

Aus dem  
Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Volkmar Falk

### **Habilitationsschrift**

Prognoseabschätzung und Prognoseverbesserung von kardiovaskulären Erkrankungen im  
perioperativen Umfeld der modernen Herzmedizin

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Felix Schönraht

geboren in Leipzig, Deutschland

Eingereicht im Juni 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachterin: Prof. Dr. Heike Bischoff-Ferrari
2. Gutachter: Prof. Dr. Hendrik Treede

## Inhalt

<b>Abkürzungen</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1. Hintergrund</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2. Zielstellung der Arbeit</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Eigene Arbeiten</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1. Einfluss einer sehr kurzen präoperativen Behandlung bei Patienten mit Eisenmangel oder Anämie vor herzchirurgischen Eingriffen. Eine prospektive, randomisierte Studie</b> .....	<b>8</b>
<b>2.2. Überleben, neurologische Beeinträchtigung und Nierenfunktion nach chirurgischen Eingriffen bei der Akuten Aortendissektion Typ A</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3. Häufigkeit und Prädiktoren für einen hohen Inotropikabedarf bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen bei infektiöser Endokarditis</b> .....	<b>32</b>
<b>2.4. Überleben, Lebensqualität und der Einfluss von Rechtsherzversagen bei Patienten im akuten kardiogenen Schock unter ECLS Therapie</b> .....	<b>43</b>
<b>2.5. Roboter-assistierte Rehabilitation frühzeitig nach herzchirurgischen Eingriffen</b> ..	<b>52</b>
<b>3. Diskussion</b> .....	<b>61</b>
<b>3.1. Präoperative Optimierungsstrategien kardiovaskulärer Risikofaktoren</b> .....	<b>61</b>
<b>3.2. Scoringsysteme und präoperative Risikoeinschätzung</b> .....	<b>62</b>
<b>3.3. Postoperative Optimierungsstrategien</b> .....	<b>63</b>
<b>4. Zusammenfassung</b> .....	<b>64</b>
<b>5. Ausblick</b> .....	<b>64</b>
<b>6. Literaturangaben</b> .....	<b>66</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>75</b>
<b>Erklärungen</b> .....	<b>76</b>

## Abkürzungen

INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
VAD	Ventricular Assist Device
KEK Zh Nr	Kantonale Ethikkommission Zürich Nummer
IQR	Interquartile Range
ICD	International Classification of Diseases
WHO	World Health Organisation
ECLS	Extracorporeal Life Support
STS	The Society of Thoracic Surgeons
MELD-XI Score	Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR
INR	International Normalized Ratio
EUDRA CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
LAGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales
PCR	Polymerase Kettenreaktion
ICD-System	Implantierbares-Cardioverter-Defibrillator System
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse

# 1. Einleitung

## 1.1. Hintergrund

Die Erwachsenenherzchirurgie stellt einen essentiellen Therapiebaustein zur Reduktion von Morbidität und Mortalität bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen dar. Dabei ist der jeweilige herzchirurgische Eingriff in der individuellen Patientengeschichte immer ein bedeutendes Lebensereignis, mit dem ein erhöhtes Krankheitsbewusstsein verbunden ist [1]. Das perioperative Umfeld stellt somit eine einzigartige Gelegenheit dar, eine optimierte medizinische Therapie einzuleiten [1] und somit selbst unabhängig von der Operation langfristige Verhaltensänderungen beim Patienten zu unterstützen. Die perioperative und periinterventionelle Betreuung stellt einen großen und relevanten Bereich der Therapie der internistischen und insbesondere der kardiovaskulären Medizin dar. Sie beeinflusst in einem hohen Maß das postoperative Ergebnis und den Langzeitverlauf nach diesen Eingriffen [1]. Teil dieser Arbeit ist nicht nur die primäre Entscheidungsfindung der geeigneten Therapieoption (chirurgisch, interventionell, medikamentös), sondern, damit oft einhergehend und diese beeinflussend, eben auch die individuelle Risikoabschätzung für den einzelnen Patienten im Rahmen der gewählten Option. Die Risikoabschätzung ist natürlich primär für den Patienten von hoher Relevanz, andererseits sind Therapie- und Ressourcenauswahl davon betroffen. Diese Auswahl erscheint mittlerweile so komplex und vielschichtig, dass sich in weiten Bereichen der kardiovaskulären Medizin sogenannte Heart Teams etabliert haben und von den jeweiligen Fachgesellschaften gefordert werden (zum Beispiel Herzklappenteam, Koronarteam, Endokarditisteam, Herzinsuffizienzteam) [2]. Um dies zu unterstreichen kommt der Entscheidung im Heart Team in den aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien teilweise der höchste Empfehlungsgrad zu [3-6]. Diese Teams bestehen aus kardiologischen, anästhesiologischen und herzchirurgischen Mitgliedern und je nach umfassendem Teilbereich oder spezifischer Fragestellung gehören weitere Teammitglieder wie zum Beispiel Radiologen, Infektiologen oder auch Neurologen dazu [2]. Dies unterstreicht die bereits etablierte und dringend notwendige Interdisziplinarität in diesem Bereich, insbesondere bei fortgeschrittenen und schweren Erkrankungen, welche zunehmend Normalität im Bereich der Herzchirurgie werden. Dies vor allem vor dem Hintergrund des demographischen Wandels [7] und der aufgrund aktueller Studienergebnisse zunehmenden interventionellen Versorgung vieler Krankheitsbilder selbst im Niedrigrisikobereich [8-10]. Viele andernfalls auch chronische Erkrankungen erscheinen im Kontext der Operation wie unter einem Brennglas und müssen entsprechend gewürdigt oder abgeklärt werden. Dies trifft vor allem auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und solche Erkrankungen zu, die möglicherweise einen Einfluss auf das Operationsergebnis und damit direkt auf die Morbidität und Mortalität der Patienten haben. Neben den gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie) [11] wird die Anämie immer wieder als möglicher fünfter kardiovaskulärer Risikofaktor genannt, da sie ein entsprechendes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweist und dies unabhängig von den o.g. Erkrankungen [12,13]. Ob für die Anämie im präoperativen Umfeld mögliche akute und kurzfristige Behandlungsansätze erfolgversprechend sind, ist somit von wissenschaftlichem Interesse.

Neben der generellen präoperativen Betrachtung, stehen im Bereich der perioperativen Akuttherapie exemplarisch drei Erkrankungen heraus, da diese mit den höchsten Mortalitätsraten im

kardiovaskulären Spektrum belegt sind. Sie stellen somit Extrembeispiele der alltäglichen Patientenversorgung dar, und hier gewonnene Erkenntnisse können sich auch auf weniger ausgeprägte Erscheinungsbilder aus dem jeweiligen Krankheitskomplex anwenden lassen. Diese sind der kardiogene Schock als Endstrecke häufig einer koronaren Herzerkrankung und dem damit einhergehenden Myokardinfarkt, das akute Aortensyndrom und die infektiöse Endokarditis.

Der kardiogene Schock weist innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung Mortalitätsraten von bis zu 50% auf (INTERMACS Level 1), trotz adäquater Behandlung [14]. Die klassische Definition des kardiogenen Schocks klassifiziert diesen als inadäquate Organperfusion mit kardialer Ursache. Hämodynamisch zeigen sich eine anhaltende Hypotension, eine deutliche Reduktion des Cardiac Index ( $<1,8\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) und erhöhte kardiale Füllungsdrücke [15]. Aktuelle Arbeiten führen eine weitere Aufteilung des kardiogenen Schocks in seine Unterformen in Abhängigkeit vom Schweregrad durch [16]. Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist der akute Myokardinfarkt. Dieser kann zum einen durch linksventrikuläres Versagen, zum anderen aber auch durch mechanische Komplikationen wie Ventrikelruptur oder ischämisch bedingte Mitralklappeninsuffizienz zum Schockgeschehen führen [15]. Da die Prognose vor allem in der Akutphase durch die Hypoperfusion lebenswichtiger Organe bestimmt wird [15] ist eine möglichst rasche Aufrechterhaltung einer regelrechten Organperfusion von pathophysiologischer Seite her entscheidend. Dies soll natürlich durch eine möglichst ursächliche Behandlung des kardiogenen Schocks erfolgen, oft wird jedoch durch eine medikamentöse oder mechanische Kreislaufunterstützung versucht, die Schockkaskade zu durchbrechen [17]. Welche Therapiemöglichkeiten hierfür in Frage kommen, ein Vergleich derer und ob nicht sogar die Steigerung der Herzleistung überhaupt nicht das primäre Ziel sein sollte, sondern eine Adaptation des Körpers an die in der Situation vorherrschenden molekularen Verhältnisse, sind aktuell wichtige Fragestellungen [17].

Die Mortalitätsraten bei der Typ A Aortendissektion liegt in großen aktuellen Registern bei 17% nach 30 Tagen, trotz Behandlung [18]. Die Aortendissektion selbst stellt die schwerwiegendste Form des akuten Aortensyndroms dar. Andere Entitäten sind das intramurale Hämatom und das penetrierende Aortenulcus. Mit 4-6 Fällen pro 100.000 Einwohner ist das akute Aortensyndrom eine seltene Erkrankung, wobei die Inzidenz auf über 30 Fälle/100000 Einwohner im Alter  $> 65$  Jahre steigt [19-21] und aktuelle Arbeiten deutliche höhere Inzidenzen aufzeigen (12/100 000), wenn nicht nur jene Patienten einbezogen werden, die die Klinik erreichen, sondern auch jene, die präoperativ versterben [22]. Als aktuell gängige Klassifikationen werden sowohl die DeBakey-Klassifikation als auch die Stanford-Klassifikation gebraucht. Die Bezeichnung „Typ A“ bezieht sich auf die Stanford-Klassifikation und sagt im Gegensatz zur „Typ B“-Dissektion aus, dass im aufsteigenden Teil der Aorta (Aorta ascendens) der Ursprung der Dissektion liegt. Dissektion bedeutet in diesem Fall, dass es zu einem Einriss zwischen Intima und Media kommt [23]. Dieser kann sich über den gesamten Verlauf der Hauptschlagader ausdehnen und in die abgehenden Gefäße fortschreiten. Hierdurch entstehen die gefürchteten und mit hoher Letalität behafteten Malperfusionssyndrome. Diese können je nach betroffenem Gefäßbereich zum Beispiel zu einer zerebralen, intestinalen oder renalen Ischämie mit den entsprechenden verheerenden Folgen führen [23]. Um hier ein Fortschreiten zu verhindern ist selbst bei älteren und multimorbiden Patienten die Operation die Therapie der Wahl bei der Aortendissektion Typ A.

Die Endokarditis zeigt ein Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Tod, thrombembolische Ereignisse, erneutes Auftreten einer Endokarditis) von bis zu 28% nach 6 Monaten in aktuellen klinischen Untersuchungen trotz entsprechender Behandlung [24]. Zur Diagnose einer Endokarditis wurden in

den aktuell gültigen europäischen Leitlinien [6] die bekannten Duke-Kriterien angepasst. Zusammenfassend kann man hier sagen, dass diagnostisch wegweisende Kriterien für eine Endokarditis neben positiven Blutkulturen für typische Endokardiserreger (Viridansstreptokokken, Streptokokkus gallolyticus, HACEK-Erreger (H - Haemophilus aphrophilus und Haemophilus paraphrophilus, A - Aggregatibacter actinomycetemcomitans (ehem. Actinobacillus actinomycetemcomitans), C - Cardiobacterium hominis, E - Eikenella corrodens K - Kingella kingae), Staphylokokkus aureus, Enterokokken), die positive Echokardiographie oder Schnittbildgebung für Vegetationen, Abszesse oder Klappendehiszenzen sind. Schlussendlich zählt hierzu natürlich auch der histologische, mikrobiologische Nachweis direkt aus der verdächtigen Läsion gewonnen während eines operativen Eingriffs [6]. Zumindest unterstützend werden zur Diagnosefindung Fieber, entsprechende prädisponierende Faktoren (bekannte Herzklappenerkrankung, intravenöser Drogenabusus, Gefäßkomplikationen (Embolien, Lungeninfarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Blutungen und sogenannte Janeway-Läsionen) und immunologische Komplikationen (Glomerulonephritis, Osler Knötchen, Roth Spots) herangezogen [6]. Eine mittlerweile sehr wichtige Entität der Endokarditis sind die sogenannten CIED infections (Cardiac implantable electric device), also Infektionen von Herzschrittmachern und Defibrillatoren und anderweitig implantierten Geräten zum Beispiel zur Rhythmustherapie oder Behandlung einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Auch wenn die antibiotische Therapie häufig die initiale Therapie darstellt und immer ein wichtiger Bestandteil der Therapie ist, wird ein erheblicher Teil der Patienten mit Endokarditis einer chirurgischen Behandlung zugeführt [6]. Manifeste Herzinsuffizienz, eine unkontrollierte Infektion und die Prävention von embolischen Ereignissen sind hierfür anerkannte Gründe [6].

Alle drei beschriebenen Erkrankungen stellen sowohl nach kardiochirurgischen als auch nach kardiologischen Behandlungsstrategien häufige Aufnahmediagnosen in eine kardiologisch-internistische Anschlussheilbehandlung dar, die den Abschluss der perioperativen Therapie bildet. Dieser erstreckt sich chronologisch eben von der Betrachtung allgemeiner präoperativen Risikofaktoren über die Krankheitsbilder im stationären perioperativen Kontext zur postoperativen Betrachtung und damit auch der Rehabilitation. In diesem Zeitraum, im welchem nach der Operation neben der Vermeidung von postoperativen Komplikationen der möglichst raschen Rekonvaleszenz besondere Bedeutung zukommt, bilden eben diese Patienten nach komplexen Eingriffen bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen einen relevanten Anteil und erleben nachweislich einen Überlebensvorteil von bis zu 4 Jahren [25]. Dieser Erfolg übersteigt somit auch den Vorteil gegenüber der Rehabilitation nach kardiologischen Interventionen [25]. Die klassische Rehabilitationsmaßnahme schließt sich sowohl zeitlich als auch räumlich an die Akutbehandlung im Krankenhaus an. Neben der sogenannten stationären Rehabilitation besteht die Möglichkeit, bei ausreichender Stabilität eine ambulante Rehabilitation durchzuführen. Beiden Behandlungsformen gleich ist der Aufbau mit ärztlich begleitetem Belastungstraining, psychosozialer Unterstützung, Gewichts- und Ernährungsberatung sowie ärztlicher Beratung bezüglich der häufig notwendigen Dauermedikation, und nicht zuletzt Psychoedukation sowie Edukation zum spezifischen Krankheitsbild [26, 27]. Im Gegensatz zu diesen etablierten Verfahren ist die intrahospitale Rehabilitation sofort nach kardiologischen Interventionen oder herzchirurgischen Eingriffen bis hin zur Prähabilitation, also einem gezielten Training vor dem chirurgischen Eingriff, wie sie bei anderen Erkrankungen bereits schon eingesetzt wird [28], wenig erforscht. Insbesondere bei stufenweisem Vorgehen, bei voraussichtlichen Reoperationen (z. B. Herztransplantation nach einer LVAD-Implantation) oder nach Operationen mit hohem Reoperationsrisiko stellt die Rehabilitation somit zusätzlich eine

vorbereitende und stabilisierende Maßnahme für den unausweichlichen oder wahrscheinlichen nächsten operativen Schritt dar.

## 1.2. Zielstellung der Arbeit

In der Zusammenschau soll mit der vorliegenden Arbeit exemplarisch in verschiedenen, hochrelevanten Bereichen der perioperativen kardiologischen Versorgung ein wissenschaftlicher Beitrag geleistet werden, wobei dieser sich wie oben beschrieben von den allgemeinen präoperativen Risikofaktoren wie der Anämie über die jeweils beschriebenen schwerwiegenden Erkrankungen (Akutes Aortensyndrom, Endokarditis, kardiogener Schock) bis hin zur (intrahospitalen) Rehabilitation erstreckt. Zu weiteren hochrelevanten Bereichen soll im Rahmen der Diskussion und im Ausblick Stellung bezogen werden, da hierzu aus der vorgelegten Habilitationsschrift weitere wissenschaftliche Ansätze hervorgegangen sind, um so dieses relevante Kapitel der kardiovaskulären Medizin im perioperativen Umfeld zu ergänzen. Im Detail sollen in der vorgelegten Habilitationsschrift folgende Fragestellungen wissenschaftlich bearbeitet werden:

- a. Hat eine präoperative Behandlung bei Patienten mit Eisenmangel oder Anämie vor herzchirurgischen Eingriffen einen Einfluss auf die Transfusionshäufigkeit und das Überleben nach chirurgischen Eingriffen?
- b. Welche Prädiktoren existieren für das Überleben nach einer Akuten Aortendissektion Typ A und wie ist der Einfluss typischer Malperfusionssyndrome hierauf?
- c. Gibt es zusätzlich zu den gängigen Operationsindikationen bei Patienten mit Endokarditis weitere präoperative Konditionen, bei denen eine frühzeitige Operation sinnvoll erscheint?
- d. Welche Einflussfaktoren für das Überleben von Patienten im kardiogenen Schock mit einem gängigen mechanischen Unterstützungssystem existieren und spielt die Rechtsherzfunktion hierfür eine wichtige Rolle?
- e. Ist der frühzeitige Einsatz rehabilitativer Maßnahmen nach herzchirurgischen Eingriffen am Beispiel einer robotergestützten Rehabilitation sicher und wie gut ist dieses Verfahren im Vergleich zur Standardphysiotherapie?

Schlussendlich soll in der Diskussion durch den geschaffenen Gesamtrahmen auch die Notwendigkeit einer multidisziplinären Versorgung in diesem Umfeld und vor dem Hintergrund der patientenzentrierten Outcome-Analyse (Value Based Healthcare) erörtert werden.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Einfluss einer sehr kurzen präoperativen Behandlung bei Patienten mit Eisenmangel oder Anämie vor herzchirurgischen Eingriffen. Eine prospektive, randomisierte Studie

The Lancet, June/2019, 2201-2212, 393(10187) (Journal Impact Factor [JIF] 53.254) – 12 Seiten

Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, Kaserer A, Hegemann I, Hofmann A, Maisano F, Falk V. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. Lancet. 2019 Jun 1;393(10187):2201-2212.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32555-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32555-8)

Anämie ist in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet [29]. Eisenmangel (25%) [30] und Anämie (25-55%) [31-35] sind häufige präoperative Zustandsbilder in der Herzchirurgie, wobei die präoperative Anämie ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Komplikationen ist [31-35]. Zusätzlich sind sowohl Anämie als auch ein präoperativ bestehender Eisenmangel Risikofaktoren für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, die wiederum ein negativer Prädiktor für Morbidität und Mortalität sind [31,32]. Aufgrund dieser Faktoren ist die präoperative Behandlung der Anämie oder des Eisenmangels ein vielversprechender Ansatz, um Morbidität und Mortalität in der Herzchirurgie zu reduzieren. Des Weiteren zeigen Beobachtungsstudien bei Patienten, die eine Transfusion von Blutprodukten strikt ablehnen, dass mit einer präoperativen Optimierung einer auch nur niedrig normalen Hämoglobinkonstellation vergleichbare Ergebnisse zum Standardvorgehen erzielt werden können [36]. Strukturierte, prospektiv randomisierte Untersuchungen hierzu liegen jedoch nicht in ausreichender Größe vor.

Aus diesem Grund wurden in unserer Untersuchung Patienten mit einer fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankung, einem fortgeschrittenen, operationswürdigen Klappenitium oder einer Kombination aus beidem und zusätzlich bestehender Anämie oder einem isolierten Eisenmangel in einem prospektiv randomisierten Design untersucht. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (KEK ZH Nr. 2013 - 0043), bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT02031289) und extern überwacht (Clinical Trial Center Zurich). Die Patienten wurden in einer 1:1-Blockrandomisierung einer kombinierten Therapie aus Eisencarboxymaltose (20 mg/kg), 40 000 Einheiten Erythropoetin alpha s.c. sowie 5 mg Folsäure oral und 1 mg Vitamin B12 zugewiesen oder erhielten Placebo [37]. Die Gabe der Medikation oder des Placebos erfolgte am Tag vor dem herzchirurgischen Eingriff. Als primärer Endpunkt wurde die Verabreichung von Bluttransfusionen bis zum 7. postoperativen Tag, bis zur Entlassung oder bis zum Tod angesehen (gezählt wurde das erste eingetretene Ereignis). Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem gewertet: das Auftreten von Nierenversagen, Infektionen, Veränderungen der Retikulozytengesamtzahl, des Retikulozytenhäoglobins sowie der postoperative Verlauf der Thrombozyten- und Leukozytenzahl. Des Weiteren wurden die Verträglichkeit der Studienmedikation, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die Anzahl der Patienten ohne Bluttransfusion bis zu Tag 90 nach der Operation, die

Gesamtzahl der verabreichten Blutprodukte bis Tag 90 und die Kosten für die einzelnen Behandlungsstrategien als sekundäre Endpunkte analysiert. Anhand der Transfusionen im Jahr 2011 am Universitätsspital Zürich wurde eine Studiengrößenkalkulation vorgenommen mit dem Ziel, eine ausreichende Aussagekraft für die Reduktion um ein Erythrozytenkonzentrat mit einer Power von 80% und einem Signifikanzwert  $p$  von  $<0,05$  nachzuweisen [37]. Die benötigte Studienpopulation konnte so auf 250 Teilnehmer pro Gruppe geschätzt werden. Wir konnten nach Einschluss und Nachbeobachtung von insgesamt 505 Patienten (253 Patienten mit Anämie, 252 Patienten mit isoliertem Eisenmangel) zeigen, dass die Verabreichung der Studienmedikation sicher war und die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate innerhalb der ersten 7 Tage signifikant um ein Erythrozytenkonzentrat reduzierte. So wurden in der Placebogruppe im Median 1 Erythrozytenkonzentrat transfundiert (IQR Range 0-3) und in der Behandlungsgruppe im Median 0 Erythrozytenkonzentrate (IQR 0-2),  $p = 0.036$  [37]. Der signifikante Unterschied war in der Betrachtung bis Tag 90 stabil,  $p = 0.018$ . Die mit Verumkombination behandelten Patienten hatten zudem eine höhere Hämoglobinkonzentration, höhere Retikulozytenzahlen und ein höheres Retikulozytenhämoglobin während der ersten 7 Tage. Auch die kombinierte Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Plasma) musste signifikant seltener in der Verumgruppe erfolgen ( $p = 0.038$  nach 7 Tagen und  $p = 0.019$  nach 90 Tagen) [37]. Die sekundären klinischen Endpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Die Sterblichkeit zwischen den Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich, wobei die Studie für einen Sterblichkeitsunterschied nicht gepowert war. Mit diesen Ergebnissen konnte erstmals in einer großen randomisierten Studie gezeigt werden, dass die Gabe von Erythrozytenkonzentraten durch eine sehr kurzfristige Intervention vor herzchirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Blutarmut oder isoliertem Eisenmangel reduziert werden kann. Neben dem Aspekt der Einsparung von Blutprodukten und der damit bedingten Reduktionen an Sekundärereignissen durch dieselben ist vor allem die Praktikabilität der Medikamentenverabreichung am Tag vor der Operation bei immer kürzeren präoperativen Liegezeiten von Patienten klinisch relevant. Die generelle Einschätzung von Risikofaktoren ist übergeordnet und bei nahezu allen kardiovaskulären Erkrankungen entscheidend. Neben den allgemeinen Risikofaktoren, die sich mehr oder weniger bei einer Großzahl der kardiovaskulären Erkrankungen wiederfinden, sind für einzelne Erkrankungen auch immer wieder spezifische Risikofaktoren relevant. Eine Untersuchung dieser soll nun im Folgenden, beginnend mit der Aortendissektion Typ A durchgeführt werden.

























## 2.2. Überleben, neurologische Beeinträchtigung und Nierenfunktion nach chirurgischen Eingriffen bei der Akuten Aortendissektion Typ A

The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, March/2016, 100-107, 2 (64) (Journal Impact Factor [JIF] 1.424) – 8 Seiten

Schoenrath F, Laber R, Maralushaj M, Henzi D, Caliskan EI, Seifert B, Bettex D, Starck CT, Czerny M, Falk V. Survival, Neurologic Injury, and Kidney Function after Surgery for Acute Type A Aortic Dissection. Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Mar;64(2):100-7. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563536>

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Ländern mit hohem medizinischem Standard heute die führende Todesursache [7]. Das akute Aortensyndrom – insbesondere die akute Aortendissektion – hat hieran einen zunehmenden Anteil [38]. Des Weiteren weist die akute Aortendissektion mit einer Mortalität von bis zu 2% pro Stunde nach Auftreten der ersten Symptome eine der höchsten Mortalitätsraten in der kardiovaskulären Medizin auf [39]. Eine rasche und optimale Diagnosestellung ist unerlässlich. Um spezielle Risikokonstellationen zu erkennen und auch langfristig Einschränkungen möglichst zu verhindern und zu minimieren erscheinen Risiko- und Langzeitüberlebensanalysen sinnvoll. Da sämtliche aortalen Abgänge in eine Aortendissektion einbezogen sein können sind für die Prognose eine erhaltene zerebrale und kardiale Funktion sowie Darm- und Nierenfunktion von großer Bedeutung. Aufgrund der genannten Punkte analysierten wir in unserer Untersuchung 445 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2001 und 2013 einer Operation aufgrund einer Aortendissektion Typ A zugeführt wurden, mit speziellem Augenmerk auf zerebrale und nephrologische Malperfusionssyndrome [40]. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (KEK ZH Nr. 2012–0039). Eine strukturierte Nachbefragung aller zum Untersuchungszeitpunkt noch lebenden Patienten erfolgte im Jahr 2013. Somit konnte eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 12,5 Jahren realisiert werden [40]. Neben einer Überlebenszeitanalyse wurden Patientenparameter und operationstechnische Parameter erhoben, um Prädiktoren für Mortalität, Nierenversagen (Dialysepflichtigkeit) und neurologische Ereignisse (Schlaganfall) in dieser Kohorte herauszuarbeiten. Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass bei Patienten nach Aortendissektion Typ A, welche einer Operation zugeführt werden konnten, ein 10-Jahres-Überleben von 59,3 (+/- 3,9) Jahren bestand [40]. Dies bestätigte die aktuelle Literatur [41]. Präoperative Niereninsuffizienz ( $p = 0.001$ ), höheres Patientenalter ( $p < 0.001$ ) und eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $p < 0.001$ ) waren unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit. Das Gesamtrisiko für ein postoperatives Nierenversagen mit Notwendigkeit einer neuen Dialyse betrug 6 % (+/- 1,8 %) nach einem Jahr und 13 % (+/- 2 %) in einem Zeitraum von 5 Jahren nach dem Akutereignis. Eine präoperativ bestehende Niereninsuffizienz ( $p < 0,001$ ), höheres Alter ( $p = 0,022$ ), höhere EuroSCORE-Werte ( $p = 0,022$ ) und Zunahme der Aortenklammzeit und der zerebralen Perfusionszeit (jeweils  $p < 0.001$ ) waren prädiktiv für das Auftreten einer Niereninsuffizienz mit perioperativer Dialysepflicht [40]. Die präoperative Niereninsuffizienz und erneut die Zunahme von Aortenklammzeit und zerebraler Perfusionszeit (jeweils  $p < 0.001$ ) waren zudem prädiktiv für die Notwendigkeit einer dauerhaften Dialyse. Höheres Alter ( $p = 0.045$ ) und Verlängerung von Aortenklammzeit- und zerebraler Perfusionszeit ( $p = 0.038$  und  $p = 0.007$ ) waren Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall mit dauerhafter neurologischer Beeinträchtigung [40]. Neben den bekannten Risikofaktoren für das Überleben und

die Notwendigkeit einer Dialyse nach einer Aortendissektion Typ A konnten wir zeigen, dass dies durch eine vorbestehende Niereninsuffizienz beeinflusst wird und dass des weiteren auch ein relevanter Patientenanteil langfristig eine Nierenersatztherapie benötigt. Insofern muss nicht nur präoperativ möglichst ein Fokus auf der Stabilisierung der Nierenfunktion und dem sofortigen Erkennen möglicher Malperfusionssyndrome liegen, sondern auch im Langzeitverlauf ist es wichtig, Anstrengungen zur Dialysevermeidung bei diesen Hochrisikopatienten zu unternehmen[40].

















### 2.3. Häufigkeit und Prädiktoren für einen hohen Inotropikabedarf bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen bei infektiöser Endokarditis

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, December/2018, 2528-2536, 6 (32) (Journal Impact Factor [JIF] 1.574) – 9 Seiten

Belletti A, Jacobs S, Affronti G, Mladenow A, Landoni G, Falk V, Schoenrath F. Incidence and Predictors of Postoperative Need for High-Dose Inotropic Support in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Dec;32(6):2528-2536.

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.12.015>

Neben der Aortendissektion Typ A, ist die infektiöse Endokarditis eine äußerst schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ähnlich hohen Mortalitätsraten und zahlreichen Komplikationen einhergeht [6]. Nahezu die Hälfte aller Patienten mit infektiöser Endokarditis muss im Verlauf aufgrund einer fortschreitenden lokalen Infektion oder von Sekundärkomplikationen im Bereich der Herzklappen einem herzchirurgischen Eingriff zugeführt werden [42]. Jedoch ist trotz optimaler Therapie und gegebenenfalls Operation die Sterblichkeit bei diesen Patienten hoch. Viele dieser Patienten benötigen auch postoperativ zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Kreislauffunktion positiv inotrope medikamentöse Unterstützung bis hin zur mechanischen Kreislaufunterstützung. Bisher liegen keine Studien zur Inzidenz hierzu und zur Prognose dieser besonders gefährdeten Patienten vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit, die Inzidenz und die Einflussfaktoren für eine notwendige postoperative positiv inotrope Unterstützung herauszuarbeiten. Es wurden alle Patienten (Alter zum Zeitpunkt der Operation 18 Jahre oder älter) analysiert, die im Jahr 2014 nach herzchirurgischer Behandlung einer infektiösen Endokarditis aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin entlassen wurden. Hierzu wurden die entsprechenden WHO ICD Codes, die mit infektiöser Endokarditis assoziiert sind. Ein spezifisches Ethikvotum war zum Zeitpunkt der Studie aufgrund der streng retrospektiven Auswertung von standardmäßig erhobenen Daten nicht notwendig. Es wurden epidemiologische und relevante serologische Parameter erhoben. Des Weiteren wurden präoperative Herz- und Nierenfunktion sowie intraoperative Parameter wie Aortenklammzeit und totale Bypasszeit erfasst. Für die quantitative Einschätzung der medikamentösen positiv inotropen Unterstützung wurde der Inotropika-Score [43] herangezogen. Neben der intensivstationären Mortalität, der Krankenhaus-, 30-Tage- und 90-Tage-Mortalität wurden unter anderem das Auftreten von Niereninsuffizienz, die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung und Reintubations- und Reoperationshäufigkeiten zur Outcome-Analyse genutzt [44]. Variablen, die in der univariaten Analyse statistisch signifikant erschienen ( $p < 0,05$ ), wurden einer multivariaten Analyse zugeführt. Insgesamt wurden so 90 Patienten und 93 Prozeduren analysiert. Nach 81 Operationen (87 %) wurde zu Beginn der intensivstationären Behandlung eine medikamentöse positiv inotrope Kreislaufunterstützung notwendig, nach 57 Operationen war eine hochdosierte positiv inotrope Therapie notwendig. Prädiktoren für eine hochdosierte Therapie waren nach multivariater Analyse: eine präoperativ bereits eingeschränkte Nierenfunktion ( $p < 0.001$ ), männliches Geschlecht ( $p = 0.007$ ), Dauer der Operation ( $p = 0.01$ ), neue Herzinsuffizienz oder Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz ( $p = 0.03$ ) [44]. Auch eine reduzierte Thrombozytenzahl zeigte eine grenzwertige Signifikanz ( $p = 0.04$ ) [44]. Verglichen mit Patienten ohne oder mit nur geringer medikamentöser positiv inotroper Unterstützung kam es in der Gruppe mit

hoher Unterstützung zu verlängerten intensivstationären Aufenthalten, häufiger zum Bedarf an mechanischer Kreislaufunterstützung und Dialylenotwendigkeit. Eine Kaplan-Meier-Analyse zeigte ein deutlich reduziertes Überleben (90-Tage-Mortalität 35 % versus 3 %) der Patienten mit hochdosierter positiv inotroper medikamentöser Therapie[44]. Zusammenfassend können die Aussagen der Studie somit helfen, eine bessere präoperative Risikostratifizierung durchzuführen. Hierzu könnten präoperative hämodynamische Optimierungsprotokolle zum Beispiel mit Levosimendan [45,46] beitragen. Da eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome ist, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob Risikofaktoren für eine neue Herzinsuffizienz ( z. B. hochgradige Klappenvitien oder eingeschränkte linksventrikulärer Pumpfunktion) ein frühzeitigeres chirurgisches Vorgehen bei Patienten mit Endokarditis verlangen, als dies in bisherigen Leitlinien abgebildet ist [6].

Neben dieser, bei den bisher geschilderten Erkrankungen direkt auf die Überlebenszeit fokussierten Untersuchungen ist natürlich auch und gerade bei schwerwiegenden Erkrankungen wie eben der Herzinsuffizienz, die aus der Erkrankung langfristige resultierende Morbidität entscheidend. Diese langfristig bestehende Lebensqualitätseinschränkung ist für die betroffenen Menschen oft ähnlich relevant oder sogar relevanter als ein Absolutwert an länger überlebten Tagen, sodass ebendiese qualitätsadjustierten Lebensjahre und der Gewinn derer durch eine spezifische Therapie, ein relevanter Outcomeparameter für klinische Untersuchungen ist.



















## 2.4. Überleben, Lebensqualität und der Einfluss von Rechtsherzversagen bei Patienten im akuten kardiogenen Schock unter ECLS Therapie

Heart & Lung, September-October/2016, 409-415, 5 (45) (Journal Impact Factor [JIF] 1.730) – 6 Seiten

Schoenrath F, Hoch D, Maisano F, Starck CT, Seifert B, Wenger U, Ruschitzka F, Wilhelm MJ. Survival, quality of life and impact of right heart failure in patients with acute cardiogenic shock treated with ECMO. Heart Lung. 2016 Sep-Oct;45(5):409-15. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.07.005>

Wie die Lebensqualität auch langfristig nach überlebtem kardiogenen Schock eingeschätzt werden kann, ist Teil der nun diskutierten Arbeit. Der kardiogene Schock als Endstadium vieler kardiovaskulärer Erkrankungen ist eine der Haupttodesursachen bei hospitalisierten Patienten [47]. Die initiale Behandlung im kardiogenen Schock besteht neben der ursächlichen Behandlung (z. B. koronare Revaskularisierung) zumeist in einer positiv inotropen Therapie und in ausgeprägten Fällen in der mechanischen Kreislaufunterstützung. Nachdem der IABP-Gebrauch auch im Zusammenhang mit den ernüchternden Ergebnissen im IABP Shock II trial [48] deutlich abgenommen hat und auch per se nur eine geringe Unterstützungsstärke darstellt [49] kommt der extrakorporalen Kreislaufunterstützung (ECLS) eine möglicherweise relevante Rolle zu. Trotz dieser hämodynamisch kompletten Unterstützung ist das Überleben der so behandelten Patienten weiterhin deutlich eingeschränkt [14]. Auch aufgrund dessen sind vor allem Langzeitüberlebensraten und längerfristige Lebensqualitätserhebungen bisher kaum in der Literatur abgebildet. Dies ist umso wichtiger, da diese Patienten nach Überleben der Akutsituation zu einem hohen Prozentsatz einer weiterführenden, längerfristigen Therapiestrategie wie einer permanenten Kreislaufunterstützung (Ventricular Assist Device, VAD) oder Herztransplantation zugeführt werden. In der vorliegenden Arbeit war nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission (KEK ZH Nr. 2013-0167) das Ziel, neben einer Überlebensanalyse auch eine Lebensqualitätsanalyse im Langzeitverlauf durchzuführen [50]. Es wurden zunächst alle Patienten gescreent, die im Zeitraum zwischen 2005 und 2014 im Universitätsspital Zürich eine veno-arterielle ECLS erhielten. Von diesen konnten wir insgesamt 57 Patienten mit intrinsischem kardiogenen Schock identifizieren. Im Jahr 2014 wurden alle noch lebenden Patienten nachbefragt und Lebensqualitätsfragebögen erhoben. Insgesamt zeigte sich ein 1-Jahres-Überleben von 36,8 % (+/- 6,4 %) und ein 4-Jahres-Überleben von 29,8 % (+/- 6,3 %)[50]. Es zeigte sich aufgrund der Schwere der Erkrankung verständlicherweise eine vor allem initial hohe Mortalität, wobei erhöhte Laktatspiegel und hämorrhagische Komplikationen (jeweils  $p < 0.01$ ) Prädiktoren für ein reduziertes 30-Tage-Überleben waren. Bei Patienten, die nach der ECLS-Implantation ein Rechtsherzversagen entwickelten, zeigte die biventrikuläre dauerhafte Unterstützung mittels BVAD Excor® einen Trend zu besserem Überleben ( $p = 0.058$ ) [50]. Wenn das Akutereignis überlebt wurde, zeigte sich das längerfristige Überleben nach 2 bis 8 Jahren stabil. In der zur Lebensqualitätsanalyse verwendeten Short Form 36 (SF 36) zeigten sich signifikant reduzierte Messwerte in den Bereichen physikalische Funktion ( $p < 0.001$ ), generelle Gesundheitswahrnehmung  $p = 0.039$ ), Vitalität ( $p = 0.002$ ) und mentale Gesundheit ( $p = 0.018$ ) [50] im Vergleich zur Normalbevölkerung. Diese Ergebnisse unterstreichen die langfristigen Einschränkungen auch nach Überleben eines kardiogenen Schocks und die Notwendigkeit der Etablierung entsprechender langfristiger Unterstützungsmöglichkeiten. Die von uns gefundenen präoperativen und

perioperativen Risikofaktoren bestätigen die aktuelle Literatur [51,52]. Erwähnenswert erscheint der oben aufgeführte Trend zum besseren Überleben bei direkter dauerhafter biventrikulärer Kreislaufunterstützung, wobei die echokardiographisch gesehene oder klinisch vorliegende rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung vor ECLS-Implantation hierfür ursächlich erscheint. Ob andere Konzepte wie die temporäre rechtsventrikuläre Unterstützung einen positiven Einfluss haben, muss und wird in weiteren Studien erfasst werden und wird unter anderem auch von unserer Arbeitsgruppe untersucht [53].















## 2.5. Roboter-assistierte Rehabilitation frühzeitig nach herzchirurgischen Eingriffen

Journal of Cardiac Surgery, July/2015, 574-580, 7 (30) (Journal Impact Factor [JIF] 0.783) – 7 Seiten

Schoenrath F, Markendorf S, Brauchlin AE, Seifert B, Wilhelm MJ, Czerny M, Riener R, Falk V, Schmed CM. Robot-Assisted Training Early After Cardiac Surgery. J Card Surg. 2015 Jul;30(7):574-80.

<https://doi.org/10.1111/jocs.12576>

Nach der nun durchgeführten exemplarischen prä- und perioperativen Betrachtung von ausgewählten kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren soll im letzten Teil meiner Ergebnisdarstellung auf den postoperativen Bereich der Herzmedizin und dort insbesondere auf die Rehabilitation eingegangen werden. Dieser ist ebenso wie die beiden zuvor erörterten Bereiche hochrelevant, da dieser den Übergang in die möglichst wieder normale oder mit wenig Einschränkungen verbundene und im Gegensatz zur präoperativen Situation verbesserte, Alltagssituation des Patienten darstellen soll.

Die hierzu bisherig verwendeten Rehabilitationsansätze und Forschungsschwerpunkte im Bereich nach herzchirurgischen Eingriffen fokussieren zumeist auf ambulante und stationäre Rehabilitationseinrichtung im Anschluss an die Akutbehandlung. Bezüglich der im besten Fall schon auf der Intensivstation eingeleiteten rehabilitativen Maßnahmen existieren nur wenige Arbeiten, die über standardisierte Mobilisation hinausgehen [54]. Rehabilitative Bemühungen in dieser Zeit erscheinen jedoch von großer Bedeutung, da hierdurch möglicherweise direkt Krankenhaussterblichkeit und Krankenhausmorbidity beeinflusst werden können [55]. Um dies zu untersuchen wurde im frühzeitigen Verlauf nach herzchirurgischen Eingriffen diese Studie initiiert. Aufgrund der beschriebenen Vorteile, die sich durch eine virtuelle Realität und ein roboterkontrolliertes Training ergeben können [56,57], wurden diese Modalitäten entsprechend eingesetzt. Hierfür wurde der Lokomat<sup>®</sup> genutzt, ein durch lineare Antriebe bewegtes Exoskelett mit integrierter Feedback-Einheit und augmentierter Realität. Die Knie und Hüftgelenke sind in dieser Orthesenkonstruktion extern unterstützt, sodass ein körperrgewichtsunabhängiges exakt adjustiertes Training möglich ist [58]. Nach Vorliegen eines positiven Ethikvotums (KEK ZH Nr: 2011-0119) und Anmeldung bei ClinicalTrials.gov (NCT02146196) wurde diese durch das Clinical Trial Center Zürich extern überwachte Studie begonnen. Neben dem Ausdauertraining, welches patientenadjustiert gesteigert wurde, stand ein Quadricepskrafttraining im Focus dieser Anwendung. Als Kontrollgruppe zu den 10 Patienten, welche mittels Lokomat<sup>®</sup> trainiert wurden, wurden 20 Patienten einer konventionellen Physiotherapie mit Rumpfstabilisierung und Gehtraining zugeführt. Atemtraining wurde in beiden Gruppen äquivalent angewendet. Insgesamt wurde die Interventionsgruppe drei Trainingseinheiten innerhalb einer Woche zugeführt. Als wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung ist zu nennen, dass das robotergestützte Training mit dem Lokomat<sup>®</sup> sicher war [58]. Bisher galten kardiovaskuläre Erkrankungen als Kontraindikation für die Benutzung des Lokomats<sup>®</sup>. Zeichen für Nebenwirkungen fanden sich jedoch weder in dieser noch in einer weiteren von unserer Arbeitsgruppe initiierten Studie bei herzinsuffizienten Patienten [59]. Es zeigte sich des weiteren eine signifikante Zunahme der Gehstrecke ( $p = 0.005$ ), im Median um 239 m und der Muskelkraft (M. quadriceps), ( $p = 0.011$  links,  $p = 0.005$  rechts) verglichen zur postoperativen Situation [58]. Auch in

der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante Zunahme der Gehstrecke ( $p < 0.001$ ) im Median um 179 m und der maximalen Quadricepskraft ( $p < 0.001$ ). Die Zunahme in beiden Gruppen zeigt, dass in der initialen postoperativen Phase (in unserer Studie im Median 5-9 Tage nach herzchirurgischen Eingriffen) signifikante Verbesserungen in Ausdauer und Kraft erreicht werden können [58]. Dies steht im Kontrast zu Rehabilitationsbemühungen zu späteren Zeitpunkten [60], in denen keine signifikante Zunahme der Gehstrecke erreicht werden konnte. Aus unserer Sicht stellt somit die Therapie mit dem Lokomat<sup>®</sup> durchaus eine therapeutische Option zur frühpostoperativen Rehabilitation bei herzkranken Patienten dar, aufgrund der Kostenintensität dieser Maßnahme, jedoch insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden oder neu aufgetretenen neurologischen Begleiterkrankungen. Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe und während der postoperativen intensivstationären Behandlung stellen neurologische Ereignisse schwerwiegende Komplikationen dar (Schlaganfall, critical illness polyneuromyopathy). Hier können zusätzliche Vorteile durch die Exoskellettkonstruktion und die anzupassende Gewichtsbelastung unabhängig vom Körpergewicht die Trainingserfolge [61] möglicherweise optimal verstärken [61].















## 3. Diskussion

### 3.1. Präoperative Optimierungsstrategien kardiovaskulärer Risikofaktoren

Durch die Verschiebung des Komplexitätslevels im perioperativen Setting der kardiovaskulären Erkrankungen dahingehend, dass leichtere Erkrankungsschweren mittlerweile häufig kardiologisch interventionell behandelt werden [62] und durch das gestiegene Durchschnittsalter (in der Entwicklung dem demographischen Wandel folgend) bei Patienten vor herzchirurgischen Eingriffen [7] kommt der präoperativen Abklärung und Optimierung eine immer wichtigere Rolle zu. Interessanterweise existieren internationale Leitlinien zur präoperativen kardiologischen Optimierung bei nicht kardialen Eingriffen [63,64], im Bereich der Kardiochirurgie aber wurden entsprechende Leitlinien bisher nicht verfasst [65]. Lediglich der Teilaspekt der Medikation während dieses Zeitraumes wird in einer Leitlinie beschrieben [1]. Viele der nicht modifizierbaren Faktoren wie Alter oder Geschlecht sind bekannte Risikofaktoren, die nicht veränderbar sind und lediglich in die risikoadjustierte Einschätzung einfließen [62]. Andere Faktoren wiederum wie Diabetes mellitus, Rauchen, Anämie, Herzinsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen können präoperativ zumindest teilweise verbessert werden, um somit auch das Gesamtergebnis positiv zu beeinflussen [62]. Diese Beeinflussbarkeit betrifft neben Nierenfunktion, Leberfunktion und Ernährungssituation insbesondere die Anämie [65]. Damit unterscheidet sich die Anämie von den anderen o.g. kardiovaskulären Risikofaktoren [31] dahingehend, dass in der direkt präoperativen Situation eine Diagnostik und ggf. Behandlung sinnvoll erscheint [65]. Der Überlebensnachteil gegenüber Patienten ohne Anämie ist bekannt, sodass eine entsprechende Diagnostik integraler Bestandteil des präoperativen Patient-Blood-Management ist und von den entsprechenden Fallgesellschaften empfohlen wird [66-68]. Jedoch erschien der Nutzen einer direkt präoperativen Therapie in der Herzchirurgie fraglich [65]. Dass ein direkter Nutzen besteht konnte nun von uns mit einer signifikanten Abnahme der postoperativen Transfusionsnotwendigkeit (Erythrozytenkonzentrate und sämtliche Blutprodukte) bei Patienten mit Anämie und isoliertem Eisenmangel, die direkt präoperativ mit einer Kombinationstherapie aus Eisencarboxymaltose, Erythropoetin alpha, Folsäure und Vitamin B12 erhielten, gezeigt werden [37]. Dies ohne relevante Nebenwirkungen. Inwieweit sich dies in den Alltag integrieren lässt, hängt aus unserer Sicht neben der medizinischen Notwendigkeit heutzutage von zwei organisatorischen Aspekten ab. Zum einen muss trotz der zusätzlichen Therapie ein verzögerungsfreier präoperativer Ablauf dieser häufig schwerstkranken Patienten gewährleistet sein. Dies erscheint mit unserer Behandlung möglich, da selbst eine direkt präoperative Gabe (Tag vor der OP), wie in unserer Studie durchgeführt, einen signifikanten Effekt auf die Transfusionshäufigkeit hatte. Zum anderen ist der finanzielle Aspekt durch die ultrakurze Anämiebehandlung relevant, da dies Zusatzkosten im stationären Umfeld bedeutet, welche natürlich im heutigen DRG-System so noch nicht mit abgebildet sein können. Wir konnten zeigen, dass die Kosten für die von uns untersuchte Kombinationstherapie aus Eisencarboxymaltose, Erythropoetin alpha, Vitamin B12 und Folsäure mit 682 CHF (circa 620 €) zwar deutlich über den Kosten für ein Erythrozytenkonzentrat lagen (212,5CHF (193€)). Wenn man jedoch die notwendige Logistik mit Testung und Infusion in die Gabe von Blutprodukten mitkalkuliert, ist kein Kostennachteil mehr darstellbar (Gesamtkosten pro verabreichtes Erythrozytenkonzentrat 685 CHF (622 €), ganz unabhängig von der teilweise eingeschränkten Verfügbarkeit der Konzentrate bei vorhandener Antikörpersituation oder seltener Blutgruppe und den daraus entstehenden Engpässen und logistischen Verzögerungen. Ein weiterer

relevanter Punkt, der sich aus unserer Arbeit ergab, ist der Aspekt, dass nicht nur die Anämie, sondern möglicherweise auch der Eisenmangel allein als präoperativer Risikofaktor gesehen werden muss. Eine entsprechende weiterführende Analyse unserer Daten hierzu wurde aktuell als Manuskript fertiggestellt und eingereicht [69]. Aus unserer Sicht sollte dies in der praktischen Umsetzung zukünftig dazu führen, dass Anämie und Eisenmangel in zwei der am häufigsten verwendeten Risiko-Scores in der Herzchirurgie Einzug finden (STS und EuroScore). Somit würde nicht nur die Aufmerksamkeit hierfür steigen, sondern damit auch einhergehend Diagnostik und mögliche Behandlung weiter in den Vordergrund rücken. Hierbei könnten sich zukünftige Studien mit den Vorteilen einer ambulanten Anämieabklärung und Behandlung beschäftigen. Auch sollten patientenspezifische Lebensqualitätsanalysen nach der Operation in die Betrachtung mit einfließen.

### **3.2. Scoringssysteme und präoperative Risikoeinschätzung**

Neben den beiden genannten Scoring-Systemen, die eine breite Anwendung in der Herzchirurgie finden, gibt es für nahezu jede Erkrankung und Operation verschiedene Scoring-Systeme, die versuchen, eine bessere Risikostratifizierung der Patienten in verschiedenen Stadien zu erzielen (präoperativ, perioperativ, postoperativ). Ursprünglich hielten diese Risikoscores in der Herzchirurgie in den 1970er Jahren Einzug, damals primär, um die Mortalität abzuschätzen [70]. Da neben der Mortalität auch die Morbidität relevant für den Patienten ist, wurden die Scoring-Systeme dahingehend verfeinert [70]. Auch von mir wurden in einzelnen Kohorten hierzu Beiträge geleistet [71,72]. In die vorliegende Arbeit fließen unabhängig von den zuvor genannten Publikationen [71,72] insbesondere Analysen zu drei Krankheitsbildern ein, die im kardiologischen Kontext hochrelevant erscheinen, da ihnen das höchste Risiko für Mortalität und Morbidität innewohnt. Einige Scoring-Systeme verwenden häufig eine Vielzahl an Parametern wie Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen, wobei durch logistische Regression die optimale Gewichtung der Risikofaktoren erfolgen soll [70]. Andere Scoring-Systeme wiederum versuchen durch möglichst wenige Variablen eine klinisch einfach anwendbare Hilfestellung zu geben. Ein gutes Beispiel hierfür ist der MELD-XI-Score, der mit nur drei Variablen auskommt und für viele kardiovaskuläre Erkrankungen einen positiv prädiktiven Nutzen besitzt [73]. Dies liegt aber vor allem daran, dass eine Beeinträchtigung der abgebildeten Leber- und Nierenfunktion so ubiquitär wichtig ist, dass diese prognosebestimmend sind [73]. Für einzelne Erkrankungen oder Subpopulationen sind solche allgemeinen Untersuchungen je nach Fragestellung nicht immer zielführend, sodass spezifische Risikofaktoren und Risikosituationen herausgearbeitet werden müssen, um hier ein optimales perioperatives Management zu unterstützen. So hat der zuvor beschriebene Meld-XI-Score seine Anwendung im Bereich der Endokarditismortalitätsprädiktion gefunden [74]. Auf welche anderen Aspekte neben Leber- und Nierenfunktion noch geachtet werden muss, erschließt sich aus diesem Score nicht. In unserer Untersuchung hierzu [44] konnten wir für die mit deutlich erhöhter Mortalität behaftete postoperative Konstellation einer ausgeprägten Katecholaminabhängigkeit verschiedene, zum Teil behandelbare präoperative Risikofaktoren bei der Endokarditistherapie aufzeigen. Ähnliches gelang uns bei Patienten mit akuter Aortendissektion Typ A [40] und bei Patienten, die im kardiogenen Schock mit einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung (ECLS) versorgt werden mussten [50]. Wobei hier von uns neben den Risikofaktoren für Mortalität auch die Lebensqualität erfasst wurde, was gerade in diesem Bereich bisher kaum erfolgte, jedoch für die langfristige Einschätzung dieser

und anderer Patienten entscheidend sein kann. Natürlich ist primär die Schwere der Erkrankung für diese Lebensqualität entscheidend [75], aber auch funktionelle Parameter, die möglicherweise trotz schwerer Grunderkrankung postoperativ noch optimiert hätten werden können, spielen hier eine Rolle.

### 3.3. Postoperative Optimierungsstrategien

Eine entscheidende Intervention im Bereich der Kardiologie, vor allem nach Akutereignissen (wie zum Beispiel Myokardinfarkt, interventionelle Revaskularisation, herzchirurgische Eingriffe oder dekompensierte Herzinsuffizienz) ist die kardiologische Rehabilitation, wobei in den aktuellen europäischen Leitlinien hier eine Klasse-1A-Empfehlung gegeben wird [11]. Da die Rehabilitationsprogramme international sehr unterschiedlich erscheinen und in Übersichtsarbeiten der letzten Jahre nicht immer ein eindeutiger Morbiditäts- und Mortalitätsvorteil erbracht werden konnte [76,77], ist es neben einer internationalen Standardisierung auch wichtig, neue und individuelle Rehabilitationswege und Programme zu evaluieren [11,78]. Dies vor allem auch vor dem Hintergrund, das eingangs erwähnte, zunehmend komplexer werdende Patientenkollektive adäquat versorgen zu können. Da sich mit größerem Abstand zum Akutereignis ein geringerer Vorteil für die Patienten durch die Rehabilitation zu ergeben scheint [25], untersuchten wir den Ansatz einer geeigneten Rehabilitation noch während des stationären Aufenthalts. So soll dem Paradigmenwechsel Rechnung getragen werden, der in den letzten Jahrzehnten in der kardiovaskulären Medizin stattgefunden hat. Weg von der zum Teil langen Schonung nach Akutereignissen, hin zur sehr zeitigen, moderaten Aktivitätsaufnahme. Dies erscheint insbesondere relevant, wenn schwere Begleiterkrankungen vorliegen, die einen raschen Übertritt in eine anschließende Rehabilitation verzögern und somit möglicherweise Einfluss auf das Gesamtergebnis haben. In der kardiovaskulären Chirurgie stellen neurologische Ereignisse hierfür ein häufiges Problem dar. Die Prävalenz relevanter neurologischer Ereignisse nach herzchirurgischen Eingriffen liegt bei bis zu 50 % [55,79], was die medizinische Relevanz einer möglichen optimierten physikalischen Therapie unterstreicht. Da Herzschwäche und kurzfristig stattgehabter herzchirurgischer Eingriff bislang als Kontraindikation des Einsatzes eines Lokomat®-Systems galten, konnten Patienten bei Vorliegen einer dieser Erkrankungen (auch bei primär neurologischem Ereignis) nicht therapiert werden. Herzinsuffizienz und viele kardiovaskuläre Erkrankungen haben die gleichen Risikofaktoren wie ein ischämischer Schlaganfall (Diabetes mellitus, Rauchen, Alter, Vorhofflimmern, Fettstoffwechselstörung), was dazu führt, dass Patienten mit fortgeschrittenen Herzerkrankungen eine deutlich erhöhte Schlaganfallsinzidenz besitzen, die bei bis zu 10 % pro Jahr liegt [80,81]. Umgekehrt sind bei Patienten mit Schlaganfall kardiovaskuläre Erkrankungen häufig. Trotz offensichtlich vorliegender Vorteile durch die oben beschriebene Rehabilitationsform mit bei Bedarf kompletter Körpergewichtsentlastung, unterstützt von aktuell möglichen Feedback-Mechanismen (augmented reality) durch das Lokomat® System, waren eben genannte Patienten bisher davon ausgeschlossen. Durch die von uns vorgelegte Studie [59] konnten wir erstmals ein Exoskelett mit Möglichkeit eines vom Körpergewicht unabhängigen Trainings einsetzen. Dies, zusammen mit einer weiteren von uns in diesem Kontext verfassten Untersuchung [58], sollte in Zukunft Anstoß dazu sein, kardiochirurgisch versorgten und herzinsuffizienten Patienten eine entsprechend optimale Rehabilitationsmaßnahme zukommen zu lassen und diese Patientengruppe

detailliert prospektiv zu untersuchen. Neben dem klassischen Ausdauertraining führten wir ein isometrisches Krafttraining bei unseren Patienten durch. Ob neben der klassischen, moderaten Ausdauerbelastung im Bereich der Herzmedizin andere Trainingsformen einen gleichen oder komplementären Effekt haben, ist aktueller Stand der Forschung [82]. In einem ersten Schritt können wir anhand der vorliegenden Untersuchungen [58,59] feststellen, dass diese Trainingsform bei unseren Patientenkollektiven sicher anzuwenden war.

## 4. Zusammenfassung

Mit den von mir in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten habe ich versucht, anhand einer Auswahl meiner bisherigen Projekte den Gesamtablauf von Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen im perioperativen Umfeld zu erfassen und ausgewählte Studien in einzelnen Bereichen dieses komplexen Themenschwerpunktes darzustellen. Wichtig ist mir anzumerken, dass dies natürlich nur eine Auswahl sein kann, jedoch können diese einzelnen Bausteine dazu beitragen, den Verlauf eines Patienten an unterschiedlichen Stellen im perioperativen Kontext zu unterschiedlichen Zeitpunkten positiv zu beeinflussen. Aufgrund der Vielfältigkeit der kardiologisch-internistischen Beeinflussungsoptionen in diesem in großen Teilen akutmedizinischen Kontext ist es mir außerdem wichtig darzustellen, dass eben diese Auswahl dazu beigetragen hat, auch zukünftige, aktuell von mir bearbeitete Forschungsprojekte zu entwickeln und weiter voranzutreiben. So haben sich aus jedem Projekt zum Teil mehrere neue Ansätze ergeben. Diese Projekte wurden in der Diskussion zum Teil schon aufgegriffen, weitere möchte ich im Kommenden kurz darstellen, wobei auch diese wiederum nur Bausteine sind, um den kardiologischen Gesamtprozess in diesem Kontext in einzelnen Aspekten zu verbessern. Die Komplexität der einzelnen Bereiche zeigt die Notwendigkeit der spezialisierten Behandlung dieser Patienten in einem interdisziplinären Team, in dem sowohl kardiologische als auch herzchirurgische Betrachtungen wichtig für die Gesamtstrategie der Behandlung sind. Dies ist sowohl für den Patienten optimal als auch eine Bereicherung der ärztlichen Ausbildung von Kollegen aus verschiedenen Fachbereichen ohne starre Departmentsgrenzen. Wie wichtig diese Zusammenarbeit ist wird zum Teil erst erkennbar, wenn diese Zusammenarbeit nicht mehr besteht [83]. Im Rahmen der gesamthaften Patientenbetrachtung im Sinne des Value based Healthcare wird dieser Bereich zukünftig immer wichtiger werden, insbesondere bei schwerstkranken Patienten ohne die Möglichkeit einer tiefgreifenden ambulanten Voruntersuchung, sowohl im kardiologisch-interventionellen als auch im herzchirurgisch-operativen Kontext als auch an anderen Schnittstellen zwischen internistischer und chirurgischer Behandlungsoption.

## 5. Ausblick

Neben der unter 2.1. erwähnten Anämie ist die perioperative Nierenfunktion ein weiterer relevanter Aspekt, der bei Verschlechterung mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet ist und der möglicherweise auch im kurzen perioperativen Zeitfenster beeinflusst werden kann [84,85].

Natriuretische Peptide haben in diesem Zusammenhang möglicherweise einen positiven Effekt [86]. Aus diesem Grund wurde von uns eine Studie initiiert, die prospektiv randomisiert untersuchen soll, ob die Gabe von Ularitide einen positiven Effekt in dieser Situation hat und möglicherweise die Inzidenz von akutem Nierenversagen verhindern und die perioperative Nierenfunktion positiv beeinflussen kann (EudraCT No.: 2018-004871-11, LAGeSo Berlin: 19/0069 – EK 12/15).

Aus der unter Punkt 2.2. untersuchten Patientenkohorte mit Aortendissektion und den erkannten Risikofaktoren ergab sich für uns die Frage, ob unabhängig von klinischen Risikofaktoren Biomarker eine mögliche Rolle in der Diagnostik und somit frühzeitigen Erkennung von Aortendissektionen haben, wodurch die präoperative Mortalität gesenkt werden könnte und mögliche invasive oder strahlenintensive Diagnostik verzichtbar werden könnte [87]. Dies wird durch das klassische Leitsymptom Brustschmerz und die hierbei bestehenden, deutlich häufiger auftretenden differentialdiagnostischen Erkrankungen erschwert (Myokardinfarkt, Lungenembolie, Pneumonie). Bisherige Untersuchungen hierzu konzentrierten sich vor allem auf „klassische Biomarker“ wie zum Beispiel die D-Dimere. Aus diesem Grund initiierten wir eine Studie auf der Hypothese, dass sowohl Protein- als auch Transkriptomzusammensetzung der dissezierten Aorta unterschiedlich zu der gesunden Aorta sind. Ein Nachweis dieser Proteine wiederum, da sie für die Aortendissektion spezifisch und somit möglicherweise als Biomarker nützlich wären könnte ein relevanter Fortschritt sein, sofern diese Marker entsprechend im Blut nachweisbar sind (KEK-ZH-Nr. 2013-0047).

Zusätzlich zur Risikoanalyse bei Patienten mit Endokarditis führen wir zu diesem Themenschwerpunkt Untersuchungen mit dem Ziel der optimierten Diagnostik durch. Zum unter 2.3. beschriebenen Krankheitsbild der Endokarditis wird seit längerem und aufgrund der zunehmenden Zahl an aktiven implantierten kardialen Geräten auch die Endoplastitis gezählt. Aufgrund der Fremdkörperassoziation ist hier die Ausbildung von Biofilmen häufig ein Problem [6]. In einer von uns durchgeführten Analyse konnten wir zeigen, dass Fluoreszenz-in-situ-hybridisierungsbasierte Mikroskopie zusammen mit PCR einen relevanten Beitrag zur Diagnostik leisten kann [88], wobei weiterführende Untersuchungen bei Patienten mit Schrittmacher- und ICD-System erfolgen.

In die Risikoanalyse bei wie bei unter 2.4. beschriebenen Patienten sowie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und auch generell bei kardiovaskulären Erkrankungen und vor chirurgischen Eingriffen wird zunehmend auch die Gebrechlichkeit (Frailty) mit einbezogen. Sie ist ein Syndrom, welches durch reduzierte Widerstandskraft von Patienten gegenüber externen Stressoren gekennzeichnet ist (zum Beispiel Operation, schwere Erkrankung, Infektion) [89-91].

Klassische Frailty-Untersuchungen sind perioperativ und bei Patienten im kardiogenen Schock oft schwer anwendbar (z.B. 6-Minuten-Gehtest), weswegen von uns neue Möglichkeiten wie die BIA in diesem Kontext untersucht werden und teilweise schon präsentiert werden konnten [92].

Neben dem unter 2.5. beschriebenen möglicherweise entscheidenden zeitlichen Aspekten in Bezug auf den Beginn einer Rehabilitation ist auch heutzutage immer noch nicht für alle kardiovaskulär erkrankten Patienten ein genereller Nutzen eines strukturierten Trainingsprotokolls belegt [93]. Aus diesem Grund untersuchen wir in der Studie *Exercise training in patients with a left ventricular assist device (Ex-VAD)* prospektiv randomisiert, ob Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nach Versorgung mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem von einem strukturierten Training profitieren [94].

## 6. Literaturangaben

1. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1, 53(1):5-33. doi: 10.1093/ejcts/ezx314.
2. Holmes DR Jr, Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The Heart Team of Cardiovascular Care. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Mar 5, 61 (9) 903-907. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1034
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):e1159-e1195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
4. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Oct 1;52(4):616-664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.
5. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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 Oct 1;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
7. 29. Deutscher Herzbericht 2017, HRSG Deutsche Herzstiftung. ISBN 978-3-9817032-7-6.
8. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; the PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-1705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
9. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1395-406. doi: 10.1056/NEJMoa1009355.

10. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
12. Spence RK. The economic burden of anemia in heart failure, *Heart Fail. Clin.* 6 (3) (2010) 373–383. World Health Organization, Nutritional anemias: report of a WHO scientific group, WHO Tech Rep Ser, 405, 1968, pp. 5–37.
13. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *International Journal of Cardiology*, 2015-05-01, (86), 117-124.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
15. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):686-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596
16. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 May 19. doi: 10.1002/ccd.28329.
17. Lawler PR, Mehra MR. Advancing from a "hemodynamic model" to a "mechanistic disease-modifying model" of cardiogenic shock. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Nov;37(11):1285-1288. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.009.
18. Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U, Abugameh A, Hoffmann I, Blettner M, Etz CD, Czerny M, Vahl CF; GERAADA Investigators. Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:e44–e52. doi: 10.1093/ejcts/ezv356.
19. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic

- aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(2):176–80. doi: <http://dx.doi.org/10.4065/79.2.176>.
20. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation.* 2013;127(20):2031–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483>.
  21. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekbom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation.* 2006;114(24):2611–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400>.
  22. Kurz SD, Falk V, Kempfert J, Gieb M, Ruschinski TM, Kukucka M, Tsokos M, Grubitzsch H, Herbst H, Semmler J, Buschmann C. Insight into the incidence of acute aortic dissection in the German region of Berlin and Brandenburg. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 15;241:326–329. doi: [10.1016/j.ijcard.2017.05.024](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.024).
  23. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283(7):897–903. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.7.897>.
  24. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2466–73. doi: [10.1056/NEJMoa1112843](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112843).
  25. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J.* 2015 Jun 21;36(24):1519–28. doi: [10.1093/eurheartj/ehv111](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv111).
  26. Wenger NK. Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1619. doi: [10.1016/j.jacc.2008.01.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.030)
  27. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2007 May 22;115(20):2675–82.
  28. Dekker R, Hristova YV, Hijmans JM, Geertzen JHB. Pre-operative rehabilitation for dysvascular lower-limb amputee patients: A focus group study involving medical professionals. *PLoS One.* 2018 Oct 15;13(10):e0204726. doi: [10.1371/journal.pone.0204726](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204726). eCollection 2018.
  29. Martinsson A, Andersson C, Andell P, Koul S, Engström G, Smith JG. Anemia in the general population: prevalence, clinical correlates and prognostic impact. *Eur J Epidemiol.* 2014 Jul;29(7):489–98. doi: [10.1007/s10654-014-9929-9](https://doi.org/10.1007/s10654-014-9929-9).

30. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, Montravers P, Lasocki S. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Nov;28(11):796-801. doi: 10.1097/EJA.0b013e32834ad97b.
31. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):478-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353
32. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT: Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronaryartery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):471-9.
33. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1747-8.
34. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 2011 Sep;66(9):812-8. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06819.x.
35. Ranucci M, Dedda UD, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G: Impact of Preoperative Anemia on Outcome in Adult Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2012 Oct;94(4):1134-41. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.042.
36. Tanaka A, Ota T, Uriel N, Asfaw Z, Onsager D, Lonchyna VA, Jeevanandam V. Cardiovascular surgery in Jehovah's Witness patients: The role of preoperative optimization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;150(4):976-83.e1-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.06.059.
37. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, Kaserer A, Hegemann I, Hofmann A, Maisano F, Falk V. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2019 Apr 26. pii: S0140-6736(18)32555-8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8.
38. von Kodolitsch Y, Baumgart D, Eggebrecht H, Dieckmann C, Jakob H, Meinertz T, Erbel R. Das akute Aortensyndrom. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(6): A 326–33.
39. Gawinecka J, Schönrrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly*. 2017 Aug 25;147:w14489. doi: 10.4414/smw.2017.14489. eCollection 2017. Review.
40. Schoenrath F, Laber R, Maralushaj M, Henzi D, Caliskan EI, Seifert B, Bettex D, Starck CT, Czerny M, Falk V. Survival, Neurologic Injury, and Kidney Function after Surgery for Acute Type A Aortic Dissection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Mar;64(2):100-7. doi: 10.1055/s-0035-1563536.
41. Di Marco L, Pacini D, Leone A, Petridis FD, Bissoni L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Long-term outcome after acute type A aortic dissection: does an age limit still exist? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014 Jun;55(3):359-65.
42. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1425-33. doi: 10.1056/NEJMcp1206782. Review. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jun 27;368(26):2536.
43. Garcia RU, Walters HL 3rd, Delius RE, Aggarwal S. Vasoactive Inotropic Score (VIS) as Biomarker of Short-Term Outcomes in Adolescents after Cardiothoracic Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2016 Feb;37(2):271-7. doi: 10.1007/s00246-015-1273-7.

44. Belletti A, Jacobs S, Affronti G, Mladenow A, Landoni G, Falk V, Schoenrath F. Incidence and Predictors of Postoperative Need for High-Dose Inotropic Support in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Dec;32(6):2528-2536. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.015.
45. Putzu A, Clivio S, Belletti A, Cassina T. Perioperative levosimendan in cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 15;251:22-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.077. Review.
46. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FR, Fukushima JT, Park CH, Almeida JP, Nakamura RE, Strabelli TM, Pileggi B, Leme AC, Fominskiy E, Sakr Y, Lima M, Franco RA, Chan RP, Piccioni MA, Mendes P, Menezes SR, Bruno T, Gaiotto FA, Lisboa LA, Dallan LA, Hueb AC, Pomerantzeff PM, Kalil Filho R, Jatene FB, Auler Junior JO, Hajjar LA. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic resuscitation therapy on outcomes following cardiac surgery: A randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med*. 2016 Apr;44(4):724-33. doi: 10.1097/CCM.0000000000001479.
47. Chung SY, Sheu JJ, Lin YJ, Sun CK, Chang LT, Chen YL, Tsai TH, Chen CJ, Yang CH, Hang CL, Leu S, Wu CJ, Lee FY, Yip HK. Outcome of patients with profound cardiogenic shock after cardiopulmonary resuscitation and prompt extracorporeal membrane oxygenation support. A single-center observational study. *Circ J*. 2012;76(6):1385-92.
48. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.
49. Werdan K, Gielen S, Ebel H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(3):156-67. doi: 10.1093/eurheartj/eh248.
50. Schoenrath F, Hoch D, Maisano F, Starck CT, Seifert B, Wenger U, Ruschitzka F, Wilhelm MJ. Survival, quality of life and impact of right heart failure in patients with acute cardiogenic shock treated with ECMO. *Heart Lung*. 2016 Sep-Oct;45(5):409-15. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.07.005.
51. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, Mohr FW. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Feb;139(2):302-11, 311.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.043.
52. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc*. 2013 Sep;15(3):172-8. Review.
53. Eulert-Grehn JJ, Lanmüller P, Schönrrath F, Solowjowa N, Müller M, Mulzer J, Kaufmann F, Starck C, Krabatsch T, Falk V, Potapov E. Two implantable continuous-flow ventricular assist devices in a biventricular configuration: technique and results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Dec 1;27(6):938-942. doi: 10.1093/icvts/ivy228.
54. Ramos Dos Santos PM, Aquaroni Ricci N, Aparecida Bordignon Suster É, de Moraes Paisani D, Dias Chiavegato L. Effects of early mobilisation in patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy*. 2017 Mar;103(1):1-12. doi: 10.1016/j.physio.2016.08.003. Review.
55. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heavyside D, Julian DG, Shaw DA. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: Comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke*. 1987 Jul-Aug;18(4):700-7.

56. Cacao Lde A1, Oliveira GU, Maynard LG, Araújo Filho AA, Silva WM Jr, Cerqueria Neto ML, Antonioli AR, Santana-Filho VJ. The use of the virtual reality as intervention tool in the postoperative of cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013 Jun;28(2):281-9. doi: 10.5935/1678-9741.20130039.
57. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, Wuyts FL, Vrints CJ, Conraads VM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: A prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2008 Aug;29(15):1858-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehn222.
58. Schoenrath F, Markendorf S, Brauchlin AE, Frank M, Wilhelm MJ, Saleh L, Riener R, Schmied CM, Falk V. Robot-assisted training for heart failure patients - a small pilot study. *Acta Cardiol*. 2015 Dec;70(6):665-71. doi: 10.2143/AC.70.6.3120178.
59. Schoenrath F, Markendorf S, Brauchlin AE, Seifert B, Wilhelm MJ, Czerny M, Riener R, Falk V, Schmied CM. Robot-Assisted Training Early After Cardiac Surgery, *J Card Surg*. 2015 Jul;30(7):574-80. doi: 10.1111/jocs.12576.
60. Giallauria F, Vigorito C, Tramarin R, Fattiroli F, Ambrosetti M, De Feo S, Griffo R, Riccio C, Piepoli M; ISYDE-2008 Investigators of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation, and Prevention.: Cardiac rehabilitation in very old patients: Data from the Italian Survey on Cardiac Rehabilitation-2008 (ISYDE-2008). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Dec;65(12):1353-61. doi: 10.1093/gerona/glq138.
61. Mayr A, Kofler M, Quirbach E, Matzak H, Fröhlich K, Saltuari L. Prospective, blinded, randomized crossover study of gait rehabilitation in stroke patients using the Lokomat gait orthosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007 Jul-Aug;21(4):307-14.
62. Chakravarthy M. Modifying risks to improve outcome in cardiac surgery: An anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth*. 2017 Apr-Jun;20(2):226-233. doi: 10.4103/aca.ACA\_20\_17. Review.
63. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN; American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 9;64(22):e77-137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
64. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, Ford I, Gonzalez Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luescher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Uva MS, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 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 J Anaesthesiol*. 2014 Oct;31(10):517-73. doi: 10.1097/EJA.000000000000150.
65. Pichette M, Liszkowski M, Ducharme A. Preoperative Optimization of the Heart Failure Patient Undergoing Cardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017 Jan;33(1):72-79. doi: 10.1016/j.cjca.2016.08.004.
66. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liembruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA.

- International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017 Feb;72(2):233-247. doi: 10.1111/anae.13773.
67. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J; International Consortium for Evidence Based Perfusion, Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):944-82. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.
  68. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Pagano D. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Feb;32(1):88-120. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.026. Review.
  69. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V, Spahn DR. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: A prospective study; submitted to British Journal of Anaesthesia; BJA-2019-00680.
  70. Hote M. Cardiac surgery risk scoring systems: In quest for the best. *Heart Asia*. 2018; 10(1): e011017. doi: 10.1136/heartasia-2018-011017
  71. Sargut TA, Julia S, Pergantis P, Knosalla C, Knierim J, Hummel M, Falk V, Schoenrath F. Adjusting preoperative risk models of post heart transplant survival to a European cohort in the age of a new cardiac allocation score in Europe. *Heart Surg Forum*. 2018 Dec 19;21(6):E527-E533. doi: 10.1532/hsf.2205.
  72. Tsyganenko D, Gromann TW, Schoenrath F, Mueller M, Mulzer J, Starck C, Krabatsch T, Stein J, Falk V, Potapov E. Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Nov 15. doi: 10.1093/ejcts/ezy351.
  73. Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, Hoppe UC, Kelm M, Jung C. Model for End-stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PLoS One*. 2017 Feb 2;12(2):e0170987. doi: 10.1371/journal.pone.0170987. eCollection 2017.
  74. He PC, Wei XB, Luo SN, Chen XL, Ke ZH, Yu DQ, Chen JY, Liu YH, Tan N. Risk prediction in infective endocarditis by modified MELD-XI score. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Jul;37(7):1243-1250. doi: 10.1007/s10096-018-3240-8.
  75. Fayers P, Hays R. *Assessing quality of life in clinical trials*. Oxford University Press, 2005. Second edition ISBN: 9780198527695.
  76. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Völler H, Jensen K, Schmid JP The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Dec;23(18):1914-1939. doi: 10.1177/2047487316671181. Review.
  77. Sumner J, Harrison A, Doherty P. The effectiveness of modern cardiac rehabilitation: A systematic review of recent observational studies in non-attenders versus attenders. *PLoS One*. 2017 May 12;12(5):e0177658. doi: 10.1371/journal.pone.0177658. eCollection 2017. Review.
  78. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Höfer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, Garcia-Porrero

- E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jun;21(6):664-81. doi: 10.1177/2047487312449597.
79. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):395-402. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Jun 14;344(24):1876.
80. Cuadrado-Godia E, Ois A, Roquer J. Heart failure in acute ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):202-13. doi: 10.2174/157340310791658776.
81. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf S, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook-Brunns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):205-218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3. Epub 2017 Nov 10.
82. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, Larsen AI, Hole T, Mezzani A, Van Craenenbroeck EM, Videm V, Beckers P, Christle JW, Winzer E, Mangner N, Woitek F, Höllriegel R, Pressler A, Monk-Hansen T, Snoer M, Feiereisen P, Valborgland T, Kjekshus J, Hambrecht R, Gielen S, Karlsen T, Prescott E, Linke A; SMARTER Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 017 Feb 8;135(9):839-849. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.094.
83. Behrendt CA, Kölbl T, Schwaneberg T, Diener H, Hohnhold R, Sebastian Debus E, Christian Rieß H. Multidisciplinary team decision is rare and decreasing in percutaneous vascular interventions despite positive impact on in-hospital outcomes. *Vasa*. 2019 May;48(3):262-269. doi: 10.1024/0301-1526/a000771.
84. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):495-502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786913
85. Rosner, MH, Okusa, MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;1(1):19-32.
86. Swärd K, Valsson F, Ricksten SE. Long-term infusion of atrial natriuretic peptide (ANP) improves renal blood flow and glomerular filtration rate in clinical acute renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 May;45(5):536-42.
87. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic

- Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
88. Schoenrath F, Kikhney J, Kursawe L, Schoenrath K, Hajduczenia MM, Schulze J, Potapov E, Krabatsch T, Kaufmann F, Falk V, Moter A. Life on the driveline: Molecular detection and fluorescence in situ hybridization-based visualization of microbial species in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Jan;37(1):163-166. doi: 10.1016/j.healun.2017.09.023.
  89. Joyce E. Frailty in Advanced Heart Failure, *Heart Fail Clin*. 2016 Jul;12(3):363-74. doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.006.
  90. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, Hayward CS, Jabbour A, Spratt PM, Newton P, Davidson PM, Macdonald PS. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation*. 2016 Feb;100(2):429-36. doi: 10.1097/TP.0000000000000991.
  91. Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, Kempfert J, Dewey T, Falk V, Mohr FW, Walther T. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jan;39(1):33-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.04.013.
  92. Roehrich L, Knierim J, Hajduczenia M, Mulzer J, Mueller M, Pergantis P, Hummel M, Falk V, Potapov E, Sündermann S, Schoenrath F. Early- and Late-Onset Arrhythmias after Bioelectrical Impedance Analysis in End-Stage Heart Failure Patients under Inotropic Support. 39th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Orlando, FL, USA, 03.-06.04.2019, *Journal of Heart and Lung Transplantation*, April/2019, 377, 4 (38), Supplements.
  93. Ganga H V., Leung A, Jantz J, Choudhary G, Stabile L, Levine DJ, Sharma SC, Wu WC. Supervised exercise training versus usual care in ambulatory patients with left ventricular assist devices: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Mar 31;12(3):e0174323. doi: 10.1371/journal.pone.0174323. eCollection 2017.
  94. Bobenko A, Schoenrath F, Knierim JH, Friede T, Verheyen N, Mehra MR, Haykowsky M, Herrmann-Lingen C, Duvinage A, Pieske-Kraigher E, Halle M, Falk V, Pieske B, Edelmann F. Exercise training in patients with a left ventricular assist device (Ex-VAD): rationale and design of a multicentre, prospective, assessor-blinded, randomized, controlled trial, *European Journal of Heart Failure*, March/2019, doi: 10.1002/ejhf.1431

## Danksagung

Zuallererst gilt mein ausdrücklicher Dank den Patienten und Menschen die bereit waren an den von mir durchgeführten Studien teilzunehmen.

Dank möchte ich von ganzem Herzen meinen medizinischen und wissenschaftlichen Lehrern zollen, die mich auf diesem Weg bisher begleitet, unterstützt, motiviert, gefordert und ausgebildet haben. Ohne solche exzellenten Lehrväter und Persönlichkeiten wie Professor Stefan Anker, Professor Harald Darius, Professor Volkmar Falk, Professor Werner Hein, Professor Frank Ruschitzka und Professor Donat R. Spahn wäre ich weder der Arzt noch der Wissenschaftler, der ich heute bin.

Viele Kollegen haben mich begleitet, geformt, mir Wege aufgezeigt, die für mich noch nicht sichtbar waren, und mir auch in schwierigen Momenten meiner Laufbahn beigestanden, für mich von unschätzbarem Wert. Explizit, aber natürlich nicht ausschließlich gilt mein Dank hier Privatdozent Frank Enseleit, Professor Stephan Jacobs, Privatdozent Evgenij Potapov, Privatdozent Christian Schmied, Doktor Stefan Sommer und Professor Christoph Starck.

Für die geschenkte Zeit, Entbehrung, Unterstützung und Geduld auch in den schwierigsten Phasen bin ich meiner engsten Familie Anne, Carolin Antonia und Jasmin unsagbar dankbar.

Zutiefst dankbar bin ich meinen Eltern und Großeltern für die nahezu nicht endende Unterstützung und Anteilnahme.

Für das Lektorieren der Arbeit danke ich Frau Benhennour vielmals.

## Erklärungen

### Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

- 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.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

22.06.2019

Datum

Unterschrift