

**Kriterien und Prädiktoren prognoserelevanter Inflammationsreaktion nach
aortokoronarer Bypass-Operation bei Patienten mit oder ohne akuten
Myokardinfarkt**

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

vorgelegt von Gonsior, Julia
aus Neuss

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Böning

Gutachter: Prof. Dr. Dörr

Tag der Disputation: 15.06.2026

Für
Inge und Theodor

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Demografische Daten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	1
1.2 Koronare Herzkrankheit.....	2
1.3 Aortokoronarer Bypass	4
1.3.1 OP-Verfahren des aortokoronaren Bypasses	5
1.3.2 Extrakorporale Zirkulation	6
1.3.3 Risikofaktoren der Bypass-OP.....	7
1.4 Perioperative Inflammationsreaktion.....	7
1.4.1 Postaggressionsstoffwechsel.....	7
1.4.2 Entstehung der SIRS-Kriterien und heutige Anwendung.....	9
1.4.3 Entwicklung der Sepsisdefinition und die Genese der SIRS-Kriterien....	10
1.4.4 Die Sepsis-3-Definition: Inhaltliche Neuerungen und Abgrenzung zu den SIRS-Kriterien	11
1.5 Vasoplegisches Syndrom	15
1.5.1 Pathophysiologie des SIRS und des vasoplegischen Syndroms.....	17
1.5.2 Therapieansätze im Kontext der klinischen Symptomatik und Pathophysiologie.....	21
1.5.3 Prädiktoren und Risikofaktoren des SIRS und des vasoplegischen Syndroms	24
1.5.4 Outcome der inflammatorischen Reaktion	25
1.6 Problematik und Zielsetzung dieser Arbeit.....	26
2 Material und Methoden	28
2.1 Studiendesign	28
2.1.1 Einschlusskriterien	28
2.1.2 Ausschlusskriterien	29
2.2 Organisation und Ablauf der stationären und operativen Versorgung	29
2.3 Auswahl und Unterteilung der verwendeten Parameter	30
2.3.1 Präoperative Parameter.....	30

2.3.2	Intra- und perioperative Parameter.....	33
2.3.3	Postoperative Parameter	33
2.4	Datenauswertung und Erstellung des kombinierten Endpunkts „schlechtes Outcome“	36
2.5	Statistisches Vorgehen	38
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne schlechtem Outcome.....	40
3.1.1	Komorbiditäten und bisherige Score-Erhebungen.....	41
3.1.2	Präoperative Medikation und Vasopressorennutzung.....	44
3.1.3	Laborparameter	45
3.1.4	Darstellung von definierten SIRS-Kriterien und etablierten konsensbasierten Parametern beim vasoplegischen Syndrom im Rahmen der stattgefundenen Datenanalyse.....	46
3.2	Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne vorherigen MI.....	50
3.2.1	Komorbiditäten und bisherige Score-Erhebungen (MI).....	50
3.2.2	Präoperative Medikation und Vasopressorennutzung (MI).....	53
3.2.3	Laborparameter in der Gruppe der Patient*innen mit und ohne MI.....	54
3.3	Kombinationsbildung zur Vereinheitlichung der neuen IVR-Definition	55
3.3.1	1. Kombinationsmöglichkeit.....	55
3.3.2	2. Kombinationsmöglichkeit.....	56
3.3.3	3. Kombinationsmöglichkeit.....	57
3.3.4	4. Kombinationsmöglichkeit.....	57
3.3.5	5. Kombinationsmöglichkeit.....	58
3.3.6	Endgültige Kombination aus Variablen der bisherigen Kombinationen..	59
3.3.7	ROC-Analyse	60
3.3.8	Konzeptionelle Definition der neuen IVR-Definition mit anschließender ROC-Analyse zur prädiktiven Validierung	62
3.4	Inzidenzen von CABG-IVR bei Patient*innen mit und ohne akuten MI	63
4	Diskussion.....	65
4.1	Einordnung der Studienpopulation	65
4.1.1	Diskussion des gewählten kombinierten Endpunkts.....	66
4.2	Diskussion der Basischarakteristika in Bezug auf das schlechte Outcome	68
4.2.1	Diskussion der Basischarakteristika: Komorbiditäten	68
4.2.2	Diskussion der Basischarakteristika: Prämedikation	70
4.2.3	Diskussion der Basischarakteristika: Laborparameter	71

4.2.4	Kritische Beurteilung der Ergebnisse der SIRS-Kriterien und der Parameter des vasoplegischen Syndroms	72
4.2.5	Diskussion der Basischarakteristika in Bezug auf einen präoperativen Myokardinfarkt	73
4.3	Diskussion der Kombination zur Vereinheitlichung der IVR-Definition.....	74
4.3.1	Einordnung der Verwendung des Laborparameters CRP im Kontext der Immuninkompetenz.....	76
4.3.2	Entwicklung einer Arbeitsdefinition im Vergleich zur Literatur.....	77
4.3.3	Kritische Beurteilung der neuen IVR-Definition.....	79
4.3.4	Literaturvergleich mit vergleichbarem Studiendesign	81
4.3.5	Limitationen der Arbeit	84
4.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	85
5	Zusammenfassung	87
6	Abstract.....	89
	Literaturverzeichnis	VIII
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	XV
	Danksagung.....	XVI
	Lebenslauf.....	XVII

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AHB	Anschlussheilbehandlung
AISI	aggregierten Index der systemischen Entzündung
AP	Angina pectoris
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve
AVP	Arginin-Vasopressin
BGA	Blutgasuntersuchungen
BZ	Blutzucker
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CCS	Canadian Cardiovascular Society
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac-Index, Cardiac Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DRG	Diagnose Related Groups
ECMO	Extracorpurale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
eNOS	endotheliale NO-Synthase
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodynamisch
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICU	Intensive-Care-Unit
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
iNOS	induzierbare NO-Synthase
IVR	inflammatorisch - vasoplegische - Reaktion
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LVAT	Linksherzunterstützungssystem
LVEF	linksventrikulären Ejektionsfraktion

MAP	Mittlerer art. Druck
MI	Myokardinfarkt
MIDCAB	Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus
NO	Stickstoffmonoxid
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
OR	Odds ratio
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PCI	perkutane Koronarintervention
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SII	systemischen Immunitzündungsindex
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SO	schlechtes Outcome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SVR	Systemic vascular resistance
TK	Trombozytenkonzentration
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VANCS	Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasen des Postaggressionsstoffwechsels	9
Abbildung 2: Bedingungen zur Diagnostizierung eines SIRS	11
Abbildung 3: SOFA-Score: Bestimmung des Schweregrads der Organdysfunktion	13
Abbildung 4: qSOFA-Score- Beurteilbarkeit des schweren Inflammationsgeschehens	14
Abbildung 5: Abgrenzung und Verdeutlichung der einzelnen Begrifflichkeiten	15
Abbildung 6: Kriterien für das Vorliegen eines vasoplegischen Syndroms	16
Abbildung 7: Aktivierung der systemischen Inflammationsreaktion.....	18
Abbildung 8: Zellulärer Pathomechanismus.....	20
Abbildung 9: Therapieoptionen anhand des Pathomechanismus dargestellt.....	23
Abbildung 10: Aufbau und statistisches Vorgehen.....	38
Abbildung 11: Altersverteilung der Stichprobe	41
Abbildung 12: ROC-Analyse für Serumlaktat und CRP	61
Abbildung 13: ROC-Analyse zur modellierten Wahrscheinlichkeit der neuen IVR- Definition	63
Abbildung 14: Anteil der Patient*innen mit einem postoperativen IVR	64
Abbildung 15: Anteile der Patient*innen, welche die jeweiligen Voraussetzungen für die IVR erfüllen	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika- demografische Variablen_SO.....	41
Tabelle 2: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 1_SO.....	42
Tabelle 3: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 2_SO.....	43
Tabelle 4: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 3_SO.....	44
Tabelle 5: Basischarakteristika- präoperative Medikation_SO	45
Tabelle 6: Basischarakteristika- präoperative Laborparameter_SO.....	46
Tabelle 7: Datenergebnis zu den konsensbasierten Parametern des vasoplegischen Syndroms.....	48
Tabelle 8: Datenergebnis zu den definierten SIRS-Kriterien und SOFA-Scores	49
Tabelle 9: Basischarakteristika- demografische Variablen_MI.....	50
Tabelle 10: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 1_MI.....	51
Tabelle 11: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 2_MI.....	52
Tabelle 12: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 3_MI.....	53
Tabelle 13: Basischarakteristika- präoperative Medikation_MI.....	54
Tabelle 14: Basischarakteristika- präoperative Laborparameter_MI.....	55
Tabelle 15: 1. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse.....	56
Tabelle 16: 2. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse.....	56
Tabelle 17: 3. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse.....	57
Tabelle 18: 4. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse.....	58
Tabelle 19: 5. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse.....	58
Tabelle 20: 1. Neue Kombination aus den bisherigen, signifikanten Variablen.....	59
Tabelle 21: 2. Neue Kombination aus den bisherigen, signifikanten Variablen.....	60

1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Herz-Kreislauf-Erkrankung. Hierbei kommt es bedingt durch Atherosklerose zu einer Einengung der Herzkranzgefäße, myokardialer Ischämie bis hin zu Myokardinfarkten (MI). Therapeutische Optionen der KHK sind die konservativ-medikamentöse Therapie und die Myokardrevaskularisation, die interventionell oder chirurgisch mittels Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG: Coronary Artery Bypass Grafting) durchgeführt werden kann.

Jedem operativen Eingriff folgt eine inflammatorische Reaktion. Je größer das Trauma, desto ausgeprägter die Reaktion. Die Ausprägung der Inflammation ist jedoch nicht nur von Eingriffsart und -größe abhängig, sondern auch von patientenbezogenen Faktoren, wie z.B. dem präoperativen Zustand der Patient*innen durch mögliche Multimorbidität.⁷⁵ Nach kardiochirurgischen Eingriffen ist die Gefahr für eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion und ein vasoplegisches Syndrom besonders hoch. Im postoperativen Kontext ist die Unterscheidung zwischen einer erwartungsgemäßen und einer überschießenden, die Prognose der Patient*innen beeinflussenden inflammatorischen Reaktion, schwierig. In der Praxis wird häufig ein parallel verlaufender Pathomechanismus für die systemisch inflammatorische Entzündungsreaktion und das vasoplegische Syndrom beobachtet, sodass davon auszugehen ist, dass diese sich überschneiden und als eine Einheit verlaufen. Diese Arbeit hat zum Ziel, die überschießende prognoserelevante inflammatorische Reaktion nach herzchirurgischen Eingriffen zu charakterisieren. Zudem sollen möglichst Prädiktoren für die überschießende inflammatorische Reaktion und das damit einhergehende reduzierte Outcome der Patient*innen definiert werden.

1.1 Demografische Daten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Wie auch im Vorjahr zählten 2022 die Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Unter den zehn häufigsten Todesursachen sind fünf den Herzerkrankungen zuzuordnen. Dies entspricht einem Anteil von 19,6%. In die Gruppe der Herzerkrankungen zählen unter anderem die ischämische Herzkrankheit (KHK) mit 638 Fällen und der akute Myokardinfarkt mit 226 Fällen pro 100.000 Einwohner.³² Insgesamt machten Herzerkrankungen mit 1.574.352 Fällen im Jahr 2022 9,2% aller vollstationären Fälle in deutschen Krankenhäusern aus. Dabei ist die

Hospitalisierungsrate bei Männern fast doppelt so hoch wie bei Frauen. Ab einem Alter von ca. 45 Jahren beginnt die Wahrscheinlichkeit bei Männern, an ischämischen Herzerkrankungen zu erkranken, mit einem stetigen Wachstum und erreicht ihr Maximum im Lebensalter von 80-85 Jahren. Bei Frauen liegt das Maximum gleichermaßen im Alter von 80-85 Jahren.³²

1.2 Koronare Herzkrankheit

Die KHK zählt mit 77.773 Todesfälle zu der häufigsten Volkskrankheit Deutschlands und stellt auch in den Industrieländern weltweit die häufigste Todesursache dar.^{32,102}

Die KHK ist ein chronisch-entzündlicher Prozess, der meistens durch atherosklerotische Veränderungen der Koronargefäße am Herzen entsteht, in seltenen Fällen auch durch Vasospasmen oder Mikrozirkulationsstörungen verursacht.⁸⁹ Die daraus resultierende Verengung der Gefäße führt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf des jeweiligen Versorgungsgebietes. Es kommt zur Myokardischämie bis hin zu -infarkten. Atherosklerotisch veränderte Gefäßwände weisen durch chronische Entzündungen eine endotheliale Dysfunktion auf, wodurch es zu Ablagerungen, sogenannten Plaques, kommt, die durch Ruptur zum akuten Koronarsyndrom führen können.³¹

Zu den Hauptrisikofaktoren zählen bei der Entstehung einer KHK

- das männliche Geschlecht und das Lebensalter
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Nikotinabusus
- auffällige Laborparameter in Form von Dyslipidämie und Hypercholesterinämie
- eine genetische Prädisposition auf unterschiedlichen Chromosomenloci^{42,77}

Die KHK kann sowohl asymptomatisch, als auch symptomatisch mit Angina pectoris (AP) Beschwerden auftreten. Leitsymptom der AP ist ein sehr starkes thorakales Enge- und Druckgefühl mit unterschiedlichen Lokalisationsbereichen. Sehr häufig strahlt es in den linken Arm aus, aber auch in den Unterkiefer und Rücken oder macht sich, insbesondere bei Frauen, als Oberbauchschmerzen bemerkbar. Dieser Schmerzcharakter tritt besonders häufig unter physischem und psychischem Stress auf. Bei der

Erstmanifestation einer KHK erleiden 40% der Patient*innen im Vorhinein Angina pectoris Beschwerden, weitere 40% einen Myokardinfarkt und bei weiteren 20% kann die KHK zum plötzlichen Herztod führen.⁴² Dies führt dazu, dass sich im Jahr 2022 in Deutschland 295.429 Patient*innen einer Perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen haben und 24.722 einem isolierten koronarchirurgischen Eingriff unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM).³² Bei der PCI wird die Verengung des Koronargefäßes mithilfe eines Katheters über die Leiste oder den Unterarm (A. femoralis oder A. radialis) erweitert und gegebenenfalls ein Stent appliziert.

Allgemein konservative therapeutische Maßnahmen sind primär eine Änderung des Lebensstils mit Eliminierung oder Verringerung des Nikotinabusus, eine Ernährungsumstellung und eine Steigerung moderaten Sports. Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um eine leitliniengerechte medikamentöse Einstellung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und β -Blockern als Sekundärprävention, Statinen und ggf. ACE-Hemmern. Als symptomatische Akuttherapie kann ein glyceroltrinitrathaltiges Medikament verschrieben werden.⁸⁹ Eine medikamentöse Therapie ist nicht nur abhängig vom jeweiligen Ausmaß der KHK, sondern auch ein präventives Mittel.

Der aortokoronare Bypass ist in den Industrieländern eine der häufigsten Operationen am Herzen und gilt bisher bei einer Revaskularisierungsmaßnahme des Myokards als Standardtherapie.¹⁰¹ Hauptindikator zur Beurteilung des Zeitpunktes eines herzchirurgischen Eingriffs ist der jeweilige Fortschritt der atherosklerotischen Veränderung des Koronargefäßes und die Lokalisation desselben.

Metaanalysen belegen eine Überlegenheit von Bypass-Operationen bei Hauptstammstenosen gegenüber einer rein medikamentösen Therapie (Hazard Ratio 0,32).¹⁵ Bisher wurde eine Indikation zum CABG-Eingriff ab einer angiographisch gesicherten Stenose von über 70% und einer Hauptstammstenose von über 50% gestellt. Diese wurde seit 2018 durch die ESC-Leitlinien mehrfach angepasst. Laut Leitlinie für die Versorgung einer chronischen KHK-Erkrankung, ist ab einer ausgeprägten Form der Mehrgefäß-KHK und einem erhöhten Syntax-Score (≥ 22) die Bypass-OP gegenüber der PCI im Vorteil. In diesem Fall wird zu einem aortokoronaren Bypass geraten.¹⁴ Bei einer Hauptstammstenose werden die PCI und der CABG-Eingriff bei einem Syntax-Score < 22 als gleichwertig betrachtet, bei einem Score ≥ 22 wird die Bypass-OP bevorzugt. Patient*innen mit einer Komorbidität für Diabetes Mellitus oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $< 40\%$ profitieren erkennbar von einer direkten CABG.¹⁴ Der

Syntax-Score dient zur Quantifizierung der Komplexität der Gefäßerkrankung und soll zur Ableitung einer Therapieentscheidung beitragen. Zusätzlich müssen Komorbiditäten, der Wunsch der Patient*innen, Versagen anderer Methoden oder eine refraktäre AP trotz Medikation, berücksichtigt werden. Risiko-Scores, wie der häufig verwendete EuroSCORE und der STS-Score, können nicht ausreichend über das jeweilige Patientenrisiko entscheiden und sollten daher nur als Entscheidungshilfe, zur Einleitung der Therapieplanung und als gemeinsame Gesprächsgrundlage verwendet werden.¹⁵

Das Patient*innenkollektiv dieser Arbeit wurde ausschließlich durch eine CABG operativ versorgt. Welche therapeutische Maßnahme, die zum jeweiligen Zustand sinnvollere ist, ist wissenschaftlich umstritten. Zwei Hauptargumente sprechen gegen den Einsatz einer PCI. Zum einen liegen bis zu 80% der Stenosen im Bereich der Hauptstambifurkation, woraus sich ein höheres Risiko der Restenosierung ergibt. Zum anderen haben ca. 80% der betroffenen Patient*innen eine Mehrgefäßerkrankung der Koronarien und somit eine weitere Revaskularisierungsindikation.¹⁵ Des Weiteren wird eine Bypass-OP auch dann angewendet, wenn die PCI nicht ausreichend war oder bei der vorliegenden Klinik nicht ausreichend wäre.³¹ Idealerweise und in bestimmten Fällen verpflichtend sollte die endgültige Entscheidung über die Art des Eingriffes von einem "Heart Team" getroffen werden, welches multidisziplinär gebildet wird.^{14,80}

1.3 Aortokoronarer Bypass

Im deutschen Herzbericht 2024 wird angegeben, dass im Jahr 2022 24.722 isolierte Koronaroperationen durchgeführt wurden.³² Im Jahr 2020 wurden 42% der Bypass-Operationen an über 70-Jährigen durchgeführt. In den letzten zehn Jahren ist eine kleine Verlagerung zu jüngeren (50-70 Jahre) oder älteren Patient*innen (>80 Jahre) zu erkennen. Dabei erfolgt nur jede fünfte Bypass-Operation an Patientinnen weiblichen Geschlechts.³¹ Im internationalen Vergleich liegt Deutschland bei der Anzahl an Eingriffen an den Koronargefäßen mit 530 pro 1 Mio. Einwohnern (2019) im mittleren Bereich. Im Vergleich dazu wurden in den USA etwa 800 Eingriffe pro 1 Mio. Einwohnern durchgeführt.³⁰

1.3.1 OP-Verfahren des aortokoronaren Bypasses

Ziel eines aortokoronaren Bypasses ist es, distal der Stenose des Koronargefäßes einen neuen Versorgungsweg mittels Bypass zu schaffen. Die Operation des aortokoronaren Bypasses ist grundsätzlich in zwei Variationen durchführbar:

- mit Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (On-Pump), am nicht schlagenden Herzen
- Ohne extrakorporalen Zirkulation, sog. Off-Pump-Methode (OPCAB) am schlagenden Herzen.

Bei beiden Methoden wird eine mediane Sternotomie durchgeführt. Eine weitere Möglichkeit ist ein minimalinvasiver, direkter Eingriff (MIDCAB), der über eine linksseitige anterolaterale Thorakotomie erfolgt. Wissenschaftlich wurden die vermeintlichen Vorteile durch eine Off-Pump-Bypass-OP-Technik nicht bestätigt.³¹ In Deutschland wird weiterhin vermehrt die konventionelle OP-Methode mit extrakorporaler Zirkulation als Standardverfahren eingesetzt.¹⁰¹

Nach chirurgischer Eröffnung des Thorax mittels Sternotomie erfolgt die Freipräparierung bis zum Herzen. Eine Bypass-OP kann am schlagenden oder stillen/blutleeren Herzen stattfinden. Im letztgenannten Fall erfolgt der Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine. Auf ihre Funktionsweise wird im Kapitel „Extrakorporale Zirkulation“ eingegangen. Die Stilllegung des Herzens erfolgt dabei mittels Kardioplegielösung. Diese führt zu einem pharmakologisch erzeugten Herzstillstand. Wie auch die Hypothermie, führt der Herzstillstand zur Steigerung der Ischämietoleranz und zu einer direkt einsetzenden, elektrischen und mechanischen Unterbrechung der Herzaktivität.⁵⁶ Die Kardioplegielösung wird je nach verwandter Kardioplegielösung einmalig oder repetitiv appliziert.

Nach korrekter Positionierung des Herzens kann durch eine Inzision in das Koronargefäß mit einer Annäherung des Bypasses begonnen werden. Grundsätzlich ist ein koronarer Bypass unter Verwendung eines venösen oder arteriellen Gefäßes, dem sogenannten Graft, möglich. Die verwendete Anzahl an Bypässen, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten, ist umstritten, jedoch sollten alle Hauptäste versorgt sein.⁸⁰ Gefäßtransplantat der ersten Wahl ist die linke A. thoracica interna. Im Vergleich zu dieser weisen die Vv. saphenae magnae Venenbypässe nach 10 Jahren eine Verschlussrate von 50% auf.⁸⁰ Aufgrund seiner leichten Zugänglichkeit wird jedoch der

V. saphena magna Venenbypass am häufigsten verwendet.¹⁰¹ Anschließend erfolgt eine Dichtigkeitsprüfung der Anastomose. Ist durch den Bypass eine ausreichende Versorgung des Koronargefäßes gewährleistet, keine sichtbare Anastomoseninsuffizienz vorhanden und die angelegten Bypässe spannungsfrei, kann eine Entwöhnung von der HLM erfolgen.

1.3.2 Extrakorporale Zirkulation

Mithilfe der HLM wird eine extrakorporale Zirkulation erzeugt, welche die Pumpfunktion des Herzens und die Lungenfunktion für einen temporären Zeitraum überbrückt. Sämtliche Eingriffe am Herzen und an umliegenden, herznahen Gefäßen, die einen Eingriff am nicht schlagenden Herzen benötigen, werden durch sie ermöglicht. Die erste Operation am Herzen wurde, noch ohne Verwendung einer HLM, bereits am 09.09.1869 durch Ludwig Rehn durchgeführt. Nach vielen Fehlschlägen gelang am 06.05.1953 John Gibbon als erstem Chirurgen eine herzchirurgische Operation unter Verwendung einer HLM.³³

Das gesamte venöse Blut aus dem Körperkreislauf wird aus beiden Hohlvenen (V. cava inferior/superior) oder dem rechten Vorhof über künstliche Schläuche und Kanülen zur Herz-Lungen-Maschine geleitet. Dort wird das Blut von Kohlendioxid (CO₂) befreit und im Oxygenator, welcher während der Operation die Funktion einer Lunge übernimmt, mit Sauerstoff (O₂) gesättigt. Währenddessen befinden sich ca. 20-35% des gesamten Blutvolumens außerhalb des Patienten in der extrakorporalen Zirkulation.⁵⁶

Das Blut des Patienten kann entweder auf Körpertemperatur gehalten oder, um eine gewollte, künstlich-protective Hypothermie zu erzeugen, gekühlt werden. Der O₂-Bedarf des Gewebes wird dadurch herabgesetzt und dieses geschützt. Nach der Oxygenierung des Blutes wird das arterielle Blut durch Rollen- und Zentrifugalpumpen angetrieben und wieder zurück in den Körper (Aorta) geführt.

Wird die Herztemperatur um 10% gesenkt, sinkt der myokardiale Metabolismus um 50%, sog. Van't Hoff-Regel, wodurch ein protektiver Effekt während der Operationszeit und auch postoperativ auf das Herzgewebe entsteht. Vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation ist eine Erwärmung auf mindestens 34 °C notwendig.⁸⁰

Im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation wird das Blut zur Vorbeugung einer Gerinnung durch Heparin antikoaguliert. Dabei wird zu Beginn eine Vollheparinisierung

mit unfraktioniertem Heparin in einer Dosis von 300-400 IE/kg vorgenommen. Nach Einsatz der HLM muss der gerinnungshemmende Effekt mittels Protamin antagonisiert werden. 1 ml Protaminsulfat inaktiviert ca. 1000 IE Heparin und gilt als Richtwert für die Antagonisierung.⁵⁶

1.3.3 Risikofaktoren der Bypass-OP

Neben den zahlreichen Vorteilen und dem medizinischen Fortschritt durch die Verwendung der HLM gibt es auch erhebliche Risiken für schwerwiegende Komplikationen. Neben technischen Störungen an der Maschine, kann es zu Störungen der Blutgerinnung und des Elektrolythaushaltes kommen. Eine Gefahr besteht in der Entstehung von Embolien und neurologischen Störungen, intra- und postoperativ. Schäden der Gefäßwand, z.B. durch Kanülen, können sich durch Einrisse, Dissektionen und Kalkembolien äußern. Durch einen unzureichenden Perfusionsdruck kann es zu Nierenfunktionsstörungen kommen.⁷⁹

Die Letalität liegt bei einer isolierten Bypass-OP, mit Einschluss von Notoperationen, bei 3%. Hierbei sind Reoperationen, Patient*innen mit hoher Komorbidität, aber auch Katheterzwischenfälle eingeschlossen.³¹

1.4 Perioperative Inflammationsreaktion

Eine inflammatorische Reaktion des Körpers nach traumatischen Ereignissen ist physiologisch. Der Körper leitet durch diese Reaktion einen regulierten und beschleunigten Heilungsprozess ein. Der Zeitpunkt, bis wann es sich um eine regulierte (physiologische) Reaktion handelt und ab wann eine dysregulierte (pathologische) beginnt, ist fließend und bisher nicht ausreichend klinisch zu erkennen. Besonders nach herzchirurgischen Operationen sind dysregulierte Reaktionen gehäuft.^{23,26,67}

1.4.1 Postaggressionsstoffwechsel

Besonders bei schweren operativen Eingriffen, Traumata oder Infektionen gelangt der menschliche Körper in eine dysregulierte Stoffwechsellage. Die dadurch ausgelöste metabolische Reaktion des Körpers ist primär von einer katabolen Stoffwechsellage geprägt. Diese Stoffwechsellage dient der kurzfristigen Überlebenssicherung und ist kennzeichnend für den Postaggressionsstoffwechsel. Um Energie und Substrate für

den Körper bereit zu stellen, kommt es zu einem ausgeprägtem katabolen Hypermetabolismus. Dieser zeichnet sich durch einen verstärkten Eiweiß- und Fettabbau, einen veränderten Glucosestoffwechsel in Form einer Insulinresistenz sowie einem erhöhten Energieumsatz aus. Unbehandelt führt diese notwendige Überlebensreaktion zu einem schweren Substanzverlust, welcher sich durch Verlust von Muskelmasse, Immunsuppression oder Wundheilungsstörungen äußern kann.^{49,54} Vgl. *Abbildung 1: Phasen des Postaggressionsstoffwechsels*

Allgemein lässt sich der Postaggressionsstoffwechsel in drei Phasen unterteilen, die in der Literatur mit unterschiedlichen Synonymen beschrieben werden. Bereits 1942 durch Cuthbertson beschrieben, beschränkte sich die Aufteilung zunächst auf zwei Phasen und wurde durch andere Autoren nachfolgend um eine weitere ergänzt.²⁵

1. Akute Phase, Ebbe-Phase, „injury“

Die beginnende Phase wird direkt nach dem operativen Eingriff oder Trauma ausgelöst. Sie dient der sofortigen Substratfreisetzung zur Energiebereitstellung. Dies erfolgt durch einen niedrigen Energieumsatz, einer maximalen Glykogenolyse und Lipolyse sowie einer verringerten Sauerstoffaufnahme. Der Blutzuckerwert steigt auf >250 mg/dl bei Insulinresistenz. Klinisch stellen sich die Patienten blass, tachykard und subfibril dar, bedingt durch eine Hypovolämie. Diese Stoffwechsellage ist geprägt durch einen Hypometabolismus und ähnelt der Homöostase einer Sepsis oder eines Schocks, ist jedoch bei schnellem Eingreifen auf eine kurze Dauer, meist auf wenige Stunden, begrenzt.

2. Übergangsphase, Flutphase, „turning point“

In dieser Phase überwiegen die antiinsulinären Hormone. Darunter fallen beispielsweise Glukagon, Cortisol, Nor- und Adrenalin sowie Wachstumshormone. Unter anderem kommt es jetzt durch das verbrauchte Glykogen zum relativen, also stimulierbaren, Insulinmangel, wodurch der Blutzuckerspiegel wieder sinkt. Es handelt sich um eine diabetogene Stoffwechsellage, welche einem Diabetes Mellitus Typ II gleicht. Die Dauer beläuft sich meist auf Tage, ist jedoch von der Schwere des Eingriffes und dem Zustand der Patient*innen abhängig und kann sich auf Wochen verlängern.^{49,54,81}

3. Reparationsphase, Flutphase, „muscular strength fat gain“

Durch die Normalisierung der antiinsulinären Hormone und der Insulinsekretion ist der Körper wieder fähig, in der anabolen Phase den Muskelaufbau zu beginnen und eine

positive Energiebilanz zu erzeugen. Es erfolgt eine Umschaltung aus der sympathikotonen in die parasympathikotone Reaktionslage. Dieser Zeitraum umfasst Tage bis Wochen.^{49,54}

Seit dem Erkenntnisgewinn über Entzündungsmediatoren und Zytokine stellen Hartig et al. die Flutphase und das Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) synonym dar. Es handelt sich um einen inflammatorischen Zustand, der den gesamten Organismus involviert. Auch bei leichteren Eingriffen oder Verletzungen kann somit eine SIRS ausgelöst werden, überspringt dabei jedoch die Akutphase.^{49,51,54,81}

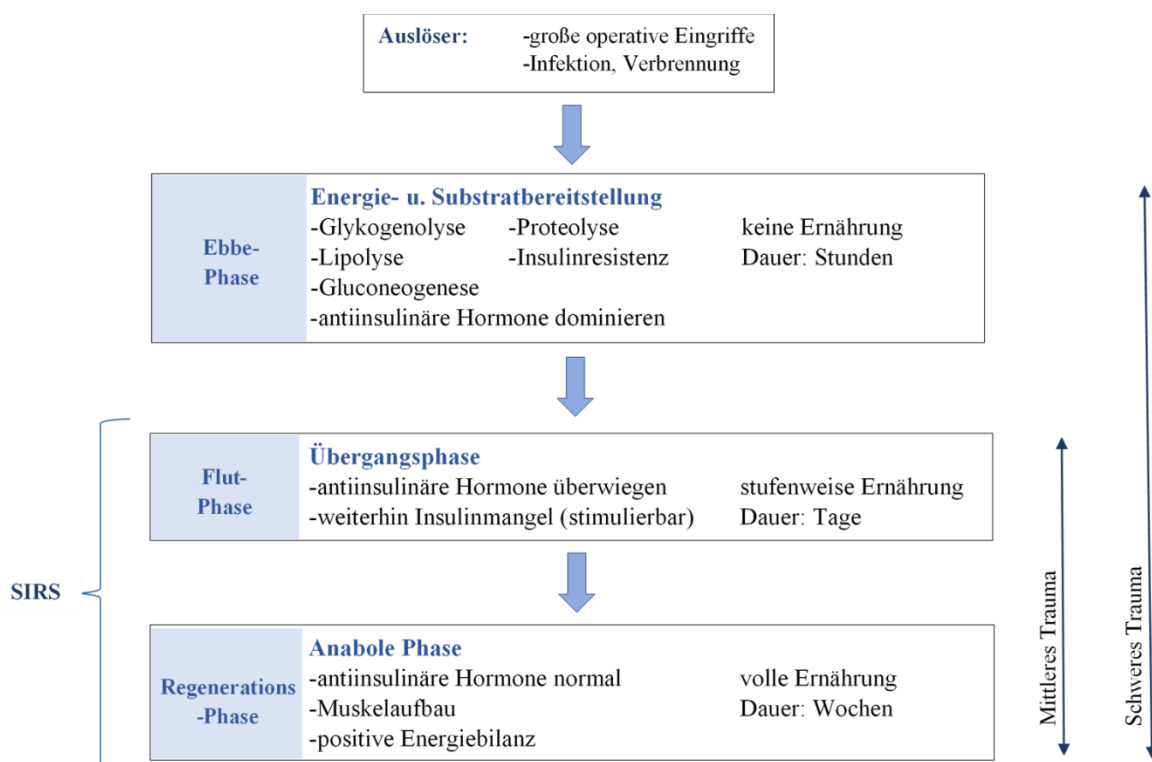


Abbildung 1: Phasen des Postaggressionsstoffwechsels
Eigene Darstellung auf Basis von ^{25,49,51,54,81}

1.4.2 Entstehung der SIRS-Kriterien und heutige Anwendung

Die genaue Anzahl von Patient*innen zu erfassen, die in Deutschland an einem SIRS erkranken, stellt eine große Herausforderung dar. Die Symptomatik eines SIRS unterliegt keiner Meldepflicht. Einige Studien versuchen mithilfe von Abrechnungsdaten aus dem DRG-System (Diagnose Related Groups: Diagnosebezogene Fallgruppe) über das Krankheitsbild der Sepsis der Anzahl näher zu kommen, jedoch können diese Prävalenzen Kodierfehler oder Verzerrungen unterliegen und gelten daher als deutlich

unterschätzt.⁴⁰ In einer spanischen Übersichtsarbeit von V. Corral-Velez wird eine Inzidenz von 5-25% nach CABG-OPs angegeben²³. Um der Problematik der Dokumentationsmethoden im ICD-Kodiersystem entgegenzuwirken und eine Verbesserung der Früherkennung, Diagnostik und Therapie zu erlangen, hatte die WHO 2017 eine Sepsis-Resolution gefordert.⁴⁰

Zum allgemeinen Überblick wird eine Abgrenzung der aktuell gültigen Begrifflichkeiten beschrieben. Das SIRS beschreibt eine übersteigerte Immunreaktion auf einen schädlichen Stressor. Darunter fallen unter anderem Infektionen, Traumata, Operationen, Ischämien oder Reperfusionen. Gibt es, neben den Anzeichen einer überschießenden Abwehrreaktion, den Verdacht auf eine Infektionsquelle, spricht man von einer Sepsis. Die Bezeichnung „schwere Sepsis“ wird bei zusätzlichen Endorganschäden nicht mehr gesondert verwendet, da die Organbeteiligung nach neuer Definition inbegriffen ist.¹⁰⁰ Besteht eine Sepsis mit einer zusätzlichen hämodynamischen Instabilität, trotz Volumenregulation, liegt ein septischer Schock vor.¹⁹ Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit dem Krankheitsbild des SIRS und des vasoplegischen Syndroms. Um die gesonderte Betrachtung eines SIRS besser zu verstehen, werden im Folgenden die historische Entwicklung und die heutige Bedeutung dargelegt.

1.4.3 Entwicklung der Sepsisdefinition und die Genese der SIRS-Kriterien

Das Erkrankungsbild der Sepsis ist ein vielseitiges klinisches Bild, schwer vorherzusehen und einzuordnen. Seit der 1. Konsensuskonferenz im Jahr 1991 wurde die Sepsis mit dem Begriff des SIRS beschrieben, eine systemische Entzündungsreaktion eines Wirts, resultierend aus einer Infektionsantwort.⁹ Aus den damaligen Ansichten erschloss sich daraus die Entstehung der Sepsis. Bei den Kriterien wurde die Körpertemperatur, die Herz- und Atemfrequenz und ein Vorhandensein einer Leukozytose oder -penie eingeschlossen. Die genauen Toleranzgrenzen können aus *Abbildung 2: Bedingungen zur Diagnostizierung eines SIRS* entnommen werden.^{72,82} Um die Diagnose SIRS zu stellen, müssen mindestens 2 der 4 Kriterien erfüllt sein.

SIRS-Kriterien	
Temperatur	$\leq 36^{\circ}\text{C}$ o. $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Herzfrequenz	$\geq 90/\text{min}$
Atemfrequenz	$\geq 20/\text{min}$ / Hyperventilation
Leukozyten	$\geq 12.000/\text{mm}^3$ o. $\leq 4.000/\text{mm}^3$ o. mehr als 10% unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

Abbildung 2: Bedingungen zur Diagnostizierung eines SIRS
Eigene Darstellung auf Basis von ^{72,82}

Einige Jahre später erfolgte in der 2. Konsensuskonferenz (2001) eine Überarbeitung der bis dahin geltenden Definition. Zur besseren Einordnung der pathophysiologischen Geschehnisse sollte eine Zuordnung von klinischen und laborchemischen Parametern erfolgen. Aufgrund nicht ausreichender Belege, konnten jedoch keine signifikanten Änderungen an der Definition vorgenommen werden, weshalb es nur zu Erweiterungen der bestehenden Definition kam.⁵⁹

Eine Überprüfung der bis dahin angewendeten SIRS/Sepsis-Definition und deren klinische Einordnung kam zu dem Ergebnis, dass das Konzept des SIRS für die Anwendung "less useful and lacks specificity" oder "wenig nützlich und [eine] geringe Spezifität" aufweist.⁶⁹ In einer Studie von Churpek et al. wurde festgestellt, dass fast 50% aller Patient*innen während ihres stationären Aufenthaltes die Kriterien des SIRS erfüllten, auch wenn keine Infektion vorlag oder keine antiinfektive Therapie benötigt wurde.²¹ Durch diese schlechte Diskriminazvalidität war eine Verwendung der Sepsis-Definition 1 und 2 im klinischen Alltag schlecht umsetzbar.

1.4.4 Die Sepsis-3-Definition: Inhaltliche Neuerungen und Abgrenzung zu den SIRS-Kriterien

2014 wurde durch die European Society of Intensive Care Medicine und der Society of Critical Care Medicine eine neue Task Force, bestehend aus 19 Spezialist*innen, interdisziplinär und multisektoriell, gegründet. Eine Vielzahl an Definitionen sorgte weiterhin für Verwirrung und einen womöglich zu spät eingeleiteten Therapiebeginn. Ihrer Erkenntnis nach liegt der Unterschied zwischen einer Sepsis und einer unkomplizierten Infektion darin, dass eine fehlregulierte Immunantwort und eine Organdysfunktion bestehen. Ein SIRS hingegen ist häufig nur eine adaptive Wirtsantwort

auf ein Ereignis ohne dazugehörigen pathogenen Faktor.⁸⁶ Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass nicht ein spezieller Erreger den Auslöser zur Entwicklung einer inflammatorischen Reaktion darstellt, sondern die jeweilige Reaktion des Körpers darauf.⁵⁸

In der neuen Sepsis-3-Definition der Task Force ist ein Vorliegen von Kriterien des SIRS nicht mehr Voraussetzung für die Definition der Sepsis. Mit Erfüllen von mindestens 2 der 4 SIRS- Kriterien stellt das SIRS jetzt ein eigenständiges Krankheitsbild dar, welches einen eindeutigen Hinweis auf eine Organdysfunktion, mit lebensbedrohlicher Reaktion aufzeigen kann (ICD: R65.2/3 SIRS nicht-infektiöser Genese ohne/mit Organkomplikationen). Die Kriterien können weiterhin als nützlicher Score verwendet werden und verlieren nicht an Gültigkeit. Da bisher keine eindeutige Identifizierung mithilfe von Laborparametern oder klinischen Kriterien möglich war, wurden durch die Task Force neue Instrumente (Scores) eingeführt. Sie sollen eine klare Kommunikation und eine genaue diagnostisch-therapeutische Einschätzung erleichtern und vereinheitlichen.

Eines dieser Instrumente ist der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment). Dieser bietet die Möglichkeit, den Schweregrad der Organdysfunktion festzulegen. Wie in der *Abbildung 3: SOFA-Score: Bestimmung des Schweregrads der Organdysfunktion* zu sehen ist, werden sechs Organsysteme abgebildet. Es wird der jeweilige Zustand der Patient*innen beurteilt und die Punktwerte, nach jeweiligen Cut-Off-Werten, addiert. Dabei werden Laborparameter wie der Horovitz-Quotient, der Thrombozyten-, Kreatinin- und Bilirubinwert gemessen sowie die Glasgow-Coma-Scale (GCS) bestimmt. Diese Berechnung kann beliebig häufig wiederholt werden und als Verlaufparameter dienen. Ein hoher SOFA-Score ist mit einer hohen Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert. Ein Anstieg um ≥ 2 Punkte spricht für eine Organdysfunktion.^{82,86}

Organsystem	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Atemtätigkeit (PaO ₂ /FiO ₂) mmHg	≥ 400	<400	<300	<200 u. Beatmung	<100 u. Beatmung
Blutgerinnung (Thrombozyten x 10 ³ /μl)	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Leberfunktion (Bilirubin mg/dl)	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
Herz-Kreislauf-System^a (MAP o. Einsatz Vasopressoren)	MAP ≥70mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5μg/kg/min o.Dobutamin	Dopamin > 5μg/kg/min o.Adrenalin/NOR	Dopamin > 15μg/kg/min o.Adrenalin/NOR
Zentrales Nervensystem (GCS) ^b	15	13-14	10-12	6-9	<6
Nierenfunktion (Kreatinin mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	>5,0
oder (Urinausscheidung ml/d)				<500	>500

^a: Katecholaminverabreichung für mind. 1 Stunde

^b: GCS: Glasgow Coma Scale: Bewertungsschema für Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörung, 3-15 Pkt., je höher der Wert, desto besser die neurolog. Funktionen

MAP: Mean arterial pressure; Mittlerer art. Druck

PaO₂/FiO₂: Horowitz Quotient: art. Sauerstoffpartialdruck /insp. Sauerstofffraktion

Abbildung 3: SOFA-Score: Bestimmung des Schweregrads der Organdysfunktion

Eigene Darstellung auf Basis von ^{82,86}

Im Umkehrschluss bedeutet ein Nichterfüllen von ≥ 2 Kriterien nicht, dass es zum Aufschub therapeutischer Maßnahmen kommt, wenn diese als relevant erachtet werden.

Als weiteres Instrument wurde der qSOFA-Score (quick Sequential Organ Failure Assessment) eingeführt. Er enthält drei Kriterien, die wie Bedside-Kriterien angesehen werden können. Für eine schnellere Anwendbarkeit legen sie einen Schwerpunkt auf gute Verallgemeinerbarkeit und pragmatische Kompromisse. Dieses Screening-Tool ist nicht als Bestandteil der Definition zu sehen, sondern wurde zusätzlich implementiert, um das entwickelte Konzept der Konsensuskonferenz zu überprüfen und ein schnelles diagnostisches Instrument zur Verfügung zu stellen.⁷² Ziel des qSOFA-Scores ist dabei eine schnelle und unkomplizierte Bestimmbarkeit eines möglicherweise schweren Inflamationsverlaufes. Sie sollen als kostengünstige und schnell zur Verfügung stehende klinische Mittel genutzt werden können.⁷² Bestimmt werden dabei eine Vigilanzminderung durch die Glasgow-Coma-Scale sowie die Atemfrequenz und der Blutdruck. Jeder zutreffende Parameter erhält jeweils einen Punkt, die anschließend addiert werden. Auch bei dieser Methode liegt die Wahrscheinlichkeit für eine

Organdysfunktion höher bei einer Punktzahl ≥ 2 . Die genauen Cut-Off-Werte für die jeweiligen Kriterien sind aus der *Abbildung 4: qSOFA-Score- Beurteilbarkeit des schweren Inflammationsgeschehens* zu entnehmen.⁹⁶

qSOFA-Score	
Glasgow Coma Scale	< 14
Atemfrequenz	> 22/min
Hypotonie RRsys	< 100 mmHg

Abbildung 4: qSOFA-Score- Beurteilbarkeit des schweren Inflammationsgeschehens
Eigene Darstellung auf Basis von ⁹⁶

Positiv sollte bei den qSOFA-Kriterien hervorgehoben werden, dass sie durch eine retrospektive Analyse (mit 70.000 Patient*innendaten) evidenzbasiert aufgestellt worden sind und dabei mit einer erhöhten Krankenhausmortalität oder Aufnahme auf einer Intensivstation korrelieren. Dieser wissenschaftlichen Überprüfung wurden die SIRS-Kriterien nicht unterzogen.⁷² Patient*innen, die auf einer peripheren Station behandelt wurden und einen qSOFA-Wert von mindestens 2 Punkten aufwiesen, hatten eine 3 bis 14-fach höhere Krankenhausmortalitätsrate im Vergleich zu Patient*innen mit einem niedrigeren Wert.⁷²

Auf kritischer Seite wurde entgegengebracht, dass es einigen Einrichtungen schwerfallen könnte, sich von den bisher gut etablierten SIRS-Kriterien auf die qSOFA-Kriterien umzustellen. So fanden Haydar et al. in einer Studie heraus, dass fast doppelt so viel Zeit vergeht, bis die qSOFA-Score-Kriterien erfasst wurden (84 min vs. 47 min SIRS). Ebenso zeigten sie sich besorgt, dass die frühe Phase der Inflammationsreaktion, noch ohne Organdysfunktionen, nicht abgebildet wird. Auf der positiven Seite steht, dass der qSOFA ohne Laboranforderungen schnell und ressourcenarm auskommt und die SIRS-Kriterien entsprechend aufwändiger zu erheben sind.⁵⁰

Die folgende *Abbildung 5: Abgrenzung und Verdeutlichung der einzelnen Begrifflichkeiten* soll die jeweiligen Abgrenzungen der Begrifflichkeiten verdeutlichen und gleichzeitig das enge Miteinander und die Überschneidungen darstellen. Besonders im klinischen Alltag liegt die größte Herausforderung darin, die einzelnen

Krankheitsbilder und Syndrome voneinander zu unterscheiden und die jeweils richtigen Therapiemaßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzuleiten.

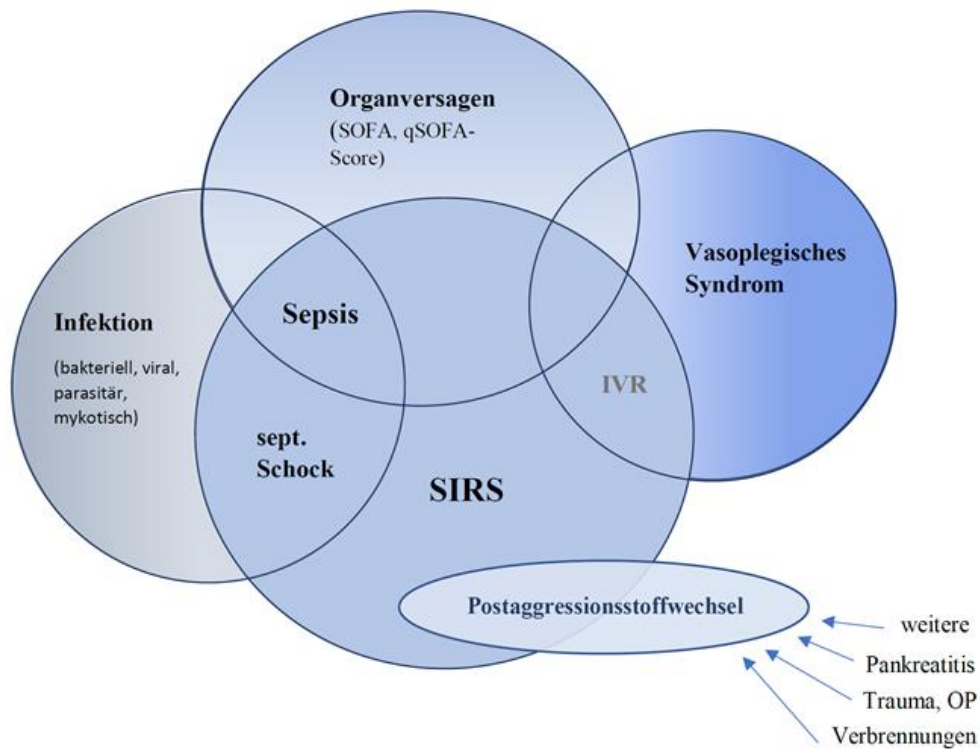


Abbildung 5: Abgrenzung und Verdeutlichung der einzelnen Begrifflichkeiten
Eigene Darstellung auf Basis von ^{49,100}

1.5 Vasoplegisches Syndrom

Das vasoplegische Syndrom oder auch katecholaminrefraktäre Hypotension genannt, gilt als recht neu beschriebene Symptomatik. 1994 wurde es erstmals durch eine brasilianische Arbeitsgruppe beschrieben und veröffentlicht.⁴⁴ Zum Teil ist in der Literatur auch von VANCS (Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery) zu lesen, um eine Abgrenzung zum septischen Schock zu erreichen. Die Inzidenz des vasoplegischen Syndroms ist in der Herzchirurgie besonders hoch und liegt nach CABG-OP bei 8-22%, je nach Komplexität und Komorbidität der Patient*innen. Die Letalität liegt sogar bei 30-50%.^{26,67} Besonders hoch ist die Inzidenz nach herzchirurgischen Eingriffen mit Nutzung der HLM (10%) und noch deutlicher erhöht nach Linksherzunterstützungssystem (LVAT= Left Ventricular Assist Device) (42%).^{3,84} Eine einheitliche Definition des vasoplegischen Syndroms liegt bisher nicht vor, jedoch gibt es einen Konsens über

bestimmte Kriterien/Parameter, die erfüllt werden müssen. Je nach Studie unterscheiden sich die jeweiligen Cut-off-Werte geringfügig voneinander.

Das vasoplegische Syndrom wird primär durch klinische Zeichen beschrieben. Ein einheitlicher Konsens liegt bisher darüber vor, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, welches durch eine komplexe Aktivierung mehrerer Kaskaden zu einem Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR= systemic vascular resistance) mit starker arterieller Hypotonie sowie zu einem normwertigen bis hohen Cardiac Index (CI; Herzindex) führt. Während und nach der Operation fällt besonders ein Ungleichgewicht des hämodynamischen Geschehens auf. Dies zeichnet sich durch einen deutlich niedrigeren arteriellen Druck (MAP) aus, trotz hoher Flüssigkeits- und Katecholamingabe.^{39,70,71} Die genauen Cut-off-Grenzen sind in der folgenden Abbildung dargestellt *Abbildung 6: Kriterien für das Vorliegen eines vasoplegischen Syndroms*. Diese wurden aus eine prospektiven Registerstudie für Deutschland entnommen. Innerhalb von 48h postoperativ müssen mindesten 2 Kriterien erfüllt sein.³⁵ In der Literatur finden sich zahlreiche, teils eigens entwickelte Definitionen des vasoplegischen Syndroms. Für die vorliegende Arbeit wird der in der Literatur am häufigsten verwendete, konsensbasierte Definitionsansatz herangezogen. Dadurch soll eine große Schnittmenge der existierenden Definitionen abgebildet werden, um somit eine vergleichbare und praxisrelevante Grundlage zu bieten. Bei der US-amerikanischen Studie von Miles et al. galten die Parameter als erfüllt, wenn sie innerhalb 24h für mindestens 1h post-OP vorlagen.^{26,62}

Parameter	
mittlerer art. Druck MAP (mmHg)	>60
syst. Gefäßwiderstand SVR (dynes s/cm ⁵)	< 800
Cardiac Index CI (L/min/m ²)	> 2,5
Noradrenalin NOR-Bedarf (µg/kg/min)	> 0,2 für 12h

Abbildung 6: Kriterien für das Vorliegen eines vasoplegischen Syndroms
Eigene Darstellung auf Basis von ³⁵

Im Vergleich zum SIRS, bei dem es multiple Auslöser gibt, vermuten mehrere Studien, dass der Auslöser für ein vasoplegisches Syndrom, besonders nach herzchirurgischen Eingriffen, eine Entzündungsreaktion auf die Verwendung der HLM ist. Diese Reaktion ähnelt der systemischen Inflammationskaskade des SIRS.²⁴ Gegen diese Theorie spricht, dass es auch bei Off-Pump-Operationen nach aortokoronaren Eingriffen auftritt, wenn auch deutlich seltener.⁴⁷ In der Studie von Sun et al. wurde ein Unterschied zwischen dem Auftreten eines vasoplegischen Syndroms von 6,9% bei On-Pump zu 2,8% bei Off-Pump-OPs festgestellt.⁹⁰

1.5.1 Pathophysiologie des SIRS und des vasoplegischen Syndroms

Während eine physiologische Entzündungsreaktion schnell durch den Körper reguliert wird, ist eine überschießende Reaktion schwerer kontrollierbar und behindert daher den Heilungsprozess. In der bisherigen Literatur wurde festgestellt, dass sich die Entzündungswege beider Krankheitsbilder sehr ähneln.¹⁶ Aus diesem Grund werden die Entstehung der beiden Inflammationswege in dieser Arbeit gemeinsam besprochen und einzelne Abweichungen gesondert erwähnt. *Abbildung 7* zeigt eine Übersicht über den Aktivierungsmechanismus der Inflammationsreaktion und deren Auswirkung. Die zelluläre Ebene wird nochmals ausführlicher in *Abbildung 8: Zellulärer Pathomechanismus* dargestellt und im Text erläutert.

Einleitung

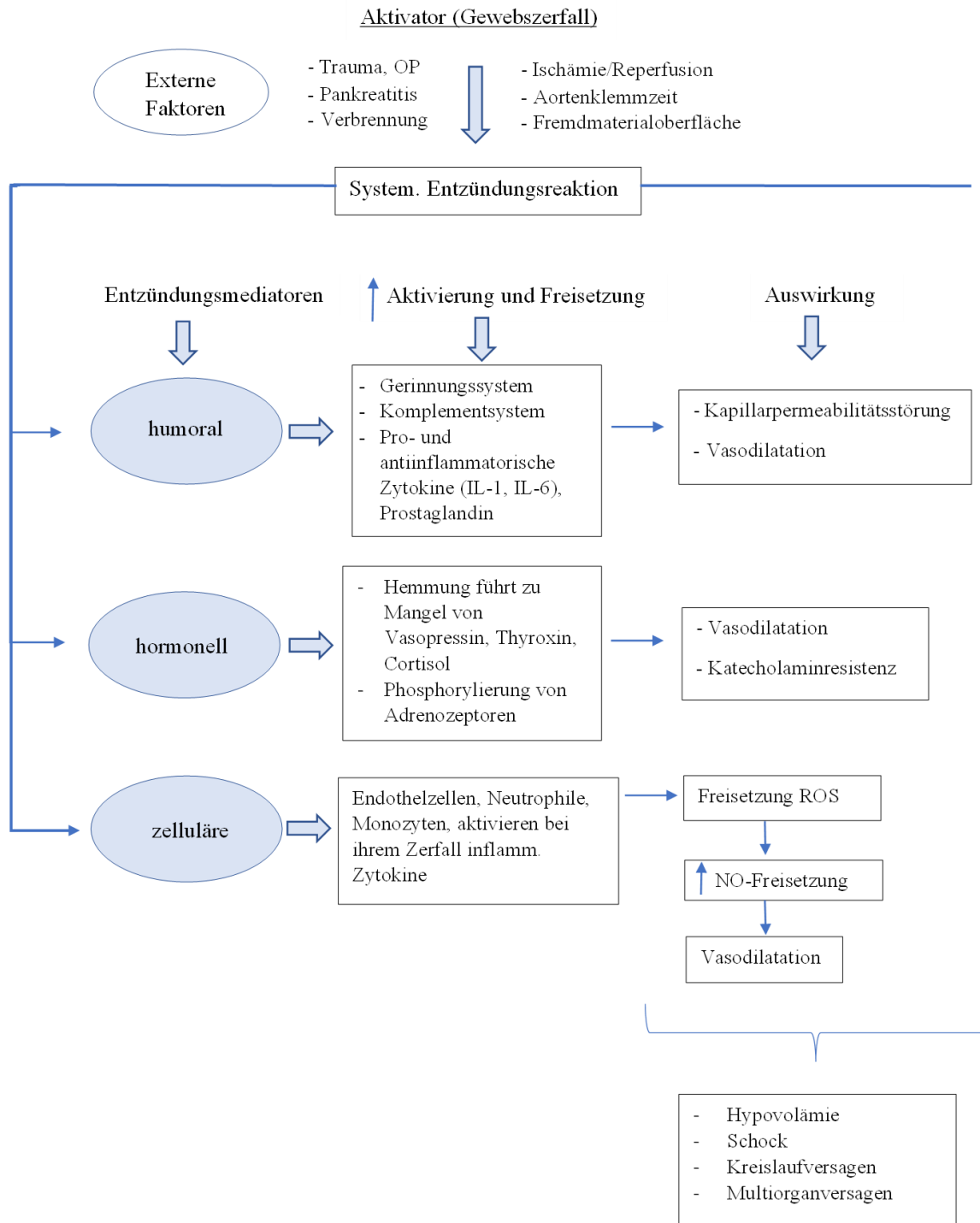


Abbildung 7: Aktivierung der systemischen Inflammationsreaktion
Eigene Darstellung ^{12,16,23,46,58,87}

Auslöser einer pathologischen Entzündungsreaktion können, wie bereits erwähnt, Traumata durch Operationen, Tumore, Verbrennungen oder eine Pankreatitis sein. Durch einen Gewebeerfall kommt es zur Aktivierung von pro- und antiinflammatorischen Antworten eines komplexen Netzwerks und zu zellulären und humoralen

Abwehrmechanismen. Zudem kommt es zu großen metabolischen Veränderungen und Veränderungen von nichtimmunologischen Signalwegen, wie zum Beispiel der hormonellen, kardiovaskulären sowie der Gerinnungskaskade.^{12,87} Im Verlauf kommt es bei der humoralen Antwort zur Veränderung der in- und extrinsischen Gerinnungskaskade, des fibrolytischen sowie des Komplementsystems, ausgelöst zum Beispiel durch Fremdoberflächenkontakt der HLM und Transfusionen. Dies führt zur Kapillarpermeabilität und Vasodilatation, sowie zur Aktivierung von Neutrophilen und Thrombozyten. Das sogenannte Capillary-Leak-Syndrom ist in der Pathophysiologie der Inflammationsreaktion besonders relevant. Dabei wird das intravasale Volumen, aufgrund einer erniedrigten arteriellen Wandspannung und einem hohen Kapillardruck, nach extravasal, in das Interstitium verlagert.⁴⁶ Auf zellulärer Ebene kommt es zur systemischen Freisetzung von Zytokinen, was sich besonders durch Endothelschäden beispielsweise durch OP-Verletzungen oder der Aortenklammer verstärkt. Dies wird vermittelt durch Interleukin-1 und -6, dem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Histamine, Leukotriene sowie Prostaglandine und spielt eine große Rolle bei der Verschlechterung der Kreislaufsituation.^{23,58} Durch die Wiederherstellung des Blutflusses, durch die HLM und Aortenklammer, kommt es zu Ischämie- und Reperfusionsschäden. Ein erneuter Blutfluss nach einer Phase mit unzureichender Sauerstoff- und Stoffwechselfersorgung führt zur Schädigung der Gewebezellen. Es kommt wieder zur Aktivierung der Entzündungsreaktion sowie zur Freisetzung freier Radikale (ROS = reaktive Sauerstoffspezies) und NO (Stickstoffmonoxid).¹⁶ Dadurch kommt es zu einer Regulationsstörung des Gefäßtonus, in Form einer Vasodilatation.²³ In einer Studie wurde festgestellt, dass ein erhöhter iNOS-Spiegel (induzierbare NO-Synthase) proportional zur Gesamtdauer der Bypass-OP assoziiert ist.⁸³ Inflammatorische Zytokine tragen, durch das Auslösen von iNOS, somit maßgeblich zur inadäquaten Vasodilatation bei. Vgl. *Abbildung 8: Zellulärer Pathomechanismus* zur Übersicht des Pathomechanismus auf zellulärer Ebene.

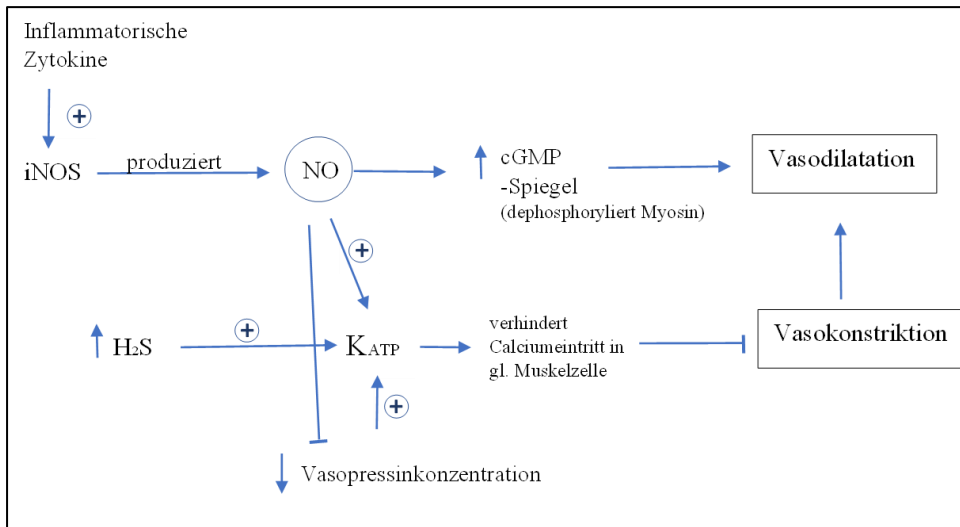


Abbildung 8: Zellulärer Pathomechanismus
Eigene Darstellung auf der Basis von^{12,16,23,46,58,83,87}

Als weitere veränderte Kaskade kommt es zu einem Abbau endogener vasoaktiver Hormone. Die freigesetzten Zytokine stimulieren den Locus coeruleus und den komplexen Regelkreislauf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse im Nucleus paraventricularis. Arginin-Vasopressin (AVP) wird aus der hypothalamischen Achse und Angiotensin II als Teil der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse hochreguliert. Dies ist eine Unterstützung im Akutzustand, führt jedoch mit der Zeit zu einer Desensibilisierung der Adrenozeptoren und zu einer Proinflammation.¹⁶ Es kommt zu einem Vasopressinmangel. Patient*innen mit einem vasoplegischem Syndrom weisen einen deutlich geringeren Serum-Vasopressinspiegel auf als Patient*innen in einem septischen Zustand.⁶ Vasopressin ist besonders wichtig für die Hemmung der NO-Wirkung, da NO eine Vasodilatation auslöst. Dabei ist eNOS (endotheliales NOS) für die konstante Basiskonzentration zuständig, während iNOS durch inflammatorische Zytokine produziert wird und zu deutlich höheren NO-Konzentrationen (bis zu 1000-fach) beitragen kann. NO sorgt für eine Erhöhung des cGMP's (zyklisches Guanosinmonophosphat), welches wiederum zur Dephosphorylierung der Myosin-Leichtketten der Muskelzellen führt und eine Vasodilatation auslöst. Ebenso aktiviert NO ATP-sensitive Kaliumkanäle, was zu einer Hyperpolarisation der Zelle führt und eine Vasokonstriktion hemmt. Des Weiteren ist die Prognose der Inflammationsreaktion stark mit dem Verlauf der Zytokinfreisetzung assoziiert.²⁷

Definitionsgemäß kommt es besonders beim vasoplegischem Syndrom zu einer Katecholaminresistenz. Dies wird erklärt durch eine Phosphorylierung adrenerger

Rezeptoren, wodurch die Bindung von Katecholamin gehemmt wird. Durch die zusätzlich deutlich erhöhte NO-Konzentration wird die Aktivierung weiterer adrenerger Rezeptoren gestört. Gemeinsam mit dem Vasopressinmangel und der Zellhyperpolarisation ist diese Kombination der Hauptauslöser für das vasoplegische Syndrom, bezogen auf den Pathomechanismus.¹⁶ Auch beim SIRS kann eine katecholaminrefraktäre Hypotonie entstehen, wenn es im Verlauf zu einem hypovolämen Schock kommt. Bleibt es bei einer andauernden Unterschreitung des MAP <60 mmHg und einer ausgeprägten Hypotonie, kommt es zu einer Organminderperfusion bis hin zu einem (Multi-) Organversagen.⁴⁵

1.5.2 Therapieansätze im Kontext der klinischen Symptomatik und Pathophysiologie

Auch in diesem Abschnitt werden beide Syndrome als gemeinsame Einheit betrachtet und deren Therapiemaßnahmen beschrieben. Die aktuellen pathophysiologischen Erklärungsmodelle des SIRS und der Vasoplegie bilden die Grundlage für gezielte, mechanismusbasierte Therapieansätze, die zunehmend Einzug in die klinische Praxis finden. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf folgenden Entstehungsmechanismen:

- Ausgeprägte Katecholaminresistenz
- Übersteigerte Produktion von NO durch Aktivierung der NO-Synthetase
- Mangel an Vasopressin
- Aktivierung spannungsabhängiger Adenosintriphosphat-gesteuerter Kaliumkanäle (K⁺ ATP)^{22,39,57,84}

Grundlegend bleibt die wichtigste Maßnahme in der Therapie einer inflammatorischen Reaktion und der Vasoplegie die frühzeitige Symptomerkennung und folgerichtig die Einleitung der Therapie selbst. Auch der Ausgleich des Volumenmangels gilt angesichts seiner Einfachheit und seiner schnellen positiven Effekte „fluid responsiveness“ als elementares Mittel.⁷¹ Ein Ausschluss an zusätzlichen Infektionsquellen wird regelmäßig empfohlen, um eine klare Abgrenzung zur Sepsis zu erhalten und nosokomiale Infekte frühzeitig zu erkennen. Von einer prophylaktischen Antibiotikatherapie wird, aufgrund der steigenden Rate an Antibiotikaresistenzen, dringend abgeraten.⁷² Zusätzlich sollte auf eine lungenprotektive Beatmung, eine wohlüberlegte Verwendung von Blutprodukten und auf eine mögliche Verhinderung von weiteren Komorbiditäten geachtet werden.⁴⁶

Idealerweise sollte der Therapiebeginn weit vor dem sicheren Erkennen eines vasoplegischen Syndroms eingeleitet werden. Die Therapie verfolgt, in Ermangelung evidenzbasierter Vorgaben, keinem einheitlichen, vorgegebenen Schema und richtet sich eher nach der Symptomatik als nach der Diagnose. Zu Beginn wird eine Kombination aus positiven Inotropika und einer Anpassung des Volumenhaushaltes für wichtig erachtet. Besonders durch die zentralen Mechanismen, die zur übersteigerten NO-Bildung und zum Vasopressin-Mangel führen, begrenzt sich die Wirkung nicht ausschließlich auf die periphere Gefäßmuskulatur.⁴⁷

Mit einem gezielten Anstieg des arteriellen Perfusionsdrucks soll eine konstante Organdurchblutung gesichert werden. Stellt sich dies als nicht ausreichend dar, werden Vasopressoren als weiteres Therapiekonzept hinzugenommen. Bisher stellen Vasopressoren (Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin) den therapeutischen Schwerpunkt in der Behandlung dar.⁷⁸ Aufgrund der häufig fortschreitenden katecholaminrefraktären Hypotonie, ist ein weiterer Anstieg der therapeutischen Noradrenalingabe zwingend notwendig. Einhergehende kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie Rhythmusstörungen oder periphere Ischämien, sind dabei mögliche Konsequenzen. Aufgrund der aktivierten Entzündungskaskade (Aktivierung ATP-empfindlicher K⁺-Kanäle, Kortikosteroid- und Vasopressinmangel sowie NO-Synthetase) sprechen glatte Muskelzellen nicht mehr ausreichend auf Noradrenalin an, weshalb die Dosierung kontinuierlich gesteigert werden muss.⁴⁸ Bezüglich der Dosierungen oder der genauen Applikationsdauer der Vasopressoren ist die Studienlage bisher noch recht schwach und uneinheitlich. Kastrup et al. verdeutlichten in einer Studie, dass das längere Überschreiten der üblichen Cut-off-Werte der Katecholamindosierung (294,3 µg/kg Noradrenalin oder 70,36 µg/kg Adrenalin) mit einer höheren Letalität einhergeht.⁷⁸ Evidenzbasierte Alternativen sind bisher nicht ausreichend bekannt, wodurch die Therapie stark eingeschränkt ist. Vgl. *Abbildung 9: Therapieoptionen anhand des Pathomechanismus dargestellt*

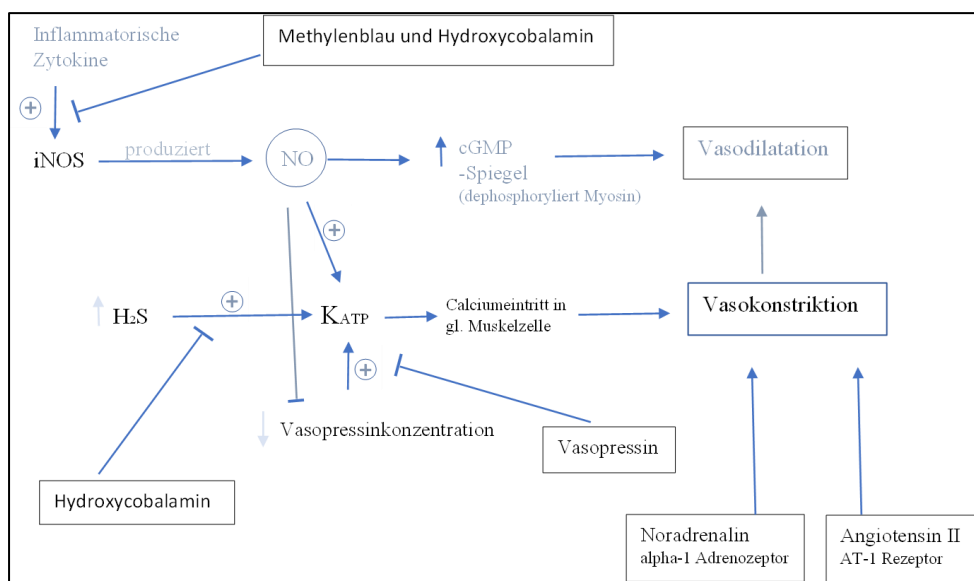


Abbildung 9: Therapieoptionen anhand des Pathomechanismus dargestellt
Eigene Darstellung auf der Basis von^{6,47,67,70,73}

Ein weiterer Schwerpunkt wurde in den letzten Jahren auf Metylenblau und Vasopressin gelegt, mit dem Ziel der Unterbrechung der Entzündungskaskade sowie zur Vasokonstriktion.^{47,70} Gerade die Vasopressorenutzung spielt in der Therapie der Vasoplegie eine so große Rolle, dass sie unabhängig von der Genese durch die S3-Leitlinien für postoperativ kardiochirurgische Patient*innen, als therapeutische Maßnahme aufgenommen worden ist. Besonders wenn Katecholamine wie Noradrenalin nicht mehr ausreichend ansprechen, sollen Vasopressoren ohne Katecholaminstruktur, wie Vasopressin oder Angiotensin II, verwendet werden. Vasopressin kann den im Kapitel 1.5.1 Pathophysiologie des SIRS und des vasoplegischen Syndroms beschriebenen Vasopressin-Mangel ausgleichen, wodurch weniger NO produziert wird und sich die vasodilatatorischen Effekte reduzieren. Angiotensin II wirkt als Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf die Angiotensin Typ I Rezeptoren und führt somit zu einer Vasokonstriktion, sowie zu einer Aldosteronsekretion und Na⁺ und H₂O Retention.⁶ Eine randomisierte, doppelblinde und prospektive Studie, die im Jahr 2017 veröffentlicht wurde, ergab ein geringeres Vorkommen des vasoplegischen Syndroms und Vorhofflimmerns, wenn eine vorherige Behandlung mit Vasopressin stattgefunden hat, im Vergleich zur Behandlung mit Noradrenalin.⁴⁸ Beachtet werden sollte jedoch die Gefahr einer renalen oder gastrointestinalen Malperfusion bei höherer Dosierung.⁶ Eine genaue Dosierungsangabe wurde in der Übersichtsarbeit von Barnes et al. jedoch nicht beschrieben. Die gesamte Krankenhausverweildauer erwies sich unter der

Therapie mit Vasopressin als kürzer (10 Tage [95% KI: 8-12]) im Vergleich zur Therapie mit Noradrenalin (13 Tage [95% KI: 10-20]), ebenso die Verweildauer auf der Intensivstation.⁴⁸ Einen weiteren wichtigen Vorteil stellt die Reduzierung schwerer Komplikationen des akuten Nierenversagens dar. Unter der Verwendung von Vasopressin statt Noradrenalin kam es zu einer deutlich geringere Häufigkeit dessen (10,3% zu 35,8% bei Noradrenalin).⁴⁸

Im Rahmen einer weiteren prospektiven und randomisierten Studie an 100 Patient*innen, die einen elektiven CABG-Eingriff erhielten, wurden eine Stunde vor dem Eingriff 2 mg/kgKG Methylenblau prophylaktisch verabreicht. Dabei wurde festgestellt, dass die Patient*innen aus dieser Studie postoperativ sowohl weniger Medikamente in Form von Vasopressoren oder Inotropika benötigten als auch weniger Volumen und Erythrozytenkonzentrate. Zudem wiesen sie eine geringere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf und einen höheren SVR. Darüber hinaus gab es eine geringere Inzidenz für das vasoplegische Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe. (0% vs. 26%)⁶⁴ Diese Effekte können darauf zurückgeführt werden, dass Methylenblau die NO-Synthase hemmt und damit den vasodilatatorischen Effekt.⁶⁷

Auch die zusätzliche Nutzung von Hydroxycobalamin erwies sich als erfolgreiche Maßnahme, besonders wenn Vasopressoren an Wirkung verlieren.⁷³ Es handelt sich um eine natürlich im Körper vorkommende, aktivierte Form des Vitamin B12. Es agiert als ein hochwirksamer Eliminator von Entzündungsmediatoren, die an der bisher bekannten Pathophysiologie des vasoplegischen Syndroms beteiligt sind. Patient*innen mit einer Herzinsuffizienz weisen eine höhere Konzentration an Entzündungsmediatoren auf. Eine Vermutung, weshalb Patient*innen mit einer bestehenden Herzinsuffizienz besonders häufig von einem vasoplegischen Syndrom betroffen sind, ist, dass es bei einer zusätzlichen Überflutung dessen zu einem verstärkten Entzündungsreaktionssyndrom kommt.⁶ Zudem wirkt es als NO-Fänger und hemmt unter anderem ebenfalls die NO-Synthetase.⁷³

1.5.3 Prädiktoren und Risikofaktoren des SIRS und des vasoplegischen Syndroms

Aufgrund der schlechten Erkennbarkeit der Syndrome und Abgrenzbarkeit zur physiologischen Inflammationsreaktion, gibt es bereits viele Studien, die versucht haben Risikofaktoren und Prädiktoren herauszufinden. Besonders im präoperativen Bereich gibt es dazu einige Hinweise. So stellen das männliche Geschlecht und auch das Alter

wesentliche Risikofaktoren dar. Als weitere relevante Komorbiditäten zeigten sich ein NYHA-Score von 3-4, ein Diabetes Mellitus, eine pulmonale Hypertonie oder präoperativ benötigte Inotropika.^{52,62,67} Auch bei den Laborparametern gab es Assoziationen mit einem höheren Risiko bei einer präoperativen Anämie oder einem erhöhten Thyroxinspiegel. In der Studie von van Vessem et al. ergab sich ein erhöhtes Vasoplegierisiko unabhängig von der Einnahme von Amiodaron oder Schilddrüsenhormonen.⁹⁸ Die präoperativ chronische Nierenerkrankung wurde ebenfalls in mehreren Studien und auch in einer großen Metaanalyse als wichtiger Prädiktor erkannt. Besonders eine terminale Niereninsuffizienz oder eine niedrige Kreatinin-Clearance galten als unabhängige Prädiktoren.⁶⁷ Die perioperative Nutzung von Inodilatoren wie Milrinon, Dobutamin oder Levosimendan werden gleichermaßen genannt, zusätzlich noch das infundierte Gesamtkardioplegievolumen, die Aortenklemmzeit sowie die Nutzung von Fremdblutproduktion.^{6 26}

Parameter, die mit einem geringeren Risiko einhergehen, sind eine hohe Kreatinin-Clearance, eine Hypotonie, die präoperative Gabe von β -Blockern und die Gabe von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern.^{7,28,61,67} Dabei zeigte sich im Vergleich zwischen Patient*innen mit und ohne vasoplegischem Syndrom, dass Patient*innen mit einer Vasoplegie, signifikant niedrigere Dosierungen erhielten. [25 % vs. 33 %, $p = 0,002$].⁹⁸

1.5.4 Outcome der inflammatorischen Reaktion

Das mögliche Outcome einer inflammatorischen Reaktion abzuschätzen, stellt die größte Herausforderung dar. Ungefähr 90% aller Patient*innen, die einen herzchirurgischen Eingriff hatten, erfüllen in den ersten Stunden die Kriterien des SIRS, einige ohne Komplikationen oder Folgen.⁹⁹ Der richtige Zeitpunkt zur Einleitung der Therapie ist somit entscheidend. Im internationalen Vergleich muss darauf hingewiesen werden, dass es große Unterschiede, besonders im Therapiekonzept eines vasoplegischen Syndroms, gibt und dass das jeweilige Outcome für die Patient*innen sehr von nicht vergleichbaren und messbaren Faktoren abhängt. Welches Medikament zu welchem Zeitpunkt verabreicht wird und welches den bisher größten Nutzen aufweist, ist auch aufgrund der schwachen Definition und somit schlechten Erkennbarkeit im klinischen Alltag, ohne genügend evidenzgestützte Vorgaben, nicht standardisiert. Ein Unterschied, weshalb Vasopressin unterschiedliche Therapieerfolge je nach Studie erzielt, könnte unter

anderem sein, dass es in den Studien in unterschiedlicher Dosierung verabreicht wurde.² Zudem wurden unterschiedliche primäre Studienendpunkte festgelegt, wie „Krankenhausmortalitätsrate“ sowie weiter gefasst eine „30-, 90-Tages-Mortalität“.² Generell gibt es sehr wenig randomisierte, kontrollierte Studien, die einen direkten Bezug zwischen pharmakologischen Wirkstoffen und der Überlebensrate oder dem Outcome setzen.⁵

1.6 Problematik und Zielsetzung dieser Arbeit

Wie bereits erwähnt, ist eine schnelle und suffiziente Diagnostik und Therapie einer überschießenden inflammatorischen Entzündungsreaktion elementar für den weiteren Verlauf und die Mortalitätsrate. Gerade bei kardiochirurgischen Patient*innen besteht die Problematik, dass die Kriterien des SIRS keine oder nur eine sehr undifferenzierte Verwendung finden. Viele Parameter sind perioperativ aufgrund von iatrogenen oder aus physiologischen Gründen verändert oder nicht von Nutzen.

Besonders in der frühen postoperativen Phase sind viele Parameter durch den operativen Eingriff verändert. So kann sich der Patient direkt nach der Operation noch in der Hypothermiephase befinden, weshalb eine adäquate Beurteilung der Temperaturregulation dann nicht möglich ist. Die Beurteilung der Herzfrequenz ist ebenfalls schlecht beurteilbar, da sie häufig medikamentös beeinflusst wird oder eine kompensatorische Reaktion auf eine Hypovolämie darstellen kann. Die Atemfrequenz ist durch eine postoperative Sedierung und Intubation ebenfalls in den ersten Stunden bis zur Extubation nicht verwertbar.³⁴

Im klinischen Alltag wird der Eindruck vermittelt, dass das klinische Bild, die Symptome und Pathomechanismen von postoperativ-kardiovaskulären Patienten mehr eine Einheit, beziehungsweise eine Verkettung des postoperativen Infektionsgeschehens bilden und daher eine einheitliche Definition als sinnvoll erachtet wird. Bei herzchirurgischen Patient*innen erscheint es zweckmäßig, die beiden Definitionen des SIRS und des vasoplegischen Syndroms zu vereinheitlichen, beispielsweise als **Inflammatorisch-vasoplegische-Reaktion, kurz IVR**. Bisher gibt es keine individualisierten Prädiktoren oder Biomarker, die eine überschießende Reaktion eindeutig eingrenzen, weshalb die neue Definition in dieser Arbeit nur eine mortalitätsrelevante Inflammation (schlechtes Outcome) eingrenzen soll. Das Ziel dieses neuen Zusammenschlusses ist es, weitere Einflussgrößen zu detektieren, die einen Einfluss auf eine postoperative

Entzündungsreaktion haben, um rechtzeitig in die inflammatorisch–pathophysiologische Kaskade eingreifen zu können. Im wissenschaftlichen Kontext soll dadurch eine bessere Grundlage für Untersuchungen bezüglich der Relevanz, Risikofaktoren und der therapeutischen Abläufe geschaffen werden.

Diese Arbeit befasst sich somit mit den Fragestellungen:

1. Wie ist die Gruppe der Patient*innen mit einem schlechten Outcome nach CABG charakterisiert?
2. Welche klinischen und routinelabormedizinischen Parameter nach CABG sind zur Vereinheitlichung einer Definition einer prognostisch relevanten IVR geeignet?
3. Wie häufig ist CABG-IVR nach CABG bei akutem Infarkt versus nach CABG ohne akuten Infarkt?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Patient*innenkollektiv wurde aus Patient*innen ausgewählt, die im Zeitraum 2008-2016 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), Standort Gießen, behandelt und operiert wurden. Von diesen wurden 200 Patient*innen zufällig ausgewählt und in eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit explorativem Charakter eingeschlossen. Dies erfolgte unabhängig von Alter und Geschlecht. Die jeweiligen Daten stammen teilweise aus einer krankenhausinternen Datenbank. Die Infarkt-CABG-Patient*innen aus der Infarktdatenbank (2008-2014) und die Nicht-Infarkt-CABG-Patient*innen aus der AKI-Nephrocheck-Datenbank (2015/2016).

Weitere Auswahlkriterien und Variablen wurden ergänzend aus den elektronischen Patient*innenakten der Intensivmedizin, Operationsberichten, Anästhesieprotokollen oder Entlassungsbriefen zusammengetragen. Ein Ethikantrag wurde am 20.03.2014 unter dem AZ 53/14 gestellt und bewilligt. Alle diagnostischen oder therapeutischen Interventionen, wie Blutentnahmen, Operationsverfahren oder Untersuchungsmethoden erfolgten im regulären, hausinternen Ablauf. Die Studienteilnahme hatte keinen Einfluss auf operative, therapeutische Entscheidungen oder das Behandlungsvorgehen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patient*innen, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation im definierten Studienzeitraum in der Herzchirurgie des UKGM unterziehen mussten, wurden in die Studie aufgenommen. Es wurden ebenfalls Patient*innen eingeschlossen, die sich parallel einem weiteren extra-/kardialen Eingriff unterziehen mussten. Darunter fielen beispielsweise Eingriffe/Interventionen wie eine Aortenaneurysmaresektion, eine IABP-Anlage, Re-Bypass-Operationen oder Komorbiditäten wie eine akute Endokarditis. Zusätzlich wurden die Patient*innen in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe, die vor der Indikationsstellung der Bypass-Operation einen Myokardinfarkt erlitten hatte und die andere Gruppe ohne einen vorherig abgelaufenen Myokardinfarkt. Es erfolgten ausschließlich CABG-Eingriffe mittels HLM (On-Pump).

2.1.2 Ausschlusskriterien

Alle Patient*innen, die nicht das Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso Patient*innen die bereits präoperativ eine dauerhafte Hämodialyse benötigten.

2.2 Organisation und Ablauf der stationären und operativen Versorgung

Die Aufnahme der Patient*innen erfolgte elektiv, bei geplanten Eingriffen mit präoperativem Aufenthalt auf einer peripheren Station der Herzchirurgie, über die internistische Notaufnahme oder über die kardiologische Station. Bei dringenden oder Notfallindikationen, erfolgte zuerst ein präoperativer Aufenthalt auf der operativen Intensivstation. Dort erfolgten ein Anamnesegespräch, die körperliche Untersuchung und eine Blutabnahme zur Bestimmung der präoperativen Werte.

Der genaue operative Ablauf erfolgte wie unter dem Kapitel *1.3.1 OP-Verfahren des aortokoronaren Bypasses* beschrieben. Die gesamte perioperative Vorgehensweise und Bestimmung der postoperativen Zielparameter erfolgte nach leitliniengerechten Vorgaben (S3-Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten“).⁷⁸ Alle Patient*innen wurden mittels On-Pump-Methode operiert und erhielten während der Operation eine Kardioplegielösung nach Buckberg oder Calafiore. Die operative Prozedur wurde durch die jeweiligen Operateure (bzw. im Heart Team) entschieden und folgte keinen extra für die Studie festgelegten Vorgaben. Intraoperativ fanden Blutgasuntersuchungen (BGA) und ACT-Messungen in regelmäßigen Abständen statt.

Postoperativ ist jede*r Patient*in intubiert auf die Intensivstation verlegt worden. Dort wurden hausintern vorgegebene, regelmäßige Blutabnahmen, BGA-Messungen, eine Monitorüberwachung, Beatmung und Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes durchgeführt. Nach Extubation der Patient*innen und unter Voraussetzung eines stabilen Kreislaufzustandes kam es im Verlauf zur Verlegung auf eine periphere Station der Herzchirurgie. Nach Mobilisierung, Drainageentfernung, guter Wundheilung und Entscheidung über eine mögliche Anschlussheilbehandlung (AHB) wurde der/die Patient*in wieder entlassen. Eine Entlassung ins häusliche Umfeld oder ein späterer Beginn einer AHB war ebenfalls, auf Wunsch der Patient*innen, möglich. Eine Follow-Up-Untersuchung wurde üblicherweise nicht vereinbart, sondern erfolgte durch den

jeweiligen Hausarzt. Gab es eine Wundheilungsstörung oder andere medizinisch-kardiologische Schwierigkeiten, erfolgte eine erneute Vorstellung.

2.3 Auswahl und Unterteilung der verwendeten Parameter

In Ermangelung einer feststehenden Definition für die Kombination aus überschießender Inflammationsreaktion und vasoplegischem Syndrom, wurden mortalitätsrelevante Parameter gesucht. Für die Datenerhebung wurden somit Parameter genutzt, die für die neue IVR-Definition laut Literatur und nach Erfahrungswerten der jeweils behandelnden Ärzt*innen, eine hohe Aussagekraft zur Erkennung einer IVR haben und gegebenenfalls einen prognostischen Verlauf aufzeigen könnten. In der folgenden Auflistung werden alle Parameter, jeweils sortiert in prä-, intra- und peri- sowie postoperativ, aufgezählt, die im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden.

2.3.1 Präoperative Parameter

Zur besseren Übersichtlichkeit sind die präoperativen Parameter teilweise thematisch zusammengefasst. Es befinden sich ausgewählte kurze Erläuterungen unter dem jeweiligen Parameter, um verwendete Scores kurz zu beschreiben oder hinterlegte Formeln/Definitionen zu erklären.

1. **Datum der OP**
2. **Alter** (Jahre)
3. **Geschlecht** (männlich/weiblich)
4. **Körpergröße** (cm)
5. **Körpergewicht** (Kg)
6. **Body-Mass-Index** (BMI, kg/m²)²⁹

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (in kg)} / (\text{Körpergröße (in m)})^2$$

Bezeichnung	BMI
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 - 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III (A. permagna)	≥40

7. Körperoberfläche

Berechnung nach Mosteller: $KOF = \sqrt{\text{Größe [cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600}$

8. Präoperativer Intensivstationsaufenthalt (nein/ja)

9. Geplanter Aorteneingriff (nein/ja)

10. Gewicht der Intervention (isolierte CABG, isolierter Non-CABG, zwei Prozeduren, drei oder mehr Prozeduren)

11. LVEF prä-OP (linksventrikuläre Ejektionsfraktion; dient der klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz in Stadien)

1= <20 %

2= 21-30 % hochgradig eingeschränkt

3= 31-50 % mittelgradig eingeschränkt

4= >50 % leichtgradig eingeschränkt oder normal

12. Aortenaneurysma (nein/ja)

13. Stadium chronischer Niereninsuffizienz (nein, Stadium 1-4)

14. Vorherige Herz-OP (nein/ja)

15. COPD (nein/ja), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

16. Akute Endokarditis (nein/ja)

17. Diabetes mellitus (nein/NIDDM/IDDM)

NIDDM: non insulin dependent diabetes mellitus

IDDM: insulin dependent diabetes mellitus

18. Herzinsuffizienz (nein/ja)

19. CCS IV Angina pectoris (nein/ja)

CCS= Canadian Cardiovascular Society, klinische Klassifikation der Angina pectoris¹⁷

Grad 0	Myokardischämie ohne Symptomatik
Grad I	Symptomatik nur bei schwerer körperl. Belastung
Grad II	Symptomatik bei moderater körperl. Belastung
Grad III	Symptomatik bei leichter, alltäglicher körperl. Belastung
Grad IV	AP Beschwerden bereits in Ruhe

20. Kürzlicher Myokardinfarkt: < 7 Tage prä-OP (nein/ja)

21. **Pulmonale Hypertonie** (nein, moderat, schwer)
Erhöhung des Gefäßwiderstandes und somit Blutdrucks im Lungenkreislauf
22. **Extrakardiale Arteriopathie** (nein/ja)
23. **Critical preoperative State** (nein/ja)
24. **Poor mobility**, Bewegungseinschränkung (nein/ja)
25. **Dringlichkeit der OP** (elektiv, dringend, Notfall)
26. **EuroScore II logistisch**
European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, ist ein Scoringssystem, um im Vorhinein die Mortalitätswahrscheinlichkeit während eines kardiochirurgischen Eingriffes zu bestimmen ⁷⁶
27. **Beatmet bei Aufnahme** (nein/ja)
28. **Präoperative Reanimation** (nein/ja)
29. **Vorhofflimmern prä-OP** (nein/ja)
30. **Gabe von Nor-, Adrenalin, Milrinon oder Dobutamin prä-OP** (nein/ja)
31. **Arterielle Hypertonie** (nein/ja)
32. **Hyperlipoproteinämie** (nein/ja)
33. **Zeitraum Myokardinfarkt bis OP** (Tage)
34. **Präoperative Infektion** (nein, Pneumonie, Urogenitalinfektion, GIT-Infektion, Bakteriämie, unklar erhöhtes CRP ohne klinischen Fokus)
35. **Präoperative Medikation:** (nein/ja)
 - Statin,
 - ASS (Acetylsalicylsäure)
 - β -Blocker
 - ACEI (ACE-Inhibitor) o. ARB (Angiotensin-II-Rezeptorblocker)-Blocker
36. **Präoperative Reanimation** (nein/ja)
37. **Levosimendan prä-OP** (nein/ja)
38. **IABP-Anlage prä-OP** (nein/ja), (intraaortale Ballonpumpe)
39. **Serum-Kreatinin prä-OP, letztes vor OP** (mg/dl)
40. **GFR prä-OP** (ml/min), Glomeruläre Filtrationsrate, Maß der Nierenfunktion
41. **Dialysepflicht Prä-OP** (nein/ja)
42. **CRP, Leukozytenwert und Hb prä-OP** (mg/dl, 1000/ μ l, g/l)

2.3.2 Intra- und perioperative Parameter

43. **Schnitt-Naht-Zeit** (min)
44. **HLM-Zeit** (min)
45. **Aortenklemmzeit** (min)
46. **Cardioplegie**
Buckberg, Calafiore oder eine kristalloide Lösung
47. **Min. HB intra-OP** (g/l)
48. **Serumlaktat nach Einleitung und 2 h nach erstem Laktat** (mmol/l)
49. **IABP-Anlage intra-OP** (nein/ja)
50. **Erster Blutzucker (BZ) nach Einleitung, HLM- Beginn und Ende** (mg/dl)
51. **Kolloid, Kristalloid, Albumin, EK, FFP, TK, PPSB, Fibrinogen intra-OP**
(ml, ml, ml), Erythrozytenkonzentrat (ml), Frozen Fresh Plasma (ml),
Thrombozytenkonzentrat (ml), Prothrombinkonzentrat (IE), (g)

2.3.3 Postoperative Parameter

52. **Neu aufgetretenes Vorhofflimmern** (nein/ja)
53. **Erste Körpertemperatur post-OP** (°C)
54. **Dauer bis Körpertemp > 36,5°C** (min)
55. **Vasopressorenfreiheit zum Zeitpunkt Xh ab OP-Ende** (h)
56. **Inotropikafreiheit zum Zeitpunkt Xh ab OP-Ende** (h)
57. **Duration Noradrenalin post-OP** (h)
58. **Noradrenalin Laufrate post-OP und nach 6h** (µg/kg/min)
59. **Anzahl der Episoden > 0,5** (µg/kg/min)
60. **Applikation Vasopressin** (nein/ja)
61. **Wenn ja, Dauer Vasopressingabe** (h)
62. **Duration Adrenalin, Milrinon und Levosimendan post-OP** (h)
63. **Applikation Selenase post-OP** (nein/ja)
64. **Wenn ja, Zeitpunkt und Dosierung Selenase post-OP** (h, mg)
65. **Applikation Metyhlenblau post-OP** (nein/ja)
66. **Wenn ja, Zeitpunkt und Dosierung Metyhlenblau post-OP** (h, mg)
67. **Reintubation** (nein, ja, nicht extubiert)
68. **Beatmungsdauer invasiv post-OP** (h)
69. **Dauer ICU-Aufenthalt, Intensivstation** (h)

70. Gesamtdauer post-OP (Tage)

71. Verlegung nach (AHB, nach Hause, Tod, anderes Krankenhaus, sonstiges)

72. Horovitz- Quotient post-OP und 4, 8 und 12h post OP (mmHg)

Beschreibt das Verhältnis zwischen art. Sauerstoffpartialdruck (paO₂) zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) und wird zur Beurteilung der Lungenfunktion verwendet, um den Schweregrad des Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) zu ermitteln; Normwert bei Raumluft 350 – 450 mmHg⁶⁸

mildes ARDS	300-201 mmHg
moderates ARDS	200-101 mmHg
schweres ARDS	≤ 100 mmHg

73. Erstes Laktat post-OP auf Intensivstation und 4, 8, 12, 16, 20 und 24h post-OP (mmol/l)

74. Höchstes Serumlaktat innerhalb ersten 12h (mmol/l)

75. IABP-Anlage und Dauer post-OP (nein/ja, h)

76. ECMO post-OP und wenn ja, die Dauer (nein/ja, h)

77. Erstes Serum-Kreatinin post-OP und erster und zweiter post OP-Tag (mg/dl)

78. Kreatinin Mittelwert post OP (mg/dl)

79. Erste GFR post-OP und erster, zweiter, dritter, vierter post-OP-Tag (ml/min)

80. Akutes Nierenversagen post-OP nach AKIN^{1,55} (nein, Stadium 1-3)

AKIN-Stadium 1:
a. Kreatinin: das 1,5- bis 1,9-fache des Ausgangswertes oder Steigerung um 0,3 mg/dl
b. Urin: weniger als 0,5 ml/kgKG/h für 6-12h
AKIN-Stadium 2:
c. Kreatinin: das 2- bis 2,9-fache des Ausgangswertes
d. Urin: <0,5 ml/kgKG/h für mehr als 12h
AKIN-Stadium 3
e. Kreatinin: mehr als das 3-fache des Ausgangswertes oder >4 mg/dl oder Dialysepflichtigkeit
f. Urin: <0,3 ml/kgKG/h ≥24 h oder Anurie ≥12h

81. Dialysepflicht bei Entlassung (nein/ja)

82. Vorübergehende Hämodialyse/-filtration post-OP (nein/ja)

83. Erstes CRP post-OP und erster, zweiter, dritter, vierter, sechster post-OP-Tag (mg/dl)

84. CRP Mittelwert post-OP (mg/dl)

85. **Erste Leukozyten post-OP und erster, zweiter, dritter, vierter, sechster post-OP-Tag** (1000/ μ l)
86. **Leukozyten Mittelwert post-OP** (1000/ μ l)
87. **Procalcitonin 1. und 3. Tag post-OP** (μ g/l)
88. **Zusätzliche Antibiose**
89. **Erster Hb post-OP und 6h post-OP** (g/l)
90. **Erster BZ auf Intensiv und 4, 8, 12, 16, 20, 24h post-OP** (mg/dl)
91. **Kolloid, Kristalloid, Albumin, EK, FFP, TK bis 6h post-OP** (ml)
92. **Ernährung enteral und parenteral bis 6h post-OP** (ml)
93. **Urin bis 6h post-OP** (ml)
94. **Kolloid, Kristalloide, Albumin, EK, FFP, TK 6-24h post-OP** (ml)
95. **Ernährung enteral und parenteral 6-24h post-OP** (ml)
96. **Urin 6-24h post-OP** (ml)
97. **Überleben bei Entlassung und 30 Tage nach Operation** (nein/ja)
98. **Erweiterertes HD- Monitoring innerhalb 48h** (nein, PAK, PICCO, sonstiges)
PAK= Pulmonalarterienkatheter
PICCO= Pulse Contour Cardiac Output, dt. Pulskontur-Herzzeitvolumen
99. **Erster Cardiac Index post-OP und 4, 8, 12, 16, 20, 24h post-OP** (L/min/m²)
Cardiac-Index = Herzindex, lässt eine Beurteilung der Herzleistung zu
CI= Herzzeitvolumen (HZV) / Körperoberfläche; Normwert 2,5-4 L/min/m²
100. **Erster SVR post-OP und 4, 8, 12, 16, 20, 24h post-OP** (dyn \times sec \times cm⁻⁵)
Der SVR (systemic vascular resistance), also der totale periphere Widerstand, beschreibt die Summe aller Gefäßwiderstände im Körperkreislauf
SVR = art. Mitteldruck – zentraler Venendruck / Herzzeitvolumen (HZV)

2.4 Datenauswertung und Erstellung des kombinierten Endpunkts „schlechtes Outcome“

Nachdem alle Variablen und Parameter, die für die vorliegende Arbeit von Relevanz waren, erarbeitet und erhoben wurden, erfolgte die Datenauswertung. Für die weitere deskriptive und analytische Statistik wurde im ersten Schritt „das schlechte Outcome“ definiert.

In Ermangelung einer feststehenden Definition oder einheitlicher Parameter für eine IVR, war somit das Ziel für die neue Definition, möglichst mortalitätsrelevante Parameter zu erkennen. Es sollte sowohl eine verzögerte Genesung, am ehesten im Rahmen eines SIRS oder vasoplegischen Syndroms, als auch ein letaler Verlauf eingeschlossen werden. Es wurden somit Patient*innen mit in die Erhebung aufgenommen, die während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind oder einen deutlich längeren und somit komplizierteren Verlauf auf der Intensivstation hatten. Ein weiteres Kriterium stellte die Nutzung eines kurzfristigen Endpunktes dar, um zukünftig schnell in postoperative Prozesse einschreiten zu können oder diese zu modifizieren. Aus diesem Grund konnten Outcomes, die in anderen Studien Verwendung fanden, wie beispielsweise die 30- oder 90-Tages-Mortalität, keine Anwendung finden.^{20,88,99} Zur Bestimmung des Cut-off-Wertes wurde die 85.-Perzentile herangezogen, da oberhalb dieses Grenzwertes eine deutliche Zunahme der Streuung der Mortalitätsrate erkennbar war. Auf dieser Grundlage wurde ein gerundeter Wert von 4 Tagen definiert. Der kombinierte Endpunkt wurde demnach als „**schlechtes Outcome**“ aus den folgenden Variablen definiert:

„In-Hospital-Mortalität oder langer Intensivstationsaufenthalt >4 Tage“

Im nächsten Schritt wurde eine logistische Regressionanalyse (univariat) durchgeführt, um die Merkmalsausprägung jeder einzelnen Variable im Verhältnis zum kombinierten Endpunkt „schlechtes Outcome“ zu beschreiben und somit eine Signifikanzüberprüfung durchzuführen. Die aus der univariaten Analyse als hoch-/signifikant ($p \leq 0,001$ / $p \leq 0,05$) hervorgehenden oder als medizinisch besonders relevant erachteten Variablen, wurden im nächsten Schritt in mögliche Kombinationen gruppiert, um diese in einer multivariaten Analyse zu überprüfen. Für die weitere Bildung der Kombinationen wurden Variablen verwendet, die mehrere Kriterien erfüllen. Vorrangig sollten verwendete Prädiktoren aus der univariaten Analyse (nahezu) signifikante Werte zum schlechten Outcome aufweisen oder aus klinischer Erfahrung sehr wegweisend sein. Zudem wurden Variablen

verwendet, die nach bisherigem Kenntnisstand Risikofaktoren oder Prädiktoren darstellen, die zur Detektion eines vasoplegischen Syndroms oder eines SIRS verwendet werden. Ziel dessen war es, dem ursprünglichen Bestreben, eine kombinierte Definition für das IVR zu erstellen, näher zu kommen und ggf. noch weitere Prädiktoren zu detektieren.

In der Literatur wird empfohlen, mindestens zehn Ereignisse pro erklärender Variable in der log. Regressionsanalyse zu berücksichtigen, um eine Überschätzung von Effekten zu vermeiden.⁴¹ Aus diesem Grund konnten jeweils 3-4 Variablen pro Kombinationsmodell verwendet werden.

Im dritten Schritt erfolgte eine weitere multivariate logistische Regressionsanalyse, bei der untersucht wurde, welche postoperativen Variablen in Kombination mit der Variable „schlechtes Outcome“ (In-Hospital-Mortalität oder langer ICU-Aufenthalt) assoziiert sind und somit im möglichen Zusammenhang stehen.

Für die darauffolgende Erstellung der Definition (IVR) wurden die jeweiligen Cut-Off-Werte durch eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) bestimmt. Die qualitativen und quantitativen Variablen wurden zusammengefügt zur neuen IVR-Definition.

In der folgenden *Abbildung 10* wird der Aufbau der Dissertation und das statistische Vorgehen zur besseren Übersicht nochmals grafisch dargestellt.

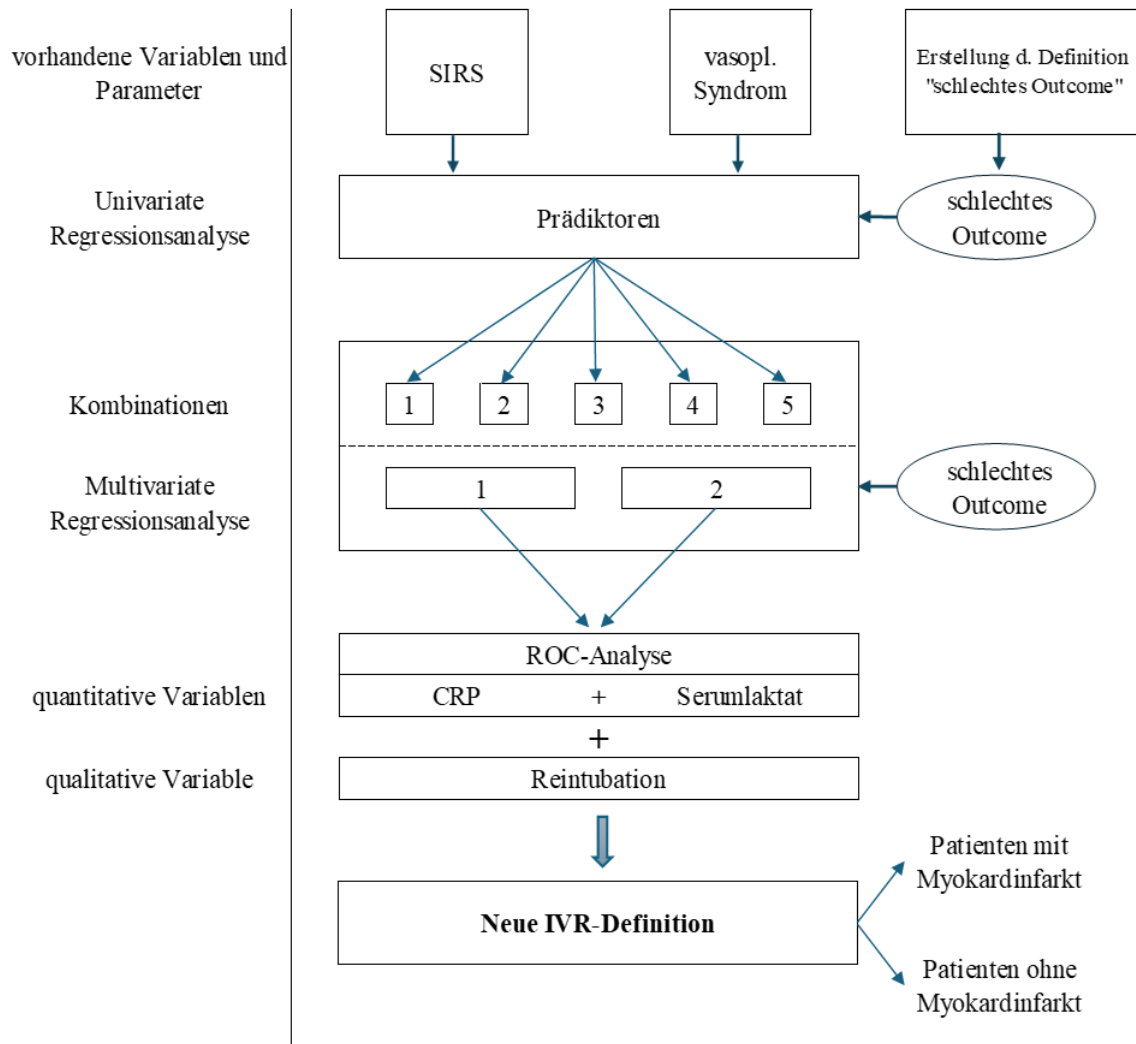


Abbildung 10: Aufbau und statistisches Vorgehen
Eigene Darstellung

2.5 Statistisches Vorgehen

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfestellung und Überprüfung des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Für die statistische Auswertung wurden die Programme Excel Professional Version 19 und IBM SPSS Statistics Version 29 verwendet. Die Datenkollektion und -übersicht in Tabellenform erfolgten mit Hilfe von Excel, die deskriptive und analytische Statistik durch die Programme SPSS und teilweise SAS sowie R Statistics. Für die Erstellung und Verwaltung der Literatur wurde das Computerprogramm Citavi Version 6 genutzt.

Um die Statistik so valide wie möglich zu gestalten, wurden aus dem gesamten Patient*innengut, welches im Zeitraum 2008-2016 im UKGM in der kardiochirurgischen

Abteilung operiert wurde, mithilfe einer Zufallsverteilung 200 Patient*innen ausgewählt. Dafür wurden Daten aus sämtlichen zur Verfügung stehenden Informationsquellen in einer Excel-Tabelle gesammelt. Hierzu zählen das Patientenverwaltungsprogramm der jeweiligen Stationen (periphere Station der Herzchirurgie oder Intensivstation (ICU-Data)), die Anästhesieprotokolle, die Operationsberichte und die Entlassungsbriefe. Es folgten eine Übertragung in das Programm SPSS und eine Plausibilitätsprüfung mithilfe von SAS.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit explorativem Charakter. Alle Daten wurden nachfolgend in absoluter und relativer Häufigkeit sowie als arithmetisches Mittel, Median und Standardabweichung angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Fisher Exact Test berechnet. Bei großen Datenmengen beziehungsweise vielen Tabellenvariablen wurde zudem eine p-Wert-Simulation vorgenommen. Bei abhängigen Variablen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet.

Für die gesamte Analyse galt ein p-Wert von $\leq 0,05$ als signifikant und $\leq 0,001$ als höchst signifikant. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit binärer Variablen wurde die Effektstärke mit der Odds Ratio (OR) angegeben. Zur Festlegung der Grenzwerte (Cut-offs) wurden die Werte in einer ROC Analyse als AUC-Wert (Area under the curve), Sensitivität und 1-Spezifität angegeben. Der AUC-Wert wird als 0,5 = keine Trennschärfe; 0,6-0,75 mäßige; 0,75-0,9 gute und $>0,9$ als sehr gute Diskriminierung beurteilt. In allen Tabellen und Grafiken kann die Summe der Prozentwerte aufgrund von Rundungen geringfügig von 100% abweichen.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden mit einer unterteilten Darstellung in Unterkapitel, mit den Basischarakteristika des Patient*innenkollektivs mit und ohne schlechtem Outcome dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse zu den Parametern abgebildet, die teilweise in die SIRS oder vasoplegische Syndrom-Kriterien fließen, wodurch kumulativ die Beantwortung der ersten Frage dieser Arbeit „Wie ist die Gruppe der Patient*innen mit schlechtem Outcome nach CABG charakterisiert?“ erfolgt. Im darauf folgenden Kapitel werden die Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne vorherigen MI präsentiert.

3.1 Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne schlechtem Outcome

Im Folgenden werden die präoperativen Variablen der Basischarakteristika für die Patient*innen mit und ohne „schlechtes Outcome“ (In-Hospital-Mortalität oder langer ICU Aufenthalt ≥ 4 Tage) in themenspezifischen Tabellen dargelegt. Bei einigen Variablen konnten keine ausreichenden Informationen eingeholt werden, weshalb sich die Anzahl von den üblichen $n=200$ unterscheidet. Bei Abweichungen wurde dies bei der jeweiligen Variable angegeben.

Das untersuchte Patient*innenkollektiv repräsentierte eine durchschnittliche Stichprobe herzchirurgischer Patient*innen in Deutschland. Insgesamt wurden 200 Patient*innen in die Erhebung eingeschlossen, davon waren 103 Frauen (51,5%) und 97 Männer (48,5%).

Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Durchschnittsalter 67 Jahre. Der jüngste Patient war 27, der älteste 92 Jahre alt. In *Abbildung 11: Altersverteilung der Stichprobe* kann die genaue Altersverteilung in Bezug auf das Geschlecht nachvollzogen werden.

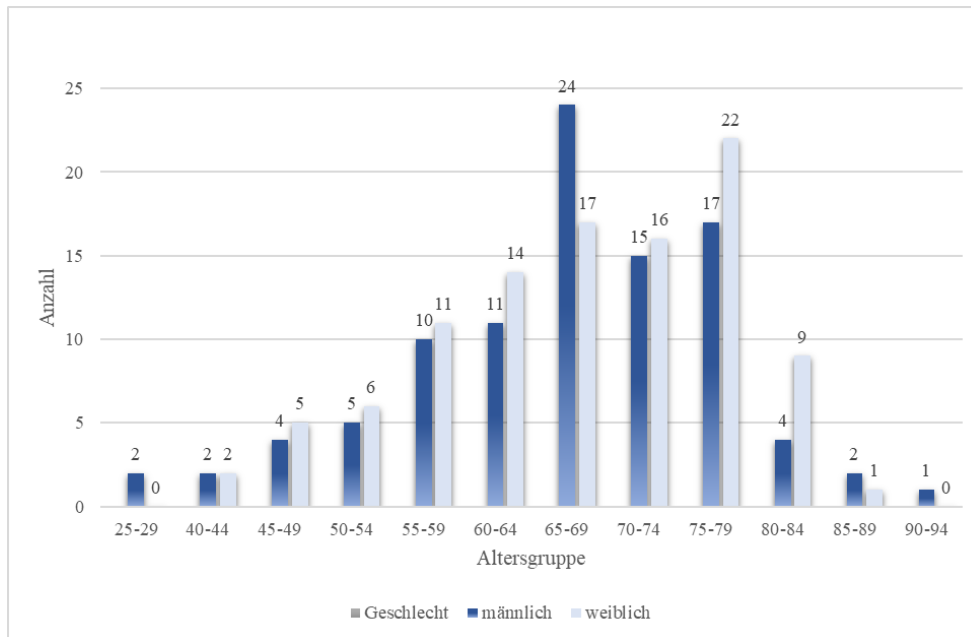


Abbildung 11: Altersverteilung der Stichprobe

Zwischen den Gruppen der Patient*innen mit und ohne schlechtem Outcome konnten bei den demografischen Variablen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 1: Basischarakteristika- demografische Variablen_SO

Demografische Variablen.	alle Patienten n=200	schlechtes Outcome		p-Wert
		nein n=159	ja n=41	
Alter (Jahre)	66,9 ± 11,0	66.3 ± 10.8	69.0 ± 11.4	0.091 ^a
Geschlecht: männlich	97 (48)	78 (49)	19 (46)	0.861 ^b
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28,19 ± 4,54	28.50 ± 4.70	27.00 ± 3.67	0.176 ^a

kategoriale Variable: Anzahl (%)

kontinuierliche V.: Mittelwert ± Standardabweichung

Testverfahren: ^aWilcoxon Rangsummentest, ^bFisher's Exact Test

fett markiert: statistisch signifikant

3.1.1 Komorbiditäten und bisherige Score-Erhebungen

Im Nachfolgenden sind Komorbiditäten und im Vorhinein erhobene Scores des Patient*innenkollektivs aufgelistet. *Tabelle 2: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 1, 2 und 3_SO.*

Hierbei zeigten sich besonders die Variable „Gewicht der Intervention mit ≥ 2 Prozeduren“ (29% vs. 12%, $p < 0,001$) und „vorherige Herz-OP's“ (12% vs. 11%,

Ergebnisse

p=0,004) als möglich prädiktiv zu den Patient*innen mit schlechtem Outcome. Zudem wies das Patient*innenkollektiv mit einem schlechten Outcome einen deutlich höheren EuroScore auf (p=0,026, Median 5,84 [Q_75% 11,85]) im Vergleich zu den Patient*innen ohne schlechtes Outcome (Median 3,16).

Tabelle 2: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 1_SO

präoperativ - klinische Variablen	schlechtes Outcome			
	alle Patienten	nein	ja	p-Wert
Gewicht der Intervention				
- isolierte CABG	150/200 (75)	130/159 (82)	20/41(49)	
- isolierter Non-CARB	19/200 (10)	10/159 (6)	9/41 (22)	
- zwei oder mehr Prozeduren	31/200 (16)	19/159 (12)	12/41 (29)	<0.001^a
EuroScore II (logistisch)	3.36 [1.92; 7.42]	3.16 [1.87 ; 6.63]	5.84 [2.27;11.85]	0.026^b
präoperative Intensivstation	85/200 (42)	73/159 (46)	12/41 (29)	0.076 ^c
Critical preoperative State	39/200 (20)	33/159 (21)	6/41 (15)	0.508 ^c
Dringlichkeit der OP				
- elektiv	45/200 (22)	34/159 (21)	11/41 (27)	
- dringlich	125/200 (62)	102/159 (64)	23/41 (56)	
- Notfall	30/200 (15)	23/159 (14)	7/41 (17)	0.583 ^a
Poor mobility	6/200 (3)	3/159 (2)	3/41 (7)	0.102 ^c
beatmet bei Aufnahme	13/200 (6)	7/159 (4)	6/41 (15)	0.029^c
präoperative Reanimation	8/200 (4)	5/159 (3)	3/41 (7)	0.365 ^c
vorherige Herz-OP	7/200 (4)	2/159 (1)	5/41 (12)	0.004^c
IABP-Anlage prä-OP	47/200 (23)	37/159 (23)	10/41 (24)	0.84 ^c
geplanter Aorteneingriff	1/200 (0)	1/159 (1)	0/41 (0)	0.99 ^c
extrakardiale Arteriopathie	44/200 (22)	31/159 (19)	13/41 (32)	0.137 ^c
CCS IV Angina pectoris	106/199 (53)	82/158 (52)	24/41 (59)	0.486 ^c

kategorielle Variable: Patientenzahl /Gesamtanzahl (%)

kontinuierliche V.: Median mit [Q_25; 75% Interquartilsabstand]

Testverfahren: ^aFisher's Exact Test mit simuliertem p-Wert; ^bWilcoxon Rangsummentest; ^cFisher's Exact Test, fett markiert: statistisch signifikant

Die in Tabelle 3: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 2_SO. dargestellten Werte zeigen primär kardio- und nephrologische Variablen und lassen eine mögliche Interpretation wie folgt zu.

Bei der Analyse nach dem schlechten Outcome zeigten sich Patient*innen signifikant häufiger von präoperativem VHF betroffen als ohne (34% vs. 17%, p=0,028). Die

Dialysepflichtigkeit lässt ebenfalls auf einen signifikanten Zusammenhang zum schlechten Outcome schließen (5% vs. 0%, $p=0,042$), zudem die präoperativ erhöhten Infektionen bei den Parametern „unklare CRP-Erhöhung“ (5% vs. 0%) und „Pneumonie“ (10% vs. 5%), ($p=0,024$).

Bei Patient*innen mit einer COPD konnte gehäuft (20 vs. 13%) ein schlechtes Outcome beobachtet werden, jedoch ohne signifikante Korrelation. ($p=0,323$) Bei anderen präoperativen Erkrankungen wie einer Hypoproteinämie, einer Endokarditis, einer arteriellen oder pulmonalen Hypertonie sowie einem Diabetes mellitus konnte ebenfalls keine signifikante Assoziation zur Gruppe mit schlechtem Outcome aufgedeckt werden.

Tabelle 3: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 2_SO.

präoperativ-klinische Variablen	schlechtes Outcome			p-Wert
	alle Patienten	nein	ja	
LVEF Prä-OP				
- 1	14/199 (7)	12/158 (8)	2/41 (5)	
- 2	18/199 (9)	13/158 (8)	5/41 (12)	
- 3	43/199 (22)	32/158 (20)	11/41 (27)	
- 4	124/199 (62)	101/158 (64)	23/41 (56)	0.586 ^a
Hyperlipoproteinämie	145/200 (72)	117/159 (74)	28/41 (68)	0.557 ^c
akute Endokarditis	5/200 (3)	2/159 (2)	3/41 (7)	0.059 ^c
kürzlicher Myokardinfarkt	125/200 (62)	104/159 (65)	21/41 (51)	0.106 ^c
Herzinsuffizienz				
- NYHA I	22/200 (11)	18/159 (11)	4/41 (10)	
- NYHA II	64/200 (32)	55/159 (35)	9/41 (22)	
- NYHA III	71/200 (36)	52/159 (33)	19/41 (46)	
- NYHA IV	36/200 (18)	29/159 (18)	7/41 (17)	0.393 ^a
Vorhofflimmern Prä-OP	41/200 (20)	27/159 (17)	14/41 (34)	0.028^c
Aortenaneurysma	3/200 (1)	2/159 (1)	1/41 (2)	0.499 ^c
arterielle Hypertonie	187/200 (94)	149/159 (94)	38/41 (93)	0.732 ^c
Stadium chron. Niereninsuffizienz				
- Stadium 1	22/200 (11)	20/159 (13)	2/41 (5)	
- Stadium 2	85/200 (42)	67/159 (42)	18/41 (44)	
- Stadium ≥ 3	44/200 (22)	31/159 (19)	13/41 (32)	0.247 ^a
Dialysepflicht Prä-OP	2/199 (1)	0/158 (0)	2/41 (5)	0.042^c

Tabelle 4: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 3_SO

präoperativ-klinische Variablen	schlechtes Outcome			p-Wert
	alle Patienten	nein	ja	
Diabetes mellitus				
- NIDDM	43/199 (22)	36/158 (23)	7/41 (17)	
- IDDM	37/199 (19)	28/158 (18)	9/41 (22)	0.68 ^a
pulmonale Hypertonie				
- moderat	6/200 (3)	3/159 (2)	3/41 (7)	
- schwer	0/200 (0)	0/159 (0)	0/41 (0)	0.103 ^a
COPD	29/200 (14)	21/159 (13)	8/41 (20)	0.323 ^c
Präoperative Infektion				
- Pneumonie	12/198 (6)	8/158 (5)	4/40 (10)	
- Urogenitalinfektion	0/198 (0)	0/158 (0)	0/40 (0)	
- GIT-Infektion	0/198 (0)	0/158 (0)	0/40 (0)	
- Bakteriämie	3/198 (2)	2/158 (1)	1/40 (3)	
- unklar erhöhtes CRP ohne klin. Infektfokus	2/198 (1)	0/158 (0)	2/40 (5)	0.024^a

kategorielle Variable: Patientenzahl /Gesamtanzahl (%)

kontinuierliche V.: Mittelwert ± Standardabweichung

fett markiert: statistisch signifikant

Testverfahren:

^aFisher's Exact Test mit simuliertem p-Wert

^bWilcoxon Rangsummentest

^cFisher's Exact Test

3.1.2 Präoperative Medikation und Vasopressorennutzung

Eine Auflistung der präoperativen Medikamente erfolgt in

Tabelle 5: Basischarakteristika- präoperative Medikation_SO.

Bei Patient*innen mit schlechtem Outcome fanden sich sowohl für Noradrenalin als auch für Dobutamin höhere Anwendungsraten im Vergleich zur Gruppe ohne schlechtes Outcome (15% vs. 4% u. 7% vs. 0%). Für beide Katecholamine ergaben sich Hinweise auf eine statistische Signifikanz. Für die anderen Medikamente ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Basischarakteristika- präoperative Medikation_SO

präoperative Medikation Variablen	schlechtes Outcome			p-Wert
	alle Patienten	nein	ja	
Prä-OP Medikation: Statin	83/114 (73)	70/95 (74)	13/19 (68)	0.778 ^e
Prä-OP Medikation: ASS	103/115 (90)	87/96 (91)	16/19 (84)	0.415 ^e
Prä-OP Medikation: β -Blocker	124/141 (88)	103/116 (89)	21/25 (84)	0.504 ^e
Prä-OP Med.: ACEI, ARB-Blocker	118/142 (83)	100/120 (83)	18/22 (82)	0.767 ^e
Adrenalin prä-OP	4/199 (2)	2/158 (1)	2/41 (5)	0.189 ^e
Noradrenalin prä-OP	13/199 (7)	7/158 (4)	6/41 (15)	0.03^e
Milrinon prä-OP	2/199 (1)	2/158 (1)	0/41 (0)	0.99 ^e
Dobutamin prä-OP	3/199 (2)	0/158 (0)	3/41 (7)	0.008^e
Levosimendan prä-OP	0/199 (0)	0/159 (0)	0/40 (0)	0.99 ^e

kategorielle Variable: Patientenzahl /Gesamtanzahl (%)

kontinuierliche V.: Mittelwert \pm Standardabweichung

fett markiert: statistisch signifikant

Testverfahren: ^e Fisher's Exact Test

3.1.3 Laborparameter

In *Tabelle 6: Basischarakteristika- präoperative Laborparameter_SO* stellte sich lediglich das Serumkreatinin als signifikant zum schlechtem Outcome dar. Die restlichen Werte scheinen keinen signifikanten Unterschied innerhalb dieser Gruppen aufzuweisen und stellen somit auch keinen denkbaren Prädiktor dar.

Tabelle 6: Basischarakteristika- präoperative Laborparameter_SO

präoperative Laborparameter Variablen	Anzahl (n)	schlechtes Outcome			p-Wert
		alle Patienten	nein n=159	ja n=41	
Serum-Kreatinin (mg/dl) prä-OP	200	0.90 [0.80; 1.20]	0.90 [0.80; 1.10]	1.00 [0.80; 1.30]	0.033
		1.04 ± 0.48	0.99 ± 0.39	1.24 ± 0.73	
GFR (ml/min) prä-OP	200	78.6 [62.7; 99.0]	81.0 [63.8; 101.6]	76.0 [55.3; 90.0]	0.077
		81.3 ± 28.1	83.4 ± 27.1	73.1 ± 30.6	
CRP (mg/dl) prä-OP	199	9.52 [1.94; 30.47]	9.59 [2.04; 28.89]	8.90 [1.86; 31.32]	0.907
		27.51 ± 43.72	25.76 ± 39.24	34.26 ± 57.94	
Leukozyten (1000/µl) prä-OP	196	8.00 [6.60; 9.83]	8.10 [6.60; 9.80]	7.40 [6.25; 9.80]	0.214
		8.57 ± 2.93	8.62 ± 2.73	8.38 ± 3.68	
Hb (g/l) prä-OP	197	134.0 [115.0; 144.0]	134.0 [118.0; 145.0]	130.5 [102.0; 142.0]	0.094
		130.4 ± 19.8	131.8 ± 18.4	124.6 ± 24.0	
Erster BZ (mg/dl) nach Einleitung	195	112.0 [100.0; 147.5]	112.0 [100.0; 146.2]	113.0 [99.5; 152.5]	0.642
		126.4 ± 39.6	125.7 ± 39.4	129.4 ± 40.9	
Serumlaktat (mmol/l) nach Einleitung	197	0.71 [0.60; 0.90]	0.70 [0.60; 0.90]	0.71 [0.62; 0.93]	0.944
		1.10 ± 2.25	0.82 ± 0.45	2.27 ± 4.85	

Testverfahren: Wilcoxon Rangsummentest
 kontinuierliche Variable: Median mit [Q₂₅; 75% Interquartilsabstand]
 Mittelwert ± Standardabweichung
 fett markiert: statistisch signifikant

3.1.4 Darstellung von definierten SIRS-Kriterien und etablierten konsensbasierten Parametern beim vasoplegischen Syndrom im Rahmen der stattgefundenen Datenanalyse

Wie in den Kapiteln 1.4.3 *Entwicklung der Sepsisdefinition und die Genese der SIRS-Kriterien* (Einleitung) und 1.5 *Vasoplegisches Syndrom* beschrieben ist, liegen fest definierte Kriterien zur Diagnostik des SIRS und Parameter mit einheitlichem Konsensus für das vasoplegische Syndrom vor. Die in dieser Arbeit davon erhobenen postoperativen Variablen sind in *Tabelle 7: Datenergebnis zu den konsensbasierten Parametern des vasoplegischen Syndroms* zur Übersicht dargestellt. Dabei wurde bei der Variable „Anzahl der Episoden (der Noradrenalingabe) >0,5 (µg/kg/min)“ als einzige Variable eine statistische Signifikanz (p=0,008) im Hinblick auf das schlechten Outcome hergestellt. Weitere Variablen deuteten nicht auf einen bestehenden Zusammenhang hin.

In der nachfolgenden *Tabelle 8: Datenergebnis zu den definierten SIRS-Kriterien und SOFA-Scores* sind prä- und postoperativ Kriterien des SIRS und des SOFA-Scores dargestellt, um die Variablen der überschießenden Inflammationsreaktion darzustellen. Hier zeigte sich kein erkennbarer Zusammenhang zum schlechten Outcome bei der

äquivalent gemessenen „postoperativen Körpertemperatur“ oder „Zeitdauer bis zum Erreichen von 36,5°C“. Bei den Leukozyten markierten der erste postoperative Wert und der Mittelwert ein erhöhtes Risiko für einen schlechten Verlauf. (OR 1,08; 95%-KI (1,01-1,14) und OR 1,11; 95%-KI (1,02-1,22)) Beim Horovitz-Quotient stellte sich keiner der Werte mit signifikanter Korrelation zum schlechten Outcome dar. Im Gegensatz dazu zeigten der Großteil der erhobenen Kreatininwerte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Hiervon ausgenommen war lediglich der erste postoperativ gemessene Wert. Unter den Werten mit signifikanter Korrelation waren der Kreatinin-Mittelwert und der präoperative Wert am aussagekräftigsten mit einer OR von 4,15; 95%-KI (1,60-0,73) und OR 2,41; 95%-KI (1,21-4,80).

Ergebnisse

Tabelle 7: Datenergebnis zu den konsensbasierten Parametern des vasoplegischen Syndroms

Variablen	Anzahl n=	schlechtes Outcome		OR (univariable)
		nein	ja	
Nutzung Vasopressoren und Inodilatoren				
Vasopressorenfreiheit zum Zeitpunkt Xh ab OP-Ende	170	35.3 (57.1)	57.2 (59.8)	1.01 [1.00-1.01] p=0.063
Inotropikafreiheit zum Zeitpunkt Xh ab OP-Ende	66	57.1 (116.8)	73.8 (70.9)	1.00 [1.00-1.01] p=0.574
Duration Noradrenalin post-OP (h)	169	34.7 (56.8)	58.2 (60.2)	1.01 [1.00-1.01] p=0.051
Noradrenalin Laufrate post OP	159	48.7 (539.8)	1.8 (3.5)	1.00 [0.99-1.00] p=0.782
Noradrenalin Laufrate 6h post OP	129	0.8 (1.3)	1.4 (1.6)	1.32 [0.98-1.77] p=0.065
Anzahl der Episoden Noradr. >0,5	10	4 (40)	6 (60)	6.61 [1.76-24.79] p=0.005
Applikation Vasopressin	1	0 (0.0)	1 (100.0)	8862910.96 [0.00-Inf] p=0.986
Duration Adrenalin (h)	62	61.9 (122.7)	68.3 (68.2)	1.00 [1.00-1.01] p=0.834
Duration Milrinon post-OP (h)	27	29.3 (35.1)	14.8 (12.8)	0.97 [0.92-1.03] p=0.373
Cardiac Index (L/min/m²)				
erster Cardiac Index post-OP	24	2.7 (0.7)	2.2 (0.7)	0.31 [0.04-2.22] p=0.243
Cardiac Index 4h_post-OP	14	2.9 (0.8)	2.6 (0.0)	0.55 [0.04-6.71] p=0.639
Cardiac Index 8h_post-OP	12	3.1 (0.8)	2.3 (0.4)	0.07 [0.00-4.66] p=0.215
Cardiac Index 12h_post-OP	15	3.1 (0.5)	3.1 (1.0)	0.94 [0.15-6.04] p=0.944
Cardiac Index 16h_post-OP	12	3.0 (0.7)	2.2 (NA)	0.02 [0.00-40.58] p=0.307
Cardiac Index 20h_post-OP	9	2.8 (0.7)	2.3 (NA)	0.15 [0.00-30.86] p=0.488
Cardiac Index 24h_post-OP	6	2.7 (0.6)	2.5 (0.7)	0.54 [0.02-15.90] p=0.718
SVR (dyn×sec×cm⁻⁵)				
Erster SVR post-OP	24	1208.8 (674.2)	909.0 (413.9)	1.00 [1.00-1.00] p=0.453
SVR_4h_post-OP	14	1024.7 (369.7)	2668.5 (2561.8)	1.00 [1.00-1.00] p=0.162
SVR_8h_post-OP	10	906.1 (286.3)	1200.0 (NA)	1.01 [0.99-1.02] p=0.337
SVR_12h_post-OP	14	962.5 (276.0)	916.3 (440.0)	1.00 [0.99-1.00] p=0.805
SVR_16h_post-OP	10	961.8 (266.9)	NA	1.00 [0.00-178] p=1.000
SVR_20h_post-OP	7	1044.8 (334.6)	814.0 (NA)	1.00 [0.99-1.01] p=0.499
SVR_24h_post-OP	3	1 (100.0)	0 (0.0)	1.00 [0.00-Inf] p=1.000

n: Anzahl an Patient*innen bei denen Werte dazu vorlagen

kontinuierliche V.: Mittelwert ± Standardabweichung; OR: [Q 25; Q 75] und p-Wert

Testverfahren: univariate Regressionsanalyse; fett markiert: statistisch signifikant

Einheiten: Noradrenalin Laufrate und Anzahl der Episoden in µg/kg/min

Abk.: NA: not available/ nicht verfügbar; inf.: infinity/unendlich

Ergebnisse

Tabelle 8: Datenergebnis zu den definierten SIRS-Kriterien und SOFA-Scores

Variablen	Anzahl n=	schlechtes Outcome		OR (univariable)
		nein	ja	
SIRS-Kriterien				
Körpertemperatur (°C)				
erste Körpertemperatur post-OP	186	35.8 (1.7)	35.3 (2.7)	0.90 [0.77-1.06] p=0.215
Minuten bis Körpertemp. > 36,5	157	227.4 (255.3)	164.5 (159.1)	1.00 [0.99-1.00] p=0.120
Leukozytenwert (1000/µl)				
Leukozyten prä-OP	196	8.6 (2.7)	8.4 (3.7)	0.97 [0.86-1.10] p=0.638
Erste Leuko.-Wert post-OP	196	13.2 (5.3)	15.8 (7.1)	1.08 [1.01-1.14] p=0.016
Leukozytenw. 1d post-OP	195	11.9 (3.5)	12.6 (5.2)	1.04 [0.96-1.14] p=0.332
Leukozytenw. 2d post-OP	191	11.9 (3.7)	12.4 (4.4)	1.04 [0.94-1.14] p=0.459
Leukozytenw. 3d post-OP	164	11.0 (3.3)	11.7 (4.9)	1.05 [0.95-1.16] p=0.334
Leukozytenw. 4d post-OP	132	9.4 (2.8)	10.1 (4.1)	1.07 [0.95-1.21] p=0.270
Leukozytenw. 6d post-OP	152	9.8 (3.1)	11.1 (4.9)	1.09 [0.98-1.21] p=0.104
Leukozytenw. MW post-OP	197	11.4 (2.9)	13.0 (5.4)	1.11 [1.02-1.22] p=0.022
SOFA-Score				
Horovitz-Quotient (mmHg)				
Horovitz-Quotient post-OP	189	313.8 (204.1)	302.1 (114.4)	1.00 [1.00-1.00] p=0.733
Horovitz-Quotient 4h post-OP	172	279.0 (102.6)	275.4 (113.9)	1.00 [1.00-1.00] p=0.853
Horovitz-Quotient 8h post-OP	167	296.2 (119.7)	277.6 (127.6)	1.00 [1.00-1.00] p=0.427
Horovitz-Quotient 12h post-OP	162	313.9 (119.2)	297.9 (133.6)	1.00 [1.00-1.00] p=0.495
Kreatinin (mg/dl)				
Serum-Kreatinin prä-OP	200	1.0 (0.4)	1.2 (0.7)	2.41 [1.21-4.80] p=0.012
Erstes Serum-Kreatinin post-OP	197	0.9 (0.5)	1.0 (0.5)	1.49 [0.76-2.91] p=0.248
Serum-Kreatinin 1d post-OP	196	1.0 (0.3)	1.1 (0.4)	2.81 [1.07-7.39] p=0.036
Serum-Kreatinin 2d post-OP	189	1.0 (0.4)	1.2 (0.6)	2.08 [1.01-4.28] p=0.047
Serum-Kreatinin MW post-OP	197	0.9 (0.3)	1.1 (0.4)	4.15 [1.60-10.73] p=0.003

n: Anzahl an Patient*innen bei denen Werte dazu vorlagen

kontinuierliche V.: Mittelwert ± Standardabweichung; OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

fett markiert: statistisch signifikant

Testverfahren: univariate Regressionsanalyse

3.2 Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne vorherigen MI

Im gesamten Kollektiv erlitten 125 Patient*innen kurz vor der operativen Maßnahme (<7 Tage) einen Myokardinfarkt, 75 nicht. Die Gruppe mit präoperativ stattgehabtem Myokardinfarkt unterscheidet sich signifikant hinsichtlich Alter- und Geschlechtsverteilung von der Gruppe ohne MI. Patient*innen mit kürzlichem MI sind im Median geringfügig älter als jene ohne (68 vs. 64 Jahre). Zudem war der Anteil männlicher Patienten mit MI signifikant höher als in der Gruppe ohne vorherigem MI (64% vs. 23%). In Bezug auf den BMI zeigte sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 9: Basischarakteristika- demografische Variablen_MI

Demografische Variablen.	alle Patienten n=200	kürzlicher Myokardinfarkt		p-Wert
		nein n=75	ja n=125	
Alter (Jahre)	66,9 ± 11,0	64.4 ± 11.2	68.3 ± 10.7	0.01^a
Geschlecht: männlich	97 (48)	17 (23)	80 (64)	<0.001^b
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28,19 ± 4,54	28.13 ± 4.61	28.22 ± 4.52	0.959 ^a

kategorielle Variable: Anzahl (%)

kontinuierliche V.: Mittelwert ± Standardabweichung

Testverfahren: ^aWilcoxon Rangsummentest, ^bFisher's Exact Test

fett markiert: statistisch signifikant

3.2.1 Komorbiditäten und bisherige Score-Erhebungen (MI)

Im Vergleich wiesen Patient*innen mit und ohne MI signifikante Unterschiede im Bereich der präoperativen Notfallversorgung auf. Die Dringlichkeit der OP (dringlich und notfallmäßig), der präoperative Aufenthalt auf der Intensivstation sowie die präoperative Anlage einer IABP (27% vs. 1%) zeigten in der Gruppe mit MI eine signifikante Assoziation ($p < 0,001$). Auch bei den Variablen „CCS IV“, der „präoperativen Reanimation“ und beim „Critical preoperative State“, der in die Berechnung des EuroScore fließt, waren Korrelationen gehäuft bei Patient*innen mit MI vorzufinden ($p = 0,002$; $0,026$; $0,016$). In zusätzlicher relativer Häufigkeit fällt besonders die höhere Anzahl an Patient*innen auf der Intensivstation (prä-OP) auf (62% vs. 11%) sowie eine benötigte Beatmung (10% vs. 0%).

Im Gegensatz zu den Patient*innen mit schlechtem Outcome stellten sich besonders die Variablen „Gewicht der Intervention mit ≥ 2 Prozeduren“ und „vorherige Herz-OP's“ in

der Gruppe mit vorherigem MI nicht als prädiktiv dar. In dieser Gruppe scheint es bezüglich dieser beiden Variablen somit keine mögliche Beeinflussung durch einen kürzlichen MI zu geben. (13% vs. 20% und 2% vs. 5%)

Tabelle 10: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 1_MI

präoperativ - klinische Variablen	kürzlicher Myokardinfarkt			p-Wert
	alle Patienten	nein	ja	
Gewicht der Intervention				
- isolierte CABG	150/200 (75)	41/75 (55)	109/125 (87)	
- isolierter Non-CARB	19/200 (10)	19/75 (25)	0/125 (0)	
- zwei oder mehr Prozeduren	31/200 (16)	15/75 (20)	16/125 (13)	<0.001^a
EuroScore II (logistisch)	3.36 [1.92; 7.42]	1.94 [1.20; 4.31]	4.56 [2.59; 10.92]	<0.001^b
präoperative Intensivstation	85/200 (42)	8/75 (11)	77/125 (62)	<0.001^c
Critical präoperative State	39/200 (20)	8/75 (11)	31/125 (25)	0.016^c
Dringlichkeit der OP				
- elektiv	45/200 (22)	39/75 (52)	6/125 (5)	
- dringlich	125/200 (62)	36/75 (48)	89/125 (71)	
- Notfall	30/200 (15)	0/75 (0)	30/125 (24)	<0.001^a
Poor mobility	6/200 (3)	1/75 (1)	5/125 (4)	0.413 ^c
Beatmet bei Aufnahme	13/200 (6)	0/75 (0)	13/125 (10)	0.002^c
präoperative Reanimation	8/200 (4)	0/75 (0)	8/125 (6)	0.026^c
vorherige HerzOP	7/200 (4)	4/75 (5)	3/125 (2)	0.429 ^c
IABP-Anlage prä-OP	47/200 (23)	1/75 (1)	46/125 (27)	<0.001^c
geplanter Aorteneingriff	1/200 (0)	1/75 (1)	0/125 (0)	0.375 ^c
extrakardiale Arteriopathie	44/200 (22)	19/75 (25)	25/125 (20)	0.384 ^c
CCS IV Angina pectoris	106/199 (53)	50/74 (68)	56/125 (45)	0.002^c

kategorielle Variable: Patientenzahl /Gesamtanzahl (%)

kontinuierliche V.: Median mit [Q₂₅; 75% Interquartilsabstand]

Testverfahren:

^aFisher's Exact Test mit simuliertem p-Wert;

^bWilcoxon Rangsummentest;

^cFisher's Exact Test, fett markiert: statistisch signifikant

Wie in Tabelle 11: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 2_MI ersichtlich, erlitten Patient*innen mit einer LVEF Stadium 1,2 und 3 häufiger einen Myokardinfarkt im Vergleich zu den Patient*innen ohne MI (p<0,001). Ab Stadium 4 ist mit 49% vs. 84% nicht mehr von einer signifikanten Korrelation auszugehen. Umgekehrt zeigt es sich bei der NYHA-Klassifikation. In Klasse I, II und III gibt es nur geringe relative Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ab Klassifikation IV zeigt sich ein

Ergebnisse

deutlicher Anstieg bei Patient*innen mit MI (28% vs. 1%). Auch bei der Einteilung in die chronische Niereninsuffizienz zeigt sich erst ab Stadium ≥ 3 eine Steigerung der Myokardinfarkthäufigkeit bei den Patient*innen (30% vs. 9%, $p < 0,001$)).

Es zeigten sich Hinweise, dass Patient*innen nach einem kürzlichen MI signifikant seltener ein präoperatives VHF oder Aortenaneurysma aufwiesen, als Patient*innen ohne MI ($p = 0,019$ und $0,051$). Zu berücksichtigen ist jedoch die niedrige Patient*innenanzahl, besonders bei der Variable „Aortenaneurysma“ ($n = 3/200$). Bei der präoperativen Infektion ist aufgrund der ebenfalls sehr geringen Anzahl (2/198) nur ein sehr eingeschränkt beurteilbarer Zusammenhang mit einem MI vorhanden ($p = 0,003$).

Tabelle 11: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 2_MI

präoperativ-klinische Variablen	kürzlicher Myokardinfarkt			p-Wert
	alle Patienten	nein	ja	
LVEF Prä-OP				
- 1	14/199 (7)	0/75 (0)	14/124 (11)	
- 2	18/199 (9)	5/75 (7)	13/124 (10)	
- 3	43/199 (22)	7/75 (9)	36/124 (29)	
- 4	124/199 (62)	63/75 (84)	61/124 (49)	<0.001^a
Hyperlipoproteinämie	145/200 (72)	53/75 (71)	92/125 (74)	0.744 ^c
akute Endokarditis	5/200 (3)	3/75 (4)	2/125 (2)	0.366 ^c
kürzlicher Myokardinfarkt	125/200 (62)			
Herzinsuffizienz				
- NYHA I	22/200 (11)	5/75 (7)	17/125 (14)	
- NYHA II	64/200 (32)	35/75 (47)	29/125 (23)	
- NYHA III	71/200 (36)	29/75 (39)	42/125 (34)	
- NYHA IV	36/200 (18)	1/75 (1)	35/125 (28)	<0.001^a
Vorhofflimmern Prä-OP	41/200 (20)	22/75 (29)	19/125 (15)	0.019^c
Aortenaneurysma	3/200 (1)	3/75 (4)	0/125 (0)	0.051^c
arterielle Hypertonie	187/200 (94)	69/75 (92)	118/125 (94)	0.56 ^c
Stadium chron. Niereninsuffizienz				
- Stadium 1	22/200 (11)	8/75 (11)	14/125 (11)	
- Stadium 2	85/200 (42)	34/75 (45)	51/125 (41)	
- Stadium ≥ 3	44/200 (22)	7/75 (9)	37/125 (30)	<0.001^a
Dialysepflicht Prä-OP	2/199 (1)	0/75 (0)	2/124 (2)	0.528 ^c

Präoperative Erkrankungen wie eine Hypoproteinämie, eine Endokarditis, eine arterielle oder pulmonale Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus zeigten, wie zwischen den Gruppen mit/ohne schlechtes Outcome auch, keine bestehende Korrelationen in der Gruppe mit einem kürzlichen MI. Vgl. *Tabelle 12: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 3_MI*.

Tabelle 12: Basischarakteristika- präoperativ-klinische Variablen Teil 3_MI

präoperativ-klinische Variablen	alle Patienten	kürzlicher Myokardinfarkt		p-Wert
		nein	ja	
Diabetes mellitus				
- NIDDM	43/199 (22)	11/75 (15)	32/124 (26)	
- IDDM	37/199 (19)	13/75 (17)	24/124 (19)	0.124 ^a
pulmonale Hypertonie				
- moderat	6/200 (3)	2/75 (3)	4/125 (3)	
- schwer	0/200 (0)	0/75 (0)	0/125 (0)	0,99 ^a
COPD	29/200 (14)	15/75 (20)	14/125 (11)	0.099^c
Präoperative Infektion				
- Pneumonie	12/198 (6)	0/73 (0)	12/125 (10)	
- Urogenitalinfektion	0/198 (0)	0/73 (0)	0/125 (0)	
- GIT-Infektion	0/198 (0)	0/73 (0)	0/125 (0)	
- Bakteriämie	3/198 (2)	2/73 (3)	1/125 (1)	
- unklar erhöhtes CRP ohne klin. Infektfokus	2/198 (1)	0/73 (0)	2/125 (2)	0.003^a

kategorielle Variable: Patientenzahl /Gesamtanzahl (%)

kontinuierliche V.: Mittelwert ± Standardabweichung

fett markiert: statistisch signifikant

Testverfahren:

^aFisher's Exact Test mit simuliertem p-Wert

^bWilcoxon Rangsummentest

^cFisher's Exact Test

3.2.2 Präoperative Medikation und Vasopressorennutzung (MI)

In *Tabelle 13: Basischarakteristika- präoperative Medikation_MI* erfolgt eine Auflistung der präoperativen Medikamente. Demnach konnte beobachtet werden, dass zwischen der relativen Nutzungshäufigkeit von Noradrenalin und einem kurzfristigen MI ein signifikanter Unterschied besteht (10% vs. 0%, p=0,002). Zudem besteht in dieser Gruppe eine Korrelation mit der Häufigkeit der ASS Verabreichung (92% vs. 69%, p=0,03). Nicht erfasst wurde dabei, ob die Patient*innen aufgrund des MI ASS präoperativ erhalten haben oder schon deutlich vor dem Ereignis. Der Anteil an Patient*innen, die

präoperativ ACEI und ARB verabreicht bekommen haben, ist überraschenderweise bei den Patient*innen der Gruppe ohne MI höher (79% vs. 97%).

Tabelle 13: Basischarakteristika- präoperative Medikation_MI

präoperative Medikation Variablen	alle Patienten	kürzlicher Myokardinfarkt		
		nein	ja	p-Wert
Prä-OP Medikation: Statin	83/114 (73)	11/13 (85)	72/101 (71)	0.509 ^c
Prä-OP Medikation: ASS	103/115 (90)	9/13 (69)	94/102 (92)	0.03^c
Prä-OP Medikation: β -Blocker	124/141(88)	27/29 (93)	97/112 (87)	0.524 ^c
Prä-OP Med.: ACEI, ARB-Blocker	118/142 (83)	31/32 (97)	87/110 (79)	0.016^c
Adrenalin prä-OP	4/199 (2)	0/75 (0)	4/124 (3)	0.299 ^c
Noradrenalin prä-OP	13/199 (7)	0/75 (0)	13/124 (10)	0.002^c
Milrinon prä-OP	2/199 (1)	0/75 (0)	2/124 (2)	0.528 ^c
Dobutamin prä-OP	3/199 (2)	0/75 (0)	3/124 (2)	0.292 ^c
Levosimendan prä-OP	0/199 (0)	0/75 (0)	0/124 (0)	0.99 ^c

kategoriale Variable: Patientenzahl /Gesamtanzahl (%)

kontinuierliche V.: Mittelwert \pm Standardabweichung

fett markiert: statistisch signifikant

Testverfahren: ^c Fisher's Exact Test

3.2.3 Laborparameter in der Gruppe der Patient*innen mit und ohne MI

In *Tabelle 14: Basischarakteristika- präoperative Laborparameter_MI* deuteten mehrere der erhobenen Laborparameter auf signifikante Unterschiede zwischen Patient*innen mit und ohne MI. Darunter die GFR, das CRP und der Hb. Besonders interessant ist dabei, dass ein niedriger Hb (Median 123,5 g/l) und GFR (Median 74,1 vs. 87,7 ml/min) im Zusammenhang mit einem MI stehen könnten. Darüber hinaus zeigten die Werte für das Serumkreatinin und -laktat bei Patient*innen mit einem MI signifikante Korrelationen.

Tabelle 14: Basischarakteristika- präoperative Laborparameter_MI

präoperative Laborparameter Variablen	Anzahl (n)	kürzlicher Myokardinfarkt			p-Wert
		alle Patienten	nein n=75	ja n=125	
Serum-Kreatinin (mg/dl) prä-OP	200	0.90 [0.80; 1.20]	0.90 [0.75; 1.10]	1.00 [0.80; 1.20]	0.011
		1.04 ± 0.49	0.93 ± 0.27	1.10 ± 0.57	
GFR (ml/min) prä-OP	200	78.6 [62.7; 99.0]	87.7 [71.6; 105.2]	74.1 [57.7; 94.6]	<0.001
		81.3 ± 28.1	89.5 ± 24.9	76.4 ± 28.9	
CRP (mg/dl) prä-OP	199	9.52 [1.94; 30.47]	2.63 [0.67; 8.25]	20.50 [6.52; 54.05]	<0.001
		27.51 ± 43.71	6.25 ± 9.78	40.37 ± 50.76	
Leukozyten (1000/μl) prä-OP	196	8.00 [6.60; 9.83]	7.60 [6.55; 9.10]	8.20 [6.60; 10.60]	0.096
		8.57 ± 2.93	8.03 ± 2.27	8.91 ± 3.24	
Hb (g/l) prä-OP	197	134.0 [115.0; 144.0]	141.0 [130.5; 150.0]	123.5 [111.0; 141.8]	<0.001
		130.4 ± 19.8	138.4 ± 16.7	125.5 ± 20.0	
Erster BZ (mg/dl) nach Einleitung	195	112.0 [100.0; 147.5]	107.0 [102.0; 125.5]	118.0 [99.0; 159.0]	0.258
		126.4 ± 39.6	118.3 ± 27.6	131.4 ± 44.8	
Serumlaktat (mmol/l) nach Einleitung	197	0.71 [0.60; 0.90]	0.67 [0.59; 0.77]	0.75 [0.61; 0.93]	0.007
		1.10 ± 2.25	0.72 ± 0.29	1.33 ± 2.82	

Testverfahren: Wilcoxon Rangsummentest

kontinuierliche Variable: Median mit [Q₂₅; 75% Interquartilsabstand]; Mittelwert ± Standardabweichung

fett markiert: statistisch signifikant

3.3 Kombinationsbildung zur Vereinheitlichung der neuen IVR-Definition

Die Zusammenstellung der Kombinationen wurde bereits im Kapitel 2.4 *Datenauswertung und Erstellung des kombinierten Endpunkts „schlechtes Outcome“* beschrieben. Im nächsten Abschnitt werden die aus der univariaten Analyse ermittelten Prädiktoren in den insgesamt fünf verschiedenen Kombinationen dargestellt. Zudem erfolgt damit die statistische Herleitung zur Beantwortung der zweiten Fragestellung dieser Arbeit „Welche klinischen und routinelabormedizinischen Parameter nach CABG sind zur Vereinheitlichung einer Definition einer IVR geeignet?“.

3.3.1 1. Kombinationsmöglichkeit

Im ersten Modell (vgl. *Tabelle 15: 1. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse*) konnte ausschließlich für die Variable „höchstes Laktat 12h post OP“ eine statistisch Signifikanz mit dem schlechten Outcome in der uni- und multivariaten Analyse festgestellt werden. Mit einem p-Wert von 0,030 und einer OR von 1,18 in der multivariaten Analyse stellt sie somit einen unabhängigen Prädiktor für das schlechte Outcome dar. Noradrenalin (6h post OP), CRP (erster post OP) und die Bilanz (6h post

OP) zeigen in der univariaten Analyse eine (annähernde) Signifikanz, verlieren diese jedoch wieder in der multivariaten Berechnung.

Tabelle 15: 1. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse

ausgewählte Variablen	schlechtes Outcome		OR (univariate)	OR (multivariate)
	nein	ja		
höchstes Serumlaktat 12h post OP (mmol/l)	2.3 (2.1)	4.8 (5.2)	1.24 [1.11;1.39] p<0.001	1.18 [1.02;1.38] p=0.030
Noradrenalin-Laufrate 6h post OP (µg/kg/min)	0.8 (1.3)	1.4 (1.6)	1.32 [0.98;1.77] p=0.065	1.13 [0.83;1.53] p=0.448
CRP 1d post-OP (mg/dl)	100.6 (56.6)	76.3 (46.4)	0.99 [0.98;1.00] p=0.015	0.99 [0.98;1.00] p=0.134
Bilanz innerhalb 6h post OP (ml)	637.3 (1264.9)	1347.5 (1983.2)	1.00 [1.00;1.00] p=0.009	1.00 [1.00;1.00] p=0.540

Mittelwert (± Standardabweichung); OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

3.3.2 2. Kombinationsmöglichkeit

In dieser Gruppe zeigt der Horovitz-Quotient (8h post OP), trotz hoher medizinischer Bedeutung, in keinem Regressionsmodell eine Assoziation mit dem schlechten Outcome. Bei der Bilanz (bis 6h post-OP) kann bei Patient*innen mit schlechtem Outcome eine deutliche Steigerung der verabreichten Menge an Flüssigkeiten (ml) beobachtet werden (Mittelwert 1347.5ml vs. 637.3ml) im Vergleich zu den Patient*innen ohne. Die Signifikanz bleibt jedoch nicht im multivariaten System bestehen, weshalb von einer möglichen Konfundierung auszugehen ist. Auch bei der Variable VHF (prä-OP) stellt sich in der multivariaten Analyse kein Fortbestehen der Signifikanz mit dem schlechten Outcome dar. Noradrenalin zeigte erneut keinen signifikanten Zusammenhang auf. Vgl.

Tabelle 16: 2. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse

Tabelle 16: 2. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse

ausgewählte Variablen	schlechtes Outcome		OR (univariate)	OR (multivariate)
	nein	ja		
Horovitz-Quotient 8h post-OP (mmHg)	296.2 (119.7)	277.6 (127.6)	1.00 [1.00;1.00] p=0.427	1.00 [0.99;1.00] p=0.198
Bilanz innerhalb 6h post-OP (ml)	637.3 (1264.9)	1347.5 (1983.2)	1.00 [1.00;1.00] p=0.009	1.00 [1.00;1.00] p=0.205
Noradrenalin-Laufrate 6h post-OP (µg/kg/min)	0.8 (1.3)	1.4 (1.6)	1.32 [0.98;1.77] p=0.065	1.15 [0.87;1.53] p=0.332
Vorhofflimmer Prä-OP	27 (65.9)	14 (34.1)	2.53 [1.18;5.46] p=0.017	2.53 [0.90;7.18] p=0.080

Mittelwert (± Standardabweichung); OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

3.3.3 3. Kombinationsmöglichkeit

Bezüglich der Variable „Bilanz innerhalb 6h“ sieht man in diesem Modell (vgl. *Tabelle 17: 3. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse*) eine Verbesserung des p-Wertes, er bleibt jedoch weiterhin nicht signifikant in der multivariaten Analyse, was durch eine Beeinflussung durch andere Variablen hervorgerufen werden kann. ($p=0,088$ vs. $0,205$ (2.Kombination)). Das akute Nierenversagen zeigt ab einem Stadium 2 und 3 eine signifikante Korrelation mit einem schlechten Outcome, welche im multivariaten Modell wieder verschwindet. Auch hier kann es bei breitem Konfidenzintervall (KI) an der kleinen Fallzahl liegen ($n=17$). In dieser Kombinationsmöglichkeit zeigte das CRP (erster Wert post-OP) im Vergleich mit einem schlechten Outcome prädiktive Ergebnisse in beiden Analysen ($p=0,015$ und $0,006$), jedoch überraschenderweise mit antiproportionalem Verlauf. Im Mittel weisen Patient*innen mit einem schlechten Outcome einen niedrigeren CRP-Wert im Blutserum auf als Patient*innen aus der Vergleichsgruppe. ($76,3$ vs. $100,6$ mg/L). Gleichmaßen weisen eine Reintubation beziehungsweise unterbliebene Extubation in beiden Analysen hoch signifikante Werte im Zusammenhang mit einem schlechten Outcome auf ($p<0,001$) und können damit einen starken, unabhängigen Prädiktor darstellen. Dies wird unterstrichen durch die OR von $13,23$.

Tabelle 17: 3. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse

ausgewählte Variablen	schlechtes Outcome		OR (univariate)	OR (multivariate)
	nein	ja		
Reintubation o. nicht extubiert	8 (36.4)	14 (63.6)	10.57 [4.02;27.78] p<0.001	13.23 [4.08;42.85] p<0.001
Bilanz innerhalb 6h post OP (ml)	637.3 (1264.9)	1347.5 (1983.2)	1.00 [1.00;1.00] p=0.009	1.00 [1.00;1.00] $p=0.088$
akutes Nierenversagen post-OP AKIN				
- Stadium I	60 (84.5)	11 (15.5)	0.87 [0.39;1.95] $p=0.733$	0.99 [0.39;2.53] $p=0.984$
- Stadium II & III	8 (47.1)	9 (52.9)	5.33 [1.82;15.59] p=0.002	2.83 [0.71;11.29] $p=0.142$
CRP 1d post-OP (mg/dl)	100.6 (56.6)	76.3 (46.4)	0.99 [0.98;1.00] p=0.015	0.99 [0.98;1.00] p=0.006

Mittelwert (\pm Standardabweichung); OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

3.3.4 4. Kombinationsmöglichkeit

In dieser Kombination zeigt sich eine neue mögliche Konfundierung des Serumlaktats. Während es in der ersten Kombinationsmöglichkeit noch eine Signifikanz von $p=0,03$ im Vergleich mit einem schlechten Outcome aufwies, zeigte sich in dieser Gruppierung nur

ein p-Wert von 1,02. In dieser Kombination zeigte sich das VHF signifikant assoziiert mit einer ermittelten OR von 2,43. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass das Nichtvorliegen von VHF potenziell einen protektiven Effekt im untersuchten Kontext haben könnte. Das CRP ergab weiterhin einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem schlechten Outcome, wenn auch schwächer als beispielsweise in Modell 3. (p=0,029 vs. 0,006) Das erstmals verwendete Serumkreatinin (2d post-OP) zeigte nur in der univariaten Analyse eine Signifikanz, welche in der multivariaten Analyse nicht bestehen konnte. Vgl. *Tabelle 18: 4. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse*

Tabelle 18: 4. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse

ausgewählte Variablen	schlechtes Outcome		OR (univariate)	OR (multivariate)
	nein	ja		
höchstes Serumlaktat 12h post-OP (mmol/l)	2.3 (2.1)	4.8 (5.2)	1.24 [1.11;1.39] p<0.001	1.13 [0.98;1.31] p=0.102
Vorhofflimmern Prä-OP	27 (65.9)	14 (34.1)	2.53 [1.18;5.46] p=0.017	2.43 [1.04;5.71] p=0.041
CRP 1d post-OP (mg/dl)	100.6 (56.6)	76.3 (46.4)	0.99 [0.98;1.00] p=0.015	0.99 [0.98;1.00] p=0.029
Serum-Kreatinin 2d post-OP (mg/dl)	1.0 (0.4)	1.2 (0.6)	2.08 [1.01;4.28] p=0.047	1.98 [0.85;4.63] p=0.116

Mittelwert (± Standardabweichung); OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

3.3.5 5. Kombinationsmöglichkeit

In der letzten Kombinationsmöglichkeit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem schlechten Outcome in der uni- und multivariaten Analyse zwischen den Variablen „HLM-Zeit“ und der „GFR am 3. postoperativen Tag“. Eine zunächst in der univariaten Analyse bestehende Signifikanz bei den Variablen „präoperativer Hb-Wert“ und „Einfuhrmenge 6h post-OP“ konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Vgl. *Tabelle 19: 5. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse*

Tabelle 19: 5. Kombinationsmöglichkeit für die multiv. Analyse

Variablen	schlechtes Outcome		OR (univariate)	OR (multivariate)
	nein	ja		
HLM-Zeit (min)	100.8 (34.1)	124.3 (43.3)	1.02 [1.01-1.03] p=0.001	1.01 [1.00-1.02] p=0.017
Hb prä-OP (letztes vor OP) (g/l)	131.8 (18.4)	124.6 (24.0)	0.98 [0.96-1.00] p=0.041	1.00 [0.97-1.02] p=0.752
GFR 3d post-OP (ml/min)	81.2 (32.3)	65.1 (30.8)	0.98 [0.97-1.00] p=0.015	0.98 [0.97-1.00] p=0.035
Einfuhrmenge 6h post-OP (ml)	1820.2 (1085.7)	2386.5 (1671.4)	1.00 [1.00-1.00] p=0.014	1.00 [1.00-1.00] p=0.169

Mittelwert (± Standardabweichung); OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

3.3.6 Endgültige Kombination aus Variablen der bisherigen Kombinationen

Zu Beginn wurden alle Variablen aus jeder bisherigen Kombinationsmöglichkeit, die eine statistische Signifikanz mit einem schlechten Outcome aufwiesen, zusammengetragen. (Vgl. *Tabelle 20: 1. Neue Kombination aus den bisherigen, signifikanten Variablen*) Dadurch sollte erreicht werden, dass Beeinflussungen von konfundierenden Variablen besser abgegrenzt und erkannt werden können. Des Weiteren sollte dadurch eine Annäherung zur Definition der IVR gebildet werden.

In der ersten Kombination mit allen signifikanten Variablen konnte verdeutlicht werden, wie die Variablen untereinander Störvariablen bilden. Beispielsweise verloren das Serumlaktat, das VHF und auch die HLM-Zeit sowie die GFR deutlich ihren signifikanten Zusammenhang mit einem schlechten Outcome in diesem Modell. Die Reintubation und auch das CRP (1d post-OP) könnten weiterhin als Prädiktoren angesehen werden. ($p < 0,001$; $p = 0,008$)

Tabelle 20: 1. Neue Kombination aus den bisherigen, signifikanten Variablen

Variablen	schlechtes Outcome		OR (univariate)	OR (multivariate)
	nein	ja		
höchstes Serumlaktat 12h post-OP	2.3 (2.1)	4.8 (5.2)	1.24 [1.11-1.39] p<0.001	1.02 [0.86-1.22] p=0.798
Vorhofflimmern Prä-OP	27 (65.9)	14 (34.1)	2.53 [1.18-5.46] p=0.017	2.38 [0.80-7.12] p=0.120
Reintubation	8 (36.4)	14 (63.6)	10.57 [4.02-27.78] p<0.001	15.01 [3.73-60.52] p<0.001
CRP 1d post-OP	100.6 (56.6)	76.3 (46.4)	0.99 [0.98-1.00] p=0.015	0.99 [0.97-1.00] p=0.008
HLM-Zeit (min)	100.8 (34.1)	124.3 (43.3)	1.02 [1.01-1.03] p=0.001	1.01 [1.00-1.02] p=0.135
GFR 3d post-OP	81.2 (32.3)	65.1 (30.8)	0.98 [0.97-1.00] p=0.015	0.99 [0.97-1.00] p=0.094

Mittelwert (\pm Standardabweichung); OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

Formell wurden in der oberen Kombination sechs Variablen in einem Modell untersucht. Wie im *Kapitel 2.5 Statistisches Vorgehen* beschrieben wurde, sollten für dieses Modell jedoch nur maximal vier Variablen genutzt werden. Aufgrund dessen wurde eine weitere Kombination gebildet. (vgl. *Tabelle 21: 2. Neue Kombination aus den bisherigen, signifikanten Variablen*)

In dieser neuen Kombination blieb die Signifikanz zwischen einem schlechten Outcome und dem Serumlaktat (erste 12h post-OP) in der multivariaten Analyse wieder bestehen und verbesserte sich. (2.neue Kombi vs. 1.neue Kombi vs. 1. Kombi; $p = 0,024$ vs. $0,798$)

vs. 0,030). Die OR blieb nahezu unverändert bei 1,15. Diese Variable könnte daher durch andere Variablen stark beeinflusst werden. Die Variable CRP (erstes post-OP) gab mit einer nahezu konstanten Signifikanz von $p=0,010$ weiterhin Hinweise darauf, dass es sich hierbei um einen inversen Prädiktor für das schlechte Outcome handeln könnte. Das VHF verschlechterte sich hingegen wieder und zeigte, wie im ersten Modell, keine annähernde Signifikanz (1. 2. neue Kombi vs. 4. Kombi $p=0,120$, $0,190$ vs. $0,041$). Ein statistischer Effekt ist für diese Variable somit nicht in jeder Gruppe ausreichend darstellbar, sollte jedoch, bei hoher medizinischer Relevanz, bei weiteren Berechnungen berücksichtigt werden. Die Reintubation oder nicht Extubation konnte auch in diesem Modell auf einen sehr stark signifikanten Prädiktor für das schlechte Outcome hindeuten.

Tabelle 21: 2. Neue Kombination aus den bisherigen, signifikanten Variablen

ausgewählte Variablen	schlechtes Outcome		OR (univariate)	OR (multivariate)
	nein	ja		
höchstes Serumlaktat 12h post-OP (mmol/l)	2.3 (2.1)	4.8 (5.2)	1.24 [1.11;1.39] $p<0.001$	1.15 [1.02;1.31] $p=0.024$
Vorhofflimmern Prä-OP	27 (65.9)	14 (34.1)	2.53 [1.18;5.46] $p=0.017$	1.86 [0.73;4.73] $p=0.190$
Reintubation o. nicht extubiert	8 (36.4)	14 (63.6)	10.57 [4.02;27.78] $p<0.001$	12.81 [4.05;40.52] $p<0.001$
CRP 1d post-OP (mg/dl)	100.6 (56.6)	76.3 (46.4)	0.99 [0.98;1.00] $p=0.015$	0.99 [0.98;1.00] $p=0.010$

Mittelwert (\pm Standardabweichung); OR: [Q₂₅; Q₇₅] und p-Wert

3.3.7 ROC-Analyse

Zur Überprüfung der diagnostischen Fähigkeit und zur Testung der prädiktiven Aussagekraft der Laborwerte, wurde für beide quantitativen und signifikanten Werte eine ROC-Analyse durchgeführt. In *Abbildung 12: ROC-Analyse für Serumlaktat und CRP* zeigten sich beide Kurven oberhalb der Bezugslinie und stellen somit eine diagnostische Aussagekraft dar. Für das Serumlaktat ergab sich eine moderate Diskriminanz mit einem AUC-Wert von 0,686 und für das CRP am ersten post-OP Tag einen AUC-Wert von 0,643. Demnach ist das Serumlaktat ein etwas stärkerer prädiktiver Marker für das schlechte Outcome als der CRP-Wert. Der optimale Cut-off-Wert (Trennwert) wurde unter Verwendung des Youden-Index bestimmt. Dieser Wert zeigt die beste Annäherung zwischen Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage eines schlechten Outcomes. Er lag für das Serumlaktat bei 1,51 mmol/L und für das CRP bei 67,34 mg/L.

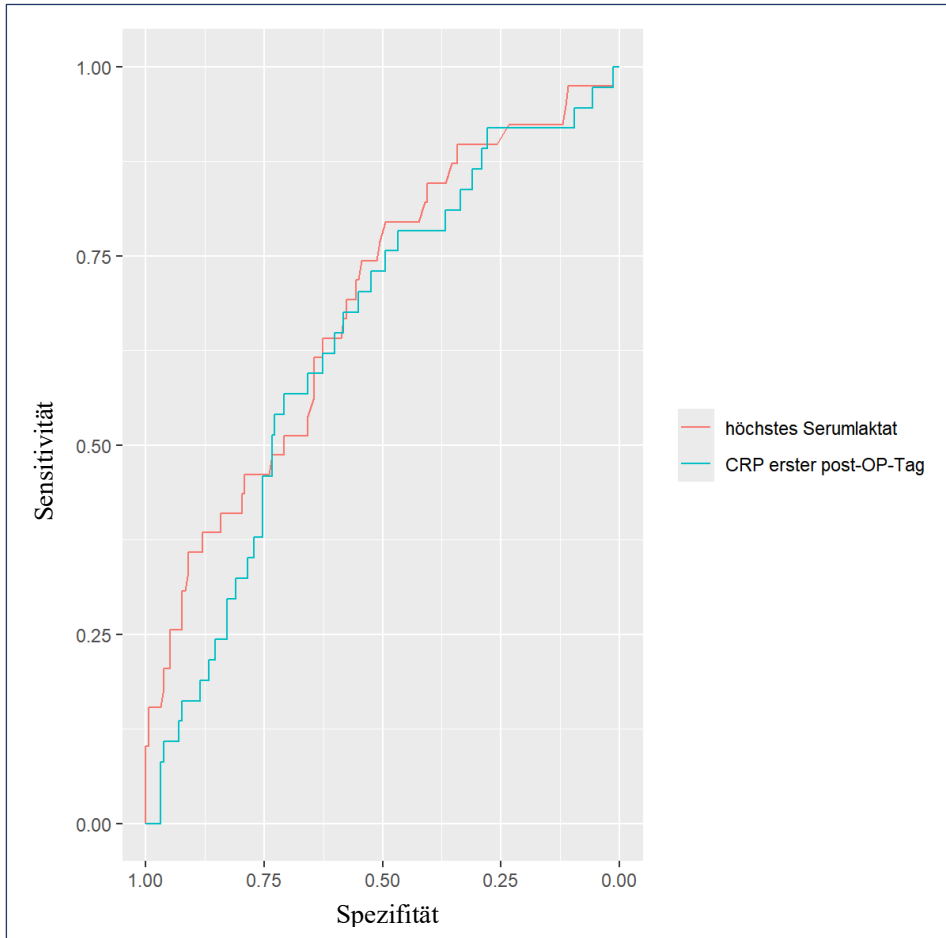


Abbildung 12: ROC-Analyse für Serumlaktat und CRP

Serumlaktat 12h post-OP (mmol/L): AUC-Wert: 0,686; Cut-Off-Wert: 1,15

CRP 1d post-OP (mg/dl): AUC-Wert: 0,643; Cut-Off-Wert: 67,34

3.3.8 Konzeptionelle Definition der neuen IVR-Definition mit anschließender ROC-Analyse zur prädiktiven Validierung

Alle Risikofaktoren aus der 2. Kombination der multivariaten Regressionsanalyse, deren statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Variablen mit einem schlechten Outcome bestehen bleiben konnte, stellte die Prädiktoren der neuen IVR-Definition dar. Nach Festlegung der Cut-off-Werte für die beiden quantitativen Werte, CRP 1d post-OP und Serumlaktat 12h post-OP, erfolgte ein Zusammenschluss aller Variablen. Die Variable Reintubation/fehlende Extubation stellt durch die ausschließlich dichotome Beantwortungsmöglichkeit eine qualitative Variable dar, bei der kein Cut-off-Wert bestimmt werden kann. Die Variable VHF wurde nicht miteingeschlossen, da sie in der multivariaten Analyse die statistische Signifikanz mit einem schlechten Outcome verlor. Für die **neue IVR-Definition** nach CABG wurden die Einflussvariablen als Bedingung wie folgt zusammengefügt:

- **Serumlaktat 12h post-OP mit Cut-Off: >1,5 mmol/L**
- **CRP 1d post-OP mit Cut-Off: >67,34 mg/L**
- **Reintubation/ fehlende Extubation: ja**

Zur Erfüllung der Gültigkeit der neuen IVR-Definition muss mindestens eine der drei Variablen über dem jeweiligen Cut-Off-Wert liegen oder eine Reintubation/fehlende Extubation stattgefunden haben. Trifft eine der Bedingungen zu, gelten die Bedingungen zum Vorhandensein eines IVR als erfüllt. Insgesamt konnten von 195 Patient*innen alle Informationen eingeholt werden. Davon erfüllten 171 Patient*innen die Bedingungen der IVR.

Zur multivariaten Vorhersage eines schlechten Outcomes erfolgte ein logistisches Regressionsmodell mit den Prädiktoren der neuen IVR-Definition. Die ROC-Analyse auf Basis der modellierten Wahrscheinlichkeiten ergibt eine AUC von 0,764. Damit könnte das Modell auf eine gute Diskriminierungsfähigkeit hinweisen. Der optimale Schwellenwert nach Youden liegt bei 0,125 (vgl. *Abbildung 13*, siehe Pfeil). Patient*innen mit einer modellierten Wahrscheinlichkeit über dem Wert von 0,125 könnten damit am ehesten als Risikopatient*innen gelten. Die OR zeigt ein 3,8-fach höheres Risiko zur Entwicklung eines schlechten Outcomes im Vergleich zu Patient*innen, die IVR negativ sind. Die Sensitivität liegt bei 93,3% und die Spezifität bei 21,3%.

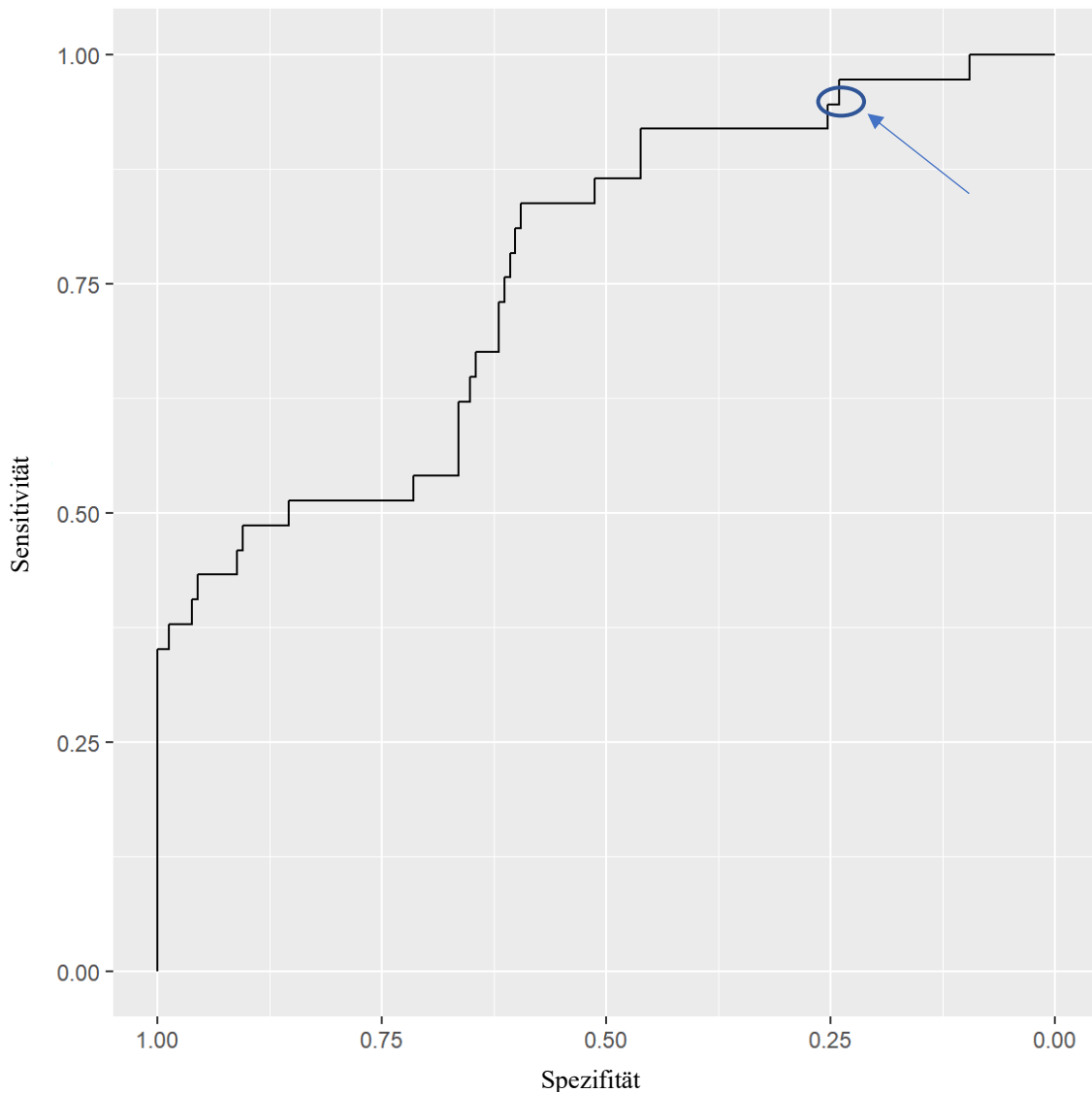


Abbildung 13: ROC-Analyse zur modellierten Wahrscheinlichkeit der neuen IVR-Definition

Pfeil: Youden-Index

3.4 Inzidenzen von CABG-IVR bei Patient*innen mit und ohne akuten MI

Die dritte Fragestellung dieser Arbeit beschäftigte sich damit, die Inzidenzen der Patient*innen zu beschreiben, die nach dem CABG-Eingriff an einer IVR litten und zudem vor der OP einen Myokardinfarkt aufwiesen und welche nicht. Von diesen 171 Patient*innen, die die Bedingungen der neuen IVR-Definition erfüllten, hatten 112 einen MI vor dem CABG Eingriff und 59 nicht. Im gesamten Patient*innenkollektiv erlitten 120 Patient*innen vor der OP einen Myokardinfarkt. Siehe *Abbildung 14: Anteil der Patient*innen mit einem postoperativen IVR*

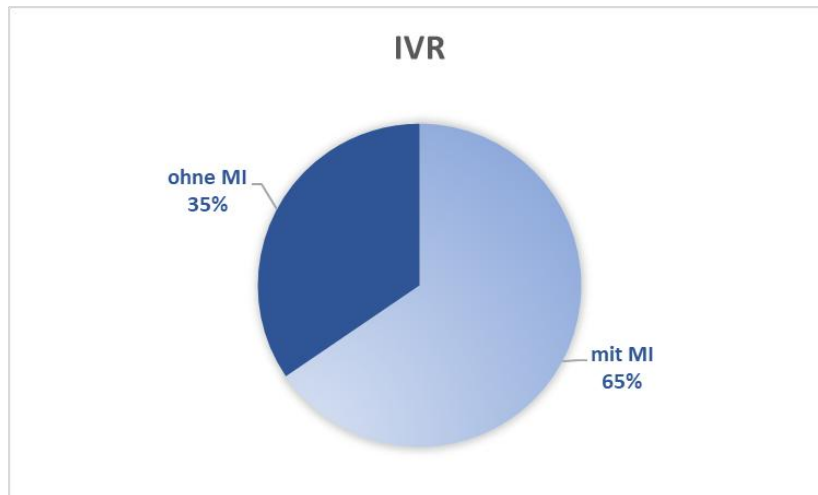


Abbildung 14: Anteil der Patient*innen mit einem postoperativen IVR

Mit eingeschlossen in die IVR-Definition wurden somit 88 Patient*innen, die einen CRP-Wert $>67,4$ mg/L aufwiesen und einen Myokardinfarkt erlitten, 40 weitere Patient*innen hatten keinen Infarkt vor der OP. Bei 111 Patient*innen wurde ein Serumlaktat $>1,5$ mmol/L ermittelt, wovon 75 Patient*innen mit IVR einen präoperativen MI hatten und 36 nicht. Eine Reintubation/ fehlende Extubation erfolgte bei insgesamt 22 Patient*innen, 14 davon mit MI. Vgl. *Abbildung 15*

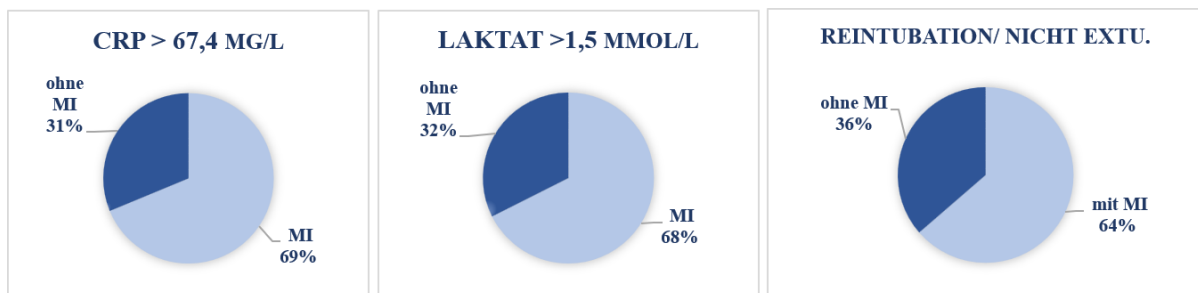


Abbildung 15: Anteile der Patient*innen, welche die jeweiligen Voraussetzungen für die IVR erfüllen

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, prognoserelevante Prädiktoren zu finden, die ein schlechtes Outcome vorhersagen können, um anschließend eine klinisch relevante Definition für die Inflammatorisch-Vasoplegische-Reaktion (IVR) nach CABG zu entwickeln. Das schlechte Outcome stellt einen, wie in Kapitel 2.4 *Datenauswertung und Erstellung des kombinierten Endpunkts* „*schlechtes Outcome*“ beschrieben, neu definierten, gemeinsamen Endpunkt aus In-Hospital-Mortalität oder ICU-Aufenthalt >4 Tage dar. Die bisher vorliegenden Kriterien und Parameter, die für die Diagnostik eines SIRS oder eines vasoplegischen Syndroms verwendet werden, weisen besonders in der Früherkennung große Schwachpunkte auf. Die neu kombinierte Definition soll es deshalb ermöglichen, eine mortalitätsrelevante Inflammation frühzeitig und postoperativ einzugrenzen. Beobachtungen zeigen, dass es bei Patient*innen mit bereits präoperativer inflammatorischer Aktivierung zu einer deutlich überschießenden inflammatorischen Antwort kommt. Besonders bei Patient*innen mit akutem Myokardinfarkt kommt es postoperativ zu einer inflammationsassoziiert erhöhten Mortalität.^{18,43}

4.1 Einordnung der Studienpopulation

Bisher liegt keine Studiengrundlage zur Erkennung von Prädiktoren für das IVR vor und auch keine, um beide Krankheitsbilder zu vereinen. Aus diesem Grund wurde die vorliegende Arbeit als retrospektive und explorative Studie konzipiert. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse aus diesem Grund mit Studien für das vasoplegische Syndrom und das SIRS verglichen. Es gibt zwar einige Übersichtsarbeiten zu diesen Krankheitsbildern, besonders zur Vasoplegie, doch nur sehr wenige Studien zur Identifizierung von Prädiktoren.⁸³ In dieser Arbeit wurden Daten von 200 Patient*innen über einen Zeitraum von 9 Jahren berücksichtigt. Insgesamt konnte bei 171 Patient*innen eine IVR nach den Bedingungen der neuen Definition erkannt werden. 112 (65%) davon hatten vor der CABG einen Myokardinfarkt, 59 (35%) nicht.

Es wurde ein heterogenes Patient*innenkollektiv gewählt, um die Verhältnisse an die Patient*innenversorgung in der klinischen Praxis anzugleichen. Dazu zählen eine breite Altersspanne mit einem Median von 68,9 Jahren, diverse Komorbiditäten und verschiedenen OP-Dringlichkeiten, wie elektiv, dringend oder notfallmäßig. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten

oder eine chronische Hämodialyse benötigten. Zu beachten ist dabei, dass die sich daraus ergebenden Korrelationen durch verschiedene Faktoren überlagert werden können oder nicht erkannt werden. Die große Anzahl von Parametern (191) wurde gewählt, um angesichts der erheblichen klinischen Relevanz des Problems, signifikante Korrelationen zu erfassen.

4.1.1 Diskussion des gewählten kombinierten Endpunkts

Um Prädiktoren für ein mortalitätsrelevantes Outcome zu ermitteln, musste im Laufe dieser Arbeit das schlechte Outcome definiert werden, mit dem Fokus auf einem kurzfristigen und kombinierten Endpunkt. Dieser Endpunkt bestand aus der In-Hospital-Mortalität oder einem langen Intensivaufenthalt (>4 Tage). Im Gegensatz dazu haben andere Studien die 30- oder 90-Tages-Mortalität oder die Krankenhausmortalitätsrate genutzt.^{20,61,88,99} Das SIRS und besonders das vasoplegische Syndrom verlaufen jedoch gehäuft letal, weshalb die Nutzung eines solchem Outcomes in dieser Arbeit und für Folgearbeiten nicht sinnvoll wäre.

Andere Studien verwendeten in Bezug auf das Krankheitsbild der Vasoplegie direkt eine selbst erstellte Vasoplegie-Definition. Die Problematik bei der Verwendung einer Vasoplegie-Definition besteht darin, dass das Krankheitsbild des SIRS außer Acht gelassen wird und nicht mit in die Kriterien einfließt. Klinisch bilden sie jedoch am ehesten eine Einheit.⁹⁵ Hinzu kommt, dass es bisher sehr wenig quantitative Risikobewertungsinstrumente gibt, um die klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen. Unterschiedliche Interpretationen der Vasoplegie stellen eine große Herausforderung in der Literatur und Studienlage dar. Die bisherige Verwendung von statischen Parametern ist sehr unspezifisch und angegebene Inzidenzen werden dadurch häufig überschätzt.⁸³ Zudem konnten Studien nur eine geringe Übereinstimmung der Ergebnisse feststellen, wenn innerhalb derselben Studiengruppe verschiedene Definitionen angewandt wurden, wodurch die Interpretierbarkeit der jeweiligen Ergebnisse stark eingeschränkt war.⁶² Swan et al. plädieren für eine strengere und einheitliche Definition der Vasoplegie. In deren Studie wurde die Vasoplegie in eine leichte und eine schwere Form unterteilt. Innerhalb der Definition arbeiteten sie mit Noradrenalinäquivalenten, um die Vasopressorengabe zu vereinheitlichen. Die in der Einleitung beschriebenen Kriterien würden demnach am ehesten einer schweren Vasoplegie entsprechen, ab einem CI von 2,5 l/min/m², Noradrenalingabe $\geq 0,2$

mg/kg/min für die Dauer von mindestens 15 Minuten und einem SVR $>700 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$. In der Studie von Swan et al. wurde als Endpunkt die durch die Arbeitsgruppe selbst erstellte Definition der Vasoplegie genutzt.⁹¹ Es gibt jedoch andere Studien, die sich dafür aussprechen, dass die Kriterien der Applikationsdauer der Vasopressoren von 15 Minuten, aufgrund der in der Studie vorkommenden hohen Inzidenz der Patient*innen mit einer Vasoplegie (61%), zu niederschwellig wären.⁶²

In der Studie von Viikinkoski et. al wurden Prädiktoren identifiziert, die ein verlängertes SIRS nach herzchirurgischen Eingriffen vorhersagen. Nach deren Definition liegt ein verlängertes SIRS vor, wenn an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Tagen mindestens 2 der 4 SIRS-Kriterien erfüllt worden sind. Im Rahmen dieser Studie erhielten 266 Patient*innen eine CABG-OP, von denen 261 die Kriterien eines SIRS aufwiesen und 5 postoperativ starben. Zum Vorliegen des Krankheitsbildes mussten einmal täglich, an 4 aufeinanderfolgenden Tagen postoperativ, zwei der vier Kriterien erfüllt gewesen sein. Die Kriterien entsprechen den in der Einleitung unter dem Kapitel 1.4.3 *Entwicklung der Sepsisdefinition und die Genese der SIRS-Kriterien* erläuterten Kriterien. In dieser Studie konnte in der univariaten Analyse ein unabhängiger Risikofaktor zwischen dem verlängerten SIRS und der 90-Tages-Mortalität festgestellt werden (OR 10,7; 95%-KI 1,7-68,8). Hauptkenntnis und Schwerpunkt der Arbeit von Viikinkoski et al. lagen auf einem signifikanten Zusammenhang zwischen einem neu aufgetretenen Schlaganfall und postoperativem VHF sowie einem verlängertem SIRS. Ersteres wurde im Rahmen unserer Arbeit nicht erhoben. Deren Ergebnissen zufolge deutete sich das verlängerte SIRS, sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse, als starker Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativem VHF an. (OR 4,5; 95%-KI 1,2-17,3 und OR 6,7; 95%-KI 1,4-32,9) In die multivariate Analyse wurden weitere Einflussfaktoren, wie beispielsweise Alter, Rauchen oder verlängerter ICU-Aufenthalt, einbezogen. Insgesamt konnte bei 42,2% (n=7/17) der Patient*innen ein postoperatives VHF festgestellt werden, mit höherer Signifikanz im Vergleich zur Gruppe mit verlängertem SIRS. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Hier wiesen acht Patient*innen (20%; n=8/40) ein postoperatives VHF mit einem nicht signifikanten Zusammenhang zum schlechten Outcome auf. (OR 1,02; 95%-KI 0,43-2,44; p=0,957). Trotz ähnlich großer Studienpopulation in der Arbeit von Viikinkoski et al., wird der große Unterschied zwischen den Ergebnissen am ehesten an der kleinen Fallzahl (n=17)

liegen, worauf auch die großen Konfidenzintervalle in den jeweiligen Analysen der finnischen Studie hinweisen (KI-Differenz: 16,1 und 31,5).⁹⁹

4.2 Diskussion der Basischarakteristika in Bezug auf das schlechte Outcome

Die Erkenntnisse zur Identifizierung von Risikofaktoren anderer Studien bezüglich der demografischen Basischarakteristika und dem vasoplegischen Syndrom spiegelten sich nicht in den Ergebnissen dieser Arbeit wider. Sowohl das Alter, der BMI als auch das männliche Geschlecht zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit einem schlechten Outcome. Ein schützender Effekt vor der Entwicklung eines vasoplegischen Syndroms durch das weibliche Geschlecht konnte ebenfalls nicht dargestellt werden. So wurde unter anderem in den Studien von Polyak et al. und Miles et al. das höhere Alter, das männliche Geschlecht und ein BMI >35 kg/m² als Risikofaktor für ein vasoplegisches Syndrom beschrieben.^{62,67} Ein zu dieser Arbeit vergleichbares Ergebnis konnte in der Studie von Litmathe et al. festgestellt werden. In der Studie zur Prädiktorenfindung für das SIRS zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem höheren Alter oder Geschlecht und Patient*innen, die ein SIRS entwickelten.⁵²

4.2.1 Diskussion der Basischarakteristika: Komorbiditäten

Im gesamten Studienkollektiv zeigte sich das präoperative Vorhofflimmern signifikant mit einem schlechten Outcome assoziiert ($p=0,028$). Insgesamt wiesen 34% der Patient*innen mit schlechtem Outcome ein präoperatives VHF auf vs. 17% bei den Patient*innen ohne schlechtes Outcome, was vergleichbar ist mit dem Ergebnis der Studie von Bramer et al. Diese Arbeitsgruppe konnte nach CABG-OPs in ihrer Studie mit über 10.600 Patient*innen und einer Nachbeobachtungszeit von $4,6\pm 2,9$ Jahre eine schlechtere Langzeitüberlebensrate bei Patient*innen mit präoperativem VHF feststellen und identifizierte präoperatives VHF als unabhängigen Risikofaktor.¹¹ Auch in der Studie von Böning et al. wurde das präoperative VHF in einer randomisiert, kontrollierten, multizentrischen Studie als signifikanter Risikofaktor für ältere Patient*innen (>75 Jahre), die sich einer CABG-OP unterzogen, bestätigt. In dieser Studie wurde zudem untersucht, ob ein Unterschied zwischen der Verwendung der On-Pump und Off-Pump-CABG OP-Methode vorlag, wobei sich herausstellte, dass die Off-Pump Methode keinen Einfluss auf diesen Risikofaktor hat.⁹

2/199 Patient*innen waren präoperativ dialysepflichtig, davon zeigten beide ein schlechtes Outcome und somit einen signifikanten Zusammenhang (5%). Eine präoperative chronische Niereninsuffizienz fiel nicht signifikant auf, jedoch gab es quantitative Auffälligkeiten ab Stadium ≥ 3 (32% vs. 19%, $p=0,247$) im Vergleich zu den Patient*innen mit schlechtem Outcome. Trotz sehr kleiner Fallzahl kann eine ähnliche Tendenz in anderen Studien beobachtet werden. Die Erkenntnisse aus den aktuellen Studien und einer großen Metaanalyse lassen jedoch absehen, dass eine präoperative chronische Nierenerkrankung als wichtiger Prädiktor und eine präoperative Dialyse als unabhängiger Faktor für die Entwicklung einer Vasoplegie angesehen werden können.^{28,62,67,94} Gleichzeitig gilt es zu erwähnen, dass die Fallzahl für eine chron. Nierenerkrankung und eine präoperative Dialyse in der vorliegenden Arbeit nicht hoch sein kann, da für ein Teil der Patient*innen, deren Daten in die Nephrocheck-Studie aufgenommen wurden, die chronische Hämodialyse als Ausschlusskriterium galt.

Bei der Variable „Gewicht der Intervention“ konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der „Anzahl der Prozeduren pro Operation“ und einem schlechten Outcome ermittelt werden. Eine signifikante Korrelation zeigte sich auch bei Patient*innen, die bereits zuvor eine Herz-OP hatten (12% vs. 1%). Auch in anderen Studien konnten, sowohl beim vasoplegischen Syndrom als auch beim SIRS, ähnliche Ergebnisse gehäuft nach Klappenoperationen oder Resternotomien festgestellt werden.^{7,28,52}

Der erhobene Euroscore-Wert zeigte ebenfalls Übereinstimmung darin, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Score mit einem schlechtem Outcome vorhanden ist. (Median 5,84 vs. 3,16; $p=0,026$) Dies zeigt die gute Vergleichbarkeit zwischen den gewählten Endpunkten, Vasoplegie, SIRS und dem schlechten Outcome.^{7,36,60,67,85}

Im Vergleich zu anderen Studien konnte bei anderen Variablen teilweise keine Übereinstimmung zu den Prädiktoren festgestellt werden. Weder eine eingeschränkte LVEF, noch ein Diabetes Mellitus oder eine Hyperlipoproteinämie zeigten in unserer univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem schlechten Outcome. Auch im Bereich der NYHA-Klassifikation oder der COPD Komorbidität zeigten sich weder ein quantitativer noch ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne schlechtem Outcome. Gleiches zeigten die Werte der arteriellen Hypertonie (93% vs. 94%). Dem gegenübergestellt war eine erhöhte Letalität in anderen Studien mit diesen Parametern assoziiert.^{52,62,67,99}

Die Dringlichkeit der OP hatte auch in dieser Arbeit keinen Einfluss auf das Outcome. Im Vergleich zu anderen Studien muss jedoch erwähnt werden, dass diese häufig nur Patient*innen in Ihre Studie aufgenommen haben, wenn deren geplante OP elektiv verlief.^{52,97}

4.2.2 Diskussion der Basischarakteristika: Prämedikation

Obwohl viele Studien bezüglich der Auswirkung der Medikamente einheitliche Ergebnisse präsentieren, gibt es auch (Meta-) Studien, die kontroverse Ergebnisse berichten. Eindeutig ist, dass bestimmte Medikamente Risikofaktoren darstellen und andere wiederum einen protektiven Effekt aufweisen können. Besonders gut wurde dies wieder anhand des postoperativen vasoplegischen Syndroms nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht und in wenigen Studien auch anhand des SIRS. Als unabhängiger Prädiktor für das vasoplegische Syndrom wird besonders häufig die Einnahme von ACEI/ARB oder Calciumkanalblockern genannt. Teilweise wurden Patient*innen unter der Einnahme als Hochrisikopatient*innen angesehen.^{7,28,67} Eine andere Studie von van Diepen et al. zeigte hingegen keinen Unterschied zwischen dem präoperativen Absetzen oder der Weitereinnahme von ACEI und dem postoperativen Verlauf nach Herzoperationen.⁹⁷ In der Studie von Miles et al. konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der ACEI Einnahme und der postoperativen Vasoplegie gefunden werden, ähnlich wie die Ergebnisse dieser Arbeit.^{62,97} Dayan et al. hingegen raten aufgrund ihrer Studienergebnisse sogar zum Absetzen der ACEI 24h präoperativ.²⁸

Ähnlich kontrovers werden auch die Ergebnisse zur präoperativen Einnahme eines β -Blockers beschrieben. Während in mehreren Studien und Übersichtsarbeiten der β -Blocker eher als protektiv für die Entwicklung eines vasoplegischen Syndroms angesehen wird,^{67,94,98} beschreiben Miles et al. diesen als unabhängigen Prädiktor für das vasoplegische Syndrom.^{62,93} Auch die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten keine signifikante Korrelation mit einem schlechten Outcome.

Bei den Vasopressoren zeigte sich ein präoperatives Benötigen von Noradrenalin als prädiktiv zum schlechten Outcome (15% vs. 4% ($p=0,03$)). Auch in der Übersichtsarbeit von Polyak et al. konnte ein Zusammenhang von Vasopressoren und Inotropika zur Entwicklung eines vasoplegischen Syndroms beobachtet werden. Demnach hätten Patient*innen mit entsprechender präoperativer Nutzung ein 3,5-fach erhöhtes Risiko, eine Vasoplegie zu entwickeln.⁶⁷ Bei den Inodilatoren wies Dobutamin, als einziger in

der vorliegenden Arbeit, einen signifikanten Zusammenhang mit einem schlechten Outcome im Fisher's Exact Test auf ($p=0,008$).²⁶ Andere Studien konnten zudem herausfinden, dass die perioperative Gabe von Milrinon, Dobutamin oder Levosimendan als Hauptfaktor für die Entwicklung eines vasoplegischen Syndroms zählt.^{26,94} Aufgrund der nicht vorhandenen/ sehr kleinen Fallzahl ist es plausibel, dass von uns keine vergleichbaren Ergebnisse zur Milrinon- und Levosimendangabe erzielt wurden. Beide wurden in der Gruppe mit schlechtem Outcome präoperativ nicht verabreicht und auch Dobutamin nur an 3/41 Patient*innen.

4.2.3 Diskussion der Basischarakteristika: Laborparameter

Der einzige präoperativ gemessene Laborparameter, der mit einem schlechten Outcome assoziiert war, war der Serum-Kreatininwert (MW/SD $1,24\pm 0,73$; $p=0,033$). Dieses Ergebnis zeigt tendenzielle Übereinstimmungen mit weiteren Studien. So berichteten Mejia et al., dass ein Kreatininwert $>2\text{mg/dl}$ einen Prädiktor für die Krankenhausmortalität darstellt.⁶¹ Polyak et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit, dass eine niedrige präoperative Kreatinin-Clearance als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines vasoplegischen Syndroms identifiziert wurde. Im Gegensatz dazu wies eine hohe Kreatinin-Clearance ein geringeres Risiko auf und wirkt protektiv.^{67,98} Eine Kreatinin-Clearance wurde in dieser Arbeit nicht erhoben, jedoch kann ein Vergleich mit der präoperativen GFR aufgestellt werden. Dieser Wert zeigte sich in keiner signifikanten Assoziation, jedoch wies die Gruppe mit schlechtem Outcome ebenfalls eine schlechtere GFR auf als die Patient*innen ohne. (Median $76,0$ vs. $81,0$ ml/min). Es konnten keine weiteren signifikanten Prädiktoren gefunden werden.

Magoon et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass zusätzlich die Möglichkeit besteht, einen systemischen Immunitzündungsindex ($\text{SII} = \text{Thrombozyten} * \text{Neutrophile} / \text{Lymphozyten}$) oder einen aggregierten Index der systemischen Entzündung ($\text{AISI} = \text{Thrombozyten} * \text{Monozyten} * \text{Neutrophile} / \text{Lymphozyten}$) zu erheben. Diese beiden Indizes stellten einen unabhängigen Prädiktor für das vasoplegische Syndrom dar. Leider konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht alle benötigten Parameter erhoben werden, jedoch stellt der Ansatz eine Grundlage für zukünftige Arbeiten dar, der weiter untersucht werden sollte.^{60,67} Ein weiterer Vergleich zu Laborparametern erfolgt im Kapitel 4.3.4 *Literaturvergleich mit vergleichbarem Studiendesign* in der Studie von van Vessem et al.⁹⁸

4.2.4 Kritische Beurteilung der Ergebnisse der SIRS-Kriterien und der Parameter des vasoplegischen Syndroms

In der Literatur liegen definierte SIRS-Kriterien und etablierte konsensbasierte Parameter beim vasoplegischen Syndrom vor. Der nächste Abschnitt soll die in dieser Arbeit verwendeten Kriterien kritisch beurteilen und Erklärungen für deren (Nicht-) Auswahl bieten. Ziel für die Erstellung der neuen Kombinationsmöglichkeit für die multivariate Analyse war es, signifikante Variablen mit einem schlechten Outcome einzuschließen. Bei den Parametern des vasoplegischen Syndroms zeigte fast keiner eine statistische Signifikanz im Zusammenhang zwischen diesen Kriterien und dem Auftreten eines schlechten Outcomes. Aus diesem Grund fanden sie keine Anwendung in den neuen Kombinationen. Lediglich die Variable „Anzahl der Episoden (der Noradrenalingabe) $>0,5$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)“ zeigte eine signifikante Assoziation mit dem schlechten Outcome ($p=0,008$). In den Kombinationsmöglichkeiten wurde diese Variable jedoch nicht verwendet, da sie im klinischen Alltag keinen Vorhersagewert anzeigt und nur zur retrospektiven Analyse dient. Für den CI und das SVR konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden, obwohl diese beiden Parameter in anderen Studien als feste Parameter in den Kriterien der Vasoplegie angegeben wurden.^{26,62,67} Das Kriterium $\text{MAP} >65$ mmHg wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht erhoben. Zudem wird in einigen Studien und Definitionen der zentrale Venendruck (ZVD) eingeschlossen, der im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls nicht erhoben wurde. Vgl. *Tabelle 7: Datenergebnis zu den konsensbasierten Parametern des vasoplegischen Syndroms*

Die Kriterien des SIRS und des SOFA-Scores wurden dargestellt, um die überschießende Inflammationsreaktion zu beschreiben. Auch hier zeigte sich in der univariaten Analyse kaum Signifikanz, um einzelne Variablen mit einem ungünstigen Verlauf zu assoziieren. Von den wenigen Variablen, die eine Signifikanz aufwiesen, konnten einige nicht für die weiterführende multivariate Analyse genutzt werden. Der erste Leukozytenwert postoperativ ist häufig noch durch den massiven Eingriff durch die Operation beeinflusst und kaum verwertbar.⁶³ Auch der Leukozyten-Mittelwert lässt nur eine retrospektive Beurteilung zu und dient somit nicht als prognoserelevante Variable. Bei dem Serumkreatinin-Wert wurde der Wert für den 2. postoperativen Tag mit in die Kombination einbezogen, um eine möglicherweise anfängliche Nierenschädigung durch den „Kreatinin-blinden-Bereich“ nicht zu übersehen. Sowohl bei den SIRS-Kriterien als auch beim SOFA-Score wurden die noch fehlenden Variablen im Rahmen dieser Arbeit

nicht erhoben. Dies wären bei der SIRS die Herzfrequenz und die Tachypnoe. Anstelle der kontinuierlichen postoperativen Körpertemperatur wurde die erste postoperative Temperatur gemessen und die Dauer, bis der Körper eine Temperatur von 36,5°C erreichte. Bei dem SOFA-Score fehlen noch die Werte zur GCS, MAP, der Bilirubin- und der Thrombozytenwerte zur Vollständigkeit.

Eine Einschränkung in dieser Kohorte wird teilweise durch die geringe Fallzahl bei einigen Variablen gebildet. Besonders bei der Nutzung von Vasopressoren und Inodilatoren, jedoch auch beim CI oder SVR, gab es sehr kleine Fallzahlen. So wurde nur ein*e Patient*in mit Vasopressin behandelt. Der erste gemessene CI und SVR postoperativ enthalten Werte von n=24, nach 24h sind es nur noch n=6 beziehungsweise 3 Patient*innen, bei denen Messungen durchgeführt wurden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass nicht jede*r Patient*in routinemäßig solch teils sehr invasive Messungen erhalten hat, sondern ausschließlich Hochrisikopatient*innen mit beispielsweise einem Swan-Ganz-Katheter versorgt wurden. Die Analyse der Parameter kann dadurch jedoch nur eingeschränkt erfolgen.

4.2.5 Diskussion der Basischarakteristika in Bezug auf einen präoperativen Myokardinfarkt

Ein zurückliegender MI sorgt pathophysiologisch für eine verstärkte inflammatorisch-vasoplegische Reaktion, besonders nach kardiochirurgischen Eingriffen.^{38,53} In einer Studie von Kohsaka et al. wurden Patient*innen mit schwerer systemischer Entzündung nach herzchirurgischem Eingriff untersucht, deren Entzündungsreaktion sich im Rahmen eines präoperativen Myokardinfarkts durch einen kardialen Schock verschlechterte. Dabei wurde festgestellt, dass Patient*innen zu Beginn des kardiogenen Schocks einen besonders niedrigen SVR aufwiesen. Die Autoren schlussfolgerten, dass der niedrige SVR und eine inadäquate Vasodilatation demnach Risikofaktoren für die Entwicklung positiver Blutkulturergebnisse darstellen können und häufiger mit einem letalen Verlauf assoziiert sind.⁵³ Tsiouris et al. konnten ebenfalls einen präoperativen Myokardinfarkt als Risikofaktor für das vasoplegische Syndrom ermitteln sowie einen MI innerhalb von 5 Tagen postoperativ.^{67,94}

In Bezug auf die Basischarakteristika konnten Zusammenhänge zwischen einem präoperativen, kürzlichen Myokardinfarkt und einzelnen Komorbiditäten festgestellt werden. Besonders die Parameter LVEF ab Stadium 3 (31- >50%), NYHA Stadium 4 und

chronische Niereninsuffizienz St. >3 zeigten signifikante ($p < 0,001$) Assoziationen in der Gruppe mit MI auf. Zudem zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an präoperativen Reanimationen sowie Beatmungen und auch die Notfalloperationen wurden ausschließlich von Patient*innen mit MI benötigt.

Die Studie von Mejia et al. untersuchte die Krankenhausmortalitätsrate von Patient*innen mit präoperativem MI. Die mittlere Zeit zwischen Infarkt und CABG-OP betrug $3,8 \pm 3$ Tage bei einer Mortalitätsrate von 19%.⁶¹ In der vorliegenden Arbeit wurde ein kürzlicher MI mit <7 Tagen präoperativ definiert, demnach vergleichbar zu den Studienergebnissen von Mejia et al. Eine Krankenhausmortalitätsrate ausschließlich für MI Patient*innen wurde in unserer Arbeit nicht erhoben, jedoch liegt die Gesamtrate bei 8% in dieser Studienkohorte. Bei der Untersuchung zum optimalen Zeitintervall zwischen MI und CABG-OP fanden Bottle et al. keinen Einfluss auf das perioperative Geschehen, wenn der MI innerhalb von 3 Monaten vor OP stattfand. Ihrer Meinung nach sollte die starke Wertung innerhalb der Euroscore-Berechnung dahingehend hinterfragt werden.¹⁰ Auch in dieser Arbeit konnte die starke Wertung des MI im Euroscore widerspiegelt werden (4,56 vs. 1,94; $p < 0,001$).

Im Bereich der präoperativen Laborparameter stellten sich viele Parameter signifikant im Vergleich zum kürzlichen MI dar, wie beispielsweise der Hb-Wert, das Serumlaktat, -kreatinin oder die GFR. Dies kann hauptsächlich dadurch erklärt werden, dass durch den stattgefundenen MI, wie in der Einleitung beschrieben, bereits eine Inflamationsreaktion begonnen hat. Besonders beim laborchemischen CRP-Wert wird dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen ersichtlich. (Median 20,5 (Q₂₅/75% 6,52-54,05) vs. 2,63 (Q₂₅/75% 0,67-8,25))

Die Nutzung eines ACEI/ARB zeigt bei den präoperativen Medikamenten eine quantitative Häufung in der Gruppe der Patient*innen ohne MI. (97% vs. 79%)

Dies könnte vor allem für eine große Gruppe an Patient*innen sprechen, die bereits sekundärpräventiv behandelt wurden, wohingegen in der Gruppe mit MI evtl. bei vielen im Vorhinein noch keine Therapie eingeleitet wurde.

4.3 Diskussion der Kombination zur Vereinheitlichung der IVR-Definition

Es wurden multivariate, logistische Regressionsanalysen konstruiert, um zu testen, ob die jeweiligen Prädiktoren auch unabhängige Risikofaktoren für das schlechte Outcome

darstellen. Ziel der Kombinationsbildung war es, in Ermangelung eigener Definitionen für das SIRS und das vasoplegische Syndrom, eine Angleichung an die allgemeingültigen Kriterien/ Definitionen zu erstellen. Es wurde versucht, die Kombinationsbildung nach laborchemisch, medikamentös relevanten und für den OP sowie die Intensivstation relevanten Kriterien oder Parametern für das vasoplegische Syndrom oder das SIRS zusammenzustellen. Eine Limitierung ergab sich aus der schwachen Signifikanz einiger Variablen, weshalb die Kombinationen mehr nach klinischer Erfahrung und Studienlage kombiniert wurden. Damit Störvariablen besser eingegrenzt werden konnten, wurden bestimmte Variablen mehrfach verwendet. Andere Variablen wurden zur besseren Praktikabilität ausgetauscht, obwohl sie eine schlechtere Signifikanz zeigten. Ein Beispiel stellt die Noradrenalingabe dar. Für die Kombinationen wurde die Variable „Noradrenalinlafrate 6h postoperativ“ gewählt, mit einer knapp verfehlten Signifikanz mit dem schlechten Outcome von $p=0,065$ und nicht die „Anzahl der Noradrenalin-Episoden $>0,5 \mu\text{g/kg/min}$ “ ($p=0,005$; $n=6$). Es wurde angenommen, dass eine Laufrate im klinischen Setting besser genutzt werden kann und ein schnelleres Eingreifen ermöglicht als eine nach mehreren Tagen zu bewertende, kumulative Variable. Zudem ist die Vasopressorendosierung ein elementarer Bestandteil der Vasoplegie-Kriterien und medizinisch für die postoperative Versorgung besonders relevant. Gleiches galt für den Horowitz-Quotienten ($p=0,427$). Ziel war es, die postoperativen Entzündungsreaktionen zu definieren und zu analysieren. Dafür wurden primär postoperative Parameter genutzt. Ausnahmen hiervon bilden das präoperative VHF und der Hb-Wert. Aufgrund der Ergebnisse der Studie von van Vessem et al. wurden diese beiden signifikant im Zusammenhang mit dem schlechten Outcome stehenden präoperativen Parametern ($p=0,017$ und $0,041$), mit aufgenommen.⁹⁸ Dies wird ausführlicher im Kapitel 4.3.4 *Literaturvergleich mit vergleichbarem Studiendesign* beschrieben.

Auch wenn die Aortenklemmzeit in sehr vielen Studien einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, wurde sie nicht mit in die Kombinationen aufgenommen. Polyak et al. beschreiben sie in ihrer Übersichtsarbeit als einen der am besten belegten und untersuchten Risikofaktoren für die Vasoplegie.⁶⁷ Bastopcu et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass das Risiko zur Entwicklung eines vasoplegischen Syndroms pro zusätzlichen 10 Minuten HLM-Zeit um 22% steigt.⁷ Lithmathe et al. konnten ebenfalls einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der HLM-Zeit und einem SIRS entdecken, sahen darin jedoch andere Hauptauslöser als die HLM.⁵² Bei einer nicht vorhandenen

Signifikanz zwischen der Aortenklemmzeit mit dem schlechten Outcome von ($p=0,109$) oder der HLM-Zeit ($p<0,001$), fiel die Entscheidung für die Kombination auf die HLM-Zeit. Zusätzlich erwies sich das infundierte Gesamtvolumen als unabhängiger Prädiktor für die Vasoplegie und wurde in den Kombinationen als Einfuhrmenge 6h post-OP verwendet.

Im Vergleich zu anderen Studien hatte diese Arbeit eine Limitierung zur Nutzung der Anzahl der Variablen innerhalb der multivariaten Analyse. Wie bereits erwähnt, wurden nur maximal vier Variablen in einer Analyse verwendet, weshalb mehrere Kombinationsmöglichkeiten gebildet wurden.⁶⁵ Die niedrige Anzahl hatte den Vorteil, dass Störvariablen schneller identifiziert werden konnten, jedoch bildete sie auch eine starke Einschränkung bei der Auswahl der Variablen.

4.3.1 Einordnung der Verwendung des Laborparameters CRP im Kontext der Immuninkompetenz

In der univariaten Analyse zeigte der CRP-Wert am ersten postoperativen Tag ein Ergebnis umgekehrt zur üblichen Annahme. Demnach lag bei den Patient*innen ohne schlechtes Outcome der CRP-Mittelwert bei 100,6 ($\pm 56,6$) mg/dl und bei den Patient*innen mit schlechtem Outcome bei 76,3 ($\pm 46,4$) mg/dl ($p=0,015$). Der präoperative CRP-Wert zeigte hingegen plausible Ergebnisse, sowohl für die Gruppe ohne schlechtes Outcome 25,76 ($\pm 39,24$) als auch mit schlechtem Outcome 34,26 ($\pm 57,94$). Auch bei der Unterteilung zwischen Patient*innen mit/ ohne Myokardinfarkt konnte eine entsprechende Differenz des CRP-Werts zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (ohne 6,25 ($\pm 9,78$) vs. mit MI 40,37 ($\pm 50,76$)). Dies verstärkte die Annahme, dass die Ergebnisse eher aufgrund der kleinen Studiengruppe oder durch eine starke Beeinflussung einer Störvariable zustande kamen. Ein weiterer möglicher Ansatz, der dieses Ergebnis erklären würde, ist, dass in der Gruppe mit schlechtem Outcome vermehrt Patient*innen vorkamen, die eine inadäquate Immunantwort beziehungsweise eine Immuninkompetenz aufwiesen. Perros et al. konnten in einer australischen Studie 2020 nachweisen, dass das Immunsystem durch den Ablauf und den Einsatz von Ersatzverfahren in CABG-OP's stark eingeschränkt wird. Es kommt zu einer unterdrückten Expression von dendritischen Zellen und Monozyten, die als Immunmediatoren B-, T- und NK-Zellen sowie Zytokine regulieren und aktivieren. Diese Lähmung des Immunsystems über die gesamte postoperative Phase führte nachweislich

zu einer verlängerten Verweildauer auf ITS und zu einem postoperativen VHF bei 17/49 (34,7%) Patient*innen.⁶⁶ Auch andere Studien beschrieben eine zelluläre Immunsystemunterdrückung nach CABG-OP mit daraus folgenden Gründen für postoperative Organdysfunktionen.⁷⁴

Trotz guter Ansätze im Bereich der inadäquaten Immunantwort fiel die Entscheidung darauf, in der weiteren statistischen Auswertung und der Definitionsformulierung nicht von einer Immuninkompetenz auszugehen und daher mit CRP Werten $>67,4$ mg/L zu arbeiten und nicht $<67,4$ mg/L. Die in den Studien verwendeten Laborparameter wurden in diesem Kollektiv nicht erhoben, entsprechende Vergleiche sind somit nicht möglich. Die bisherige klinische Erfahrung zeigte bei Patient*innen mit schlechtem Outcome jedoch vermehrt erhöhte CRP-Werte im postoperativen Verlauf.

4.3.2 Entwicklung einer Arbeitsdefinition im Vergleich zur Literatur

Bei der Erstellung der neuen IVR Definition wurden die drei Variablen zusammengefügt, die signifikant mit dem schlechten Outcome in Zusammenhang standen und bei Erfüllung einer der Bedingungen, als IVR definiert. Aufgrund der Fallzahl fiel die Entscheidung gegen eine Erfüllung von mehreren Bedingungen. Der große Vorteil dieser drei Variablen ist, dass sie im klinischen Alltag nach einer CABG als Routinedaten vorliegen und bei jedem Patienten erhoben werden können. Die ermittelten Cut-off Werte wirken teilweise sehr niedrig, ermöglichen damit jedoch ein schnelles Eingreifen im klinischen Setting.

Der ermittelte Grenzwert für das CRP am ersten post-OP-Tag lag bei dieser Arbeit bei 65,5 mg/L. Dieser Wert ist im Vergleich zu anderen Studien, die CRP als einen aussagekräftigen Prädiktor ermittelten, recht hoch. In den beiden folgenden Studien die als Vergleich herangezogen werden, wurde jedoch das präoperative CRP als Prädiktor nach einer CABG mit HLM ermittelt und nicht der postoperative Wert. In der Arbeit von Biancari et al. wurde ein präoperativer CRP von umgerechnet 10mg/L (1mg/dl) angegeben ab dem das Risiko zur postoperativen Gesamtmortalität stieg (5,3% vs. 1,1%; $p<0,001$). Auffällig war, dass bei Patient*innen, die präoperativ einen CRP Wert >10 mg/L aufwiesen, signifikant häufiger ein präoperativer Myokardinfarkt, Diabetes Mellitus, eine NYHA IV Klassifizierung oder eine niedrige EF (Ejektionsfraktion) vorlagen. Der präoperative CRP-Wert in dieser Studienpopulation hingegen, zeigte keine Signifikanz mit dem schlechten Outcome ($p=0,907$) und wurde somit nicht für die weitere Analyse verwendet. Abschließend konnte auch die Studie von Biancari et al. nicht klären,

ob ein postoperativ hoher CRP durch die Folgen des Eingriffs entsteht oder durch einen möglicherweise prädiktiven präoperativen Faktor.⁸

Auch in der Studie von Balciunas et al. konnte ein erhöhter präoperativer CRP-Wert auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hindeuten (36% vs. 6%, $p=0,01$). Hier lag der ebenfalls durch eine ROC-Analyse ermittelte Cut-off-Wert bei 33 mg/L (3,3 mg/dl). Die Fallzahl in der Studie ist mit 66 Patient*innen recht klein. Patient*innen bei denen kein elektiver Eingriff vorgenommen wurde, wurden zudem von der Studie ausgeschlossen. Eine direkte Vergleichbarkeit ist somit allenfalls mit starker Einschränkung möglich, verdeutlicht jedoch die Relevanz von präoperativen Bedingungen, insbesondere dem CRP-Wert.⁴

Das mit in die Definition eingeschlossene Serumlaktat zeigte auch in anderen Studien, wie der von Duval et al., einen konzentrationsabhängigen Zusammenhang zwischen der Laktatdifferenz und der 30-Tages-Mortalität. Diese retrospektive Studie, welche der statistischen Methodik dieser Arbeit sehr ähnelt, analysierte eine Laktatdifferenz zwischen Narkoseeinleitung und intraoperativem Höchstwert an 7447 Patient*innen. Nach Auffassung der Autoren sind nicht einzelne Laktatspitzen zu beobachten, sondern die Veränderung des intraoperativen Laktatspiegels. Die Studiengruppe ermittelte anhand der Differenz zwischen dem Baseline-Laktatwert (zur Narkoseeinleitung) und dem höchsten intraoperativen Wert vier Untergruppen. (<0 , 0.1-0.9, 1-1.9, >2 mmol/L). Dabei zeigte sich durch die Steigerung der Laktatdifferenz um 1 mmol/l ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Laktatdifferenz und der 30-Tages-Mortalität. Eine Steigerung um 1-1.9 mmol/l steigerte das Mortalitätsrisiko um das 5-fache. Eine Steigerung um >2 mmol/l sogar um das 7,5-fache. Die meisten Patient*innen aus deren Studie (65,9%) wiesen eine Laktatdifferenz von 0,1-0,9 mmol/l auf.³⁶ Ein direkter Vergleich zu den Ergebnissen der genannten Studie und dieser Arbeit ist nicht möglich, da in unsere Datensätze keine Laktatdifferenz erhoben wurde, jedoch bestärken die Ergebnisse dieser Studie den hier gemessenen Laktat-Cut-off von $>1,5$ mmol/L, welcher an 111 Patient*innen gemessen wurde. Das einzeln gemessene Serumlaktat nach Narkoseeinleitung zeigte keinen Zusammenhang zum schlechten Outcome (Median 0,71 mmol/l; 95%-KI (0,62-0,93)). Eine Studie von Toreman et al. erhob den Laktatwert 30 Minuten postoperativ nach On- pump CABG und erfasste damit ebenfalls ähnliche Ergebnisse. Es stellte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen längeren Intensivaufenthalt (OR 3,4; $p=0,0001$) sowie für eine höhere Sterblichkeitsrate (OR 5,6;

p=0,04) dar. Das Ergebnis ist vergleichbar mit dem in dieser Arbeit gewählten schlechten Outcome und bestärkt die Auswahl der beiden Variablen. Der Grenzwert zwischen der Gruppe mit hohem und niedrigem Laktatwert lag hier bei 2 mmol/l und somit leicht über dem dieser Arbeit.⁹²

In Bezug auf die Reintubation/ fehlende Extubation veröffentlichten Engoren et al. bereits 1999 eine retrospektive Studie mit dem Ziel, Patient*innenmerkmale und Behandlungsprozesse zu ermitteln, die als Prädiktoren für eine Reintubation nach herzchirurgischen Eingriffen gelten. Von den 1000 in die Studie integrierten Patient*innen erfolgte bei 41 (4,1%) eine Reintubation. Somit lag eine niedrigere Rate an Reintubationen vor als in dem Patient*innenkollektiv dieser Arbeit (11,28%). Dabei gilt es zu beachten, dass nicht nur Patient*innen mit CABG Eingriff in die Studie eingeschlossen wurden, sondern allgemein herzchirurgische Eingriffe und dadurch die Werte nicht direkt vergleichbar sind.³⁷

Brovman et al. untersuchten in der 2022 veröffentlichten Studie einen möglichen Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Extubation und Risiko einer Reintubation nach Herzoperationen. Auch hier lag die Reintubationsrate mit 1,64% deutlich niedriger als in unserem Patient*innenkollektiv. Als unabhängiger Risikofaktor für eine Reintubation konnte ein hohes Alter identifiziert werden. Eine Assoziation zwischen einer frühen (innerhalb 6h post-OP) Extubation und einer Reintubation konnte nicht festgestellt werden.¹³

4.3.3 Kritische Beurteilung der neuen IVR-Definition

Die neue IVR Definition soll eine typischerweise nach einer CABG-OP auftretende systemisch, inflammatorisch bedingte Vasodilatation beschreiben, mit konsekutivem Kreislaufversagen und möglich resultierender Organdysfunktion. Damit wird eher eine Unterform der nicht septischen SIRS mit Fortschreiten in eine hämodynamische, vasoplegische Reaktion beschrieben. Diese Art von Kombination der beiden Krankheitsbilder SIRS und Vasoplegie wird, zumindest pathophysiologisch, bereits in wenigen Arbeiten beschrieben.⁹⁵ Während der Literaturrecherche ließ sich keine wissenschaftliche Arbeit auffinden, die durch eine Kombination von prognoserelevanten Variablen eine Vereinigung der Krankheitsbilder implementiert. Trotz der weitestgehenden Erfüllung der grundlegenden Kriterien zur Bildung einer Definition, ist diese neue Formulierung derzeit eher noch als Arbeitsdefinition zu betrachten. Durch die

geringen Ausschlusskriterien konnte ein sehr breites Patient*innenkollektiv eingeschlossen werden. Die Daten wurden über einen ausgedehnten Zeitraum von 9 Jahren postoperativ erhoben, wodurch eine klinische Relevanz durchgehend beobachtet werden konnte. Durch die routinemäßig erhobenen Laborparameter und die zusätzliche dichotome Frage (Reintubation/fehlende Extubation), ist eine gute Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit möglich. Der nach Youden ermittelte Schwellenwert in der ROC Analyse ergab eine modellierte Wahrscheinlichkeit von 0,125. Dabei lag eine Sensitivität von 93,3% und eine Spezifität von 21,3% vor und entsprach einer guten Diskriminierungsfähigkeit mit jedoch hoher Falsch-positiv-Rate. Dieses Ergebnis kann leider nicht mit anderen Studien verglichen werden, da bisher keine vergleichbaren Studienmodelle aufgestellt wurden. Die Bedingungen zur Erfüllung der Validität sind nicht vollends gegeben, da aufgrund einer fehlenden weiteren Kohorte, keine weiteren statistischen Vergleiche durchgeführt werden konnten. Dies müsste im Rahmen weiterer Arbeiten durchgeführt werden und bietet dadurch die Möglichkeit, weitere Prädiktoren für die neu IVR Definition zu finden.

Das übergeordnete Studienziel, durch eine einheitliche IVR Definition eine Möglichkeit zur besseren Vergleichbarkeit zwischen Studien zu schaffen und dadurch eine weitere Entwicklung von Vorhersagemodellen zu erstellen, wurde zu einem großen Teil realisiert. Es handelt sich bei den Ergebnissen dieser Arbeit durch die prognostische Einschätzung mit verwendeten prädiktiven Faktoren jedoch eher um eine Risikostratifizierung, als um eine klare Definition. Trotz dessen konnten die Eingangsfragen, mit der sich diese Arbeit befasste „Wie ist die Gruppe der Patient*innen mit einem schlechten Outcome nach CABG charakterisiert?“ und „Welche klinischen und routinelabormedizinischen Parameter nach CABG sind zur Vereinheitlichung einer Definition einer prognostisch relevanten IVR geeignet?“, nach Erstellung des Regressionsmodells beantwortet werden. Kritisch zu hinterfragen ist noch die hohe Inzidenz der IVR. Mit 171 Patient*innen, die mindestens ein Kriterium aufwiesen und somit die neue Arbeitsdefinition erfüllten, wurden 87,7% der postoperativen Patient*innen dieses Studienkollektivs eingeschlossen. Besonders die beiden verwendeten Variablen Serumlaktat und CRP gelten als allgemeingültige Inflammations- und Hypoxiemerkmale und sind nicht spezifisch für eine IVR. 41 (20,5%) Patient*innen zeigten ein schlechtes Outcome. Damit wäre die Inzidenz der neuen Arbeitsdefinition überschätzt, kann jedoch zumindest als erster Wegweiser angesehen werden. Eine abschließende Bearbeitung der dritten Frage der

Arbeit „Wie häufig ist CABG-IVR nach CABG bei akutem Infarkt versus nach CABG ohne akuten Infarkt?“ konnte im Verlauf ebenfalls erfasst werden.

4.3.4 Literaturvergleich mit vergleichbarem Studiendesign

Vergleichbar mit dem Vorgehen dieser Arbeit wurde auch die niederländische Studie von van Vessem et al. durchgeführt. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden 225 Patient*innen untersucht. Es erfolgte keine CABG-OP, sondern bei allen Patient*innen dieser Kohorte lag eine diagnostizierte Herzinsuffizienz vor, für die sie eine Linksherzrekonstruktion (CorCap-Implantation) erhielten. Das Patient*innenkollektiv ähnelt somit nicht direkt dem dieser Arbeit, jedoch war die Studie die erste, die ein prädiktives Modell für das vasoplegische Syndrom nach einem herzchirurgischen Eingriff erstellte und einen Online-Vasoplegie-Risiko-Score-Kalkulator entwickelte. Es gab zwei risikosteigernde signifikante Variablen, den Serum-Thyroxinspiegel und die präoperative Anämie sowie zwei protektive Risikofaktoren, die β -Blocker-Nutzung und eine hohe Kreatinin-Clearance, die eingeschlossen wurden. Diese vier Variablen zeigten in einem Risikomodell eine gute Unterscheidung zwischen Patient*innen mit und ohne Vasoplegie und wurde mit einer guten Trennschärfe beschrieben.

Dieses Risikomodell konnte nicht auf die vorliegende Arbeit angewendet werden, da der Serumthyroxinwert für diese Studiengruppe nicht bestimmt wurde. Die weiteren in der Studie von van Vessem et al. angegebenen Variablen zeigten im Vergleich mit den Ergebnissen des schlechten Outcomes tendenzielle Überschneidungen auf. In der univariaten logistischen Analyse dieser Arbeit ergab der präoperative Hb-Wert eine OR 0,98 (95%-KI 0,96-1,0; $p=0,041$) im Vergleich zur in der Studie von van Vessem et al. genutzten Variable „Anämie“ (OR 2,195 (95%-KI 1,15-4,20; $p=0,018$)). Die Anämie wurde in der Studie mit Hb-Werten $< 8,1$ mmol/l (13,0 g/dl) für Männer und $< 7,4$ mmol/L (11,9 g/dl) für Frauen bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurde der niedrigste Wert mit umgerechnet 8,4 g/dl gemessen, ohne dabei auf das Geschlecht zurückschließen zu können. Im Mittel lag der Wert bei 13,1 g/dl, wodurch sich das unterschiedliche Ergebnis erklären könnte. Der Wert für die Kreatinin-Clearance aus der Studie von van Vessem et al. kann mit der präoperativen GFR aus unserer Studie (univ. log. Analyse) verglichen werden und zeigt ähnliche Tendenzen auf, mit einer leicht schlechteren Assoziation mit dem schlechten Outcome. (OR 0,98 (95%-KI 0,96-0,994; $p=0,006$) vs. OR 0,99 (95% KI 0,97-1,00, $p=0,037$)). Zwischen den Ergebnissen der β -Blocker gab es keine

Übereinstimmung. In unserer Studie zeigte sich mit einer OR 0.66 (95%-KI 0.20-2.23, $p=0.507$) kein Zusammenhang zwischen der β -Blocker-Einnahme und dem schlechten Outcome (vs. OR 0,26 (95%-KI 0,112-0,589; $p=0,001$). Van Vessem et al. untersuchten ausschließlich Patient*innen mit einer diagnostischen Herzinsuffizienz. Auch wenn zu berücksichtigen ist, dass das Patient*innenkollektiv in ihrer Grundcharakterisierung voneinander abweicht, wird die Bedeutung über die zukünftige Beachtung von Herzinsuffizienzpatient*innen im Bezug zum vasoplegischen Syndrom dargestellt. In dieser Arbeit haben 7/41 (17%) Patient*innen, die ein schlechtes Outcome aufweisen, eine Herzinsuffizienz mit einer LVEF $< 30\%$ und 27% der Patient*innen eine LVEF von 31-50%. In der niederländischen Studie wurden nur Patient*innen mit einer LVEF von höchstens $< 35\%$ eingeschlossen, darunter wiesen 29% ($n=66/225$) ein vasoplegisches Syndrom auf. Als Äquivalent zum schlechten Outcome kann ein Vergleich, mit dem aus der Studie verwendeten 90-Tages-Überleben von 71% vs. 91% mit und ohne Vasoplegie betrachtet werden.⁹⁸

2011 veröffentlichten Litmathe et al. die erste Studie zu einem prospektiven Algorithmus des SIRS-Risikos nach Bypass-OP. Aus einem Pool mit 2315 Patient*innen wurden 107 im Vorhinein perioperativ mit einem kritischen Herzstatus eingestuft. Dieser kritische Herzstatus wurde definiert durch mehrfache Komorbiditäten oder gleichzeitige Eingriffe, wenn mit einer verlängerten Bypass-OP-Dauer zu rechnen war. Von diesen Patient*innen erfüllten 12 mindestens 3 der SIRS Kriterien mit gleichzeitigem Katecholaminbedarf und wurden somit mit dem tatsächlichen Vorliegen einer SIRS deklariert.⁵²

Die 2025 neu veröffentlichte Studie von Miles et. al zeigt einen Studienaufbau, dem es gelungen ist, aussagekräftige Werte aufzuweisen und als eine der ersten Studien einen Risikoscore für die Vasoplegie aufstellen zu können. Dieser Score ergab sich aus 12 vorher analysierten unabhängigen Risikofaktoren, die mittels Datenerhebung retrospektiv aus 2052 Patient*innen zur Quantifizierung des Risikos einer postoperativen Vasoplegie ermittelt wurden. Hier wurden im Vorhinein genaue Kriterien zum Vorliegen einer Vasoplegie festgelegt, um Korrelationen in der Regressionsanalyse festzustellen. Innerhalb von 24h postoperativ mussten ein MAP $< 65\text{mmHg}$, ein CI $2,2 \text{ l/min/m}^2$, Noradrenalingabe von $\geq 0,1 \text{ mg/kg/min}$ und eine ZVD $\pm 15 \text{ mmHg}$, für eine Dauer von mindestens einer Stunde, vorliegen. Insgesamt entwickelten 342 (16,77%) Patient*innen nach diesen Kriterien in dem Studienkollektiv eine postoperative Vasoplegie und das im

Median von 5 Stunden post-OP. Der Score ergibt einen Wert zwischen 0 und 15 und teilt die jeweilige Vorhersagewahrscheinlichkeit ein. Dies erfolgt anhand einer Unterteilung in niedriges (<3 Pkt.), moderates (3-6 Pkt.) und hohes (>6 Pkt.) Risiko. Anhand des Studienkollektivs ergab sich eine mittlere beobachtete Wahrscheinlichkeit mit 3,9% für niedriges, 14,8% für moderates und 34,2% für das hohe Risiko, nach einer CABG-OP eine Vasoplegie zu entwickeln. Auch wenn in dieser Studie kein schlechtes Outcome verwendet wurde, sondern die selbstbestimmte Definition der Vasoplegie und die Teilnehmerzahl deutlich größer war, gibt es viele Übereinstimmungen in den Ergebnissen. Diese zeigten sich insbesondere bei den Ergebnissen zu den Variablen ACEI, präoperative Dialyse, HLM-Zeit und frühere Herzoperationen. Bei der präoperativen β -Blocker-Einnahme konnte auch in dieser Studie, wie auch bei van Vessem et al., ein protektiver Effekt zur Entwicklung eines vasoplegischen Syndroms aufgezeigt werden.⁶²

Ein großer Unterschied zwischen der Studie von Miles et al. und dieser Arbeit liegt in den unterschiedlichen Ausschlusskriterien. In der Studie wurden Patient*innen, die keinen PAK hatten oder Milrinon erhielten, ausgeschlossen. Diese Bedingung hätte in der vorliegenden Arbeit durchaus höhere Fallzahlen zu einzelnen Variablen erbracht, besonders bei Variablen, die für die Messung einer Vasoplegie notwendig sind, wie beispielsweise SVR und CI, und damit für eine bessere Beurteilbarkeit gesorgt hätten. In unserem Patient*innenkollektiv wurden ausschließlich Patient*innen mit einem erweiterten Monitoring ausgestattet, die postoperativ als Hochrisikopatient*innen galten. Demnach wurden 3 Patient*innen mit einem PAK, 31 mit einem PICCO und 4 mit anderen Systemen postoperativ instrumentiert.⁶²

Im Bereich des SIRS veröffentlichten Squicciarro et al. 2025 eine Studie, die den Zusammenhang zwischen SIRS und der 30-Tages-Mortalität untersuchte und zusätzlich ein Modell für das maschinelle Lernen zur Vorhersage des SIRS entwickelt hat. Dieses Modell wurde entwickelt, um bereits präoperativ eine frühe Risikostratifizierung durchzuführen. Perioperativ wird die Vorhersage durch Eingabe zusätzlicher Informationen von Vital- und Laborparametern genauer und kann eine personalisierte Planung für die weiteren Maßnahmen und die Therapie abgeben. Es zeigte sich eine signifikant höhere Mortalitätsrate für die SIRS positiven Patient*innen in Bezug auf die 30-Tages Mortalität. (12,2% vs. 1,5%, $p < 0,001$)⁸⁸

4.3.5 Limitationen der Arbeit

Die maßgeblichsten Limitationen dieser Arbeit liegen in der kleinen Fallzahl und den teilweise kleinen Datensätzen pro Variable. Besonders bei den bereits erwähnten Variablen SVR, CI und Katecholamine/Inodilatoren wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse deshalb eingeschränkt. Vor allem im Bereich der Kriterien für die Vasoplegie und das SIRS fehlen diese Parameter. Primär resultierend aus dem retrospektiv und monozentrisch angelegtem Studiendesign. Zusätzlich ist zu beachten, dass es kein standardisiertes Vorgehen für Messungen von beispielsweise SVR und CI oder dem Einführen eines Pulmonalkatheters im postoperativen Verlauf gibt. Diese Werte/Messmethoden wurden erst dann erhoben, wenn der/die Patient*in sich klinisch deutlich verschlechterte oder bereits im Vorhinein als Hochrisikopatient*in galt. Auch wenn die Auswahl der Variablen mit 191 hoch war, konnten bestimmte Laborparameter (Monozyten, Serumthyroxin), die zur Verwendung von Scores aus anderen Studien hätten genutzt werden können, nicht standardisiert bestimmt oder im Rahmen dieser Arbeit in die Auswertung einbezogen werden.

Ein darüber hinaus fehlender weiterer Datensatz zur Überprüfung der Definition und den in Korrelation stehenden Risikofaktoren, begrenzt die Aussagekraft zusätzlich. Die Herangehensweise dieser Arbeit wäre damit vergleichbar mit vielen aktuellen Studien^{62,98} und bietet das Potenzial, im Rahmen weiterer Arbeiten ausgebaut zu werden.

Ein Langzeit-Follow-up unterblieb, weshalb in dieser Arbeit keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob die IVR-Definition auch längerfristige Folgen erfassen kann. Zudem fand keine weiterführende Dokumentation oder Differenzierung der spezifischen Todesursachen statt, sodass eine genaue Zuordnung der Letalitätsgründe nicht möglich war.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der Arbeit war es, eine neue Arbeitsdefinition für die beiden Krankheitsbilder des SIRS und der Vasoplegie, stellvertretend für die überschießende Entzündungsreaktion, nach CABG Eingriffen, zu erstellen. Aufgrund des Alleinstellungsmerkmals einer Arbeit dieser Art, konnten nur Vergleiche mit ähnlichen Studien stattfinden, welche bei anerkannten Prädiktoren und Risikofaktoren vergleichbare Ergebnisse erzielen konnten.

Die einleitend gestellten Fragen lassen sich hiernach wie folgt beantworten:

1) Wie ist die Gruppe der Patient*innen mit einem schlechten Outcome nach CABG charakterisiert? Eine klare Charakterisierung lässt sich nicht erstellen, da sich die Ergebnisse anderer, zumindest teilweise vergleichbarer Studien, nicht vollständig reproduzieren ließen. Auffällig waren jedoch Parameter der präoperativen Notfallversorgung, wie beispielsweise das präoperative VHF, vorherige Herz-OPs, ein hoher EuroScore sowie der Serumkreatinin-Wert.

2) Welche klinischen und routinelaborchemischen Parameter nach CABG sind zur Vereinheitlichung einer Definition einer prognostisch relevanten IVR geeignet? Als geeignete Parameter konnten der CRP-Wert 1d post-OP sowie der Serumlaktat-Wert 12h post-OP identifiziert werden. Hinzu kommt eine Reintubation/ fehlende Extubation post-OP. Obwohl die für die neu gebildete IVR-Definition genutzten Variablen recht unspezifisch sind, konnten eine gute Diskriminierungsfähigkeit mit jedoch recht hoher Spezifität (21,3 %) gemessen und somit die ersten Grundlagen für eine Arbeitsdefinition der beiden Krankheitsbilder geschaffen werden.

3) Wie häufig ist CABG-IVR nach CABG bei akutem Infarkt versus nach CABG ohne akuten Infarkt? Von den Patient*innen mit IVR nach CABG-OP erlitten 65% präoperativ einen akuten Infarkt.

Mit Hilfe der neu erstellten IVR-Definition können im nächsten Schritt und durch prospektive, multizentrische Studien, weitere Prädiktoren und Risikofaktoren für Hochrisikopatient*innen validiert werden. Eine größere Fallzahl und mehr Datensätze pro Parameter wären eine wichtige Grundlage. Die Entscheidung für einen kombinierten Endpunkt als schlechtes Outcome konnte im Vergleich zu anderen Studien gute Ergebnisse erzielen. In weiteren Arbeiten kann eine Verwendung von selbst erstellten Definitionen, mit expliziter Datenerfassung nach diesen Kriterien, von Vorteil sein, um eine noch bessere Analogie herzustellen und gezielte Therapieansätze zu entwickeln.

Eine weitere Möglichkeit wäre anschließend die Entwicklung eines Scores für die IVR, wie bereits aktuelle Studien erste Erfolge in beiden Krankheitsbildern einzeln erzielen oder die bereits vorhandenen Scores in die Parameter zu integrieren.^{52,62,88,98}

Ein zusätzlicher, jedoch in vielen Kliniken sehr einschränkender Punkt, ist die Auswahl der Laborparameter. Diese hätten in der vorliegenden Arbeit breiter gestreut sein können, sollten aus ökonomischen Gründen jedoch gezielt und nur begrenzt erfolgen. Studien, in deren Richtung auch weitere Arbeiten forschen sollten, zählen differenzierte Zytokine, Monozyten, Neutrophilen, NGF und IL-5 sowie Syndecan1 als Risikofaktoren im Bereich der beiden Krankheitsbilder auf.^{6,60,99}

5 Zusammenfassung

Ziel: Nach herzchirurgischen CABG Eingriffen ist vermehrt mit einer überschießenden inflammatorisch-vasoplegischen Reaktion zu rechnen. Bisher werden in der Literatur die beiden Krankheitsbilder des SIRS und des vasoplegischen Syndroms getrennt betrachtet. Aus klinischer Erfahrung scheint der postoperative Krankheitsverlauf jedoch eher eine Überschneidung aufzuweisen. Zahlreiche Studien versuchen mithilfe von Prädiktoren und Risikofaktoren, peri- sowie postoperative Maßnahmen und Therapieoptionen zu detektieren und somit zu verbessern, um folglich die erhöhte Mortalitätsrate zu senken. Mithilfe einer neuen Kriterienkombination sollen die beiden Krankheitsbilder zu einem neuen definiert werden, Inflammatorisch-vasoplegische Reaktion (IVR).

Material und Methodik: Diese Arbeit untersucht im Rahmen einer retrospektiven Analyse Daten von 200 Patient*innen, die sich im Zeitraum von 2008-2016 einer CABG-OP unterziehen mussten. Rund die Hälfte dieser Patient*innen erlitten kurz vor dem operativen Eingriff einen Myokardinfarkt, die andere Hälfte nicht. Mithilfe eines kombinierten Endpunkts war es das Ziel, beide Krankheitsbilder, vasoplegisches Syndrom und SIRS, in einem prognoserelevantem schlechten Outcome kombinieren. Mit diesem Outcome wurden in einer univariaten Analyse signifikante Prädiktoren ermittelt. Anschließend wurden die Prädiktoren anhand klinischer Relevanz und vorbestehender Evidenz kombiniert, um deren unabhängigen Einfluss auf die Zielvariable in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse zu bestimmen. Basierend auf den signifikant assoziierten Risikofaktoren wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um Cut-off-Werte hinsichtlich ihrer diagnostischen Trennschärfe zu identifizieren. Die drei aussagekräftigsten Variablen wurden zu einer neuen Arbeitsdefinition zusammengefügt, deren diskriminative Leistungsfähigkeit in einer weiteren ROC-Analyse überprüft wurde.

Ergebnisse: Die aus der multivariaten Analyse hervorgehenden unabhängigen Risikofaktoren zeigten eine signifikante Assoziation zwischen dem schlechten Outcome und dem Serumlaktat 12h post-OP (OR 1,15 [1,02;1,31] $p=0,024$), dem CRP-Wert 1d post-OP (0,99 [0,98;1,00] $p=0,010$) und der Reintubation/ fehlenden Extubation (OR 12,81[4,05;40,52] $p<0,001$). Prädiktoren aus der univariaten Analyse, wie die HLM-Zeit, GFR 3d post-OP oder präoperatives VHF, konnten ihren signifikanten Zusammenhang in der multivariaten Analyse nicht beibehalten. Die in der ROC-Analyse ermittelten Cut-off-Werte ergaben für das Serumlaktat einen Wert von $>1,5$ mmol/L und das CRP $>67,4$

mg/dl. Der AUC-Wert für das Serumlaktat zeigte eine etwas stärkere Prädiktivität von 0,686 im Vergleich zum CRP; AUC=0,643. Für die ROC-Analyse der kombinierten Variablen der neuen Arbeitsdefinition lag der Schwellenwert nach Youden bei 0,125, die Sensitivität lag bei 93,3% und die Spezifität bei 21,3%. Die Bedingungen der neuen IVR-Definition wurden von 171 Patient*innen erfüllt, darunter erlitten 112 (65%) Patient*innen präoperativ einen Myokardinfarkt.

Schlussfolgerung: Um die beiden Krankheitsbilder, vasoplegisches Syndrom und SIRS zu vereinen, sind erste Fortschritte erzielt worden. Die neue IVR-Arbeitsdefinition zeigt in der ROC-Analyse eine gute Diskriminierungsfähigkeit. Detektierte Risikofaktoren stimmten in weiten Teilen mit vorbestehender Evidenz überein. Diese Übereinstimmung bezieht sich auf das vasoplegische Syndrom oder das SIRS, da bisher keine Veröffentlichung mit Kombination beider Entitäten vorliegt. Auffällig war der hohe Anteil an Patient*innen, die präoperativ einen Myokardinfarkt erlitten und eine IVR aufwiesen. Die neue IVR-Definition bietet eine gute Basis, um weitere Studien und Untersuchungen anzuschließen, auch wenn IVR und die Bestimmung des schlechten Outcomes weiterentwickelt werden dürfen.

6 Abstract

Objective: After coronary artery bypass grafting (CABG), an excessive inflammatory-vasoplegic reaction is increasingly observed. To date, the two clinical conditions of SIRS and vasoplegic syndrome have been considered separately in the literature. However, clinical experience suggests that the postoperative progression often overlaps. Numerous studies have attempted to identify predictors and risk factors to improve perioperative and postoperative measures and treatment options, aiming to reduce the associated increase in mortality. This study proposes a new combination of criteria to define both conditions as a single entity: inflammatory vasoplegic reaction (IVR).

Materials and methods: This study uses a retrospective analysis to examine data from 200 patients who underwent CABG surgery between 2008 and 2016. Approximately half of these patients suffered a myocardial infarction shortly before surgery, while the other half did not. Using a combined endpoint, the aim was to combine both clinical conditions, vasoplegic syndrome and SIRS, into a prognostically relevant poor outcome. Significant predictors were identified for this outcome in a univariate analysis. The predictors were then combined based on clinical relevance and pre-existing evidence to assess their independent impact on the target variable using multivariate logistic regression. Based on the significantly associated risk factors, a ROC analysis was conducted to determine diagnostic cut-off values. The three most relevant variables were combined into a new working definition, whose discriminatory performance was verified in a further ROC analysis.

Results: The multivariate analysis identified the following independent risk factors as significantly associated with poor outcomes for serum lactate 12 hours postoperatively (OR 1.15 [1.02; 1.31] $p=0.024$), CRP level 1 day postoperatively (0.99 [0.98;1.00] $p=0.010$), and reintubation or failure to extubate (OR 12.81[4.05;40.52] $p<0.001$). Predictors such as HLM time, GFR 3 days postoperatively, or preoperative ventricular heart failure (VHF) lost their significance in the multivariate model. The ROC analysis determined cut-off values of >1.5 mmol/L for serum lactate and >67.4 mg/dl for CRP. The AUC value for serum lactate showed a slightly stronger predictive power of 0.686 compared to CRP; $AUC=0.643$. For the ROC analysis of the combined variables of the new working definition, the Youden threshold was 0.125, sensitivity of 93.3%, and

specificity of 21.3%. According to the new IVR definition, 171 patients met the criteria, of whom 112 (65%) had experienced a myocardial infarction preoperatively.

Conclusion: Initial progress has been made in combining the clinical conditions of vasoplegic syndrome and SIRS. The new IVR working definition demonstrated good discriminatory power in ROC analysis. The identified risk factors largely align with existing evidence for vasoplegic syndrome or SIRS, although no prior publications have combined both entities. Notably, a high proportion of patients who met the IVR criteria had suffered a myocardial infarction preoperatively. The new IVR definition provides a solid foundation for further studies and investigations, although both the concept of IVR and the criteria for poor outcomes may require further refinement.

Literaturverzeichnis

1. Alscher MD, Erley C, Kuhlmann MK. Acute Renal Failure of Nosocomial Origin. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(9):149-158. doi:10.3238/arztebl.2019.0149
2. American Society of Anesthesiologists. Vasopressin, Norepinephrine, and Vasodilatory Shock after Cardiac Surgery: Another “VASST” Difference? Published January 1, 2017. Accessed September 2, 2022. <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/126/1/9/343/Vasopressin-Norepinephrine-and-Vasodilatory-Shock>
3. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, Rose EA, Smith CR, Landry DW. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation.* 1997;96(9 Suppl):II-286-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9386112/>
4. Balciunas M, Bagdonaite L, Samalavicius R, Griskevicius L, Vuylsteke A. Preoperative high sensitive C-reactive protein predicts cardiovascular events after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(2):127-132. doi:10.4103/0971-9784.53442
5. Bangash MN, Kong M-L, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol.* 2012;165(7):2015-2033. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01588.x
6. Barnes TJ, Hockstein MA, Jabaley CS. Vasoplegia after cardiopulmonary bypass: A narrative review of pathophysiology and emerging targeted therapies. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120935466. doi:10.1177/2050312120935466
7. Bastopcu M, Sargin M, Kuplay H, Erdoğan SB, Yapıcı N, Aka SA. Risk factors for vasoplegia after coronary artery bypass and valve surgery. *J Card Surg.* 2021;36(8):2729-2734. doi:10.1111/jocs.15663
8. Biancari F, Lahtinen J, Lepojärvi S, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2003;76(6):2007-2012. doi:10.1016/s0003-4975(03)01067-1
9. Böning A, Diegeler A, Hilker M, et al. Preoperative atrial fibrillation and outcome in patients undergoing on-pump or off-pump coronary bypass surgery: lessons learned from the GOPCABE trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(1):74-78. doi:10.1093/icvts/ivu331
10. Bottle A, Mozid A, Grocott HP, et al. Preoperative risk factors in 10 418 patients with prior myocardial infarction and 5241 patients with prior unstable angina undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 2013;111(3):417-423. doi:10.1093/bja/aet107
11. Bramer S, van Straten AHM, Soliman Hamad MA, Berreklouw E, Martens EJ, Maessen JG. The impact of preoperative atrial fibrillation on early and late mortality after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(3):373-379. doi:10.1016/j.ejcts.2010.02.017.
12. Briegel J. Systemic Inflammatory Response-Syndrome (SIRS), Sepsis und Multiorganversagen. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, eds. *Die Anästhesiologie.* Springer Berlin Heidelberg; 2017:1-19.

13. Brovman EY, Tolis G, Hirji S, et al. Association Between Early Extubation and Postoperative Reintubation After Elective Cardiac Surgery: A Bi-institutional Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(5):1258-1264. doi:10.1053/j.jvca.2021.11.027
14. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaft. LeitlinieS3_Chronische-KHK_2024-09.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, Version 6.0.
16. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care.* 2020;24(1):36. doi:10.1186/s13054-020-2743-8
17. Campeau Lucien. Grading of angina pectoris. *Circulation*;1976(54):522-3. Accessed November 29, 2025. https://web.archive.org/web/20150923201210/http://www.ccs.ca/images/Guidelines/Guidelines_POS_Library/Ang_Gui_1976.pdf
18. Cappabianca G, Paparella D, Visicchio G, et al. Preoperative C-reactive protein predicts mid-term outcome after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2006;82(6):2170-2178. doi:10.1016/J.Athoracsur.2006.06.039.
19. Chakraborty RK, Burns B. *StatPearls: Systemic Inflammatory Response Syndrome.* 2025.
20. Chung PJ, Carter TI, Burack JH, Tam S, Alfonso A, Sugiyama G. Predicting the risk of death following coronary artery bypass graft made simple: a retrospective study using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10(1). doi:10.1186/s13019-015-0269-y
21. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958-964. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC
22. Cios TJ, Havens B, Soleimani B, Roberts SM. Hydroxocobalamin treatment of refractory vasoplegia in patients with mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(4):467-469. doi:10.1016/j.healun.2019.01.003
23. Corral-Velez V, Lopez-Delgado JC, Betancur-Zambrano NL, et al. The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2015;13(6):367-370. doi:10.2174/1871528114666150529120801
24. Cremer J, Martin M, Redl H, et al. PII: 0003-4975(96)00055-0 // Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1996;61(6):1714-1720. doi:10.1016/0003-4975(96)00055-0
25. Cuthbertson DP. Post-Shock Metabolic Response. *The Lancet.* 1942;239(6189):433-437.
26. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS, Malik S. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J Card Surg.* 2021;36(10):3749-3760. doi:10.1111/jocs.15805

27. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(4):259-271. doi:10.1016/S2213-2600(16)00046-1
28. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(6):838-844. doi:10.1093/ICVTS/IVY352
29. Deutsche Adipositasgesellschaft. BMI bei Erwachsenen. Published November 29, 2025. <https://adipositas-gesellschaft.de/bmi/>
30. Deutsche Herzstiftung. 32. Deutscher_Herzbericht_2019. 2019;(32).
31. Deutsche Herzstiftung. 33. Deutscher Herzbericht 2020. 2021;(33).
32. Deutsche Herzstiftung. 35. Deutscher Herzbericht - Update 2024. 2025;(35).
33. Die Geschichte der Herzchirurgie | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Published August 26, 2022. Accessed August 26, 2022. <https://www.dgthg.de/de/Geschichte>
34. Dieleman JM, Peelen LM, Coulson TG, et al. Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):637-644. doi:10.1093/bja/aex239
35. DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien. Published July 31, 2025. Accessed July 31, 2025. <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00021045>
36. Duval B, Besnard T, Mion S, et al. Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2019;34(8):640-650. doi:10.1177/0267659119855857
37. Engoren M, Buderer NF, Zacharias A, Habib RH. Variables predicting reintubation after cardiac surgical procedures. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999;67(3):661-665. doi:10.1016/s0003-4975(98)01321-6
38. Fang L, Moore X-L, Dart AM, Wang L-M. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(3):305-312. doi:10.11909/J.ISSN.1671-5411.2015.03.020
39. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(2):140-144. doi:10.1053/j.semtcvs.2010.09.007
40. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K. Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit : Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in Abrechnungsdaten. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2022;117(4):264-268. doi:10.1007/s00063-021-00777-5
41. Frank E. Harrell , Jr. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. 2nd ed. Springer Cham; 2015.
42. Gämperli O, Husmann M, Luft A, Steffel J, Lüscher T. Atherosklerose und Folgeerkrankungen. In: Steffel J, Lüscher T, eds. *Herz-Kreislauf*. Springer Berlin Heidelberg; 2014:57-86.

43. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, et al. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(4):521-526. doi:10.1016/S1010-7940(02)00436-0
44. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma J, Gonçalves I, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: A new dilemma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1994;107(3):942-943. doi:10.1016/S0022-5223(94)70355-8
45. Gonçalves A, Gonçalves Pereira F, Fernandes S, Gonçalves Pereira J. Insights Into the Pathophysiology of Catecholamine-Refractory Shock: A Narrative Review. *Cureus.* 2025;17(6):e86224. doi:10.7759/cureus.86224
46. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585. doi:10.1136/bmj.i1585
47. Groeben H, Böttiger BW, Schäfer M, Heine J. Katecholaminrefraktäre Hypotension - - aktuelle Entwicklungen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2005;40(7):412-418. doi:10.1055/s-2005-870157
48. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2017;126(1):85-93. doi:10.1097/ALN.0000000000001434
49. Hartig W, Druml W, Fürst P, Biesalski H-K, Weimann A, eds. *Ernährungs- und Infusionstherapie: Standards für Klinik, Intensivstation und Ambulanz ; 232 Tabellen.* 8. vollständig neu bearbeitete Auflage. THIEME; 2004.
50. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017;35(11):1730-1733. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.001
51. Henne-Bruns D, ed. *Chirurgie: 292 Tabellen.* 4., aktualisierte Auflage. THIEME; 2012.
52. J. LITMATHE, U. BOEKEN, G. BOHLEN, D. GURSOY, C. SUCKER, P. FEINDT. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Extracorporeal Circulation: A Predictive Algorithm for the Patient at Risk.
53. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1643-1650. doi:10.1001/archinte.165.14.1643
54. Kretz F-J, Schäffer J, eds. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie.* Springer Berlin Heidelberg; 2001.
55. Larsen R. Akute Nierenschädigung und Nierenersatzverfahren. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege.* 2016:840-845. doi:10.1007/978-3-662-50444-4_60
56. Larsen R, ed. *Anästhesie Und Intensivmedizin in Der Herz-, Thorax- Und Gefäßchirurgie.* Springer Berlin Heidelberg; 2017.
57. Lavigne D. Vasopressin and methylene blue: alternate therapies in vasodilatory shock. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14(3):186-189. doi:10.1177/1089253210379271

58. Lawler PR, Mehra MR. Advancing from a "hemodynamic model" to a "mechanistic disease-modifying model" of cardiogenic shock. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(11):1285-1288. doi:10.1016/j.healun.2018.07.009
59. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
60. Magoon R, Kashav RC, Shri I, Dey S, Walian A, Kohli JK. VASOplegia is Predicted by Preoperative Platelet-LEuocyte conGlomerate Indices in Cardiac Surgery (VASOPLEGICS): A retrospective single-center study. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(4):414-421. doi:10.4103/aca.aca_54_21
61. Mejía OAV, Lisboa LAF, Tiveron MG, et al. Coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction: analysis of predictors of in-hospital mortality. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.* 2012;27(1):66-74. doi:10.5935/1678-9741.20120011
62. Miles TJ, Guinn MT, Suero OR, et al. A Novel Clinical Risk Score to Predict Vasoplegia After Adult Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2025. doi:10.1016/j.athoracsur.2025.02.022
63. Misoph M, Babin-Ebell J, Schwender S, Grossmann R, Keller F, Elert O. Response of the Cellular Immune System to Cardiopulmonary Bypass in vivo. *Thorac cardiovasc Surg.* 1997;45(05):217-223. doi:10.1055/s-2007-1013731
64. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2005;79(5):1615-1619. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.038
65. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1996;49(12):1373-1379. doi:10.1016/S0895-4356(96)00236-3
66. Perros AJ, Esguerra-Lallen A, Rooks K, et al. Coronary artery bypass grafting is associated with immunoparalysis of monocytes and dendritic cells. *J Cell Mol Med.* 2020;24(8):4791-4803. doi:10.1111/jcmm.15154
67. Polyak P, Kwak J, Kertai MD, et al. Vasoplegic Syndrome in Cardiac Surgery: A Narrative Review of Etiologic Mechanisms and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2025. doi:10.1053/j.jvca.2025.02.047
68. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
69. Rathour S, Kumar S, Hadda V, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: staging of sepsis. *J Postgrad Med.* 2015;61(4):235-242. doi:10.4103/0022-3859.166511
70. Rehberg Sea. Vasopressortherapie des postoperativen vasoplegischen Syndroms. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2011;(25):358. Published November 25, 2011.
71. Rieth A. Pathophysiologie des Schocks. In: Boeken U, Assmann A, Klotz S, Born F, Rieth A, Schmid C, eds. *Mechanische Unterstützung im akuten Kreislaufversagen.* Springer Berlin Heidelberg; 2020:13-30.

72. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Institut: Sepsis – neue Definition, neue Kontroversen. 2017;37:415-419.
73. Roderique JD, VanDyck K, Holman B, Tang D, Chui B, Spiess BD. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(5):1785-1786. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.08.050
74. Rodríguez-López JM, Iglesias-González JL, Lozano-Sánchez FS, Palomero-Rodríguez MA, Sánchez-Conde P. Inflammatory Response, Immunosuppression and Arginase Activity after Cardiac Surgery Using Cardiopulmonary Bypass. *J Clin Med*. 2022;11(14). doi:10.3390/JCM11144187
75. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Perioperative Inflammation. *Anaesthesist*. 2019;68(7):421-427. doi:10.1007/s00101-019-0596-9
76. Royal Papworth Hospital. The EuroSCORE Risk Calculator. Published July 25, 2025. Accessed November 30, 2025. <https://www.euroscore.org/index.php?id=17&lang=en>
77. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357(5):443-453. doi:10.1056/NEJMoa072366
78. Sander M. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf: AWMF Register 001/016. 2017. Published 30.11.205.
79. Schmid C. *Leitfaden extrakorporale Zirkulation*. Springer; 2011.
80. Schmid C. *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie: Koronarchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg; 2014.
81. Schwab S. *NeuroIntensiv: Postaggressionsstoffwechsel*. 2nd ed. Springer; 2011.
82. Sepsisdefinition und -kodierung – Deutsche Sepsis-Gesellschaft. Published July 31, 2025. Accessed July 31, 2025. <https://www.sepsis-gesellschaft.de/sepsisdefinition-und-kodierung/>
83. Shaefi S, Mittel A, Klick J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures- Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):1013-1022. doi:10.1053/j.jvca.2017.10.032
84. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(5):705-710. doi:10.1016/j.ejcts.2005.07.011
85. Shoji CY, Figueredo LC de, Calixtre EM, et al. Reintubação de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: uma análise retrospectiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):180-187. doi:10.5935/0103-507X.20170028
86. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
87. Singer M, Santis V de, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *The Lancet*. 2004;364(9433):545-548. doi:10.1016/S0140-6736(04)16815-3
88. Squicciarro E, Lorusso R, Consiglio A, et al. Impact of Inflammation After Cardiac Surgery on 30-Day Mortality and Machine Learning Risk Prediction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2025;39(3):683-691. doi:10.1053/j.jvca.2024.12.013
89. Steffel J, Lüscher T, eds. *Herz-Kreislauf*. Springer Berlin Heidelberg; 2014.

90. Sun X, Zhang L, Hill PC, et al. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(4):820-825. doi:10.1016/j.ejcts.2008.07.012
91. Swan JT, Iso T, Rizk E, et al. Defining Vasoplegia Following Durable, Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO J.* 2022;68(1):46-55. doi:10.1097/MAT.0000000000001419
92. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, et al. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum.* 2004;7(2):E155-9. doi:10.1532/HSF98.20041002
93. Torrez JP, Otsuki DA, Zeferino SP, Sanchez AF, Auler JOC. Vasoplegic Syndrome Following Bypass: A Comprehensive Review of Pathophysiology and Proposed Treatments. *Cureus.* 2025;17(1):e78057. doi:10.7759/cureus.78057
94. Tsiouris A, Wilson L, Haddadin AS, Yun JJ, Mangi AA. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(10):557-565. doi:10.1007/S11748-017-0789-6
95. Unic-Stojanovic D, Koster A, Erdoes G, Milojevic M. Vasoplegic syndrome in cardiac surgery: bridging therapeutic gaps with best practices and future research. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2025;40(4). doi:10.1093/icvts/ivaf075
96. University of Pittsburgh. qSOFA : quick Sepsis Related Organ Failure Assessment. Published July 31, 2025. Accessed July 31, 2025. <https://qsofa.org/#whatis>
97. van Diepen S, Norris CM, Zheng Y, et al. Comparison of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Management Strategies Before Cardiac Surgery: A Pilot Randomized Controlled Registry Trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e009917. doi:10.1161/JAHA.118.009917
98. van Vesseem ME, Palmen M, Couperus LE, et al. Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(3):532-538. doi:10.1093/ejcts/ezw316
99. Viikinkoski E, Aittokallio J, Lehto J, et al. Prolonged Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38(3):709-716. doi:10.1053/j.jvca.2023.12.017
100. Weis S. Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Deutsches Ärzteblatt.* 2017;114(29-30):A 1424-1428. Accessed November 29, 2025.
101. Ziemer G, Haverich A, eds. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen.* 3., völlig neu bearb. Aufl. Springer; 2010.
102. Zimmer S. Ätiologie und Pathogenese der Atherosklerose. Published September 13, 2022. Accessed September 13, 2022. <https://link.springer.com/article/10.1007/s15027-013-0166-z>

Ehrenwörtliche Erklärung

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

Ort/Datum

Unterschrift

Danksagung

Zuallererst gilt mein aufrichtiger Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. A. Böning für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen. Seine fachliche Begleitung und wertvollen Anregungen in entscheidenden Phasen haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Ebenso danke ich herzlich meinem Betreuer PD Dr. P. Grieshaber für die kontinuierliche fachliche und methodische Unterstützung. Seine Geduld hat maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Mein Dank gilt zudem dem Team der medizinischen Statistik, besonders Herrn Dr. Pons-Kühnemann, für die umfassende fachliche Beratung und hilfreichen Rückmeldungen.

Mein besonderer Dank gilt schließlich auch meiner Familie, meiner Freundin Viola und meinem Partner Max, die mich in vielen Phasen der Arbeit unterstützt und mir mit Rat und kontinuierlicher Unterstützung zur Seite gestanden haben, um diese Arbeit zu Ende zu führen.

Vielen Dank!

Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes veröffentliche ich meinen Lebenslauf an dieser Stelle nicht.
Er liegt dem Prüfungsausschuss vor.