

Aus dem
CharitéCentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies

Habilitationsschrift

Herzinsuffizienz im translationalen Ansatz: Pathophysiologische Veränderungen in einem experimentellen Herzinsuffizienzmodell und perioperative Strategien bei kardiochirurgischen Operationen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sascha Treskatsch

Eingereicht:	März 2016
Dekan:	Prof. Dr. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. Benedikt Pannen
2. Gutachter:	Prof. Dr. Rolf Rossaint

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Herzinsuffizienz	3
1.2	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	7
1.3	Kardiales Opioidsystem und experimentelle Herzinsuffizienz	9
1.4	Allgemeine Herzinsuffizienz-Therapie	10
1.5	Perioperative Herzinsuffizienz	15
1.5.1	Herzinsuffizienz ist Outcome-relevant.....	15
1.5.2	Herzinsuffizienz und nicht-kardiochirurgische Operationen	16
1.5.3	Herzinsuffizienz und kardiochirurgischen Operationen	21
1.6	Problemstellung und wissenschaftliche Zielsetzung.....	23
2	Eigene Arbeiten	25
2.1	Originalarbeit 1: Modifikation eines experimentellen Herzinsuffizienz- modelles in der Ratte	25
2.2	Originalarbeit 2: Beschreibung des kardialen Kappa-Opioidsystems im Rahmen einer Herzinsuffizienz	27
2.3	Originalarbeit 3: Biventrikuläre Volumenüberladung ist mit myokardialer Apoptose assoziiert	29
2.4	Originalarbeit 4: Frühzeitige Levosimendan-Gabe reduziert die Mortalität bei kardiochirurgischen Operationen	31
2.5	Originalarbeit 5: Postoperative Echokardiographie-basierte zielgerichtete hämodynamische Optimierung in herzchirurgischen Patienten.....	33
3	Diskussion	36
3.1	Zielsetzungen	36
3.2	Tierexperimentelles Herzinsuffizienzmodell	37
3.3	Kardiales Opioidsystem	38
3.4	Strategien zur perioperativen Risikoreduktion	40
3.5	Stellenwert der Echokardiographie	42
4	Zusammenfassung	44
5	Literatur-Verzeichnis	46
6	Danksagung	57
7	Abkürzungsverzeichnis	58
8	Eidesstattliche Erklärung	60

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist definiert als eine abnormale kardiale Struktur oder Funktion, aufgrund derer das Herz nicht mehr in der Lage ist, den Sauerstoffbedarf der metabolisierenden Gewebe adäquat zu decken [1]. Darüber hinaus kann eine Herzinsuffizienz als ein komplexes klinisches Syndrom aufgrund einer strukturellen oder funktionellen Einschränkung der ventrikulären Füllung oder des Auswurfes von Blut beschrieben werden [2].

Aktuelle Richtlinien zur Diagnose/Therapie/Management der Herzinsuffizienz sind sowohl von der European Society of Cardiology (ESC) im Jahre 2012 [1], als auch vom American College of Cardiology (ACCF)/American Heart Association (AHA) 2013 publiziert wurden [2]. Im weiteren Verlauf der vorliegenden Habilitationsschrift wird aufgrund des Entstehungsortes v.a. auf die europäische Richtlinie verwiesen. Viele der in beiden Publikationen enthaltenen Empfehlungen sind jedoch weitestgehend vergleichbar.

Ungefähr 1-2% der Erwachsenen in den Industrieländern haben eine Herzinsuffizienz, wobei die Prävalenz im Alter deutlich ansteigt ($\geq 10\%$ bei ≥ 70 -Jährigen) [3]. Ursächlich für die Entstehung einer Herzinsuffizienz ist vor allem die koronare Herzerkrankung und deren prädisponierende Komorbiditäten wie z.B. arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Seltener Ursachen sind virale Infektionen, Alkoholabusus, Chemotherapie (z.B. Doxorubicin) und genetische Faktoren [4, 5].

Klinisch kann eine Herzinsuffizienz durch verschiedene, teilweise jedoch nur diskrete Symptome imponieren. Folgende Symptome sind dennoch typisch für eine Herzinsuffizienz: Dyspnoe, (Bein-)Ödeme, Ermüdung, eingeschränkte Belastbarkeit, Halsvenenstauung, „schlafen mit erhöhtem Oberkörper“, Nykturie. Im Rahmen einer akuten bzw. dekompensierten Linksherzinsuffizienz ist das kardiale Lungenödem eindrucksvoll als klinische Blickdiagnose zu erkennen.

Das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz kann durch folgende Einteilungen näher charakterisiert werden: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Dauer und Schwere der Herzinsuffizienz (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilungskriterien einer Herzinsuffizienz. NYHA = New York Heart Association; AHA = American Heart Association.

Bedingung:	Anmerkung:
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	Erhalten oder Vermindert
Dauer	Akut oder Chronisch
Schwere	NYHA-Klassifikation I – IV AHA-Klassifikation A – D

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wird verwendet, um das Ausmaß einer Herzinsuffizienz zu beschreiben und ist von prognostischem Wert [6]. Bei der LVEF handelt es sich um den Anteil des enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels (LVEDV), der in der Systole als Schlagvolumens (SV) ausgeworfen wird: $LVEF = (SV / LVEDV) \times 100$ [7]. Je niedriger die LVEF, desto größer ist das enddiastolische Volumen (Dilatation), um ein normales Schlagvolumen auszuwerfen.

Von einem klinischen Standpunkt aus werden Patienten mit einer $LVEF \leq 35\%$ (*HF-REF* = Heart failure with reduced ejection fraction) von solchen mit einer $LVEF > 35 - 50\%$ (*HF-PEF* = Heart failure with preserved ejection fraction) unterschieden [1]. Eine $LVEF \geq 50-55\%$ gilt in Abhängigkeit vom Geschlecht als Normalbefund [7]. Interessanterweise sind *HF-PEF* Patienten meist Frauen, älter und adipöser als *HF-REF* Patienten und haben eine bessere Prognose [6, 8, 9]. In letzter Zeit gewinnen jedoch neuere echokardiographische Methoden wie z.B. die Bestimmung der globalen longitudinalen Verkürzungsfraction des linken Ventrikels zur Abschätzung der Prognose an Bedeutung [10].

Die New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation bietet dem Kliniker eine einfache Einteilung der Herzinsuffizienz aufgrund der aktuellen Einschränkung der Belastbarkeit des Patienten (Tabelle 2). Hierbei ist jedoch zu betonen, dass die einzelnen Stadien nur schlecht mit der linksventrikulären Funktion korrelieren [11-13].

Tabelle 2: New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation (modifiziert nach [1]).

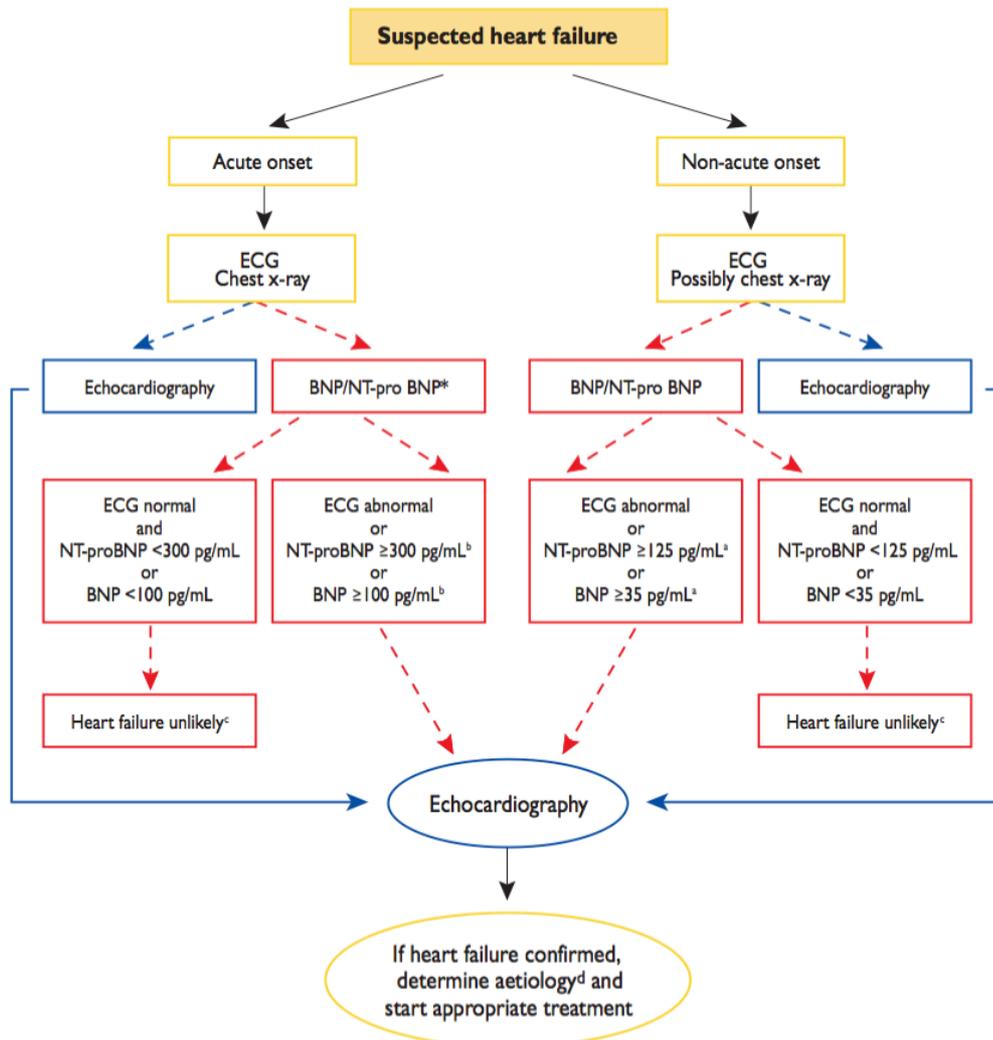
NYHA	Anmerkung:
I	Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
II	Geringe Einschränkung der körperlicher Belastung
III	Schwere Einschränkung der körperlicher Belastung
IV	Beschwerden bereits in Ruhe

Darüber hinaus hat die American Heart Association (AHA) eine weitere Einteilung vorgenommen, welche sich an dem Vorhandensein struktureller, kardialer Abnormalitäten und Symptomen orientiert (Tabelle 3).

Tabelle 3: American Heart Association (AHA)-Klassifikation (modifiziert nach [2]).

AHA	Anmerkung:
A	Keine Symptome einer Herzinsuffizienz, aber Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz (z.B. arterielle Hypertonie, KHK, etc.)
B	Keine Symptome einer Herzinsuffizienz, aber Zeichen einer strukturellen Herzschädigung (z.B. Linksventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation, Infarktfolgen, etc.)
C	Strukturelle Herzschädigung mit Symptomen einer Herzinsuffizienz
D	Terminale Herzinsuffizienz

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz wird neben der klinischen Anamnese und der Bestimmung verschiedener Laborparameter (z.B. Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Leberenzyme, etc.) anhand des Elektrokardiogramms (Klasse I-Indikation), Röntgen-Thorax (Klasse IIa-Indikation), BNP- und/oder NT-proBNP-Plasmaspiegeln (Klasse IIa-Indikation) sowie vor allem der Echokardiographie gestellt (Klasse I-Indikation) (Abbildung 1) [1]. Nach Diagnose-Stellung ist die Abklärung der Ursache unabdingbar.



^aIn the acute setting, MR-proANP may also be used (cut-off point 120 pmol/L, i.e. <120 pmol/L = heart failure unlikely).
 BNP = B-type natriuretic peptide; ECG = electrocardiogram; HF = heart failure; MR-proANP = mid-regional pro atrial natriuretic peptide;
 NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide.
^bExclusion cut-off points for natriuretic peptides are chosen to minimize the false-negative rate while reducing unnecessary referrals for echocardiography.
^cOther causes of elevated natriuretic peptide levels in the acute setting are an acute coronary syndrome, atrial or ventricular arrhythmias, pulmonary embolism, and severe chronic obstructive pulmonary disease with elevated right heart pressures, renal failure, and sepsis. Other causes of an elevated natriuretic level in the non-acute setting are: old age (>75 years), atrial arrhythmias, left ventricular hypertrophy, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic kidney disease.
^dTreatment may reduce natriuretic peptide concentration, and natriuretic peptide concentrations may not be markedly elevated in patients with HF-PEF.
^eSee Section 3.5 and Web Table 3.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Diagnostik bei V.a. Herzinsuffizienz (aus [1] mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, License Number 3645270479110).

1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Als Determinanten des Schlagvolumens sind Vorlast, Nachlast, (intrinsische) myokardiale Kontraktilität und Herzfrequenz/-rhythmus zu benennen [14]. Nach einem auslösenden Ereignis kommt es aufgrund verschiedener pathophysiologischer Mechanismen initial zu einem Abfall des Schlagvolumens („Low Cardiac Output Syndrome – LCOS“) (Tabelle 4). Kompensatorisch kann das Schlagvolumen kurzfristig durch Optimierung der Vorlast (= enddiastolische Vorspannung der Kardiomyozyten) via Frank-Starling-Mechanismus, d.h. Erhöhung der enddiastolischen Füllungsdrücke/-volumina, normalisiert werden. Bleibt das auslösende Ereignis bzw. ein erniedrigtes Schlagvolumen bestehen, kommt es u.a. zu weiteren adaptiven Veränderungen wie z.B. Aktivierung des Sympathikus, des RAAS und des ADH sowie zu einem strukturellen Umbau („Remodeling“) [5, 15] (Tabelle 5).

Tabelle 4: Auslösendes Ereignis in Relation zum pathophysiologischem Mechanismus.

<i>Auslösendes Ereignis:</i>	<i>Pathophysiologischer Mechanismus:</i>
Herzinfarkt, (viral bedingte) dilatative Kardiomyopathie, etc.	Verlust an kontraktilen Fasern
Regurgitationsvitium, Ventrikelseptumdefekt, etc.	Volumenbelastung
Arterielle Hypertonie, stenotisches Vitium, etc.	Druckbelastung

Diese mittel- und langfristigen Anpassungsmechanismen, v.a. die Erhöhung der Nachlast, führen jedoch zu einer additiven Zunahme der myokardialen Belastung mit Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs. Unweigerlich kommt es daher zu einer weiteren Aktivierung der o.g. Mechanismen, die schließlich in einem selbstverstärkenden „Teufelskreis“ („circulus vitiosus“) mit Erniedrigung des Schlagvolumens enden.

Tabelle 5: Adaptive Veränderungen im Rahmen einer Herzinsuffizienz.

<i>Mechanismus:</i>	<i>Anmerkung:</i>
Aktivierung des Sympathikus	Steigerung der residualen Kontraktilität, Erhöhung des systemischen Widerstandes (Nachlast-Erhöhung) zur Sicherung eines ausreichenden Perfusionsdruckes
Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)	Erhöhung des systemischen Widerstandes zur Sicherung eines ausreichenden Perfusionsdruckes (Nachlast-Erhöhung), Erhöhung der Vorlast
Aktivierung von Vasopressin (ADH)	Erhöhung der Vorlast via Wasserretention
Kardiales Remodeling	Ziel = Reduktion der myokardialen Wandspannung: nach dem Laplace-Gesetz führt eine Druckbelastung zu einer konzentrischen und eine Volumenbelastung zu einer exzentrischen Hypertrophie; im Rahmen eines Herzinfarktes kommt es zu einer funktionslosen Narbenbildung mit konsekutiver Wandausdünnung

Klinisch lassen sich anhand dieser Pathophysiologie folgende Symptome ableiten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Symptome einer Herzinsuffizienz.

	Anmerkung:
Schlagvolumen ↓ („Vorwärtsversagen“)	Blutdruckabfall, Verminderung der Organperfusion mit Niereninsuffizienz, Belastbarkeit ↓, Ermüdung, Synkope, etc.
Füllungsdrücke ↑ („Rückwärtsversagen“)	Sekundäre postkapilläre pulmonale Hypertonie bis Lungenödem mit konsekutiver Dyspnoe, Reduktion des venösen Rückstromes zum Herzen mit Kongestion vorgeschalteter Organe, z.B. Leberinsuffizienz („Cirrhose cardiaque“), Niereninsuffizienz, gastrointestinale Dysfunktion, etc.

1.3 Kardiales Opioidsystem und experimentelle Herzinsuffizienz

Opioide vermitteln einen analgetischen Effekt durch Aktivierung von Opioidrezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem [16]. Opioidrezeptoren sind G-Proteingekoppelte Strukturen, wobei ihre Aktivierung zu einer Hemmung der Adenylcyclase und zu einem reduzierten intrazellulären cAMP-Gehalt führt [17]. Darüber hinaus kommt es u.a. zu einer Inhibition Spannungs-abhängiger Kalzium-Kanäle. Neben ihrem analgetischen Effekt sind zentral bedingte kardiovaskuläre Opioideffekte bekannt [18]. In letzter Zeit mehren sich jedoch Hinweise, die auf die Existenz und regulatorische Funktion lokaler Opioidsysteme im Darm, in der Lunge und v.a. im Herzen hindeuten [19-21].

In der Vergangenheit konnte z.B. gezeigt werden, dass die Aktivierung myokardialer Opioidrezeptoren protektive Effekte im Rahmen eines Myokardinfarktes analog den Mechanismen einer ischämischen Präkonditionierung hat [22]. Darüber hinaus scheinen sich das sympathische/adrenerge und opioiderge System gegenseitig zu beeinflussen

[23]. Adrenerge und opioiderge Rezeptoren sind mit unterschiedlichen G-Proteinen gekoppelt, die jeweils entgegen gerichtete zelluläre Mechanismen auslösen. Die Effekte einer Stimulation der Adenylcyclase durch kardiale β -adrenerge Rezeptoren werden durch eine Inhibition der Adenylcyclase infolge aktivierter Opioidrezeptoren abgeschwächt [24-26]. Vor allem in intrakardialen Ganglien im Bereich der Vorhöfe konnte diesbezüglich eine Kollokalisierung zwischen Opioidrezeptoren und sympathischen Nervenfasern gezeigt werden [27, 28]. In Kontrast zu den genannten Erkenntnissen bleibt jedoch die Rolle des kardialen Opioidsystems im Rahmen einer Herzinsuffizienz bisher unklar.

1.4 Allgemeine Herzinsuffizienz-Therapie

Die Therapie einer Herzinsuffizienz richtet sich vor allem nach der zeitlichen Dauer der Symptome. Hierbei ist die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz von der Therapie der erstmalig aufgetretenen „akuten“ oder „akut dekompensierten chronischen“ Herzinsuffizienz zu unterscheiden.

Die allgemeine Therapie der chronischen Herzinsuffizienz orientiert sich an der Behandlung der auslösenden Grunderkrankungen, z.B. arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung (KHK), Diabetes mellitus. Es wird auf die entsprechenden Richtlinien der Fachgesellschaften verwiesen (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listing>) [29-37].

Grundpfeiler der weiteren Therapie ist die Verbesserung der Belastbarkeit sowie die Senkung der Mortalität des Patienten [1]. Hierbei wird der Reduktion der Vor- und Nachlast besondere Bedeutung zuteil. Diese erfolgt initial durch die kombinierte Gabe eines Diuretikums (*Vorlast* ↓) plus Angiotensinogen-Converting-Enzyme (ACE)-Inhibitor - alternativ Angiotensin-Rezeptor-(ARB)-Blocker - (*Nachlast* ↓) (Abbildung 2). Im Weiteren kann ein Beta-Adrenorezeptor-Blocker zur Optimierung der myokardialen Sauerstoffbilanz und Verhinderung einer (weiteren) Adrenorezeptor-Downregulation hinzugefügt werden. Bei Symptompersistenz (NYHA \geq II) ist nun die Gabe eines

Mineralkortikoid-Antagonisten sowie bei Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$ der I_f -Kanal-Inhibitor Ivabradin indiziert. Patienten mit einer QRS-Breite $> 120\text{ms}$ und einer LVEF $< 35\%$ sind im Folgenden bezüglich einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) zu evaluieren. Letztendlich kann eine Digitalisierung mit Digoxin bei Therapierefraktärität erwogen werden. Die Implantation eines kardialen Assist-Device und/oder die Herztransplantation stellen *ultima ratio*-Therapieoptionen dar („bridge-to-recovery“ = Klasse IIa-Indikation; „bridge-to-decision“ = Klasse IIb-Indikation).

Im Rahmen der Therapie einer „erstmalig aufgetretenen akuten“ oder „akut dekompensierten chronischen“ Herzinsuffizienz steht die Symptomkontrolle im Vordergrund (Abbildung 3). Nach Gabe eines schnellwirksamen Schleifendiuretikums ist die Zufuhr von Sauerstoff und ggf. eine Anxiolyse und/oder Analgosedation indiziert. Die weitere Therapie richtet sich nach dem aktuellen systolischen Blutdruck (RRsyst):

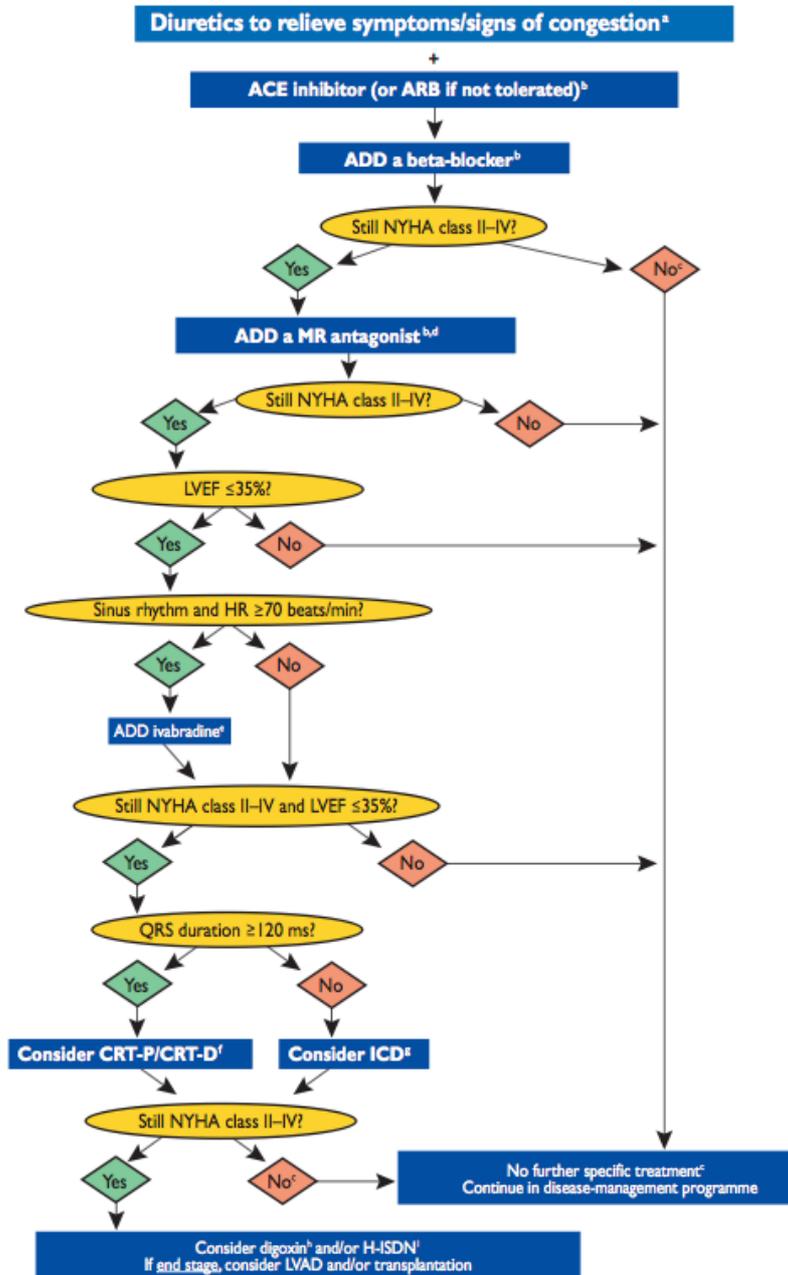
- a) RRsyst $> 110\text{mmHg}$: Vorlastreduktion mit intravenöser Nitratgabe,
- b) RRsyst $85\text{-}110\text{mmHg}$: keine weitere RR-Therapie,
- c) RRsyst $< 85\text{mmHg}$: Inotropie-Steigerung.

Bei anhaltender arterieller Hypotonie (RRsyst $< 85\text{mmHg}$), Oxygenierungsstorung (Sauerstoffsatigung $< 90\%$) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion (Diurese $< 20\text{ml/h}$) sind folgende Therapieoptionen zu erwägen: Absetzen vasodilatierender und negativ chronotroper Medikamente, Intensivierung der inotropen Therapie, Hinzunahme eines Vasopressors, Erweiterung des hämodynamischen Monitorings mittels Echokardiographie und/oder Rechtsherzkatheter, Dialyse/Ultrafiltration, (nicht-)invasive Beatmung, Erwägung eines mechanischen Unterstützungssystems wie z.B. intraaortale Ballon-Gegenpulsation (IABP) und/oder Assist-Device.

Zur Steigerung der Inotropie stehen heutzutage verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Wirkprofilen zur Verfügung: a) Beta-1-Mimetika (z.B. Dobutamin, Adrenalin), b) Phosphodiesterase-III-Inhibitoren (z.B. Milrinon, Enoximon), und c) Kalzium-Sensitizer (Levosimendan). Hierbei ist anzumerken, dass in letzter Zeit vor allem dem Levosimendan besondere Beachtung in der perioperativen Anwendung

zuteil wurde [38]. Dies ist z.T. durch die fehlende Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfes sowie organ-protektiver und anti-apoptotischer Eigenschaften dieses Medikamentes zu erklären [39].

Die Behandlung einer postoperativen Herzinsuffizienz nach kardiochirurgischem Eingriff unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der Therapie einer akuten Herzinsuffizienz. Die derzeit in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie für die postoperative intensivmedizinische Versorgung kardiochirurgischer Patienten hat diesbezüglich klare Handlungsempfehlungen zum Monitoring und zur Therapie erarbeitet [40]. Im Rahmen einer postoperativen Linksherzinsuffizienz sollen zum Beispiel nach Erweiterung des hämodynamischen Monitorings – alternativ mittels transpulmonaler Thermodilution, Echokardiographie oder Pulmonalarterienkatheter – die einzelnen o.g. Determinanten des Schlagvolumens mittels Volumensubstitution/-depletion, Inotropika und/oder Vasopressoren zielgerichtet optimiert werden. Hierzu werden aktuell u.a. folgende hämodynamische Zielkriterien verwendet: zentral-venöse Sauerstoffsättigung > 65% und/oder gemischt-venöse Sauerstoffsättigung > 70%, mittlerer arterieller Blutdruck > 65mmHg, Herzindex > 2.0 l/min/m², etc.



ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR antagonist = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^a Diuretics may be used as needed to relieve the signs and symptoms of congestion (see Section 7.5) but they have not been shown to reduce hospitalization or death.

^b Should be titrated to evidence-based dose or maximum tolerated dose below the evidence-based dose.

^c Asymptomatic patients with an LVEF $\leq 35\%$ and a history of myocardial infarction should be considered for an ICD.

^d If mineralocorticoid receptor antagonist not tolerated, an ARB may be added to an ACE inhibitor as an alternative.

^e European Medicines Agency has approved ivabradine for use in patients with a heart rate ≥ 75 b.p.m. May also be considered in patients with a contraindication to a beta-blocker or beta-blocker intolerance.

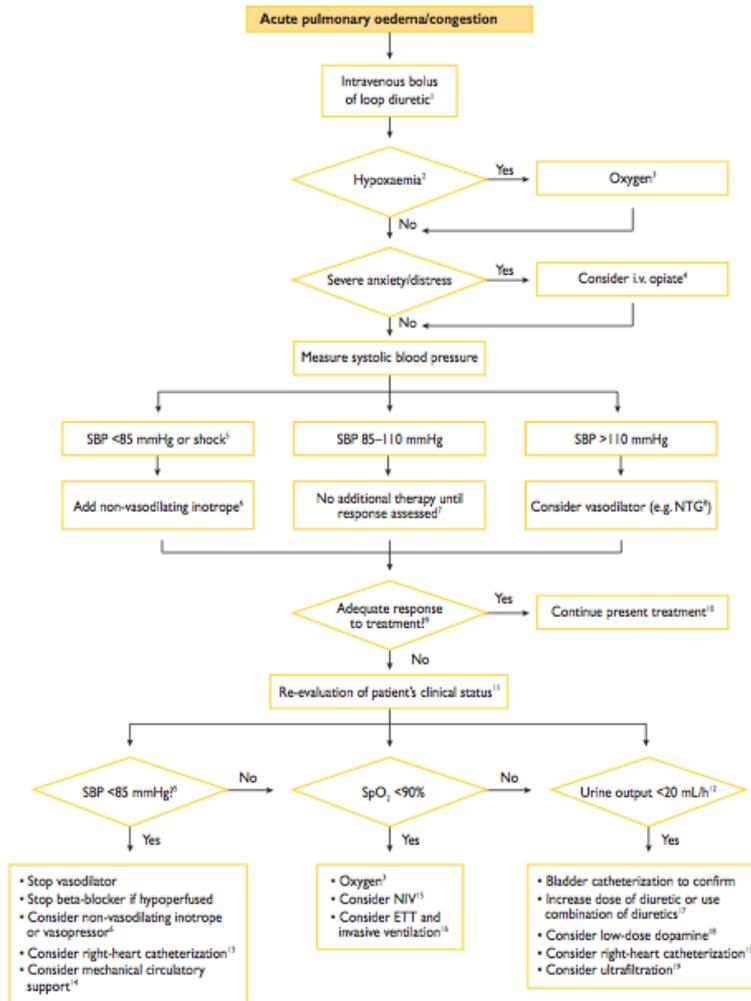
^f See Section 9.2 for details—indication differs according to heart rhythm, NYHA class, QRS duration, QRS morphology and LVEF.

^g Not indicated in NYHA class IV.

^h Digoxin may be used earlier to control the ventricular rate in patients with atrial fibrillation—usually in conjunction with a beta-blocker.

ⁱ The combination of hydralazine and isosorbide dinitrate may also be considered earlier in patients unable to tolerate an ACE inhibitor or an ARB.

Abbildung 2: Flussdiagramm zur allgemeinen Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz (aus [1] mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, License Number 3645270479110).



CPAP = continuous positive airway pressure; ETT = endotracheal tube; i.v. = intravenous; NIPPV = non-invasive positive pressure ventilation; NIV = non-invasive ventilation; NTG = nitroglycerine; PaO₂ = partial pressure of oxygen; SBP = systolic blood pressure; SpO₂ = saturation of peripheral oxygen.

¹In patients already taking diuretic, 2.5 times existing oral dose recommended. Repeat as needed.
²Pulse oximeter oxygen saturation <90% or PaO₂ <60 mmHg (<8.0 kPa).
³Usually start with 40–60% oxygen, titrating to SpO₂ >90%; caution required in patients at risk of CO₂ retention.
⁴For example, 4–8 mg of morphine plus 10 mg of metoclopramide; observe for respiratory depression. Repeat as needed.
⁵Cold skin, low pulse volume, poor urine output, confusion, myocardial ischaemia.
⁶For example, start an i.v. infusion of dobutamine 2.5 µg/kg/min, doubling dose every 15 min according to response or tolerability (dose titration usually limited by excessive tachycardia, arrhythmias, or ischaemia). A dose >20 µg/kg/min is rarely needed. Even dobutamine may have mild vasodilator activity as a result of beta-2 adrenoceptor stimulation.
⁷Patient should be kept under regular observation (symptoms, heart rate/rhythm, SpO₂, SBP, urine output) until stabilized and recovered.
⁸For example, start i.v. infusion at 10 µg/min and doubled every 10 min according to response and tolerability (usually dose up-titration is limited by hypotension). A dose of >100 µg/min is rarely needed.
⁹An adequate response includes reduction in dyspnoea and adequate diuresis (>100 mL/h urine production in first 2 h), accompanied by an increase in oxygen saturation (if hypoxaemic) and, usually, reduction in heart and respiratory rate (which should occur in 1–2 h). Peripheral blood flow may also increase as indicated by a reduction in skin vasoconstriction, an increase in skin temperature, and improvement in skin colour. There may also be a decrease in lung crackles.
¹⁰Once the patient is comfortable and a stable diuresis has been established, withdrawal of i.v. therapy can be considered (with substitution of oral diuretic treatment).
¹¹Assess for symptoms relevant to HF (dyspnoea, orthopnoea, paroxysmal nocturnal dyspnoea), associated co-morbidity (e.g. chest pain due to myocardial ischaemia), and treatment-related adverse effects (e.g. symptomatic hypotension). Assess for signs of peripheral and pulmonary congestion/oedema, heart rate and rhythm, blood pressure, peripheral perfusion, respiratory rate, and respiratory effort. An ECG (rhythm/ischaemia and infarction) and blood chemistry/haematology (anaemia, electrolyte disturbances, kidney failure) should also be examined. Pulse oximetry (or arterial blood gas measurements) should be checked and echocardiography performed (if not already carried out).
¹²Less than 100 mL/h over 1–2 h is an inadequate initial response to i.v. diuretic (confirm is inadequate by catheterizing bladder).
¹³In patients with persistently low blood pressure/shock, consider alternative diagnoses (e.g. pulmonary embolism), acute mechanical problems, and severe valve disease (particularly aortic stenosis). Pulmonary artery catheterization may identify patients with an inadequate left ventricular filling pressure (and characterize the patient's haemodynamic pattern, enabling more precise tailoring of vasoactive therapy).
¹⁴An intra-aortic balloon pump or other mechanical circulatory support should be considered in patients without contraindications.
¹⁵CPAP or NIPPV (see Section 12.2.2.1) should be considered in patients without contraindications.
¹⁶Consider endotracheal intubation and invasive ventilation if worsening hypoxaemia, failing respiratory effort, increasing confusion, etc.
¹⁷Double dose of loop diuretic up to equivalent of furosemide 500 mg (doses of 250 mg and above should be given by infusion over 4 h).
¹⁸If no response to doubling of dose of diuretic despite adequate left ventricular filling pressure (either inferred or measured directly) start i.v. infusion of dopamine 2.5 µg/kg/min. Higher doses are not recommended to enhance diuresis.
¹⁹If steps 17 and 18 do not result in an adequate diuresis and the patient remains in pulmonary oedema, venovenous isolated ultrafiltration should be considered.

Abbildung 3: Flussdiagramm zur allgemeinen Therapie einer akuten Herzinsuffizienz (aus [1] mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, License Number 3645270479110).

1.5 Perioperative Herzinsuffizienz

1.5.1 Herzinsuffizienz ist Outcome-relevant

Mehrere Observationsstudien des letzten Jahrzehnts konnten den Einfluss einer Herzinsuffizienz auf das perioperative Outcome unabhängig von der durchgeführten Operation zeigen [41-44].

In einer retrospektiven Analyse wurde der Einfluss des Vorhandenseins einer Herzinsuffizienz oder koronaren Herzerkrankung (als häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz) auf das perioperative Outcome von Patienten ≥ 65 Jahren untersucht, welche sich einem großen nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen mussten [41]. Als große Eingriffe wurden u.a. definiert: Amputation, Carotis-Thrombendarteriektomie, Bypass-Chirurgie der unteren Extremität, offen chirurgische Bauchaorten-Aneurysma-Chirurgie, Kolon-Malignom, Hüft-/Knie-Gelenkersatz, Gallenblasen-Exstirpation, Lungentumor-Resektionen, spinale Fusionsoperation. 159.327 Operationen wurden im Zeitraum von 2000 bis 2004 untersucht. Hierbei wurden 18% der Operationen in Patienten mit einer Herzinsuffizienz und 34% in Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit durchgeführt. Patienten ohne kardiovaskuläre Komorbidität wiesen eine operative Mortalität von 2.1% auf. Das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz führte zu einer signifikanten Erhöhung der perioperativen Mortalität (8.0%) und der 30-Tages-Krankenhaus-Wiederaufnahme (HR 1.63; 95% CI: 1.45 – 1.58). Gleiches konnte auch in geringerem Ausmaß für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (3.1%) gezeigt werden (HR 1.08; 95% CI: 1.12 – 1.20). Dieser stärkere Einfluss einer präoperativen Herzinsuffizienz auf die Mortalität im Vergleich zur koronaren Herzerkrankung konnte in einer Kohortenstudie (4 Kohorten mit kumulativ $n = 38.050$) bestätigt werden [43].

Gleiches konnte auch für kardiochirurgische Operationen gezeigt werden. Biancari et al. konnte eindrucksvoll eine hochgradig eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion (LVEF $< 30\%$) als wichtigste Determinante der Mortalität nach isolierter koronarer Bypass-Chirurgie (CABG) in Patienten ≤ 50 Jahren nachweisen (RR 14.01; 95% CI: 5.16 – 38.03) [44]. Auch der Endpunkt MACCE (= Major adverse cardiac and cerebrovascular event) wurde vor allem durch das Vorliegen einer schweren

Herzinsuffizienz beeinflusst (RR 3.18; 95% CI:1.41 – 7.16). Insbesondere im Rahmen einer notfallmäßigen CABG-Prozedur erhöhte eine LVEF < 30% signifikant die perioperative Mortalität (p = 0.034) [45].

Aufgrund der Empfehlung, natriuretische Peptide im Rahmen einer Herzinsuffizienz zu bestimmen, wurde auch deren Bedeutung für das perioperative Outcome untersucht. In einer Observationsstudie an 297 Patienten \geq 50 Jahre, welche sich einem dringlichen nicht-kardiologischen Eingriff unterziehen mussten, konnte gezeigt werden, dass je höher der präoperative Plasmaspiegel des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP (\geq 725 pg/ml) war, desto höher war das Risiko (RR 4.8; 95% CI: 3.1. – 7.6) eines nicht-fatalen Herzinfarktes, einer akuten Herzinsuffizienz oder eines Todes innerhalb der ersten 3 Jahre postoperativ [46]. Ebenso war ein postoperativ erhöhter NT-proBNP Spiegel (\geq 1600 pg/ml) mit einem 4-fach erhöhten Risiko (95% CI: 2.7 – 6.2) assoziiert.

1.5.2 Herzinsuffizienz und nicht-kardiologische Operationen

Zur präoperativen Risikostratifizierung vor nicht-kardiologischen Operationen hat die Europäische Kardiologische Gesellschaft (ESC) in Kooperation mit der Europäischen Anästhesiologischen Gesellschaft (ESA) eine Richtlinie publiziert, welche 2014 letztmalig aktualisiert wurde [47]. Diese Richtlinie fokussiert auf das Erkennen und das perioperative Management kardiovaskulärer (Neben-)Erkrankungen, welche potentiell die Mortalität und die Komplikationsrate im Rahmen nicht-kardiologischer Operationen erhöhen können. In diesem Kontext ist festzuhalten, dass unabhängig des oben genannten Einflusses einer Herzinsuffizienz die perioperative Mortalität während nicht-kardiologischer Operationen mit 4% anhaltend hoch ist und innerhalb Europas variiert [42]. Interessanterweise wurden 73% aller verstorbenen Patienten im Rahmen einer 7-Tages-Kohorten-Observationstudie (n=46539) perioperativ nicht auf eine Intensivstation aufgenommen.

Solange es sich nicht um eine Notfall-Operation handelt, wird dem Erkennen einer aktiven oder instabilen kardialen Kondition („active or unstable cardiac condition“) in der aktuellen Version der Richtlinie absolute Priorität eingeräumt (Abbildung 4). Als aktive oder instabile kardiale Kondition werden folgende Entitäten definiert: akute und/oder

dekompensierten Herzinsuffizienz inklusive dem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz („Erstdiagnose“), akuter Herzinfarkt, instabile Angina pectoris und neu aufgetretene Herzrhythmusstörung. Sollte eine akute kardiale Kondition im Rahmen einer elektiven, nicht-kardiochirurgischen Operation vorliegen, ist umgehend ein kardiologisches Konsil einzufordern bzw. eine intensivmedizinische Therapie einzuleiten.

Im Weiteren bestimmt die Größe bzw. das Risiko der Operation [48], die funktionelle Belastbarkeit des Patienten [49] sowie das Vorhandensein kardialer Risikofaktoren [50] das perioperative Management. In Tabelle 3 ist die Einteilung der Operationen anhand des zu erwartenden perioperativen Risikos dargestellt.

Tabelle 3: Operationsspezifisches Risiko (= 30-Tages-Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod und Herzinfarkt) (modifiziert nach [47]). AS = Arteriell Stenting; EA = Endarterektomie; TUR-P = Transurethrale Resektion der Prostata.

Niedriges Risiko ($< 1\%$)	Mittleres Risiko (1-5%)	Hohes Risiko ($> 5\%$)
Oberflächliche Chirurgie	Intraperitoneale Eingriffe (z.B. Splenektomie, etc.)	Aortale und große Gefäßeingriffe, offene Gefäßrevaskularisationen der Extremitäten, Amputationen, Thrombektomien
Brust	Symptomatische Carotis-AS/EA, periphere Gefäß-Eingriffe, endovaskuläre Aneurysma-Ausschaltung	Duodeno-pankreatische Eingriffe, Leber-/ Gallengangs-chirurgie, Ösophagektomie, Darm-Perforationen, Nebennieren-Operation, Zystektomie
Zähne	Kopf-/Hals-Eingriffe	Pneumonektomie
Schilddrüse	Große orthopädische/ gynäkologische/urologische Eingriffe (z.B. Hüft-/ Wirbelsäulen-Chirurgie, etc.)	Lungen-/Leber-transplantation
Augen	Nierentransplantation	
Asymptomatische Carotis-AS/EA	Intrathorakale Eingriffe (z.B. Segmentresektion, Thorakoskopie)	
Kleine gynäkologische/ urologische/orthopädische (z.B. TUR-P, Meniskus-OP)		

Zur Einschätzung der funktionellen Belastbarkeit können die sogenannten metabolischen Äquivalente (MET) herangezogen werden (Tabelle 4). 1 MET ist hierbei vergleichbar mit der basalen metabolischen Rate und somit ein Indiz für die kardiopulmonale Reserve des Körpers. In früheren Studien konnte jedoch nur bei einigen nicht-kardiochirurgischen Operationen (v.a. bei thoraxchirurgischen Operationen) eine eingeschränkte funktionelle Belastbarkeit (< 4 METs) mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht werden [51]. Dennoch ist eine nicht eingeschränkte funktionelle Belastbarkeit insbesondere bei Vorliegen stabiler kardialer Risikofaktoren als guter prognostischer Faktor zu werten [49].

Tabelle 4: Metabolische Äquivalente (MET) (modifiziert nach [47]).

Wert:	Anmerkung:
1 MET	Ohne fremde Hilfe essen, sich anziehen oder die Toilette benutzen
4 MET	2 Stockwerke einer Treppe erklimmen
10 MET	Treibt Sport (Schwimmen, Tennis, Fußball, etc.)

Das Vorliegen kardialer Risikofaktoren orientiert sich schließlich an dem *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) nach Lee [50]. Folgende kardiale Risikofaktoren (RF) werden u.a. hierbei betrachtet: Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung, einer Herzinsuffizienz, einer cerebrovaskulären Erkrankung, eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus und einer chronischen Niereninsuffizienz. Das Risiko eines Herztodes, eines nicht-fatalen Herzinfarkts oder Herzstillstands erhöht sich supra-additiv mit dem Vorliegen eines jeden weiteren o.g. kardialen Risikofaktors (Beispiel: kein RF = 0.4% Risiko; ≥ 3 RFs = > 11% Risiko). Der RCRI kann daher einfach zur Abschätzung des perioperativen kardialen Risikos verwendet werden und hat sich in verschiedenen Patientenpopulationen und nicht-kardiochirurgischen Eingriffsarten bewährt [52, 53]. Aufgrund des weit zurückliegenden Erstellungsdatums des RCRI (publiziert 1999) besteht jedoch aktuell eine Notwendigkeit einer weiteren Überarbeitung [54].

Anhand des in Abbildung 4 dargestellten Algorithmus sollten Patienten mit einer eingeschränkten Belastbarkeit und ≥ 2 kardialen Risikofaktoren, welche sich einem mittleren Risiko-Eingriff unterziehen müssen, einer perioperativen Optimierung unterzogen werden. Dies beinhaltet u.a. die perioperative Gabe eines Statins, eine niedrigdosierte Beta-Blockade, die Fortführung einer ACE-Inhibitor-Therapie, die Anwendung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und ggf. die postoperative Überwachung auf einer Intermediate- und/oder Intensivstation [42]. Patienten mit ≥ 3 kardialen Risikofaktoren sollten vor einem hohen Risiko-Eingriff einer nicht-invasiven Stresstestung zur Abschätzung der myokardialen Ischämie-Reserve zugeführt werden. Die weitere kardiologische Optimierung richtet sich nach den erhobenen Befunden (s. o.g. Richtlinien). Patienten, welche für einen geringeren Risiko-Eingriff vorgesehen sind, bedürfen nach der aktuellen Richtlinie keiner weiteren Abklärung einer kardialen Erkrankung.

Aufgrund der Komplexität einer präoperativen Risikostratifizierung mit multiplen Einflussfaktoren, wurde in letzter Zeit der Versuch gestartet, das perioperative Risiko mittels dem ACS NSQIP Surgical Risk Calculator® (= American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) besser zu beschreiben (<http://riskcalculator.facs.org/>) [55]. Dieser Score besteht aus einer Vielzahl verschiedener Faktoren (z.B. Geschlecht, Alter, funktioneller Status, geplante Operation und deren Dringlichkeit, American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation, Steroid-Medikation, frühere kardiale Ereignisse insbesondere Herzinsuffizienz, Beatmungspflichtigkeit, etc.), die sich einfach via online Browser zusammenfügen lassen. Interessanterweise konnten in der Analyse von 211410 Patienten 5 Prädiktoren für einen perioperativen Herzinfarkt und Herzstillstand identifiziert werden: Art des Eingriffes, funktioneller Status, abnormale Kreatinin-Werte, ASA-Klassifikation und ein erhöhtes Patientenalter. Erneut wird somit die Bedeutung der Herzinsuffizienz für den perioperativen Verlauf deutlich, da sie eine Reduktion des funktionellen Status bewirkt, eine hohe bzw. steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter besitzt und meist mit einer Niereninsuffizienz einhergeht [56]. In der Zusammenschau bedeutet dies schließlich eine Erhöhung der ASA-Klassifikation eines solchen Patienten und determiniert somit ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko.

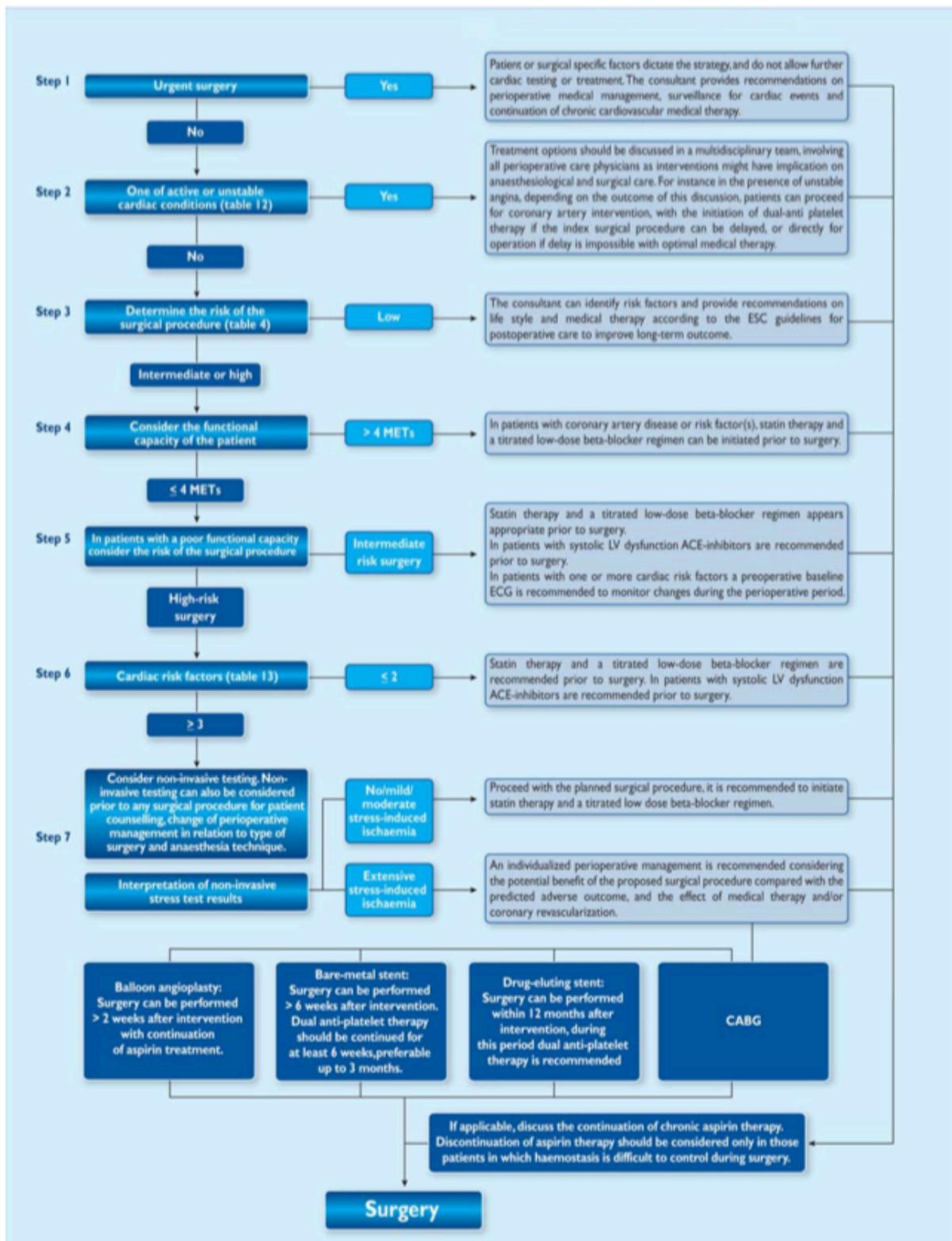


Abbildung 4: Flussdiagramm zur präoperativen Risikostratifizierung von Patienten, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen (aus [47] mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press, License Number 3652350878558).

1.5.3 Herzinsuffizienz und kardiochirurgische Operationen

Aufgrund der Tatsache, dass die zugrundeliegende Herzerkrankung die rechtfertigende Indikation für einen operativen Eingriff darstellt, kann die bisher vorgestellte, präoperative Risikostratifizierung bei kardiochirurgischen Eingriffen nicht angewendet werden. Häufig liegt eine Herzinsuffizienz aufgrund einer koronaren Herzerkrankung und/oder eines Vitiums (meist Aortenstenose) vor [57]. Eine präoperative Herzinsuffizienz im kardiochirurgischen Setting ist - wie bereits oben erwähnt - mit einer erhöhten perioperativen Mortalität (OR 1.57, 95% CI 1.48-1.67) sowie Langzeit-Mortalität (HR 1.48, 95% CI 1.45-1.51) vergesellschaftet [58]. Zudem zeigen kardiochirurgische Patienten mit einer Herzinsuffizienz meist eine erhöhte Inzidenz an Komorbiditäten. In einer retrospektiven Analyse von 4653 kardiochirurgischen Intensivpatienten litten > 76% der Patienten an einer präoperativen Niereninsuffizienz [59].

Zur präoperativen Risikostratifizierung bei kardiochirurgischen Operationen wurde 1999 der EuroScore [60] und 2003 der logistische EuroScore vorgestellt [61]. Um den aktuellen demographischen und operativen Entwicklungen Rechnung zu tragen, wurde 2012 schließlich der EuroScore II publiziert, welcher bis heute in der klinischen Praxis etabliert ist [62, 63]. In der hierzu notwendigen, multizentrischen Datenerhebung (153 Krankenhäuser, 43 Länder, 12-Wochen-Periode, n=22381) lag die kardiochirurgische Mortalität bei 3.9%. Vor allem konnte eine Häufung an Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA IV), einer extrakardialen Arteriopathie sowie einer renalen und pulmonalen Dysfunktion beobachtet werden.

Zur Erhebung des EuroScore II werden patientenbezogene, kardiale und Eingriffsspezifische Faktoren erhoben (Tabelle 5). Neben dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz, eines kritischen präoperativen Status, einer aktiven Endokarditis, einer früheren und/oder dringlichen und/oder kombinierten kardiochirurgischen Operation, bedingt jedoch insbesondere das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion (LVEF 21-30%: Risiko x 0.81; LVEF ≤ 20%: Risiko x 0.95) das perioperative Risiko. Nach Eingabe aller Faktoren (<http://www.euroscore.org/calc.html>) berechnet der EuroScore II die zu erwartende perioperative Mortalität.

Tabelle 5: Einflussfaktoren des EuroScore II (modifiziert nach [62]). CCS = Canadian Cardiovascular Society zur Definition des Schweregrades einer Angina pectoris.

Faktor:	Anmerkung:
Patient	Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, extrakardiale Arteriopathie, eingeschränkte Mobilität, frühere kardiochirurgische Operation, chronische Lungenerkrankung, aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Status, Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus
Herz	NYHA-Klassifikation, CCS-Klassifikation, LV-Funktion, Z.n. Herzinfarkt, pulmonale Hypertension
Operation	Dringlichkeit, Kombinationseingriff, Operation an der thorakalen Aorta

Neben dem EuroScore II wird partiell auch der 2008 publizierte Risikoscore der Society of Thoracic Surgeons (STS) angewendet (<http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/>) [64-66]. Der STS ist ähnlich aufgebaut, und wiederum ist die Existenz einer Herzinsuffizienz sowie die Angabe der Funktionseinschränkung mittels LVEF ein wichtiger Faktor in der Berechnung der perioperativen Mortalität. Im Vergleich zum EuroScore II überschätzt dieser jedoch z.B. die operative Mortalität in Patienten, welche sich aufgrund einer Aortenstenose einem offen chirurgischen [67] oder einem transkatheter gestützten Aortenklappenersatz (TAVI) unterziehen mussten [68].

1.6 Problemstellung und wissenschaftliche Zielsetzung

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und des zunehmenden Lebensalters steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung an. Daher nimmt auch die Anzahl herzinsuffizienter Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, zu. Wie im Vorangegangenen beschrieben, beeinflusst dabei das Vorliegen einer Herzinsuffizienz den perioperativen Verlauf sowohl bei nicht-kardiochirurgischen, als auch bei kardiochirurgischen Eingriffen. Trotz einer Zunahme des Wissens über pathophysiologische Vorgänge im Verlauf einer progressiven Herzinsuffizienz bleiben noch viele Fragen offen.

Die in der Synopsis zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten sind mit dem Ziel entstanden, pathophysiologische Veränderungen im Rahmen einer Herzinsuffizienz in einem modifizierten tierexperimentellen Modell unter besonderer Berücksichtigung des kardialen Opioidsystems zu beschreiben. Translational sollten bisher gewonnene Erkenntnisse zur Herzinsuffizienz in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv im Sinne einer Strategie zur Risikoreduktion überprüft werden.

Trotz zunehmenden wissenschaftlichen Interesses an einer möglichen kardioprotektiven Funktion der Opiode bei Ischämie/Reperfusionsschäden („Conditioning“) wurde bislang die genaue Existenz und mögliche adaptive Veränderungen eines intrinsischen kardialen Opioidsystems im Rahmen einer Herzinsuffizienz nur spärlich untersucht. Letztendlich gelten jedoch die Opiode als analgetische Eckpfeiler einer jeden anästhesiologischen Versorgung. Im Rahmen der Progression einer chronischen Herzinsuffizienz wird darüber hinaus zunehmend die pathophysiologische Bedeutung der kardialen Apoptose diskutiert. In diesem Kontext konnte durch die Hinzugabe eines Opioids das programmierte Absterben von Kardiomyozyten in einer Zellkultur vermindert werden [69]. Unabhängig davon wurde in früheren Studien Apoptose vor allem mittels biochemischer und lichtmikroskopischer

Untersuchungstechniken nachgewiesen. Eindeutige elektronenmikroskopische („anatomische“) Hinweise fehlen jedoch bis heute [70]. Der Nachweis eines kardialen Opioidsystems sowie möglicher Veränderungen im Rahmen einer Herzinsuffizienz unter besonderer Berücksichtigung der myokardialen Apoptose könnte somit unmittelbaren Einfluss auf die perioperative Versorgung v.a. herzinsuffizienter Patienten nehmen.

Sollte zudem der Nachweis einer myokardialen Apoptose im progressiven Verlauf einer Herzinsuffizienz auf anatomischer Ebene erbracht werden, ist darüber hinaus die Sinnhaftigkeit einer zeitnahen Anwendung von Medikamenten mit nachgewiesener anti-apoptotischer Wirkung zu diskutieren. Hier ist v.a. das Inotropikum Levosimendan zu nennen, welches für die Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz zugelassen ist. Schlussendlich bleibt noch die Frage zu klären, wie herzinsuffiziente Patienten v.a. bei Entwicklung einer perioperativen hämodynamischen Instabilität im Sinne eines kardiogenen Schockes, sinnvoll überwacht werden sollten. Auch die möglichen Optionen der Steuerung einer hämodynamischen Therapie mit Fokus auf die Echokardiographie sind in diesem Kontext zu evaluieren.

Mit der hier vorliegenden Habilitationsschrift soll daher langfristig die Basis zu einer Verbesserung der anästhesiologischen Versorgung kardialer Risikopatienten in einem translationalen Ansatz geschaffen werden.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Originalarbeit 1: Modifikation eines experimentellen Herzinsuffizienzmodelles in der Ratte

Treskatsch S*, Feldheiser A*, Rosin AT, Sifringer M, Habazettl H, Mousa SA, Shakibaei M, Schäfer M, Spies CD. A modified approach to induce predictable congestive heart failure by volume overload in rats. PLoS One. 2014 Jan 31;9(1):e87531. doi: 10.1371/journal.pone.0087531.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087531>

Ziel dieser Untersuchung war es, ein bekanntes experimentelles Modell in der Ratte zu modifizieren, so dass innerhalb eines definitiven Zeitraumes von 28 ± 2 Tagen jedes Tier Zeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz zeigte.

1990 publizierten Garcia und Diebold die experimentelle Methode der Anlage einer infrarenalen, aortokavalen Fistel (ACF) mit konsekutiver Volumenüberlastung. Hierbei wurde während einer Isofluran-Narkose die Bauchhöhle mittels eines Medianschnittes eröffnet und die Aorta abdominalis mit der Vena cava inferior in ihrer gemeinsamen Bindegewebsscheide dargestellt. Kurz oberhalb der Nierengefäßabgänge wurde die Aorta abdominalis mit einer Bulldockklemme abgeklemmt. Mit einer 18G-Kanüle wurde zunächst die Aorta punktiert und die Kanüle dann in die Vena cava inferior vorgeführt („Nadel-Punktionstechnik“). Hierbei entstand eine reproduzierbare Kurzschlussverbindung („Fistel“) zwischen beiden Gefäßen, die zu einer chronischen Volumenbelastung der Organe führte. Vor Herausziehen der Kanüle wurden die Aorta und Vena cava inferior proximal und distal der Punktionsstelle manuell komprimiert. Anschließend wurde die Punktionsstelle mit einem Zyanoakrylkleber verschlossen. Nach einer Trocknungszeit des Klebstoffes von etwa 30 Sekunden wurde die proximal liegende Klemme gelöst und damit die Perfusion der Aorta wieder freigegeben. Das Shuntvolumen konnte nun visuell durch ein pulsatile Anschwellen und eine hellrote Verfärbung der Vena cava inferior aufgrund der Zumischung von arteriellem Blut

qualitativ beurteilt werden. Anschließend wurde die Bauchhöhle schichtweise mit sterilen Einzelknopfnähten verschlossen.

Mit diesem experimentellen Modell wurden in den letzten 20 Jahren vor allem Fragestellungen bezüglich der renalen Funktion untersucht, Veröffentlichungen zur Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz waren jedoch inkonsistent. Durch Modifikation der Punktionstechnik mittels einer 16G-Kanüle konnte eine derart größere Kurzschlussverbindung induziert werden, so dass in einem vorhersehbaren Zeitraum von 28 ± 2 Tage alle pathophysiologischen Aspekte einer auf den Menschen übertragbaren kongestiven Herzinsuffizienz feststellbar waren. Die perioperative Mortalität lag unter Verwendung der 16G-Kanüle bei $< 1\%$ („Induktionsmortalität“), die Langzeitmortalität betrug 17%. Tiere der Kontrollgruppe erhielten eine Sham-Operation, die bis auf die Punktion der Aorta identisch war.

28 ± 2 Tage nach ACF-Induktion wurde schließlich das Ausmaß der Herzinsuffizienz anhand morphometrischer, hämodynamischer (Druck-Volumen-Conductance Katheter *in vivo*) und neurohumoraler Parameter in jedem Tier untersucht. ACF-Tiere wiesen signifikant erhöhte Herz- und Lungengewichtsindices auf. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war ebenso wie die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit signifikant erniedrigt. Des Weiteren zeigte sich eine Einschränkung der diastolischen Funktion gemessen anhand einer niedrigeren maximalen Druckabfallgeschwindigkeit in der Relaxationsphase und einem verlängerten Tau-Wert. Die rBNP-45 Plasmaspiegel waren in ACF-Tieren signifikant erhöht. Infolge der kongestiven Herzinsuffizienz kam es zu einer Herunterregulation der $\beta 1$ - und $\beta 2$ -mRNA, jedoch zu einer Hochregulation der $\beta 3$ -mRNA im linken Ventrikel. Elektronenmikroskopisch zeigten sich zudem subzelluläre Zeichen der Zellkernfragmentation, der mitochondrialen Schwellung, dem Verlust von Zell-Zell-Kontakten und dem Nachweis phagozytierender Immunzellen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die o.g. Modifikation innerhalb von 28 ± 2 Tagen nach ACF-Induktion reproduzierbar zu einer kongestiven Herzinsuffizienz in jedem Tier führte. Daher ist das hier vorgestellte, modifizierte Herzinsuffizienzmodell in der Ratte dazu geeignet, vielfältige Fragestellungen innerhalb eines kurzen Zeitfensters zu bearbeiten.

2.2 Originalarbeit 2: Beschreibung des kardialen Kappa-Opioidsystems im Rahmen einer Herzinsuffizienz

Treskatsch S, Shaqura M, Dehe L, Feldheiser A, Röpke TK, Shakibaei M, Spies C, Schäfer M, Mousa SA. Upregulation of the kappa opioidergic system in left ventricular rat myocardium. *Pharmacological Research* 2015, 102:33-41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.09.005>

Ziel dieser Untersuchung war es, in dem vorgestellten, modifizierten, experimentellen Herzinsuffizienzmodell in der Ratte die Lokalisation sowie adaptive Veränderungen des kardialen Kappa-Opioidsystems im linken Ventrikel zu identifizieren.

Opioide vermitteln einen analgetischen Effekt durch Aktivierung von Opioid-Rezeptoren (OR) im Gehirn, im Rückenmark und im peripheren Nervensystem. Die Aktivierung neuronaler Opioid-Rezeptoren führt zu einer G-Protein-Kopplung, Hemmung der Adenylcyclase mit konsekutiv vermindertem intrazellulären cAMP-Gehalt, in dessen Folge Schmerz vermindert wird. In letzter Zeit wird jedoch zunehmend die Bedeutung von lokalen Opioidsystemen in der Regulation z. B. des Darmes, der Lunge und des Herzens diskutiert. Kardiomyozyten exprimieren die Opioidpeptide [Met]-Enkephalin, Dynorphin und β -Endorphin, welche autokrine, parakrine und/oder endokrine Funktionen innehaben können. Die Expression dieser Opioidpeptide scheint unter Stressbedingungen erhöht zu sein. Darüber hinaus konnten Mü-, Kappa- und Delta-Opioidrezeptoren auf kardialen parasymphathischen, sympathischen und sensorischen Neuronen in den Vorhöfen nachgewiesen werden. Eine Aktivierung myokardialer Opioidrezeptoren im Rahmen eines Myokardinfarktes führte schließlich zu protektiven Effekten analog den Mechanismen einer ischämischen Präkonditionierung.

In Gegensatz hierzu bleibt die Rolle des kardialen Opioidsystems bei der kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) bisher unklar. In diesem Projekt sollten daher die Lokalisation sowie adaptive Veränderungen des Kappa-Opioidrezeptors (KOR) und dessen endogenem Präkursor-Liganden Prodynorphin (PDYN) in einem experimentellen

Herzinsuffizienzmodell, erzeugt durch eine aortokavale Fistel (ACF) an Ratten, erstmalig identifiziert werden.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte nun das kardiale Kappa-Opioidsystem sowie deren genaue Lokalisation im linken Ventrikel identifiziert werden. Die konfokale Immunfluoreszenz-Mikroskopie zeigte eine Kolo-kalisation mit dem membranständigen L-Typ Kalzium-Kanal sowie mit dem intrazellulären Ryanodin-Rezeptor in Kardiomyozyten des linken Ventrikels. Diese beiden Kanäle sind für die Kopplung der elektrischen Erregung und mechanischen Kontraktion eines jeden Kardiomyozyten verantwortlich („elektromechanische Kopplung“). Darüber hinaus konnte erstmalig KOR in Mitochondrien von Kardiomyozyten des linken Ventrikels nachgewiesen werden. ACF-Tiere wiesen Zeichen einer schweren kongestiven Herzinsuffizienz analog o.g. Kriterien auf. Infolge der kongestiven Herzinsuffizienz kam es zu einer Hochregulation der KOR mRNA im LV sowie zu einer Hochregulation des KOR im LV auf Proteinebene. Parallel hierzu wurde PDYN auf mRNA- und Proteinebene im LV signifikant vermehrt exprimiert.

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung erstmalig eine Aktivierung des kardialen Kappa-Opioidsystems im Rahmen einer kongestiven Herzinsuffizienz beschrieben werden. Aufgrund der anatomischen Daten der konfokalen Immunfluoreszenz-Mikroskopie könnte das kardiale Kappa-Opioidsystem somit eine regulatorische Funktion in der Kalzium-Homöostase sowie einen direkten Einfluss auf die mitochondriale Funktion der Kardiomyozyten innehaben. Weitere funktionelle Untersuchungen sind daher unabdingbar, um den Einfluss einer exogenen Opioid-Gabe in herzinsuffizienten Ratten zu evaluieren. Ein entsprechendes Projekt befindet sich gerade in der Analyse-Phase.

2.3 Originalarbeit 3: Biventrikuläre Volumenüberladung ist mit myokardialer Apoptose assoziiert

Treskatsch S, Shakibaei M, Feldheiser A, Shaqura M, Dehe L, Spies SD, Schäfer M, Mousa SA. Ultrastructural changes associated with myocardial apoptosis in failing rat hearts induced by volume overload. *Int J Cardiol* 2015, 197: 327-32.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.067>

Ziel dieser Untersuchung war es, in dem vorgestellten, modifizierten, experimentellen Herzinsuffizienzmodell in der Ratte ultrastrukturelle Veränderungen zu identifizieren, die mit einer myokardialen Apoptose einhergehen.

Im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz kann es zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion unabhängig von interkurrenten schädlichen Ereignissen kommen, z.B. erneuter Herzinfarkt, Entwicklung eines Klappenfehlers, Entstehung von Herzrhythmusstörungen, etc. In diesem Kontext wird zunehmend die pathophysiologische Bedeutung einer myokardialen Apoptose im Rahmen des Remodeling diskutiert. Hierbei soll es zu einem weiteren Verlust an funktionstüchtigen Kardiomyozyten kommen, unabhängig davon, ob diese einer Schädigung ausgesetzt worden waren. Konsekutiv kommt es zu einer weiteren Einschränkung der ventrikulären Funktion und einer Progression der Herzinsuffizienz. In früheren Studien wurde das Vorliegen einer myokardialen Apoptose vor allem mittels biochemischer und lichtmikroskopischer Untersuchungstechniken nachgewiesen, eindeutige elektronenmikroskopische Hinweise fehlen jedoch bis heute. Daher sollte in dem o.g. modifizierten Herzinsuffizienzmodell das Vorhandensein einer myokardialen Apoptose untersucht werden.

Im Myokard der Kontrolltiere konnte keine aktivierte Caspase 3 nachgewiesen werden. Im Myokard der ACF-Tiere kam es jedoch zu einer signifikanten Erhöhung der Expression der aktivierten Caspase 3. Zudem war in der konfokalen Immunfluoreszenz-Mikroskopie eine Translokation des Cytochrom C von mitochondrial nach intrazellulär zu erkennen. Elektronenmikroskopisch zeigten sich schließlich in >70% der

untersuchten Kardiomyozyten des linken Ventrikels Zeichen der Zellkernfragmentation, Chromatin-Kondensation, Verlust an Myofibrillen, zytoplasmatische Vakuolen, Zellvolumen-Verlust, Bildung apoptotischer Körper sowie Mitochondriosis.

Zusammenfassend kann somit gesagt, dass es während einer kongestiven Herzinsuffizienz induziert durch eine aortokavale Fistel zu einem programmierten Absterben von Kardiomyozyten im linken Ventrikel kommt. Hierbei scheint der mitochondriale apoptotische Signalweg von Bedeutung zu sein. Perioperativ scheint es daher sinnvoll zu sein, Medikamente mit nachgewiesener anti-apoptotischer Wirkung (z.B. Levosimendan) vor allem bei herzinsuffizienten Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen, zu applizieren.

2.4 Originalarbeit 4: Frühzeitige Levosimendan-Gabe reduziert die Mortalität bei kardiochirurgischen Operationen

Treskatsch S*, Balzer F*, Geyer T, Spies CD, Kastrup M, Grubitzsch H, Wernecke KD, Erb JM, Braun JP, Sander M. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery. J Crit Care 2015, 30(4): 859.e1-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.03.008>

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es herauszufinden, ob der Zeitpunkt einer perioperativen Levosimendan-Gabe einen Einfluss auf die Morbidität und/oder Mortalität kardiochirurgischer Patienten hat.

Eine perioperativ eingeschränkte Gewebeoxygenierung kann das Outcome des Patienten verschlechtern. Richtungsweisende Studien, die dies belegen sind schon im letzten Jahrhundert publiziert worden. Eine wesentliche Ursache einer eingeschränkten Gewebeoxygenierung (DO_2) ist ein ungenügendes Herzzeitvolumen (HZV), z.B. aufgrund einer reduzierten Herzfunktion. Folge hiervon ist häufig eine globale Minderperfusion, die schließlich eine systemische Inflammationsreaktion (SIRS) sowie weitere Organdysfunktionen bedingt. Daher ist gerade bei herzinsuffizienten Patienten, welche sich einer kardiochirurgischen Operation unterziehen müssen, die Unterstützung der Herzfunktion mit einem die Herzkraft steigernden Medikament (Inotropikum) unabdingbar.

Neben beta-adrenergen Substanzen (Adrenalin, Dobutamin) und Phosphodiesterase-Hemmern (PDE-III-Inhibitoren) gewinnt vor allem der sogenannte Kalzium-Sensitizer Levosimendan in letzter Zeit an Bedeutung. Levosimendan wirkt inotrop, reduziert die kardiale Nachlast und steigert entgegen allen anderen Inotropika nicht den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Darüber hinaus scheint Levosimendan organprotektive Mechanismen via Öffnung mitochondrialer ATP-abhängiger Kalium-Kanäle zu induzieren. Interessanterweise konnte im Tierversuch auch eindrucksvoll eine anti-apoptotische Wirkung nachgewiesen werden. All diese Eigenschaften scheinen Levosimendan für den Einsatz bei herzinsuffizienten Patienten vor allem im Rahmen

einer kardiochirurgischen Operation und/oder eines intensivstationären Aufenthaltes zu prädispositionieren.

Pathophysiologisch sollte Levosimendan aufgrund der o.g. organ-protectiven und anti-apoptotischen Wirkung idealerweise vor dem eigentlichen chirurgischen Trauma, d.h. bereits nach Einleitung der Allgemeinanästhesie, appliziert werden. Ob jedoch eine perioperative frühzeitige Levosimendan-Gabe die Morbidität und Mortalität günstig beeinflussen kann, sollte diese Studie eruieren.

Von 159 Patienten, die perioperativ Levosimendan erhielten, präsentierten sich > 60% präoperativ mit Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA \geq III). Aufgrund des Zeitpunktes der Levosimendan-Gabe konnten nach der Youden-Methode 2 Gruppen gebildet werden: a) Beginn der Levosimendan-Gabe unmittelbar nach Anästhesie-Einleitung bis zur 1. Stunde nach Aufnahme auf eine Intensivstation (n= 70) und b) Beginn der Levosimendan erst nach der 1. Stunde nach intensivstationärer Aufnahme (n=89). Patienten mit einem frühzeitigen Beginn der Levosimendan-Therapie wurden signifikant kürzer mechanisch beatmet, hatten eine signifikant geringere Inzidenz an postoperativem Nierenversagen und Nierenersatzverfahren. Die frühzeitige Levosimendan-Gabe führte zu einer signifikant geringeren Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass ein frühzeitiger Beginn einer Levosimendan-Therapie, d.h. vor dem chirurgischen Trauma und/oder vor der Entwicklung eines Herz-Kreislaufversagens, die Morbidität und die Mortalität herzinsuffizienter, kardiochirurgischer Patienten reduzieren kann.

2.5 Originalarbeit 5: Postoperative Echokardiographie-basierte zielgerichtete hämodynamische Optimierung in herzchirurgischen Patienten

Treskatsch S, Balzer F, Knebel F, Habicher M, Braun JP, Kastrup M, Grubitzsch H, Wernecke KD, Spies C, Sander M. Feasibility and influence of hTEE monitoring on postoperative management in cardiac surgery patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015, 31(7): 1327-1332.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10554-015-0689-8>

In dieser Studie sollte erstmalig die Fragestellung untersucht werden, ob eine Echokardiographie-basierte, zielgerichtete, hämodynamische Optimierung in der postoperativen Versorgung kardiochirurgischer Patienten anwendbar ist und diese günstig beeinflusst.

Wie bereits zuvor erwähnt, kann eine perioperativ eingeschränkte Gewebeoxygenierung (DO_2) das Outcome des kardiochirurgischen Patienten verschlechtern. In letzter Zeit konnte gezeigt werden, dass eine postoperative, zielgerichtete, hämodynamische Optimierung („Goal directed Therapy“, GDT) den Behandlungsverlauf kardiochirurgischer Patienten günstig beeinflussen kann. Im Rahmen einer GDT werden hierbei kardiovaskulär aktive Medikamente, Flüssigkeit und Erythrozytenkonzentrate unter Anwendung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings zielgerichtet appliziert. Besonders bei kardiochirurgischen und/oder herzinsuffizienten Patienten gilt es vor allem die kardiale Funktion zu evaluieren, da sich hieraus unterschiedliche Therapiekonzepte ergeben: a) Hypovolämie – Flüssigkeitssubstitution, b) eingeschränkte myokardiale Kontraktilität – Inotropika, c) Perikardtamponade – Drainagen und/oder (Re-)Operation. Aktuell stehen eine Vielzahl an unterschiedlichen hämodynamischen Monitoring-Methoden zur Verfügung, nur mit der Echokardiographie ist es jedoch möglich, sämtliche Determinanten des Schlagvolumens, z.B. Vor- und Nachlast, Kontraktilität, Klappenfunktion, zu beurteilen. Ob eine Echokardiographie-basierte, zielgerichtete, hämodynamische Optimierung in der postoperativen Versorgung kardiochirurgischer Patienten anwendbar ist und diese das Outcome günstig beeinflusst, ist bis heute nicht untersucht wurden.

18 kardiochirurgische Patienten wurden im Zeitraum 1.10.2012 – 30.6.2013 mit einer Echokardiographie-basierten, zielgerichteten Therapie analog eines eigenständig entwickelten Algorithmus behandelt, wenn sie postoperativ eine progrediente hämodynamische Instabilität erlitten. Dies war insbesondere der Fall, wenn bereits präoperativ eine eingeschränkte kardiale Funktion („Herzinsuffizienz“) bekannt war. Die echokardiographische Evaluation erfolgte mittels einer monoplanen transösophagealen Echokardiographie-Sonde (TEE), welche bis zu 72 Stunden im Patienten verbleiben konnte. Nach einer kurzen Trainingsphase (ca. 6 Stunden) an dieser Sonde und am Simulator/Computer, konnten Ärzte der Intensivstation unter Supervision echokardiographisch erfahrener Fachärzte die drei wichtigsten Schnittbilder zur Differenzierung kardialer Pathologien sicher anloten (hämodynamische TEE, „hTEE“). Die Bildqualität war in Bezug auf die hämodynamische Optimierung immer ausreichend, meist sogar optimal. Nebenwirkungen aufgrund der langen Liegezeit wurden nicht beobachtet.

Als Kontrollgruppe (n=18) wurde eine retrospektive Kohorte vor hTEE Implementierung identifiziert, die mittels einer transpulmonalen Thermodilution im Rahmen einer hämodynamischen Instabilität überwacht wurde. Patienten in der hTEE-Gruppe wurden häufiger hämodynamisch evaluiert. Untersucher diagnostizierten meist eine therapierefraktäre, chronische Herzinsuffizienz, die die Gabe von Levosimendan triggerte. Hierunter kam es zu einer signifikanten Reduktion der kumulativen Adrenalin-Dosis in den überlebenden Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Kontrast zur hTEE-Gruppe wurde anhand der gemessenen Parameter in der Kontrollgruppe in keinem Fall die Notwendigkeit einer Levosimendan-Therapie gesehen. Interessanterweise ging die erhöhte Levosimendan-Administration in der hTEE-Gruppe mit einem statistisch nicht-signifikanten Trend zu einer reduzierten Mortalität einher. Darüber hinaus wurde durch die hTEE in 5 Fällen ein postoperativ neu aufgetretenes und klinisch nicht erwartetes Rechtsherzversagen sowie eine Perikardtamponade identifiziert. Schließlich war die hTEE-gesteuerte Noradrenalin-Therapie der Kontrollgruppe nicht unterlegen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine Echokardiographie-basierte, zielgerichtete, hämodynamische Optimierung in der postoperativen Versorgung kardiochirurgischer Patienten anwendbar ist und diese

günstig beeinflussen kann. Dies gilt vor allem für herzinsuffiziente Patienten und Patienten, die klinisch durch eine unerwartete hämodynamische Instabilität imponieren. Eine frühzeitige hämodynamisch orientierte Echokardiographie mit der konsekutiven Anwendung des hier vorgestellten Therapie-Algorithmus könnte somit das perioperative Risiko kardiochirurgischer, herzinsuffizienter Patienten reduzieren.

3 Diskussion

3.1 Zielsetzungen

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift enthaltenen wissenschaftlichen Arbeiten sind mit dem Ziel entstanden, pathophysiologische Veränderungen im Rahmen einer Herzinsuffizienz in einem modifizierten experimentellen Modell zu beschreiben. Ein besonderer Fokus lag hierbei auf der Beschreibung des lokalen Opioidsystems sowie der myokardialen Apoptose. Darüber hinaus sollten translational Strategien zur Risikoreduktion im Rahmen einer perioperativen Herzinsuffizienz untersucht werden.

Bezugnehmend auf diese Zielsetzungen lassen sich folgende Aussagen treffen:

- I. Das experimentelle Tiermodell einer infrarenalen, aortokavalen Fistel (ACF) konnte derart modifiziert werden, dass alle Tiere der ACF-Gruppe innerhalb eines definierten Zeitraums von 28 ± 2 Tagen deutliche Zeichen einer schweren kongestiven Herzinsuffizienz aufwiesen. Unabhängig der vielfältigen Ursachen einer Herzinsuffizienz bietet dieses modifizierte Modell somit für anästhesiologische/intensivmedizinische Fragestellungen einige Vorteile, da sich der Zustand einer Volumenbelastungs-induzierten Herzinsuffizienz reproduzierbar und innerhalb einer kurzen Zeit etablieren lässt. (Kapitel 2.1)
- II. In dem o.g. modifizierten Herzinsuffizienzmodell konnte erstmalig die exakte zelluläre Lokalisation der Kappa-Opioidrezeptoren in Kardiomyozyten des linken Ventrikels gezeigt werden. Zudem kam es zu einer Hochregulation der Kappa-Opioidrezeptoren und des endogenen Liganden Prodynorphin im linken Ventrikel herzinsuffizienter Tiere. Hierdurch und aufgrund der Kollokalisierung der kardialen Kappa-Opioidrezeptoren mit wichtigen Teilen der elektromechanischen Kopplung sowie der Mitochondrien könnte das kardiale Kappa-Opioidsystem somit eine direkte regulatorische Funktion innehaben. (Kapitel 2.2)
- III. Im Rahmen des progressiven Verlaufes einer Herzinsuffizienz kommt es zu einem programmierten Absterben von Kardiomyozyten im linken Ventrikel unabhängig von einem weiteren interkurrenten Ereignis. Dies bedeutet einen progredienten Funktionsverlust des Myokards unabhängig von der die Herzinsuffizienz auslösenden Ursache. (Kapitel 2.3)

- IV. Durch eine rechtzeitige Identifizierung herzinsuffizienter, kardiochirurgischer Patienten mit nachfolgend frühzeitig begonnener, perioperativer Levosimendan-Therapie konnte die Morbidität und Mortalität unmittelbar und im Langzeit-Verlauf reduziert werden. (Kapitel 2.2, 2.4)
- V. Die Durchführung einer hämodynamisch fokussierten transösophagealen Echokardiographie hatte einen positiven Einfluss auf den weiteren Behandlungsverlauf herzinsuffizienter, kardiochirurgischer Patienten, v.a., wenn diese eine hämodynamische Instabilität entwickelten. Somit sollte eine hämodynamisch fokussierte Echokardiographie fester Bestandteil einer Strategie zur Risikoreduktion herzinsuffizienter Patienten sein. (Kapitel 2.5)

3.2 Tierexperimentelles Herzinsuffizienzmodell

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Herzinsuffizienz als eine abnormale kardiale Struktur oder Funktion definiert, aufgrund derer das Herz nicht mehr in der Lage ist, den Sauerstoffbedarf der metabolisierenden Gewebe adäquat zu decken. Herzinsuffizienz ist demnach ein komplexes klinisches Syndrom, welches durch unterschiedliche Pathomechanismen hervorgerufen werden kann. Diese unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen werden in verschiedenen Tiermodellen adressiert: a) Ligation einer Koronararterie – Verlust an Kardiomyozyten, b) Aorten-Banding oder Salz-sensitive Hypertension – Druckbelastung, c) genetische/toxische Modelle – meist Kombination verschiedener Entitäten und d) infrarenale, aortokavale Fistel (ACF) – Volumenbelastung [71, 72].

Das experimentelle Tiermodell der infrarenalen, aortokavalen Fistel wurde 1937 von Holman vorgestellt und konnte durch Garcia und Diebold in leicht modifizierter Form seit 1990 in die breite experimentelle Praxis überführt werden [73]. Seitdem wurde es v.a. zur Untersuchung der Nierenfunktion im Rahmen einer durch eine Volumenbelastung hervorgerufenen Herzinsuffizienz verwendet [74, 75]. Die aortokavale Fistel wurde hierbei mit einer 18G-Kanüle induziert. Hierunter kam es jedoch zu einer recht variablen Ausprägung der Herzinsuffizienz. Diese entwickelte sich frühestens 8 – 10 Wochen nach ACF-Induktion und lag nur in 65% aller Tiere in der 22. Woche vor [72, 76-78].

Durch die Verwendung einer 16G-Kanüle wurde eine ACF mit einer ungefähr 69% größeren Querschnittsfläche im Vergleich zur der 18G-Kanüle erzielt, welche die pathophysiologischen Prozesse beschleunigte. Hierdurch entwickelten alle Tiere der ACF-Gruppe innerhalb von 28 ± 2 Tagen nach Induktion eine schwere kongestive Herzinsuffizienz. Dies konnte anhand der folgenden Parameter charakterisiert werden: a) linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) $> 550\mu\text{l}$, b) Lungengewicht $> 2500\text{mg}$, c) signifikante Erhöhung ($> 50\%$) des Herz-Körper-Gewichtindex der ACF-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe und/oder einen Herz-Körper-Gewichtindex $> 5,0 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht und d) zentralvenöser Druck (ZVD) $> 4\text{mmHg}$ [72, 76, 79, 80]. Zudem kam es in jedem ACF-Tier zu einer ausgeprägten systolischen und diastolischen Funktionseinschränkung und einem signifikanten Anstieg des NT-proBNP-Plasmaspiegels als Ausdruck der neurohumoralen Aktivierung [81, 82].

3.3 Kardiales Opioidsystem

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung myokardialer Opioidrezeptoren protektive Effekte im Rahmen eines Myokardinfarktes analog den Mechanismen einer ischämischen Präkonditionierung haben [22]. Diese Kardioprotektion konnte mittels Gabe von Morphin in verschiedenen Spezies demonstriert werden [83, 84]. Die Stimulation von myokardialen Delta-(DOR) und Kappa-(KOR) Opioid-Rezeptoren induziert einen intrazellulären Kinase-abhängigen Second Messenger-Prozess, an dessen Ende die mitochondrialen ATP-sensitiven Kalium-Kanäle eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen [85, 86]. Aktuelle Daten lassen sogar auf eine Postkonditionierung durch Beeinflussung der mitochondrialen Permeabilitätspore (mPTP) aufgrund einer Opioidrezeptor-Aktivierung durch Morphin schließen [87]. In diesem Kontext konnte die in der Habilitationsschrift enthaltene Arbeit erstmalig die Expression von KOR in Mitochondrien in Kardiomyozyten des linken Ventrikels nachweisen [88].

Des Weiteren könnte das kardiale Opioidsystem das myokardiale Wachstum beeinflussen. So konnte für KOR-Agonisten eine Inhibition einer Isoprenalin-induzierten myokardialen Hypertrophie gezeigt werden [89]. Ebenso scheinen Opioide die

Lebensfähigkeit neonataler Kardiomyozyten zu verbessern und eine Apoptose durch einen PKC-abhängigen Mechanismus zu vermindern [90]. Morphin konnte schließlich ein programmiertes Absterben von Kardiomyozyten in einer Zellkultur verhindern [69]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass das Vorliegen einer myokardialen Apoptose im progressiven Verlauf einer Herzinsuffizienz angezweifelt wurde [70]. In der vorliegenden Habilitationsschrift konnten in dem o.g. modifizierten Herzinsuffizienzmodell nun erstmalig eindeutige elektronenmikroskopische Zeichen einer myokardialen Apoptose nachgewiesen werden [91]. Interessanterweise scheint hier ebenso der mitochondriale Signalweg von Bedeutung sein.

In Gegensatz zu den o. g. Erkenntnissen bleibt die Rolle des kardialen Opioidsystems bei der kongestiven Herzinsuffizienz bisher unklar. Klinisch konnte eine Korrelation zwischen einem erhöhten Plasma- β -Endorphin-Level und dem klinischen Herzinsuffizienz-Stadium demonstriert werden [92]. Diese klinische Beobachtung konnte durch die erstmalige Beschreibung einer Hochregulation des kardialen Kappa-Opioidsystems in Kardiomyozyten des linken Ventrikels im Rahmen einer Herzinsuffizienz in Ratten untermauert werden [88]. Sowohl KOR als auch dessen endogener Ligand Prodynorphin wurden auf mRNA- und Proteinebene verstärkt exprimiert. Gleiches konnte auch für DOR und Proenkephalin gezeigt werden [93]. Über eine funktionelle Bedeutung dieser Beobachtung lässt sich aktuell nur spekulieren. Dennoch erscheint eine Beeinflussung der intrinsischen Kontraktilität aufgrund der Kolokalisation von KOR und DOR mit wichtigen Teilen der elektromechanischen Kopplung möglich [88, 93, 94]. In diesem Kontext konnte Bolte et al. eine verstärkte negativ inotrope und lusitrope Antwort nach Verabreichung von selektiven KOR- und DOR-Agonisten in insuffizienten Herzen zeigen [95]. Zudem verbesserte die kurz- und langfristige Applikation eines Opioidrezeptor-Antagonisten die myokardiale Kontraktilität in Overpacing-induziertem Herzversagen in Hunden [96, 97]. Im Kontrast hierzu verbesserte jedoch eine kurzzeitige, hochdosierte nicht-selektive β -Endorphin-Infusion in Patienten mit milder bis moderater Herzinsuffizienz die linksventrikuläre Funktion, reduzierte den systemisch peripheren Widerstand und schwächte die neurohumorale Aktivierung [98].

Zusammenfassend mit den bereits in der Einleitung (1.3) genannten Mechanismen könnte das kardiale Opioidsystem somit mehrere Funktionen/Wirkungen innehaben: a)

Kardioprotektion im Rahmen ischämischer Ereignisse, b) Beeinflussung des Wachstums und apoptotischer Vorgänge in Kardiomyozyten, c) Verschlechterung der kardialen Funktion im Rahmen einer Herzinsuffizienz und d) Beeinflussung des kardialen vegetativen Nervensystems.

3.4 Strategien zur perioperativen Risikoreduktion

In den letzten Jahren wurden verschiedene perioperative Strategien zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos v.a. bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz erforscht. Anhand mehrerer Studien konnte in diesem Kontext die Sinnhaftigkeit einer perioperativen, zielgerichteten, hämodynamischen Therapie („goal-directed therapy“) sowohl im nicht-kardiochirurgischen als auch im kardiochirurgischen Patientenkollektiv gezeigt werden [99-101]. Durch die Anwendung einer zielgerichteten Therapie konnte die Krankenhaus-Liegedauer, die Morbidität und Mortalität reduziert werden. Das physiologische Prinzip einer zielgerichteten Therapie besteht aus der Sicherstellung der Gewebepfusion/-oxygenierung mittels Optimierung der Herzfrequenz/-rhythmus, des Schlagvolumens, des Hämoglobin-Gehaltes und der arteriellen Sauerstoffsättigung [102]. Diese wird erreicht durch die an individualisierten Zielwerten adaptierte Gabe von Flüssigkeiten, kardiovaskulär aktiven Medikamenten, Bluttransfusionen und Sauerstoff [40]. Vor allem herzinsuffiziente Patienten sind aufgrund ihrer eingeschränkten kardiopulmonalen Reserve diesbezüglich engmaschig zu überwachen. Allerdings kann eine Vielzahl an Überwachungssystemen nur die Einschränkung eines zu messenden Parameters ohne definitiven kausalen Rückschluss darstellen [103]. Lediglich mit Hilfe der Echokardiographie können verschiedene Ursachen direkt visuell dargestellt werden (s. 3.5). So sollte pathophysiologisch z.B. bei einer biventrikulären Hypovolämie zunächst Flüssigkeit und bei einer reduzierten Kontraktilität primär die Herzkraft steigernde Medikamente, sogenannte Inotropika, appliziert werden.

Insbesondere die Kontraktilität lässt sich durch verschiedene Inotropika optimieren (s. 1.3). Entgegen früherer Annahmen, dass jede Applikation von Inotropika die Mortalität erhöhen könne [104], konnte eine aktuelle Metaanalyse bestehend aus 28280

Patienten dies widerlegen (RR 0.98, 95% CI 0.96-1.01, $p=0.23$) [105]. Darüber hinaus wurde die Mortalität in bestimmten Untergruppen, v.a. in der Kardiochirurgie ($n = 70$ RCTs), durch die Anwendung von Inotropika reduziert (RR 0.70, 95% CI 0.50-0.96, $p=0.03$). Levosimendan verbesserte hierbei signifikant das Überleben von Patienten sowohl im konservativen als auch im operativen Setting (RR 0.80, 95% CI 0.68-0.94, $p=0.008$) ($n = 48$ RCTs). Die prophylaktische Anwendung von kardiovaskulär aktiven Medikamenten ist zu bevorzugen (RR 0.80, 95% CI 0.65-0.99, $p=0.04$). In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass eine unmittelbar mit Beginn der Allgemeinanästhesie begonnene Levosimendan-Infusion in Anlehnung an den präoperativ erhobenen Herzinsuffizienz-Status ($LVEF \leq 35\%$) in der Praxis sicher anwendbar ist und die Morbidität und die Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten reduziert [59, 106, 107].

Folgende weitere medikamentöse Maßnahmen bieten sich an, die Mortalität v.a. im kardiochirurgischen Setting zu reduzieren: a) Sicherstellung einer Normoglykämie, b) Verzicht auf Aprotinin, c) Anwendung volatiler Anästhetika, d) Statine, e) Beta-Blocker bei Hochrisiko-Patienten, f) frühzeitige, niedrigdosierte ASS-Gabe nach CABG, g) Transfusion von nur kurz gelagerten, „frischen“ Erythrozytenkonzentraten [108]. Neben Levosimendan erscheint auch die perioperative Opioid-Gabe bei Ischämie/Reperfusionssyndromen („Konditionierung“) aufgrund ihrer kardioprotektiven Wirkung sinnvoll zu sein [109, 110]. Eine abschließende Beurteilung einer Opioid-Therapie im Rahmen einer Herzinsuffizienz ist jedoch aufgrund tierexperimenteller Hinweise bezüglich einer möglichen (negativen) Beeinflussung der Kontraktilität aktuell nicht möglich (s. 3.3) [88, 97]. So konnte erst kürzlich auch die Sinnhaftigkeit der sogenannten „Remote ischemic preconditioning“, also der kurzzeitige Perfusionsstop einer Extremität zum Schutz des Herzens bei einer Ischämie, entgegen viel versprechenden tierexperimentellen Untersuchungen nicht in der Praxis bestätigt werden [111, 112].

3.5 Stellenwert der Echokardiographie

Die Echokardiographie bietet als schnell einsetzbares „*bedside*“ Diagnostikum eine ausgezeichnete Möglichkeit, die kardiovaskuläre Funktion zu untersuchen. Determinanten des Schlagvolumens, wie z.B. Vorlast, myokardiale Kontraktilität und die Funktion der Herzklappen, können *online* evaluiert und ein entsprechendes hämodynamisches Therapiekonzept erstellt werden (s. 3.4) [113]. Bereits in der präoperativen Risikostratifizierung eines herzinsuffizienten Patienten ist sie von immenser Bedeutung (s. 1.4.) [1, 106].

Insbesondere im Rahmen einer hämodynamischen Instabilität ist das schnelle Erkennen bzw. der Ausschluss einer kardialen Genese entscheidend für die Aufrechterhaltung der Gewebepfusion/-oxygenierung und somit für die weitere Therapie eines jeden Patienten. Hier bietet sich eine hämodynamisch fokussierte echokardiographische Untersuchung an [114]. In einer Untersuchung an 210 intensivmedizinischen Patienten (inkl. Kardiochirurgie) konnte gezeigt werden, dass in ca. 25% die transthorakal gewonnenen echokardiographischen Erkenntnisse wegweisend und in ca. 37% ergänzend für die weitere hämodynamische Therapie waren. Gleiches konnte auch für eine hämodynamisch fokussierte transösophageale Echokardiographie v.a. bei kardiochirurgischen Patienten gezeigt werden [115, 116]. Zur Beantwortung wichtiger Differentialdiagnosen wie z.B. „Hypovolämie versus kardiales Pumpversagen“ ist demzufolge die Schallqualität einer solch fokussierten Untersuchung ausreichend. Darüber hinaus besitzt sie einen hohen Stellenwert bezüglich der Indikationsstellung einer perioperativen Levosimendan-Therapie im Rahmen eines kardiogenen Schocks [117].

Interessanterweise ist zur Durchführung einer hämodynamisch fokussierten Echokardiographie keine detaillierte kardiologisch-geprägte Ausbildung notwendig [118, 119]. Zudem ist eine fokussierte Echokardiographie weniger aufwendig als z.B. die Institution eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels Pulmonalarterien-Katheter [120]. Dies könnte einen unmittelbaren Zeitvorteil in der Versorgung hämodynamisch instabiler Patienten in Bezug auf die o.g. zielgerichtete Optimierung bedeuten. Daher besteht aktuell eine Klasse Ia-Indikation zur Durchführung einer semi-invasiven transösophagealen Echokardiographie im Rahmen einer hämodynamischen

Instabilität sowie bei Nichtansprechen einer bisherigen Therapie [121]. Darüber hinaus fordert die europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM), dass die Echokardiographie die präferierte diagnostische Methode in jedem Schockgeschehen sein sollte [122]. Insbesondere bei einer rechtsventrikulären Dysfunktion und im Management einer akuten Herzinsuffizienz könnte die Echokardiographie von Vorteil sein [123, 124].

4 Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, welches sich durch die Unfähigkeit des Herzens, den geforderten Sauerstoffbedarf adäquat zu decken, auszeichnet. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und des zunehmenden Lebensalters steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung an. Daher nimmt auch die Anzahl herzinsuffizienter Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, zu. Dies erhöht das perioperative Risiko, v.a. bei Hochrisiko-Operationen wie in der Herzchirurgie.

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Untersuchungen sind mit dem Ziel entstanden, pathophysiologische Veränderungen in einem experimentellen Herzinsuffizienzmodell sowie Strategien zur perioperativen Risikoreduktion v.a. bei kardiochirurgischen Operationen zu identifizieren.

Opioide gelten als Eckpfeiler der anästhesiologischen Versorgung, ihre genaue Wirkung im Rahmen einer Herzinsuffizienz ist jedoch bis heute nur unzureichend untersucht wurden. Die tierexperimentellen Untersuchungen konnten nun den Kappa-Opioidrezeptor und dessen endogenen Liganden Prodynorphin in Kardiomyozyten des linken Ventrikels in gesunden männlichen Wistar Ratten nachweisen. Darüber hinaus konnte die konfokale Immunfluoreszenz-Mikroskopie eine Kollokalisierung mit den für die elektromechanische Kopplung wichtigen Kalzium-Kanälen sowie mit Mitochondrien zeigen. Während der Progression einer durch eine modifizierte infrarenale, aortokavale Fistel induzierte Herzinsuffizienz kam es schließlich zur einer Aktivierung des kardialen Kappa-Opioidsystems, welche hier erstmalig beschrieben wurde. Aufgrund dieser adaptiven Veränderungen könnte das kardiale Kappa-Opioidsystem eine regulatorische Funktion in der Kalzium-Homöostase sowie einen direkten Einfluss auf die mitochondriale Funktion der Kardiomyozyten innehaben.

Im Rahmen einer progredienten Herzinsuffizienz wird zunehmend die pathophysiologische Bedeutung einer myokardialen Apoptose diskutiert. In früheren Studien wurde myokardiale Apoptose vor allem mittels biochemischer und lichtmikroskopischer Untersuchungstechniken nachgewiesen, eindeutige elektronenmikroskopische Hinweise fehlen jedoch bis heute. In dem modifizierten tierexperimentellen Herzinsuffizienzmodell fanden sich in > 70% der untersuchten Kardiomyozyten des linken Ventrikels elektronenmikroskopische Apoptose-Zeichen im

Sinne einer Zellkernfragmentation, Chromatin-Kondensation, Verlust an Myofibrillen, zytoplasmatische Vakuolen, Zellvolumen-Verlust, Bildung apoptotischer Körper sowie Mitochondriosis. Es scheint daher sinnvoll zu sein, Medikamente mit nachgewiesener anti-apoptotischer Wirkung vor allem bei herzinsuffizienten Patienten zur perioperativen Risikoreduktion zu applizieren.

Im translationalen Ansatz konnte schließlich durch die frühzeitige Gabe des organprotektiven und anti-apoptotisch wirksamen Kalzium-Sensitizers Levosimendan die Herzkraft unterstützt und die perioperative Morbidität und Mortalität herzinsuffizienter Patienten signifikant reduziert werden. Zur Detektion einer eingeschränkten Herzfunktion und zur zielgerichteten, hämodynamischen Optimierung scheint eine hämodynamisch fokussierte, transösophageale Echokardiographie (hTEE) anwendbar zu sein und das Outcome solcher Patienten günstig zu beeinflussen.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeiten erbrachten Hinweise auf pathophysiologische, bislang nur unzureichend geklärte Mechanismen, welche in weiteren tierexperimentellen und klinischen Studien untersucht werden müssen. Insbesondere die funktionelle Bedeutung des kardialen Opioidsystems sowie die Echokardiographie-basierte, zielgerichtete, hämodynamische Optimierung ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung der Arbeitsgruppe. Somit könnten die hier präsentierten Studien, das Verständnis pathophysiologischer Adaptionsmechanismen während einer progressiven Herzinsuffizienz ergänzen und aus Ihnen unmittelbar weitere Strategien zur perioperativen Risikoreduktion abgeleitet werden.

5 Literatur-Verzeichnis

- [1] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;14(8):803-69
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
- [3] Mosterd A and Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-46.
- [4] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8(8):1308-39.
- [5] Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1(1):1-20.
- [6] The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(14):1750-7.
- [7] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39 e14.
- [8] Hogg K, Swedberg K, and McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):317-27.
- [9] Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, and Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13(1):18-28.
- [10] Kalam K, Otahal P, and Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100(21):1673-80.
- [11] Chen J, Normand SL, Wang Y, and Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306(15):1669-78.

- [12] Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(18):1695-702.
- [13] McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362(3):228-38.
- [14] Schmidt R, Lang F., Heckmann, M., *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage 2010 (Springer).
- [15] Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100(9):999-1008.
- [16] Oeltjenbruns J and Schäfer M. Peripheral opioid analgesia: clinical applications. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9(1):36-44.
- [17] Stein C, Schafer M, and Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003;9(8):1003-8.
- [18] Feldman PD, Parveen N, and Sezen S. Cardiovascular effects of Leu-enkephalin in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* 1996;709(2):331-336.
- [19] Verma-Gandhu M, Verdu EF, Cohen-Lyons D, and Collins SM. Lymphocyte-mediated regulation of beta-endorphin in the myenteric plexus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(1):G344-348.
- [20] Krajnik M, Schafer M, Sobanski P, Kowalewski J, Bloch-Boguslawska E et al. Enkephalin, its precursor, processing enzymes, and receptor as part of a local opioid network throughout the respiratory system of lung cancer patients. *Hum Pathol* 2010;41(5):632-42.
- [21] van den Brink OW, Delbridge LM, Rosenfeldt FL, Penny D, Esmore DS et al. Endogenous cardiac opioids: enkephalins in adaptation and protection of the heart. *Heart Lung Circ* 2003;12(3):178-87.
- [22] Schultz JE and Gross GJ. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther* 2001;89(2):123-137.
- [23] Pepe S, van den Brink OW, Lakatta EG, and Xiao RP. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res* 2004;63(3):414-22.
- [24] Wong TM and Shan J. Modulation of sympathetic actions on the heart by opioid receptor stimulation. *J Biomed Sci* 2001;8(4):299-306.
- [25] Xiao RP, Pepe S, Spurgeon HA, Capogrossi MC, and Lakatta EG. Opioid peptide receptor stimulation reverses beta-adrenergic effects in rat heart cells. *Am J Physiol* 1997;272(2 Pt 2):H797-805.

- [26] Yu XC, Li HY, Wang HX, and Wong TM. U50,488H inhibits effects of norepinephrine in rat cardiomyocytes-cross-talk between kappa-opioid and beta-adrenergic receptors. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30(2):405-413.
- [27] Mousa SA, Shaqura M, Schaper J, Huang W, Treskatsch S et al. Identification of mu- and kappa-opioid receptors as potential targets to regulate parasympathetic, sympathetic, and sensory neurons within rat intracardiac ganglia. *J Comp Neurol* 2010;518(18):3836-47.
- [28] Mousa SA, Shaqura M, Schaper J, Treskatsch S, Habazettl H et al. Developmental expression of delta-opioid receptors during maturation of the parasympathetic, sympathetic, and sensory innervations of the neonatal heart: early targets for opioid regulation of autonomic control. *J Comp Neurol* 2011;519(5):957-71.
- [29] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- [30] Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
- [31] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-96.
- [32] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014;23(1):3-16.
- [33] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
- [34] Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87.
- [35] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619.

- [36] Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015.
- [37] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015.
- [38] Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol* 2015;184C(323-336).
- [39] Pollesello P and Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(3):257-263.
- [40] Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J et al. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *German medical science: GMS e-journal* 2010;8.
- [41] Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108(4):559-67.
- [42] Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380(9847):1059-1065.
- [43] van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, and Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation* 2011;124(3):289-96.
- [44] Biancari F, Onorati F, Faggian G, Heikkinen J, Anttila V et al. Determinants of outcome after isolated coronary artery bypass grafting in patients aged ≤ 50 years (from the Coronary artery disease in young adults study). *Am J Cardiol* 2014;113(2):275-8.
- [45] Biancari F, Onorati F, Rubino AS, Mosorin MA, Juvonen T et al. Outcome of emergency coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(2):275-82.
- [46] Farzi S, Stojakovic T, Marko T, Sankin C, Rehak P et al. Role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in identifying patients at high risk for adverse outcome after emergent non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2013;110(4):554-60.

- [47] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35(35):2383-431.
- [48] Wirthlin DJ and Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40(5):453-68.
- [49] Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, and Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122(5):1423-31.
- [50] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100(10):1043-9.
- [51] Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 2005;60(6):588-93.
- [52] Archan S, Roscher CR, Fairman RM, and Fleisher LA. Revised Cardiac Risk Index (Lee) and perioperative cardiac events as predictors of long-term mortality in patients undergoing endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24(1):84-90.
- [53] Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, Danovitch GM, Lee MS et al. Revised Cardiac Risk Index (RCRI) is a useful tool for evaluation of perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;96(7):639-43.
- [54] Biccard B. Proposed research plan for the derivation of a new Cardiac Risk Index. *Anesth Analg* 2015;120(3):543-53.
- [55] Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011;124(4):381-7.
- [56] Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, and Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33(17):2135-42.
- [57] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):e2-e220.
- [58] Vassileva CM, Telila T, Markwell S, and Hazelrigg S. Magnitude of negative impact of preoperative heart failure on mortality during aortic valve replacement in the medicare population. *Ann Thorac Surg* 2015;99(5):1503-09; discussion 1509-10.

- [59] Balzer F, Treskatsch S, Spies C, Sander M, Kastrup M et al. Early administration of levosimendan is associated with improved kidney function after cardiac surgery inverted question mark a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014;9(1):167.
- [60] Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(6):816-22; discussion 822-3.
- [61] Roques F, Michel P, Goldstone AR, and Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24(9):881-2.
- [62] Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith Cet al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):734-44; discussion 744-5.
- [63] Paparella D, Guida P, Di Eusanio G, Caparrotti S, Gregorini R et al. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46(5):840-8.
- [64] Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S2-22.
- [65] O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S23-42.
- [66] Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S43-62.
- [67] Yamaoka H, Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Kato TS et al. Comparison of modern risk scores in predicting operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol* 2015.
- [68] Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I, Nilsson J, Kimblad PO et al. Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. *J Heart Valve Dis* 2014;23(5):567-74.
- [69] Barrere-Lemaire S, Combes N, Sportouch-Dukhan C, Richard S, Nargeot J et al. Morphine mimics the antiapoptotic effect of preconditioning via an Ins(1,4,5)P3 signaling pathway in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(1):H83-8.
- [70] Takemura G, Kanoh M, Minatoguchi S, and Fujiwara H. Cardiomyocyte apoptosis in the failing heart--a critical review from definition and classification of cell death. *Int J Cardiol* 2013;167(6):2373-86.

- [71] Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1998;39(1):60-76.
- [72] Brower GL, Henegar JR, and Janicki JS. Temporal evaluation of left ventricular remodeling and function in rats with chronic volume overload. *Am J Physiol* 1996;271(5 Pt 2):H2071-2078.
- [73] Garcia R and Diebold S. Simple, rapid, and effective method of producing aortocaval shunts in the rat. *Cardiovasc Res* 1990;24(5):430-432.
- [74] Callanan EY, Lee EW, Tilan JU, Winaver J, Haramati A et al. Renal and cardiac neuropeptide Y and NPY receptors in a rat model of congestive heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(6):F1811-1817.
- [75] Bishara B, Shiekh H, Karram T, Rubinstein I, Azzam ZS et al. Effects of novel vasopressin receptor antagonists on renal function and cardiac hypertrophy in rats with experimental congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Therap* 2008;326(2):414-422.
- [76] Wang X, Ren B, Liu S, Sentex E, Tappia PS et al. Characterization of cardiac hypertrophy and heart failure due to volume overload in the rat. *J Appl Physiol* 2003;94(2):752-763.
- [77] Melenovsky V, Skaroupkova P, Benes J, Torresova V, Kopkan L et al. The course of heart failure development and mortality in rats with volume overload due to aorto-caval fistula. *Kidney Blood Press Res* 2012;35(3):167-173.
- [78] Melenovsky V, Benes J, Skaroupkova P, Sedmera D, Strnad H et al. Metabolic characterization of volume overload heart failure due to aorto-caval fistula in rats. *Mol Cell Biochem* 2011;354(1-2):83-96.
- [79] Langenickel T, Pagel I, Höhnel K, Dietz R, and Willenbrock R. Differential regulation of cardiac ANP and BNP mRNA in different stages of experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(5):H1500-1506.
- [80] Huang M, LeBlanc MH, and Hester RL. Evaluation of the needle technique for producing an arteriovenous fistula. *J Appl Physiol* 1994;77(6):2907-2911.
- [81] Treskatsch S, Feldheiser A, Rosin AT, Sifringer M, Habazettl H et al. A modified approach to induce predictable congestive heart failure by volume overload in rats. *PLoS One* 2014;9(1):e87531.
- [82] Böhm M, Voors AA, Ketelslegers J-M, Schirmer SH, Turgonyi E et al. Biomarkers: optimizing treatment guidance in heart failure. *Clin Res Cardiol* 2011;100(11):973-81.
- [83] Schultz JE, Hsu AK, and Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res* 1996;78(6):1100-1104.

- [84] Miki T, Cohen MV, and Downey JM. Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. *Mol Cell Biochem* 1998;186(1-2):3-12.
- [85] Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, Kersten JR, Pagel PS et al. Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology* 2003;98(3):705-711.
- [86] Gross GJ and Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res* 1999;84(9):973-979.
- [87] Jang Y, Xi J, Wang H, Mueller RA, Norfleet EA et al. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating delta-opioid receptors. *Anesthesiology* 2008;108(2):243-250.
- [88] Treskatsch S, Shaqura M, Dehe L, Feldheiser A, Roepke TK et al. Upregulation of the kappa opioidergic system in left ventricular rat myocardium in response to volume overload: Adaptive changes of the cardiac kappa opioid system in heart failure. *Pharmacol Res* 2015;102:33-41.
- [89] Yin W, Zhang P, Huang JH, Zhang QY, Fan R et al. Stimulation of kappa-opioid receptor reduces isoprenaline-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2009;607(1-3):135-142.
- [90] Wang D, Hongxin W, Wu G, Yang Y, Yang J et al. Protein kinase C mediates the effects of delta-opioid receptor stimulation on survival and apoptosis in neonatal cardiomyocytes cultured in serum-deprived condition. *Pharmazie* 2009;64(7):466-471.
- [91] Treskatsch S, Shakibaei M, Feldheiser A, Shaqura M, Dehe L et al. Ultrastructural changes associated with myocardial apoptosis, in failing rat hearts induced by volume overload. *Int J Cardiol* 2015;197:327-332.
- [92] Kawashima S, Fukutake N, Nishian K, Asakuma S, and Iwasaki T. Elevated plasma beta-endorphin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(1):53-58.
- [93] Treskatsch S, Feldheiser A, Shaqura M, Dehe L, Habazettl H et al. Cellular localization and adaptive changes of the cardiac delta opioid receptor system in an experimental model of heart failure in rats. *Heart Vessels* 2015 (Epub ahead of print).
- [94] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002;415(6868):198-205.
- [95] Bolte C, Newman G, and Schultz J et al. Kappa and delta opioid receptor signaling is augmented in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2009;47(4):493-503.

- [96] Himura Y, Liang CS, Imai N, Delehanty JM, Woolf PD et al. Short-term effects of naloxone on hemodynamics and baroreflex function in conscious dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(1):194-200.
- [97] Yatani A, Imai N, Himura Y, Suematsu M, and Liang CS. Chronic opiate-receptor inhibition in experimental congestive heart failure in dogs. *Am J Physiol* 1997;272(1 Pt 2):H478-484.
- [98] Cozzolino D, Sasso FC, Salvatore T, Torella M, Cittadini A et al. Acute effects of beta-endorphin on cardiovascular function in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Am Heart J* 2004;148(3).
- [99] Hamilton MA, Cecconi M, and Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011;112(6):1392-1402.
- [100] Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, and Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110(4):510-7.
- [101] Cannesson M, Ramsingh D, Rinehart J, Demirjian A, Vu T et al. Perioperative goal directed therapy and postoperative outcomes in patients undergoing high-risk abdominal surgery: a historical-prospective, comparative effectiveness study. *Crit Care* 2015;19(1):261.
- [102] Della Rocca G and Pompei L. Goal-directed therapy in anesthesia: any clinical impact or just a fashion? *Minerva Anesthesiol* 2011;77(5):545-553.
- [103] Vincent J-L, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Critical Care (London, England)* 2011;15(4).
- [104] Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K et al. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology* 2014;120(5):1098-108.
- [105] Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015;115(5):656-75.
- [106] Erb J, Beutlhauser T, Feldheiser A, Schuster B, Treskatsch S et al. Influence of levosimendan on organ dysfunction in patients with severely reduced left ventricular function undergoing cardiac surgery. *J Int Med Res* 2014;42(3):750-764.
- [107] Treskatsch S, Balzer F, Geyer T, Spies CD, Kastrup M et al. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery. *J Crit Care* 2015;30(4):859 e1-6.

- [108] Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(3):259-266.
- [109] Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, and Peart JN. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart. *Br J Pharmacol* 2015;172(8):2026-50.
- [110] Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR et al. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 2003;91(4):566-76.
- [111] Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med* 2015;373(15):1397-407.
- [112] Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015;373(15):1408-17.
- [113] Treskatsch S, Habicher M, and Sander M. [Echocardiography for hemodynamic monitoring on ICU?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2014;49(11-12):708-17.
- [114] Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, and Schmidt MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(9):700-707.
- [115] Vieillard-Baron A, Slama M, Mayo P, Charron C, Amiel JB et al. A pilot study on safety and clinical utility of a single-use 72-hour indwelling transesophageal echocardiography probe. *Intensive Care Med* 2013;39(4):629-35.
- [116] Maltais S, Costello WT, Billings FTt, Bick JS, Byrne JG et al. Episodic monoplane transesophageal echocardiography impacts postoperative management of the cardiac surgery patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(4):665-9.
- [117] Treskatsch S, Balzer F, Knebel F, Habicher M, Braun JP et al. Feasibility and influence of hTEE monitoring on postoperative management in cardiac surgery patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015.
- [118] Cioccarl L, Baur HR, Berger D, Wiegand J, Takala J et al. Hemodynamic assessment of critically ill patients using a miniaturized transesophageal echocardiography probe. *Crit Care* 2013;17(3):R121.
- [119] Manasia AR, Nagaraj HM, Kodali RB, Croft LB, Oropello JM et al. Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography performed by noncardiologist intensivists using a small hand-carried device (SonoHeart) in critically ill patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19(2):155-159.

- [120] Benjamin E, Griffin K, Leibowitz AB, Manasia A, Oropello JM et al. Goal-directed transesophageal echocardiography performed by intensivists to assess left ventricular function: comparison with pulmonary artery catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12(1):10-15.
- [121] Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. An updated report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. *Anesthesiology* 2010;112(5):1084-1096.
- [122] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1795-815.
- [123] Ranucci M, Pazzaglia A, Tritapepe L, Guarracino F, Lupo M et al. Fluid responsiveness and right ventricular function in cardiac surgical patients. A multicenter study. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1(1):21-9.
- [124] Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2015 (epub ahead of print).

6 Danksagung

Mein erster und besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Herrn Prof. Dr. med. Michael Schäfer und Herrn Prof. Dr. med. Michael Sander, welche mich dauerhaft in meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit unterstützt und bestärkt haben. Insbesondere möchte mich jedoch für Ihr immenses Vertrauen in mich bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Mohammed Shaqura und Dr. Shaaban Mousa für Ihre Zusammenarbeit im Rahmen der tierexperimentellen Forschung bedanken. Für den klinischen Teil möchte ich mich zudem bei Dr. Marit Habicher und Dr. Felix Balzer bedanken. Ohne diese Expertisen wären die Arbeiten der hier vorliegenden Habilitationsschrift nicht möglich gewesen.

Mein letzter Dank gilt meiner lieben Frau Selda, meinen Kindern Lilia & Leon sowie meiner Familie für die dauerhafte Unterstützung und den verständnisvollen Zuspruch. Ohne diesen Rückhalt wäre dieser Traum nie wahr geworden!

7 Abkürzungsverzeichnis

ESC	European Society of Cardiology
ESA	European Society of Anaesthesiologists
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
STS	Society of Thoracic Surgeons
NYHA	New York Heart Association
CCS	Canadian Cardiovascular Society
ASA	American Society of Anesthesiologists
LV	Linker Ventrikel
SV	Schlagvolumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LCOS	Low cardiac output syndrome
RRsyst	Systolischer Blutdruck
KHK	Koronare Herzerkrankung
CABG	Coronary artery bypass grafting
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
MET	Metabolische Äquivalente
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ADH	Antidiuretisches Hormon
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
IABP	Intraaortale Ballon-Gegenpulsationspumpe
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
ACS NSQIP®	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program®

RF	Risikofaktor
OR	Odds ratio
HR	Hazard ratio
RR	Relatives Risiko
CI	Konfidenzintervall
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
ACF	Aortokavale Fistel
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
ZVD	Zentralvenöser Druck
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz („congestive heart failure“)

8 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 17. Februar 2016

Dr. med. Sascha Treskatsch