% nicht an pulmonaler Hypertonie litten, verteilte sich die restliche Anzahl bei der Kontrollgruppe mit n=18 (8,8%) gänzlich auf das Vorliegen einer moderaten Hypertonie, während in der LS-Gruppe n=3 (3,6%) der Patienten eine moderate und n=4 (4,8%) sogar eine schwere pulmonale Hypertonie aufwiesen (p=0,0025). Die mittlere LVEF prä-OP lag im Studienkollektiv bei 25,81% (SD=9,90) und in der

Kontrollgruppe bei 28,90% (SD=11,75) ($p=0,0381$).). Die Rate isolierter CABG-OPs der LS-Gruppe (38,1%; $n=32$) war signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (52%; $n=106$). Bei 31,8% ($n=32$) war eine isolierte CABG-Operation vorgesehen, während sich in der Kontrollgruppe 52% ($n=106$) einem solchen Eingriff unterzogen. Hingegen waren in der LS-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe die Raten thorakaler Aorteneingriffe (8,3% vs. 3,9%) und Kombinationseingriffe (Zwei Prozeduren: 34,5% vs. 25,5%; Drei oder mehr Prozeduren: 11,9% vs. 3,9%) signifikant erhöht ($p=0,0147$). Somit zeigte sich insgesamt ein erhöhtes Aufkommen komplexer Prozeduren in der LS-Gruppe. Der durchschnittliche EuroSCOREII-Wert war in der LS-Gruppe mit 19,23% nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (16,46%; $p=0,11$, Tabelle 3.2).

3.3 Primärendpunkte

3.3.1 Überleben 30 Tage post-OP

Als Primärendpunkt wurde das postoperative Überleben 30 Tage nach durchgeführter Operation dokumentiert. In der LS-Gruppe lebten von $n=84$ Patienten 30 Tage nach der durchgeführten Operation $n=70$ Patienten (83,3%). In der Kontrollgruppe war das Überleben niedriger ($n=157$; 76,9%), ohne dass sich eine statistische Signifikanz ergab ($p=0,7372$) (Abb. 9)

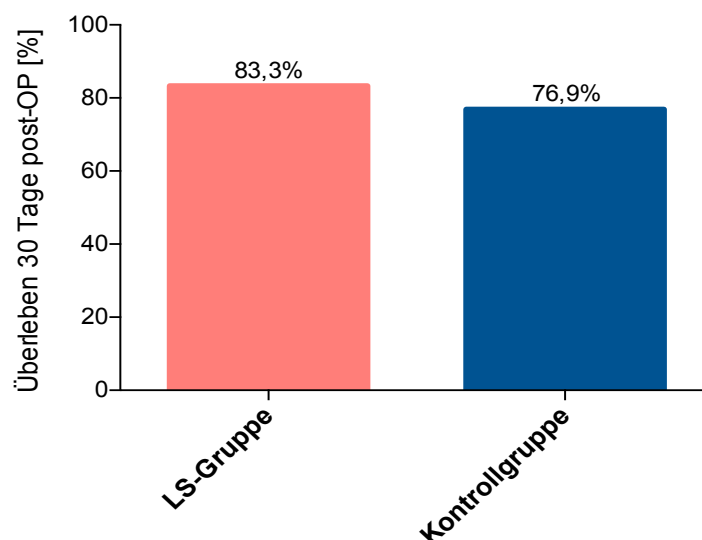


Abb. 9 Das 30-Tage-Überleben in beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant

3.3.2 Langzeitüberleben post-OP

Mittels Kaplan-Meier-Schätzer wurde das Langzeitüberleben beider Gruppen dargestellt und analysiert (Abb.10). Die Mortalität findet prädominant in den ersten sechs Monaten nach OP in beiden Gruppen statt und ist in der LS-Gruppe etwas stärker ausgeprägt, als in der Kontrollgruppe. Danach zeigen beide Kurven einen parallelen, abgeflachten Verlauf. Es ergibt sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 72,92% für die Patienten der LS-Gruppe gegenüber 79,88% für die Patienten der Kontrollgruppe. Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt 71,35% bzw. 76,98%. Wie der Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 10 zu entnehmen, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 67,7%, dass Patienten, die mit Levosimendan präkonditioniert wurden, 1178 Tage nach der Operation noch leben. In der Kontrollgruppe liegt die Wahrscheinlichkeit für ein Überleben von 1900 Tagen bei 54,5%. Die vergleichende Analyse beider Kurven mittels Log-Rank-Test ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens ($p=0,2774$). Die Hazard Ratio für die LS- gegenüber der Kontrollgruppe betrug 1,294 (CI=0,7872-2,303).

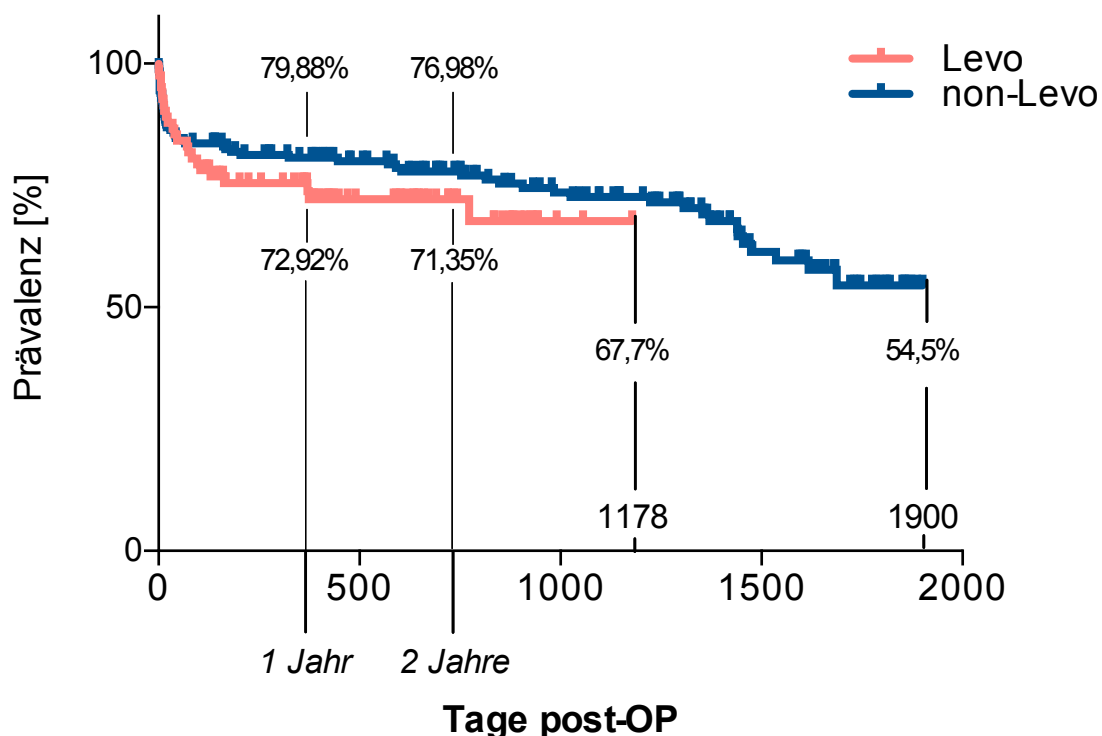


Abb. 10 Langzeitüberleben post-OP Kaplan-Meier-Kurve. Die Überlebensfunktionen unterscheiden sich nicht signifikant.

3.3.3 Multivariate Regressionsanalyse Prädiktorenmodell

Um den Einfluss der prophylaktischen LS-Applikation auf das 30-Tage-Überleben genauer zu quantifizieren, wurde eine Regressionsanalyse mittels Erstellung eines linearen Modells durchgeführt. Als Response wurde das Überleben nach 30 Tagen definiert. Die relevanten und in das Modell inkorporierten Prädiktor-Variablen sind in Tab. 3.3 dargestellt.

Parameter	Koeffizient	Standard fehler	z-Value	95%- CI	p-Value
prophylaktisch LS	1.0	0.74	1.4	-0.37 to 2.58	0.18
Präoperative IABP	0.21	0.61	0.35	-0.96 to 1.45	0.73
Intraoperative IABP	-1.0	0.85	-1.3	-2.7 to 0.71	0.24
Postoperative IABP	-1.5	1.32	-1.3	-4.7 to 0.98	0.25
EuroSCORE II (log)	-1.2	0.30	-4.0	-1.8 to -0.62	<0.001
BMI (log)	-0.86	0.95	-0.90	-2.8 to 1.1	0.37
Präoperativer ICU-Aufenthalt	-0.19	0.46	-0.42	-1.1 to 0.72	0.69
Präoperativer TNI-Wert (log)	0.019	0.12	0.16	-0.21 to 0.25	0.88
Präoperativer CRP-Wert (log)	-0.15	0.14	-1.1	-0.42 to 0.11	0.27
Präoperative Leukozytenzahl (log)	-0.087	0.57	-0.15	-1.2 to 1.0	0.88
Gewicht der Intervention (verglichen mit isolierter CABG)					
• Isolierter Kappen-/Aortaeingriff	-0.92	0.70	-1.3	-2.3 to 0.46	0.19
• zwei Prozeduren	-0.49	0.521	-0.94	-1.5 to 0.54	0.35
• drei Prozeduren	0.84	1.367	0.61	-1.5 to 4.2	0.54
Alter (log)	-0.0092	0.019	-0.48	-0.048 to 0.027	0.63
Kürzlicher Myokardinfarkt	-0.19	0.61	-0.31	-1.4 to 1.0	0.76

Tabelle 3.3 Lineares Modell der präoperativen Parameter und ihr Einfluss auf das 30-Tage-Überleben. EuroSCORE II ist der einzige Prädiktor, der mit einer reduzierten Mortalität einhergeht. Der prophylaktische Einsatz von Levosimendan hat keinen Effekt auf das 30-Tage-Überleben

3.4 Sekundärendpunkte

3.4.1 Vorhofflimmern post-OP

Bei 75% (n=63) aller Patienten der LS-Gruppe trat innerhalb von 24 Stunden postoperativ ein Vorhofflimmern auf, während dies nur auf 45,6% (n=93) Patienten der Kontrollgruppe zutraf (vgl. Abb. 11). Hinsichtlich des Merkmals Vorhofflimmern post-OP unterschieden sich LS- und Kontrollgruppe hoch signifikant ($p < 0,0001$).

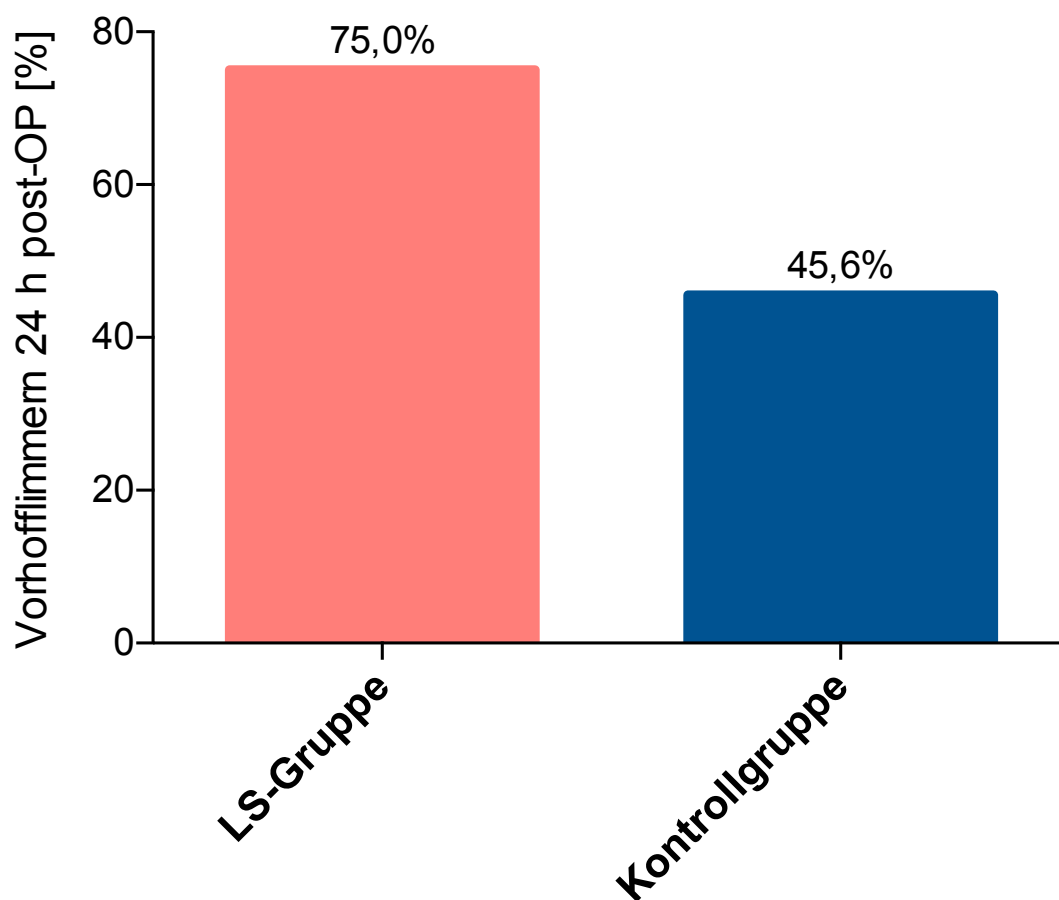


Abb.11 Das Auftreten von VHF innerhalb von 24 h post-OP ist in der LS-Gruppe signifikant höher

3.4.2 Quantitativer Katecholamin- und Milrinonbedarf post-OP

Postoperativ waren 82,1% der LS-Gruppe, sowie 69,1% der Kontrollgruppe auf eine intravenöse Adrenalingabe angewiesen, hier unterschieden sich die Gruppen signifikant ($p = 0,0479$). Bezüglich der übrigen Inotropika waren in beiden Gruppen etwa gleich viele

Patienten auf eine unterstützende Therapie angewiesen, hier können keine wesentlichen Unterschiede dokumentiert werden (Abb. 12).

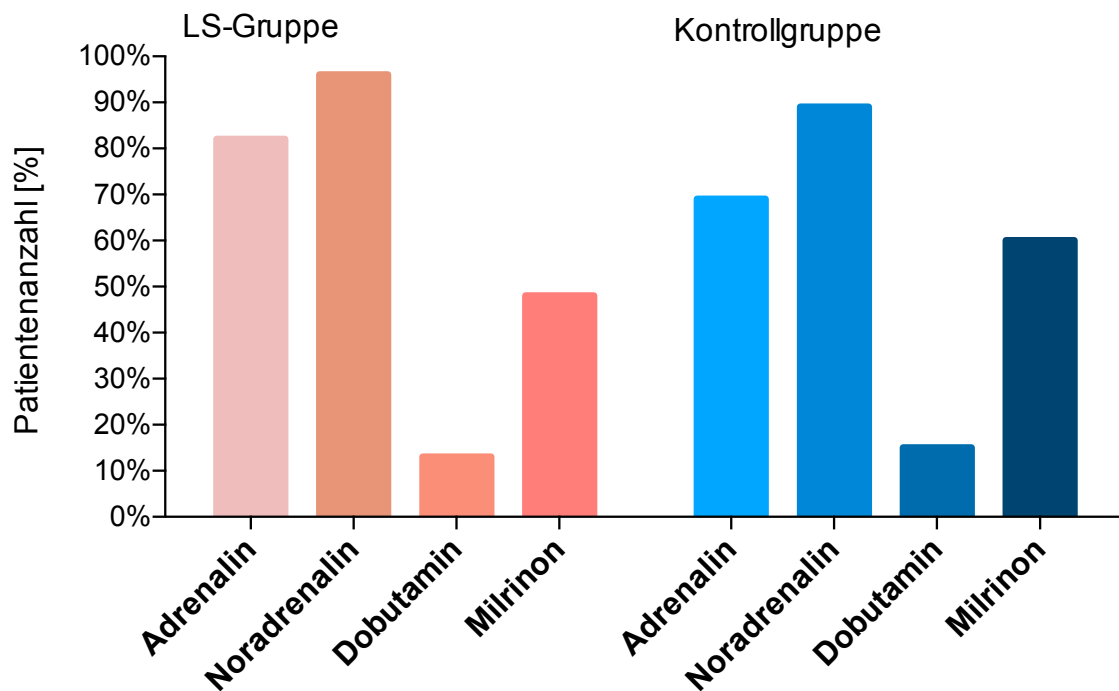


Abb. 12 Absoluter Inotropikabedarf, hinsichtlich des Adrenalinbedarfs unterscheiden sich die Gruppen signifikant

3.4.3 Adrenalinbedarf h post-OP

Für jeden Patienten wurde der Gesamtbedarf an Adrenalin in Stunden dokumentiert. Der postoperative Bedarf an Adrenalin unterschied sich zwischen beiden Gruppen signifikant. In der LS-Gruppe bekamen 82,1% der Patienten Adrenalin, in der Kontrollgruppe waren es 69,1%. Während in der Kontrollgruppe ein Median von 18 Stunden ermittelt wurde, benötigten Patienten der LS-Gruppe im Mittel etwa 9,5 Stunden länger Adrenalin ($p=0,0327$). Der Maximalbedarf lag in der LS-Gruppe bei 695 Stunden und in der Kontrollgruppe bei 327 Stunden (vgl. Abb. 13).

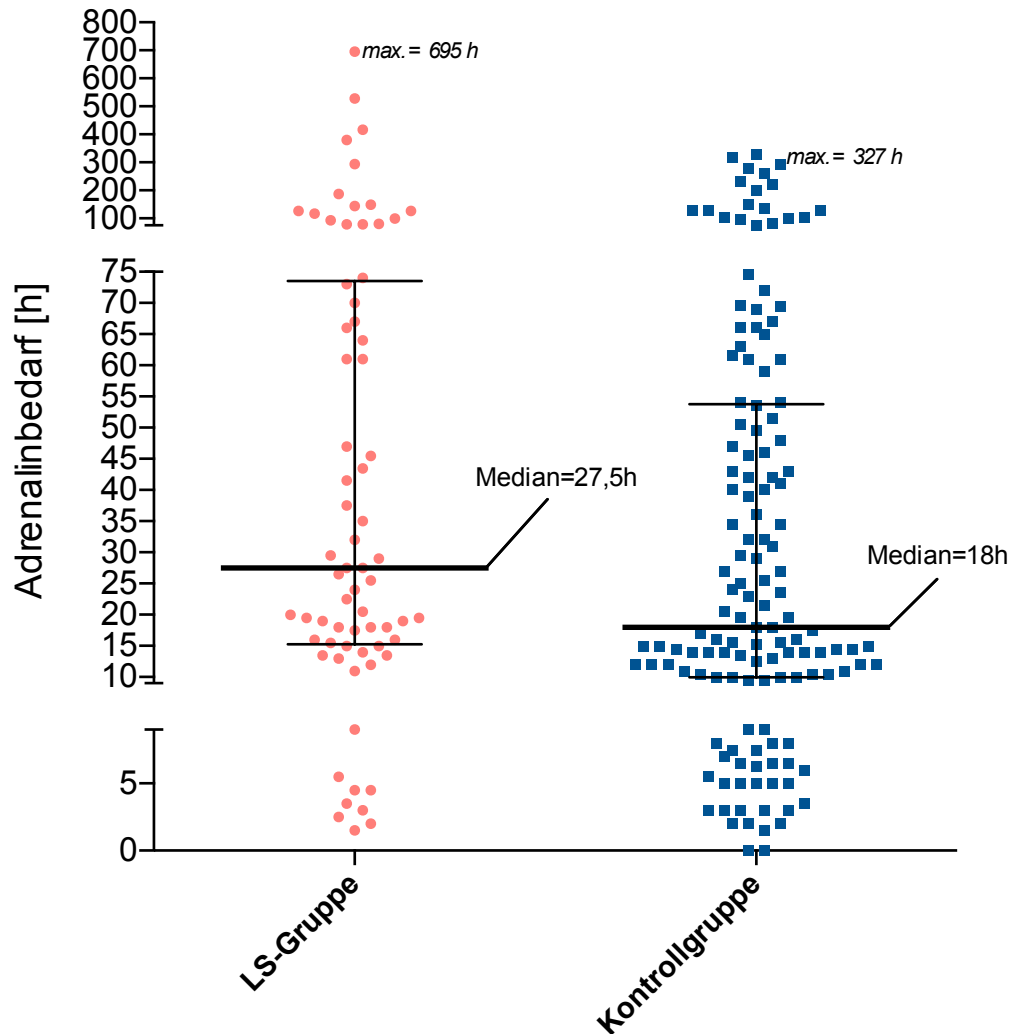


Abb.13 Adrenalinbedarf h post-OP. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied

3.4.3 Noradrenalinbedarf h post-OP

Abbildung 13 zeigt den postoperativen Noradrenalinbedarf in Stunden.

Auch hier zeigte sich ein mit 37,5 Stunden im Mittel höherer Bedarf in der LS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe mit 23 Stunden. Insgesamt benötigten in der LS-Gruppe 96,4% der Patienten Noradrenalin, in der Kontrollgruppe waren es 89,2%.

Die Maximalwerte in beiden Gruppen lagen bei 1775 Stunden bzw. 592,5 Stunden. Der Unterschied bezüglich des Noradrenalinbedarfs ist nicht signifikant ($p=0,0581$).

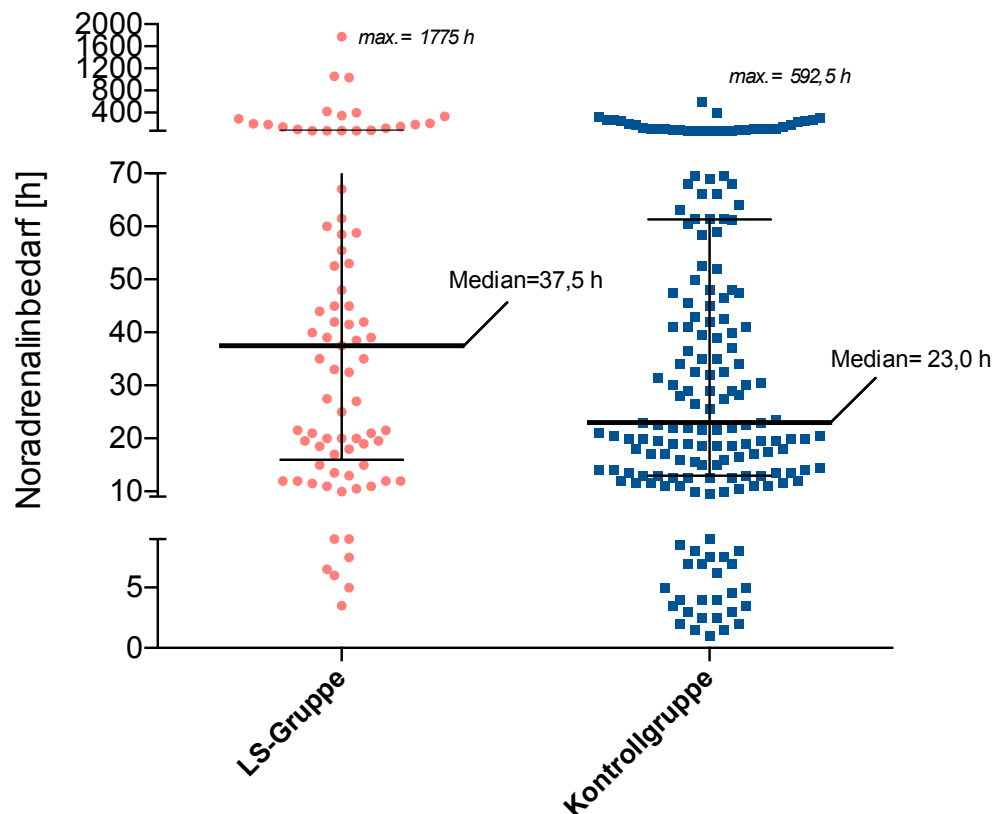


Abb. 14 Noradrenalin h post-OP. Der Noradrenalinbedarf unterscheidet sich nicht signifikant

3.4.4 Dobutaminbedarf h post-OP

Der Dobutaminbedarf war mit im Median 40,5 Stunden in der LS-Gruppe wesentlich höher als in der Kontrollgruppe (24 Stunden). Es mussten 13,1% der LS-Patienten und 15,2% der Kontrollpatienten mit Dobutamin unterstützt werden. Maximalwerte lagen bei 215,5 Stunden in der LS-Gruppe und 185,5 Stunden in der Kontrollgruppe (vgl. Abb. 15). Es zeigten sich keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der Variable Dobutaminbedarf ($p=0,2657$).

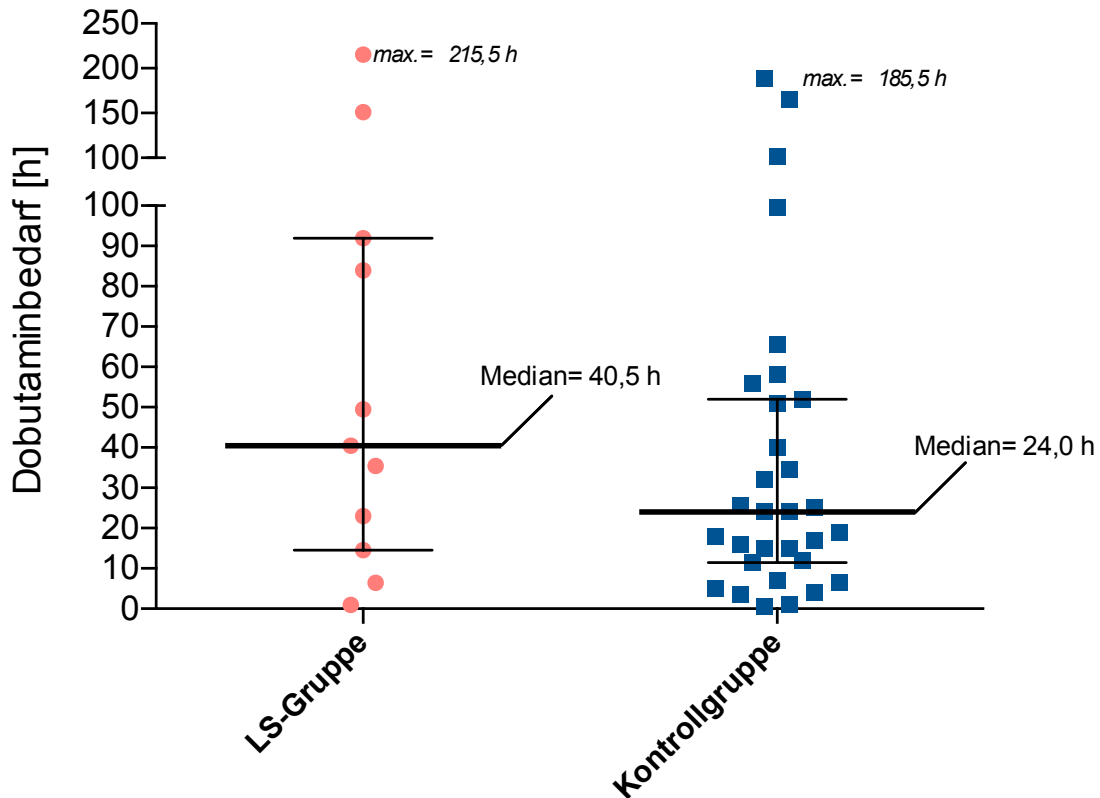


Abb. 15 Dobutaminbedarf h post-OP. Der Bedarf unterscheidet sich nicht signifikant

3.4.5 Milrinonbedarf h post-OP

In Abbildung 16 ist der postoperative Milrinonbedarf dargestellt. Es zeigten sich keine spezifischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,6305$). Der Median lag bei 14 Stunden in der LS-Gruppe bzw. 17,5 Stunden in der Kontrollgruppe.

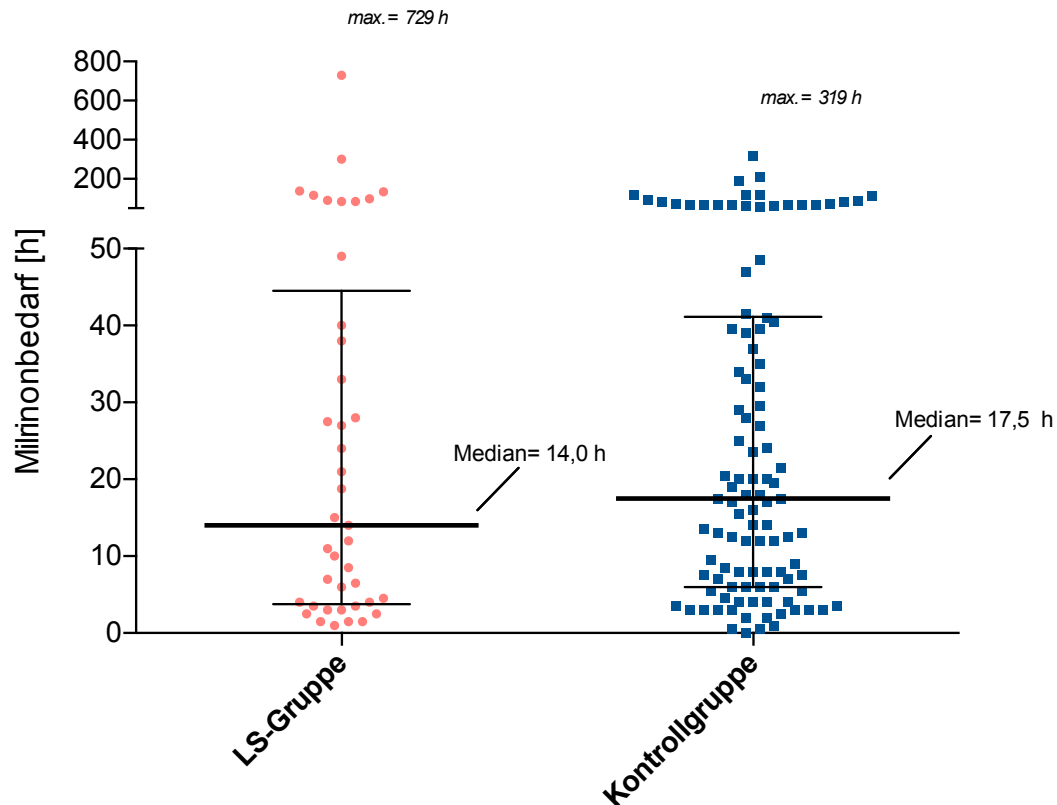


Abb. 16 Milrinonbedarf h post-OP. Kein signifikanter Unterschied bezüglich des Milrinonbedarfs

3.4.6 Beatmungsdauer h post-OP

Die mittlere postoperative Beatmungsdauer lag in der LS-Gruppe bei 17,75 Stunden und in der Kontrollgruppe bei 15,5 h (Abb.17). Die maximale Beatmungszeit eines Patienten in der LS-Gruppe lag bei insgesamt 1775 Stunden, in der Kontrollgruppe musste maximal sogar 4320 Stunden invasiv beatmet werden. Dennoch zeigte sich, dass sich die gesamte Beatmungsdauer in beiden Gruppen nicht signifikant unterscheidet ($p=0,8264$).

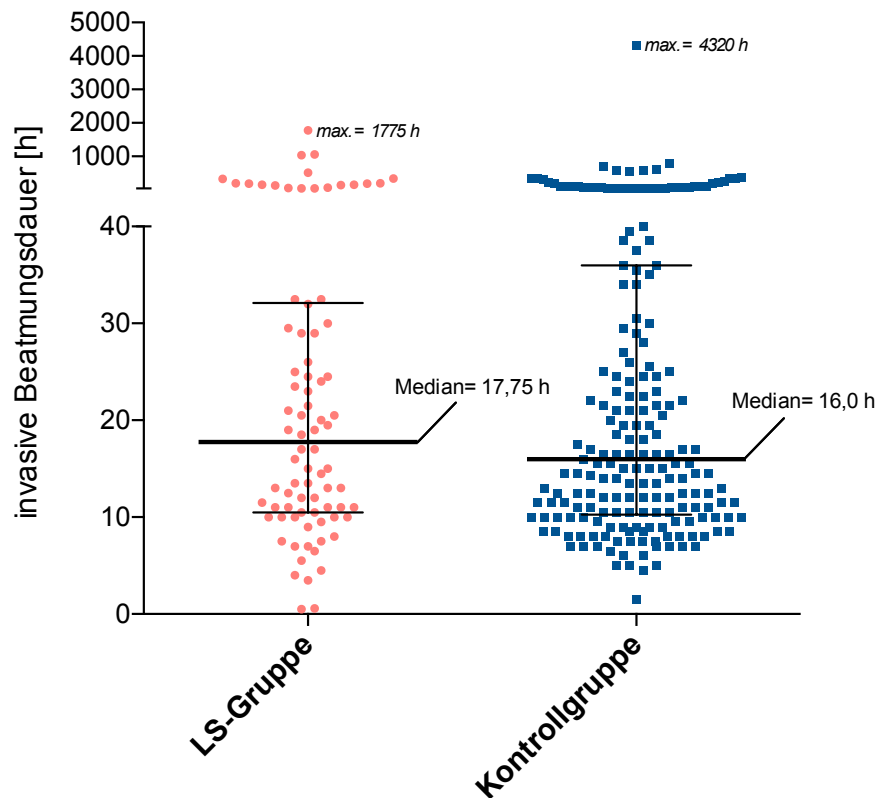


Abb. 17 Beatmungsdauer h post-OP. Die mediane Beatmungszeit beider Gruppen zeigt keinen singifikanten Unterschied

3.4.7 Reintubation

Neben der maximalen Beatmungszeit wurde ebenfalls dokumentiert, ob eine Reintubation während des Krankenhausaufenthalts stattgefunden hat. Wie Abbildung 18 zeigt, unterschieden sich beide Gruppen unwesentlich zwischen den drei möglichen Ereignissen; 79,9% (n=67) der Studiengruppe mussten nach erfolgreicher Extubation nicht erneut intubiert werden, während 9,5% (n=8) der Patienten im Verlauf erneut auf eine invasive Beatmung angewiesen war. 10,7% (n=9) konnte während des gesamten Krankenhausaufenthalts nicht extubiert werden. In der Kontrollgruppe zeigte sich diese Verteilung ähnlich (vgl. Abb. 18). Hinsichtlich der Reintubationsrate unterschieden sich Studien- und Kontrollgruppe nicht (p=0,9845).

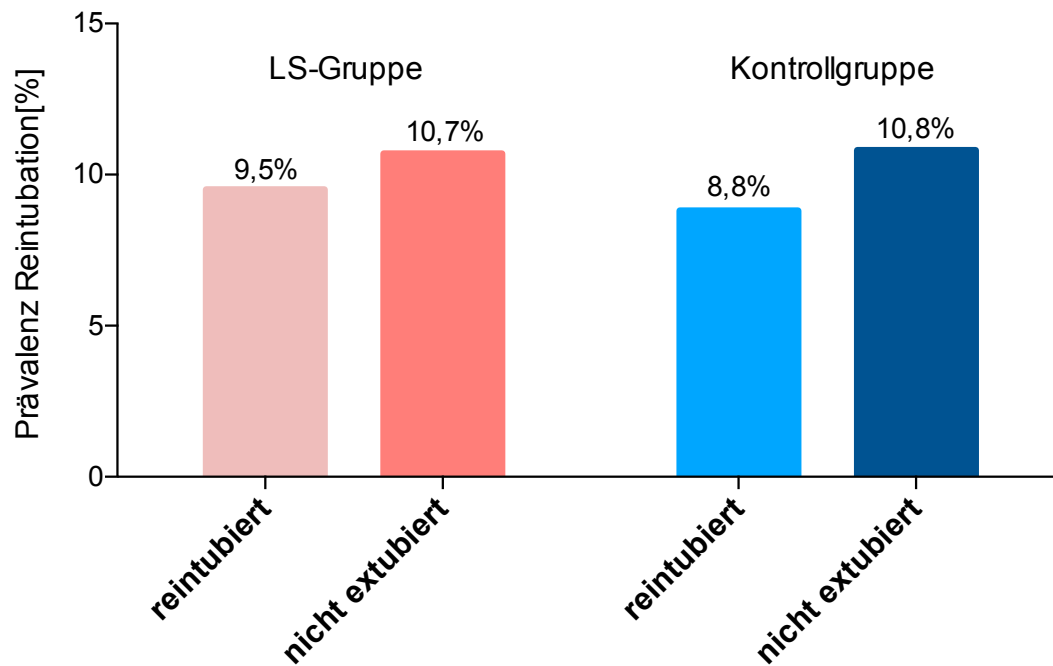


Abb. 18 Reintubation während Krankenhausaufenthalts. Es gibt keinen signifikanten Unterschied

3.4.8 ICU-Aufenthalt h post-OP

Auch hinsichtlich der Dauer der intensivstationären Behandlung zeigten sich bei beiden Gruppen keine Unterschiede ($p=0,1048$). Während Patienten der LS-Gruppe im Mittel 115,8 Stunden auf der Intensivstation verbrachten, konnten Patienten der Kontrollgruppe etwa 21,8 h früher von der Intensivstation auf Normalstation verlegt werden. Maximalwerte lagen hier bei 1775 Stunden bzw. 852 Stunden (vgl. Abb. 19).

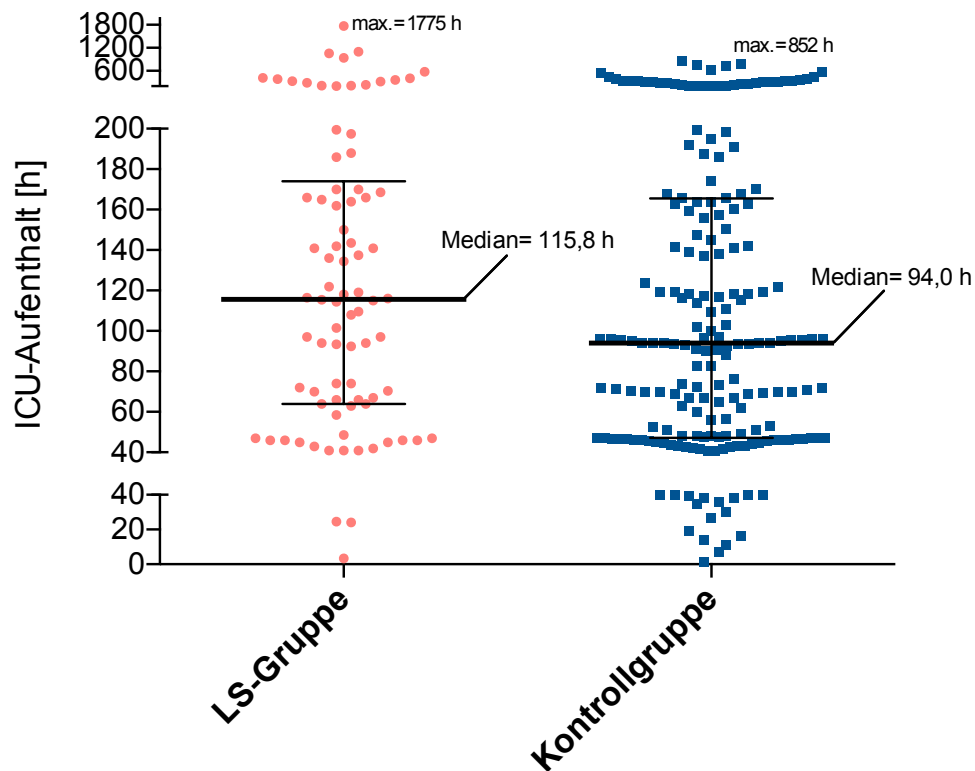


Abb.19 ICU-Aufenthalt h post-OP. Die Länge des ICU-Aufenthalts unterscheidet sich nicht signifikant.

3.4.9 Gesamt-Krankenhausaufenthalt d post-OP

Der gesamte Krankenhausaufenthalt beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($p=0,4824$). Im Mittel mussten die Patienten 10 bzw. 11 Tage im Krankenhaus verbringen (vgl. Abb. 20). Der maximale postoperative Aufenthalt lag in der Studiengruppe bei 83 Tagen. In der Kontrollgruppe musste ein Patient 169 Tage im Krankenhaus verbringen.

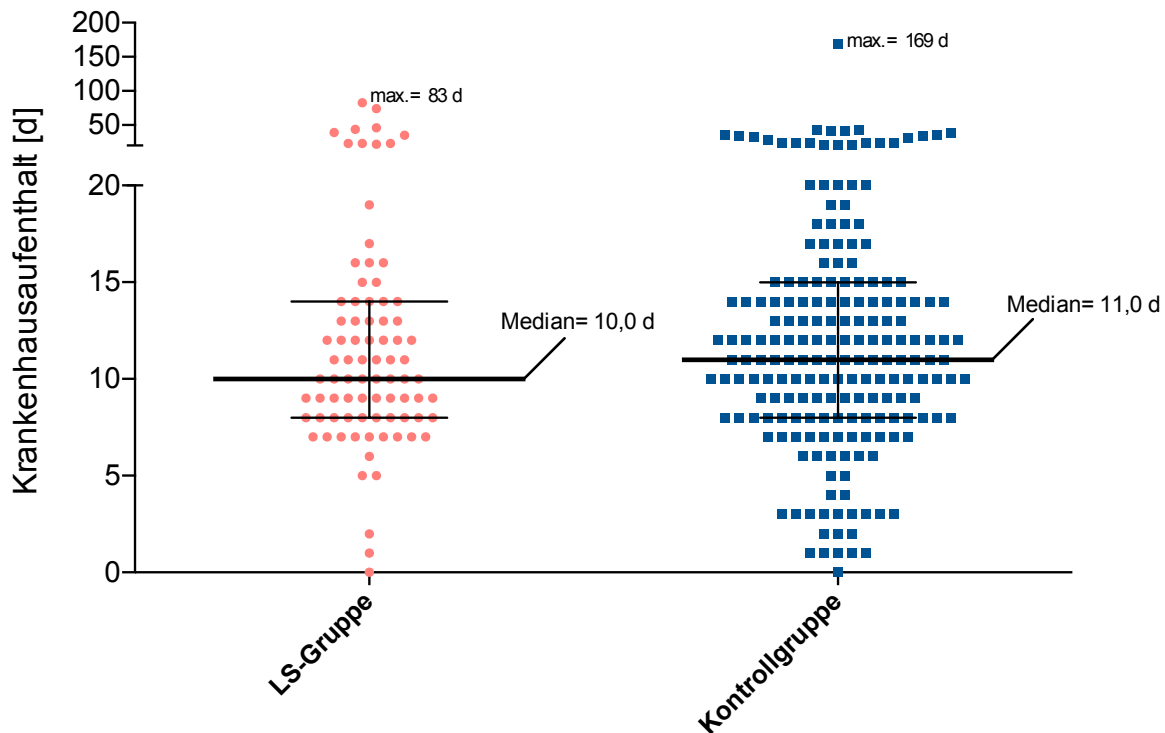


Abb. 20 Gesamt-Krankenhausaufenthalt post-OP. Es zeigen sich keine Unterschiede für die Aufenthaltsdauer

3.4.10 Perioperative Nierenfunktion

In Abbildung 21 ist der perioperative GFR-Verlauf beider Studiengruppen dargestellt. Postoperativ kommt es initial zu einem leichten Anstieg der glomerulären Filtrationsrate. Im Verlauf zeigen sich die dokumentierten Werte regredient, bis sie wieder in etwa wieder nahe dem Ausgangswert bzw. leicht darunter liegen.

Um zu überprüfen, ob sich die Nierenfunktion postoperativ zu der präoperativ unterscheidet, wurden die entsprechenden Werte in Relation gesetzt. Wie Abb. 22 zu entnehmen ist, unterschieden sich die Werte im Median nicht wesentlich, jedoch waren die postoperativen Werte im Schnitt leicht höher, als die präoperativen Werte, sodass sich die medianen Quotienten mit 1,01 bzw. 1,04 darstellten. Maximal zeigten sich postoperativ in der Studiengruppe etwa doppelte und in der Kontrollgruppe sogar fast vierfache Werte der präoperativen GFR. Es ergaben sich keine nennenswerte Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,7544$).

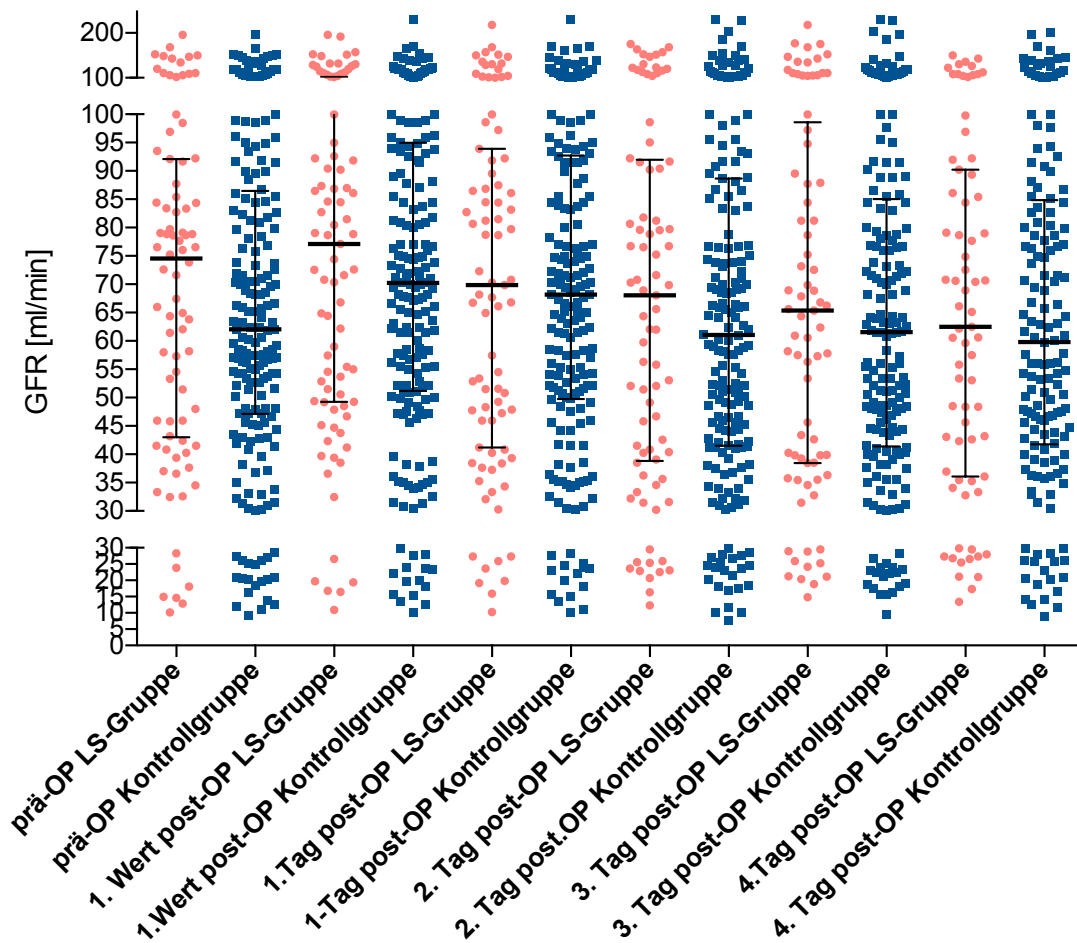


Abb. 21 GFR-Verlauf post-OP. Der Verlauf von LS-Gruppe und Kontrollgruppe zeigt eine ähnliche Tendenz

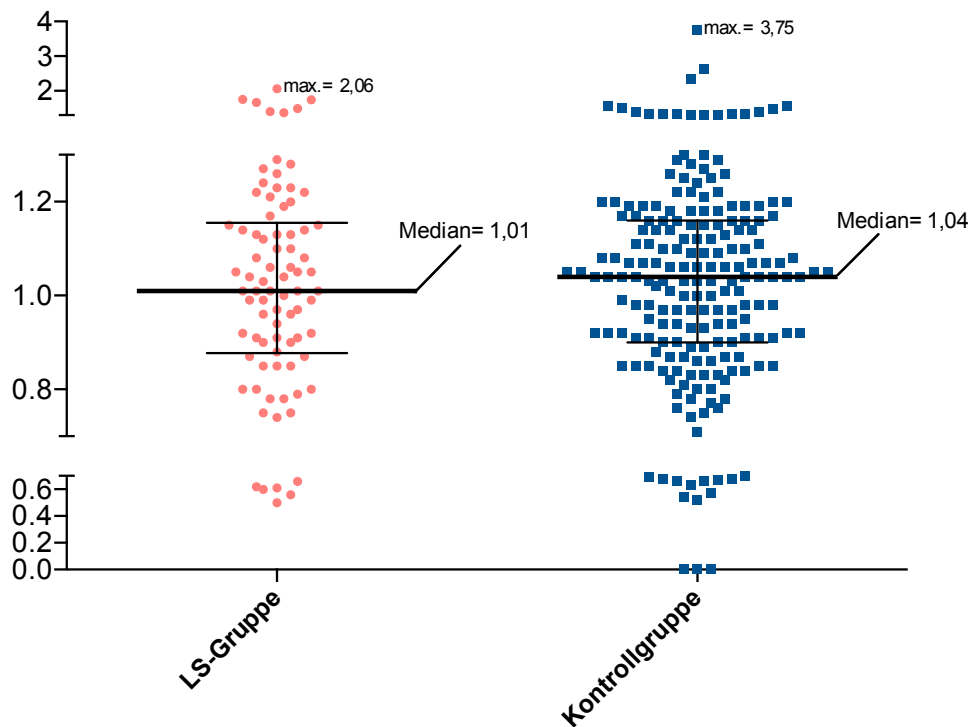


Abb. 22 GFR post-OP/GFR prä-OP. Es besteht kein signifikanter Unterschied

Zur Detektion eines akuten Nierenversagen wurde neben der Glomerulären Filtrationsrate auch die Urinausscheidung pro Stunde dokumentiert. Abbildung 23 ist der postoperative Verlauf der Urinstundenportion zu entnehmen. Es zeigt sich bei beiden Gruppen eine unmittelbar postoperativ verminderte Ausscheidung, die sich im Verlauf jedoch erholt und stabilisiert.

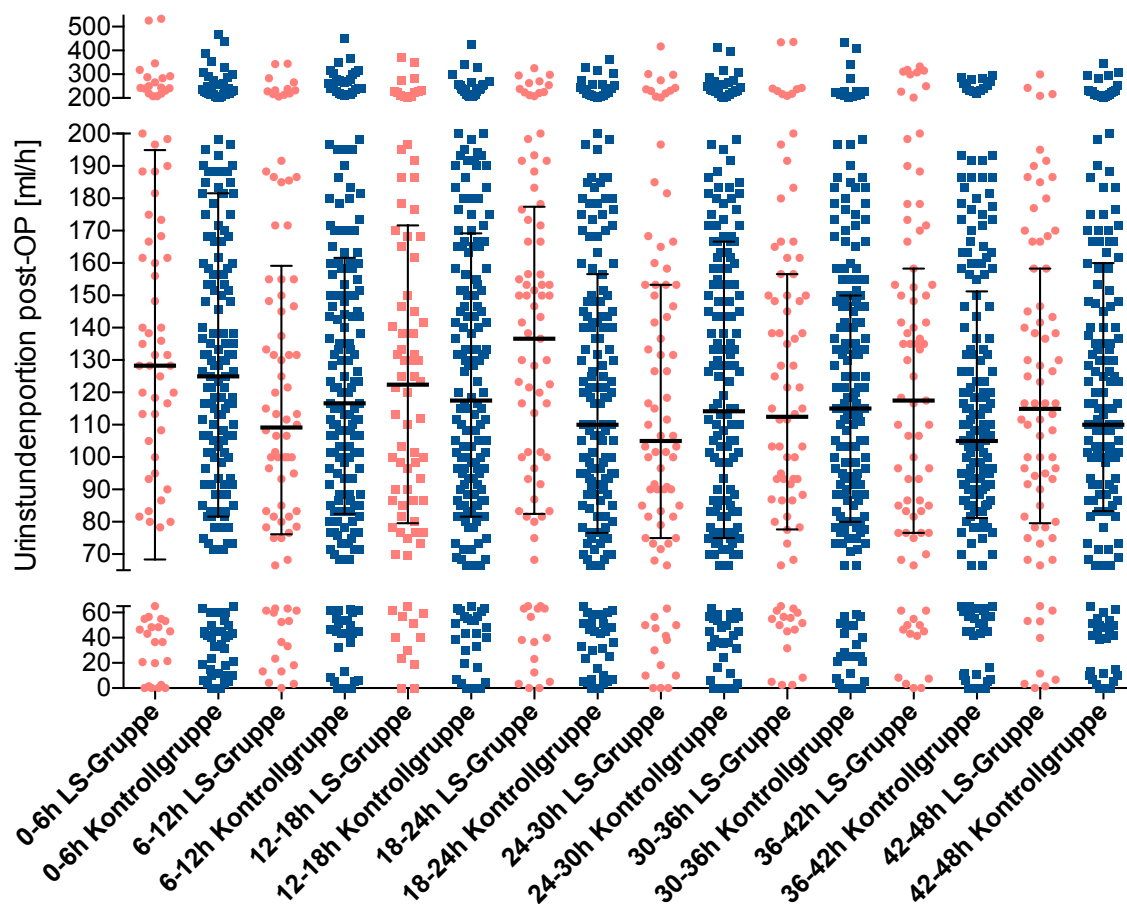


Abb. 23 Urinstundenporstion post-OP. Es zeigt sich ein ähnlicher Verlauf beider Studiengruppen

Das Vorliegen eines akuten Nierenversagen wurde anhand der AKIN-Kriterien durch Höhe und Verlauf der GFR sowie den dokumentierten Urinstundenportionen bestimmt.

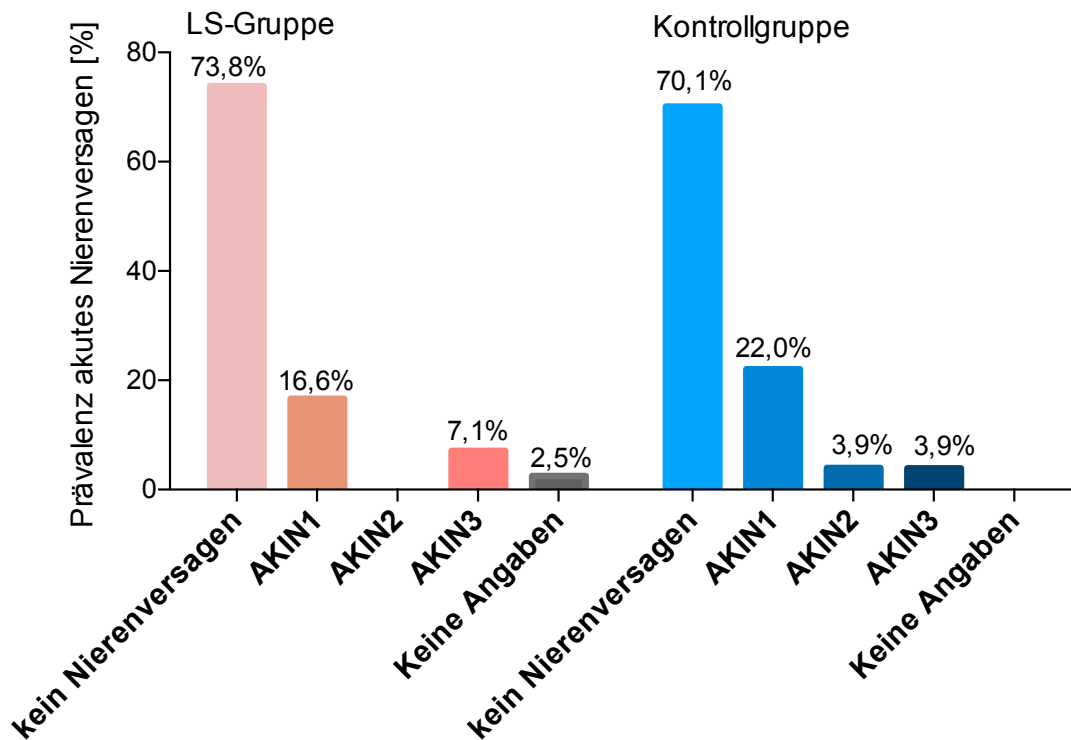


Abb. 24 akutes Nierenversagen post-OP. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied

In der LS-Gruppe zeigte sich bei 79,7% (n=67) postoperativ eine normale Nierenfunktion, in der Kontrollgruppe war die bei 70,1% (n=143) der Patienten der Fall. Ein Nierenversagen AKIN 1 erlitten n=14 (16,6%) Patienten der Studiengruppe und n=45 (22,0%) der Kontrollgruppe. In der LS-Gruppe konnte kein Patient mit Nierenversagen dem Stadium 2 zugeordnet werden, während dies in der Kontrollgruppe auf n=8 (3,9%) Patienten zutraf. An einem Nierenversagen AKIN 3 litten hingegen 7,1% (n=6) Patienten der LS-Gruppe. In der Kontrollgruppe waren n=8 (3,9%) von einem Stadium 3 betroffen (Abb. 24). Auch wenn sich die einzelnen Werte beider Gruppen leicht unterschieden, konnte keine signifikante Abweichung festgestellt werden (p=0,1112).

Im Falle einer neu aufgetretenen akuten oder chronischen Niereninsuffizienz wurde post-OP gegebenenfalls eine intermittierende oder permanente Dialysetherapie durchgeführt. Abbildung 25 ist zu entnehmen, dass bei n=15 (17,9%) Patienten der LS-Gruppe und n=28 (13,7%) Patienten der Kontrollgruppe eine intermittierende Dialysepflicht bestand.

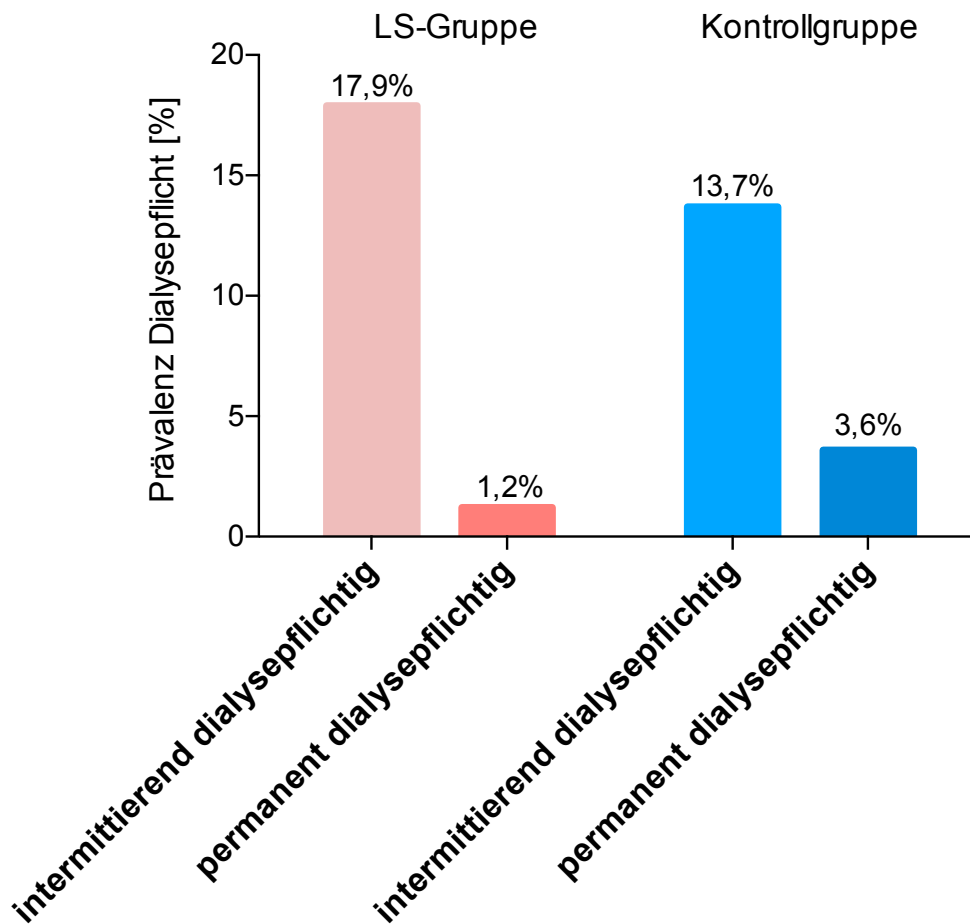


Abb. 25 Dialyse post-OP. Es besteht kein signifikanter Unterschied

Von einer dauerhaften Dialysepflicht waren in der LS-Gruppe nur n=1 (1,2%) Patient betroffen, in der Kontrollgruppe wurde bei n=3 (3,6%) Patienten eine permanente Dialysetherapie notwendig (Abb.25). Sowohl hinsichtlich der intermittierenden Dialysepflicht ($p=0,3676$), als auch der permanenten Dialysepflicht ($p=1,0000$) wiesen beide Gruppen keine bedeutsamen Unterschiede.

Zusammenfassend gibt es bezüglich der Nierenfunktion keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen.

3.4.11 Maximaler und mittlerer Laktatwert post-OP

Bei allen Patienten wurde postoperativ 48 Stunden lang in 6 Stundenintervallen der Laktatwert gemessen (Abb.26). Der maximale Laktatwert lag in der LS-Gruppe bei 22,2 mmol/l, während im Median Maximalwerte von 4,67 mmol/l erreicht wurden. In der Kontrollgruppe wurde ein Maximalwert von 29,3 mmol/l gemessen, der mediane Maximalwert lag jedoch bei 3,3 mmol/l (Abb. 26). Die Werte für das maximale Laktat zeigten sich in der LS-Gruppe signifikant höher, als in der Kontrollgruppe ($p=0,0115$).

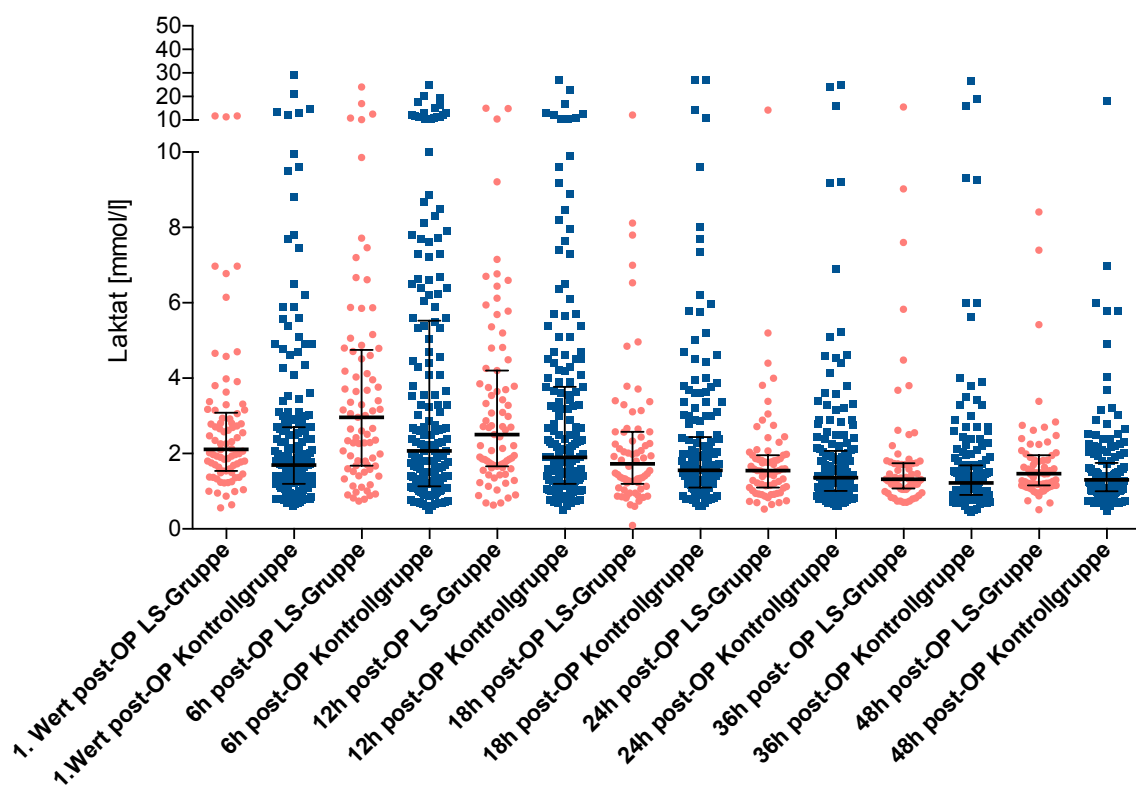


Abb.26 Laktatverlauf post-OP. Es besteht kein signifikanter Unterschied

Auch der mittlere Laktatwert innerhalb 48 Stunden post-OP lag in der LS-Gruppe signifikant höher ($p=0,0109$).

In der LS-Gruppe wiesen die Patienten einen mittleren Laktatwert von 2,06 mmol/l auf, in der Kontrollgruppe war dieser Wert um 0,35 mmol/l geringer (s. Abb. 27).

Insgesamt zeigen sich signifikant höhere postoperative Laktatwerte in der LS-Gruppe.

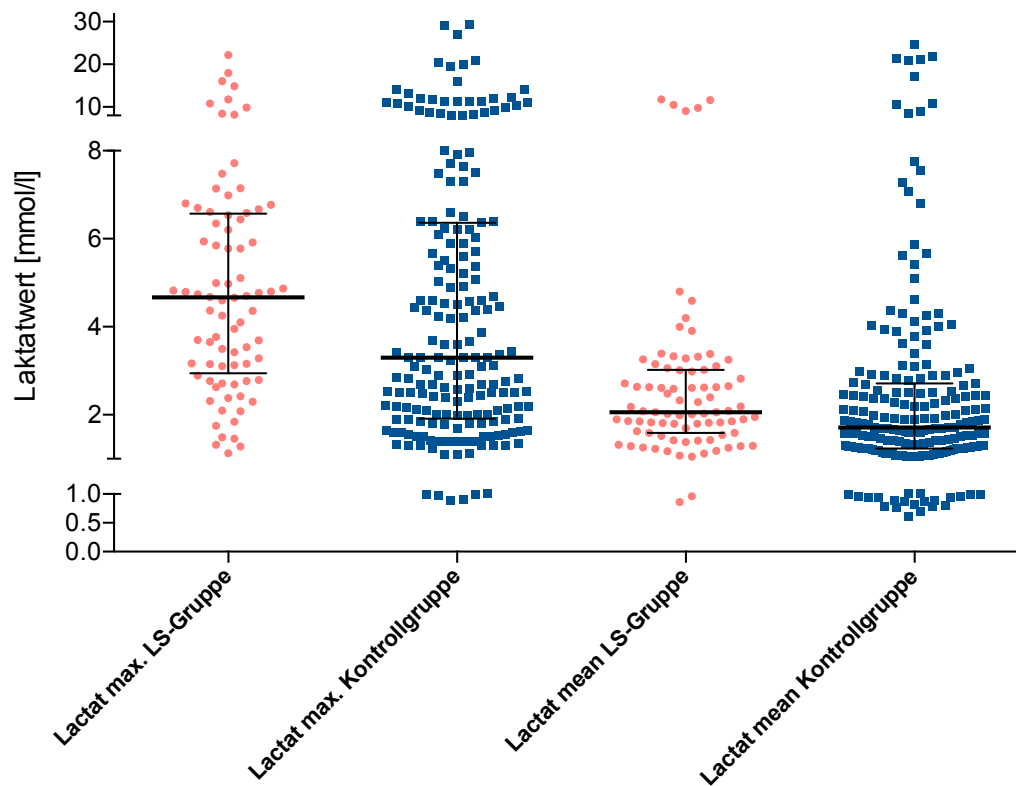


Abb.27 mittlerer und maximaler Laktatwert post-OP. Die Werte unterscheiden sich signifikant

3.4.12 Perioperative Herzschädigung (cardiac injury)

Im Stationären Verlauf wurden täglich die CK-Werte der Patienten kontrolliert (Abb.28). Es zeigt sich ein tendenziell gleicher Verlauf in beiden Studiengruppen mit einem Peak am 1. postoperativen Tag. Die Werte der LS-Gruppe stellen sich leicht höher dar.

Die CK-Werte der LS-Gruppe bewegten sich zwischen 87,6 U/L und 4672 U/L. Der Median lag bei 403,8 U/L. In der Kontrollgruppe lagen die gemessenen Werte zwischen 18 U/L und 11804 U/L. Der Median lag hier mit 358,4 U/L geringfügig niedriger (Abb.30). Ein signifikanter Unterschied der Daten beider Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p=0,3615$).

Im stationären Setting erfolgten ebenfalls tägliche Kontrollen der CKMB-Werte (Abb.29). Auch hier zeigt sich ein tendenziell ähnlicher Verlauf der gemessenen Werte beider Studiengruppen. Der Peak liegt hier direkt postoperativ, ab dem ersten postoperativen Tag kommt es langsam zur Normalisierung der Werte.

Die mittleren CKMB-Werte lagen in der LS-Gruppe zwischen maximal 332,8 U/L und minimal 10,0 U/L. Der Median lag bei 33,33 U/L. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 27,0 U/L, bei CKMB-Werten zwischen 5,0 U/L und 345,0 U/L (Abb.30). Es liegen in der LS-Gruppe signifikant höhere postoperative CKMB-Werte vor ($p=0,0057$).

Es liegt somit zusammenfassend eine perioperativ höhere kardiale Enzymfreisetzung in der LS-Gruppe vor allem in den ersten 48 h vor, was als Zeichen für eine –zumindest vorübergehende Herzschädigung unter LS gewertet werden könnte.

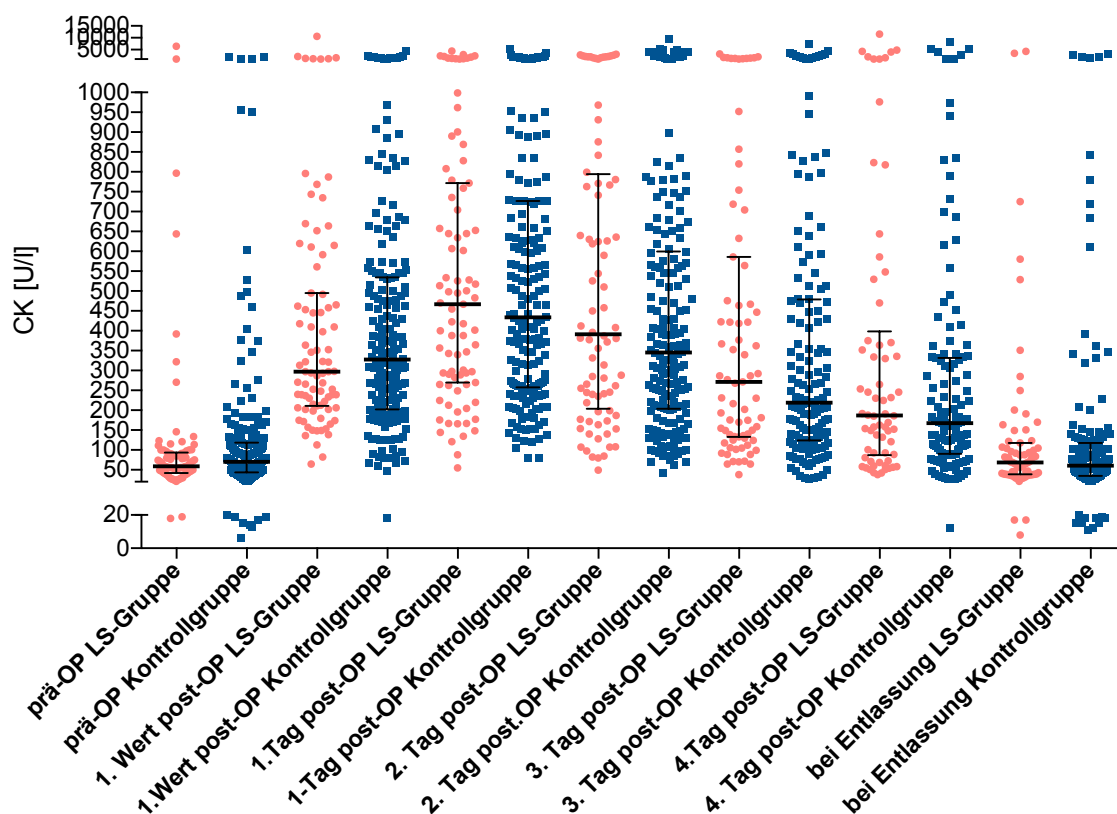


Abb. 28 CK-Verlauf post-OP. Gleiche Tendenz mit Peak am 1. postoperativen Tag

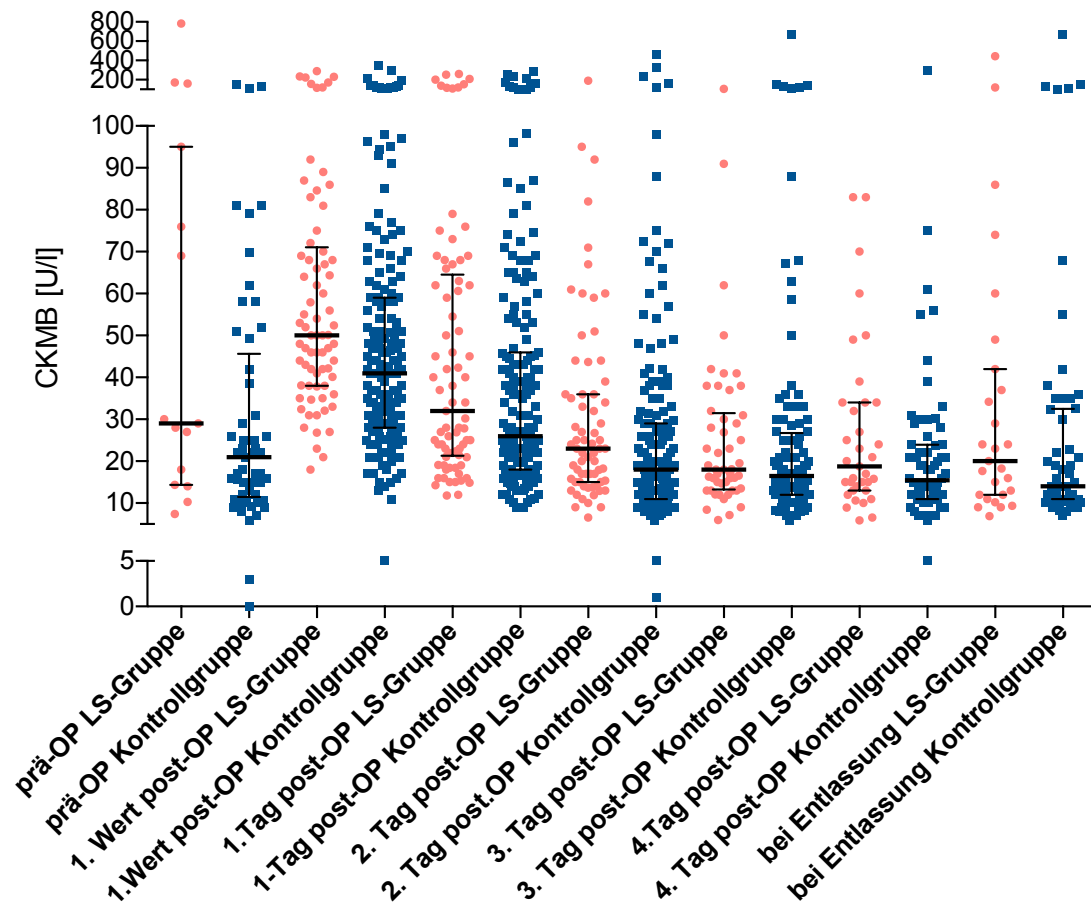


Abb.29 CKMB-Verlauf post-OP. Gleiche Tendenz mit Peak unmittelbar post-OP

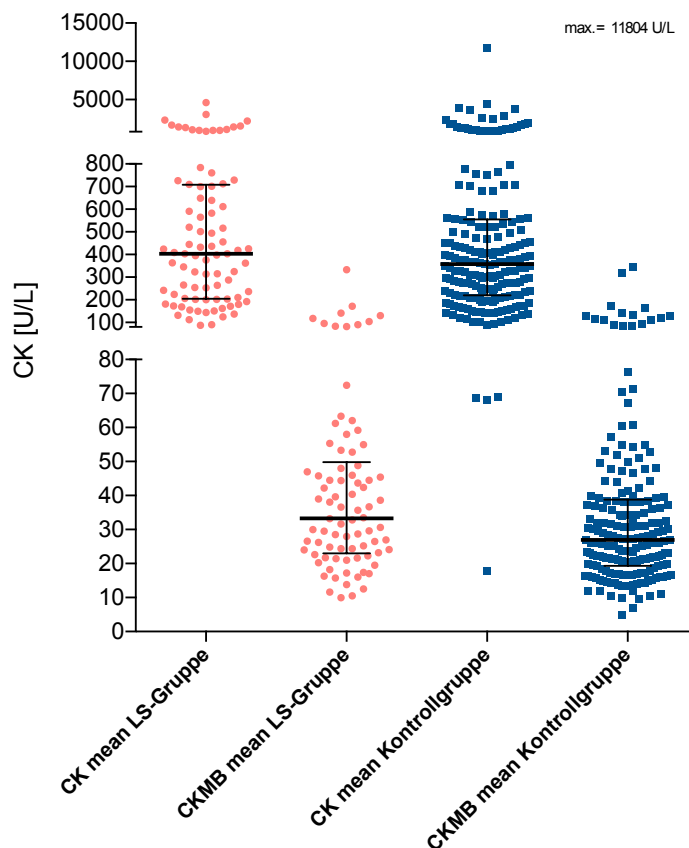


Abb.30 Mittlere CK- und CKMB-Werte post-OP. Die CKMB unterscheidet sich in beiden Gruppen signifikant.

3.4.13 Perioperative Inflammation

Im postoperativen Verlauf wurden auch regelmäßige Kontrollen des Blutbildes durchgeführt. Abbildung 31 stellt den Verlauf der Leukozytenanzahl dar. Es zeigt sich in beiden Gruppen, wie zu erwarten, ein postoperativ starker Anstieg der Leukozytenzahl. Im weiteren Verlauf normalisiert sich diese wieder. Bei Patienten der LS-Gruppe lag die mittlere Leukozytenzahl bei 12360/ μ l, in der Kontrollgruppe war der Wert mit 12320 / μ l unwesentlich geringer ($p=0,421$). Auch die gemessenen Maximalwerte zeigten mit 31030/ μ l bzw. 32480/ μ l keine wesentlichen Unterschiede. Der niedrigste gemessene Wert lag in der LS-Gruppe bei 6800/ μ l und in der Kontrollgruppe bei 2830/ μ l (vgl. Abb. 32).

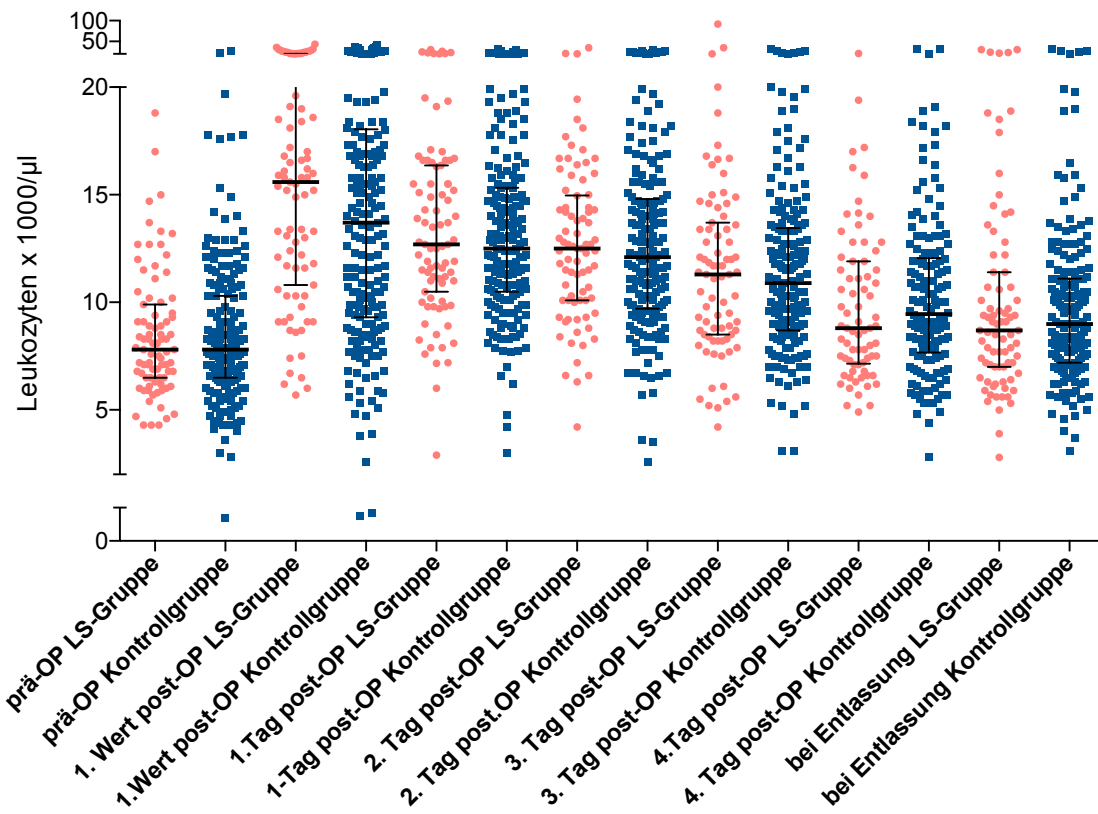


Abb.31 Verlauf Leukozytenzahl post-OP. Gleiche Tendenz in beiden Gruppen

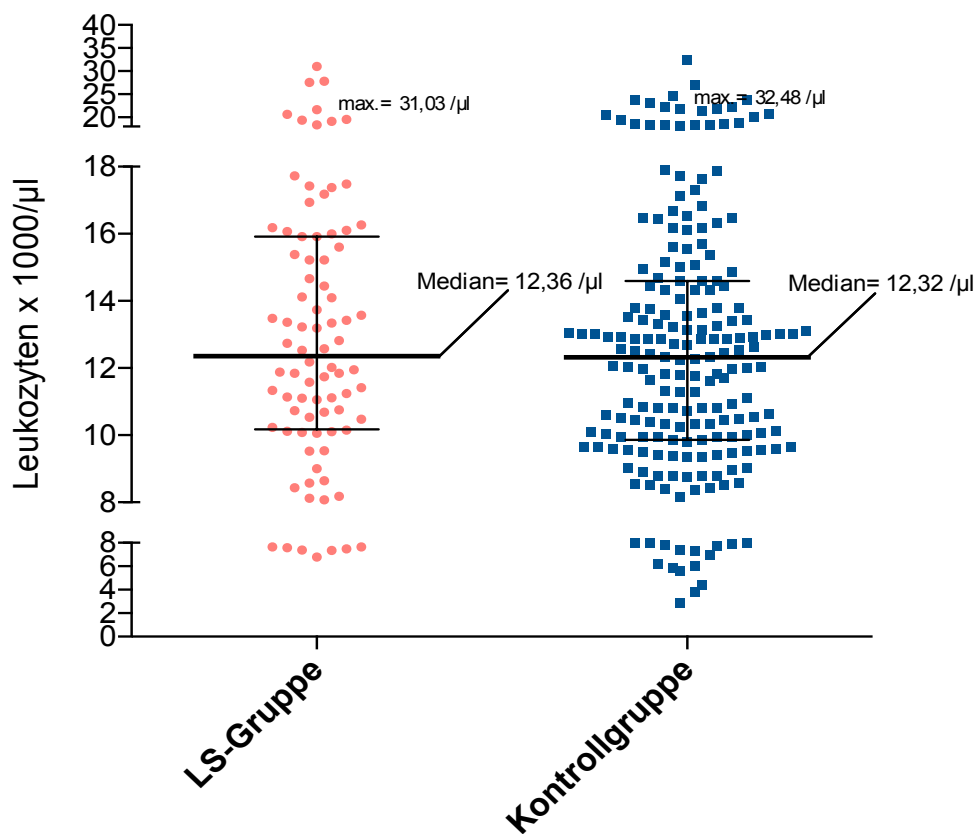


Abb. 32 mittlere Leukozytenzahl post-OP. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied

Auch die CRP-Werte wurden zur Detektion oder zur Beurteilung einer Inflammation regelmäßig bestimmt (Abb.33). Es zeigt sich ein starker Anstieg des CRP in beiden Gruppen am zweiten postoperativen Tag. Danach zeigen sich die CRP-Werte regredient. In der LS-Gruppe wiesen die Patienten im postoperativen Verlauf einen mittlere CRP-Wert von 130,3 mg/dl auf, in der Kontrollgruppe lag er bei 127,2 mg/dl (s. Abb. 34). In der LS-Gruppe wurden Werte zwischen 3,3 mg/dl und 244,5 mg/dl erreicht, in der Kontrollgruppe lagen die gemessenen Werte zwischen 1,41 mg/dl und 318,9 mg/dl, sodass sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen herausstellte ($p=0,7649$).

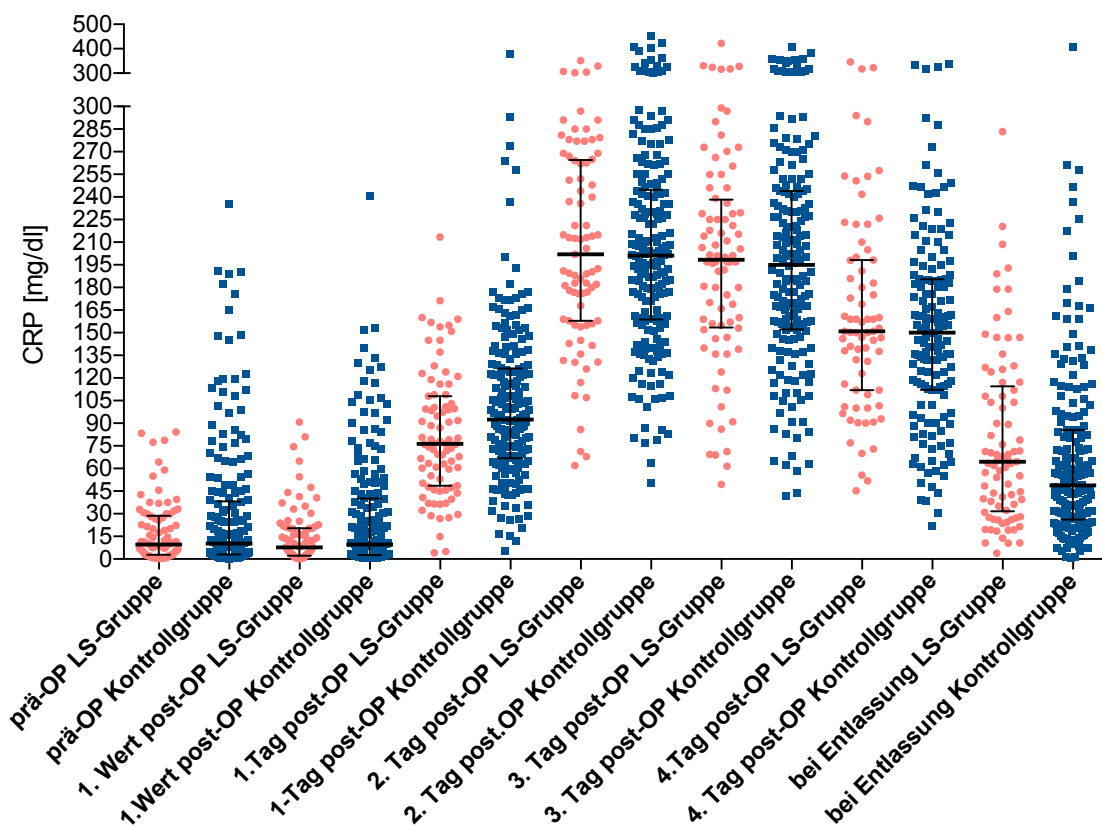


Abb.33 CRP-Verlauf perioperativ. Gleiche Tendenz mit Peak am 2. postoperativen Tag

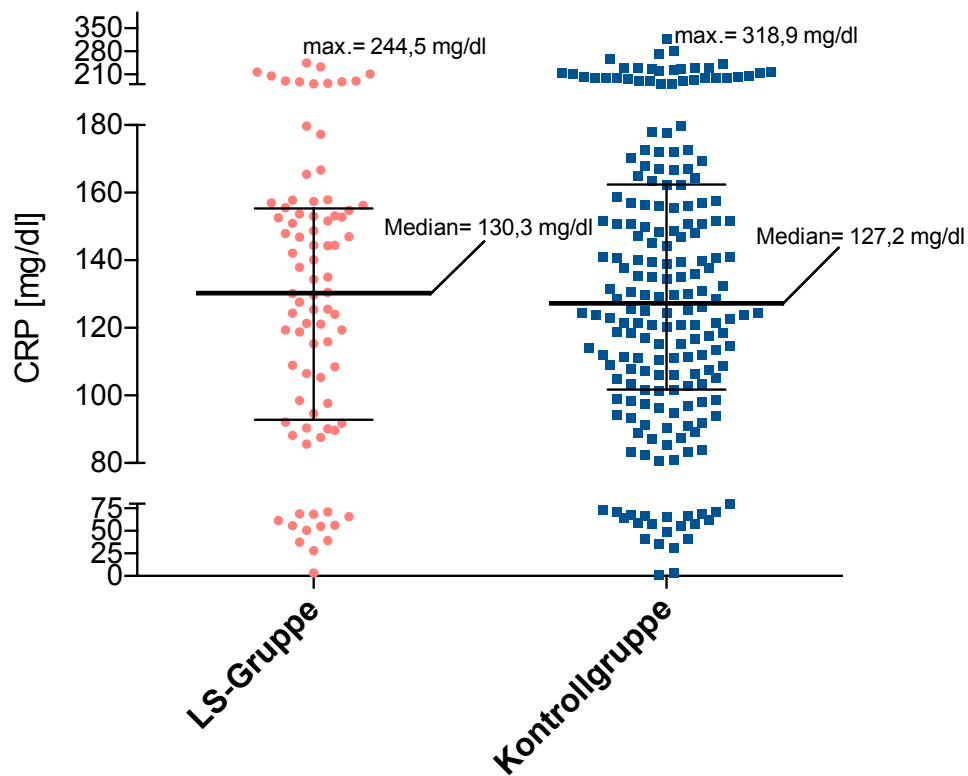


Abb. 34 mittlere CRP-Werte post-OP. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede

Zusammenfassend ist die perioperative Inflammation beider Studiengruppen als nicht signifikant unterschiedlich zu werten.

4. Diskussion

4.1 Baseline-Charakteristika und EuroSCORE II

Die Gegenüberstellung der beiden Studiengruppen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika sowie des präoperativen Status zeigt, dass sich die Gruppen in einigen Punkten unterschieden. Dies traf insbesondere auf die dem EuroSCORE II zu Grunde liegenden Parameter zu, obgleich sich der resultierende Score nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied (vgl. 3.2). So boten Patienten der LS-Gruppe mit durchschnittlich 25% Ejektionsfraktion eine schlechtere präoperative Pumpfunktion als Patienten der Kontrollgruppe (30% EF). Weiterhin litten mehr als die Hälfte der LS-Patienten, die eine pulmonale Hypertonie aufwiesen (8,4%), an einer schweren Hypertonie (4,8%). In der Kontrollgruppe lagen zwar in etwa gleichviele Fälle einer pulmonalen Hypertonie vor, allerdings wurden diese allesamt als mild eingestuft. Gleiches gilt für die präoperative Nierenfunktion. Wie Tabelle 3.2 zu entnehmen ist, zeigten sich in etwa ähnliche Verhältnisse beider Gruppen von „nierengesund“ zu „niereninsuffizient“. Innerhalb der Stadieneinteilung zeichneten sich jedoch signifikante Unterschiede ab, sodass 19% der LS-Gruppe als Stadium III oder schlechter qualifiziert wurden, während dies in der Kontrollgruppe nur auf 6,3% der Patienten zutraf. Schlussendlich mussten sich Patienten der Studiengruppe zusätzlich häufiger non-CABG- oder sogar mehreren Eingriffen unterziehen, die öfter mit einer Aorto- oder Kardiotomie einhergehen, als Patienten der Kontrollgruppe (vgl. Tbl 3.2 „Gewicht der Intervention“ sowie Tbl. 1.2 „Schwere der Intervention“). Wie in 1.1.3.1 schon diskutiert, sind dies alles wesentliche Faktoren, die das Outcome nennenswert beeinflussen können und somit, trotz nicht signifikant unterschiedlicher EuroSCORE II Werte eine schlechtere Prognose für Patienten der Studiengruppe zur Folge haben können.

4.2 Postoperative Mortalität

Die ermittelten Daten bezüglich der postoperativen Mortalität zeigen keine signifikanten Unterschiede. Sowohl das 30 Tage Überleben (83,3% in LS-Gruppe; 76,9% in Kontrollgruppe), als auch das Langzeitüberleben der Patienten mittels Kaplan-Meier-Schätzer weisen nur unwesentliche Differenzen

auf (vgl. 3.3). Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 72,92% (LS-Gruppe) bzw. 79,88% (Kontrollgruppe).

Der aktuellen Studienlage zufolge zeigen jedoch Patienten, die eine Präkonditionierung mit LS erhalten haben, eine signifikant reduzierte Gesamtmortalität. Landoni et. al. konnten 2010 in einer Metaanalyse von 10 randomisierten kontrollierten Studien zeigen, dass die präoperative Gabe vom LS einen hochsignifikanten Effekt hat. Die unmittelbar postoperative Sterblichkeit konnte in der LS-Gruppe deutlich gesenkt werden ($p=0,003$)⁴². In einer größer angelegten Analyse aus dem Jahre 2012 konnte die Gruppe um Landoni erneut ähnliche Ergebnisse bei 5480 Patienten aus 45 Studien erzielen⁴¹. Hier lag die Gesamt-Mortalitätsrate in der Levosimendangruppe bei 17,4%, in der Kontrollgruppe bei 23,3%. Auch Maharaj et al. kamen in einer Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 729 Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis. In der Studiengruppe lag die Mortalitätsrate bei 4,9% während sie in der Kontrollgruppe mit 11,4% wesentlich höher war. Eine Studie von Levin et al. von 2012, in der 252 Patienten mit präoperativ schlechter EF zwischen 2002 und 2008 CABG-Operationen erhielten und 24 Stunden vor OP randomisiert entweder LS oder ein Placebo erhielten, zeigte eine deutliche Verbesserung des 30-Tage-Überlebens in der präkonditionierten Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe⁴⁶. Die Mortalitätsrate lag hier in der LS-Gruppe bei 3,8% wohingegen in der Kontrollgruppe 12,4% detektiert wurden.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie stehen im scheinbaren Widerspruch zu den vorgenannten Publikationen. Wie in 4.1 schon beschrieben, bestanden jedoch in unserer Studie keine eindeutig vergleichbaren Ausgangssituation zwischen den beiden Gruppen; Patienten der LS-Gruppe würden daher aufgrund der Komorbidität und des prozeduralen Risikoprofils, trotz des nicht signifikant unterschiedlichen EuroSCORE II –Wertes, im klinischen Alltag einer anderen Risikogruppe zugeordnet werden und damit einhergehend eventuell eine höhere Mortalitätsrate aufweisen. Dennoch zeigten beide Gruppen ein vergleichbares Kurz- und Langzeitüberleben, was darauf hinweisen kann, dass die Patienten, die mit Levosimendan präkonditioniert wurden, in eine weniger hohe Risikogruppe transferiert wurden und die ermittelten Überlebensraten die erwarteten für diese Gruppe übersteigen^{48,52}. Um dies statistisch zu evaluieren, führten wir eine lineare Regressionsanalyse durch, die zeigte, dass in der vorliegend untersuchten Population die Ausprägung des EuroSCORE II der einzige Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität war. Die Applikation von Levosimendan hatte keinen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität. Hieraus muss

geschlossen werden, dass entweder der Levosimendan-Effekt nicht vorhanden war, oder dass er vorhanden war und durch uns unbekannte Störvariablen überdeckt wurde, die nicht in die multivariate Analyse mit einfließen. So wurde z.B. die Indikationsstellung zur Levosimendangabe nicht nach eindeutig definierten Kriterien durchgeführt, sondern beruhte auf der individuellen Entscheidung von Operateur und Anästhesist. Demzufolge können vermeintlich schlechtere Patienten eher die Präkonditionierung erhalten haben, als Patienten die sich präoperativ in einem guten Zustand befanden.

In den bisherigen Studien wurden keine Langzeitdaten > 6 Monate zur Mortalität bei prophylaktischem Einsatz von Levosimendan erhoben. In der vorliegenden Arbeit sind unseres Wissens nach somit erstmals Ergebnisse dieser Art mittels Langzeit-Follow-Up dokumentiert. Herauszustellen ist hierbei die nicht signifikant unterschiedliche 1-Jahres-Überlebensrate beider Gruppen. Wenn man, wie schon beschrieben, aufgrund der präoperativen Voraussetzungen von einer tendenziell höheren 30-Tage-Mortalität, als auch von einer höheren Langzeitmortalität in der LS-Gruppe ausgeht, ist die ähnlich gute 1-Jahres-Überlebensrate in der LS-Gruppe darauf hinweisend, dass Levosimendan nicht nur einen unmittelbaren positiven Effekt aufweist, sondern unter anderem auch das Auftreten von Spätkomplikationen und nach herzchirurgischen Eingriffen vermindern kann. Zur zukünftigen Differenzierung dieser Hypothese sind jedoch weitere prospektive, möglichst randomisierte Studien mit gezielter Frage nach Langzeitdaten notwendig.

4.3 Vorhofflimmern post-OP

Insgesamt zeigt sich in der vorliegenden Arbeit bei vergleichbaren Raten präoperativ bekannten Vorhofflimmerns in der LS-Gruppe ein signifikant erhöhtes Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern innerhalb von 24 Stunden post-OP. Während in der Kontrollgruppe bei 45,6% der Patienten ein Vorhofflimmern verzeichnet wurde, konnte in der Studiengruppe sogar bei 75% ein Vorhofflimmern festgestellt werden.

Laut Abacilar et al. jedoch führt die prophylaktische Gabe von Levosimendan zu einer signifikanten Minderung des Auftretens von Vorhofflimmern post-OP, besonders nach einem isolierten CABG-Eingriff ¹. Diese These wird durch viele weitere Studien und Metaanalysen ebenfalls gestützt. So konnten auch De Hert et al. schon 2008 in einer randomisierten Studie mit 3 Studiengruppen ähnliche

Ergebnisse erzielen¹³. Die Gruppe, die Levosimendan vor der Operation erhielt, erzielte dabei wesentlich niedrigere Zahlen für ein aufgetretenes Vorhofflimmern post-OP als die Gruppen, die Levosimendan entweder während der Operation erhielten, oder die zu keiner Zeit Levosimendan erhielten, sondern stattdessen mit Milrinon therapiert wurden.

Die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und der aktuellen Studienlage könnten durch verschiedene Faktoren erklärbar sein. Zunächst sind tachykarde Herzrhythmusstörungen im Nebenwirkungsprofil von LS enthalten⁶¹. Bei der Gabe im therapeutischen Bereich hat Levosimendan eine rein kalziumsensibilisierende Wirkung. In vitro ist jedoch ebenfalls eine Hemmung der Phosphodiesterase III beobachtet worden, die auch in vivo nicht auszuschließen ist. Die Kombination dieser beiden Effekte kann zu einer Kalziumüberladung der Zelle und somit zu diastolischen Relaxationsstörungen mit der Folge von ventrikulären Rhythmusstörungen führen⁷⁸, Neben den LS-assoziierten Ursachen ergeben sich auch auf Patientenseite mögliche Ursachen: Die Patienten der LS-Gruppe unterzogen sich wesentlich schweren Eingriffen, die häufiger mit einer Kardiotomie einhergingen (z.B. Klappenersatz). Dieser Umstand führt nachweislich zu einem erhöhten Risiko für postoperative Herzrhythmusstörungen^{21,64}. Zudem zeigten diese Patienten postoperativ einen ausgeprägteren Bedarf anderer positiv inotroper Substanzen, welche eine arrhythmogene Wirkung haben. Dies gilt insbesondere für Adrenalin. Weitere Risikofaktoren für postoperatives Vorhofflimmern sind zum Beispiel eine prolongierte Beatmungsdauer oder eine vermehrte perioperative Inflammation. In unserer Arbeit könnte auch eine retrospektiv schlecht zu ermittelnde Volumenrestriktion bei Patienten mit komplexen Eingriffen und initial schlechter EF eine Rolle gespielt haben. Somit ist das häufigere Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern in der LS-Gruppe wahrscheinlich durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren begünstigt und nicht nur allein auf LS zurückzuführen.

4.4 Katecholaminbedarf post-OP

Der ermittelte Katecholaminbedarf post-OP unterscheidet sich zwischen LS- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Verwendung von Adrenalin. Während in der Kontrollgruppe Adrenalin im Mittel nach 18 Stunden abgesetzt werden konnte, waren Patienten der LS-Gruppe 27,5 Stunden auf die Gabe von Adrenalin

angewiesen. Hinsichtlich des Bedarfs an Noradrenalin, Milrinon und Dobutamin zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Diese Daten widersprechen der aktuellen Studienlage, in der allgemein eine verminderte Katecholaminpflichtigkeit nach Präkonditionierung mit Levosimendan festgestellt wurde. Wie in 1.2.4 und 1.2.5 bereits erwähnt, konnten mehrere Studien zeigen, dass ein frühzeitiger Einsatz von Levosimendan zu einer signifikant verminderten Inotropikagabe führt^{4,49,83}.

Die Diskrepanz zwischen der bisherigen Studienlage und der vorliegenden Arbeit resultiert unserer Ansicht nach hauptsächlich aus den präoperativen Differenzen zugunsten der Kontrollgruppe. Ein entscheidendes Kriterium ist hierbei die erschwerende Komplexität der Eingriffe, denen sich die Patienten unterziehen mussten, in Zusammenschau mit der präoperativ wesentlich beeinträchtigten kardialen Leistung. Diese Umstände führen zu einem schon initial erwarteten höheren Bedarf an kreislaufunterstützenden Substanzen, sodass die ermittelten Ergebnisse diese Erwartung unterstützen. Weiterhin ist aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie die Katecholaminsteuerung nicht standardisiert. Es ist nachträglich schwer herauszufinden, wie genau die Volumen- und Katecholamingabe bei unseren Patienten gesteuert wurde. Denkbar wäre eine eher restriktive Volumengabe bei Patienten mit komplexeren Eingriffen und einer initial schlechteren EF, die in der Folge in einem erhöhten Vasopressorenbedarf resultiert. Alle genannten Punkte könnten im Rahmen einer prospektiven Untersuchung mit weitgehender Standardisierung der Therapiesteuerung geklärt werden um den tatsächlichen Effekt von LS auf den Bedarf weiterer medikamentöser Kreislaufunterstützung zu untersuchen.

4.5 Beatmungs- und Liegedauern

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die Beatmungs- sowie Liegezeiten nicht signifikant. Auch wurden keine Differenzen bei der Re-Intubationsrate verzeichnet. Im Median verbrachten präkonditionierte Patienten 10 Tage im Krankenhaus und davon 115,8 Stunden auf einer Intensivstation. Reintubiert werden mussten 9,5% der Patienten. Patienten der Kontrollgruppe hingegen verblieben im Median 11 Tage im Krankenhaus und waren davon 94 Stunden intensivpflichtig. 8,8% der Patienten wurden im Verlauf reintubiert (vgl. 3.4.6 ff.).

Sowohl Landoni et al. als auch Lim et al. zeigten in Ihren Metaanalysen, dass es bei Patienten, die mit Levosimendan behandelt wurden, zu einer signifikanten

Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes kam^{41,47}. Treskatsch konnte in seiner Studie belegen, dass eine frühzeitige Gabe von Levosimendan ebenfalls bessere Ergebnisse bezüglich der Beatmungszeit erzielen kann⁸¹. Die Gruppe um Kodali et al. hingegen, konnte in ihrer doppelblinden randomisierten Studie mit insgesamt 30 Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Beatmungsdauer und Intensivaufenthalt detektieren⁴⁰.

Die vorliegenden Daten sind in Hinblick auf die aktuelle Studienlage zu diskutieren. Einerseits konnten auch wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der genannten Parameter erzielen, andererseits gilt auch hier wieder, dass man bei der Studiengruppe wesentlich längere Beatmungs- und Liegezeiten erwarten würde. Dies lässt darauf schließen, dass die Prophylaxe mit Levosimendan doch einen positiven Effekt auf die postoperative Ventilations- und Liegedauer hat. Eine sichere Aussage kann jedoch nur durch weitere Studien mit speziellem Schwerpunkt auf diese Parameter getroffen werden.

4.6 Nierenfunktion

Zwischen LS- und Kontrollgruppe können hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Sowohl der Index „GFRpost-op/GFR-prä-OP“ als auch die Werte für akutes Nierenversagen zeigen minimale, jedoch keine signifikanten Unterschiede. Im Schnitt unterschieden sich in beiden Gruppen die gemessenen GFR-Werte vor und nach dem chirurgischen Eingriff kaum, der Index lag bei 1,01 (Studiengruppe) bzw. 1,04 (Kontrollgruppe). 26,2% der Studienpatienten erlitten ein akutes Nierenversagen, in der Kontrollgruppe waren es sogar 28,9%, wobei bei 7,1% der Patienten der Studiengruppe ein schweres Nierenversagen AKIN III diagnostiziert wurde. In der Kontrollgruppe lag dieser Wert mit 3,9% wesentlich niedriger (vgl. 3.4.10 ff.). Dennoch hielt sich der Einsatz einer vorübergehenden Dialysetherapie in beiden Gruppen die Waage (17,9% in Studiengruppe, 13,9% in Kontrollgruppe). Eine permanente Dialysepflicht post-OP 1,2% der Studienpatienten bzw. 3,6% der Kontrollgruppe.

Eine aktuelle Studie von Bragadottir et al. aus dem Jahre 2013 konnte eine effektive Vasodilation vor allem der präglomerulären Widerstandsgefäße feststellen, die zu einer verbesserten Nierendurchblutung sowie glomerulären Filtrationsrate führt, ohne den renalen Sauerstoffbedarf zu erhöhen¹⁰. Dies führt in der Folge zu einem verminderten Auftreten von akutem Nierenversagen und

der Notwendigkeit einer Dialysetherapie. Auch die Ergebnisse der Gruppe um Ayse Baysal von 2014 stützen diese Hypothese. In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie mit insgesamt 128 Teilnehmern konnte hier in der mit Levosimendan behandelten Gruppe wesentlich bessere Kreatinin- und GFR-Werte verzeichnet werden. Auch wurde in der Studiengruppe signifikant seltener der Einsatz einer Dialysetherapie notwendig⁷. Auch Lim et al. kamen in ihrer Metaanalyse von 14 kontrollierten, randomisierten Studien zu diesen Ergebnissen⁴⁷. In der Metaanalyse von Landoni et al. von 2010 konnten hingegen keine Verbesserungen hinsichtlich eines akuten Nierenversagens gefunden werden⁴².

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen zur richtigen Interpretation vor dem Hintergrund der präoperativ ermittelten Nierenfunktion analysiert werden. Wie in 4.1 beschrieben, unterschieden sich Studien- und Kontrollgruppe hinsichtlich der dokumentierten Nierenfunktion maßgeblich voneinander. In der Studiengruppe wurden Patienten wesentlich häufiger mit einer Niereninsuffizienz Std. III oder höher eingestuft als in der Kontrollgruppe. Eine schon präoperative eingeschränkte Nierenfunktion ist jedoch ein entscheidender Faktor für ein akutes Nierenversagen post-OP (vgl. 1.1.3.1 Tbl. 1.2 „Nierenfunktion“). Mit diesem Wissen stellen sich die ermittelten Ergebnisse nun erheblich positiver für die Studiengruppe dar. Auch wenn die Unterschiede nicht signifikant waren, zeigte sich dennoch sogar eine leicht geringere Anzahl an akuten Nierenversagen in der Studiengruppe, womit aufgrund der präoperativen Ausgangssituation nicht zu rechnen war. Es ist daher davon auszugehen, dass Levosimendan einen erheblichen positiven Einfluss auf den renalen Blutfluss und die daraus resultierende Nierenfunktion hat.

4.7 Laborchemische Parameter

Die laborchemischen Parameter, die für diese Studie erhoben wurden, sind hinweisend für inflammatorische Vorgänge im Körper (Leukozyten, CRP), eine Schädigung des Herzmuskels (CK und vor allem CKMB) sowie das Vorliegen einer Gewebshypoxie (Laktat)(vgl. 1.1.6). Die Ergebnisse hinsichtlich dieser Parameter differieren zwischen beiden Gruppen nicht wesentlich, lediglich die Werte für Laktat und CKMB weisen signifikante Unterschiede auf.

4.7.1 Laktat

Sowohl maximale als auch mittlere Laktatwerte unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit maßgeblich. Während in der Studiengruppe im Schnitt maximale Laktatwerte von 4,67 mmol/l bei mittleren Werten von 2,06 gemessen wurden, lagen in der Kontrollgruppe mit maximalen Werte um die 3,30mmol/l und mittleren Werten von 1,71 mmol/l wesentlich bessere Werte vor.

In einer Studie von Fang et al. mit 36 Patienten, die aufgrund einer schweren Sepsis intensivmedizinische Betreuung benötigten, zeigten sich, im Gegensatz zu unserer Studie, neben der Verbesserung der hämodynamischen Situation auch niedrigere gemessene Laktatwerte in der mit LS therapierten Gruppe ²⁴.

Bezüglich der signifikant höheren Laktatwerte der LS-Gruppe in dieser Arbeit, ist aufgrund der nicht bedeutend unterschiedlichen übrigen Infektparameter wie CRP und Leukozytenzahl nicht von einer vermehrten Infektneigung des Studienkollegs auszugehen. Vielmehr ist hier zu diskutieren, inwieweit ein Zusammenhang zu den schwerwiegenden Eingriffen und einer daraus folgenden Minderperfusion des Myokards und anderer Organe besteht. Eine weitere mögliche Erklärung ist die längere Adrenalinpflichtigkeit der LS-Patienten. Wie in 1.1.6 erläutert, führt die Gabe von Adrenalin zu erhöhten Laktatwerten. Weiterhin wäre es möglich, dass LS-Patienten aufgrund der schlechten präoperativen Ausgangssituation und der schwerwiegenden Eingriffe wesentlich mehr Stress ausgesetzt waren und dadurch häufiger Hyperglykämien aufwiesen, welche ebenfalls das Serumlaktat erhöhen können(vgl. 1.1.6.).

4.7.2 perioperative Herzschädigung (cardiac injury)

Bei der ermittelten medianen CKMB lag die Kontrollgruppe mit 27,0 U/l näher am angegebenen Referenzbereich. In der LS-Gruppe wurde eine CKMB von 33,33 U/l gemessen. Die Werte der medianen CK unterschieden sich in beiden Gruppen hingegen nicht signifikant. Auf eine Analyse der dokumentierten Troponin-Werte wurde aufgrund der unzureichenden Anzahl der Werte verzichtet.

Sowohl in der Übersichtsarbeit von Pierrakos et al. als auch in der Studie der Gruppe um Tritapepe konnten signifikant geringere Troponinwerte als Marker für Myokardischämie bei Präkonditionierung mit Levosimendan eruiert werden^{62,83}.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aufgrund der Unterschiede der erhobenen Werte nur eingeschränkt mit der aktuellen Studienlage zu vergleichen. Sowohl Troponin als auch CKMB sind Werte, die hinweisend auf einen Untergang von Myokardgewebe sein können. Es ist also davon auszugehen, dass bei verminderten Troponinwerten auch verminderte CKMB-Werte zu finden sind. Dies widerspricht den von uns erhobenen Ergebnissen. Es ist jedoch in Betracht zu ziehen, dass sich Patienten der Studiengruppe häufiger schwerwiegenden chirurgischen Eingriffen, einhergehend mit einer Kardio- oder Aortotomie, unterzogen haben. Diese Art der Manipulation geht typischerweise mit einem erhöhten Untergang von Herzmuskelzellen einher und kann somit die Erhöhung der herzspezifischen Enzyme erklären. Dass es sich hier vor allem um eine durch den chirurgischen Eingriff bedingte Schädigung des Herzmuskels handelt und nicht um einen generellen Untergang von z.B. Skelettmuskel- oder Blutzellen als Folge eines LCOS mit konsekutiver Minderperfusion, ist aufgrund der nicht eindeutig differierenden Gesamt-CK-Werte beider Gruppen anzunehmen.

4.7.3 perioperative Inflammation

Sowohl Leukozytenanzahl als auch CRP-Werte zeigten zwischen LS- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

Adamopoulos et al. 2006 sowie Trikas et al. 2006 konnten jedoch in Ihren Studien einen deutlichen antiinflammatorischen und auch antiapoptotischen Effekt von Levosimendan dokumentieren. Die Gruppe um Adamopoulos untersuchte 96 Patienten, von denen jeweils ein Drittel Levosimendan, Dobutamin oder ein Placebo erhielten hinsichtlich der proinflammatorischen und apoptotischen Faktoren. Gemessen wurden unter anderem Interleukin-6-, TNF- α - und lösliche FAS-Liganden-Werte. Hier zeigte sich nur in der Levosimendangruppe eine signifikante Reduktion dieser drei Parameter². Auch Trikas et al. konnte in seiner Studie mit letztendlich 27 Patienten einen signifikanten und langanhaltenden Effekt im Sinne einer Reduktion von Interleukin-6 sowie löslichem FAS-Liganden und TNF- α und den zugehörigen Rezeptoren TNF-R1 und -R2⁸².

Die Unterschiede zur vorliegenden Arbeit sind hauptsächlich erneut auf die unterschiedlichen Ausgangssituationen und die Eingriffsschwere zurückzuführen. Bei komplizierteren und größeren Eingriffen ist postoperativ mit einer verstärkten Entzündungsreaktion und vermehrtem Zelluntergang zu rechnen, sodass die Vermutung besteht, dass die ermittelten Entzündungswerte in der LS-Gruppe ohne die Präkonditionierung mit Levosimendan wesentlich höher gewesen wären und einen prolongierten Verlauf genommen hätten. Ein positiver Einfluss von Levosimendan auf Inflammationsschwere und –verlauf ist somit zu diskutieren.

4.8 Mögliche Gründe für einen nicht ausreichenden LS-Effekt

Zusammenfassend muss man sagen, dass die hier diskutierten Wirkungen der LS-Gabe rein hypothetisch sind und auf den beschriebenen Unterschieden bezüglich der letalitätsbeeinflussenden Parameter basieren (vgl. 1.1.3.1). Geht man nämlich aufgrund der durchgeführten Regressionsanalyse von einer guten Vergleichbarkeit beider Gruppen aus, da nachweislich nur der im EuroSCORE II ermittelte Wert signifikant Einfluss auf den postoperativen Verlauf nimmt, ist in dieser Arbeit kein ausreichender Effekt der präoperativen Prophylaxe mit LS nachzuweisen. Dies kann verschiedene Gründe haben, allen voran die relativ kleinen Gruppengrößen, sodass trotz eines eventuellen klinischen Unterschieds keine statistische Signifikanz dokumentiert werden konnte.

Weiterhin hätte zum einen eine mögliche Prognoserelevanz von präoperativer EF und Nierenfunktion durch gesondertes Aufführen in der Regressionsanalyse nachgewiesen oder widerlegt werden können. Um ein statistisch hochwertiges Ergebnis zu erreichen, sollten Parameter nicht doppelt in die Analyse eingebracht werden, jedoch musste dies in der vorliegenden Arbeit im Fall einiger Parameter (Eingriffsschwere, aktueller Myokardinfarkt), die ebenfalls in die Berechnung des EuroSCORE II mit einfließen, dennoch erfolgen, um eine Konvergenz des Modells zu erreichen. Da zumindest diese beiden Faktoren also nicht individuell und damit folglich auch nicht als Faktor im EuroSCORE II Einfluss auf die postoperative Mortalität nehmen, könnte es interessant sein, in einer Einzelanalyse herauszufinden, welche Faktoren, die zur Berechnung des EuroSCORE II herangezogen werden, im Einzelnen prognoserelevant sind.

Zum anderen können Störvariablen, die sich unserer Kenntnis entziehen, ebenfalls den in anderen Studien nachgewiesenen Effekt der LS-Gabe

vermindern oder verschleiern. Hierfür gibt es unter anderem die folgenden möglichen Gründe:

Es war zumeist weder eindeutig nachzuvollziehen, wann die Levosimendangabe verabreicht wurde, noch ob eine initiale Bolusgabe durchgeführt wurde. Sollte dies nicht geschehen sein, ist der präkonditionierende Effekt kaum gegeben (vgl. 1.2.3 ff.), da sich ohne Bolusgabe erst nach vier Stunden, also im Schnitt erst nach dem Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine, die volle medikamentöse Wirkung entfaltet (s. 1.2.1). Weiterhin gab es keine kontinuierlich verzeichneten Daten zum Cardiac Output, sodass die kreislaufunterstützende Medikation individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes war und sich alleine auf die klinische Präsentation des Patienten stützte, die retrospektiv nicht nachzuvollziehen ist. Zudem war aufgrund des off-label Einsatzes von LS am UKGM die initiale LS-Gabe ebenfalls eine Entscheidung die auf dem individuellen Ermessen des verantwortlichen Operateurs und Anästhesisten beruhte. Somit besteht zusätzlich die Möglichkeit, dass hauptsächlich Patienten, die sich klinisch wesentlich schlechter darstellten eine Prophylaxe mit LS erhielten, auch wenn dies retrospektiv nicht mehr nachzuvollziehen ist.

4.9 Limitation der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit bietet, wie schon diskutiert, vor allem aufgrund ihres retrospektiven Charakters und der möglichen Ungleichheit der untersuchten Studiengruppen gewisse Limitationen. Diese wurden versucht möglichst gering zu halten, indem man einen konsequenten Ausschluss von Patienten, bei denen eine unzureichende Datendokumentation vorlag, vornahm. Trotz der Einschränkungen, unter denen das Ergebnis dieser Arbeit zu sehen ist, bringt es auch gewisse Vorteile mit sich. Die erhobenen Daten spiegeln ein Real-World-Szenario wider, das den Einsatz von Levosimendan im klinischen Alltag adäquat wiedergibt. Dadurch, dass im Gegensatz zu prospektiven Studien initial kein starres Studiendesign bestand, konnte nachträglich die Relevanz der Parameter ermittelt und diese dementsprechend modifiziert werden. Weiterhin konnten im Rahmen dieser Studie erstmals Langzeitdaten nach LS-Einsatz dokumentiert werden, teilweise sogar bis zu 5,2 Jahren post-operativ.

4.10 Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die bekannte gute Wirkung von Levosimendan auf das Kurzzeitoutcome bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, nicht. Die prophylaktische Gabe von Levosimendan konnte das Kurzzeitoutcome der betroffenen Patienten nicht wesentlich verbessern. Aber auch wenn sich bei vielen Ergebnissen auf den ersten Blick keine signifikanten Unterschiede fanden, kann man ein besseres unmittelbar postoperatives Ergebnis der präkonditionierten Patienten diskutieren, da sich im Vergleich mit der Ausgangssituation bessere Werte als erwartet zeigten. Wenn man annimmt, dass sich die Studiengruppen präoperativ signifikant zugunsten der Kontrollgruppe unterschieden, kann man aufgrund der nicht signifikant unterschiedlichen Kurzzeit-Daten annehmen, dass die Präkonditionierung mit LS zu einer Minderung des Gesamtrisikos führen kann. Durch die frühzeitige präoperative Gabe des Medikaments könnte man so Patienten, die einer sehr hohen Risikogruppe angehören, ermöglichen ebenso gute Ergebnisse zu erzielen, wie Angehörige einer geringeren Risikogruppe. Wie jedoch schon ausführlich diskutiert, sind dies nur Hypothesen, die sich in der vorliegenden Arbeit nicht durch eindeutige Ergebnisse belegen lassen.

Die genannten Limitationen einer retrospektiven Analyse mit ungleichen Basischarakteristika wurden versucht, mit Hilfe einer multivariaten Regressionsanalyse auszugleichen. Es ist jedoch auch hier möglich, dass relevante Prädiktoren nicht berücksichtigt wurden, die das Risiko der beiden Gruppen beeinflussen könnten. Um eine genauere Quantifizierung des LS-Effekts, auch auf das Langzeitüberleben, zu ermöglichen, wäre eine prospektive randomisierte Studie, notwendig, in der die Dokumentation und Steuerung der sonstigen perioperativen Therapie standardisiert und nachvollziehbar dokumentiert sind.

5 Zusammenfassungen

5.1 Deutsch

Die Behandlung multimorbider Patienten mit hochgradig eingeschränkter kardialer Funktion wird in der Herzchirurgie immer häufiger. Damit einhergehend kommt es zu einem Anstieg sowohl des perioperativen Risikos als auch der postoperativen Mortalität. Um diesem Trend entgegenzuwirken, wurden verschiedene prophylaktische Verfahren etabliert: Hierzu zählt auch die Gabe des Calcium-Sensitizers Levosimendan, der eine positiv- inotrope Wirkung hat, ohne den kardialen Sauerstoffbedarf zu erhöhen. In vielen vorangegangenen Studien konnte ein positiver Effekt dieser Substanz bereits belegt werden. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Auswirkungen von LS an n=84 Patienten (LS-Gruppe) mit einer präoperativ hochgradig eingeschränkten Herzfunktion im Vergleich mit n=204 Patienten (Kontrollgruppe), die zu keiner Zeit LS erhielten, dokumentiert und analysiert. Mittels der Erstellung eines multivariaten Regressionsmodells wurden zusätzlich die präoperativen Faktoren ermittelt, die einen signifikanten Einfluss auf das postoperative 30-Tage-Überleben haben. Insgesamt unterschieden sich beide Studiengruppen hinsichtlich des einzigen objektivierbaren einflussnehmenden Parameters „EuroSCORE II-Wert“ nicht signifikant. In Bezug auf die definierten primären und sekundären Endpunkte zeigte sich eine höhere Rate an Vorhofflimmern innerhalb 24 h post-OP ($p < 0,0001$) in der LS-Gruppe, sowie ein längerer Adrenalin-Bedarf ($p = 0,0327$) und postoperativ erhöhte CKMB- ($p = 0,0057$) und Laktatwerte ($p = 0,0115$). Bezüglich der postoperativen Mortalität bestanden keine signifikanten Unterschiede, insbesondere im Langzeit-Follow-Up bis zu 5 Jahre post-OP zeigte sich eine vergleichbar hohe Mortalitätsrate in beiden Gruppen. Damit unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Arbeit von der aktuellen Studienlage. Es ist jedoch zu diskutieren, inwieweit die signifikant unterschiedlichen präoperativen Risikofaktoren, die nicht individuell im Regressionsmodell aufgeführt sind, Einfluss auf das postoperative Outcome nehmen, da die LS-Gruppe im klinischen Setting einer höheren Risikogruppe zugeteilt werden würde und dennoch vergleichbar gute postoperative Ergebnisse verzeichnen konnte.

5.2 Englisch

The treatment of multimorbid patients with severely reduced left ventricular function undergoing cardiac surgery becomes more and more frequent. As this also causes an increase in postoperative mortality and perioperative complications, different means have been developed to prevent those and to improve the postoperative outcome, as the prophylactic administration of Levosimendan, a calcium-sensitizer, which increases myocardial contractility without causing a higher demand of oxygen in the myocardial tissue. Many previous trials could demonstrate the outstanding benefits of early prophylactic administration in patients with severely reduced EF. In this trial the impact of prophylactic LS-administration was analysed in n=84 patients with severely reduced EF in comparison with n=204 patients who never underwent LS-administration at all. By using a multivariate regression model we defined those preoperative risk factors, which affected the postoperative 30-day-survival significantly. Regarding the value for EuroSCORE II, which seems to be the only objectifiable and significant factor, the two study groups did not differ significantly. In relation to the defined primary and secondary endpoints we could find a higher rate of postoperative atrial fibrillation within 24 hours ($p < 0,0001$), a longer demand for adrenalin-support ($p = 0,0327$) and also higher values for postoperative CKMB ($p = 0,0057$) and lactate ($p = 0,0115$) in patients with LS-administration. There was no significant difference regarding the postoperative short- and longtime mortality. These results differ from current studies which can be ascribed to various reasons, first and foremost to the retrospective character of this trial with all its limitations. Furthermore one has to take into consideration the effect of preoperative risk factors in which the two groups differ and which are not specified in the regression analysis. From a clinical point of view the group which received LS-administration would have been classified in a higher risk group than the control group. The long-term survival was not significantly different between the groups.

ADHF = acutely decompensated severe chronic heart failure
AKIN = acute kidney injury network
BD = Blutdruck
BGA = Blutgasanalyse
CABG = coronary artery bypass grafting
CCS = canadian cardiovascular society
CI = cardiac index
CK = Kreatinkinase
CKMB = Muscle-Brain-Typ Kreatinkinase
CRP = C-Reaktives-Protein
DGTHG = Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EuroSCORE = European System for cardiac operative risk evaluation
GFR = Glomeruläre Filtrationsrate
HLM = Herz-Lungen-Maschine
HZV = Herzzeitvolumen
IABP = intraaortale Ballonpumpe
ICH-GCP = Good clinical practice for Trials on medicine products in the european community
ICM = ischämische Kardiomyopathie
ITBVI = Intrathorakaler Blutvolumenindex
KHK = koronare Herzkrankheit
LCOS = low cardiac output syndrom
LS = Levosimendan
LV-EDAI = leftventricular enddiastolic area index
MAP = mean arterial pressure; mittlerer arterieller Druck
PCI = percutaneous coronary intervention; perkutane Koronarintervention
PCWP = post-capillary wedge pressure; mittlerer pulmonalarterieller Druck
PEEP = positive endexpiratory pressure; positiver endexpiratorischer Druck
QIMS = Qualitäts- und Informationsmanagementsystem
SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung
ScVO₂ = zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS = systemic inflammatory response syndrome
STS = Society of thoracic surgeons
SvO₂ = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

V_{max} (LVOT) = maximal velocity through left ventricular outflow tract; maximale linksventrikuläre Ausflussgeschwindigkeit

ZVD = zentraler Venendruck

Abbildungen

- Abb. 1* Mechanischer Herzklappenersatz (S. 5)
Abb. 2 Biologischer Herzklappenersatz (S. 5)
Abb. 3 Pathophysiologie LCOS (S. 14)
Abb. 4 Algorithmus Linksherzinsuffizienz (S. 22)
Abb. 5 Algorithmus Rechtsherzinsuffizienz (S. 23)
Abb. 6 Strukturformel Levosimendan (S.26)
Abb. 7 Wirkweise Inotropika an der Herzmuskelzelle (S. 27)
Abb. 8 Entstehung von Studienkollektiv und Kontrollgruppe (S. 33)
Abb. 9 Überleben 30-Tage post-OP (S. 42)
Abb. 10 Langzeitüberleben post-OP (S. 43)
Abb. 11 VHF innerhalb 24 h post-OP (S. 45)
Abb. 12 Inotropikabedarf quantitativ (%) (S. 46)
Abb. 13 Adrenalinbedarf (h) post-OP (S. 47)
Abb. 14 Noradrenalinbedarf (h) post-OP (S. 48)
Abb. 15 Dobutaminbedarf (h) post-OP (s. 49)
Abb. 16 Milrinonbedarf (h) post-OP (S. 50)
Abb. 17 Beatmungsdauer (h) post-OP (S. 51)
Abb. 18 Reintubation während Krankenhausaufenthalt (S. 52)
Abb. 19 ICU-Aufenthalt (h) post-OP (S. 53)
Abb. 20 Gesamt-Krankenhausaufenthalt (h) post-OP (S. 54)
Abb. 21 GFR-Verlauf post-OP (S. 55)
Abb. 22 GFR post-OP/GFR prä-OP (S. 55)
Abb. 23 Urinstundenportion post-OP (S. 56)
Abb. 24 Akutes Nierenversagen post-OP (S. 57)
Abb. 25 Dialyse post-OP (S. 58)
Abb. 26 Laktatverlauf post-OP (S. 59)
Abb. 27 mittlerer und maximaler Laktatwert post-OP (S. 60)
Abb. 28 CK-Verlauf post-OP (S. 61)
Abb. 29 CKMB-Verlauf post-OP (S. 62)
Abb. 30 mittlerer CK- und CKMB-Wert post-OP (S. 63)
Abb. 31 Verlauf Leukozytenanzahl post-OP (S. 64)
Abb. 32 Mittlere Leukozytenanzahl post-OP (S. 64)
Abb. 33 CRP-Verlauf post-OP (S. 65)
Abb. 34 mittlerer CRP-Wert post-OP (S. 66)

Tabellen

Tabelle 1.1 ESC-Empfehlungen für die Art der Revaskularisation bei Patienten mit stabiler KHK (S. 3)

Tabelle 1.2 EuroSCORE II-Parameter (S. 9 ff.)

Tabelle 1.3 Vergleich EuroSCORE- und STS-Score (S. 11)

Tabelle 2.1 Studienendpunkte (S. 34 ff.)

Tabelle 2.2 AKIN-Kriterien für akutes Nierenversagen (S. 35)

Tabelle 3.1 Baseline-Charakteristika (S. 39)

Tabelle 3.2 EuroSCORE II-Daten (S. 40 ff.)

Tabelle 3.3 lineares Modell der präoperativen Parameter und ihr Einfluss auf das 30-Tage-Überleben (S. 44)

1. **Abacilar** AF, Dogan OF. Levosimendan use decreases atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *The heart surgery forum* 2013;16:E287-94.
2. **Adamopoulos** S, Parissis JT, Iliodromitis EK, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:102-6.
3. **Ahmed** WA, Tully PJ, Baker RA, Knight JL. Survival after isolated coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1106-12.
4. **Aksun** M, Karahan N, Adanir T, et al. Timing of Levosimendan in cardiac surgery. *The Anatolian Journal of Cardiology* 2009;9:223-30.
5. **Association** Ah, guidelines Tfp. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. In; 2014.
6. **Baenkler** H-Wea. *Innere medizin*; 2001.
7. **Baysal** A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksai C. Levosimendan Improves Renal Outcome in Cardiac Surgery: A Randomized Trial. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2014;28:586-94.
8. **Biancari** F, Kangasniemi OP, Mahar MA, Ylonen K. Need for late lower limb revascularization and major amputation after coronary artery bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:596-602.
9. **Bloos** FR, K. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004;2601-4.
10. **Bragadottir** G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2013;41:2328-35.
11. **Burch** G, Giles T, Colcolough H. Ischemic cardiomyopathy. *American Heart Journal* 1970;79:291-2.
12. **Charlson** M, Krieger KH, Peterson JC, Hayes J, Isom OW. Predictors and outcomes of cardiac complications following elective coronary bypass grafting. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1999;111:622-32.
13. **De Hert** SG, Lorsomradee S, vanden Eede H, Cromheecke S, Van der Linden PJ. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:699-705.
14. **DGTHG** D. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten, Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. In: *Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*; 2010.
15. **Diegeler** A, Börgermann J, Kappert U, et al. Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *New England Journal of Medicine* 2013;368:1189-98.
16. **Diez** C, Silber RE, Wachner M, Stiller M, Hofmann HS. EuroSCORE directed intraaortic balloon pump placement in high-risk patients undergoing cardiac surgery--retrospective analysis of 267 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:389-95.
17. **Doering** LV, Esmailian F, Laks H. Perioperative predictors of ICU and hospital costs in coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2000;118:736-43.
18. **Durand** E, Borz B, Godin M, et al. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;111:891-7.

19. **EACTS** TFoMRotEa, Windecker S, Philippe K, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014.
20. **Edes** I, Kiss E, Kitada Y, et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent, targetet to troponin C, on car- diac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. Clrculation Research 1995;77:107-13.
21. **Ellis** MF. Atrial fibrillation following cardiac surgery. Dimens Crit Care Nurs 1998;17:226-42.
22. **Engelman** RM, Bhat JG, Glassman E, et al. The influence of diabetes and hypertension on the results of coronary revascularization. The American journal of the medical sciences 1976;271:4-12.
23. **Eris** C, Yavuz S, Toktas F, et al. Preoperative usages of levosimendan in patients undergoing coronary artery bypass grafting. International journal of clinical and experimental medicine 2014;7:219-29.
24. **Fang** M, Dong S. [Effects of levosimendan on hemodynamics and cardiac function in patients with septic shock]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2014;26:692-6.
25. **Force** ACoCFAHAT, Hillis LD, Smith PK, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Journal of the american college of cariology 2011;58.
26. **Furrer** F, Giambara C. The choked heart. Praxis 2012;101:919-22.
27. **Grieshaber** P, Wollbrück M, Böning A. Levosimendan in der Herzchirurgie. In: Loseblattwerk Intensivmedizin: noch nicht publiziert.
28. **Gumus** F, Polat A, Yektas A, et al. Prolonged mechanical ventilation after CABG: risk factor analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth 2015;29:52-8.
29. **Gunter** RL, Kilgo P, Guyton RA, et al. Impact of preoperative chronic lung disease on survival after surgical aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 2013;96:1322-8.
30. **Haikala** H, Kaheinen P, Levijoki J. The Role of cAMP und cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer levosimendan. Cardiovascular Pharmacology 1997;34:536-46.
31. **Haikala** H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linden I. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. Journal of cardiovascular pharmacology 1995;25:794-801.
32. **Hausmann** DmH. Myokardrevaskularisation bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Berlin: Charite der Humboldt Universität; 2004.
33. **Herz.at.** biologische Herzklappe. In: http://www.herz.at/images/a_herz_bio_CEP.jpg, ed.: <http://www.herz.at:biologische> Herzklappe.
34. **Hoffmann** G, Lutter G, Cremer J. Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen. Deutsches Ärzteblatt 2008;105:143-8.
35. **Hogue** CW, Jr., Sundt T, 3rd, Barzilai B, Schechthman KB, Davila-Roman VG. Cardiac and neurologic complications identify risks for mortality for both men and women undergoing coronary artery bypass graft surgery. Anesthesiology 2001;95:1074-8.
36. **Holzmann** MJ, Sartipy U. Relation between preoperative renal dysfunction and cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, or heart failure or death) within three months of isolated coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2013;112:1342-6.
37. **Kardiologie** DGf. Leitlinien Klappenvitien im Erwachsenenalter. Clinical Research in Cardiology 2006;95:620-41.
38. **Kardiologie** DGf. Aktueller Deutscher Herzbericht 2014. Presstext DGK 01/2015 2014.
39. **Knieriem** H-J. Über den Bindgewebsgehalt des Herzmuskels des Menschen. Archiv für Kreislaufforschung 1964;44:231-58.

40. **Kodalli** RK, Sundar AS, Vakamudi M, et al. Effect of levosimendan on hemodynamic changes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized controlled study. *Ann Card Anaesth* 2013;16:94-9.
41. **Landoni** G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012;40:634-46.
42. **Landoni** G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:51-7.
43. **Larsen** R. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*: Springer; 2009.
44. **Larsen** R, Fuchs B, Soppa S. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
45. **Lehmkuhl** E, Kendel F, Gelbrich G, et al. Gender-specific predictors of early mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2012;101:745-51.
46. **Levin** R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 2012;17:125-30.
47. **Lim** JY, Deo SV, Rababa'h A, et al. Levosimendan Reduces Mortality in Adults with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Surg* 2015;30:547-54.
48. **Magne** J. EuroSCORE II and STS score: Are they similar. In: *EuroValve Congress; 2014 October 24-25, 2014; 2014*.
49. **Malliotakis** P, Xenikakis T, Linardakis M, Hassoulas J. Haemodynamic Effects of Levosimendan for Low Cardiac Output After Cardiac Surgery: A Case Series. *The Hellenic Journal of Cardiology* 2007;48:80-8.
50. **Marui** A, Okabayashi H, Komiya T, et al. Impact of occult renal impairment on early and late outcomes following coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:638-43.
51. **Medizintechnik** N. mechanische Herzklappe. In: <http://www.nicolai-medizintechnik.de/produkte/onxax.jpg>, ed.: Nicolai Medizintechnik:mechanische Herzklappe.
52. **Metzler** B. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *Austrian Journal of Cardiology* 2011;18:355-61.
53. **Michard** F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest Journal* 2003;142:1900-8.
54. **Michel** P, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:684-7; discussion 7.
55. **Montalescot** G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
56. **Murakami** T, Morita I, Inada H, et al. [Long-term results of emergency coronary artery bypass grafting]. *Kyobu Geka* 1996;49:733-7.
57. **Nakayama** Y, Sakata R, Ura M. Early results and characteristic problems associated with cardiac surgery in long-term dialysis patients. *The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery : official publication of the Japanese Association for Thoracic Surgery = Nihon Kyobu Geka Gakkai zasshi* 2001;49:420-3.
58. **Nashef** SAM, Poques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;16:9-13.

59. **Oo** AY, Grayson AD, Rashid A. Effect of training on outcomes following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:591-6.
60. **Passamani** E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985;312:1665-71.
61. **Pharma** O. Fachinformation Simdax 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. In: Fachinformationsverzeichnis Deutschland.
62. **Pierrakos** C, Velissaris D, Franchi F, Muzzi L, Karanikolas M, Scolletta S. Levosimendan in critical illness: a literature review. *J Clin Med Res* 2014;6:75-85.
63. **Pilarczyk** K, Bauer A, Boening A, et al. S3-Leitlinie "Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie". *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2015;63:131-96.
64. **Raiten** JM, Ghadimi K, Augoustides JG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:806-16.
65. **Rajek** A, Koinig H, Jelen M, Schiferer A, Hutschala D. Levosimendan, a new Ca-sensitizer, in patients with poor left ventricular function undergoing cardiac surgery. *The Journal of American Society of Anesthesiologists* 2003;99.
66. **Rex** SM, G. Therapie der akuten Herzinsuffizienz. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2011.
67. **Roques** F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881-2.
68. **Roques** F, Nashef SAM, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;15:816-23.
69. **Roskamm** H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP. *Herzkrankheiten: Pathophysiologie Diagnostik Therapie*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
70. **Roskamm** H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP. *Herzkrankheiten: Pathophysiologie Diagnostik Therapie*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
71. **Sa** MP, Soares EF, Santos CA, et al. Perioperative mortality in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* 2012;39:22-7.
72. **Sadowski** J, Plicner D, Drwila R, et al. [Surgical revascularization in patients with acute coronary syndromes: early outcome]. *Kardiologia Polska* 2004;61 Suppl 2:II115-24.
73. **Saito** A, Motomura N, Miyata H, Takamoto S, Kyo S, Ono M. Age-specific risk stratification in 13488 isolated coronary artery bypass grafting procedures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:575-80.
74. **Savas** Oz B, Kaya E, Arslan G, Karabacak K, Cingoz F, Arslan M. Pre-treatment before coronary artery bypass surgery improves post-operative outcomes in moderate chronic obstructive pulmonary disease patients. *Cardiovascular journal of Africa* 2013;24:184-7.
75. **Saxena** A, Kapoor J, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Newcomb AE. Preoperative atrial fibrillation is an independent predictor of worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiology* 2014.
76. **Sezai** A, Nakata K, Hata M, et al. Long-term results of dialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013;19:441-8.
77. **Sorsa** T, Heikkinen S, Abbott M, et al. Binding of Levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *Journal of biological chemistry* 2001;276:9937-43.
78. **Stanek** B. Levosimendan-Aktuelle Studien und klinische Erfahrungen. *Austrian Journal of Cardiology* 2003;10:565-9.
79. **Surgeons** TSoT. Executive Summary: Society of Thoracic Surgeons Spring 2007 Report. 2007.
80. **Tasouli** A, Papadopoulos K, Antoniou T, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in

patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2007;32:629-33.

81. **Treskatsch** S, Balzer F, Geyer T, et al. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery. *J Crit Care* 2015;30:859 e1-6.

82. **Trikas** A, Antoniadou C, Latsios G, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:804-9.

83. **Tritapepe** L, De Santis V, Vitale D, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2009;102:198-204.

84. **van Aken** H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T. *Intensivmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007.

85. **van Straten** AH, Firanesu C, Soliman Hamad MA, et al. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg* 2010;89:414-20.

86. **Weisel** RD, Nussmeier N, Newman MF, et al. Predictors of contemporary coronary artery bypass grafting outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014.

87. **Yikrazuul**. Levosimendan; Simdax. In: *Levosimendan.svg*, ed.: Wikipedia; 2008.

9 Anhang

Tabellenkopf Excel-Tabelle

							Aufnahmedatum
(Info)	Studien-Nr.	Name	Vorname	GebDat	Abfr_Nr	KAOS_ID	AdmDat

OP-Datum	Alter bei OP	Geschlecht			
	[Jahre]	[m=männl., w=weibl.]	[m]	[kg]	[kg/m2]
OPDAT	Age	Gender	Height	Weight	BMI

Präoperativ Intensivstation	Geplanter Aorteneingriff?
n=nein, j=ja	n= Nein, j=Ja
PreOP_ICU	AoSurgPlan

Gewicht der Intervention
a=isolierte CABG,b=isolierter Non-CABG,c= zwei Prozeduren,d=drei oder mehr Prozeduren
IntWeight

LVEF prä-OP	Aortenaneurysma	Niereninsuffizienz	vorherige Herz-OP	
(%)	n=Nein, j=Ja	n=Nein, a-d=Stadien I-IV	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja
LVEFpreOP	AoAneu	Renins	prevCS	COPD

akute Endokarditis	Dieabetes mellitus	Herzinsuffizienz
n=Nein, j=Ja	n=Nein, nid=NIDDM, id=IDDM	n=Nein, a-d=NYHA I-IV
Endoc	Diab	HF

CCS IV- Angina pectoris	kürzliche Myokardinfarkte <90Tage	pulmonale Hypertonie
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, m=moderat, s=schwer
CCSIV_Ang	Rec_MI	PAH

Extrakardiale Arteriopathie	Critical preoperative State	Neurologische Dysfunktion
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja
ExtraArt	CritPreOP	NeurDis

Dringlichkeit der OP	EuroSCORE II logistisch	Beatmet bei Aufnahme
el=Elektiv, dr=Dringlich, No=Notfall		n=Nein, j=Ja
DringOP	ESII	Beat_PRE

präoperative Reanimation	Vorhofflimmern prä-OP	Adrenalin (Prä-OP begonnen)
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja
CPR_PRE	AF_PRE	Adr_PRE

Noradrenalin (Prä-OP begonnen)	Milrinon (Prä-OP begonnen)	Dobutamin (Prä-OP begonnen)
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja
Nor_PRE	Milr_PRE	Dob_PRE

Levosimendan erhalten?	Levosimendan-Zeitpunkt
n=Nein, j=Ja	a=>3h prä-OP, b=<3h prä-OP, c=Intra-OP, d=post-OP
Levo_adm	Levo_time

Indikation Levosimendan			
a=prophylaktisch, b=Weaning, c=post-OP Kreislaufinsuff., d=intra-OP Kreislaufinsuff.			
Levo_Ind			

Zweite Gabe Levosimendan post-OP	Aortenklammzeit	Vorhofflimmern innerhalb 24h post-OP
n=Nein, j=Ja	min	n=Nein, j=Ja
2nd_Levo	Cross_Clamp_time	AF_post

Adrenalin (h ab OP-Ende)	Noradrenalin (h ab OP-Ende)	Milrinon (h ab OP-Ende)	Dobutamin (h ab OP-Ende)
h	h	h	h
Adr_h_post	Nor_h_post	Mil_h_post	Dob_h_post

Re-Intubation	Beatmungsdauer Invasiv, Post-OP
n=Nein, j=Ja, ne= nicht extubiert	h
Relnt	Resp_h_post

Mobilisation d2 post-OP
n=nicht mobilisiert, bk= an Bettkante mobilisiert, ze=auf Zimmerebene, se=auf Stationsebene
Mobi_d2

Mobilisation d3 Post-OP	Mobilisation d4 Post-OP	Mobilisation d5 Post-OP
Mobi_d3	Mobi_d4	Mobi_d5

Mobilisation d10 Post-OP	Dauer ICU-Aufenthalt post-OP	Gesamtdauer post-OP Krankenhausaufenthalt
	h	d
Mobi_d10	ICU_h_post	hosp_d_post

Verlegung nach	Erneute Aufnahme auf kardiochirurgische Station
a=AHB,b=nach Hause,c=Tod,d=Verlegung in anderes KH,e=Sonstige	n= Nein, j=Ja
Ref_dest	Re_adm_post

Serumlaktat MAX	Erstes Laktat post-OP	Laktat 6h post-OP	Laktat 12h post-OP
mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l
Lact_Max	Lact_1_post	Lact_6h_post	Lact_12h_post

Laktat 18h post-OP	Laktat 24h post-OP	Laktat 36h post-OP	Laktat 48h post-OP
mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l
Lact_18h_post	Lact_24h_post	Lact_36h_post	Lact_48h_post

Serumlaktat MW (48h post-OP)	IABP-Anlage prä-OP	IABP-Anlage intra-OP	IABP-Anlage post-OP
(mmol/l*h)	n=nein, j=ja	n=nein, j=ja	n=nein, j=ja
Lact_mean_post	IABP_pre	IABP_intra	IABP_post

IABP-Dauer post-OP (Wenn IABP post-OP=ja)	ECMO post-OP	Dauer ECMO
h	n=Nein, j=Ja	h
IABP_time_post	ECMO_post	ECMO_time_post

Serum-Krea prä-OP (letztes voOP)	Erstes Serum-Krea post-OP	Serum-Krea erster post-OP Tag
mg/dl	mg/dl	mg/dl
Crea_pre	Crea_1_post	Crea_d1_post

Serum-Krea zweiter post-OP Tag	Serum-Krea dritter post-OP Tag	Serum-Krea vierter post-OP Tag
mg/dl	mg/dl	mg/dl
Crea_d2_post	Crea_d3_post	Crea_d4_post

Serum-Krea vor Entlassung	Kreatinin-MW post-OP	Serum-Harnstoff prä-OP
mg/dl	mg/dl*h	mg/dl
Crea_dis	Crea_mean_post	Urea_pre

Erster Serum-Harnstoff post-OP	Serum-Harnstoff erster post-OP Tag	Serum-Harnstoff zweiter post-OP Tag
mg/dl	mg/dl	mg/dl
Urea_1_post	Urea_d1_post	Urea_d2_post

Serum-Harnstoff dritter post-OP Tag	Serum-Harnstoff vierter post-OP Tag	Serum-Harnstoff vor Entlassung
mg/dl	mg/dl	mg/dl
Urea_d3_post	Urea_d4_post	Urea_dis

Harnstoff-MW post-OP	GFR prä-OP	Erste GFR post-OP	GFR erster post-OP Tag
	ml/min	ml/min	ml/min
Urea_mean_post	gfr_pre	gfr_1_post	gfr_d1_post

GFR zweiter post-OP Tag	GFR dritter post-OP Tag	GFR vierter post-OP Tag	GFR Mittelwert bis d4post-OP
ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
gfr_d2_post	gfr_d3_post	gfr_d4_post	gfr_mean_post_d4

GFRpost / GFR prä	GFR vor Entlassung	Urinstundenportion 0-6 h post-OP	Urinstundenportion 6-12h post-OP
	ml/min	ml/h	ml/h
GFRpost/GFRpre	gfr_dis	U_h_0-6	U_h_6-12

Urinstundenportion 12-18h post-OP	Urinstundenportion 18-24 h post OP	Urinstundenportion 24-30 h post-OP
ml/h	ml/h	ml/h
U_h_12-18	U_h_18-24	U_h_24-30

Urinstundenportion 30-36h post-OP	Urinstundenportion 36-42h post-OP	Urinstundenportion 42-48h post-OP
ml/h	ml/h	ml/h
U_h_30-36	U_h_36-42	U_h_42-48

Akutes Nierenversagen Post-OP (AKIN I-III)	Niereninsuffizienz Prä-OP (Cockcroft-Gault I-V)	Niereninsuffizienz bei Krankenhausentlassung (I-IV)
n=Nein a-c=AKIN I-III	n=Nein, a-d= Cockcroft-Gault I-V	n=Nein, a-d= Cockcroft-Gault I-V
ANV_post	NI_pre	NI_dis

Dialysepflicht Prä-OP	Dialysepflicht bei Entlassung	Neue dauerhafte Dialysepflichtigkeit post-OP
n=nein, j=ja	n=nein, j=ja	n=nein, j=ja
Dialy_pre	Dialy_dis	New_perm_Dialys

Vorübergehende Hämodialyse/Hämofiltration Post-OP	CRP prä-OP	Erstes CRP post-OP
n=nein, j=ja	mg/dl	mg/dl
Dialy_interm_post	crp_pre	crp_1_post

CRP erster post-OP Tag	CRP zweiter post-OP Tag	CRP dritter post-OP Tag	CRP vierter post-OP Tag
mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
crp_d1_post	crp_d2_post	crp_d3_post	crp_d4_post

CRP vor Entlassung	CRP MWpost-OP	Leuc prä-OP	Erste Leuc post-OP
mg/dl		1000/μl	1000/μl
crp_dis	crp_mean_d4_post	leuc_pre	leuc_1_post

Leuc erster post-OP Tag	Leuc zweiter post-OP Tag	Leuc dritter post-OP Tag	Leuc vierter post-OP Tag
1000/μl	1000/μl	1000/μl	1000/μl
leuc_d1_post	leuc_d2_post	leuc_d3_post	leuc_d4_post

Leuc vor Entlassung	Leukozyten MW post-OP	Zusätzliche Antibiose post-OP erhalten	CK prä-OP
1000/μl	1000/μl*h	n=nein, j=ja	U/l
leuc_dis	leuc_mean_d4_post	Antibio_post	ck_pre

Erste CK post-OP	CK erster post-OP Tag	CK zweiter post-OP Tag	CK dritter post-OP Tag
U/I	U/I	U/I	U/I
ck_1_post	ck_d1_post	ck_d2_post	ck_d3_post

CK vierter post-OP Tag	CK vor Entlassung	CK MW gesamter Aufenthalt (mg/dl*h)
U/I	U/I	U/I*h
ck_d4_post	ck_dis	ck_mean_d4_post

CK-MB prä-OP	Erste CK-MB post-OP	CK-MB erster post-OP Tag	CK-MB zweiter post-OP Tag
U/I	U/I	U/I	U/I
ckmb_pre	ckmb_1_post	ckmb_d1_post	ckmb_d2_post

CK-MB dritter post-OP Tag	CK-MB vierter post-OP Tag	CK-MB vor Entlassung
U/I	U/I	U/I
ckmb_d3_post	ckmb_d4_post	ckmb_dis

CK-MB MW post-OP	TNI prä-OP	Erste TNI post-OP	TNI erster post-OP Tag
U/I*h			
ckmb_mean_d4_post	tni_pre	tni_1_post	tin_d1_post

TNI zweiter post-OP Tag	TNI dritter post-OP Tag	TNI vierter post-OP Tag	TNI vor Entlassung
tni_d2_post	tni_d3_post	tni_d4_post	tni_dis

GOT prä-OP	Erste GOT post-OP	GOT erster post-OP Tag	GOT zweiter post-OP Tag
U/I	U/I	U/I	U/I
got_pre	got_1_post	got_d1_post	got_d2_post

GOT dritter post-OP Tag	GOT vierter post-OP Tag	GOT vor Entlassung	GOT MW post-OP
U/I	U/I	U/I	U/I*h
got_d3_post	got_d4_post	got_dis	got_mean_post

GPT prä-OP	GGT prä-OP	AP prä-OP	Überleben bei Entlassung	Überleben d30
U/I	U/I	U/I	n=nein, j=ja	n=nein, j=ja
gpt_pre	ggt_pre	ap_pre	Hosp_surviv	surv_d30

Tot zum Zeitpunkt der Abfrage	Abfrage- bzw Todeszeitpunkt	Zeit OP-->Tod/Abfrage (d)	Gruppenzugehörigkeit
n= nicht Tot, t=Tot			LEVO = j/n
dead_ar_lt_follow	Abfrage- bzw Todeszeitpunkt	Zeit OP-->Tod/Abfrage (d)	Gruppenzugehörigkeit

10. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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 aufgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ bergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundätze befolgt. Ich versichere, das Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

11. Danksagung

Prof. Dr. med. Andreas Böning danke ich herzlich für die Vergabe des interessanten und aktuellen Promotionsthemas und die Möglichkeit meine Forschungsarbeiten in den Räumlichkeiten der Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie an der Uniklinik Gießen durchzuführen. Weiterhin danke ich ihm für die umgehende konstruktive und wertvolle Kritik an dieser Arbeit, ohne die eine Vollendung nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Philippe Grieshaber, der mir zu jeder Tag- und Nachtzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mir immer durch sein fachspezifisches Wissen und seine freundliche aufgeschlossene Art die nötige Motivation gab um diese Arbeit zu vollenden. Seine gute Erreichbarkeit sowie unsere interessanten und angeregten Diskussionen werden mir immer in guter Erinnerung bleiben.

Weiterhin danke ich meinen Eltern sowie meiner lieben Schwester, die immer ein offenes Ohr für meine Probleme und Bedenken hatten und durch aufmunternde Worte einen großen Anteil am Gelingen dieser Dissertation haben.

Zum Schluss möchte ich noch Bastian Brinker danken, der mich in den vergangenen 2 Jahren maßgeblich unterstützt hat, mich durch seine Art nach langen Abenden der Datenerhebung immer wieder aufgebaut hat und mir mit endlosem Korrekturlesen jederzeit zur Seite stand.

„Wer glaubt, etwas zu sein, hat aufgehört, etwas zu werden.“
Sokrates, griechischer Philosoph