

Der Einfluss prophylaktischer Applikation von Levosimendan verglichen mit prophylaktischer intraaortaler Gegenpulsation auf das Kurz- und Langzeitüberleben von Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion nach kardiochirurgischem Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

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

vorgelegt von Arnold, Andreas Gerhard
aus Hardheim

Gießen 2020

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

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter:

Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter:

Prof. Dr. med. Markus Schönburg

Tag der Disputation:

21.07.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	5
1.1 Operationen in der kardiovaskulären Chirurgie.....	5
1.1.1 Die extrakorporale Zirkulation und ihre Bedeutung für die kardiovaskuläre Chirurgie.....	5
1.1.2 Aortokoronare Revaskularisation.....	7
1.1.3 Weitere Herzchirurgische Eingriffe.....	8
1.2 Risiken der Operation.....	8
1.2.1 EuroSCORE: Entwicklung eines Parameters zur Risikostratifizierung in der Herzchirurgie.....	8
1.2.2 Das Low-Cardiac-Output Syndrom.....	10
1.2.2.1 Hämodynamische Parameter zur Beurteilung der Herz- Kreislauffunktion.....	11
1.2.3 Akutes Nierenversagen.....	15
1.3 Identifizierung und Therapiemöglichkeiten von Komplikationen.....	16
1.3.1 Volumensubstitution.....	17
1.3.2 Inotropika und vasoaktive Substanzen.....	17
1.3.3 Linksherzinsuffizienz.....	18
1.3.4 Rechtsherzinsuffizienz.....	19
1.4 Prophylaktische Maßnahmen zur Risikoreduktion.....	22
1.5 Levosimendan.....	23
1.5.1 Ablauf der Herzkontraktion.....	24
1.5.2 Wirkungsmechanismus und denkbare Indikationen von Levosimendan.....	25
1.5.3 Klinische Angaben: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung.....	27
1.5.4 Nebenwirkungen.....	28
1.6 Die intraaortale Ballonpumpe.....	29
1.6.1 Historischer Hintergrund.....	29
1.6.2 Wirkungsmechanismus der IABP und deren Indikationen	30
1.6.3 Kontraindikationen und Komplikationen.....	32
1.7 Fragestellung und Zielsetzung.....	33
2 Patienten und Methoden.....	34
2.1 Studiendesign.....	34
2.1.1 Prophylaktische Levosimendanapplikation.....	35

2.1.2	Prophylaktische IABP.....	35
2.2	Studienpopulation.....	36
2.2.1	Einschlusskriterien.....	36
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	36
2.2.3	Identifikation des Patientenkollektivs.....	37
2.2.4	Das Patientenkollektiv.....	37
2.3	Zielparameter.....	39
2.3.1	Das Kurz- und das Langzeitüberleben als primäre Zielparameter.....	39
2.3.2	Sekundäre Zielparameter.....	40
2.3.3	Basisvariablen und präoperative Parameter.....	42
2.4	Datenerfassung.....	46
2.4.1	Erfassung der intrahospitalen Daten.....	46
2.4.2	Erfassung des Langzeit-Überlebens.....	46
2.5	Datenmanagement.....	47
2.5.1	Einwilligung in die Studie.....	47
2.5.2	Datenschutz.....	47
2.6	Software und Statistik.....	47
2.6.1	Statistische Auswertung der Basischarakteristika und der Zielparameter.....	47
2.6.2	Verwandte Software.....	48
2.7	Ethik.....	48
3	Ergebnisse.....	49
3.1	Basisvariablen.....	49
3.1.1	Geschlecht und Altersstruktur.....	49
3.1.2	Biometrische Merkmale.....	49
3.2	Präoperative Patientenmerkmale.....	50
3.2.1	Präoperative Patientendaten.....	50
3.2.2	Präoperative verabreichte Katecholamine.....	53
3.3	Zielparameter.....	55
3.3.1	Primäre Zielparameter.....	55
3.3.1.1	Langzeitüberleben.....	55
3.3.1.2	30-Tagesüberleben.....	56
3.3.1.3	Lineares Prädiktorenmodell.....	56
3.3.2	Sekundäre Zielparameter.....	57
3.3.2.1	Postoperativ verabreichte Katecholamine.....	57
3.3.2.2	Postoperativ 2. Gabe Levosimendan.....	60

3.3.2.3 Prävalenz von Vorhofflimmern postoperativ.....	61
3.3.2.4 Postoperative Beatmungszeit und Reintubationsrate.....	62
3.3.2.5 Postoperativer Intensivaufenthalt.....	63
3.3.2.6 Postoperativer Krankenhausaufenthalt.....	64
3.3.2.7 Postoperative Nierenfunktion.....	65
GFR im Verlauf.....	66
GFR post/GFR pre.....	66
Urinstundenportionen.....	67
Akutes Nierenversagen postoperativ.....	68
Dialysepflicht.....	68
3.3.2.8 Postoperative Laktatkonzentration.....	69
Mittleres und maximales Serumlaktat postoperativ.....	69
Laktatwerte im Verlauf.....	70
3.3.2.9 Bestimmung der Herzschädigung.....	71
CK im postoperativen Verlauf.....	72
CK-MB im postoperativen Verlauf.....	72
Mittlere CK- Und CK-MB-Konzentration postoperativ.....	73
3.3.2.10 Postoperative Entzündungswerte.....	74
Leukozyten im postoperativen Verlauf.....	74
Mittlere Leukozytenkonzentration postoperativ.....	75
CRP im postoperativen Verlauf.....	76
Mittlere CRP-Konzentration postoperativ.....	77
4 Diskussion.....	78
4.1 Präoperative Parameter.....	78
4.2 Primäre Zielparameter.....	79
4.3 Sekundäre Zielparameter.....	83
4.3.1 Bedarf an postoperativ verabreichten Katecholaminen.....	83
4.3.2 Vorhofflimmern.....	84
4.3.3 Postoperative Beatmungszeit und stationärer Aufenthaltsdauer..	86
4.3.4 Postoperative Nierenfunktion.....	87
4.3.5 Inflammation, Myokardschädigung und anaerober Stoffwechsel.	88
4.3.5.1 Anaerober Stoffwechsel.....	89
4.3.5.2 Herzschädigung.....	90
4.3.5.3 Inflammation.....	91
4.3.6 Limitation der Studie.....	92

5 Zusammenfassung.....	94
5.1 Deutsch.....	94
5.2 Englisch.....	95
6 Abkürzungsverzeichnis.....	96
7 Abbildungsverzeichnis.....	97
8 Tabellenverzeichnis.....	98
9 Literaturverzeichnis.....	99
10 Anhang.....	110
10.1 Tabellenkopf Exceltabelle im Rahmen der Datenerhebung.....	110
10.2 Erklärung zur Dissertation.....	115
10.3 Danksagung.....	116

1 Einleitung

Das Herz nimmt eine zentrale Stellung innerhalb des menschlichen Organsystems ein. Es ist aufgebaut aus zwei hintereinander geschalteten Pumpen. Die rechte Herzkammer gewährleistet die Blutzirkulation im Lungen- bzw. kleinen Kreislauf. Die linke Herzkammer ist für die Versorgung des Körperkreislaufes mit oxygeniertem Blut zuständig. Jeden Tag pumpt das Herz ein Volumen von 7000 Litern Blut durch unseren Körper, wenn man ein konstantes Herzminutenvolumen von 5 l/min zugrunde legt.¹

In der Herzchirurgie hängt der Erfolg eines operativen Eingriffs unter anderem wesentlich von der kardialen Perfusion und Kontraktionskraft des Herzmuskels ab. Angesichts der steigenden multimorbiden und alternden Patientenzahl erscheinen bereits präoperativ eingeleitete Maßnahmen zur Verbesserung der Herzfunktion sinnvoll. Konventionelle Methoden wie die intraaortale Ballonpumpe als mechanisches kardiales Unterstützungssystem zeigen bei präoperativer Anwendung positive Einflüsse auf das Langzeitüberleben.²⁻⁴ Darüber hinaus sollten medikamentöse Optionen der kardialen Präkonditionierung genau geprüft werden. Vor allem im Hinblick auf steigende Begleiterkrankungen von Patienten und den konsekutiv vermehrt auftretenden Kontraindikationen sowie Komplikationen für bestimmte Therapieverfahren können alternative Behandlungsabläufe hilfreich sein.

1.1 Operationen in der kardiovaskulären Chirurgie

1.1.1 Die extrakorporale Zirkulation und ihre Bedeutung für die kardiovaskuläre Chirurgie

Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in den 50iger Jahren des 20. Jahrhunderts bildete die Grundlage für die Realisierung verschiedener kardiochirurgischer Operationsmethoden.⁵ Klappenrekonstruktionen oder -ersatzverfahren am offenen Herzen, die Korrektur kongenitaler und erworbener Herzfehler sowie die Möglichkeit zur aortokoronaren Revaskularisation in fortgeschritten arteriosklerotisch veränderten Gefäßsystemen wären zum Großteil ohne den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation nicht vorstellbar. Mit ihr ist eine Operation in blutleerer und bewegungsfreier Umgebung realisierbar.⁶

Die HLM⁷⁻⁹ generiert einen kardiopulmonalen Bypass: Sie besteht aus einem venösen und einem arteriellen Schenkel. Venöses Blut wird aus der oberen und unteren

Hohlvene der Schwerkraft folgend in ein Reservoir geleitet. Von dort wird es über einen Wärmetauscher, einen Oxygenator und einen Filter geführt. Der Wärmetauscher kann zur Kühlung und Erwärmung des Körpers eingesetzt werden. Das venöse Blut wird über eine Rollerpumpe oder einer Zentrifugalpumpe in den arteriellen Schenkel gepumpt. Hier passiert das Blut den Oxygenator, hier wird über eine semipermeable Membran das Blut decarboxyliert und oxygeniert. Der Filter sorgt für die Reinigung des Blutes und entfernt Luftpartikel.

Durch Klemmung der Aorta proximal der arteriellen Kanülierung kann das Herz vom Kreislauf getrennt werden, wenn ein kardioplegischer Herzstillstand induziert werden soll.

Hierzu wird zur Myokardprotektion eine kaliumreiche Lösung direkt in die Koronarostien geleitet und das Herz in einen diastolischen Herzstillstand versetzt. Zusammen mit der gewollten therapeutischen Hypothermie verlängert der diastolische Herzstillstand die Ischämiezeit des Herzens, indem Stoffwechselprozesse auf zellulärer Ebene verlangsamt werden. Begleitstoffe in der kaliumreichen Kardioplegielösung unterstützen diesen Prozess.^{8,9} Durch die Kardioplegie wird der myokardiale O₂-Bedarf um das 200-fache von 10 ml/100mg/min auf 0,05ml/100mg/min gesenkt.¹⁰

Eine verlängerte Ischämietoleranz ist jedoch nicht mit einem vollständigen Myokardschutz gleichzusetzen. Risiken für ischämische Nekrosen, Untergang von Herzmuskelzellen und Reperfusionsschäden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses sind vorhanden.⁸ Zwar ermöglicht die HLM kardiale Pathologien chirurgisch zu behandeln, darüber hinaus erhöht sie aber auch das postoperative Risiko für Komplikationen. Kontakt von Blut mit der künstlichen Oberfläche aktiviert Entzündungskaskaden sowohl auf zellulärer, als auch auf humoraler Ebene.¹¹ Ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) kann im Zusammenhang mit dem kardiochirurgischen Eingriff verstärkt werden.^{8,12} Ischämie-Reperfusionsschäden am Herzen und generalisierte inflammatorische Prozesse können die postoperative Herzfunktion negativ beeinflussen. Eine verminderte linksventrikuläre Funktion und Entzündungsprozesse können wiederum zu Endorganschäden wie Herzinsuffizienz, renaler und pulmonaler Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und neurologischen Komplikationen führen.⁸

Die Medizin versucht diese Komplikationsraten zu reduzieren. Verbesserungen operativer Prozeduren durch minimal-invasive Verfahren oder Operationsstrategien ohne HLM in der sogenannten off-pump-Technik zeigten in Studien verminderte inflammatorische serologische Parameter.^{8,12,13} Allerdings sind der off-pump -Technik durch fortgeschrittene koronarsklerotische Krankheitsbilder mit schwer zugänglicher Herzanatomie vor allem im Bereich distaler Gefäßversorgungsgebiete sowie der

kardialen Hinter- und Seitenwand Grenzen gesetzt. Darüber hinaus kann es durch die bei dieser Technik angewandten Fixierungs- und Mobilisierungstechniken zu hämodynamischer Instabilität kommen.^{8,12}

Technische Optimierung durch Oberflächenverkleinerung der HLM, Einsatz von Biomaterialien und beschichtete Oberflächen vermindern Publikationen zufolge das Risiko für ein SIRS.¹⁴

Trotz der Entwicklung neuerer Operationsmethoden, wird der Einsatz der HLM gerade in Fällen schwer zugänglicher pathologischer Veränderungen weiterhin zentrales Element in der Herzchirurgie bleiben. 2014 wurden in Deutschland 83787 Eingriffe unter Zuhilfenahme der HLM durchgeführt.¹⁵

1.1.2 Aortokoronare Revaskularisation

Als aortokoronare Revaskularisation (CABG; „*coronary artery bypass graft surgery*“) wird die operative Koronar-Bypassanlage am Herzen bezeichnet.¹⁶ Die erste erfolgreiche Bypassoperation wurde durch Vasilii I. Kolesov durchgeführt.¹⁷ Zu Beginn wurden Venenabschnitte aus dem Bereich der Vena saphena als Transplantate verwendet.^{16,18} Aufgrund ihrer Langlebigkeit und der höheren Offenheitsraten werden heutzutage bevorzugt arterielle Bypassgrafts genutzt.^{19,20} Hierzu trägt der anatomische Aufbau der Gefäßwand bei, welcher sich den physiologischen Druckverhältnissen im arteriellen Hochdrucksystem im Vergleich zu den venösen Grafts besser anpasst.^{21–23} Zudem zeigen Studien, dass auch der Arterientyp entscheidend ist. Vor allem elastische Gefäße, wie die Arteria thoracica interna, zeigen niedrigere Raten für Arteriosklerose. Als ursächlich werden in diesem Zusammenhang das bradytrophe Elastin mit konsekutiv niedrigerem Sauerstoffbedarf sowie der Prostacyclinstoffwechsel der Gefäßwand diskutiert.^{24,25} Demgegenüber neigen muskuläre arterielle Bypassgrafts zu einem erhöhten Risiko für Vasospasmen.²⁶ Die Operation kann mit und ohne HLM durchgeführt werden.²⁷

Mehrere Studien zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil bei CABG-Patienten mit Zwei- oder Dreifäßerkrankungen und gleichzeitiger linksventrikulär verminderter Ejektionsfraktion im Vergleich zur alternativen Intervention durch PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie).^{28–30} Trotzdem hat die Möglichkeit, arteriosklerotische Gefäßveränderungen durch perkutane Intervention mit Stentimplantation zu versorgen, die absolute Anzahl an Bypassoperationen reduziert und die operative Versorgung in Richtung höhergradiger Erkrankungsstadien verschoben.^{15,16} Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 40006 Bypassoperationen durchgeführt.¹⁵ Der Bypass ist bei signifikanter Hauptstammstenose, einem

Hauptstammäquivalent (abgangsnaher Stenose von LAD und RCX) sowie bei proximaler LAD Stenose mit 2- oder 3-Gefäßerkrankung indiziert.³¹

1.1.3 Weitere herzchirurgische Eingriffe

Zu ihnen gehören unter anderem Operationen an den Herzklappen sowie Eingriffe am Aortenbogen. In dieser Doktorarbeit wurden alle kardialen Eingriffe, welche nicht auf eine aortokoronare Revaskularisation abzielten als Non-CABG, „*non coronary artery bypass graft surgery*“, zusammengefasst. Operative Aortenklappenrekonstruktionen und -ersatzverfahren waren mit 11764 Fällen im Jahr 2014 zwar führend, blieben aber in der Höhe zu den Vorjahren konstant.¹⁵

1.2 Risiken der Operation

1.2.1 Letalität: Entwicklung eines Parameters zur Risikostratifizierung in der Herzchirurgie (Euroscore)

Operative Eingriffe, vor allem innerhalb der kardiovaskulären Chirurgie, bergen ein inhärentes Risiko bezüglich Letalität und Morbidität. Parameter oder Scoringsysteme, welche das individuelle peri- oder postoperative Risiko vorhersagen können, besitzen daher einen hohen Stellenwert.

Die Einführung des EuroSCORE (European System for Cardiac Risk Evaluation) im Jahr 1999 diente der Risikostratifizierung für die 30-Tage-Letalität von Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen.^{32,33} Darüber hinaus fungierte er als Maß für die Qualitätssicherung in der Herzchirurgie. Sowohl erwartete als auch beobachtete Letalitätswerte konnten intern und krankenhausübergreifend miteinander verglichen werden. Mit der Hilfe eines Datensatzes von etwa 20000 Patienten wurden 17 unabhängige Risikofaktoren identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage Mortalität haben.^{32,34,35}

Durch die Anwendung und Reevaluierung erkannte man Defizite des EuroSCOREs in seiner Vorhersagekraft. So wurde das 30-Tage Letalitätsrisiko von Patientengruppen mit niedrigem Risiko überschätzt, das von Patienten mit hohem Risiko unterschätzt.³⁶

Die Intention zur Verbesserung des Modells hinsichtlich seiner Kalibrierung und seiner Differenzierung von Risikogruppen führte über die Entwicklung des logistischen EuroSCORE letztendlich zum EuroSCORE II im Jahr 2011.³⁷ Im Vergleich zum alten

Model vereint der EuroSCORE II 18 Risikofaktoren, verteilt auf drei Kategorien.³⁷ Eine Übersicht der einzelnen Parameter liefert Tabelle 1. Mit Hilfe des EuroSCORE II lassen sich präzisere Vorhersagewerte bezüglich des postoperativen 30-Tage Letalitätsrisiko berechnen.^{38,39} Dieser Parameter kann dazu beitragen, bessere Entscheidungen in der Vorbereitung auf kardiochirurgische Eingriffe zu treffen und beeinflussbare Risikofaktoren zu optimieren, bevor der chirurgische Eingriff durchgeführt wird.

Neben dem europäisch führenden EuroSCORE II gibt es weltweit noch eine Vielzahl weiterer Vorhersagemodelle, um das postoperative 30-Tage Letalitätsrisiko zu stratifizieren. Diese Modelle dominieren vor allem regionsspezifisch, da deren für ihre Entwicklung bestehender Datenpool herkunftsspezifische Einflüsse wie den sozioökonomischen Lebensstandard, die länderspezifische Gesundheitsfinanzierung sowie geographische und ethnische Faktoren besser abbildet. Hier sind vor allem der in den USA verbreitete Society of thoracic Surgeons risk calculator, der United Kingdom (UK) national score in England sowie der modifizierte Parsonnet Score in Frankreich zu nennen.^{40,41}

Parameter des EuroSCORE II	
Vorerkrankungen und Patientenparameter	
Alter [Jahre]	Vorherige Herzoperation
Geschlecht männlich weiblich	Niereninsuffizienz normal GFR >85ml/min moderat GFR 85 – 50ml/min schwer GFR <50 ml/min dialysepflichtig
Chronische Lungenerkrankung	Aktive Endokarditis
Extrakardiale Arteriopathie	Kritischer präoperativer Status
Eingeschränkte Mobilität	Insulinabhängiger Diabetes
Kardiale Parameter	
Herzinsuffizienzstadien NYHA I – IV	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion normal (EF >50%) leichtgradig eingeschränkt (EF <31 – 50%) mittelgradig eingeschränkt (EF <21 – 30%) hochgradig eingeschränkt (EF <20%)
Angina pectoris Symptomatik CCS IV	Pulmonale Hypertonie
Herzinfarkt innerhalb 90 Tage vor OP	
Operative Parameter	
Dringlichkeit elektiv	Gewicht der Intervention isolierte CABG

Parameter des EuroSCORE II

dringlich notfallmäßig	isolierte Non-CABG 2 Prozeduren 3 oder mehr Prozeduren
Aorteneingriff	

EuroSCORE II

Tabelle 1

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über alle Parameter zur Risikostratifizierung der 30 Tage Letalität nach kardiovaskulärem Eingriff.

1.2.2 Das Low-Cardiac-Output Syndrom

Das Low-Cardiac-Output Syndrom (LCOS) zählt mit seinem Auftreten von etwa 10% zu einem der häufigsten postoperativen Komplikationen eines kardiochirurgischen Eingriffs.⁴² Es ist definiert durch eine Reduktion des cardiac Index (CI) auf < 2,2l/min/m². Literaturabhängig wird es zudem beschrieben als die mindestens 30 Minuten anhaltende Abhängigkeit von Inotropie steigender Medikation oder Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe als mechanisches Unterstützungsverfahren, um den arteriellen Gefäßdruck über 90 mmHg und den kardialen Index über 2.2 l/min pro Quadratmeter Körperoberfläche zu halten.⁴³ Pathophysiologisch liegt zumeist ein kardiales Vorwärtsversagen im Sinne einer Linksherzinsuffizienz zugrunde⁴⁴. Es äußert sich in einem verminderten arteriellen Gefäßtonus mit folgender Vasokonstriktion und Zentralisation des Kreislaufs. Die verminderte Pumpfunktion des Herzens führt zu einem Anstieg des ZVD. Die eingeschränkte Perfusion der Organe resultiert unter anderem in einer Oligurie. Durch die verminderte Nierenperfusion wird an den afferenten Arteriolen der Niere vermehrt Renin ausgeschüttet, was zum einen durch Volumenrückresorption zu einem Anstieg der Vorlast führt, zum anderen aber auch durch die Angiotensin-II Erhöhung ein kardiales Remodeling initiiert. Diese reaktiven Umbauprozesse führen am Herz durch Fibrosierung, Hypertrophie und Ventrikeldilatation schließlich zu einer Aggravation der Herzinsuffizienz. Durch die negative Energiebilanz kommt es zu einem Laktatanstieg, der zu einer metabolischen Azidose führt.⁴²

Unabhängige Prädiktoren für ein postoperatives Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) sind in zahlreichen Studien identifiziert worden.^{43,45,46} Vor allem eine präoperative Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 39 – 20% hat einen großen Einfluss auf die Ausbildung eines LCOS.⁴⁷ Weiterhin zählen bestehende Komorbiditäten wie chronische Organerkrankungen (COPD, Leber- oder Niereninsuffizienzen) sowie demographische Variablen wie das Patientenalter (vor allem Patientenalter über 60 Jahren) zu diesen Prädiktoren. Perioperativ zählen

Risikofaktoren wie eine unzureichende operative Revaskularisierung, verlängerte Operationszeiten aufgrund schwieriger anatomischer Verhältnisse mit konsekutiv gesteigerter Klemmzeit sowie Zeit an der extrakorporalen Zirkulation dazu, postoperativ zudem Reoperationen zum Beispiel aufgrund von Blutungen oder Notfallindikationen.^{43,45,47} Durch die Risikofaktoren werden die primären Ursachen für die Ausbildung eines LCOS, wie die direkte Myokardschädigung durch den operativen Eingriff sowie die Myokardüberbeanspruchung durch Druck- oder Volumenbelastung wahrscheinlicher. Darüber hinaus kann es durch kurzfristige kardiale Ischämien zum sogenannten myokardialen Stunning („Betäubung“) mit sich postoperativ auszeichnender prolongierender Dysfunktion kommen.⁴⁴ Das LCOS erhöht letztendlich die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität.⁴⁵ Eine optimale präoperative Vorbereitung hat deswegen einen hohen Stellenwert.

Folgende Kenngrößen weisen also auf das Vorliegen einer Kreislaufinsuffizienz hin:

- mittlerer arterieller Druck <60 mmHg,
- Urinausscheidung <0,5 ml/kgKG/h, länger als eine Stunde bestehend,
- SCVO₂ <60% bei SaO₂ 98%,
- Laktatwert >2,0 mmol/l,
- periphere Vasokonstriktion mit kühlen Extremitäten im Sinne einer Zentralisation.

1.2.2.1 Hämodynamische Parameter zur Beurteilung der Herz-Kreislauffunktion

Ein wichtiger Faktor zur Beurteilung der postoperativen kardialen Hämodynamik ist die Etablierung und Definition geeigneter Parameter zur Detektion von Komplikationen eines LCOS bzw. zur Sicherstellung einer ausreichenden Herz-Kreislauf-Funktion. Zentrales Ziel ist eine ausreichende Organ- und Gewebepfusion sowie eine Normalisierung des sauerstoffbasierten Energiestoffwechsels. Laut der S3-Leitlinie⁴⁴ wurden nach Konsensusmeinung mit einem Empfehlungsgrad D folgende Zielparameter definiert:

- Cardiac Index (CI) > 2,0 l/min/m²
- Mittlerer arterieller Druck (MAP) > 65 mmHg
- Zentralvenöser Druck (ZVD) 8-12 mmHg (abhängig von der Beatmung)
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) >70%
- Linksventrikulärer enddiastolischer Flächenindex (LV-EDAI) 6-9 cm²/m²
- Intrathorakaler Blutvolumen-Index (ITBVI) 850-1000 ml/m²
- Globaler Enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) 640-800 ml/m²

- Pulmonalarterieller Verschlussdruck (P AOP) 12-15 mmHg
- Urinausscheidung (Diurese) > 0,5 ml/kgKG/h
- Plasmalaktat < 3 mmol/l

Cardiac Index (CI), >2,0 l/min/m²:

Der Herzindex errechnet sich aus dem Herzzeitminutenvolumen (Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz pro Minute) bezogen auf die Körperoberfläche in Quadratmetern (l/min)/m²KOF. Er ist somit ein Parameter für das Leistungsvermögen des Herzmuskels. Physiologisch sollte der Herzindex um die 2,5 (l/min)/m² liegen. Erhöhungen deuten auf einen gesteigerten Volumenumsatz z.B. bei Vorliegen einer Hyperthyreose oder im Rahmen einer Sepsis hin. Ein erniedrigter CI kann das Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder eines kardiogenen Schocks (per Definition unter 1,8 (l/min)/m²KOF repräsentieren,

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP, mean arterial pressure), >65 mmHg;

Der MAP beschreibt den Mittelwert des systemischen Blutdrucks und spiegelt den Mittelwert der systolischen oder diastolischen Abweichungen wieder. Der MAP kann mittels Katheter oder Oszillometrie ermittelt werden, wobei die invasive Messtechnik die genaueste ist. Annäherungsweise kann nach Riva Rocci mit der Formel $MAP = BD_{dia} + 1/3(BD_{sys} - BD_{dia})$ der MAP berechnet werden.⁴⁸ Dieses Verfahren unterliegt allerdings aufgrund interindividueller Unterschiede einer gewissen Ungenauigkeit. Für eine ausreichende Gewebepfusion sollte der MAP einen Wert unter 65 mmHg nicht unterschreiten.

Zentralvenöser Druck (ZVD), 8-12 mmHg:

Der zentralvenöse Druck kann mittels Katheter, welcher bei Oberkörperflachlage in die Zentralvene eingebracht wird, gemessen werden und entspricht dem Druck im rechten Vorhof. Er ist damit ein geeigneter Indikator für die rechtskardiale Vorlast, unterliegt jedoch einigen Einflussfaktoren, wie z.B. dem intravasalen Blutvolumen, dem Gefäßtonus, dem Druck in der Lungenstrombahn oder dem intrathorakalen Druck. Dadurch ist seine Aussagekraft gemindert.

Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$), >70%:

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung in Prozent kann durch einen Sensor an einem liegenden zentralvenösen Zugang im Bereich der oberen Hohlvene ermittelt werden. Sie spiegelt die Sauerstoffsättigung des Blutes aus dem oberen Kreislaufs wieder. Näherungsweise kann sie für die gesamtvenöse Sauerstoffsättigung (S_vO_2), welche mittels Messsensor an einem Pulmonalkatheter ermittelt würde, herangezogen werden. Die $S_{cv}O_2$ ist somit ein indirektes Maß für eine ausreichende Gewebeoxygenierung und kann als Frühwarnsystem für eine bestehende Divergenz von Sauerstoffangebot und -verbrauch genutzt werden. Limitiert ist der Parameter allerdings durch seine geringe Spezifität. So kann es bei Anämie oder erhöhten Stoffwechselprozessen (Fieber, Sepsis) ebenfalls zu einem Abfall kommen wie im Rahmen eines Herzversagens.

Linksventrikulärer Enddiastolischer Flächenindex (LV-EDAI, left ventricular end diastolic area index), 6-9 cm^2/m^2 :

Da bis zu vier fünftel des Schlagvolumens durch die konzentrische Kontraktion des Herzmuskels auf Höhe der Papillarmuskeln ausgeworfen wird, können im Kurzachsenblick durch Ermittlung der Querschnittsfläche Rückschlüsse auf Volumen und damit verbundener Vorlast gezogen werden. Er kann zudem im Rahmen des erweiterten Monitorings mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) oder transoesophagealer Echokardiographie (TEE) schnell ermittelt werden. Limitationen ergeben sich im Rahmen von diastolischen Relaxationsstörungen wie sie auch postoperativ nach Herzoperation auftreten können.

Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) 640 – 800 ml/m^2 :

Der GEDVI errechnet sich aus dem Volumen der zwei Vorhöfe und der zwei Kammern am Ende der Diastole. Er ist trotz physiologisch nicht zeitgleich bestehender Diastole in Vorhof und Kammer ein guter Parameter zur Beurteilung der Vorlast.

Intrathorakaler Blutvolumen-Index (ITBVI), 850 – 1000 ml/m^2 :

Der intrathorakale Blutvolumenindex errechnet sich aus dem globalen enddiastolischen Volumenindex und dem intravasalen Blutvolumen in der

Lungenstrombahn und kann mittels Thermodilution berechnet werden. Er ist ebenfalls ein guter Parameter zur Abschätzung der Vorlast.

Pulmonalarterieller Verschlussdruck (post capillary wedge pressure, PCWP), 5-12mmHg:

Durch einen Pulmonalkatheter kann der hydrostatische Druck im kleinen Kreislauf und durch Verschluss eines Lungengefäßes indirekt der Druck im linken Vorhof gemessen werden. Der pulmonalarterielle Verschlussdruck ist somit ebenfalls ein Parameter zur Beurteilung der linkskardialen Vorlast. Er kann zur Differenzierung zwischen rechts- oder linksventrikulärer Dysfunktion sowie zur Differenzierung und Steuerung eines LCOS beitragen. Es muss allerdings sichergestellt werden, dass keine Störfaktoren mit Druckerhöhungen im linken Vorhof über den pulmonalarteriellen Druck (<25 mmHg) vorliegen.

Urinausscheidung (Diurese) > 0,5 ml/kgKG/h:

Die Diurese ist ein Parameter zur Beurteilung des Hydratationszustandes des Patienten sowie zur Abschätzung der Organperfusion und zur Abschätzung der renalen Organfunktion. Für eine zielorientierte Kreislauftherapie beim kardiochirurgischen Patienten wurde ein Wert von > 0,5 ml /kgKG/h festgelegt.

Plasmalaktat < 3 mmol/l:

Laktat ist als Endprodukt des anaeroben Metabolismus ein guter Parameter zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung bzw.- Gewebedurchblutung. Zudem scheint er ein geeigneter prädiktiver Faktor für die Vorhersage einer postoperativen Morbidität und Mortalität zu sein.⁴⁹ Beeinflussung erfährt der Parameter durch Störung des Laktatabbaus bei Lebererkrankungen sowie bei Hyperglykämien im Rahmen von Stoffwechselstörungen. Iatrogen induzierte Erhöhungen können durch die Anwendung von Sympathomimetika wie Adrenalin auftreten.

Zusammenschauend enthalten die genannten Parameter Informationen über das Vorliegen bestimmter Kreislaufverhältnisse beim kardiochirurgischen Patienten und können bei der Beurteilung eines postoperativen LCOS helfen. Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren sind diese jedoch eingeschränkt in ihrer Aussagekraft. Daher ist für die klinisch adäquate Beurteilung des Patienten die Kombination der Einzelfaktoren von besonderer Bedeutung und kann so diagnostisch wegweisend sein.

1.2.3 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen, engl.: acute kidney injury (AKIN), gehört neben dem Low-Cardiac-Output-Syndrom zu den häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen. Literaturabhängig kommt es in bis zu 30% aller kardiochirurgischen Behandlungsfälle postoperativ zur Ausbildung eines akuten Nierenversagens.^{50,51} In diesem Zusammenhang ist auch der Begriff *cardiac surgery-associated acute kidney injury* (CSA-AKI) entstanden.⁵² Das AKIN ist definiert als kurzfristig entstehende, potentiell reversible Einschränkung der Nierenfunktion mit Anstieg renaler Retentionsparameter.⁵³ Dabei wurden drei Stadien definiert, um durch Ausmaß und Dauer der Schädigung Rückschlüsse auf strukturelle und funktionelle Schädigungen des Nierengewebes ziehen zu können sowie langfristige Folgeschäden abschätzen zu können.⁵⁴

Stadieneinteilung⁵⁵:

- I: Anstieg von Kreatinin um 0,3 mg/dl in 48 h oder Anstieg um 1,5 bis 1,9-fache innerhalb von sieben Tagen bzw. Urinausscheidung < 0,5 ml/kgKG/h für mindestens 6 h
- II: Anstieg von Kreatinin um das 2- bis 3-fache innerhalb von sieben Tagen bzw. Abfall der Urinausscheidung < 0,5 ml/kgKG/h > 12 h
- III: Anstieg von Kreatinin um mehr als das 3-fache innerhalb von sieben Tagen oder Beginn einer Nierenersatztherapie bzw. Urinausscheidung < 0,3 ml/kgKG/h > 24 h oder Anurie für > 12h

Prä- und postoperativ gut eingestellte kardiale Funktionsparameter spielen für die Niere als Organ mit der höchsten Perfusionsrate in Relation zum Organgewicht⁵⁶ eine entscheidende Rolle. Die zugrunde liegende Pathogenese ist multifaktoriell und mündet letztlich in einer tubulären Nekrose mit Ausbildung eines akuten Nierenversagens.⁵⁷ Wesentliche Einflussfaktoren sind neben einer insuffizienten Herzfunktion perioperativ auftretende blutungs- oder bypassbedingte ischämische Phasen, das inflammatorische Potential des CPB und endogene oder exogene Ansammlungen von Nephrotoxinen.^{50,58} Daneben erhöhen Begleiterkrankungen wie präoperative Anämie, Diabetes mellitus, pAVK, COPD sowie das Patientenalter und Patientenkonstitution als demographische Faktoren das Risiko für renale Komplikationen.^{56,59}

Postoperative Komplikationen korrelieren mit einem verlängerten Intensiv- und Krankenhausaufenthalt sowie einem gesteigerten Verbrauch von Ressourcen.^{60,61} Ein bis fünf Prozent der CABG-Patienten, welche ein CSA-AKI entwickeln, bedürfen im weiteren Therapieverlauf ein Dialyseverfahren.⁶²

1.3 Identifizierung und Therapiemöglichkeiten von Komplikationen

Eine optimale Gewebepfusion und Sauerstoffversorgung ist das oberste Ziel der postoperativen Phase. Hierfür sind eine adäquate Einstellung der Kreislaufparameter und der kardialen Funktion grundlegend, um Risiken wie Endorganschäden zu vermeiden.⁶³ Für die schnelle Identifizierung von Komplikationen sollte das obligate Basismonitoring, bestehend aus einem EKG, die Messung des ZVD und der arteriellen Sättigung, die invasive Blutdruckmessung, die Bilanzierung sowie die Temperaturmessung durch invasive Messverfahren erweitert werden.⁴² Zum erweiterten Monitoring zählen die Echokardiographie, die pulmonalarterielle Thermodilution und die Pulskonturanalyse sowie die Etablierung eines Pulmonalarterienkatheters. Studien haben gezeigt, dass die Anwendung des erweiterten hämodynamischen Monitorings eine zielgerichtete Therapie und deren Überwachung effektiver ermöglichen können.⁴⁴ Veränderungen in der Herzfrequenz, dem systemischen, zentralvenösen und pulmonalarteriellen Druck sowie der gemischtvenöse Sauerstoffsättigung geben erste Hinweise für eine zielgerichtete Therapieeinleitung.⁶⁴ Zu den wesentlichen Komplikationen im Rahmen des Herz-Kreislaufversagens beim postoperativ zu versorgenden kardiochirurgischen Patienten zählen Herz-Rhythmusstörungen, der Volumenmangel (Sonderform: Blutung), die Perikardtamponade, die Myokardischämie bzw. der -infarkt sowie die Links- oder Rechtsherzinsuffizienz.⁴²

Bei auftretender hämodynamischer Instabilität des Patienten sollte schnellstmöglich mittels EKG, TTE- oder TEE-Untersuchung die Indikation zur Reoperation überprüft werden.^{42,65} Blutungen im OP-Gebiet, eine Perikardtamponade, die inadäquate Revaskularisierung und ein Venengraftverschluss nach Bypassoperation sollten chirurgisch saniert werden.⁴² Native Koronararterienverschlüsse oder arterielle Graftverschlüsse sollten primär mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) angegangen werden. Herz-Rhythmusstörungen werden durch Antiarrhythmika oder temporär installierte Schrittmacherelektroden behandelt.^{63,64} Im Falle reanimationsrelevanter Arrhythmien sollten die Richtlinien des Advanced-live-support (ALS) mit Anwendung einer medikamentösen oder mechanischen Kardioversion bzw. Defibrillation gelten.⁴⁴ Eine Schlagfrequenz von bis zu 90 Kontraktionen pro Minute zeigt ein optimales Verhältnis zwischen kardialen Energieverbrauch und Endorganperfusion.⁶⁴ Im Falle eines Volumenmangels, einer Rechts- oder Linksherzinsuffizienz stützt sich das Behandlungskonzept im wesentlichen auf zwei Therapiepfiler⁴⁴:

- Volumensubstitution/-optimierung
- Medikamentöse Therapie mit Inotropika und vasoaktiver Substanzen.

1.3.1 Volumensubstitution:

Als ursächlich für einen Volumenmangel zeigen sich vor allem der intraoperativ erlittene Blutverlust, Verluste durch Wundsekret, aber auch präoperativ angewandte Diuretikatherapie verantwortlich. Zudem kann eine transiente Hypervolämie und die konsekutiv erhöhte Vorlast im postoperativen Stadium zur Ausnutzung einer gesteigerten Kontraktilität durch erhöhte Vorspannung gewollt sein (Frank-Starling-Prinzip). Laut S3-Leitlinie sollte bei Verdacht auf einen Volumenmangel zunächst die Abschätzung der hämodynamischen Reaktion auf eine Volumenerhöhung Anwendung finden (Empfehlungsgrad A). Durch das sogenannte „passive leg raising“ kann intravasales Volumen in den Beinen zu Gunsten der Vorlasterhöhung mobilisiert werden und bei positiver Entwicklung der Zielparameter Volumen substituiert werden. Eine evidenzbasierte Empfehlung über die Art des zu verabreichenden Volumenersatzmittels besteht nicht. Man unterscheidet kristalloide von kolloidalen Volumenersatzmitteln. Der Vorteil kolloidaler Volumenersatzmittel ist eine vermehrte intravasale Flüssigkeitsbereitstellung durch den erhöhten onkotischen Druck intravasal. Demgegenüber stehen kolloidale Ersatzmittel durch ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil z.B. durch Beeinflussung der Blutgerinnung, eine erhöhte Rate an Nierenversagen sowie anaphylaktische Reaktion in der Diskussion.

1.3.2 Inotropika und vasoaktive Substanzen:

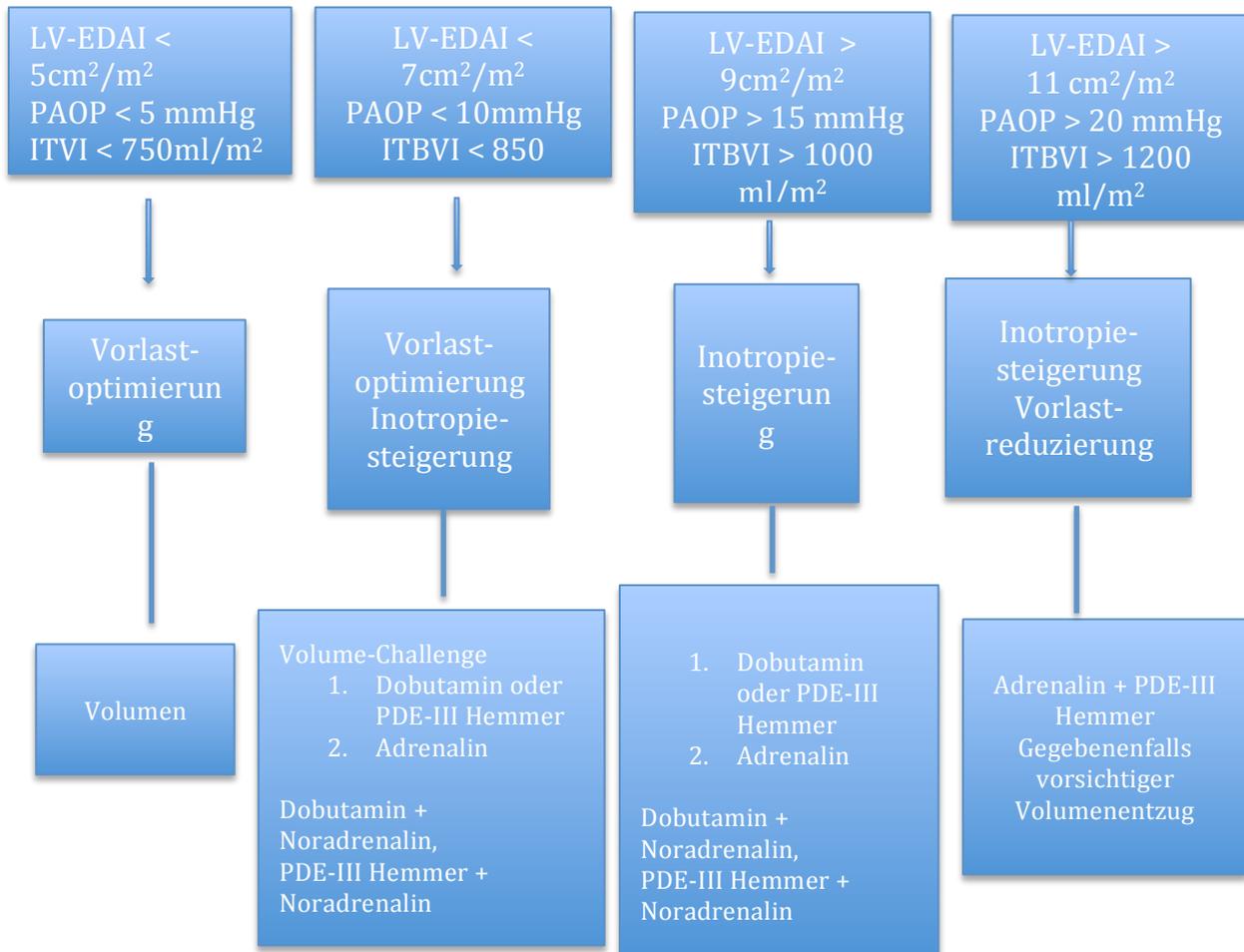
Sollte sich durch die reine Volumensubstitution keine ausreichende Kreislaufstabilität herstellen, ist der Einsatz Inotropie fördernder und vasoaktiver Substanzen indiziert. Zu ihnen gehören:

- Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin und wirkt überwiegend an β -Rezeptoren. Dadurch erhöht es die Kontraktionskraft und wirkt peripher vasodilatierend auf die Gefäße. Empfohlen wird daher die Anwendung bei bestehender Herzinsuffizienz und im kardiogenen Schock.
- Adrenalin zeichnet sich durch seine β - und α -Rezeptorwirkung aus. Niedrigdosiert ist die β -Rezeptorwirkung führend. Adrenalin wirkt daher positiv inotrop und vasokonstriktorisch. Aufgrund der hohen Potenz steht Adrenalin am Ende der Stufentherapie bei Herzinsuffizienz. Zudem findet es Anwendung im anaphylaktischen und septischen Schock. Adrenalin erhöht den kardialen O_2 -Bedarf.

- Noradrenalin wirkt vor allem an den peripheren Gefäßen durch α -Rezeptorstimulation vasokonstriktorisch und ist der einzig zugelassene Vasopressor und wird im Kontext der kardialen Insuffizienz meist in Kombination mit anderen Inotropika verwendet. Vor allem in hypotensiven Schockformen ist Noradrenalin das Mittel der Wahl. Noradrenalin beeinflusst wie alle Katecholamine die kardiale Energiebilanz durch erhöhten O_2 -Verbrauch negativ.
- Milrinon erhöht als Phosphodiesterase-III Hemmer die Kontraktilität durch die cAMP vermittelte Erhöhung der Ca^{2+} Konzentration in der Herzmuskelzelle. Auf die Gefäßmuskulatur wirkt Milrinon dilatatorisch und damit nachlastsenkend. Insgesamt ergibt sich hierdurch der Vorteil einer rezeptorunabhängigen Inotropiesteigerung und somit durch die Nachlastsenkung eine ausgeglichener Energiebilanz im Vergleich zu den Katecholaminen. Indikationen ergeben sich dadurch in Fällen eines vorgeschädigten Herzmuskels und entsprechender Downregulation der β -Rezeptordichte am Myokard. Zudem können sie bei inadäquater hämodynamischer Reaktion und singulärer Dobutamintherapie in Kombination verwendet werden.

1.3.3 Linksherzinsuffizienz

Eine der wesentlichen Ursachen für die Ausbildung eines LCOS ist die akute Linksherzinsuffizienz. Wesentliche Ursachen wurden bereits in 1.3.2 beschrieben. Von entscheidender Bedeutung ist die Differenzierung zwischen akuter postoperativer Herzinsuffizienz und einer Exazerbation bei chronischer Linksherzinsuffizienz, da beim vorgeschädigten Myokard eine vermindertes Ansprechen auf Katecholamine aufgrund der strukturell zur erwartenden Downregulation von β -Rezeptoren zu vermuten ist. Darüber hinaus ist bei im Vorfeld angewandter β -Blockertherapie die Effektivität zusätzlich reduziert. In diesen Fällen ist die Anwendung eines Phosphodiesterase-III-Hemmers indiziert. Im Falle einer akuten kardialen Insuffizienz ist in Abhängigkeit des intravasalen Volumenstatus eine Stufentherapie mit Katecholaminen in Kombination mit einem Phosphodiesterasehemmer anzustreben. Abbildung 1 präsentiert die Stufentherapie bei Linksherzinsuffizienz.⁴⁴



Stufentherapie bei Linksherzinsuffizienz⁴⁴

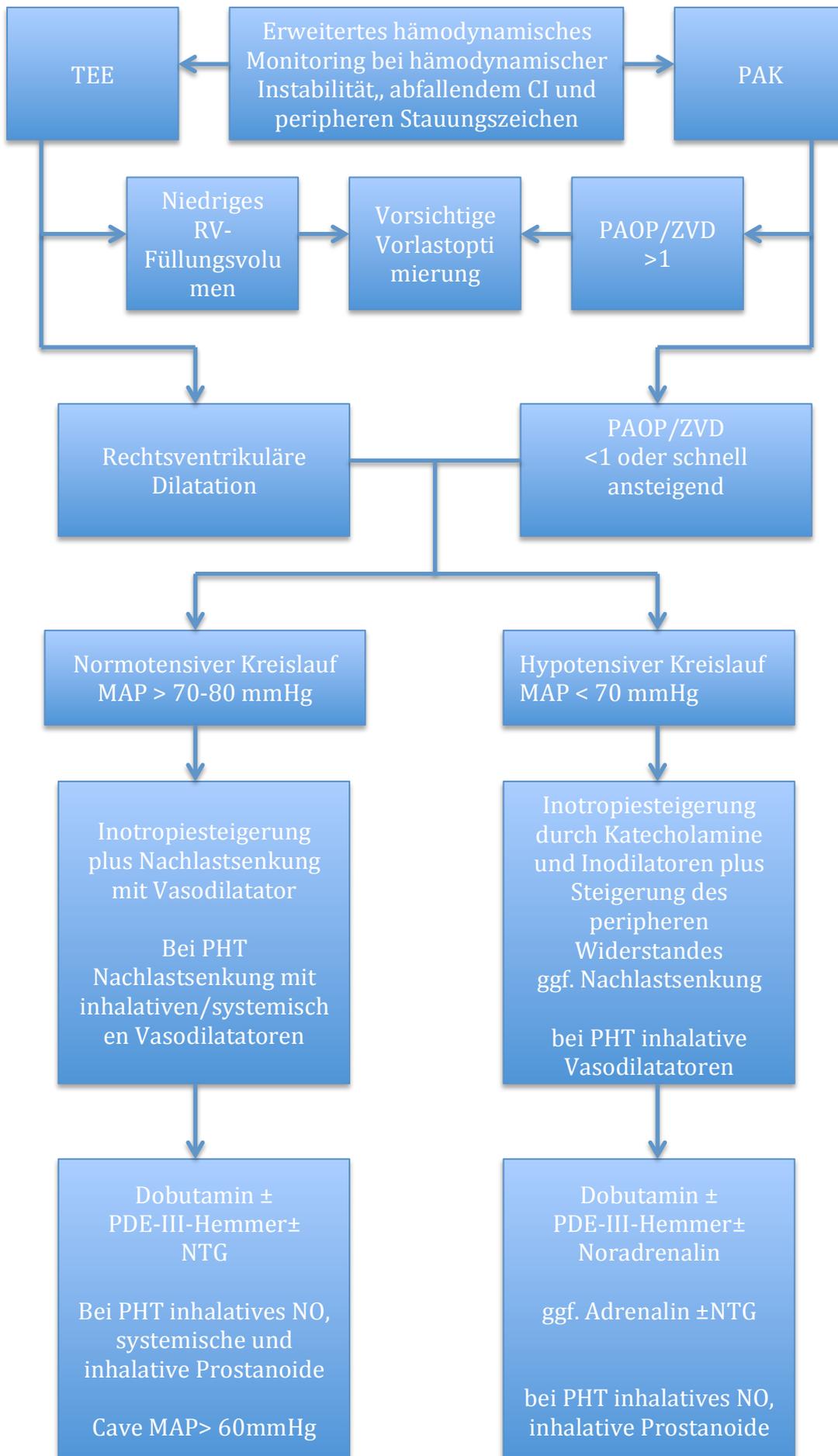
Abb.1

1.3.4 Rechtsherzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wird häufig primär mit einem Linksherzversagen in Verbindung gebracht, weshalb eine Rechtsherzinsuffizienz häufig unterschätzt und damit auch seltener diagnostiziert wird. Neben den bereits in 1.3.2 aufgeführten Risikofaktoren für ein LCOS sind Ursachen für ein Rechtsherzversagen vor allem im Rahmen von chronischen oder akuten Lungenerkrankungen wie der COPD, das akute respiratory distress syndrom (ARDS) oder einer perioperativ auftretende Lungenembolie und einem konsekutiv gesteigertem pulmonal arteriellen Druck vergesellschaftet. Daneben sind aber auch Überdruckbeatmungen, aber auch Myokardinfarkte mit Beteiligung der rechtsventrikulär versorgenden Koronarien wie z.B. der Arteria coronaria dextra ursächlich. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten zeichnet sich der rechte Ventrikel mit einer verminderten Muskelwand und einer erhöhten Compliance aus. Volumen- und Druckbelastungen führen schneller zu einer Dilatation bei gleichzeitig verminderter Kontraktilität. Dadurch kommt es zu einer verminderten Vorlast des linken Ventrikels. Zudem verdrängt ein volumenvergrößerter rechter Ventrikel den linken Ventrikel und führt durch eine verminderte diastolische Füllung zu einem verminderten HZV. Folglich kann es zu einer systemischen Hypotonie und einer verminderte

Koronarperfusion kommen, welche wiederum in einem verminderten Sauerstoffangebot und einer negativen Energiebilanz münden.

Therapeutisch gleicht der Algorithmus dem bei linksventrikulärer Insuffizienz. Nach initial optimaler Vorlasteinstellung durch Volumensubstitution sind vor allem durch Katecholamine assoziierte Druckerhöhungen in der Lungenstrombahn zu vermeiden, welche ein Rechtsherzversagen noch steigern können. Pulmonal vasodilatierende Medikamente wie der Phosphodiesterasehemmer Milrinon können dem entgegenwirken. Dabei muss allerdings ein systemischer Druckabfall kritisch betrachtet werden und bei hämodynamischer Relevanz systemische Vasokonstriktoren zum Einsatz kommen. Im Falle einer Rechtsherzinsuffizienz und einer pulmonalen Hypertonie ist nach Konsensusmeinung der additive Einsatz inhalativer Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostanoiden den systemisch wirkenden Vasodilatoren aufgrund deren lokalen und damit verminderten Nebenwirkungsspektrum zu bevorzugen. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über das therapeutische Vorgehen bei Rechtsherzinsuffizienz.⁴⁴



Stufentherapie bei Rechtsherzinsuffizienz⁴⁴

Abb. 2

Werden die angestrebten Zielwerte durch eine medikamentöse Therapie nicht erreicht, sollte eine Therapieeskalation mit mechanischer Unterstützung eingeleitet werden.⁴² Optionen wären die Implantation einer IABP sowie links, rechts oder biventrikuläre Unterstützungssysteme.⁴² Als Ultima Ratio kann bei Versagen der verschiedenen Therapieebenen auch die Indikation zur Herztransplantation überprüft werden.^{42,66} Treten Endorganschäden, wie ein akutes Nierenversagen, trotz guter Einstellung der Herz- und Kreislaufparameter auf, müssen spezielle Therapieschemata initialisiert werden. Einer Oligurie bei akutem Nierenversagen sollte durch kurzfristige Gaben von Schleifendiuretika entgegen gewirkt werden.^{52,56} Aus Ermangelung kausaler Medikation ist eine frühe Nierenersatztherapie indiziert.⁵²

1.4 Prophylaktische Maßnahmen zur Risikoreduktion

Zunehmendes Patientenalter und steigende Morbidität legen den Fokus auf Maßnahmen der Prävention und auf eine verbesserte präoperative Vorbereitung. Der sinnvollste Weg, das Risiko für Endorganschäden wie ein postoperatives Nierenversagen zu vermindern, ist die bestmögliche Einstellung von Begleiterkrankungen und die Optimierung der kardialen Funktion. Das Absetzen nephrotoxischer Medikamente wie NSAR oder bestimmter Antibiotika, nur kurzfristige und kleine Mengen von Kontrastmitteln in verdünnten Dosen, eine prophylaktische Harnalkalisierung und die Applikation bestimmter nephroprotektiver Medikamente können zu einer geringeren postoperativen Inzidenz eines akuten Nierenversagens beitragen.^{50,56} Allerdings liefern Studien hierzu widersprüchliche Ergebnisse.⁵⁰ Dennoch liegt der Fokus gerade im kardiochirurgischen Patientenlientel auf einer suffizienten Optimierung der präoperativen Herzfunktion, da diese wesentliche Auswirkung auf die postoperative Morbidität und Mortalität hat. Literaturabhängig liegt die Letalität bei einem Herz-Kreislaufversagen mit nachfolgend kardiogenen Schock mit 40-50% weiterhin sehr hoch.⁶⁷

Prophylaktische intraaortale Gegenpulsation:

Ein konventioneller Ansatz zur präoperativen Verbesserung der kardialen Funktion ist die mechanische Herzunterstützung in Form der IABP. Mehrere Studien zeigen bei präoperativer Implantation positive Einflüsse auf die Langzeitmortalität³, signifikant weniger Fälle von Low-Cardiac-Output² sowie weniger Nierenfunktionsstörungen mit vermindertem Gebrauch einer Nierenersatztherapie⁶⁸.

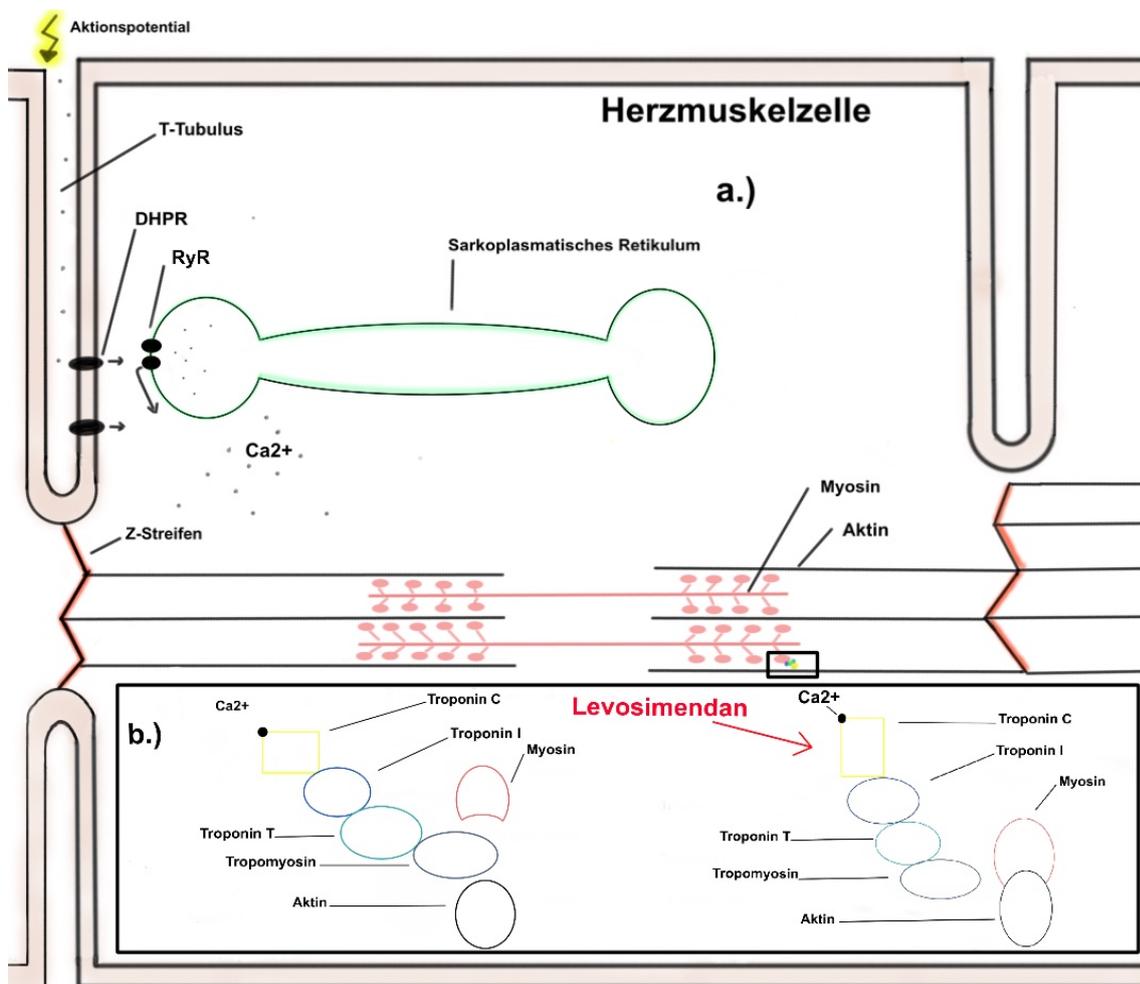
Prophylaktische Levosimendanapplikation:

Darüber hinaus können medikamentöse Maßnahmen einen effektiven Einfluss auf Herz- und Kreislauffunktion haben. Levosimendan verbessert mit seiner inodilatorischen⁶⁹ Wirkung kardiale Parameter und wird bei akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz auf Intensivstationen angewandt.⁷⁰ Zudem entdeckte man eine kardioprotektive Wirkung von Levosimendan durch die Aktivierung mitochondrialer Kaliumkanäle.⁷¹⁻⁷³ In diesem Rahmen ist eine Indikationsausweitung im Sinne einer medikamentösen Brückentherapie bei herzchirurgischen Patienten diskutabel.^{74,75} Untersuchungsergebnisse zeigen bei präoperativer Anwendung von Levosimendan in Bypassoperationen eine verbesserte Herzfunktion und ein vermindertes Auftreten eines Low-Cardiac-Output-Syndroms.⁷⁶⁻⁷⁸ Levosimendan wirkt sich ebenfalls positiv auf die Nierenfunktion aus und senkt den Bedarf an Dialyseverfahren.⁷⁹ Einige Studien zeigten auch verkürzte postoperative intensivstationäre Aufenthalte⁷⁸ sowie eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität.^{78,80}

1.5 Levosimendan

Levosimendan (LE, Simdax) wurde zusammen von den pharmakologischen Unternehmen Orion Corporation und Abott Laboratoires entwickelt.⁸¹ Das Medikament wurde aufgrund seiner Inotropie steigernden Wirkung zuerst für die Kurzzeitbehandlung der akuten Herzinsuffizienz, später für die stationäre Kurzzeitbehandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF) empfohlen, wenn herkömmliche Therapieschemata in Form von Diuretika, ACE-Hemmer oder β -Blocker nicht als ausreichend erscheinen. Darüber hinaus sollten Begebenheiten vorliegen, in denen die Applikation von inotropisch wirksamen Substanzen als geeignet betrachtet werden.^{82,83} 2001 erhielt LE Einzug in die europäischen Leitlinien der Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz.⁸³ Eine Zulassung in Deutschland erfolgte im Februar 2014.⁸⁴

1.5.1 Ablauf der Herzkontraktion⁸⁵



Elektromechanische Kopplung im Rahmen der Herzmuskelkontraktion

Abb, 3

a.) Ein elektrischer Reiz (Aktionspotential) durch das Erregungsleitungssystem führt zur Öffnung der L-Typ-Ca²⁺Kanäle am Sarkolemm und der Dihydropyridinrezeptoren in den T-Tubuli. Das einströmende Ca²⁺ aktiviert die Ryanodinrezeptoren des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) und führt ebenfalls zum endogenen Ca²⁺-Ausstrom aus dem SR in das Zellzytosol (Ca²⁺-getriggerte Ca²⁺-Freisetzung).

b.) Ca²⁺ bindet an das Troponin C, welches die weiteren Regulatorproteine (Troponin I, T, Tropomyosin) zu einer Konformationsänderung bewegt, sodass die Bindungsstellen zwischen den Motorproteinen Aktin und Myosin frei werden und sich der Querbrückenzyklus bilden sowie die ATP-abhängige Verschiebung der Aktin- und Myosinfilamente erfolgen kann. Makroskopisch kommt es zu einer Verkürzung der Herzmuskelzelle.

1.5.2 Wirkungsmechanismus und denkbare Indikationen von Levosimendan

Eine der wesentlichen Hauptwirkmechanismen von LE ist sein kontraktionsfördernder Einfluss auf den Herzmuskel.⁸¹ Im Gegensatz zu den konventionellen Inotropika wie zum Beispiel die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin oder der Phosphodiesterasehemmer Milrinon, wirkt LE in therapeutischer Dosierung nicht über eine Erhöhung des second messengers cAMP.^{86,87} Die Produktion von cAMP erfolgt durch die Bereitstellung und Verarbeitung von ATP. Dies bedeutet einen vermehrten Energieverbrauch für die Zelle und damit verbunden eine erhöhte Sauerstoffutilisation aus der Blutbahn. Klassische Inotropika erkaufen sich folglich die gesteigerte Kontraktionskraft über einen erhöhten Energieverbrauch.^{86,88} Auf lange Sicht kann dies gerade in Situationen mit Engpässen in der Blutversorgung, wie bei Herzinsuffizienz, zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage führen. Negative Folgen sind dabei die Entwicklung eines erhöhten Arrhythmierisikos. Gesteigerte Morbidität und Mortalität können die Folge sein.^{82,89}

LE gehört zu der Gruppe der Kalziumsensitizer.^{81,83,90} Die medikamentöse Wirkung liegt in der Erhöhung der Sensitivität kardialer Troponine für Kalzium. Es stabilisiert die Wechselwirkung zwischen Kalzium und Troponin C und erleichtert so den Ablauf des Querbrückenzyklus zwischen Aktin und Myosin (siehe Abb. 3.b.).^{81,90} Hieraus resultiert eine gesteigerte Kontraktionskraft des Herzmuskels. Da dieser Vorgang ohne Nettoerhöhung von Kalzium in der Zelle erreicht wird, verbraucht LE für das gesteigerte Auswurfvolumen nicht mehr Energie bzw. Sauerstoff.^{90,91}

Das starke Bindungsverhalten von LE zu Troponin C liegt nur in Phasen erhöhter Kalziumspiegel in der Zelle, also in der Systole, vor.⁹² Verschiedene Studien zeigten keinen Einfluss von LE auf den zeitlichen Ablauf der Diastole^{93,94}, einige sogar einen beschleunigten lusitropen Effekt.⁹⁵ Durch einen korrekten Ablauf der Diastole ist eine ausreichende Perfusion des Herzmuskels gewährleistet. Dadurch kann sich auch das Arrhythmierisiko verringern.

Darüber hinaus zeichnet sich LE durch weitere Wirkmechanismen aus. In therapeutischen Dosierungen bewirkt LE über eine Aktivierung ATP- und spannungsabhängiger Kalium-Kanäle eine Vasodilatation unterschiedlicher Gefäßregionen.^{96,97} Der relaxierende Effekt tritt aufgrund eines Auswärtsstroms von Kalium mit nachfolgender Hyperpolarisation der Zelle ein.⁹⁸ Durch die konsekutive Vor- und Nachlastsenkung wird ein insuffizient arbeitendes Herz entlastet. Während eine rein gefäßerweiternde Wirkung bei Patienten mit kritischer Blutperfusion das Outcome des Patienten negativ beeinflussen würde, fördert LE durch seine gleichzeitige Inotropie steigernde und gefäßerweiternde Wirkung die Perfusion unterschiedlicher Organsysteme. Vasodilatorische Effekte mit verbesserter Durchblutung wurden bereits

für koronare^{99,100}, pulmonale¹⁰¹, systemische¹⁰¹ und portalvenöse¹⁰² Gefäßgebiete nachgewiesen. Eine verbesserte Blut- und Substratversorgung resultiert in einer verbesserten Organfunktion. Dies kann eine positive Langzeitauswirkung nach sich ziehen.

Zudem zeichnet sich eine kardioprotektive Wirkung von LE durch Aktivierung kardialer energieabhängiger Kaliumkanäle ab.⁷³ Ischämische Situationen sind durch schwindende Konzentration von ATP in der Herzmuskelzelle charakterisiert. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg von ADP und weiteren Stoffwechselzwischen- und Endprodukten. Steigende ADP-Konzentrationen aktivieren ATP-abhängige Kaliumkanäle sowohl in den Mitochondrien, als auch in der Zellmembran der Herzmuskelzelle.¹⁰³ Geöffnete Kaliumkanäle in der Zellmembran führen über einen Kaliumausstrom zu einer zunehmenden Repolarisierung der Zelle. Dies bewirkt einen verminderten Einstrom von Kalzium durch die spannungsabhängigen Kalziumkanäle. Der Ablauf des Herzaktionspotentials wird verkürzt. Die Zelle kann über diesen Mechanismus einer Kalziumüberladung und dem konsekutiv gesteigerten ATP-Verbrauch in Engpässen der Energieversorgung entgegenwirken.¹⁰⁴ In den Mitochondrien wird die Energiegewinnung der Zelle sichergestellt. Kaliumkanäle in der Mitochondrienmembran können über eine Regulierung des Kaliumzustroms das Volumen des Intermembranraums und des Matrixraums beeinflussen. In ischämischen Phasen der Zelle werden über diesen Mechanismus eine Kontraktion der Mitochondrienmatrix und ein zu starkes Anschwellen des Intermembranraumes verhindert.⁷² Darüber hinaus werden in diesen Situationen die Bildung freier oxidativer Radikale reguliert und die Energiegewinnung durch aktivierte Kaliumkanäle optimiert.^{72,105} Mit Hilfe dieser zugrunde liegenden Signalwege schützt sich die Zelle vor Apoptose und konditioniert sich selbst in ischämischen Phasen in Vorbereitung auf nachfolgende Engpässe.¹⁰⁶ Studien zeigten ein bessere Widerstandsfähigkeit von Herzmuskelzellen in energiearmen Phasen, die bereits einer Ischämie ausgesetzt waren.¹⁰⁷ Dieses Phänomen wurde als kardiale ischämische Präkonditionierung bezeichnet.¹⁰⁸ Pharmakologische Studien zeigten eine Wirkung von LE an eben diesen Kaliumkanälen.^{71,109} Es verbesserten sich Herzparameter nach Ischämie durch vorherige Applikation von Levosimendan in experimentellen^{73,109} und klinischen¹¹⁰ Studien. Levosimendan wird deshalb ebenfalls ein kardioprotektiver Effekt und eine Rolle in der kardialen Präkonditionierung zugeschrieben.

Gerade diese Wirkungseffekte lassen ein erweitertes Indikationsspektrum im Bereich der kardiovaskulären Chirurgie möglich erscheinen. Positive Effekte von LE auf Herzparameter während herzchirurgischer Eingriffe wurden bereits beschrieben.⁷⁶

Als geeignete Indikationen⁷⁵ erscheinen:

- Prä- und perioperativer Einsatz in der Kardiochirurgie zur Herzunterstützung bei hochgradig eingeschränkter LVEF
- Postoperative Unterstützung bei Abgang von der Herz-Lungen-Maschine
- Plegietrauma im Rahmen von CABG und Non-CABG Eingriffen

1.5.3 Klinische Angaben: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Im Allgemeinen bewirkt LE eine Verbesserung der kardialen Funktion und verschiedener Outcomeparameter. Mehrere Dosisfindungsstudien wurden durchgeführt.^{101,111} Eine verbindliche Dosis oder Applikationsart scheint dennoch nicht gefunden.¹¹² In der initialen Pivot-Studie der Orion Pharma AG wurde eine Bolusapplikation von 6 – 12 µg/kgKG gefolgt von einer 24-stündigen Infusion mit 0,1 µg/kgKG/min durchgeführt.¹¹³ Der Bolus wurde diskutiert um eine rasche Aufdosierung sowie einen ausreichenden Präkonditionierungseffekt auf Patienten mit Herzinsuffizienz zu erzielen.⁸⁴ Die Bolusapplikation ist nicht obligat. Auch ohne initialen Bolus konnten in Studien positive kardiopulmonale Effekte nachgewiesen werden.^{114,115} Im empfohlenen therapeutischen Bereich scheinen Nebenwirkungen wie Hypotonie oder Tachykardien zudem seltener aufzutreten.^{116–118}

Aktuell wird eine 24-stündige Infusion mit einer Dosis von 0,1 µg/kgKG/min ohne Bolus empfohlen. Je nach Verträglichkeit kann die Laufrate der Infusion auf 0,2 µg/kgKG/min erhöht oder auf 0,05 µg/kgKG/min reduziert werden.¹¹³

An der Universitätsklinik Gießen wurde im Regelfall eine 24-stündige Infusion mit 12,5 mg LE während der Narkoseeinleitung verabreicht.

Während der Dauer der Applikation und bis zu 72 Stunden nach Terminierung sollte eine Monitorkontrolle mit Dokumentation von Puls, Blutdruck, Herzfrequenz und Urinausscheidung erfolgen.

Die pharmakokinetischen^{75,81,82,96} Eigenschaften von LE sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Verstoffwechslung erfolgt über die Leber und die Niere. 5% werden in den aktiven Metabolit OR – 1896 überführt.^{82,96} Durch seine prolongierte Halbwertszeit und seine ebenfalls Inotropie steigernde Wirkung können positive Effekte auf kardiopulmonale Parameter bis zu einer Woche nach Applikation bestehen.^{119–121}

Pharmakokinetische Eigenschaften von Levosimendan

Levosimendan (Simdax®)

Applikationsarten

Oral möglich (erschwert durch sehr kurze Halbwertszeit)
Empfohlen: 24h-Infusion

Pharmakokinetische Eigenschaften von Levosimendan	
Halbwertszeit (h)	1
Zeit bis Schwellenmaxima im Blut	
Bolus (min)	10
24h-Infusion (h)	4
Dosis	
Bolus ($\mu\text{g}/\text{kgKG}$)	6 – 12
24h-Infusion ($\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$)	0,1 – 0,2
Orale Bioverfügbarkeit (%)	85
Verteilungsvolumen (l)	20
Proteinbindung (%)	95 – 98
Verstoffwechslung	Ausscheidung erfolgt über Leber (Galle) und Niere
Clearance (ml/min)	200 – 360
Aktiver Metabolit	OR-1896
Halbwertszeit (h)	80
Zeit bis Schwellenmaximum im Blut (h)	24 – 36 (nach Ablauf der 24h-Infusion)

Pharmakokinetische Eigenschaften von LE

Tabelle 2

1.5.4 Nebenwirkungen

Insgesamt scheint LE innerhalb der bisherigen Indikationen gut verträglich.⁹⁶ Nebenwirkungen werden vor allem bei Anwendung des Medikaments in höherer Dosierung beschrieben.^{78,111}

Studien zeigten vor allem vermehrtes Auftreten von Kopfschmerzen, Unwohlsein und Übelkeit.^{111,118,122}

In höheren Dosierungen wirkt LE ähnlich wie Milrinon über eine Phosphodiesterase-III-Hemmung.¹²³ Dadurch erhöhen sich die cAMP-Spiegel in der Zelle. Über diesen Mechanismus kann einerseits die Inotropie gesteigert werden, andererseits wird dafür mehr Sauerstoff und folglich Energie verbraucht. cAMP-abhängig werden auch Kalziumpumpen im sarkoplasmatischen Retikulum aktiviert. Diese sogenannten SERCA beschleunigen die Abnahme des Kalziumspiegels in der Zelle. Dies führt zu

einem positiv lusitropen Effekt.⁹⁵ Beide Mechanismen können das erhöhte Arrhythmierisiko wie neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder ventrikuläre Extrasystolen erklären. Allerdings lieferten Studien hierfür im Vergleich zu Placebo widersprüchliche Ergebnisse.^{124–126}

Durch den vasodilatatorischen Effekt von LE auf unterschiedliche Gefäßgebiete, scheinen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypotension oder gesteigerte Herzfrequenzen denkbar.¹²⁷

Darüber hinaus wurde auch ein Rückgang im Kaliumspiegel, im Hämoglobin und in der absoluten Erythrozytenzahl beobachtet.¹¹¹ Hierfür könnten auch vermehrte Infusionsgaben, die einer Hypotension entgegenwirken sollen, eine Rolle spielen.

1.6 Die intraaortale Ballonpumpe

1.6.1 Historischer Hintergrund

Die intraorale Ballonpumpe (IABP) ist das am meisten eingesetzte mechanische kardiale Entlastungssystem bei myokardialem Pumpversagen.¹²⁸

Erste Überlegungen und experimentelle Studien zum Konzept der diastolischen Augmentation wurden in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt.^{129,130} Ziel war es, Patienten mit stark eingeschränkter Herzleistung parallel zur medikamentösen Therapie eine mechanische Herzunterstützung zukommen zu lassen.

Nach den theoretischen Vorüberlegungen sollten durch Erhöhung des diastolischen Aortendrucks die Perfusion in den Koronarien und das damit verbundene Sauerstoffangebot in der Diastole gefördert werden.¹³¹

Durch positive hämodynamische Ergebnisse in tierexperimentellen Studien wurden 1967 erste Versuche am Menschen durchgeführt.^{132,133} Im Laufe der Zeit verbesserten sich die technischen Voraussetzungen der IABP. 1980 wurde durch Bregman et. al. die perkutane Implantation in Seldingertechnik etabliert.¹³⁴ Im Vergleich zur offenen Gefäßpräparation und aufgrund steigender klinischer Erfahrung in der Anwendung, konnten die Komplikationsraten verringert und das Indikationsspektrum für die IABP erweitert werden.^{135–137} Bis zur Jahrtausendwende wurde die IABP häufig von interventionell arbeitenden Kardiologen bei hochrisiko-Patienten vor PTCA-Intervention implantiert, mit verbesserten Ergebnissen.^{131,138} Neuere Studien zeigten allerdings gegenteilige Resultate über die Effekte der IABP auf das postoperative Outcome und das Langzeitüberleben.⁶⁷ Im SHOCK-II Trial wurden zwischen 2009 und 2012 600 Patienten im infarktbedingten kardiogenem Schock und früher vorwiegend

interventioneller Revaskularisierung entweder isoliert intensivmedizinisch behandelt oder einer zusätzlichen mechanischen Gegenpulsation als Unterstützungsverfahren zugeführt. Weder der primäre Endpunkt der 30-Tage-Sterblichkeit noch die sekundären Endpunkte wie Kreislaufparameter, Nierenfunktion, medizinische Behandlungstage sowie Beatmungstage konnten eine Überlegenheit bzw. einen statistischen Vorteil der IABP aufzeigen. Vor allem im Bereich der interventionellen Kardiologie führte dies zu Zweifel über den Nutzen und einer verminderten Gebrauch der IABP als mechanisches kardiales Unterstützungsverfahren.

Allerdings lassen sich die Ergebnisse des SHOCK-II-Trial nicht auf den Bereich der kardiovaskulären Chirurgie übertragen, da weniger als 4% der Patienten primär einer kardiochirurgischen Koronarrevaskularisierung zugeführt wurden.⁶⁷

Vor allem in der kardiovaskulären Chirurgie entwickelte sich die IABP zu einem effektiven und schnell zu etablierenden kardialen mechanischen Unterstützungssystem zur Stabilisierung der Herzleistung. Zu Beginn wurde es mehrheitlich implantiert, um postoperativen Komplikationen, wie dem LCOS entgegenzuwirken.¹³¹ Insgesamt ist die Studienlage über den Nutzen der IABP aufgrund mangelnder prospektiver-randomisierter Studien überschaubar. Dies spiegelt sich auch in der S3-Leitlinie über den Einsatz der IABP bei kardiochirurgischen Patienten mit kardialer Dekompensation wieder. Hier wurde ein Empfehlungsgrad B ausgesprochen. Das Evidenzniveau IV zeigt den Mangel an ausreichenden Arbeiten zu diesem Thema und impliziert zugleich die Durchführung weiterer prospektiver kontrollierter-randomisierter Studien.⁶⁷

1.6.2 Wirkmechanismus der IABP und deren Indikationen

Der Wirkungsmechanismus^{128,130,131} der IABP beruht auf der Umkehr physiologischer Druckverhältnisse in der Aorta. Über einen Femoraliskatheter wird ein Polyethylenballon in die thorakale Aorta distal des Abgangs der linken Arteria subclavia platziert. Mit Hilfe eines Elektrokardiogramms oder durch Drucksonden werden exakte Zeitpunkte identifiziert, in denen der Ballon über den Katheter in der Diastole inflatiert und unmittelbar vor Beginn der Systole deflatiert wird.

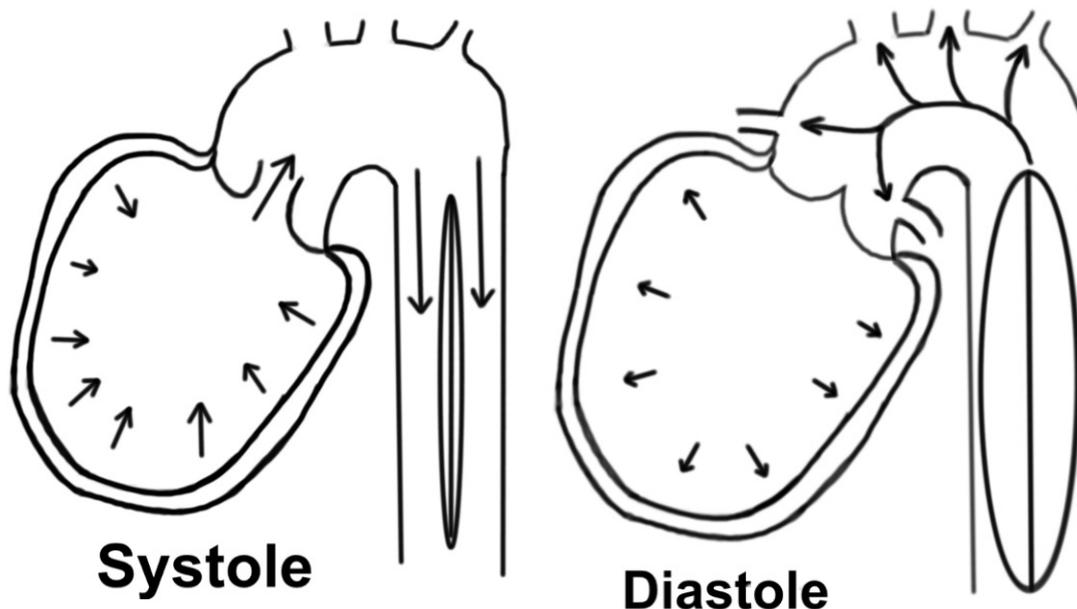
Durch die Volumenvergrößerung des Ballons zu Beginn der Diastole wird der intraaortale diastolische Druck erhöht. Dies führt zu einer rückwärtsgewandten Volumenverschiebung im Aortenbogen oberhalb des Ballons. Hieraus resultiert eine gesteigerte Perfusion in den herzversorgenden Koronarien und folglich ein erhöhtes Sauerstoffangebot für das Myokard. Durch diesen Mechanismus ist eine gesteigerte kardiale Energiebereitstellung gewährleistet und eine verbesserte Kontraktilität möglich.

Die Deflation des Ballons vor Beginn der Systole führt zu einer Nachlastsenkung und vermindert die Wandspannung in der Aorta. Dadurch sinkt der linksventrikuläre enddiastolische Druck und konsekutiv der Druck und die Wandspannung im rechten Ventrikel. Das Herz benötigt weniger Energie für die systolische Kontraktion.

Über die Verringerung der Herzarbeit und durch die positive Energiebilanz kann das Herzzeitvolumen gesteigert werden. Patienten mit eingeschränkter Herzleistung können so über das Wirkprinzip der diastolischen Gegenpulsation entlastet werden.

a.)

b.)



IABP

Abb.4

Die Abbildung zeigt die Funktionsweise der IABP in der a.) Systole mit deflatiertem Ballon und in der b.) Diastole mit entfaltetem Ballon und konsekutiver diastolischer Druckaugmentation.

Indikationen^{128,137}

Die IABP wurde bei ihrer Einführung zuerst bei Patienten mit kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt eingesetzt.¹³¹ Bis zum heutigen Tag hat sich das Indikationsspektrum^{133,137} erweitert:

- Myokardiales Pumpversagen bei kardiogenem Schock
- Myokardinfarkt mit mechanischen Komplikationen (Ventrikelseptumdefekt, Papillarmuskelabriss)
- Ventrikuläre Tachykardie (ischämiebedingt, therapierefraktär)
- Instabile Angina Pectoris (therapierefraktär)
- Prävention des Low-Cardiac-Output nach kardiochirurgischem Eingriff

- Prä-,intra-,postoperativ bei kardiochirurgischem Eingriff
- Prophylaktisch bei Hochrisiko-PCI
- Prophylaktischer Einsatz der IABP vor Hochrisiko-Herzoperation

Gerade der prophylaktische Einsatz der intraaortalen Gegenpulsation und deren Nutzen werden im Bereich der kardiovaskulären Chirurgie kontrovers diskutiert.

Ranucci et al. (2013) konnte zuletzt keinen signifikanten Einfluss der präoperativen IABP-Implantation bei hochgradig eingeschränkter kardialer Pumpfunktion (LVEF<35%) und sich anschließender kardiochirurgischer Bypassoperation auf die postoperativen Morbiditätsrate herausarbeiten.¹³⁹ Dennoch zeigen mehrere jüngere Metaanalysen, randomisiert-kontrollierte Studien sowie retrospektive Arbeiten einen signifikanten Überlebensvorteil bzw. zumindest einen Trend zu einem Überlebensvorteil kardiochirurgischer Hochrisiko-Patienten im Falle des präoperativen Einsatzes der IABP. Rückgeführt wurde der positive Einfluss der IABP ob ihrer theoretischen hämodynamischen Effekte auf eine Verminderung der perioperativen Ischämie während der extrakorporalen Zirkulation sowie eine Verbesserung hämodynamisch kritischer Situationen, wie z.B. im Rahmen der Narkoseeinleitung. Bezüglich des optimalen Implantationszeitpunkt scheint laut Studienlage ein früherer Einsatz 24 Stunden vor Herzoperation hämodynamisch überlegen zu sein. Aufgrund erhöhter monetärer Faktoren und der erschwerten Logistik wird allerdings eine präoperative Implantation zwei Stunden vor chirurgischen Eingriff favorisiert.⁶⁷

In der S3 Leitlinie wird der prophylaktische Einsatz der IABP bei Patienten mit Hochrisikoprofil und hämodynamischer Stabilität vor herzchirurgischen Eingriff mit einem Empfehlungsgrad B, Evidenzniveau 1b empfohlen.⁶⁷

1.6.3 Kontraindikationen^{128,130} und Komplikationen^{4,131}

Zu den Kontraindikationen gehört die Aortenklappeninsuffizienz, welche bei Anlage einer IABP aggraviert würde. Darüber hinaus ist eine IABP-Implantation bei Gefäßmalformationen wie Aortendissektion, Aortenaneurysma oder einer pAVK nicht indiziert. Bei erhöhtem Blutungsrisiko oder Sepsis sollte eine Ballonpumpe als herzunterstützendes System ebenfalls nicht implantiert werden,

Vaskuläre Komplikationen wie ein erhöhtes Blutungsrisiko, Thrombenbildung, Embolien sowie die Verlegung von Gefäßabgängen zählen zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen. Beinischämien und Amputationen können dabei die Folge sein. Iatrogen verursachte Aneurysmata oder Hämatombildung an der Einstichstelle sind möglich. Darüber hinaus sind lokale oder systemische Infektionen

durch die implantierte Ballonpumpe denkbar. Mechanische Komplikationen wie eine Ballonruptur mit Gasembolien sind selten, ebenfalls iatrogen verursachte Aortendissektionen oder eine Ruptur der Aorta. Durch den vermehrten Einsatz und die steigende klinische Erfahrung im Umgang mit der IABP scheinen die Komplikationsraten insgesamt rückläufig.^{4,128}

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, wie das postoperative Outcome von Patienten mit präoperativ hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion durch 1. Prophylaktische Applikation von LE, 2. Prophylaktische Applikation einer IABP und 3. Kombinierte prophylaktische Applikation von LE und IABP beeinflusst werden kann. Unter anderem sollten dabei folgende Primär- und Sekundärendpunkte untersucht werden:

1. Welchen Einfluss haben die drei unterschiedlichen Präkonditionierungsstrategien auf das Kurzzeit-Outcome definiert als postoperatives 30-Tages-Überleben?
2. Welchen Effekt haben die unterschiedlichen prophylaktischen Anwendungen auf das Langzeitüberleben?
3. Wie verhalten sich verschiedene klinische Outcome-Parameter unter den drei Präkonditionierungsstrategien?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Ziel der Studie war es, die Auswirkung von unterschiedlichen prophylaktischen kardialen Präkonditionierungsverfahren auf definierte Kurz- und Langzeitparameter zu identifizieren. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2013. Erfasst wurden alle erwachsenen Patienten mit präoperativ hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, die sich im Beobachtungszeitraum im Universitätsklinikum Gießen einer Herzoperation unter Einsatz der HLM unterzogen. Hierunter wurden unterschiedliche Operationsabläufe bzw. Vorgehensweisen zusammengefasst:

- Aortokoronare Revaskularisation mit Anlage eines oder mehrerer aortokoronarer Bypässe (kurz: isolierter CABG)
- Klappenrekonstruktion oder Klappenersatz (isolierter Non-CABG)
- Zwei Prozeduren (CABG und Non-CABG möglich)
- Drei oder mehr Prozeduren.

Als hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion wurde eine präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 45% definiert (siehe 2.2.1).

Für die Studie wurden drei Patientenkollektive identifiziert. Alle drei zu betrachtenden Gruppen erfuhren verschiedene Arten einer präoperativen kardialen Präkonditionierungsstrategie, um das Risiko von Komplikationen, wie die Entwicklung eines postoperativen LCOS zu verhindern. Das erste Patientenkollektiv bekam aufgrund der theoretischen Vorüberlegungen das Medikament LE prophylaktisch als Off-Label-Indikation verabreicht (Gruppe-LE; s. 2.1.1). Das zweite Kollektiv erhielt in einem ersten Eingriff die Anlage einer IABP als konventionelles Verfahren zur Unterstützung der Herzleistung (Gruppe-IABP; s. 2.1.2). Einer dritten Vergleichsgruppe wurden beide Strategien einer kardialen Präkonditionierung zugeführt (Gruppe LE+IABP). Die Indikation über den jeweiligen prophylaktischen Einsatz wurde individuell entsprechend der klinischen Erfahrung der behandelnden Ärzteschaft (Chirurg und Anästhesist) am Universitätsklinikum Gießen getroffen. Dabei wurde im Falle einer durch Kardiomyopathie bzw. bei Klappenvitien bestehenden hochgradig

reduzierten LVEF der prophylaktische Einsatz von Levosimendan bevorzugt. Die Indikation zur Implantation einer IABP wurde bei hochgradig reduzierte LVEF auf dem Boden einer fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankung und damit verminderter Koronarperfusion gestellt.

2.1.1 Prophylaktische Levosimendanapplikation

Kriterien für eine prophylaktische Behandlung mit LE waren hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $<35\%$ und chirurgisch zu versorgende Klappenvitien. Begonnen wurde die Applikation von LE während der anästhetischen Einleitung vor herzchirurgischer Operation. Als Dosis wurden insgesamt 12,5 mg LE mittels Perfusor intravenös über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht. Auf eine initiale Bolusgabe wurde verzichtet. Eine zweite Gabe LE war primär nicht vorgesehen und wurde postoperativ nur im Fall von medikamentös nicht beherrschbarer Kreislaufinsuffizienz oder bei Weaning-Problemen von der Herz-Lungen-Maschine appliziert.

2.1.2 Prophylaktische IABP

Die primär prophylaktische Implantation einer IABP ist laut Leitlinie der DGTHG bei Hochrisikopatienten vor koronararterieller Bypassoperation indiziert. Bedingung für die Einstufung als Hochrisikopatient ist eine hochgradig eingeschränkte LVEF $< 35\%$, oder eine instabile Angina Pectoris ohne Ansprechen auf antianginöse Medikation. Die Implantation erfolgte mit einem Zeitabstand von mindestens zwei Stunden vor herzchirurgischem Eingriff. Dabei wurde minimalinvasiv über eine Punktion der Femoralarterie eine von der Patientengröße abhängiger Ballon in Seldingertechnik in die thorakale Aorta bis zwei Zentimeter unterhalb des Abgangs der rechten Arteria subclavia vorgeschoben. Die korrekte intraaortale Lage wurde mittels Röntgen-Thorax oder transoesophagealer Echokardiografie (TEE) verifiziert. Der Unterstützungsmechanismus wurde auf 1:1 eingestellt, d.h. jede Herzaktion erfuhr eine mechanische Unterstützung. Dabei wurde der Ballon mit maximalem Druck gefüllt. Während der Dauer der IABP-Unterstützung sollten täglich Kontrollröntgenbilder die korrekte Lage des Ballons sichern. Eine mindestens dreimal tägliche Kontrolle der Fußpulse, der Extremitätentemperatur sowie ein Labor mit Entzündungs- und Laktatparameter sollten mögliche Komplikationen wie Extremitäten- oder Mesenterialischämie frühzeitig aufdecken. Während der gesamten IABP-Zeit wurde eine suffiziente Antikoagulation durch Heparin angestrebt.

Die postoperative Terminierung der IABP-Implantation erfolgte nach einem einheitlichen Weaning-Protokoll. Nach einer Zeitspanne von jeweils vier Stunden erfolgte die Abfrage der hämodynamischen Parameter. Lagen stabile Zielkriterien in Form der Dosisapplikation von Katecholaminen (Adrenalin < 0,05 µg/kg/min), stabile Kreislaufverhältnisse (CI > 2,5 l/min/m²), eine ausreichende gemischtvenöse Sättigung (SvO₂ > 65%) sowie eine ausreichende Diurese (0,5 ml/kg/min) vor, wurde eine schrittweise Reduzierung der mechanischen Unterstützungsfrequenz vorgenommen. Werden die Zielp Parameter auf der niedrigsten Unterstützungsstufe erfüllt, wurde die IABP entfernt.

2.2 Studienpopulation

Für die Identifikation des zu untersuchenden Patientenkollektivs wurden nachfolgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Kardiochirurgischer Eingriff mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zwischen dem 01.01.2008 und 31.12.2013 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie Gießen
- Bei Aufnahme zur Operation linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 45% dokumentiert. Zwar ist eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion definiert als kleiner 30%. Da sich im Rahmen der klinischen Erfahrung Diskrepanzen zwischen auswertig mitgebrachten Untersuchungsbefunden und intraoperativ gemessenen LVEF von 20 – 30 % zeigten, wurde für diese Untersuchung eine LVEF unter 45% gewählt. Somit sollte weitgehend sichergestellt werden, dass alle Patienten mit hochgradig reduzierter LVEF auch tatsächlich erfasst wurden.
- Prophylaktische Indikation bezüglich LE-Applikation oder IABP-Implantation oder beides
- Alter zum Operationszeitpunkt > 18 Jahre

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Keine Operation durchgeführt
- Bei Aufnahme zur Operation linksventrikuläre Ejektionsfraktion > 45%
- Levosimendan oder IABP-Implantierung aus nicht-prophylaktischer Ursache
- Alter zum Operationszeitpunkt < 18 Jahre

2.2.3 Identifikation des Patientenkollektivs

Die Akquirierung des Gesamtpatientenkollektivs erfolgte über zwei unterschiedliche Datenbankabfragen:

1. Über das bundesweite herzchirurgische Qualitäts- und Informationsmanagement-System (QIMS) werden alle Patienten, welche sich am Universitätsklinikum Gießen einer kardiochirurgischen Operation unterziehen, erfasst. Dabei werden im Rahmen der ärztlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) aus Zuweiserunterlagen extrahiert und in dieser Datenbank dokumentiert. Dadurch ist es möglich über diese Datenbank alle Patienten mit präoperativ eingeschränkter LVEF kleiner 45% zu identifizieren.

In einem weiteren Schritt wurden bei allen über QIMS ermittelten Patienten die Papier- bzw. elektronischen Krankenakten und Narkoseprotokolle hinsichtlich der LVEF geprüft. Alle Patienten, welche hier keine hochgradig eingeschränkte LVEF aufwiesen, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2. In einer zweiten Datenbankabfrage wurde über die am Universitätsklinikum Gießen verwandte elektronische Patientenverwaltungs-Software (ICU-Data, IMESO) alle Patienten ermittelt, welche im obigen Zeitraum LE erhalten haben.

Beide Datenbankabfragen wurden synchronisiert. Hieraus ergab sich das Gesamtpatientenkollektiv (n=381), das aus Patienten bestand, welche LE erhielten und Patienten, welche kein LE verabreicht bekamen. Patienten mit Applikation von LE wurden als Interventionsgruppe, Patienten ohne Applikation von LE als Kontrollgruppe zusammengefasst. Hieraus ergaben sich unterschiedliche Fragestellungen. Zum einen wurde der Einfluss eines prophylaktischen Einsatzes von LE gegenüber der gängigen Behandlung kardiochirurgischer Patienten mit hochgradig reduzierter Pumpfunktion untersucht. Diese Fragestellung wurde durch Frau Dr. Stella Lipp untersucht.¹⁴⁰ Zum anderen wurde explizit der Vergleich unterschiedlicher Präkonditionierungsstrategien (LE, IABP) und deren postoperative Auswirkung auf den kardiochirurgischen Hochrisikopatienten in der vorliegenden Studie untersucht.

2.2.4 Das Patientenkollektiv

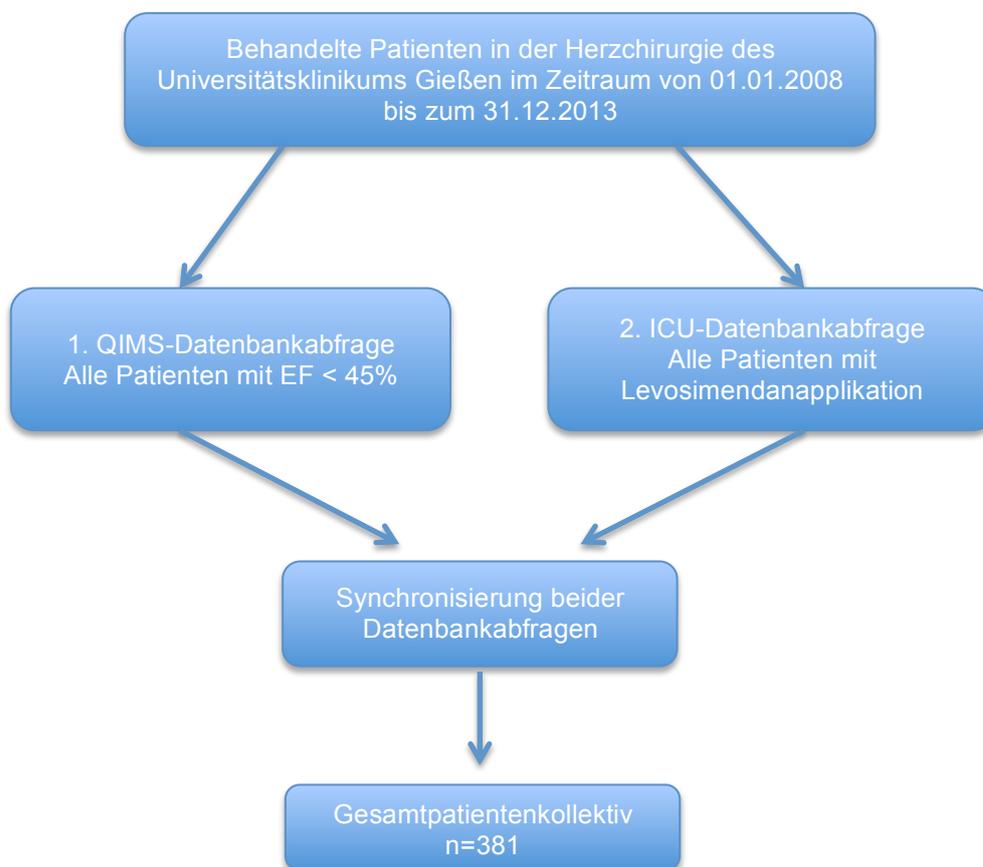
Aufgrund der Fragestellung mussten aus dem Gesamtpatientenkollektiv drei Behandlungsgruppen ermittelt werden.

In einem ersten Schritt differenzierte man alle Patienten aus der Interventionsgruppe, welche Levosimendan prophylaktisch erhielten. Patienten, bei denen ein nicht-prophylaktischer Einsatz von Levosimendan dokumentiert war, z.B. im Rahmen eines ECMO-Weaning oder bei postoperativem kardialen LCOS, wurden aus der Studie

ausgeschlossen. Dadurch konnten 84 Patienten identifiziert werden. Innerhalb dieser 84 Patienten wurden 18 Patienten ermittelt, welche neben der prophylaktischen Levosimendanapplikation gleichzeitig eine prophylaktische mechanische intraaortale Gegenpulsation erfuhren. Diese 18 Patienten bildeten die LE+IABP-Gruppe. Die übrigen 66 Patienten mit isolierter prophylaktischer Anwendung von LE wurden zur LE-Gruppe zusammengefasst.

Aus der Kontrollgruppe des Gesamtpatientenkollektivs wurden alle Patienten identifiziert, welche vor kardiochirurgischer Intervention eine primär prophylaktische intraaortale Ballonpumpe implantiert bekamen. Diese Gruppe konnte auf 37 Patienten beziffert werden und bildete die IABP-Gruppe.

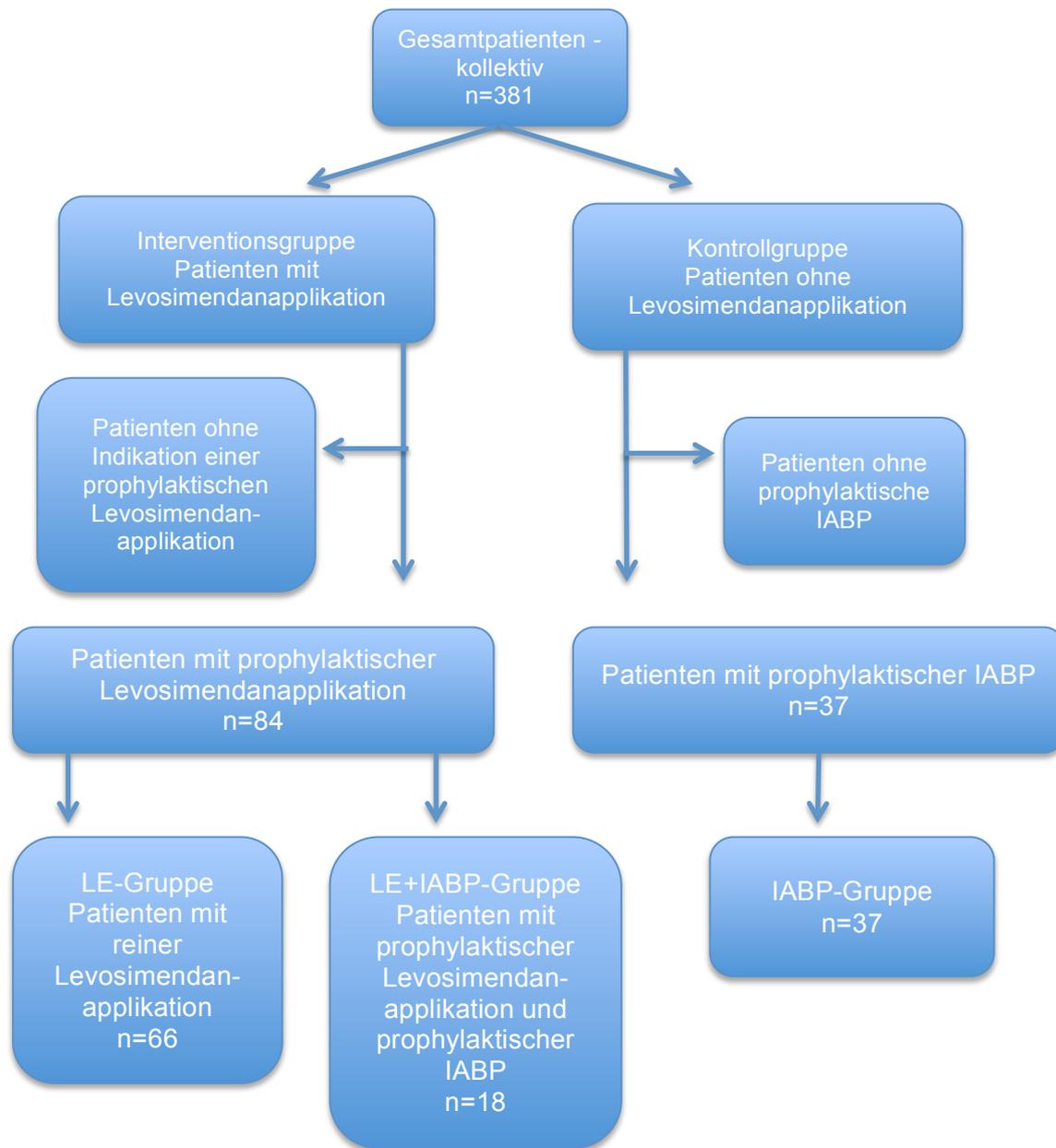
Insgesamt konnten somit für die Studie 121 Patienten retrospektiv identifiziert werden, welche die für die Fragestellung erforderlichen Kriterien aufwiesen.



Identifikation Gesamtpatientenkollektiv

Abb. 5

Das Flussdiagramm zeigt schematisch die Identifikation des Gesamtpatientenkollektivs aus dem Patientenpool der Kardiovaskulären Chirurgie durch die QIMS- und ICU-Datenbankabfragen



Identifikation der drei Interventionsgruppen

Das Flussdiagramm zeigt die Identifikation der drei zu untersuchenden Patientenkollektive Gruppe-LE, -IABP und -LE+IABP ausgehend vom Gesamtpatientenkollektiv

Abb. 6

2.3 Zielparameter

2.3.1 Das Kurz- und Langzeitüberleben als primäre Zielparameter

Als primärer Zielparameter wurden das Langzeitüberleben in Tagen nach kardiochirurgischem Eingriff, sowie die Überlebensrate nach 30 Tagen (surviv30) in den verschiedenen Patientenkollektiven definiert.

2.3.2 Sekundäre Zielparameter

Weitere der statistischen Untersuchung zugeführte sekundäre Zielparameter sind Tabelle 3: Sekundäre Zielparameter zu entnehmen.

Variable	Beschreibung	Abkürzung	Einheit
Vorhofflimmern	Postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern innerhalb von 24 Stunden	AF_post	Relative Häufigkeit in %
Adrenalin	Dauer der Applikation postoperativ in Stunden	Adr_h_post	h
Noradrenalin	Dauer der Applikation postoperativ in Stunden	Nor_h_post	h
Milrinon	Dauer der Applikation postoperativ in Stunden	Mil_h_post	h
Dobutamin	Dauer der Applikation postoperativ in Stunden	Dob_h_post	h
Beatmung	Dauer der postoperativen invasiven Beatmung in Stunden	Resp_h_post	h
Reintubation	Postoperative Reintubation war nötig	Reint	Relative Häufigkeit in %
Intensivaufenthalt	Dauer des postoperativen Aufenthalts auf Intensivstation in Stunden	ICU_h_post	h
Krankenhaus-aufenthalt	Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalt in Tagen	Hosp_d_post	d

Variable	Beschreibung	Abkürzung	Einheit
Laktat maximal	Postoperativer höchster Laktatwert auf Intensivstation	Lact_max_post	mmol/l
Laktat mittel	Postoperativ mittlerer Laktatwert auf Intensivstation innerhalb von 48 Stunden	Lact_mean_post	mmol/l*h
Veränderung der Glomerulären Filtrationsrate postoperativ zu präoperativ	Quotient des postoperativen Mittelwerts zum präoperativen Wert der glomerulären Filtrationsrate	GFRpost/GFRpre	Quotient dimensionslos
Akutes Nierenversagen	Postoperatives akutes Nierenversagen in den ersten vier Tagen	ANVpost	Relative Häufigkeit in %
Temporäre Dialysepflicht	Postoperative zwischenzeitlich erforderliche Dialyse	Dialy_interm_post	Relative Häufigkeit in %
Permanente Dialysepflicht	Postoperativ neu aufgetretene permanente Dialyse	New_perm_Dialys	Relative Häufigkeit in %
CRP	Postoperatives mittleres CRP in den ersten vier Tagen	CRP_mean_post	mg/dl*h
Leukozyten	Postoperative mittlere Leukozytenzahl in den ersten vier Tagen	Leuc_mean_post	1000/ μ l*h
Kreatinkinase gesamt	Postoperative mittlere Kreatinkinase in den ersten vier Tagen	CK_mean_post	mg/dl*h

Variable	Beschreibung	Abkürzung	Einheit
Kreatinkinase MB	Postoperative mittlere Kreatinkinase MB in den ersten vier Tagen	CKMB_mean_post	mg/dl*h
Überleben bei Entlassung	Postoperatives Überleben zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	Hosp_surviv	Relative Häufigkeit in%

Sekundäre Zielparameter

Tabelle 3

Die Tabelle zeigt eine Übersicht über alle sekundären Zielparameter dieser Studie, Erklärung der Abkürzungen: CRP=c-reaktives Protein

2.3.3 Basisvariablen und präoperative Parameter

Als Basischarakteristika werden diejenigen präoperativ vorliegenden Merkmale der Patienten beschrieben, die für die genauere Charakterisierung des Kollektivs auch hinsichtlich des perioperativen Risikoprofils relevant sind. Die präoperativen Parameter umfassen alle Diagnosen zum stationären Aufnahmezeitpunkt, präoperative Medikamentenapplikationen oder kategoriale Variablen wie Dringlichkeit der OP und Aufenthalt auf Intensivstation vor operativem Eingriff. Eine Übersicht über alle Parameter geben die Tabelle 4: Basisvariablen und Tabelle 5 : Präoperative Daten.

Variable	Beschreibung	Abkürzung	Einheit
Geschlecht	Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation und der drei Patientenkollektive	Gender	Relative Häufigkeit in % weiblichen bzw. männlichen Geschlechts
Alter	Alter bei OP	Age	Jahre
Gewicht	Körpergewicht bei OP	Weight	kg
Größe	Körpergröße bei OP	Height	m
BMI	Body-Mass-Index bei OP	BMI	kg/m ²

Basisvariablen

Tabelle 4

Die Tabelle umfasst alle Basischarakteristika der Patientenkollektive dieser Studie

Variable	Bedeutung	Abkürzung	Einheit
Niereninsuffizienz	Präoperative Niereninsuffizienz durch Einteilung der GFR (Einheit: ml/min/1,73m ²) keine Stadium 1: (>90) Stadium 2: (60 – 89) Stadium 3: (30 – 59) Stadium 4: (15 – 29) Stadium 5: (<15)	Renins	Relative Häufigkeit in %
Extrakardiale Arteriopathie	Gefäßerkrankung außerhalb der Koronarien, Karotisstenose- oder -verschluss, Claudicatio, Amputation oder geplante Intervention an extrakardialen Gefäßen	ExtraArt	Relative Häufigkeit in %
Neurologische Dysfunktion	Bestehende fokalneurologische Ausfälle	NeurDis	Relative Häufigkeit in %
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung vor OP	COPD	Relative Häufigkeit in %
Akute Endokarditis	Akute Endokarditis vor OP	Endoc	Relative Häufigkeit in %
Vorheriger Herzchirurgischer Eingriff	Zustand nach Herzoperation vor dem aktuellen kardiochirurgischen Eingriff	Prev_CS	Relative Häufigkeit in %
Diabetes mellitus	Diagnose Diabetes mellitus vor OP	Diab	Relative Häufigkeit in %
Herzinsuffizienz	Diagnose Herzinsuffizienz vor OP	HF	NYHA I-IV

Variable	Bedeutung	Abkürzung	Einheit
Angina Pectoris	AP-Symptomatik bei Aufnahme Einteilung nach der Canadian Cardiovascular Society Stadium IV (CCS IV): Angina Pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe	CCSIV_Ang	Relative Häufigkeit in %
Myokardinfarkt	Herzinfarkt innerhalb von 90 Tagen vor OP	Rec_MI	Relative Häufigkeit in %
Pulmonale Hypertonie	Lungenhochdruck vor OP nein moderat (PAH 31–55 mmHg) schwer (PAH > 55 mmHg)	PAH	Relative Häufigkeit in %
Ejektionsfraktion	Präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion	LVEFpreOP	%
Dringlichkeit der OP	Elektiv, dringlich, Notfall, Ultima-ratio-Eingriff	DringOP	Relative Häufigkeit in %
Gewicht der Intervention	1=isolierte CABG 2=isolierte NonCABG 3=zwei Prozeduren 4=drei oder mehr Prozeduren	IntWeight	1-4
Aorteneingriff	Aorteneingriff bei Operation mitgeplant	AoSurgPlan	Relative Häufigkeit in %
Aortenaneurysma	Diagnose Aortenaneurysma vor OP	AoAneu	Relative Häufigkeit in %
EuroSCORE II	Mittel zur Quantifizierung des postoperativen 30 Tage-Letalitätsrisikos nach kardiochirurgischem Eingriff	ESII	Faktor

Variable	Bedeutung	Abkürzung	Einheit
Vorhofflimmern	Diagnose VHF vor OP	AF_Pre	Relative Häufigkeit in %
Reanimation	Reanimation in der Vorgeschichte	CPR_Pre	Relative Häufigkeit in %
Kritischer Präoperativer Status	Kritischer präoperativer Status -bei Z.n. CPR prä-OP -ventrikuläre Tachykardien -Beatmung prä-OP Inotropika- bzw IABP prä-OP	CritPreOP	Relative Häufigkeit in %
Intensivstation	Präoperativ Aufenthalt auf Intensivstation	PreOP_ICU	Relative Häufigkeit in %
Beatmet	Invasive Beatmung vor Operation	Beat_Pre	Relative Häufigkeit in %
Adrenalin	Adrenalingabe vor OP	Adr_Pre	Relative Häufigkeit in %
Noradrenalin	Noradrenalingabe vor OP	Nor_Pre	Relative Häufigkeit in %
Milrinon	Milrinongabe vor OP	Mil_Pre	Relative Häufigkeit in %
Dobutamin	Dobutamingabe vor OP	Dob_Pre	Relative Häufigkeit in %

Variable	Bedeutung	Abkürzung	Einheit
2.Gabe Levosimendan	Erfolgte prä, intra oder postoperativ eine zweite Gabe Levosimendan	2nd_Levo	Relative Häufigkeit in %

Präoperative Daten

Tabelle 5

Die Tabelle umfasst alle präoperativ erhobenen Begleiterkrankungen, die präoperative Medikamentenapplikation sowie den präoperativen Patientenstatus

2.4 Datenerfassung

2.4.1 Erfassung der intrahospitalen Daten

Die intrahospitalen Daten wurden zum einen aus den Papier- bzw. elektronischen Patientenakten des klinischen Administrations- und Organisationssystem (KAOS) und zum anderen aus dem im Universitätsklinikum Gießen benutzten elektronischen Dokumentationsprogramm klinische Intensivstation (KIS) erfasst.

2.4.2 Erfassung des Langzeit-Überlebens

Das Langzeitüberleben der Patienten wurde durch eine Melderegisterauskunft ermittelt. Gemäß §34 Hessisches Meldegesetz (HMG) und §33 Landesdatenschutzgesetz Hessen (LDSGH) wurde das Todesdatum der Patienten abgefragt (siehe auch Patientenanschriften im Anhang). Für die Abfrage wurden die Kommunen, in der die Patienten zum Zeitpunkt des Aufenthalts in unserer Klinik gemeldet waren, angeschrieben. Insgesamt wurden 132 Gemeinden kontaktiert. Hierüber konnte die Zeitspanne zwischen OP und Tod oder zwischen OP und einem Datum, an dem der/die betroffene Patient/In noch lebte (Zensurzeitpunkt), quantifiziert werden.

2.5 Datenmanagement

2.5.1 Einwilligung in die Studie

Da es sich bei der Studie um eine retrospektive Datenanalyse handelt, erfolgte keine explizite Einwilligung in diese Studie. Allerdings willigten alle Patienten vor Beginn der kardiochirurgischen Intervention in die allgemeine Benutzung von Patientenmaterial und -informationen zur Nutzung für wissenschaftliche Zwecke gemäß des §33 des Hessischen Datenschutzgesetzes ein.

2.5.2 Datenschutz

Daten aus den elektronischen Krankenakten und Intensivakten der Patienten wurden in eine durch ein Kennwort geschützte Exceltabelle übertragen. Die Exceltabelle wurde auf einem passwortgeschützten Computer des Universitätsklinikums Gießen gespeichert.

Um zu gewährleisten, dass personenbezogene Daten geschützt werden, wurden unmittelbar nach der Quelldatengenerierung Namen und private Anschrift der Patienten aus der Exceltabelle gelöscht. Darüber hinaus erhielt jeder Patient eine laufende Nummer zugeschrieben (Pseudonymisierung).

2.6 Software und Statistik

2.6.1 Statistische Auswertung der Basischarakteristika und der Zielparameter

Qualitative Merkmale wurden in der deskriptiven Statistik in Form von absoluten Häufigkeiten in Patientenzahlen, sowie relativen Häufigkeiten in Prozent wiedergegeben. Die Darstellung von quantitativen Parametern erfolgte je nach Verteilung mittels arithmetischen Mittelwert und einfacher Standardabweichung bei Normalverteilung, bzw. bei nicht normalverteilten Stichproben durch Angabe des Median und der 25% bzw. 75% Perzentile.

Die Auswertung erfolgte für dichotome Variablen anhand des Chi-Quadrat Tests. Kontinuierliche bzw. stetige Variablen wurden in einem ersten Schritt durch jeweiliges Zeichnen eines Histogramms und mit Hilfe des Shapiro-Walk-Tests auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Variablen wurden durch eine einfache ANOVA, schiefverteilte Variablen durch Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests für nicht-

parametrische Stichproben auf statistische Signifikanz untersucht. Unterschiede zwischen den einzelnen Patientenkollektiven ermittelte man durch den Holm-Sidak's Test für multiples Testen.

Das Langzeitüberleben wurde mittels Kaplan-Meyer-Schätzer abgebildet und die Überlebenszeiten deskriptiv beschrieben. Die statistische Prüfung auf Signifikanz der Überlebensfunktionen zwischen den Patientenkollektiven erfolgte mit dem Log-rank-Test. Das multivariate lineare Modell zur Klärung von Zusammenhangs- oder Abhängigkeitsverhältnissen wurde von Jochen Wilhelm (ECCPS Gießen) berechnet. Bei allen statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 für die Irrtumswahrscheinlichkeit festgelegt.

2.6.2 Verwandte Software

Basischarakteristika sowie die primären und sekundären Zielparameter des Patientenkollektivs wurden mittels einer eigens für die Studie konzipierten Exceltabelle erfasst. Für die Tabellenerstellung wurde die Version Microsoft® Excel für Mac Version 2011 genutzt.

Die statistische Bearbeitung der primären und sekundären Zielparameter, sowie die Generierung von Graphen wurden mit Hilfe von GraphPad Prism 6 durchgeführt. Die tabellarische Gegenüberstellung von Lageparametern erfolgte mit Microsoft® Power Point für Mac Version 2011.

Die Promotionsarbeit selbst wurde durch Microsoft® Word für Mac Version 2011 erstellt.

2.7 Ethik

Die Durchführung der Studie wurde der zuständigen Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt. Am 03.06.2014 wurde ein positives Votum durch die Kommission ausgesprochen (Aktenzeichen 03/14). Die Studie wurde in Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt (siehe Dokument im Anhang).

3 Ergebnisse

3.1 Basisvariablen

Zu den Basischarakteristiken der Studie zählen unter anderem die allgemeine Geschlechterverteilung, die Altersstruktur innerhalb der Studie sowie die biometrischen Merkmale.

3.1.1 Geschlecht und Altersstruktur

Von den 121 Patienten des Gesamtkollektivs sind 77% (n=93) männlichen Geschlechts. In den Gruppen zeigten sich keine Unterschiede in der Geschlechtsverteilung (Tabelle 6).

Die Altersstruktur wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf. So liegt das Alter in der Gruppe LE im Mittel bei 68 Jahren, in der Gruppe IABP bei 69 Jahren und in der Gruppe LE+IABP bei 65 Jahren. Eine numerische Übersicht in Bezug auf die Altersstruktur liefert Tabelle 6.

	LE (n=66)	IABP (n=37)	LE+IABP (n=18)	p
Geschlecht				
weiblich n (%)	12 (18)	9 (24)	7 (39)	0,18
männlich n (%)	54 (82)	28 (76)	11 (61)	
Alter (Jahre)				
Mittelwert ± SD	68 ± 10	69 ± 9,1	65 ± 14	0,28

Geschlechter- und Altersverteilung

Tabelle 6

3.1.2 Biometrische Merkmale

Zur vollständigen Vergleichbarkeit wurden bei allen Patienten in den drei Kollektiven die biometrischen Merkmale ermittelt. Hinsichtlich Gewicht, Körpergröße und dem damit ermittelbaren Body-Mass-Index (BMI) zeigten sich in den drei Kollektiven keine

relevanten Unterschiede sowohl in den Mittelwerten als auch in den Standardabweichungen (Tabelle 7).

	LE (n=66)	IABP (n=37)	LE+IABP (n=18)	p
Gewicht(kg) (Mittelwert ± SD)	81,43 ± 19,71	79,63 ± 12,43	83,17 ± 23,88	0,79
Größe(m) (Mittelwert ± SD)	1,7 ± 0,088	1,7 ± 0,083	1,7 ± 0,096	0,14
BMI(kg/m ²) (Mittelwert ± SD)	27 ± 5,7	28 ± 3,6	27 ± 5,3	0,88

Biometrische Merkmale

Tabelle 7

3.2 Präoperative Patientenmerkmale

3.2.1 Präoperative Patientendaten

Bei allen 121 Patienten wurden die Diagnosen und präoperative Daten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erfasst. Durch die Bearbeitung einer retrospektiven Datenanalyse lag bei den einzelnen Patientenkollektiven bezüglich aller präoperativ erhobenen Datenparameter keine vollständige Vergleichbarkeit vor. Die Erhebung der Diagnosen diente einerseits der Quantifizierung des EURO-SCORE II zur Risikoabschätzung vor kardiochirurgischem Eingriff, andererseits sollten für die bessere Vergleichbarkeit innerhalb der retrospektiven Datenanalyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven sichtbar gemacht werden. Eine Übersicht über alle relevanten präoperativen Parameter zeigt Tabelle 8.

Variable	LE (n=66)		IABP (n=37)		LE+IABP (n=18)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Niereninsuffizienz							0,1288
Stadium 1	9	13,6	12	32,4	5	27,8	
Stadium 2	17	25,8	4	10,8	4	22,2	
Stadium 3	8	12,1	1	2,7	2	11,1	
Stadium 4	3	4,6	0	0,0	2	11,1	
Stadium 5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Nein	28	42,4	19	51,4	5	27,8	
Keine Angabe	1	1,5	1	2,7	0	0,0	

Variable	LE (n=66)		IABP (n=37)		LE+IABP (n=18)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Extrakardiale Arteriopathie							
Ja	14	21,2	5	13,5	5	27,8	0,4226
Nein	52	78,8	32	86,5	13	72,2	
Neurologische Dysfunktion							
Ja	0	0,0	3	8,1	5	27,8	0,0001
Nein	66	100,0	34	91,9	13	72,2	
<i>LE vs. IABP: p=0,04; LE vs. LE+IABP: p<0,001; IABP vs. LE+IABP: p=0,1</i>							
COPD							
Ja	11	16,7	5	13,5	6	33,3	0,1807
Nein	55	83,3	32	86,5	12	66,7	
Akute Endokarditis							
Ja	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,0
Nein	66	100,0	37	100,0	18	100,0	
Vorherige Herzoperation							
Ja	9	13,6	2	5,4	1	5,6	0,3249
Nein	57	86,4	35	94,6	17	94,4	
Diabetes mellitus							
Nein	42	63,2	19	51,4	11	61,1	0,7590
NIDDM	12	18,2	8	21,6	4	22,2	
IDDM	12	18,2	10	17,0	3	16,7	
Herzinsuffizienz							
Nein	6	9,1	2	5,4	2	11,1	0,0470
NYHA I	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
NYHA II	4	6,0	3	8,1	1	5,5	
NYHA III	37	56,1	10	27,0	5	27,8	
NYHA IV	19	28,8	22	59,5	10	55,6	
<i>LE vs. IABP: p =0,01; LE vs. LE+IABP: p =0,15; IABP vs. LE+IABP: p=0,88</i>							
Angina Pectoris CCS IV							
Ja	30	45,5	31	83,8	12	66,7	0,0006
Nein	36	54,5	6	16,2	6	33,3	
<i>LE vs. IABP: p<0,001; LE vs. LE+IABP: p=0,11; IABP vs. LE+IABP: p=0,15</i>							

Variable	LE (n=66)		IABP (n=37)		LE+IABP (n=18)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Myokardinfarkt							
Ja	14	21,2	30	81,1	13	72,2	<0,0001
Nein	52	78,8	7	18,9	5	27,8	
<i>LE vs. IABP: p<0,001; LE vs. LE+IABP: p<0,01; IABP vs. LE+IABP: p=0,46</i>							
Pulmonale Hypertonie							
Nein	61	92,4	37	100,0	16	88,9	0,0385
Mittelschwer	1	1,5	0	0,0	2	11,1	
Schwer	4	6,1	0	0,0	0	0,0	
<i>LE vs. IABP: p=0,23; LE vs. LE+IABP: p=0,09; IABP vs. LE+IABP: p=0,04</i>							
Ejektionsfraktion							
Mittelwert ± SD	27 ± 9,6		24 ± 9,6		23 ± 11		0,2489
Dringlichkeit der OP							
elektiv	34	51,5	6	16,2	3	16,7	0,0007
dringlich	26	39,4	23	62,2	14	77,8	
notfallmäßig	6	9,1	8	21,6	1	5,5	
<i>LE vs. IABP: p=0,002; LE vs. LE+IABP: p=0,01; IABP vs. LE+IABP: p=0,31</i>							
Gewicht der Intervention							
Isolierte CABG	18	27,3	27	73,0	14	77,8	<0,0001
Isolierte NON-CABG	13	19,7	0	0,0	0	0,0	
zwei Prozeduren	26	39,4	10	27,0	3	16,7	
drei oder mehr	9	13,6	0	0,0	1	5,5	
<i>LE vs. IABP: p<0,01; LE vs. LE+IABP: p=0,001; IABP vs. LE+IABP: p=0,27</i>							
Aorteneingriff							
Ja	7	10,6	0	0,0	0	0,0	0,0452
Nein	59	89,4	37	100,0	18	100,0	
<i>LE vs. IABP: p=0,04; LE vs. LE+IABP: p=0,15; IABP vs. LE+IABP: p=1,0</i>							
Aortenaneurysma							
Ja	7	10,6	1	2,7	0	0,0	0,1426
Nein	59	89,4	36	97,3	18	100,0	

Variable	LE (n=66)		IABP (n=37)		LE+IABP (n=18)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
EuroSCORE II Median (25 – 75% Perzentile)	13,59 (4,9 – 24,5)		14,66 (9,3 – 27,6)		21,10 (9,6 – 31,7)		0,1466
Präoperatives Vorhofflimmern Ja Nein Keine Angabe	22 39 5	33,3 59,1 7,6	17 20 0	45,9 54,1 0,0	7 10 1	38,9 55,6 5,5	0,1941
Aortenklammzeit Median (25 – 75%Perzentile)	67 (49 – 89)		67 (59 – 94)		61 (51,5 – 83,0)		0,8981
Reanimation Prä-OP Ja Nein	4 62	6,1 93,9	2 35	5,4 94,6	0 18	0,0 100,0	0,5698
kritischer präoperativer Status Ja Nein	32 34	48,5 51,5	31 6	83,8 16,2	15 3	83,3 16,7	0,0004
<i>LE vs. IABP:p=0,001; LE vs. LE+IABP:p=0,008; IABP vs. LE+IABP:p=0,97</i>							
Intensivstation Ja Nein	15 51	22,7 77,3	30 7	81,1 18,9	14 4	77,8 22,2	<0,0001
<i>LE vs. IABP:p<0,001; LE vs. LE+IABP:p<0,001; IABP vs. LE+IABP:p=0,77</i>							
Beatmung prä-OP Ja Nein	4 62	6,1 93,9	6 31	16,2 83,8	1 17	5,6 94,4	0,1941

Präoperative Parameter

Tab.8

Bei allen kategorialen Variablen sind die Angaben in absoluter (n= Zahl) und relativer Häufigkeit (in %) angegeben, alle stetigen Variablen werden je nach Verteilung in Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung, nicht normalverteilte durch Median und 25 – 75% Perzentile beschrieben. Bei signifikanten Parametern wurden die Gruppen nochmals einzeln gegeneinander getestet, um Unterschiede zwischen den Gruppen sichtbar zu machen.

3.2.2 Präoperativ verabreichte Katecholamine

Variable	LE (n=66)		IABP (n=37)		LE+IABP (n=18)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Adrenalin							
Ja	1	1,5	6	16,2	0	0,0	0,0158
Nein	63	95,5	31	83,8	18	100,0	
keine Angabe	2	3,0	0	0,0	0	0,0	
<i>LE vs. IABP: p=0,01; LE vs. LE+IABP p=0,65; IABP vs. LE+IABP: p=0,07</i>							
Noradrenalin							
Ja	0	0,0	6	16,2	3	16,7	0,0029
Nein	66	100,0	31	83,8	15	83,3	
<i>LE vs. IABP: p<0,001; LE vs. LE+IABP: p<0,001; IABP vs. LE+IABP: p=0,97</i>							
Milrinon							
Ja	1	1,5	2	5,4	0	0,0	0,3639
Nein	65	98,5	35	94,6	18	100,0	
Dobutamin							
Ja	3	4,5	3	8,1	1	5,6	0,7580
Nein	63	95,5	34	91,9	17	94,4	

Präoperativ verabreichte Katecholamine Tabelle 9
 Bei signifikanten Parametern wurden die Gruppen nochmals einzeln gegeneinander getestet, um Unterschiede zwischen den Gruppen sichtbar zu machen.

Gemessen an der Gesamtzahl der Patienten bleibt trotz mathematischer Signifikanz festzuhalten, dass präoperativ überwiegend keine Katecholamine verabreicht wurden. Dennoch wurde in den Kollektiven mit IABP und LE+IABP mit 16,2% (n=6) und 16,7% (n=3) mehr Noradrenalin und in der IABP-Gruppe mit 16,2% (n=6) mehr Adrenalin verabreicht als in der LE-Gruppe, in welcher nur in einem Fall (1,5%) Adrenalin appliziert wurde und Noradrenalin präoperativ überhaupt nicht zum Einsatz kam. Die Applikation von Milrinon und Dobutamin differierten nicht zwischen den Kollektiven.

3.3 Zielparameter

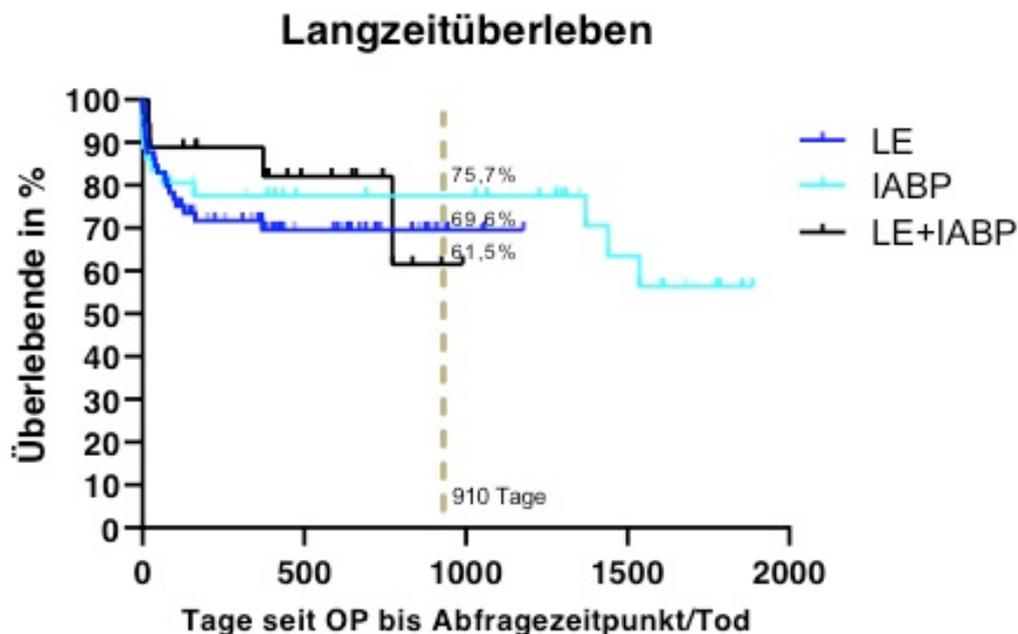
3.3.1 Primäre Zielparameter

3.3.1.1 Langzeitüberleben

Das Langzeitüberleben wurde als einer der primären Zielparameter für die vorliegende Studie definiert. Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers (Abbildung 7) wurde die Überlebensfunktion der drei Patientenkollektive graphisch dargestellt. In den ersten 3 bis 6 Monaten zeigt sich in allen drei Patientenkollektiven eine erhöhte Mortalität mit leichter Benachteiligung der LE-Gruppe. Im Verlauf gleichen sich die Kurven wieder an.

Nach zweieinhalb Jahren (910 Tagen) beträgt die Überlebensrate in der Gruppe LE 69,6%. Zum Vergleich liegt die Rate an Überlebenden zu diesem Zeitpunkt in der IABP-Gruppe mit 75,7% etwas höher. Mit 61,5% fällt die Überlebensrate innerhalb der LE+IABP-Gruppe am geringsten aus. Der statistische Vergleich der Überlebensfunktionen der drei Gruppen durch den log-Rank-Test zeigt ein berechnetes $p=0,3759$. Damit ergibt sich bezüglich des Langzeitüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientenkollektiven.

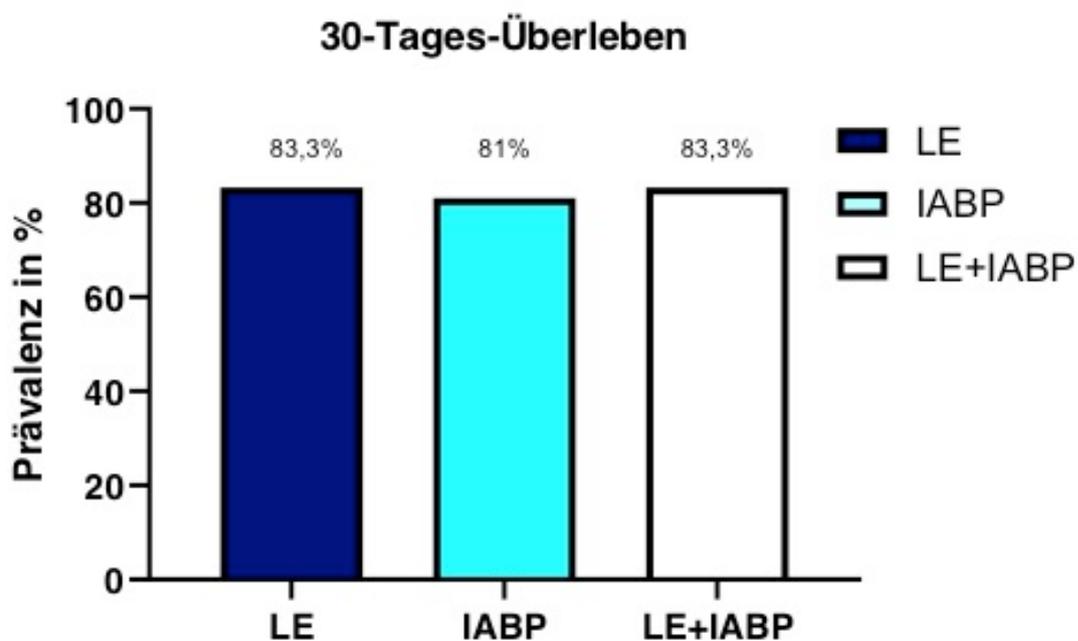
Die mediane Überlebenszeit innerhalb der Einzelkollektive kann nur bestimmt werden, insofern für mindestens 50 % der behandelten Patienten ein Ereignis, in diesem Fall der Tod zum Zeitpunkt der Abfrage eingetreten ist. Dies ist in allen drei Interventionsgruppen nicht der Fall. Dadurch ist für alle drei Patientenkollektive keine mediane Überlebenszeit definierbar.



Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Überlebensraten nach 910 Tagen (2/1/2 Jahren) in allen drei Kollektiven Abb. 7

3.3.1.2 30-Tages-Überleben

Als weiterer primärer Endpunkt wurde das Kurzzeitüberleben, definiert als Überleben nach 30 Tagen, dokumentiert und miteinander verglichen. Der prozentuale Anteil des Kurzzeitüberlebens in den verschiedenen Patientengruppen war miteinander vergleichbar ($p=0,9560$). So waren in den LE- und LE+IABP-Gruppen jeweils 83,3% ($n=55$; $n=15$) der Patienten nach 30 Tagen noch am Leben. In der IABP-Gruppe lag das Kurzzeitüberleben mit 81% ($n=30$) etwas niedriger, jedoch ohne statistische Signifikanz (Abb.8).



30-Tages-Überleben Zwischen den drei Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied des Überlebens nach 30-Tagen Abb. 8

3.3.1.3 Lineares Prädiktorenmodell

Zur genaueren Evaluation des Einflusses einer prophylaktischen Levosimendanapplikation oder prophylaktischen IABP-Implantation auf das 30 Tage-Überleben kardiochirurgischer Patienten wurde eine multivariate Regressionsanalyse aus der Grundpopulation der Patienten (siehe Abb.5 Material und Methoden) erstellt. In das Modell wurden verschiedene präoperative Variablen integriert um deren Prädiktion zu veranschaulichen. Eine Übersicht gibt Tabelle 10.

Variable	Koeffizient	Standardfehler	p-Wert
Prophylaktisch LE	0,99	0,64	0,12
Präoperativ IABP	0,40	0,69	0,56
Intraoperativ IABP	-0,58	0,89	0,51
Postoperativ IABP	-2,36	1,03	0,022
Aortenklemmzeit	-1,04	0,84	0,21
EuroScore II (log)	-1,12	0,35	0,0012
BMI (log)	-2,87	1,71	0,093
Präoperativ ICU-Aufenthalt	-0,34	0,66	0,60
Präoperative TNI Konzentration	-0,09	0,68	0,90
Präoperative CRP (log) Konzentration	0,04	0,16	0,79
Präoperative Leukozyten (log) Konzentration	-0,20	0,82	0,81

Lineares Prädiktorenmodell:

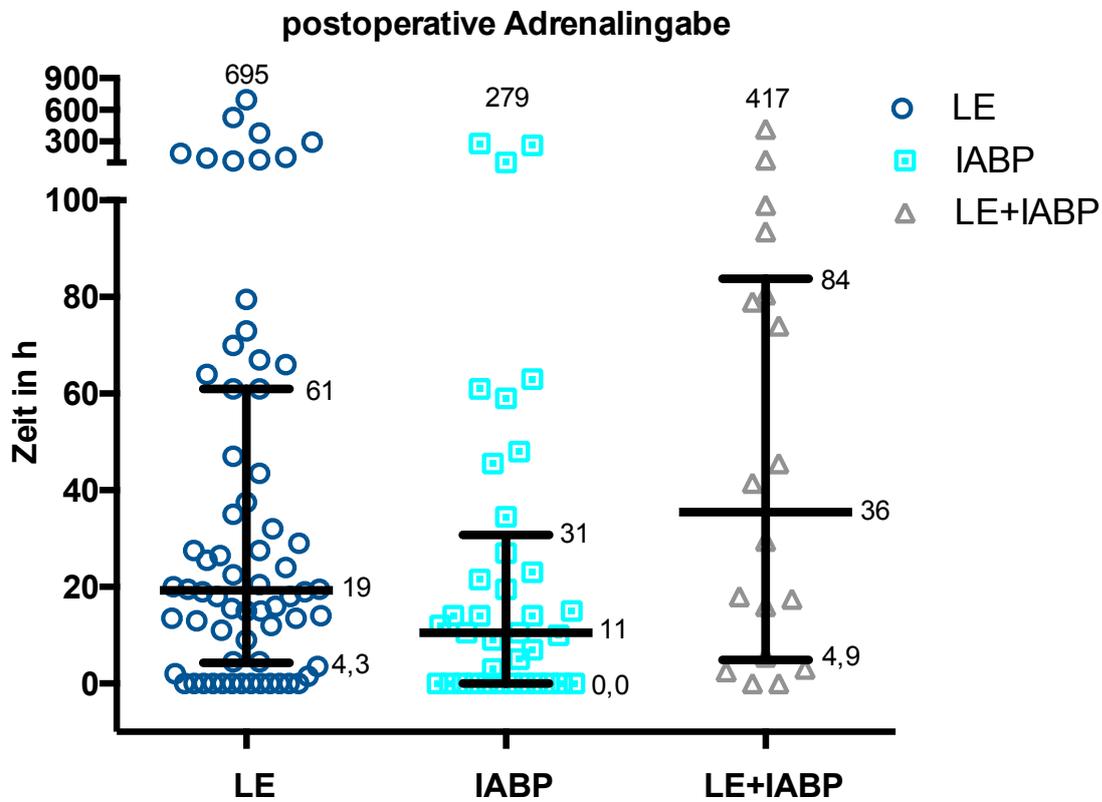
Der Regressand EuroScore II sowie der postoperative Einsatz der IABP korrelieren mit einer signifikant reduzierten Mortalität. Weder die prophylaktische Levosimendan noch die prophylaktische IABP-Implantation zeigen einen signifikant positiven Effekt auf das 30-Tage-Überleben. Tabelle 10

3.3.2 Sekundäre Zielparameter

3.3.2.1 Postoperativ verabreichte Katecholamine

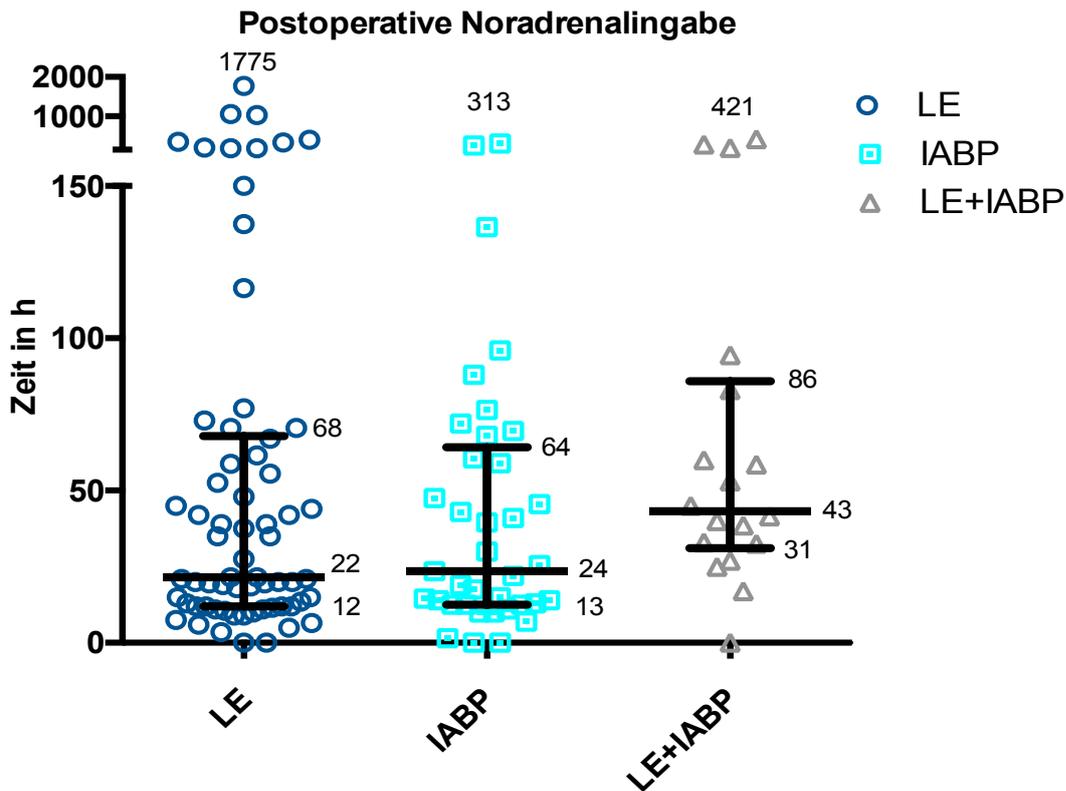
Sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin wurden im Median in Gruppe LE+IABP mit 36 h (IQR 49h - 84h) bzw. 43 h (IQR 31h - 86h) vermehrt eingesetzt. Dies war jedoch mit den Applikationsdauern in Gruppe-LE 19 h (IQR 4,3 - 61h) bzw. 21,5 h (IQR 12 – 68h) und Gruppe-IABP 11 h (IQR 0,0 – 31 h) und 23,5 h (IQR 13 – 64) statistisch

vergleichbar. (Adrenalin $p=0,052$, Noradrenalin $p=0,15$). Dobutamin sowie der Phosphodiesterasehemmer Milrinon wurden postoperativ in allen drei Kollektiven vergleichbar eingesetzt ($p=0,44$ und $p=0,50$), insgesamt jedoch weniger verabreicht, als Adrenalin und Noradrenalin (Abb. 9-12).



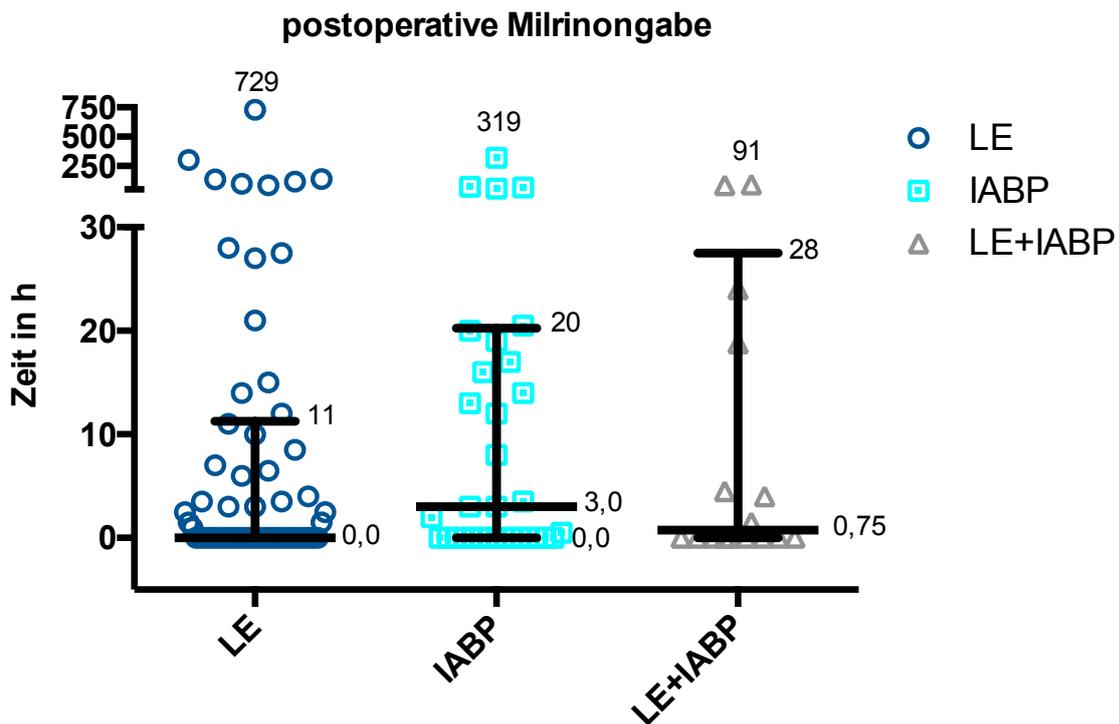
Postoperative Verabreichung von Adrenalin in den drei Kollektiven
Angaben erfolgen über den Median, 75%-Interquantilbereich
sowie Maximalwert

Abb.9



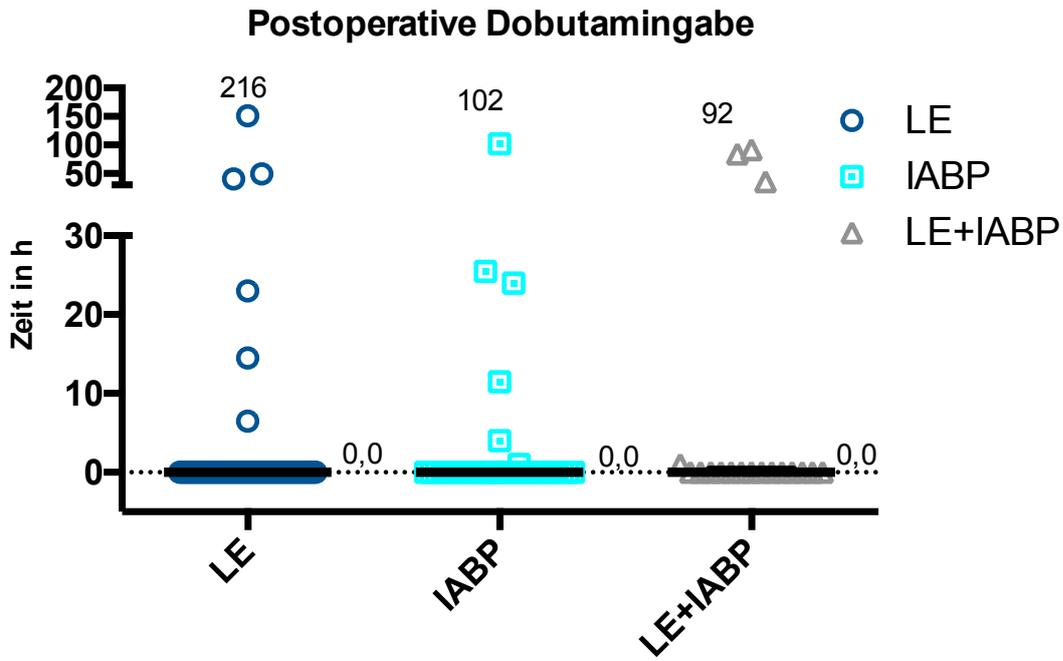
Postoperative Verabreichung von Noradrenalin in den drei Kollektiven
 Angabe erfolgt über den Median, 75%-Interquartilbereich
 sowie Maximalwert

Abb.10



Postoperative Verabreichung von Milrinon in den drei Kollektiven
 Angabe erfolgt über den Median, 75%-Interquartilbereich
 sowie Maximalwert.

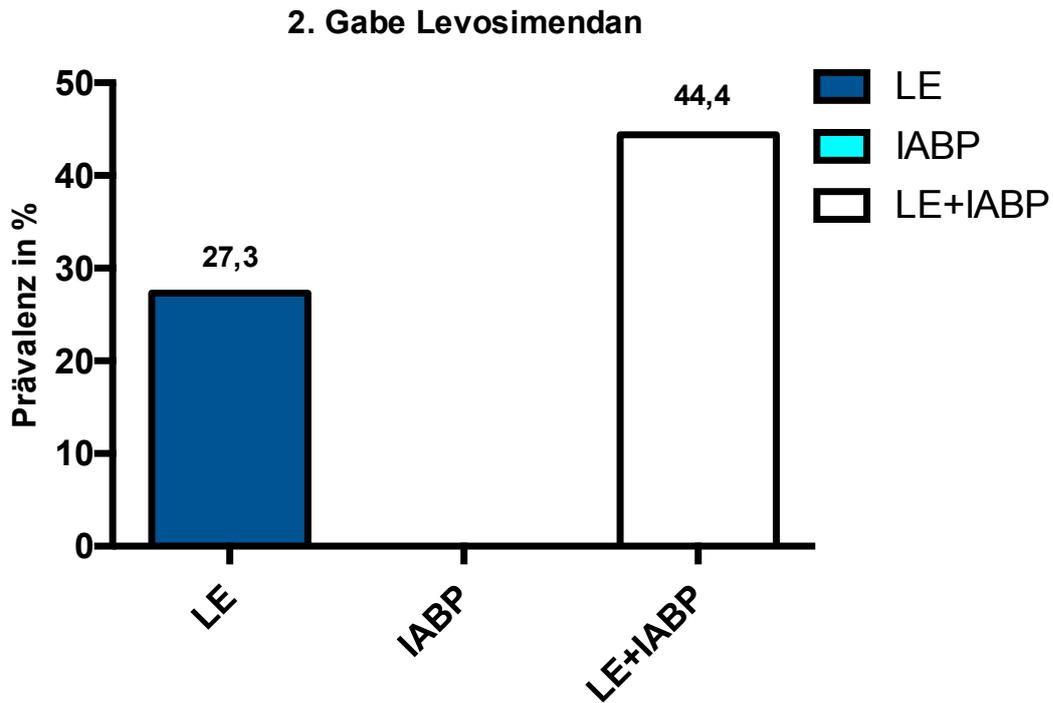
Abb.11



Postoperative Verabreichung von Dobutamin in den drei Kollektiven
 Angabe erfolgt über den Median, 75%-Interquantilbereich
 sowie Maximalwert

Abb.12

3.3.2.2 Postoperativ 2. Gabe Levosimendan



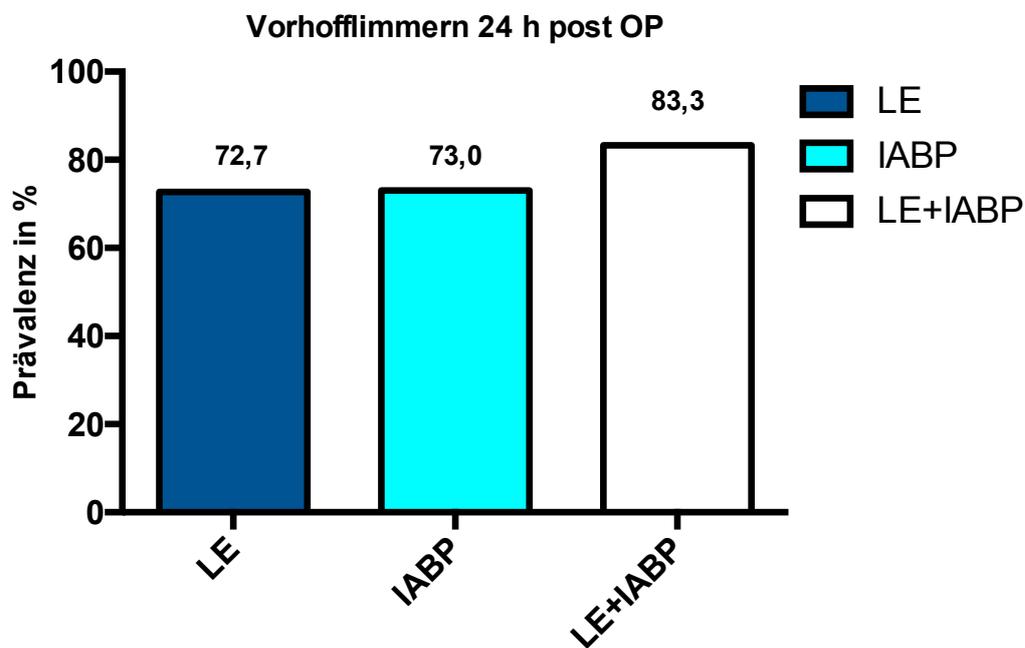
Prozentuale Verteilung der Variable „2.Gabe Levosimendan“ in den drei Kollektiven
 Abb.13

7,3% (n=18) der Patienten aus der LE-Gruppe erhielten im postoperativen Verlauf eine 2. Gabe Levosimendan. Demgegenüber war die Applikation von Levosimendan mit 44,4% (n=8) der Patienten in der LE+IABP Gruppe weiter verbreitet, jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0.3692). Patienten aus der IABP Gruppe erhielten kein Levosimendan postoperativ (Abb.13).

Zudem erhielten 13 Patienten (19,7%) aus der LE-Gruppe intra- (n=10) bzw. postoperativ (n=3) aufgrund hämodynamischer Instabilität passager eine IABP.

3.3.2.3 Prävalenz von Vorhofflimmern postoperativ

Nach kardiochirurgischem Eingriff wurde die Anzahl von beobachtetem Vorhofflimmern dokumentiert. Die prozentuale Verteilung in den Gruppen schwankt zwischen jeweils 73% (n=48) dokumentiertem Vorhofflimmern in der LE- als auch in der IABP-Gruppe (n=27) und 83,3% (n=15) in der LE+IABP-Gruppe. Statistisch zeigt sich mit p= 0,6407 kein Signifikanz zwischen den Kollektiven. Die graphische Verteilung zeigt Abbildung 14.



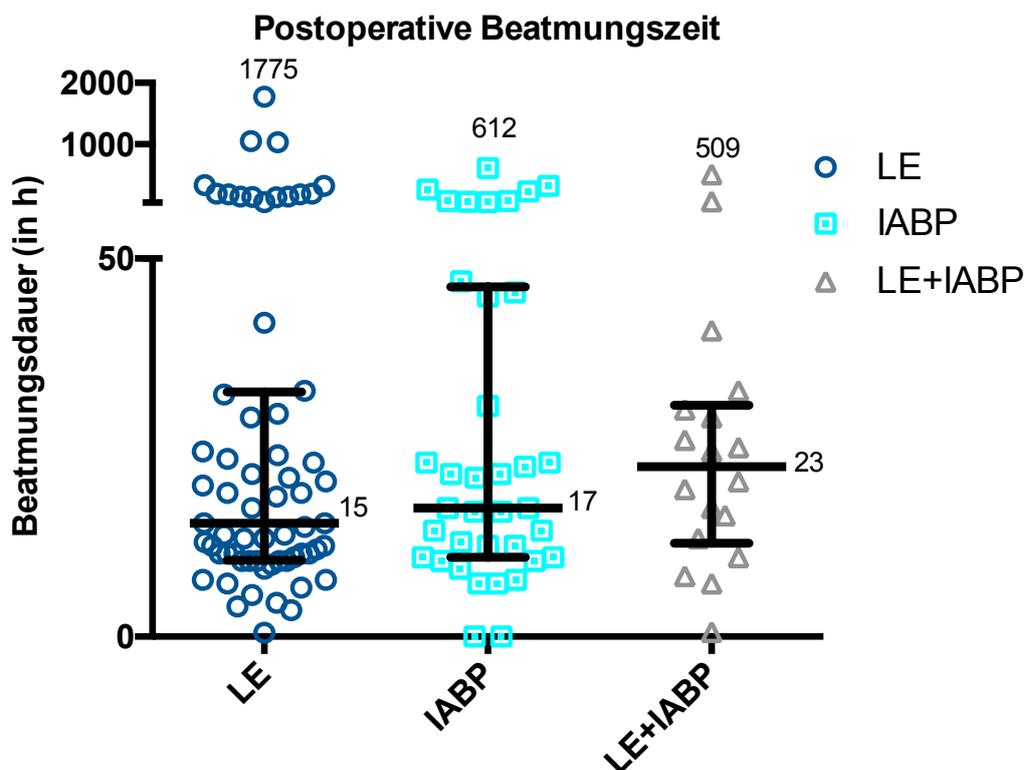
Prozentualer Anteil von postoperativem Vorhofflimmern in den drei Kollektiven

Abb. 14

3.3.2.4 Postoperative Beatmungszeit und Reintubationsrate

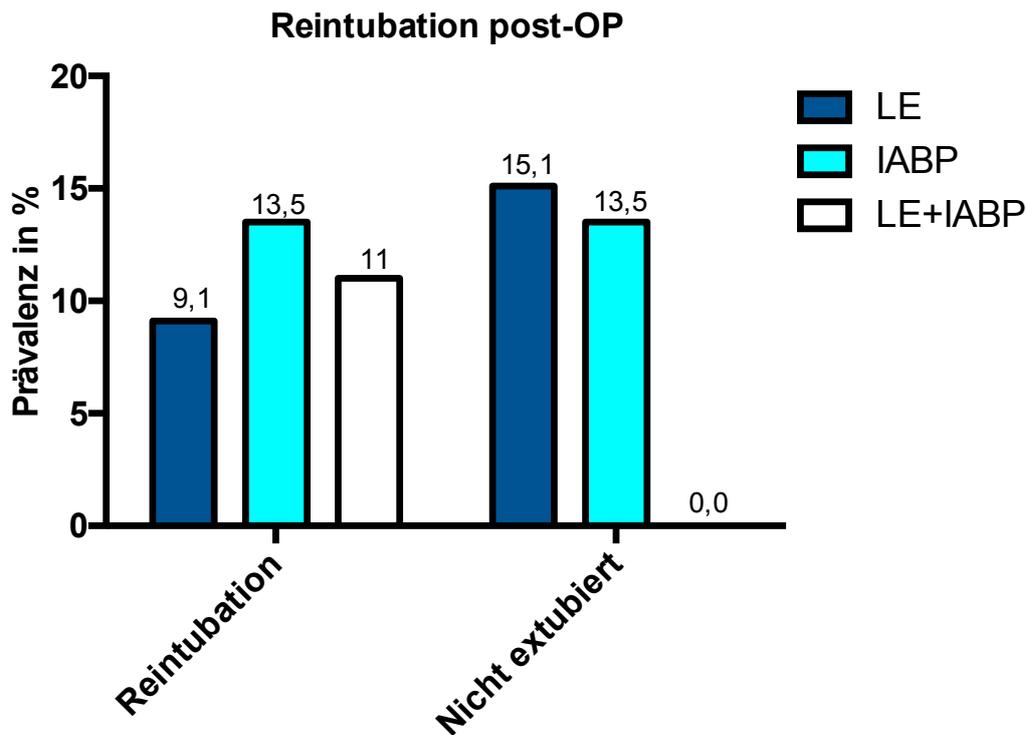
Bezüglich der postoperativen invasiven Beatmungszeit und des Auftretens von Reintubationen ergeben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Kollektiven. Der Median der LE-Gruppe entspricht 15h (IQR 10 – 32h) postoperativer Beatmungszeit. Im Vergleich dazu liegt dieser in der IABP-Gruppe mit 17 h (IQR 11 – 46h) und mit 23 h (IQR 12 – 31h) in der LE+IABP-Gruppe nicht signifikant höher ($p=0,7806$) (Abb15).

In der LE-Gruppe wurden 6 Personen reintubiert (9,1%). Die Anzahl an Reintubationen sind in der IABP-Gruppe mit 5 Patienten (13,5%) und in der LE+IABP-Gruppe mit 2 Fällen (11,1%) statistisch vergleichbar ($p=0,4735$). 5 Fälle (13,5%) bzw. 10 Patienten (15,1%) der IABP und der LE-Gruppe konnten während des gesamten Krankenhausaufenthaltes nicht extubiert werden. In der Gruppe LE+IABP trat dies bezüglich kein Fall auf. (Abb.16).



Vergleich der postoperativen Beatmungszeit in den drei Kollektiven
Angabe des Median, 75%-Interquartilbereich sowie Maximalwert.

Abb. 15

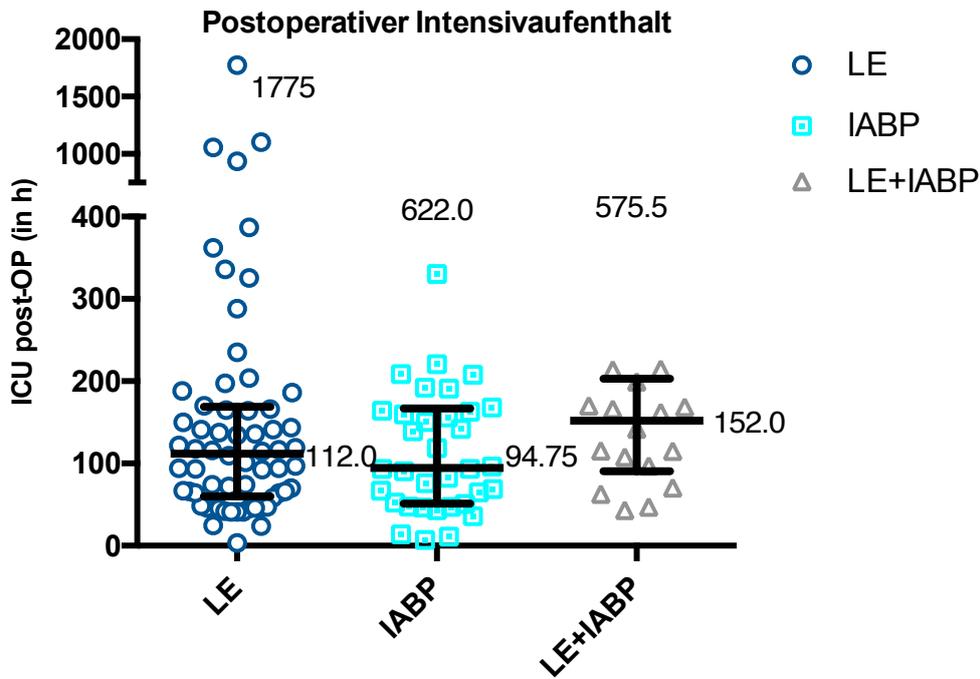


Prozentualer Anteil an postoperativen Reintubationen und nicht extubierten Patienten in den drei Kollektiven

Abb. 16

3.3.2.5 Postoperativer Intensivaufenthalt

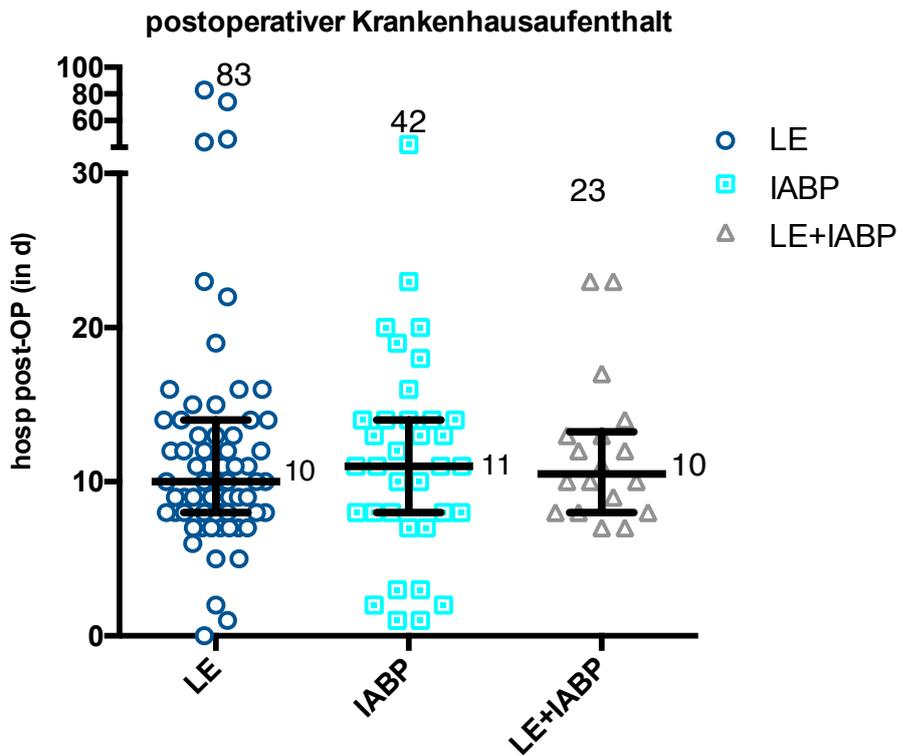
Der postoperative Intensivaufenthalt wurde in Stunden dokumentiert. Es zeigte sich mit $p = 0,3282$ kein signifikanter Unterschied. Während in der LE-Gruppe Patienten im Median 112 h (IQR: 60 – 169) auf Intensivstation verblieben, waren es in der IABP-Gruppe im Median mit 94,75 h (IQR: 51 – 169) etwas weniger. Patientin aus dem Kollektiv LE+IABP waren im Median 152 h (90 – 203) intensivpflichtig. Der längste Intensivaufenthalt in der LE-Gruppe betrug 1775 h. Demgegenüber standen 622 h in der IABP- und 575,5 Stunden in der LE+IABP-Gruppe.



Postoperativer Aufenthalt auf Intensivstation in Stunden innerhalb der drei Kollektive. In Ziffern Median und Maximalwert in den drei Kollektiven. Abb.17

3.3.2 6 Postoperativer Krankenhausaufenthalt

Die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug im Median 10 Tage (8 – 14d) in der LE-Gruppe und jeweils 11 Tage in der IABP- (8,0 – 14) und in der LE+IABP-Gruppe (8,0 – 13). Statistisch zeigte sich mit $p=0,92$ kein signifikanter Unterschied. Die maximale Aufenthaltsdauer betrug in der IABP-Gruppe 42, wohingegen der längste Aufenthalt mit 23 Tagen in der LE+IABP-Gruppe verzeichnet wurde. In der LE-Gruppe betrug der stationäre Gesamtaufenthalt bei einem Patienten nach Operation sogar 83 Tage. (Abb.17).



Postoperativer Krankenhausaufenthalt in den drei Kollektiven
Angabe in Tagen, Darstellung des Median, 75%-Interquartilbereich sowie
Maximalwert.

Abb.18

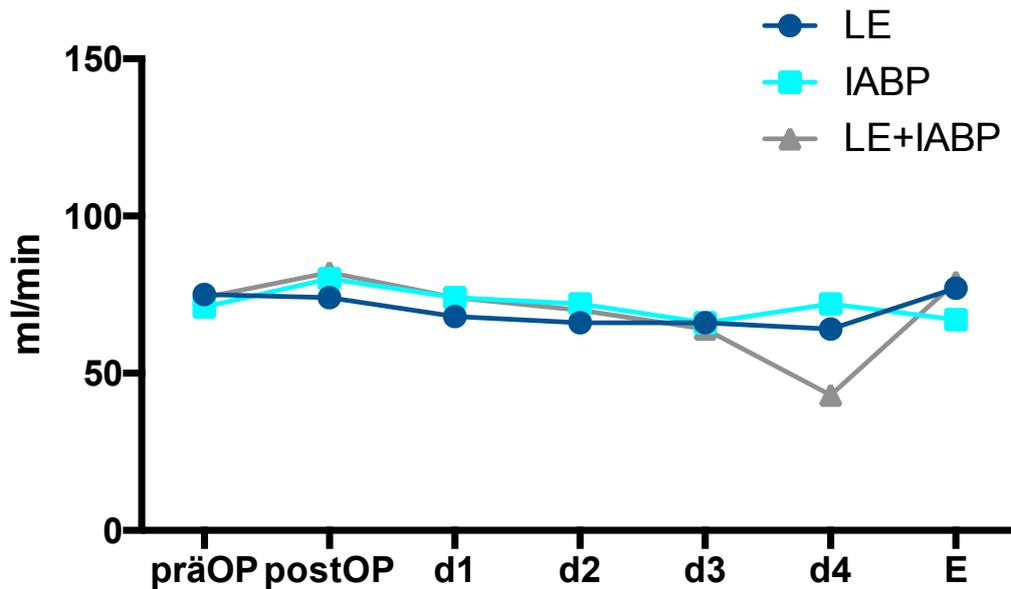
3.3.2.7 Postoperative Nierenfunktion

Zur Beurteilung der postoperativen Nierenfunktion wurde zum einen die glomeruläre Filtrationsrate sowie die Urinstundenportionen, zum anderen auch die Prävalenz des akuten Nierenversagens durch die AKIN Kriterien bestimmt. Darüber hinaus wurden auch intermittierende und permanente Dialysepflicht dokumentiert.

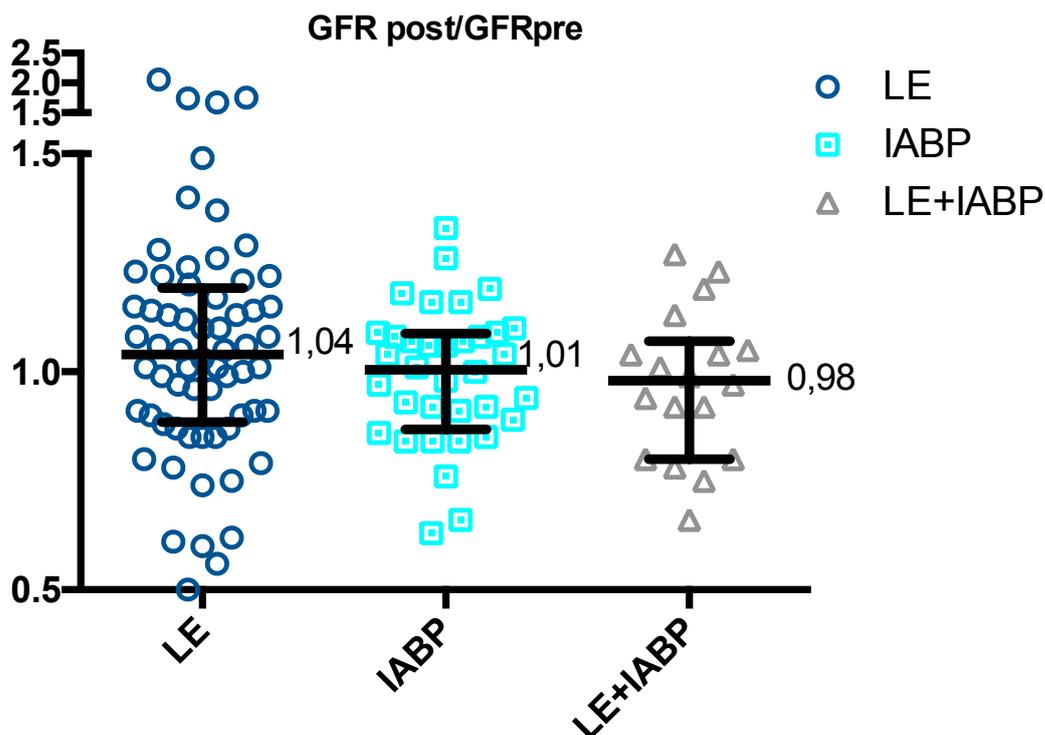
Bei allen Patienten aus den drei Kollektiven wurde vor und nach kardiochirurgischem Eingriff die glomeruläre Filtrationsrate bestimmt. Initial zeigt sich ein leichter postoperativer Anstieg der Filtrationsraten ohne statistische Signifikanz. Im Verlauf gleichen sich die Werte den präoperativen Ausgangswerten wieder an (Abb. 19).

Im Weiteren wurde ein Quotient aus der postoperativen Durchschnitts-GFR und der präoperativen GFR gebildet, um bessere Aussagen über die postoperative Entwicklung der Filtrationsraten und der Nierenfunktion zu ermöglichen. Ein Faktor größer 1 zeigt erhöhte Werte für die glomeruläre Filtrationsrate im Vorher-Nachher-Vergleich auf. Abbildung 20 zeigt die graphische Darstellung.

GFR im Verlauf



Darstellung der glomerulären Filtrationsrate im zeitlichen Verlauf bis vier Tage postoperativ und bei Entlassung. Es zeigen sich keine Unterschiede in den Gruppen
Abb.19

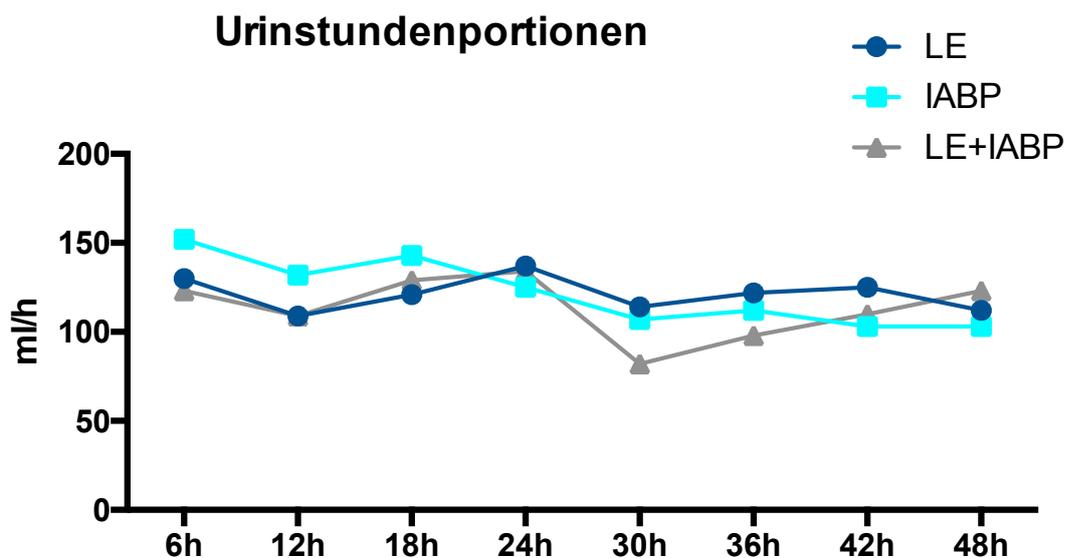


Darstellung des Quotienten für die Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate vor und nach kardiochirurgischem Eingriff. Es zeigen sich vergleichbare Werte.
Abb.20

Die allgemeine Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate ist in allen drei Patientengruppen statistisch miteinander vergleichbar ($p=0,3418$). In den Gruppen-LE und IABP wurden im Median mit 1,04 (IQR 0,89 – 1,2) und 1,01 (0,87 – 1,1) in Gruppe

2 eine leichte Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate beobachtet. Dabei wurden in absoluten Zahlen etwas höhere Werte in der LE-Gruppe erzielt. Für die Gruppe LE+IABP wurde eine leichte Minderung von 0,98 (0,80 – 1,1) ermittelt.

Zur Quantifizierung des postoperativen Nierenversagens wurden neben der glomerulären Filtrationsrate auch die Urinstundenportionen dokumentiert. Unmittelbar postoperativ zeigt sich eine verminderte Urinausscheidung in allen drei Studienkollektiven, welche sich im Verlauf den Ausgangswerten wieder angleicht. Insgesamt zeigt sich in allen drei Kollektiven keine statistisch signifikante Änderung der Urinstundenportionen postoperativ im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert ($p=0,3432$).

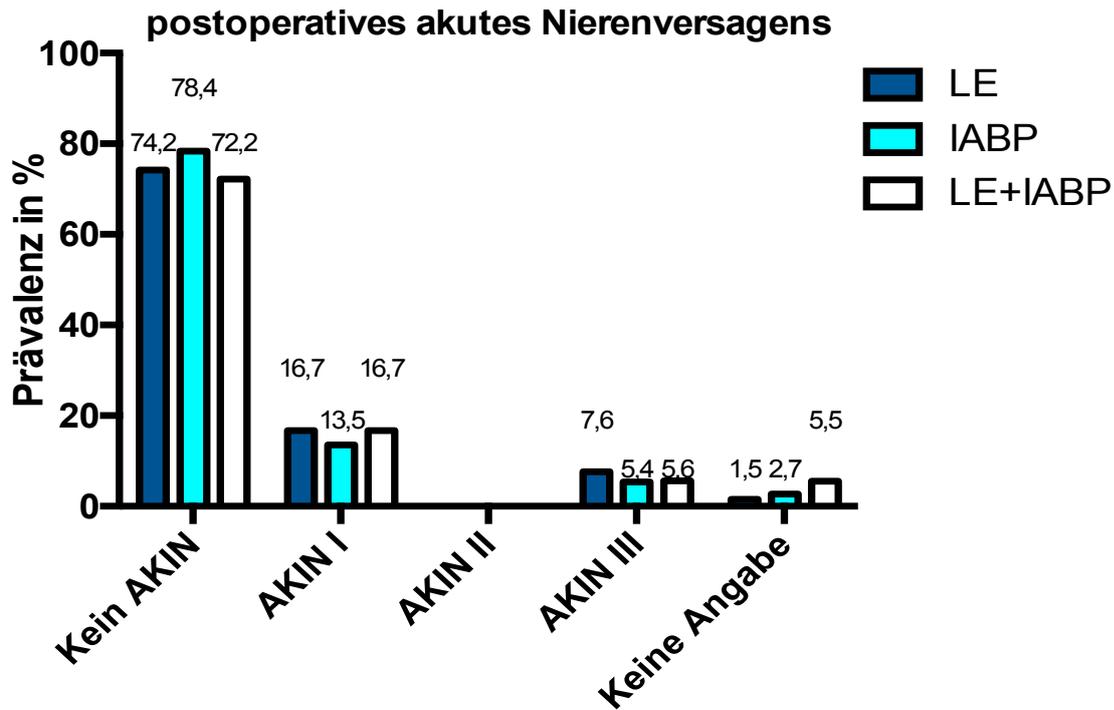


Urinstundenportionen gemittelt in 6h-Intervallen nach 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 und 48-Stunden nach erfolgter Operation in den drei Studiengruppen. Die Werte differieren statistisch nicht voneinander

Abb.21

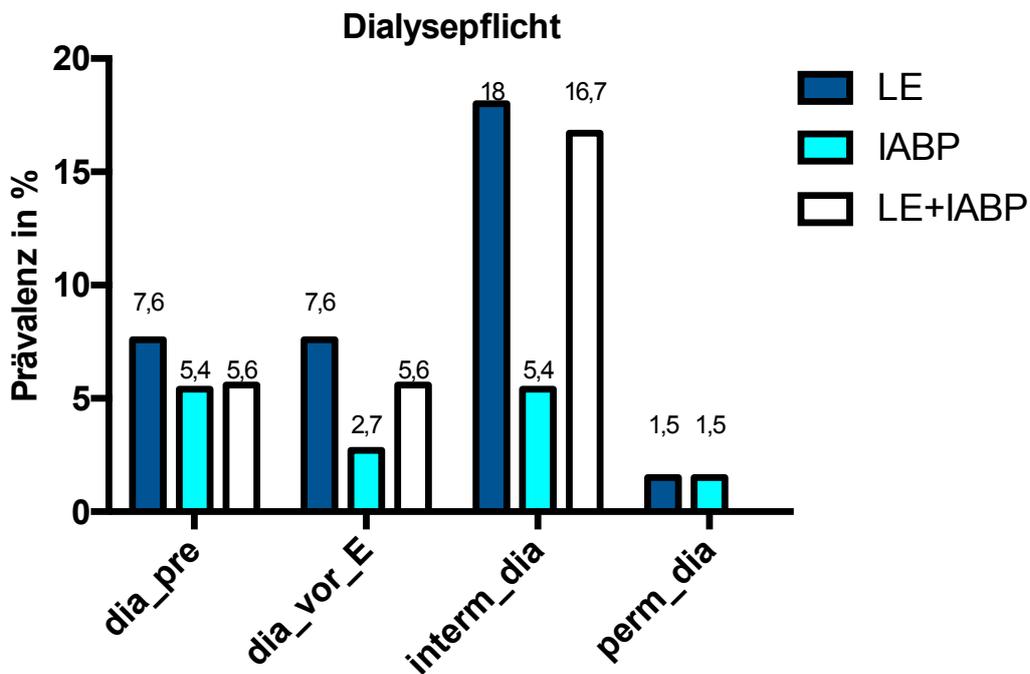
Darüber hinaus wurde auch die prozentuale Verteilung an akutem Nierenversagen nach kardiochirurgischer Intervention anhand der AKIN-Kriterien ermittelt. Im Vergleich der drei Kollektive ergibt sich keine statistischer Unterschied ($p=0,9666$).

So kam es in Gruppe LE und LE+IABP postoperativ in jeweils 16,7% ($n=11$) der Fälle zu einem ANV Stadium 1, In der IABP-Gruppe lag dieser Wert leicht vermindert bei 13,5% ($n=5$). Mehrheitlich zeigen sich keine Fälle von akutem Nierenversagen. Die graphische Darstellung der prozentualen Aufteilung ist Abbildung 22 zu entnehmen.



Prozentuale Verteilung der Diagnose „akutes Nierenversagen“ auf die drei Kollektive. Es zeigen sich keine Unterschiede in den Gruppen. Abb.22

Je nach auftreten einer chronischen oder akuten postoperativen Niereninsuffizienz waren intermittierende bzw. permanente Nierenersatzverfahren indiziert (Abb.23).



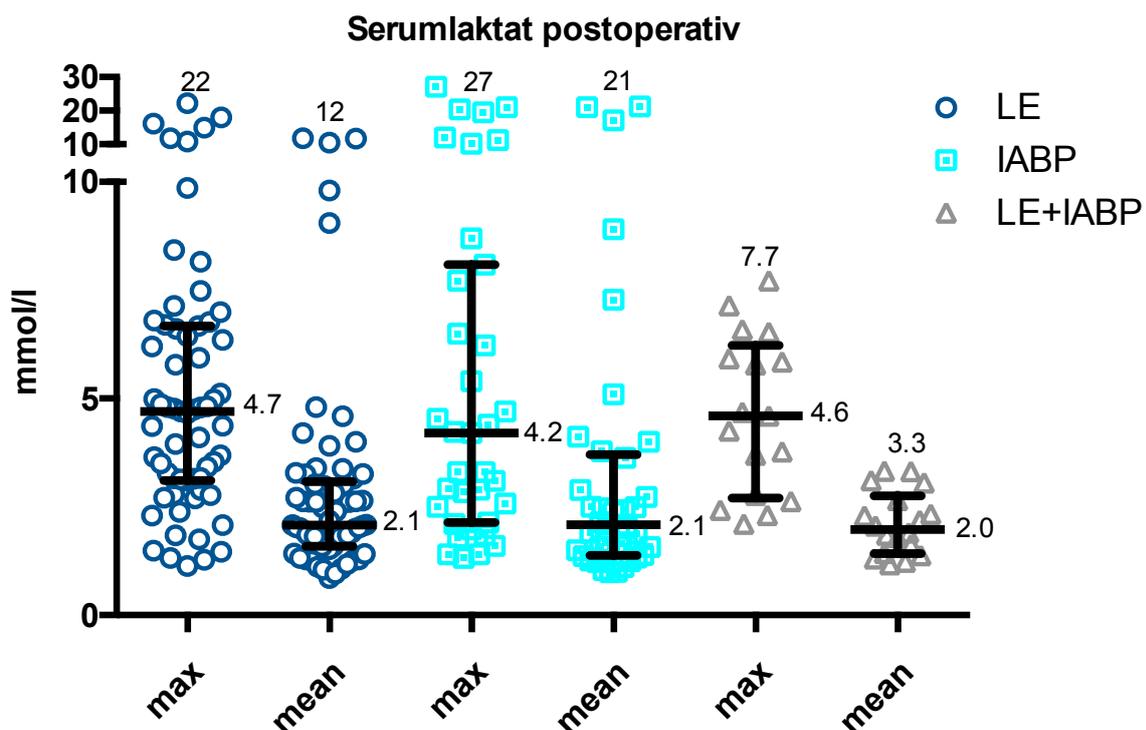
Prozentualer Anteil an intermittierender und permanenter Dialysepflicht sowie prä- und postoperativer Dialysepflicht in den drei Kollektiven Abb.23

Eine intermittierende postoperative Hämodialyse war in Gruppe 1 in 18,2% (n=12), in Gruppe 2 in 5,4% (n=2) und in Gruppe 3 in 16,7% (n=3) der Fälle notwendig (p=0,19). Eine neue dauerhafte Dialysepflicht trat in der LE- und IABP-Gruppe in je 1,5% und in der LE+IABP-Gruppe in 0% der Fälle auf (p=0,84). In beiden Fällen zeigten sich somit statistisch gleichwertige Verteilungen. Hinsichtlich der Dialysepflicht vor und nach Operation ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven.

Insgesamt zeigen sich bezüglich der perioperativen Nierenfunktion keine statistischen Unterschiede zwischen den drei Studienkollektiven.

3.3.2.8 Postoperative Laktatkonzentration

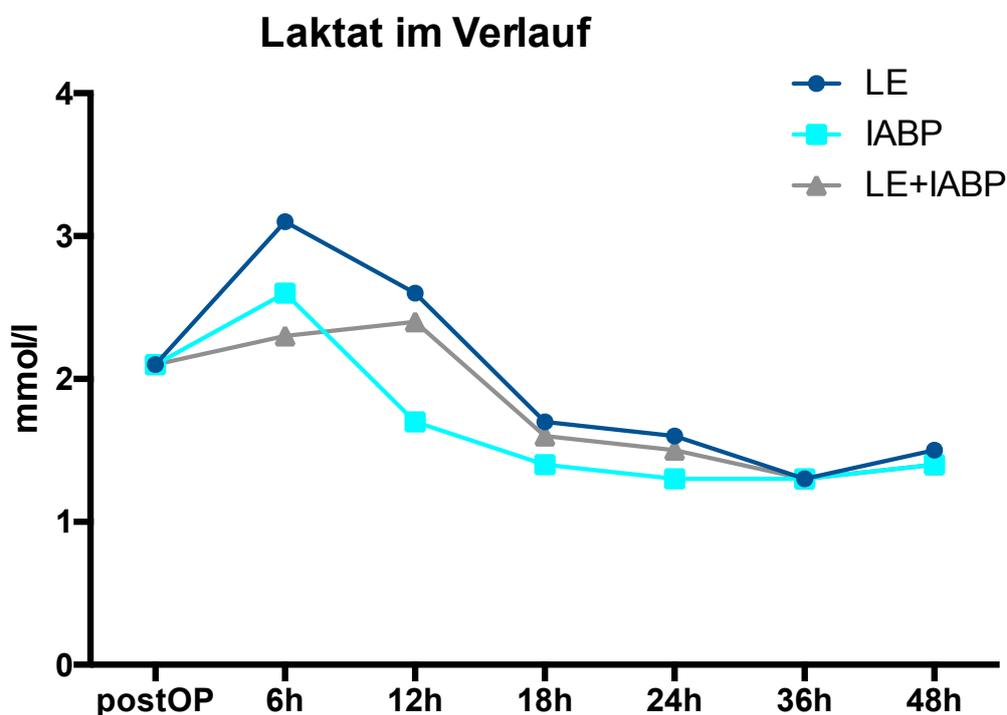
Im Rahmen des postoperativen Intensivaufenthalts wurden in den ersten 48 Stunden nach kardiochirurgischem Eingriff die Laktatkonzentrationen in 6h- bis 12h-Intervallen im Blut der Patienten bestimmt, um die Stressauswirkung auf den Energiestoffwechsel besser sichtbar zu machen (Abb.25). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden darüber hinaus die mittlere und die maximale Laktatkonzentration in dieser Zeitspanne ermittelt (Abb.24).



Mittlere und maximale Laktatkonzentration innerhalb der ersten vier postoperativen Tage. Einheit in mmol/l. Es zeigen sich keine Unterschiede in den Kollektiven. Abb.24

Die Ausprägungen der maximalen und mittleren Laktatkonzentrationen sind mit $p=0,87$ und $p=0,7210$ in den drei Patientengruppen statistisch miteinander vergleichbar. So schwanken Median und Interquantilbereich zwischen 4,7 mmol/l (3,1 – 6,7 mmol/l) in Gruppe-LE sowie 4,2 mmol/l (2,1 – 8,1 mmol/l) in der IABP-Gruppe und 4,6 mg/dl (2,7 – 6,2 mg/dl) im Kollektiv LE+IABP. Die Zahlen für die mittlere Laktatkonzentrationen liegen in allen drei Gruppen etwas niedriger und schwanken um 2,0 mg/dl in der LE+IABP- sowie auf jeweils 2,1 mg/dl in LE- und IABP-Gruppe.

Insgesamt steigen unmittelbar postoperativ die Laktatwerte aller drei Studienkollektive. Visuell zeigen sich dabei ohne statistische Signifikanz zu Beginn in den 6- und 12h- Stunden-Intervallen niedrigere Laktatkonzentration in der IABP- und LE-IABP-Gruppen im Vergleich zur LE-Gruppe. Im Weiteren gleichen sich die Werte wieder in allen drei Kollektiven an (Abb.25).



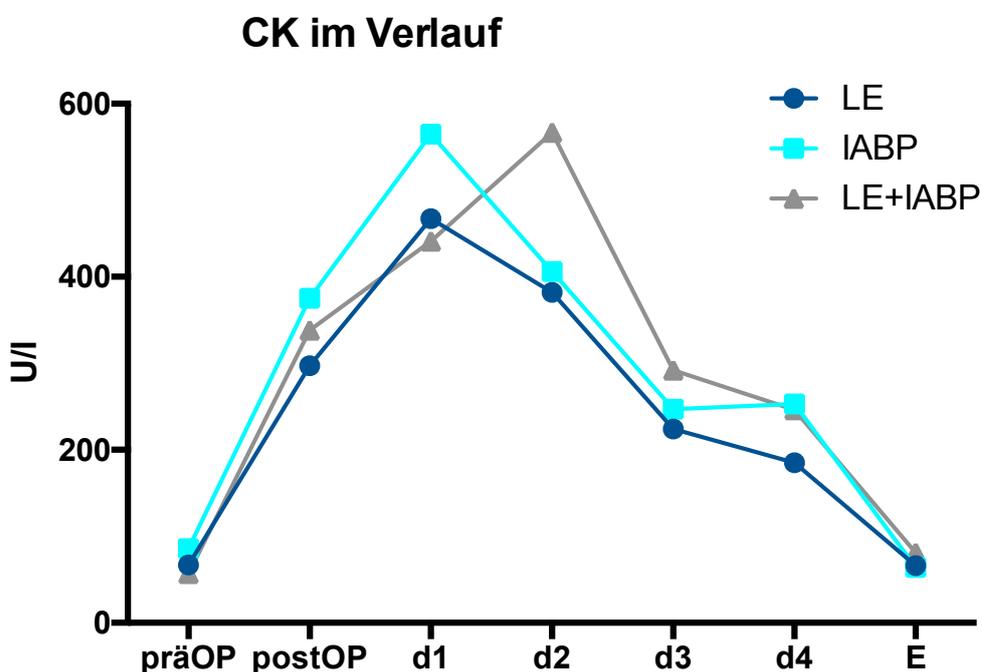
Verlauf der Laktatwerte in den ersten 48 Stunden postoperativ in 6h- und 12h- Intervallen nach kardiochirurgischem Eingriff. Einheit in mmol/l. Die Werte sind statistisch miteinander vergleichbar.

Abb.25

3.3.2.9 Bestimmung der Herzschädigung

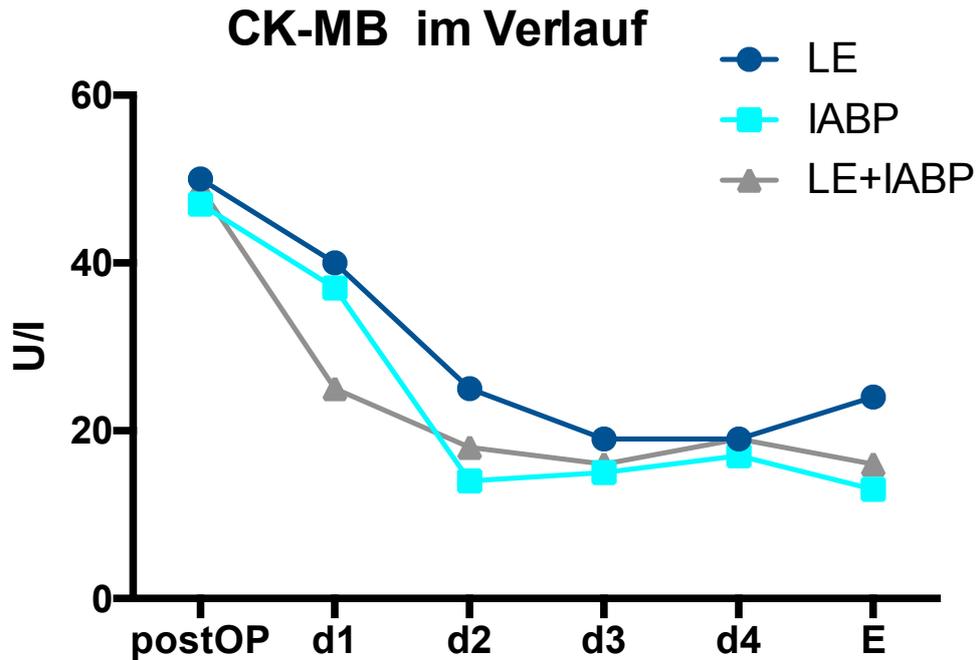
Zur Ermittlung der quantitativen strukturellen Schädigung von Herzgewebe im Rahmen des kardiochirurgischen Eingriffs wurden perioperativ Daten über die mittlere Konzentration herzmuskelspezifischer Enzyme in Form von CK (Kreatinkinase) und CKMB (muscle-brain Kreatinkinase) und deren Verläufe erhoben. Die Messung und Dokumentation von Troponin gestaltete sich als zu lückenhaft, um sie einer statistischen Auswertung zukommen zu lassen.

Sowohl die CK- als auch die CK-MB Werte zeigten unmittelbar postoperative Anstiege mit Höchstwerten am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag für die CK sowie für die CK-MB unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriff. Dabei zeigten sich innerhalb der drei Studienkollektive keine statistisch signifikanten Unterschiede im postoperativen Verlauf (CK; $p=0,1506$ und CK-MB; $p=0,7642$). (Abb. 26 und 27).



Gesamtkreatinkinase (CK) im Verlauf bis zum 4. postoperativen Tag und bei Entlassung in allen drei Patientengruppen. Einheit in U/l.

Abb.26

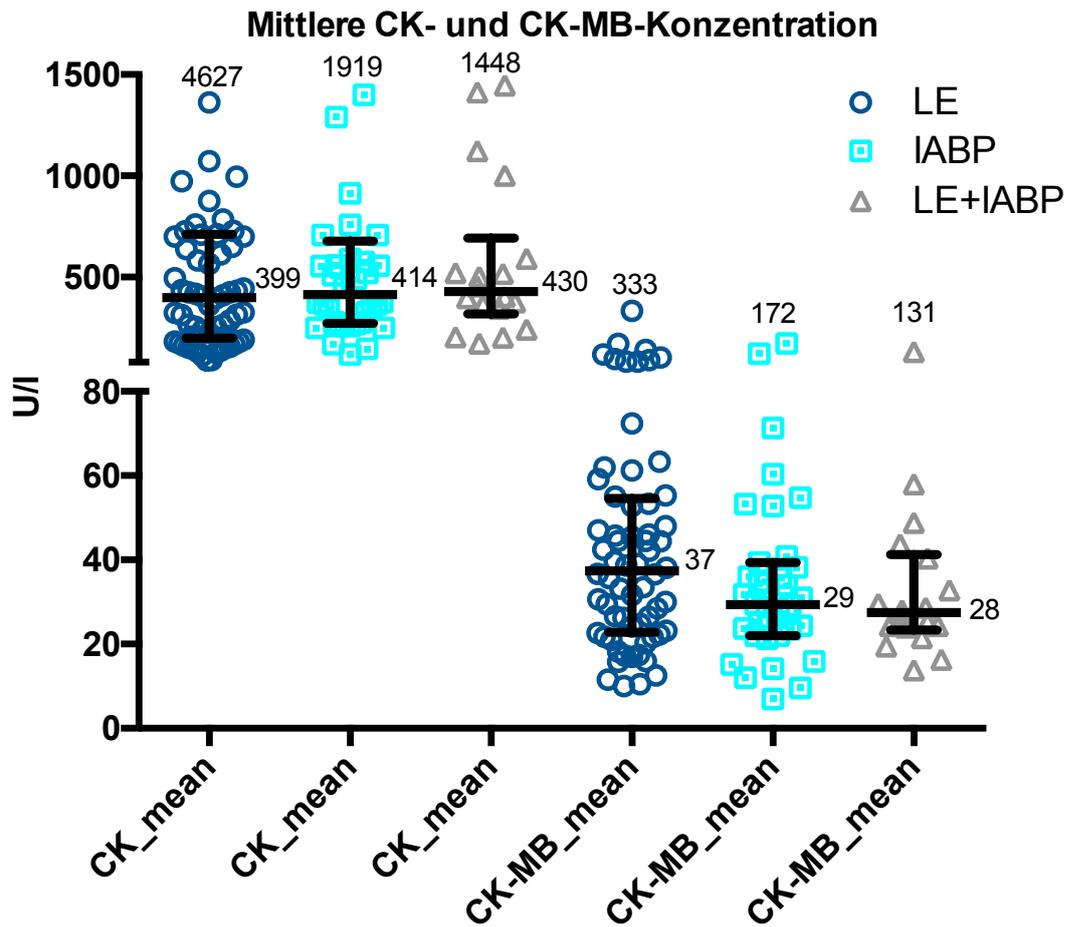


Kreatinkinase-MB (CK-MB) bis zum 4. postoperativen Tag und bei Entlassung in allen drei Patientengruppen. Einheit in U/l. Abb.27

Die Gesamtkreatinkinase ist in der berechneten mittleren Konzentration in allen drei Patientengruppen vergleichbar ($p=0,49$). So lag der Median sowie Interquantilbereich in Gruppe-LE bei 399 mg/dl (198 – 711 mg/dl). In Gruppe 2 und 3 lagen die Konzentration mit 414 mg/dl (271 – 678 mg/dl) und 430mg/dl (319 – 692 mg/dl) nicht signifikant höher (Abb. 28).

Die mittlere Konzentration von herzmuskelspezifischer CK-MB differierte statistisch ebenfalls nicht signifikant in den drei Patientenkollektiven ($p=0,1917$). So lag der Median mit Interquantilbereich in der LE-Gruppe bei 37 mg/dl (23 – 55 mg/dl). Mit 29 mg/dl (22 – 39 mg/dl) in Gruppe-IABP und 28 mg/dl (23 – 41mg/dl) in der Gruppe-LE+IABP lag der Median in den Vergleichskollektiven nicht signifikant niedriger.

Abbildung 28 zeigt die graphische Verteilung der mittleren CK-MB in den drei Interventionsgruppen.

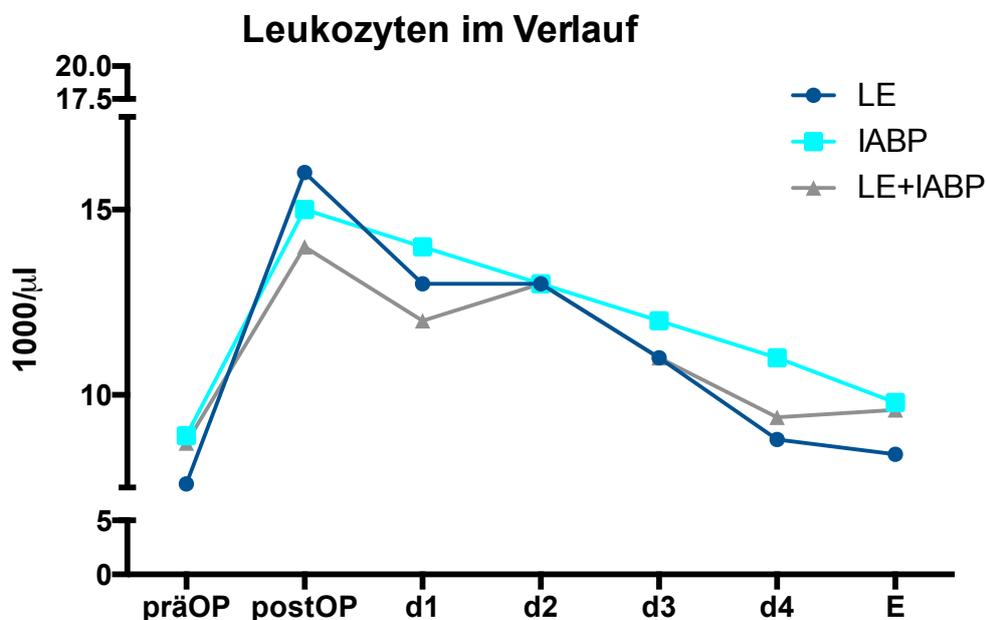


Mittlere Konzentration der CK und CK-MB in allen drei Patientengruppen Einheit: U/l.
 Angabe des Median und Maximalwert. Abb.28

3.3.2.10 Postoperative Entzündungswerte

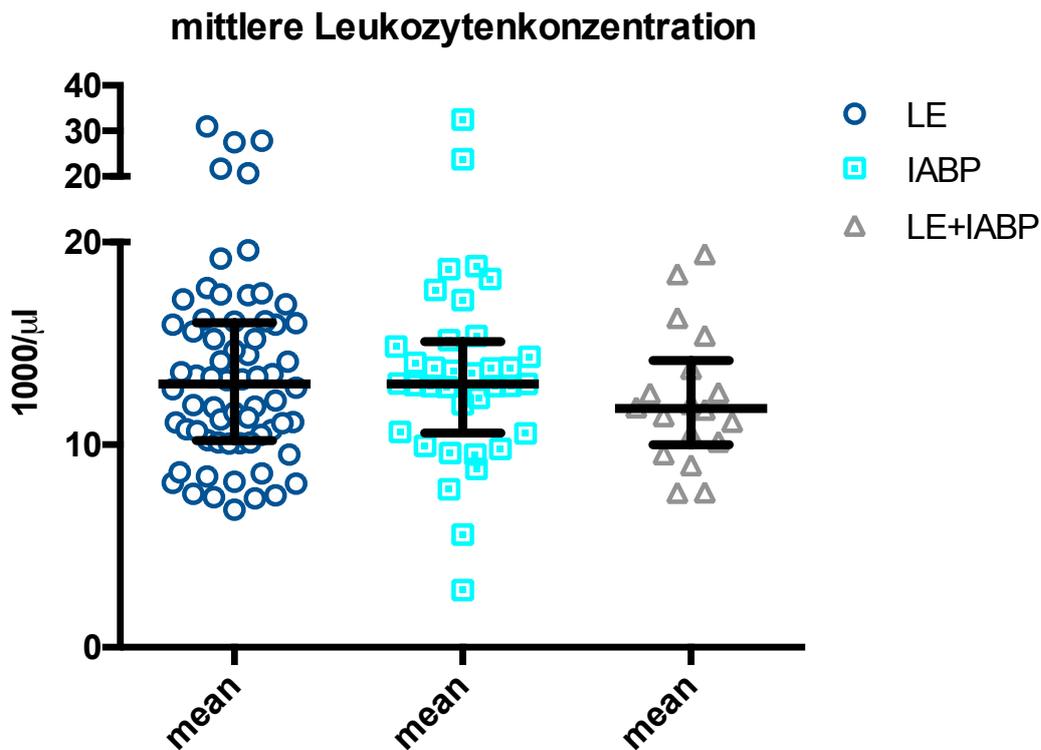
Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden die dokumentierten postoperativen Entzündungsparameter ausgewertet. Als Entzündungswerte wurden das C-reaktive Protein und die Leukozytenzahl im Blut in den ersten vier postoperativen Tagen bestimmt.

Die Leukozytenzahlen zeigten sich unmittelbar postoperativ ansteigend mit Peak unmittelbar postoperativ. Im Verlauf zeigten sich die Werte in allen drei Kollektiven rückläufig. Dabei differierten die Verläufe statistisch nicht voneinander (Abb.29).



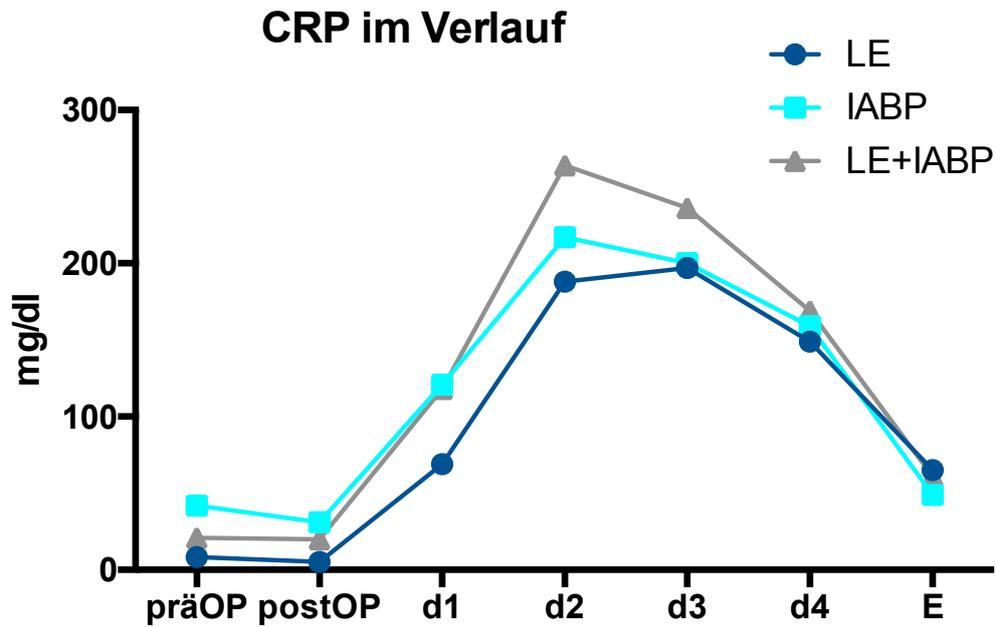
Leukozytenwerte im postoperativen Verlauf bis zum 4. postoperativen Tag und bei Entlassung. Es zeigen sich keine statistischen Unterschiede in den drei Kollektiven. Einheit: Leukozyten x 1000/µl Abb.29

Die gemittelten Leukozytenwerte zeigten keine statistischen Unterschiede in den drei Studienkollektiven (Abb.30). So belief sich der Median mit Interquantilbereich in der LE-Gruppe auf 13 1000/µl (10-16), in der Gruppe-IABP ebenfalls auf 13 1000/µl (11-15) sowie in der LE+IABP-Gruppe auf 12 1000/µl (10-14) ($p=0,5219$).



Postoperativ gemittelte Leukozytenwerte. Statistisch differieren die Kollektive nicht untereinander. Einheit: Leukozyten x 1000/µl. Angabe des Median, 75%-Interquartilbereich und Maximalwert. Abb.30

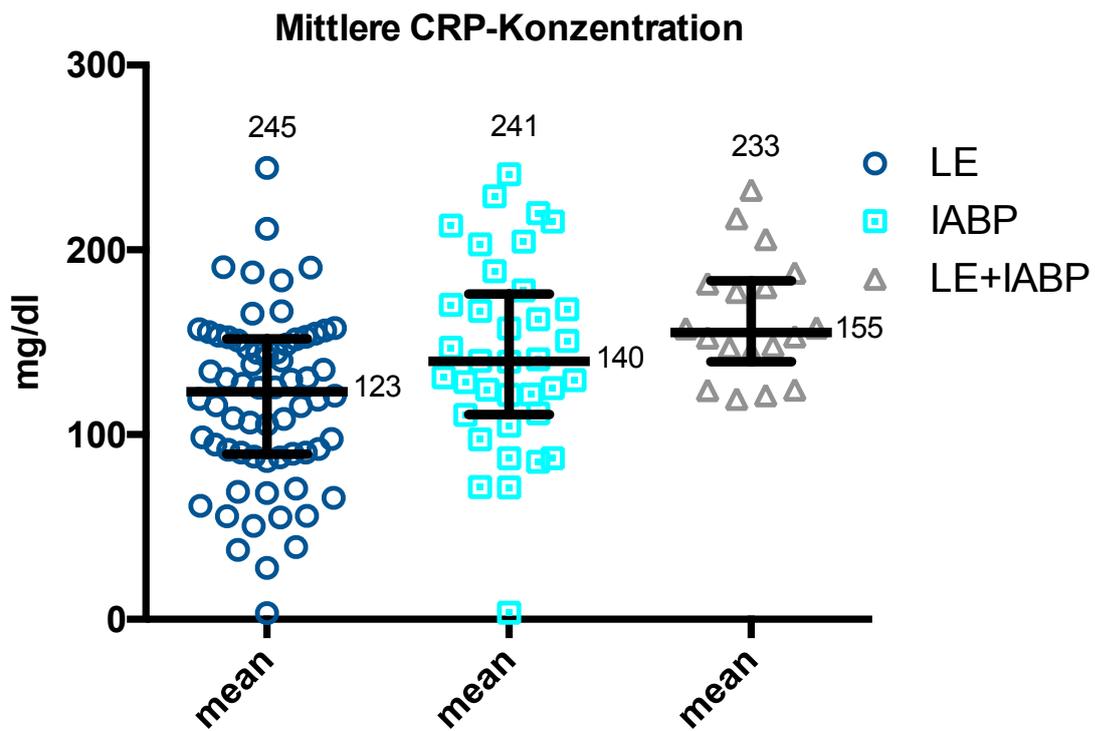
Neben den Leukozyten wurde zur inflammatorischen Quantifizierung auch das C-reaktive Protein perioperativ erhoben und zur besseren Vergleichbarkeit gemittelte Werte erhoben. Präoperativ zeigten sich in der IABP-Gruppe führend sowie in der LE+IABP-Gruppe höhere mediane CRP-Werte als in der LE-Gruppe. In allen drei Gruppen steigen die Parameter nach kardiochirurgischem Eingriff mit Höchstwerten am zweiten bzw. dritten postoperativen Tag an. Dabei zeigen sich bis zum dritten postoperativen Tag tendenziell höhere Werte in den Kollektiven 2 und 3. In der LE+IABP-Gruppe zeigen sich die Werte sogar statistisch signifikant erhöht gegenüber der LE-Gruppe. Anschließend entwickeln sich die Infektwerte progredient rückläufig, sodass ab dem vierten postoperativen Tag und bei Entlassung eine statistisch gleichwertige CRP-Last in allen drei Gruppen besteht. (Abb.31).



CRP-Werte im perioperativen Verlauf bis zum 4. Postoperativen Tag und bei Entlassung. Einheit mg/dl Abb.31

Die gemittelten CRP-Werte spiegeln den Verlauf wieder. Gruppe-IABP sowie Gruppe-LE+IABP zeigen im Mittel statistisch vergleichbare CRP-Parameter. So belaufen sich das mediane CRP in der IABP-Gruppe auf 140 mg/dl (11-176) gegenüber der LE+IABP-Gruppe mit 155 mg/dl (139-183) ($p=0,1407$). In der LE-Gruppe liegen die mittleren inflammatorischen CRP-Werte mit 123 mg/dl (89-152) im Vergleich statistisch signifikant niedriger ($p=0,008$) (Abb.32) .

Damit zeigt sich über den zeitlichen Verlauf eine geringfügig verminderte Inflammation in der LE-Gruppe gegenüber den Vergleichskollektiven.



Mittlere postoperative CRP-Konzentrationen in den drei Studienkollektiven. Einheit mg/dl. Angabe des Median, 75% Interquartilbereich und Maximalwert. Abb.32

4 Diskussion

4.1 Präoperative Parameter

Der Vergleich der drei Studienkollektive bezüglich der präoperativen Patientenmerkmale zeigte einen nicht signifikant unterscheidbaren EuroScore II zwischen den Gruppen. Trotzdem ergaben sich Unterschiede in den dem Score zugrundeliegenden Parametern (vgl. Tab. 9). In der IABP- und LE+IABP-Gruppe zeigten sich mit 59,5% (n=22) bzw. 55,6% (n=10) wesentlich mehr Patienten mit einem NYHA-Stadium IV als in der LE-Gruppe mit 28,8% (n=19). Demgegenüber waren Patienten mit NYHA III mit 56,1% (n=37) in der LE-Gruppe führend, sodass insgesamt fortgeschrittene höhergradige Herzinsuffizienzen in allen drei Kollektiven vertreten waren. Eine Angina pectoris und ein präoperativ erlittener Myokardinfarkt waren in der IABP-Gruppe und der LE+IABP-Gruppe signifikant häufiger vorkommend, weshalb per Definition Einstufungen als kritischer präoperativer Status oder Dringlichkeit der Operation in diesen zwei Gruppen gegenüber der LE-Gruppe vermehrt verzeichnet wurden (vgl. Tab. 9). Demgegenüber traten in der LE-Gruppe wesentlich komplizierte Fallkasuistiken auf, in welchen sich die Patienten vermehrt Non-CABG- oder mehr als zwei Eingriffen unterzogen und damit signifikant häufiger eine Eröffnung des Herzmuskels oder der thorakalen Aorta durchgeführt werden musste (vgl. Tab. 9). Zudem zeigten sich in der LE-Gruppe mit 7,6% vermehrt Fälle einer pulmonalen Hypertonie. Davon waren 6,1% sogar schwer ausgeprägt. Auch hinsichtlich gleich verteilter Parameter zeigten sich in den Subgruppen Unterschiede. So präsentierten sich in der LE-Gruppe tendenziell vermehrt Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz, wohingegen in der IABP-Gruppe vermehrt Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium 1 vorkamen. Schließlich zeigten sich mit 13,6% (n=9) vermehrt Patienten der LE-Gruppe mit bereits stattgehabter Herzoperation.

Die oben aufgeführten Parameter sind wesentliche Einflussfaktoren, welche das postoperative kardiaale Outcome und eine damit verbundene Morbidität und Mortalität negativ beeinflussen können und trotz vergleichbaren EuroScore II in den Kollektiven zu schlechteren Ausgangsbedingungen in der LE-Gruppe führen können.

4.2 Primäre Zielparameter

Sowohl das Langzeitüberleben, welches mittels Kaplan-Meyer-Schätzers in 3.3.1.1 abgebildet wurde, als auch das gegenübergestellte 30-Tagesüberleben in 3.3.1.2 differieren in ihren Ausprägungen nicht signifikant voneinander, sodass auf den ersten Blick kein kardiales Präkonditionierungsverfahren in dieser vorliegenden retrospektiven Arbeit dem anderen Überlegen zu sein scheint. Nach zweieinhalb Jahren waren in der IABP-Gruppe noch 75,7% der Patienten am Leben. In der LE und LE+IABP-Gruppe lag das prozentuale Überleben mit 69,6% bzw. 61,6% leicht darunter. Bezüglich des Kurzzeitüberlebens zeigten die Studienkollektive, welche mit LE sowie beiden Präkonditionierungsstrategien behandelt wurden mit jeweils 83,3% leicht höhere Überlebensraten gegenüber der IABP-Gruppe, in welcher 81% der Patienten nach 30 Tagen noch am Leben waren. Bei Betrachtung der gegenwärtigen Forschungslage bezüglich einer präoperativen kardialen Konditionierung mittels LE zeigte Landoni et al. 2012 in einer Metaanalyse von 45 randomisierten klinischen Studien mit einer Gesamtanzahl von 5480 Patienten eine signifikante Reduktion der postoperativen bzw. postinterventionellen Mortalität bei Anwendung von LE (17,4%) gegenüber Placebo oder inotrop wirkender Substanzen wie Dobutamin (23,3%) in Studien mit kardiochirurgischen bzw. kardiologischen Patientenkollektiven.¹⁴¹

Demgegenüber konnten drei in 2017 veröffentlichte Multicenterstudien (LEVO-CTS, LICORN und CHEETAH) keinen Überlebensvorteil im Falle einer Anwendung von LE gegenüber Placebo bzw. standardisierter Therapie mit Inotropie fördernder Medikation objektivieren.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass in CHEETAH eine unterdosierte Gabe von LE diskutiert werden muss.¹⁴⁵ Zudem fand der Zeitpunkt der medikamentösen Applikation postoperativ statt, obwohl frühere Studien im Falle einer präoperativen Anwendung über den diskutierten Präkonditionierungseffekt ein besseres postoperatives Outcome nachwiesen.¹⁴⁶ In LICORN und LEVO-CTS wurden die LE-Infusionen ähnlich zu unserer Studie im Rahmen der anästhetischen Einleitung begonnen, weshalb auch hier eine zumindest unzureichende Latenzphase für einen ausreichenden Präkonditionierungseffekt diskutiert werden kann.¹⁴⁵ Darüber hinaus wurden in CHEETAH und LICORN keine eindeutigen Angaben über das hämodynamische Monitoring gemacht und wann inotropisch wirkende Medikamente gestoppt werden konnten.¹⁴⁵ Ferner wurde in der LICORN-Studie kein Unterschied gemacht, ob Patienten niedrige oder hohe Dosen an Vasopressoren oder Inodilatoren benötigten.¹⁴⁵ Ein möglicher Effekt von LE kann daher maskiert sein.

Einzig die LEVO-CTS Studie zeigte eine Tendenz hin zur geringeren postoperativen Mortalität (4,7 zu 7,1%), im Falle einer isolierten CABG sogar eine signifikante Reduktion auf 2,1% gegenüber Placebo (7,9%).¹⁴⁴ Zudem zeigten sich als Hinweis auf

die Effektivität des Medikaments geringere Inzidenzen für ein postoperatives LCOS, einen besseren CI sowie einen geringeren Bedarf inotropisch wirkender Medikation.¹⁴⁴ Zwischen 2017 und 2019 erfolgten mehrere systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, welche Zusammenfassend weiterhin einen streitbaren Effekt von LE auf die postoperative Mortalität unterstreichen.^{147–150} In einigen Subgruppenanalysen von Wang et al., Tena et al. sowie und Chen et al. konnten Erkenntnisse aus der LEVO-CTS Studie jedoch bestätigt werden und eine verminderte Mortalität im Falle isolierter CABG-Patienten und gleichzeitig hochgradig eingeschränkter EF objektiviert werden.^{147,150,151}

Die IABP ist ein konventionelles, weit verbreitetes hämodynamisches Unterstützungsverfahren in der kardiovaskulären Chirurgie. Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen belegen einen positiven Effekt auf die postoperative Mortalität im kardiochirurgischen Hochrisikopatienten im Falle einer präoperativ prophylaktischen Anwendung (Christensen et al.: 1,4% im Studienkollektiv im Vergleich zu 15,9% im Kontrollarm).¹⁵² Daneben konnten nur vereinzelt retrospektive Datenanalysen sowie die Studien von Metz et al. und Ranucci et al. keinen Benefit der IABP auf die Mortalität im Falle einer präoperativen Implantation nachweisen.^{139,153} Bei Metz et al. wurden vor allem die kleine Fallzahl der Studie sowie die Heterogenität der Eingriffe und damit verbundene Confounder bemängelt. Aufgrund insgesamt niedriger Mortalitätszahlen im Studien- und Kontrollarm bei Ranucci et al. wurde Kritik über die geeignete Definition des Hochrisikopatienten geübt, welcher einer prophylaktische IABP zugeführt werden sollte und diskutiert, ob das Studienkollektiv angesichts einer geringen Prozentzahl an Patientin mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt „zu gut“ für eine prophylaktische Implantation war.¹⁵⁴ Zudem wurde der Zeitpunkt der IABP Implantation nach anästhetischer Einleitung als zu kurz zum Erreichen eines ausreichenden präkonditionierenden Effekts diskutiert.¹⁵⁵ Frühere Studien zeigten in diesem Zusammenhang bereits den Vorteil einer früheren IABP Implantation.³ Pilarczyk et al. veranschaulichte schließlich in einer weiteren multizentrischen Studie aus dem Jahr 2015 unter Einschluss der beiden oben erwähnten „negativen Studien“, dass kardiochirurgische Hochrisikopatienten im Falle einer bevorstehenden CABG in on-Pump Technik von einer präoperativen IABP Implantation hinsichtlich der postoperativen Mortalität profitieren.^{152,156}

In der S3 Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe in der Herzchirurgie“ wird der prophylaktische Einsatz der IABP mit einem Evidenzgrad B und einem Evidenzlevel 1 b empfohlen.¹⁵²

Die Leitliniengruppe postulierte die Wichtigkeit sinnvoller Parameter zur Detektion geeigneter kardiochirurgischer Hochrisikopatienten, welche vom Einsatz der IABP

auch profitieren. Dabei wurden hämodynamische Parameter wie eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion ob der physiologischen Wirkung der IABP im Vergleich zum Euro-Score als besser geeignet diskutiert, da der Euro-Score auch Komorbiditäten wie die COPD beinhaltet, welche durch die IABP mit ihrer hämodynamischen Wirkung nicht direkt beeinflusst werden. Ferner sollten auch sinnvolle Endpunkte zum Nachweis des Nutzens bzw. der Effektivität des Verfahrens gewählt werden. Das Langzeitüberleben scheint in diesem Zusammenhang als besser geeignet, da beim 30-Tagesüberleben aufgrund der postoperativ bestehenden langen Intensiv- sowie Krankenhausliegezeiten der Nutzen der IABP maskiert sein könnte.¹²⁸ Dennoch konnte in unserer retrospektiven Datenanalyse kein Unterschied im Langzeitüberleben nachgewiesen werden. Zudem weist die Studienlage auf eine besonders vorteilhafte hämodynamische Wirkung der IABP im Falle einer bis zu 24 stündigen präoperativen Implantation hin.¹⁵⁷ Hinsichtlich Mortalität und Krankenhausaufenthalt zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu präoperativen Anlage zwei Stunden vor Operationsbeginn, sodass aus Kosten- und Organisationsgründen letztere Vorgehensweise als ausreichend und sinnvoll deklariert wurde. Während der IABP Anwendung sollte eine 1:1 Unterstützungsfrequenz gewählt werden, da geringe Frequenzen, welche oft im Weaningprozess angewandt werden, keinen fördernden Effekt auf die Hämodynamik gezeigt haben.¹⁵² Zudem wird eine Fortführung der mechanischen Gegenpulsation zur Erzeugung eines pulsatilen Flusses während eines chirurgischen Eingriffes empfohlen, da hierdurch nachweislich die Organperfusion und damit verbunden die Organfunktion durch verminderte Endothelzellaktivierung begünstigt wird.¹⁵⁸ Gleichzeitig wies die Leitliniengruppe aber auch auf den Bedarf weiterer prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien entsprechender Größe von Studien- und Kontrollarm hin, um einerseits dadurch geeignete Prädiktoren für die Definition des kardiochirurgischen Hochrisikopatienten zu identifizieren, zum anderen um den optimalen Zeitpunkt der präoperativen Implantation der IABP sowie robuste klinisch relevante Endpunkte benennen zu können.¹⁵⁶

Vergleichsstudien von Severi et al. und Lomivorotov et al. unter Anwendung beider kardialer Präkonditionierungsverfahren konnten hinsichtlich der postoperativen Mortalität keine Überlegenheit eines Verfahrens gegenüber dem anderen nachweisen, auch nicht bei simultaner Anwendung beider Präkonditionierungsstrategien.^{159,160} Ferner ergaben sich bis auf einen leicht verkürzten ICU Aufenthalt in den LE behandelten Kollektiven keine Unterschiede in den Sekundärendpunkten. Einschränkend muss in diesen Studien die jeweils kleine Fallzahl diskutiert werden, welche das Risiko signifikante Unterschiede zu detektieren erhöht. Zudem wurde bei

Severi et al. die IABP erst nach Narkoseeinleitung implantiert, obwohl eine präoperative Anlage mindestens zwei Stunden vor Operation etabliert ist.¹⁵²

Vor diesem Hintergrund stehen die vorliegenden Studienergebnisse mit dem gegenwärtigen Forschungsstand nicht im Widerspruch. Kein Präkonditionierungsverfahren war retrospektiv dem anderen überlegen. LE wurde mit einem konventionell und nach gegenwärtigem Forschungsstand nachweislich günstig auf die Mortalität im kardiochirurgischen Patienten einwirkenden mechanischen kardialen Präkonditionierungsverfahren (IABP) verglichen und dennoch konnten ähnliche Effekte auf das postoperative Überleben nachgewiesen werden. Der genaue Einfluss der entsprechenden Präkonditionierungsstrategie ist aufgrund unbekannter Confounder ob der retrospektiven Datenanalyse sowie bei fehlender Studiengruppe ohne Intervention jedoch nicht zu quantifizieren.

Die Entscheidung über das angewandte Präkonditionierungsverfahren an der Uniklinik Gießen wurde individuell von Operateur bzw. Anästhesist getroffen und folgte mit Ausnahme der damals bestandenen Rationale keinen festgelegten Standards. So wäre es zum Beispiel denkbar, dass Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand beiden Konditionierungsverfahren zugeführt wurden oder konträr aufgrund einer individuell erhöhten Komorbidität gerade eben keiner IABP zugeführt wurden, sondern eine singuläre Therapie mit LE erhielten. Tatsächlich bestand mit 21.10 ein tendenziell höherer EuroScore II in der LE+IABP-Gruppe als in den Vergleichsgruppen (LE: 13,59; IABP:14,66). Als einzig signifikanter präoperativer Prädiktor auf die postoperative 30-Tage-Mortalität in der linearen Regressionsanalyse wäre daher in der LE+IABP-Gruppe auch eine potenziell höhere Mortalitätsrate zu erwarten gewesen. Dies gilt auch für die LE-Gruppe, aufgrund der bereits in 4.1 erwähnten führenden Verteilung der präoperativen Prädiktorvariablen auf die Gesamtmortalität in den LE basierten Gruppen. Da letztlich in den Ergebnissen eine vergleichbare Mortalität objektiviert wurde, kann dies für die Effektivität des Medikaments sprechen. Zudem steht wie bereits erwähnt der EuroScore selbst in der Diskussion, ob er als Parameter ausreichend geeignet sei chirurgische Patienten, welche von einer kardialen Präkonditionierung profitieren könnten, suffizient zu identifizieren.¹⁵²

Einschränkend muss auch hier die kleine Fallzahl der Studie festgehalten werden, mit der Gefahr signifikante Unterschiede zu übersehen. Laut Studienlage profitieren vor allem vaskulär erkrankte Patienten, also isolierte CABG-Patienten¹⁵², mit stark erniedrigter EF von einer präoperativ implantierten IABP sowie nach jüngster Multicenterstudien tendenziell von einer prophylaktischen LE-Infusion.^{147,151} In unserer Studie wurden entsprechend der damaligen angewandten Rationale an der Uniklinik Gießen (s. 2.1) jedoch auch Patienten mit Klappenoperationen und kombinierten

Eingriffen einer prophylaktischen LE Therapie zugeführt. Hierdurch kann der Effekt von LE auf die Mortalität sowie Sekundärvariablen auch maskiert worden sein.

Weitere Gründe für einen möglicherweise unzureichenden LE Effekt können der kurze Abstand der Applikation vor Operationsbeginn während der anästhetischen Einleitung (s. 2.1.1) sowie der Verzicht auf einen vorgeschalteten Bolus sein. Die Studienlage weist diesbezüglich auf eine günstigere Wirkungsentfaltung von LE im Falle eines Beginns 12 bis 24 Stunden vor Operation hin.⁷⁸ Auf einen Bolus wurde jedoch absichtlich verzichtet, um potentielle Nebenwirkungen wie Hypotension oder Vorhofflimmern einzuschränken. Zudem verwendete Lomivorotov et al. in seiner Vergleichsstudie einen Bolus in den LE-Gruppen und konnte ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der Mortalitätsraten objektivieren.¹⁶⁰

Aufgrund der gegenwärtigen Studienlage scheinen der generelle prophylaktische Einsatz von LE sowie die simultane prophylaktische Anwendung von LE und IABP vor kardiochirurgischer Operation im Hinblick auf ähnliche postoperative Mortalitätsraten nicht sinnvoll.

4.3 Sekundäre Zielparameter

4.3.1 Bedarf an postoperativ verabreichten Katecholaminen und Inodilatoren

Allen drei Gruppen wurden postoperativ vergleichbare Mengen Katecholamine verabreicht. Tendenziell bestand im Median in der LE+IABP-Gruppe mit 36 bzw. 43 Stunden ein längerer Bedarf an Adrenalin und Noradrenalin als in der LE (19h/22h) und IABP-Gruppe (11h/24h). Der Vergleich zwischen der LE-Gruppe und der IABP-Gruppe zeigte, dass Patienten aus diesen Kollektiven ähnliche lange auf Adrenalin und Noradrenalin angewiesen waren. Milrinon und Dobutamin wurde in allen Gruppen restriktiv eingesetzt (vgl. Abb. 11-13).

Nach aktueller Studienlage sollte die kardiale Präkonditionierung mit LE eine Reduktion im Gebrauch katecholaminerge Substanzen nach kardiochirurgischen Eingriffen bewirken, insbesondere bei isolierter CABG.¹⁶¹⁻¹⁶³ Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. Ein Erklärungsansatz ist der in der Literatur gezogene Vergleich zwischen medikamentöser Präkonditionierung und einem Placebo bzw. anderer positiv inotrop wirkender Substanzen, während in dieser Arbeit die Auswirkung von LE mit der intraaortalen Ballongegenpulsation als ein bereits etabliertes mechanisches Verfahren kardialer Präkonditionierung gegenüber gestellt wird. In den bisher veröffentlichten Vergleichsstudien von LE und IABP durch Severi et al. und Lomivorotov et al. wurden auch keine signifikanten Einsparungen von Katecholaminen postoperativ detektiert.^{159,160} In Einklang zu der vorliegenden Arbeit

zeigte sich bei Lomitorov et al. sogar ebenfalls eine Dominanz der Katecholaminapplikation in den LE basierten Studiengruppen. Aus dieser Perspektive steht das vorliegende Ergebnis daher nicht im Widerspruch zu den bisherigen Forschungsergebnissen. In der LE-Gruppe zeigte sich ein höherer Schweregrad durch Kombinationseingriffe. Es ist anzunehmen, dass bei komplizierteren Fällen mit Einbeziehung von Klappenoperationen sowie Eingriffen an der thorakalen Aorta mit einem Mehrbedarf an Katecholaminen zu rechnen ist. Im Weiteren ist aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie nicht eindeutig nachvollziehbar, unter welcher Indikation und in welcher Menge Volumen, Katecholamine und Inodilatoren verabreicht wurden. Da sowohl LE als auch die IABP die Nachlast senken, kann die Kombination beider Verfahren in der LE+IABP-Gruppe dazu beigetragen haben, dass mehr Vasopressoren verwandt werden mussten. Andererseits wurde bereits in 4.1 der tendenziell höhere EuroScore II in dieser Gruppe erwähnt. Dies kann zum einen präoperativ zu einem gleichzeitigen Einsatz der Präkonditionierungsverfahren, zum anderen postoperativ bei subjektiv eingeschätzten kritischerem Status zu einem großzügigeren Einsatz von Katecholaminen geführt haben.

Ferner wurden bei 13 Patienten in der LE-Gruppe intra- bzw. postoperativ aufgrund einer hämodynamischen Instabilität eine IABP implantiert. Davon wurden 8 Patienten präoperativ als kritisch definiert. Nach 30 Tagen waren bereits 5 der 13 Patienten gestorben sowie 10 Patienten innerhalb von drei Monaten. Der dennoch vergleichbare postoperative Einsatz von Katecholaminen in der LE- und IABP-Gruppe stützt die Studienlage, welche LE als effektives Medikament hinsichtlich seiner hämodynamischen Wirkungsentfaltung beschreibt.¹⁴⁵ Ein prospektives randomisiertes Studiendesign mit ausreichender Stärke der Studienarme könnte dennoch bezüglich des postoperativen Katecholaminbedarfs mehr Klarheit über die Effektstärke von LE gegenüber der IABP schaffen.

4.3.2 Vorhofflimmern

Postoperativ auftretendes Vorhofflimmern kann den intensivstationären Aufenthalt verlängern, erhöht die Morbidität und hat negative Auswirkungen auf die kurz- und langfristige Mortalität.^{164,165}

Während sich die üblichen Prävalenzen von Vorhofflimmern im herzchirurgischen Patienten um 10 bis 18% belaufen^{165,166}, zeigten sich in der vorliegenden retrospektiven Studie bereits präoperativ sehr hohe Prävalenzen von Vorhofflimmern in allen drei Studiengruppen (LE: 33,3%; IABP 38,3%; IABP: 45,9%). Während präoperativ

tendenziell mehr Patienten in der IABP-Gruppe ein Vorhofflimmern aufwiesen, zeigte sich postoperativ eine, wenn auch nicht signifikant, höhere Inzidenz an Vorhofflimmern in den Kollektiven mit prophylaktischer LE-Applikation. So glich sich das prozentuale Auftreten von Vorhofflimmern in der LE-Gruppe (72,7%) dem der IABP-Gruppe (73%) an, das der LE+IABP-Gruppe überstieg mit 83,3% sogar das der IABP-Gruppe. Die Inzidenzen bezifferten sich damit auf 39,7% in der LE-, 27,6% in der IABP- und auf 44,4% in der LE+IABP-Gruppe. Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Bypass entwickelt sich der Literatur zufolge bei bis zu 30 % der Patienten.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Damit überstiegen die Inzidenzen in den LE assoziierten Studiengruppen diese Beobachtung, was vermuten lässt, dass LE Vorhofflimmern begünstigen könnte. Tatsächlich steht die Studienlage diesbezüglich im Widerspruch. Während Multicenterstudien von Wang et al.¹⁴⁷ sowie Harrison et al.⁸⁰ und eine randomisierte Studie von Abacilar et al.¹⁷⁰ verringerte Raten von postoperativ detektiertem Vorhofflimmern bei präoperativ verabreichtem LE objektivierten, fanden einige neuere Metaanalysen von Lee et al.¹⁷¹ und Elbadawi et al.¹⁴⁹ erhöhte Raten von Vorhofflimmern nach LE-Gabe. Frommeyer et al. bestätigte in einer experimentellen Studie mit einem Herzmodell, dass LE Vorhofflimmern begünstigen kann.¹⁷² Dennoch sind in diesem Rahmen Störfaktoren zu nennen:

Ein möglicher Erklärungsansatz ist die ebenfalls tendenziell in den Studienkollektiven mit LE-Gabe vermehrt zum Einsatz gekommene Applikation inotrop und vasoaktiv wirkender Substanzen wie Adrenalin und Noradrenalin, welche selbst ein arrhythmogenes Potential aufweisen. Zudem ist anzumerken, dass LE dosisabhängig selbst eine Aktivierung der Phosphodiesterase-III zur Folge hat. Durch Abbauhemmung von cAMP kann dies zu einer Kalziumüberladung der Zelle und zu einer diastolischen Relaxationsstörung mit proarrhythmogenen Potential führen, welches in Tiermodellen bereits nachgewiesen wurde und damit auch in vivo anzunehmen ist.¹⁷³ Darüber hinaus sind Eingriffe an Aorta und Herzklappen mit obligater iatrogener Manipulation kardioanatomischer Strukturen mit einem konsekutiv höherem Risiko für das Auftreten von Herz-Rhythmusstörungen verbunden.^{167,174,175}

Weitere mögliche Faktoren für das Auftreten von Arrhythmien sind die perioperative Ischämiezeit, die postoperative Beatmungsdauer sowie die Inflammationslast. Zudem kann eine bei retrospektivem Studiencharakter nicht nachweisbare individuelle Volumenrestriktion zu einem höheren Arrhythmierisiko führen. Es sind daher multiple Faktoren bezüglich des Arrhythmierisikos zu diskutieren und das Auftreten von Vorhofflimmern nicht allein auf einen LE-Effekt zurückzuführen. Ferner ist zu erwähnen, dass die vorliegende Studie speziell den Vergleich von LE und einem etablierten mechanischen kardialen Unterstützungssystem untersucht. Zu diesem Thema liegen bisher nur wenige Studien und eine geringe klinische Evidenz vor.

Lomivorotiv et al hat in seiner randomisierten Studie ebenfalls den Vergleich zwischen LE und IABP sowie beiden Präkonditionierungsverfahren untersucht und mit einer postoperativen Inzidenz von Vorhofflimmern zwischen 30-40% in den Kollektiven ein ähnliches Resultat objektiviert, welche die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen.¹⁶⁰

4.3.3 Postoperative Beatmungszeit und stationäre Aufenthaltsdauer

Alle drei Studienkollektive wiesen bezüglich der Beatmungszeit und dem postoperativen Intensiv- und Krankenhausaufenthalt keine wesentlichen Unterschiede auf. So wurden Patienten der LE-Gruppe im Median 15 Stunden postoperativ beatmet, während in der IABP- 17 Stunden und in der LE+IABP-Gruppe 23 Stunden nötig waren. Eine Reintubation kam ebenfalls in allen drei Kollektiven ähnlich oft vor (LE 9,1%, IABP 13,5%, LE+IABP 11%). Der Krankenhausaufenthalt betrug in der LE und LE+IABP-Gruppe im Median 10 Tage, davon 112 Stunden bzw. 152 Stunden intensivstationär. Patienten mit IABP waren im Median 11 Tage im Krankenhaus, davon 95 Stunden auf einer Intensivstation.

Mehrere Metaanalysen zeigen einen verkürzten intensivstationären Aufenthalt und eine reduzierte Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus bei Patienten, welche sich einer CABG unterzogen und präoperativ mit LE behandelt wurden, gegenüber Placebo oder konventionell inotrop wirkenden Substanzen.^{141,176} Tritapepe et al. konnte in seiner randomisierten doppelblinden Studie mit insgesamt 106 Patienten neben einem reduzierten Intensivaufenthalt ebenfalls eine verminderte Beatmungszeit bei Patienten mit präoperativer LE-Applikation detektieren.¹⁶³ Im Gegensatz dazu konnte Kodalli et al. keine signifikanten Unterschiede in der Beatmungszeit oder den Liegezeiten herausarbeiten.¹⁷⁷ Bei prophylaktischer präoperativer IABP-Implantation zeigten verschiedene Studien verkürzte postoperative Intensiv- bzw. Krankenhausliegezeiten.^{2,68}

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind wiederum im Kontext des Vergleichs von LE und mechanischem kardialen Unterstützungsverfahren zu sehen und zu bewerten. Lomivorotov et al. und Severi et al zeigten einen signifikant verminderten intensivstationären Aufenthalt der LE-Gruppe. Lomivorotov benannte als Gründe einen längeren postoperativen Intensivaufenthalt der IABP-Patienten aufgrund des strikten Weaning-Protokolls, der frühen präoperativen intensivstationären Aufnahme der Patienten zur Anlage der IABP einen Tag vor eigentlichem kardiochirurgischen Eingriff und der geringen Gruppenstärken der Studie. Die weiteren Parameter wie Beatmungszeit und Gesamtaufenthaltsdauer zeigten sich mit den Ergebnissen unserer

Studie vergleichbar.¹⁶⁰ Severi et al. führte den längeren Intensivaufenthalt der IABP-Patienten auf einen erhöhten Katecholaminbedarf und eine höhere Inzidenz an Vorhofflimmern zurück.¹⁵⁹ Beide Parameter zeigten in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede. Zudem wurde bei Severi et al. die IABP intraoperativ implantiert, obwohl nach Studienlage der präoperative Beginn einer kardialen mechanischen Gegenpulsation im kardiochirurgischen Patienten überlegen zu sein scheint.

Vor diesem Hintergrund ist der präoperativen Applikation von LE ein gewisser positiver Effekt auf die Liegezeiten zuzuschreiben, da sie der IABP nicht unterlegen zu sein scheint. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie ist es natürlich möglich, dass Abweichungen vom beschriebenen Weaning-Protokoll der IABP stattfanden. Zudem ist unklar nach welchen Standards extubiert wurde oder eine Verlegung von Intensivstation stattfand. Weitere prospektive randomisierte und kontrollierte Studien mit Schwerpunkt auf den genannten Zielparameter sind notwendig, um sicherere Aussagen treffen zu können.

4.3.4 Postoperative Nierenfunktion

Hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion zeigten sich zwischen den drei Studienkollektiven keine signifikanten Unterschiede. Sowohl die gemessenen und gemittelten Werte der prä- und postoperativen GFR, deren Quotient als auch die Urinstundenportionen als quantitatives Maß der Urinausscheidung variierten kaum. Die Prävalenz eines postoperativ objektivierbaren akuten Nierenversagens differierte nicht wesentlich zwischen den Gruppen. 24,3% der Patienten mit LE-Applikation erlitten postoperativ ein akutes Nierenversagen, davon 7,6% sogar eine schwere Verlaufsform. Demgegenüber bildeten 18,9% der IABP- und 22,3% der LE+IABP-Gruppe ein akutes Nierenversagen aus. Eine schwere Verlaufsform AKIN III war in der IABP-Gruppe mit 5,4% etwas geringer ausgeprägt. Bezüglich des Bedarfs an einem Nierenersatzverfahren zeigten sich im perioperativen Vergleich nur bezüglich der intermittierenden Dialysepflicht eine Dominanz in den LE basierten Gruppen (LE: 18%; LE+IABP: 16,7%) gegenüber der IABP mit 5,4%. Dies ist durch die tendenziell höhere Anzahl an schweren Fällen eines akuten Nierenversages erklärbar. Insgesamt zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine permanente Dialysepflicht war in der LE- und der IABP-Gruppe in jeweils 1,5% der Fälle notwendig. Verschiedene Studien belegen einen positiven Einfluss sowohl von LE als auch durch die IABP auf die Nierenfunktion im kardiochirurgischen Patienten.^{79,178,179,180} Bragadottir et al. zeigte in seiner randomisierten Studie einen verbesserten renalen Blutfluss, eine

erhöhte glomeruläre Filtrationsrate und eine niedrigere Kreatininkonzentration unter LE-Anwendung im postoperativen Bypasspatienten im Vergleich zu Placebo.¹⁸¹ In den Studien von Levin et al. und Baysal et al. konnte in den Patientenkollektiven mit LE-Applikation gegenüber Dobutamin und standardisierten Inotropikagaben ein vermindertes Risiko für das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens verzeichnet werden.^{79,146} Prospektiv randomisierte Studien durch Qiu et al. und Shi et al. konnten ebenfalls im Falle einer präoperativen IABP-Implantation ein vermindertes postoperatives akutes Nierenversagen verzeichnen.⁶⁷

Unsere Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund der präoperativ objektivierten Nierenfunktion in allen drei Studienkollektiven diskutiert werden. Hier zeigten sich tendenziell mehr Patienten mit höheren Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz und damit einer schlechteren Ausgangs-GFR in den LE behandelten Gruppen. Entsprechend fanden sich postoperativ verhältnismäßig mehr Patienten mit höhergradigen AKIN Stadien (AKIN III) und auch tendenziell mehr Patienten mit intermittierender Dialysepflicht. Insgesamt ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nierenfunktion. Die Ergebnisse stehen daher im Einklang mit den bereits in den vorherigen Abschnitten zitierten LE und IABP Vergleichsstudien von Severi et al. und Lomivorotov et al., in welchen ebenfalls vergleichbare postoperative Kreatininkonzentrationen in den unterschiedlichen Kollektiven objektiviert wurden. Hinsichtlich des renoprotektiven Effekts beider Verfahren lassen sich bei fehlender Kontrollgruppe keine eindeutigen Aussagen treffen.^{159,160}

4.3.5 Inflammation, Myokardschädigung und anaerober Stoffwechsel

Die postoperativen Laborparameter wurden für die vorliegende Studie erhoben, um Auskunft über Entzündungsprozesse im Körper zu geben (Leukozyten, CRP), den Grad der perioperativen Herzschädigung sichtbar zu machen (CK und CK-MB) sowie die quantitative Gewebhypoxie, als indirekter Marker der Hämodynamik, (Laktat) darzustellen. Die erhobenen Parameter differieren statistisch nicht signifikant voneinander. Nur hinsichtlich des CRP zeigt sich der mittlere CRP-Wert der LE-Gruppe gegenüber den zwei anderen Studienkollektiven signifikant verringert (siehe 4.3.5.3).

4.3.5.1 Anaerober Stoffwechsel

Sowohl der zeitliche Verlauf der Laktatkonzentration als auch die maximalen und mittleren Laktatkonzentrationen zeigten in allen drei Studienkollektiven keine signifikanten Unterschiede. So beliefen sich die Maximalwerte in der LE-Gruppe auf 4,7 mg/dl gegenüber 4,2 mg/dl in der IABP- und 4,6 mg/dl in der LE+IABP-Gruppe. Im Mittel waren die Laktatwerte mit 2,1 mg/dl in der LE- und IABP-Gruppe genau gleich. In der LE+IABP-Gruppe lag der Wert mit 2,0 mg/dl geringfügig darunter.

Zahlreiche Studien belegen einen positiven Effekt von LE gegenüber Placebo auf postoperativ erhobene hämodynamische Parameter.^{77,80,144} Speziell in LEVO-CTS fanden sich postoperativ eine geringere Inzidenz eines LCOS, ein erhöhter CI sowie ein geringerer Bedarf an Katecholaminen im Falle einer präoperativen Gabe von LE.¹⁴⁴ In der S3-Leitlinie sollte eine präoperative IABP-Implantation im Falle einer kardialen Dekompensation vor herzchirurgischen Eingriff erwogen werden.¹⁵² Entsprechend wird laut Studienlage ein positiver Einfluss von LE sowie der mechanischen kardialen Gegenpulsation auf postoperative Laborparameter wie die Laktatkonzentration im kardiochirurgischen Patienten mit Tendenzen hin zu niedrigeren Konzentration diskutiert. So zeigte Eris et al. in einer retrospektiv angelegten Studie eine signifikante Minderung der Laktatkonzentration bei Bypass operierten Patienten im Falle einer frühen LE-Applikation zwölf Stunden vor operativem Eingriff.⁷⁸ Demgegenüber steht eine randomisiert-kontrollierte Studie von Juhl-Ohlsen et al., welche den Einfluss von LE gegen Placebo vor chirurgischem Aortenklappenersatz bei linksventrikulärer Hypertrophie untersucht hatte und keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Laktatkonzentration fand.¹⁸² Onorati et al und Serraino et al. zeigten im CABG-Patienten, im Falle eines durch die IABP erzeugten pulsatilen Flussmusters, einen Benefit auf die postoperative Laktatkonzentration gegenüber konventionellem CPB mit linearem Flussmuster.^{158,183}

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenanalyse sind vor dem Hintergrund der Studienlage zu diskutieren. Ob der theoretischen Wirkung beider Verfahren ist eine Verbesserung der Gewebhypoxie unter Anwendung der Präkonditionierungsstrategien anzunehmen. Jedoch konnte kein kardiales Präkonditionierungsverfahren einen dem anderen überlegenen Einfluss auf die Laktatkonzentration, als quantitativer Marker der Gewebhypoxie und damit indirekter Marker der Hämodynamik, aufzeigen. Zudem zeigten sich keine Unterschiede in der Laktatkonzentration bei simultaner Anwendung von LE und IABP. Bei fehlender Bestimmung direkter kardialer Messparameter sowie fehlender Kontrollgruppe ohne Intervention lässt sich einschränkend jedoch keine Aussage über den absoluten Effekt des jeweiligen Präkonditionierungsverfahrens auf die Hämodynamik ableiten. Bei ähnlichen

Laktatspiegeln in den Gruppen ist deren jeweiliger Effekt jedoch indirekt als gleichwertig zu diskutieren. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen der Vergleichsstudien von Severi et al. und Lomivorotov et al., in welchen ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der postoperativen hämodynamischen Parameter objektiviert werden konnte.^{159,160} Natürlich gilt es auch hier den retrospektiven Studiencharakter zu berücksichtigen: Einflüsse wie die aortale Klemmzeit waren in allen Gruppen ähnlich lang. Die vergleichbaren Ausprägungen in den Laktatkonzentrationen spiegeln auch das ebenfalls ähnlich ausgeprägte inflammatorische Niveau wieder. Darüber hinaus kann ein erhöhtes Stressniveau, welches in der LE-Gruppe bei prozentual schwerwiegenderen Eingriffen zu diskutieren ist, einer initialen IABP-Anlage vor operativem Eingriff gegenübergestellt werden. Zudem kann die minimal höhere Anwendung von Katecholaminen in den LE-Gruppen, darunter vor allem Adrenalin, zu einer geringfügig höheren Laktatkonzentration in den LE assoziierten Studienkollektiven geführt haben.

4.3.5.2 Herzschädigung

Weder der postoperative Verlauf der CK noch der CK-MB unterschied sich zwischen den Studiengruppen signifikant. So zeigten sich mit 399 U/l nur unwesentlich niedrigere mittlere CK-Werte in der LE-Gruppe und mit 37 U/l nur geringfügig höhere CK-MB-Werte gegenüber den Vergleichskollektiven (IABP: CK: 414 U/l, CK-MB 29 U/l; LE+IABP: CK:430 U/l, CK-MB: 28U/l). Troponin konnte aufgrund einer zu lückenhaften Messung und Dokumentation keiner statistischen Auswertung zugeführt werden.

Studien zufolge konnten bei beiden Präkonditionierungsverfahren kardioprotektive Effekte nachgewiesen werden. So zeigte Abacilar et al. in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie eine signifikante Senkung herzspezifischer Enzyme (TNI,CK-MB) bei präoperativer Anwendung von LE vor kardiochirurgischen Bypass.¹⁷⁰ Tritapepe et al. konnte ebenfalls fallende TNI-Werte bei LE Anwendung verglichen mit Placebo vor CABG nachweisen.¹⁶³ Mannacio et al. wies erniedrigte postoperative Werte für Troponin I bei besonders frühem Beginn einer intraaortalen Gegenpulsation zwölf Stunden verglichen mit zwei Stunden vor kardiochirurgischen Eingriff nach.¹⁶⁹

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine Überlegenheit von LE gegenüber der IABP. Erniedrigte TNI-Werte sechs Stunden nach operativem Eingriff in der LE-Gruppe konnten gegenüber der Studie von Lomivorotov et al. aufgrund mangelnder Datenlage nicht nachgewiesen werden.¹⁶⁰ Allerdings muss im Umkehrschluss auch festgehalten werden, dass das Medikament nicht unterlegen zu sein scheint. Die minimal erhöhten CK-MB Werte in der LE-Gruppe können zum Teil durch die

zusätzlichen Eingriffe an Herzklappen und Aorta erklärbar sein, da eine Kardio- bzw. Aortotomie regelhaft zu einer ausgeprägteren Herzmuskelschädigung und konsekutiv erhöhten kardialen Enzymen im Blut führen kann. Allgemeine Schäden der Muskulatur im Rahmen eines LCOS sind bei annähernd gleichwertig ausgeprägter CK und Laktatkonzentration nicht anzunehmen.

4.3.5.3 Inflammation

Der postoperative inflammatorische Verlauf in den Gruppen zeigte sich annähernd miteinander vergleichbar. Einzig zwischen der LE und der LE+IABP Gruppe gab es bezüglich der mittleren CRP-Konzentration signifikant verminderte Werte in der LE-Gruppe.

Mehrere randomisierte kontrollierte Studien konnten im Fall eines präoperativen Einsatzes von LE gegenüber Placebo oder inotrop wirkender Medikation wie Dobutamin eine verminderte postoperative Inflammationslast nachweisen. So zeigte Trikas et al. eine verminderte Konzentration proinflammatorisch wirkender Interleukin-6 Parameter im Studienarm mit LE-Infusion. Adamopoulos et al. sowie Trikas et al. wiesen zudem verminderte Konzentrationen des akute-Phase-Proteins TNF- α nach.^{184,185}

Christensen 2003 et al. zeigte beim präoperativ prophylaktischen Einsatz der IABP in der Kardiochirurgie in „off-pump-Prozeduren“ eine verminderte postoperative Inflammationsreaktion.⁶⁷ Onorati et al und Serrano et al. konnten ferner im Falle der Erzeugung eines pulsatilen Flusses durch die IABP während elektiver CABG-Eingriffe verminderte Konzentrationen proinflammatorischer Interleukine (Il-2 und Il-6) nachweisen.^{158,183}

Vor diesem Hintergrund sind beiden Strategien zur kardialen Präkonditionierung positive Einflüsse auf die Inflammation anzurechnen. Unterschiede bei simultaner Anwendung von LE und der IABP konnten jedoch auch hier nicht beobachtet werden. Als unspezifische Parameter zur Beschreibung einer Entzündung oder einer Infektion im Organismus unterliegen Leukozytenwerte sowie CRP-Werte zahlreichen Einflüssen. Gerade Komorbiditäten wie eine COPD oder eine pulmonale Hypertonie sind mit chronisch höheren Entzündungswerten vergesellschaftet und waren in den Studienkollektiven mit LE-Applikation dominierend. Zudem waren wie bereits erwähnt komplizierte Eingriffe mit Einbeziehung des Aortenbogens nur in der LE-Gruppe vertreten. Eine erschwerte Operation kann allerdings auch konsekutiv zu einer iatrogenen Mehrschädigung an Gewebe und einer damit verbundenen erhöhten Inflammationslast führen.

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren wären auch durchaus höhere Entzündungswerte in den LE-Gruppen zu erwarten gewesen. Die statistisch vergleichbaren Werte können somit einen positiven Einfluss von LE auf die Schwere der Inflammation und deren Verlauf suggerieren.

4.3.6 Limitation der Studien

Die in den vorherigen Abschnitten LE und der IABP zugeschriebenen Effekte wurden aufgrund deren theoretischer Wirkungen auf die Herzfunktion hin diskutiert und sind damit nur hypothetischer Natur.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns liegen allerdings zahlreiche Limitationen sowie unentdeckte Störvariablen vor, welche die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Zuallererst ist das nicht vorhandene Studienprotokoll zu nennen. Sowohl LE, als auch die IABP wurden nach Ermessen des Operateurs bzw. des Anästhesisten eingesetzt. Hier waren individuelle Entscheidungen und damit vor allem das sich präsentierende klinische Bild des Patienten maßgeblich entscheidend dafür, welches Präkonditionierungsverfahren wann und wie angewandt wurde. Dabei ist zu diskutieren, ob gerade deshalb eine IABP-Implantation im Falle schwerer erkrankter Patienten aufgrund des nötigen Zweiteingriffs vorenthalten wurde oder LE durch den Anästhesisten gerade deshalb verabreicht wurde. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Infusion von LE in der Regel bei Narkoseeinleitung begonnen wurde, der genaue Zeitpunkt der Applikation vor herzchirurgischem Eingriff allerdings retrospektiv nicht mehr nachzuvollziehen ist. Studien zeigten diesbezüglich eine Tendenz zu einer verbesserten Herzfunktion im Falle einer sehr früheren Infusion von LE bis zu 12 Stunden vor operativem Eingriff.⁷⁸ Da ebenfalls kein Bolus verabreicht wurde ist eine maximale Wirkungsentfaltung erst vier Stunden nach Beginn der Infusion und damit nach bzw. gegen Ende des operativen Eingriffs zu erwarten. (siehe Tab.2, 1.6.3). Unter diesen Gesichtspunkten ist eine unzureichende Präkonditionierung mit geringer Verbesserung der perioperativen kardialen Kontraktionskraft denkbar.

Das postoperative Management auf der Intensivstation folgte ebenfalls keinem einheitlichen Studienprotokoll, sodass retrospektiv ebenfalls rein der klinische Zustand des Patienten nach individueller Beurteilung durch den behandelnden Arzt über die kumulative Gabe kreislaufunterstützender Medikamente oder die intra- bzw. postoperative Anwendung einer IABP entschied.

Im Rahmen der multivariaten Regressionsanalyse wurde nur der EuroScore II als entscheidender präoperativer Parameter zur Beeinflussung des Kurz- und Langzeitüberlebens objektiviert. Als Kumulativparameter gibt er eine valide

präoperative Risikoabschätzung vor kardiochirurgischen Eingriff. Eine Aussage über dem Score zugrundeliegende Komorbiditäten, welche subjektiv betrachtet prognoserelevant zu diskutieren sind, wurde nicht getroffen. In zukünftigen Fragestellungen könnte es daher interessant sein, Komorbiditäten mit Prognoserelevanz zu identifizieren und den Effekt kardialer Präkonditionierungsverfahren auf diese zu ermitteln.

Natürlich ist aufgrund der kleinen Fallzahl innerhalb der untersuchten Population ebenfalls zu diskutieren, ob grenzwertig gleiche Ergebnisse bei größeren Studiengruppen statistisch signifikant differieren würden. Zuletzt ist anzumerken, dass die vorliegende Studie keine Kontrollgruppe ohne Intervention zum Vergleich und Quantifizierung des kardialen Effekts der jeweiligen Präkonditionierungsstrategien hatte.

Dennoch muss festgehalten werden, dass die vorliegende Arbeit Informationen über den Gebrauch von LE im Vergleich zur IABP im klinischen Alltag liefert und durch den retrospektiven Charakter relevante prä- und postoperativer Parameter identifiziert werden konnten. Zudem konnten Daten bezüglich des Langzeitüberlebens in Verbindung mit dem Medikament LE aufgezeichnet werden.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsch

Die Ergebnisse der vorliegenden Studienarbeit stützen die These, dass Levosimendan ein effektives und sicheres Medikament hinsichtlich seiner hämodynamischen herzunterstützenden Wirkung ist und stehen damit im Kontext der bisherigen Vergleichsstudien kardialer Präkonditionierung von Severi et al. und Lomivorotov et al.^{159,160} Obwohl Levosimendan gegenüber der intraaortalen Ballonpumpe nicht überlegen zu sein scheint, muss festgehalten werden, dass beide Verfahren der kardialen Präkonditionierung vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeiten liefern. Zudem zeigten sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der sekundären Zielparameter. Dagegen scheinen keine Vorteile bei simultaner Anwendung beider Verfahren zu bestehen. Vor dem Hintergrund einer steigenden Anzahl multimorbider Patienten mit möglicherweise prognoserelevanten Komorbiditäten ist Levosimendan eine alternative Methode gegenüber dem konventionellen mechanischen Präkonditionierungsverfahren zur perioperativen Risikominimierung im kardiochirurgischen Patienten. Ein Einsatz von Levosimendan ist vor allem bei bestehenden Kontraindikationen der intraaortalen Ballonpumpe wie eine schwere periphere pAVK oder bei Gefäßmalformationen wie Aortendissektion oder –aneurysma denkbar. Die generelle Anwendung von Levosimendan vor kardiochirurgischem Eingriff ist aufgrund fehlender Überlegenheit und hinsichtlich der monetären Gesichtspunkte jedoch nicht sinnvoll.

Um zukünftig genauerer Aussagen über den Effekt von Levosimendan gegenüber der intraaortalen Ballonpumpe auf das Kurz- und Langzeitüberleben zu erhalten, sind prospektiv-randomisierte Studien mit klarem prä- und postoperativen Studiendesign, einer ausreichenden Fallzahlgröße geeigneter Probanden sowie eine Kontrollgruppe ohne Intervention notwendig.

5.2 Englisch

Background: Cardiac surgical patients with severely restricted left-ventricular ejection fraction suffer from high postoperative risk of morbidity and mortality especially in the occurrence of postoperative low-cardiac-output syndrome. The IABP is an established conventional mechanical cardiac support system which has already shown improvements in clinical outcomes in such patients when used preoperatively.

The calcium sensitizer Levosimendan (LE) is licenced in the treatment of acute decompensated chronic heart failure. Studies showed beneficial effects of prophylactic LE in consideration of short term mortality and different clinical outcomes like intensive care unit stay, hospital stay or kidney function in high risk cardiac patients. The aim of this retrospective matched analysis was to compare the effects of prophylactic LE administration compared with prophylactic IABP support in high risk cardiac patients undergoing cardiac surgery of short an long term survival and other clinical outcomes.

Methods: Retrospective data analysis of high-risk cardiac patients (LVEF <35%) who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass at the university hospital in Gießen, Germany, between 2008 and 2013 were performed. Three groups with different prophylactic settings were identified: (Group-LE (n=66), Group-IABP (n=37) and Group-LE+IABP (n=18). Patients from Group-LE received prophylactic 12,5 mg infusion of LE without bolus after anesthesia induction, Patients from Group-IABP got prophylactic IABP implantation two hours before surgery. Patients from Group-LE+IABP received both procedures. Primary endpoints of the study were 30-day mortality and long-term survival (follow up until three years postoperatively). In addition different clinical outcomes like ventilation time, ICU stay, hospital stay, renal function and the occurrence of atrial fibrillation or the postoperative use of inotropic and vasoactive drugs were analysed.

Results: We observed no significant differences in primary endpoints and clinical outcomes in the three groups. Prophylactic use of LE seems to have no advantages compared to prophylactic IABP insertion in high risk patients before cardiac surgery. No benefits were observed when using both strategies simultaneously.

Conclusion: Generally prophylactic use of LE in high risk cardiac patients before cardiac surgery is inadvisable. However due to the absence of adverse events compared with the IABP and grown numbers of patients with multimorbidity LE is a save drug in treating cardiac patients and its application should underlie a case-by-case decision particularly with regard to contraindications of the IABP.

6 Abkürzungsverzeichnis

ADHF	= akut dekompensierte Herzinsuffizienz
ADP	= Adenosin-di-phosphat
AKIN	= acute kidney injury
ALS	= Advanced-live-support
ATP	= Adenosin-tri-phosphat
ARDS	= Acute Respiratory distress Syndrome
BMI	= Body-Mass-Index
CABG	= coronary artery bypass graft surgery
cAMP	= cyclisches Adenosin-mono-phosphat
CCS	= Einteilung der Angina pectoris in die vier Schweregrade durch die Canadian cardiovascular Society
CI	= Cardiac Index
COPD	= Chronic obstructive pulmonary disease
CPB	= Kardiopulmonaler Bypass
CSA-AKI	= cardiac surgery associated acute kidney injury
DGTHG	= Deutsche Gesellschaft für Thorax, Herz- und Gefäßchirurgie
EKG	= Elektrokardiogramm
EuroSCORE	= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GEDVI	= Globaler Enddiastolischer Volumenindex
HLM	= Herz-Lungen-Maschine
HZV	= Herzzeitvolumen
IABP	= Intraaortale Ballongegenpulsation
LCOS	= Low-Cardiac Output Syndrom
LE	= Levosimendan
LV-EDAI	= linksventrikulärer enddiastolischer Flächenindex
LVEF	= linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	= mittlerer arterieller Druck
NO	= Stickstoffmonoxid
Non-CABG	= non coronary artery bypass graft surgery (z.B. Klappenrekonstruktions- und -ersatzverfahren)
NTG	= Nitroglycerid
NYHA I-IV	= Einteilung der Diagnose Herzinsuffizienz in seine vier Stadien nach der New York Heart Association
P AOP	= Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PAK	= Pulmonalarterienkatheter
pAVK	= periphere arteriovaskuläre Verschlusskrankheit
PCI	= perkutane Koronarintervention
PHT	= Pulmonale Hypertonie
PTCA	= perkutane transluminale Koronarangioplastie
ScvO ₂	= zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	= systemisch-inflammatorisch-Response-Syndrom
SR	= Sarkoplasmatische Retikulum
TBVI	= Intrathorakaler Blutvolumenindex
TTE/TEE	= Transthorakale/ transoesophageale Echokardiographie
ZVD	= Zentraler Venendruck

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Stufentherapie der Linksherzinsuffizienz	S. 19
Abb. 2: Stufentherapie der Rechtsherzinsuffizienz	S. 21
Abb. 3: Elektromechanische Kopplung im Rahmen der Herzmuskelkontraktion	S. 24
Abb. 4: IABP	S. 31
Abb. 5: Identifikation Gesamtpatientenkollektiv	S. 38
Abb. 6: Identifikation der drei Interventionsgruppen	S. 39
Abb. 7: Langzeitüberleben	S. 54
Abb. 8: 30-Tages-Überleben	S. 55
Abb. 9: Postoperative Adrenalingabe	S. 57
Abb.10: Postoperative Noradrenalingabe	S. 58
Abb.11: Postoperative Milrinongabe	S. 58
Abb.12: Postoperative Dobutamingabe	S. 59
Abb.13: 2. Gabe Levosimendan	S. 59
Abb.14: Vorhofflimmern postoperativ	S. 60
Abb.15: Postoperative Beatmungszeit	S. 61
Abb.16: Reintubation postoperativ	S. 62
Abb.17: Postoperativer Intensivaufenthalt	S. 63
Abb.18: Postoperativer Krankenhausaufenthalt	S. 64
Abb.19: GFR im Verlauf	S. 65
Abb.20: Quotient der Filtrationsrate GFR post/GFR pre	S. 65
Abb.21: Verlauf der Urinstundenportionen	S. 66
Abb.22: postoperatives akutes Nierenversagen	S. 67
Abb.23: postoperative permanente und intermittierende Dialysepflicht	S. 67
Abb.24: Maximal und mittlerer Serumlaktat postoperativ	S. 68
Abb.25: Verlauf Serumlaktat	S. 69
Abb.26: Verlauf der Kreatinkinase (CK)	S. 70
Abb.27: Verlauf CK-MB	S. 71
Abb.28: Maximale und Mittlere Laktatkonzentration	S. 72
Abb.29: Verlauf Leukozytenwerte	S. 73
Abb.30: Mittlere Leukozytenkonzentration	S. 74
Abb.31: CRP im Verlauf	S. 75
Abb.32: Mittlere CRP-Konzentration	S. 76

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Parameter des Euroscore II	S. 9
Tab. 2: Pharmakokinetische Eigenschaften von Levosimendan	S. 27
Tab. 3: Sekundäre Zielparameter	S. 40
Tab. 4: Basisvariablen	S. 42
Tab. 5: Präoperative Daten	S. 43
Tab. 6: Geschlechter- und Altersverteilung	S. 49
Tab. 7: Biometrische Merkmale	S. 50
Tab. 8: Präoperative Parameter	S. 50
Tab. 9: Präoperativ verabreichte Medikation	S. 53
Tab.10: Lineares Prädiktorenmodell	S. 56

9 Literaturverzeichnis

1. Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 2007.
2. Miceli A, Fiorani B, Danesi TH, et al. Prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting: a propensity score analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 291–294.
3. Böning a, Buschbeck S, Roth P, et al. IABP before cardiac surgery: clinical benefit compared to intraoperative implantation. *Perfusion* 2013; 28: 103–8.
4. Bignami E, Tritapepe L, Pasin L, et al. A survey on the use of intra-aortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2012; 15: 274–277.
5. Woods S, Gray SJ. Cardiopulmonary bypass. In: *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2009, pp. 416–420.
6. Machin D, Allsager C. Principles of cardiopulmonary bypass. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain* 2006.
7. Hall J, Keogh BF. Management of cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2006.
8. Baehner T, Boehm O, Probst C, et al. Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie. *Anaesthesist* 2012; 61: 846–856.
9. Martinez G, Whitbread J. Cardiopulmonary bypass. In: *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2012, pp. 482–487.
10. Pechlaner C, Joannidis M. Therapeutische Hypothermie. *Intensivmed und Notfallmedizin* 2011; 48: 443–454.
11. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232–244.
12. Raja SG, Berg GA. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J Card Surg* 2007; 22: 445–455.
13. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 425–438.
14. Maharaj C, Laffey JG. New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 35–48.
15. Gummert JF, Funkat a K, Beckmann A, et al. Cardiac surgery in Germany during 2014: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 258–267.
16. Hawkes AL, Nowak M, Bidstrup B, et al. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Vascular Health and Risk Management* 2006; 2: 477–484.
17. Konstantinov IE. Vasilii I Kolesov: a surgeon to remember. *Texas Hear Inst J* 2004; 31: 349–58.
18. Captur G. Memento for René Favaloro. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 47–60.
19. Loop F. Internal-thoracic-artery grafts. Biologically better coronary arteries. *N Engl J Med* 1996; 262–266.
20. Habib RH, Schwann TA, Engoren M. Late effects of radial artery versus saphenous vein grafting in patients aged 70 years or older. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1478–1484.

21. Hu X, Zhao Q. Systematic comparison of the effectiveness of radial artery and saphenous vein or right internal thoracic artery coronary bypass grafts in non-left anterior descending coronary arteries. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12: 273–9.
22. Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2: 427–430.
23. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004; 351: 2302–9.
24. Furjanic MR. Analyse zur Offenheitsrate der Arteria thoracica interna - versus Venenbypasses anhand angiographischer Daten bei 663 symptomatischen Patienten, http://edoc.ub.uni-muenchen.de/9495/1/Furjanic_Marianne_R.pdf 2008.
25. He GW. Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: biological characteristics, functional classification, and clinical choice. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 277–284.
26. He G-W, Taggart DP. Spasm in Arterial Grafts in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1222–9.
27. R.S. K, S.K. N. Surgery for coronary artery disease. *Surgery* 2012; 30: 32–38.
28. Mohr FW, Morice MC, Kappetein a P, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629–638.
29. Nagendran J, Norris CM, Graham MM, et al. Coronary revascularization for patients with severe left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 2038–44.
30. Panza J a., Velazquez EJ, She L, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 553–561.
31. Neumann F-J, Cremer J, Falk V, et al. ESC Pocket Guidelines - Myokardrevaskularisation. 2012.
32. Nashef S a, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9–13.
33. Mortasawi A, Arnrich B, Rosendahl U, et al. Ist das Alter eine unabhängige Determinante der Letalität in der Herzchirurgie, wie es im EuroScore behauptet wird? *Z Gerontol Geriatr* 2003; 36: 63–70,
34. Gogbashian a., Sedrakyan a., Treasure T. EuroSCORE: A systematic review of international performance. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2004; 25: 695–700.
35. Siregar S, Groenwold RHH, de Heer F, et al. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2012; 41: 746–754.
36. Shanmugam G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 299–303.
37. Nashef S a. M, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2012; 41: 734–745.
38. Biancari F, Vasques F, Mikkola R, et al. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1930–5.
39. C. B, S. P, B. I, et al. What are the predictive performance and limitations of the Euroscore II? *Eur Heart J* 2013; 34: 391.
40. Granton J, Cheng D. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 12: 167–174.

41. Prins C, de Villiers Jonker I, Botes L, et al. Cardiac surgery risk-stratification models. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 160–4.
42. Lante W, Markewitz a. Therapie des Low-cardiac-output-Syndroms nach herzchirurgischen Operationen. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 2011; 25: 159–167.
43. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 38–51.
44. Carl M, Alms A, Braun J, et al. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf.
45. Maganti MD, Rao V, Borger M a., et al. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation* 2005; 112: 448–453.
46. Ochiai ME, Cardoso JN, Vieira KRN, et al. Predictors of low cardiac output in decompensated severe heart failure. *Clinics* 2011; 66: 239–244.
47. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1678–84.
48. Shapiro DS, Loiacono LA. Mean Arterial Pressure: Therapeutic Goals and Pharmacologic Support. *Crit Care Clin* 2010; 26: 285–293.
49. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, et al. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis - Time for a reappraisal? A retrospective cohort study. *Shock* 2016; 46: 480–485.
50. Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2014; 18: 637–645.
51. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 337–347.
52. Pilarczyk K, Marggraf G, Jakob H, et al. Akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 2012; 26: 173–180.
53. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417–430.
54. Jahn M, Bienholz A, Tamm D, et al. Inhalt Zusammenfassung Ausgangslage und Vorgehen Historie der Definition des ANV. 2014; 1–10.
55. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 1–8.
56. M. N, M. S, I. G. Acute kidney injury after aortic valve replacement: Incidence, risk factors and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 301–316.
57. Molitoris B a., Sutton T a. Endothelial injury and dysfunction: Role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 496–499.
58. Ihle BU. Acute renal dysfunction after cardiac surgery: still a big problem! *Heart Lung Circ* 2007; 16 Suppl 3: S39-44.
59. T. B, M.G. C, G. L, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004; 18: 442–445.
60. Callahan M, Battleman DS, Christos P, et al. Economic consequences of renal dysfunction among cardiopulmonary bypass surgery patients: a hospital-based perspective. *Value Health* 2003; 6: 137–43,

61. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, et al. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1970–1974.
62. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 697–711.
63. Rosser JH, Parnell AD, Massey NJ. Postoperative care of the adult cardiac surgical patient. *Anaesth Intensive Care Med* 2012; 13: 503–509.
64. N. W, a. M. Postoperative care of adult cardiac surgery patients. *Surgery* 2012; 30: 13–16.
65. Soussi S, Chatti K, Mebazaa A. Management of perioperative heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 140–5.
66. Vela JLP, Benitez JCM, Gonzalez MC, et al. Summary of the consensus document : “ Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. ” *European Society of Cardiology* 2013; 36.
67. Pilarczyk K, Bauer a, Boening a, et al. S3-Leitlinie "einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie ". *Thorac Cardiovasc Surg Suppl* 2015; 63: S131--S196.
68. Qiu Z, Chen X, Xu M, et al. Evaluation of preoperative intra-aortic balloon pump in coronary patients with severe left ventricular dysfunction undergoing OPCAB surgery: early and mid-term outcomes. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 39.
69. Varvarousi G, Stefanidou A, Varvaroussis D, et al. The role of Levosimendan in cardiopulmonary resuscitation. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 596–602.
70. Hasenfuß G, Anker S, Bauersachs J, et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiol* 2013; 7: 105–114.
71. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NL. Levosimendan is a mitochondrial K ATP channel opener. 2001; c: 311–314.
72. Garlid KD, Dos Santos P, Xie Z-J, et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg* 2003; 1606: 1–21.
73. du Toit EF, Genis a, Opie LH, et al. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 41–50.
74. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 257–263.
75. Braun J-P, Döpfmer U, Kastrup M, et al. Levosimendan. Clinical indications of a new vasoactive substance. *Anaesthesist* 2004; 53: 163–167.
76. Lahtinen P, Pitkänen O, Pölonen P, et al. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled trial*. *Crit Care Med* 2011; 39: 2263–2270.
77. Ersoy O, Boysan E, Unal EU, et al. Effectiveness of prophylactic levosimendan in high-risk valve surgery patients. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24: 260–4.
78. Eris C, Yavuz S, Toktas F, et al. Preoperative usages of levosimendan in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 219–229.

79. Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, et al. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: A randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 586–594.
80. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: A meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 1224–1232.
81. Michels G, Herzig S, Hoppe UC. Levosimendan. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* 2005; 130: 2444–2446.
82. Holley AD, Ziegenfuss M. Levosimendan : A new option in acute cardiac failure. 2006; 505–509.
83. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006; 104: 556–569.
84. Brigitte M. Gensthaler KAG und SS. Vier neue Wirkstoffe im Februar. *Pharm Zeitung - Die Zeitschrift der Dtsch Apotheker* 2014; 118: 20–22.
85. Silbernagel S. *Taschenatlas Physiologie* 2007. Georg Thieme Verlag.
86. Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss WH, et al. Influence of phosphodiesterase inhibition on myocardial energetics in dilative cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1987; 82 Suppl 2: 403–409.
87. Teerlink JR, Metra M, Zacà V, et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev* 2009; 14: 243–253.
88. Holubarsch C, Hasenfuss G, Just H, et al. Positive inotropism and myocardial energetics: influence of beta receptor agonist stimulation, phosphodiesterase inhibition, and ouabain. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 994–1002.
89. Sharma M, Teerlink JR. A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 254–63.
90. Schwinger RH, Brixius K. If the myofilaments become sensitive: Ca²⁺-sensitizer for the therapy of heart insufficiency. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 969–973.
91. Tavares M, Andrade AC, Mebazaa A. Levosimendan use in several scenarios of acute heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90: 211–215.
92. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794–801.
93. Brixius K, Reicke S, Schwinger RHG. Beneficial effects of the Ca(2+) sensitizer levosimendan in human myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H131-7.
94. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen L, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2177–2182.
95. Tachibana H, Cheng H-J, Ukai T, et al. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H914–H922.
96. Rehberg S, Ertmer C, Van Aken H, et al. Rolle von levosimendan in der intensivmedizinischen behandlung des myokardialen pumpversagens. *Anaesthesist* 2007; 56: 30–43.

97. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev* 1997; 77: 1165–232.
98. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, et al. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249–59.
99. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J PharmacolExpTher* 1999; 288: 316–325.
100. S. B, I. H, Z. S, et al. Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: A four-times masked controlled study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2004; 703–708.
101. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute Hemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan in Patients With Severe Heart Failure. *Circulation* 2000; 102: 2222–2227.
102. Alvarez J, Baluja A, Selas S, et al. A comparison of dobutamine and levosimendan on hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomised controlled study. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 719–727.
103. Grover GJ, Garlid KD. ATP-Sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 677–695.
104. Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res* 1999; 84: 973–979.
105. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris N-EL. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 807–12.
106. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, et al. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990; 66: 913–931.
107. Reimer KA. The slowing of ischemic energy demand in preconditioned myocardium. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 793: 13–26.
108. Eisen A, Fisman EZ, Rubenfire M, et al. Ischemic preconditioning: Nearly two decades of research. A comprehensive review. *Atherosclerosis* 2004; 172: 201–210.
109. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, et al. Levosimendan, a New Positive Inotropic Drug, Decreases Myocardial Infarct Size via Activation of KATP Channels. *Anesth Analg* 2000; 90.
110. Nijhawan N, Nicolosi a C, Montgomery MW, et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 219–28.
111. Nieminen M, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903–1912.
112. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM a, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Hear Lung Vessel* 2013; 5: 227–245.
113. GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER Simdax 2,5 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2–5.
114. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31: 638–644.

115. Morelli A, Teboul J-L, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2287–2293.
116. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–1432.
117. Jonsson EN, Antila S, McFadyen L, et al. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 544–51.
118. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
119. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81–86.
120. Puttonen J, Laine T, Ramela M, et al. Pharmacokinetics and excretion balance of OR-1896, a pharmacologically active metabolite of levosimendan, in healthy men. *Eur J Pharm Sci* 2007; 32: 271–277.
121. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after an extended continuous infusion of levosimendan. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 412–415.
122. Sundberg S, Lehtonen L. Haemodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 793–799.
123. Ajiro Y, Hagiwara N, Katsube Y, et al. Levosimendan increases L-type Ca(2+) current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002; 435: 27–33.
124. Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, et al. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 80–84.
125. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–1891.
126. Bergh CH, Andersson B, Dahlström U, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers (BEAT-CHF Trial). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 404–410.
127. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Hear Fail* 2013; 1: 103–111.
128. Zeymer U, Thiele H, Zahn R. Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe bei Patienten mit kardiogenem Schock. *Notfall und Rettungsmedizin* 2011; 14: 624–629.
129. McGee JE. Intra-aortic balloon pump: a perspective. *J Natl Med Assoc* 1981; 73: 885–7.
130. Trost JC, Hillis LD. Intra-Aortic Balloon Counterpulsation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1391–1398.
131. Mehlhorn U, Vivie ER De. Mechanische Herzunterstützung mit der intraaortalen Ballonpumpe. *Dtsch Arztebl* 2001; 98.

132. Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta—A mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J* 1962; 63: 669–675.
133. Stanley T. Balloon Pump : A Review. *Cardiovasc Surg* 1988; 365–373.
134. Bregman D, Nichols AB, Weiss MB, et al. Percutaneous intraaortic balloon insertion. *Am J Cardiol* 1980; 46: 261–264.
135. Mueller DK. K b, Stout M., Blakeman BM. M. Morbidity and mortality of intra-aortic balloon pumps placed through the aortic arch. *Chest* 1998; 114: 85–88.
136. Arafa OE, Geiran OR, Svennevig JL. Transthoracic intra-aortic balloon pump in open heart operations: techniques and outcome. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2001; 35: 40–44.
137. Parissis H, Soo A, Al-Alao B. Intra-aortic balloon pump (IABP): from the old trends and studies to the current 'extended' indications of its use. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7: 128.
138. Mishra S, Chu WW, Torguson R, et al. Role of prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 98: 608–12.
139. Ranucci M, Castelvechio S, Biondi A, et al. A Randomized Controlled Trial of Preoperative Intra-Aortic Balloon Pump in Coronary Patients With Poor Left Ventricular Function Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery*. *Crit Care Med* 2013; 41: 2476–2483.
140. Lipp SE. Einfluss des prophylaktischen Einsatzes des Kalzium-Sensitizers Levosimendan auf die Ergebnisse von Hochrisiko-Patienten bei herzchirurgischen Eingriffen. 2016.
141. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40: 634–646.
142. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass. *JAMA* 2017; 318.
143. Landoni G, Lomivorotov V V., Alvaro G, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017; 376: 2021–2031.
144. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017; 376.
145. Guarracino F, Heringlake M, Cholley B, et al. Use of levosimendan in cardiac surgery: An update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN trials in the light of clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71: 1–9.
146. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, et al. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 2012; 17: 125–130.
147. Wang W, Zhou X, Liao X, et al. The efficacy and safety of prophylactic use of levosimendan on patients undergoing coronary artery bypass graft: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth* 2019.
148. Zhou X, Hu C, Xu Z, et al. Effect of levosimendan on clinical outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26: 1016–1026.

149. Elbadawi A, Elgendy IY, Saad M, et al. Meta-Analysis of Trials on Prophylactic Use of Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 1403–1410.
150. Chen QH, Zheng RQ, Lin H, et al. Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2017; 21: 1–11.
151. Tena MÁ, Urso S, González JM, et al. Levosimendan versus placebo in cardiac surgery: A systematic review and meta-Analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 27: 677–685.
152. Pilarczyk K, Bauer A, Boening A, et al. S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: S131–S196.
153. Metz D, Stiller M, Silber RE, et al. Prophylaktische intraaortale Ballongegenpulsation bei herzchirurgischen Hochrisikopatienten. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin* 2011; 106: 125–131.
154. Grieshaber P, Niemann B, Roth P, et al. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: It is time for clear evidence. *Crit Care* 2014; 18: 4–5.
155. Philippe Grieshaber, MD, Andreas Böning, MD, PhD, Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Giessen G, REFERENCES. Prophylactic Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in Cardiac Surgery: Challenges in Planning the “Right” Trial To. *Crit Care Med* 2014; 42: 246–247.
156. Pilarczyk K, Boening A, Jakob H, et al. Preoperative intra-aortic counterpulsation in high-risk patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2016; 49: 5–17.
157. Christenson JT, Simonet F, Badel P, et al. Evaluation of preoperative intra-aortic balloon pump support in high risk coronary patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1997; 11: 1097–1104.
158. Serraino GF, Marsico R, Musolino G, et al. Pulsatile Cardiopulmonary Bypass With Intra-Aortic Balloon Pump Improves Organ Function and Reduces Endothelial Activation. *Circulation Journal* 2012; 76: 1121–1129.
159. Severi L, Lappa A, Landoni G, et al. Levosimendan Versus Intra-aortic Balloon Pump in High-Risk Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011.
160. Lomivorotov V V., Boboshko V a., Efremov SM, et al. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 596–603.
161. Malliotakis P, Xenikakis T, Linardakis M, et al. Haemodynamic effects of levosimendan for low cardiac output after cardiac surgery: a case series. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 80–8.
162. Aksun M, Karahan N, Adanir T, et al. Timing of levosimendan in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 223–230.
163. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2009; 102: 198–204.
164. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, et al. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 474–479.

165. Lapar DJ, Speir AM, Crosby IK, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 527–533
166. Hossein Almassi G, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501–513.
167. Sezai A, Shiono M. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circ J* 2013; 77.
168. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: Outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in Survive. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 304–311.
169. Mannacio V, Di Tommaso L, De Amicis V, et al. Preoperative intraaortic balloon pump for off-pump coronary arterial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 804–809.
170. Abacilar AF, Dogan OF. Levosimendan use decreases atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Heart Surg Forum* 2013; 16: E287-94.
171. Lee CT, Lin YC, Yeh YC, et al. Effects of levosimendan for perioperative cardiovascular dysfunction in patients receiving cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1929–1930.
172. Frommeyer G, Kohnke A, Ellermann C, et al. Acute infusion of levosimendan enhances atrial fibrillation in an experimental whole-heart model. *Int J Cardiol* 2017; 236: 423–426.
173. Tien M. H. Ng PD. Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1366–1384.
174. Ellis MF. ellis1998.pdf. *Dimens Crit Care Nurs* 1998; Vol.17, No: 226–239.
175. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 806–816.
176. Lim JY, Deo S V., Rababa’H A, et al. Levosimendan Reduces Mortality in Adults with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Surg* 2015; 30: 547–554.
177. Kodalli R, Sundar a, Vakamudi M, et al. Effect of levosimendan on hemodynamic changes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: A randomized controlled study. *Ann Card Anaesth* 2013; 16: 94–99.
178. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, et al. Renal effects of levosimendan: A consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 581–590.
179. Levin RL, Degrange M a, Porcile R, et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 471–479.
180. Grieshaber P, Lipp S, Arnold A, et al. Impact of prophylactic administration of Levosimendan on short-term and long-term outcome in high-risk patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction undergoing cardiac surgery - a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg* 2016; 11: 1–11.
181. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2013; 41: 2328–2335.
182. Juhl-Olsen P, Jakobsen C-J, Rasmussen L a., et al. Effects of levosimendan in patients with left ventricular hypertrophy undergoing aortic valve replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 65–77.

183. Onorati F, Santarpino G, Presta P, et al. Pulsatile perfusion with intra-aortic balloon pumping ameliorates whole body response to cardiopulmonary bypass in the elderly. *Crit Care Med* 2009; 37: 902–911.
184. Trikas A, Antoniadou C, Latsios G, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 804–809.
185. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, et al. Effects of Levosimendan Versus Dobutamine on Inflammatory and Apoptotic Pathways in Acutely Decompensated Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 102–106.

10 Anhang

10.1 Tabellenkopf der Exceltabelle im Rahmen der Datenerhebung

(Info)	Studien-Nr.	Name	Vorname

			Aufnahmedatum	OP-Datum
GebDat	Abfr_Nr	KAOS_ID	AdmDat	OPDAT

Geschlecht			
[m=männl., w=weibl.]	[m]	[kg]	[kg/m2]
Gender	Height	Weight	BMI

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

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

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

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

kürzliche Myokardinfarkte <90Tage	pulmonale Hypertonie	Extrakardiale Arteriopathie	Critical preoperative State
n=Nein, j=Ja	n=Nein, m=moderat, s=schwer	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja
Rec_MI	PAH	ExtraArt	CritPreOP

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

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

Milrinon (Prä-OP begonnen)	Dobutamin (Prä-OP begonnen)	Levosimendan erhalten?	Levosimendan-Zeitpunkt
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	a=>3h prä-OP, b=<3h prä-OP, c=Intra-OP, d=post-OP
Milr_PRE	Dob_PRE	Levo_adm	Levo_time

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

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

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

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

Dauer ICU-Aufenthalt post-OP	Gesamtdauer post-OP Krankenhausaufenthalt
h	d
ICU_h_post	hosp_d_post

Serumlaktat MAX	Erstes Laktat post-OP	Laktat 6h post-OP	Laktat 12h post-OP	Laktat 18h post-OP
mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l
Lact_Max	Lact_1_post	Lact_6h_post	Lact_12h_post	Lact_18h_post

Laktat 24h post-OP	Laktat 36h post-OP	Laktat 48h post-OP	Serumlaktat MW (48h post-OP)
mmol/l	mmol/l	mmol/l	(mmol/l*h)
Lact_24h_post	Lact_36h_post	Lact_48h_post	Lact_mean_post

IABP-Anlage prä-OP	IABP-Anlage intra-OP	IABP-Anlage post-OP	IABP-Dauer post-OP (Wenn IABP post-OP=ja)
n=nein, j=ja	n=nein, j=ja	n=nein, j=ja	h
IABP_pre	IABP_intra	IABP_post	IABP_time_post

Serum-Krea prä-OP (letztes voOP)	Erstes Serum-Krea post-OP	Serum-Krea erster post-OP Tag	Serum-Krea zweiter post-OP Tag
mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
Crea_pre	Crea_1_post	Crea_d1_post	Crea_d2_post

Serum-Krea dritter post-OP Tag	Serum-Krea vierter post-OP Tag	Serum-Krea vor Entlassung	Kreatinin-MW post-OP
mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl*h
Crea_d3_post	Crea_d4_post	Crea_dis	Crea_mean_post

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

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

GFR prä-OP	Erste GFR post-OP	GFR erster post-OP Tag	GFR zweiter post-OP Tag
ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
gfr_pre	gfr_1_post	gfr_d1_post	gfr_d2_post

GFR dritter post-OP Tag	GFR vierter post-OP Tag	GFR Mittelwert bis d4post-OP	GFRpost / GFR prä	GFR vor Entlassung
ml/min	ml/min	ml/min		ml/min
gfr_d3_post	gfr_d4_post	gfr_mean_post_d4	GFRpost/GFRpre	gfr_dis

Urinstundenportion n 0-6 h post-OP	Urinstundenportion n 6-12h post-OP	Urinstundenportion 12-18h post-OP	Urinstundenportion 18-24 h post OP
ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
U_h_0-6	U_h_6-12	U_h_12-18	U_h_18-24

Urinstundenportion 24-30 h post-OP	Urinstundenportion 30-36h post-OP	Urinstundenportion 36-42h post-OP	Urinstundenportion 42-48h post-OP
ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
U_h_24-30	U_h_30-36	U_h_36-42	U_h_42-48

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

Dialysepflicht Prä-OP	Dialysepflicht bei Entlassung	Neue dauerhafte Dialysepflichtigkeit post-OP	Vorübergehende Hämodialyse/Hämofiltration Post-OP
n=nein, j=ja	n=nein, j=ja	n=nein, j=ja	n=nein, j=ja
Dialy_pre	Dialy_dis	New_perm_Dialys	Dialy_interim_post

CRP prä-OP	Erstes CRP post-OP	CRP erster post-OP Tag	CRP zweiter post-OP Tag
mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
crp_pre	crp_1_post	crp_d1_post	crp_d2_post

CRP dritter post-OP Tag	CRP vierter post-OP Tag	CRP vor Entlassung	CRP MWpost-OP
mg/dl	mg/dl	mg/dl	
crp_d3_post	crp_d4_post	crp_dis	crp_mean_d4_po st

Leuc prä-OP	Erste Leuc post-OP	Leuc erster post-OP Tag	Leuc zweiter post-OP Tag
1000/ μ l	1000/ μ l	1000/ μ l	1000/ μ l
leuc_pre	leuc_1_post	leuc_d1_post	leuc_d2_post

Leuc dritter post-OP Tag	Leuc vierter post-OP Tag	Leuc vor Entlassung	Leukozyten MW post-OP
1000/ μ l	1000/ μ l	1000/ μ l	1000/ μ l*h
leuc_d3_post	leuc_d4_post	leuc_dis	leuc_mean_d4_post

CK prä-OP	Erste CK post-OP	CK erster post-OP Tag	CK zweiter post-OP Tag
U/l	U/l	U/l	U/l
ck_pre	ck_1_post	ck_d1_post	ck_d2_post

CK dritter post-OP Tag	CK vierter post-OP Tag	CK vor Entlassung	CK MW gesamter Aufenthalt (mg/dl*h)
U/l	U/l	U/l	U/l*h
ck_d3_post	ck_d4_post	ck_dis	ck_mean_d4_post

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

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

CK-MB MW post-OP
U/l*h
ckmb_mean_d4_post

Überleben bei Entlassung	Überleben d30	Tot zum Zeitpunkt der Abfrage
n=nein, j=ja	n=nein, j=ja	n= nicht Tot, t=Tot
Hosp_surviv	surv_d30	dead_ar_lt_follow

Abfrage- bzw Todeszeitpunkt	Zeit OP-->Tod/Abfrage (d)	Gruppenzugehörigkeit
		LEVO = j/n
Abfrage- bzw Todeszeitpunkt	Zeit OP-->Tod/Abfrage (d)	Gruppenzugehörigkeit

10.2 Erklärung zur Dissertation

„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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Bad Nauheim, 29.01.2020

Ort, Datum

Andreas Gerhard Arnold

Unterschrift

10.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Prof. Dr. med. Böning für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses interessanten Forschungsthemas bedanken. Ohne dessen Geduld sowie seinen fachspezifischen Anmerkungen wäre die Vollendung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Weiterhin bedanke ich mich ausdrücklich bei PD Dr. med. Philippe Grieshaber, der mir durch seine vielen konstruktiven und fachkompetenten Hinweise sowie durch seine freundliche Art stets in guter Erinnerung bleiben wird.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Victoria Arnold, die mich jederzeit unterstützt und mich in schwierigen Phasen immer wieder aufgebaut hat.

Zuletzt möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin überhaupt erst ermöglichten. Zusammen mit meinem Bruder waren Sie immer Ansprechpartner und Problemlöser zugleich.