

Aus der

Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie

Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. R. Moosdorf

des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg

**Statistische Erfassung des Einflusses vom Zeitpunkt
der Implantation der intraaortalen Ballonpumpe auf operative
Patienten mit Einsatz der Herz- Lungen- Maschine in der Herzchirurgie
Marburg im Zeitraum von 2007 - 2012.
(Retrospektiv angelegte empirische Studie)**

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps- Universität Marburg

vorgelegt von

Johannes Moritz François

aus Bielefeld, Deutschland

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps- Universität

am 21.11.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Univ.- Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Univ.- Prof. Dr. med. Rainer Moosdorf

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Alter

Gewidmet

Marlies, Ralf und Annalena François

Mateja Weisser

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1 EINLEITUNG.....	9
1.1 HINTERGRUND.....	9
1.2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	10
1.3 ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	10
1.3.1 <i>Das Herz (Cor)</i>	10
1.3.2 <i>Die Aorta und das Gefäßsystem</i>	12
1.4 RELEVANTE TECHNISCHE VERFAHREN.....	13
1.4.1 <i>Die intraaortale Ballonpumpe (IABP)</i>	13
1.4.1.1 Geschichte der IABP und heutige Nutzung in Deutschland.....	13
1.4.1.2 Heutige Anwendung und zugrundeliegende Technik.....	14
1.4.1.3 Effekte der Gegenpulsation und Indikationen.....	16
1.4.1.4 Kontraindikationen und mögliche Komplikationen.....	18
1.4.2 <i>Die Herz- Lungen- Maschine</i>	19
1.4.2.1 Geschichte der HLM	20
1.4.2.2 Zugrundeliegende Technik und Indikationen	21
1.4.2.3 Häufige Komplikationen und Outcome bei HLM.....	22
1.4.2.4 Weaning von der HLM und die IABP.....	23
1.5 RELEVANTE OPERATIONSINDIKATIONEN.....	25
1.5.1 <i>Koronare Herzkrankheit</i>	25
1.5.1.1 Atherosklerose im Hinblick auf KHK	26
1.5.1.2 Risikofaktoren für Atherosklerose und die koronare Herzkrankheit.....	28
1.5.1.3 Zugrundeliegender Pathomechanismus.....	29
1.5.1.4 Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit.....	30
1.5.1.5 Therapie und Komplikationen der KHK mit besonderem Augenmerk auf HLM assistierte Bypass- Operation.....	34
1.5.2 <i>Erworbene Herzklappenleiden (Vitien)</i>	38
1.5.2.1 Risikofaktoren und Ätiologie der Herzklappenvitien.....	38
1.5.2.1.1 Die Sklerose der Aortenklappe und die Aortenklappenstenose.....	39
1.5.2.1.2 Die Mitralklappeninsuffizienz.....	42
1.5.2.2 Klinik und Diagnostik.....	44
1.5.2.2.1 Die Aortenklappenstenose.....	44
1.5.2.2.2 Die Mitralklappeninsuffizienz.....	46
1.5.2.3 Therapieoptionen.....	47

II

1.5.2.3.1 Die Aortenklappenstenose.....	47
1.5.2.3.2 Die Mitralklappeninsuffizienz.....	49
1.6 GENUTZTE SCORES.....	50
1.6.1 Der EuroSCORE™.....	50
1.6.1.1 Ermittlung der relevanten Risikofaktoren.....	51
1.6.1.2 Etablierung des Scores.....	51
1.6.1.3 Gewichtung der Scoreparameter.....	51
1.6.1.4 Performance des Scores damals und heute.....	52
1.6.1.5 Schwächen des Scores.....	53
1.6.2 Der ASA- Score.....	53
1.6.2.1 Die fünf Ausprägungen des ASA- Scores.....	54
1.6.2.2 Aussagekraft des ASA- Scores im Hinblick auf Komplikationsrate und Outcome.....	54
1.6.2.3 Limitierung des Scores.....	55
2 MATERIAL UND METHODEN.....	57
2.1 GENUTZTE MATERIALIEN.....	57
2.1.1 <i>Arztbrief</i>	57
2.1.2 <i>Operationsbericht</i>	57
2.1.3 <i>Anästhesieprotokoll</i>	57
2.1.4 <i>Protokoll der Herz- Lungen- Maschine</i>	58
2.1.5 <i>Protokoll der Intensivstation</i>	58
2.2 METHODEN.....	58
2.2.1 <i>Wahl des Studiendesigns</i>	58
2.2.2 <i>Auswahl des Patientenkollektivs</i>	59
2.2.3 <i>Erfassung der Studiendaten und Definitionen</i>	59
2.2.3.1 Erfassung der Ausgangssituation.....	59
2.2.3.2 Erfassung der Perioperativphase.....	60
2.2.3.3 Erfassung der Postoperativphase und des Outcomes.....	60
2.2.3.4 Erfassung der IABP.....	61
2.3 STATISTIK.....	62
3 ERGEBNISSE.....	63
3.1 GENERELLE EIGENSCHAFTEN DES PATIENTENKOLLEKTIV.....	63
3.2 GENERELLER VERGLEICH DER PRIMÄRKOLLEKTIVE.....	64
3.3 VERGLEICH DER PERIOPERATIVEN PHASE IN DEN PRIMÄRKOLLEKTIVEN.....	66
3.4 KOLLEKTIVVERGLEICH IM HINBLICK AUF DIE OUTCOMEPARAMETER.....	67
3.4.1 <i>Messung des frühen Outcomes</i>	67
3.4.2 <i>Messung des späten Outcomes</i>	68
3.5 DIE INTRAORTALE BALLONPUMPE IN DEN TEILKOLLEKTIVEN.....	70

III

3.6 ZUSAMMENFASSUNG DER STATISTISCHEN AUSSAGEN FÜR DIE PRIMÄRKOLLEKTIVE.....	72
3.7 RISIKOSCORES UND OUTCOME.....	73
3.7.1 Frühes Outcome.....	74
3.7.2 Das Hauptoutcome – Die 30- Tage- Sterblichkeit	75
3.7.3 Die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.....	76
3.7.4 Die Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung.....	78
3.8 DIE IABP UND IHRE SPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN.....	78
4 DISKUSSION	80
4.1 DATENERHEBUNG.....	81
4.2 KOLLEKTIV.....	81
4.2.1 Umfang des Kollektivs.....	82
4.2.2 Alter.....	82
4.2.3 Die Ejektionsfraktion.....	82
4.2.4 Risikostratifizierung und Outcome - Der EuroSCORE™ als Hauptscore und der ASA Score als mögliche Alternative.....	83
4.2.4.1 Eignung der Risikoscores als Prädiktor in diesem Studienkollektiv für die Haupt- und Nebenoutcome- Parameter	83
4.2.5 Die Liegedauer und spezifische Komplikationsrate der IABP.....	85
4.3 UNTERTEILUNG NACH ART DER INTERVENTION UND DEREN BEGRÜNDUNG.....	86
4.3.1 Vergleich der Kollektive	86
4.3.2 Logistische Regression der beiden Unterkollektive.....	87
4.4 KAUSALITÄT.....	89
4.5 LIMITIERUNG DER STUDIE UND PERSPEKTIVE.....	89
4.6 SCHLUSSFOLGERUNG.....	91
5 EINBETTUNG DER STUDIENERGEBNISSE IN DIE AKTUELLE DATENLAGE .92	
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	96
6.1 HINTERGRUND.....	96
6.2 MATERIAL UND METHODEN.....	96
6.3 RESULTATE.....	96
6.4 DISKUSSION.....	97
7 ABSTRACT.....	98
7.1 BACKGROUND.....	98
7.2 MATERIALS AND METHODS.....	98
7.3 RESULTS.....	98
7.4 CONCLUSION.....	99

IV

8 LITERATURVERZEICHNIS.....	100
9 ANHANG.....	117
9.1 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER.....	117
9.2 DANKSAGUNG.....	118
10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS und TABELLENVERZEICHNIS.....	119

Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACS	Acute Coronary Syndrom
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
al.	Alii (lat. Andere)
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Angina Pectoris
AS	Aortenklappenstenose
ASA	American Society of Anesthesiologists
AT1	Angiotensin 1
AUC	Area under the Curve
AVC	Aortic Valve Calcification
BMS	Bare Metal Stent
BRD	Bundesrepublik Deutschland
C	Celsius
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAC	Coronary Artery Calcium
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	Cluster of Differentiation
CI ⁹⁵	95%- Konfidenzintervall
CI	Cardiac- Index
CK- MB	Creatinkinase (Myokardtyp)
Cl ⁻	Chlorid- Ionen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
CRP	C- Reaktives Protein
DES	Drug Eluting Stent
DGTHG	Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DM	Diabetes Mellitus

ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EF	Linksventrikuläre Ejectionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EKG	Elektrokardiogramm
EL	Evidenzlevel
EuroSCORE™	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVH	Endoscopic Vein Harvesting
<i>F</i>	Faraday Konstante
FFR	Fractional Flow Reserve
F/Fr	French
g	Gramm
HDL	High Density Lipoprotein
Hg	Quecksilber
HLM	Herz- Lungen- Maschine
HRST	Herzrhythmustörungen
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonumpe
K ⁺	Kalium- Ionen
KHK	Koronare Herzkrankheit
kMRT	Kardiales Magnet Resonanz Tomogramm
KPL	Kardioplegische Lösung
l	Liter
<i>l</i>	Länge
lat.	lateinisch
LCOS	Low Cardiac Output Syndrom
LDL	Low Density Lipoprotein
LIMA	Linke Arteria Mammaria
Lp- PLA ₂	Lipoprotein- assoziierte Phospholipase 2
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Left Ventricular Assisting Device
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MI	Myokardinfarkt
min	Minuten
MK	Mitralklappe

MKI	Mitralklappeninsuffizienz
MKS	Mitralklappenstenose
ml	Milliliter
Mm.	Musculi
mmol	Millimol
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
MSCT	Multislice- Computertomogramm
μmol	Mikromol
n	Anzahl
Na^+	Natrium- Ionen
NEV	Nierenersatzverfahren
NO	Nitric Oxide
η	Dynamische Viskosität
O_2	Sauerstoff
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
$_{(\text{ox})}\text{LDL}$	Oxidiertes Low Density Lipoprotein
Δp	Druckdifferenz
$P_{(\dots)}$	Relative Membranpermeabilität
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutane Coronarintervention
PDI3	Phosphodiesterase- III- Inhibitoren
π	Konstante Pi
PK	Pulmonalklappe
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
r	Radius
R	Allgemeine Gaskonstante
RIMA	Rechte Arteria Mammaria Interna
RIVA	Ramus Interventricularis Anterior
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SV	Saphenous Vein
SYNTAX	Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery
T	Temperatur in Kelvin
Tab.	Tabelle

TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transesophageal Echocardiogram
TK	Trikuspidalklappe
TTE	Transthoracic echocardiogram
USA	United States of America
V	Volumenstromstärke
V.	Vena
vgl.	Vergleiche
VIC	Valvular Interstitial Cells
V_m	Membranpotential
Vv.	Venae
VAD	Ventricular Assisting Device
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Herzchirurgie ist ein sehr spezialisiertes Fachgebiet der Medizin in dem therapiebedingt starke Eingriffe in die physiologische Funktion des Körpers vollzogen werden müssen. Obwohl die heutigen Möglichkeiten eine große Verbesserung des Outcomes bei schweren kardialen Erkrankungen mit sich bringen können ist die operationsassoziierte Sterblichkeit weiterhin hoch. In dieser Studie wird ein Hochrisiko-Patientenkollektiv untersucht, welches eines hohen Grades an technischer Unterstützung bedarf. Die IABP gilt als vergleichsweise einfache und häufig genutzte Hilfestellung bei unterschiedlichen Eingriffen.

Aktuell gibt es keine eindeutige Leitlinienempfehlung für den Implantationszeitpunkt der IABP im chirurgischen Kontext. Aufgrund der Studienlage empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) die Implantation lediglich mit einem Grad B.¹ Durch diese Studie soll versucht werden, sich der Antwort auf die Frage anzunähern, ob eine frühe Implantation im Kosten- Nutzen- Verhältnis im Bezug auf Outcomeverbesserung und Komplikationsraten einen Vorteil für den Behandelten gegenüber einem späteren Einsatz bietet. Diese Studie betrachtet dazu den gesamten Querschnitt der im Universitätsklinikum Marburg durchgeführten kardiochirurgischen Operationen unter Zuhilfenahme der Herz- Lungen- Maschine. Die wichtigsten Indikationen und ihre jeweiligen Charakteristika werden daher im Folgenden erörtert um darzustellen, durch welche multiplen Einflussfaktoren das Outcome in diesem hochtechnisierten Feld beeinflusst ist.

1 Pilarczyk, K., Bauer, A., Boening, A., Brelie, M., Eichler, I., Bernhard, G., ..., Marggraf, G. (2015) S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“ unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). In: Pilarczyk, K., et al. Guidelines from DGTHG (S. 131- 196) New York, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

1.2 Zielsetzung der Arbeit

1. Datenerhebung zur präoperativen Risikoeinschätzung und -stratifizierung, Erfassung von operationsspezifischen und Outcome- Parametern von Patienten, welche im Zeitraum zwischen 2007 bis 2012 eine IABP im Kontext einer kardiochirurgischen Intervention erhalten haben.
2. Etablierung einer Datenbank, welche alle unter 1. genannten Parameterklassen enthält.
3. Auswertung der Daten durch statistische Aufarbeitung und Vergleich der Parameter in den Primärkollektiven mit frühem, perioperativem und spätem Einbringen der Ballonpumpe.
4. Erfassung der statistisch signifikanten Unterschiede in den verglichenen Kollektiven. Diese Gegenüberstellung soll dabei helfen eine Aussage darüber zu treffen, ob der Zeitpunkt der Implantation der IABP einen Einfluss auf das Hauptoutcome 30- Tages- Überleben und weitere Nebenoutcomeparameter haben könnte.
5. Diskussion der erhobenen Daten im Hinblick auf mögliche Fehlerquellen und Limitierungen des vorliegenden Studiendesigns.
6. Erörterung möglicher Lösungen für erkannte Probleme.
7. Kritische Einschätzung des Kosten- Nutzen- Verhältnisses der frühen Implantation der IABP im Hinblick auf 4., durch Gegenüberstellung der in dieser Studie erfassten gegenpulsationsspezifischen Komplikationen.
8. Einbettung der Ergebnisse der Studie in die aktuelle Forschungslage.

1.3 Anatomische und physiologische Grundlagen

1.3.1 Das Herz (Cor)

Das menschliche Herz ist ein Hohlmuskel und befindet sich retrosternal im Thorax. Die anatomische Herzachse verläuft von der Herzbasis, welche rechts dorsocranial liegt, zur Herzspitze, die nach links ventrocaudal zeigt. Der Herzspitzenstoß lässt sich also bei

schlanken Menschen auf Höhe des fünften Intercostalraums links medioklavikular ertasten. Das gesunde Herz ist näherungsweise faustgroß und wiegt im Mittel 250- 300 g. Das Herz kann in vier Haupträume unterteilt werden, welche in folgender Reihenfolge vom sauerstoffarmen Blut durchlaufen werden.

Zunächst fließt das Blut aus den Vv. cavae in das rechte Atrium, aus dem das Blut dann in der Diastole durch Kontraktion und Verlagerung der Klappenebene in den rechten Ventrikel gelangt. Hierfür passiert es die Trikuspidalklappe (TK). Aus dem Ventrikel gelangt das Blut in der Systole durch die Pulmonalklappe (PK) in den kleinen Kreislauf der Lunge. Hier wird es mit Sauerstoff angereichert und gibt Kohlenstoffdioxid ab.

Das Blut fließt nun zurück in das linke Atrium des Herzens und bewegt sich über die Mitralklappe (MK) in den linken Ventrikel. Der linke Ventrikel (1) baut den für die Durchblutung des Körpers nötigen systolischen Austreibungsdruck von im Mittel 120 mm/Hg auf, mit dem er das Blut über die

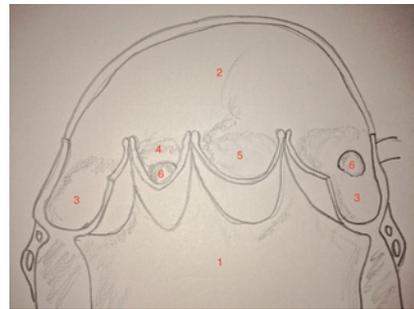


Abbildung 1: Aufbau der Aortenklappe

Aortenklappe (AK) in die Aorta (2) entlässt.² Die Aortenklappe zählt zu den Taschenklappen und besteht aus der links- (3) und rechts- (4) koronaren, welche nach den hier mündenden Koronarostien (6) benannt sind, sowie der akoronaren (5) Tasche. [Abb. 1] Für die Dichtigkeit des Klappenapparates ist es von entscheidender Wichtigkeit, dass die valvulären Ränder, die Lunulae mit ihren mittleren Verdickungen, den Noduli Arrantii, beim Schluss gut adaptieren.³

Das Herz pumpt in Ruhe circa 5 Liter in einer Minute, was Herzzeitvolumen (HZV) genannt wird. Muss der Mensch eine gesteigerte körperliche Leistung erbringen erhöht sich der vegetative Sympathikotonus. Dabei kann das HZV auf bis zu 25 Liter erhöht werden, was über die Erhöhung der Herzfrequenz sowie dem Grad der Kontraktion des Myokards erreicht wird. Zusätzlich muss das Herz in diesem Zustand gegen einen erhöhten Gefäßwiderstand anpumpen, der durch die Erhöhung des Tonus mittelgroßer und kleiner arterieller Gefäße entsteht. Auf Grund der damit einhergehenden andauernden

2 Hildebrand, R. (2010). Organe des Blutkreislaufs. In Zilles K., Tillmann, B. Anatomie (S. 324-353). Berlin, Heidelberg: Springer

3 Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2012). Thorax. In Schünke, M. et al., PROMETHEUS Innere Organe (S. 70-192). Stuttgart: Thieme

muskulären Arbeit hat das Myokard einen erhöhten Bedarf an Energieträgern und Sauerstoff. Das Herz kann sowohl Glukose und Laktat als auch Fettsäuren nutzen. Der Sauerstoffbedarf in Ruhe liegt bei circa 25ml O₂ pro Minute, was bezogen auf den Körper etwa 10% des Gesamtbedarfs ausmacht. Das Myokard extrahiert 70% des Sauerstoffs des durch die Koronarien fließenden Blutes. Aufgrund dessen muss bei erhöhter Herzarbeit die Durchblutung der Koronarien selbst erhöht werden.⁴

Die Durchblutung der Herzkranzgefäße beträgt in Ruhe circa 70-80ml/min/100g Myokard, also etwa 240ml pro Minute, was einem ungefähren Anteil von 5% am Herzzeitvolumen entspricht. Die Koronardurchblutung kann in Belastung beim Gesunden auf das 4-5 Fache gesteigert werden.⁵

1.3.2 Die Aorta und das Gefäßsystem

Die Aorta wird anatomisch in drei Teile unterteilt, die Aorta ascendens, den Arcus aortae und die Aorta descendens, welche noch in einen thorakalen und in einen abdominalen Teil gegliedert wird.

Aus dem ersten Teil, der Aorta ascendens, entspringen die Aa.coronaria dextra und sinistra welche hauptsächlich in der diastolischen Phase das Herz perfundieren. Es folgen der Arcus aortae, sowie der pars descendens.

In der Aorta setzt sich der Blutstrom über die Windkesselfunktion fort. Die Aorta baut aufgrund des kardialen Schlagvolumens (1), durch Dehnung ihrer elastischen Fasern in der Media, eine erhöhte Wandspannung (2) auf. Durch Schluss der Aortenklappe und die Rückstellkräfte der Aortenwand (3) erhöht sich der Druck wieder und kann nur in Richtung der Körperperipherie entlastet werden. Dies bedingt den Blutstrom.⁴ [Abb. 2]

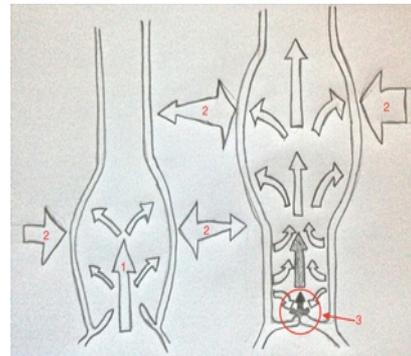


Abbildung 2: Die Windkesselfunktion der Aorta

Die peripher gelegenen kleinen arteriellen Äste und die Arteriolen sind im Gegensatz zur

4 Brandes, R., Busse, R. (2011). Kreislauf. In Schmidt, R., Lang, F., Heckmann, M. (Hrsg.), Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer

5 Hoth, M., Wischmeyer, E. (2012). Herz. In Jan C. Behrends et al., Physiologie (Duale Reihe) (S. 72- 107). Stuttgart: Thieme

Aorta muskulär dominiert. Im Falle eines erhöhten Sympathikotonus kommt es zur Vasokonstriktion und damit zur Erhöhung des systemischen Blutdrucks. Der Effekt in diesem Bereich ist besonders hoch, da der additive Gefäßquerschnitt kleinerer Gefäße, bedingt durch deren hohe Anzahl im Vergleich zu denen, die zentral liegen, sehr groß ist. Ausserdem bedeutet eine Halbierung des Lumendurchmessers einen sechzehnfach höheren Widerstand, weshalb schon kleine Querschnittsänderungen einen sehr hohen Effekt erzielen. Das Herz müsste gegen eine erhöhte Nachlast anpumpen.⁶

1.4 Relevante technische Verfahren

1.4.1 Die intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Die intraaortal Ballongegenpulsation (IABP) ist zur Zeit das am häufigsten eingesetzte mechanische System zur Unterstützung von Patienten mit kardiogenem Schock aufgrund von Myokardinfarkt (MI).⁷ Aber auch für andere Indikationen [vgl. 1.4.1.3] wird sie regelmäßig verwandt.

1.4.1.1 Geschichte der IABP und heutige Nutzung in Deutschland

Die intraaortale Ballonpumpe (IABP) wurde 1968 von Adrian Kantrowitz et al. erstmalig mit klinischem Erfolg bei Patienten mit kardiogenem Schock, eingesetzt.⁸ Die Anwendung des zugrundeliegenden Prinzips jedoch beschrieben Adrian und Arthur Kantrowitz schon 1952.⁹ 1963 entwickelten Mouloupoulos et al. ein Gerät, welches einem Ballon entsprach, der über einen Katheter in die Aorta vorgeschoben und anschließend in

6 Grissmer, S. (2012). Blutkreislauf. In Behrends, J. et al., Physiologie (Duale Reihe) (S. 110-161). Stuttgart: Thieme

7 Unverzagt, S., Macheimer, M., Solms, A., Thiele, H., Burkhoff, D., Seyfarth, M., ...

Prondzinsky, R. (2011) Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7.

8 Kantrowitz, A., Tjonneland, S., Freed., P., Philips, S., Butner, A., Sherman, J. jr. (1968) Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA*, 203 (2), 113-118

9 Kantrowitz A., Kantrowitz A. (1952) Experimental augmentation of coronary flow by

der Diastole gefüllt und in der Systole entleert wurde.¹⁰ Die heutzutage in den handelsüblichen Systemen genutzte percutane Implantation wurde erstmals durch Bregman et al. 1980 beschrieben. Hierbei wurde der Ballon um einen Führungsdraht fixiert, über eine 12F- Schleuse in Seldinger- Technik in die A. femoralis eingebracht und weiter bis zum Bestimmungsort vorgeschoben.¹¹

In der heutigen Herzchirurgie kommt die IABP im perioperativen Kontext sowohl zur präoperative Versorgung von Hochrisikopatienten und zur Unterstützung bei frustriertem Weaning von der Herz- Lungen- Maschine als auch postoperativ bei akuter Linksherzinsuffizienz zum Einsatz. Bei im Durchschnitt 1173 Operationen pro Herzzentrum in Deutschland unter Einsatz der HLM wurden 2009 im Schnitt 61,4 IABPs implantiert. Das entspricht einem Anteil von 5,23% aller operierten Patienten. Davon wurden 23,9% prä-, 33,9% intra- und 20,7% postoperativ eingebracht.¹²

1.4.1.2 Heutige Anwendung und zugrundeliegende Technik

Der IABP Katheter besteht heute aus einem doppelumigen 8-9F Katheter mit einem 25-50ml Ballon am distalen Ende, an dem eine extrakorporale Pumpe angeschlossen wird. Die Kathetergröße wird, adaptiert nach Körperlänge, vor Beginn der Implantation gewählt. Der Ballondurchmesser sollte dabei 80-90% des Durchmessers der Aorta descendens nicht überschreiten.

Zunächst wird der Ballon mittels Katheter über eine arteriell liegende Eingangsschleuse eingebracht und bis in die Aorta descendens 2-3cm distal des Abgangs der A. subclavia sinistra vorgeschoben. Dies kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Die Schleuse zur Einbringung des Katheters kann sowohl in der Leiste als auch in die A. axillaris und -subclavia platziert werden. Ferner ist sogar ein operativer Zugang über die ascendierende Aorta möglich, was jedoch mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.¹³

retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery*, 14, 678 – 687.

10 Mouloupoulos S., Topaz S., Kolff W. (1962) Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta - a mechanical assistance to the failing circulation. *American Heart Journal*, 63, 669 – 675.

11 Bregman, D., Nichols, A., Weiss, M., Powers, E., Martin E., Casarella W. (1980) Percutaneous intraaortic balloon insertion. *American Journal of Cardiology*, 46 (2), 261- 264

12 Marggraf, G., Pilarczyk, K. (2009) Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe in der Herzchirurgie - Ergebnisse einer nationalen Umfrage. *Die Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 23, 288- 292

Der apikale Ballon kann nun über die Pumpe, welche an das äußere Lumen angeschlossen ist, pulssynchron mit Gas auf- und abgepumpt werden. Wegen seiner geringen Dichte wird am häufigsten Helium genutzt, gefolgt von Kohlenstoffdioxid. Die geringe Dichte hat den Vorteil, dass das Gas sehr schnell von der Pumpe zum Ballon gelangt. Das zweite innen gelegene Lumen wird zur zentralen Ableitung des systemisch arteriellen Blutdrucks genutzt.

Die komplette Entfaltung des Ballons und die korrekte Lage werden mittels Durchleuchtung, Echokardiographie, invasiver Druckmessung und Palpation der peripheren Pulse gesichert. Da es auch zur Dislokation nach distal kommen kann sollten Diurese sowie die Nierenretentionsparameter regelmäßig geprüft werden.¹⁴

Die Steuerung des Pumpvorgangs wird entweder auf Basis des EKG oder der intraarteriellen Blutdruckmessung vorgenommen.

Bei der häufigen Nutzung des Elektrokardiogramms wird als richtiger Zeitpunkt für das Entleeren des Ballons die Spitze der R- Zacke gesehen (2), da sie den Beginn der Austreibungsphase des linken Ventrikels anzeigt. Die Diastole, welche ungefähr mit der Mitte der T- Welle (1) beginnt, führt zur Füllung des Ballons. [Abb. 3] Ein zu geringes EKG-Signal sowie HRST stellen Störgrößen dar, die eine exakte Triggerung erschweren und damit den Erfolg der Therapie vermindern können.

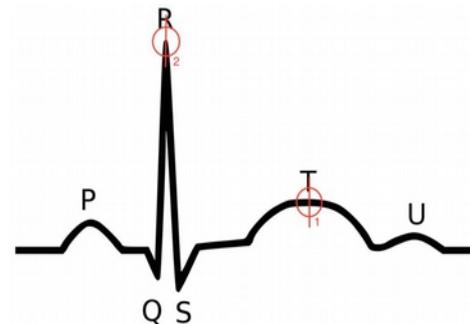


Abbildung 3: IABP Triggerpunkte im EKG

Als genauere Alternative ist die Auslösung über die intraarteriell gemessene Pulswelle zu sehen. Anhand dieser ist der relevante Schluss der Aortenklappe, als Inzisur vor der dikroten Welle (1), leicht bestimmbar und führt zur Füllung des Ballons. Die Entleerung

13 Estep, J., Cordero-Reyes, A., Bhimaraj, A., Trachtenberg, B., Khalil, N., Loebe, M., ...Torre-

Amione, G. (2013) Percutaneous placement of an intra-aortic balloon pump in the left axillary/subclavian position provides safe, ambulatory long-term support as bridge to heart transplantation. *JACC Heart Failure*, 1 (5), 382- 388

14 Siriwardena, M., Pilbrow, A., Frampton, C., MacDonald, S., Wilkins, G., Richards, A. (2015)

Complications of intra-aortic balloon pump use: does the final position of the IABP tip matter?. *Anaesthesia and intensive care*, 43 (1), 66-73

fällt demgegenüber in die Spanne die kurz vor der systolische Welle liegt (2).⁹ [Abb. 4]

Die Intensität der Unterstützung des Patienten ist regulierbar über das Verhältnis der IABP- assistierten Herzaktionen zu denen ohne Assistenz. So würde man einen Patienten mit besonders schlechter hämodynamischer Ausgangssituation über eine Gegenpulsation nach jedem Auswurf behandeln (1:1). Einen häufigen Modus stellt das 1:2 Verhältnis dar. Hier ist es bei guter Unterstützung möglich gleichzeitig die Effizienz der IABP- Therapie abzulesen, indem man die Kurve der assistierten mit der der unassistierten Phase vergleicht. Zum Weaning wird das Verhältnis, adaptiert an die Kreislaufsituation des Patienten, verringert.^{15, 16}

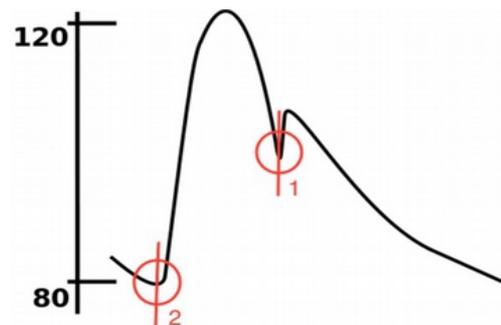


Abbildung 4: IABP Triggerpunkte in der arterielle Blutdruckwelle

1.4.1.3 Effekte der Gegenpulsation und Indikationen

Die wichtigsten Effekte die durch das oben beschriebene Prinzip erreicht werden sind zum einen die erhöhte Koronarperfusion, die durch den erhöhten diastolischen Druck bedingt die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert. Dies ist jedoch nicht für poststenotische Koronargebiete nachgewiesen.¹⁷ Zum anderen wird durch eine Nachlastsenkung der myokardiale Sauerstoffverbrauch vermindert und eine Erhöhung des Schlagvolumens erreicht, was zu einer geringeren endsystolischen Volumenbelastung des LV führt.¹⁸ Es zeichnet sich ab, dass dieser Effekt an Relevanz gewinnt je

¹⁵ Kapelios, C., Terrovitis, J., Panagiotis, S., Kontogiannis, C., Repasos, E., Nanas, J. (2014)

Counterpulsation: A

concept with a remarkable past, an established present and a challenging future. International

Journal of Cardiology,

172 (2), 318- 325

¹⁶ Trost, J., Hills, D. (2006) Intra- Aortic Balloon Counterpulsation. The American Journal of Cardiology, 97 (9), 1391- 1398

¹⁷ Williams, D., Korr, K., Gewirtz, H., Most, A. (1982) The effect of intraaortic balloon counterpulsation on regional myocardial blood flow and oxygen consumption in the presence of coronary artery stenosis in patients with unstable angina. Circulation, 66 (3), 593- 597

¹⁸ Larsen, R. (2012). Intensivbehandlung nach Herzoperationen. In. Anästhesie und

ausgeprägter die koronare Stenose ist.¹⁹

Ein unerwünschter Effekt ist, dass es, während der Druck im proximal des Ballons gelegenen Bereich steigt und so auch zu einer Perfusionsteigerung der Arcusabgänge führt, distal zu einem verringerten Fluß kommt. Dies führte nach einer Studie von Lundemoen et al. im Tiermodell in 75% zu einer Verringerung der renalen Perfusion.²⁰

Als Indikationen einer IABP in der Kardiochirurgie nennt die S3- Leitlinie der DGTHG ²:

- den Einsatz beim infarktbedingten kardiogenen Schock
- den Einsatz bei infarktbedingten mechanischen Infarktkomplikationen
- den Einsatz der IABP als Bridging- Maßnahme zur Herztransplantation
- den Einsatz der IABP beim septischen Schock
- den Einsatz bei akuter kardialer Dekompensation bei einer Aortenklappenstenose
- kardiale Indikationen anderer Ätiologien (wie Myokarditis, peripartale- oder Tako- Tsubo- Kardiomyopathie)
- ausserdem den prophylaktischen präoperativen Einsatz bei Hochrisikopatienten im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe
 - bei Patienten mit extrakorporaler Zirkulation
 - bei Patienten der Off- Pump- Chirurgie
- den Einsatz bei Patienten im Rahmen der Therapie einer akuten Rechtsherzinsuffizienz
- den Einsatz beim erschwerten oder unmöglichen Weaning von der Herz- Lungen- Maschine im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe

Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 243- 269). Berlin, Heidelberg:

Springer

19 Yoshitani, H., Akasaka, T., Kaji, S., Kawamoto, T., Kume, T., Neishi, Y., ... Yoshida, K.

(2007) Effects of intra-aortic balloon counterpulsation on coronary pressure in patients with stenotic coronary arteries. American Heart Journal, 154 (4), 725- 731

20 Lundemoen, S., Kvalheim, V., Svendsen, O., Mongstad, A., Andersen, K., Grong, K., Husby, P. (2015) Intraaortic Counterpulsation During Cardiopulmonary Bypass Impairs Distal Organ Perfusion. The Annals of Thoracic Surgery, 99 (2), 619- 625

- den Einsatz zur Erzeugung eines pulsatilen Flusses während der EKZ im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe
- den Einsatz bei postoperativem Low- Cardiac- Output- Syndrom

1.4.1.4 Kontraindikationen und mögliche Komplikationen

Zu den absoluten Kontraindikationen nach S3- Leitlinie der DGTHG zählen²:

- die Aortenklappeninsuffizienz >1°
- Aortendissektion
- Aortenaneurysma

Zu den relativen Kontraindikationen zählen²:

- eine pAVK
- eine Gefäßprothese in der Leiste
- ein Stentgrafting im Bereich der Aorta descendens

Vaskuläre Komplikationen sind mit einem Aufkommen von 7% bis 29% ^{21, 22} bei der Therapie mit IABP ein relativ häufiges Phänomen. Zu den möglichen Komplikationen zählen laut der Studie von Ferguson, J., et al. (2001) mit 16.909 Teilnehmern Ischämie der Extremitäten, Blutung, Ballonleck, sowie Tod als IABP- Konsequenz. Insgesamt lag hier die Komplikationsrate bei circa 7%. Ein abgeschwächter Extremitätenpuls war als leichte Ischämie definiert und kam am häufigsten mit 2,9% vor. Demgegenüber war die schwere Ischämie, welche mit Pulslosigkeit der Extremität bis hin zur Notwendigkeit einer Amputation definiert war, mit 0,9% sehr selten. Eine Leckage des Ballons trat in 1,0% der Fälle auf, und eine schwere Blutung, welche als hämodynamisch relevant, transfusions- oder operationspflichtig definiert war, lediglich in 0,8%. Von den Ballonanlagen waren 2,6% nicht erfolgreich. Die Todesrate auf Grund von IABP- Therapie lag bei 0,05%. Insgesamt hatten 2,6% der Behandelten eine schwere

21 Iverson, L., Herfindahl, G., Ecker, R., Young, J., Ennix, C., Lee, J., ... May, I. (1987) Vascular complications of intraaortic balloon counterpulsation. American Journal of Surgery, 154 (1), 99-103

22 Mackenzie, D., Wagner, W., Kulber, D., Treiman, R., Cossman, D., Foran, R., ... , Levin, P. (1992) Vascular complications of the intra- aortic balloon pump. American Journal of Surgery, 164 (5) 517- 521

Komplikation zu bewältigen. Ausserdem geht aus dieser und anderen Studien hervor, dass eine erhöhte Gefahr für schwere Komplikationen bei älteren und weiblichen Patienten besteht sowie bei solchen mit einer vorbestehenden PAVK.²³ Weitere Risikofaktoren sind ausserdem ein großlumiger Katheter und eine geringere Körperoberfläche.²⁴ Weitere seltene Komplikationen sind Organischämien wie akutes Nierenversagen²⁵ und Mesenterialischämie^{26, 27}, hervorgerufen durch einen geringeren Perfusionsdruck oder Verlegung der distal gelegenen Abgänge. Auch systemische Infektion über den Katheter sind möglich, welche eine rasche Entfernung der IABP nötig machen können.

1.4.2 Die Herz- Lungen- Maschine

Bevor der kardiopulmonale Bypass in den frühen 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zur ersten klinischen Anwendungen kam, waren die Möglichkeiten im Feld der Herz- und Thoraxchirurgie sehr begrenzt. Mit der Einführung wurde der Grundstein für das breite Spektrum der heute durchführbaren Operationen gelegt. Die Herz- Lungen- Maschine zählt somit zu den wichtigsten chirurgischen Errungenschaften des 20. Jahrhunderts.²⁸

23 Ferguson, J., Cohen, M., Freedman Jr, R., Stone, G., Mmiller, M., Joseph, D., Ohman, M.

(2001) The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the

Benchmark Registry, *Journal of the American College of Cardiology*, 38 (5), 1456- 1462

24 Arafa, O., Pedersen, T., Svennevig, J., Fosse, E., Geiran, O. (1999) Vascular complications of the intraaortic balloon pump in patients undergoing open heart operations: 15-year experience.

The Annals of Thoracic Surgery, 67 (3), 645- 651

25 Mariscalco, G., Lorusso, R., Dominici, C., Renzulli, A., Sala, A. (2011) Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 92, 1539- 1547

The Annals of Thoracic Surgery, 67 (3), 645- 651

26 Claes, K., Cathenis, K., Ballaux, P. (2014) Fatal visceral ischemia as a complication of intra-aortic balloon placement. *Acta Chirurgica Belgica*, 114 (3), 203- 205

27 Shin, H., Yozu, R., Sumida, T., Kawada, S., (2000) Acute ischemic hepatic failure resulting from intraaortic balloon pump malposition. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 17, 492- 494

28 Hessel, E. (2014) A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18 (2), 87- 100

1.4.2.1 Geschichte der HLM

Bevor J. H. Gibbon 1953 den ersten erfolgreichen Eingriff am offenen Herzen unter extrakorporaler Zirkulation durchführte²⁹, war A. M. Dogliotti bereits 1951 der erste partielle kardiopulmonale Bypass gelungen.³⁰ Ab 1955 wurden von der Mayo- Klinik³¹ und der Universität von Minnesota³² die ersten erfolgreichen Interventionen unter HLM in Serie berichtet.

Der technische Fortschritt in diesem Feld hatte neben ihrer positiven Auswirkung auf die Möglichkeit der Behandlung des kardiochirurgischen Patienten und der erhöhten Vielfalt an möglichen Operationen auch Nachteile. In der Zeit der frühen Nutzung war die Komplikationsrate noch sehr hoch, dies unter anderem deshalb, weil der thrombogene Effekt des verwandten Materials erst in den späten sechziger Jahren als Faktor erkannt wurde.³³ Die Minimierung des Einflusses dieses Faktors auf das Patientenüberleben wurde in den folgenden Jahren Objekt der Forschung.³⁴ Auch die Blutverdünnung und das Abkühlen des Patienten zu seinem therapeutischen Nutzen sind Faktoren, die in der

29 Gibbon, J. Jr. (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery.

Minnesota Medicine, 37 (3), 171- 185

30 Dogliotti, A., Costantini, A. (1951) First case of the human use of an apparatus for extracorporeal blood circulation, *Minerva Chirurgica*, 6 (22), 657- 659

31 Kirklin, J., DuShane, J., Patrick, R (1955) Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Proceedings of the Staff Meetings Mayo Clinic*, 30 (10), 201– 206

32 Lillehei, C., Cohen, M., Warden, H., Varco, R. (1955) The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects. *Surgery*, 38 (1), 11- 29

33 Baier, R., Dutton, R. (1969) Initial events in interactions of blood with a foreign surface. *Journal of Biomedical Materials Research*, 3 (1), 191- 206

34 Friedman, L., Richardson, P. (1972) Control of flow in the evaluation of blood compatibility of biomaterials. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 48 (2), 429- 451

heutigen Zeit kontrovers diskutiert werden.^{35,36}

Bartels, C., et al. (2002) führten eine Meta- Analyse durch, in der Studien bezogen auf den kardiopulmonalen Bypass analysiert wurde. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Datenlage, bezogen auf Effektivität und Sicherheit der Grundprinzipien der HLM zu gering ist, um eine auf Evidenz basierte optimale Behandlung durchführen zu können.³⁷

1.4.2.2 Zugrundeliegende Technik und Indikationen

In Deutschland wurde die HLM als Prozedur 2015 bei 81527 Patienten angewandt.³⁸ Das dabei zugrunde liegende Prinzip hat sich seit den Zeiten von Gibbon kaum verändert. Das vollheparinisierte Blut wird entweder direkt aus den Vv. cavae oder aus dem rechten Vorhof drainiert. Der Ort hängt von der durchzuführenden Operation ab und davon, ob die blutleere Einsicht in die Herzräume notwendig ist. Dieses venöse sauerstoffarme Blut sammelt sich im venösen Reservoir, wo es passiv nur der Schwerkraft folgend hingelangt. Bevor es nun bewegt von Zentrifugal- oder Rollerpumpen den Oxygenator erreicht, passiert es zuvor Partikel- und Blasenfilter, um Störfaktoren im Blut zu beseitigen. Nach Aufsättigung mit Sauerstoff und Decarboxylierung wird das Blut aktiv über die arterielle Kanüle wieder in den Organismus gepumpt.³⁹ Der häufigste Ort hierfür ist die Aorta

35 Karkouti, K., Beattie, W., Wijesundera, D., Rao, V., Chan, C., Dattilo, K., ..., David, T.

(2005) Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 129 (2), 391- 400

36 Tönz, M., Mihaljevic, T., von Segesser, L., Schmid, E., Joller-Jemelka, H., Pei, P., Turina, M.

(1995) Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *The Annals of Thoracic Surgery*, 59 (1), 137- 143

37 Bartels, C., Gerdes, A., Babin-Ebell, J., Beyersdorf, F., Boeken, U., Doenst, T., ..., Sievers, H.

(2002) Cardiopulmonary bypass: Evidence or experience based? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 124 (1), 20- 27

38 GSTVS Annual Registry, Survey Period 2015 (Version 09-Feb-2016)

39 Larsen, R. (2012) Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation. In Larsen, R., et al.,

Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 71- 104). Berlin, Heidelberg: Springer

ascendens, jedoch ist bei bestimmten Operationen (wie einem Aortenbogensatz oder ähnlichem) auch die Reperfusion über die Aa. subclaviae oder femorales mit unterschiedlichen Risikoprofilen möglich.⁴⁰ Die am häufigsten genutzten Rollerpumpen erzeugen einen kontinuierlichen arteriellen Zufluss, welcher für den normalen kardiopulmonalen Bypass gut geeignet zu sein scheint. Gegenüber der pulsatilen Durchblutung zeigten Radovancevic, B., et al. (2007), dass auch in der Langzeitnutzung von LV- Unterstützungsgeräten (LVAD) bis zu 15 Monaten kein signifikanter Unterschied in der Endorganfunktion aufgetreten war.⁴¹

1.4.2.3 Häufige Komplikationen und Outcome bei HLM

Die häufigsten Komplikationen des kardiopulmonalen Bypasses betreffen die Hämostase. Es kommt häufig zu starken Nachblutungen mit zum Teil nötigen Massentransfusionen. Als wichtigen Faktor für die Entstehung konnten Brauer, S., et al. das durch Dilution bedingte Absinken des Plasmaproteinspiegels herausarbeiten.⁴² Eine weitere oft auftretende Komplikation der HLM- Fahrt ist die serologisch nachgewiesene Entstehung von Antikörpern (AK) gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) bei fast der Hälfte der behandelten Patienten.⁴³ Die Heparin- induzierte Thrombozythopenie als klinisch relevante Ausprägung tritt demgegenüber jedoch nur in ein bis drei Prozent der Fälle auf führt dann jedoch häufig zu Thrombosen und Embolien.⁴⁴

40 Tiwari, K., Murzi, M., Bevilacqua, S., Glauber, M. (2010) Which cannulation (ascending aortic cannulation or peripheral arterial cannulation) is better for acute type A aortic dissection surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 10 (5), 797- 802

41 Radovancevic, B., Vrtovec, B., de Kort, E., Radovancevic, R., Gregoric, I., Frazier, O. (2007) End-organ Function in Patients on Long-term Circulatory Support With Continuous- or Pulsatile-flow Assist Devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 26 (8), 815- 818

42 Brauer, S., Applegate, R., Jameson, J., Hay, K., Lauer, R., Herrmann, P., Bull, B. (2013) Association of plasma dilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and morbidity. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27 (5), 845- 852

43 Bauer, T., Arepally, G., Konkle, B., Mestichelli, B., Shapiro, S., Cines, D., ..., Mannion, J. (1997) Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*, 95(5), 1242- 1246

44 Pouplard, C., Regina, S., May, M., Gruel, Y. (2007) Heparin-induced thrombocytopenia: a

Verschiebungen der Elektrolythspiegel und des Serumglucosespiegels kommen aufgrund des Volumenmanagements mit großen Mengen zugeführter kristalliner Lösung sowie hohen Miktionsmengen häufig vor.

Die extrakorporale Therapie hat ausserdem einen Einfluss auf das Immunsystem des Körpers. So kommt es zu einer Reaktion, die mit einem messbaren Anstieg von Mediatoren einhergeht. Ausserdem zeigten Holmes, J., et al., dass Patienten, welche eine starke Immunantwort zeigten, neben anderen Einschränkungen häufiger Blutungskomplikationen hatten und ein höheres Maß an pulmonaler Unterstützung benötigten.⁴⁵

Die HLM konnte in mehreren Studien als Einflussgröße für das Patientenoutcome identifiziert werden. So scheint die Länge der Zeitspanne unter dem und die Nutzung des kardiopulmonalen Bypasses an sich eng mit der Morbidität und Mortalität nach Operationsende verknüpft.⁴⁶ Speziell im Hinblick auf das Auftreten von akutem postoperativem Nierenversagen konnte in einer Meta- Analyse von Avinash, B., et al. mit insgesamt 12.466 Patienten eine signifikante Erhöhung bei längerer Bypass- Dauer gezeigt werden. Da das aNV wiederum ein höheres Risiko zu versterben bedingt wird auch hier ein Zusammenhang postuliert.⁴⁷

1.4.2.4 Weaning von der HLM und die IABP

Das Abgehen von der Herz- Lungen- Maschine gestaltet sich häufig schwierig (10- 45%) und macht oft den Nutzen von vaso- und kardioaktiven Substanzen sowie seltener den Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung notwendig. Meist gründet sich diese schwierige Situation auf ein Syndrom mit niedrigem kardialen Output (LCOS), welches

frequent complication after cardiac surgery. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux, 100 (6-7), 563- 568

45 Holmes, J., Connolly, N., Paull, D., Hill, M., Guyton, S., Ziegler, S., Hall, R. (2002)

Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. Inflammation Research, 51 (12), 579- 586

46 Angelini, G., Taylor, F., Reeves, B., Ascione, R. (2002) Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. Lancet, 359 (9313), 1194- 1199

47 Kumar, A., Suneja, M., Bayman, E., Weide, G., Tarasi, M. (2012) Association Between Postoperative Acute Kidney Injury and Duration of Cardiopulmonary Bypass: A Meta- Analysis. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 26 (1), 64- 69

sich unter der Operation manifestiert und eine insuffiziente Organperfusion während und nach dem Weaning zur Folge hat. Als wichtigste Gründe führten Licker, M., et al. strukturelle Anomalien des Herzens, links oder rechtsventrikuläre Ausflusshindernisse, ventrikuläre Dysfunktion sowie vasoplege Ursachen an.⁴⁸ Ferner ist wichtig, dass vor dem Abgehen Normothermie sowie normale Parameter in der Blutgasanalyse und im Labor erreicht worden sind.⁴⁹

Zur Behandlung von LV- Dysfunktion werden am häufigsten Katecholamine wie Noradrenalin, Adrenalin und seltener auch Dobutamin genutzt, wobei ersteres ein primärer alpha-Stimulator ist, während Adrenalin und mehr noch Dobutamin auch beta-stimulierend wirken. Jedoch erhöht sich der kardiale Sauerstoffbedarf aufgrund der Mehrarbeit.⁵⁰ Bei der Nutzung von Dobutamin zur Unterstützung des kardialen Outputs wurde von Fellahi, J., et al. gezeigt, dass sowohl Morbidität als auch Mortalität in der Interventionsgruppe höher waren als im Kollektiv ohne Dobutamin. Daraus zogen sie den Schluss, dass die Anwendung dieses Katecholamins nur nach klarer Indikationstellung erfolgen sollte.⁵¹ Weitere Gruppe mit positiven Auswirkungen auf den Prozess stellen die Phosphodiesterase III- Inhibitoren (PDI3)⁵² sowie Levosimendan⁵³ dar. Häufig ist eine

48 Licker, M., Diaper, J., Cartier, V., Ellenberger, C., Cikirikcioglu, M., Kalangos, A., ...,

Bendjelid, K. (2012) Clinical Review: Management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 15 (3), 206- 223

49 Kim, H. (2013) Weaning from cardiopulmonary bypass. *Korean Journal of Anesthesiology*, 64 (6), 487- 488

50 Butterworth, J., Prielipp, R., Royster, R., Spray, B., Kon, N., Wallenhaupt, S., Zaloga, G. (1992) Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 6 (5), 535- 541

51 Fellahi, J., Parienti, J., Hanouz, J., Plaud, B., Riou, B., Ouattara, A. (2008) Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology*, 108 (6), 979- 987

52 Zerkowski, H., Günnicker, M., Freund, U., Dieterich, H., Dressler, H., Doetsch, N., ..., Reidemeister, J. (1992) Low-output syndrome after heart surgery: is a monotherapy with phosphodiesterase-III inhibitors feasible? A comparative study of amrinone and enoximone. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 40 (6), 371- 377

53 Siirilä-Waris., K., Suojäranta-Ylinen, R, Harjola, V. (2005) Levosimendan in cardiac surgery.

Kombinationstherapie erfolgsversprechend.

Die Unterstützung des postoperativen Weanings durch Einsatz mechanischer Geräte wird oft als letzte Alternative gesehen, so ist sie laut Ferguson, J., et al. mit 18% die dritthäufigste Indikation für den Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe.²⁴ Die einfache Implantation sowie die Steigerung des kardialen Output um bis zu 15% bei der möglichen Minimierung der Katecholaminzufuhr machen die Gegenpulsation zum am häufigsten angewandten mechanischen Unterstützungsverfahren. Weitere mechanische Unterstützungsverfahren sind die extrakorporale Membranoxygenierung sowie die ventrikulären Assistenzgeräte. (VAD)⁴⁹

1.5 Relevante Operationsindikationen

1.5.1 Koronare Herzkrankheit

Eine meist durch Atherosklerose bedingte, stenosierende Erkrankung der Koronarien nennt man koronare Herzkrankheit. Die kardiovaskulären Erkrankungen sind laut WHO (2015) die häufigste Todesursache weltweit.⁵⁴ Die KHK als wichtigster Vertreter wurde 2012 mit einem Anteil von 8,4% bei den männlichen- und 8,1% bei den weiblichen Sterbefällen in Deutschland angegeben.⁵⁵ Die Lebenszeitprävalenz liegt bei Frauen mit 7% deutlich unter der der Männer mit 10%, wobei in den jungen Altersgruppen bis zum 44. Lebensjahr die Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung <1% beträgt und in der männlichen bei circa 2% liegt. Die Altersgruppe ab 65 ist wohl die relevanteste, da hier die Erkrankungshäufigkeit zwischen 18% (♀) beziehungsweise 28% (♂) liegt.⁵⁶

Die KHK stellt somit eine der relevantesten Erkrankungen der heutigen Zeit in den Industrienationen und die häufigsten Indikation zur kardiochirurgischen Intervention dar. Um ein Verständnis für die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse und die Relevanz der IABP im therapeutischen Kontext zu erlangen, wird im Folgenden der

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 19 (3), 345- 349

54 WHO (2014), Global Status Report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organisation

55 Statistisches Bundesamt. (Hrsg.) (2014) Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt

56 Robert Koch Institut. (Hrsg.) (2014) Koronare Herzkrankheit. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Berlin: RKI

heutige Stand der Erkenntnisse erläutert.

1.5.1.1 Atherosklerose im Hinblick auf KHK

Kardiovaskuläre Erkrankungen fordern jährlich 17 Millionen Todesopfer weltweit, und es ist ein Anstieg auf bis zu 25 Millionen bis 2020 zu erwarten, falls sich an diesem Trend nichts ändert. Diese Erkrankungen haben multiple Ursachen, wobei jedoch die bei weitem häufigste die Atherosklerose darstellt.⁵⁷

Atherosklerose ist eine langsam voranschreitende chronische Erkrankung, welche vornehmlich die großen und mittelgroßen Arterien befällt. Hier entstehen atherosklerotische Plaques.

Seit der ersten Erwähnung des Wortes Artherosklerose durch Lobstein 1829 wird die Entstehung der Pathologie kontrovers gesehen.⁵⁸ Rudolf Virchow und Carl von Rokitansky beschrieben Mitte des 19. Jahrhunderts inflammatorische Veränderungen auf zellulärer Ebene in betroffenen Gefäßwänden. Dabei war dies nach Virchow als Ausgang, nach Rokitansky als Folge des Vorgangs zu sehen.^{59, 60} Einen weiteren Schritt tat Windhaus 1910, indem er nachwies, dass Plaques kalzifiziertes Bindegewebe und Cholesterolester enthalten.⁶¹ Die Entstehung blieb weiterhin Objekt der Diskussion. Im Jahr 1977 postulierten Ross, R. et al. die „Response to injury“- These. Diese besagt, dass die Entstehung der Läsion auf einen Defekt im arteriellen Endothel zurück geht, was die Kumulation von Thrombozyten an dieser Stelle induziert. Plasma- und mitogene Faktoren aus den aggregierten Zellen führen nun nach Ross zu Proliferation von glatten Muskelzellen und zum Einlagern von Lipiden.⁶² Nach heutiger Ansicht scheint der

57 Yach, D., Hawkes, C., Gould, C., Hofman, K. (2004) The Global Burden of Chronic Diseases: Overcoming Impediments to Prevention and Control. *JAMA*, 291(21), 2616-2622.

58 Lobstein, J. (1833) *Traité d'Anatomie Pathologique*, Vol 2. Paris, Levrault

59 Rokitansky, C. (1855) *A manual of pathological anatomy*. Philadelphia: Blanchard and Lea

60 Virchow, R. (1863) *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology* (English translation of second German edition). J.B. Lippincott: Philadelphia

61 Windaus, A. (1910) Ueber den Gehalt normaler und atheromatoeser Aorten an Cholesterol and Cholesterinester. *Zeitschrift fuer Physiologische Chemie*, 67, 174–176

62 Ross, R., Glomset, J., Harker L. (1977) Response to injury and atherogenesis. *The American*

Prozess deutlich komplizierter. Ein inflammatorischer Prozess, wie schon im 19. Jahrhundert vermutet, welcher unter Beteiligung des angeborenen sowie des erworbenen Immunsystems mit deren zellulären und humoralen Anteilen abläuft, scheint für die Pathogenese verantwortlich. In diesem fällt den Monozythen und Makrophagen eine tragende Rolle bei der Entwicklung des „fatty streak“, als Vorstufe zum atherosklerotischen Plaque zu.⁶³

Zunächst ein einfaches Modell:

Im Blut zirkulierende Monozythen (1) transmigrieren in die arterielle Intima, wo sie zu Makrophagen differenzieren. Diese nehmen, wahrscheinlich über den CD36- Rezeptor vermittelt, abgelagertes Cholesterol (2) in Form von oxidiertem (ox)LDL auf. Die aktivierten Makrophagen setzen Oxidantien frei,

welche weitere LDL- Moleküle zu (ox)LDL oxidieren, und die Aufnahme scheint selbst verstärkend zu sein. Ferner werden durch die Interaktion von CD36 und (ox)LDL weitere Zytokine frei, die zur vermehrten Einwanderung und Aufrechterhaltung des Prozesses beitragen.⁶⁴ Aus den Makrophagen werden in Folge der übermäßigen

Phagozytose mit Lipiden beladene Schaumzellen (3), welche apoptotisch werden. Sie tragen ausserdem zur Bildung des nekrotischen Kerns (4) und der später drohenden Plaqueruptur durch die destabilisierende Bildung von Metalloproteasen einen großen Anteil bei.⁶⁵ Ferner sezernieren Schaumzellen Faktoren, welche das Einsprießen von glatten Muskelzellen (5) aus der Gefäßmedia in die fibröse Kappe des Plaques induzieren.⁶⁶ [Abb. 5]

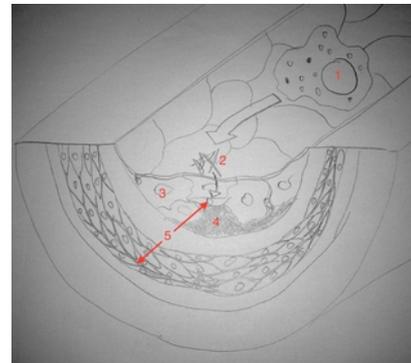


Abbildung 5: Die Entstehung eines atherosklerotischen Plaques

Journal of Pathology, 86 (3), 675- 684

63 Libby P., Ridker P., Maseri A. (2002). Inflammation and Atherosclerosis. Circulation, 105 (9), 1135-1143

64 Park, Y. (2014) CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. Experimental & Molecular Medicine, 46 (6)

65 Ghattas, A., Griffiths, H., Devitt, A., Lip, G., Shantsila, E. (2013) Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis : Where Are We Now?. Journal of the American College of Cardiology, 62 (17), 1541- 1551

66 Koga, J., Aikawa, M. (2013) Crosstalk between macrophages and smooth muscle cells in

Eine dünne Kappe mit wenig glatten Muskelzellen über großem nekrotischem Kern sowie eine hohe Konzentration an Metalloproteasen werden als wichtige Risikofaktoren für eine Plaqueruptur gesehen. Kommt es zur Ruptur kommen zirkulierende Immunzellen und Thrombozythen in Kontakt mit dem thrombogenen nekrotischen Kern. Es kommt zur Thromboaggregation, und es besteht der Verdacht, dass zirkulierende Monozythen zusätzlich Gewebefaktoren freisetzen, welche die Thrombusbildung unterhalten.⁶⁷

1.5.1.2 Risikofaktoren für Atherosklerose und die koronare Herzkrankheit

Die Prävalenz der KHK nimmt, wie schon erwähnt, mit zunehmendem Alter zu. [vgl. 1.5.1] Ausserdem werden als Ergebnis der PROCAM- Studie von 1978⁶⁸ folgende weitere Risikofaktoren beschrieben. Genannt werden:

- hohes Alter
- männliches Geschlecht
- Infarktereignisse in der Familienanamnese
- Rauchen
- Bluthochdruck
- gestörter Kohlenhydratstoffwechsel
- Serumparameter (hohes LDL- C., niedriges HDL- C., hohe Triglyceride)

Die oben bereits beschriebene moderne Sicht auf die Entstehung der Atherosklerose [vgl. 1.5.1.1] mit der Abkehr von der These einer reinen Lipidspeicherkrankheit hin zu einem durch Inflammation geförderten Prozess bedeutet auch einen neuen Ansatz für die Risikostratifizierung. Es könnten perspektivisch sich auf diese Hypothese beziehende Faktoren, wie zum Beispiel High- sensitivity- CRP, zusätzlich zu den traditionellen mit zur Risikoabschätzung herangezogen werden.⁶⁹ Ausserdem geraten Umweltfaktoren wie

atherosclerotic vascular diseases. *Vascular Pharmacology*, 57 (1), 24- 28

67 Virmani, R., Burke, A., Farb, A., Kolodgie, F. (2006) Pathology of the Vulnerable Plaque, *Journal of the American College of Cardiology*, 47 (8), C13- 18

68 Assmann G., Schulte H. (1988). Results of the „Munster Prospective Cardiovascular“ study. 33 (1), 32-6.

69 Tsimikas S., Willerson J., Ridker P. (2006). C-Reactive Protein and Other Emerging Blood

passives Rauchen, Abgasemissionen oder der Kontakt mit Toxinen wie Phthalaten weiter in den Fokus. Zudem scheint ein niedriger sozioökonomischer Status sowie Alkoholkonsum eine wichtige Rolle zu spielen.⁷⁰

Zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos haben sich verschiedene Score- Systeme wie Procam⁶⁹ oder Framingham⁷¹ etabliert, welche auf gleichnamigen breitangelegten Kohortenstudien basieren.

1.5.1.3 Zugrundeliegender Pathomechanismus

Bei der koronaren Herzkrankheit kommt es durch sukzessives Plaquewachstum zur Lumenverlegung der größeren myokardversorgenden Gefäße. Bei einer Verengung von >50% kann man von einer moderaten, ab >80% von einer schweren Stenose mit Einschränkung in Ruhe, sprechen.

Aus dem Gesetz nach Hagen- Poiseuille lässt sich ableiten, dass eine Abnahme des Leitungsquerschnittes um nur 10% einen Strömungsvolumenrückgang von 34% bedeutet. Um gleiche Strömungsverhältnisse wieder herzustellen wird eine Druckerhöhung von 52% benötigt. Überträgt man dies nun auf eine hochgradige Stenose mit >70% Querschnittsverlust lässt sich eine Senkung des Blutfluß auf <1 % des Ausgangswertes errechnen, was die Gewebeversorgung stark reduziert. Ausserdem gilt wie bereits erwähnt der Umstand, dass die O₂- Ausschöpfung der Koronarien in Ruhe schon sehr hoch ist, und daher eine Flußsteigerung zur ausreichenden O₂- Versorgung in Belastung zwingend nötig ist. [vgl. 1.3.1] So leidet aus Mangel an Kompensationsmöglichkeiten der KHK- Patient in Belastung unter pathognomonischen pectanginösen Beschwerden.⁷² Das Gesetz gilt für das Blut aber nur eingeschränkt. Es ist als inhomogene Suspension anzusehen, was dessen Eigenschaften verändert. Hagen- Poiseuille bezieht sich auf

Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients. 47 (8 Suppl), C19- 31

70 Anthony, D., George, P., Eaton, C. (2014) Cardiac risk factors: environmental,

sociodemographic, and behavioral cardiovascular risk factors. FP Essentials, 421, 16-20

71 D'Agostino, R., Grundy, S., Sullivan, L., Wilson, P. (2001) Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA, 286 (2),180- 187

72 Baer, F., Rosenkranz, S. (2011). Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In Erdmann, E. (Hrsg.), Klinische Kardiologie (S. 13- 72). Berlin, Heidelberg : Springer

Newtonsche Flüssigkeiten, weshalb die Rechnung nicht uneingeschränkt zutrifft, jedoch sinnvoll ist um den Sachverhalt zu verdeutlichen.⁷³

Durch das geschilderte Phänomen kommt es zunächst zur milden Gewebischämie, was wiederum dazu führt, dass angioproliferative Faktoren frei werden. Dadurch bilden sich Kollateralen der Kranzgefäße, welche den Mangel ausgleichen. Daher wird, trotz des errechneten Strömungsvolumenverlusts, eine KHK erst ab höheren Stenosegraden klinisch apparent.

Kommt es demgegenüber zu einer plötzlichen hochgradigen Stenose kann es auch in Ruhe zum Myokardinfarkt kommen, da Kollateralen nicht vorhanden sind, und damit der Abfall des Strömungsvolumens in vollem Maße greift.

1.5.1.4 Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Die Angina pectoris (AP) gilt als das Leitsymptom der KHK. Sie kann stark in Lokalisation und Charakteristika variieren, jedoch ist das retrosternale Druckgefühl die häufigste Ausprägung. Dies geht häufig mit Todesangst einher. Neben den häufigen ausstrahlenden Schmerzen in den linken Arm können diese auch im Rücken, Epigastrium, Hals, Unterkiefer und rechten Arm auftreten.

Die Angina pectoris ist aufzuteilen in belastungsabhängige-, Ruhe- und instabile AP. Erstere tritt nur unter Belastung auf und sistiert nach circa 15min in Ruhe von selbst. Eine Gabe von Nitro- Präparaten führt schon zum Symptomstopp innerhalb 5min.

Zweitgenannte tritt in körperlicher Ruhe und aus dem Schlaf heraus auf und lässt sich, durch Gabe von Nitroglyzerin, beenden.

Die instabile Angina pectoris demgegenüber ist als wenig auf die Gabe von NO-Donatoren reagierender, an Intensität und Dauer zunehmender oder auch erstmalig auftretender Schmerz charakterisiert. Diese Form geht häufig in den Myokardinfarkt über.⁷⁴ Die Einteilung der KHK über die anamnestische Erhebung der AP- Symptomatik ist ein eher subjektives Verfahren. Um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen entwickelte die Canadian Cardiovascular Society 1976 den CCS- Score, welcher zur eindeutigen Abgrenzung der Stufen bei stabiler Angina pectoris dient.⁷⁵

73 Sirs, J. (1991) The flow of human blood through capillary tubes. 442, 569- 583

74 Arastéh, K., Baenkler, H., Bieber, C. (2012) Koronare Herzkrankheit. In. Innere Medizin,

Stuttgart: Thieme

75 Bonetti, P. (2013) Important classifications and scores in cardiology. Therapeutische Umschau, 70 (10), 581- 588

Ist die Symptomatik uneindeutig, sind zum Beispiel keine EKG-Veränderungen vorhanden, kann eine myokardiale Zellschädigung über die Bestimmung des CK-MB oder spezifischer des Troponin-Werts erhoben werden, um zwischen stabiler AP und ACS differenzieren zu können.⁷⁶

Das 12-Kanal EKG hat einen wichtigen Platz in der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der KHK und ihrer Komplikationen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass das Ruhe-EKG eher ungeeignet ist, die KHK mit stabiler AP zu diagnostizieren, da es auch bei schwerer KHK oft unauffällig ist.⁷⁷ Deshalb bedient man sich zur Abklärung häufig des Belastungs-EKGs, welches eine mittlere Sensitivität von 78% hat⁷⁸ und eine latente Minderperfusion demaskieren kann. Als relevante Veränderungen im EKG sind ST-Streckensenkungen sowie -hebungen $\geq 0,1\text{mV}$ in den Extremitätenableitungen anzusehen, welche länger als 80ms anhalten.⁷⁹ Die Sensitivität des Belastungs-EKG ist abhängig von Schwere und Lokalisation der koronaren Stenose, jedoch ist sie bei Frauen generell als geringer anzusehen.⁸⁰ Zudem muss berücksichtigt werden, dass bei einem Patienten mit dem Beschwerdebild einer instabilen Angina pectoris und normalem Ruhe-EKG immer auch eine Biomarkerbestimmung [vgl. 1.5.1.4]

76 Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Jaffe, A. (2010)

Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*, 31 (18), 2197- 2204

77 Huebner, T., Goernig, M., Schuepbach, M., Sanz, E., Pilgram, R., Seeck, A., Voss, A. (2010)

Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives. *German Medical Science*, 8 (27)

78 O'Rourke, R., Brundage, B., Froelicher, V., Greenland, P., Grundy, S., Hachamovitch, R., ...

Wolk, M. (2000) American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*, 102 (1), 126- 140

79 Cortigiani, L., Picano, E., Coletta, C., Chiarella, F., Mathias, W., Gandolfo, n., ..., Landi, P.

(2001) Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting, *American Heart Journal*, 141 (4), 621- 629

80 Kwok, Y., Kim, C., Grady, D., Segal, M., Redberg, R. (1999) Meta-analysis of exercise testing

to detect coronary artery disease in women. *The American Journal of Cardiology*, 83 (5), 660- 666

erfolgen sollte, da die Sensitivität des EKGs in diesem Fall nur bei circa 20% liegt.⁸¹

In der (3D)- Echokardiografie ist es möglich, Herzmasse sowie LV- Funktion und Wandmotilität zu beurteilen. Ferner sind erworbene Klappenvitien unter Hinzuziehung der Dopplerfunktion gut objektivierbar.⁸² Auch hier ist die Sensitivität in Ruhe sehr gering, was die Notwendigkeit einer Belastung bedingt. In Belastung und bis zu 60 Sekunden danach demaskieren sich Myokardischämien als träge Wandbewegungsstörungen. Der Vergleich zur Ruheaufnahme hat eine hohe Sensitivität von 71- 97%, welche wiederum abhängig vom Ausmaß der Erkrankung und dem Untersuchenden ist.⁸³

Ein relativ altes Verfahren ist die Myokardperfusionsszintigrafie. Hierbei wird ein radioaktiver Tracer, welcher metabolismusabhängig im Myokard angereichert wird, intravenös zugeführt. Die emittierte γ - Strahlung wird über eine oder mehrere Kameras aufgezeichnet und in ein Bild umgesetzt. Bei der SPECT- Technologie können durch Umrechnung Tomogramme dargestellt werden. Dies wird zum einen in Ruhe und zum anderen in Belastung durchgeführt. Anhand der Diskrepanz des Enhancements ist es möglich, Aussagen über induzierte Ischämien oder bestehende Gewebnarben zu treffen.⁸⁴ Die SPECT- Szintigrafie hat für Stenosen >50% eine aggregierte Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 73%.⁸⁵ Ein Nachteil liegt im geringen räumlichen

81 Drew, B., Pelter, M., Lee, E., Zegre, J., Schindler, D., Fleischmann, K. (2005) Designing prehospital ECG systems for acute coronary syndromes. Lessons learned from clinical trials involving 12-lead ST-segment monitoring. *Journal of Electrocardiology*, 38 (4), 180- 185

82 Morbach, C., Lin, B., Sugeng, L. (2014) Clinical Application of Three-Dimensional Echocardiography. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57 (1), 19- 31

83 Coulter, S. (2007) Echocardiographic Evaluation of Coronary Artery Disease. In: Willerson, J., Wellens, H., Cohn, J., Holmes, D. *Cardiovascular Medicine* (S. 811- 839). London: Springer London

84 Beller, G., Heede, R. (2011) SPECT Imaging for Detecting Coronary Artery Disease and Determining Prognosis by Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion and Myocardial Viability. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 4 (4), 416- 424

85 Klocke, F., Baird, M., Lorell, B., Bateman, T., Messer, J., Berman, D., ..., Russell, R. (2003) ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for

Auflösungsvermögen.

Das kardiale MRT (kMRT) ist eine relativ neue Möglichkeit der KHK- Erkennung. Sie erreicht in Kombination mit einer medikamentösen Belastung durch Dobutamin (Stress-kMRT) eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 80%, die anderen nicht- invasiven Verfahren überlegen ist.⁸⁶ Ihr Vorteil liegt im hohen zeitlichen und örtlichen Auflösungsvermögen, bedingt durch die kombinierten Erfassung von Funktion, Perfusion und bestehenden Läsionen sowie der Morphologie.⁸⁷

Das Multislice- CT mit Geräten zwischen 64-320 Zeilen erlaubt eine Darstellung von Herz und Koronarien mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung. Hiermit ist eine mittlere Sensitivität von 97,2% und eine mittlere Spezifität von bis zu 87,4% erreichbar.⁸⁸ Ausserdem kann mit diesem Verfahren der Grad der Kalzifizierung gemessen werden, dessen Zusammenhang mit drohender KHK und kardialen Ereignissen seit den 1980er Jahren Objekt der Forschung ist. Es konnte bei Patienten mit Kalzifizierung eine signifikant geringe Überlebensrate im Follow- up gezeigt werden.⁸⁹ Cheng, Y., et al. (2003) erbrachten in einer Studie mit 17.967 Teilnehmern den Nachweis, dass der Risikozuwachs bei Patienten mit einem CAC- Wert von >95 am höchsten ist. Ein positives CAC war mit 58,1% zu 28,3% signifikant häufiger in der männlichen Bevölkerung festzustellen. Ferner war dieses abhängig vom Patientenalter.⁹⁰ Bedingt

the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*, 108 (11), 1404- 1418

86 Paetsch, I., Jahnke, C., Wahl, A., Gebker, R., Neuss, M., Fleck, E. Nagel, E. (2004)

Comparison of Dobutamine Stress Magnetic Resonance, Adenosine Stress Magnetic Resonance, and Adenosine Stress Magnetic Resonance Perfusion. *Circulation*, 110 (7), 835- 842

87 Daly, C., Kwong, R. (2013) Cardiac MRI For Myocardial Ischemia. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 9 (3), 123- 131

88 Schuetz, G., Zacharopoulou, N., Schlattmann, P., Dewey, M. (2010) Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Annals of Internal Medicine*, 152 (3), 167- 177

89 Margolis, J., Chen, J., Kong, Y., Peter, R., Behar, V, Kisslo, J. (1980)The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology*, 137 (3), 609– 616

90 Cheng, Y., Church, T., Kimball, T., Nichaman, M., Levine, B., McGuire, D., Blair, S. (2003) Comparison of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in patients with

durch die anfallende Strahlenbelastung wird das MSCT jedoch nicht als Standardverfahren genutzt. Es findet hauptsächlich Anwendung bei Patienten, bei denen die widersprüchliche Befunde vorliegen, welche einer weiteren Abklärung bedürfen.⁹¹

Die Koronarangiografie erlaubt eine Aussage über Stenosegrad, Morphologie und Wandbewegung von Herz und Koronarien. Das Konzept des Fractional- Flow- Reserve wurde erdacht, um die Schwere der funktionalen

$$P_{distal} : P_{proximal} = FFR$$

Abbildung 6: Ermittlung des Fractional- Flow- Reserve- Index

Einschränkung durch Stenosen zu quantifizieren. Hierzu wird der Druck distal und proximal der Stenose gemessen, und der Quotient beider Werte errechnet.⁹² Es kann, kombiniert mit der FFR Technik, eine mittlere Sensitivität von 88% und eine mittlere Spezifität von 100% bei der Diagnosestellung der KHK erreichen.⁹³ Als invasives Verfahren mit Strahlenbelastung ist die Indikation für dieses Verfahren streng zu stellen. So kann es zu seltenen, aber schweren Komplikationen wie MI, HRST, Dissektion, Perforation, Perikardtamponade, arterieller Embolie und Blutungen sowie Kontrastmittelunverträglichkeit kommen.

1.5.1.5 Therapie und Komplikationen der KHK mit besonderem Augenmerk auf HLM assistierte Bypass- Operation

Die KHK wird basierend auf oben genannten diagnostischen Maßnahmen [vgl. 1.5.1.4] nach Klinik, Grad der Stenose, nach betroffenem Gefäß und Auswirkung auf Herzmorphologie und -funktion eingeteilt, was bei der Entscheidungsfindung zur Therapie relevant ist.

Die Therapie der chronischen KHK ist hierarchisch aufgebaut mit dem Vektor von konservativ nach invasiv. In der primären sowie der sekundären Prävention der KHK

to those without symptomatic coronary heart disease. American Journal of Cardiology, 92 (5), 498- 503

91 Sun, Z., Jiang, W. (2006) Diagnostic value of multislice computed tomography angiography in coronary artery disease: A meta-analysis. European Journal of Radiology, 60 (2), 279- 286

92 Pijls, N., de Bruyne, B., Peels, K., van der Voort, P., Bonnier, H., ..., Koolen, J. (1996) Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. The New England Journal of Medicine, 334 (26), 1703- 1708

93 Kern, M., Samady, H. (2010) Current Concepts of Integrated Coronary Physiology in the Catheterization Laboratory. Journal of the American College of Cardiology, 55 (3), 173- 185

wird zunächst die Minimierung bestehender Risikofaktoren angestrebt. So hat ein Rauchstopp sowie eine Ernährungsumstellung signifikante Auswirkungen auf die MI-Inzidenz sowie auf die Mortalität.⁹⁴ Da dies meist nicht ausreicht ist die medikamentöse Therapie mit wahlweise β -Rezeptorblockern, Nitraten, Kalziumantagonisten und ACE-beziehungsweise AT1-Rezeptorblockern sowie Thromboaggregationshemmern das Mittel der Wahl. So senkt ein gut eingestellter Blutdruck das Risiko für Tod und nicht tödlichen MI bei Patienten mit hohem, aber auch bei solchen mit niedrigem ermitteltem Risiko signifikant.⁹⁵

Ist durch ein konservatives Vorgehen die Verlangsamung der Progredienz der KHK nicht ausreichend möglich, oder besteht schon ein ACS, ist eine invasive Intervention indiziert. Der am häufigsten durchgeführte invasive Eingriff in Deutschland ist heute mit 303.832 im Jahr 2008 die PCI.⁹⁶ Bei ihr wird mittels Einbringens eines arteriellen Katheters, zum Beispiel über die A. Femoralis, ein Ballon zur Stenose vorgeschoben, welcher durch Inflation das verlegte Lumen aufdehnt. Im Anschluß kann ein entweder beschichteter oder unbeschichteter Stent eingebracht werden, um die Restenoserate auf 12,7 beziehungsweise 20,1% zu senken.⁹⁷ In der SYNTAX-Studie von Serruys, P., et al. (2008) fiel jedoch im Verlauf schwerer Fälle von KHK eine signifikante Überlegenheit im Ein- und Fünf-Jahres-Outcome des chirurgischen Bypasses (CABG) gegenüber der PCI mit DES-Implantation auf. Das Vorkommen von schweren Komplikationen in 5 Jahren

94 Hjermann, I., Holme, I., Velve Byre, K., Leren, P. (1981) EFFECT OF DIET AND SMOKING INTERVENTION ON THE INCIDENCE OF CORONARY HEART DISEASE: Report from the Oslo Study Group of a Randomised Trial in Healthy Men. *The Lancet*, 318 (8259), 1303-1310

95 Pepine, C., Kowey, P., Kupfer, S., Kolloch, R., Benetos, A., Mancina, G., ..., Tavazzi, L. (2006) Predictors of Adverse Outcome Among Patients With Hypertension and Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 47 (3), 547- 551

96 van Buren, F. (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe*, 4, 502- 508

97 De Luca, G., Dirksen, M., Spaulding, C., Kelbæk, H., Schalij, M., Thuesen, L., ..., Stone, G. (2012) Drug-Eluting vs Bare-Metal Stents in Primary Angioplasty - A Pooled Patient-Level Meta-analysis of Randomized Trials. *Archives of Internal Medicine*, 172 (8), 611- 621

(MACCE) bestand im Verhältnis 37,5% (PCI) zu 24,2% (CABG).^{98, 99} Da die PCI im Rahmen einer Koronarangiographie durchgeführt wird ist mit vergleichbaren Komplikationen [vgl. 1.5.1.4] zu rechnen. Insgesamt besteht eine mittlere Mortalität von 1,27%, welche jedoch stark von Alter, Grad der KHK und weiteren Komorbiditäten abhängt.¹⁰⁰

Die Bypass Operation ist eine wichtige Therapiealternative bei vorangeschrittener Erkrankung. Zur Entscheidung welches Vorhaben präferiert werden sollte kann der einfach zu nutzende SYNTAX- Score bemüht werden. Dieser basiert auf angiografisch ermittelten Informationen über die Läsion.¹⁰¹ Die Empfehlung für Ein- und Zweifäßerkrankungen ohne proximale RIVA- Stenose fällt eindeutig zu Gunsten der PCI aus. Tritt jedoch die proximale RIVA- Stenose hinzu ist die Leitlinie uneindeutig. Hier kann der SYNTAX- Score hinzugezogen werden. Fällt dieser ≥ 3 aus, oder besteht eine Dreifäßerkrankung, ist die Indikation zur CABG gegeben.¹⁰² Auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF) bei Werten $<30\%$ konnten bessere Ergebnisse bei nötigen Revaskularisationen und Vorkommen von kardialen Ereignissen in den ersten 3 Jahren gezeigt werden. Die CABG war hier auch signifikant

98 Serruys, P., Morice, M., Kappetein, A., Colombo, A., Holmes, D., Mack, M.,..., Mohr, F.

(2009) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 360 (10), 961- 972

99 Head, S., Davierwala, P., Serruys, P., Redwood, S., Colombo, A., Mack, M., ..., Mohr F.

(2014) Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal*, 35 (40), 2821- 2830

100 Peterson, E., Dai, D., DeLong, E., Brennan, J., Singh, M., Rao, S., ..., Spertus, J. (2010)

Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (18), 1923- 1932

101 Chakrabarti, A., Gibson, C. (2011) The SYNTAX Score: Usefulness, Limitations, and Future

Directions. *Journal of Invasive Cardiology*, 23 (12)

102 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft

der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2014.

überlegen.¹⁰³ Gleiches gilt für Patienten mit diabetischer Stoffwechsellaage.¹⁰⁴ Nachteile bestehen im größeren Gewebstrauma, sowie der längeren Krankenhausverweildauer postoperativ.

Die Bypass- Operation kann in gewissen Konstellationen auch als off- Pump- Chirurgie vorgenommen werden. Dies bedeutet, dass der Bypass am schlagenden Herzen und ohne extrakorporale Zirkulation durchgeführt wird, was eine geringere Belastung für den Patienten bedeutet. Eine Studie von Lattouf, O. (2013) besagt, dass die Kurz- und Langzeitergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen OPCAB und CABG sowohl bei ≤ 3 als auch bei > 3 Bypässen aufweisen. Dabei wurden bei Patienten mit 1-3 nötigen Grafts CABG und OPCAB in ähnlicher Häufigkeit genutzt, wohingegen bei > 3 notwendigen Bypässen die Wahl 2,79x häufiger auf die CABG fiel.¹⁰⁵ Aufgrund des engen Bezugs zu dieser Arbeit wird die CABG im Folgenden genauer erörtert.

Obwohl die Anzahl der durchgeführten koronare Bypass- Operationen rückläufig ist stellt sie immer noch die am häufigsten angewandte Technik in der KHK- Chirurgie und die wichtigste Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung dar.¹⁰⁶ Die Anastomose der LIMA zum RIVA wird dabei am häufigsten praktiziert und kann sowohl in Kombination mit Venengraft als auch ohne erfolgen. Der Bypass wird distal der Stenose mit dem Koronargefäß anastomosiert und sollte dabei einen bidirektionalen Fluss des Blutes in dieses ohne Restriktion gewährleisten. Mit dem Einbringen einer ausreichenden Anzahl von Grafts kann in der Regel eine hohe Rate kompletter Revaskularisationen erzielt werden, was die guten Langzeitresultate partiell erklärt.¹⁰⁷

103Toda, K., Mackenzie, K., Mehra, M., DiCorte, C., Davis, J., McFadden, P., ..., Van Meter, C.

Jr. (2002) Revascularization in severe ventricular dysfunction (15% $<$ OR =LVEF $<$ OR =30%): a comparison of bypass grafting and percutaneous intervention. *The Annals of Thoracic Surgery*, 74 (6), 2082- 2087

104Ben-Gal, Y., Moshkovitz, Y., Neshet, N., Uretzky, G., Braunstein, R., Hendler, A., ..., Mohr,

R. (2006) Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *The Annals of Thoracic Surgery*, 82 (5), 1692-7

105Lattouf, O., Adams, K. (2013) Current readings on off-pump coronary artery bypass. *Seminars of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 25 (3), 228- 236

106Epstein, A., Polsky, D., Yang, F., Yang, L., Groeneveld, P. (2011) Coronary Revascularization Trends in the United States: 2001–2008. *JAMA*, 302(17), 1769- 1776

107Daemen, J., Serruys, P. (2006) Optimal revascularization strategies for multivessel coronary

1.5.2 Erworbene Herzklappenleiden (Vitien)

Es gibt vier Herzklappen, welche unterschiedliche Strukturen des kardiovaskulären Systems funktionell von einander trennen.[vgl. 1.3.1] An jeder dieser Klappen kann es zu Schädigungen unterschiedlicher Ätiologie kommen. [vgl. 1.5.2.1] Eine Studie mit 11.911 echokardiographisch untersuchten Teilnehmern von Nkomo, V., et al. (2006) kam zu dem Schluss, dass die Bevölkerungsprävalenz der Klappenvitien zwischen 2,2%-2,7% liegt. Bei Stratifizierung nach Alter waren jedoch starke Unterschiede zu erkennen. Liegt die Prävalenz in der jüngeren Gruppe (18- 44) im Mittel bei 0,3%, so steigt sie in der Gruppe der Hochbetagten (>75) auf 11,7% an. Frauen sind von der Erkrankung seltener betroffen als Männer.¹⁰⁸ Bezieht man diese in den USA ermittelten Zahlen auf Deutschland kann man von etwa 240.000 Betroffenen in der BRD ausgehen. Im Jahr 2011 wurden insgesamt 39.291 Herzklappenoperationen in Deutschland durchgeführt, 20.441 davon an Universitätskliniken, wovon 30,51% mit einem CABG kombiniert wurden.¹⁰⁹

Als somit sehr häufige und damit auch kardiochirurgisch sehr relevante Erkrankungen sollen die kardialen Vitien im Folgenden differenziert erörtert werden, um ein Bild der Pathophysiologie im Hinblick auf durchgeführte Therapiekonzepte, wie chirurgischer Intervention und den Einsatz der IABP zu erhalten.

1.5.2.1 Risikofaktoren und Ätiologie der Herzklappenvitien

In einer multizentrischen Studie von Iung, B., et al. (2003) mit 5.001 Teilnehmern wurde die Aortenstenose (AS) mit 43% als das häufigste isolierte Klappenleiden bei Patienten mit Krankenhauseinweisung identifiziert. Die Mitralinsuffizienz (MKI) mit einem Anteil von 32%, gefolgt von der Aorteninsuffizienz (AI) mit 13% und der Mitralstenose (MKS) mit 12%, sind weitere häufige Leiden. Seltener kommt es zur Erkrankung der Klappen des rechten Herzens, welche in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Für die Entwicklung des Klappenleidens wurden als wichtigster Faktor degenerative Veränderungen mit 63% identifiziert, welche mit der Kalzifizierung der Taschen einhergehen. Darauf folgen rheumatischen Herzerkrankungen mit 22%. Die restlichen 15% waren auf Grund von Endokarditiden, Gewebeschämien, kongenital sowie aufgrund

artery disease. *Current Opinion in Cardiology*, 21 (6), 595- 601

¹⁰⁸Nkomo, V., Gardin, J., Skelton, T., Gottdiener, J., Scott, C., Enriquez-Sarano, M. (2006)

Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368 (9540), 1005-1011

¹⁰⁹Verband der Universitätsklinika Deutschlands e.V. (Hrsg.) (2013) „Qualität Leben“ 5.

Auflage, Berlin: VUD

anderer entzündlicher Prozesse entstanden. Auf die unterschiedlichen Klappenleiden bezogen spiegeln sich diese Fraktionen im Einzelnen wieder, wobei das Verhältnis der Ätiologien bei der MKS, mit einem deutlich höheren Anteil der rheumatischen Herkunft, invers ist.¹¹⁰ Da die AS und die MKI mit einem Gesamtanteilanteil von 75% die größte Relevanz haben, werde ich sie im Folgenden genauer erörtern.

1.5.2.1.1 Die Sklerose der Aortenklappe und die Aortenklappenstenose

Die zugrundeliegende Sklerose der Aortenklappen wurde erstmals 1904 durch Mönckeberg, J. erwähnt.¹¹¹ Ihre Häufigkeit liegt zwischen 6,2-43%, wobei die Rate derer die eine AS entwickeln nur bei 1,8-1,9% pro Jahr liegt.¹¹² Die Prävalenz der AS liegt im Mittel bei etwa 0,4%. Es bestehen aber starke Unterschiede bei Stratifizierung nach Alter. In der Altersgruppe zwischen 50-59 beziehungsweise <65 Jahre lag die Häufigkeit bei $\leq 0,2\%$. Betrachtet man demgegenüber die Gruppe der Hochbetagten im Alter von >75 oder auch 80-89 Jahren so werden Werte zwischen 2,8 bis 9,8% angegeben.^{109, 113} Die Mortalität der symptomatischen Stenose ist sehr hoch, wohingegen das Ausbleiben von Symptomen bei bereits festgestelltem Leiden nur mit einer Sterblichkeit von <1% innerhalb eines Jahres verbunden ist.¹¹⁴ In einer neueren Studie von Otto, C., et al. (1999) konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem häufigeren Auftreten der Aortenklappenstenose und vorangeschrittenem Alter, männlichem Geschlecht, arterieller

110Iung, B., Baron, G., Butchart, E., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O., ... ,

Vahanian, A. (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, *European Heart Journal*, 24 (13), 1231- 1243

111Mönckeberg, J. (1904) Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen.

Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, 176 (3), 472- 514

112Coffey, S.; Cox, B., Williams, M. (2014) The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (25), 2852- 2861

113Eveborn, G., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P., Rasmussen, K. (2013) The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*, 99 (6), 396- 400

114Dal-Bianco, J., Khandheria, B., Mookadam, F., Gentile, F., Sengupta, P. (2008) Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 52 (16), 1279- 1292

Hypertension, KHK, chronischer Niereninsuffizienz und eingeschränkter Alltagsfunktionalität des Patienten gezeigt werden. Das relative Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben betrug in der Gruppe mit einer AS 3,21 und in der Gruppe mit Aortensklerose 1,66, verglichen mit der der gesunden Population.¹¹⁵ Stewart, B., et al. (1997) identifizierten ferner eine Erhöhung des Serumspiegels von Lipoprotein(a) und LDL sowie anhaltenden Tabakkonsum als Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit eine Aortenstenose beziehungsweise -sklerose zu erleiden erhöhen.¹¹⁶ Die bikuspidale Aortenklappe ist eine häufig auftretende Variante, welche bis zu 45% den schweren interventionsbedürftigen Stenosen zugrunde liegt. Bei Männern ist der Anteil der nicht trikuspiden Klappen mit 59% noch höher.¹¹⁷

Andere Studien konnten oben genannte Riskofaktoren als Prädiktoren für Neuerkrankungen und Verlauf der Kalzifizierung der Aortenklappe nachweisen.¹¹⁸ Wie bereits erwähnt besteht die Aortenklappe aus 3 Taschen [vgl. 1.3.1], welche eine Annulusoberfläche von im Mittel 4,8 cm² verschließen.¹¹⁹ Diese avaskulären Taschen der menschlichen Aortenklappe sind normalerweise bis zu 1 mm dick und in ihren Annulus fibrosus eingebettet. Sie bestehen aus einer dünnen Umhüllung endothelialer Zellen (1) und drei inneren Schichten, welche zum größten Teil aus interstitiellen Zellen sowie zu geringeren Teilen aus glatten Muskelzellen und Myofibroblasten bestehen. Diese Zellen

115Otto, C., Lind, B., Kitzman, D., Gersh, B., Siscovick, D. (1999) Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*, 341 (3), 142- 147

116Stewart, B., Siscovick, D., Lind, B., Gardin, J., Gottdiener, J., Smith, V., ..., Otto, C. (1997) Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 29 (3), 630- 634

117Roberts, W., Ko, J. (2005) Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 111 (7), 920- 925

118Owens, D., Katz, R., Takasu, J., Kronmal, R., Budoff, M., O'Brien, K. (2010) Incidence and Progression of Aortic Valve Calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American College of Cardiology*, 105 (5), 701- 708

119Veronesi, F., Corsi, C., Sugeng, L., Mor-Avi, V., Caiani, E., Weinert, L., ..., Lang, R. (2009) A study of functional anatomy of aortic-mitral valve coupling using 3D matrix transesophageal echocardiography. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 2 (1), 24- 31

werden als valvular interstitial cells (VIC) zusammengefasst. (a) Die Schichten werden von aortal nach ventrikulär Fibrosa (2), Spongiosa (3) und Ventricularis (4) genannt. Während die Fibrosa einen hohen Anteil an Kollagenfasern (2b) enthält, welche die Festigkeit bedingen, beinhaltet die Spongiosa mehr hydrophile Proteoglycanverbindungen, die wie ein Kissen die Koadaptation unterstützen. (3b) Die Ventricularis ist stark mit elastischen Fasern (4b) durchsetzt. Dieser Aufbau gewährleistet die Flexibilität und die Widerstandskraft der Klappen gegenüber der hohen mechanischen Belastung der sie ausgesetzt sind.¹²⁰ Frühe Veränderungen an den Klappen sind oberflächlichen Lipidablagerungen mit Mikrokalzifizierung, Zersetzung der elastischen Fasern, Veränderung der Interstitialmatrix und Einwandern von Entzündungszellen. Diese Zellen sind Makrophagen und Schaumzellen sowie T- Zellen, was den Schluss auf einen aktiven Entzündungsprozess zulässt, vergleichbar mit der Entstehung des atherosklerotischen Plaques.¹²¹ Bei voranschreitendem Prozess wird die Morphologie und Funktionalität der Taschen durch Kalzifizierung, Neovaskularisation sowie Einwanderung von ektopem mesenchymalem Gewebe stark, verändert. Die Taschenklappen verdicken subendothelial, werden unflexibel und verlieren schließlich ihre Fähigkeit zur Abdichtung. In späten Stadien des Prozesses können häufig lamellare Knochenformationen nachgewiesen werden.^{122, 123}

Diverse auslösende und unterhaltende Faktoren konnten als assoziiert identifiziert werden. Unter anderem wurden Störungen des Cholesterinstoffwechsels wie das erhöhte Vorkommen von (ox)LDL oder Lp- PLA₂ als mit einer erhöhten Kalzifizierungsrate valvulären Gewebes verbunden erkannt. Überschießende Immunreaktionen speziell mit Erhöhung von Tumornekrosefaktoren oder Interleukin- 6 haben eine wichtige Rolle bei Kalzifizierung und der osteogenen Transition von VIC. Erhöhter mechanische Stress wie durch einen chronisch erhöhten Blutdruck wirkt auf das Endothel und kann zur Änderung des sezernierten Transmitters führen. So führt ein geringerer Spiegel an NO zu einem

120Chen, J., Simmons, C. (2011) Cell–Matrix Interactions in the Pathobiology of Calcific Aortic Valve Disease. *Circulation Research*, 108 (12), 1510- 1524

121Otto, C., Kuusisto, J., Reichenbach, D., Gown, A., O'Brien, K. (1994) Characterization of the Early Lesion of 'Degenerative' Valvular Aortic Stenosis. *Circulation*, 90 (2), 844- 853

122Mahler, G., Farrar, E., Butcher, J. (2013) Inflammatory Cytokines Promote Mesenchymal Transformation in Embryonic and Adult Valve Endothelial Cells, Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 33 (1), 121- 130

123Mohler, E., Gannon, F., Reynolds, C., Zimmerman, R., Keane, M., Kaplan, F. (2001) Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 103 (11), 1522- 1528

höheren Grad der Mineralisation der Klappen.¹²⁴ Die ähnlichen Risikofaktoren und der histologischer Aufbau der sklerotischen Degeneration legen den Vergleich mit atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems nahe, was sich auch in einem 69% höheren Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit widerspiegelt. [vgl. 1.5.1.2]

1.5.2.1.2 Die Mitralklappeninsuffizienz

In der Bevölkerung ist Mitralklappeninsuffizienz mit einer Prävalenz von 1,7% das häufigste Herzvitium. Auch hier vergrößert sich die relative Häufigkeit der Erkrankungen mit steigendem Alter. Sind es in der Gruppe zwischen 45 und 54 Jahren noch 0,4%, so steigt der Wert in der Fraktion der ≥ 75 auf 7,1% an.

Die Mitralklappe ist eine Segelklappe und besteht aus zwei Segeln, welche in den umgebenden sattelförmigen Annulus fibrosus (a) übergehen.¹²⁵ Die

Öffnungsfläche der MK beträgt beim Gesunden circa 10 cm².¹²⁰ Ihr

histologischer Aufbau ist mit dem dreischichtigen der Aortenklappe vergleichbar und enthält die gleichen Komponenten. [vgl. 1.5.2.1.1]

Das vordere, zur Aortenklappe (6) gerichtete Segel (1) ist normalerweise größer und dicker als das hintere (2) und hat eine trapezoide Form. Die größtenteils avaskulären Klappen werden über die im Annulus enthaltenen Nerven und Gefäße sowie das sie umspülende Blut versorgt.¹²⁶ Sie sind an den fibrösen Chordae tendineae, welche aus den Mm. papillares (4) im linken Ventrikel (5) entstehen, befestigt und tragen zur Dichtigkeit

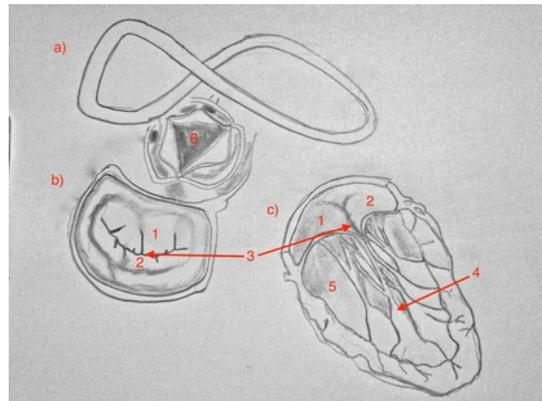


Abbildung 7: Morphologie der Mitralklappe

¹²⁴Mathieu, P., Boulanger, M. (2014) Basic Mechanisms of Calcific Aortic Valve Disease, Canadian Journal of Cardiology, 30 (9), 982- 993

¹²⁵Levine, R., Handschumacher, M., Sanfilippo, A., Hagege, A., Harrigan, P., Marshall, J., Weyman A. (1989) Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation, 80 (3), 589- 598

¹²⁶Schoen, F. (2008) Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the Continuum of Development, Functional Structure, Pathobiology, and Tissue Engineering. Circulation, 118 (18), 1864- 1880

der Kommissuren (3) in der Systole bei.¹²⁷

Die Mitralklappeninsuffizienz lässt sich in eine primäre Form, der hauptsächlich degenerative Mechanismen zugrundeliegen, und eine sekundäre Form einteilen. Die sekundäre Form entsteht hingegen meist auf Basis einer ischämischen Vorerkrankung oder einer dilatativen Kardiomyopathie. Ersterer liegt meist eine myxomatöse Degeneration zugrunde, bei der eine verdickte Spongiosa und eine Verdrängung der festen Fibrosa festgestellt werden kann.¹²⁸ Auf zellulärer Ebene war es möglich festzustellen, dass aktivierte VICs hohe Mengen an Metalloproteasen und anderen katabolisch aktiven Enzymen sezernieren, welche für den Abbau der Fibrosa verantwortlich zu sein scheinen.¹²⁹ Das makroskopische Korrelat sind schlaife Segel, die zum Prolabieren der Mitralklappe führen. Ein weiterer häufiger Grund für die primäre Form der MKI ist die Kalzifizierung, welche ein ähnliches Risikoprofil wie AS und KHK hat. [vgl. 1.5.1.2 & 1.5.2.1.1] Häufig beschränkt sich die Mineralisation jedoch auf den Annulus, was ein nötiges chirurgisches Vorgehen seltener macht.¹³⁰ Sind die Chordae beziehungsweise die Mm. papillares betroffen, besteht die Gefahr einer Elongation oder Ruptur. Dies führt, sind die primären Chordae betroffen, die nah an den Kommissuren inserieren, fast immer zu einer signifikanten Insuffizienz der MK, da die dichte Koaptation von ihnen abhängt.¹³¹

Das linksventrikuläre Remodelling in Folge von bestehender Ischämie ist der hauptsächlichste Mechanismus für die Entstehung der sekundären Form der Insuffizienz der Mitralklappe. Die Dilatation des Ventrikels oder der die Papillarmuskeln tragenden

127Lam, J., Ranganathan, N., Wigle, E., Silver, M. (1970) Morphology of the human mitral valve.

I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation* 41 (3), 449- 458

128Tamura, K., Fukuda, Y., Ishizaki, M., Masuda, Y., Yamanaka, N., Ferrans, V. (1995)

Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve.

American Heart Journal, 129 (6), 1149- 1158

129Rabkin, E., Aikawa, M., Stone, J., Fukumoto, Y., Libby, P., Schoen, F. (2001) Activated

interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation*, 104 (21), 2525- 2532

130Carpentier, A., Pellerin, M., Fuzellier, J., Relland, J. (1996) Extensive calcification of the

mitral valve annulus: Pathology and surgical management. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 111 (4), 718- 730

131Obadia, J., Casali, C., Chassignolle, J., Janier, M. (1997) Mitral subvalvular apparatus:

different functions of primary and secondary chordae. *Circulation*, 96 (9), 3124- 3128

Anteile und weniger die kontraktile Dysfunktion sind hierbei relevant. Es kommt zur Vergrößerung der Strecke zwischen anteriorem Annulus und LV- Halteapparat sowie einer vergrößerten annularen Fläche. Der verstärkte Zug an den Segeln über die unflexiblen Chordae sowie das vergrößerte abdichtende Areal führen zur Verschlußinsuffizienz.¹³² Bei chronischen Verläufen kann es zu sekundärem kompensatorischen Wachstum der Segel kommen, was die MKI etwas abschwächen kann.¹³³

1.5.2.2 Klinik und Diagnostik

Alle Herzklappenleiden können ab einer bestimmten Ausprägung zu kardialer Mehrbelastung und konsekutiver Herzinsuffizienz führen. Auch akute Myokardinfarkte und Schlaganfälle¹³⁴ sind in höherem Maße assoziiert.

1.5.2.2.1 Die Aortenklappenstenose

Durch die Verengung der Ausflussbahn kommt es zu höheren nötigen systolischen Austreibungsdrücken und damit verbunden zu einer Mehrbelastung des Myokards. Bei Verengung auf eine Klappenöffnungsfläche von 1.6-2.5 cm² spricht man von einer milden ab 1-1.5 cm² von einer moderaten und ab <1 cm² von einer schweren Stenose. Eine verbleibende Fläche von 0.75 cm² ist als kritisch anzusehen. Weitere Einteilungsparameter stellen die Strömungsgeschwindigkeit beziehungsweise der Druckgradient dar.¹³⁵

132Otsuji, Y., Handschumacher, M., Liel-Cohen, N., Tanabe,H., Jiang, L., Schwammenthal, E., ..., Levine, R. (2001) Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 37 (2), 641-648

133Beaudoin, J., Handschumacher, M., Zeng, X., Hung, J., Morris, E., Levine, R., Schwammenthal, E. (2013) Mitral Valve Enlargement in Chronic Aortic Regurgitation as a Compensatory Mechanism to Prevent Functional Mitral Regurgitation in the Dilated Left Ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*, 61 (17), 1809- 1816

134Cruz-Flores, S. (2014) Neurologic complications of valvular heart disease. In Aminoff, M., et al., *Handbook of Clinical Neurology* Vol. 119 (S. 61- 73). Amsterdam: Elsevier

135Sievers, H., Misfeld, M. (2010) Erworbene Vitien der Aortenklappe . In Ziemer, G., Haverich,

Zu den klassischen Symptomen der Aortenklappenstenose zählen Ohnmachtsanfälle, Angina pectoris und Dyspnoe. In unterschiedlichen Studien kam es am häufigsten zu Problemen beim Atmen (22.1-47.1%) sowie zur Brustenge (6.4-12.4%). Synkopen wurden in 3.0-4.7% der Fälle beobachtet.¹³⁶ In einer Studie von Nishizaki, Y., et al. wurde gezeigt, dass Dyspnoeanfälle sowie Synkopen eine starke Assoziation zur schwere der AS hatten. Die AP war demgegenüber stärker mit dem Vorhandensein von begleitend aufgetretenen koronaren Stenosen verbunden.¹³⁷

Das Auftreten der Synkopen ist Folge der Unfähigkeit des Herzens, adäquat auf zum Beispiel eine Lageänderung mit venösem Pooling mit gesteigertem Auswurf reagieren zu können. Durch die valvuläre Okklusion kann der mit dem venös gepoolten Blutvolumen einhergehende Abfall des MAD nicht kardial kompensiert werden, was eine Minderperfusion aller Organe inklusive Hirn und Skelettmuskulatur zur Folge hat.¹³⁸

Die Dyspnoe demgegenüber ist Produkt des erhöhten linkskardialen Drucks, welcher konsekutiv zur Stauung im Lungenkreislauf führt. Dies führt zur Dyspnoe, kann jedoch in vorangeschrittenen Stadien auch zu linksseitiger- beziehungsweise globaler Herzinsuffizienz führen. Ist diese Komplikation einmal aufgetreten besteht eine schlechte Prognose.¹³⁹ Auch eine in der Folge entstehende pulmonale Hypertonie hat eine Verschlechterung des Outcomes auch nach Klappenersatz zur Folge. In einer Studie mit 388 Patienten mit symptomatischer AS zeigten 50% eine milde bis moderate pulmonalen Hypertension (31- 50mmHg) und 15% eine schwere Erhöhung (>50mmHg) des Drucks im kleine Kreislauf. Sowohl ein erhöhter enddiastolischer Druck als auch eine niedrigere EF waren signifikant assoziiert.¹³⁹

A., Herzchirurgie (S. 601- 630). Berlin, Heidelberg: Springer

136Park, S., Enriquez-Sarano, M., Chang, S., Choi, J., Lee, S., Park, S., ..., Oh, J. (2013)

Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis. *JACC.*

Cardiovascular Imaging, 6 (2), 137- 146

137Nishizaki, Y., Daimon, M., Miyazaki, S., Suzuki, H., Kawata, T., Miyauchi, K., ..., Daida, H.

(2013) Clinical factors associated with classical symptoms of aortic valve stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*, 22 (3), 287- 294

138Czarny, M., Resar, J. (2014) Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clinical*

Medicine Insights. Cardiology, 8 (1), 15- 24

139Faggiano, P., Antonini-Canterin, F., Ribichini, F., D'Aloia, A., Ferrero, V., Cervesato, E., ...,

Nicolosi, G. (2000) Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology*, 85 (2), 204- 208

In den meisten Fällen wird zunächst ein systolisches Herzgeräusch gefunden, welches mittels TEE, kMRT oder auch CT abgeklärt werden muss. In seltenen Fällen wird eine diagnostische Katheterisierung nötig. Doppler- Echokardiographie und die Computer-Tomographie zeigten keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf Korrelation zu Druckgradient oder Mortalitätsprognose.¹⁴⁰ Eine Stresstestung kann dann indiziert sein, wenn bei einem asymptomatischen Patienten der Verdacht auf ein hohes Risiko für ein kardiales Ereignis besteht. Besteht eine schwere, symptomatische AS ist diese Art der Testung jedoch strikt kontraindiziert.¹⁴¹

1.5.2.2.2 Die Mitralklappeninsuffizienz

Durch die Regurgitation wird weniger Volumen systolisch in den großen Kreislauf eingebracht, was konsekutiv zu kompensatorischer Mehrarbeit des linken Ventrikels führt. Die chronische MKI wird nach Menge des Re fluxvolumens beziehungsweise der Re fluxfraktion und der Re fluxöffnungs fläche unterteilt. Es wird zwischen einem progressiven und schweren Stadium unterschieden, wohingegen ein bestehender Jet, welcher <20% der linksatrialen Fläche einnimmt, nur ein erhöhtes Risiko für die MKI bedeutet. Die Schwellenwerte zwischen dem progressiven und dem schweren Stadium richten sich ausserdem nach der Ätiologie der Insuffizienz. Im Falle der primären MKI liegt er mit 60ml deutlich über dem Wert bei sekundärer Herkunft (30ml). Die Unterscheidung nach vorhandener Symptomatik ist für die Behandlung relevant.¹⁴²

Die führenden Symptome bei der chronischen Mitralklappeninsuffizienz sind Belastungsdyspnoe sowie eine verringerte Leistungsfähigkeit des Betroffenen und als solche relativ unspezifisch. Tritt sie hingegen akut auf so ist aufgrund der fehlenden Kompensationsmöglichkeiten ein schweres Lungenödem die Folge. In der dekompensierten Situation kann sich das Leiden mit sämtlichen Zeichen der Links- und

¹⁴⁰Clavel, M., Malouf, J., Messika-Zeitoun, D., Araoz, P., Michelena, H., Enriquez-Sarano, M.

(2015) Aortic Valve Area Calculation in Aortic Stenosis by CT and Doppler

Echocardiography. JACC. Cardiovascular Imaging, 8 (3), 248- 257

¹⁴¹Magne, J., Lancellotti, P., Piérard, L. (2014) Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. JACC. Cardiovascular Imaging, 7 (2), 188- 199

¹⁴²Nishimura, R., Otto, C., Bonow, R., Carabello, B., Erwin, J., Guyton, R., ..., Yancy, C. (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 129 (23), 2440- 2492

Rechtsherzinsuffizienz manifestieren. Ein bandförmiges Holosystolicum mit punctum maximum über der Herzspitze mit Fortleitung in die linke Axilla kann bei der Diagnosefindung hilfreich sein.¹⁴³

Zur Diagnosesicherung und Einschätzung des Grads der chronischen Insuffizienz ist es nötig eine transthorakale Ultraschalluntersuchung (TTE) durchzuführen. Führt diese nicht zu einem befriedigenden Erkenntnisgewinn ist ein kMRT beziehungsweise ein transösophageales Echokardiogramm (TEE) indiziert. Führen auch diese Verfahren zu keinem konklusiven Befund kann eine Herzkatheteruntersuchung Aufschluss bieten.¹⁴³ In ihrer Studie zeigten Dujardin, K., et al., dass die Ergebnisse von Doppler- unterstützten Herzsonografien und angiographische Befunde signifikant korrelierten.¹⁴⁴

1.5.2.3 Therapieoptionen

1.5.2.3.1 Die Aortenklappenstenose

Nach Diagnose der Klappenstenose in niedriger beziehungsweise moderater Ausprägung ist laut Richtlinie ein watchful waiting mit regelmäßiger echokardiographischer Kontrolle alle 3-5 respektive 1-2 Jahre indiziert. Bei schweren Formen sollte diese alle 6-12 Monate durchgeführt werden, wenn nicht direkt eine Intervention notwendig ist.¹⁴³

Es ist kein medikamentöser Therapieansatz vorhanden, welcher in der Lage ist die Stenose selbst zu beeinflussen. Um so wichtiger ist die Behandlung der Begleitkrankheiten und Risikofaktoren, um das Outcome zu verbessern.

Da eine erhöhte Serumspiegel von Angiotensin Converting Enzym (ACE) und Angiotensin bei Patienten mit Aortenklappenverkalkung nachgewiesen werden konnte, testeten O'Brien, et al. ACE- Hemmer auf deren Einfluss. Es konnte eine signifikante Progressionsverminderung in der Interventionsgruppe anhand des ermittelten AVC-Scores ermittelt werden.¹⁴⁵ In einer weiteren Studie mit 2.117 Teilnehmern konnte gezeigt

143Flesch, M. (2011) Erworbene Herzklappenfehler. In Erdmann, E., Klinische Kardiologie (S. 397- 423). Berlin, Heidelberg: Springer

144Dujardin, K., Enriquez-Sarano, M., Bailey, K., Nishimura, R., Seward, J., Tajik, A. (1997) Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation*, 96 (10), 3409- 3415

145O'Brien, K., Probstfield, J., Caulfield, M., Nasir, K., Takasu, J., Shavelle, D., ..., Budoff, M. (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Archives*

werden, dass eine Therapie mit ACE- Hemmern beziehungsweise Angiotensinrezeptorblockern signifikante Auswirkungen auf Mortalität und kardiale Morbidität bei AS- Patienten hatte.¹⁴⁶ Die antihypertensive Dauertherapie ist jedoch nur für Patienten indiziert, die noch asymptomatisch sind.¹⁴³

Eine Ausnahme bildet Nitroprussid, bei dem Khot, U., et al. (2003) einen outcomeverbessernden Effekt bei kritisch kranken Patienten mit schwerer AS und eingeschränkter EF ($\leq 35\%$) zeigen konnten.¹⁴⁷

Lipidsenkende Medikamente wie Simvastatin wurden in einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie mit 1873 Teilnehmern auf eine mögliche Outcomeverbesserung geprüft. Rossebø, A., et al. kamen dabei zu dem Schluss, dass zwar das Eintreten von ischämisch bedingten Ereignissen, nicht jedoch die Inzidenz von solchen gesenkt wurde, die mit einer Aortenklappenstenose assoziiert waren.¹⁴⁸

Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten in der Pharmatherapie und der stetigen Progression des Krankheitsbildes nimmt die operative Sanierung einen hohen Stellenwert ein. Laut der aktuellen amerikanischen Leitlinie gilt eine Klasse- 1- Empfehlung zur operativen Intervention bei Patienten mit schwerer Aortenstenose, definiert als Öffnungsfläche von $< 1 \text{ cm}^2$ beziehungsweise ein Druckgradient $\geq 40 \text{ mmHg}$, wenn sie symptomatisch ist. Auch bei einer verbleibenden EF $< 50\%$ oder der Notwendigkeit einer weiteren kardiochirurgischen Operation ist der Klappenersatz in hohem Maße indiziert.¹⁴³ In der Meta- Analyse mit 4.659 Teilnehmern von Panchal, H., et al. wurden der chirurgische Klappenersatz mit der Transkatheter- Implantation (TAVI) bei schwerer AS bezüglich ihres Outcomes verglichen. Es stellte sich heraus, dass beide Verfahren im Bezug auf das 30- Tage- Überleben und die meisten weiteren Kriterien keine

of Internal Medicine, 165 (8), 858- 862

146Nadir, M., Wei, L., Elder, D., Libianto, R., Lim, T., Pauriah, M., ..., Lang, C. (2011) Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. Journal of the American College of Cardiology, 58 (6), 570- 576

147Khot, U., Novaro, G., Popović, Z., Mills, R., Thomas, J., Tuzcu, E., ..., Francis GS. (2003) Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. The New England Journal of Medicine, 348 (18), 1756- 1763

148Rossebø, A., Pedersen, T., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J., Egstrup, K., ..., Willenheimer, R. (2008) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. The New England Journal of Medicine, 359 (13), 1343- 1356

signifikanten Unterschiede aufwiesen. Signifikant waren eine geringere Rate an schweren Blutungen in der TAVI- Gruppe und das seltenere Auftreten von postoperativen Myokardinfarkten und cerebrovasculären Ereignissen beim offene Ersatz.¹⁴⁹

1.5.2.3.2 Die Mitralklappeninsuffizienz

Da die MKI progressiv verläuft ist bei einem nicht operationswürdigen Befund ein Vorgehen nach dem Prinzip watchful waiting indiziert. Eine halbjährliche bis jährliche TTE bei schwerer Ausprägung ohne Symptome sollte durchgeführt werden, um den besten Zeitpunkt für eine Intervention festzustellen. Bei geringerer Ausprägung sind die Intervalle länger zu wählen.¹⁴³

Da eine Senkung der Nachlast zur Verkleinerung von linkem Ventrikel und damit des Mitrals führt¹⁴⁴ sind Antihypertensiva theoretisch geeignete Medikamente zur Behandlung einer MKI. So zeigten Sekuri, C., et al. in ihrer Studie, dass die Anwendung von Losartan eine signifikante Verminderung des Regurgitationsvolumens und Verbesserung der EF in Belastung zur Folge hatte.¹⁵⁰ Ferner konnte für die Kurzzeitanwendung von β - Rezeptorblockern ein positiver Effekt auf die linksventrikuläre Belastung gezeigt werden¹⁵¹, und auch in einer Langzeitbeobachtung über zwei Jahre verbesserte sich die LV- Funktion.¹⁵² Laut der aktuellen Leitlinie und

149Panchal, H., Ladia, V., Desai, S., Shah, T., Ramu, V. (2013) A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. The American Journal of Cardiology, 112 (6), 850- 860

150Sekuri, C., Utuk, O., Bayturan, O., Bilge, A., Kurhan, Z., Tavli, T. (2008) Effect of losartan on exercise tolerance and echocardiographic parameters in patients with mitral regurgitation. Journal of the Renin- Angiotensin- Aldosteron- System, 9 (2), 107- 111

151Stewart, R., Raffel, O., Kerr, A., Gabriel, R., Zeng, I., Young, A., Cowan, B. (2008) Pilot study to assess the influence of beta-blockade on mitral regurgitant volume and left ventricular work in degenerative mitral valve disease. Circulation, 118 (10), 1041- 1046

152Ahmed, M., Aban, I., Lloyd, S., Gupta, H., Howard, G., Inusah, S., ..., Dell'Italia, L. (2012) A randomized controlled phase IIb trial of beta(1)-receptor blockade for chronic degenerative mitral regurgitation. Journal of the American College of Cardiology, 60 (9), 833- 838

einer widersprüchlichen Datenlage ist die Therapie mit Vasodilatoren bei normotensiven Patienten nicht empfohlen. Eine Indikation besteht lediglich für symptomatische Patienten mit eingeschränkter EF, welche nicht beabsichtigen sich einer Operation zu unterziehen.¹⁴³

Weil die Prognose bei Patienten mit akuter oder schwerer MKI ohne Intervention schlecht ist stellt der kardiochirurgische Eingriff das Mittel der Wahl zur Verbesserung des möglichen Outcomes dar.¹⁵³ Laut Leitlinie gilt eine Klasse- 1- Indikation für Patienten mit chronischer schwerer MKI und einer EF <60%, unabhängig davon ob Symptome vorhanden sind. Ferner sollte die Intervention durchgeführt wenn der Patient anderweitig kardiochirurgisch versorgt wird.¹⁴³ Dabei besteht die Wahl zwischen der Reparatur des beschädigten Klappenapparates und dem kompletten Ersatz. In einer im New England Journal of Medicine erschienene Studie von Acker, M., et al. wurden Patienten mit einer schweren ischämischen MKI auf zwei Interventionsgruppen randomisiert. Es wurde gezeigt, dass im Bezug auf die 12- Monats- Überlebensrate und die LV- Morphologie beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse erzielten.¹⁵⁴ Die offizielle Leitlinie spricht jedoch eine Klasse- 1- Empfehlung zur Reparatur schwerer chronischer MKI aus, wenn ein isolierter Schaden der hinteren Klappe beziehungsweise eine Läsion vorne oder beidseits besteht, und eine erfolgreiche Reparatur möglich erscheint.¹⁴³

1.6 Genutzte Scores

1.6.1 Der EuroSCORE™

Der EuroSCORE™ (European system for cardiac operative risk evaluation) ist seit seiner Entwicklung 1999 ein häufig genutzter Score zur Risikoabschätzung der operativen Mortalität kardiochirurgischer Patienten. Er basiert auf einer Regressionsanalyse, welche

153Delahaye, J., Gare, J., Viguier, E., Delahaye, F., De Gevigney, G., Milon, H. (1991) Natural history of severe mitral regurgitation. European Heart Journal, 12 (B), 5- 9

154Acker, M., Parides, M., Perrault, L., Moskowitz, A., Gelijns, A., Voisine, P., ..., Kron, I. (2014) Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. The New England Journal of Medicine, 370 (1), 23- 32

aus Daten von 13.302 Patienten errechnet wurde.¹⁵⁵ In dieser Studie wurde er verwendet um das operative Sterblichkeitsrisiko präoperativ zu erfassen.

1.6.1.1 Ermittlung der relevanten Risikofaktoren

Mögliche Risikofaktoren für die postoperative Sterblichkeit sind vor Etablierung des Scores in einer multinational angelegten Studie mit den Daten von 19.030 Patienten, gesammelt im Jahr 1995, ermittelt worden. Erfasst wurden 68 präoperative und 29 operative Risikofaktoren, welche man mit der Mortalität in Verbindung brachte. Auch hier wurden eine Regressionsanalyse zur Ermittlung der Assoziation der jeweiligen Faktoren mit dem Outcome Tod des Patienten genutzt. Die hochsignifikanten Faktoren mit p- Werten < 0.001 wurden bei der Entwicklung des Scores berücksichtigt. Die Ausnahmen bildeten das Vorkommen einer COPD und die Ventrikelseptumruptur mit Signifikanzniveaus von $p < 0.01$ beziehungsweise $p < 0.01$.¹⁵⁶

1.6.1.2 Etablierung des Scores

Die Datenbank wurde in zwei Untergruppen randomisiert, bei der die eine zur Entwicklung des Scores ($n=13.302$) und die andere ($n=1497$) zur Testung der Performance des erarbeiteten Scores genutzt wurde. Weitere Faktoren wurden durch Ermittlung ihrer Signifikanzniveaus anhand von χ^2 - für Faktorvariablen und t- Tests für kontinuierliche Variablen ermittelt. Solche mit den höchsten ermittelten p- Werten wurden ausgeschlossen. Schließlich wurden ROC- Kurven erstellt, um die Genauigkeit des Scores für die Prädiktion der Sterblichkeit zu quantifizieren. Neben den kontinuierlichen Scorewerten wurden drei Risikogruppen ermittelt.¹⁵⁶

1.6.1.3 Gewichtung der Scoreparameter

Der entwickelte Score ist ein additiver Score in welchem die Einflussfaktoren nach der Höhe ihres zugeordneten Zahlenwertes einfließen. Den geringsten Einfluss haben laut

¹⁵⁵Nashef, S., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R. (1999)

European system for cardiac operative risk evaluation (*EuroSCORE*). *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 16 (1), 9-13

¹⁵⁶Roques, F., Nashef, S., Michel, P., Gauducheau, E., de Vincentiis, C., Baudet, E., ..., Thulin, L. (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational, database of 19030 patients, *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 15 (6), 816-823

dem EuroSCORE™ das weibliche Geschlecht, das Vorhandensein einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und eine mittlere EF, definiert als 30-50%. Diese Faktoren führten lediglich zu einer Scoreerhöhung um einen Punkt. Extrakardiale Erkrankungen der Arterien, neurologische Einschränkungen, ein präoperatives Serum-Kreatinin von $>200\mu\text{mol/l}$, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage, pulmonale Hypertension $>60\text{mmHg}$ systolisch, eine notfallmäßig durchgeführte Operation und eine Operation, welche nicht einem Bypass entsprach wurden mit einem Wert von zwei registriert. Eine Erhöhung des Scores um drei Punkte erfolgt bei Patienten welche zuvor eine kardiochirurgischen Eingriff benötigten, eine anhaltend antibiotisch behandelte Endokarditis, präoperativ einen kritischen Zustand oder eine schlechte EF von $<30\%$ hatten oder eine Operation am Aortenbogen benötigten. Die Postinfarktruptur des Septums trägt vier Punkte bei, während eine Erhöhung des Alters um 5 Jahre nach dem 60. Lebensjahr jeweils eine Erhöhung des Scores um einen weiteren Punkt bedingt.¹⁵⁶

1.6.1.4 Performance des Scores damals und heute

Es wurde in drei Untergruppen und der Gesamtpopulation die durch den Score zu erwartenden mit den tatsächlich eingetretenen Mortalitäten verglichen. In der ROC-Kurvenanalyse der Qualitätstestung des Scores betrug der Area under the curve (AUC)-Wert für die Entwicklungsgruppe 0.79 und für die Bestätigungsgruppe 0.76. Auf alle beobachteten Fälle betrug die Sterblichkeit 4.7% ($\text{CI}^{95}=4.37- 5.06$), wobei der erwartete Wert ein 95%- Konfidenzintervall von 4.72- 4.95 umfasste.

Im Niedrigrisikobereich mit einem Score Wert von 0-2 lag die Mortalität bei 0.8% ($\text{CI}^{95}=0.56- 1.10$) mit einem Erwartungswert von 1.27- 1.29. Auch in der Gruppe des mittleren (3-5) und hohen (6+) Risikos lag die Rate des tatsächlichen Ereigniseintritts im Konfidenzintervall.¹⁵⁶

In einer anderen Studie von Bhatti, F., et al. war der Wert für die vorhergesagte Mortalität über das gesamte Kollektiv mit 5.7% angegeben, wobei die Sterblichkeit bei 3.3% lag. Der AUC- ROC- Wert wurde hier mit 0.79 angegeben. Ferner wurde nach Risiko in eine Hoch- (>5) und eine Niedrigrisikogruppe (≤ 5) stratifiziert. Für erstere galt in einem Kollektiv, in dem jegliche kardiochirurgische Intervention berücksichtigt wurde, ein Verhältnis von 7.5% beobachteter zu 12.8% erwarteter Mortalität. Der AUC in der ROC-Analyse lag bei 0.72. In der Niedrigrisikogruppe lag der tatsächliche Wert bei 1.3% im Vergleich zum erwarteten mit 2.3% ($\text{ROC}=0.69$).¹⁵⁷ In weiteren Arbeiten lag der AUC-

¹⁵⁷Bhatti, F., Grayson, A., Grotte, G., Fabri, B., Au, J., Jones, M., Bridgewater, B. (2006) The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk?, Heart, 92 (12), 1817- 1820

Wert in der ROC- Analyse zwischen 0.786 und 0.89.^{158, 159, 160}

Auch wurde der Wert wie in der vorliegenden Studie genutzt um Morbidität vorauszusagen, so unter anderem das Vorkommen eines postoperativen Nierenversagens. Der diesbezügliche AUC in einer Studie von Hirose, H., et al. lag bei 0.873, was eine sehr gute Voraussageeignung bedeutet.¹⁶¹

1.6.1.5 Schwächen des Scores

Obwohl der EuroSCORE™ eine gute Diskriminationsfähigkeit zeigt, überschätzt er die Mortalität in einem Kollektiv bei niedrigen Scorewerten (≤ 6) und unterschätzt diese bei hohen Werten (> 13). Da der Umfang der Abweichung nach je nach Höhe des Risikowerts unterschiedlich ist, ist eine Angleichung über Multiplikation mit einem festen Faktor nicht möglich.¹⁶¹

1.6.2 Der ASA- Score

Die Entwicklung eines Scores zur präoperativen Abschätzung des Outcomes von operativen Patienten, wurde 1941 von der amerikanischen Gesellschaft der Anästhesisten (ASA) eingeleitet. Saklad, M., et. al erfassten dazu statistisch den Gesundheitsstatus vor Operationsbeginn und entwickelten ein fünf Klassen umfassendes Instrument.¹⁶² Der in der heutigen Form angewandte ASA- Score wurde 1961 von Dripps, R., et al.

158Kurki, T., Järvinen, O., Kataja, M., Laurikka, J., Tarkka, M. (2002) Performance of three preoperative risk indices; CABDEAL, EuroSCORE and Cleveland models in a prospective coronary bypass database. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 21 (3), 406- 410

159Geissler, H., Hölzl, P., Marohl, S., Kuhn-Régnier, F., Mehlhorn, U., Südkamp, M., de Vivie, E. (2000) Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 17 (4), 400- 406

160Hirose, H., Inaba, H., Noguchi, C., Tambara, K., Yamamoto, T., Yamasaki, M., ..., Amano, A. (2009) EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities, and recovery time. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 9 (4), 613- 617

161Gogbashian, A., Sedrakyan, A., Treasure, T. (2004) EuroSCORE: a systematic review of international performance. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 25 (5), 695- 700

162Saklad, M. (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*, 2, 281– 284

vorgeschlagen¹⁶³ und zur Klassifikation des physischen Zustand des Patienten 1963 von von der ASA als gebräuchliches Assessment eingeführt.¹⁶⁴

1.6.2.1 Die fünf Ausprägungen des ASA- Scores

Der heute verwandte ASA- Score hat fünf beziehungsweise sieben Ausprägungen. Unter die Klasse 1 des Scores fällt ein Patient, wenn keine organische Pathologie beziehungsweise eine lokal begrenzte vorliegen. Diese darf zu keinen systemischen Einschränkungen führen.

Die zweite Ausprägung beinhaltet solche Patienten bei welchen moderate, definierte systemische Störungen vorliegen. Dies gilt zum Beispiel für einen mild ausgeprägten Diabetes mellitus (DM). Liegt dem gegenüber eine schwere systemische Störung vor, was anhand der klinischen Beurteilung bewertet wird, gehört ein Patient zur dritten Kategorie.

Falls eine unabhängig von der durchgeführten Behandlung bereits lebensbedrohliche Erkrankung besteht, sich die Patienten also in einem sehr schlechten Zustand befinden, gehören diese der Klasse 4 an. Die Klassifizierung zur fünften Gruppe setzt voraus, dass der Patient mit oder ohne vorgenommene Operation mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht überleben wird.

Die Kategorien sechs und sieben gelten eigentlich für Patienten, die notfallmäßig operiert werden müssen und den Gruppen eins und zwei (6) beziehungsweise drei bis fünf (7) angehören.¹⁶⁵ Diese letzte Kodierung nach Priorität wurde im beobachteten Zeitraum am Uniklinikum Marburg nicht verwandt.

1.6.2.2 Aussagekraft des ASA- Scores im Hinblick auf Komplikationsrate und Outcome

Die Relevanz des ASA- Scores im Hinblick auf die Vorhersage von Outcome und Komplikationen wird in der Literatur kontrovers gesehen. In einer Studie von Tired, L., et al. wurde der ASA- Score neben drei anderen Faktoren als signifikanter Prädiktor für das

¹⁶³Dripps, R., Lamont, A., Eckenhoff, J. (1961) The Role of Anesthesia in Surgical Mortality.

JAMA, 178 (3), 261- 266

¹⁶⁴American Society of Anesthesiology (1963) New classification of physical status.

Anesthesiology, 24, 111

¹⁶⁵Larsen, R. (2012) Anästhesie bei Operationen mit der Herz- Lungen- Maschine. In Larsen R., et al. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 105- 132).

Berlin, Heidelberg: Springer

Auftreten von Komplikationen identifiziert.¹⁶⁶ Auch in einer groß angelegten prospektiven Studie mit 6.301 Teilnehmern konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des EuroSCOREs™ und der Patientenmortalität gezeigt werden.¹⁶⁷

1.6.2.3 Limitierung des Scores

Die Verlässlichkeit des Scores wird beeinflusst durch den durchführenden Arzt und die Komplexität der Krankheit. Cuvillon, P., et al. extrahierten diese Faktoren aus einer Studie heraus, in der jeweils zwei unabhängige Einschätzung von Patienten als verblindete Daten verglichen wurden, wobei es zu moderaten Unterschieden ($\kappa=0.53$) kam.¹⁶⁸ In einer weiteren Studie erreichte der κ - Wert, als Index für die interrater Reliabilität sogar nur Werte zwischen 0.21- 0.4.¹⁶⁹ Diese Ergebnisse sind nach Landis und Koch (1977)¹⁷⁰ als ausreichend bis mittelmäßig anzusehen und stellen den Hauptkritikpunkt an diesem Score dar.

In einer Meta- Analyse im Hinblick auf die Performance des Scores aus dem Jahr 2015 wurde eine Sensitivität von 0.74 und eine Spezifität von 0.67 des Scores ermittelt. Der ROC- AUC- Wert betrug im Mittel 0.736. Dies zeigt eine mittelmäßige Performance, welche der des EuroSCOREs™ unterlegen ist. In der Studie wurde ferner ermittelt, dass die Performance signifikant von der chirurgischen Disziplin und der Todesrate in der Studie abhing. Für Studien mit einer hohen Mortalität war der Score demnach schlechter

166Tiret, L., Hatton, F., Desmots, J., Vour'h, G. (1988) Prediction of outcome of anaesthesia in patients over 40 years: a multifactorial risk index. *Statistics in Medicine*, 7 (9), 947- 954

167Wolters, U., Wolf, T., Stützer, H., Schröder, T. (1996) ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 77 (2), 217- 222

168Cuvillon, P., Nouvellon, E., Marret, E., Albaladejo, P., Fortier, L., Fabbro-Perray, P., ..., Ripart, J. (2011) American Society of Anesthesiologists' physical status system: a multicentre Francophone study to analyse reasons for classification disagreement. *European Journal of Anaesthesiology*, 28 (10), 742- 747

169Mak, P., Campbell, R., Irwin, M. (2002) The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesthesia and Intensive Care*, 30 (5), 633- 640

170Landis, J., Koch, G. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33 (1), 159- 174

geeignet.¹⁷¹

Alle zitierten Studien beziehen sich auf chirurgische Patientenkollektive im Allgemeinen und wurden aufgrund einer unzureichenden Auswahl kardiochirurgie spezi fischer Arbeiten gewählt.

Der Score wurde trotz der hier erörterten Problematiken in der gegenständlichen Studie inkludiert um zu eruieren, ob er möglicherweise als einfacher zu ermittelnder Ersatz des EuroSCOREs™ in der untersuchten Fragestellung im gegebenen Kollektiv eingesetzt werden kann.

171Koo1, C., Hyder, K., Wanderer, J., Eikermann, M., Ramachandran, S. (2015) A Meta-analysis of the Predictive Accuracy of Postoperative Mortality Using the American Society of Anesthesiologists' Physical Status Classification System. World Journal of Surgery, 39 (1), 88-

2 Material und Methoden

2.1 Genutzte Materialien

Als Grundlage der Datenerhebung in dieser Studie wurden Patientenakten des Marburger Uniklinikums aus dem Zeitraum zwischen 2007-2012 genutzt. Um einen Überblick über die genutzten Anteile zu geben, werden diese im Folgenden beschrieben.

2.1.1 Arztbrief

Ein Arztbrief wird am Ende eines Behandlungsverlaufs verfasst, eine Epikrise. Er enthält in der Herzchirurgie Marburg wie im Allgemeinen eine generelle Anamnese. Diese besteht aus der für die aktuell behandelte Diagnose relevanten Vorgeschichte inklusive der Vorerkrankungen und der Angabe Medikamente. Auch fließen oft kardiologische Konsile oder Informationen aus den von überweisenden Ärzten verfassten Arztbriefen mit ein.

Den nächsten wichtigen Teil stellt der klinische Verlauf dar, welcher alle Vorkommnisse während des Aufenthalts im Krankenhaus zusammenfasst. Meist beginnt dieser mit einer knappen Beschreibung des Operationsverlaufs, setzt sich mit der postoperativen Phase auf der Intensivstation fort und bildet die Überleitung zu weiteren Empfehlungen für den weiterbehandelnden Arzt.

2.1.2 Operationsbericht

Der Operationsbericht wird vom Operateur in nahem zeitlichen Kontext zur erfolgten Operation verfasst. Er enthält Informationen zu den angewandten Techniken und Materialien, Beteiligten, Zeiträumen und gegebenenfalls zu relevanten intraoperativen Komplikationen.

2.1.3 Anästhesieprotokoll

Das Anästhesieprotokoll wird vom behandelnden oder zuvor diensthabenden Anästhesisten präoperativ beim Aufklärungsgespräch angelegt. Auf ihm werden zunächst relevante Vorerkrankungen und Laborwerte, Allergien und eine Prämedikation festgehalten.

Am Operationstag dient es zur Erfassung von Zeitpunkt und Dosis gegebener

Medikamente, von Vitalparametern intraoperativer Maßnahmen und gegebenenfalls von auftretenden Komplikationen.

Außerdem enthält es den ASA- Score, welcher ein weiterer Index für den Zustand des präoperativen Patienten darstellt.

2.1.4 Protokoll der Herz- Lungen- Maschine

Im Protokoll des kardiopulmonalen Bypasses wird erfasst wie lang dieser anhielt. Es ist möglich die Ischämiezeit zu entnehmen, sowie die genutzten Medikamente, welche zugesetzt wurden.

2.1.5 Protokoll der Intensivstation

Die sogenannte Kurve, welche auf der kardiochirurgischen Intensivstation geführt wird, enthält Informationen über die postoperativen Entwicklung, die der Zustand des Patienten genommen hat. Hier wird dokumentiert wie sich die Vitalparameter entwickeln und welche Therapien genutzt werden. So ist abzulesen in welcher Dosierung die kontinuierliche Applikation von Katecholaminen notwendig war, oder auch wie stark die Unterstützung durch die IABP vorgenommen wurde. Auch Informationen über die Therapie mit der extrakorporalen Membranoxygenierung sowie Verfahren zur Aufreinigung des Blutes werden hier erfasst.

2.2 Methoden

2.2.1 Wahl des Studiendesigns

Die vorliegende Arbeit ist als eine retrospektive Erfassung aus Daten einer Datenbank angelegt, welche im Anschluss statistisch ausgewertet werden sollen.

2.2.2 Auswahl des Patientenkollektivs

Es wurden 2664 Patienten des Universitäts- Klinikums Marburg anhand ihrer OPS-Codes als solche identifiziert, bei denen eine kardiochirurgische Operation unter Zuhilfenahme einer Herz- Lungen- Maschine im Zeitraum von 2007-2012 durchgeführt wurde. Alle Daten wurden aus der Datenbank und den Akten des Klinikums entnommen.

Von diesen wurden diejenigen selektiert, welche eine IABP- Behandlung im Zuge ihrer Behandlung erhielten. Die Auswahlkriterien, nämlich erstens eine IABP- Implantation und zweitens eine Operation am Herzen unter HLM im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Dezember 2012 erfüllten insgesamt 258 Patienten.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien erfüllten von 258 potentiellen Teilnehmern 77,51% (n=200) dieselben und wurden in der Studie als Population berücksichtigt. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine IABP- Implantation >6 Stunden postoperativ, Versterben vor Eintreffen auf der Intensivstation und eine uneindeutige oder lückenhafte Datenlage. Die Individualdaten wurden nach Auswertung pseudonymisiert, indem sie durch eine laufende Nummer verschlüsselt wurden. Die Schlüsseliste wurde in einem verschlossenen Raum gelagert, der nur den an der Studie Beteiligten zugänglich war. Anhand anderer erhobener Daten ist es nicht möglich auf die Identität der Patienten zu schließen.

2.2.3 Erfassung der Studiendaten und Definitionen

2.2.3.1 Erfassung der Ausgangssituation

Zunächst wurden demographische Daten (Alter bei der Aufnahme, Geschlecht) zu jedem Patienten erhoben. Um den präoperativen Ausgangszustand des Patienten einschätzen zu können wurden relevante Vorerkrankungen wie chronisch obstruktive Erkrankungen des Atemtrakts oder vaskuläre oder neurologische Vorerkrankungen aus den jeweiligen Arztbriefen [vgl. 2.1.1] entnommen. Ebenfalls relevant war, ob bei dem Patienten ein Zustand nach einer Herzoperationen, eine akute Endokarditis oder eine präoperative Aufnahme auf der Intensivstation bestanden hatte. Aus präoperativ durchgeführten Laboranalysen wurde der Serumkreatinin- Wert entnommen, und aus kardiologischen echokardiografischen Untersuchungen die vorbestehende Ejektionsfraktion. Aus diesen und weiteren Daten wurde der EuroSCORE™ [vgl. 1.6.1] ermittelt, welcher zur Einschätzung des präoperativen Risikos herangezogen wurde.

Der EuroSCORE™ wurde ausgewählt, da gezeigt wurde dass seine Performance in der

Prädiktion von Sterblichkeiten im relevanten Gebiet am stärksten ist.¹⁷² Dieser wurde sodann wegen der besseren Vergleichbarkeit in zwei Gruppen mit den Ausprägung niedriges Risiko zu versterben („lowR“ $\leq 12\%$) und hohes Risiko („highR“ $> 12\%$) stratifiziert. Der durch die Anästhesie festgehaltene ASA- Score [vgl. 1.6.2] wurde als weiterer möglicher Parameter zur Prädiktion aus den Anästhesieberichten [vgl. 2.1.3] entnommen.

2.2.3.2 Erfassung der Perioperativphase

Um eine Vergleichbarkeit des perioperativen Zeitraums zu gewährleisten wurden die Teilnehmer nach Art des Eingriffs und Priorität des Eingriffs eingeteilt. So gab es zwei Eingriffsgruppen, zum einen die mit der reinen Bypass- Operation („CABG“), zum anderen die mit Klappenoperationen und Rekonstruktionen mit oder ohne Bypass („CABG+“). Ferner wurde danach unterteilt ob Operationen notfallmäßig („emergency“) oder elektiv („elective“) durchgeführt wurden. Die Ischämiezeit unter der laufenden Operation in Minuten wurde für jeden Patienten dem HLM- Protokoll entnommen [vgl. 2.1.4] und festgehalten.

2.2.3.3 Erfassung der Postoperativphase und des Outcomes

Als Kriterien für den postoperativen Kurzzeitverlauf in den ersten 48h wurden dem Protokoll der Intensivstation [vgl. 2.1.5] die Blutdruckstabilität und das Ausmaß der Diurese als Surrogatparameter zur Einschätzung der postoperativen hämodynamischen Situation des Patienten entnommen. Die Diurese galt als normurisch („normal“), wenn der Patient mehr als 2000ml Urin am Tag ausschied, da bedingt durch die Volumentherapie eine erhöhte Zufuhr vorangegangen war. Alles andere wurde als eingeschränkt („impaired“) gewertet. Die Werte wurden auch dann erfasst, wenn die Patienten auf der Intensivstation mit Furosemid behandelt wurden.

172 Nilsson, J., Algotsson, L., Höglund, P., Lührs, C, Brandt, J. (2006) Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *European Heart Journal*, 27 (7), 867-

Nach der allgemein gängigen Definition des Schocks wurde der Wert von 90 mm Quecksilbersäule als cut-off für eine eingeschränkte Hämodynamik gewählt.¹⁷³ Der Blutdruck wurde als stabil angesehen, wenn es zu keiner Phase kam, in der er unter 90 mmHg länger als eine Stunde lang fiel („stable“). Gab es eine Phase >1 Stunde in der der Blutdruck des Patienten unter den Schwellenwert sank so wurde dies als moderat („moderate“), alles darüber als stark („strong“) eingeschränkte Hämodynamik angesehen. Die ermittelten Werte sind gegebenenfalls unter vorhandener IABP- und Katecholamintherapie zu sehen.

Ausserdem wurden die Patienten nach erlittenen Akutkomplikationen in drei Gruppen unterteilt. Zur ersten Gruppe zählten die Patienten, bei denen es keine Komplikationen gab. In die zweite Gruppe wurden Teilnehmer eingeordnet, bei denen es zu geringfügigen Komplikationen kam, die definiert waren als nur diagnostizierte Einschränkungen ohne Einfluss auf harte Endpunkte („minor“). Hierzu zählen Durchgangssyndrome, Gerinnungsstörungen, Störungen des Gasaustauschs oder Wundheilungsstörungen, bei denen keine Einschränkung persistierten. Der dritten Gruppe wurden Patienten zugeordnet bei denen eine schwere Komplikation („major“) auftrat. Hierzu zählen solche Zwischenfälle bei denen eine Revision unter HLM nötig war, oder in deren Verlauf es zu bleibenden Einschränkungen wie nach Apoplex kam. Starb der Patient in den ersten 48h wurde er auch dieser dritten Gruppe zugerechnet.

Schließlich wurde das 30- Tage- Überleben mit den Ausprägungen Tod („dead“) und Überleben („survival“) erfasst. Ausserdem ist die Notwendigkeit einer extrakorporalen-Membranoxygenierung (ECMO), einer Reanimation (CPR) oder eines Nierenersatzverfahren (NEV) mit den Ausprägungen Ja („+“) und Nein („-“) als Kriterium des Langzeitverlaufs innerhalb der ersten postoperativen 30 Tage erfasst worden.

2.2.3.4 Erfassung der IABP

Der Einbau der IABP wurde in die Kategorien früh- („early“), peri- und spät („late“) operativ unterteilt. Die Ausprägung früh war als Implantation vor Einschleusung bis zum Anschluß an die HLM definiert. Perioperativ stand für das Einbringen während laufender HLM, jedoch bevor der erste Weaningversuch stattgefunden hatte. Die Bezeichnung spätoperativ steht für einen Zeitpunkt nach dem ersten Weaningversuch und innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ.

Ausserdem wurde die Liegedauer der IABP in Tagen und als Faktorvariable mit den

¹⁷³Müller- Werdan, U., Buerke, M., Nuding, S., Prondzinsky, R., Loppnow, H., Ebel, H.,
Werdan, K. (2011) Schock. In Erdmann, E., et al. Klinische Kardiologie (S. 181-250). Berlin,
Heidelberg: Springer

Ausprägungen „short“ (<4 Tage) und „long“ (≥4 Tage) erfasst. Eine Dauer wurde als 0 Tage bewertet, wenn die IABP am Operationstag entfernt wurde.

Die IABP- assoziierten Komplikationsraten, aufgeschlüsselt in leicht („minor“) und schwer („major“) wurde erfasst. Als leicht waren festgestellte, nicht interventionsbedürftige leichte Ischämien definiert, wohingegen bei schweren Komplikationen wie Niereninsuffizienz, schwere Ischämie, Leriche- Syndrom und Mesenterialischämie auch Interventionen notwendig sein konnten. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und der Statistik wurden die Komplikationen im Folgenden zusammengefasst zu der Ausprägung kumulierte Komplikationen („c. Complication“).

2.3 Statistik

Zur statistischen Aufarbeitung der Daten wurde das IBM SPSS STATISTICS 22.0.0.0 verwendet. Für alle der folgenden Tests wurde ein p- Wert von <0.05 als signifikant angesehen. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Gruppenunterschiede als Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenzintervall angegeben und durch eine ANOVA verglichen. Waren mehr als zwei Ausprägungen der Faktorvariablen vorhanden, wurden diese Post- hoc durch den Bonferroni- Test untereinander auf Signifikanz geprüft. Zum Vergleich der Gruppenunterschiede bezüglich Faktorvariablen wurde der Pearson's χ^2 - Test verwandt, oder falls Ausprägungskombinationen beider Variablen vorhanden waren mit $n < 5$ der exakte Test nach Fisher. Bestanden mehr als zwei Ausprägungen einer Variablen, so wurden diese nach dem Bonferroni- Verfahren nochmals untereinander auf Signifikanz geprüft. Nicht im signifikanten Zusammenhang stehende Werte sind durch gleiche tiefgestellte Buchstaben in der Tabelle gekennzeichnet. Eine generalisierte lineare Regression (logistische Regression) wurde durchgeführt um Aussagen über Wahrscheinlichkeitsverhältnisse von Outcomes bivariater Ereignisse treffen zu können. Diese wurden als Odds- Ratio mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall erfasst. Eine ROC- Kurvenanalyse des genutzten EuroSCOREs™ wurde erhoben um zu erörtern, wie verlässlich er das Outcome in dieser Studie vorhersagt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Erhebung deskriptiv und tabellarisch veranschaulicht wiedergegeben. Um die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Ausprägung der bivariaten abhängigen Variablen Tod in den ersten 30 postoperativen Tagen und Notwendigkeit einer ECMO- beziehungsweise Nierenersatztherapie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des IABP- Einsatzes und anderen unabhängigen Faktoren zu ermitteln wurde eine multivariable logistische Regression durchgeführt.

3.1 Generelle Eigenschaften des Patientenkollektiv

Die Verteilung des Patientenkollektivs ergibt sich wie in Abbildung 8 gezeigt. Das gesamte analysierte Studienkollektiv war aus 200 Teilnehmern zusammengesetzt, welche im Zeitraum von 2007 bis 2012 in der Herzchirurgie des

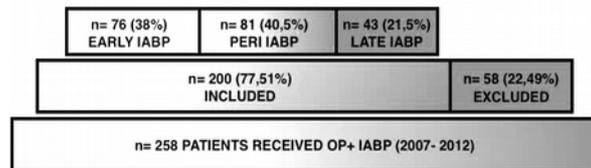


Abbildung 8: Verteilung der Patienten (schematisch)

Universitätsklinikums Marburg operiert wurden und im Zuge dessen eine IABP erhalten haben. Zu diesem zählten 25,5% (n=51) Frauen und 74,5% (n=149) Männer.

Das mittlere Alter lag im Kollektiv bei 66,8 (CI⁹⁵=65.4- 68.2) Lebensjahren, wobei die kleinste

Ausprägung 40 Jahre und die größte 89

Jahre betrug.

Das mittlere

Alter des

männliche Kollektivs unterschied sich signifikant (p=0.012) mit einem Wert von 65.7 (CI⁹⁵=64.1- 67.4) vom weiblichen (69.9/ CI⁹⁵=67.3- 72.4). [Tab. 1] Der Unterschied betrug im Mittel 4.2 Jahre.

Der Zeitpunkt „peri“ war der häufigste Implantationszeitpunkt (40.5%/ n=81) im gesamten Kollektiv, gefolgt vom Zeitpunkt „early“ mit 38% (n=76) und dem Zeitpunkt „late“ mit 21.5% (n=43). Der Schwerpunkt dieser Studie liegt im Vergleich der Kollektive im Hinblick auf Outcome und spezifische Nebenwirkungen der IABP- Therapie.

	n=	Alter und Geschlecht						
		Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
female	51	69,86	9,176	1,285	67,28	72,44	47	86
male	149	65,72	10,32	0,845	64,05	67,4	40	89
Gesamt	200	66,78	10,18	0,72	65,36	68,2	40	89

Tabelle 1: Alter und Geschlecht

3.2 Genereller Vergleich der Primärkollektive

Weibliche Patienten erhielten mit 35.3% (n=18) die IABP am häufigsten zum Zeitpunkt „peri“, genau wie die männlichen Teilnehmer (42.3%/ n=63). Dies war dementsprechend auch der häufigste Implantationszeitpunkt (40.5%/ n=81) im gesamten Kollektiv, gefolgt vom Zeitpunkt „early“ mit 38% (n=76) und dem Zeitpunkt „late“ mit 21.5% (n=43). [Abb. 9]

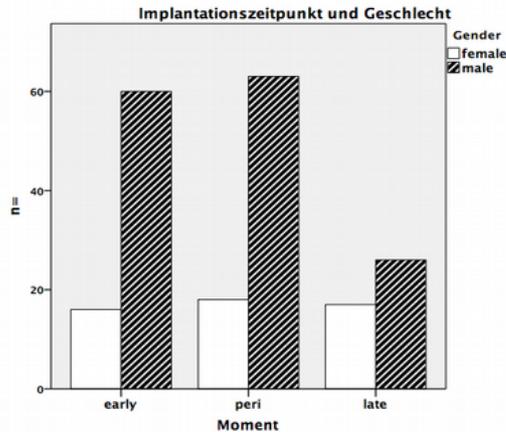


Abbildung 9: Moment und Gender

Die Altersverteilung in den drei Kollektiven weicht nicht statistisch signifikant voneinander ab, wobei diejenigen die eine frühe

	n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
early	76	65,2	10,807	1,24	62,73	67,67	41	89
peri	81	67,68	10,113	1,124	65,44	69,92	40	88
late	43	67,88	8,963	1,367	65,13	70,64	46	84
Gesamtsumme	200	66,78	10,18	0,72	65,36	68,2	40	89

Tabelle 2: Moment und Alter

Implantation erhielten im Mittel 65.2 Jahre alt (CI⁹⁵=62.7- 67.7) waren. Die Patienten die eine Pumpe zum mittleren Zeitpunkt implantiert bekamen waren im Schnitt 67.7 Jahre (CI⁹⁵=65.4- 69.9), und jene bei denen eine späte Einbringung notwendig waren 67.9 Jahre (CI⁹⁵=65.1- 70.6) alt. [Tab. 2]

Im Hinblick auf das präoperativ ermittelte Mortalitätsrisiko in Form des stratifizierten EuroSCOREsTM ergeben sich signifikante (p=0.049) Unterschiede in den Gruppen. In der Gruppe mit früher Implantation bestand eine gleichmäßige Risikoverteilung und die „peri“-Gruppe hatte zu 58,0% (n=47) einen hohen Scorewert. Auffällig ist jedoch, dass jemand, der eine späte Implantation brauchte, nur in 34,9% (n=15) der Fälle einen EuroSCORETM von >12% hatte. Nach Bonferroni- Testung

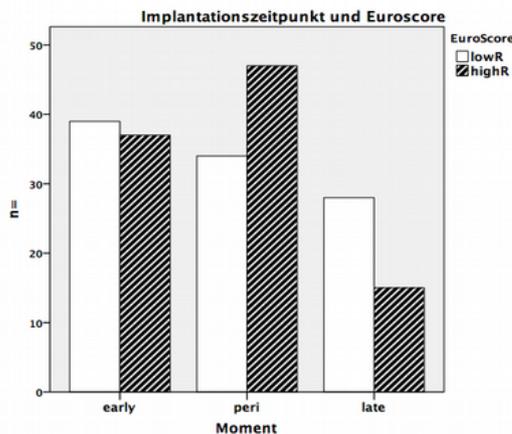


Abbildung 10: Moment und ES

persistiert ein signifikanter ($p < 0.05$) Unterschied zwischen dem „peri“- und „early“- Kollektiv. [Abb. 10]

Es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im mittleren Risiko bei Vergleich der

	Implantationszeitpunkt und mittleres Perioperatives Mortalitätsrisiko							
	n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
early	76	16,914	15,5392	1,7825	13,364	20,465	2,3	79,5
peri	81	17,411	15,1704	1,6856	14,057	20,766	1,5	81,5
late	43	15,486	17,3867	2,6514	10,135	20,837	1,8	71,1
Gesamt	200	16,809	15,7434	1,1132	14,613	19,004	1,5	81,5

Tabelle 3: Moment und ES

Primärkollektive erkennen. Der mittlere Score- Wert in der „early“- Gruppe lag bei $8.7 \pm 3.2 / 16.9\%$ ($CI^{95}=13.7- 20.5$), und in der, die als „peri“ beziehungsweise „late“ eingestuft waren, bei $8.8 \pm 3.2 / 17.4\%$ ($CI^{95}=14.1- 20.8\%$) und $8.0 \pm 3.8 / 15.5\%$ ($10.1- 20.8$). [Tab. 3]

Im Hinblick auf die präoperativ ermittelte Ejektionsfraktion ergaben sich signifikante ($p < 0.001$) Unterschiede bezogen auf die unterschiedlichen Primärkollektive. Die Gesamtpopulation hatte im Mittel eine EF von 39.4% ($CI^{95}=37.1- 41.6\%$). Bekam ein Patient eine frühe Implantation der IABP, so lag seine EF im Mittel bei 34.6% ($CI^{95}=31.5- 37.8\%$). Patienten die eine IABP zu einem späteren Zeitpunkt erhielten, hatten initial ein höheres anteiliges Auswurfvolumen. Bei Erhalt zum zweiten Zeitpunkt lag sie bei 38.4% ($CI^{95}=35.0- 41.8\%$), war die Implantation zum dritten Zeitpunkt erforderlich

erforderlich betrug sie 49.4% ($CI^{95}=44.5- 54.4\%$). Nach Post-Hoc- Testung nach

	Implantationszeitpunkt und Ejektionsfraktionsfraktion							
	n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
early	76	34,63	13,835	1,587	31,47	37,79	15	80
peri	81	38,41	15,245	1,694	35,04	41,78	15	82
late	43	49,44	16,18	2,467	44,46	54,42	20	87
Gesamt	200	39,35	15,865	1,122	37,13	41,56	15	87

Tabelle 4: Moment und EF

Bonferroni zeigt sich jedoch, dass Signifikanz lediglich zwischen den Gruppen „early“ und „peri“ im Vergleich zum späten Zeitpunkt bestehen (beide $p < 0.001$). Der Unterschied zwischen den beiden ersten Zeitpunkten ist mit einem p - Wert von 0.345 als nicht signifikant anzusehen. [Tab. 4]

3.3 Vergleich der perioperativen Phase in den Primärkollektiven

Aus dem Patientenkollektiv unterzogen sich 43% (n=86) einem Eingriff der aus einer Herzklappenoperation mit oder ohne Bypass bestand („CABG+“), wohingegen 57% (n=114) eine reine „CABG“ bekamen. Es bestand ein signifikanter (p 0.001) Zusammenhang zwischen der Variablen „Moment“ und der Art

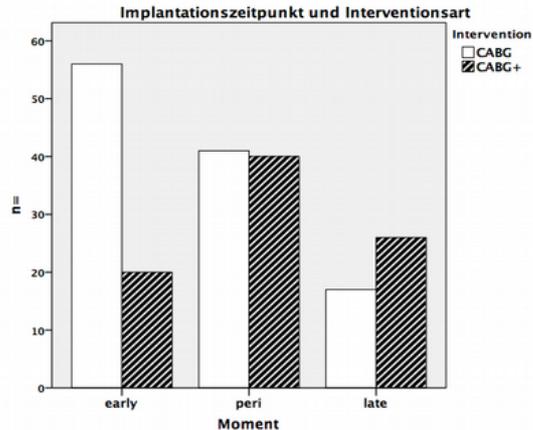


Abbildung 11: Moment und Intervention

der durchgeführten Operation. Von dem Anteil welcher die Pumpe früh erhielt wurden 73,3% (n=56) einer reinen Bypass Operation unterzogen. Im Kollektiv welches die Pumpe perioperativ erhielt lag die Verteilung nahezu ausgeglichen bei 50,6% (n=41) in der „CABG“- zu 49,4% (n=40) in der „CABG+“- Gruppe. Ein Patient welcher einer IABP zum späteren Zeitpunkt bedurfte hatte in 60,5% der Fälle eine vorangehende Operation vom „CABG+“- Typ. [Abb. 11]

Ein Anteil von 57,5% (n=115) des Patientenkollektivs wurden nach Vorbereitung elektiv operiert, wohingegen 42,50% (n=85) einer notfallmäßigen Operation unterzogen werden mussten. Es ergaben sich signifikante Unterschiede (p 0.001) über die einzelnen Kollektive hinweg. Von den Patienten, die als Notfall operiert werden mussten erhielten 51,8% (n=44) eine IABP zum frühen Zeitpunkt. Weniger, nämlich 43,2% (n=35) beziehungsweise 7,1% (n=6), benötigten eine Pumpe zu den Zeitpunkten „peri“ und „late“. Bei den elektiv

durchgeführten Eingriffen war das Verhältnis ausgeglichener. Hier wurde in 27,8% (n=32) die Ballonpumpe früh implantiert, in 40,0% (n=46) zum mittleren Zeitpunkt und zu 32,2% war eine späte Implantation der Pumpe notwendig. Die Unterschiede waren bis auf

		Moment			Gesamt	
		early	peri	late		
Priority	elective	Anzahl	32 _a	46 _a	37 _b	115
		% in Priority	27,8%	40,0%	32,2%	100,0%
		% in Moment	42,1%	56,8%	86,0%	57,5%
Priority	emergency	Anzahl	44 _a	35 _a	6 _b	85
		% in Priority	51,8%	41,2%	7,1%	100,0%
		% in Moment	57,9%	43,2%	14,0%	42,5%
Gesamt	Anzahl	76	81	43	200	
	% in Priority	38,0%	40,5%	21,5%	100,0%	

Tabelle 5: Moment und Priority

diejenigen zwischen der „early“- und „peri“- Gruppe alle signifikant. [Tab. 5]

Die einzelnen untersuchten Kollektive unterschieden sich ferner signifikant ($p \leq 0.002$) in der gemittelten erfassten perioperativen Ischämiezeit. Diese betrug im gesamt Kollektiv 76.8

(CI⁹⁵=71.3-

83.3) Minuten

und in der

„early“-

Teilgruppe

69.1

(CI⁹⁵=61.4-

76.8) Minuten. Ein Trend zur längeren Ischämiezeit zeigte sich assoziiert mit einem späteren Implantationszeitpunkt. Bei jemandem der eine Pumpe zum Zeitpunkt „peri“ bekam betrug sie im Mittel 74.2 (CI⁹⁵=67.1- 81.3) Minuten, und musste sie spät implantiert werden dauerte es gemittelt sogar 95.1 (CI⁹⁵=78.6- 111.7) Minuten, bis die Aorta wieder geöffnet werden konnte. Nach Durchführung eines Post- Hoc- Tests nach Bonferroni ist zu sagen, dass zwar signifikante Unterschiede zwischen dem späten Zeitpunkt und den beiden anderen bestehen (early/late $p \leq 0.001$; peri/late $p = 0.01$), jedoch die ersten beiden Ausprägungen mit einem p-Wert von 1 keinen relevanten Unterschied aufweisen. [Tab. 6]

	n=	Implantationszeitpunkt und Ischämiezeit						
		Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
early	76	69,08	33,733	3,869	61,37	76,79	25	189
peri	81	74,21	32,229	3,581	67,08	81,34	20	172
late	43	95,14	53,735	8,195	78,6	111,68	22	257
Gesamt	200	76,76	39,421	2,787	71,26	82,26	20	257

Tabelle 6: Moment und Ischemia

3.4 Kollektivvergleich im Hinblick auf die Outcomeparameter

3.4.1 Messung des frühen Outcomes

Zur Erfassung des Outcomes wurden Parameter des frühen sowie späten postoperativen Verlaufs erhoben.

Als akute Komplikationen in den ersten 48 Stunden nach der Operation traten in 18% (n=36) leichte und in 33% (n=66) schwere Komplikationen auf. Bezogen auf die Kollektive ergaben sich signifikante ($p=0.019$) Unterschiede in der Verteilung auf diese. Während in den Gruppen „early“ und „peri“ die Anteile ohne akute

		Implantationszeitpunkt und akute Komplikationen				
		Moment			Gesamt	
		early	peri	late		
AComp none	Anzahl	41 _a	44 _a	13 _b	98	
	% in AComp	41,8%	44,9%	13,3%	100,0%	
	% in Moment	53,9%	54,3%	30,2%	49,0%	
minor	Anzahl	16 _a	13 _a	7 _a	36	
	% in AComp	44,4%	36,1%	19,4%	100,0%	
	% in Moment	21,1%	16,0%	16,3%	18,0%	
major	Anzahl	19 _a	24 _a	23 _b	66	
	% in AComp	28,8%	36,4%	34,8%	100,0%	
	% in Moment	25,0%	29,6%	53,5%	33,0%	
Gesamt	Anzahl	76	81	43	200	
	% in AComp	38,0%	40,5%	21,5%	100,0%	
	% in Moment	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 7: Moment und AComp

Zwischenfälle mit 53.9% (n=41) und 54.3% (n=44) am größten sind ist in der Gruppe mit später Implantation der Prozentsatz derer mit schwerwiegenden Komplikationen am höchsten. (53.3%/ n=23) Es findet sich nach Signifikanzprüfung der Einzelgruppen untereinander jedoch nur ein signifikanter Unterschied des „early“- gegenüber dem „late“- Kollektiv im Bezug auf majore Zwischenfälle. [Tab. 7]

Bezogen auf die weiteren gemessenen Surrogatparameter für die postoperative hämodynamische Situation der Patienten, nämlich Blutdruckstabilität und renale

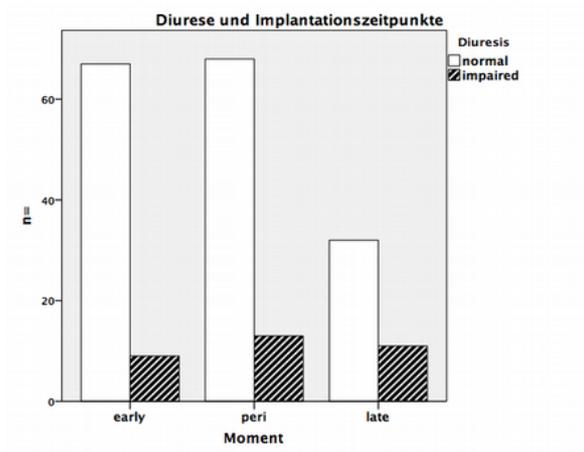


Abbildung 12: Moment und Diuresis

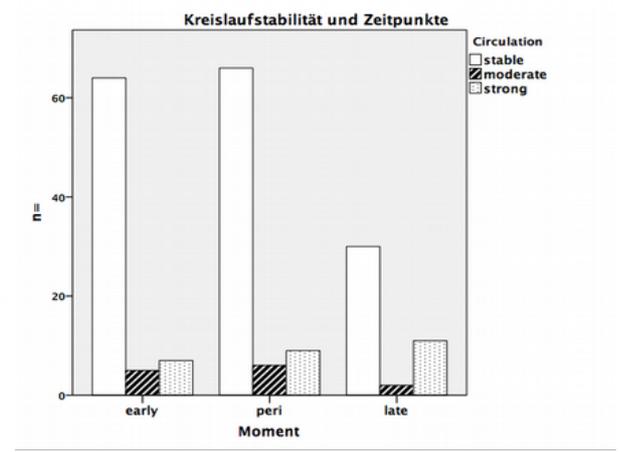


Abbildung 13: Moment und Circulation

Urinausscheidung, ergab sich eine ausgeglichene Verteilung der absoluten Anteile ohne signifikante Unterschiede in den Primärkollektiven. Aus den Abbildungen 12 und 13 ist ferner ersichtlich, dass, obwohl die Gruppe mit später Einbringung der Pumpe die kleinste Fraktion darstellt, in ihr relativ gesehen die meisten Einschränkungen auftraten.

3.4.2 Messung des späten Outcomes

Als Messwerte zur Erfassung des Verlaufs in den ersten 30 Tagen wurde als Hauptoutcomevariable die 30- Tages- Sterblichkeit ermittelt. Die Mortalität lag im Gesamtkollektiv bei 24%

(n=48). Hierbei ergaben sich signifikante (p=0.009)

Unterschiede in den zu vergleichenden Gruppen, wobei die Sterblichkeit sich erhöhte je später der Zeitpunkt für die Implantation lag. In dem Anteil mit früher Einbringung kam es in 13.2% (n=10) der Fälle zum Versterben, was im „peri“-

		Implantationszeitpunkt und 30- Tage- Sterblichkeit			Gesamt	
		Moment				
		early	peri	late		
survival	survival	Anzahl	66 _a	59 _{a, b}	27 _b	152
		% in survival	43,4%	38,8%	17,8%	100,0%
		% in Moment	86,8%	72,8%	62,8%	76,0%
dead	dead	Anzahl	10 _a	22 _{a, b}	16 _b	48
		% in survival	20,8%	45,8%	33,3%	100,0%
		% in Moment	13,2%	27,2%	37,2%	24,0%
Gesamt	Gesamt	Anzahl	76	81	43	200
		% in survival	38,0%	40,5%	21,5%	100,0%
		% in Moment	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 8: Moment und Mortality

Kollektiv schon in 27.2% (n=22) der Fall war. Die Mortalität in der Gruppe derer, bei denen eine IABP zum späten Zeitpunkt notwendig wurde, lag schließlich bei 37.2% (n=16). Abschließend ist zu sagen, dass ein wirklich signifikanter Unterschied nur zwischen der „early und „peri“- Gruppe gemessen werden konnte. [Tab. 8]

Die Notwendigkeit einer Dialyse betrug auf alle inkludierten Patienten 19.5% (n=39).

Dabei bestanden in dieser Studie

signifikante (p=0.024)

Unterschied bezüglich des

Zeitpunkts des Erhalts einer

IABP. So stieg auch hier der

Anteil derer die ein

Nierenersatzverfahren erhalten

mussten mit voranschreitender

Zeit an. Waren es noch 10.5%

(n=8) der Gruppe „early“, so

mussten schon 22.2% (n=18) der

im „peri“- Kollektiv vorhandenen Teilnehmer eine Blutwäsche erhalten. Im Anteil derer

mit später Implantation kam es in 30.2% (n=13) der Fälle zur Beobachtung. Bei Prüfung

des Signifikanzniveaus der Einzelgruppen untereinander persistierte jedoch nur der

Unterschied zwischen dem „early“ und „late“ Kollektiv. [Tab. 9]

		Implantationszeitpunkt und Nierenersatzverfahren			Gesamt
		Moment			
		early	peri	late	
Dialysis -	Anzahl	68 _a	63 _{a, b}	30 _b	161
	% in Dialysis	42,2%	39,1%	18,6%	100,0%
	% in Moment	89,5%	77,8%	69,8%	80,5%
+	Anzahl	8 _a	18 _{a, b}	13 _b	39
	% in Dialysis	20,5%	46,2%	33,3%	100,0%
	% in Moment	10,5%	22,2%	30,2%	19,5%
Gesamt	Anzahl	76	81	43	200
	% in Dialysis	38,0%	40,5%	21,5%	100,0%
	% in Moment	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 9: Moment und Dialysis

Der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung war im berücksichtigten Kollektiv in 5.5% (n=11) notwendig. Dabei ergab sich auch in diesem Fall eine signifikante (p=0.014) Diskrepanz, wobei das Signifikanzniveau in diesem Fall auf Grund von niedrigen Häufigkeiten über Fisher's exakten Test ermittelt wurde. In der Gruppe mit spät erhaltener Ballonpumpe kam es in 14.0% (n=6) zum Einsatz einer ECMO, was in der „peri“ Gruppe nur in 4.9% (n=4) der Fall war. Je früher es zur Implantation gekommen war, desto seltener wurde im beobachteten Patientenkollektiv eine

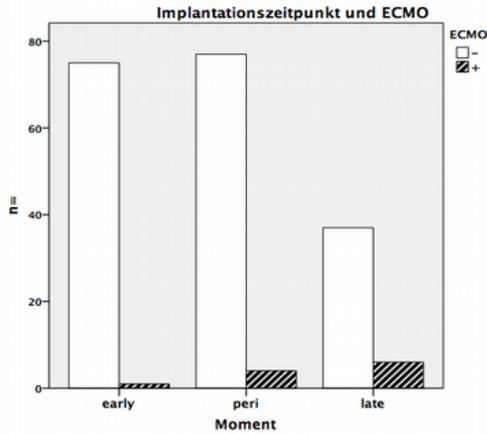


Abbildung 14: Moment und ECMO

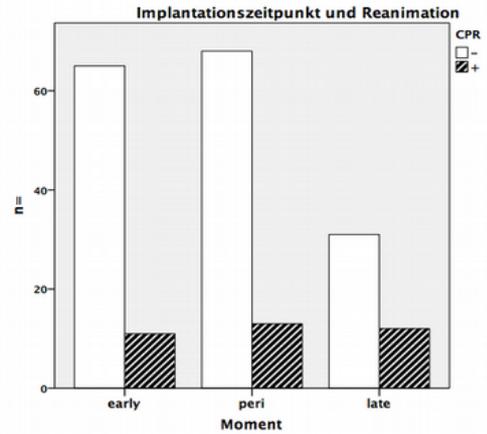


Abbildung 15: Moment und CPR

Membranoxygenierung durchgeführt, was in 1.3% im „early“ Kollektiv der Fall war. [Abb. 14]

Eine kardiopulmonale Reanimation wurde insgesamt bei 18% (n=36) der Beobachteten erfolgreich durchgeführt. Hierbei ergaben sich jedoch keine signifikanten Abweichungen in den Teilkollektiven. [Abb. 15]

3.5 Die Intraaortale Ballonpumpe in den Teilkollektiven

Der Zeitpunkt an dem die Ballonpumpe eingesetzt wurde, scheint keinen Einfluss auf die nötige

		Implantationszeitpunkt und IABP- Verweildauer							
		n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
						Untergrenze	Obergrenze		
eingesetzt	early	76	3,29	2,348	0,269	2,75	3,83	0	13
wurde, scheint	peri	81	4,04	4,44	0,493	3,06	5,02	0	35
keinen	late	43	3,42	2,556	0,39	2,63	4,21	0	13
Einfluss auf	Gesamt	200	3,62	3,392	0,24	3,15	4,09	0	35

Tabelle 10: Moment und IABPDauer

Verweildauer oder die Komplikationsrate der IABP gehabt zu haben. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede unter den untersuchten Teilkollektiven. Die IABP hatte im

Gesamtkollektiv eine mittlere Verweildauer von 3.6 (CI⁹⁵=3.2- 4.1) Tagen. Im „peri“- Kollektiv verblieb sie am längsten mit 4.0 (CI⁹⁵=3.1- 5.0) Tagen gegenüber 3.3 (CI⁹⁵=2.8- 3.8) und 3.4 (CI⁹⁵=2.6- 4.2) Tagen im „early“ beziehungsweise „late“ Kollektiv. [Tab. 10]

Zu ballonpumpenspezifischen Komplikationen kam es, auf das Gesamtkollektiv gesehen, in 13.5% (n=27) der Fälle. So waren 5% (n=10) davon leichte Komplikationen und 8.5% schwerwiegend. Die meisten Komplikationen traten in der Gruppe auf, welche die IABP zum zweiten Zeitpunkt erhalten hatte.

Es traten hier in 18.5% (n=15)

Zwischenfälle auf. [Tab. 11] Auffällig ist, dass insgesamt mehr schwerwiegende als geringradige Komplikationen erfasst wurden.

		Implantationszeitpunkt und kumulierte IABP Komplikationen			
		IABPComp		Gesamt	
		none	c. complication		
Moment	early	Anzahl	68 _a	8 _a	76
	% in Moment		89,5%	10,5%	100,0%
		% in IABPComp	39,3%	29,6%	38,0%
peri	Anzahl	66 _a	15 _a	81	
	% in Moment		81,5%	18,5%	100,0%
		% in IABPComp	38,2%	55,6%	40,5%
late	Anzahl	39 _a	4 _a	43	
	% in Moment		90,7%	9,3%	100,0%
		% in IABPComp	22,5%	14,8%	21,5%
Gesamt	Anzahl	173	27	200	
	% in Moment		86,5%	13,5%	100,0%

Tabella 11: Moment und IABPComp

3.6 Zusammenfassung der statistischen Aussagen für die Primärkollektive

Im Folgenden die Zusammenfassung der Daten aufgeschlüsselt auf die einzelnen Kollektive mit Erfassung des jeweiligen interkollektiven Signifikanzniveaus.

Früher- perioperativer und später Einsatz der Ballonpumpe und Assoziationsgrad den erhobenen Daten						
	„early“ IABP	„peri“ IABP	„late“ IABP	p values		
	(n= 76)	(n= 81)	(n= 43)	„early“ vs. „peri“	„early“ vs. „late“	„peri“ vs. „late“
Gender („male“)	78.9 (60)	77.8 (63)	60.5 (26)	>0.05	>0.05	>0.05
Age (years)	65.2 (62.7- 67.7)	67.7 (65.4- 69.9)	67.9 (65.1- 70.6)	>0.05	>0.05	>0.05
ASA- Score	3.7 (3.5- 3.8)	3.4 (3.3- 3.6)	3.4 (3.3- 3.6)	>0.05	>0.05	>0.05
EuroScore (mean %)	16.9 (13.3- 20.5)	17.4 (14.1-20.8)	15.5 (10.1- 20.8)	>0.05	>0.05	>0.05
LV ejection fraction (mean %)	34.6 (31.5- 37.8)	38.4 (35.0- 41.8)	49.4 (44.5- 54.4)	>0.05	<0.001*	<0.001*
Intervention („CABG“)	23.3 (20)	46.5 (40)	30.2 (26)	<0.003*	<0.001*	>0.05
Priority („emergency“)	57.9 (44)	43.2 (35)	14.0 (6)	>0.05	<0.001*	<0.001*
Ischemia (min)	69.1 (61.4- 76.8)	74.2 (67.1- 81.3)	95.1 (78.6- 111.7)	>0.05	<0.01*	<0.02*
Acute complications (+)	46.1 (35)	45.7 (37)	69.8 (30)	>0.05	<0.02*	<0.02*
Hemodynamic impairment (+)	15.8 (12)	18.5 (15)	30.2 (13)	>0.05	>0.05	>0.05
Diuresis (impaired)	11.8 (9)	16.0 (13)	25.6 (11)	>0.05	>0.05	>0.05
CPR	14.5 (11)	16.0 (13)	27.9 (12)	>0.05	>0.05	>0.05
ECMO	1.3 (1)	4.9 (4)	14.0 (6)	>0.05	<0.01*	>0.05
Dialysis	10.5 (8)	22.2 (18)	30.2 (13)	>0.05	<0.007*	>0.05
Dead in 30 days	13.2 (10)	27.2 (22)	37.2 (16)	>0.05	<0.003*	>0.05
IABP duration (min)	3.3 (2.8- 3.8)	4.0 (3.1- 5.0)	3.4 (2.6- 4.2)	>0.05	>0.05	>0.05
IABP complications (+)	10.5 (8)	18.5 (15)	9.3 (4)	>0.05	>0.05	>0.05

The Data above is presented in percent or mean with CI⁹⁵ (95% confidence interval). (+) are cumulated events. (*) significant

Tabelle 12: Kumulativdaten der Primärkollektive

3.7 Risikoscores und Outcome

Der ermittelte EuroSCORE™ vor Operationsantritt lag im Mittel bei einem Wert von 8.6 ± 3.3 beziehungsweise 16.8% (CI⁹⁵=14.6- 19.0), wobei die erste Quartile bei 6/ 5.6% und die dritte Quartile bei 11/ 21.4% lag. Die maximal Ausprägung dieses Prädiktors für operative Mortalität lag bei 19/ 81.5%. Im Hinblick auf den Hauptoutcome- Parameter

30- Tage-

Überleben

zeigten sich

signifikante

(p≤0.001)

Unterschiede

im mittleren ermittelten EuroSCORE™. Während in der Gruppe der Verstorbenen ein mittlerer Score von 25.3% (CI⁹⁵=19.7- 31.0) ermittelt wurde, betrug dieser in der Gruppe derer bei denen es zu keinem Ereignis kam, 14.1% (CI⁹⁵=12.0- 16.3). [Tab. 13]

Wie oben bereits erwähnt ließen sich keine signifikanten Unterschiede im mittleren Risiko bei Vergleich der Primärkollektive erkennen. [vgl. Tab. 3] Nach Gruppierung in

zwei Risikostufen konnte jedoch gezeigt werden, dass ein Patient, welcher der „highR“ Gruppe angehört, signifikant seltener eine späte Pumpenimplantation bekam.

Von den 114 untersuchten Patienten in der „CABG“- Gruppe hatte mit 41.2% (n=47) signifikant (p=0.005) weniger einen hohen EuroSCORE™- Wert als solche,

welche eine Operation benötigten, die zur „CABG+“- Gruppe zu zählen war. (60.5% (n=52)) [Tab. 14]

Beim mittleren ASA- Score ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „survival“ und „dead“

vorhanden.

[Tab. 15]

Auch

differiert er im

Hinblick auf

	30- Tage Überleben und mittleres Perioperatives Mortalitätsrisiko							
	n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
	Untergrenze		Obergrenze					
survival	152	14,129	13,244	1,0742	12,006	16,251	1,8	72,7
dead	48	25,294	19,727	2,8473	19,566	31,022	1,5	81,5
Gesamt	200	16,809	15,743	1,1132	14,613	19,004	1,5	81,5

Tabelle 13: Survival und ES

		Interventionsart und perioperatives Mortalitätsrisiko		
		EuroScore		Gesamt
		lowR	highR	
Intervention CABG+	Anzahl	34 _a	52 _b	86
	% in Intervention	39,5%	60,5%	100,0%
	% in EuroScore	33,7%	52,5%	43,0%
CABG	Anzahl	67 _a	47 _b	114
	% in Intervention	58,8%	41,2%	100,0%
	% in EuroScore	66,3%	47,5%	57,0%
Gesamt	Anzahl	101	99	200
	% in Intervention	50,5%	49,5%	100,0%
	% in EuroScore	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 14: Intervention und ES

	30- Tages- Überleben und ASA- Score							
	n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
	Untergrenze		Obergrenze					
survival	152	3,53	0,539	0,044	3,44	3,61	2	5
dead	48	3,52	0,652	0,094	3,33	3,71	2	5
Gesamt	200	3,53	0,567	0,04	3,45	3,6	2	5

Tabelle 15: Survival und ASA

die Implantationszeitpunkte nur marginal.

3.7.1 Frühes Outcome

Im Hinblick auf die Komplikationsrate innerhalb der ersten 48 Stunden fällt in der EuroSCORE™- Gruppe mit einem Prozentwert von >12% ein mit 62.1% (n=41) im Vergleich signifikant (p=0.01) erhöhter Prozentsatz an schweren Vorfällen gegenüber der Population mit niedrigem Risiko auf.(37.9%/ n=25) Gleiches gilt für die Gruppe ohne Zwischenfälle, bei der das Verhältnis 41.8% (n=41) zu

		Akut Komplikationen und perioperatives Mortalitätsrisiko				
		AComp			Gesamt	
		none	minor	major		
EuroScore	lowR	Anzahl	57 _a	19 _{a, b}	25 _b	101
		% in EuroS	56,4%	18,8%	24,8%	100,0%
		% in AComp	58,2%	52,8%	37,9%	50,5%
EuroScore	highR	Anzahl	41 _a	17 _{a, b}	41 _b	99
		% in EuroS	41,4%	17,2%	41,4%	100,0%
		% in Acomp	41,8%	47,2%	62,1%	49,5%
Gesamt		Anzahl	98	36	66	200
		% in EuroS	49,0%	18,0%	33,0%	100,0%
		% in Acomp	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 16: ES und AComp

58.2% (n=57) zwischen der „lowR“ und „highR“ Fraktion bestand. [Tab. 16] Die Höhe des ASA- Scores zeigt keine signifikante Assoziation.

Die Schwankung des Blutdrucks als der erste Surrogatparameter für die hämodynamische Situation in den ersten 48 Stunden postoperativ war in 20% (n=40) der Fälle auffällig. Hierbei wurden 6,5% (n=13) als moderat und 13,5% (n=27) als schwere Einschränkung eingestuft. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des präoperativen EuroSCOREs™ und ASA- Scores in den einzelnen Gruppen.

Als zweiter Parameter wurde die renale Urinproduktion mit den Risikoscores ins Verhältnis gesetzt. Im gesamt

		Diurese und mittleres perioperatives Mortalitätsrisiko						
		n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	Minimum	Maximum
						Untergrenze	Obergrenze	
Kollektiv traten in	normal	167	14,688	14,2218	1,1005	12,515	16,861	1,8 81,5
	impaired	33	27,539	18,7058	3,2563	20,907	34,172	1,5 79,5
	Gesamt	200	16,809	15,7434	1,1132	14,613	19,004	1,5 81,5

Tabelle 17: Diuresis und ES

16.5% (n=33) Einschränkungen auf. Im Hinblick auf den ASA- Score war auch hier kein Zusammenhang zu finden, jedoch fiel eine signifikante (p 0.001) Korrelation mit der Höhe des EuroSCORE™ auf. Es zeigte sich, dass 81.8% derer, die eine Einschränkung erlitten, zu der Gruppe mit dem höheren Risiko zählten. Der mittlere EuroSCORE™ in Prozent lag hier in der Gruppe derer ohne Einschränkung bei 14.7% (CI⁹⁵=12.5- 16.9), verglichen mit 27.5% (CI⁹⁵=20.9- 34.2) in der Gruppe mit einer Urinmenge von weniger als 2000ml am Tag. [Tab. 17]

3.7.2 Das Hauptoutcome – Die 30- Tage- Sterblichkeit

Von den betrachteten Patienten starben 24% (n=48) in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff. Von diesen erhielten 54,2% (n=26) einen „CABG+“- Eingriff. Die Mortalität aufgeschlüsselt nach Eingriffen war in der „CABG+“- Gruppe höher als in der Gruppe, die einzig einen Bypass erhielten (30,2/ 19,3%), jedoch ohne sich signifikant zu unterscheiden. (p=0.073)[Abb. 16]

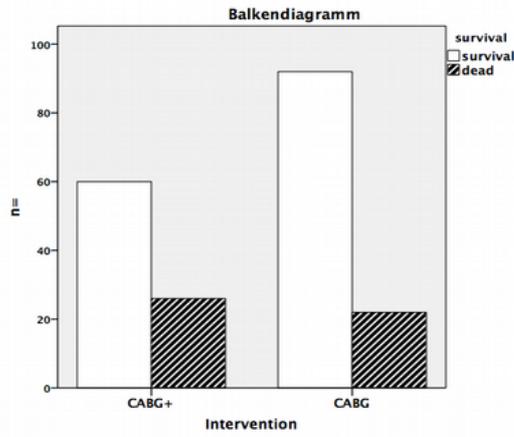


Abbildung 16: Survival und Intervention

Eine starke Korrelation der Mortalität in den ersten 30 Tagen und dem zuvor ermittelten EuroSCORE™ scheint gegeben. So ergab sich in der Gruppe der verstorbenen Patienten bei 70,8% (n=34) präoperativ ein hoher EuroSCORE™. Bei den Überlebenden wurde demgegenüber in 57,2% (n=87)

30- Tages- Sterblichkeit und perioperatives Mortalitätsrisiko

			survival		Gesamt
			survival	dead	
EuroScore	lowR	Anzahl	87 _a	14 _b	101
		% in EuroScore	86,1%	13,9%	100,0%
		% in survival	57,2%	29,2%	50,5%
EuroScore	highR	Anzahl	65 _a	34 _b	99
		% in EuroScore	65,7%	34,3%	100,0%
		% in survival	42,8%	70,8%	49,5%
Gesamt		Anzahl	152	48	200
		% in EuroScore	76,00%	24,00%	100,00%
		% in survival	100,00%	100,00%	100,0%

Tabelle 18: Mortality und ES

ein niedriger Score ermittelt. (p=0.001) [Tab. 18] Wie bereits erwähnt lag der gemessene mittlere Prozentwert in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher als in der „survival“- Gruppe. Der ASA- Score zeigte keine Assoziation mit ausreichendem Signifikanzniveau.

Auch der Zeitpunkt der Implantation zeigte wie oben beschrieben eine signifikante Korrelation. Diese sah so aus, dass, je später die Einbringung der Pumpe durchgeführt wurde, die Mortalität um so höher war. [vgl. Tab. 8]

Aus der logistischen Regression ging der Implantationszeitpunkt als eine der unabhängigen Variablen hervor, die einen signifikanten Zusammenhang in dieser Studie zeigten. Die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis Versterben war in der Gruppe mit später Implantation signifikant ($p=0.042$) höher ($OR=3.228$, $CI^{95}=1.044- 9.981$). Es ließ sich außerdem eine signifikante ($p=0.001$) mögliche Assoziation des prozentualen

Logistische Regression 30- Tages- Sterblichkeit						
	B	sd	p- Value	OR	95% CI (OR)	
					Unterer	Oberer
„early“			0,084			
„peri“	0,918	0,476	0,054	2,504	0,986	6,359
„late“	1,172	0,576	0,042*	3,228	1,044	9,981
Euroscore (%)	0,045	0,014	0,001*	1,046	1,017	1,074
Intervention	-0,188	0,48	0,695	0,829	0,324	2,122
Priority	0,224	0,505	0,657	1,251	0,465	3,367
Gender	-0,93	0,393	0,018*	0,395	0,183	0,852
Age	0,013	0,023	0,567	1,013	0,969	1,059
EF (%)	0,024	0,013	0,076	1,024	0,998	1,052

(*) significant

Tabelle 19: Regression mortality

EuroSCOREs™ darstellen, bei der das Eintrittswahrscheinlichkeitsverhältnis um den Faktor 1.046 bei Erhöhung um einen Scoreprozentpunkt ansteigt ($OR=1.046$, $CI^{95}=1.017- 1.074$). Ferner war die Chance zu versterben in der Gruppe der männlichen Probanden signifikant ($p=0.018$) geringer als bei Frauen ($OR=0.395$, $CI^{95}=0.183- 0.852$). Für weitere getestete Faktoren wie die Art des Eingriffs, die Eingriffspriorität, das Patientenalter bei Aufnahme und die Ejektionsfraktion ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge nach den vorliegenden Daten. Auch war keine eindeutige Änderung des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses für das Outcome „dead“ zwischen den Zeitpunkten „early“ und „peri“ zu ermitteln. [Tab. 19]

3.7.3 Die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens

Im analysierten Kollektiv war in 19,5% ($n=39$) der Fälle der Einsatz eines Nierenersatzverfahren innerhalb von 30 Tagen nach Operation notwendig. In drei Fällen bestand schon zuvor eine Dialysepflichtigkeit. Die Anteile im Bezug auf die Primärkollektive unterschieden sich signifikant [vgl. Tab. 9], und eine notwendige Blutwäsche

war mit 71.8% ($n=28$)

signifikant ($p=0.002$) mit einem hohen

Nierenersatzverfahren und mittleres perioperatives Mortalitätsrisiko								
	n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
-	161	15,084	14,8435	1,1698	12,774	17,395	1,5	81,5
+	39	23,926	17,4843	2,7997	18,258	29,593	3,7	72,7
Gesamt	200	16,809	15,7434	1,1132	14,613	19,004	1,5	81,5

Tabelle 20: Dialysis und ES

EuroSCORE™- Wert assoziiert. Auch differierte der mittlere gemessene Scorewert in Prozent signifikant. ($p=0.001$) Betrag er bei denjenigen, die kein NEV im Laufe ihrer Behandlung benötigten, im Mittel 15.1% ($CI^{95}=12.8- 17.4$), so war er mit 23.9% ($CI^{95}=18.3- 29.6$) in der Gruppe die eine Dialyse benötigten deutlich höher. [Tab. 20] Der ASA- Score zeigte auch hier keinen signifikanten Zusammenhang.

Aus der logistischen Regression ließ sich herleiten, dass die Chance für den nötigen Einsatz eines Nierenersatzverfahrens in der Studie assoziiert mit dem Zeitpunkt der Implantation war. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis ein Nierenersatzverfahren zu erhalten war für einen Patienten, der zum Zeitpunkt „late“ die IABP erhalten hatte signifikant ($p=0.014$) erhöht ($OR=4.289$, $CI^{95}=1.339- 13.736$). Aber auch für den Zeitpunkt „peri“ galt eine signifikant ($p=0.042$) erhöhte Wahrscheinlichkeit ($OR=2.627$, $CI^{95}=1.008- 6.845$). Die Erhöhung des EuroSCOREs™ um einen Prozentpunkt war

	Logistische Regression Nierenersatzverfahren					
	B	sd	p- Value	OR	95%- CI (OR)	
					Unterer	Oberer
“early”			0,041			
“peri”	0,966	0,489	0,048*	2,627	1,008	6,845
“late”	1,456	0,594	0,014*	4,289	1,339	13,736
Euroscore (%)	0,03	0,013	0,024*	1,03	1,004	1,058
Intervention	0,224	0,484	0,644	1,251	0,484	3,229
Priority	0,32	0,503	0,524	1,377	0,514	3,691
Gender	-0,457	0,411	0,266	0,633	0,283	1,417
Age	0,018	0,023	0,436	1,018	0,973	1,065
EF (%)	0,007	0,014	0,634	1,007	0,979	1,035

(*) significant

Tabelle 21: Regression Dialysis

signifikant ($p=0.024$) mit einem Anstieg des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses um den Faktor 1.03 für eine postoperative Behandlung mit Dialyse oder Hämofiltration assoziiert. ($OR=1.03$, $CI^{95}=1.004- 1.058$) Die Art des vorgenommenen Eingriffs, dessen Priorität und vorher festgestellte demographische Faktoren (Alter/Geschlecht) lassen aufgrund eines niedrigen Signifikanzniveaus ($p>0.05$) keine Zusammenhänge mit diesem Outcome vermuten. Auch die Ejektionsfraktion vor Operation scheint kein Kriterium zu sein. [Tab. 21]

3.7.4 Die Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung

Bei 5,5% (n=11) war in den ersten 30 Tagen postoperativ der Einsatz einer ECMO notwendig. Bei diesen wurde die IABP eher spät eingesetzt. [vgl. Abb. 14] Im Hinblick auf die Scores lagen keine signifikanten Unterschiede in den Risikogruppen, bezüglich einer Membranoxygenierung vor.

Im Zuge der logistischen Regression ließ sich zeigen, dass die Chance ein ECMO-

Logistische Regression extrakorporale Membranoxygenierung						
	B	sd	p= Value	OR	95% CI (OR)	
					Unterer	Oberer
“early”			0,468			
“peri”	0,818	1,168	0,484	2,266	0,23	22,344
“late”	1,432	1,219	0,24	4,187	0,384	45,649
Euroscore (%)	0,028	0,025	0,247	1,029	0,98	1,08
Intervention	-2,817	1,287	0,029*	0,06	0,005	0,744
Priority	0,655	1,084	0,545	1,926	0,23	16,122
Gender	-0,491	0,697	0,481	0,612	0,156	2,399
AgeAdmission	-0,034	0,04	0,397	0,967	0,893	1,046
EF (%)	0,041	0,024	0,083	1,042	0,995	1,091

(*) significant

Tabelle 22: Regression ECMO

Verfahren zu benötigen im betrachteten Studienkollektiv in der Gruppe derer, die eine reine Bypass- Operation erhielten, signifikant (p=0.029) geringer war als in der „CABG+“- Gruppe (OR=0.06, CI⁹⁵=0.005- 0.744). Die unabhängigen Variablen Zeitpunkt der Implantation, Höhe des präoperativ gemessenen intraoperativen Mortalitätsrisikos, demographische Faktoren sowie Priorität und EF zeigten keine signifikante Assoziation. [Tab. 22]

3.8 Die IABP und ihre spezifischen Komplikationen

Der Einsatz der untersuchten IABP führte in 13,5% (n=27) zu spezifischen Nebenwirkungen, wobei 5% (n=10) als „minor“ und 8,5% (n=17) als „major“ verschlüsselt

wurden. In 40 % (n=80) der Fälle wurde die IABP mehr als vier Tage im

	IABP Verweildauer und kummulierte Komplikationen							
	n=	Mittelwert	sd	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
none	173	3,36	2,494	0,19	2,98	3,73	0	19
c. complication	27	5,3	6,597	1,27	2,69	7,91	0	35
Gesamt	200	3,62	3,392	0,24	3,15	4,09	0	35

Tabelle 23: IABPDauer und IABPComp

Patienten belassen. In dieser „long“- Gruppe kam es zu 60% (n=6) der leichten und

64,7% (n=11) der schweren Komplikationen. Die kumulierte Komplikationsrate aus „minor“ und „major“ Ereignissen ist mit 21,3% (n=17) in der Gruppe mit langer Verweildauer signifikant ($p=0.009$) höher als in der „short“- Gruppe mit 8,3% (n=10).

In der Gruppe ohne Komplikationen war die mittlere Verweildauer mit 3.4 Tage ($CI^{95}=3.0- 3.7$) signifikant ($p=0.005$) kürzer als in der Gruppe mit Komplikationen (kumuliert) bei der diese bei 5.3 Tage ($CI^{95}=2.7- 7.9$) lag. [Tab. 23]

Betrachtet man die gegenpulsationsspezifischen Komplikationen im Bezug auf den Zeitpunkt des Einbringens, so waren wie bereits oben erwähnt keine relevanten Unterschiede zu ermitteln. [vgl. Tab. 11] Auch die Verweildauer differierte nur geringfügig, auf die Primärkollektive gesehen. [vgl. Tab. 10]

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es zu erörtern, ob eine frühe Implantation der intraaortalen Ballonpumpe mit einem besseren Outcome der untersuchten Individuen assoziiert ist. Im Vergleich mit anderen ähnlichen Studien soll eine kritische Einschätzung sowohl des Nutzens als auch der Problematik dieser Interventionsstrategie erörtert werden, um einen Beitrag zur Entscheidungsfindung zu leisten.

Aus dieser Studie gehen bis hier, bezogen auf die primäre Fragestellung, drei Kernaussagen hervor. Patienten mit einem hohen EuroSCORE™ verstarben häufiger und erhielten öfter eine ECMO oder ein Nierenersatzverfahren, jedoch nicht häufiger eine IABP zu einem frühen Zeitpunkt. (1) Ein Studienteilnehmer der zum frühen Zeitpunkt eine IABP erhielt, hatte eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit in 30 Tagen zu versterben, jedoch nicht signifikant häufiger einen niedrigen EuroSCORE™. (2) Für die Gegenpulsation spezifische Komplikationen traten bei längerer Liegedauer, jedoch nicht bei Patienten häufiger auf, die die Pumpe zum Zeitpunkt „early“ bekamen. (3)

Es ist nun zu prüfen, ob der logische Schluss aus diesen Aussagen, dass nämlich der häufigere frühe Einsatz der IABP, aufgrund von einem hohen ermittelten EuroSCORE™-Wert das Outcome im gesamten Kollektiv verbessern kann, ohne zur Erhöhung der spezifischen Komplikationsrate zu führen, nach kritischer Betrachtung Bestand hat.

Ein wichtiger Faktor im Vergleich zweier Kollektive ist die Gruppenhomogenität im Bezug auf Alter, Geschlecht, Risikostratifizierung und Operationsmodalitäten. Eine solche ist jedoch in den meisten Fällen nicht gegeben, da keine prospektive Studie mit Randomisierung durchgeführt werden kann. Die Entscheidung zur Implantation und deren Zeitpunkt wird individuell im Behandlungsverlauf durch den zuständigen Arzt aufgrund von Änderungen in der hämodynamischen Situation des Patienten erwogen und durchgeführt. Es existiert keine Leitlinie, die ein einheitlicheres Vorgehen bedingen würde. Aufgrund dessen ist eine homogene Verteilung in den Gruppen nicht möglich. Auch eine prospektive Studie wäre diesbezüglich limitiert, da sie ethisch nicht vertretbar wäre.

4.1 Datenerhebung

Da es sich in vorliegender um eine retrospektiv angelegte Studie handelt, konnten die Daten nicht exakt einheitlich und unter Verblindung erhoben werden. Daher sind mehrere Probleme zu formulieren.

Die Ejektionsfraktion musste aus unterschiedlichen Bestandteilen der Patientenakte erhoben werden. Die Daten wurden sowohl aus externen Echokardiographie- Protokollen als auch aus solchen entnommen, die im im Zuge von im Haus durchgeführten Herzsonografien entstanden waren. Dies kann aufgrund von Unterschieden in Qualität der Geräte, unterschiedlichen Gewohnheiten bei der Dokumentation und variierenden Fähigkeiten des durchführenden Arztes zu einer fehlenden Vergleichbarkeit der Daten führen. Sind die erhobenen Daten also repräsentativ?

Die Vollständigkeit der Daten musste vorausgesetzt werden, und es wurden aufgrund des zeitlichen Abstandes keine Daten im nachhinein erhoben. Der EuroSCORE™ ist ein Parameter der sehr anfällig für eine unvollständige Datenlage erscheint, da er auf einer Vielzahl von zu entnehmenden Parametern basiert. Wie genau ist die Erhebung des Scores in dieser Studie gelungen?

Auffällig war ferner, dass bei erhobenen Komplikationsraten die Raten der schweren Komplikationen stets höher gemessen wurden. Was sind mögliche Gründe dafür, und sind die erhobenen Werte mit denen in der Literatur vergleichbar? Der Klärung dieser Fragen soll im Folgenden nachgegangen werden.

4.2 Kollektiv

Aufgrund des geringen Angebots an thematisch ähnlichen Studien war es nicht möglich eine solche zu finden, welche exakt gleiche Variablen erhebt. In der Studie von Ranucci, M., et al. (2010) in der 182 Studienteilnehmer eine IABP erhielten war der Implantationszeitpunkt eine dichotome Variable.¹⁷⁵ Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, fasste ich zwei Ausprägungen meiner untersuchten Variable zu einer zusammen. Die Ausprägungen „early“ und „peri“ vereinte ich zur Gruppe „EARLY“, da dies am ehesten dem zu vergleichenden Kollektiv entsprach. Wird diese mit der späten Gruppe verglichen, wird diese im Folgenden auch mit Großbuchstaben geschrieben. („Late“)

4.2.1 Umfang des Kollektivs

Da die Interventionen in allen drei Kollektiven im Zeitraum zwischen 2007 bis 2012 durchgeführt wurde ist eine Vergleichbarkeit diesbezüglich gegeben. Es wurden 76 Pumpen zum Zeitpunkt „early“ und 81 beziehungsweise 43 zum Zeitpunkt „peri“ und „late“ Implantiert. Es ergibt sich ein Verhältnis von 67,6% in der Vergleichsstudie zu 78,5% hervorgehend aus den vorliegenden Daten. Die Geschlechterverteilung ist vergleichbar. In der Referenzgruppe „Early“ waren 22,0% weiblich und in der späten Gruppe 35,6% verglichen mit 21,65% und 39,5% in dieser Studie.¹⁷⁴ Der Unterschied in der Stärke der einzelnen Gruppen könnte darauf zurück zu führen sein, dass in dieser Studie auch IABP inkludiert sind, welche ausserhalb des Operationssaals eingebracht wurden.

4.2.2 Alter

Die Altersverteilung der beiden Studien weicht nur in geringem Rahmen voneinander ab. Das mittlere Alter der vorliegenden Studie unterscheidet sich um 2.8 Jahre von der Vergleichsstudie. (66.8 ± 10.2 vs. 69.6 ± 8.2 Jahre) Die Altersverteilung der verglichenen Kollektive im Vergleich zu der Studie von Ranucci, M., et al. sieht wie folgt aus. In der „Early“ Fraktion steht ein mittleres Alter von 66.5 ± 10.5 , 68.7 ± 8.4 Jahren gegenüber, was eine Differenz von 2.2 Jahren bedeutet. Die Gruppe mit der späten Implantation in dieser Studie ist im Mittel 3.6 Jahre jünger als jene im Vergleichspaper.¹⁷⁵ (67.9 ± 9.0 vs. 71.5 ± 7.5)

4.2.3 Die Ejektionsfraktion

Die mittlere Ejektionsfraktion liegt bei 39.3% ($CI^{95}=37.1-41.6\%$) über das gesamte Kollektiv. Im Vergleich zur Studie von Ranucci, M., et al. weicht die hier ermittelte

¹⁷⁴Ranucci, M., Ballotta, A., Castelvechio, S., De Vincentiis, C., Biondi, A., Parisi, A., ...,

Frigiola, A. (2010) Perioperative heart failure in coronary surgery and timing of intra-aortic balloon pump insertion. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54 (7), 878- 884

¹⁷⁵Berry C., Doughty R., Granger C, Køber L, Massie B, McAlister F, ..., Gude F. (2012) The

survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection

fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*, 33 (14), 1750- 1757

mittlere EF in der „Early“ Gruppe lediglich um 3.6% vom Literaturwert ab (36.6 vs. 33.0%) In der „Late“ Gruppe kommt es jedoch zu einer Abweichung um 13.4%. (49.4 vs. 36.0%) Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung ist die Tatsache, dass in der Vergleichsarbeit jeweils immer die niedrigsten ermittelten Werte berücksichtigt wurden. Demgegenüber berücksichtigte ich in der vorliegenden Studie bei angegebenen Spannen den höchsten Wert. Ein weiteres Problem welches in diesem Zusammenhang auftrat ist die Tatsache, dass die mittlere EF in der Gruppe der Verstorbenen 4.8 Prozentpunkte über der der Überlebenden lag. (43.0 vs. 38.2%) Dies erscheint unlogisch, da eine niedrige Ejektionsfraktion eine schlechtere Herzleistung beschreibt, was die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis Tod erhöht.¹⁷⁵ Bedenkt man dass die EF häufig in Abständen angegeben wird, welche bis zu 20 Prozentpunkte umfasst, ist die Genauigkeit und damit die Verwertbarkeit dieses Parameters als stetige Variable für diese Arbeit in Frage zu stellen. Diese Probleme wäre mutmaßlich in einem größeren Studienkollektiv nicht aufgetaucht. Stratifiziert nach den im EuroSCORE™ genutzten Gruppierungen schlecht (<30), intermediär (30-50) und gut (>50) ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen EF und Versterben in 30 Tagen im Gesamtkollektiv jedoch auch nicht vorhanden. (p=0.4)

4.2.4 Risikostratifizierung und Outcome - Der EuroSCORE™ als

Hauptscore und der ASA Score als mögliche Alternative

Die Ermittlung des individuellen Risikos für den Patienten sollte vor jeder Operation erfolgen um eine Entscheidung über Operabilität, Art des genutzten Operationsverfahrens und nötige unterstützende Therapieregime frühzeitig treffen zu können. Es gibt viele mögliche Scores, die in der Herzchirurgie Anwendung finden. Der New York State oder auch der Cleveland Clinic Risk Score stellen gut evaluierte Alternativen zum hier genutzten EuroSCORE™ [vgl. 1.6.1] dar.¹⁷³ Neben diesem wurde hier der anästhesiologische ASA- Score erfasst. [vgl. 1.6.2]

4.2.4.1 Eignung der Risikoscores als Prädiktor in diesem Studienkollektiv für die Haupt- und Nebenoutcome- Parameter

Im Vergleich mit den Literaturwerten wich das untersuchte Kollektiv im Mittel um 0.4 Scorepunkte ab. Die Werte lagen bei 8.7 im vorliegenden Kollektiv gegenüber 9.4 in der Literatur für die „EARLY“- Gruppe. Das Verhältnis in der „LATE“- Gruppe war 8.0 zu

8.2. Standardabweichungen sah die Vergleichsstudie nicht vor. Auffällig ist, dass in beiden Arbeiten der mittlere EuroSCORE™ Wert für die „EARLY“ Gruppe höher war, was jedoch nicht signifikant ist. Auch in der ursprünglichen dreigliedrigen Einteilung war kein signifikanter Zusammenhang zu ermitteln. In der vorliegenden Studie liegen die Werte der perioperativ erwarteten mittleren Mortalität und der tatsächliche beobachteten nur um 0.2 Prozentpunkte auseinander. (13,9% vs. 14.1%) In der „highR“ weicht der relative Anteil der tatsächlich Verstorbenen um 9% vom Vorhersagewert ab. (34.3% vs. 25.3%) Aus der Literatur ist auch zu entnehmen, dass niedrige EuroSCORE™ Werte zum Überschätzen, hohe EuroSCORE™ Werte oft zu einem Unterschätzen des eigentlichen Risikos führen.¹⁶²

Bei der Prüfung des Scores für das vorhandene gesamte Patientenkollektiv anhand einer ROC- Kurve ergibt sich ein Wert für die Fläche unter der Kurve (AUC) von 0.703. Dieser Wert liegt 0.057 unter dem Kontrollwert der ursprünglichen Entwicklungsstudie, bedeutet jedoch trotzdem, dass die Anwendung des Scores in dieser Studie zu einer noch guten

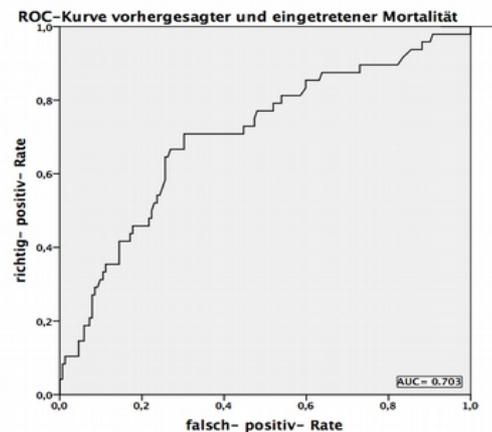


Abbildung 17: ROC- Kurve ES und Survival

Vorhersagbarkeit der tatsächlichen Mortalität geführt hat. Der abweichend niedrige Wert ist erklärbar mit der geringen Anzahl an untersuchten Fällen sowie dem abweichenden Studienkollektiv mit hohen durchschnittlichen Risikowerten.

Generell erscheint also der EuroSCORE™ als sinnvolle Wahl der Risikostratifizierung und auch als retrospektiv gut zu erheben. Allerdings ist allgemein zu bedenken, dass ein Abgleich mit Literaturwerten bei einem retrospektiven Studiendesign immer anzuraten ist, um sich vor der Anfälligkeit des Scores gegenüber uneinheitlich erhobenen und unvollständigen Daten zu schützen.

Im Zusammenhang mit Sekundäroutcomes wie nötige ECMO- Therapie, Nierenersatzverfahren und akuten Komplikationen konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden, wobei bei höherem Score mehr Ereignisse auftraten. In der Vergleichsstudie war bei 9,8% der „Early“- Gruppe ein NEV notwendig gegenüber 16,6% in dieser Studie. Auch konnte in der Arbeit von Ranucci, M., et al. und

dieser Erhebung gezeigt werden, dass die spätere Implantation mit einem signifikant höheren Prozentsatz (20.3%, 30,2%) an Dialysepflichtigkeit assoziiert war.¹⁷⁵

Die Höhe des ASA- Scores zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome des Patienten oder der Höhe des EuroSCOREs™ und scheint daher zur Risikoeinschätzung bei dem hier untersuchten Thema ungeeignet. Ein möglicher Grund ist die fehlende Differenziertheit des Scores mit nur 5 Faktorstufen, wovon zwei für das beobachtete Kollektiv in 96.5% der Fälle gewählt wurden.

4.2.5 Die Liegedauer und spezifische Komplikationsrate der IABP

Komplikationen welche mit der IABP in Verbindung gebracht werden konnten, traten in dieser Studie in 13,5% der Fälle auf. Damit liegt die Komplikationsrate im Rahmen der in Vergleichsliteratur, welche zwischen 7% bis 29% lag.^{22, 23}

Auffällig ist, dass die ermittelte Rate der minoren Komplikationen als geringer erfasst wurde als die der schwerwiegenden. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die leichten Zwischenfälle zum einen nicht leicht zu beobachten und assoziieren sind. Alle Patienten waren postoperativ auf der Intensivstation und bekamen Katecholamine, welche durch ihre vasokonstriktive Wirkung auch zu kalten minderperfundierten Akren führen können.¹⁷⁶ Ferner könnte eine vorbestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit zur Erklärung von aufgetretenen Ereignissen herangezogen worden sein. Dies ist sehr wahrscheinlich, da die PAVK einen Risikofaktor für IABP- Komplikationen darstellt und daher eng assoziiert ist. [vgl. 1.4.1.4] Zum anderen war eine Intervention definitionsgemäß für ein minores Ereignis nicht notwendig, was die Wahrscheinlichkeit für eine Dokumentation verringert.

Aufgetretene schwere Ereignisse mussten meist logisch hergeleitet mit der IABP assoziiert werden, da ein kausaler Zusammenhang in keinem Fall beschrieben war. Anhaltspunkte boten die Entfernung der Pumpe im Verlauf der Komplikation und das Literaturwissen um mögliche Komplikationen. [vgl. 1.4.1.4] Die Feststellung einer Kausalität bedarf umfangreicher Diagnostik und die Behebung der Komplikation stand im Vordergrund, weshalb mutmaßlich direkt die Explantation präferiert wurde.

Die Liegedauer der IABP lag zwischen 0 und 35 postoperativen Tagen, wobei die mittlere Verweildauer 3.6 Tage (CI⁹⁵=3.1- 4.1) betrug. Dieser ist vergleichbar mit den

¹⁷⁶Larsen, R. (2012). Kardiovaskuläre Medikamente. In Larsen, R., Anästhesie und

Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 23- 49). Berlin, Heidelberg: Springer

Literaturwerten zwischen 43.5 Stunden und 3.8 Tagen.^{177, 178, 179} Die Liegedauer konnte in dieser Studie als einziger Faktor identifiziert werden, welcher signifikant ($p=0.009$) mit der Komplikationshäufigkeit assoziiert zu sein scheint. So betrug sie in der Gruppe der kumulierten Komplikationen („minor“+ „major“) im Mittel 1.9 Tage länger als in der Gruppe ohne Zwischenfälle (3.4, $CI^{95}= 2.93- 3.73$ vs. 5.3 Tage, $CI^{95}= 2.69- 7.91$ ($p=0.006$)). Aus den Daten dieser Studie ist somit abzuleiten, dass eine kürzere Verweildauer einen möglichen Outcomevorteil für das untersuchte Kollektiv bieten könnte, was die Literaturdatenlage unterstützt.¹⁸⁰

4.3 Unterteilung nach Art der Intervention und deren Begründung

4.3.1 Vergleich der Kollektive

Bei betrachten der Studiendaten fiel auf, dass eine signifikante Heterogenität zwischen den Interventionsgruppen besteht. [Tab. 24] Sie unterschieden relevant

	Signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen			
	n =	CABG 114	CABG+ 86	p- Value
„early“ (%)		49.1 (56)	23.3 (20)	≤ 0.001
„late“ (%)		14.9 (17)	30.2 (26)	≤ 0.001
„emergency“ (%)		64.0	14.0	≤ 0.001
„highR“ (%)		41.2	60.5	0.007
EuroScore		7.93 ± 3.04	9.42 ± 3.56	0.002
EuroScore (%)		20.5 (16.7- 24.3)	14.0 (11.5- 16.6)	0.006
Ischämiezeit (min)		56.9 ± 22.4	103.0 ± 41.8	≤ 0.001

Tabelle 24: Unterschiede Interventionsgruppen

177Elahi, M., Chetty, G., Kirke, R., Azeem, T., Hartshorne, R., Spyt, T. (2005) Complications

Related to Intra-aortic Balloon Pump in Cardiac Surgery: A Decade Later. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 29 (6), 591- 594

178Arceo, A., Urban, P., Dorsaz, P., Chatelain, P., Verin, V., Suilen, C., ..., Chevrolet, J. (2003)

In-hospital complications of percutaneous intraaortic balloon counterpulsation. *Angiology*, 54 (5), 577- 585

179Meharwal, Z., Trehan, N. (2002) Vascular complications of intra-aortic balloon insertion in

patients undergoing coronary revascularization: analysis of 911 cases, *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 21 (4), 741- 747

180Boudoulas, K., Bowen, T., Pederzoli, A., Pfahl, K., Pompili, V., Mazzaferri, E. Jr. (2014)

Duration of intra-aortic balloon pump use and related complications. *Acute Cardiac Care*, 16 (2), 74- 77

in Priorität des Eingriffs, Risikogruppe und Ischämiezeit unter der OP. Auch im Bezug auf die Primärkollektive konnten signifikante Unterschiede gezeigt werden. Von all denen, die die Pumpe zum frühen Zeitpunkt erhielten, bekamen 73,7% einen reinen Bypass und 60.5% der „late“- Gruppe eine „CABG+“- Intervention ($p \leq 0.001$). Auch waren 85.9% der notfallmäßig Operierten der „CABG“- Gruppe zugeordnet wohingegen 64.3% der elektiven OPs aus der „CABG+“- Fraktion kamen ($p \leq 0.001$). Dabei hatte jemand der aus der „CABG+“- Gruppe kommt zu 60.5% einen hohen EuroSCORE™, wohingegen die „CABG“- Gruppe zu 58.8% einen Wert von $\leq 12\%$ für die perioperative Mortalität hatte ($p=0.007$). Der mittlere Wert lag bei $9.42 \pm 3.56 / 20.5\%$ ($CI^{95}=16.7-24.3\%$) für die „CABG+“- und bei $7.93 \pm 3.04 / 14.0\%$ ($CI^{95}=11.5-16.6\%$) für die „CABG“- Gruppe ($p=0.002 / 0.006$). Die Ischämiezeit unter der Operation differierte auch signifikant. Während im „CABG+“- Kollektiv im Mittel 103.0 ± 41.8 Minuten die Aorta abgeklemmt blieb, waren es im Falle einer „CABG“ nur 56.9 ± 22.4 Minuten ($p \leq 0.001$). Zusammengefasst erscheint die Behandlung beider Gruppen als ein homogenes Studienkollektiv zur Klärung meiner Leitfrage nicht differenziert genug. Daher werde ich sie im Folgenden als zwei Unterkollektive neben den Primärkollektiven behandeln.

4.3.2 Logistische Regression der beiden Unterkollektive

Aus den obigen Gründen führte ich jeweils eine weitere logistische Regression mit der abhängigen Hauptvariable 30- Tages- Überleben in den Teilgruppen „CABG“ und „CABG+“ durch.

In der Teilgruppe mit reiner Bypasschirurgie („CABG“) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf den Zeitpunkt, was die Mortalitätswahrscheinlichkeit in den ersten 30 postoperativen Tagen angeht. Eine Erhöhung des initial ermittelten

	Logistische Regression 30- Tages- Sterblichkeit (CABG)					
	B	sd	p- Value	OR	95% CI (OR)	
					Unterer	Oberer
“early”			0,245			
“peri”	0,931	0,63	0,14	2,537	0,738	8,725
“late”	1,099	0,863	0,203	3,001	0,553	16,274
Euroscore (%)	0,048	0,022	0,033*	1,049	1,004	1,096
Priority	-0,09	0,703	0,898	0,914	0,23	3,624
Gender	-1,275	0,619	0,039*	0,279	0,083	0,94
AgeAdmission	0,051	0,036	0,157	1,052	0,981	1,128
EF1	0,001	0,023	0,979	1,001	0,957	1,046

(*) significant

Tabelle 25: Regression Mortality (CABG)

EuroSCOREs™ um einen Prozentpunkt ging mit einer signifikanten ($p=0.033$) Erhöhung der Chance des Patienten zu versterben einher ($OR= 1.049$, $CI^{95}= 1.004- 1.096$). Ein männlicher Patient in dieser Gruppe hatte demgegenüber ein signifikant ($p=0.039$) niedrigeres Sterbewahrscheinlichkeitsverhältnis als eine Frau ($OR= 0.279$, $CI^{95}= 0.083- 0.94$). Für die weiteren geprüften Faktoren Priorität, Alter und Ejektionsfraktion ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. [Tab. 25]

Angewandt auf die „CABG+“- Gruppe stellten sich lediglich der EuroSCORE™ sowie die vor Operation ermittelte Ejektionsfraktion als signifikant mit dem Hauptoutcome assoziiert dar. Für den EuroSCORE™ galt, dass eine Erhöhung um einen

Logistische Regression 30- Tages- Sterblichkeit (CABG+)						
	B	sd	p- Value	OR	95% CI (OR)	
					Unterer	Oberer
“early”			0,298			
“peri”	1,253	0,832	0,132	3,5	0,685	17,881
“late”	1,238	0,9	0,169	3,448	0,591	20,117
Euroscore (%)	0,06	0,021	0,003*	1,062	1,02	1,106
Priority	0,896	0,811	0,269	2,451	0,5	12,019
Gender	-0,655	0,562	0,243	0,519	0,173	1,562
AgeAdmission	-0,032	0,032	0,324	0,969	0,909	1,032
EF (%)	0,052	0,021	0,014	1,053	1,011	1,098

(*) significant

Tabelle 26: Regression Mortality (CABG+)

Scoreprozentpunkt eine Erhöhung des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses um den Faktor 1.062 ($p=0.003$) zur Folge hatte ($OR= 1.062$, $CI^{95}= 1.02- 1.106$). Im Falle der Ejektionsfraktion war ein Anstieg signifikant ($p=0.014$) mit einer Erhöhung der Chance zu versterben assoziiert ($OR=1.053$, $CI^{95}= 1.011- 1.098$). [Tab. 26] Gründe für dieses Ergebnis wurden bereits früher in dieser Arbeit erörtert. [vgl. 4.2.3] Da beide Odds-Ratios sehr nah an eins gelegen sind scheinen die erhobenen Faktoren auf das hier untersuchte Unterkollektiv nur einen sehr geringen Einfluss zu haben. Zusammenfassend erscheint eine weitere Differenzierung nach Interventionskollektiven sinnvoll um eine spezifischere Aussage treffen zu können. In dieser Studie jedoch kommt es aufgrund der reduzierten Fallzahl in den untersuchten Subgruppen zu einem Verlust an Power, was dazu führen kann das sich eigentlich signifikante Zusammenhänge nicht zeigen könnten.

4.4 Kausalität

Eine Ursache- Wirkungsbeziehung lässt sich aufgrund des Studiendesigns nicht abschließend klären. Es ist nicht sicher zu sagen, welche Parameter den Einsatz der IABP bedingten beziehungsweise ob im Umkehrschluss eine frühere Intervention vielleicht das Auftreten von solchen Parametern verhindert hat. Ein gutes Beispiel dafür ist die postoperative hämodynamische Stabilität. Da die Implantation, egal zu welchem Zeitpunkt, aus Gründen dieses Bereichs durchgeführt wurde, liegt die Interpretation nahe, dass ein später Einsatz aufgrund von Einschränkungen erfolgte. Bedenkt man ferner, dass eine ECMO aufgrund kardiopulmonaler-, eine Dialyse aufgrund renaler Einschränkungen sowie die Sterblichkeit als Kreislaufversagen erheblich mit der Hämodynamik assoziiert sind, ist es logisch, dass hier keine Aussagen auf Kausalität getroffen werden können. Es ist nicht zu klären, ob ein Patient eine Implantation bekam weil er eine Einschränkung hatte, noch ob er die Einschränkung hatte weil er die Implantation zu einem bestimmten Zeitpunkt bekam.

4.5 Limitierung der Studie und Perspektive

Die Aussagen, welche die vorliegende Studie zu treffen vermag, müssen unter folgenden hauptsächlichen Kritikpunkten gesehen werden.

Da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt war es nicht möglich Gruppenhomogenität durch zum Beispiel initiale Randomisierung im Hinblick auf die einzelnen Primärkollektive zu erreichen, was die Aussagekraft einschränkt. (1) Die zugrundeliegenden Daten sind nicht einheitlich entstanden, was die Homogenität der erhobenen Studiendaten und damit auch die Ergebnisse in Frage stellt. (2) Die Vollständigkeit der Daten musste vorausgesetzt werden, da keine weitere Erhebung möglich war. (3) Im Hinblick auf die Komplikationen der Ballonpumpe war es nicht eindeutig möglich, diese spezifisch zuzuordnen. (4) Das retrospektive Studiendesign dieser Studie ist ungeeignet, um kausale Zusammenhänge zu identifizieren. (5) Rückblickend ist das beobachtete Kollektiv zu klein geraten, um Aussagen über Zusammenhänge in Teilkollektiven zu treffen. (6)

Um diese Probleme in einer möglichen Folgestudie mit gleicher Fragestellung zu umgehen wären folgende Adaptionen denkbar.

Es müsste prospektiv auf Homogenität von demographischen, prozeduralen und Risikodaten in die einzelnen Primärkollektive randomisiert werden. Dazu wäre es notwendig im Verlauf früh erhebbare Faktoren als Einschlusskriterium zu formulieren. Mögliche Filterkriterien wären eine EF kleiner 50% und der Bedarf einer operativen Intervention mit HLM.

Um eine bessere Vergleichbarkeit in einer möglichen zukünftigen Studie im Vorhinein zu gewährleisten, wäre es möglich einen normierten Bogen zu erstellen, auf dem nötige Parameter der inkludierten Patienten bezüglich Risikostratifizierung, Operationsmodalitäten, Implantationszeitpunkt sowie Outcomekriterien während des laufenden Prozesses einheitlich dokumentiert werden. Im besten Fall werden die Untersuchungen alle durch den gleichen Untersucher mit den gleichen Geräten durchgeführt und erfasst. Die Definitionen für Ausprägungen sind vor Erfassung klar definiert und im Fall der IABP müssen eventuelle spezifische Nebenwirkungen auf Kausalität geprüft werden.

Um eine Aussage über die Kausalität treffen zu können wäre es notwendig ein zwei Gruppen umfassendes Kollektiv mit zwei Zeitpunkten, „EARLY“ und „LATE“ mit der gleichen Definition der Ausprägungen wie in dieser Studie zu schaffen. Die Variante „peri“ würde nicht genutzt, da sich in dieser Studie zu wenig signifikante Assoziationen zeigten. Die Implantation der Pumpe müsste unabhängig vom Individualverlauf des Patienten zum ersten beziehungsweise zweiten Zeitpunkt eingebracht werden. Ein Outcomevergleich beider Gruppen im Bezug auf die oben verwandten Parameter mit Hilfe einer binär logistischen Regression wäre in der Lage, eine Aussage über das Ausmaß der Ursache- Wirkungsbeziehung zu treffen.

Insgesamt müsste von vornherein ein größeres Gesamtkollektiv gewählt werden, oder aber es dürften nur Patienten des einen oder anderen Nebenkollektives („CABG“/ „CABG+“) inkludiert werden, um spezifischere Aussagen über diese treffen zu können.

Eine nach diesem Design durchgeführte Studie hätte sicherlich ein hohes Maß an Aussagekraft. Sie ist jedoch meiner Meinung nach nicht uneingeschränkt durchführbar, da sie das Wohl des Patienten nicht als primäre Intention berücksichtigt. So wäre es zwar möglich durch Randomisierung homogene Gruppen zu schaffen, aber nicht diese bei möglichen aufkommenden Komplikationen auch zu erhalten. Ein für die späte Implantation randomisierter Patient, welcher zu einem früheren Zeitpunkt eine IABP benötigte müsste diese auch bekommen und würde damit die gleichmäßige Verteilung

gefährden.

Da also auch in diesem Fall keine Aussagen über Kausalzusammenhänge getroffen werden dürfen bleibt noch die Umsetzung im Tiermodell. Hier ist es möglich Daten einheitlich zu erfassen und Interventionen ungeachtet von Outcome und Komplikationen durchzuführen, wobei in diesem Fall die Übertragbarkeit auf den humanen Organismus fraglich ist. Aufgrund dessen ist meiner Meinung nach eine abschließende Klärung meiner Fragestellung nicht möglich. Lediglich eine Annäherung an Kausalitäten durch logische Verknüpfung scheint erreichbar.

4.6 Schlussfolgerung

Die Sterberate bei früher Pumpenimplantation war signifikant geringer als diejenigen bei der Implantation zu einem späten Zeitpunkt, wobei die Höhe des Risikoscores keine eindeutige Assoziation mit dem Implantationszeitpunkt zeigte. Ein hoher Score- Wert und der späte Implantationszeitpunkt war signifikant assoziiert mit einem häufigeren Versterben und auch mit allen anderen Sekundäroucomes. Somit bieten sich unter anderen diese zwei wahrscheinlichsten Erklärungen an. Einerseits dass entweder ein Patient, dessen Zustand sich im Laufe des Prozesses verschlechterte, die IABP eher spät bekam (1), oder eine frühe Implantation bei gleichem vorbestehenden Mortalitätsrisiko zu einem besseren Outcome führte, weil der Entwicklung wie in (1) vorgebeugt wurde.

Im Hinblick auf die IABP selbst war eine Assoziation von Dauer der Therapie und spezifischer Komplikationsrate nachweisbar. Der Zeitpunkt der Einbringung scheint keine relevante Assoziation mit der Höhe der Komplikationsrate der IABP und auch nicht mit der Verweildauer der Pumpe zu haben. Daher muss als sicher gelten, dass eine frühe Implantation einer IABP im Umfang der untersuchten Daten keine negative Einflüsse hatte, die jeweilige Therapie jedoch möglichst kurz gehalten werden sollte.

5 Einbettung der Studienergebnisse in die aktuelle Datenlage

Der Journal Impact Factor (IF) ist ein in den 1960er Jahren von Garfield, E. und Sher, I. geschaffenes Instrument zur Bewertung von Veröffentlichungen und wird vom Institute for scientific information herausgegeben. Es basiert auf der Anzahl der Zitate in anderen Publikationen im betreffenden Jahr bezogen auf im Journal selbst erschienene Artikel der vergangenen zwei Jahre und der Anzahl dieser Artikel selbst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen unterschiedlich viel publiziert wird.¹⁸¹ Das "Lancet" hatte so im Jahr 2014 zum Beispiel einen Impact Factor von 39.207 wohingegen ein Journal mit dem Namen "Abdominal Imaging" einen IF von 1.73 erzielte. Alle weiteren Impact- Factor- Werte wurden einer einheitlichen Quelle entnommen und stammen ebenfalls aus 2013/14.¹⁸² Nach dem Oxford Centre for Evidence- Based- Medicine kann man Studien nach deren Evidenzlevel (EL) einteilen. Hierbei steht das Level 1 für Daten die aus mehreren randomisierten Studien gewonnen wurden und Level 2 für solche Aussagen, welche aus einer einzelnen randomisierten Studie stammen. Level 3 steht dafür dass eine nicht randomisiert- kontrollierte Studie vorliegt und Level 4 für Fall- Serien und Fall- Kontrollarbeiten. Der Expertenkonsens mit dem niedrigsten Evidenzgrad wird dem Evidenzlevel 5 zugeordnet.¹⁸³

Die schon in der Diskussion bemühte Vergleichsstudie von Ranucci, M., et al. mit dem Titel „Perioperative heart failure in coronary surgery and timing of intra-aortic balloon pump insertion“ wurde 2010 im Acta Anaesthesiologica Scandinavica veröffentlicht. Dieses Journal hat einen im Rahmen des beforschten Feldes mittleren Impact Factor von 2.31. Es handelt sich ebenfalls um eine retrospektiv angelegte Studie mit 7.270 Patienten, wobei davon lediglich 1.051 umfassend erfasst wurden, weil sie eine perioperative Herzinsuffizienz zeigten. Dies entspricht einem Evidenzlevel 3. Diese Studie inkludierte nicht nur Patienten die einen Bypass erhielten, sondern, auch andere kardiochirurgische Eingriffsarten, weshalb sie als Vergleich herangezogen wurde. Sie schlägt vor, dass der

181Garfield, E. (1999) Journal impact factor: a brief review. Canadian Medical Association Journal, 161 (8), 979- 980

182CiteFactor - Academic Scientific Journals. (2014) Impact Factor List 2014. Abgerufen von http://www.citefactor.org/journal-impact-factor-list-2014_0-A.html

183Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. (2011) "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Abgerufen von <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

frühe Einsatz bei Patienten mit unabhängigen Risikofaktoren für perioperative Herzinsuffizienz durchgeführt werden sollte.¹⁷⁵ Eine zweite retrospektive Studie, welche auch nicht Bypasspatienten berücksichtigte wurde von Ramnarine, I., et al. (2005) durchgeführt. (EL 3) In ihr wurden wie auch in der vorliegenden Arbeit die Höhe des EuroSCOREs™ und der Zeitpunkt der IABP- Insertion als unabhängige Prädiktoren für die postoperative Mortalität identifiziert. Sie erschien im *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, dessen IF 2.814 2014 im mittleren oberen Bereich lag.¹⁸⁴

Eine Meta- Analyse aus dem Jahr 2008 von Dyub, A., et al. hatte die Fragestellung ob ein Nutzen in der präoperativen Behandlung mit IABP für Hochrisikopatienten besteht, die eine Bypassoperation erhalten mussten. Es wurden vier randomisiert kontrollierte Studien (RCT) und sechs Kohortenstudien inkludiert, was nach dem Oxford Centre dem Evidenzniveau 1 entspricht, jedoch durch die Inklusion der Kohortenstudien mit Abstrichen. Die Studie erschien im *Journal of cardiac surgery* welches mit einem Impact Factor von 0.888 ein eher geringes Renommee hat. Es wurde gezeigt das die präoperative Implantation mit einer kumulativen OR von 0.41 für die Krankenhausmortalität einherging. In nur 3.7% der Fälle kam es zu den Komplikationen Extremitätenischämie oder Hämatom an der Insertionsstelle.¹⁸⁵ Eine zweite Meta- Analyse aus dem Jahr 2012, die sieben RCTs mit einem Gesamtkollektiv von 177 Patienten inkludierte (EL 1), erschien in *Coronary Artery Disease*. (IF 1.302) Auch hier wurde hinterfragt, ob ein Bypasspatient der eine frühe Insertion erhielt einen Outcomevorteil hatte. Das mittlere relative Risiko über alle Studien hinweg für Sterblichkeit, perioperative Herzinsuffizienz und Krankenhausaufenthaltsdauer beziehungsweise den Aufenthalt auf der Intensivstation waren signifikant geringer, verglichen mit dem Kontrollkollektiv. In 7.4% kam es zu Komplikationen und es lag kein Fall eines IABP assoziierten Todes vor.¹⁸⁶ Im

184Ramnarine, I., Grayson, A., Dihmis, W., Mediratta, N., Fabri, B., Chalmers, J. (2005) Timing of intra-aortic balloon pump support and 1-year survival. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 27 (5), 887- 892

185Dyub, A., Whitlock R., Abouzahr, L., Cinà, C. (2008) Preoperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*, 23 (1), 79- 86

186Sá, M., Ferraz, P., Escobar, R., Martins, W., Nunes, E., Vasconcelos, F., Lima, R. (2012) Prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Coronary Artery Disease*, 23 (7), 480-

renommierten *Annals of Thoracic Surgery* mit einem Impact Factor von 3.631 erschien 2009 eine Studie von Santarpino, G. Et al.. In dieser wurde ein Kollektiv von Hochrisikopatienten ($ES \geq 12$), welche präoperativ eine IABP erhielten, mit einem Kollektiv mit normalem Risiko ($ES \leq 5$) ohne prophylaktischen IABP Einsatz ein Jahr nach Bypassoperation verglichen. (EL 3) Sie kam zu dem Ergebnis, dass der frühe Einsatz der IABP das Outcome der Gruppe mit hohem Risiko im Bezug auf Versterben, Myokardinfarkt, wiederkehrende Angina und nochmals durchzuführende Koronarintervention auf das Niveau der Niedrigrisikogruppe zu verschieben scheint.¹⁸⁷ Einen weiteren interessanten Beitrag leisteten Christenson, J., et al. in diesem Journal. Sie stellten in ihrer randomisierten prospektiven Studie (EL 2) Patienten mit hohem Operationsrisiko, welche eine präoperative IABP Implantation zu unterschiedlichen Zeitpunkten bekamen, einer Kontrollgruppe ohne diese Behandlung gegenüber. Die frühe Implantation wurde zu den Zeitpunkten 2, 12 und 24 Stunden präoperativ durchgeführt, wobei die Fragestellung war, ob es zu outcome unterschieden bezüglich dieser drei Einsatzpunkte käme. Auch in dieser Studie konnte ein positiver Effekt des frühen Einsatzes gezeigt werde, jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede unter den drei frühen Zeitpunkten.¹⁸⁸

Den größten Impact Factor und damit auch hier die größte Relevanz hatte die Meta-Analyse von Theologou, T., et al., die 2011 in der Cochrane Database of Systematic Reviews erschienen ist. (IF 5.939) Aus fünf randomisiert kontrollierten Studien (EL 1) wurden Daten inkludiert, in denen Hochrisikopatienten mit Bypass- Operation, die präoperativ mit einer IABP versehen wurden, bezüglich ihres Outcomes mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden. Es zeigten sich signifikante Outcomevorteile im Bezug auf die Krankenhaussterblichkeit und den Cardiac- Index. Die Studie bezeugt ein mögliches Profitieren von der Intervention bei Hochrisikopatienten, jedoch kritisiert sie die Qualität, Validität und Generalisierbarkeit der verwandten Arbeiten und rät daher von

486

- 187Santarpino, G., Onorati, F., Rubino, A., Abdalla, K., Caroleo, S., Santangelo, E., Renzulli, A. (2009) Preoperative intraaortic balloon pumping improves outcomes for high-risk patients in routine coronary artery bypass graft surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 87 (2), 481- 488
- 188Christenson, J., Simonet, F., Badel, P., Schmuziger, M. (1999) Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 68 (3), 934- 939

einer generellen Nutzung der IABP im beforschten Kollektiv ab.¹⁸⁹

Die aktuelle deutsche S3- Leitlinie, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), unterteilt ihre Empfehlungen in drei Grade. Dabei entspricht Grad A einer starken Empfehlung, B einer Empfehlung und 0 einer offenen Empfehlung.²

Dementsprechend empfiehlt die DGTHG, dass bei hämodynamisch stabilen Hochrisikopatienten ein früher IABP Einsatz angeraten ist. (B) Die IABP sollte früh implantiert werden, wenn das HLM- Weaning erschwert oder unmöglich ist. (B) Bei kardiochirurgischen Patienten mit einer kardialen Dekompensation sollte vor dem Eingriff eine IABP- Implantation erwogen werden. (B) Liegt eine akute Rechtsherzinsuffizienz vor kann der frühe Einsatz der IABP ergänzend zur medikamentösen Therapie erfolgen. (0)²

Die in der Literatur vorherrschende Meinung deckt sich größtenteils mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Der frühe Einsatz der IABP scheint bei Patienten mit hohem perioperativen Operationsrisiko einen positiven Effekt auf die Mortalität und Morbidität zu haben. Die durchgeführte Studie legt nahe, dass dies auch für die Patienten der Marburger Herzchirurgie gilt. Obwohl auf dem Gebiet des frühen Einsatzes der intraaortalen Gegenpulsation im Bereich der Bypasschirurgie eine hohe Anzahl an Studien mit konklusiven Ergebnissen vorliegt ist aufgrund der Art und der Qualität der Studien keine Grad- A- Empfehlung für die frühe Anwendung auszusprechen. Der Umfang der Arbeiten im Bezug auf Hochrisikopulationen, welche sich anderen kardiochirurgischen Operationen unterzogen [vgl. „CABG+“] haben, ist gering. Hier scheint es lohnend dieses Kollektiv noch einmal in einer separaten Studie zu betrachten.

189Theologou, T., Bashir, M., Rengarajan, A., Khan, O., Spyt, T., Richens, D., Field, M. (2011)

Preoperative intra aortic balloon pumps in patients undergoing coronary artery bypass grafting.

The Cochrane Database of Systematic Reviews, (1)

6 Zusammenfassung

6.1 Hintergrund

In der heutigen Herzchirurgie ist der Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) eine häufig genutzte Möglichkeit zur Verbesserung des Patientenoutcomes. Zur Zeit sind keine eindeutigen Aussagen, bezüglich des besten Einsatzzeitpunktes der IABP während des Behandlungsverlaufs in den Leitlinien vorhanden. Ausserdem beschäftigt sich der Grossteil der Studien mit Patientenkollektiven, an welchen Bypasschirurgie durchgeführt wurde. Diese Studie soll einen Beitrag zur Antwort darauf geben, welcher Implantationszeitpunkt präferiert werden sollte um das bestmögliche Patientenoutcome zu gewährleisten. Aus diesem Grund wurde unter anderen Outcomeparametern die 30-Tage Sterblichkeit im Bezug auf den frühen („early“), den perioperativen („peri“) und den späten („late“) Implantationszeitpunkt ermittelt.

6.2 Material und Methoden

In diese retrospektiv angelegten Studie wurden 2.664 Patienten eingeschlossen, welche zwischen 2007 und 2012 in der Herzchirurgie im Universitätsklinikum Marburg unter Zuhilfenahme der Herz- Lungenmaschine operiert wurden. Aus diesen wurde ferner eine Population ermittelt, deren Individuen zusätzlich eine IABP- Therapie erhielten.

Das ermittelte Studienkollektiv wurde anschließend im Bezug auf präoperativen Zustand, peri- und postoperativen Verlauf sowie Outcome im Hinblick auf den Implantationszeitpunkt der IABP untersucht.

6.3 Resultate

Insgesamt erfüllten die relevanten Auswahlkriterien 258 (9,68%) der untersuchten Patienten, wobei 58 (22,5%) von der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Die 30- Tage Sterblichkeit unterschied sich signifikant ($p=0.009$) in den nach Implantationszeitpunkt aufgeteilten Hauptgruppen. In der Gruppe mit später Implantation betrug die Mortalität 37,2%, wobei sie in der „peri“- und „early“- Population lediglich 27,2%, beziehungsweise 13,2% betragen. Andere betrachtete

Outcomeparameter waren zusammengefasste akute Komplikationen, sowie Diurese und Blutdruck für die frühe postoperative Phase (bis zum dritten postoperativen Tag) und die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren, extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) und Reanimation in den ersten 30 postoperativen Tagen.

6.4 Diskussion

Diese Studie legt nahe, dass eine frühe Einbringung einer IABP zu einem besseren Patientenoutcome führt. Sie suggeriert ferner, dass eine schlechte Ausgangsverfassung signifikant mit einer hohen Mortalität verknüpft ist, wobei der Implantationszeitpunkt und die Ausgangsverfassung nicht signifikant zu korrelieren scheinen.

Zusammenfassend liegen zwei mögliche Erklärungsansätze neben anderen nahe. Entweder erhält ein Patient, dessen Zustand sich während der Behandlung verschlechtert die IABP im Durchschnitt später (1), oder eine frühere Pumpenbehandlung vermeidet bei einem vergleichbaren Patienten die Entwicklung wie in (1) und führt zu einem besseren Outcome (2).

7 Abstract

7.1 Background

The use of the intra- aortic balloon pump (IABP) is a common procedure during modern heart surgery to improve patient outcome. Currently there is no definite statement in any guideline concerning the best moment to insert the device during patient treatment. Furthermore most of the research is about use of IABP in patients undergoing bypass surgery. The aim of this study is to make a contribution to the answer what the correct timing is to achieve the best outcome. For this reason several outcome parameters including 30- day mortality were evaluated regarding the early, the perioperative and the late implantation of the pump.

7.2 Materials and Methods

In this retrospective study 2.664 patients were included, who had undergone cardiac surgery with the assistance of heart- lung machine in the Universitätsklinikum Marburg in the time between 2007 and 2012. From this collective a population was extracted that was additionally treated with IABP support and subsequently analyzed by initial condition, peri-/ postoperative course and outcome respecting the moment of implantation of the device. For this purpose the method of linear regression was used .

7.3 Results

Aggregated 258 (9,68%) of the included patients fit the criteria, whereas 58 (22,5%) of those had to be excluded. 30- day mortality was significantly ($p=0.009$) higher in the population with a „late“ implantation (37,2%), compared to the group that received the IABP at the moment „peri“ (27,2%) and the moment „early“ (13,2%). Other evaluated outcomes were cumulated acute complications together with impairment of diuresis and circulation for the early period (3 days) and the necessity of renal replacement therapy, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and reanimation for the late phase of the process (30 days).

7.4 Conclusion

This study suggests that an early implantation of an IABP leads to better patient outcome. It also exhibits that a poor initial condition is significantly associated with a high mortality, whereas the moment of implantation and the initial condition are not correlating in a significant way.

Synoptic there are two likely explanations to those results. Either a patient whos condition deteriorated during the process got the IABP averaged at a later point (1), or an early treatment prevented patients of similar condition, of a development like in explanation (1) and led to a better outcome(2).

8 Literaturverzeichnis

- Acker, M.**, Parides, M., Perrault, L., Moskowitz, A., Gelijns, A., Voisine, P., ..., Kron, I. (2014) Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *The New England Journal of Medicine*, 370 (1), 23- 32
- Ahmed, M.**, Aban, I., Lloyd, S., Gupta, H., Howard, G., Inusah, S., ..., Dell'Italia, L. (2012) A randomized controlled phase IIb trial of beta(1)-receptor blockade for chronic degenerative mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 60 (9), 833- 838
- American Society of Anesthesiology** (1963) New classification of physical status. *Anaesthesiology*, 24, 111
- Angelini, G.**, Taylor, F., Reeves, B., Ascione, R. (2002) Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet*, 359 (9313), 1194-1199
- Anthony, D.**, George, P., Eaton, C. (2014) Cardiac risk factors: environmental, sociodemographic, and behavioral cardiovascular risk factors. *FP Essentials*, 421, 16-20
- Arafa, O.**, Pedersen, T., Svennevig, J., Fosse, E., Geiran, O. (1999) Vascular complications of the intraaortic balloon pump in patients undergoing open heart operations: 15-year experience. *The Annals of Thoracic Surgery*, 67 (3), 645- 651
- Arastéh, K.**, Baenkler, H., Bieber, C. (2012) Koronare Herzkrankheit. In: *Innere Medizin*, Stuttgart: Thieme
- Arceo, A.**, Urban, P., Dorsaz, P., Chatelain, P., Verin, V., Suilen, C., ..., Chevrolet, J. (2003) In-hospital complications of percutaneous intraaortic balloon counterpulsation. *Angiology*, 54 (5), 577- 585
- Assmann G.**, Schulte H. (1988). Results of the „Munster Prospective Cardiovascular“ study. 33 (1), 32-6.
- Baer, F.**, Rosenkranz, S. (2011). Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In Erdmann, E. (Hrsg.), *Klinische Kardiologie* (S. 13- 72). Berlin, Heidelberg : Springer
- Baier, R.**, Dutton, R. (1969) Initial events in interactions of blood with a foreign surface. *Journal of Biomedical Materials Research*, 3 (1), 191- 206

- Bartels, C.**, Gerdes, A., Babin-Ebell, J., Beyersdorf, F., Boeken, U., Doenst, T., ..., Sievers, H. (2002) Cardiopulmonary bypass: Evidence or experience based? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 124 (1), 20- 27
- Bauer, T.**, Arepally, G., Konkle, B., Mestichelli, B., Shapiro, S., Cines, D., ..., Mannion, J. (1997) Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*, 95(5), 1242- 1246
- Beaudoin, J.**, Handschumacher, M., Zeng, X., Hung, J., Morris, E., Levine, R., Schwammenthal, E. (2013) Mitral Valve Enlargement in Chronic Aortic Regurgitation as a Compensatory Mechanism to Prevent Functional Mitral Regurgitation in the Dilated Left Ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*, 61 (17), 1809- 1816
- Beller, G.**, Heede, R. (2011) SPECT Imaging for Detecting Coronary Artery Disease and Determining Prognosis by Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion and Myocardial Viability. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 4 (4), 416- 424
- Ben-Gal, Y.**, Moshkovitz, Y., Neshet, N., Uretzky, G., Braunstein, R., Hendler, A., ..., Mohr, R. (2006) Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *The Annals of Thoracic Surgery*, 82 (5), 1692-7
- Berry C.**, Doughty R., Granger C, Køber L, Massie B, McAlister F, ..., Gude F. (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*, 33 (14), 1750- 1757
- Bhatti, F.**, Grayson, A., Grotte, G., Fabri, B., Au, J., Jones, M., Bridgewater, B. (2006) The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk?, *Heart*, 92 (12), 1817- 1820
- Bonetti, P.** (2013) Important classifications and scores in cardiology. *Therapeutische Umschau*, 70 (10), 581- 588
- Boudoulas, K.**, Bowen, T., Pederzoli, A., Pfahl, K., Pompili, V., Mazzaferri, E. Jr. (2014) Duration of intra-aortic balloon pump use and related complications. *Acute Cardiac Care*, 16 (2), 74- 77
- Brandes, R.**, Busse, R. (2011). Kreislauf. In Schmidt, R., Lang, F., Heckmann, M. (Hrsg.),
- Brauer, S.**, Applegate, R., Jameson, J., Hay, K., Lauer, R., Herrmann, P., Bull, B. (2013) Association of plasma dilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and

- morbidity. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27 (5), 845- 852
- Bregman, D.**, Nichols, A., Weiss, M., Powers, E., Martin E., Casarella W. (1980) Percutaneous intraaortic balloon insertion. *American Journal of Cardiology*, 46 (2), 261- 264
- Bundesärztekammer (BÄK)**, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2014.
- Butterworth, J.**, Prielipp, R., Royster, R., Spray, B., Kon, N., Wallenhaupt, S., Zaloga, G. (1992) Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 6 (5), 535- 541
- Carpentier, A.**, Pellerin, M., Fuzellier, J., Relland, J. (1996) Extensive calcification of the mitral valve annulus: Pathology and surgical management. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 111 (4), 718- 730
- Chakrabarti, A.**, Gibson, C. (2011) The SYNTAX Score: Usefulness, Limitations, and Future Directions. *Journal of Invasive Cardiology*, 23 (12)
- Chen, J.**, Simmons, C. (2011) Cell–Matrix Interactions in the Pathobiology of Calcific Aortic Valve Disease. *Circulation Research*, 108 (12), 1510- 1524
- Cheng, Y.**, Church, T., Kimball, T., Nichaman, M., Levine, B., McGuire, D., Blair, S. (2003) Comparison of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in patients with to those without symptomatic coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 92 (5), 498- 503
- Christenson, J.**, Simonet, F., Badel, P., Schmuziger, M. (1999) Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 68 (3), 934- 939
- CiteFactor** - Academic Scientific Journals. (2014) Impact Factor List 2014. Abgerufen von http://www.citefactor.org/journal-impact-factor-list-2014_0-A.html
- Claes, K.**, Cathenis, K., Ballaux, P. (2014) Fatal visceral ischemia as a complication of intra-aortic balloon placement. *Acta Chirurgica Belgica*, 114 (3), 203- 205
- Clavel, M.**, Malouf, J., Messika-Zeitoun, D., Araoz, P., Michelena, H., Enriquez-Sarano, M. (2015) Aortic Valve Area Calculation in Aortic Stenosis by CT and Doppler Echocardiography. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 8 (3), 248- 257

- Coffey, S.**, Cox, B., Williams, M. (2014) The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (25), 2852- 2861
- Cortigiani, L.**, Picano, E., Coletta, C., Chiarella, F., Mathias, W., Gandolfo, n., . . . , Landi, P. (2001) Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting, *American Heart Journal*, 141 (4), 621- 629
- Coulter, S.** (2007) Echocardiographic Evaluation of Coronary Artery Disease. In. Willerson, J., Wellens, H., Cohn, J., Holmes, D. *Cardiovascular Medicine* (S. 811- 839). London: Springer London
- Cruz-Flores, S.** (2014) Neurologic complications of valvular heart disease. In Aminoff, M., et al., *Handbook of Clinical Neurology* Vol. 119 (S. 61- 73). Amsterdam: Elsevier
- Cuvillon, P.**, Nouvellon, E., Marret, E., Albaladejo, P., Fortier, L., Fabbro-Perray, P., . . . , Ripart, J. (2011) American Society of Anesthesiologists' physical status system: a multicentre Francophone study to analyse reasons for classification disagreement. *European Journal of Anaesthesiology*, 28 (10), 742- 747
- Czarny, M.**, Resar, J. (2014) Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 8 (1), 15- 24
- D'Agostino, R.**, Grundy, S., Sullivan, L., Wilson, P. (2001) Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*, 286 (2), 180- 187
- Daemen, J.**, Serruys, P. (2006) Optimal revascularization strategies for multivessel coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology*, 21 (6), 595- 601
- Dal-Bianco, J.**, Khandheria, B., Mookadam, F., Gentile, F., Sengupta, P. (2008) Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 52 (16), 1279- 1292
- Daly, C.**, Kwong, R. (2013) Cardiac MRI For Myocardial Ischemia. *Methodist DeBaakey Cardiovascular Journal*, 9 (3), 123- 131
- De Luca, G.**, Dirksen, M., Spaulding, C., Kelbæk, H., Schalij, M., Thuesen, L., . . . , Stone, G. (2012) Drug-Eluting vs Bare-Metal Stents in Primary Angioplasty - A Pooled Patient-Level Meta-analysis of Randomized Trials. *Archives of Internal Medicine*, 172 (8), 611- 621

- Delahaye, J.**, Gare, J., Viguier, E., Delahaye, F., De Gevigney, G., Milon, H. (1991) Natural history of severe mitral regurgitation. *European Heart Journal*, 12 (B), 5- 9
- Dogliotti, A.**, Costantini, A. (1951) First case of the human use of an apparatus for extracorporeal blood circulation, *Minerva Chirurgica*, 6 (22), 657- 659
- Drew, B.**, Pelter, M., Lee, E., Zegre, J., Schindler, D., Fleischmann, K. (2005) Designing prehospital ECG systems for acute coronary syndromes. Lessons learned from clinical trials involving 12-lead ST-segment monitoring. *Journal of Electrocardiology*, 38 (4), 180- 185
- Dripps, R.**, Lamont, A., Eckenhoff, J. (1961) The Role of Anesthesia in Surgical Mortality. *JAMA*, 178 (3), 261- 266
- Dujardin, K.**, Enriquez-Sarano, M., Bailey, K., Nishimura, R., Seward, J., Tajik, A. (1997) Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation*, 96 (10), 3409- 3415
- Dyub, A.**, Whitlock R., Abouzahr, L., Cinà, C. (2008) Preoperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*, 23 (1), 79- 86
- Elahi, M.**, Chetty, G., Kirke, R., Azeem, T., Hartshorne, R., Spyt, T. (2005) Complications Related to Intra-aortic Balloon Pump in Cardiac Surgery: A Decade Later. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 29 (6), 591- 594
- Epstein, A.**, Polsky, D., Yang, F., Yang, L., Groeneveld, P. (2011) Coronary Revascularization Trends in the United States: 2001–2008. *JAMA*, 302(17), 1769- 1776
- Estep, J.**, Cordero- Reyes, A., Bhimaraj, A., Trachtenberg, B., Khalil, N., Loebe, M., ... Torre-Amione, G. (2013) Percutaneous placement of an intra-aortic balloon pump in the left axillary/subclavian position provides safe, ambulatory long-term support as bridge to heart transplantation. *JACC Heart Failure*, 1 (5), 382- 388
- Eveborn, G.**, Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P., Rasmussen, K. (2013) The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*, 99 (6), 396- 400
- Faggiano, P.**, Antonini-Canterin, F., Ribichini, F., D'Aloia, A., Ferrero, V., Cervesato, E., ..., Nicolosi, G. (2000) Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology*, 85 (2), 204- 208
- Fellahi, J.**, Parienti, J., Hanouz, J., Plaud, B., Riou, B., Ouattara, A. (2008) Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses.

Anesthesiology, 108 (6), 979- 987

- Ferguson, J.**, Cohen, M., Freedman Jr, R., Stone, G., Mmiller, M. , Joseph, D., Ohman, M. (2001) The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry, *Journal of the American College of Cardiology*, 38 (5), 1456- 1462
- Flesch, M.** (2011) Erworbene Herzklappenfehler. In Erdmann, E., *Klinische Kardiologie* (S. 397- 423). Berlin, Heidelberg: Springer
- Friedman, L.**, Richardson, P. (1972) Control of flow in the evaluation of blood compatibility of biomaterials. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 48 (2), 429- 451
- Garfield, E.** (1999) Journal impact factor: a brief review. *Canadian Medical Association Journal*, 161 (8), 979- 980
- Geissler, H.**, Hölzl, P., Marohl, S., Kuhn-Régnier, F., Mehlhorn, U., Südkamp, M., de Vivie, E. (2000) Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 17 (4), 400- 406
- Ghattas, A.**, Griffiths, H., Devitt, A., Lip, G., Shantsila, E. (2013) Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis : Where Are We Now?. *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (17), 1541- 1551
- Gibbon, J. Jr.** (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*, 37 (3), 171- 185
- Gogbashian, A.**, Sedrakyan, A., Treasure, T. (2004) EuroSCORE: a systematic review of international performance. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 25 (5), 695- 700
- Grissmer, S.**(2012). Blutkreislauf. In Behrends, J. et al., *Physiologie (Duale Reihe)* (S. 110- 110)
- GSTVS Annual Registry**, Survey Period 2015 (Version 09-Feb-2016)
- Head, S.**, Davierwala, P., Serruys, P., Redwood, S., Colombo, A., Mack, M., ..., Mohr F. (2014) Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal*, 35 (40), 2821- 2830
- Hessel, E.** (2014) A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18 (2), 87- 100
- Hildebrand, R.** (2010). Organe des Blutkreislaufs. In Zilles K., Tillmann, B. *Anatom ie* (S. 110- 110)
- Hirose, H.**, Inaba, H., Noguchi, C., Tambara, K., Yamamoto, T., Yamasaki, M., ..., Amano, A. (2009) EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities, and recovery time. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 9 (4), 613- 617

- Hjermann, I.**, Holme, I., Velve Byre, K., Leren, P. (1981) EFFECT OF DIET AND SMOKING INTERVENTION ON THE INCIDENCE OF CORONARY HEART DISEASE: Report from the Oslo Study Group of a Randomised Trial in Healthy Men. *The Lancet*, 318 (8259), 1303-1310
- Holmes, J.**, Connolly, N., Paull, D., Hill, M., Guyton, S., Ziegler, S., Hall, R. (2002) Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflammation Research*, 51 (12), 579- 586
- Hoth, M.**, Wischmeyer, E. (2012). Herz. In Jan C. Behrends et al., *Physiologie (Duale Reihe)*
- Huebner, T.**, Goernig, M., Schuepbach, M., Sanz, E., Pilgram, R., Seeck, A., Voss, A. (2010) Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives. *German Medical Science*, 8 (27)
- Iung, B.**, Baron, G., Butchart, E., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O., ..., Vahanian, A. (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, *European Heart Journal*, 24 (13), 1231- 1243
- Iverson, L.**, Herfindahl, G., Ecker, R., Young, J., Ennix, C., Lee, J., ... May, I. (1987) Vascular complications of intraaortic balloon counterpulsation. *American Journal of Surgery*, 154 (1), 99-103
- Kantrowitz A.**, Kantrowitz A. (1952) Experimental augmentation of coronary flow by
- Kantrowitz, A.**, Tjonneland, S., Freed., P., Philips, S., Butner, A., Sherman, J. jr. (1968) Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA*, 203 (2),
- Kapelios, C.**, Terrovitis, J., Panagiotis, S., Kontogiannis, C., Repasos, E., Nanas, J. (2014) Counterpulsation: A concept with a remarkable past, an established present and a challenging future. *International Journal of Cardiology*, 172 (2), 318- 325
- Karkouti, K.**, Beattie, W., Wijeyesundera, D., Rao, V., Chan, C., Dattilo, K., ..., David, T. (2005) Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 129 (2), 391- 400
- Kern, M.**, Samady, H. (2010) Current Concepts of Integrated Coronary Physiology in the Catheterization Laboratory. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (3), 173- 185
- Khot, U.**, Novaro, G., Popović, Z., Mills, R., Thomas, J., Tuzcu, E., ..., Francis GS. (2003) Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *The*

New England Journal of Medicine, 348 (18), 1756- 1763

- Kim, H.** (2013) Weaning from cardiopulmonary bypass. *Korean Journal of Anesthesiology*, 64 (6), 487- 488
- Kirklin, J., DuShane, J., Patrick, R** (1955) Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Proceedings of the Staff Meetings Mayo Clinic*, 30 (10), 201– 206
- Klocke, F., Baird, M., Lorell, B., Bateman, T., Messer, J., Berman, D., . . . , Russell, R.** (2003) ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*, 108 (11), 1404- 1418
- Koga, J., Aikawa, M.** (2013) Crosstalk between macrophages and smooth muscle cells in atherosclerotic vascular diseases. *Vascular Pharmacology*, 57 (1), 24- 28
- Koo1, C., Hyder, K., Wanderer, J., Eikermann, M., Ramachandran, S.** (2015) A Meta-analysis of the Predictive Accuracy of Postoperative Mortality Using the American Society of Anesthesiologists' Physical Status Classification System. *World Journal of Surgery*, 39 (1), 88- 103
- Kumar, A., Suneja, M., Bayman, E., Weide, G., Tarasi, M.** (2012) Association Between Postoperative Acute Kidney Injury and Duration of Cardiopulmonary Bypass: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 26 (1), 64- 69
- Kurki, T., Järvinen, O., Kataja, M., Laurikka, J., Tarkka, M.** (2002) Performance of three preoperative risk indices; CABDEAL, EuroSCORE and Cleveland models in a prospective coronary bypass database. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 21 (3), 406- 410
- Kwok, Y., Kim, C., Grady, D., Segal, M., Redberg, R.** (1999) Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *The American Journal of Cardiology*, 83 (5), 660- 666
- Lam, J., Ranganathan, N., Wigle, E., Silver, M.** (1970) Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation* 41 (3), 449- 458
- Landis, J., Koch, G.** (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33 (1), 159- 174
- Larsen, R.** (2012) Anästhesie bei Operationen mit der Herz- Lungen- Maschine. In Larsen R., et

- al. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 105- 132).
Berlin, Heidelberg: Springer
- Larsen, R.** (2012) Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation. In Larsen, R., et al.,
Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 71- 104). Berlin,
Heidelberg: Springer
- Larsen, R.** (2012). Intensivbehandlung nach Herzoperationen. In. Anästhesie und
Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 243- 269). Berlin, Heidelberg:
Springer
- Larsen, R.** (2012). Kardiovaskuläre Medikamente. In Larsen, R., Anästhesie und
Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (S. 23- 49). Berlin, Heidelberg:
Springer
- Lattouf, O.**, Adams, K. (2013) Current readings on off-pump coronary artery bypass. *Seminars
of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 25 (3), 228- 236
- Levine, R.**, Handschumacher, M., Sanfilippo, A., Hagege, A., Harrigan, P., Marshall, J.,
Weyman A. (1989) Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve,
with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*, 80 (3), 589- 598
- Libby P.**, Ridker P., Maseri A. (2002). Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*, 105 (9),
1135-1143
- Licker, M.**, Diaper, J., Cartier, V., Ellenberger, C., Cikirikcioglu, M., Kalangos, A., ...,
Bendjelid, K. (2012) Clinical Review: Management of weaning from cardiopulmonary bypass
after cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 15 (3), 206- 223
- Lillehei, C.**, Cohen, M., Warden, H., Varco, R. (1955) The direct-vision intracardiac correction
of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with
ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects.
Surgery, 38 (1), 11- 29
- Lobstein, J.** (1833) *Traité d'Anatomie Pathologique*, Vol 2. Paris, Levrault
- Lundemoen, S.**, Kvalheim, V., Svendsen, O., Mongstad, A., Andersen, K., Grong, K., Husby, P.
(2015) Intraaortic Counterpulsation During Cardiopulmonary Bypass Impairs Distal Organ
Perfusion. *The Annals of Thoracic Surgery*, 99 (2), 619- 625
- Mackenzie, D.**, Wagner, W., Kulber, D., Treiman, R., Cossman, D., Foran, R., ... , Levin, P.
(1992) Vascular complications of the intra- aortic balloon pump. *American Journal of*

- Surgery, 164 (5) 517- 521
- Magne, J.**, Lancellotti, P., Piérard, L. (2014) Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 7 (2), 188- 199
- Mahler, G.**, Farrar, E., Butcher, J. (2013) Inflammatory Cytokines Promote Mesenchymal Transformation in Embryonic and Adult Valve Endothelial Cells, *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 33 (1), 121- 130
- Mak, P.**, Campbell, R., Irwin, M. (2002) The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesthesia and Intensive Care*, 30 (5), 633- 640
- Marggraf, G.**, Pilarczyk, K. (2009) Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe in der Herzchirurgie - Ergebnisse einer nationalen Umfrage. *Die Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 23, 288- 292
- Margolis, J.**, Chen, J., Kong, Y., Peter, R., Behar, V, Kisslo, J. (1980)The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology*, 137 (3), 609– 616
- Mariscalco, G.**, Lorusso, R., Dominici, C., Renzulli, A., Sala, A. (2011) Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 92, 1539- 1547
- Mathieu,P.**, Boulanger, M. (2014) Basic Mechanisms of Calcific Aortic Valve Disease, *Canadian Journal of Cardiology*, 30 (9), 982- 993
- Meharwal, Z.**, Trehan, N. (2002) Vascular complications of intra-aortic balloon insertion in patients undergoing coronary revascularization: analysis of 911 cases, *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 21 (4), 741- 747
- Mohler, E.**, Gannon, F., Reynolds, C., Zimmerman, R., Keane, M., Kaplan, F. (2001) Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 103 (11), 1522- 1528
- Mönckeberg, J.** (1904) Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 176 (3), 472- 514
- Morbach, C.**, Lin, B., Sugeng, L. (2014) Clinical Application of Three-Dimensional Echocardiography. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57 (1), 19- 31
- Moulopoulos S.**, Topaz S., Kolff W. (1962) Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta - a mechanical assistance to the failing circulation. *American Heart Journal*, 63,
- Müller- Werdan, U.**, Buerke, M., Nuding, S., Prondzinsky, R., Loppnow, H., Ebel, H., Werdan,

- K. (2011) Schock. In Erdmann, E., et al. *Klinische Kardiologie* (S. 181-250). Berlin, Heidelberg: Springer
- Nadir, M.**, Wei, L., Elder, D., Libianto, R., Lim, T., Pauriah, M., ..., Lang, C. (2011) Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58 (6), 570- 576
- Nashef, S.**, Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R. (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (*EuroSCORE*). *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 16 (1), 9-13
- Nilsson, J.**, Algotsson, L., Höglund, P., Lühns, C, Brandt, J. (2006) Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *European Heart Journal*, 27 (7), 867- 874
- Nishimura, R.**, Otto, C., Bonow, R., Carabello, B., Erwin, J., Guyton, R., ..., Yancy, C. (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129 (23), 2440- 2492
- Nishizaki, Y.**, Daimon, M., Miyazaki, S., Suzuki, H., Kawata, T., Miyauchi, K., ..., Daida, H. (2013) Clinical factors associated with classical symptoms of aortic valve stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*, 22 (3), 287- 294
- Nkomo, V.**, Gardin, J., Skelton, T., Gottdiener, J., Scott, C., Enriquez-Sarano, M. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368 (9540), 1005- 1011
- O'Brien, K.**, Probstfield, J., Caulfield, M., Nasir, K., Takasu, J., Shavelle, D., ..., Budoff, M. (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Archives of Internal Medicine*, 165 (8), 858- 862
- O'Rourke, R.**, Brundage, B., Froelicher, V., Greenland, P., Grundy, S., Hachamovitch, R., ... Wolk, M. (2000) American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*, 102 (1), 126- 140
- Obadia, J.**, Casali, C., Chassignolle, J., Janier, M. (1997) Mitral subvalvular apparatus: different functions of primary and secondary chordae. *Circulation*, 96 (9), 3124- 3128
- Otsuji, Y.**, Handschumacher, M., Liel-Cohen, N., Tanabe, H., Jiang, L., Schwammenthal, E., ..., Levine, R. (2001) Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular

- dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 37 (2), 641- 648
- Otto, C.**, Kuusisto, J., Reichenbach, D., Gown, A., O'Brien, K. (1994) Characterization of the Early Lesion of 'Degenerative' Valvular Aortic Stenosis. *Circulation*, 90 (2), 844- 853
- Otto, C.**, Lind, B., Kitzman, D., Gersh, B., Siscovick, D. (1999) Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*, 341 (3), 142- 147
- Owens, D.**, Katz, R., Takasu, J., Kronmal, R., Budoff, M., O'Brien, K. (2010) Incidence and Progression of Aortic Valve Calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American College of Cardiology*, 105 (5), 701- 708
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.** (2011) "The Oxford 2011 Levels of Evidence".
Abgerufen von <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Paetsch, I.**, Jahnke, C., Wahl, A., Gebker, R., Neuss, M., Fleck, E. Nagel, E. (2004) Comparison of Dobutamine Stress Magnetic Resonance, Adenosine Stress Magnetic Resonance, and Adenosine Stress Magnetic Resonance Perfusion. *Circulation*, 110 (7), 835- 842
- Panchal, H.**, Ladia, V., Desai, S., Shah, T., Ramu, V. (2013) A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology*, 112 (6), 850- 860
- Park, S.**, Enriquez-Sarano, M., Chang, S., Choi, J., Lee, S., Park, S., ..., Oh, J. (2013) *Cardiovascular Imaging*, 6 (2), 137- 146
- Park, Y.** (2014) CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Experimental & Molecular Medicine*, 46 (6)
- Pepine, C.**, Kowey, P., Kupfer, S., Kolloch, R., Benetos, A., Mancia, G., ..., Tavazzi, L. (2006) Predictors of Adverse Outcome Among Patients With Hypertension and Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 47 (3), 547- 551
- Peterson, E.**, Dai, D., DeLong, E., Brennan, J., Singh, M., Rao, S., ..., Spertus, J. (2010) Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (18), 1923- 1932
- Pijls, N.**, de Bruyne, B., Peels, K., van der Voort, P., Bonnier, H., ..., Koolen, J. (1996)

- Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *The New England Journal of Medicine*, 334 (26), 1703- 1708
- Pilarczyk, K.**, Bauer, A., Boening, A., Brelie, M., Eichler, I., Bernhard, G., ..., Marggraf, G. (2015) S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“ unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). In: Pilarczyk, K., et al. *Guidelines from DGTHG* (S. 131- 196) New York, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Pouplard, C.**, Regina, S., May, M., Gruel, Y. (2007) Heparin-induced thrombocytopenia: a frequent complication after cardiac surgery. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, 100 (6-7), 563- 568
- Rabkin, E.**, Aikawa, M., Stone, J., Fukumoto, Y., Libby, P., Schoen, F. (2001) Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation*, 104 (21), 2525- 2532
- Radovancevic, B.**, Vrtovec, B., de Kort, E., Radovancevic, R., Gregoric, I., Frazier, O. (2007) End-organ Function in Patients on Long-term Circulatory Support With Continuous- or Pulsatile-flow Assist Devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 26 (8), 815- 818
- Ramnarine, I.**, Grayson, A., Dihmis, W., Mediratta, N., Fabri, B., Chalmers, J. (2005) Timing of intra-aortic balloon pump support and 1-year survival. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 27 (5), 887- 892
- Ranucci, M.**, Ballotta, A., Castelvechio, S., De Vincentiis, C., Biondi, A., Parisi, A., ..., Frigiola, A. (2010) Perioperative heart failure in coronary surgery and timing of intra-aortic balloon pump insertion. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54 (7), 878- 884
- Robert Koch Institut.** (Hrsg.) (2014) *Koronare Herzkrankheit. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«.* Berlin: RKI
- Roberts, W.**, Ko, J. (2005) Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 111 (7), 920- 925
- Rokitansky, C.** (1855) *A manual of pathological anatomy.* Philadelphia: Blanchard and Lea
- Roques, F.**, Nashef, S., Michel, P., Gauducheau, E., de Vincentiis, C., Baudet, E., ..., Thulin, L. (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE

- multinational, database of 19030 patients, *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*, 15 (6), 816-823
- Ross, R.**, Glomset, J., Harker L. (1977) Response to injury and atherogenesis. *The American Journal of Pathology*, 86 (3), 675- 684
- Rossebo, A.**, Pedersen, T., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J., Egstrup, K., ..., Willenheimer, R. (2008) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 359 (13), 1343- 1356
- Sá, M.**, Ferraz, P., Escobar, R., Martins, W., Nunes, E., Vasconcelos, F., Lima, R. (2012) Prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Coronary Artery Disease*, 23 (7), 480- 486
- Saklad, M.** (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*, 2, 281– 284
- Santarpino, G.**, Onorati, F., Rubino, A., Abdalla, K., Caroleo, S., Santangelo, E., Renzulli, A. (2009) Preoperative intraaortic balloon pumping improves outcomes for high-risk patients in routine coronary artery bypass graft surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 87 (2), 481- 488
- Schoen, F.** (2008) Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the Continuum of Development, Functional Structure, Pathobiology, and Tissue Engineering. *Circulation*, 118 (18), 1864- 1880
- Schuetz, G.**, Zacharopoulou, N., Schlattmann, P., Dewey, M. (2010) Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Annals of Internal Medicine*, 152 (3), 167- 177
- Schünke, M.**, Schulte, E., Schumacher, U. (2012). Thorax. In Schünke, M. et al., PROMETHEUS Innere Organe (S. 70-192). Stuttgart: Thieme
- Sekuri, C.**, Utuk, O., Bayturan, O., Bilge, A., Kurhan, Z., Tavli, T. (2008) Effect of losartan on exercise tolerance and echocardiographic parameters in patients with mitral regurgitation. *Journal of the Renin- Angiotensin- Aldosterone- System*, 9 (2), 107- 111
- Serruys, P.**, Morice, M., Kappetein, A., Colombo, A., Holmes, D., Mack, M.,..., Mohr, F. (2009) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 360 (10), 961- 972
- Shin, H.**, Yozu, R., Sumida, T., Kawada, S., (2000) Acute ischemic hepatic failure resulting from

- intraaortic balloon pump malposition. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 17, 492-494
- Sievers, H.**, Misfeld, M. (2010) Erworbene Vitien der Aortenklappe . In Ziemer, G., Haverich, A., *Herzchirurgie* (S. 601- 630). Berlin, Heidelberg: Springer
- Siirilä-Waris, K.**, Suojaranta-Ylinen, R, Harjola, V. (2005) Levosimendan in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 19 (3), 345- 349
- Siriwardena, M.**, Pilbrow, A., Frampton, C., MacDonald, S., Wilkins, G., Richards, A. (2015) Complications of intra-aortic balloon pump use: does the final position of the IABP tip matter?. *Anaesthesia and intensive care*, 43 (1), 66-73
- Sirs, J.** (1991) The flow of human blood through capillary tubes. 442, 569- 583
- Statistisches Bundesamt.** (Hrsg.) (2014) *Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt
- Stewart, B.**, Siscovick, D., Lind, B., Gardin, J., Gottdiener, J., Smith, V., ..., Otto, C. (1997) Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 29 (3), 630- 634
- Stewart, R.**, Raffel, O., Kerr, A., Gabriel, R., Zeng, I., Young, A., Cowan, B. (2008) Pilot study to assess the influence of beta-blockade on mitral regurgitant volume and left ventricular work in degenerative mitral valve disease. *Circulation*, 118 (10), 1041- 1046
- Sun, Z.**, Jiang, W. (2006) Diagnostic value of multislice computed tomography angiography in coronary artery disease: A meta-analysis. *European Journal of Radiology*, 60 (2), 279- 286
- Tamura, K.**, Fukuda, Y., Ishizaki, M., Masuda, Y., Yamanaka, N., Ferrans, V. (1995) Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve. *American Heart Journal*, 129 (6), 1149- 1158
- Theologou, T.**, Bashir, M., Rengarajan, A., Khan, O., Spyt, T., Richens, D., Field, M. (2011) Preoperative intra aortic balloon pumps in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1)
- Thygesen, K.**, Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Jaffe, A. (2010) Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*, 31 (18), 2197- 2204
- Tiret, L.**, Hatton, F., Desmots, J., Vourc'h, G. (1988) Prediction of outcome of anaesthesia in patients over 40 years: a multifactorial risk index. *Statistics in Medicine*, 7 (9), 947- 954
- Tiwari, K.**, Murzi, M., Bevilacqua, S., Glauber, M. (2010) Which cannulation (ascending aortic

- cannulation or peripheral arterial cannulation) is better for acute type A aortic dissection surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 10 (5), 797- 802
- Toda, K.**, Mackenzie, K., Mehra, M., DiCorte, C., Davis, J., McFadden, P., ..., Van Meter, C. Jr. (2002) Revascularization in severe ventricular dysfunction (15% < OR =LVEF < OR =30%): a comparison of bypass grafting and percutaneous intervention. *The Annals of Thoracic Surgery*, 74 (6), 2082- 2087
- Tönz, M.**, Mihaljevic, T., von Segesser, L., Schmid, E., Joller-Jemelka, H., Pei, P., Turina, M. (1995) Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *The Annals of Thoracic Surgery*, 59 (1), 137- 143
- Trost, J.**, Hills, D. (2006) Intra- Aortic Balloon Counterpulsation. *The American Journal of Cardiology*, 97 (9), 1391- 1398
- Tsimikas S.**, Willerson J., Ridker P. (2006). C-Reactive Protein and Other Emerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients. 47 (8 Suppl), C19- 31
- Unverzagt, S.**, Macheimer, M., Solms, A., Thiele, H., Burkhoff, D., Seyfarth, M., ... Prondzinsky, R. (2011) Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7.
- van Buren, F.** (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe*, 4, 502- 508
- Verband der Universitätsklinika Deutschlands e.V.** (Hrsg.) (2013) „Qualität Leben“ 5. Auflage, Berlin: VUD
- Veronesi, F.**, Corsi, C., Sugeng, L., Mor-Avi, V., Caiani, E., Weinert, L., ..., Lang, R. (2009) A study of functional anatomy of aortic-mitral valve coupling using 3D matrix transesophageal echocardiography. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 2 (1), 24- 31
- Virchow, R.** (1863) Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology (English translation of second German edition). J.B. Lippincott: Philadelphia
- Virmani, R.**, Burke, A., Farb, A., Kolodgie, F. (2006) Pathology of the Vulnerable Plaque, *Journal of the American College of Cardiology*, 47 (8), C13- 18
- WHO (2014)**, Global Status Report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organisation
- Williams, D.**, Korr, K., Gewirtz, H., Most, A. (1982) The effect of intraaortic balloon

counterpulsation on regional myocardial blood flow and oxygen consumption in the presence of coronary artery stenosis in patients with unstable angina. *Circulation*, 66 (3), 593- 597

Windaus, A. (1910) Ueber den Gehalt normaler und atheromatoeser Aorten an Cholesterol and Cholesterinester. *Zeitschrift fuer Physiologische Chemie*, 67, 174–176

Wolters, U., Wolf, T., Stützer, H., Schröder, T. (1996) ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 77 (2), 217-222

Yach, D., Hawkes, C., Gould, C., Hofman, K. (2004) The Global Burden of Chronic Diseases: Overcoming Impediments to Prevention and Control. *JAMA*, 291(21), 2616-2622.

Yoshitani, H., Akasaka, T., Kaji, S., Kawamoto, T., Kume, T., Neishi, Y., ... Yoshida, K. (2007) Effects of intra-aortic balloon counterpulsation on coronary pressure in patients with stenotic coronary arteries. *American Heart Journal*, 154 (4), 725- 731

Zerkowski, H., Günnicker, M., Freund, U., Dieterich, H., Dressler, H., Doetsch, N., ...,

Reidemeister, J. (1992) Low-output syndrome after heart surgery: is a monotherapy with phosphodiesterase-III inhibitors feasible? A comparative study of amrinone and enoximone.

The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 40 (6), 371- 377

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Bachmann	Meissner
Bartsch	Moll
Baum	Moosdorf
Becker	Müller
Cetin	Neumüller
Daut	Neubauer
Fendrich	Oertl
Feuser	Olbert
Gress	Oliver
Hegele	Pagenstecher
Hertl	Plant
Hofmann	Pryss
Höffken	Renz
Hoyer	Ruchholz
Kann	Schmied
Kinscherf	Seitz
Kircher	Steiniger
Klose	Tackenberg
Koehler	Vogelmeier
König	Wagner
Kohlmann	Weihe
Kruse	Werner
Lill	Wrocklage
Lohoff	Wulf
Maier	

9.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Moosdorf für die freundliche Hilfe bei der Entwicklung dieser Arbeit. Seine gute Betreuung mit konstruktiver Kritik und wichtigen Anregungen war es die diese Arbeit erst ermöglicht hat.

Bei Brandon Greene vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie in Marburg möchte ich mich ferner bedanken, für die umfangreiche statistische Beratung und andauernde prompte Hilfe bei diesbezüglichen Problemen.

Herrn Stephan Thommes und Frau Nadine Korn möchte ich für die Unterstützung bei Findung und Verwaltung der nötigen Patientendaten danken, bei der sie mir immer sehr hilfreiche Ansprechpartner waren.

Ausserdem möchte ich mich noch sehr bei meiner Familie bedanken, die mich mein gesamtes Studium inklusive dieser Arbeit sehr unterstütz hat und bei meiner Freundin die mich durch diese Arbeit mit all ihren Höhen und Tiefen begleitet hat.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Aortenklappe.....	11
Abbildung 2: Die Windkesselfunktion der Aorta.....	12
Abbildung 3: IABP Triggerpunkte im EKG.....	15
Abbildung 4: IABP Triggerpunkte in der arterielle Blutdruckwelle.....	16
Abbildung 5: Die Entstehung eines atherosklerotischen Plaques.....	27
Abbildung 6: Ermittlung des Fractional- Flow- Reserve- Index.....	34
Abbildung 7: Morphologie der Mitralklappe.....	42
Abbildung 8: Verteilung der Patienten (schematisch).....	63
Abbildung 9: Moment und Gender.....	64
Abbildung 10: Moment und ES.....	64
Abbildung 11: Moment und Intervention.....	66
Abbildung 12: Moment und Diuresis.....	68
Abbildung 13: Moment und Circulation.....	68
Abbildung 14: Moment und ECMO.....	70
Abbildung 15: Moment und CPR.....	70
Abbildung 16: Survival und Intervention.....	75
Abbildung 17: ROC- Kurve ES und Survival.....	84

Abb.	Quelle
3	http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/55/Qrs.svg/2000px-Qrs.svg.png (mit eigener Bearbeitung)
4	http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/85/Arterial-blood-pressure-curve.svg/2000px-Arterial-blood-pressure-curve.svg.png (mit eigener Bearbeitung)
X	Die übrigen verwendeten Abbildungen entstanden in Eigenarbeit

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter und Geschlecht.....	63
Tabelle 2: Moment und Alter.....	64
Tabelle 3: Moment und ES.....	65
Tabelle 4: Moment und EF.....	65
Tabelle 5: Moment und Priority.....	66
Tabelle 6: Moment und Ischemia.....	67
Tabelle 7: Moment und AComp.....	67
Tabelle 8: Moment und Mortality.....	68
Tabelle 9: Moment und Dialysis.....	69
Tabelle 10: Moment und IABPDduration.....	70
Tabelle 11: Moment und IABPComp.....	71
Tabelle 12: Kumulativdaten der Primärkollektive.....	72
Tabelle 13: Survival und ES.....	73
Tabelle 14: Intervention und ES.....	73
Tabelle 15: Survival und ASA.....	73
Tabelle 16: ES und AComp.....	74
Tabelle 17: Diuresis und ES.....	74
Tabelle 18: Mortality und ES.....	75
Tabelle 19: Regression mortality.....	76
Tabelle 20: Dialysis und ES.....	76
Tabelle 21: Regression Dialysis.....	77

Tabelle 22: Regression ECMO.....	78
Tabelle 23: IABPDduration und IABPComp.....	78
Tabelle 24: Unterschiede Interventionsgruppen.....	86
Tabelle 25: Regression Mortality (CABG).....	87
Tabelle 26: Regression Mortality (CABG+).....	88