

Aus der
Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen

**Die Rolle der Off-Pump Koronarchirurgie im Rahmen
der operativen Versorgung von Patienten mit akutem
Koronarsyndrom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kister, Julia, geb. Fischer

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schlensak

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Nordmeyer

Tag der Disputation: 19.08.2024

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	10
1.1 Koronare Herzerkrankung	10
1.1.1 Anatomie der Koronararterien.....	10
1.1.2 Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung.....	12
1.1.3 Symptome und Klassifikation der Koronaren Herzerkrankung .	
.....	13
1.1.4 Diagnostik der KHK.....	14
1.1.4.1 Nicht-invasive Diagnostik	14
1.1.4.2 Koronarangiographie	15
1.1.5 Therapiemöglichkeiten	17
1.2 Akutes Koronarsyndrom	18
1.2.1 Einteilung, Epidemiologie und Pathogenese.....	18
1.2.2 Symptomatik	20
1.2.3 Diagnostik	20
1.2.4 Therapie.....	21
1.3 Interventionelle Therapie	23
1.4 Operative Therapie	24
1.4.1 Verfahren	24
1.4.2 Indikationsstellung	24
1.5 Apparative Unterstützung	25
1.5.1 Herz-Lungen-Maschine.....	25
1.5.1.1 Aufbau und Funktion	25
1.5.1.2 Risiken und Komplikationen.....	28

1.5.2	Kreislaufunterstützung mittels ECMO, Impella, LVAD, RVAD..	31
1.6	Zielsetzung	33
2	MATERIAL UND METHODEN	35
2.1	Ethikvotum	35
2.2	Patientenkollektiv	35
2.2.1	Einschlusskriterien	35
2.2.2	Ausschlusskriterien	36
2.2.3	Einteilung des Kollektivs	36
2.2.3.1	Art des Eingriffs.....	36
2.2.3.2	Zeitlicher Ablauf	36
2.3	Operation	37
2.3.1	Indikation und Auswahl des OP-Verfahrens.....	37
2.3.2	Ablauf und Operationstechnik	37
2.3.2.1	ONCAB	39
2.3.2.2	OPCAB	39
2.4	Analysierte Parameter	40
2.4.1	Präoperative Patientencharakteristika	40
2.4.1.1	Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren	40
2.4.1.2	EuroSCORE II.....	43
2.4.2	Operative Daten.....	45
2.4.3	Postoperativer Verlauf	46
2.4.3.1	Postoperative unterstützende Maßnahmen	46
2.4.3.1.1	Beatmung.....	46
2.4.3.1.2	Transfusion von Blutprodukten	46
2.4.3.1.3	Apparative Unterstützung: Kreislaufunterstützung mittels ECLS, Impella, LVAD, RVAD	47
2.4.3.2	Postoperative Komplikationen.....	47
2.5	Datenerhebung und statistische Auswertung	49
3	ERGEBNISSE	50
3.1	Veröffentlichung	50
3.2	Patientenkollektiv	50

3.3	Präoperative Patientencharakteristika	50
3.4	Vorerkrankungen und Risikofaktoren	51
3.4.1	Allgemeine Vorerkrankungen.....	51
3.4.2	Risikofaktoren	52
3.4.3	Kardiale Ausgangssituation.....	52
3.4.4	Art und zeitlicher Verlauf des ACS.....	54
3.4.5	Präoperativer Zustand	55
3.4.6	Präoperative Antikoagulation	56
3.5	Operatives Vorgehen	57
3.5.1	Operatives Setting	57
3.5.2	OP-Dauer.....	57
3.5.3	Verwendete Gefäße und Anastomosen	58
3.5.3.1	Einfluss der Anastomosenanzahl auf die Operationsdauer	59
3.5.3.2	Einfluss der Operationsmethode auf die Revaskularisation	59
3.5.3.3	Einfluss der Operationsmethode auf die Beatmungsdauer	60
3.6	Peri- und postoperativer Verlauf.....	60
3.6.1	Mortalität	60
3.6.2	Kreislauffunktion	60
3.6.3	Intensivmedizinische Therapie und Morbidität	61
3.7	Postoperatives Outcome	63
3.7.1	Show-up.....	63
3.7.2	Kardiale Funktion	64
3.8	Einfluss des Alters	66
3.8.1	Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	66
3.8.2	Operatives Vorgehen	66
3.8.3	Peri- und postoperativer Verlauf	66
3.8.4	Postoperatives Outcome.....	67
3.9	Zeitliche Unterschiede innerhalb des operativen Settings	67
3.9.1	Präoperative Patientencharakteristika	67
3.9.2	Operatives Vorgehen	67

3.9.3	Postoperativer Verlauf und Komplikationen	68
4	DISKUSSION	70
4.1	Rolle der Koronarchirurgie in der Versorgung des ACS	70
4.1.1	Intervention versus Operation	70
4.1.2	ONCAB versus OPCAB	70
4.2	Zeitpunkt der operativen Versorgung.....	71
4.3	Peri- und postoperative Morbidität und Mortalität.....	73
4.4	Komplettrevaskularisation und verwendete Gefäße	76
4.5	Outcome	77
4.6	Grenzen der vorliegenden Studie	78
4.7	Schlussfolgerung	80
5	ZUSAMMENFASSUNG	81
6	LITERATURVERZEICHNIS	82
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	89
8	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	90
9	DANKSAGUNG	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Anatomie der Koronararterien, vereinfachte Ansicht von ventral (Zeichnung in Anlehnung an Netter, F H).....	11
Abbildung 2: Angiographie bei unauffälligem koronarem Befund ohne sichtbare Stenosierung.....	16
Abbildung 3: Pathologisches EKG eines ST-Hebungsinfarkts.....	19
Abbildung 4: Schematischer Aufbau der HLM.....	26
Abbildung 5: NYHA-Stadium präoperativ.....	53
Abbildung 6: CCS-Grad präoperativ.....	53
Abbildung 7: Dringlichkeit der Eingriffe, nach Operationsmethode.....	57
Abbildung 8: Operationszeit abhängig von der Anastomosenanzahl, nach Gruppe.....	59
Abbildung 9: NYHA-Stadium prä- und postoperativ, nach Operationsmethode.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Body Mass Index nach Empfehlung der WHO	12
Tabelle 2: CCS-Klassifikation - nach Canadian Cardiovascular Society 1976 .	14
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation der New York Heart Association.....	14
Tabelle 4: Blutuntersuchungen bei Patienten mit KHK - angepasst nach ESC Pocket Guideline "Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie	15
Tabelle 5: Laborwerte zur Diagnostik des Myokardinfarkts, Referenzbereiche des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen.....	42
Tabelle 6: Präoperative Patientencharakteristika und Laborwerte. CK= Kreatinkinase.	51
Tabelle 7: Allgemeine Vorerkrankungen, nach Gruppe.....	51
Tabelle 8: Kardiale Risikofaktoren, nach Gruppe.	52
Tabelle 9: Kardiale Vorerkrankungen, nach Gruppe.	54
Tabelle 10: Untergruppen und zeitlicher Verlauf des akuten Koronarsyndroms, nach Operationsmethode.	55
Tabelle 11: Präoperativer Zustand, nach Operationsmethode.	56
Tabelle 12: Verwendete Gefäße und Anzahl der Anastomosen, nach Operationsmethode.....	58
Tabelle 13: Beatmungszeit in Stunden, nach Operationsmethode.....	60
Tabelle 14: Peri- und postoperatives Outcome, nach Operationsmethoden. ...	62
Tabelle 15: Anzahl (N) und Zeitpunkt (Monate) nach OP.....	63
Tabelle 16: Im Rahmen der Nachsorge erhobene Befunde, nach Gruppe.....	65

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute Coronary Syndrome, akutes Koronarsyndrom
ACT	Activated Clotting Time, aktivierte Gerinnungszeit
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ALI	Acute Lung Injury
ASS	Acetylsalicylsäure
BIMA	Bilateral Internal Mammary Arteries
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare Metal Stent
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase, Muscle-Brain type
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COR	Completeness of Revascularization
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DES	Drug Eluting Stent
ECLS	Extracorporeal Life Support, Extrakorporales Life Supportsystem
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation, Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GCS	Glasgow Coma Scale
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HSS	Hauptstammstenose

IMA	Internal Mammary Artery, A. mammaria interna
ITA	Internal Thoracic Artery, A. thoracica interna
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LAD	Left Anterior Descendent, Ramus interventricularis anterior
LCA	Left Coronary Artery, Arteria coronaria sinistra
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
LDL	Low Density Lipoprotein
LMA	Left Main Artery, Arteria coronaria sinistra
LIMA	Arteria mammaria/thoracica interna sinistra
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
NSTEMI	Non ST-segment elevation myocardial infarction, Nicht-ST- Hebungsinfarkt
MAP	Mean Arterial Pressure, mittlerer arterieller Blutdruck
MI	Myocardial Infarction, Myokardinfarkt
MIDCAB	Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass
MRT	Magnetresonanztomogramm
NYHA	New York Heart Association
ONCAB	On-Pump Coronary Artery Bypass
OP	Operation
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronare Intervention
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
qSOFA-Score	Quick Sequential Organ Failure Assessment Score
RCA	Right Coronary Artery, A. coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RD	Ramus diagonalis, R. lateralis
RIMA	Arteria mammaria/thoracica interna dextra
RIVP	Ramus interventricularis posterior

RIVA	Ramus interventricularis anterior
RMD	Ramus marginalis dexter
RVAD	Right Ventricular Assist Device
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
STEMI	ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, ST- Hebungsinfarkt
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestationsform der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen (Koronararterien). Sie stellt in Deutschland wie auch in anderen Industrienationen die häufigste Todesursache dar und hat eine Lebenszeitprävalenz von 9,3 Prozent (Gößwald et al. 2013).

Die Pathogenese ist ein komplizierter Prozess, in dessen Rahmen es zu einer Ablagerung von Lipiden, einer Endotheldysfunktion und zellulären Reaktionen kommt, welche zu der Bildung eines Plaques mit zunehmender Stenosierung der betroffenen Gefäßabschnitte führt (Aikawa and Libby 2004). Im Krankheitsverlauf kann eine starke Stenosierung den Blutfluss distal der Stenose signifikant einschränken. Eine Plaqueruptur kann zu einem Gefäßverschluss führen. Beide Zustände manifestieren sich als akutes Koronarsyndrom (ACS) oder Myokardinfarkt (MI).

1.1.1 Anatomie der Koronararterien

Die KHK kann sich an sämtlichen Koronararterien manifestieren. Je proximaler (d.h. je näher am Abgang der Koronararterie gelegen) eine Stenosierung auftritt, desto größer ist das betroffene, und damit infarzierte, Herzmuskel (Myokard)-Areal.

Die Koronararterien entspringen aus der Hauptschlagader, der Aorta ascendens, direkt nach ihrem Abgang aus der linken Herzkammer, dem linken Ventrikel. Die linke Herzkranzarterie, auch Arteria coronaria sinistra (LCA) oder left main artery (LMA) genannt, ist das größere der beiden Ursprungsgefäße. Sie wird daher auch als Hauptstamm bezeichnet. Sie teilt sich nach ihrem Abgang am Sinus aortae nach kurzer Distanz in den Ramus interventricularis anterior (RIVA, auch: LAD, left anterior descendent) und den Ramus circumflexus (RCX) auf.

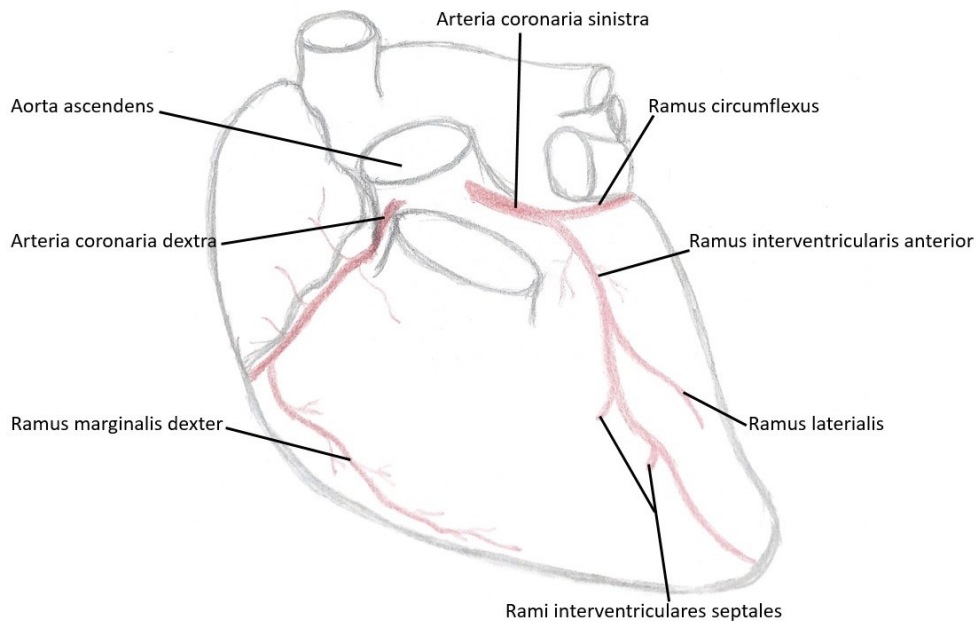


Abbildung 1: Die Anatomie der Koronararterien, vereinfachte Ansicht von ventral (Zeichnung in Anlehnung an Netter, F H (2003) Atlas der Anatomie des Menschen. Gesamtausgabe, Band 1-3, Tafel 212. Elsevier Urban&Fischer, München. Beschriftung Microsoft PowerPoint, Microsoft 365)

Ersterer verläuft im Sulcus interventricularis bis zur Herzspitze und um diese herum bis zum Zusammentreffen mit dem Ramus interventricularis posterior, welcher aus der rechten Herzkranzarterie entspringt. In diesem Verlauf gehen einige Äste ab, darunter der Ramus lateralis (auch: RD, Ramus diagonalis) und mehrere Rami interventriculares septales. Das Versorgungsgebiet umfasst einen Teil des Ventrikelseptums, die Vorderwand des linken und teilweise rechten Ventrikels. Der RCX verläuft im Sulcus coronarius nach links dorsal zur Facies diaphragmatica des Herzens, und ergänzt damit die Versorgung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels.

Die rechte Herzkranzarterie, Arteria coronaria dextra (RCA), verläuft entlang des rechten Herzhohls. Sie folgt dem rechten Sulcus coronarius bis zur Facies diaphragmatica. Dort liegt der Abgang des Ramus interventricularis posterior (RIVP). Weitere Abgänge sind beispielsweise der Ramus marginalis dexter (RMD). Im Versorgungsgebiet liegen rechter Vorhof und Ventrikel, die Hinterwand des linken Ventrikels sowie mit Sinus-, AV-Knoten und His-Bündel auch Teile des Reizleitungssystems durch abgehende Äste.

Die Klassifikation der KHK erfolgt als 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung. Diese Einteilung basiert auf der Anzahl der von Stenosen betroffenen Koronararterien:

RIVA, RCX und RCA. Die Entscheidung für eine Revaskularisation berücksichtigt Lokalisation und Ausprägung der Stenose sowie ihre hämodynamische Relevanz (Neumann et al. 2018).

1.1.2 Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Die Risikofaktoren der KHK sind vielseitig. Es ist zum einen eine Zunahme der Erkrankung mit fortschreitendem Alter auffällig. Dazu sind männliche Patienten häufiger und früher betroffen (Heidemann et al. 2021, Gößwald et al. 2013), unter anderem da bei Frauen vor der Menopause die Zusammensetzung der Lipoproteine protektive Wirkung auf die Gefäße hat (Wang et al. 2011). Postmenopausal steigt das Risiko für eine koronare Herzerkrankung an (Kannel et al. 1976, Gordon et al. 1978).

Im Allgemeinen sind viele beeinflussbare Risikofaktoren im Lebensstil der Industrienationen begründet und sind häufiger bei Personen mit niedrigerem sozialen Status zu beobachten (Lampert 2010). Fettreiche Ernährung, reduzierte körperliche Betätigung und Genussmittel spielen hierbei eine große Rolle (Danaei et al. 2009) und wirken sich unter anderem auf den Body Mass Index (BMI, Tabelle 1) aus, welcher mit zunehmend höheren Werten eine zunehmende Belastung des Herz-Kreislauf-Systems darstellt (Yusuf et al. 2004, Vidal 2002).

Tabelle 1: Body Mass Index nach Empfehlung der WHO (World Health Organisation 2000)

Body Mass Index in kg/m ²	Bewertung
< 18,5	Untergewicht
18,5 - 24,9	Normalgewicht
25 - 29,9	Präadipositas
30 - 34,9	Adipositas I°
35 - 39,9	Adipositas II°
> 40	Adipositas III° / Adipositas permagna

Nikotinabusus zählt ebenfalls zu den Hauptfaktoren, die das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. Zu den relevanten Vorerkrankungen gehören Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie (Pilote et al. 2007).

Das zeitgleiche Vorliegen eines Diabetes mellitus, eines Hypertonus, einer Dyslipoproteinämie sowie einer Adipositas definiert das metabolische Syndrom. Dieses erhöht das Risiko für die Entwicklung einer KHK erheblich (Eckel et al. 2005, Isomaa et al. 2001, Lakka et al. 2002).

1.1.3 Symptome und Klassifikation der Koronaren Herzerkrankung

Die Symptomatik der KHK hängt im Wesentlichen mit dem verminderten Sauerstoffangebot distal der Stenosen zusammen. Der Sauerstoffbedarf des Myokards kann nicht mehr ausreichend gedeckt werden. Dies äußert sich initial vor allem in Situationen, welche einen erhöhten Sauerstoffbedarf erfordern, wie zum Beispiel starke körperliche Betätigung (Holmberg et al. 1971). Mit Zunahme des Stenosegrads ist die sogenannte Koronarreserve und damit auch die Toleranz des Myokards für ein reduziertes Sauerstoffangebot bereits bei geringer körperlicher Aktivität ausgereizt und die Symptome treten früher oder gegebenenfalls sogar in Ruhe auf (Montalescot et al. 2013).

Zur Klassifikation der kardialen Situation nach Beschwerdebild existieren verschiedene Einteilungssysteme.

Die Einteilung der stabilen Angina pectoris erfolgt nach Graden der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Campeau 1976). Das Beschwerdebild umfasst ein in der Regel bei Belastung körperlicher oder psychischer Art auftretendes thorakales, retrosternal auftretendes Schmerz-, Druck- oder Engegefühl und kann mit Unruhe einhergehen. Dies führt zur Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Ursächlich sind die stenosierten Herzkranzgefäße und die daraus resultierenden Durchblutungsstörungen; Angina pectoris ist somit ein typisches Symptom der koronaren Herzerkrankung. In Ruhe oder nach Gabe von Nitratpräparaten sind die Beschwerden typischerweise rückläufig (Montalescot et al. 2013). Tabelle 2 stellt die Gradeinteilung nach Symptomatik dar.

Tabelle 2: CCS-Klassifikation - nach Canadian Cardiovascular Society 1976

CCS-Grad	Symptomatik
I	Beschwerden bei starker, plötzlicher, lang andauernder Belastung
II	Leichte Aktivitätseinschränkung, Beschwerden bei schnellem Gehen oder Treppensteigen, nach dem Essen, bei Kälte oder Wind, bei emotionalem Stress, Bergaufgehen, bei Treppensteigen über mehr als eine Ebene
III	Merkliche Einschränkung normaler Aktivität mit Auftreten von Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung wie ebenem Gehen über kurze Strecken oder Treppensteigen über eine Ebene
IV	Auftreten von Beschwerden bereits in Ruhe möglich, keine Aktivität ohne Beschwerden durchführbar

Die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) stellt eine funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien dar (Tabelle 3)(New York Heart Association and Committee 1979, Bennett et al. 2002). Als Symptome werden unter anderem Dyspnoe, Angina pectoris und Palpitationen einbezogen.

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation der New York Heart Association

NYHA-Stadium	Symptomatik
I	Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung
II	Auftreten von Beschwerden bei starker körperlicher Belastung
III	Auftreten von Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Auftreten von Beschwerden bereits in Ruhe

1.1.4 Diagnostik der KHK

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, stehen diverse diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung. Es wird zwischen nicht-invasiver und invasiver Diagnostik unterschieden (Bundesärztekammer 2022).

1.1.4.1 Nicht-invasive Diagnostik

Zur Basisdiagnostik gehören das Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe sowie das Langzeit- und Belastungs-EKG. Auch die Ultraschalluntersuchung des Herzens,

die Echokardiographie, ist ein wichtiger Bestandteil. Sie dient der Beurteilung der Herzfunktion, der Ejektionsfraktionen und möglicher Wandbewegungsstörungen (Bundesärztekammer 2022). Zur weiteren nicht-invasiven Diagnostik gehören neben der klinischen Untersuchung auch Laborparameter (Tabelle 5) sowie eine Röntgen-Untersuchung des Brustkorbs (u.a. zur Evaluation von Herzgröße, -Silhouette und Lungengefäßzeichnung zur Beurteilung einer Herzinsuffizienz).

Tabelle 4: Blutuntersuchungen bei Patienten mit KHK - angepasst nach ESC Pocket Guideline "Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Sechtem et al. 2013)

Labor	Diagnostik
wiederholte Abnahme von Troponin	bei klinischem Hinweis auf Instabilität oder akutes Koronarsyndrom (ACS)
Blutbild mit Hämoglobin und Leukozyten	Empfehlung bei allen Patienten zur Therapieanpassung
HbA1c und Nüchtern-Plasma-Glukose	Screening auf Diabetes mellitus Typ 2, jährliche Kontrolle
Kreatinin und Kreatinin-Clearance	Einschätzen der Nierenfunktion, jährliche Kontrolle
Lipidprofil mit LDL (low density lipoprotein)	Empfehlung bei allen Patienten zur Therapieanpassung, jährliche Kontrolle

Hinzu kommen bei Bedarf verschiedene bildgebende Verfahren, welche nicht zur Standarddiagnostik gehören, wie zum Beispiel die myokardiale Perfusionsszintigraphie zur Symptomevaluation unter körperlicher Belastung, das kardiale Magnetresonanztomogramm (MRT) mit pharmakologisch induzierter Belastung oder die koronare CT (Computertomographie)-Angiographie zur Einschätzung des Stenosegrads (Bundesärztekammer 2022).

1.1.4.2 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie stellt eine invasive diagnostische Maßnahme dar. Sie wird beispielsweise angewendet, wenn eine Revaskularisation indiziert erscheint

oder aufgrund ausgeprägter Symptomatik, obwohl eine konservative Therapie besteht (Bundesärztekammer 2022).

Hierbei kann nach Punktion in der Regel der Arteria femoralis nach Einbringen eines Katheters und Vorschieben bis zu den Koronararterien durch Applikation von Kontrastmittel die Ausprägung der KHK beurteilt werden und gegebenenfalls direkt eine Intervention (bspw. mittels Ballondilatation und/oder Stenting) vorgenommen werden.

Komplikationen können sowohl im Rahmen der Angiographie als auch im weiteren Verlauf auftreten (Tavakol et al. 2012). Kardial können Herzrhythmusstörungen wie Extrasystolen auftreten. Auf die Punktionsstelle bezogen sind Blutungen mit nachfolgendem Hämatom möglich, auch besteht das Risiko für Infektionen. Mögliche Gefäßkomplikationen schließen Dissektionen, Aneurysmabildung, Durchblutungsstörungen sowie Thrombosen oder (Luft-) Embolien ein.

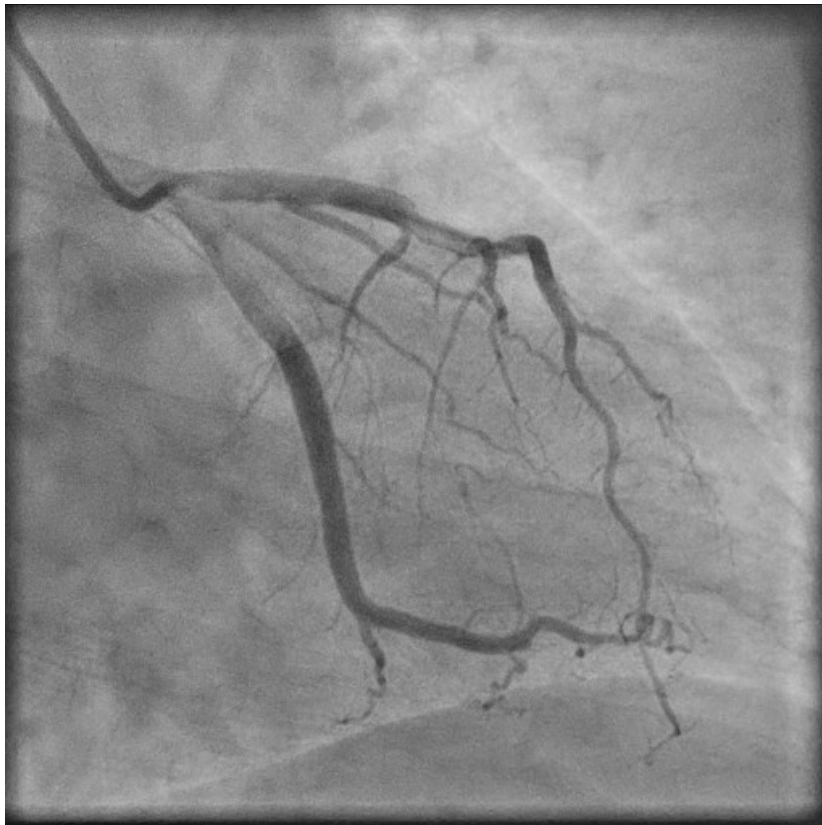


Abbildung 2: Angiographie bei unauffälligem koronarem Befund ohne sichtbare Stenosierung. (Quelle: Craig Hacking, Radiopaedia.org, rID: 63081.)

1.1.5 Therapiemöglichkeiten

Als Therapiemöglichkeiten bei manifester KHK stehen gemäß den aktuellen Leitlinien (Bundesärztekammer 2022, Montalescot et al. 2013) je nach Symptomatik und Ausmaß konservative (nicht-)medikamentöse, interventionelle und operative Ansätze zur Verfügung. Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen, das Verlangsamen oder gar Verhindern der Progression der Erkrankung und die Reduktion des Risikos von Folgeerscheinungen.

Konservative Therapieansätze umfassen unter anderem die Reduktion beeinflussbarer Risikofaktoren. Empfohlen sind das Beenden eines bestehenden Nikotinabusus sowie mithilfe gesunder Ernährung und körperlicher Betätigung einen BMI ≤ 25 kg/m² nicht zu überschreiten. Ebenso gehören hierzu medikamentöse Therapien von Begleiterkrankungen mit beispielsweise Statinen bei Dyslipidämie, Antihypertensiva bei Vorliegen eines Hypertonus mit Zielwerten von $<140/<90$ mmHg (im Falle eines ebenso vorliegenden Diabetes $<140/<85$ mmHg) und Antidiabetika zum Erreichen eines HbA1c-Zielwertes von $<7,0$ Prozent. Nitrate kommen zur Anwendung, um die Beschwerden anginöser Symptomatik über Vasodilatation zu reduzieren, bei akutem Auftreten gelingt dies über kurz wirksame Nitrate. Eine Reduktion von kardialer Kontraktilität und Frequenz lassen sich unter anderem mit β -Blockern erreichen. Antikoagulantien sollen über eine Hemmung der Aggregation von Thrombozyten die Wahrscheinlichkeit einer Thrombenbildung verringern und damit akuten Verschlussereignissen vor allem der Koronararterien vorbeugen. Zu berücksichtigen ist das erhöhte Risiko von Blutungen. Am häufigsten kommt die Cyclooxygenase-1-Hemmung mit Aspirin zur Anwendung, üblicherweise mit einer Dosierung von 100 mg täglich. Als Alternative steht Clopidogrel 75 mg zur Verfügung (Bundesärztekammer 2022, Montalescot et al. 2013).

1.2 Akutes Koronarsyndrom

1.2.1 Einteilung, Epidemiologie und Pathogenese

Das akute Koronarsyndrom (ACS) entsteht häufig auf der Grundlage einer KHK. Unter diesem Begriff werden die Krankheitsbilder des akuten Myokardinfarkts und die instabile Angina pectoris zusammengefasst (Roffi et al. 2016). Die Genese kann in zunehmender Stenosierung der Koronararterien begründet liegen, ebenso kann die Symptomatik durch ein embolisches Geschehen ausgelöst werden oder in Folge einer Plaqueruptur mit anschließender Thrombusbildung entstehen.

Bezüglich des akuten Myokardinfarkts ist zwischen einem Infarkt mit im EKG darstellbarer ST-Hebung (STEMI) und nicht darstellbarer ST-Hebung (NSTEMI) zu unterscheiden.

Der STEMI ist ein transmurales Infarktgeschehen, welches mit elektrokardiographisch darstellbarer ST-Streckenhebung einhergeht. Laborchemisch lässt sich eine Erhöhung des kardialen Troponins I oder T auf mehr als die 99. Perzentile des oberen Referenzwerts erkennen (Ibanez et al. 2017).

Beim NSTEMI ist das Troponin ebenfalls erhöht, jedoch findet sich keine spezifische elektrokardiographische Sequenz.

Obwohl die Mortalität weltweit sinkt (Hartley et al. 2016), sind in Europa etwa 20 Prozent der Todesfälle auf ischämische Herzerkrankungen zurückzuführen (Townsend et al. 2016). Die Inzidenzen des Auftretens eines NSTEMI steigen, wohingegen die Inzidenzen des STEMI sinken (Mcmanus et al. 2011).

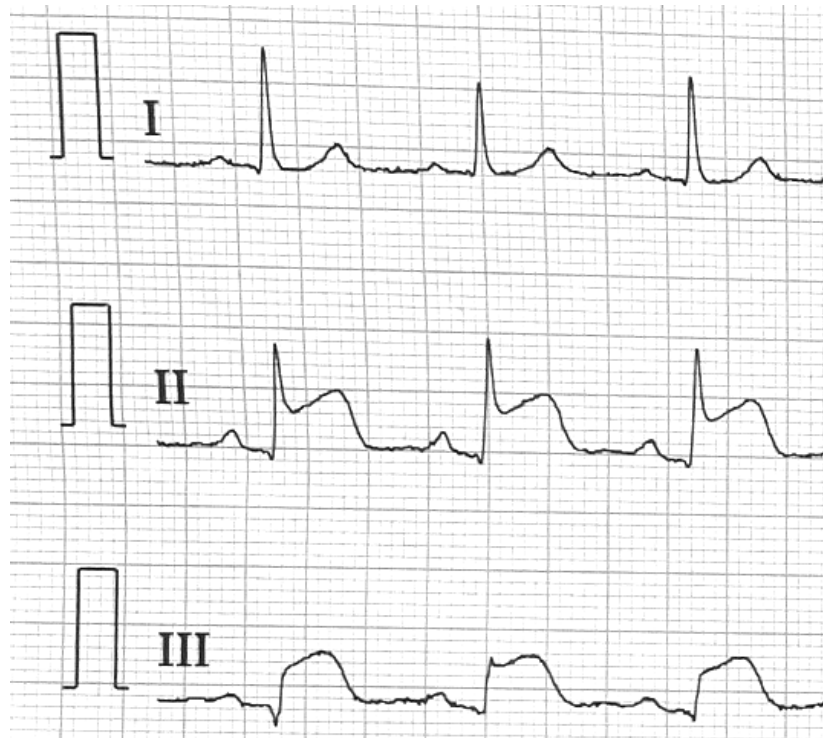


Abbildung 3: Pathologisches EKG eines ST-Hebungsinfarakts.

Bei Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts findet im Rahmen der Ischämie eine Nekrose der Kardiomyozyten statt. Neben der Erhöhung des Troponins liegt definitionsgemäß mindestens ein weiteres Diagnosekriterium vor. Dazu gehören neben den im Folgenden beschriebenen Symptomen auch Veränderungen im EKG, die auf eine Ischämie hinweisen. Darunter fallen ebenfalls Q-Wellen-Veränderungen. Zudem sind bildgebend dargestellte Myokardschädigungen, neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen oder das sichtbare Vorliegen eines Thrombus der Koronararterien ein zu beachtendes Merkmal (Collet et al. 2020). Die instabile Angina pectoris entsteht nach einer Plaqueruptur mit Bildung eines Thrombus aufgrund der Unterversorgung der distal gelegenen Areale, ohne dass initial eine vollständige Stenose vorliegt. Dies ist darin begründet, dass sog. Thrombolyseprozesse (d.h. die Auflösung von Blutgerinnseln) im Körper ebenso ablaufen wie die Thrombenbildung, und so ein vollständiger Verschluss (noch) nicht vorliegt (Davies 2000). Im Verlauf kann es sowohl zur Stabilisierung des Plaques ohne Fortschreiten der Thrombenbildung als auch, bei Überschuss dieser, zum akuten Infarktgeschehen kommen.

1.2.2 Symptomatik

Allen drei Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms ist die Symptomatik gemein. Als Leitsymptom gilt thorakales Schmerz-, Druck- oder Engegefühl, welches mit Dyspnoe und Schmerzereignissen im linken Arm oder epigastrisch einher gehen kann. Zudem kommen Schweißausbrüche, Angstzustände und vegetative Symptome wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen vor. Dass das typische Leitsymptom ausbleibt und sich die Beschwerden atypisch manifestieren, kommt gehäuft bei Frauen oder Personen mit Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz oder Demenz vor. Zur atypischen Symptomatik zählen isoliert auftretende epigastrische Schmerzen, die als Verdauungsstörungen interpretiert werden können, sowie isolierte Dyspnoe oder Fatigue (Collet et al. 2020).

1.2.3 Diagnostik

Die nicht-invasive Diagnostik umfasst neben der klinischen Untersuchung die Labordiagnostik, welche im Fall einer instabilen Angina pectoris unspezifisch ausfallen können. Es zeigt sich unter anderem der Anstieg von Troponin I bzw. T ab innerhalb etwa 3 Stunden nach Beginn. Troponin I und T sind als Untereinheiten des Troponin-Komplexes ein Bestandteil des an der Herzmuskelkontraktion beteiligten Tropomyosin-Proteins; Troponin I sorgt für die Kontraktion, während Troponin T für die Fixierung des Komplexes am Tropomyosin verantwortlich ist. Der Troponinnachweis ist als herzspezifischer Marker der wichtigste laborchemische Hinweis auf ein Infarktgeschehen und kann in wiederholten Kontrollen die Diagnose sichern und den Verlauf dokumentieren. Myoglobin hingegen ist nicht herzspezifisch, kann aber bei negativen Werten nach einigen Stunden zum Infarkt-Ausschluss beitragen. Die Creatinkinase (CK) weist bei Erhöhung auf Schäden von Skelett- oder Herzmuskulatur hin, ein Anteil von CK-MB (Creatinkinase vom muscle-brain type) von $\geq 2,5$ bis 5% verstärkt den Hinweis auf pathologische Vorgänge am Myokard (Christenson and Azzazy 1998).

Mit Einführung einer hochsensitiven Detektion kardialen Troponins fiel auf, dass hiermit auch die Auswirkungen kleiner Infarktareale dargestellt wurden, die in zuvor undetektierter Form vermutlich einer instabilen Angina pectoris zugeschrieben wurden; die Inzidenzen veränderten sich seitdem entsprechend zugunsten des Myokardinfarkts (Reichlin et al. 2012).

Die apparative Diagnostik und interventionelle Verfahren sind dem Vorgehen bei der KHK ähnlich.

Im EKG kann - falls vorhanden - die ST-Hebung als Infarktzeichen dargestellt werden. Je nach Auftreten in den einzelnen Ableitungen ist eine Lokalisierung des Infarktareals möglich. Solche Auffälligkeiten in den Ableitungen II, III und aVF weisen beispielsweise auf einen inferioren Hinterwandinfarkt hin (Morris and Brady 2002). Linksschenkelblockbilder sind bei entsprechender Infarkt-typischer Symptomatik als STEMI zu werten (Ibanez et al. 2017).

Die Echokardiographie dient dazu, die Herzfunktion zu überprüfen. Sie hilft auch dabei, mögliche Wandbewegungsstörungen des Herzens zu identifizieren. Eine Computertomographie der Koronararterien kann differentialdiagnostisch beispielsweise Koronararteriendissektionen darstellen und grundsätzlich Stenosen bestätigen oder ausschließen, ist jedoch bei akut vorliegendem STEMI nicht indiziert (Ibanez et al. 2017). Die Koronarangiographie ist Mittel der Wahl bei ACS und sollte umso früher erfolgen, je höher das Risikoprofil ist (Collet et al. 2020).

1.2.4 Therapie

Bei Verdacht auf oder bei gesichertem akuten Koronarsyndrom sollte die initiale Therapie symptomorientiert sein. Sie umfasst die Gabe von Sauerstoff bei Hypoxämie mit einer Sauerstoffsättigung unter 90%, Schmerzlinderung (üblicherweise mit Morphin) und Anwendung von Nitraten. Zudem sollte eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung (bevorzugt mit Aspirin bis zu 300g oral oder bis zu 500g i.v., dazu ein P2Y₁₂-Rezeptorantagonist wie Ticagrelor) und eine Antikoagulation erfolgen (Collet et al. 2020, Ibanez et al. 2017).

Für die nicht-medikamentöse Reperfusion stehen interventionelle und operative Therapieansätze zur Verfügung. Diese werden im weiteren Verlauf der Arbeit näher erläutert. Die Dringlichkeit und Notwendigkeit richtet sich nach der jeweiligen Manifestationsform des ACS. Ein Patient mit STEMI sollte schnellstmöglich einer Intervention zugeführt werden (Van De Werf et al. 2003), oder, falls eine solche bei zeitlicher Distanz ≥ 120 Minuten nicht möglich ist, eine Fibrinolyse-Therapie erhalten. Letztere ist gegebenenfalls auch im Notfall in Kombination mit einer interventionellen Therapie bei nicht erfolgreicher Fibrinolyse anzuwenden (Ibanez et al. 2017). Im Falle eines STEMI ist die primäre interventionelle Therapie, sofern in entsprechender Zeit zu erreichen, im Allgemeinen zu bevorzugen. Der Entscheid zur zeitnahen operativen Therapie im Falle eines STEMI fällt wiederum, wenn der bestehende Gefäßverschluss nicht anderweitig behebbar scheint, beispielsweise anatomisch nicht für eine interventionelle Therapie erreichbar ist, und ein relevanter Myokardanteil dadurch beeinträchtigt ist oder gar ein kardiogener Schock besteht (Hochman et al. 1999). Mechanische Komplikationen aufgrund des infarktgeschädigten Myokards oder wenn eine interventionelle Therapie nicht erfolgreich verläuft, sind ebenfalls Gründe für eine operative Therapie bei STEMI (Ibanez et al. 2017).

Bei einem diagnostizierten NSTEMI sollte eine Intervention idealerweise innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgen. Die Entscheidung hierzu richtet sich nach der Symptomatik. In einigen Fällen kann eine sofortige Intervention innerhalb von zwei Stunden erforderlich sein. Bei niedrigem Risikoprofil eines ACS ohne ST-Hebung kann die Intervention auch im Verlauf elektiv erfolgen. Ob eine interventionelle oder operative Therapie zu favorisieren ist, ist abhängig von anatomischer Komplexität der Gefäßerkrankung, Begleiterkrankungen, Kreislaufstabilität und erwartetem Ausgang der jeweiligen Methode bezüglich Vollständigkeit der Revaskularisation, anatomischen Verhältnissen, Morbidität und Mortalität (Neumann et al. 2018). Bei vorbestehendem Diabetes mellitus soll beispielsweise eher zur operativen Versorgung tendiert werden; bei schwerwiegenden, die Operabilität einschränkenden Vorerkrankungen oder Voraussetzungen (keine oder unzureichende Gefäße, die als Bypass zur

Verfügung stünden) soll eher der interventionellen Therapie der Vorzug gegeben werden (Collet et al. 2020).

Bei instabiler Angina pectoris sollte eine engmaschige Überwachung von Vitalparametern, EKG und Laborwerten stattfinden, um einen Übergang in ein Infarktgeschehen zeitnah festzustellen. Zudem sollte eine weitere Diagnostik zur genaueren Abklärung und Differentialdiagnose stattfinden (Collet et al. 2020).

1.3 Interventionelle Therapie

Im Fall einer nötigen Intervention sowohl bei manifester KHK als auch bei ACS kann heutzutage vielerorts jederzeit eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA, auch: perkutane koronare Intervention, PCI) durchgeführt werden. So ließ sich in den vergangenen Jahren die Mortalität deutlich senken (Keeley and Hillis 2007). Ein Katheter wird hierzu perkutan über eine periphere Arterie - meist die Arteria femoralis oder alternativ die Arteria radialis - eingebracht und retrograd zur Blutflussrichtung in Richtung Herz vorgeschoben, bis zum Abgang der Koronargefäße aus der proximalen Aorta ascendens. Mittels Ballonkatheter können dann verengte Koronargefäße aufgedehnt (dilatiert) werden. Ebenso kann ein Stent eingebracht werden, um die Offenheitsrate des Gefäßes zu verbessern und zu verlängern. Zur Verfügung stehen neben unbeschichteten Bare metal stents (BMS) sogenannte Drug eluting stents (DES) mit Medikamenten-Beschichtung. So soll die Wahrscheinlichkeit einer Restenose im Stent durch überschießende Zellproliferation der Intima im Heilungsprozess verhindert werden, ebenfalls zugunsten der Offenheitsrate; Restenosen konnten so bei Anwendung von DES auf bis zu 5 Prozent reduziert werden im Vergleich zu bis zu 30 Prozent bei BMS (Moussa et al. 2020). Stent-Thrombosen sind so auch über längere Zeiträume hinweg deutlich seltener, im Zusammenhang mit der Gesamtmortalität ergibt sich ein signifikanter Vorteil der DES gegenüber der BMS (Sabaté et al. 2016). Weitere Vorteile bieten bezüglich der Komplikationsrisiken der Vorgang über die Arteria radialis (Valgimigli et al. 2015) sowie die Anwendung von DES der neueren Generation (Sabaté et al. 2016).

1.4 Operative Therapie

1.4.1 Verfahren

Die operative Versorgung mittels Bypass-Operation kann mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfolgen (sog. On-Pump, ONCAB) oder ohne Einsatz der HLM (Off-Pump, OPCAB). Im Jahre 2019 hatte die OPCAB-Operation einen Anteil von 20,7 Prozent aller Bypass-Operationen in Deutschland (Beckmann et al. 2020). Detaillierte Beschreibungen dieser beiden Verfahren folgen im weiteren Verlauf dieser Arbeit. Eine weitere Möglichkeit ist die minimal-invasive MIDCAB-Operation (minimally invasive direct coronary bypass). Beim MIDCAB-Verfahren wird ein Zugang über eine anterolaterale linksseitige Thorakotomie und in der Regel eine Eingefäßrevaskularisation durchgeführt. Hierbei wird meist die A. mammaria interna sinistra als Bypassgefäß für den Ramus interventricularis anterior verwendet. Diese Operation erfolgt am schlagenden Herzen ohne Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine (Detter et al. 2002).

1.4.2 Indikationsstellung

Indikationen zur operativen Revaskularisation anstelle einer PTCA sind unter anderem eine koronare 3-Gefäßerkrankung, ein manifester kardiogener Schock oder eine Hauptstammstenose bzw. die Stenose eines Hauptstammäquivalentes (Chang et al. 2017). Unter Hauptstammäquivalent wird dabei „eine proximale Stenosierung des Ramus interventricularis anterior (RIVA) und gleichzeitig des Ramus circumflexus (RCX)“ verstanden (Erbel et al. 1997). Desweiteren ist eine anhaltende Ischämie trotz ausgereizter medikamentöser Therapie und vorangegangener PTCA als Indikation für ein operatives Vorgehen zu sehen. Auch muss dieses Verfahren gewählt werden, wenn eine PTCA nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, entweder bei frustraner Ballonkatheterdilatation oder bei Komplikationen wie der Koronararteriendisektion, welche ein sofortiges Eingreifen erfordert (Neumann et al. 2018).

1.5 Apparative Unterstützung

Im Rahmen der kardiochirurgischen Therapie kommen verschiedene Unterstützungsverfahren zum Einsatz. Diese werden im Folgenden gesondert dargestellt.

1.5.1 Herz-Lungen-Maschine

Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine schaffte die Voraussetzungen für die moderne Herzchirurgie. Die erste erfolgreiche Operation mit HLM wurde im Jahre 1953 von John Gibbon in Philadelphia (Pennsylvania, USA) durchgeführt (Gibbon Jr and Hill 1982). Fortschritte in der Medizintechnik ermöglichten seitdem diverse kardiochirurgische Eingriffe von aortokoronaren Bypass-Operationen über Eingriffe zum Ersatz geschädigter oder erkrankter Herzklappen bis hin zu Herztransplantationen.

Hierbei kommt zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung und des Blutkreislaufsystems bei nicht-schlagendem Herzen die extrakorporale Zirkulation mit kardiopulmonalem Bypass (cardiopulmonary bypass, CPB) zum Einsatz. Dadurch wird für den Zeitraum des stillstehenden Herzens vor allem die Funktion von Herz und Lunge ersetzt.

1.5.1.1 Aufbau und Funktion

Der prinzipielle Aufbau einer HLM ist in Abbildung 4 dargestellt. Der Zugang zum Anschluss der HLM erfolgt in der Regel über eine mediane Sternotomie. Venöses Blut wird durch Kanülierung des rechten Vorhofs beziehungsweise der Vena cava superior und inferior aus dem rechten Vorhof in die Herz-Lungen-Maschine geleitet. Dies wird gewährleistet durch den Aufbau von Unterdruck oder durch die Schwerkraft, indem das Schlauchsystem unter Patientenniveau geführt wird. Das verwendete Schlauchsystem ist mit einer Beschichtung ausgestattet, um möglichst physiologischen Gefäßverhältnissen zu entsprechen und so der Gerinnung des Blutes oder einer Schädigung der zellulären Blutbestandteile vorzubeugen. Das sauerstoffarme venöse Blut gelangt in das venöse Reservoir. Ein (Kardiotomie-)Sauger kann angeschlossen werden, um Blut aus dem

Operationsgebiet zu filtern und von Luftblasen zu befreien. Anschließend lässt sich dieses aufbereitete Blut über die extrakorporale Zirkulation wieder in den Kreislauf des Patienten zurückführen.

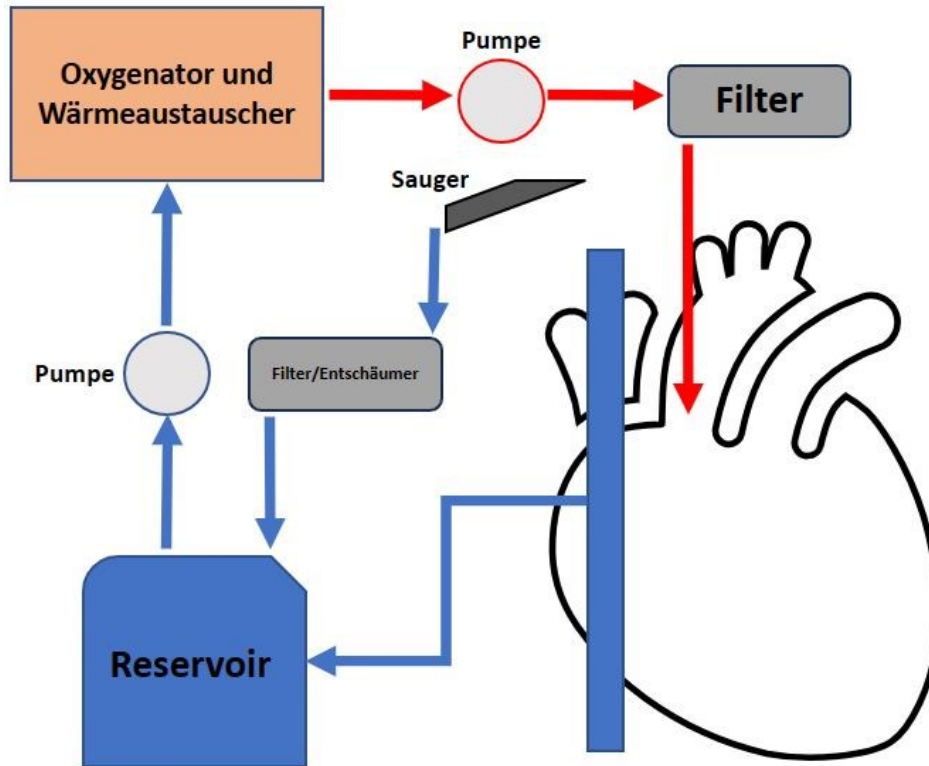


Abbildung 4: Schematischer Aufbau der HLM. (Eigene Darstellung, Microsoft PowerPoint, Microsoft 365)

Eine Pumpe, typischerweise eine Roller- oder Zentrifugalpumpe, leitet das Blut weiter zum Oxygenator. Dort wird dem Blut über eine Membran Kohlenstoffdioxid entzogen und Sauerstoff zugeführt. Ein Wärmeaustauscher ermöglicht die Temperaturregulierung nach Bedarf, so wird während der Operation gegebenenfalls eine kardioprotektive Hypothermie erzeugt und zum Operationsende bis zur normalen Körpertemperatur wieder aufgehoben.

Ein zwischengeschalteter Filter dient der Herauslösung von Bestandteilen wie beispielsweise Gewebeteilchen, Luft oder thrombotischem Material aus dem nun sauerstoffreichen Blut. Anschließend wird das Blut über eine Kanülierung der Aorta ascendens dem Körperkreislauf wieder zugeführt.

Die Herz-Lungen-Maschine ist dafür ausgelegt, eine standardmäßige Pumpleistung von $2,4\text{l/min/m}^2$ Körperoberfläche zu erfüllen. Über eine

Steuereinheit kann diese Pumpleistung reguliert werden. Während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine werden diverse Parameter überwacht, darunter Vitalparameter, Druckverhältnisse, Volumen, Detektion von Luftblasen im Schlauchsystem, Konzentration der Blutgase sowie die Überprüfung der Gerinnung über die aktivierte Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT) bei unabdingbarer Verwendung von Heparin zum Schutz vor thrombogenen Ereignissen im Kontakt mit dem extrakorporalen Fremdmaterial der HLM. Dem System können zusätzliche Sensoren, Filter und Systeme wie zum Beispiel Cell Saver® angeschlossen werden. Bei letzterem handelt es sich um ein System zur maschinellen Autotransfusion, das die Retransfusion von im Rahmen des Eingriffs aufgefangenem und wieder aufbereitetem Eigenblut ermöglicht. Dies führt letztlich zu einer Reduktion des Einsatzes von Fremdblutkonserven (Meybohm et al. 2017).

Bei Verwendung der Herz-Lungen-Maschine kann ein Herzstillstand mittels Kardioplegie eingeleitet werden, wenn dies nötig ist. Dabei sorgt eine hyperkaliämische Lösung für eine anhaltende Membrandepolarisation und führt dadurch zu einer Unerregbarkeit des Herzens; es kommt zum diastolischen Herzstillstand. Die Ischämietoleranz des stehenden Herzens wird so gesteigert, da der myokardiale Energieverbrauch minimiert wird. Zur Ischämietoleranz und Myokardprotektion trägt ebenso bei, dass die Kardioplegielösung in einer Temperatur von 4°C verabreicht wird. Auch dies führt zu einem verminderten Stoffwechsel und damit zur Energieeinsparung. Es gibt verschiedene Mischverhältnisse, Konzentrationen und Verfahren zur Kardioplegie; diese kann antegrad über die Koronararterienabgänge an der Aortenwurzel eingebracht werden oder retrograd in den Sinus coronarius, sowie als Kristalloid-Lösung oder im Mischverhältnis mit Blut von 4:1 appliziert werden.

Nach der Revaskularisation erfolgt die Normalisierung der Körpertemperatur durch Temperaturregulierung und das Lösen der Aortenklemme, wodurch die lokale Wirkung der kalten Kardioplegie aufgehoben wird. Das Herz kann wieder elektrisch aktiviert werden und beginnt von selbst zu schlagen oder wird defibrilliert, um die normale Herzaktion wiederherzustellen.

1.5.1.2 Risiken und Komplikationen

Die Verwendung der HLM ist neben ihrem großen Nutzen mit verschiedenen Komplikationen assoziiert. Das Einbringen vom Fremdmaterial in den Körper und die systemische inflammatorische Reaktion darauf stellen hierbei den entscheidenden Mechanismus für Organdysfunktionen, Entzündungsprozesse und Gerinnungsproblematiken dar (Butler et al. 1993).

Im Allgemeinen ist das Inflammationspotential umso stärker, je größer die Fremdoberfläche ist. Das Schlauchsystem inklusive der Pumpen stellt also einerseits eine große Kontaktfläche dar, andererseits ist durch die Flussgeschwindigkeit auch die Reibung nicht zu vernachlässigen, welche neben der Inflammation auch eine Hämolyse bedingt (Vercaemst 2008). Im durch Grunderkrankung und Operation - im Extremfall ein notfallmäßiger Eingriff bei akutem Myokardinfarkt - bereits vorgeschädigten Organismus steht weniger Sauerstofftransportkapazität bei gleichzeitig erhöhtem Verbrauch durch reaktive Inflammation, auch auf die Hämolyseprodukte, zur Verfügung (Warren et al. 2009). Dies kann Einfluss auf einen möglichen Transfusionsbedarf haben; die Notwendigkeit hierzu korreliert wiederum mit der perioperativen Morbidität und Mortalität (Scott et al. 2008).

Auch das Gerinnungssystem wird durch den Fremdmaterialkontakt aktiviert. Die thrombogenen Eigenschaften sollen durch die Applikation von Heparin möglichst unterbunden werden. Doch nicht nur Thrombenbildung ist ein Risiko, auch eine durch den kardiopulmonalen Bypass bedingte übermäßige Aktivierung des Fibrinolysesystems kann sich ungünstig auswirken, wenn die gewünschte Gerinnung im Heilungsprozess vorzeitig aufgehoben wird und es zu einer Nachblutung kommt (Warren et al. 2009).

Die Aktivierung der Inflammationsprozesse wird hauptsächlich durch das Komplementsystem getriggert; dieses steigert nach Durchlaufen einer Aktivierungskaskade unter anderem die Gefäßpermeabilität und die Leukozyteninvasion ins extravasale Gewebe, was in der Folge zu interstitiellen Ödemen und Hypotension durch geringes intravasales Volumen führt.

Eine besondere Form der systemischen entzündlichen Reaktion ist das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (Bone et al. 1992). Diese

unspezifische überschießende Reaktion kann neben dem operativen Eingriff beispielsweise auch bei Infektionen oder Traumata auftreten. Bei nicht-infektiöser Ursache müssen nach zum Zeitpunkt der Studiererstellung gültigen Definition mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Hyperthermie $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Hyperventilation: Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder
Hyperkapnie $\leq 32\text{mmHg pCO}_2$ in der Blutgasanalyse
- Leukozytose ($\geq 12\ 000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 3\ 500/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

Im Falle des Einsatzes der HLM bei der Bypass-Chirurgie im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts sind mögliche beeinflussende Faktoren unter anderem die Myokardschädigung, das Operationstrauma, eine Hypothermie, der Kontakt zur Fremdoberfläche und ein Verlust sowie die Schädigung von Blutbestandteilen, auch durch Hämolyse (Warren et al. 2009).

Das SIRS kann zu Organdysfunktionen bis hin zum vollständigen Multiorganversagen führen.

Auch ohne Manifestation eines SIRS kann es zu kardialen, pulmonalen, renalen und neurologischen Folgeerscheinungen nach einer Operation mit der HLM kommen (Andersson et al. 2005). Kardial werden diese u.a. bedingt durch die zeitweise unterbundene Perfusion im kardioplegen Herzstillstand am im Falle eines akuten Myokardinfarkts bereits vorgeschädigten Myokard. Im Zusammenhang mit erhöhtem Laktatanfall und unter anderem der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha während der HLM-Verwendung und die darauf folgende Reperfusion mit Ödem des Myokards durch Leukozyteninvasion und Endothelschädigung kann diese inflammatorische Reaktion mit einer häufigeren postoperativen Notwendigkeit für mechanische Unterstützung oder inotrope Medikation assoziiert sein (Deng et al. 1996, Wan et al. 2004).

Auch pulmonal können Reperfusionsschäden auftreten. Im Tiermodell wurde eine auf 13 Prozent reduzierte Lungenperfusion bei während der HLM-Verwendung nicht physiologischen Lungenventilation festgestellt, in

Zusammenhang mit ebenfalls erhöhtem Laktat und Verdickung der Alveolarsepten (Schlensak et al. 2002). In Kombination mit der ohnehin bestehenden Inflammationsbereitschaft können ebenso ödematöse Prozesse durch gesteigerte Gefäßpermeabilität induziert werden, welche zur Acute Lung Injury (ALI) führen können. Diese respiratorische Insuffizienz tritt infolge endothelialer und alveolar-epithelialer Schädigung durch Inflammationsprozesse auf und ist vor allem für den kritisch kranken Patienten, insbesondere nach schweren operativen Eingriffen mit Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation, potentiell lebensgefährlich und erschwert die postoperative Atemsituation unter anderem durch erhöhte Widerstände im pulmonalvaskulären System.

Embolische Ereignisse sind häufig der Grund für neurologische Komplikationen. Die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls im Zusammenhang mit Operationen mit HLM wird mit etwa 1 - 3 Prozent angegeben (Loberman et al. 2018, Roach et al. 1996). Makroembolien können aus arteriosklerotischen Veränderungen der Aorta entstehen, welche sich beim Kanülieren oder Präparieren vor allem der Aorta ascendens lösen. Mikroembolien, deren Ursachen Gasembolien bei Luft im HLM-System oder Fettembolien aus dem Gebiet des Kardiotomie-Saugers sein können, sollen hingegen durch Filtersysteme verhindert werden.

Auch eine renale Problematik, im Sinne eines (akuten) Nierenversagens, kann durch die Verwendung der HLM entstehen. Risikofaktoren sind vorbestehende Belastungen der Nierenfunktion, wie beispielsweise eine bestehende Niereninsuffizienz, eine reduzierte linksventrikuläre Funktion oder Diabetes mellitus. Hinzu kommt die während dem Einsatz der HLM auftretende Hämodilution. Diese hat den Vorteil, Gerinnungsproblematiken durch verminderte Blutviskosität bei hypothermer Perfusion zu reduzieren, führt aber auch unter anderem zu einer relativen Verminderung der Sauerstofftransportkapazität bei gleichem Blutvolumen und damit zu einer relativen renalen Sauerstoffunterversorgung. Hinzu kommen ebenfalls inflammatorische Prozesse und schädigende Hämolyseprodukte. Die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen dialysepflichtigen Nierenversagens liegt

bei 1 - 2 Prozent, im Verlauf mit einer Letalität von bis zu 50 Prozent (Chertow et al. 1998).

1.5.2 Kreislaufunterstützung mittels ECMO, Impella, LVAD, RVAD

Es existieren verschiedene Systeme zur kardiopulmonalen Unterstützung, wobei nach veno-arterieller (ECLS, extrakorporales Life Supportsystem) oder venovenöser Kanülierung ein Blutkreislauf über eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) stattfindet. Die ECMO besteht aus einer Zentrifugalpumpe zur Aufrechterhaltung des Blutstroms und einem Oxygenator zur Sicherstellung der Sauerstoffversorgung.

Hierzu wird der intrakorporale Kreislauf des Patienten unterbrochen und das Blut über perkutan i.d.R. in die Leistengefäße eingeführte Kanülen aus dem Körper hinaus (nach extrakorporal) geleitet, auch eine Ausleitung über eine Sternotomie ist möglich. Über die extrakorporale Membranoxygenierung wird dem im System befindlichen Blut Kohlendioxid entzogen und stattdessen Sauerstoff zugeführt.

Die Impella® (Abiomed, Danvers, USA) ist ein Pumpensystem zur Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Verminderung der kardialen Belastung. Verschiedene Modelle können im Katheterverfahren perkutan über die A. femoralis eingeführt oder nach operativem Zugang über die A. axillaris angelegt werden.

Durch retrogrades Vorschieben über die Aorta wird das System durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeschwenkt. Die Impella® ist einer flexiblen Kanüle ähnlich. Ihr Ende, gestaltet als Pigtail-Katheter, sichert die korrekte Positionierung im linken Ventrikel. Blut gelangt am distalen Ende über eine Eintrittsstelle in den Katheter und wird mittels einer auf Höhe der Aorta ascendens befindlichen Pumpe antegrad des anatomischen Blutkreislaufs bzw. retrograd durch den Katheter gepumpt und in der Aorta ascendens durch eine Austrittsstelle vor der Pumpe wieder ausgeworfen. Die Impella® kann unter anderem bei anhaltendem kardiogenen Schock nach offenen kardiochirurgischen Eingriffen verwendet werden, falls die Symptome nicht durch konventionelle Maßnahmen (z.B. Inotropika) beherrschbar sind. In diesen Fällen

dient die Impella® der Kreislaufunterstützung durch Herabsetzen der ventrikulären Herzaktion, um eine Erholung des Organs zu ermöglichen. Kontraindikationen für die Verwendung der Impella® sind unter anderem ein mechanischer Aortenklappenersatz, Aortenklappenstenose, Ruptur des linken Ventrikels, atriale und ventrikuläre Septumdefekte, Herztamponade, signifikantes Rechtsherzversagen sowie hochgradige pAVK mit unmöglichem Einbringen der Impella®.

Das Modell Impella RP® ist zur rechtsventrikulären Unterstützung und Aufrechterhaltung der pulmonalen Perfusion verfügbar. Dieses System wird im Katheterverfahren über die Vena femoralis eingeführt und anschließend über die Vena cava inferior durch das rechte Herz geleitet, bis sich die Spitze mit dem Auswurfbereich in die Pulmonalarterie platziert. Das Blut wird so aus der Vena cava inferior in die A. pulmonalis gepumpt.

Als LVAD (left ventricular assist device) bezeichnet man ein portables, batteriebetriebenes Pumpsystem, dessen Implantation zur mittel- bis langfristigen mechanischen Unterstützung des linken Ventrikels durchgeführt wird.

Im Allgemeinen kann ein LVAD unter anderem zum Zweck der Überbrückung bis zur Erholung der Herzfunktion, beispielsweise im kardiogenen Schock und/oder nach operativen Eingriffen (sogenannte "bridge-to-recovery"-Therapie), oder bis zur Herztransplantation eingesetzt werden. Das LVAD stellt somit eine Möglichkeit dar, das Leben der Patienten zum Teil über Jahre während der Wartezeit auf ein geeignetes Transplantat zu verlängern und dabei zugleich die Lebensqualität zu verbessern. Dies wird als "bridge-to-transplantation"-Therapie bezeichnet.

Die sogenannte Destination-Therapie bedeutet hingegen, dass das LVAD als Langzeitunterstützung implantiert wird, wenn beispielsweise Kontraindikationen für eine spätere Herztransplantation bestehen.

Das LVAD-System setzt sich zusammen aus einer implantierten Pumpe, wiederaufladbaren Batterien und einer Steuereinheit. Die Funktion des LVAD dient der Entlastung beziehungsweise Überbrückung des linken Ventrikels. Hierzu wird Blut über eine am Apex des linken Ventrikels implantierte Kanüle aus

dem linken Ventrikel angesogen und mit physiologischen Blutdruckverhältnissen in die Aorta gepumpt. Die Pumpe selbst wird je nach Modell direkt am Herzen oder im oberen Abdomen platziert. Eine Ausleitung nach extrakorporal stellt die Verbindung zur Kontrolleinheit und Batterie her.

Im Rahmen der Therapie mit einem LVAD ist eine Antikoagulation nötig, um einem Verstopfen der Pumpe vorzubeugen.

Mögliche Komplikationen einer LVAD-Implantation sind unter anderem Blutungen, Infektionen, Schlaganfälle, Rechtsherzversagen oder Hämolyse aufgrund von Verwirbelungen und Schädigung der zellulären Blutbestandteile im Pumpsystem (Chatterjee et al. 2018).

Das rechtsventrikuläre Unterstützungssystem (RVAD) ähnelt in Aufbau, Indikationen und Risiken dem LVAD. Zur Unterstützung des rechten Herzens fördert das RVAD korrespondierend Blut aus dem rechten Ventrikel über die hier implantierte Pumpe mit einem Auslassventil in die Pulmonalarterie (Abdelshafy et al. 2022).

1.6 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich verschiedener Operationsmethoden der Koronarrevaskularisation: On-Pump (mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine) und Off-Pump (OPCAB, ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine). Im Fokus stehen die aorto-koronare Bypassversorgung nach akutem Myokardinfarkt, der Vergleich von Outcome und Revaskularisationserfolg sowie die Analyse der perioperativen Morbidität und der 30-Tage-Mortalität. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Unterscheidet sich die unmittelbar postoperative Morbidität und Mortalität, unter Berücksichtigung bereits bekannter Risiken der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine?

Ermöglicht die OPCAB-Methode eine adäquate Revaskularisation, selbst bei mehreren Bypässen und in von KHK betroffenen Gefäßen?

Stellt die OPCAB-Methode eine sichere und schonende Alternative dar, insbesondere für Patienten mit Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion und verminderter linksventrikulärer Funktion?

Bestehen Unterschiede in der Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Operation nach einem akuten Myokardinfarkt?

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen (Nummer 711/2016BO2) wurde eingeholt.

2.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von insgesamt 589 Patienten der Tübinger Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie erhoben, bei welchen eine aorto-koronare Bypass-Operation durchgeführt wurde.

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Studie schloss Patienten im Alter von 18 Jahren und älter ein, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 an der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund eines akuten Koronarsyndroms eine Bypass-Operation erhielten. Dabei ist das akute Koronarsyndrom definiert als ≤ 10 Tage zurückliegende Infarkte mit oder ohne ST-Hebung oder eine instabile Angina pectoris.

Zu den erfassten laborchemischen Diagnosekriterien zählten die ermittelten Werte für Troponin I, Creatinkinase und CK-MB. Ebenfalls diagnostisch relevant waren klinisch pectanginöse Beschwerden, mit besonderem Hinblick auf neu aufgetretene Angina pectoris und in Ruhe bestehende Symptome, die nicht auf die Gabe von Nitroglyzerin ansprachen.

Als Diagnosekriterium für ST-Hebungsinfarkte wurde eine elektrokardiographisch messbare Elevation der ST-Strecke ≥ 1 mm gewertet.

Die Bypass-Operationen wurden mit (ONCAB) oder ohne (OPCAB) Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die ein ACS in der Anamnese aufwiesen, welches aber bereits länger als 10 Tage zurück lag. Dies entsprach nicht den Voraussetzungen für ein akutes Geschehen im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Bypass-Operation.

Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits vor der Bypass-Operation an die Herz-Lungen-Maschine oder an ein ECLS angeschlossen waren und bei denen die Bypass-Operation am schlagenden Herzen mit Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wurde (sog. On-Pump beating heart). Patienten mit MIDCAB-Operation wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Auch Patienten, bei denen im Rahmen der Bypass-Operation noch zusätzliche Eingriffe erfolgten, so zum Beispiel der Ersatz von Herzklappen, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

2.2.3 Einteilung des Kollektivs

2.2.3.1 Art des Eingriffs

Nach Anwendung der Einschlusskriterien wurden die Patienten zur weiteren Analyse anhand des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine eingeteilt. Dabei erhielt die eine Gruppe der Patienten eine aorto-koronare-Bypass-Operation mithilfe des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine (sog. ONCAB-Gruppe). Bei der anderen Patientengruppe wurde die Bypass-Operation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (sog. OPCAB-Gruppe).

2.2.3.2 Zeitlicher Ablauf

Eine weitere Einteilung erfolgte nach zeitlichen Gesichtspunkten. Je nach vergangener Zeit zwischen Diagnose des ACS und Zeitpunkt der Operation wurden die Patienten in eine der folgenden Kategorien eingeteilt:

- ≤ 24 Stunden zwischen Diagnose und Operation (Notfall)
- > 24 Stunden und ≤ 72 Stunden zwischen Diagnose und Operation (dringlich)

- > 72 Stunden und ≤ 7 Tage zwischen Diagnose und Operation
- > 7 Tage und ≤ 10 Tage zwischen Diagnose und Operation

2.3 Operation

2.3.1 Indikation und Auswahl des OP-Verfahrens

Die Entscheidung, die Operation mit (ONCAB) oder ohne Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine (OPCAB) durchzuführen, lag ebenso wie die Auswahl der Bypass-Gefäße im Ermessen des behandelnden Chirurgen.

Als Bypass-Gefäße wurden die A. mammaria interna (IMA, auch: A. thoracica interna, ITA) einzeln oder bilateral, eine Vene (am häufigsten die Vena saphena magna) und/oder die A. radialis verwendet.

2.3.2 Ablauf und Operationstechnik

Nach entsprechender Diagnostik, Aufklärung und präoperativer Vorbereitung der Patienten fand die Operation statt. Hierzu wurde nach erfolgreicher Einleitung der Allgemeinanästhesie stets ein Zugang über eine mediane Sternotomie gewählt. Zunächst erfolgte standardmäßig die Präparation des Bypass-Gefäßes. Im Falle eines venösen Bypasses wurde in der Regel die Vena saphena magna in Brückentechnik entnommen. Hierzu erfolgten einzelne Hautschnitte entlang des Venenverlaufs mit dazwischen verbliebenen Stellen intakter Haut. Dies verbessert das kosmetische Ergebnis und sorgt für eine günstigere Wundheilung als eine vollständige konventionell offene Venenentnahme (Hijazi 2010). Die Vene wurde aus ihrem umliegenden Gewebe freipräpariert und abgehende Gefäßäste wurden mit Clips oder Ligaturen versehen. Die Länge der präparierten Vene richtete sich nach der notwendigen Anzahl von venösen Bypassen.

Die Präparation der Arteria radialis erfolgte nach Standard, bevorzugt an der nicht dominanten Hand, durch ein vorsichtiges Freilegen der Arterie mit möglichst wenig direktem Gefäßkontakt, um Vasospasmen und Endothelschäden vorzubeugen. Seitenäste wurden auch hier mittels Clips oder Ligaturen vor dem Absetzen unterbunden.

Bei Verwendung der Arteria mammaria interna wurde diese in skelettierter Technik entnommen, d.h. mit möglichst wenig umliegendem Gewebe aus der Umgebung herausgelöst. Abgehende Interkostaläste wurden dabei mittels Clips oder Koagulation unterbunden. Diese Präparationstechnik dient der Reduktion des intraoperativen Traumas in direkter Gefäßumgebung, was unter anderem mit einem verminderten Risiko für sternale Wundheilungsstörungen einhergeht. Die linke A. mammaria interna wurde entweder als freies Transplantat oder als In-Situ-Transplantat verwendet; in letzterem Fall wurde das Gefäß also nur distal abgesetzt, wobei der proximale Ursprung als Abgang der Arteria subclavia verblieb.

Die rechte A. mammaria interna wurde entweder analog zur linken A. mammaria interna präpariert oder ebenso als freies Transplantat proximal und distal abgesetzt und im Verlauf als sog. T-graft proximal End-zu-Seit mit der linken A. mammaria interna verbunden und distal zur Überbrückung eines stenosierten Koronararterienabschnitts genutzt.

Vor dem Absetzen des distalen Gefäßendes der linken A. mammaria interna wurde Heparin intravenös appliziert, um eine stabile ACT aufrecht zu erhalten. Die ACT wurde intraoperativ mittels Hepcon HMS Plus System der Firma Medtronic (Minneapolis, USA) festgestellt und überprüft.

Die distalen Anastomosen wurden mittels fortlaufender 7-0 oder 8-0 Monofilament (Prolene®, Ethicon, Johnson&Johnson, New Jersey, USA)-Naht angelegt. Die proximale Anastomosierung freier Transplantat-Gefäße in die partiell ausgeklemmte Aorta erfolgte durch 6-0 Monofilament (Prolene®)-Nähte. Bei signifikanter Kalzifizierung der Aorta ascendens wurde das Heartstring III-System (Getinge AB, Schweden) als proximales Versiegelungssystem verwendet, um das partielle Ausklemmen der Aorta zu vermeiden. Dabei wird ein nicht kalzifizierter Aortenabschnitt inzidiert, das System eingebracht und entfaltet, um innerhalb der Aorta die Inzisionsstelle abzudichten und ein blutungsfreies Areal für die Bypassanastomose zu schaffen. Ein Abklemmen der Aorta kann so ausbleiben (Emmert et al. 2011).

Zum Ende der Operation wurde das applizierte Heparin mit Protaminsulfat vollständig antagonisiert. Nach Überprüfung der Bypassfunktion und erfolgter

Blutstillung erfolgte der Thorax-Verschluss standardmäßig mittels Drahtcerclagen (Neumann et al. 2019).

2.3.2.1 ONCAB

Im ONCAB-Verfahren wurden Werte für die aktivierte Koagulationszeit (ACT) von über 450 Sekunden angestrebt. Der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine erfolgte arteriell durch Kanülierung der Aorta ascendens und venös durch Einführung einer Kanüle in den rechten Vorhof. Zwischenzeitlich war eine myokardprotektive Kardioplegie notwendig, die durch intermittierende antegrade oder retrograde Applikation kalter kardiopleger Lösung induziert wurde. Die Herz-Lungen-Maschine wurde nach erfolgreicher Anastomosierung der Bypass-Gefäße schließlich bei hämodynamischer Stabilität des Patienten wieder entfernt.

2.3.2.2 OPCAB

Zur Sicherstellung normothermer Bedingungen während der Operation (da hier die Temperaturregelung durch die HLM entfällt) wurden intraoperativ gewärmte Infusionen verwendet, Wärmedecken eingesetzt und die Raumtemperatur angepasst. Eine ACT von 350 Sekunden war für dieses Operationsverfahren ausreichend, somit war eine geringere Heparinisierung notwendig als im ONCAB-Verfahren.

Zur Freilegung und Darstellung des Herzens unter Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität wurden tiefe Traktionsnähte des Perikards angebracht. Das Starfish® Positionierungssystem (Medtronic, Minneapolis, USA) diente durch Ansatz an der Herzspitze der Stabilisierung des schlagenden Herzens. Für den Anschluss der distalen Anastomosen wurde zur Ruhigstellung des Operationsgebiets das Octopus® II oder Octopus® III-System (Medtronic, Minneapolis, USA) eingesetzt (Borst et al. 1996).

Durch die Verwendung von intrakoronaren Shunts wurde eine kontinuierliche Koronarperfusion sichergestellt bei gleichzeitiger Sichtverbesserung im hierdurch blutarmen Operationssitus.

2.4 Analyisierte Parameter

2.4.1 Präoperative Patientencharakteristika

2.4.1.1 Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Verschiedene Erkrankungen und Risikofaktoren haben Einfluss auf das perioperative Risiko und die Genese einer KHK mit möglicher Folge eines akuten Koronarsyndroms. So kann beispielsweise eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als Risikofaktor für spätere pulmonale Komplikationen und als Zeichen für einen vorbelasteten Organismus die postoperative Mortalität beeinflussen. Ähnlich verhält es sich mit dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Auch die pulmonal-arterielle Hypertonie belastet den Organismus durch erhöhten Gefäßwiderstand der Lungengefäße.

Eine Vorschädigung des Herzens oder der akute Myokardinfarkt können so schwerwiegendere Folgen haben, die unter Umständen bis zur dekompensierten Herzinsuffizienz reichen. Eine Stenose der A. carotis interna beeinträchtigt die Blut- und Sauerstoffzufuhr des Gehirns und birgt das Risiko eines vollständigen Verschlusses oder Plaque-Ruptur mit neurologischen Folgeerscheinungen beziehungsweise einem akuten Schlaganfall im peri- und postoperativen Verlauf. Bei vorbekannten cerebrovaskulären Erkrankungen ist im postoperativen Verlauf besonders auf das Risiko von neurologischen Komplikationen zu achten.

Kardiale Vorerkrankungen mit Beeinträchtigung des präoperativen Zustands sowie mit Risiko für operative und postoperative Komplikationen sind beispielsweise vorbekanntes oder präoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Kammerflattern und -flimmern, Schock und schwerwiegende Klappenerkrankungen, wobei Mitral- und Trikuspidalinsuffizienzen III° und IV° Eingang in die Studie fanden. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zeigt das erhöhte Gesamtausmaß von Atherosklerose im Organismus und ist ebenso wie die kardiale Atherosklerose-Manifestation von kardiovaskulären Risikofaktoren abhängig.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden neben dem Alter, Geschlecht und Body Mass Index auch ein Nikotinabusus, aktuell oder in der Anamnese, sowie

Diabetes mellitus, mit und ohne Insulinpflicht, des Weiteren Hyperlipidämie und vorbekannte arterielle Hypertonie in die Analyse mit einbezogen.

Es erfolgte zudem eine Einteilung nach Form des akuten Koronarsyndroms, also ob ein STEMI, ein NSTEMI oder eine instabile Angina pectoris auftraten.

Die kardiale Ausgangssituation wurde mittels NYHA- und CCS-Klassifikation erfasst.

Die koronare Herzerkrankung selbst ging mit Unterscheidung der betroffenen Gefäße in die Analyse ein. Es wurde differenziert, ob präoperativ eine 1-Gefäß-, 2-Gefäß- oder 3-Gefäß-Erkrankung vorlagen. Gesondert wurde dokumentiert, wenn die Stenosierung des linken Hauptstammes mehr als 50 % betrug, da dies als Indikation für eine zeitnahe operative Revaskularisation gilt.

Als weitere Faktoren zur kardialen Ausgangslage wurden vorangegangene Interventionen erfasst. Hierzu gehörten stattgehabte perkutane koronare Interventionen in der Vorgeschichte, vor allem erfolglose Interventionsversuche unmittelbar vor der Bypass-Operation. Ebenso wurde erfasst, ob die Patienten bereits eine Herzoperation in der Vergangenheit erhalten hatten.

Als Zeichen eines kritischen präoperativen Zustands der Patienten wurden notwendige präoperative Beatmung und Inotropika-Therapie erfasst. Zudem wurde die präoperative Antikoagulation mit beispielsweise Aspirin 100mg, Ticagrelor und anderen Antikoagulantien zum Zeitpunkt 7 Tage präoperativ beziehungsweise 48 Stunden präoperativ dokumentiert.

Darüber hinaus wurde eine vorbestehende Dialysepflicht erfasst, um eine präoperative Einschränkung der Nierenfunktion eventuellen postoperativen Komplikationen gegenüberstellen zu können.

Erhobene präoperative Laborwerte finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Laborwerte zur Diagnostik des Myokardinfarkts, Referenzbereiche des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen. CK= Creatinkinase. CK-MB= Creatinkinase Muscle-Brain type. GOT= Glutamat-Oxalacetat-Aminotransferase. GPT= Glutamat-Pyruvat-Aminotransferase. CRP= C-Reaktives Protein.

Laborwert	Referenzbereich	Beurteilung
CK	<190 U/l (Männer) <170 U/l (Frauen)	Creatinkinase: Enzym zur Synthese von ATP aus Kreatinphosphat und ADP, Vorkommen im Myokard, Skelettmuskulatur und Gehirn, Anstieg bei Schädigung von Myokard oder Skelettmuskelerkrankung, aber auch z.B. starker körperlicher Aktivität
CK-MB	<25 U/l	Muscle-Brain type der Creatinkinase, Vorkommen vor allem im Myokard, Anstieg bei akutem Myokardinfarkt bei Schädigung der Kardiomyozyten innerhalb 3 - 24 Stunden, Anteil >6% an Gesamt-CK weist auf Myokardinfarkt hin
Troponin I	>0,04 µg/l	Anstieg bei akutem Myokardinfarkt innerhalb 3 - 8 Stunden, Maximum innerhalb 24 Stunden, Normalisierung innerhalb 10 Tagen
GOT	<50 U/l (Männer) <35 U/l (Frauen)	Anstieg bei Leber-, Herz- und Skelettmuskelschädigung, bei Myokardinfarkt Anstieg in 4 - 8 Stunden, Normalisierung innerhalb 6 Tagen
GPT	<50 U/l (Männer) <34 U/l (Frauen)	Enzym zum Aminosäureabbau, Anstieg weist meist auf Lebererkrankung hin
CRP	<0,5 mg/dl	Akute-Phase-Protein, rasch reaktiv auf Veränderungen, Anstieg bei Entzündungen, postoperativ, malignen Erkrankungen, stark erhöhte Werte bei Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris mit ungünstiger Prognose
Leukozyten	3800 - 10300/µl (Männer) 4100 - 11800/µl (Frauen)	Leukozytose z.B. bei Infektionen, Myokardinfarkt, Malignomen Leukozytopenie z.B. bei Myelosuppression, erhöhtem Verbrauch bei Infektionen
Kreatinin	0,6 - 1,1 mg/dl (Männer) 0,5 - 0,8 mg/dl (Frauen)	Anstieg erst ab <50% Nierenfunktion, zeigt verminderte glomeruläre Filtration, abhängig von Muskelmasse und Alter

2.4.1.2 EuroSCORE II

Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) dient der Einschätzung der postoperativen Mortalitätsrisiken von Patienten, bei denen eine Herzoperation durchgeführt wird. Der EuroSCORE II ist eine erweiterte und modifizierte Version des ursprünglichen EuroSCORE I und dient der Einschätzung des postoperativen Mortalitätsrisikos bei herzchirurgischen Patienten. Er beschreibt das prozentuale Risiko eines Patienten, der sich einer Herzoperation unterzieht, innerhalb von 30 Tagen nach dieser Operation zu versterben. Die im Folgenden genannten Parameter werden unterschiedlich gewichtet und ergeben zusammen einen Prozentwert. Das prozentuale Mortalitätsrisiko, berechnet durch den EuroSCORE II, wird in drei Kategorien eingeteilt: $\leq 4\%$ für ein geringes, 4% bis $\leq 9\%$ für ein mittleres und $>9\%$ für ein erhöhtes Risiko (Nashef et al. 2012). In der vorliegenden Untersuchung wurden diverse Faktoren sowohl einzeln erhoben als auch im EuroSCORE II zur Risikobewertung der postoperativen Mortalität zusammengefasst:

a) Patientenspezifische Faktoren:

- Alter: ab 60 Jahren mit zunehmendem Alter höheres Risiko
- Geschlecht: höheres postoperatives Risiko für weibliche Patienten
- Nierenfunktion nach Kreatinin-Clearance (berechnet mit Cockcroft-Gault-Formel)

$$\text{Kreatinin – Clearance } \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Alter (in Jahren)}) \times \text{Gewicht (in kg)} \times 0,85 \text{ (nur weibl. Pat.)}}{72 \times \text{Serum – Kreatinin } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

- o normal: >85 ml/min
- o moderate Beeinträchtigung: $<85 - 50$ ml/min
- o schwere Beeinträchtigung: <50 ml/min
- o Dialyse-Pflichtigkeit
- periphere Atherosklerose
 - o Claudicatio intermittens
 - o relevante Stenose der A. carotis $>50\%$

- Amputationen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)
 - stattgehabte oder geplante Eingriffe der Aorta abdominalis, A. carotis oder Arm-/Bein-Arterien
 - schwere Mobilitätseinschränkung durch muskuloskelettale oder neurologische Dysfunktion
 - stattgehabte Herzoperationen
 - COPD mit medikamentöser Einstellung durch Bronchodilatoren oder Steroide
 - aktive Endokarditis mit aktueller antibiotischer Therapie
 - präoperativ kritischer Zustand (u.a. Reanimation, präoperative Beatmung oder notwendige Inotropika)
 - Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- b) kardiale Faktoren:
- NYHA-Klassifikation I - IV
 - CCS-Grad IV: Angina pectoris Beschwerden in Ruhe
 - linksventrikuläre (LV-)Funktion
 - gut: >50% Ejektionsfraktion (EF)
 - mittelmäßig: 31 - 50% EF
 - schlecht: 21 - 30% EF
 - sehr schlecht: ≤20% EF
 - stattgehabter Myokard-Infarkt in den letzten 90 Tagen
 - pulmonal-arterielle Hypertonie
 - keine pulmonal-arterielle Hypertonie: systolischer Druck der A. pulmonalis ≤30mmHg
 - mittelgradige pulmonal-arterielle Hypertonie: 31 - 55 mmHg
 - schwere pulmonal-arterielle Hypertonie: >55 mmHg
- c) operationsspezifische Faktoren:
- Dringlichkeit
 - elektiv: geplante Operation
 - dringend: zeitnahe Operation im selben Krankenhausaufenthalt
 - Notfall: Operation am selben Tag

- rettend: Reanimationspflicht auf dem Weg zum Operationssaal
- Art der Operation: (u.a. Bypass, Klappenersatz, Aorten(teil)ersatz, Maze-Prozedur)
 - Bypass-Operation
 - eine nicht-Bypass-Prozedur
 - zwei Prozeduren in einer Operation
 - drei Prozeduren in einer Operation
- Operation an der Aorta thoracica

2.4.2 Operative Daten

Die Patienten wurden je nach Operationsverfahren mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine (ONCAB beziehungsweise OPCAB) in zwei Gruppen eingeteilt. Zu den erhobenen Daten zur Operation gehörten neben dem Verfahren die jeweils benötigte Operationszeit in Minuten, um daraus etwaige Belastungen des Organismus bei zunehmender OP-Zeit in Abhängigkeit von dem gewählten OP-Verfahren ableiten zu können.

Zudem wurde erfasst, welche Gefäße als Bypass-Grafts genutzt wurden. Die besten Ergebnisse hinsichtlich der Langzeitoffenheitsrate bietet erfahrungsgemäß die Verwendung der A. mammaria interna (Taggart 2013). Es wurde unterschieden, ob eine A. mammaria interna, beide Aa. mammariae internae (BIMA), die A. radialis oder Venen genutzt wurden. Die Entscheidung darüber, welche Gefäße in den einzelnen Fällen verwendet werden konnten, fiel nach präoperativer Diagnostik und patientenabhängigen Faktoren. Bei vorliegendem schweren insulinpflichtigen Diabetes mellitus und zu erwartenden Wundheilungsstörungen wurde beispielsweise darauf geachtet, eine A. mammaria zur Erhaltung der ausreichenden Durchblutung zu belassen. Die A. radialis wurde nur verwendet, wenn durch die Durchführung des Allen-Tests eine ausreichende Durchblutung der Hand über die ipsilaterale A. ulnaris sichergestellt werden konnte. Zudem ist die A. radialis bevorzugt bei vorliegenden Stenosen >90% zu verwenden, da die Langzeitoffenheitsraten andernfalls ungünstiger sind (Yie et al. 2008).

Zur Berechnung der koronaren Revaskularisation (COR, completeness of revascularisation) wurde das Verhältnis aus Anzahl der distalen Bypassgefäßanastomosen und der vorbeschriebenen Ausprägung der KHK (1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung) gebildet. Eine vollständige Revaskularisation ist bei einem Ergebnis von $\geq 1,0$ anzunehmen (Lattouf et al. 2008).

$$COR = \frac{\text{Anzahl distaler Anastomosen}}{\text{Anzahl von KHK betroffener Gefäße}}$$

2.4.3 Postoperativer Verlauf

Im postoperativen Verlauf wurden mögliche Komplikationen dokumentiert, ebenso wie die Notwendigkeit medikamentöser, apparativer und weiterer medizinischer Unterstützung. Zu dem frühen postoperativen Verlauf gehörte der Zeitraum der Behandlung auf der Intensivstation, wobei hier ein verlängerter Verbleib über länger als 8 Tage dokumentiert wurde.

Als direkte postoperative Mortalität wurde ein Zeitraum von 30 Tagen nach Bypass-Operation festgesetzt, sowie darüber hinaus Todesfälle, die sich ohne vorherige Entlassung in der Klinik ereigneten.

Zur Verlaufsbeurteilung wurde eine mögliche Wiederaufnahme innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung herangezogen.

2.4.3.1 Postoperative unterstützende Maßnahmen

2.4.3.1.1 Beatmung

Es wurde die initiale Beatmungsdauer erfasst, beginnend mit dem Ende der Operation bis zur Extubation nach Stabilisierung der kardiovaskulären und pulmonalen Parameter. Eine Beatmung, die länger als 24 Stunden andauerte, wurde gesondert dokumentiert, ebenso eine gegebenenfalls nötige Tracheotomie im Verlauf.

2.4.3.1.2 Transfusion von Blutprodukten

Hier wurde die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) dokumentiert.

2.4.3.1.3 Apparative Unterstützung: Kreislaufunterstützung mittels ECLS, Impella, LVAD, RVAD

Erhoben wurde jeweils die Notwendigkeit des Einsatzes eines der oben genannten Systeme.

2.4.3.2 Postoperative Komplikationen

Hierzu gehörten Folgeerkrankungen, die im direkten Zusammenhang zu dem durchgeführten Eingriff standen, gegebenenfalls begünstigt durch individuelle Risikofaktoren und Vorerkrankungen.

a) neurologische Komplikationen:

Schlaganfall: Hier wurden postoperativ neu aufgetretene neurologische Fehlfunktionen wie zum Beispiel eine neu aufgetretene Hemiparese eingeschlossen, welche anhaltend in ihrer Ausprägung waren und definitionsgemäß einen CT- oder MRT-morphologischen Nachweis einer Ischämie oder zerebralen Blutung aufwiesen (Rastan et al. 2006).

Delir: Das postoperative Delir zeichnet sich durch Bewusstseins- und Orientierungsstörungen aus; es kann zu Halluzinationen, Agitiertheit und vegetativer Symptomatik kommen. Die Patienten wurden gesondertem Monitoring zugeführt und gegebenenfalls medikamentös mittels Neuroleptika behandelt.

Darüber hinaus wurden anhaltende komatöse Zustände >24h in die Analyse aufgenommen.

b) kardiopulmonale Komplikationen:

Dazu zählte unter anderem eine postoperativ nötige kardiopulmonale Reanimation aufgrund eines Kreislaufstillstandes.

Perioperativer Myokardinfarkt: Dieser ist zu diagnostizieren, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien zutreffen. Dazu gehören anhaltende Angina pectoris für mehr als 20 Minuten, welche sich nicht auf die Applikation von Nitroglycerin

hin bessert, Erhöhung der CK-MB auf $>1/10$ der Gesamt-CK-Werte, sowie ST-Hebungen in mehr als 2 EKG-Ableitungen.

Low cardiac output syndrome (LCOS): Dieses unterliegt der Definition als postoperativ gemessener Cardiac Index $<2,0 \text{ l}/(\text{min} \times \text{m}^2)$, verlängerte Inotropika-Therapie sowie der Hinweis auf Organdysfunktion, messbar als erhöhte Lactat-Werte sowie als reduzierte Urinausscheidung $<0,5 \text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$.

Als weitere kardiale Komplikationen galten postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern und Blockbilder, die die Implantation eines permanenten Schrittmacher-Systems vonnöten machten (zum Beispiel AV-Block III. Grades, Sinusarrest).

Die postoperative Pneumonie wurde ebenfalls als Komplikation erfasst. Risikofaktoren sind beispielsweise eine vorbestehende COPD oder Lungenvorschädigung durch Nikotinabusus.

c) postoperatives Nierenversagen: Dieses wurde definiert als Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das Doppelte der präoperativ gemessenen Werte und/oder auf mindestens $2,0 \text{ mg}/\text{dl}$ und/oder neu aufgetretene Notwendigkeit zur Dialyse beziehungsweise Hämofiltration.

d) Sepsis: Die Sepsis gilt als schwerwiegende postoperative Komplikation, da sie als lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert ist. Die Diagnose erfolgt nach dem SOFA-Score (sequential organ failure assessment score). Hierbei bezieht sich ein Punktesystem auf $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, Glasgow coma scale (GCS), mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) bzw. Vasopressor-Anwendung, Bilirubin, Thrombozytenzahl, Kreatinin bzw. Urinausscheidung. Alternativ kommt als Score qSOFA (quick SOFA) zur Anwendung, welcher neben Atemfrequenz $<22/\text{min}$ und systolischem Blutdruck $<100 \text{ mmHg}$ auch neurologische Dysfunktion in Form von Bewusstseinsstörungen mit $\text{GCS} <15$ berücksichtigt (Marik and Taeb 2017).

e) Zu Komplikationen, die eine erneute Operation bzw. Revision erforderlich machten, gehörten u.a. schwere, konservativ nicht stillbare, anhaltende Nachblutungen, Bypass-Verschlüsse sowie sternale Wundinfektionen.

f) Weiterhin wurden gastrointestinale Komplikationen erfasst, wie zum Beispiel postoperative gastrointestinale Blutungen, Magen- und Duodenalulcera, Komplikationen durch Minderperfusion (z.B. ischämische Kolitiden), Gastroparesen oder akutes Leberversagen (Karangelis et al. 2011).

2.5 Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus (elektronischen) Patientenakten. Hierzu wurden die Daten zunächst pseudonymisiert.

Zur statistischen Auswertung wurde JMP 16 (SAS, Heidelberg) verwendet.

Zur Bewertung der jeweiligen Signifikanzniveaus wurde der p-Wert herangezogen:

- $p \leq 0,05$ statistisch signifikant, entspricht Signifikanzniveau, d.h. zufällige Korrelationswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$
- $p \leq 0,01$ statistisch hoch signifikant, d.h. zufällige Korrelationswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$
- $p \leq 0,001$ statistisch höchst signifikant, d.h. zufällige Korrelationswahrscheinlichkeit $\leq 0,1\%$
- $p > 0,05$ nicht statistisch signifikant

Statistische Testverfahren wurden entsprechend der zu untersuchenden Parameter gewählt.

Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde zunächst der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt. Entsprechend der ermittelten Verteilung wurden die jeweiligen statistischen Kennwerte (Mittelwert, Standardabweichung bzw. Median und 25-75%-Quantile) erfasst. Zur statistischen Auswertung wurden bei normalverteilten Variablen der t-Test für nicht verbundene Stichproben sowie bei nicht-normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Zur Charakterisierung der nominalskalierten kategorialen Variablen wurden der exakte Test nach Fisher sowie der Chi-Quadrat-Test angewendet.

3 Ergebnisse

3.1 Veröffentlichung

Teile der nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Neumann et al. 2019).

3.2 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 205 Patienten, davon 176 (85,8%) Männer und 29 (14,2%) Frauen. 109 Patienten wurden mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (On-Pump, ONCAB), 96 ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (Off-Pump, OPCAB) operiert. Die On-Pump-Gruppe setzte sich aus 92 (84,4%) Männern und 17 (15,6%) Frauen, die Off-Pump-Gruppe aus 84 (87,5%) Männern und 12 (12,5%) Frauen zusammen. Zwischen der Zusammensetzung beider Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,55$).

3.3 Präoperative Patientencharakteristika

Zwischen dem EuroSCORE II der On- sowie der Off-Pump-Gruppe existierte kein signifikanter Unterschied (5,6 versus 4,8; $p=0,437$). Auch hinsichtlich der Werte für Alter bei OP, BMI sowie der verschiedenen präoperativ erhobenen Laborparameter ergaben sich lediglich für das präoperative Troponin ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Präoperative Patientencharakteristika und Laborwerte. CK= Kreatinkinase. CK-MB= Creatinkinase Muscle-Brain type. GOT= Glutamat-Oxalacetat-Aminotransferase. GPT= Glutamat-Pyruvat-Aminotransferase. CRP= C-Reaktives Protein. BMI= Body Mass Index. Signifikanzniveau: p<0,05=*, p<0,01=, p<0,001=*****

	On-Pump	Off-Pump	p-Wert
Alter bei OP	69,04 ± 10,23	66,72 ± 10,90	0,118
EuroSCORE II (%)	5,63 ± 7,20	4,88 ± 6,50	0,437
CK präoperativ (U/l)	347,05 ± 680,76	295,65 ± 422,98	0,513
CK-MB präoperativ (U/l)	68,43 ± 77,67	51,20 ± 54,39	0,244
Troponin präoperativ (µg/l)	6,73 ± 14,07	11,30 ± 26,81	0,003**
GOT präoperativ (U/l)	54,95 ± 86,11	59,32 ± 74,05	0,706
GPT präoperativ (U/l)	38,73 ± 40,59	36,82 ± 34,22	0,719
CRP präoperativ (mg/dl)	2,45 ± 4,06	2,96 ± 4,50	0,428
Leukozyten präoperativ (1/µl)	9486,85 ± 3747,35	9527,92 ± 3932,41	0,939
Kreatinin präoperativ (mg/dl)	1,21 ± 1,23	1,10 ± 0,95	0,482
BMI (kg/m ²)	28,07 ± 4,26	27,77 ± 4,84	0,637

3.4 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

3.4.1 Allgemeine Vorerkrankungen

Auch im Hinblick auf allgemeine Vorerkrankungen sowie eine präoperative Niereninsuffizienz zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Allgemeine Vorerkrankungen, nach Gruppe. COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. OSAS= Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. pAVK= Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Signifikanzniveau: p<0,05=*, p<0,01=, p<0,001=*****

	On-Pump	Off-Pump	p-Wert
COPD mittel- bis hochgradig	7 (6,4%)	10 (10,4%)	0,301
OSAS	5 (4,6%)	6 (6,3%)	0,598
pAVK	14 (12,8%)	14 (14,6%)	0,839
Cerebrovaskuläre Erkrankung	15 (13,8%)	7 (7,3%)	0,176
Stenose A. carotis	16 (14,8%)	7 (7,3%)	0,120
Dialysepflicht präoperativ	3 (2,8%)	4 (4,2%)	0,578

3.4.2 Risikofaktoren

Hinsichtlich der kardialen Risikofaktoren ergaben sich zwischen beiden Gruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8). Etwa die Hälfte (47,7%, respektive 50%) des Kollektivs bestand aus aktiven oder ehemaligen Rauchern, etwa ein Drittel (36,7% und 48%) litt an Diabetes mellitus. Ein metabolisches Syndrom wiesen in der Off-Pump-Gruppe 14 (14,6%), in der On-Pump-Gruppe 7 (6,4%) Patienten auf.

Tabelle 8: Kardiale Risikofaktoren, nach Gruppe. Signifikanzniveau: $p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$, $p < 0,001 = *$**

	On-Pump	Off-Pump	p-Wert
Rauchen aktiv/ehemals	52 (47,7%)	48 (50%)	0,781
Diabetes mellitus	40 (36,7%)	32 (33,3%)	0,661
Insulinpflichtiger Diabetes	20 (18,3%)	11 (11,5%)	0,179
Hyperlipidämie	87 (79,8%)	66 (68,8%)	0,078
Arterielle Hypertonie	93 (85,3%)	80 (83,3%)	0,705
Metabolisches Syndrom	7 (6,4%)	14 (14,6%)	0,250

3.4.3 Kardiale Ausgangssituation

Hinsichtlich der NYHA- und CCS-Klassifikation waren die beiden Patientengruppen ebenfalls vergleichbar (Abbildung 5), wobei insbesondere im CCS-Grad (Abbildung 5) eine Tendenz zu höheren Stadien erkennbar ist (85,3% respektive 80,2%). In Stadium IV waren für beiden Klassifikationen mehr Patienten aus der On-Pump-Gruppe vertreten, wobei die Differenz kein signifikantes Niveau erreichte. Höhergradige Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienzen waren mit jeweils nur einem Fall eine Rarität (Tabelle 9). Die Anzahl der an pulmonal-arterieller Hypertonie oder einem Vorhofflimmern leidenden Patienten war ebenfalls vergleichbar.

Hinsichtlich der betroffenen Gefäße lag im überwiegenden Teil der Fälle beider Gruppen (90,8% versus 85,4%) eine 3-Gefäß-Erkrankung zugrunde. Ein signifikanter Unterschied bestand bei der Anzahl der Patienten mit einer

Hauptstammstenose von über 50%; hier waren in der On-Pump-Gruppe mehr Patienten vertreten (66,1% versus 44,8%).

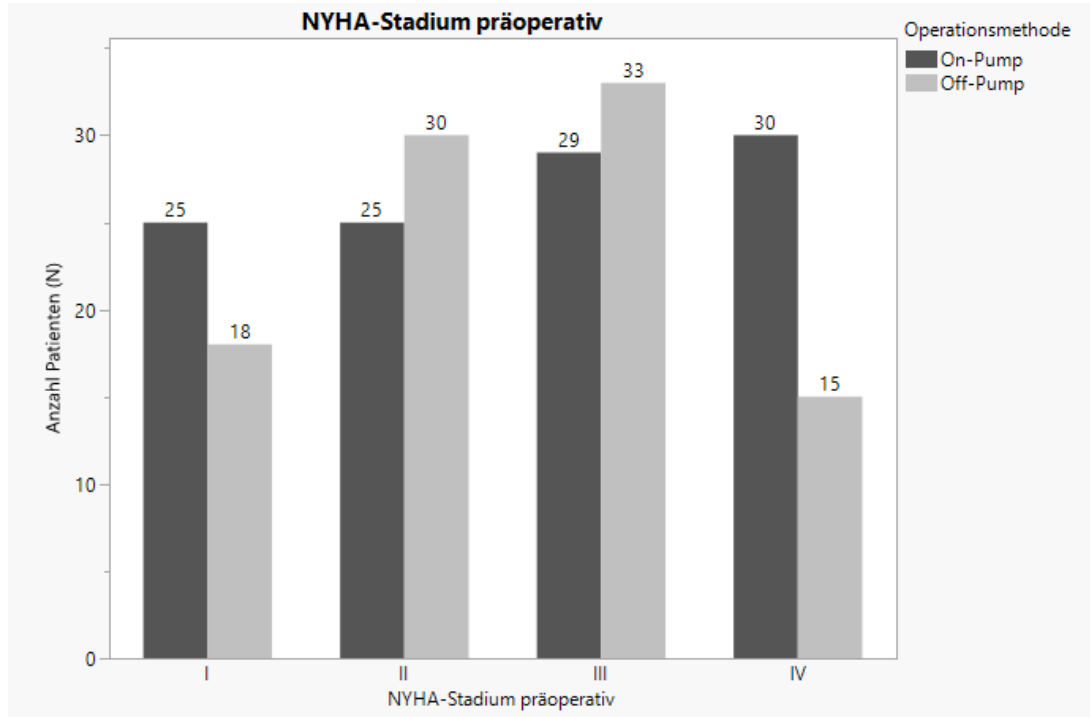


Abbildung 5: NYHA-Stadium präoperativ. x-Achse: Stadium. y-Achse: Patientenzahl (N)

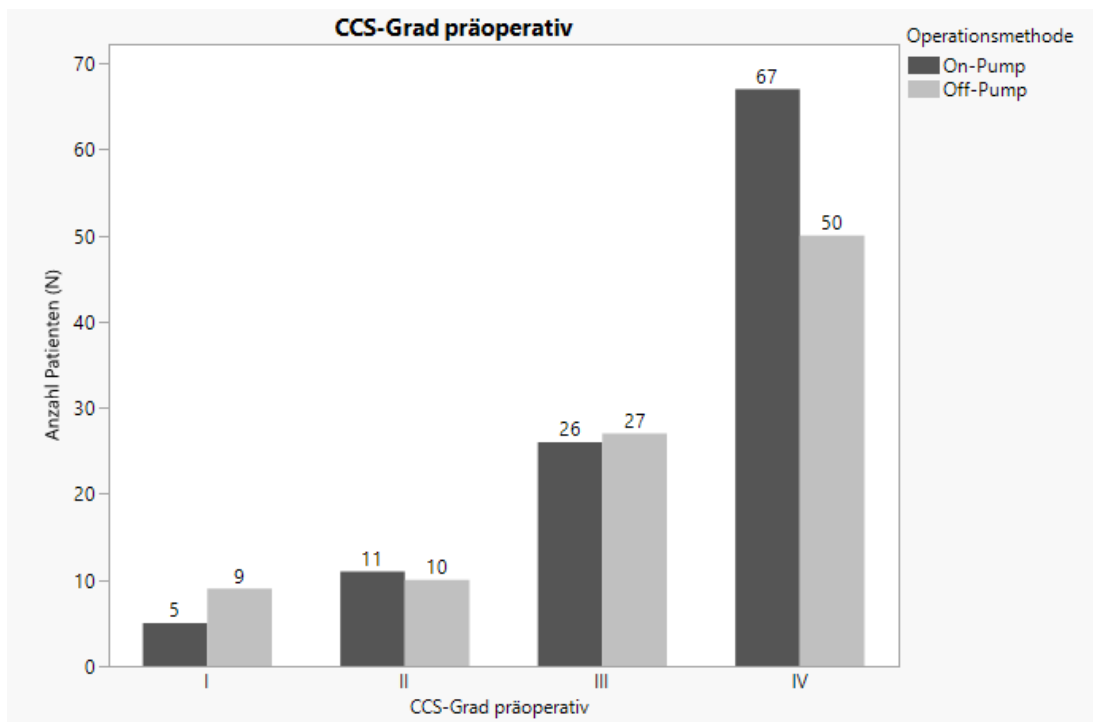


Abbildung 6: CCS-Grad präoperativ. x-Achse: Stadium. y-Achse: Patientenzahl (N)

Eine koronare Intervention in der Vorgeschichte fand sich bei je etwa einem Drittel der Patienten beider Gruppen, eine erfolglose PCI im Vorfeld der Operation fand sich bei 6,4% der On- und 12,5% der Off-Pump-Gruppe. Signifikante Unterschiede ergaben sich hier nicht.

Tabelle 9: Kardiale Vorerkrankungen, nach Gruppe. VHF= Vorhofflimmern. PCI= Perkutane koronare Intervention. NYHA= New York Heart Association. CCS= Canadian Cardiovascular Society. Signifikanzniveau: p<0,05=*, p<0,01=, p<0,001=*****

	On-Pump	Off-Pump	p-Wert
Vorbestehendes VHF	10 (9,2%)	14 (14,6%)	0,279
Kardiogener Schock	9 (8,3%)	10 (10,4%)	0,637
Mitralklappeninsuffizienz Grad III bis IV	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,285
Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad III bis IV	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0,347
Vorausgegangene Intervention an den Koronararterien	30 (27,5%)	28 (29,2%)	0,877
Nicht erfolgreiche PCI	7 (6,4%)	12 (12,5%)	0,153
NYHA-Stadium III oder IV	62 (56,9%)	46 (47,9%)	0,210
CCS-Grad III oder IV	93 (85,3%)	77 (80,2%)	0,357
Re-OP	0 (0%)	1 (1,0%)	0,285
Hauptstammstenose links >50%	72 (66,1%)	43 (44,8%)	0,003**
Koronare 1-Gefäßerkrankung	0 (0,0%)	3 (3,1%)	0,101
Koronare 2-Gefäßerkrankung	10 (9,2%)	12 (12,5%)	0,502
Koronare 3-Gefäßerkrankung	99 (90,8%)	82 (85,4%)	0,279
Pulmonal-arterielle Hypertonie	21 (42,9%)	14 (36,8%)	0,661
Mittelgradige pulmonal-arterielle Hypertonie (systolisch 33-55mmHg)	19 (38,8%)	13 (34,2%)	0,823
Schwere pulmonal-arterielle Hypertonie (systolisch > 55mmHg)	2 (4,1%)	1 (2,7%)	0,730

3.4.4 Art und zeitlicher Verlauf des ACS

Der Großteil der in beiden Gruppen untersuchten Patienten (78% versus 76%) wurde mit einem NSTEMI aufgenommen (Tabelle 10). Die Häufigkeit des ST-Hebungsinfarkts war in der On-Pump-Gruppe mit der instabilen Angina pectoris vergleichbar (13 versus 11 Patienten, 11,9% versus 10,1%); in der Off-Pump-Gruppe betrug das Verhältnis 18 (8,8%) versus 5 (5,2%) Patienten. Ein

signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht nachweisbar (p=0,297 für instabile Angina pectoris bzw. p=0,241 für den STEMI).

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs waren beide Gruppen ebenfalls vergleichbar. Etwa 30% der Patienten erlitten des ACS innerhalb von 24 Stunden vor dem durchgeführten Eingriff, die wenigsten Patienten (11,9% bzw. 17,7%) fanden sich in der Gruppe mit sieben bis zehn Tagen Abstand zur Operation.

Tabelle 10: Untergruppen und zeitlicher Verlauf des akuten Koronarsyndroms, nach Operationsmethode. ACS= akutes Koronarsyndrom. STEMI= ST-Hebungsinfarkt. NSTEMI= Nicht-ST-Hebungsinfarkt. h= Stunden, d= Tage. Signifikanzniveau: p<0,05=*, p<0,01=, p<0,001=*****

	On-Pump	Off-Pump	p-Wert
STEMI	13 (12%)	18 (19%)	0,241
NSTEMI	85 (78%)	73 (76%)	0,742
Instabile Angina	11 (10,1%)	5 (5,2%)	0,297
ACS ≤ 24h präoperativ	35 (32,1%)	29 (30,2%)	0,769
ACS > 24h bis ≤ 72h	24 (22,0%)	21 (21,9%)	0,980
ACS > 72h bis ≤ 7d	24 (25,0%)	26 (23,9%)	0,849
ACS > 7d bis ≤ 10d	13 (11,9%)	17 (17,7%)	0,243

3.4.5 Präoperativer Zustand

Hinsichtlich der präoperativen linksventrikulären Funktion waren beide Gruppen miteinander vergleichbar (Tabelle 11). Der überwiegende Anteil der Patienten wies dabei eine gute bis mittelmäßige LV-Funktion auf.

Eine Beatmung fand bei jeweils 7 Patienten statt (6,4% versus 7,3%), eine Rhythmusstörung im Sinne einer ventrikulären Tachykardie bzw. eines Kammerflimmerns lag bei 9 (On-Pump, 8,3%) bzw. 10 Patienten (Off-Pump, 10,4%) vor.

Hinsichtlich der präoperativen Gabe von kreislaufunterstützenden Medikamenten (Inotropika) waren in der Off-Pump-Gruppe signifikant mehr Patienten (p<0,05) vertreten.

Tabelle 11: Präoperativer Zustand, nach Operationsmethode. ECLS= Extracorporeal Life Support. VT= Ventrikuläre Tachykardie. LV-Funktion= Linksventrikuläre Funktion. EF= Ejektionsfraktion. Signifikanzniveau: $p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$, $p < 0,001 = *$**

	On-Pump	Off-Pump	p-Wert
ECLS präoperativ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0
Präoperative VT/Kammerflimmern	9 (8,3%)	10 (10,4%)	0,595
Präoperative Gabe von Inotropika	1 (0,9%)	7 (7,3%)	0,027*
Beatmung präoperativ (auch nicht-invasiv)	7 (6,4%)	7 (7,3)	0,805
LV-Funktion gut (EF > 50%)	58 (53,2)	43 (44,8%)	0,229
LV-Funktion mittelmäßig (EF 31-50%)	38 (34,9%)	39 (40,6)	0,395
LV-Funktion schlecht (EF 21-30%)	11 (10,1%)	11 (11,5%)	0,752
LV-Funktion sehr schlecht (EF ≤ 20%)	2 (1,8%)	3 (3,1%)	0,550

3.4.6 Präoperative Antikoagulation

Hinsichtlich einer vorhandenen präoperativen Gerinnungshemmung bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Insgesamt wiesen 87,2% der On-Pump- und 88,5% der Off-Pump-Patienten eine präoperative Antikoagulation auf.

Beispielsweise war bei 74 Patienten der On-Pump-Gruppe sowie 57 Patienten der Off-Pump-Gruppe bereits eine mehr als 7 Tage präoperativ (in der Regel im Rahmen der Hausmedikation verordnete) etablierte ASS-Medikation vorhanden (67,9% versus 59,4%, $p=0,224$).

Eine singuläre Antikoagulation mit Marcumar oder Rivaroxaban erhielt in der Off-Pump-Gruppe jeweils lediglich ein Patient, in der On-Pump-Gruppe keiner. Ähnlich verhielt es sich mit Clopidogrel (2 Patienten On-Pump, 1 Patient Off-Pump) und Integrilin (1 Patient On-Pump, kein Patient Off-Pump).

In Kombination mit ASS wurde vornehmlich Clopidogrel eingesetzt (14 Patienten On-Pump, 4 Patienten Off-Pump, $p=0,450$), Prasugrel (5 Off-Pump versus 0 On-Pump, $p=0,213$) und Ticagrelor (3 On-Pump versus 3 Off-Pump, $p=0,708$) kamen seltener zum Einsatz. Zwischen den Gruppen zeigten sich hier zwar signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen, nicht jedoch innerhalb der Wirkstoffgruppe.

Ticlopidin, Tirofiban und Abciximab wurden bei keinem Patienten eingesetzt.

3.5 Operatives Vorgehen

3.5.1 Operatives Setting

Entsprechend der bereits (2.2.3.2) dargestellten Indikationen war der Großteil der durchgeführten Eingriffe als dringlich oder auch als Notfall indiziert worden. Nur insgesamt 8 Eingriffe wurden elektiv durchgeführt.

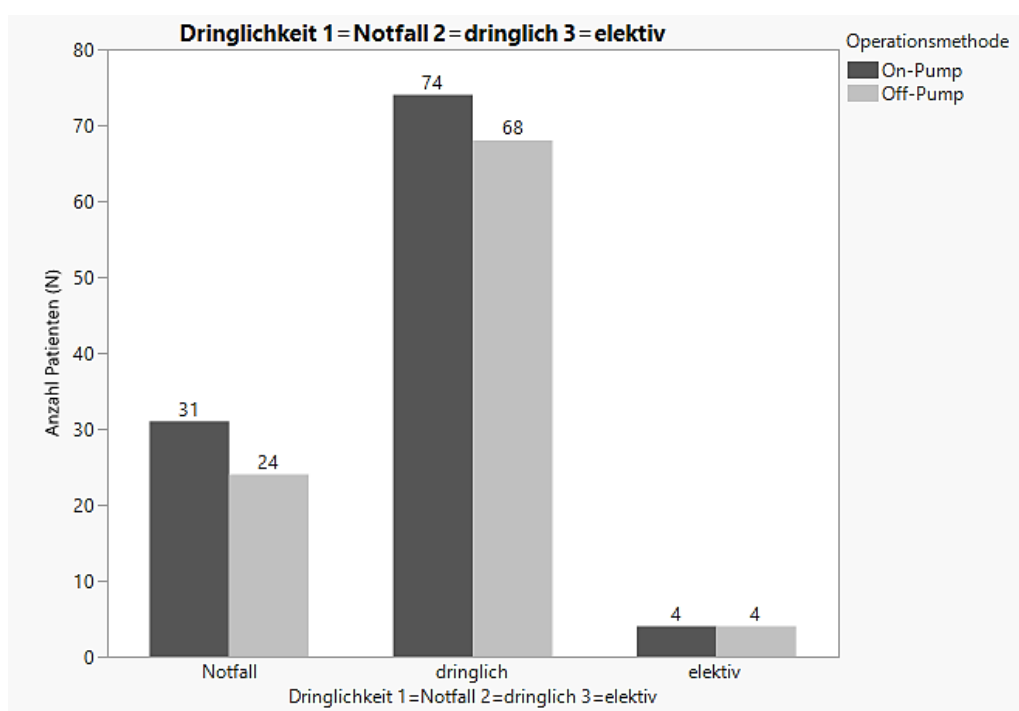


Abbildung 7: Dringlichkeit der Eingriffe, nach Operationsmethode. x-Achse: Dringlichkeit. y-Achse: Anzahl (N)

3.5.2 OP-Dauer

Die durchschnittliche OP-Dauer bei On-Pump-Eingriffen betrug 251,19 Minuten (+-69,85), bei Off-Pump-Eingriffen lag die Operationszeit bei 230,09 Minuten (+-54,16). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen beiden Gruppen.

Hinsichtlich der Revaskularisation zeigte sich für Off-Pump-Eingriffe eine Korrelation zwischen OP-Dauer und Vollständigkeit der Revaskularisation ($p < 0,002$). Für On-Pump-Eingriffe ließ sich diese nicht nachweisen.

3.5.3 Verwendete Gefäße und Anastomosen

In der überwiegenden Anzahl der Eingriffe wurde die A. mammaria interna als Bypassgefäß genutzt (Tabelle 12). In der Off-Pump-Gruppe wurden signifikant häufiger beide Aa. mammae internae eingesetzt als in der On-Pump-Gruppe ($p = 0,001$) (Neumann et al. 2019). Nur in 4 Fällen wurde auf die A. mammaria verzichtet, wobei stattdessen einmal die A. radialis sowie dreimal venöse Interponate eingesetzt wurden.

Venöse Interponate fanden in beiden Gruppen etwa gleich häufig Anwendung (50,0% versus 57,8%), Radialisinterponate wurden in der On-Pump-Gruppe signifikant häufiger verwendet.

Tabelle 12: Verwendete Gefäße und Anzahl der Anastomosen, nach Operationsmethode. Signifikanzniveau: $p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$, $p < 0,001 = *$**

	On-Pump	Off-Pump	p-Wert
Bypass mittels A. mammaria interna	107 (98,2%)	94 (97,9%)	0,898
Bypass mittels A. mammaria interna bds	45 (41,3%)	62 (64,6%)	0,001***
Venöse Interponate	63 (57,8%)	48 (50,0%)	0,264
A. radialis-Interponat	10 (9,2)	2 (2,1%)	0,031
Distale Anastomosen 1 oder 2	19 (17,4%)	18 (18,8%)	0,807
1 distale Anastomose	0 (0,0%)	6 (6,3%)	0,01**
2 distale Anastomosen	18 (16,5%)	12 (12,5%)	0,437
3 distale Anastomosen	55 (50,5%)	44 (45,8)	0,576
4 distale Anastomosen	28 (25,7%)	24 (25,0)	0,910
5 distale Anastomosen	6 (5,5%)	10 (10,4%)	0,191
6 distale Anastomosen	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0,347

Bei Betrachtung der Anzahl der angelegten Anastomosen wird ersichtlich, dass eine einzelne Anastomose lediglich in der Off-Pump-Gruppe eingesetzt wurde, und zwar bei 6,3% der Patienten ($p = 0,01$). Bei mehr als einer Anastomose waren

die Gruppen miteinander vergleichbar, wobei 6 Anastomosen nur bei einem einzigen Patienten des Kollektivs vorkamen.

3.5.3.1 Einfluss der Anastomosenanzahl auf die Operationsdauer

Bezüglich der Operationsdauer waren die Operationszeiten für 2 und 4 durchgeführte Anastomosen in beiden Gruppen vergleichbar. Bei drei Anastomosen wies die Off-Pump-Gruppe, bei 5 Anastomosen die On-Pump-Gruppe eine signifikant kürzere OP-Dauer auf.

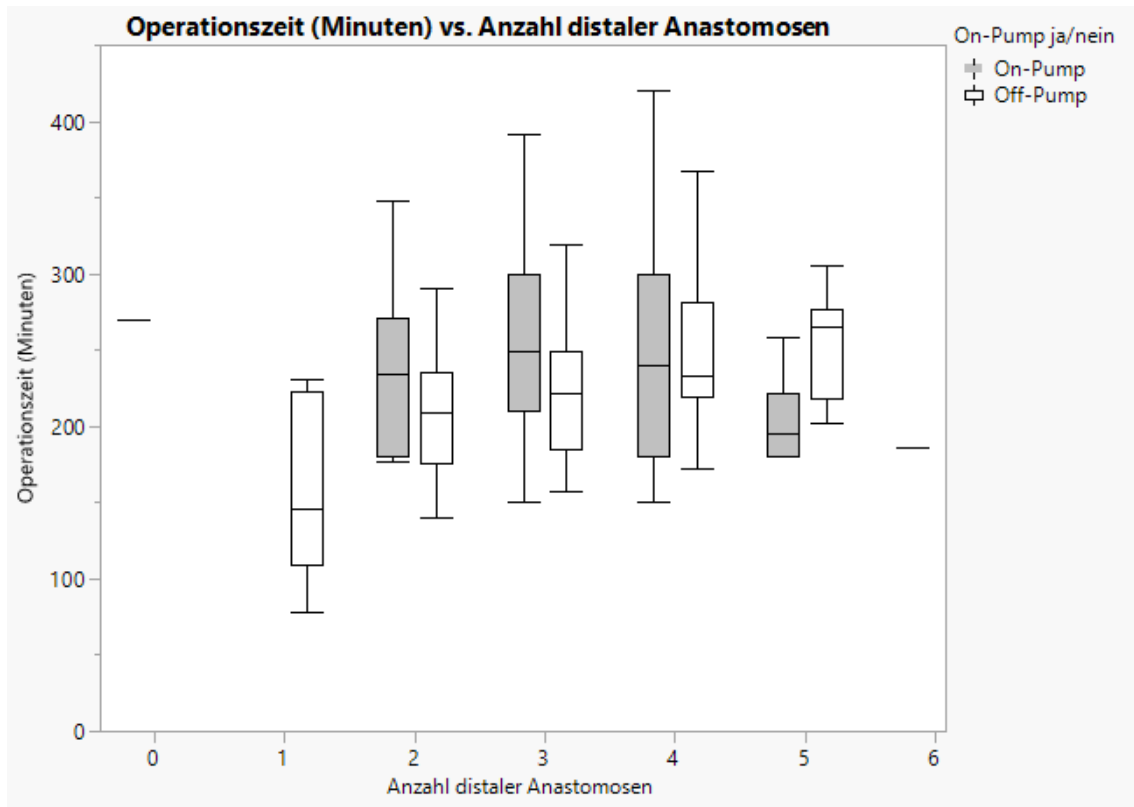


Abbildung 8: Operationszeit abhängig von der Anastomosenanzahl, nach Gruppe. x-Achse: Anzahl der Anastomosen. y-Achse: Operationszeit in Minuten. *= signifikante Differenz.

3.5.3.2 Einfluss der Operationsmethode auf die Revaskularisation

Beide Operationsmethoden führten zu einer Revaskularisation von über 1. On-Pump-Eingriffe zeigten eine durchschnittliche Revaskularisation von 1,11 (+-

0,29), Off-Pump-Operationen von 1,13 (+0,29). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden war nicht nachweisbar (Neumann et al. 2019).

3.5.3.3 Einfluss der Operationsmethode auf die Beatmungsdauer

Die postoperative Beatmungsdauer war für On-Pump operierte Patienten mit 44,3h signifikant ($p=0,014$) höher als für Patienten, die ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden (durchschnittlich 16,9h).

Tabelle 13: Beatmungszeit in Stunden, nach Operationsmethode. KI= Konfidenzintervall.

Operationsmethode	Anzahl	Mittelwert	Std.-Abw.	Std.-Fehler Mittelwert	95% KI unten	95% KI oben
On-Pump	109	44,26	109,56	10,49	23,46	65,066
Off-Pump	94	16,88	31,43	3,24	10,44	23,32

3.6 Peri- und postoperativer Verlauf

3.6.1 Mortalität

In der Off-Pump-Gruppe verstarben innerhalb der ersten 30 Tage 2 Patienten (2,08%), in der On-Pump-Gruppe 4 (3,67%). Die Werte waren vergleichbar ($p=0,687$).

Betrachtet man den gesamten Krankenhausaufenthalt, bleibt die Zahl der verstorbenen Patienten für die Off-Pump-Gruppe gleich (2; 2,08%), erhöht sich jedoch für die On-Pump-Gruppe leicht (6; 5,50%). Es bestand weiterhin kein signifikanter Unterschied ($p=0,207$).

3.6.2 Kreislauffunktion

Eine postoperative ECLS benötigten mit 5 in der Off-Pump- und 8 in der On-Pump-Gruppe vergleichbar viele Patienten. Ein Impella®-Device benötigten 3 Patienten in der On-Pump-Gruppe, in der Off-Pump-Gruppe wurde es nicht eingesetzt. Ein LVAD wurde in keiner der beiden Gruppen implantiert, ein RVAD

nur in der Off-Pump-Gruppe. Signifikante Unterschiede im Einsatz dieser Herzunterstützungssysteme bestanden zwischen den Gruppen nicht.

Inotropikabedarf zwölf Stunden über die Operation hinaus bestand in der On-Pump-Gruppe bei signifikant mehr Patienten (44,4% versus 27,1%), während beide Gruppen bei dem prozentualen Anteil der reanimationspflichtigen Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Ein Trend zu weniger Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (42,2% versus 38,5%) ist im OPCAB-Verfahren zu erkennen, jedoch blieb auch dies ohne Signifikanz. Von den reanimierten Patienten verstarb in der On-Pump-Gruppe einer (12,5%) der Patienten, in der Off-Pump-Gruppe zwei (25,0%) innerhalb von 30 Tagen postoperativ (Neumann et al. 2019).

3.6.3 Intensivmedizinische Therapie und Morbidität

Patienten der On-Pump-Gruppe wurden signifikant häufiger länger als acht Tage intensivmedizinisch betreut (23,9% versus 13,5%). Auch lagen diese Patienten mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit ($p < 0,001$) länger als 24 Stunden im Koma und benötigten vermehrt länger als 12 Stunden postoperativ eine kreislaufunterstützende Medikation mit Inotropika (44,4% versus 27,1%).

Eine Tracheotomie bei verlängerter Beatmung war in der On-Pump-Gruppe bei 3 (2,8%), in der Off-Pump-Gruppe bei einem Patienten (1%) notwendig.

Ein postoperatives Delir trat bei beiden Gruppen ähnlich häufig auf (31% vs 24% der Patienten, $p = 0,277$).

Ein postoperatives dialysepflichtiges Nierenversagen trat in der On-Pump-Gruppe tendenziell häufiger auf (16 versus 8 Patienten) auf, ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen. Ähnlich verhielt es sich bei den Wundinfektionen.

Revisionsbedürftige Nachblutungen hingegen waren bei der On-Pump-Gruppe signifikant häufiger (Neumann et al. 2019). Perioperative Myokardinfarkte traten nur in der On-Pump-Gruppe auf (2 Patienten).

Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern war postoperativ bei jeweils etwa 20% der Patienten nachweisbar, auch bei den postoperativen Pneumonien und der postoperativen Sepsis zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

Gruppen. Gleiches galt für die nur bei einem bzw. zwei Patienten notwendige Implantation eines Schrittmachers (Neumann et al. 2019).

Tabelle 14: Peri- und postoperatives Outcome, nach Operationsmethoden. ECLS= Extracorporeal Life Support. LVAD= Left Ventricular Assist Device. RVAD= Right Ventricular Assist Device. EKs= Erythrozytenkonzentrate. VHF= Vorhofflimmern. Signifikanzniveau: p<0,05=*, p<0,01=, p<0,001=*****

	Off-Pump	On-Pump	p-Wert
ECLS postoperativ	5 (5,2%)	8 (7,3%)	0,532
Impella® postoperativ	0 (0,0%)	3 (2,8%)	0,249
LVAD postoperativ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0
RVAD postoperativ	2 (2,1%)	0 (0,0%)	0,218
Inotropikabedarf >12h postoperativ	26 (27,1%)	48 (44,4%)	0,013*
Transfusion von EKs	37 (38,5%)	46 (42,2%)	0,594
Reanimation	8 (8,3%)	8 (7,3%)	0,801
Tod innerhalb 30d postoperativ	2 (2,1%)	4 (3,7%)	0,501
Tod in der Klinik	2 (2,1%)	6 (5,5%)	0,207
Intensivstationsaufenthalt ≥ 8d	13 (13,5%)	26 (23,9%)	0,044*
Koma ≥ 24h	4 (4,2%)	19 (17,4%)	0,003
Beatmungszeit ≥ 24h	19 (19,8%)	31 (28,4%)	0,192
Tracheotomie	1 (1,0%)	3 (2,8%)	0,624
Delir	23 (24,0%)	34 (31,2%)	0,248
Nierenversagen	8 (8,3%)	16 (14,7)	0,159
Nierenversagen dialysepflichtig	8 (8,3%)	16 (14,7)	0,159
Tiefe sternale Wundinfektion	3 (3,1%)	8 (7,3%)	0,224
Revision wegen Nachblutung	3 (3,1%)	15 (13,8%)	0,007**
Perioperativer Myokardinfarkt	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,182
Neu aufgetretenes VHF	20 (20,8%)	24 (22,0%)	0,837
Low cardiac output Syndrom	8 (8,3%)	26 (23,9%)	0,003**
Schrittmacherimplantation bei Blockbildern	2 (2,1%)	1 (0,9%)	0,601
Schlaganfall	0 (0,0%)	5 (4,6%)	0,034*
Gastrointestinale Komplikationen	0 (0,0%)	5 (4,6%)	0,034*
Pneumonie	26 (27,1%)	40 (36,7%)	0,178
Sepsis	10 (10,4%)	14 (12,8%)	0,666
Wiederaufnahme innerhalb 30d postoperativ	3 (3,1%)	6 (5,6%)	0,506

Ein Low cardiac output Syndrom trat in der On-Pump-Gruppe signifikant häufiger auf (23,9% versus 8,3% der Patienten). Gastrointestinale Komplikationen wurden nur in der On-Pump-Gruppe verzeichnet (5 Patienten, 4,6%, $p=0,041$). Auch Schlaganfälle kamen postoperativ ausschließlich bei On-Pump operierten Patienten vor (5 Patienten, 4,6%, $p=0,041$).

Ein Effekt einer eventuell präoperativ bestehenden Antikoagulation auf die oben genannten Parameter war nur für Clopidogrel nachweisbar. Postoperative Blutungsereignisse waren unter den mit Clopidogrel vortherapierten Patienten signifikant häufiger (5 von 13 Patienten, 27,8%, versus 7,0%, $p=0,012$).

Hinsichtlich der Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen postoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (5,6% versus 3,1%).

3.7 Postoperatives Outcome

3.7.1 Show-up

Zur Nachuntersuchung erschienen aus der On-Pump-Gruppe 58 (53,21%), aus der Off-Pump-Gruppe 28 (29,17%) Patienten. Hier bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0,0006$).

Auch im durchschnittlichen Zeitpunkt der Nachuntersuchung unterschieden sich beide Gruppen signifikant ($p=0,0025$). Dieser lag für On-Pump operierte Patienten bei durchschnittlich 3,0 (+-4,71) Monaten, bei Off-Pump operierten Patienten bei 6,8 (+-5,2) Monaten.

Tabelle 15: Anzahl (N) und Zeitpunkt (Monate) nach OP.

Operationsmethode	Anzahl (N)	Mittelwert	Std.-Abw.	Min.	Max.
On-Pump	58	3,04	4,71	0,00	19,00
Off-Pump	28	6,75	5,20	1,00	20,00

3.7.2 Kardiale Funktion

Bei Betrachtung der prä- und postoperativen NYHA-Stadien fand sich bei den nachgesorgten Patienten lediglich ein einzelner bei NYHA-Stadium III liegender Wert.

Vergleicht man die Patienten, die präoperativ ein NYHA-Stadium von III oder IV aufwiesen und zur Nachsorge erschienen sind, zeigt sich eine Tendenz zu verbesserten Werten: So wiesen in der On-Pump-Gruppe 50 (96,8%) Patienten ein NYHA-Stadium I auf, lediglich ein Patient (3,2%) erreichte ein NYHA-Stadium von III. Auch in der Off-Pump-Gruppe war mit 12 Patienten (85,7%) in Stadium I und 2 Patienten (14,3%) in Stadium II ein Trend zu niedrigeren Werten erkennbar. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

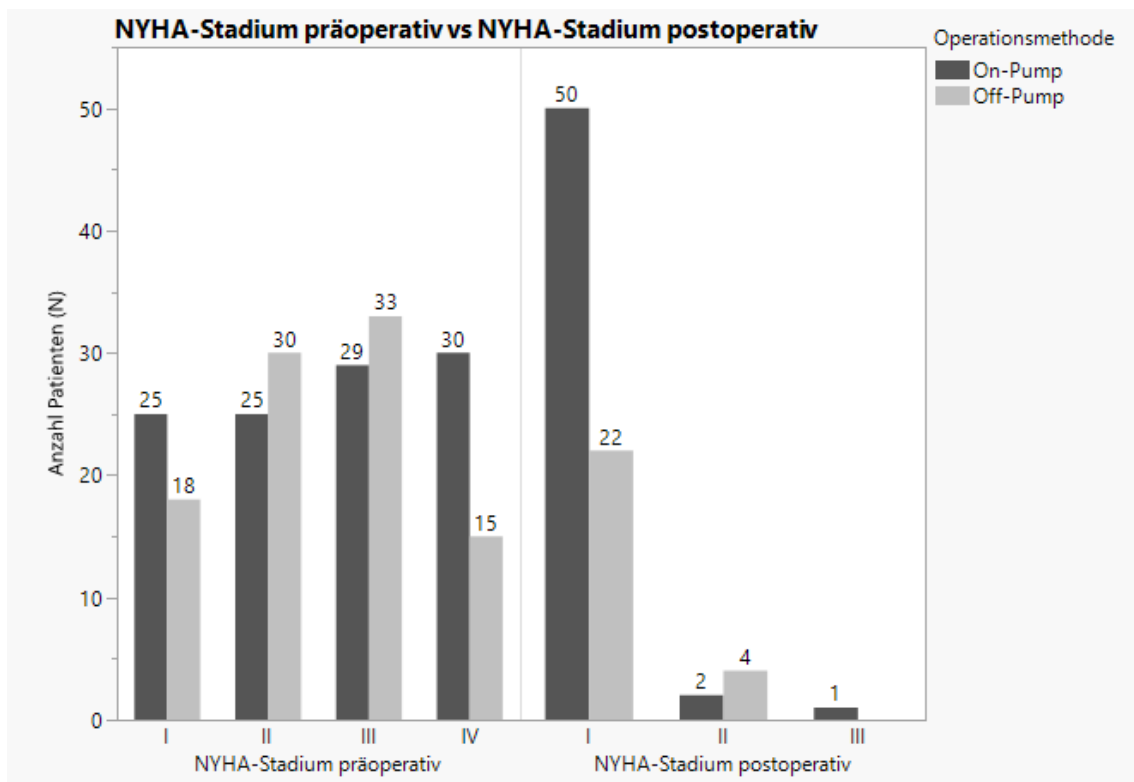


Abbildung 9: NYHA-Stadium prä- und postoperativ, nach Operationsmethode. x-Achse: NYHA-Stadium. y-Achse: Patientenzahl (N).

Bezüglich der klinischen Parameter einer symptomatischen Angina pectoris und Dyspnoe waren beide Gruppen miteinander vergleichbar. Eine gute postoperative LV-Funktion wiesen hingegen mehr Patienten der On-Pump-Gruppe auf (56,4% versus 33,3%). Der überwiegende Teil der Off-Pump operierten Patienten wies eine leichtgradig eingeschränkte LV-Funktion auf (66,7% versus 35,9% in der On-Pump-Gruppe). Eine mittel- oder hochgradig eingeschränkte postoperative LV-Funktion war ausschließlich bei einem bzw. zwei Patienten der On-Pump-Gruppe nachweisbar, wobei hier kein statistisch signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe bestand.

Hinsichtlich der Klappenfunktion zeigten ebenfalls lediglich vereinzelte Patienten der On-Pump-Gruppe eine dritt- bzw. viertgradige Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz. Einen unauffälligen Klappenstatus hatten signifikant mehr Patienten der On-Pump-Gruppe. Eine Reintervention war innerhalb der nachuntersuchten Patientengruppe nur bei einem Patienten der On-Pump-Gruppe notwendig geworden.

Tabelle 16: Im Rahmen der Nachsorge erhobene Befunde, nach Gruppe. LV-Funktion= Linksventrikuläre Funktion. EF= Ejektionsfraktion. Signifikanzniveau: p<0,05=*, p<0,01=, p<0,001=*****

	Off-Pump	On-Pump	p-Wert
Angina pectoris postoperativ	1 (3,8%)	2 (3,8%)	0,987
Dyspnoe postoperativ	1 (3,8%)	4 (7,5%)	0,525
Postoperative LV-Funktion gut (EF >50%)	4 (33,3%)	22 (56,4%)	0,162
Postoperative LV-Funktion leichtgradig eingeschränkt (EF 31-50%)	8 (66,7%)	14 (35,9%)	0,059
Postoperative LV-Funktion mittelgradig eingeschränkt (EF 21-30%)	0 (0,0%)	2 (5,1%)	0,424
Postoperative LV-Funktion hochgradig eingeschränkt (≤20%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0,575
Klappenstatus unauffällig	9 (75,0%)	16 (42,1%)	0,047*
Mitralklappeninsuffizienz Grad III-IV postoperativ	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0,592
Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad III-IV postoperativ	0 (0,0%)	2 (5,1%)	0,424
Reintervention	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0

3.8 Einfluss des Alters

3.8.1 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Innerhalb der On-Pump operierten Gruppe waren die Patienten, die präoperativ eine Dialyse benötigten, signifikant älter als die nierengesunden ($p=0,031$), ebenso verhielt es sich bei Patienten mit Hypertonus ($p=0,014$). Hingegen waren jene Patienten mit anamnestischem Nikotinabusus in beiden Gruppen signifikant jünger ($p=0,001$ für On-, $p=0,043$ für Off-Pump). In der Off-Pump-Gruppe galt dies zusätzlich für die Patienten mit einem präoperativen kardiogenen Schock ($p=0,013$).

Ein Vorhofflimmern war in beiden Gruppen vor allem bei älteren Patienten in der Vorgeschichte bekannt ($p=0,03$ für On-, $p=0,0008$ für Off-Pump).

3.8.2 Operatives Vorgehen

Sowohl innerhalb der On- als auch der Off-Pump-Gruppe waren jene Patienten, die ein beidseitiges Interponat der A. mammaria interna erhielten, signifikant jünger als jene, die ein einseitiges Interponat erhielten ($p<0,0008$ für On-, $p<0,0032$ für Off-Pump). In der On-Pump-Gruppe waren weiterhin die Patienten, die ein Transplantat der A. radialis erhielten, signifikant jünger ($p<0,0165$) und jene, bei denen ein venöses Interponat eingesetzt wurde, signifikant älter ($p<0,0001$). Ein Einfluss des Alters auf die Anzahl der benötigten Anastomosen ließ sich nicht nachweisen.

3.8.3 Peri- und postoperativer Verlauf

In der On-Pump-Gruppe waren Patienten, die ein postoperatives Nierenversagen aufwiesen, ebenso signifikant älter ($p=0,0006$) wie auch jene, die ein dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelten ($p<0,0001$). Ebenso waren die Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen signifikant älter ($p=0,0017$). Ein höheres Alter wiesen auch die Patienten auf, die ein postoperatives Low cardiac output Syndrom entwickelten ($p=0,0416$).

In der Off-Pump-Gruppe war lediglich bei den Patienten mit Ausprägung eines postoperativen Vorhofflimmers ein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,0199$). Auch hier waren die betroffenen Patienten älter.

3.8.4 Postoperatives Outcome

In der On-Pump operierten Gruppe waren jene Patienten, die im Rahmen der Nachsorge eine Angina pectoris angaben, signifikant jünger ($p=0,017$). Für jene Patienten mit einem unauffälligen Klappenstatus galt dies ebenfalls ($p=0,017$). Weitere altersabhängige Unterschiede ließen sich nicht nachweisen.

3.9 Zeitliche Unterschiede innerhalb des operativen Settings

3.9.1 Präoperative Patientencharakteristika

Im direkten Vergleich zeigten als Notfall operierte Patienten präoperativ signifikant erhöhte Werte für CK ($p<0,001$), GOT ($p=0,011$) sowie Leukozyten ($p=0,0064$) als die dringlich und elektiv operierten Patienten. Hingegen wiesen dringlich und elektiv operierte Patienten eher eine Hyperlipidämie ($p=0,0057$) und einen Diabetes mellitus ($p=0,0456$) auf.

Ein kardiogener Schock ging signifikant häufiger notfallmäßig durchgeführten Eingriffen voraus (23% der notfällig operierten, 4,26% der dringlich operierten Patienten, $p=0,0001$). Weiterhin waren signifikant mehr Notfallpatienten präoperativ beatmet (14,55% versus 4,23%, $p=0,0252$).

Auch eine Hauptstammstenose von über 50% war bei notfällig der operativen Therapie zugeführten Patienten häufiger (70,91% der notfällig operierten Patienten versus 50,70% der dringlich operierten, $p=0,0109$).

3.9.2 Operatives Vorgehen

Bei als Notfall durchgeführten Eingriffen wurden signifikant häufiger eine oder zwei Gefäßanastomosen angelegt ($p=0,007$). Drei Gefäßanastomosen wurden häufiger bei dringlichen und elektiven Eingriffen genutzt ($p=0,0405$), bei mehr Anastomosen war das Verhältnis ausgeglichen.

Weiterhin wurden On- und Off-Pump-Eingriffe innerhalb der auf Dringlichkeit bezogenen Gruppen ähnlich häufig durchgeführt (s. 3.5.1). Bei notfallmäßig Off-Pump operierten Patienten war weiterhin signifikant häufiger eine notfallmäßige PCI (25% versus 7,35% On-Pump, $p=0,0321$) voraus gegangen, während die notfallmäßig On-Pump operierten Patienten häufiger einen kardiogenen Schock als notfallmäßig operierte OPCAB-Patienten (25,81% versus 1,37%, $p=0,0002$) aufwiesen.

Hinsichtlich der verwendeten Grafts zeigte sich, dass ein beidseitiges Verwenden der A. mammaria interna im Notfall sowohl On- als auch Off-Pump signifikant seltener vorkam ($p=0,0026$ Off-Pump, $p=0,0330$ On-Pump). Hingegen wurden venöse Interponate On-Pump signifikant häufiger bei notfallmäßig operierten Patienten eingesetzt (83,87%, $p=0,0004$), während sie Off-Pump zwar im Notfall tendenziell häufiger verwendet wurden (62,5% der notfallmäßigen versus 45,59% der dringlichen Patienten), jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen. Ein A. radialis-Transplantat wurde On-Pump bei keinem notfalligen Patienten verwendet, Off-Pump ergaben sich in der Verteilung keine signifikanten Unterschiede.

3.9.3 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Notfällig operativ versorgte Patienten wiesen im Vergleich zu verzögerten Operationszeitpunkten signifikant häufiger einen prolongierten Verlauf mit verlängertem Intensivstationsaufenthalt (30,91% versus 15,49%, $p=0,0207$), häufigerem postoperativen Koma über 24h (20% versus 8,45%, $p=0,045$), postoperativer Pneumonie (45,45% versus 28,87%, $p=0,0300$), Low cardiac output Syndrom (29% versus 12,68%, $p=0,0107$) sowie häufigerem Inotropikabedarf >12h (51,85% versus 31,69%, $p=0,0128$) auf. Innerhalb des notfallmäßig operierten Kollektivs traten die folgenden Komplikationen im ONCAB-Verfahren signifikant häufiger auf als bei OPCAB: ein verlängerter Intensivstationsaufenthalt war bei 13 beziehungsweise 4 Patienten nötig (41,5% versus 16,7%, $p=0,0413$), ein postoperatives Koma >24h trat bei 10 ONCAB-Patienten (32,3%) versus einem OPCAB-Patienten auf (4,2%, $p=0,0152$), Inotropikabedarf >12 Stunden bestand bei 20 beziehungsweise 8 Patienten

(66,7% versus 33,3%, $p=0,0275$) und ein Low cardiac output Syndrom wurde bei 13 versus 3 Patienten diagnostiziert (41,9% versus 12,5%, $p=0,020$). Hinsichtlich der im Rahmen der Nachsorge erhobenen Befunde zeigten sich keine Unterschiede innerhalb der Gruppen.

4 Diskussion

4.1 Rolle der Koronarchirurgie in der Versorgung des ACS

4.1.1 Intervention versus Operation

Die verschiedenen Indikationen und Einflussfaktoren auf die Auswahl des Revaskularisationsverfahrens bei ACS wurden bereits beschrieben und sind in der Leitlinie "ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization" von 2018 zusammengefasst (Neumann et al. 2018). In einer Meta-Analyse von 1246 Patientendaten ergaben sich signifikante Vorteile der operativen Versorgung gegenüber einer interventionellen Therapie bezüglich 5-Jahres-Mortalität, Auftreten eines Schlaganfalls oder Myokardinfarkts bei Patienten in stabilisierter Situation eines ACS ohne ST-Hebung im EKG mit vorliegender Mehrgefäßerkrankung oder Hauptstammstenose (Chang et al. 2017). Bei ACS mit Mehrgefäßerkrankung und zusätzlich Diabetes mellitus in der Vorgeschichte ist die Komplikationsrate einer operativen Versorgung ebenfalls geringer (Ramanathan et al. 2017).

Die Bypassoperation erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Revaskularisation gegenüber einer PCI, auf die Auswirkungen hiervon wird im weiteren Verlauf eingegangen (Leviner et al. 2018).

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt ebenfalls Patienten mit notwendiger operativer Revaskularisation nach fehlgeschlagener PCI.

4.1.2 ONCAB versus OPCAB

Die Entscheidung für eine Operationsmethode basiert auf einer detaillierten Bewertung patientenspezifischer Faktoren sowie der klinischen Erfahrung und Präferenz des Chirurgen. Ein Argument für den Einsatz des OPCAB-Verfahrens ist, dass eine bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit Herzstillstand notwendige Kardioplegie das ischämische Myokard weiter gefährdet und eine inflammatorische Antwort auslöst (Butler et al. 1993).

In Deutschland ist ein Trend hin zu OPCAB-Verfahren zu beobachten: Das Verhältnis von ONCAB zu OPCAB verringerte sich von 4,4:1 im Jahr 2016 auf 3,8:1 im Jahr 2019 (Beckmann et al. 2017, Beckmann et al. 2020).

Im asiatischen Raum hingegen liegt der OPCAB-Anteil höher. Erfahrene Operateure neigen eher zur Anwendung von OPCAB, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten und Risikofaktoren wie erhöhtem Schlaganfallrisiko, fortgeschrittenem Alter (≥ 80 Jahre) oder Dysfunktionen in anderen Organsystemen wie den Nieren oder der Lunge. ONCAB hingegen wird tendenziell eher bei komplexer kardialer Schädigung, hämodynamischer Instabilität des Patienten und von in der OPCAB-Technik unerfahrenen Chirurgen bevorzugt (Fan et al. 2021). In Indien werden etwa 55% der Bypass-Operationen Off-Pump durchgeführt (Sajja 2014). Die entsprechende chirurgische Erfahrung scheint sich auch hier in angiographisch gemessenen Offenheitsraten widerzuspiegeln (Raghuram et al. 2018).

Es existieren Bestrebungen, die OPCAB-Chirurgie zu optimieren. So ließ sich beispielsweise mit intraoperativer Anwendung von 20% Intralipid durch Verringerung der myokardialen Schädigung eine Verbesserung der kardialen Funktion nach Revaskularisation erreichen (El Derh et al. 2021).

4.2 Zeitpunkt der operativen Versorgung

Bezüglich des Zeitpunkts der operativen Versorgung nach Beginn eines ACS ist die (kardiale) Stabilität ein wichtiger Faktor. Bei Patienten mit ACS ohne ST-Hebung, die anhaltende Ischämie oder hämodynamische Instabilität aufweisen, sollte eine Verzögerung der Revaskularisation vermieden werden (Neumann et al. 2018). In solchen Fällen ist eine umgehende bis notfallmäßige Revaskularisation angezeigt. Fehlen diese Faktoren, empfiehlt sich ein individuell angepasstes Vorgehen. Aktuell existieren aufgrund uneinheitlicher Forschungsergebnisse keine klaren Leitlinienempfehlungen für den optimalen Zeitpunkt der operativen Versorgung, jedoch wird zur Berücksichtigung thrombotischer oder blutungskomplikativer Ereignisse geraten (Neumann et al. 2018). So wird beispielsweise die Wahrscheinlichkeit perioperativer Blutungen bei vorangehender Therapie mit Antikoagulanzen aus der Gruppe der P2Y₁₂-

Rezeptor-Antagonisten in der Literatur für Ticagrelor mit >10% angegeben; auch im analysierten Kollektiv ergaben sich häufigere Blutungen unter vorbestehender P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten-Medikation, in diesem Fall Clopidogrel (Malm et al. 2016).

Dass in dieser Analyse notfällig operativ versorgte Patienten insgesamt signifikant häufiger und andauernder intensivmedizinische Betreuung benötigten und Komplikationen wie Pneumonie oder Low cardiac output Syndrom auftraten, ist wahrscheinlich auf die zur frühzeitigen Operation führende, nicht stabilisierbare Ausgangssituation zurückzuführen; so waren diese Patienten signifikant häufiger von einem kardiogenem Schock und ausgeprägter Hauptstammstenose betroffen. Dies entspricht auch der Leitlinienempfehlung (bei STEMI) zur Erwägung einer notfallmäßigen operativen Revaskularisation bei "einem großen Myokardareal in Gefahr oder mit kardiogenem Schock" (Ibanez et al. 2017). Es ist jedoch auch der Einfluss der gewählten Operationsmethode zu berücksichtigen; die zuvor genannten Komplikationen traten im Notfall bei ONCAB signifikant häufiger auf. Für die notfällige Off-Pump-Operation bei akutem Koronarsyndrom innerhalb von 24 Stunden zeigten Ochi et al. bei kürzerer Operationszeit das Erreichen einer vollständigen Revaskularisation, OPCAB wurde dadurch als "sichere und effektive Methode" insbesondere für Patienten mit hohem Risikoprofil beurteilt (Ochi et al. 2003). Zu diesem Schluss kommen auch Joo et al. bei einer Notfallindikation, insbesondere wenn erfahrene Operateure zur Verfügung stehen (Joo et al. 2018). Die von den Autoren genannte verminderte Operationsdauer einer OPCAB-Prozedur bei erreichter vollständiger Revaskularisation ist auch in der hier durchgeführten Analyse reproduzierbar.

Bezogen auf die Mortalität lassen sich in den vorliegenden Ergebnissen unabhängig von der Operationsmethode keine Unterschiede einer innerhalb der ersten 24 Stunden oder nach 72 Stunden durchgeführten Operation feststellen. Andere Studien beschreiben jedoch zeitliche Effekte auf die Mortalität. So zeigten Lee et al., dass die Mortalität im stationären Aufenthalt mit zunehmendem Intervall zwischen transmuralem Infarkt und Operation abnimmt, wobei der Effekt erhöhter Mortalität am ausgeprägtesten innerhalb der ersten 72 Stunden zu

beobachten ist (Lee et al. 2003). Dies korreliert mit den Review-Ergebnissen von 9476 Patienten, die ebenfalls eine abnehmende Mortalitätsrate ab drei Tagen nach dem Infarkt ereignis feststellten (Weiss et al. 2008). Die Autoren beider Studien schlagen vor, dass - sofern keine Notfallindikation besteht - eine operative Versorgung bis zum dritten Tag nach dem Infarkt hinausgezögert werden könnte, um eine Mortalitätsreduktion zu erreichen.

Die Abhängigkeit vom Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine für notfallmäßig durchgeführte Operationen beschreibt die Arbeit von Locker et al., in der die Mortalität für OPCAB als signifikant geringer als für ONCAB angegeben wird (Locker et al. 2000).

4.3 Peri- und postoperative Morbidität und Mortalität

Im analysierten Kollektiv waren die Patientengruppen hinsichtlich Demographie und Vorerkrankungen gut vergleichbar; Unterschiede in Morbidität und Mortalität sind somit ebenfalls als entsprechend gut vergleichbar anzunehmen.

In Hinblick auf die Mortalität zeigt sich in dieser wie auch in vorangegangenen Analysen ein Trend zu niedriger Mortalität im Zusammenhang mit dem OPCAB-Verfahren (Biancari et al. 2008, Fattouch et al. 2009, Locker et al. 2003). Es finden sich verschiedene Faktoren, die Auswirkungen auf die operative Mortalität haben können. So zeigten Bassano et al. eine erhöhte Mortalität für eine vorliegende erniedrigte LV-Funktion, ein Schlaganfallereignis in der Vergangenheit, einen akuten Myokardinfarkt sowie mit zunehmender Dringlichkeit der Operation (Bassano et al. 2022). Das OPCAB-Verfahren erwies sich in der erwähnten Studie als protektiver Faktor gegen operative Mortalität und neurologische Komplikationen, weitere positive Einflüsse waren jüngeres Alter und LV-Funktion >35% präoperativ. Bezüglich des ONCAB-Verfahrens können die durch die extrakorporale Zirkulation bedingte Inflammation und myokardiale Ischämie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden (Wan et al. 2004).

Der in den vorliegenden Ergebnissen gezeigte Trend zu weniger Transfusionen in der OPCAB-Gruppe zeigte sich auch in anderen Studien (Marin-Cuartas et al. 2022, Biancari et al. 2008). Ein positiver Effekt auf die Morbidität und Mortalität

binnen eines Jahres kann damit in Verbindung gebracht werden (Kuduvalli et al. 2005).

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen ließen sich in unserem Kollektiv keine höheren Raten postoperativ neu aufgetretenen Vorhofflimmerns nach OPCAB-Operation nachweisen (Hueb et al. 2019, Zangrillo et al. 2004). Weiterhin zeigte sich für beide Operationsverfahren eine erhöhte Morbidität mit zunehmendem Alter.

Seltener Erwähnung finden in der Literatur die postoperativen Komplikationen des Low cardiac output Syndroms und gastrointestinale Komplikationen. Diese traten im hier untersuchten Kollektiv jeweils nach dem durchgeführten OPCAB-Verfahren signifikant seltener auf, wohingegen in anderen Studien Tendenzen zu häufigerem Auftreten nach OPCAB-Operationen beschrieben wurden (Biancari et al. 2008, Puskas et al. 2004).

In der Literatur werden häufig drei groß angelegte randomisierte Studien zur Diskussion um Vorzüge eines ON- oder OPCAB-Verfahrens herangezogen. In die CORONARY-Studie (CABG Off or On Pump Revascularization Study) wurden als Multicenter-Studie 4752 Patienten eingeschlossen und innerhalb von 30 Tagen und nach fünf Jahren hinsichtlich des Outcomes evaluiert (Lamy et al. 2012, Lamy et al. 2016). Die in der frühen Analyse signifikante Reduktion von Transfusionen, postoperativem Nierenversagen und pulmonalen Komplikationen wie Pneumonie in der OPCAB-Gruppe konnte in der vorliegenden Arbeit als Trend widergespiegelt werden, erreichte jedoch keine Signifikanz. Allerdings waren Operations- und Beatmungsdauer auch in den hier vorliegenden Ergebnissen bei OPCAB signifikant kürzer. Mortalität, das Auftreten eines perioperativen Myokardinfarkts oder Schlaganfalls waren in der CORONARY-Studie vergleichbar, wohingegen im hier analysierten Kollektiv perioperative Infarkte und Schlaganfälle ausschließlich in der ONCAB-Gruppe auftraten.

Die ROOBY-Studie (Randomized On/Off Bypass), vom Department of Veteran Affairs ebenfalls als Multicenter-Studie angelegt, analysierte 2203 randomisierte Patienten. Im peri- und unmittelbar postoperativen Verlauf waren die Ergebnisse zwischen ONCAB- und OPCAB-Gruppe vergleichbar hinsichtlich Morbidität,

Mortalität, Operations- und Beatmungsdauer; auch die Schlaganfallrate war vergleichbar (Shroyer et al. 2009).

In der GOPCABE-Studie (German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients) wurden Daten von 2539 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 75 Jahren analysiert, ohne einen Unterschied hinsichtlich Morbidität und Mortalität nach 30 Tagen oder 12 Monaten festzustellen; die Schlaganfallrate nach 30 Tagen lag bei 2,2 (OPCAB) beziehungsweise 2,7 Prozent (ONCAB) (Diegeler et al. 2013).

Für die in dieser Arbeit vorliegenden signifikanten Unterschiede bezüglich der Schlaganfallrate finden sich Erklärungen im OPCAB-Operationsverfahren, in welchem eine "aortic no-touch"-Strategie ohne (partielles) Ab- oder Ausklemmen der Aorta verfolgt wird, gegebenenfalls unterstützt durch Verwendung des Heartstring III-Systems bei fortgeschrittener Kalzifizierung der Aorta (Neumann et al. 2019). Dies steht im Einklang mit Ergebnissen einer prospektiv durchgeführten Studie von Emmert et al., worin sich bezüglich Schlaganfallrate und Auftreten schwerer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Komplikationen die signifikante Überlegenheit des OPCAB-Verfahrens ohne partielles Abklemmen der Aorta mit zusätzlicher Verwendung des Heartstring III-Systems für proximale Anastomosen zeigt, im Gegensatz zu Strategien mit partiellem Abklemmen der Aorta oder zum ONCAB-Verfahren (Emmert et al. 2011).

Bezüglich anderer neurologischer Komplikationen schien die Anwendung des Heartstring III-Systems in einer Analyse von Formica et al. jedoch mit erhöhtem Delir-Risiko verbunden zu sein, als möglicher Auslöser wird das erhöhte Risiko zerebraler Mikroembolisationen genannt (Formica et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit war ein derartiger Effekt nicht nachweisbar; das Auftreten eines Delirs war stattdessen in der ONCAB-Gruppe tendenziell höher, jedoch ohne Erreichen einer Signifikanz.

In der Literatur wird angeführt, dass OPCAB sich gerade auch für Patienten mit niedriger LV-Funktion eignen würde (Keeling et al. 2013). Auswertungen aus der eigenen Universitätsklinik unterstützen dies, insbesondere wie unter 4.4 ausgeführt bezüglich der Vollständigkeit der Revaskularisation (Neumann et al. 2022). In einer langfristigeren Analyse findet sich beim mittels OPCAB versorgten

Kollektiv zwar eine erhöhte 5-Jahres-Mortalität, diese scheint bei vergleichbarer 1-Jahres-Mortalität und ursprünglich vergleichbarer Revaskularisation jedoch auch auf andere Einflüsse als das gewählte Operationsverfahren zurückführbar zu sein (Seese et al. 2020).

4.4 Komplettrevaskularisation und verwendete Gefäße

Die Definitionen der vollständigen Revaskularisation können uneinheitlich sein bezüglich Fokus auf Anatomie oder Funktion, dies muss bei Vergleichen in der Literatur berücksichtigt werden (Lattouf et al. 2008, Vander Salm et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit wurde die unter 2.4.2 beschriebene Definition verwendet. Insgesamt zeigt sich jedoch ein Vorteil bezüglich des Überlebens beim Erreichen einer vollständigen Revaskularisation - zum Beispiel in Form einer Index-Berechnung, welche auch in unserer Analyse zur Anwendung kam - vor allem bei ungünstigen Voraussetzungen wie höherem Alter, starker Symptomatik und reduzierter LV-Funktion (Leviner et al. 2018). Auch scheint der Effekt einer bestmöglichen oder vollständigen Revaskularisation auf die Senkung der Mortalität über ein 10-Jahres-Intervall anzuhalten; Marin-Cuartas et al. untersuchten hierfür Fälle mit vorbestehender schwerwiegender Einschränkung der LV-Funktion. Obwohl dort OPCAB häufiger mit einer inkompletten Revaskularisation assoziiert war, ergab sich in dem Kollektiv das beste Outcome, welches eine vollständige Revaskularisation unter OPCAB erreichte (Marin-Cuartas et al. 2022).

Weitere Auswertungen aus der eigenen Universitätsklinik zeigen, dass insbesondere trotz deutlich eingeschränkter LV-Funktion eine vollständige Revaskularisation im Rahmen einer OPCAB-Prozedur möglich ist; große chirurgische Erfahrung ist hierfür ein wesentlicher Faktor (Neumann et al. 2022). Untermuert wird dies durch die Ergebnisse vorangegangener Studien (Puskas et al. 2003, Emmert et al. 2012).

Zudem gibt es Hinweise, dass die Verwendung des Heartstring III-Systems im OPCAB-Verfahren die Komplettrevaskularisation verbessert (Formica et al. 2018); die Anwendung war auch Teil der hier analysierten Operationstechnik.

In der vorliegenden Analyse war die Vollständigkeit der Revaskularisation zwischen den beiden Gruppen vergleichbar, was im Gegensatz zu anderen Studien steht, die im OPCAB-Verfahren ungünstigere Revaskularisationsraten erreichten, so auch die CORONARY-Studie (Biancari et al. 2008, Harling et al. 2013, Lamy et al. 2012). Im OPCAB-Verfahren war die Revaskularisation zudem in der vorliegenden Arbeit in kürzerer Operationszeit zu erreichen.

Bezüglich der als Bypassmaterial ("Graft") verwendeten Gefäße und der prospektiven Offenheitsraten zeigen sich positive Einflüsse des OPCAB-Verfahrens in Form von häufiger zum Einsatz kommenden bilateralen A. mammaria-Interponaten. Ebenfalls günstig wirkt sich jüngeres Alter aus, da im Vergleich zu älteren Patienten - vermutlich aufgrund der Gefäßqualität und weniger häufig vorkommenden Komorbiditäten wie Diabetes mellitus - eher Gefäße mit besseren Langzeitergebnissen (wie bereits unter 2.4.2 beschrieben) als Graft verwendet werden können.

4.5 Outcome

Zwar sind in der vorliegenden Studie nur begrenzte und eher kurzfristige Informationen zum Outcome erfasst, in der Literatur existieren jedoch diverse Aufarbeitungen zum Vergleich von OPCAB und ONCAB. Matkovic et al. zeigten wie auch in der hier vorliegenden Analyse einerseits positive kurzfristige Auswirkungen einer OPCAB-Prozedur wie kürzere OP-Dauer, kürzere Verweildauern in intensivmedizinischer und gesamter Krankenhaus-Behandlung sowie niedrigere Transfusionsraten, als auch letztlich über einen Zeitraum von 5 Jahren keinen Nachteil im Überleben, schwerwiegenden kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen und erneut notwendiger Revaskularisation. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei diesen Patienten erhöhte perioperative Risiken wie auch eine niedrigere Ejektionsfraktion vorlagen, ist die OPCAB-Chirurgie für diese Patienten bei entsprechender chirurgischer Erfahrung und regelmäßiger Durchführung in hoher Fallzahl in Betracht zu ziehen (Matkovic et al. 2019). Dies wird auch durch die ESC/EACTS Guidelines empfohlen (Neumann et al. 2018). Auch die CORONARY-Studie konnte trotz der niedrigeren Revaskularisationsrate des OPCAB-Verfahrens im frühen Intervall

nach im Median 4,8 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen ON- und OPCAB bezüglich "Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Nierenversagen oder wiederholter koronarer Revaskularisation" feststellen (Lamy et al. 2016). Die ROOBY-Studie zeigte jedoch nach 5 Jahren ein niedrigeres Gesamtüberleben sowie erhöhte Komplikationsraten für das OPCAB-Verfahren, unterliegt jedoch der Limitation einer geringeren chirurgischen Erfahrung der Operateure im Vergleich zu CORONARY oder GOPCABE (Shroyer et al. 2017).

Langfristige Daten erhoben Bassano et al., die bezüglich schwerwiegender kardialer und zerebrovaskulärer Komplikationen auch nach ≥ 14 Jahren keinen Nachteil der OPCAB-Prozedur nachweisen konnten (Bassano et al. 2022). Auch die MASS III-Studie zeigte nach 10 Jahren keinen Unterschied bezüglich Mortalität, Schlaganfall- oder Myokardinfarkt- sowie Reinterventionsrate im Vergleich der beiden Operationstechniken (Hueb et al. 2019). Eine Meta-Analyse von Harling et al. zum kurz- und mittelfristigen Outcome untersucht den Fall eines ACS mit OP-Indikation als Notfall oder dringlich; hier fiel eine vergleichbare Mortalität und Reinterventionsrate bei jedoch häufiger vorliegender inkompletter Revaskularisation im Falle einer OPCAB-Operation auf (Harling et al. 2013). Bei ähnlichen Voraussetzungen konnte in der vorliegenden Arbeit eine Komplettrevaskularisation beobachtet werden; daraus lässt sich ein Vorteil der mittels OPCAB versorgten Patienten ableiten.

In den hier vorliegenden kurzfristigen Ergebnissen ist vor allem die LV-Funktion im weiteren Verlauf zu beachten. Zwar ergaben sich in der ONCAB-Gruppe prozentual mehr gute Ergebnisse (EF $>50\%$), jedoch traten - wenn auch ohne Signifikanz - hier auch Fälle mittel- oder hochgradig eingeschränkter LV-Funktion auf, was für das OPCAB-Kollektiv der nachuntersuchten Patienten nicht der Fall war. So ist auch eine Reintervention im kurzfristigen Verlauf nur im ONCAB-Kollektiv beschrieben, nicht jedoch in der OPCAB-Gruppe.

4.6 Grenzen der vorliegenden Studie

Grundsätzlich ist in der vorliegenden Arbeit von einer guten Vergleichbarkeit zwischen den untersuchten Gruppen auszugehen. Allerdings ist aufgrund der

retrospektiven Natur dieser Studie anzumerken, dass weder eine Verblindung noch eine Randomisierung der Probanden möglich war. Des Weiteren war es aufgrund der Abhängigkeit von der Dokumentationsqualität nicht möglich, alle analysierten Parameter bei jedem Patienten vollständig zu erfassen. Zudem war die Wahl des Operationsverfahrens von der Präferenz der Operateure abhängig, dementsprechend auch von der operativen Fähigkeit und Erfahrung. Ein Bias im Outcome ist folglich nicht auszuschließen. Jedoch ist die chirurgische Präferenz nicht nur vom eigenen Können abhängig, es existiert auch bei erfahrenen Chirurgen eine gewisse Selektionsbias aufgrund der Umstände - so sind in der Literatur komplizierende kardiale Voraussetzungen ventrikulär oder gefäßbedingt tendenziell eher mit einer Entscheidung für ONCAB verknüpft, um ein ruhiggestelltes Operationsfeld zu erreichen. Andere Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren führen eher zur Entscheidung für OPCAB (Fan et al. 2021).

Weiterhin handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische Studie, wodurch einerseits eine deutlich geringere Fallzahl als bei multizentrisch angelegten Studien zu erwarten ist, andererseits auch einen kleineren Kreis von Operateuren, wie bereits weiter oben angedeutet, einbezieht.

Bezüglich des Outcomes ist weiterhin zu erwähnen, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht nach einem regulär festgelegten Intervall und Erfassungsschema erhoben wurden, insgesamt nur für einen begrenzten Teil des Kollektivs vorlagen und die ONCAB-Gruppe hier überrepräsentiert war. Zwar lässt sich für die OPCAB-Gruppe ein längeres Nachsorgeintervall feststellen, es liegen jedoch keine langfristigen Ergebnisse über Jahre vor. Nicht auszuschließen ist, dass ungünstige Outcomes nicht vorstellig wurden und dementsprechend nicht erfasst werden konnten. Um positive Ergebnisse des peri- und unmittelbar postoperativen Verlaufs langfristig beurteilen zu können, wäre für die Zukunft ein prospektives Konzept mit festgelegten Kontrollzeiträumen und vergleichbarer Erfassung notwendig. Dabei könnte zusätzlich auch näher auf die Funktion der einzelnen Bypassgefäße eingegangen werden, beispielsweise in Form angiographischer Kontrollen, um die operative Komplettrevaskularisation im Verlauf zu beurteilen (Raghuram et al. 2018).

4.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eindrücklich, dass die OPCAB-Chirurgie eine verlässliche und komplikationsarme Alternative zum herkömmlichen ONCAB-Verfahren bildet. Dies gilt insbesondere für die Reduzierung der postoperativen Morbidität, erkennbar an einer signifikant geringeren Rate von postoperativem LCOS, Schlaganfällen und gastrointestinalen Komplikationen. Auch bei komplexeren Fällen mit multiplen Bypässen und mehreren betroffenen Gefäßen erwies sich das OPCAB-Verfahren als zuverlässig und effektiv in der vollständigen Revaskularisation. Zudem zeigte sich diese Methode als besonders geeignet für Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen.

Bezüglich der operativen Planung wurde festgestellt, dass notfallmäßig operierte Patienten in beiden Gruppen einen komplikationsreicheren Verlauf hatten. Dabei war die Komplikationsrate bei Patienten, die mittels ONCAB operiert wurden, signifikant höher. Abschließend ist jedoch gemäß der aktuellen Literatur zu betonen, dass die Erfahrung der chirurgischen Teams und der Fachabteilungen einen maßgeblichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat. Daher muss bei der Wahl des chirurgischen Verfahrens stets die individuelle Situation jedes Patienten sorgfältig berücksichtigt werden (Hueb et al., 2019).

5 Zusammenfassung

Die koronare Bypasschirurgie stellt, neben der interventionellen Therapie mittels perkutaner koronarer Intervention, ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms dar. Diese chirurgische Intervention kann mit und ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (On- und Off-Pump) durchgeführt werden, wobei der Anteil der Off-Pump durchgeführten Eingriffe in den letzten Jahren zugenommen hat.

Ziel der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Studie war es, beide Verfahren hinsichtlich des peri- und postoperativen Verlaufs sowie des Outcomes zu vergleichen.

In die Studie wurden 205 in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Tübingen Bypass-operierte Patienten eingeschlossen. Beide Gruppen waren hinsichtlich ihres Risikoprofils und ihrer kardialen Ausgangssituation vergleichbar.

Es konnte gezeigt werden, dass das Off-Pump-Verfahren für verschiedene Endpunkte wie Dauer der intensivmedizinischen Betreuung, des postoperativen Kommas sowie der postoperativen Beatmung, zudem für postoperativen Inotropikabedarf, den Anteil an revisionsbedürftigen Nachblutungen, die Operationsdauer und das Auftreten von postoperativem Low cardiac output Syndrom, Schlaganfall und gastrointestinalen Komplikationen ein signifikant besseres Ergebnis aufwies. Bezüglich des Erreichens einer Komplettrivaskularisation war das OPCAB-Verfahren im Vergleich zu den Ergebnissen vorangegangener Studien nicht nachteilig, es ließen sich hier gleichwertige Ergebnisse erzielen.

Schließlich handelt es sich bei der Off-Pump-Chirurgie um ein zunehmend etabliertes und in erfahrenen Zentren gut durchführbares Verfahren, das im Falle eines akuten Koronarsyndroms zu einer rascheren Rekonvaleszenz und Verringerung von postoperativen Komplikationen beitragen kann; inwieweit es sich auch positiv auf den langfristigen postoperativen Verlauf auswirkt, sollte durch weitere prospektive Studien mit festgelegtem Nachsorgeschema untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abdelshafy, M, Caliskan, K, et al. (2022) Temporary Right-Ventricular Assist Devices: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11: 613.
- Aikawa, M & Libby, P (2004) The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovascular pathology*, 13: 125-138.
- Andersson, B, Nilsson, J, et al. (2005) Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Journal of British Surgery*, 92: 326-333.
- Bassano, C, Nardi, P, et al. (2022) Long-Term Follow-Up of Device-Assisted Clampless Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Compared with Conventional On-Pump Technique. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19.
- Beckmann, A, Funkat, A K, et al. (2017) German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 65: 505-518.
- Beckmann, A, Meyer, R, et al. (2020) German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 68: 263-276.
- Bennett, J A, Riegel, B, et al. (2002) Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart & Lung*, 31: 262-270.
- Biancari, F, Mahar, M a A, et al. (2008) Immediate and Intermediate Outcome After Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Surgery in Patients With Unstable Angina Pectoris. *The Annals of Thoracic Surgery*, 86: 1147-1152.
- Bone, R C, Balk, R A, et al. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101: 1644-1655.
- Borst, C, Jansen, E W, et al. (1996) Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ("Octopus"). *Journal of the American College of Cardiology*, 27: 1356-1364.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, 6. Auflage. Version 6.0. 2022. URL: www.khk.versorgungsleitlinien.de. DOI: 10.6101/AZQ/000441. [Zugriff 22.10.2023]
- Butler, J, Rocker, G M, et al. (1993) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*, 55: 552-559.
- Campeau, L (1976) Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54: 522-523.
- Chang, M, Lee, C W, et al. (2017) Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non–ST-elevation acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 120: 380-386.
- Chatterjee, A, Feldmann, C, et al. (2018) The momentum of HeartMate 3: a novel active magnetically levitated centrifugal left ventricular assist device (LVAD). *Journal of Thoracic Disease*, 10: S1790.

- Chertow, G M, Levy, E M, et al. (1998) Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American journal of medicine*, 104: 343-348.
- Christenson, R H & Azzazy, H M E (1998) Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry*, 44: 1855-1864.
- Collet, J-P, Thiele, H, et al. (2020) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 42: 1289-1367.
- Danaei, G, Ding, E L, et al. (2009) The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS medicine*, 6: e1000058.
- Davies, M J (2000) The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 83: 361-366.
- Deng, M C, Dasch, B, et al. (1996) Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*, 62: 184-190.
- Detter, C, Reichenspurner, H, et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting (MIDCAB) and off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB): two techniques for beating heart surgery. *Heart Surg Forum*, 2002. 157-162.
- Diegeler, A, Börgermann, J, et al. (2013) Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *New England Journal of Medicine*, 368: 1189-1198.
- Eckel, R H, Grundy, S M, et al. (2005) The metabolic syndrome. *The lancet*, 365: 1415-1428.
- El Derh, M S, Twab, S M A, et al. (2021) The cardioprotective effect of intralipid in decreasing the ischemic insults during off-pump coronary artery revascularization. *Ain Shams Journal of Anesthesiology*, 13.
- Emmert, M Y, Salzberg, S P, et al. (2012) Off-pump surgery for the poor ventricle? *Heart and vessels*, 27: 258-264.
- Emmert, M Y, Seifert, B, et al. (2011) Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142: 1499-1506.
- Erbel, R, Engel, H, et al. (1997) Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. *Z Kardiol*, 86: 1040-1063.
- Fan, G P, Wang, X, et al. (2021) Surgeons' Preference for Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Heart Surgery Forum*, 24: E422-E426.
- Fattouch, K, Guccione, F, et al. (2009) Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137: 650-657.
- Formica, F, Tata, G, et al. (2018) Incidence of perioperative stroke in clampless aortic anastomosis during off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart and Vessels*, 33: 595-604.

- Gibbon Jr, J H & Hill, J D (1982) Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *The Annals of thoracic surgery*, 34: 337-341.
- Gordon, T, Kannel, W B, et al. (1978) Menopause and coronary heart disease: the Framingham Study. *Annals of internal medicine*, 89: 157-161.
- Gößwald, A, Schienkiewitz, A, et al. (2013) Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland.
- Harling, L, Moscarelli, M, et al. (2013) The effect of off-pump coronary artery bypass on mortality after acute coronary syndrome: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 169: 339-348.
- Hartley, A, Marshall, D C, et al. (2016) Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*, 133: 1916-1926.
- Heidemann, C, Scheidt-Nave, C, et al. 2021. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. Robert Koch-Institut.
- Hijazi, E M (2010) Comparative study of traditional long incision vein harvesting and multiple incisions with small skin bridges in patients with coronary artery bypass grafting at King Abdullah University Hospital-Jordan. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 25: 197-201.
- Hochman, J S, Sleeper, L A, et al. (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *New England Journal of Medicine*, 341: 625-634.
- Holmberg, S, Serzysko, W, et al. (1971) Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. *Acta Medica Scandinavica*, 190: 465-480.
- Hueb, W, Rezende, P C, et al. (2019) Ten-Year Follow-Up of Off-Pump and On-Pump Multivessel Coronary Artery Bypass Grafting: MASS III. *Angiology*, 70: 337-344.
- Ibanez, B, James, S, et al. (2017) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39: 119-177.
- Isomaa, B, Almgren, P, et al. (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 24: 683-689.
- Joo, H C, Youn, Y N, et al. (2018) The feasibility and safety of off-pump coronary bypass surgery in emergency revascularization. *Journal of Thoracic Disease*, 10: 2268-2278.
- Kannel, W B, Hjortland, M C, et al. (1976) Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Annals of internal medicine*, 85: 447-452.
- Karangelis, D, Oikonomou, K, et al. (2011) Gastrointestinal complications following heart surgery: An updated review. *Eur J Cardiovasc Med*, 1: 34-37.
- Keeley, E C & Hillis, L D (2007) Primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 356: 47-54.

- Keeling, W B, Williams, M L, et al. (2013) Off-pump and on-pump coronary revascularization in patients with low ejection fraction: a report from the society of thoracic surgeons national database. *The Annals of thoracic surgery*, 96: 83-89.
- Kuduvalli, M, Oo, A Y, et al. (2005) Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 27: 592-598.
- Lakka, H-M, Laaksonen, D E, et al. (2002) The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*, 288: 2709-2716.
- Lampert, T (2010) Tabakkonsum, sportliche Inaktivität und Adipositas: Assoziationen mit dem sozialen Status.
- Lamy, A, Devereaux, P, et al. (2012) Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *New England Journal of Medicine*, 366: 1489-1497.
- Lamy, A, Devereaux, P J, et al. (2016) Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *New England Journal of Medicine*, 375: 2359-2368.
- Lattouf, O M, Thourani, V H, et al. (2008) Influence of on-pump versus off-pump techniques and completeness of revascularization on long-term survival after coronary artery bypass. *The Annals of thoracic surgery*, 86: 797-805.
- Lee, D C, Oz, M C, et al. (2003) Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 125: 115-120.
- Leviner, D B, Torregrossa, G, et al. (2018) Incomplete revascularization: what the surgeon needs to know. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 7: 463-469.
- Loberman, D, Consalvi, C, et al. (2018) Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Artery Bypass Surgery—More Than a Decade of Experience in a Single Center. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 66: 452-456.
- Locker, C, Mohr, R, et al. (2003) Myocardial revascularization for acute myocardial infarction: benefits and drawbacks of avoiding cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 76: 771-776.
- Locker, C, Shapira, I, et al. (2000) Emergency myocardial revascularization for acute myocardial infarction: survival benefits of avoiding cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 17: 234-238.
- Malm, C, Hansson, E, et al. (2016) Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117: 309-315.
- Marik, P E & Taeb, A M (2017) SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*, 9: 943.
- Marin-Cuartas, M, Deo, S V, et al. (2022) Off-pump coronary artery bypass grafting is safe and effective in patients with severe left ventricular dysfunction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 61: 705-713.
- Matkovic, M, Tutus, V, et al. (2019) Long Term Outcomes of The Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting In A High-Volume Center. *Scientific Reports*, 9.

- Mcmanus, D D, Gore, J, et al. (2011) Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*, 124: 40-47.
- Meybohm, P, Muellenbach, R, et al. (2017) Patient blood management in cardiac surgery. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 31: 247-265.
- Montalescot, G, Sechtem, U, et al. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 34: 2949-3003.
- Morris, F & Brady, W J (2002) ABC of clinical electrocardiography: Acute myocardial infarction—Part I. *BMJ*, 324: 831-834.
- Moussa, I D, Mohananey, D, et al. (2020) Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*, 76: 1521-1531.
- Nashef, S A, Roques, F, et al. (2012) Euroscore ii. *European journal of cardiothoracic surgery*, 41: 734-745.
- New York Heart Association & Committee, N Y H a C 1979. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*, Little, Brown Medical Division.
- Neumann, A, Serna-Higuaita, L, et al. (2022) Off-pump coronary artery bypass grafting for patients with severely reduced ventricular function-A justified strategy? *Journal of Cardiac Surgery*, 37: 7-17.
- Neumann, A, Vöhringer, L, et al. (2019) Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Coronary Syndrome: Focus on Safety and Completeness of Revascularization. *Thorac Cardiovasc Surg*.
- Neumann, F-J, Sousa-Uva, M, et al. (2018) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40: 87-165.
- Obesity, W (2000) preventing and managing the global epidemic. Geneva. WHO Technical report series, 894: 252.
- Ochi, M, Hatori, N, et al. (2003) Application of off-pump coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome requiring emergency surgery. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery*, 9: 29-35.
- Pilote, L, Dasgupta, K, et al. (2007) A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *Cmaj*, 176: S1-S44.
- Puskas, J D, Williams, W H, et al. (2003) Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125: 797-808.
- Puskas, J D, Williams, W H, et al. (2004) Off-Pump vs Conventional Coronary Artery Bypass Grafting: Early and 1-Year Graft Patency, Cost, and Quality-of-Life OutcomesA Randomized Trial. *JAMA*, 291: 1841-1849.
- Raghuram, A R R, Subramanyan, K, et al. (2018) Graft patency study in off-pump coronary artery bypass surgery. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 34: 6-10.

- Ramanathan, K, Abel, J G, et al. (2017) Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 70: 2995-3006.
- Rastan, A J, Eckenstein, J I, et al. (2006) Emergency Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 114: I-477-I-485.
- Reichlin, T, Twerenbold, R, et al. (2012) Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *The American journal of medicine*, 125: 1205-1213. e1201.
- Roach, G W, Kanchuger, M, et al. (1996) Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 335: 1857-1864.
- Roffi, M, Patrono, C, et al. (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37: 267-315.
- Sabaté, M, Brugaletta, S, et al. (2016) Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *The Lancet*, 387: 357-366.
- Sajja, L R (2014) The journey of surgery for coronary artery disease in India: adoption, customization and innovation. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 30: 116-128.
- Schlensak, C, Doenst, T, et al. (2002) Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 123: 1199-1205.
- Scott, B H, Seifert, F C, et al. (2008) Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 11: 15-19.
- Sechtem, U, Achenbach, S, et al. 2013. ESC Pocket Guidelines: Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie–Herz-und Kreislaufforschung eV.
- Seese, L, Sultan, I, et al. (2020) Off-pump coronary artery bypass surgery lacks a longitudinal survival advantage in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of Cardiac Surgery*, 35: 1793-1801.
- Shroyer, A L, Grover, F L, et al. (2009) On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 361: 1827-1837.
- Shroyer, A L, Hattler, B, et al. (2017) Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *New England Journal of Medicine*, 377: 623-632.
- Taggart, D P (2013) Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Annals of cardiothoracic surgery*, 2: 427.
- Tavakol, M, Ashraf, S, et al. (2012) Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Global journal of health science*, 4: 65.

- Townsend, N, Wilson, L, et al. (2016) Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37: 3232-3245.
- Valgimigli, M, Gagnor, A, et al. (2015) Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *The Lancet*, 385: 2465-2476.
- Van De Werf, F, Ardissino, D, et al. (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 24: 28-66.
- Vander Salm, T J, Kip, K E, et al. (2002) What constitutes optimal surgical revascularization? Answers from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Journal of the American College of Cardiology*, 39: 565-572.
- Vercaemst, L (2008) Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *The Journal of extra-corporeal Technology*, 40: 257.
- Vidal, J (2002) Updated review on the benefits of weight loss. *International Journal of Obesity*, 26: S25-S28.
- Wan, I Y, Arifi, A A, et al. (2004) Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 127: 1624-1631.
- Wang, X, Magkos, F, et al. (2011) Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 885-893.
- Warren, O J, Smith, A J, et al. (2009) The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 23: 223-231.
- Weiss, E S, Chang, D D, et al. (2008) Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: A review of California discharge data. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135: 503-511.e503.
- Yie, K, Na, C-Y, et al. (2008) Angiographic results of the radial artery graft patency according to the degree of native coronary stenosis. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 33: 341-348.
- Yusuf, S, Hawken, S, et al. (2004) Investigators IS. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364: 937-952.
- Zangrillo, A, Landoni, G, et al. (2004) Predictors of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 18: 704-708.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Christian Schlensak durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Dr. Anneke Neumann.

Die Erhebung der Daten aus den Patientenakten (nach Einarbeitung durch Frau Dr. Neumann) sowie die weitere statistische Auswertung erfolgten durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Singen, den 01.11.2023

Julia Fischer

8 Veröffentlichungen

Neumann, A, Vöhringer, L, **Fischer, J**, et al. (2019) Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Coronary Syndrome: Focus on Safety and Completeness of Revascularization. Thorac Cardiovasc Surg.

9 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Schlensak für die freundliche Überlassung des Themas sowie seine fachliche Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Anneke Neumann für die Einarbeitung sowie die zuverlässige und kompetente Betreuung während aller Phasen des Promotionsprojektes.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Florian Kister für seine Unterstützung, stetige Motivation und hilfreichen Anmerkungen. Ohne ihn wäre diese Arbeit in der abschließenden Form nicht möglich gewesen.