

Versorgung akuter Myokardinfarkte
in der Kardiochirurgie – sofortige
oder verzögerte Operation?

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

vorgelegt von Oster, Lukas Malte
aus Koblenz

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Böning

Gutachter: Prof. Dr. Fischer-Rasokat

Tag der Disputation: 22.02.2023

Meinen Eltern

1 INHALT

1	Einleitung	1
1.1	Definition des Myokardinfarktes	2
1.2	Pathophysiologie und Klinik des Myokardinfarktes	4
1.2.1	Koronare Herzkrankheit	4
1.2.2	Akutes Koronarsyndrom.....	6
1.2.3	Akuter Myokardinfarkt	6
1.2.4	Komplikationen des Myokardinfarktes	7
1.3	Diagnostik des Myokardinfarktes.....	8
1.3.1	Elektrokardiogramm	9
1.3.2	Kardiale Biomarker.....	9
1.3.3	Bildgebende Verfahren.....	10
1.4	Therapie des Myokardinfarktes	12
1.4.1	Medikamentöse Therapie	14
1.4.2	Perkutane Koronarintervention.....	14
1.4.3	Chirurgische Koronarrevaskularisation	15
1.4.4	Wahl des Revaskularisationsverfahrens.....	23
1.4.5	Komplikationen des operativen Vorgehens	26
1.4.6	Timing der Revaskularisation	27
2	Fragestellung	32
3	Methoden	33
3.1	Studiendesign	33
3.2	Ethikvotum	33
3.3	Definition der Studienpopulation.....	33
3.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	33
3.3.2	Identifikation	34
3.3.3	Quelldaten.....	36
3.3.4	Gruppeneinteilung.....	37

3.4	Datenerfassung.....	37
3.4.1	Datenerfassungstabelle.....	37
3.4.2	Präoperative Daten	38
3.4.3	Perioperative Daten	40
3.4.4	Postoperative Daten.....	40
3.4.5	Langzeit-Follow-UP	41
3.5	Primär- und Sekundär-Endpunkte	42
3.6	Störvariablen	43
3.7	Statistische Analyse	44
3.7.1	Software und statistische Verfahren	44
4	Ergebnisse	48
4.1	Baseline-Charakteristika	48
4.2	Verzögerungsgrund.....	50
4.3	Intraoperative Parameter.....	51
4.4	Kurzzeit-Outcomes.....	54
4.4.1	Primärer Endpunkt	54
4.4.2	Postoperatives Kurzzeit-Überleben	57
4.4.3	Perioperative kardio- und cerebrovaskuläre Funktion.....	57
4.4.4	Perioperative Freisetzung kardialer Biomarker	59
4.4.5	Perioperative Hämodynamik	62
4.4.6	Perioperativer Transfusionsbedarf.....	64
4.4.7	Perioperative Lungenfunktion.....	65
4.4.8	Perioperative Nierenfunktion	66
4.4.9	Perioperative Inflammation.....	68
4.4.10	Postoperative Verweildauern.....	70

4.5	Langzeit-Follow-Up	71
4.5.1	Langzeit-Überleben und Gesundheitsstatus	71
4.5.2	Kaplan-Meier-Überlebensfunktion	73
4.5.3	Prädiktoren der Langzeit-Letalität.....	74
5	Diskussion.....	76
5.1	Postoperative Letalität und Überleben.....	76
5.1.1	Postoperative Letalität.....	76
5.1.2	Kurzzeit- und Langzeit-Überleben	77
5.1.3	Erklärungsansätze	78
5.2	Auswirkung des Timings auf weitere Outcomes	83
5.2.1	Kardio- und cerebrovaskuläre Komplikationen	83
5.2.2	Perioperative Freisetzung kardialer Biomarker	84
5.2.3	Perioperative Hämodynamik	85
5.2.4	Perioperativer Transfusionsbedarf.....	85
5.2.5	Perioperative Lungenfunktion.....	86
5.2.6	Perioperative Nierenfunktion	86
5.2.7	Perioperative Inflammation.....	88
5.2.8	Postoperative Verweildauern.....	89
5.2.9	Weitere Einflussfaktoren der Outcomes	89
5.3	Outcome-Unterschied zwischen STEMI und NSTEMI	89
5.4	Interimsletalität bei verzögerter Strategie	90
5.5	Gründe für eine Verzögerung der Operation	92
5.6	Subgruppenanalysen	93
5.6.1	Subgruppenanalyse des Alters und der LVEF	93
5.6.2	Subgruppenanalyse verzögerte Therapie.....	94
5.7	Fazit und Implikationen für zukünftige Studien	96

6	Zusammenfassung.....	99
6.1	Deutsch.....	99
6.2	Englisch	100
7	Abkürzungsverzeichnis	101
8	Abbildungsverzeichnis.....	104
9	Tabellenverzeichnis.....	104
10	Literaturverzeichnis	105
11	Anhang.....	119
11.1	Excel-Tabelle	119
11.2	Follow-Up-Brief	124
12	Publikationsverzeichnis	126
12.1	Publikationen.....	126
12.2	Kongressbeiträge	126
13	Ehrenwörtliche Erklärung	127
14	Danksagungen	128

1 EINLEITUNG

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen seit Jahrzehnten, mit 8,9 Millionen Fällen (16%) im Jahr 2019, die weltweit häufigste Todesursache dar [1]. In Deutschland sind im gleichen Jahr mehr als ein Drittel der Todesfälle (35%) auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen [2]. Nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und deren Folgen ist ein neuer oder rezidivierender akuter Myokardinfarkt (AMI) im Jahr 2019 für 4,7% aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich [2]. Im gleichen Jahr wurde bei circa (ca.) 500 von 100.000 Einwohnern eine Koronarrevaskularisation durchgeführt [3, 4]. Das Verhältnis der beiden Revaskularisations-Strategien – perkutane Koronarintervention (*percutaneous coronary intervention* = PCI) und aortokoronare Bypass-Operation (*coronary artery bypass graft* = CABG) – lag bei ungefähr 10:1 [5]. Aus der aktuellen Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) geht hervor, dass im Jahr 2019 knapp 175.000 Prozeduren am Herzen durchgeführt wurden, davon waren 25% isolierte oder kombinierte CABG-OPs (OP = Operation) [6]. Geschichtlich betrachtet war die CABG-OP seit der ersten Anwendung im Jahre 1964 durch Kolesov lange Zeit die einzige Möglichkeit einer Revaskularisation der Koronargefäße, bis 1977 die PCI entwickelt wurde [7, 8]. Trotz fortschreitender Entwicklung beider Strategien nimmt die Häufigkeit operativer Eingriffe an den Koronarien zu Gunsten des weniger invasiven und zügigeren interventionellen Verfahrens stetig ab. Von ehemals über 60.000 isolierten und kombinierten CABG-OPs im Jahr 2006 sank die Zahl der Eingriffe bis 2019 um 33% [6]. Die PCI als konkurrierendes Revaskularisations-Verfahren stieg im gleichen Zeitraum um 19% an [4, 9].

Durch den Erkenntnisgewinn einiger Studien der vergangenen Jahre sind die Empfehlungen bezüglich der Verfahrenswahl in den aktuellen Leitlinien für die meisten Situationen klar definiert [10]. Die Entwicklung beider konkurrierender Strategien bedingt eine Veränderung der Patientenpopulationen für die jeweilige Modalität. Auf der einen Seite profitieren Patienten mit sehr komplexer Koronaranatomie, mit zwei oder mehr betroffenen Koronargefäßen, Diabetiker und solche mit stark reduzierter Pumpfunktion besonders von der operativen Versorgung. Hinzu kommen Patienten, welche aufgrund periprozeduraler Komplikationen der PCI eine umgehende OP benötigen oder im Zuge der Intervention nicht adäquat versorgt werden konnten. Außerdem ist das operative Vorgehen in der Regel (i. d. R.) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, bei gleichzeitig bestehender Indikation zur Herzklappen-OP sowie im Falle gewisser infarktassoziierter mechanischer Komplikationen empfohlen [10].

Auf der anderen Seite kommen durch die demographische Entwicklung zunehmend schwerkranke Patienten mit erhöhtem Risikoprofil durch hohes Alter und viele Komorbiditäten für eine operative Revaskularisation in Frage [11, 12]. Alle diese Faktoren führen bei allgemeinem Rückgang der OPs insgesamt zu einer Konzentration von Hochrisikopatienten, welche eine operative Behandlung benötigen.

Bei Patienten mit AMI, die operativ versorgt werden müssen, ist eine seit vielen Jahren diskutierte Frage die des optimalen *Timings* der Operation: Grundsätzlich steht hier die Idee, mit einer frühzeitigen Operation möglichst viel Myokard zu retten, dem Ansatz gegenüber, die Patienten nach Abklingen des Akutgeschehens in einem elektiven Kontext sicherer versorgen zu können.

1.1 Definition des Myokardinfarktes

Ein Myokardinfarkt (MI) bezeichnet den Untergang von Herzgewebe, welcher durch eine akute Ischämie des Myokards aufgrund einer Sauerstoffunterversorgung hervorgerufen wird [13]. Nach der aktuellen vierten universellen Definition wird mittlerweile zwischen einem Myokardschaden (*myocardial injury*) und einem Myokardinfarkt unterschieden. Ersteres liegt vor, wenn der laborchemische Nachweis eines erhöhten herzspezifischen Biomarkers – vorzugsweise kardiales Troponin I oder T (TNI beziehungsweise TNT) – erbracht wurde. Dabei muss mindestens ein gemessener Wert über dem oberen Referenzwert (*upper reference limit* = URL) liegen, welcher dem 99. Perzentil der Wertausprägung in gesunden Probanden entspricht. Eine *akute* myokardiale Verletzung liegt vor, wenn die gemessenen Werte eine Dynamik mit Anstieg oder Abfall bieten.

Ein akuter MI liegt demnach vor, wenn eine akute myokardiale Verletzung besteht und mit Hilfe klinischer Aspekte mit einer akuten Myokardischämie in Zusammenhang gebracht werden kann. Anhand klinischer, pathologischer und prognostischer Unterschiede werden fünf Typen eines MI unterschieden [13]:

- Typ 1: teilweise oder vollständige Verlegung eines Koronargefäßes durch einen Thrombus, ausgelöst durch Ruptur oder Erosion einer atherosklerotischen Plaque im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK)
- Typ 2: Missverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf verschiedenster Ursachen, nicht jedoch aufgrund einer thrombotischen Verlegung durch Plaqueruptur oder -erosion.

Beispielsweise (bspw.) im Rahmen einer schweren (akuten) Anämie, einer respiratorischen Insuffizienz, ausgeprägter Herzrhythmusstörungen oder eines Kreislaufversagens (bei gleichzeitig bestehender KHK).

Andere Ursachen können ein Koronarspasmus, ein Embolus oder eine Dissektion mit Lumeneinengung beziehungsweise (bzw.) -verlegung sein.

- Typ 3: Plötzlicher Herztod mit klinischem Hinweis für einen AMI ohne die Möglichkeit der Bestimmung von kardialen Biomarkern (da zuvor verstorben oder noch nicht erhöht)
- Typ 4: periprozeduraler AMI nach PCI
- Typ 5: periprozeduraler AMI nach CABG-OP

Da sich die vorliegende Arbeit mit der operativen Versorgung von akuten Myokardinfarkten beschäftigt, werden die Typen 3 und 4 nicht weiter erläutert.

Prinzipiell müssen für das Vorliegen eines AMI vom Typ 1 oder 2 neben den oben erwähnten ursächlichen Mechanismen bzw. Pathologien und dem Nachweis eines *myocardial injury* folgende klinische Manifestationen vorliegen:

- klinische Symptome einer akuten Myokardischämie
- mutmaßlich neue signifikante ST-Streckenveränderungen, ein neuer Linksschenkelblock (LSB) oder die Ausbildung einer pathologischen Q-Zacke im Elektrokardiogramm (EKG)
- nachweislicher Untergang von zuvor vitalem Myokard oder neue regionale Wandbewegungsstörungen mit Hilfe von bildgebenden Verfahren
- Nachweis eines intrakoronaren Thrombus mittels Koronarangiographie oder Obduktion

Für einen AMI vom Typ 5 muss der Nachweis einer willkürlich definierten pathologischen Troponin-Werterhöhung um mehr als das 10-fache bei normwertiger Ausgangslage erbracht werden. Zusätzlich muss eines der folgenden Kriterien vorliegen:

- neue pathologische Q-Zacke oder ein neuer LSB
- angiographischer Nachweis einer neuen Verlegung eines *Bypass-Graftes* (Blutgefäßbrücke) bzw. eines nativen Gefäßes
- nachweislicher Untergang von zuvor vitalem Myokard oder neue regionale Wandbewegungsstörungen mit Hilfe von bildgebenden Verfahren

Die KHK, welche i. d. R. einem AMI zu Grunde liegt, ist eine Folge der Atherosklerose von Koronararterien, welche durch flusslimitierende Stenosen zu einer Myokardischämie führen kann. Je nach Schweregrad und Ausprägung der Ischämie unterscheidet man die stabile Angina pectoris (AP) und das Akute Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome* = ACS). Das ACS fasst seinerseits unterschiedliche, potentiell unmittelbar lebensbedrohliche Verläufe einer Myokardischämie zusammen. Es wird klinisch

unterteilt in die instabile AP ohne Anstieg kardialer Biomarker, den AMI und den plötzlichen Herztod. Der AMI wird hinsichtlich der Erscheinungsformen im EKG in den ST-Streckenhebungs-MI (*ST-elevation MI* = STEMI) und den nicht-ST-Streckenhebungs-MI (*non-ST-elevation MI* = NSTEMI) unterteilt. Per Definition liegt ein STEMI vor, wenn pectanginöse Beschwerden begleitet von persistierenden (>20 Minuten) relevanten ST-Streckenhebungen im EKG aufgezeichnet werden [13, 14]. In dieser Situation ist zumeist ein vollständiger Verschluss eines Koronargefäßes ursächlich und bedarf in den häufigsten Fällen einer notfallmäßigen Reperfusion. Patienten mit gleichem oder ähnlichem Beschwerdebild, aber ohne persistierende ST-Streckenhebungen, mit unspezifischen EKG-Veränderungen oder gar unauffälligen elektrokardiographischen Befunden, leiden unter einem NSTEMI. In diesem Fall werden die Versorgungsmodalität und das *Timing* einer Therapie anhand verschiedener Kriterien festgelegt.

1.2 Pathophysiologie und Klinik des Myokardinfarktes

Eine Myokardischämie entsteht durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf im Myokard und führt je nach Schweregrad zu einem myokardialen Schaden bis hin zur Nekrose [13]. Ein solches Ungleichgewicht wird zumeist durch eine teilweise oder vollständige intrakoronare Thrombosierung (MI Typ 1) hervorgerufen, kann allerdings auch anderen Ursprungs sein (MI Typ 2) und basiert i. d. R. auf den Folgen einer KHK. Durch eine anhaltende Ischämie ergibt sich eine Ereigniskaskade, welche eine myokardiale Dysfunktion, den Zelluntergang und die Heilung durch Narbenbildung beinhaltet.

1.2.1 Koronare Herzkrankheit

Die der KHK i. d. R. vorausgehende Atherosklerose der Koronararterien ist eine inflammatorische, chronisch-progrediente Erkrankung, welche zu einer Degeneration der Gefäßwände mit Verhärtung, Abnahme der Elastizität und gegebenenfalls (ggf.) Einengung des Lumens durch Ausbildung einer Plaque führt. Diese Veränderungen beruhen auf einem multifaktoriellen Entstehungsmechanismus, welcher endo- und exogene Faktoren beinhaltet. Die Mechanismen sind bislang nicht vollständig geklärt, aber eine Vielzahl an Risikofaktoren konnte ausfindig gemacht werden [15]. Zu diesen zählen erhöhte LDL- und erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte (*low-* bzw. *high-density lipoprotein* = Lipoprotein niedriger bzw. hoher Dichte), eine arterielle Hypertonie,

Nikotinabusus, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus, Adipositas, körperliche Inaktivität, erhöhtes Lebensalter sowie eine positive Familienanamnese.

Hauptursächlich für die Entstehung einer Atherosklerose sind vor allem (v. a.) eine endotheliale Dysfunktion in Verbindung mit einer subendothelialen Anreicherung von Proteinen, welche im Verlauf eine Inflammation auslösen, weitere Immunzellen chemotaktisch anlocken und umgebende glatte Muskelzellen aktivieren, die ihrerseits eine Anreicherung von Extrazellulärmatrix hervorrufen [16, 17]. Es kommt unter anderem (u. a.) zur Entwicklung von sogenannten (sog.) dysfunktionalen „Schaumzellen“ mit weiterer Freisetzung inflammatorischer Mediatoren und damit zu einer fortbestehenden, nicht-adaptierenden Inflammation [18, 19]. Alle diese Prozesse führen zur Formation eines atheromatösen Plaques mit lipidreichem Nekrosekern und einer zum Lumen begrenzenden Fibrinkappe. Diese fibrinöse Schicht gilt als protektive Barriere zwischen thrombogenem Nekrosekern und koagulativen Bestandteilen des Blutes [17]. Durch ein zunehmendes intraluminales Wachstum kann ein solcher Plaque das Gefäß progredient stenosieren. Ab einem Stenosegrad von 75% spricht man von einer kritischen Stenose, welche bei Fehlen von Kollateralen zu einer belastungsabhängigen Koronarinsuffizienz führt [20, S. 234].

Davon abzugrenzen sind sog. *Thin-Cap Fibroatheroma* (TCFA; Plaque mit dünner Fibrinkappe), welche zu aluminalem Wachstum neigen [17]. Sie sind aufgrund ihrer dünnen Fibrinkappe anfällig für Erosionen oder gar Rupturen, welche durch Freilegung des thrombogenen Nekrosekerns eine intravasale Thrombusbildung bedingen können [21]. Als Auslöser der Plaqueschädigung kommen sowohl spontane Entwicklungen als auch Faktoren wie körperliche Anstrengung oder psychischer Stress mit sympathischer Aktivierung und gesteigertem Blutdruck in Frage [22].

Kommt es nun zu einem Sauerstoff-Missverhältnis im Myokard, führt dies konsekutiv zu einer Ischämie mit dem Leitsymptom der AP, welche sich in Form von (akut) einsetzenden retrosternalen Schmerzen, thorakalem Enge- oder Druckgefühl mit entsprechenden vegetativen Begleitreaktionen präsentieren kann. Wenn pectanginöse Beschwerden bspw. durch körperliche Belastung regelmäßig reproduzierbar sind und bei körperlicher Ruhe innerhalb von ca. 5-10 Minuten (min) sowie insbesondere bei Verabreichung von Nitraten innerhalb von 1-2min abgeklungen sind, spricht man von einer stabilen AP [20, S. 234]. Ist keine Besserung zu erzielen oder sind die Beschwerden zunehmend, spricht man von einem ACS mit der entsprechenden Unterteilung in instabile AP, NSTEMI und STEMI.

1.2.2 Akutes Koronarsyndrom

Eine vollständige oder unvollständige Verlegung eines Koronarlumens durch einen Thrombus führt zu einer Flusslimitierung mit konsekutiver Ischämie nachgeschalteter Myokardareale und bei entsprechender Ausprägung zu einem ACS, dessen Klinik und Ausgang von Lage, Schweregrad und Dauer der Thrombosierung abhängen. Ein eher wandständiger Thrombus kann zu einem Wechselspiel aus Thrombusformation und –fragmentation führen, was eine lokale Vasokonstriktion und eine periphere Embolisation bedingen kann und damit zu wiederkehrenden pectanginösen Beschwerden führt [23]. Dieser dynamische Prozess mit potentielltem Übergang in eine vollständige Okklusion oder eine Stabilisation kann sich als instabile AP präsentieren [24]. Darüber hinaus kann eine Myokardischämie auch ohne plaquebedingte Flusslimitierung im Sinne eines AMI Typ 2 entstehen.

Die Differenzierung eines ACS gegenüber der stabilen AP ist schwierig, allerdings zeigt sich eine instabile AP klinisch durch (wiederholtes) Auftreten der oben beschriebenen Symptome in Ruhe oder bei minimaler Belastung mit einer Persistenz über 20min [25]. Die Beschwerden sprechen zudem prinzipiell schlecht auf Nitrate an. Darüber hinaus zählt eine *de-novo* (erstmalige) oder *crescendo* (zunehmende) AP sowie jede Angina nach AMI als instabile AP. In einem multinationalen Register für akute koronare Ereignisse konnte gezeigt werden, dass 24% der Patienten mit ACS keine typischen pectanginösen Beschwerden aufwiesen [26].

Zur Ermittlung des Kurz- und Langzeit-Risikos eines Patienten mit ACS wurde anhand des *Global Registry of Acute Coronary Events* der sog. *GRACE-Score* etabliert und in der Folge ausführlich validiert [27, 28]. Dabei kann anhand einfach zu erhebender Faktoren mit einem Punktesystem die In-Hospital-Letalität (*in-hospital mortality* = HM) und die Letalität nach 6 Monaten geschätzt werden.

1.2.3 Akuter Myokardinfarkt

Bei entsprechender Dauer einer Ischämie und Überschreiten der Toleranzzeit kommt es (in Abwesenheit von Kollateralgefäßen) unweigerlich zum Untergang von Kardiomyozyten im Perfusionsgebiet der jeweiligen Koronararterie, der sog. *area at risk* (AAR). Das bedingt eine massive Inflammation mit Infiltration von Leukozyten, eine Anreicherung von Metaboliten des anaeroben Stoffwechsels und ausgeprägte Ödeme [29–31]. Zudem kommt es zur Freisetzung intrazellulärer Strukturen, u. a. Troponine, deren Nachweis – im Sinne eines *myocardial injury* – der Abgrenzung eines AMI

gegenüber einer instabilen AP dient. Die Infarzierung breitet sich, ausgehend von dem betroffenen epikardialen Gefäß, wellenförmig über die gesamte AAR aus, wobei subendokardiale Schichten durch deren Distanz zur Koronararterie als erstes betroffen sind [32]. In der Regel führt die vollständige Okklusion einer Koronararterie zu einer transmuralen und ein subtotal bzw. vorübergehend vollständig verschlossenes Gefäß zu einer nicht-transmuralen Myokardnekrose [33, 34]. Ersteres stellt sich elektrokardiographisch i. d. R. als STEMI dar, letzteres für gewöhnlich als NSTEMI. Bei erhaltenem Blutfluss über das betroffene Gefäß oder durch potente Kollateralgefäße kann das Gewebe der AAR weiterhin mit Sauerstoff versorgt werden. In der Praxis gilt es das reversible geschädigte Myokard zu identifizieren, welches potentiell noch zu retten ist.

Eine Obstruktion nachgeschalteter Gefäße der Mikrozirkulation mit resultierenden Mikroinfarkten kann zum sog. *No-Reflow*-Phänomen führen, welches eine Reperfusion der gesamten AAR erschweren kann. Dieses Phänomen kann durch Endothelschäden, komprimierende Ödeme, Embolie eines vorgeschalteten Thrombus, vasokonstriktorische Metabolite oder durch Okklusion mit angelockten Leukozyten entstehen [35, 36].

Ein Untergang von Myokard führt unverzüglich zu einem dynamischen Ausheilungsprozess, bei welchem nekrotische Zellen durch kollagenreiches Narbengewebe ersetzt werden [29, 31, 37]. Eine ausgeprägte initiale Inflammation, welche bis zu einer Woche andauern kann, führt innerhalb der ersten Stunden zum Beginn von Umbauvorgängen zellulärer und extrazellulärer Strukturen (*remodelling*). Diese führen u. a. zur Ausdünnung der Wanddicke und insgesamt zu einer Dilatation des Infarktgebietes, was als „Infarktexpansion“ (*infarct expansion*) bezeichnet wird [38]. Nach Säuberung nekrotischen Gewebes proliferieren Myofibroblasten, welche innerhalb mehrerer Wochen eine kollagenreiche Extrazellulärmatrix als vorübergehende Grundstruktur produzieren. Eine Stabilisierung des neuen Narbengewebes geschieht in den folgenden Monaten. Diese *Remodelling*-Prozesse haben einen kritischen Einfluss auf die kurzfristige Entwicklung mechanischer Komplikationen sowie kurz- und langfristige Beeinträchtigungen der Auswurfleistung [39–42].

1.2.4 Komplikationen des Myokardinfarktes

Eine Ischämie führt je nach betroffener kardialer Struktur zu diversen Funktionsausfällen, welche mit zeitlicher Variabilität auftreten können. Ausmaß und Lokalisation der Schädigung determinieren das klinische Bild, die Ausprägung der

Befunde, die Behandlungsindikation und die Prognose. Zu den infarktbedingten Komplikationen zählen Herzrhythmusstörungen, kontraktile Dysfunktion bis hin zum Pumpversagen, mechanische Destruktionen oder inflammatorische Prozesse. Zeitlich unterscheidet man Frühkomplikationen (<48h) von Spätkomplikationen (>48h), wobei erstere am häufigsten todesursächlich sind. Die ersten zwei Tage nach einem Infarkt stellen demnach den gefährlichsten Zeitraum mit den meisten Todesfällen (40% der Patienten) dar [20, S. 249].

Ein Kammerflimmern tritt am häufigsten innerhalb der ersten vier Stunden (hour = h) auf. Etwa 80% der plötzlichen Todesfälle bei AMI sind auf ein solches Ereignis zurückzuführen. Die zweithäufigste Todesursache nach einer Frühkomplikation bei AMI stellt das Pumpversagen bei myokardialem Funktionsausfall dar. Bei ausgeprägter Dysfunktion folgt ein kardiogener Schock mit enorm hoher Letalität [20, S. 249-250]. Eine solche Notfallsituation entwickelt sich bei ungefähr 6% aller Patienten mit AMI und bei bis zu 21% aller Patienten, welche zügig operativ revaskularisiert werden müssen [43, 44]. Der kardiogene Schock ist im perioperativen *Setting* mit einer Letalität um 22-24% vergesellschaftet [44, 45]. Seltener Spätkomplikationen sind mechanische Komplikationen wie Ventrikelseptum- oder Ventrikelwandruptur, Papillarmuskelabriss oder eine Perikardtamponade und entstehen v. a. bei ausgedehnten Infarktarealen [20, S. 250]. Weitere Spätkomplikationen umfassen Infarktrezidive, eine persistierende oder rezidivierende AP, Herzrhythmusstörungen oder eine chronische Herzinsuffizienz.

1.3 Diagnostik des Myokardinfarktes

Bei pectanginösen Beschwerden sollte je nach Dringlichkeit der Situation eine Basisdiagnostik aus gezielter Anamnese, körperlicher Untersuchung, Überprüfung der Vitalparameter sowie eine Blutentnahme mit Bestimmung hochsensitiver kardialer Biomarker und ein 12-Kanal-EKG durchgeführt werden. Es sollte aufgrund drohender Komplikationen eine kontinuierliche Überwachung erfolgen und eine Bereitschaft zur Defibrillation bestehen. Wenn es die Situation zulässt, sollte zudem ein bildgebendes Verfahren – idealerweise eine Echokardiographie – durchgeführt werden, um die Pumpfunktion zu beurteilen und eventuell (evtl.) vorliegende Kinetikstörungen oder mechanische Komplikationen zu detektieren. Je nach Dringlichkeit und Indikation sollte eine invasive Koronarangiographie (*invasive coronary angiography* = ICA) erfolgen.

1.3.1 Elektrokardiogramm

Ein EKG ist bei entsprechender Klinik und Verdacht auf eine Myokardischämie unabdingbar und sollte bei medizinischem Erstkontakt – Rettungsdienst oder in der Klinik – umgehend durchgeführt und analysiert werden. Aufgrund eines phasenhaften Verlaufs beim AMI oder bei temporärer Ischämie kann das initiale EKG blande sein. Daher sollte ein 12-Kanal-EKG wiederholt durchgeführt werden oder besser eine kontinuierliche Überwachung erfolgen [13]. Veränderungen im aktuellen EKG können Rückschlüsse auf den zeitlichen Beginn, das betroffene Gefäß und ungefähr das betroffene Areal ergeben. Unterschiedliche Myokardareale werden in unterschiedlichen Ableitungen widergespiegelt [20, S. 249]. Relevante EKG-Befunde sind typischerweise Veränderungen der ST-Strecke, der T-Welle sowie eine Q-Zacke oder präsentieren sich als Arrhythmien, intraventrikuläre oder atrio-ventrikuläre Leitungsstörungen.

Für einen STEMI müssen im 12-Kanal-EKG mindestens zwei Ableitungen für über 20 Minuten persistierende ST-Streckenhebungen vom J-Punkt aus (Übergang vom QRS-Komplex zur ST-Strecke) aufweisen. Die Elevationen müssen mindestens $\geq 0,2$ Millivolt (mV) in V_2 oder V_3 und $\geq 0,1$ mV in allen anderen Ableitungen betragen (Abweichungen für Alter und Geschlecht).

Die Definition für das Vorliegen eines NSTEMI beinhaltet neue horizontale oder absteigende ST-Streckensenkungen $\geq 0,05$ mV und/oder T-Negativierungen $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei Ableitungen mit prominenter R-Zacke oder einem R/S-Verhältnis von >1 [13]. Die EKG-Morphologie des NSTEMI kann stark variieren und kann sogar bei einem Drittel der Patienten unauffällig sein [25]. Die ST-Streckensenkungen können persistierend oder transient sein. Es können ebenso temporäre ST-Streckenhebungen auftreten. Die T-Welle kann u. a. normal oder abgeflacht sein.

1.3.2 Kardiale Biomarker

Eine ausgeprägte Schädigung in Form eines AMI ist mit einer Vielzahl reaktiv veränderter Parameter verbunden. Es kommt zu einer Inflammation mit konsekutiven Biomarkern (u. a. Leukozyten und dem C-reaktiven Protein (CRP)) sowie zur Freisetzung myokardialer Proteine bzw. Enzyme durch Untergang von Kardiomyozyten [46]. Von diversen kardialen Biomarkern sind v. a. TNI oder TNT sensitiv und spezifisch für eine myokardiale Schädigung, da diese Bestandteil des kontraktilen Apparates sind und fast ausschließlich in Kardiomyozyten vorkommen [47, 48]. Daher hat sich die Bestimmung dieser Biomarker im klinischen Alltag etabliert, um einen Myokardschaden

zu detektieren [13, 49]. Weitere Marker stellen in diesem Zusammenhang die Kreatinkinase (*creatine kinase* = CK) und deren Isoenzym mit den sog. M- und B-Untereinheiten – der CK-MB – dar.

Die Freisetzung kardialer Biomarker und deren Nachweisbarkeit ist zeitlich variabel. Der Anstieg geschieht im Rahmen einer Myokardischämie sofort, es bildet sich innerhalb der ersten 24h ein *Peak* und je nach Halbwertszeit ist eine Nachweisbarkeit zwischen Stunden und einigen Tagen weiterhin möglich [50].

Ist ein STEMI im Rahmen der EKG-Untersuchung diagnostiziert oder ist der Patient hämodynamisch instabil, sollte eine erforderliche Reperfusion leitliniengemäß nicht durch eine ausstehende Laborbestimmung aufgeschoben werden [51]. Liegt ein NSTEMI ohne Indikation für eine Notfallintervention vor, ist die laborchemische Bestimmung von kardialen Troponinen unabdingbar und sollte unverzüglich erfolgen [49]. Bei Verwendung von hochsensitiven Troponin-Assays wird der „0h/1h-Algorithmus“ zur Bestätigung (*rule-in*) oder zum Ausschluss (*rule-out*) eines AMI empfohlen und Blutproben jeweils bei Aufnahme und nach einer Stunde abgenommen. Anhand der gemessenen Werte kann hier in Relation zum Assay-spezifischen *cut-off*-Wert, deren Dynamik und dem zeitlichen Beginn der Symptomatik ein AMI zügig diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. [49].

Differentialdiagnostisch kommt eine Troponinerhöhung für eine Vielzahl weiterer Erkrankungen wie bspw. eine persistierende Tachyarrhythmie, eine akute oder chronische Herzinsuffizienz, eine Myokarditis, eine Lungenembolie oder eine Sepsis in Betracht, da diese auch zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und –angebot führen können [50, 52]. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion bei bestehender KHK oder ein Zustand nach PCI bzw. CABG-OP gehen ebenfalls mit einer Erhöhung kardialer Troponine einher [50].

1.3.3 Bildgebende Verfahren

Bei Nachweis einer myokardialen Ischämie bzw. eines Infarktes im Rahmen der Basisdiagnostik mit sofortigem Handlungsbedarf sollten zeitnah bildgebende Verfahren durchgeführt werden. Je nach Methode lassen sich Informationen über Koronaranatomie, Herzmorphologie, Pumpfunktion, Kinetikstörungen, zu rettendes Myokard und Folgekomplikationen einer Ischämie non-invasiv oder invasiv mit mehr oder weniger Aufwand gewinnen und eine erforderliche Therapie planen [14].

1.3.3.1 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist ein auf Ultraschall basierendes, non-invasives, schnelles, effizientes und fast überall verfügbares Diagnoseinstrument. Sie lässt sich unkompliziert durchführen und gibt Auskunft über Herzmorphologie, Funktionsparameter und Pathologien.

Dabei ist eine zügige Evaluation eines möglichen AMI und potentiell lebensbedrohlicher Differentialdiagnosen möglich. Es kann eine zügige Aussage über die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als Parameter der Herzfunktion getroffen werden, die Klappenfunktionen beurteilt und Wandbewegungsstörungen sowie mechanische Folgekomplikationen detektiert werden.

Bei Verdacht auf NSTEMI sollte eine TTE routinemäßig zur Beurteilung regionaler oder globaler Funktionsbeeinträchtigungen oder zur Detektion bzw. dem Ausschluss von Differentialdiagnosen durchgeführt werden [49]. Laut Leitlinie sollte eine notfallmäßige TTE bei STEMI bei hämodynamisch instabilen Patienten, im Rahmen eines kardiogenen Schocks oder bei vermuteten mechanischen Komplikationen durchgeführt werden, ohne jedoch eine Reperfusion zu verzögern [51].

1.3.3.2 Koronarangiographie

Die ICA als Teil der Linksherzkatheteruntersuchung ist ein invasives bildgebendes Diagnoseverfahren. Es stellt den Standard zur Detektion und Beurteilung der Schwere einer KHK und eines AMI dar oder führt zu dessen Ausschluss [10]. Dieses Verfahren liefert eine Abbildung des koronaren Flussprofils mit Informationen über die gesamte Koronaranatomie, über chronische koronare Veränderungen oder Akutpathologien wie intraluminale Füllungsdefekte, Flussminderungen, Plaques, Stenosen, thrombotische Verschlüsse oder Dissektionen und ist damit das stärkste diagnostische Mittel zur Weisung einer weiterführenden Therapie. Mit Hilfe dieser Resultate lassen sich u. a. eine Risikostratifizierung durchführen sowie erforderliche Akutmaßnahmen ermitteln und – wenn indiziert – die Wahl der optimalen Therapie festlegen. Zu Risikoermittlung hat sich v. a. der sog. *SYNTAX-Score* (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus™ and Cardiac Surgery*) etabliert, welcher im Rahmen der gleichnamigen Studie entwickelt wurde [53]. Er findet bei Patienten mit Hauptstammeteiligung (*left main disease* = LMD) oder 3-Gefäßerkrankung (3-GE) bis heute Anwendung zur Einteilung der anatomischen Komplexität und Ausprägung betroffener Gefäße. Dabei geht ein höherer *SYNTAX-Score* bei entsprechend höherer Komplexität mit einer

schlechteren Prognose einher. Die ICA ist daher für die Planung und Durchführung einer Revaskularisation unabdingbar.

Technisch werden die Abbildungen der ICA anhand von regional appliziertem Kontrastmittel und Röntgenstrahlung erzeugt. Zu diesem Zweck wird ein Katheter über einen passenden Gefäßzugang (vorzugsweise über die *A. radialis* oder *A. femoralis*) zur Aortenwurzel vorgeschoben und Kontrastmittel in die Koronarostien injiziert. Die Befunde werden während der Durchführung vom Untersucher bewertet und bestehende Pathologien dokumentiert.

Als invasives Verfahren mit periprozeduralem Risiko, wie etwa der Schädigungen kardialer Strukturen v. a. der Koronargefäße bis hin zum AMI, sollte der Einsatz stets unter differenzierter Abwägung der individuellen Vor- und Nachteile erfolgen. Basierend auf zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials* = RCT) und Meta-Analysen wird in der aktuellen Leitlinie zum NSTEMI von einem routinemäßigen Einsatz bei ACS abgesehen [49]. Die Durchführung und das *Timing* einer ICA sollten nach Identifikation entsprechender Risiken (*sehr hoch, hoch* und *niedrig*) festgemacht werden. Bei Patienten mit *sehr hohem* Risiko bspw. im Rahmen einer hämodynamischen Instabilität, bei kardiogenem Schock, bei wiederkehrenden oder refraktären AP-Beschwerden sollte eine ICA analog zum STEMI unverzüglich – am besten innerhalb von 2h – durchgeführt werden. Ein *hohes* Risiko besteht bei feststehender Diagnose eines NSTEMI, bei dynamischen ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen, nach Herzkreislaufstillstand ohne STEMI oder kardiogenen Schock oder bei einem *GRACE-Score* >140. In solchen Situationen ist eine ICA binnen 24h angeraten. Liegt ein STEMI vor, sollte immer ohne zu zögern unter Umgehung des Schockraums eine sofortige ICA erfolgen [51].

1.4 Therapie des Myokardinfarktes

Zur Therapie einer Myokardischämie bieten sich verschiedene Strategien an. Bei geringer Ausprägung der Erkrankung und entsprechend niedrigem Risiko ist eine alleinige non-invasive Therapie in Form einer medikamentösen Behandlung indiziert. Bei KHK mit therapierefraktären Beschwerden, voraussichtlicher Verbesserung der Prognose oder Nachweis eines AMI ist i. d. R. ergänzend eine Reperfusion in Form einer PCI oder CABG-OP notwendig [10]. Das Ziel dieser ist die Rekanalisation des/der betroffenen Gefäße(s) und damit die Wiederherstellung oder Verbesserung der Perfusion der AAR, um möglichst viel Myokardgewebe zu retten.

Die Überlegenheit der invasiven Therapie gegenüber einer konservativ-medikamentösen Strategie konnte für die operative Revaskularisation in einer Meta-Analyse belegt werden [54]. Neuere RCTs fanden ebenfalls prognostische Vorteile für den Einsatz einer PCI oder einer CABG-OP gegenüber dem medikamentösen Vorgehen [55, 56].

Ein invasives Verfahren bei fortgeschrittener stabiler KHK ist laut Leitlinie bei den in Tabelle 1 aufgeführten Gegebenheiten mit Klasse I Empfehlungen indiziert [10]

Tabelle 1 Revaskularisations-Indikationen für eine stabile KHK [10]

anatomisches und/oder funktionelles Ausmaß der KHK		Klass. ^a	Level ^b
Hauptstammeteiligung mit einer Stenose	>50% *	I	A
proximale LAD-Stenose	>50% *	I	A
2- oder 3-Gefäßbeteiligung mit Stenose und eingeschränkter LVEF (≤35%)	>50% *	I	A
großes Ischämie-Areal (linker Ventrikel) oder abnormale invasive FFR	>10%	I	B
einzelnes offenes Koronargefäß mit einer Stenose	>50% *	I	C
Hämodynamisch relevante Koronarstenose mit therapierefraktärer Angina pectoris	>50% *	I	A

Aktuelle Empfehlungen einer invasiven Revaskularisation im Rahmen einer stabilen KHK.

* mit dokumentierter Ischämie oder einer hämodynamischen Relevanz mit einer FFR ≤0,80 oder Stenosen >90% in den großen Koronargefäßen

^a Klassifikation einer Empfehlung, ^b Evidenz-Level einer Empfehlung;

KHK = koronare Herzkrankheit, LAD = *left anterior descending* (absteigender Ast der linken Koronararterie), LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, FFR = fraktionale Flussreserve;

1.4.1 Medikamentöse Therapie

In der Akutphase eines ACS werden antianginöse, antithrombotische, antikoagulative und/oder kreislaufstabilisierende Präparate, ggf. bereits vom Notarzt, verabreicht. Das Ziel ist eine zügige Durchbrechung des Sauerstoff-Missverhältnisses über eine Verbesserung der Zufuhr und Reduktion des Bedarfs. Auf physiologischer Ebene geschieht das einerseits durch die Applikation von Sauerstoff, mit Hilfe einer verbesserten koronaren Perfusion über eine Vasodilatation der Koronargefäße und auf der anderen Seite durch eine Verringerung der Herzarbeit über ein Absenken der Herzfrequenz, der Vor- und/oder Nachlast und der myokardialen Kontraktilität.

Eine antithrombotische und -koagulative Therapie dienen der Verhinderung einer weiteren intravasalen Thrombosierung. Gerinnungsbeeinflussende Mittel sind Thrombozytenaggregationshemmer (*antiplatelet therapy* = APT) wie Acetylsalicylsäure (ASS), P2Y₁₂-Inhibitoren (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder Cangrelor) oder Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (zum Beispiel Tirofiban) und Antikoagulantien wie bspw. Heparine (unfraktioniertes Heparin (UFH) oder niedermolekulare Heparine (NMH)).

Bei Vorliegen eines ACS wird unter Berücksichtigung der Kontraindikationen bei Diagnosestellung eine umgehende APT (i. d. R. mit ASS) und eine antikoagulative Therapie mit UFH eingeleitet. Die zusätzliche Verabreichung eines P2Y₁₂-Inhibitors (i. d. R. Ticagrelor) im Sinne einer dualen APT (DAPT) ist bei Durchführung einer PCI indiziert, eine routinemäßige Gabe noch vor einer ICA bei ACS mit unbekannter Koronaranatomie ist jedoch nicht empfohlen [10, 49, 57].

1.4.2 Perkutane Koronarintervention

Die PCI bezeichnet ein kathetergestütztes Verfahren zur Behandlung chronischer oder akuter koronarer Engstellen, welche im Rahmen einer ICA in gleicher Sitzung (*ad hoc* PCI) durchgeführt werden kann. Über den Führungsdraht des bestehenden Linksherzkatheters können Ballonkatheter in das beschädigte Gefäß vorgeschoben werden und eine Aufdehnung sowie Erweiterung eines stenosierten Gefäßes erfolgen (Koronarangioplastie). Diese Aufdehnung wird i. d. R. mittels Implantation eines Koronarstents stabilisiert. Periprozedurale Komplikationen, welche im Rahmen einer PCI drohen können, sind eine iatrogene Dissektion einer Koronararterie mit akutem Verschluss oder Perikarderguss bis hin zur Herzbeutelamponade, eine subakute Stent-Thrombose, Re-Stenosierungen oder eine intravasale Embolisierung [20, S. 242].

1.4.3 Chirurgische Koronarrevaskularisation

Die CABG-OP bezeichnet einen invasiven, offen-chirurgischen Eingriff am Herzen, welcher der operativen Revaskularisation eines oder mehrerer Koronarstromgebiete dient. Der Zugangsweg ist i. d. R. die mediane Sternotomie, kann aber auch in Einzelfällen weniger invasiv über eine linksseitige Mini-Thorakotomie erfolgen. Die Invasivität variiert zudem bezüglich des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Dabei wird je nach Technik am schlagenden (*off-pump*) oder stillgelegten (*on-pump*) Herzen operiert und eine Überbrückung von Koronarstenosen, -verschlüssen oder ähnlichen Schädigungen mit Hilfe von *Bypass-Grafts* geschaffen. Der Eingriff erfolgt in einem Team aus Operateuren, Operationsassistenten, Kardiotechnikern (zur Bedienung der HLM) und anästhesiologischem Personal. Weitere wichtige Bestandteile der Technik sind die Wahl der passenden Kardioplegie, der *Grafts* und dessen Anastomosen. Nach Eröffnung des Perikards und Freilegung der epikardialen Oberfläche erfolgt im sog. *on-pump*-Verfahren der Anschluss an die HLM und Einleitung der Kardioplegie. Die betroffenen Koronargefäße werden dargestellt und ein geeigneter Abschnitt zur Anastomosierung mittels *Bypass-Graft* evaluiert. Eine Anastomose kann einzeln (End-zu-Seit) oder sequenziell (Seit-zu-Seit) erfolgen.

1.4.3.1 Risikostratifizierungssysteme

Die Risikoermittlung dient v. a. der Identifizierung und Quantifizierung des Risikoprofils (*niedrig bis hoch*) und folglich der Evaluation der passenden Therapieform. Im Bereich der Herzchirurgie hat sich die Vorhersage der Letalität mittels perioperativer Parameter etabliert. Von vielen *Scoring*-Systemen hatte sich in Europa v. a. der EuroSCORE II durchgesetzt, welcher zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -verarbeitung in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurde und daher erläutert wird. Aktuell empfiehlt die Leitlinie das *Scoring*-System der *Society of Thoracic Surgeons* (STS) zur Ermittlung der postoperativen Krankenhausletalität und -morbidity sowie der 30-Tages-Letalität (*30-day mortality = 30M*) zu verwenden [10]. Der EuroSCORE II kann noch mit einer Klasse IIb Empfehlung in Erwägung gezogen werden.

Der EuroSCORE stellt ein Risikostratifizierungssystem, basierend auf einem multinationalen Projekt von 128 europäischen Instituten, aus dem Jahr 1999 datiert und steht für „*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*“ [58]. Bei Analysen konnten eine Reihe von klinischen Risikofaktoren mit signifikantem Einfluss auf die postoperative Letalitätsrate nach erfolgter Herzoperation identifiziert werden.

Tabelle 2

Parameter des EuroSCORE II

Parameter patientenbezogen	Einheit	Einteilung und Erläuterung
Alter	[y]	
Geschlecht	m./w.	
renale Beeinträchtigung	[ml/min]	GFR nach Cockcroft-Gault-Formel: normal - >85 moderat >50 - <85 schwerwiegend <50 Dialyse
extrakard. Arteriopathie	ja/nein	bei Vorliegen eines Kriteriums: Claudicatio, Karotisverschluss oder >50%ige Stenose, Amputation bei arterieller Erkrankung, durchgeführt oder geplante Intervention an extrakardialen Gefäßen
schlechte Mobilität	ja/nein	aufgrund muskuloskelettaler oder neurologischer Dysfunktion
vorausgehende Herz-OP	ja/nein	
COPD	ja/nein	mit Dauermedikation (Bronchodilatoren oder Steroide)
aktive Endokarditis	ja/nein	unter aktueller Antibiotikabehandlung
kritischer präop. Status	ja/nein	bei Vorliegen eines Kriteriums: ventrikuläre(s) Tachykardie oder Flimmern, erfolgreiche Reanimation, Beatmung vor Narkose-Einleitung, Einsatz von Inotropika oder IABP, akutes Nierenversagen
IDDM	ja/nein	
kardiale		
NYHA	I-IV	Stadien der Herzinsuffizienz
CCS IV Angina pectoris	ja/nein	Ruheangina
LVEF	[%]	gut >50 moderat 31 - 50 schlecht 21 - 30 sehr schlecht <20
kürzlicher MI	ja/nein	innerhalb der letzten 90 Tage
pulmonale Hypertonie	[mmHg]	systolischer PAP: moderat 31 - 55 schwerwiegend >55
operationsbezogen		
Dinglichkeit		elektiv = Routineeinweisung für OP dringlich = nicht-elektive OP mit notwendiger Durchführung vor Entlassung notfallmäßig = OP vor nächstem Arbeitstag Rettungseingriff = Reanimation vor Narkose-Einleitung
Gewicht der Prozeduren		isolierte CABG-OP isolierte non-CABG-OP 2 Prozeduren 3 Prozeduren Prozeduren = CABG-OP, Klappenreparatur oder -ersatz, Teilersatz der Aorta, Reparatur eines Strukturdefektes, Maze-OP, Tumor-Resektion
Eingriff an thorak. Aorta	ja/nein	

Übersicht aller EuroSCORE-II-relevanten Parameter mit Einteilung und Erläuterung.

EuroSCORE = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*, y = year (Jahr), m. = männlich, w. = weiblich, ml = Milliliter, min = Minute, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, OP = Operation, COPD = *chronic obstructive pulmonary disease* (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), präop. = präoperativ, IABP = intraaortale Ballonpumpe, IDDM = *insulin-dependant diabetes mellitus* (insulinabhängiger Diabetes mellitus), NYHA = *New York Heart Association* (Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz), CCS = *Canadian Cardiovascular Society* (Klassifikation der Angina pectoris), LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI = Myokardinfarkt, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, PAP = *pulmonary artery pressure* (pulmonalarterieller Druck), CABG = *coronary artery bypass graft* (aortokoronare Bypass-Operation), thorak. = thorakal;

Mit Hilfe neuer Daten wurde 2011 der EuroSCORE II als überarbeitete Version des EuroSCORE entwickelt [59]. In diesem wurden Parameter des Vorgängermodells angepasst und teilweise erweitert. Eine ausführliche Darstellung der erforderlichen Informationen ist in Tabelle 2 dargestellt. Über eine komplexe Formel wird anhand der Gewichtung der einzelnen Faktoren ein Letalitätsrisiko errechnet. Die Überlegenheit gegenüber dem Vorgängermodell wurde bei Patienten mit isolierter CABG-OP sowohl bei der Vorhersage des Kurzzeit-Überlebens als auch bei der des Langzeit-Überlebens aufgezeigt [60].

1.4.3.2 Perioperative Medikation

Vor jeder OP wird die fortführende Gabe oder Unterbrechung der Medikamente evaluiert. Hinsichtlich der präoperativen antithrombotischen Therapie bzw. deren Unterbrechung gilt es eine sorgfältige Risikoabwägung durchzuführen. Hier muss v. a. zwischen einer weiteren ischämiebedingten Schädigung des Myokards und etwaigen Komplikationen – bei suboptimaler Therapie – und dem hohen perioperativen Blutungsrisiko abgewogen werden. Grundsätzlich sollte eine APT mit ASS in niedriger Dosierung perioperativ bei moderatem bis niedrigem Blutungsrisiko fortgeführt werden, da die Vorteile durch eine Reduktion weiterer Ischämien gegenüber den Nachteilen einer Blutung überwiegen [61]. Bei sehr hohem Risiko einer perioperativen Blutung, bspw. bei komplexen OPs, Revisionen oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Gabe von ASS bei dringlicher oder elektiver OP-Indikation fünf Tage zuvor pausiert werden [61].

Wurde im Rahmen einer vorausgehenden PCI mit Stentimplantation eine DAPT initiiert, gilt es die oben genannten Risiken noch strenger gegeneinander abzuwiegen. In einer prospektiven Observationsstudie war das Risiko für ein ischämisches Ereignis im perioperativen *Setting* mit suboptimaler APT sehr gering, das einer Blutung unter DAPT hingegen äußerst hoch [62]. Verschiedene RCTs und Meta-Analysen konnten ebendiese Komplikationen im Sinne eines gesteigerten Transfusionsbedarfs, ausgeprägter perioperativer Blutungen bis hin zu notwendigen Re-OPs unter DAPT nachweisen [63–67]. Die Letalität und Morbidität sind entsprechend deutlich gesteigert [68–70].

Bei Patienten mit *sehr hohem* Risiko einer (erneuten) Ischämie, bspw. durch eine In-Stent-Thrombose bei kürzlicher Implantation, kann eine *Bridging*-Therapie mit Cangrelor, einem ultrakurzwirksamen und reversiblen P2Y₁₂-Inhibitor oder einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten erwogen werden [61]. Bei Einsatz solcher Präparate, wie bspw. Tirofiban, ist es empfohlen, die kontinuierliche Gabe 4h vor der OP

zu beenden. Grundsätzlich sollte, wenn die Zeit besteht, eine Gegenüberstellung der individuellen Risiken nach aktueller Leitlinie interdisziplinär im *Heart Team* diskutiert und ein entsprechendes medikamentöses Therapieregime präoperativ festgelegt werden [57, 61].

1.4.3.3 Perioperative Inflammation

Eine Infektion beansprucht den Organismus und führt i. d. R. über Aktivierung des Immunsystems, wie auch die myokardiale Schädigung, zu einer systemischen Inflammation. Darüber hinaus ist eine Inflammation unter zahlreichen Entstehungsmechanismen mitursächlich für die Bildung sowie Destabilisierung einer Plaque und beeinflusst die Ausbildung eines Thrombus [71]. Erhöhte Werte des CRP als ein Biomarker der Akutphase im Rahmen einer Inflammation sind mit einem erhöhten Letalitätsrisiko durch kardiale Ursachen assoziiert [72]. Zudem führt eine Infektion bestimmter Organsysteme zu entsprechender Kompromittierung dessen Funktion wie bspw. eine respiratorische Insuffizienz bei Pneumonie, eine eingeschränkte Nierenfunktion bei Infekt der Harnwege oder gar eine zusätzliche Beeinträchtigung der Hämodynamik bei (beginnender) Sepsis. Daher sollte eine bestehende Infektion, wenn es die Gesamtsituation erlaubt, stets austherapiert werden, um perioperative Komplikationen zu verringern und um eine optimale Ausgangsverfassung des Patienten zu gewährleisten. Der operative Eingriff mit sehr hohem Gewebetrauma führt zusätzlich zu Freisetzung von Mediatoren und Beanspruchung des Immunsystems und könnte zu einer Aggravation der Infektionslage bis hin zur Sepsis führen oder schlichtweg die postoperative Genesung gefährden.

1.4.3.4 Perioperative Kreislaufstabilisierung

Im Rahmen einer eingeschränkten Pumpfunktion oder gar bei hämodynamischer Instabilität bis hin zum kardiogenen Schock sind kreislaufstabilisierende Maßnahmen erforderlich. Abgesehen von der frühzeitigen Identifikation und Therapie der ursächlichen Faktoren – insbesondere einer zügigen Reperfusion – sollte bei moderater Beeinträchtigung der Hämodynamik zunächst der Einsatz inotroper Medikamente in Erwägung gezogen werden [10, 51]. Entwickelt sich ein kardiogener Schock – definiert als systolischer Blutdruck <90mmHg (Millimeter Quecksilbersäule) trotz adäquatem Volumenstatus – wird eine Ausweitung der Therapie erforderlich [51]. Ist eine Stabilisierung unter Ausschöpfung konservativer Maßnahmen nicht zu erzielen, kann der

Einsatz mechanischer *Assist*-Systeme, wie bspw. der intraaortalen Ballonpumpe (IABP), der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (*extracorporeal membrane oxygenation* = ECMO) oder des perkutanen linksventrikulären *Assist-Devices* (pLVAD) in Betracht gezogen werden [10, 51].

Die IABP zählt zu den einfachsten Kurzzeit-*Assist*-Systemen und besteht aus einem in der thorakalen *Aorta descendens* platzierten Ballonkatheter, welcher sich gegensynchron zur Herzaktion aufbläst und wieder leergesaugt [73, S. 126]. Durch das Aufblasen kann in der Diastole eine Verbesserung der koronaren und cerebralen Perfusion erzielt werden. Durch die aktive Deflation zu Beginn der Systole wird eine effektive Nachlastsenkung und damit eine Reduktion der Herzarbeit mit verbesserter Auswurfleistung erreicht. Insgesamt konnte in Studien bei Einsatz im Rahmen eines kardiogenen Schocks aufgrund eines AMI allerdings kein eindeutiger Überlebensvorteil nachgewiesen werden [74–76]. Daher wird von dem routinemäßigen Einsatz einer IABP im Rahmen eines kardiogenen Schocks bei ACS abgeraten, sollte jedoch bei ursächlich mechanischen Komplikationen wie einer Mitralklappeninsuffizienz oder einem Ventrikelseptumdefekt in Erwägung gezogen werden [10, 51].

1.4.3.5 Herz-Lungen-Maschine

Eine HLM dient der Umgehung des gewöhnlichen Blutflusses über Herz und Lunge (extrakorporale Zirkulation (EKZ)) sowie dem Ersatz ihrer Funktionen. Sie sammelt auf Ebene des rechten Vorhofs über Kanüle(n) venöses Blut, reichert es mit Sauerstoff an, eliminiert Kohlendioxid, reguliert die Temperatur und führt es über eine arterielle Kanüle, zumeist über die *Aorta ascendens*, wieder zu. Eine Verwendung der HLM ist i. d. R. mit der Induktion einer Ischämie verbunden, welche es mit Hilfe myokardialer Protektion einzudämmen gilt. Über die Thermoregulation und den Einsatz einer Kardioplegielösung lässt sich die Körpertemperatur gezielt absenken, um damit den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu senken. Bei einer erwarteten Ischämiezeit von über einer Stunde wird eine milde Hypothermie von 30-34 Grad Celsius (°C) empfohlen, eine weitere Abkühlung sollte bei längeren Eingriffen erfolgen [73, S. 9]. Die Vorteile einer HLM mit kardiopulmonalem *Bypass* und stillgelegtem Herzen bestehen v. a. in einem blutarmen und stabilen Operationsgebiet.

Nebenwirkungen durch den Einsatz einer HLM sind v. a. Schädigungen von korpuskulären Blutbestandteilen und Plasmaproteinen [77]. Es folgt eine Hämolyse, ein Verbrauch von Thrombozyten, eine Aktivierung von Gerinnung und Fibrinolyse sowie des Komplementsystems. Außerdem kann sich auf dem Boden dieser Schädigung eine

systemische Inflammation (*systemic inflammatory response syndrome* = SIRS) entwickeln, welche allerdings seit Einsatz heparinbeschichteter Schlauchsysteme seltener geworden ist [78]. Zudem besteht die Gefahr eines Apoplexes durch Manipulation an der Aorta, weshalb diese auf das Nötigste beschränkt werden sollte [77].

Das *on-pump*-Verfahren gilt weiterhin als Standard und wurde 2020 in deutschen Zentren 3,6-mal so häufig angewandt wie das *off-pump*-Verfahren [6]. In einer multinationalen RCT mit fast 5000 Patienten konnten keine Unterschiede der beiden Strategien nach 30 Tagen, einem Jahr oder nach fünf Jahren festgestellt werden [79–81]. Diese Erkenntnisse decken sich über die gleichen Zeiträume mit denen einer deutschen RCT mit ca. 2500 Patienten ab dem 75. Lebensjahr [82, 83]. In einer weiteren Meta-Analyse konnten ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Letalität und erneuter Myokardinfarkte gefunden werden, jedoch eine weitaus höhere Rate von Apoplexen unter den Patienten mit *on-pump*-Verfahren [84]. Zudem scheinen Hochrisiko-Patienten enorm von einer Strategie ohne HLM zu profitieren. In einer weiteren Meta-Analyse sowie in einer Subgruppenanalyse der ACUITY-Studie (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*) wurden nur Patienten mit ACS (letztere speziell mit Hochrisikopatienten) untersucht [85, 86]. Auch diese konnten auf kurze und mittelfristige Sicht keine Unterschiede aufzeigen.

Letztlich wird in der Leitlinie bei ausgeprägter Atherosklerose der *Aorta* ein *off-pump*-Verfahren, bestenfalls in sog. *no-touch* Technik der *Aorta ascendens*, empfohlen. Für Patienten mit hohem Risiko, bspw. durch eine terminale Niereninsuffizienz, sollte ein solches Verfahren erwogen werden [10].

1.4.3.6 Kardioplegie

Kardioplegie bedeutet „Herzlähmung“ und wird im Rahmen einer *on-pump*-CABG-OP pharmakologisch durch sog. Kardioplegielösungen herbeigeführt, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch effektiv zu verringern. Zum Zweck der Kardioplegie wird eine kristalloide Lösung oder eine Blutkardioplegielösung mit unterschiedlichen Ionen- und Substratzusammensetzungen (meist kaliumreiche Lösungen) teilweise mit erniedrigter Temperatur (i. d. R. 4°C) über die Koronarostien oder den Koronarvenensinus appliziert. Dabei ist es möglich, den Sauerstoffverbrauch um über 90% zu reduzieren und die Toleranz der Ischämiezeit zu vergrößern [73, S. 7]. Weitere Substrate in der Lösung sorgen für Pufferung saurer Stoffwechselprodukte, Abfangen freier Sauerstoffradikale und Verminderung von Ödembildungen.

Die Wahl der passenden Lösung wurde in zahlreichen Studien adressiert. Eine Meta-Analyse konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen kristalloiden Lösungen und der Blutkardioplegielösung aufzeigen [87]. In einer kleinen retrospektiven Arbeit [88], in welcher nur erwachsene Patienten mit AMI untersucht wurden, konnte die sogenannte Del Nido Kardioplegie (eine kristalloide Lösung) ähnlich gute Ergebnisse liefern, wie bislang verwandte Mittel, ohne jedoch negativ inotrope Effekte aufzuweisen.

1.4.3.7 Bypass-Grafts

Man differenziert grundsätzlich venöse und arterielle *Grafts*, wobei für erstere fast ausschließlich die *Vena saphena magna* (VSM) verwendet wird. Für arterielle *Grafts* werden größtenteils die linke oder rechte *Arteria thoracica interna* (*internal mammary artery* = IMA) oder die *Arteria radialis* (RA) verwendet. Die IMAs können aufgrund ihrer Nähe zu den Koronargefäßen unter Beibehaltung des nativen Gefäßabgangs oder auch als freie Transplantate mit proximaler Anastomose zumeist an der *Aorta ascendens* verwendet werden. Anderweitig entnommene Gefäße müssen auf diese Weise oder als *T-Graft* proximal mit einem weiteren *Graft*, bspw. der linken IMA (LIMA), anastomosiert werden.

Bei der Bewertung eines *Grafts* sind neben dem wichtigsten Langzeit-Effekt der Offenheitsrate – u. a. beeinflusst durch biologische Charakteristika – die operative Zugänglichkeit, durchschnittliche Länge und der Durchmesser sowie Komplikationen durch Entnahme bzw. Umleitung zu berücksichtigen. Der Verschluss eines *Grafts* kann kurze Zeit nach dem Eingriff durch Thrombosierung oder auf lange Sicht durch fortschreitende Atherosklerose oder Intimahyperplasie entstehen. Vor allem die VSM ist von diesen Effekten betroffen [89]. Die IMAs sind aufgrund ihrer Nähe zum Herzen zumindest in ihrem proximalen Abschnitt Arterien vom elastischen Typ und wahrscheinlich daher weniger Veränderungen ausgesetzt [73, S. 20]. Anfänglich stellte die VSM den Standard-*Graft* der CABG-OP dar, wurde aber aufgrund schlechter Offenheitsraten im Verlauf von den wesentlich besseren IMA-*Grafts* abgelöst [90, 91]. Es stellte sich heraus, dass eine Anastomose der LIMA auf den absteigenden Ast der linken Koronararterie (LAD = *left anterior descending*) die besten Langzeit-Ergebnisse lieferte und bis heute konstante Resultate erbringt [92–94].

Im Bereich des operativen Zugangsweges und der Gefäß-Entnahmestelle(n) kann es zu Wundheilungsstörungen kommen. Insbesondere bei Verwendung beider IMA (*bilateral* IMA = BIMA) kam diese Komplikation im Bereich des Sternums gehäuft vor [95]. Eine RCT, in welcher die BIMA-Technik gegenüber dem Einsatz einer IMA untersucht wurde,

konnte erhöhte Raten von sternalen Wundheilungsstörungen bei BIMA-Verwendung bestätigen [96]. Diese Komplikation scheint v. a. bei Diabetikern, adipösen Patienten und solchen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease* = COPD) aufzutreten. Das Risiko lässt sich aber bei Präparation einer „skelettierten“ IMA insgesamt reduzieren [97–99]. Hinsichtlich der Letalität oder kardiovaskulärer Ereignisse waren bei BIMA- gegenüber IMA-Technik nach fünf Jahren keine Unterschiede zu messen [96]. Die Resultate des noch ausstehenden 10-Jahres-Follow-Ups werden vermutlich die folgenden Leitlinien beeinflussen. Insgesamt empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine Kompletterevascularisation durchzuführen, die LAD mit einem IMA-*Graft* zu versorgen, einen RA-*Graft* nur bei hochgradiger Stenose im Zielgefäß zu verwenden und eine rein arterielle Versorgung bei schlechter Venenqualität anzustreben [10].

Frühe *Graft*-Probleme können zu erneuter Infarzierung von Myokardgewebe führen und sind mögliche Folge von Anastomose-Problemen, von Flussbehinderungen, von stärkerem kompetitivem Fluss oder schlechter Ableitung im bzw. in das Nativgefäß. Bei Auftreten solcher akuten *Graft*-Probleme, sollte wenn möglich eine Notfall-PCI durchgeführt werden, um die Ausdehnung des Infarktareals zu begrenzen. Letztlich wird empfohlen, die Wahl des Verfahrens anhand solcher Faktoren wie der AAR, der Komorbiditäten, dem klinischen Zustand des Patienten und der betroffenen *Grafts* im *Heart-Team* zu diskutieren. Eine Re-OP sollte nur im Falle einer schwierigen, interventionell nicht angehbaren Anatomie, bei Verschluss multipler *Grafts* oder eindeutigen Anastomoseproblemen erfolgen [10]. Die Letalität nach wiederholtem Eingriff bei frühen *Graft*-Probleme liegt ohne Verfahrensunterschiede bei 9-15% [100].

Die Langzeit-Offenheitsraten der meist verwandten *Grafts* nach 10 oder mehr Jahren liegen bei [101]:

- LIMA 88-95%
- RIMA 65-90%
- RA 63-83%
- VSM 32-71%

Ist eine erneute Revaskularisation bei Verschluss oder Dysfunktion eines *Bypasses* notwendig, stellt die wiederholte CABG-OP einen Risikofaktor dar und ist mit einer mehr als doppelt so hohen Letalität wie bei erstmaliger OP behaftet [102].

1.4.4 Wahl des Revaskularisationsverfahrens

Die Wahl der optimalen Therapieform eines AMI und deren *Timing* hängen von der Schwere und Komplexität der koronaren sowie myokardialen Schädigung, der klinischen Verfassung, dem Risikoprofil samt Komorbiditäten und der geschätzten Lebenserwartung sowie Prognose und letztlich dem Notfallcharakter ab. Wenn es die Situation zulässt, sollte die Entscheidung bezüglich der Therapiestrategie in einem sogenannten *Heart-Team* aus nicht-interventionellen und interventionellen Kardiologen sowie Herzchirurgen nach sorgfältiger Abschätzung von Risiko und Nutzen getroffen werden. Entsprechend der aktuellen europäischen Leitlinien sollte ein solches *Heart-Team* regelmäßig tagen, da eine multidisziplinäre Betrachtung der Gesamtsituation eine optimale Patientenbehandlung erlaubt [10].

Die Hauptvorteile der PCI gegenüber der CABG-OP bestehen in der raschen Revaskularisation und der geringeren Invasivität. In der Regel lässt das operative Vorgehen allerdings eine Versorgung aller relevant betroffenen Koronargefäße im Sinne einer Kompletterevaskularisation insbesondere bei Mehrgefäßerkrankung (*multivessel disease* = MVD) zu. Dem gegenüber steht die zumeist alleinige Reperfusion des hauptsächlich betroffenen Gefäßes im Rahmen der PCI.

1.4.4.1 Indikationen bei stabiler koronarer Herzkrankheit

Für die Versorgung der stabilen KHK mit passender Koronaranatomie für beide Revaskularisations-Optionen mit niedrigem Operationsrisiko konnten mit Hilfe zahlreicher prospektiver Studien überwiegend klare Empfehlungen etabliert werden. In Abwesenheit von RCTs zum Vergleich beider Modalitäten im *Setting* eines akuten NSTEMI erscheint es sinnvoll, die Therapieplanung von der Versorgung der stabilen KHK abzuleiten, sodass die entsprechenden Empfehlungen im Folgenden detaillierter dargestellt werden [10].

Eine Meta-Analyse von Chang und Kollegen verglich drei große RCTs bezüglich der Wahl einer optimalen Therapiestrategie – PCI oder CABG-OP – bei Patienten mit MVD mit oder ohne LMD [103]. Die 30M war in beiden Gruppen ähnlich, nach fünf Jahren wies die Letalität in der Population mit LMD weiterhin keine Unterschiede auf, allerdings war das Überleben ohne LMD in der CABG-Gruppe signifikant besser. Analog zum Langzeit-Überleben traten in der Gruppe ohne LMD weniger erneute MI nach einer OP auf, jedoch waren Apoplexe in beiden Gruppen der interventionell versorgten Patienten seltener. Nach operativer Versorgung mussten deutlich weniger Patienten wiederholt

revaskularisiert werden. Im Rahmen einer weiteren Meta-Analyse wurden die Daten von vier RCTs ausgewertet und beide Verfahren bei Patienten mit LMD verglichen [104]. Die Gesamtletalität und Häufigkeit von Schlaganfällen war nach fünf Jahren ohne wesentliche Unterschiede, erneute MI und Revaskularisation waren nach PCI hingegen häufiger.

Nach der aktuellen europäischen Leitlinie wird bei 1- oder 2-Gefäß-KHK ohne proximale LAD-Stenose prinzipiell eine PCI empfohlen und eine operative Versorgung kann erwogen werden [10]. Liegt eine proximale Stenose der LAD vor, ist die Versorgung der 1-Gefäß-KHK für beide Varianten ähnlich gut belegt. Ab einer Beteiligung von zwei Koronargefäßen ist der Evidenzgrad für die operative Revaskularisation hingegen höher, beide Verfahren werden jedoch empfohlen.

Tabelle 3 Empfehlungen des Revaskularisierungsverfahrens bei stabiler KHK mit passender Koronar Anatomie für beide Techniken und niedrigem operativem Risiko*

Empfehlungen anhand des Ausmaßes einer KHK		CABG-OP		PCI	
		Klass. ^a	Level ^b	Klass. ^a	Level ^b
1- oder 2-Gefäßbeteiligung	ohne proximale LAD-Stenose	IIb	C	I	C
1-Gefäßbeteiligung	mit proximaler LAD-Stenose	I	A	I	A
2-Gefäßbeteiligung	mit proximaler LAD-Stenose	I	B	I	C
Hauptstamm-beteiligung	mit SYNTAX-Score ≤22	I	A	I	A
	mit SYNTAX-Score 23 - 32	I	A	IIa	A
	mit SYNTAX-Score ≥33	I	A	III	B
3-Gefäßbeteiligung ohne Diabetes mellitus	mit SYNTAX-Score ≤22	I	A	I	A
	mit SYNTAX-Score >22	I	A	III	A
3-Gefäßbeteiligung mit Diabetes mellitus	mit SYNTAX-Score ≤22	I	A	IIb	A
	mit SYNTAX-Score >22	I	A	III	A

Eine CABG-OP wird bei fast allen Ausmaßen einer KHK empfohlen. Für eine 1- oder 2-Gefäßbeteiligung ohne proximale LAD Stenose ist der Nutzen nicht belegt.

* beispielsweise ohne kardiochirurgische OP in der Anamnese, schwere Vorerkrankungen oder Gebrechlichkeit ^a Klassifikation einer Empfehlung, ^b Evidenz-Level einer Empfehlung; KHK = koronare Herzkrankheit, CABG = *coronary artery bypass graft* (aortokoronare Bypass-Operation), OP = Operation, PCI = perkutane Koronarintervention, LAD = *left anterior descending* (absteigender Ast der linken Koronararterie), SYNTAX = *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery* (Score zur Errechnung der Koronarkomplexität);

Haben Patienten ein LMD oder ein MVD jedweder Art – mit oder ohne vorliegenden Diabetes mellitus – wird eine operative Versorgung mit Klasse I A empfohlen. Zur Ermittlung der anatomischen Stenosekomplexität sowie Langzeit-Letalität und -Morbidity sollte bei LMD oder MVD der *SYNTAX-Score* errechnet werden, um eine Entscheidung über das passende Verfahren zu beeinflussen [10]. Zudem sollte erwogen werden, die Entscheidung anhand der Möglichkeit einer Komplettrevaskularisation zu treffen. In Tabelle 3 sind die entsprechenden Indikationen bei stabiler KHK gegenübergestellt [10].

Zusammenfassend sollte eine CABG-OP vorzugsweise bei LMD und/oder MVD mit Diabetes mellitus, einer reduzierten Pumpfunktion (<35%), bei Kontraindikation für eine DAPT, ab einem intermediären *SYNTAX-Score*, bei voraussichtlich inkompletter Revaskularisation durch PCI, bei stark kalzifizierten Koronarien oder bei zusätzlich zu versorgendem Herzvitium durchgeführt werden. Bei sehr hohem Patientenalter, Gebrechlichkeit, reduzierter Lebenserwartung, schweren Komorbiditäten (nicht näher definiert) oder bei inkompletter Revaskularisation in Ermangelung adäquater *Bypass-Grafts* sollte vorzugsweise eine PCI durchgeführt werden.

1.4.4.2 Indikationen bei akutem Myokardinfarkt

Bis heute liegen keine RCTs zum Vergleich der beiden Strategien bei der Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt vor, sodass die Therapieplanung – bei zunächst stabilisierten Patienten – am ehesten von den evidenzbasierten Empfehlungen der Versorgung der stabilen KHK abgeleitet werden sollte [10]. In einer Arbeit von Ben-Gal und Kollegen, welche im Rahmen einer Subgruppen-Analyse Patienten mit ACS und MVD aus der ACUITY-Studie untersuchten, konnte beobachtet werden, dass Patienten nach PCI weniger Schlaganfälle, MI, Blutungskomplikationen und akute Nierenversagen hatten [105, 106]. Erneute Ischämien mit erforderlicher Revaskularisation waren hingegen in der CABG-Gruppe seltener. Die Letalität nach einem Monat und einem Jahr war insgesamt ohne signifikante Unterschiede.

Im Allgemeinen gilt, dass in Notfallsituationen wie bei therapierefraktärer fortbestehender Ischämie, hämodynamischer Instabilität bis zum kardiogenen Schock oder bei wiederkehrenden ventrikulären Arrhythmien die zügige ICA mit *ad hoc* PCI das Standard-Verfahren zur Revaskularisation des hauptsächlich betroffenen Koronargefäßes darstellt. Dies gilt sowohl für den STEMI als auch für den NSTEMI [10, 49, 51]. Eine OP, die zu einer deutlich verlängerten Zeitspanne bis zur Revaskularisation führt, ist in solchen Situationen nur in seltenen Fällen in Betracht zu ziehen. Bei STEMI

stellt die zügige PCI bei interventionell angehabter Koronar anatomie nach aktueller Leitlinie grundsätzlich das bevorzugte Verfahren dar [10, 51]. Die operative Revaskularisation sollte bei fortbestehender Ischämie und großer AAR erwogen werden, wenn eine Versorgung der Hauptläsion interventionell nicht umzusetzen ist. In der amerikanischen Leitlinie von 2021 wird bei mechanischen Komplikationen (bspw. Ventrikelseptumruptur, Mitralklappeninsuffizienz durch Papillarmuskelriss oder Ruptur des Myokards) grundsätzlich zunächst die operative Versorgung empfohlen [107].

1.4.5 Komplikationen des operativen Vorgehens

Ungeachtet der Infarkt-Form und Dringlichkeit gibt die EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) eine europaweite HM von 2,2% für isolierte und 6,2% für kombinierte CABG-OPs an [12]. In Deutschland lag die HM 2020 für isolierte CABG-OPs bei 2,8% [6]. Die Letalität von Patienten mit AMI ist allerdings wesentlich höher als die ohne. In älteren Arbeiten lag diese mit großer Variabilität zwischen 5,0% und 39% [108–112]. In neueren Berichten ist die operative Revaskularisation im akuten *Setting* mit einer Letalität von 3,4% bis 7,9% behaftet, wobei die bei STEMI höher ist als die im Rahmen eines NSTEMI [44, 45, 113, 114].

Neben der Letalität definiert die Morbidität maßgeblich die Lebensqualität sowie die Prognose und damit den Erfolg einer Behandlung. Perioperative Komplikationen führen zu einem protrahierten und komplizierten Verlauf, schränken das Genesungspotential ein und führen letztendlich ihrerseits kurz- oder langfristig zum Tod. Die gravierendsten werden i. d. R. als sogenannte *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE), also Reanimation, Re-Infarkt oder Apoplex – meist mit dem Endpunkt Tod – zusammengefasst. Unter den perioperativen Komplikationen gilt der Apoplex als die gefährlichste und je nach Literatur und Definition bestehen Inzidenzangaben von etwa 1-3% intra- oder postoperativer Schlaganfälle [115]. Innerhalb der ersten 30 Tage nach einer OP wird bzw. werden erneute MI mit 2-4%, Vorhofflimmern mit 15-30%, Mediastinitis mit 0,5-3%, Re-Thorakotomien mit 2-4%, akutes Nierenversagen bis zur Dialysepflicht mit 1% und ein postoperatives Delir mit 8-50% angegeben [115]. Neben diesen Komplikationen können außerdem perioperative Blutungen mit Herzbeutel tamponade oder Bedarf von Transfusionen, Komplikationen bedingt durch den Einsatz der HLM sowie solche rund um die Entnahme oder Verwendung der *Grafts* entstehen. Patienten können eine respiratorische Insuffizienz mit Re-Intubation und Beatmung oder septische Verläufe entwickeln.

1.4.6 Timing der Revaskularisation

Das optimale *Timing* einer CABG-OP bei AMI wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Ziele einer Reperfusion sind die Rettung von reversibel geschädigtem Myokard, Limitierung der Infarktgröße und Erhaltung der linksventrikulären Auswurfleistung mit Vermeidung einer chronischen Herzinsuffizienz. Denn die Infarktgröße und Einschränkung der LVEF hängen unmittelbar mit einer schlechten Prognose zusammen [39, 116].

In der aktuellen interdisziplinären Leitlinie der ESC (*European Society of Cardiology*) und EACTS zur Myokardrevaskularisation von 2018 wird stets das *Timing* einer generellen invasiven Therapie thematisiert, eine Einzelbetrachtung der Verfahren findet hingegen nicht statt. Für die verschiedenen Formen des AMI wurden entsprechende Empfehlungen etabliert [10]. Für den NSTEMI sollen zunächst Risikokriterien identifiziert werden, um den zeitlichen Ablauf einer invasiven Maßnahme zu bestimmen [10]. Patienten haben ein *sehr hohes* Ischämierisiko bei einem der folgenden Zustände bzw. EKG-Veränderungen und sollten umgehend bzw. innerhalb von 2h versorgt werden:

- hämodynamische Instabilität oder kardiogener Schock
- wiederkehrende oder persistierende therapierefraktären AP-Beschwerden
- lebensbedrohlichen Arrhythmien oder Herzkreislaufstillstand
- mechanische Komplikationen durch AMI
- wiederkehrende ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen

Ein *hohes Risiko* liegt in den folgenden Situationen vor und bedarf einer invasiven Therapie binnen 24h:

- Diagnose eines NSTEMI aufgrund von kardialen Troponinen
- (a-)symptomatische dynamische ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen
- *GRACE-Score* von >140

Bei *intermediärem Risiko* wird eine Versorgung innerhalb von 72h empfohlen und besteht bei einem der folgenden Pathologien bzw. Zustände:

- Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz
- LVEF <40% oder Herzinsuffizienz
- Frühzeitige Angina nach vorherigem MI oder bei Zustand nach PCI/CABG-OP
- *GRACE-Score* >109 und <140
- Wiederkehrende Symptome/Ischämie-Nachweis bei nicht-invasiven Tests

Eine Reperfusion bei STEMI ist grundsätzlich indiziert, wenn die Symptome vor weniger als 12h begannen und ST-Streckenhebungen im EKG persistieren. Sind diese nicht mehr nachzuweisen, sollte eine Reperfusion nur dann durchgeführt werden, wenn fortbestehende Symptome mit Verdacht auf Myokardischämie bestehen sowie Kriterien mit *sehr hohem* Risiko analog zu den Empfehlungen des NSTEMI vorliegen. Jenseits der 12h nach Symptombeginn ist eine Versorgung bei persistierenden Symptomen, hämodynamischer Instabilität oder lebensbedrohlichen Arrhythmien empfohlen. Ein routinemäßiges Vorgehen innerhalb der ersten 48h sollte generell erwogen werden.

Patienten im kardiogenen Schock sollten unabhängig vom Symptombeginn und der zugrundeliegenden Ätiologie stets notfallmäßig rekanalisiert werden [10]. Die operative Versorgung sollte nur erfolgen, wenn eine Intervention aufgrund der Anatomie nicht umsetzbar ist.

Abgesehen von der klinischen Präsentation wird das *Timing* einer operativen Revaskularisation durch die vorherige Gabe von (D)APT beeinflusst. Die Leitlinien empfehlen mit Klasse IIa B bei nicht-notfallmäßigen, aber dringlichen oder gar elektiven CABG-OPs die Verabreichung von P2Y₁₂-Inhibitoren wie folgt zu pausieren und damit die Operation aufzuschieben [10, 57, 61]:

- Ticagrelor: 3 Tage
- Clopidogrel: 5 Tage
- Prasugrel: 7 Tage

In sehr dringlichen Situationen empfiehlt die amerikanische Leitlinie eine CABG-OP frühestens 24h nach letztmaliger Gabe von Clopidogrel oder Ticagrelor durchzuführen, denn insbesondere in diesem Zeitraum ist das Blutungsrisiko äußerst stark erhöht [70, 107]. Bestehen trotz stabiler Hämodynamik eine kritische Koronaranatomie oder andere Hochrisikokriterien, sollte eine OP ohne Rücksicht auf die Gerinnungssituation innerhalb der 24h erfolgen. In Notfallsituationen – bei anhaltender Ischämie oder hämodynamischer Instabilität – ist es angeraten ungeachtet der gegenwärtigen APT unverzüglich zu operieren [10, 57, 61].

Experimentelle Studien konnten zeigen, dass sich die eingangs erwähnte Infarzierung von Myokard bei vollständiger Okklusion eines Koronargefäßes ca. binnen 6h über die AAR ausbreitet und eine Reperfusion in diesem Zeitraum zur effektiven Reduktion des Infarktareals führt [32, 117]. Die Ausdehnung des Infarktes geschieht allerdings exponentiell, sodass eine Reperfusion nach 3h nur noch 10-35% des betroffenen Myokards retten konnte. Daher scheint der größte Benefit bei einer Reperfusion innerhalb dieser 3h zu liegen.

Die Praxiserfahrung hat gezeigt, dass Patienten mit AMI dennoch von einer Reperfusion jenseits der 6h profitieren. Das mag einerseits in geringem Maße an potentiell noch zu rettendem Myokard liegen, andererseits ist dieser Umstand der positiven Beeinflussung der Infarktexpansion geschuldet. Studien zufolge findet diese bereits Stunden nach AMI, v. a. innerhalb der ersten drei Tage statt, mit einem *Peak* nach 7-14 Tagen [116, 118]. In Modellen konnte eine spätere Reperfusion, ohne Limitierung des Infarktareals, zu einer Reduktion der Infarktexpansion und Verbesserung der Auswurfleistung führen [118–120]. Eine frühzeitige Reperfusion ging mit einer beschleunigten Inflammationsphase einher und führte zum größeren Erhalt von Kardiomyozyten [117, 121, 122].

Allerdings kann eine unverzügliche Reperfusion ebenfalls zu Ödembildung und einer weiteren Schädigung von Kardiomyozyten führen (*ischemia-reperfusion injury* = IRI) [123–126]. Es wird davon ausgegangen, dass eine IRI für bis zu 50% des späteren Infarktareals verantwortlich ist [126]. Schäden äußern sich in Form von vorübergehenden ventrikulären Rhythmusstörungen, reversibler kontraktile Dysfunktion des Myokards (*myocardial stunning*), verstärktem *No-Reflow*-Phänomen oder irreversiblen Zelltod mit möglicher Ausdehnung des Infarktareals [126–130]. Zudem kann eine frühe Reperfusion zu einer intramyokardialen Hämorrhagie führen, welche ihrerseits eine IRI verstärkt und Heilungsprozesse beeinträchtigt [131]. Da vieles bislang nur in Tiermodellen bestätigt wurde, ist die Übertragbarkeit auf die klinische Praxis nicht vollständig geklärt, allerdings ist davon auszugehen, dass eine IRI die positiven Effekte einer frühzeitigen Reperfusion enorm eindämmen kann.

Diese Überlegungen waren Thema zahlreicher Studien der vergangenen Jahre. In älteren Arbeiten sprechen sich u. a. Selinger et al. (1981) für einen sofortigen Eingriff innerhalb der ersten Stunden nach AMI aus [132]. Einer weiteren Arbeit von Kennedy und Kollegen (1989) zur Folge sollte ein frühzeitiger Eingriff aufgrund eines erhöhten Risikos vermieden werden und Tio et al. (1994) fanden heraus, dass eine OP innerhalb von 48h zu schlechteren *Outcomes* führt [133, 134]. Sintek et al. (1994) geben an, dass eine nicht notfallmäßige Revaskularisation nach AMI jederzeit nach 72h sicher durchgeführt werden kann [135]. Every et al. (1996) fanden in einer multizentrischen Studie zumindest keinen Unterschied zwischen CABG-OPs innerhalb von oder nach 24h [136]. Laut Deek und Kollegen (1998) solle nach einem nicht-transmuralem AMI mindestens drei bis fünf Tage und nach einem transmuralen AMI mindestens fünf bis sieben Tage abgewartet werden, um ähnliche Ergebnisse wie bei elektiven Eingriffen zu erzielen [137].

In neueren Publikationen postulieren Lee et al. (2001) in einer umfassenden multizentrischen Studie mit über 44.000 Patienten, dass die HM mit zunehmendem Zeitintervall zwischen AMI und Eingriff abnimmt [138]. Eine frühzeitige Operation sei demnach mit einem signifikant höheren Risiko behaftet. Die gleiche Arbeitsgruppe empfahl 2003 einen anstehenden Eingriff beim transmuralen AMI mindestens 72h aufzuschieben [139]. In einer weiteren, sehr umfangreichen Arbeit kamen Weiss und Kollegen (2008) mit über 9.000 Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis und zeigten, dass die HM bei OP innerhalb der ersten 48h erhöht ist [45]. Sie schlussfolgerten, dass sich eine Wartezeit von 72h positiv auswirken könnte. Assmann et al. (2012) kamen ebenfalls zu dem Resultat, dass die kritischen ersten 72h vermieden werden sollten [140]. Sie fanden wie auch Lee und Kollegen heraus, dass die HM mit zunehmendem Zeitintervall zwischen AMI und Eingriff, v. a. innerhalb der ersten zehn Tage, abnimmt. Bezüglich schlechterer *Outcomes*, insbesondere bei älteren Patienten (>70 Jahre) und solchen mit einer eingeschränkten LVEF (<30%), fanden sie ähnliche Ergebnisse wie Applebaum und Kollegen [141]. Eine Arbeitsgruppe um Voisine et al. (2006) empfiehlt die OP in der ersten Woche nach AMI, v. a. bei über 65-jährigen, zu vermeiden [142]. Nichols et al. (2016) fanden in einer multizentrischen Studie mit über 3000 Patienten eine erhöhte HM bei Eingriff innerhalb von 24h [143]. Es ergaben sich keine Unterschiede bei Patienten, welche zwischen 24h und sieben Tagen operiert wurden. Diese Resultate ließen sie vermuten, dass manche Eingriffe früher durchgeführt werden können ohne die *Outcomes* zu verschlechtern. Bei Bianco und Kollegen (2021) konnten jedoch keine eindeutigen Unterschiede auf kurze sowie auf lange Sicht beobachtet werden, wenn eine OP innerhalb oder nach 24h stattfindet [144].

Einige aktuelle Studien, welche ausschließlich eine Form des AMI – STEMI oder NSTEMI – untersuchten, zeigen i. d. R. kaum bis keine Unterschiede hinsichtlich der HM und weiterer *Outcomes* auf. Parikh und Kollegen (2010) untersuchten Daten von 2647 Patienten mit NSTEMI in einer multizentrischen Studie und folgerten, dass trotz des höheren Risikoprofils sofort operierter Patienten dennoch gleiche *Outcomes* bei Eingriffen innerhalb von 48h oder danach vorliegen [145]. Sie sind der Meinung, dass eventuell Krankenhauskapazitäten ohne Verbesserung der *Outcomes* beansprucht werden. Auch eine Leipziger Arbeitsgruppe um Davierwala et al. (2015) fand, trotz unterschiedlicher Risikoprofile, keine abweichenden *Outcomes* bezüglich des *Timings* unter 758 NSTEMI-Patienten [146]. Bei der Untersuchung von 184 STEMI-Patienten, welche innerhalb von 24h oder danach operiert wurden, fanden Khan und Kollegen (2014) keine Unterschiede hinsichtlich der HM oder weiterer *Outcomes* [147]. Lemaire et al. (2020) untersuchten knapp 6000 Patienten mit STEMI und beobachteten hingegen

eine deutlich gesteigerte HM und Rate an Komplikationen bei OP innerhalb der ersten 24h, sodass sie sich für einen verzögerten Ansatz aussprechen [148].

Bei Betrachtung der erhobenen Letalitätsdaten der erwähnten Studien ist ein klarer Trend mit besseren *Outcomes* bei zunehmender Zeitspanne bis zur OP zu verzeichnen:

- OP binnen 6h: HM 11-19% [44, 138–140, 142, 149]
- OP zwischen (6-)24h: HM 5,1-24% [138–140, 142–144, 146–149]
- OP zwischen 24-72h: HM 1,6-8,8% [45, 139, 140, 143, 146, 148]
- OP nach 7 Tagen: HM 2,4-3,2% [139, 140, 142, 143, 149]

Der überwiegende Anteil der genannten Studien zeigt daher bessere Ergebnisse für eine verzögerte Strategie oder kann zumindest keinen Unterschied messen. Aber dennoch besteht in der Zusammenschau noch immer kein eindeutiger Konsens und die Diskussion um das richtige *Timing* der OP bleibt weiterhin kontrovers.

Um die zu Beginn erwähnten Ziele zu erreichen, gilt es folglich zwischen der Rettung von möglichst viel Myokard und den schädlichen Effekten einer frühzeitigen Reperfusion sowie dem hohen perioperativen Risiko abzuwägen. Unter der Annahme, dass bereits nach 3h der überwiegende Anteil der AAR verloren ist, Infarktexpansions- und spätere *Remodelling*-Prozesse auch noch im Verlauf zu beeinflussen sind und frühzeitige Reperfusionen zu einer Ausdehnung der Schädigung führen, scheint die Verzögerung eines Eingriffes überwiegend vorteilig zu sein. Auf der anderen Seite kann es während der Wartezeit trotz optimaler medikamentöser Therapie zu hämodynamischer Depression bis hin zum kardiogenen Schock, zur Entstehung erneuter Ischämien, welche das Infarktareal vergrößern oder anderer gravierender Folgekomplikationen bis hin zum Tod kommen.

Ein geplantes *Setting*, mit ausgeruhtem OP-Personal und günstigerer Ausgangslage des Patienten durch optimale Medikamenteneinstellung, stabilisierte Organfunktionen, optimierte Gerinnung, regrediente Biomarker und austerapierte Infekte, steht einem Eingriff unter Notfallbedingungen gegenüber. Eine Überbrückung durch eine intensivmedizinische medikamentös-apparative Stabilisierung kann den Patienten aus der initialen Akutphase herausbringen, um eine OP im elektiven Rahmen durchführen zu können. Das optimale *Timing* eines Eingriffes sollte das geringste Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Operation sein, bei welchem ischämie- und reperfusionsbedingte Schädigungen sowie periprozedurale Komplikationen ein Minimum und die Erhaltung der Herzleistung ein Maximum erreichen.

2 FRAGESTELLUNG

Es soll mittels retrospektiver Analyse untersucht werden, ob eine Verzögerung des Eingriffes unter bestimmten Voraussetzungen im Vergleich zur zeitnahen Operation einen positiven Einfluss auf die postoperativen *Outcomes* der Patienten hat. Die Resultate sollen damit der kontroversen Debatte um das optimale Operations-*Timing* beisteuern. Diesbezüglich ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die postoperative HM und das Langzeit-Überleben verzögert operierter Patienten im Vergleich zu sofort operierten Patienten mit AMI?
2. Welche Auswirkung hat das *Timing* auf weitere postoperative *Outcomes* wie MACCE, Re-Thorakotomien, Hämodynamik, Transfusionsbedarf, Lungen- und Nierenfunktion, Inflammation sowie Krankenhausverweildauern?
3. Gibt es einen *Outcome*-Unterschied zwischen Patienten mit STEMI oder NSTEMI?
4. Wie hoch ist die Interimsletalität bei verzögerter Strategie?
5. Welche Gründe sprachen in der Vergangenheit für eine Verzögerung der Operation?

3 METHODEN

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse von insgesamt 527 kardiochirurgischen Patienten, welche über einen 6-jährigen Zeitraum (01/2008 bis 12/2013) zur Durchführung einer CABG-OP in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen (UKGM) aufgenommen und behandelt wurden.

3.2 Ethikvotum

Aufgrund der Nutzung personenbezogener Daten im Rahmen der Datenanalyse war eine ethische, medizinisch-wissenschaftliche und rechtliche Prüfung durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen erforderlich. Diese sprach am 20.03.2014 unter Berücksichtigung des *Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community* (ICH-GCP) ein positives Votum über die geplante Studie aus.

3.3 Definition der Studienpopulation

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden für die Studienpopulation folgende Kriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Behandlungszeitraum 01/2008 – 12/2013
- akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), definiert durch
 - Dokumentation als solcher in den Unterlagen
 - letztes TNI im Labor (<24h vor geplanter OP) $\geq 0,05 \mu\text{g/l}$
- UND geplante oder durchgeführte CABG-OP
- UND Zeitintervall zwischen Myokardinfarkt und Operation ≤ 15 Tage

Ausschlusskriterien:

- kein akuter Myokardinfarkt
 - letztes TNI im Labor (<24h vor geplanter OP) <0,05 µg/l
- keine geplante oder durchgeführte CABG-OP
- Herzklappen-OP ist Hauptindikation
- akute Aortendissektion
- kardiogener Schock bei Aufnahme
- Zeitintervall zwischen dokumentiertem Myokardinfarkt und OP >15 Tage

Um das *Timing* einer geplanten CABG-OP zu untersuchen, wurden nur Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines AMI eine dringliche bis notfallmäßige chirurgische Behandlungsindikation gestellt bekommen haben. Zur Sicherstellung eines fortbestehenden Infarktgeschehens zum Operationszeitpunkt wurde das letzte TNI vor Eingriff bestimmt. Bei einem Referenzwert von 0,04 µg/l lag ein pathologisch erhöhtes TNI ab einem Wert von $\geq 0,05$ µg/l vor. Um eine möglichst genaue Aussage über den Effekt einer CABG-OP machen zu können, wurden Patienten, die auf Grund eines schwerwiegenden Krankheitsbildes (akute Aortendissektion oder vordergründig schweres Herzklappenitium) bereits *a priori* ein erhöhtes perioperatives Risiko hatten, ausgeschlossen. Patienten, die bei Aufnahme im kardiogenen Schock waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen, da diese Patienten umgehend operiert werden müssen und sich die Frage bezüglich des Operationszeitpunktes nicht stellte.

3.3.2 Identifikation

Zur Erfassung der Patienten gemäß der oben genannten Einschlusskriterien wurden patientenbezogene Daten von der internen Kodierungsabteilung der Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie sowie aus der Abteilung für klinische und administrative Datenverarbeitung (AKAD) des UKGM bereitgestellt. Zu diesem Zweck wurden Patientendaten mittels SQL-Abfragen (*Structured Query Language*, eine Datenbanksprache) aus dem klinikinternen Programm KAOS extrahiert.

Es wurden folgende Suchkriterien angewandt:

- Behandlung in der Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des UKGM
- Zeitraum: 01.01.2008 – 31.12.2013
- Haupt- oder Neben-Entlassungsdiagnosen oder Haupt- oder Neben-Verlegungsdiagnosen
 - I21.*: akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 28 Tage
oder
 - I22*: rezidivierender Myokardinfarkt innerhalb von 28 Tagen nach Eintritt des vorausgehenden Infarktes

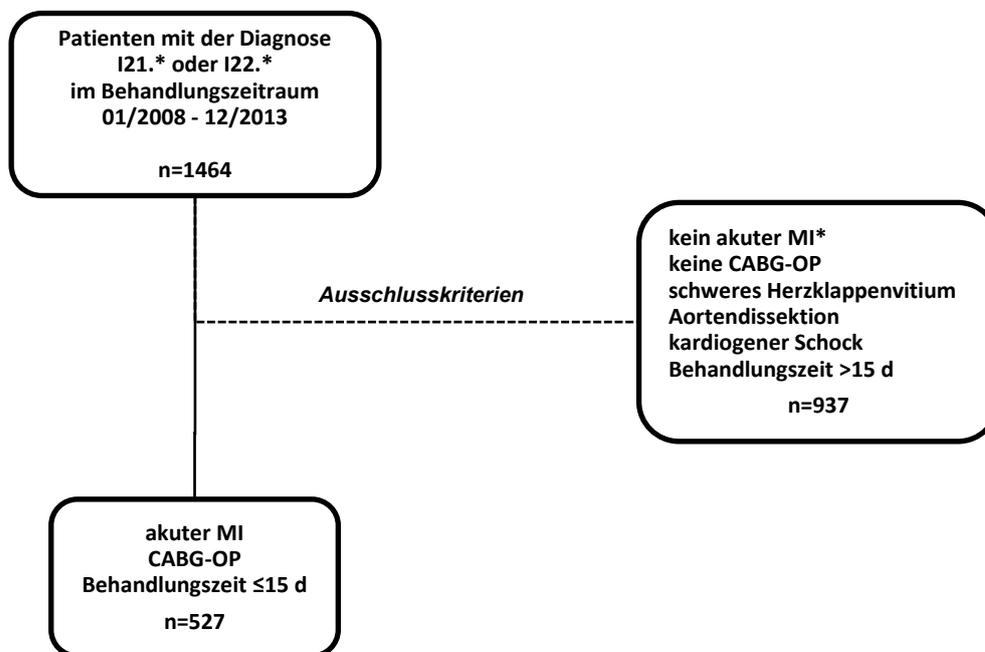


Abbildung 1 Study-Inclusion-Flowchart

Diese Abbildung zeigt die Identifikation der Studienpopulation. Von 1464 behandelten Patienten im Zeitraum zwischen 01/2008 und 12/2013 wurden insgesamt 937 aufgrund eines oder mehrerer Kriterien ausgeschlossen. 527 Patienten wurden schließlich in die Studie aufgenommen.

I21.* bzw. I22.* = akuter oder rezidivierender Myokardinfarkt innerhalb der letzten 28 Tage, MI = Myokardinfarkt, * gesichert durch pathologisch erhöhtes Troponin I vor der Operation. CABG-OP = *coronary artery bypass graft* (koronarer Bypassgraft), d = *day* (Tag);

Die Abfragen lieferten für den gegebenen Beobachtungszeitraum Name, Vorname, Geburtsdatum und die klinikinterne Patienten-ID von insgesamt 1464 Patienten. Anschließend wurde eine Excel-Tabelle mit den vorliegenden Informationen um folgende Spalten ergänzt: Datum des Myokardinfarkts, evtl. zuweisende Klinik, Datum der Aufnahme ins UKGM, Datum der Aufnahme in die Herzchirurgie, Operationsdatum, letzter Troponin I Wert vor geplanter OP.

Daten jedes Patienten wurden an einem Klinikums-Computer der Abteilung unter Verwendung der entsprechenden Quellen aufgerufen und in die Excel-Tabelle übertragen. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurden insgesamt 527 Patienten in die Studie eingeschlossen (Abbildung 1).

3.3.3 Quelldaten

Um die benötigten Informationen zu erfassen, wurden folgende Quellen verwendet:

- KAOS: klinikinternes Computer-Programm zur Verwaltung und Dokumentation grundlegender Patienteninformationen wie Identifikation, Adresse, Stationshistorie, Aufnahmebefunde, Verlegungs- und Entlassungsbriefe, Notarztprotokolle, Koronarangiographie-Befunde, Operationsberichte, mitgeführte Vorbefunde und laborchemische Parameter des gesamten Aufenthaltes.
- ICUData: ein elektronisches Dokumentations-Programm der Intensivstation (*intensive care unit* = ICU) von IMESO, welches der ausführlichen und zeitlich exakten Dokumentation von Vital- und Beatmungsparametern, Medikation, Laborwerten, intensivmedizinischen Maßnahmen und operativen Eingriffen dient.
- BQS-Datensätze: jede Klinik ist verpflichtet, jährlich einen Qualitätsbericht an das Institut für Qualität und Patientensicherheit (BQS) zu übergeben. Diese Datensätze wurden für jeden Patienten von ärztlichem Personal streng nach Ausfüllvorgaben angelegt und beinhalten damit standardisierte Patienteninformationen.
- Papierakten: ab dem Behandlungsjahr 2011 sind vollständig eingescannte Papierakten aller Patienten über KAOS abrufbar. Bei Nichtvorhandensein oder bei allen Patienten, welche vor 2011 behandelt wurden, sind Papierakten aus dem Zentralarchiv des UKGM angefordert und gesichtet worden. Diese beinhalten sämtliche Dokumentationen zum stationären Aufenthalt.
- Telefon und Briefverkehr: im Rahmen des Langzeit-Follow-Up (LZFU)

3.3.4 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden entsprechend der Fragestellung anhand der präoperativen Behandlungszeit in zwei Gruppen aufgeteilt (Abbildung 2). Alle diejenigen, die innerhalb von 48 Stunden ab Beginn des Myokardinfarktes operativ versorgt wurden, sind der Gruppe *Immediate Therapy* (IT) zugewiesen worden. Alle Übrigen, die eine Therapie zwischen 48 Stunden und 15 Tagen erhalten haben, wurden der Gruppe *Delayed Therapy* (DT) zugeordnet.

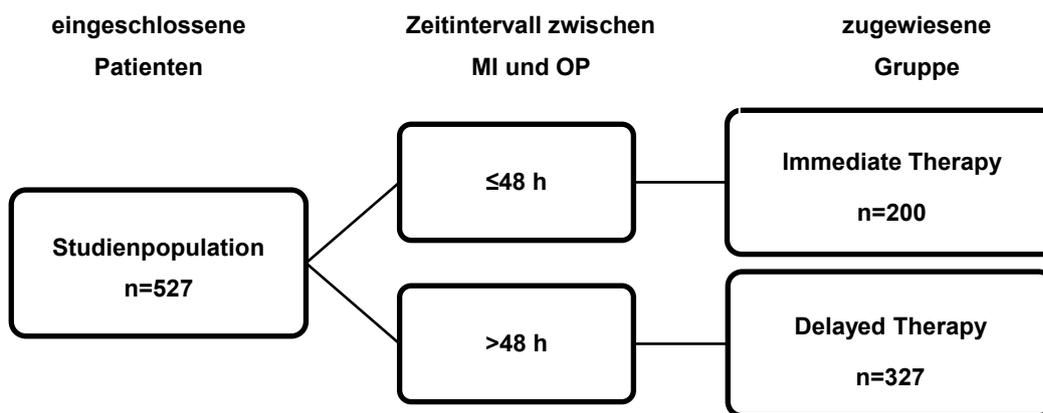


Abbildung 2 Gruppeneinteilung

Gruppeneinteilung anhand des Zeitintervalls zwischen stattgehabtem Myokardinfarkt und geplanter bzw. erfolgter Operation.

MI = Myokardinfarkt, OP = Operation, h = hour (Stunde);

3.4 Datenerfassung

3.4.1 Datenerfassungstabelle

Nach Auswahl der Studienpopulation wurden die Basischarakteristika sowie die relevanten prä-, peri- und postoperativen Parameter definiert und eine umfassende Excel-Tabelle zur Datenerfassung angelegt (11.1 Anhang). Die erhobenen Parameter sind dem Tabellenkopf zu entnehmen.

3.4.2 Präoperative Daten

Adressdaten sowie ggf. Telefonnummern der Patienten und deren Hausärzte wurden für das LZFU zusammen mit Daten über die Stationshistorie mit den prä- und postoperativen Verweildauern und allen demographischen Daten aus der KAOS-Oberfläche bezogen.

Informationen zum akuten Myokardinfarkt wurden den Notarztprotokollen, Koronarangiographie-Befunden, Verlegungs- oder Entlassungsbriefen und der Laborwertedatenbank entnommen. In der vorliegenden Arbeit wurde das TNI mit einem Referenzbereich von 0,04 µg/l verwendet. Daher gilt ein Wert von $\geq 0,05$ µg/l als pathologische erhöht. Zur Berechnung der präoperativen Zeitintervalle wurde der Tag, an dem die ersten Symptome auftraten, als Datum gewählt. Eine exakte Angabe der Uhrzeit war bei den wenigsten dokumentiert. Wenn in den oben genannten Dokumenten Diskrepanzen bezüglich der Infarkt-Formen auftraten, wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) vom Notarztwagen (NAW) oder von den Aufnahmebefunden herangezogen und hieraus die Einteilung in STEMI oder NSTEMI vorgenommen. Informationen über betroffene Gefäße und ggf. Angaben über eine durchgeführte perkutane Koronarintervention (PCI) entstammen dem Koronarangiographie-Befund.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (*cardiovascular risk factors* = CVRF), pectanginöse Beschwerden und bestehende Vorerkrankungen bei Aufnahme (ggf. mit Stadieneinteilung) wie ein MI in der Vorgeschichte, eine bestehende Herzinsuffizienz (Stadieneinteilung nach *New York Heart Association* = NYHA), ein Vorhofflimmern, ein operationswürdiges Herzklappenvitium, ein Apoplex mit oder ohne neurologische Dysfunktionen, eine cerebrale oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (cAVK bzw. pAVK), eine eingeschränkte Mobilität, ein bestehender Diabetes mellitus, eine Nierenfunktionseinschränkung mit oder ohne Dialysepflicht, akute Infektionen oder eine COPD wurden mit Hilfe der Patientenberichte erfasst.

Das Stadium einer bestehenden Niereninsuffizienz wurde anhand der präoperativ gemessenen glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Einteilung der *National Kidney Foundation* (NKF) [20, S. 623] festgelegt. Die GFR wurde mit Hilfe der MDRD-Formel (Formel 1) unter Verwendung des Alters, des Geschlechtskoeffizienten und des letzten gemessenen Serum-Kreatinin-Wertes vor geplanter OP errechnet. Die Stadien 1 bis 5 sind demnach definiert als eine GFR von ≥ 90 , 89-60, 59-30, 29-15 bzw. <15 ml/min bei vorliegender Nierenfunktionseinschränkung.

$$GFR = 186 * Serum - Kreatinin^{-1,154} * Alter^{-0,203}$$

Formel 1 MDRD-Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate [20, S. 592]

Multiplikation des Ergebnisses mit 0,742 bei Frauen und mit 1,21 bei schwarzer Hautfarbe.

MDRD = *Modification of Diet in renal Disease*, GFR = glomeruläre Filtrationsrate;

Die LVEF sowie der mittlere pulmonalarterielle Druck (*mean pulmonary artery pressure* = mPAP) wurden in vier bzw. drei Stadien untergliedert und stets aus dem Koronarangiographie-Befund bezogen. Angaben über Beatmung, Reanimation und den Einsatz einer IABP im gesamten präoperativen Verlauf wurden aus den Patientenberichten und der Intensivstationsdokumentation entnommen. Alle notwendigen Variablen, welche zur Berechnung der EuroSCOREs dienen, wurden streng nach Vorgaben bearbeitet und wie oben beschrieben erfasst bzw. aus den vorhandenen Informationen errechnet. Die EuroSCOREs I und II wurden mit Hilfe von Formeln und den entsprechenden Angaben in der Datenerfassungstabelle berechnet. Zur Sicherstellung korrekt funktionierender Formeln wurden die mittels Excel errechneten Scores mit denen der offiziellen Internetseiten stichprobenartig verglichen.

Gründe für den Aufschub der OP, wie hohe Infarkt- oder Infektparameter, eine Pneumonie, eine respiratorische Insuffizienz, eine kardiale Rekompensation oder der Einsatz DAPT, waren im Arztbrief oder im OP-Bericht verzeichnet. Angaben über die Verabreichung von Medikamenten wie Betablockern, Statinen, Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (*Angiotensin Converting Enzyme* = ACE), Nitraten sowie diversen Antikoagulantien wie ASS, Prasugrel, Clopidogrel, Tirofiban, Ticagralor oder Phenprocoumon wurden aus allen präoperativen Berichten bezogen. Eine positive Wertung lag hier vor, wenn im gesamten präoperativen Verlauf mindestens einmal eine Einnahme bzw. Verabreichung stattfand. Eine mindestens bis zur OP durchgeführte Nutzung von Perfusoren für Heparin oder Katecholamine war aus ICUDATA abzuleiten.

Laborchemische Parameter mit Datum und Uhrzeit der Entnahme wurden der Laborwertedatenbank des Befundindex von KAOS entnommen.

Zur Feststellung eines kardiogenen Schocks bei OP-Einleitung wurde mit Hilfe der Informationen über präoperative Inotropika-Gabe, IABP-Implantationen, Laktat-Werte und Vitalparameter ein Algorithmus entwickelt. Alle Patienten, welche unmittelbar vor der OP Inotropika erhalten haben oder einen Laktat-Wert von >4 mmol/l hatten, waren per Definition im kardiogenen Schock. Wenn der Laktat-Wert zwischen 2-4 mmol/l lag, der Schock-Index >1 war oder wenn präoperativ eine IABP implantiert wurde, wurden die einzelnen OP-Berichte auf Hinweise geprüft. Hierbei wurde v. a. auf die eindeutige

Dokumentation eines kardiogenen Schocks geachtet. Zudem wurden Patienten, welche aufgrund einer ausgeprägten hämodynamischen Instabilität unverzüglich operiert wurden, den Schock-Patienten zugeordnet. Berichte, in denen die Kreislaufsituation vor der OP keine Berücksichtigung fand, deuteten auf eine normale Hämodynamik hin.

3.4.3 Perioperative Daten

Angaben über Datum, Dauer, Dringlichkeit, Anzahl der OP-Prozeduren, Technik, Klemmzeiten, periphere Anschlüsse, verwendete *Grafts* und versorgte Koronararterien wurden dem OP-Bericht entnommen. Vitaldaten und Parameter der Blutgasanalyse bei OP-Einleitung, intraoperative Transfusionen bis 48 Stunden danach sowie Angaben über das Beatmungsmanagement, über einen kardiogenen Schock oder eine Reanimation wurden aus der Intensivstationsdokumentation von ICUDATA bezogen.

3.4.4 Postoperative Daten

Komplikationen nach der OP, wie Re-Infarkt, Reanimation, akute Herzinsuffizienz (*Low Cardiac Output Syndrome* = LCOS) mit Therapie, Re-Thorakotomie, Apoplex, intermittierende oder permanente Dialyse, Pneumonie, Re-Intubation und Todeseintritt wurden, wenn nicht anders beschrieben, den jeweiligen Arztbriefen oder Notizen von ICUDATA entnommen. Angaben über weiterhin bestehende oder entwickelte Notwendigkeit von mechanischen *Assist*-Systemen wie IABP oder ECMO mit Therapiedauer sowie der Extubations- und ggf. Re-Intubationszeitpunkt oder ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern wurden ausschließlich von ICUDATA bezogen. Die Therapiedauer von IABP und ECMO sowie die maschinelle Beatmungszeit wurden als Zeitintervall zwischen Operationsende und Explantation bzw. (letztem) Extubationszeitpunkt errechnet und spiegeln die Zeit der Abhängigkeit der jeweiligen Therapie wider. Bei einer regelrechten Extubation nach der OP und einer anschließend notwendigen Re-Intubation im Verlauf gilt stets das zuvor beschriebene Zeitintervall. Ein Vorhofflimmern lag vor, wenn innerhalb von 24 Stunden nach der OP, bei präoperativ leerer Anamnese, eine absolute Arrhythmie bestand. Diese wurde entweder als solche dokumentiert oder anhand der elektronisch im 5-Minuten-Intervall dokumentierten Herzfrequenz festgestellt.

Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ANV) wurde mit Hilfe einer Modifikation der AKIN-Kriterien (*Acute Kidney Injury Network*) ohne Erfassung der Urinausscheidungsmenge (Tabelle 4) und aller erfassten postoperativen Serum-

Kreatinin-Werte (1.Wert, 1., 2., 3. und 4. Tag, Maximal-Wert, letzter Wert in domo) ermittelt. Informationen zu einer chronischen Niereninsuffizienz bei Entlassung und deren Stadien sowie das Durchschnittsstadium beider Gruppen wurden analog zur präoperativen Situation mit Hilfe des letzten gemessenen GFR-Werts vor Entlassung errechnet.

Tabelle 4 AKIN-Kriterien für ein akutes Nierenversagen [150]

Stadium	Serum-Kreatinin
1	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl oder um das 1,5 bis 2-fache vom Ausgangswert
2	Anstieg um das 2 bis 3-fache vom Ausgangswert
3	Anstieg um mehr als das 3-fache vom Ausgangswert oder um $\geq 4,0$ mg/dl mit einem akuten Anstieg von mindestens 0,5mg/dl oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie

Darstellung der Kriterien zur Einteilung eines akuten Nierenversagens. Voraussetzung ist ein zeitlicher Abstand der Messwerte von mindestens 48 Stunden. Die Kriterien für die Urinausscheidung sind nicht mit aufgeführt, da diese in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst wurden. Die Einteilung kann mit Kreatinin oder Urinausscheidung erfolgen.

AKIN = *Acute Kidney Injury Network* (Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens), mg = Milligramm, dl = Deziliter;

Der Bedarf an Katecholaminen und die Verabreichung von Levosimendan wurden ausschließlich in ICUDATA abgelesen. Die Dauer des postoperativen Bedarfs an Noradrenalin, Adrenalin, Milrinon oder Dobutamin wurde als Zeitintervall zwischen Operationsende und dem letzten Zeitpunkt einer notwendigen Verabreichung zum Zweck der Herzkreislaufunterstützung definiert.

3.4.5 Langzeit-Follow-UP

Zur Gewinnung von Informationen über das Langzeit-Überleben, Re-Infarkte (ggf. mit Therapie), pectanginöse Beschwerden, Apoplexe und über die Lebensqualität wurde ein standardisierter Brief entworfen. Im Dezember 2015 wurden alle in Frage kommenden Patienten oder deren Angehörige (wenn möglich telefonisch) postalisch kontaktiert und entsprechend befragt. Der Zeitpunkt des LZFU wurde daher für den 01.12.2015 festgelegt und das Zeitintervall entsprechend unter Hinzunahme des Operationsdatums errechnet.

3.5 Primär- und Sekundär-Endpunkte

Zum Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der postoperativen *Outcomes* wurde gemäß der Fragestellung die postoperative HM als primärer Endpunkt definiert. Die festgelegten sekundären Endpunkte sind im Folgenden aufgeführt:

Überleben, kardio- und cerebrovaskuläre *Outcomes*, n (%):

- Kurzzeit-Überleben: 5, 10, 30 Tage oder 6 Monate
- MACCE: Reanimation, Re-Infarkt, Apoplex (Erstdiagnose) oder Tod
- Vorhofflimmern, neues (≤ 24 h postoperativ)
- Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie

Perioperative Herz-Kreislauffunktion und Freisetzung kardialer Biomarker:

- CK [U/l], CK-MB [U/l] und TNI [μ g/l], $M \pm SD$
 - 1. Wert, 1.-4. Tag postoperativ, Maximal-Wert
- Perioperative medikamentöse und mechanische Kreislaufunterstützung: LCOS mit Therapieform, n (%)
 - konservative Therapie, IABP oder ECMO
- medikamentöse Kreislaufunterstützung:
 - Noradrenalin, Adrenalin, Milrinon oder Dobutamin; Levosimendan
 - Verabreichung, n (%); Verabreichungsdauer [h], $MD \pm IQR$
- mechanische Kreislaufunterstützung:
 - neue oder noch bestehende IABP-Anlage, n (%)
 - Therapiedauer [h], $MD \pm IQR$

Perioperativer Transfusionsbedarf

- Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrat(e), gefrorenes Frischplasma
 - Gabe, n (%); Anzahl, $M \pm SD$
- Prothrombinkomplex-Konzentrat(e)
 - Gabe, n (%); [I.E.] $\times 10^{-2}$, $M \pm SD$
- Fibrinogen-Konzentrat(e)
 - Gabe, n (%); [g], $M \pm SD$

Perioperative Lungenfunktion:

- Pneumonie, n (%)
- Notwendigkeit einer Re-Intubation, n (%)
- nötige maschinelle Beatmungszeit [h], $MD \pm IQR$

Perioperative Nierenfunktion:

- Niereninsuffizienz bei Entlassung
 - Stadium I – V, n (%); durchschnittliches Stadium, M ± SD
- Akutes Nierenversagen (AKIN), n (%)
 - Stadium I – III
- Notwendigkeit einer Dialyse, n (%)
 - akut; chronisch
- Nierenfunktionsparameter
 - Kreatinin [mg/dl] und GFR [ml/min], M ± SD
 - 1. Wert, 1.-4. Tag postoperativ
 - Maximal- bzw. Minimal-Wert
 - letzter Wert in domo

Perioperative Inflammation:

- Leukozyten [g/l] und CRP [mg/dl], M ± SD
 - 1. Wert postoperativ; Maximal-Wert

Verweildauern im Krankenhaus:

- Intensivstation, MD ± IQR; Allgemeinstation, MD ± IQR

Langzeit-Follow-Up:

- Überleben: 1, 2, 3, 4 und 5 Jahre
- MACCE: Reanimation, Re-Infarkt, Apoplex (Erstdiagnose) oder Tod

3.6 Störvariablen

Eine retrospektive Datenanalyse ist für gewöhnlich diversen Fehlerquellen ausgesetzt. Bei der Erhebung der Daten wäre eine lückenlose Dokumentation sämtlicher Informationen wünschenswert. In der klinischen Routine werden Daten regelhaft unzureichend bzw. unvollständig dokumentiert. Eine abweichende oder fehlende Dokumentation einzelner Daten durch unterschiedliche Abteilungen, unterschiedliches Personal sowie unterschiedliche Angaben des Patienten im zeitlichen Verlauf oder schlichtweg durch den Notfallcharakter mancher Situationen muss angenommen werden. In den Freitexten der diversen Briefe und Berichte waren teilweise diskrepante Aussagen formuliert. Diese Diskrepanzen wurden unter Berücksichtigung aller vorliegenden Befunde nach bestem Gewissen geklärt. Die Angaben der LVEF,

welche dem Koronarangiographie-Befund entnommen wurden, sind - abhängig vom Untersucher und dessen geometrischen Annahmen - Ungenauigkeiten ausgesetzt.

Eine weitere Fehlerquelle stellt die Tatsache dar, dass unterschiedliche Studienmitarbeiter mit der Datenerfassung beschäftigt waren. Jeder Einzelne wurde in mehreren Sitzungen ausführlich eingearbeitet, um eine gleiche Arbeitsweise zu gewährleisten. Hinzu kommen Flüchtigkeitsfehler, wie das Befüllen einer falschen Zelle, das Übertragen falscher Informationen oder das Freilassen einer auszufüllenden Zelle. Bei dichotomen Variablen wurden alle fehlerhaften Werte, wie z. B. Leerzeichen oder Sonderzeichen, entfernt. Unglaubliche Extremwerte bei zeitlichen Angaben oder bei Laborwerten wurden im System erneut überprüft. Trotz gründlicher Überprüfung mit Excel und SPSS muss davon ausgegangen werden, dass wenige Fehler verbleiben.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden schließlich nur Variablen verwendet, welche aufgrund der Dokumentation ausreichend erfasst werden konnten.

Ein weiterer Störfaktor besteht aufgrund des Studiendesigns. Grundsätzlich lassen retrospektive Studien keine beweisenden Aussagen über aufgestellte Hypothesen zu. Ein Kausalzusammenhang bzw. dessen Richtung kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Eine formulierte Hypothese kann lediglich bestärkt oder entkräftet werden.

3.7 Statistische Analyse

3.7.1 Software und statistische Verfahren

Zur Dokumentation der Patientendaten wurde Microsoft Excel 2013 verwendet. Die statistische Analyse der erhobenen Werte wurde mit IBM SPSS Statistics Version 23 durchgeführt. Die Abbildungen wurden mit Microsoft Excel 2016 erstellt und die vorliegende Arbeit mit Microsoft Word 2019 verfasst.

Bei der Durchführung der statistischen Analyse wurde das Signifikanzniveau α auf 5% festgelegt ($\alpha=0.05$). Die P-Werte wurden mit drei und die Untersuchungsergebnisse der Variablen mindestens mit zwei signifikanten Stellen angegeben.

3.7.1.1 Unterschiede

Im Folgenden wurden alle Patienten (n=527) hinsichtlich prä-, peri- und postoperativer Variablen in Bezug auf Unterschiede in den Gruppen IT (n=200) und DT (n=327) untersucht. Da bei der Analyse der vordefinierten Gruppen stets unabhängige Stichproben vorlagen, wurden entsprechende Verfahren angewandt.

Metrische Werte wurden über die explorative Datenanalyse mit Hilfe von deskriptiver Statistik, Histogrammen und Q-Q-Diagrammen sowie mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung und deren Eignung für parametrische Tests überprüft. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurden die entsprechenden Variablen logarithmiert und erneut getestet. Gruppenunterschiede in normalverteilten Variablen wurden anhand des t-Tests untersucht. Nicht normalverteilte Werte wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test überprüft. Metrische Variablen wurden entweder als Mittelwert (M) mit Standardabweichung (*standard deviation* = SD) oder als Median (MD) mit Interquartilbereich (*interquartil range* = IQR) mit gemessener Einheit angegeben. Die Entscheidung der jeweiligen Variante wurde nach Betrachtung der deskriptiven Statistik getroffen. Beim Vorliegen vieler Ausreißer und einer starken Schiefe der Verteilung wurde der robustere Median gewählt. Lagen hingegen wenige Ausreißer vor, wurde stets der Mittelwert angegeben.

Nominale Variablen – dichotome oder kategoriale – wurden mit Hilfe von Kontingenztafeln verglichen und anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson auf Unterschiede getestet. Bei einem Messumfang von weniger als 20 Ereignissen wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Die nominalen Variablen wurden als Häufigkeit mit prozentuaalem Anteil an der Studienpopulation und der jeweiligen Gruppe angegeben. Bei Variablen mit Subkategorien, wie bspw. bei „*Low Cardiac Output Syndrome*“ (Therapie: konservativ, IABP oder ECMO) oder Stadieneinteilungen, wie etwa bei „Niereninsuffizienz“ (Stadium I bis V), wurde der prozentuale Anteil der jeweiligen Unterpunkte stets ins Verhältnis zur übergeordneten Variable gesetzt. Parameter, welche zusätzlich als kombinierte Variable analysiert wurden, wie bspw. bei „MACCE“, wurden separat zur Grundgesamtheit ins Verhältnis gesetzt. Bei zusammenhängenden Variablen, dessen gleichzeitige Beantwortung keine sinnige Aussage zulässt, wie bspw. „Implantation einer IABP prä-, intra- oder postoperativ“, wurden entsprechende Fälle aus der Wertung genommen. In diesem Fall wurden bei Patienten, welche präoperativ mit einer IABP versorgt worden sind, die Antwortmöglichkeiten für intra- oder postoperative Implantation als fehlend markiert und in der Analyse nicht berücksichtigt.

3.7.1.2 Zusammenhänge

Zur Ermittlung eines Einflusses präoperativer Parameter auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient postoperativ im Krankenhaus verstirbt, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die logistische Regressionsanalyse beruht auf der *Maximum-Likelihood*-Schätzung (MLE), welche Regressionskoeffizienten anhand eines Algorithmus schätzt. Dabei wird eine mögliche Aussage über die Wahrscheinlichkeit, dass eine der Prädiktorvariablen die HM vorhersagen kann, maximiert.

Die unabhängigen Variablen wurden nach klinischer Relevanz ausgewählt. Auf diese Weise wurden Parameter wie Alter, weibliches Geschlecht, STEMI, 3-GE, LMD, LVEF $\leq 30\%$, CABG-OP in der Vorgeschichte, extrakardiale Arteriopathie, Diabetes mellitus, COPD; akute oder chronische Dialysepflicht oder Kreatinin ≥ 2 mg/dl; akute Infektion und maximaler präoperativer TNI-Wert aufgenommen. Die Variablen, welche bei Durchführung einer bivariaten Korrelation ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ aufzeigten (Alter, LVEF $\leq 30\%$, Arteriopathie, renale Beeinträchtigung, COPD und akute Infektion) wurden daraufhin einer schrittweisen Selektion (Modus: vorwärts, bedingt) unterzogen, um das bestmögliche Regressionsmodell zu erstellen. Zur Untersuchung eines Einflusses des Operations-*Timings* auf die HM wurde die Gruppenvariable ebenfalls hinzugefügt. Die in das Modell aufgenommenen Variablen wurden anschließend untereinander mittels bivariater Korrelation auf Multikollinearität getestet. Bei Vorliegen multipler Korrelationen unter den Prädiktorvariablen wurde jeweils eine Variable entfernt bzw. mit einer weiteren sinnvoll kombiniert.

Die Auswahl des passenden Modells wurde anhand verschiedener Tests vorgenommen. Zunächst wurde überprüft, ob das erstellte Modell insgesamt signifikant ist. Zu diesem Zweck wurde ein Omnibus-Test der Modellkoeffizienten durchgeführt und zur Beurteilung der Modellgüte wurde das Nagelkerke R-Quadrat berechnet. Die Effektstärke des Modells wurde bei starken Unterschieden (Überleben vs. HM) anhand des R-Quadrats mit Hilfe des f von Cohen bestimmt. Zusätzlich wurde die Fläche unter der *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC) Kurve errechnet. Mittels vorhergesagter und beobachteter Wahrscheinlichkeiten wurde der Prozentsatz richtiger Vorhersagen ermittelt. Die Signifikanz der Regressionskoeffizienten wurde mittels Wald-Test und die der entsprechend errechneten *Odds Ratios* (OR, Quotenverhältnis) über Betrachtung der 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) festgestellt. Hat dieses Intervall den Wert 1 eingeschlossen, wurde die Variable aufgrund fehlender Signifikanz ausgeschlossen.

3.7.1.3 Kaplan-Meier-Schätzer

Zur Analyse der Langzeit-Überlebensrate beider Gruppen wurde das Verfahren nach Kaplan-Meier angewandt. Auf diese Weise wurden Informationen über die Anzahl an Patienten, bei denen das Ereignis „Tod“ eingetreten war, ermittelt. Im Umkehrschluss war es möglich anzugeben, wie viele Patienten zu einem gegebenen Zeitpunkt noch lebten. In der vorliegenden Arbeit wurden rechtszensierte Daten vom Typ III analysiert, denn Start- und Endpunkte waren nicht festgelegt, aber sie befanden sich im beschriebenen Zeitraum. Als Anfangsdatum wurde das Ende der OP und als Enddatum das des LZFU (01.12.2015) gewählt und das entsprechende Intervall berechnet. War ein Patient zum Zeitpunkt der Abfrage noch am Leben, wurde dieser zensiert, da das zu beobachtende Ereignis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch nicht eingetreten war. Die Verteilung zensierter Patienten in beiden Gruppen wurde ermittelt. Anschließend wurden die Überlebenszeiten beider Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum mittels *Log-rank*-Test miteinander verglichen. Die *Hazard Ratios* (HR, Hazard Rate) wurden im 1-Jahres-Abstand errechnet. Zur Determinierung eines Einflusses ausgewählter präoperativer Parameter auf die Langzeit-Überlebensraten wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Die Voraussetzung proportionaler HR wurde zuvor überprüft. Bei der Auswahl der Variablen wurde analog zur logistischen Regressionsanalyse verfahren. Zur Überprüfung der Signifikanz des gefundenen Modells und der Regressionskoeffizienten wurde ebenfalls der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten bzw. der Wald-Test durchgeführt. Hat das 95%-KI einer HR den Wert 1 eingeschlossen, wurde die Variable aus dem Modell entfernt.

4 ERGEBNISSE

Von insgesamt 527 Patienten, welche aufgrund eines AMI zur geplanten CABG-OP aufgenommen wurden, wurden 200 IT-Patienten im Mittel innerhalb von 26h (SD=20) und 323 DT-Patienten innerhalb von 121h (SD=45) nach mutmaßlichem Symptombeginn operiert. Patienten der IT-Gruppe wurden im Durchschnitt nach 13h (SD=15) und diejenigen der DT-Gruppe nach 69h (SD=46) der Herzchirurgie zugewiesen und erreichten durchschnittlich nach 13h (SD=15) bzw. 52h (SD=48) den Operationssaal. In der Verzögerungsgruppe sind insgesamt 0,8% (n=4) der Patienten vor geplanter OP und 0,6% (n=2) intraoperativ verstorben. Postoperative Variablen für diese Patienten wurden bei der Analyse aus der Wertung genommen und nicht berücksichtigt.

4.1 Baseline-Charakteristika

Beide Gruppen waren hinsichtlich der demographischen Daten vergleichbar. Der Anteil weiblicher Patienten war nahezu gleich verteilt. DT-Patienten waren – ohne Signifikanz – im Durchschnitt ein Jahr älter. Bezüglich des BMI und der kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede. Detaillierte Informationen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5 Präoperative Baseline-Charakteristika aller Patienten

Demographische Daten	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327)	Gesamt (n=527)	p-Wert
Alter [Jahre], M ± SD	67 ± 10	68 ± 11	68 ± 11	0.124
Geschlecht, weiblich, n (%)	50 (25)	82 (25)	132 (25)	0.984
Körpergröße [cm], M ± SD	173 ± 80	171 ± 80	172 ± 80	0.083
Körpergewicht [kg], M ± SD	84 ± 15	82 ± 16	82 ± 16	0.062
Body-Mass-Index [kg/m ²], M ± SD	28 ± 4,2	28 ± 5,1	28 ± 4,8	0.211
Aktueller Myokardinfarkt	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327)	Gesamt (n=527)	p-Wert
Infarkt-Form STEMI, n (%)	64 (32)	102 (31)	166 (32)	0,846
Gefäßbeteiligung, n (%)				0.005
1-Gefäßkrankung	9 (4,5)	3 (0,9)	12 (2,3)	0.007
2-Gefäßkrankung	37 (19)	43 (13)	80 (15)	0.097
3-Gefäßkrankung	154 (77)	281 (86)	435 (83)	0.009

betroffene(s) Gefäß(e), n (%)				
Hauptstamm	92 (46)	111 (34)	203 (39)	0.006
LAD	195 (98)	322 (99)	517 (98)	0.428
RCX	179 (90)	307 (94)	486 (92)	0.068
RCA	163 (82)	298 (91)	461 (88)	0.001
Perkutane Koronarintervention, n (%)				
frustran	15 (68)	22 (33)	37 (42)	0.004
iatrogene Dissektion	11 (50)	5 (7,5)	16 (18)	0.000
angegangene(s) Gefäß(e)				
LAD	7 (32)	16 (24)	23 (26)	0.461
RCX	1 (4,5)	14 (21)	15 (17)	0.075
RCA	7 (32)	28 (42)	35 (39)	0.406
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327)	Gesamt (n=527)	p-Wert
arterielle Hypertonie, n (%)	186 (93)	307 (94)	493 (94)	0.689
Hyperlipidämie, n (%)	130 (65)	219 (67)	349 (66)	0.642
Diabetes mellitus, n (%)	82 (41)	129 (39)	211 (40)	0.724
NIDDM	55 (67)	74 (57)	129 (61)	0.158
IDDM	27 (33)	55 (43)	82 (39)	0.158

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich präoperativer Parameter wie demographische Daten, aktueller Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Risikofaktoren.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, m = Meter, kg = Kilogramm, STEMI = *ST-elevation myocardial infarction* (ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt), LAD = *left anterior descending* (absteigender Ast der linken Koronararterie), RCX = *ramus circumflexus* (umlaufender Ast der linken Koronararterie), RCA = *right coronary artery* (rechte Koronararterie), (N)IDDM = (*non-)**insulin-dependent diabetes mellitus* ((nicht-)insulinabhängiger Diabetes mellitus);

Die Häufigkeit von STEMI war in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Unterschiede waren v. a. bei der Gefäßbeteiligung, den betroffenen Gefäßen und der PCI festzustellen. DT-Patienten litten häufiger an einer 3-GE (86 vs. 77%; p=0.009), bei IT-Patienten lag häufiger eine Hauptstambeteiligung vor (46 vs. 34%; p=0.006). In der DT-Gruppe wurden präoperativ mehr PCIs durchgeführt (21 vs. 11%; p=0.005). Wenn eine Intervention stattfand, verlief diese in der IT-Gruppe signifikant häufiger frustran (68 vs. 33%; p=0.004) und in der Hälfte der Fälle (n=11) kam es zu einer iatrogenen

Dissektion. In der Verzögerungsgruppe entwickelte sich bei 7,5% der Interventionen (n=5) ein solches Ereignis.

Die präoperative Medikation beider Gruppen war – bis auf geringfügige Unterschiede – ähnlich (Tabelle 6).

Tabelle 6 **Präoperative Medikation**

präoperative Medikation	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327)	Gesamt (n=527)	p-Wert
Beta-Blocker, n (%)	154 (81)	278 (87)	432 (84)	0.072
Statin, n (%)	132 (69)	242 (76)	374 (73)	0.090
ACE-Hemmer / Sartan, n (%)	130 (68)	254 (79)	384 (75)	0.004
Heparin-Perfusor, n (%)	135 (68)	236 (73)	371 (72)	0.243
ASS, n (%)	171 (89)	289 (90)	460 (90)	0.650
Clopidogrel, n (%)	55 (29)	69 (22)	124 (24)	0.079
Prasugrel, n (%)	2 (1,0)	7 (2,2)	9 (1,8)	0.341
Ticagrelor, n (%)	10 (5,2)	27 (8,5)	37 (7,3)	0.174
Tirofiban, n (%)	108 (55)	206 (64)	314 (61)	0.038
Phenprocoumon, n (%)	9 (4,7)	14 (4,4)	23 (4,5)	0.884
Nitrate i.v., n (%)	61 (31)	84 (26)	145 (28)	0.255

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich präoperativer Akutbeschwerden bzw. –maßnahmen und der Medikation.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), präop. = präoperativ, IABP = intraaortale Ballonpumpe, ACE = *Angiotensin Converting Enzyme* (Angiotensin-konvertierendes-Enzym), ASS = Acetylsalicylsäure, i.v. = intravenös;

4.2 Verzögerungsgrund

Eine Begründung zur Verzögerung einer OP im Sinne einer Überbrückungstherapie lag bei 46% (n=150) der Patienten vor (Abbildung 3).

Die Koronarangiographie wurde bei 55% der IT- bzw. bei 61% der DT-Patienten in einer externen Klinik durchgeführt. Die 200 Patienten der Verzögerungsgruppe, welche extern erstbehandelt wurden, wurden im Durchschnitt 63h nach dortiger Aufnahme zum Eingriff zugewiesen und nach 121h operiert. Die übrigen 127 Patienten, welche über die Notaufnahme des UKGM aufgenommen und in der hiesigen Kardiologie behandelt wurden, wurden im Mittel nach 80h zur OP verlegt und nach 120h operiert.

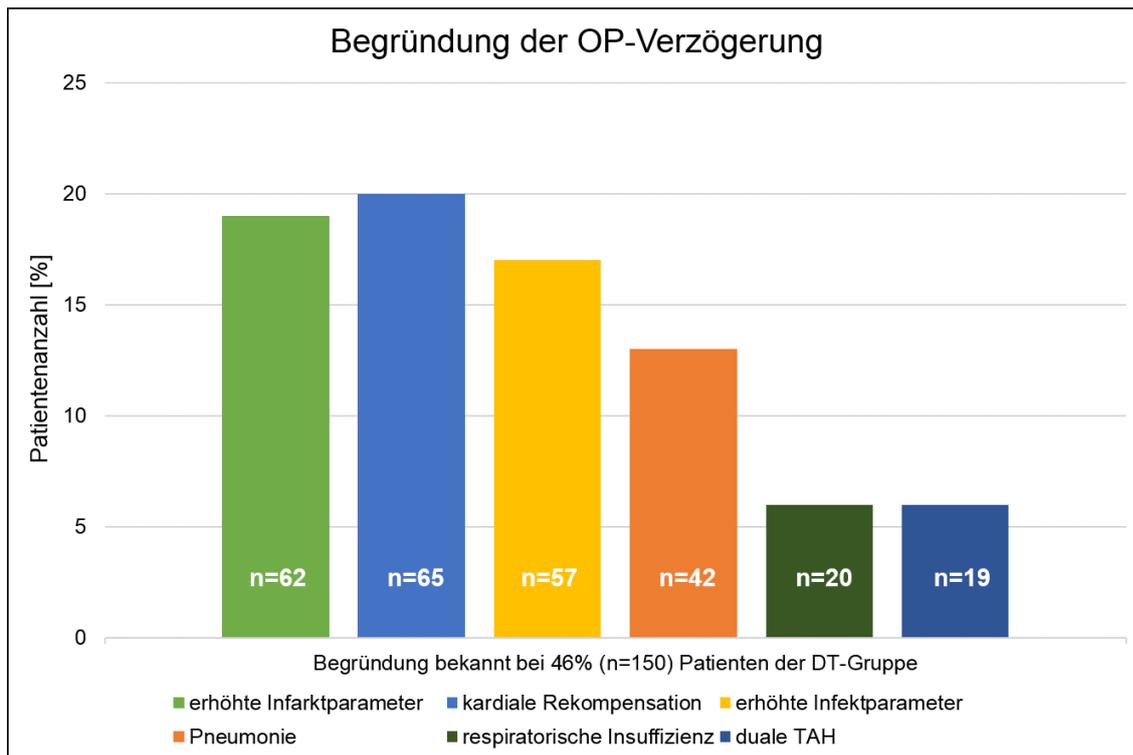


Abbildung 3 Begründung der OP-Verzögerung

Darstellung der dokumentierten Begründungen und Entscheidungen für einen Aufschub der geplanten Operation.

OP = Operation, DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer;

4.3 Intraoperative Parameter

Nachdem 4 Patienten der DT-Gruppe im präoperativen Verlauf verstorben sind, gelangten insgesamt 523 Patienten in den Operationssaal. Bei OP-Einleitung waren die Vitalparameter – MAD und Herzfrequenz – der IT-Patienten durchschnittlich höher als die der verzögert Operierten (Tabelle 7). Die Blutgasanalyse unmittelbar vor der OP wies keine Gruppenunterschiede auf.

Das mittels EuroSCORE II berechnete Operationsrisiko beider Gruppen war vergleichbar (Tabelle 8). Das Risiko durch eine OP zu versterben lag im Mittel bei 7,3% (SD=8,2) für die DT- und 7,1% (SD=9,0) für die IT-Patienten. Intraoperative Parameter beider Gruppen waren ähnlich. Die medianen Operationszeiten waren in der DT-Gruppe etwas länger. Parameter über die OP-Technik, die Anzahl der Anastomosen, die verwendeten *Grafts* und die revaskularisierten Gefäße wiesen keine Unterschiede auf.

Tabelle 7 Parameter bei OP-Einleitung

Parameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=323)	Gesamt (n=523)	p-Wert
Vitalparameter, M ± SD				
systolischer Blutdruck [mmHg]	138 ± 24	130 ± 23	133 ± 24	0.000
MAD [mmHg]	90 ± 15	87 ± 16	88 ± 15	0.022
Herzfrequenz [1/min]	79 ± 16	76 ± 19	77 ± 18	0.005
Blutgasanalyse, M ± SD				
pH-Wert	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0.061
pCO ₂ [mmHg]	41 ± 5,9	41 ± 8,5	41 ± 7,6	0.515
pO ₂ [mmHg]	73 ± 16	74 ± 17	74 ± 17	0.821

Vergleich von Gruppenparametern während der OP-Einleitung.

OP = Operation, IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, MAD = mittlerer arterieller Druck, min = Minute, pCO₂ bzw. pO₂ = Kohlendioxid- bzw. Sauerstoff-Partialdruck;

Tabelle 8 Intraoperative Parameter aller Patienten

Risiko und Prozeduren	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=323)	Gesamt (n=523)	p-Wert
EuroSCORE II [%], MD ± IQR	4,0 ± 5,5	4,2 ± 7,4	4,2 ± 6,1	0.424
vorherige CABG-OP, n (%)	5 (2,5)	7 (2,1)	12 (2,3)	0.788
Gewicht der Intervention, n (%)				0.003
isolierte CABG-OP	189 (95)	278 (85)	467 (89)	0.001
2 Prozeduren	11 (5,5)	46 (14)	57 (11)	0.002
3 oder mehr Prozeduren	0 (0,0)	3 (0,9)	3 (0,6)	0.174
OP-Zeiten und Technik	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=323)	Gesamt (n=523)	p-Wert
OP-Zeiten [min], MD ± IQR				
OP-Dauer	198 ± 55	206 ± 53	204 ± 54	0.093
EKZ-Zeit	88 ± 36	94 ± 37	90 ± 36	0.038
Aorten-Klemmzeit	57 ± 29	60 ± 27	59 ± 26	0.065

Einsatz der HLM, n (%)				
mit HLM	191 (96)	299 (93)	490 (94)	0.180
ohne HLM	9 (4,5)	24 (7,4)	33 (6,3)	0.180
Umstieg auf HLM	1 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,4)	0.732

Bypass-Grafts	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=323)	Gesamt (n=523)	p-Wert
periphere Anastomosen, M ± SD				
insgesamt	3,6 ± 1,1	3,8 ± 1,0	3,7 ± 1,1	0.150
venös	1,7 ± 1,2	1,9 ± 1,2	1,8 ± 1,2	0.128
arteriell	1,9 ± 1,0	1,9 ± 1,0	1,9 ± 1,0	0.865
verwendete Grafts, n (%)				
Vene	155 (78)	257 (80)	412 (79)	0.574
LIMA	194 (97)	312 (97)	506 (97)	0.799
RIMA	56 (28)	83 (26)	139 (27)	0.562
BIMA	52 (26)	77 (24)	129 (25)	0.577
IMA + RA	9 (4,5)	23 (7,1)	32 (6,1)	0.224
totalarterielle Versorgung	59 (30)	94 (29)	153 (29)	0.923
revaskularisiertes Gefäß, n (%)				
LAD	197 (99)	320 (99)	517 (99)	0.551
RCX	158 (79)	259 (80)	417 (80)	0.743
RCA	179 (90)	300 (93)	479 (92)	0.176

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich intraoperativer Parameter.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), EKZ = Extrakorporale Zirkulation, OP = Operation, min = Minuten, MD = Median, IQR = *interquartil range* (Interquartilbereich), HLM = Herz-Lungen-Maschine, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, LIMA bzw. RIMA = *left/right internal mammary artery* (linke bzw. rechte interne Brustwandarterie), BIMA = *both internal mammary arteries* (Verwendung beider internen Brustwandarterien), LAD = *left anterior descending* (absteigender Ast der linken Koronararterie), RCX = *ramus circumflexus* (umlaufender Ast der linken Koronararterie), RCA = *right coronary artery* (rechte Koronararterie);

4.4 Kurzzeit-Outcomes

4.4.1 Primärer Endpunkt

4.4.1.1 Prädiktoren der In-Hospital-Letalität

Die Prädiktorvariablen der postoperativen HM sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Gruppenvariable (IT oder DT) und die LVEF fanden aufgrund einer unzureichenden Signifikanz der Regressionskoeffizienten ($p=0.752$ bzw. $p=0.100$) keinen Platz in dem Prädiktionsmodell. Aufgrund einer signifikanten Korrelation von Alter und extrakardialer Arteriopathie ($p<0.001$), wurde das Alter bei ohnehin niedrigem Regressionskoeffizienten aus der Gleichung entfernt. Die Auswertung anhand des Omnibus-Tests gab an, dass das Modell insgesamt signifikant war (Chi-Quadrat (5) = 49,1; $p<0.001$). Das Nagelkerkes R-Quadrat betrug 0.242, was nach Cohen einer Effektstärke von 0.565 entsprach. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0.82 (CI: 0.74 – 0.89; $p<0.001$). Eine richtige Vorhersage der Ausgangswahrscheinlichkeiten lag in 94% der Fälle vor. Die Regressionskoeffizienten, deren Signifikanz, die OR und das 95%-KI sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Prädiktoren der postoperativen In-Hospital-Letalität

präoperative Variablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	
				unterer Wert	oberer Wert
COPD	0.99	0.033	2.70	1.08	6.71
extrakardiale Arteriopathie	1.18	0.003	3.26	1.50	7.09
akute Infektion	1.33	0.001	3.77	1.71	8.33
renale Beeinträchtigung *	1.48	0.004	4.38	1.62	11.9

Darstellung eines Regressionsmodells zur Prädiktion der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient postoperativ im Krankenhaus verstirbt. Abgebildet sind die Regressionskoeffizienten, deren Signifikanzniveaus, die *Odds Ratios* und die 95%-Konfidenzintervalle der ausgewählten Variablen. Die abgebildeten Variablen hatten alle einen ausgeprägten Einfluss auf die HM. Am stärksten war dieser beim Vorliegen einer renalen Beeinträchtigung. (Omnibus-Test (Chi-Quadrat (5) = 49,1; $p<0.001$), Nagelkerkes R-Quadrat 0.242, Effektstärke nach Cohen 0.565)

* = akute oder chronische Dialysepflicht oder Kreatinin-Wert ≥ 2 mg/dl, COPD = *chronic obstructive pulmonary disease* (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), HM = *in-hospital mortality* (In-Hospital-Letalität);

Die Auswertung zeigt u. a., dass eine präoperative renale Beeinträchtigung neben einer COPD, einer extrakardialen Arteriopathie und einer akuten Infektion den größten Einfluss auf die postoperative HM hatte. Die vorhergesagte Letalität betrug insgesamt 6,9% (n=36). Für Patienten der Verzögerungsgruppe wurde eine insignifikant höhere Letalität als für IT-Patienten prognostiziert (8,1 vs. 5,0%; p=0.175).

4.4.1.2 In-Hospital-Letalität

Die Resultate der vorhergesagten und beobachteten HM sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die tatsächliche Rate aller perioperativ verstorbenen Patienten lag bei 7,6% (n=40) mit schlechterem Trend in der DT-Gruppe (9,2 vs. 5,0%; p=0.079). Abzüglich der prä- und intraoperativen Verstorbenen betrug die HM insgesamt 6,5% (n=34).

Tabelle 10 **Primärer Endpunkt**

Outcomes	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=321)	Gesamt (n=521)	p-Wert
In-Hospital-Letalität				
vorhergesagt, n (%)	10 (5,0)	26 (8,1)	36 (6,9)	0.175
beobachtet, n (%)	10 (5,0)	24 (7,5)	34 (6,5)	0.266
Zeitspanne OP bis Tod [h], M ± SD	124 ± 111	157 ± 138	148 ± 130	0.664

Darstellung des primären Endpunktes In-Hospital-Letalität – vorhergesagt und beobachtete Werte – und der mittleren Zeitspanne zwischen Operationsende und Todeszeitpunkt. Vorhersage und Realität waren ähnlich und zeigten beide einen insignifikanten Trend in Richtung höhere In-Hospital-Letalität unter den DT-Patienten.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), OP = Operation, h = *hour* (Stunde), M = Mittelwert, SD = Standardabweichung;

Für die 34 Verstorbenen waren folgende Todesursachen dokumentiert: 13 verstarben an den Folgen eines Multiorganversagens, elf wegen einer elektromechanischen Entkopplung und neun aufgrund eines kardiogenen Schocks. Jeweils ein Patient ist aufgrund eines Rechtsherzversagens, einer respiratorischen Insuffizienz, einer Ventrikelruptur oder eines akuten Abdomens verstorben.

4.4.1.3 Subgruppenanalysen

Die Infarkt-Form – STEMI oder NSTEMI – wies in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Krankenhausletalität keinen Unterschied auf (6,7 vs. 6,5%; $p=0.929$). In der IT-Gruppe sind von 64 Patienten mit STEMI und von 136 Patienten mit NSTEMI jeweils fünf verstorben (7,8 vs. 3,7%; $p=0.211$). In der DT-Gruppe sind von 101 STEMI- und 220 NSTEMI-Patienten sechs bzw. 18 Personen verstorben (5,9 vs. 8,2%; $p=0.478$). Eine präoperative Hauptstammteilnahme zeigte in analoger Weise ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den Subgruppen.

Untersuchte man den Zusammenhang des Alters mit der HM, war festzustellen, dass die Letalität bei über 70-jährigen wesentlich höher lag als bei jüngeren Patienten (10 vs. 3,2%; $p=0.003$). In der IT-Gruppe (10 vs. 0,9%; $p=0.005$) war dieser Zusammenhang deutlicher zu messen als in der DT-Gruppe (10 vs. 4,8%; $p=0.101$). Ähnliche Resultate waren bei einer Unterteilung der LVEF zu messen. Demnach war die postoperative HM bei Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ signifikant höher als bei den übrigen Patienten (15 vs. 5,1%; $p=0.004$). Analog zum Alter starben in der IT-Gruppe (19 vs. 3,0%; $p=0.001$) deutlich mehr Personen mit stark eingeschränkter LVEF im Vergleich zu denen der DT-Gruppe (11 vs. 6,5%; $p=0.194$). Vergleich man isolierte CABG-OPs mit Kombinationseingriffen, war bei Letzteren eine wesentlich höhere HM zu messen (15 vs. 5,4%; $p=0.005$), mit schlechteren Ergebnissen in der DT-Gruppe (18 vs. 5,5%; $p=0.005$). Bestand vor der OP eine akute Infektion, starben postoperativ wesentlich mehr Patienten als ohne präoperativen Infekt (15 vs. 4,4%; $p<0.001$). In der DT-Gruppe war dieser Trend deutlicher (16 vs. 4,6%; $p=0.001$) als in der IT-Gruppe (12 vs. 4,0%; $p=0.126$). Patienten mit einer ausgeprägten renalen Beeinträchtigung in Form einer akuten oder chronischen Dialysepflicht bzw. eines präoperativen Kreatinin-Wertes $\geq 2\text{mg/dl}$ starben signifikant häufiger als Patienten mit besserer Nierenfunktion (24 vs. 5,2%; $p<0.001$). Diese Auswirkungen waren sowohl in der IT- (20 vs. 4,2%; $p=0.026$) als auch in der DT-Gruppe (26 vs. 5,8%; $p<0.001$) zu messen.

Zur Beurteilung möglicher Einflussfaktoren während der Wartezeit wurde die DT-Gruppe separat analysiert. Vergleich man alle Patienten der Verzögerungsgruppe hinsichtlich der Entwicklung eines kardiogenen Schocks, ergaben sich signifikant höhere Raten postoperativer HM (16 vs. 6,3%; $p=0.032$), MACCE (35 vs. 11%; $p<0.001$) und fortbestehende Einschränkungen der Hämodynamik im Sinne eines LCOS (38 vs. 10%; $p<0.001$) unter den Schock-Patienten. Betrachtete man den dokumentierten Verzögerungsgrund – bekannt vs. nicht bekannt – starben Patienten, welche absichtlich verzögert operiert wurden, postoperativ etwas häufiger (10 vs. 5,1%; $p=0.071$).

4.4.2 Postoperatives Kurzzeit-Überleben

Die Resultate des Kurzzeit-Überlebens sind in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Überlebensraten beobachtet.

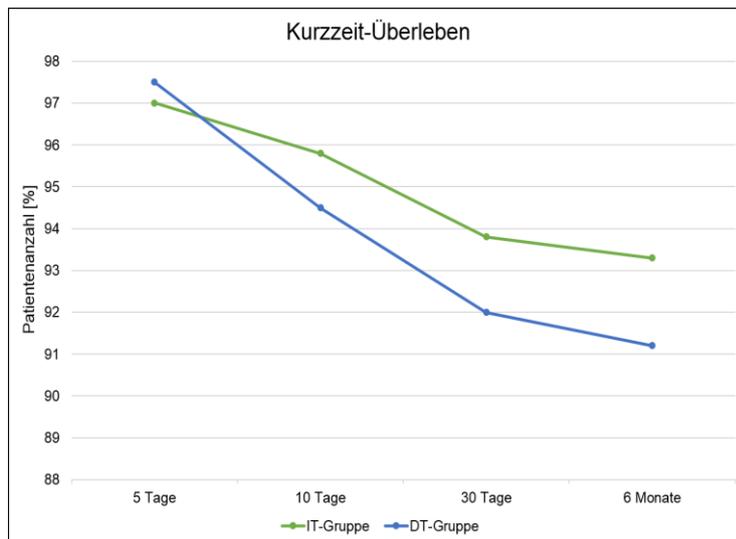


Abbildung 4 Kurzzeit-Überleben

Verteilung der Überlebenszeiten beider Gruppen nach der Operation ohne signifikante Unterschiede. In der IT-Gruppe war ein Trend mit besserem Überleben zu messen.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation);

4.4.3 Perioperative kardio- und cerebrovaskuläre Funktion

Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren beide Gruppen hinsichtlich des kardio- und cerebrovaskulären Status und der kardialen Funktionsparameter überwiegend vergleichbar (Tabelle 11).

Tabelle 11 Kardio- und cerebrovaskulärer Status bei Aufnahme

Parameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327)	Gesamt (n=527)	p-Wert
Myokardinfarkt, bekannter, n (%)	32 (16)	67 (21)	99 (19)	0.200
Herzinsuffizienz, n (%)	199 (99)	326 (99)	525 (99)	0.725
NYHA I	24 (12)	25 (7,7)	49 (9,3)	0.093
NYHA II	49 (25)	81 (25)	130 (25)	0.954
NYHA III	70 (35)	144 (44)	214 (41)	0.042
NYHA IV	56 (28)	76 (23)	132 (25)	0.216
CCS VI, n (%)	79 (40)	84 (26)	163 (31)	0.001
Herzklappenvitium (mit OP-Ind.), n (%)	4 (2,0)	31 (9,5)	35 (6,6)	0.001

Vorhofflimmern, bekanntes, n (%)	25 (13)	54 (17)	79 (15)	0.210
Apoplex, bekannter, n (%)	21 (11)	41 (13)	62 (12)	0.481
cAVK, n (%)	28 (14)	58 (18)	86 (16)	0.260
pAVK, n (%)	38 (19)	51 (16)	89 (17)	0.312
Stadium I	5 (13)	3 (5,9)	8 (9,0)	0.235
Stadium II	26 (68)	31 (61)	57 (64)	0.458
Stadium III	4 (11)	6 (12)	10 (11)	0.855
Stadium IV	3 (7,9)	11 (22)	14 (16)	0.080
Kardiale Funktionsparameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327)	Gesamt (n=527)	p-Wert
LVEF, n (%)				0.178
≤20%	13 (6,7)	33 (10)	46 (9,0)	0.152
21 - 30%	14 (7,2)	32 (10)	46 (9,0)	0.265
31 - 50%	64 (33)	110 (35)	174 (34)	0.674
≥50%	103 (53)	141 (45)	244 (48)	0.063
pulmonale Hypertonie, n (%)				0.506
PAP <31 mmHg	192 (96)	314 (96)	506 (96)	0.989
PAP 31 - 55 mmHg	8 (4,0)	11 (3,4)	19 (3,6)	0.704
PAP >55 mmHg	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,4)	0.268

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der präoperativen kardio- und cerebrovaskulären Funktion.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), NYHA = *New York Heart Association* (Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz), Ø = Durchschnitt, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CCS = *Canadian Cardiovascular Society* (Klassifikation der Angina pectoris), OP = Operation, Ind. = Indikation, cAVK bzw. pAVK = cerebrale bzw. periphere arterielle Verschlusskrankheit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PAP = *pulmonary artery pressure* (Pulmonalarteriendruck), mmHg = Millimeter Quecksilbersäule;

IT-Patienten litten signifikant öfter an einer Ruheangina (CCS IV) (40 vs. 26%; p=0.001). Sie hatten bei insgesamt vergleichbarer LVEF häufiger eine Auswurfleistung ≥50%, wenn auch nicht signifikant (53 vs. 45%; p=0.063). In der verzögerten Gruppe hatten deutlich mehr Patienten einen operationswürdigen Herzklappenbefund (9,5 vs. 2,0%; p=0.001).

MACCE waren in der DT-Gruppe um 5% häufiger (14 vs. 9,0%; p=0.088) (Tabelle 12). DT-Patienten erlitten postoperativ insbesondere deutlich häufiger einen Re-Infarkt (4,0 vs. 0,5%; p=0.015). Zum Zeitpunkt der Aufnahme war bei 15% (n=79) aller Patienten ein Vorhofflimmern bekannt. 18% entwickelten ein neues Vorhofflimmern innerhalb von 24h

nach Ende der OP. DT-Patienten waren davon unwesentlich häufiger betroffen (19 vs. 17%; p=0.511). Insgesamt wurden 5,4% (n=28) der Patienten erneut operiert. Die meisten wurden aufgrund einer Herzbeuteltamponade (39%; n=11), wegen einer Nachblutung (21%; n=6) oder eines instabilen Sternums (25%; n=7) revidiert. 11% (n=3) wurden aufgrund von Ischämien durch *Graft*-Probleme, 7,1% (n=2) aufgrund eines LCOS und jeweils 3,6% (n=1) wegen einer rechtsventrikulären Ruptur oder einer Mediastinitis re-thorakotomiert.

Tabelle 12 Postoperative kardio- und cerebrovaskuläre Komplikationen

Parameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=321)	Gesamt (n=521)	p-Wert
MACCE, postoperativ, n (%)	18 (9,0)	45 (14)	63 (12)	0.088
Reanimation	8 (4,0)	15 (4,7)	23 (4,4)	0.716
Re-Infarkt	1 (0,5)	13 (4,0)	14 (2,7)	0.015
Apoplex (Erstdiagnose)	4 (2,0)	8 (2,5)	12 (2,3)	0.716
In-Hospital-Letalität	10 (5,0)	24 (7,5)	34 (6,5)	0.266
Vorhofflimmern (Erstdiagnose), n (%)	29 (17)	51 (19)	80 (18)	0.511
Re-Thorakotomie, n (%)	10 (5,0)	18 (5,6)	28 (5,4)	0.765

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich postoperativer kardio- und cerebrovaskulärer Komplikationen.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), MACCE = *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*;

4.4.4 Perioperative Freisetzung kardialer Biomarker

Die präoperativen Maximal-Werte der kardialen Biomarker CK, CK-MB und TNI waren in beiden Gruppen – mit insignifikant höheren Mittelwerten in der DT-Gruppe – vergleichbar. Hinsichtlich der vorletzten und letzten Parameter vor der OP ergaben sich signifikante Unterschiede. Patienten der Verzögerungsgruppe wurden bei deutlich niedrigeren CK- (161 ± 244 vs. 313 ± 387 [U/l]; $p < 0.001$), CK-MB- (23 ± 31 vs. 50 ± 51 [U/l]; $p < 0.001$) und TNI-Werten ($6,0 \pm 11$ vs. 11 ± 20 [µg/l]; $p < 0.001$) operiert. Alle Messwerte der kardialen Biomarker – prä- und postoperative – sind zur Veranschaulichung der Dynamik in den folgenden Abbildungen dieses Kapitels dargestellt.

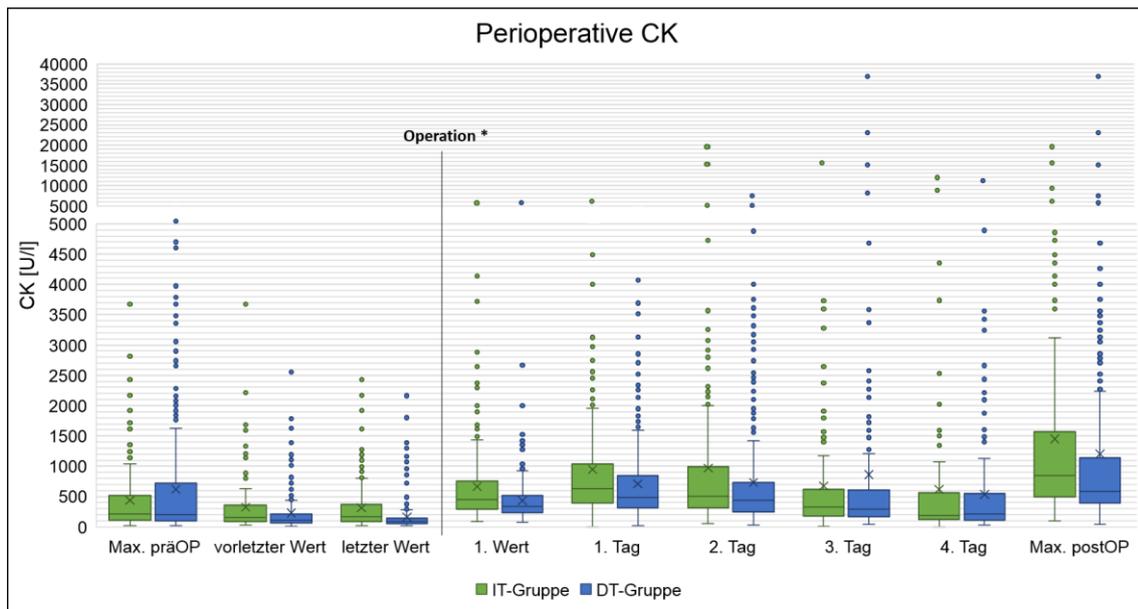


Abbildung 5 Perioperative CK

Darstellung aller gemessenen CK-Parameter beider Gruppen. Die präoperativen Maximal-Werte waren vergleichbar. Vorletzte und letzte gemessene Werte vor der OP waren in der IT-Gruppe signifikant höher. Postoperative Maximal-Werte sowie Werte vom 1. und 2. postoperativen Tag in der IT-Gruppe waren ebenfalls deutlich höher.

* = Zeitpunkt der Operation, Werte links der Linie präoperativ, rechts postoperativ; CK = *creatine kinase* (Kreatinkinase), U = *unit* (Einheit), l = Liter, Max. = Maximal-Wert, präOP = präoperativ, postOP = postoperativ, IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation);

Die durchschnittlichen Messwerte für CK und CK-MB waren bei den IT-Patienten bis zum 2. postoperativen Tag deutlich größer. Gleiches gilt für die TNI-Werte bis zum 3. postoperativen Tag. Bis zum 4. Tag nach der OP näherten sich die kardialen Parameter aller Patienten an und zeigten keine signifikanten Unterschiede mehr auf.

Die durchschnittlichen CK-Werte zeigten ab dem 1. Wert nach der OP eine steigende Tendenz und erreichten in beiden Gruppen am 2. Tag ein Plateau. Analog dazu sanken die CK-MB-Werte nach der OP kontinuierlich ab. Während die korrespondierenden TNI-Werte bei IT-Patienten konsequent fielen, bildete sich in der DT-Gruppe am 1. postoperativen Tag ein Plateau.

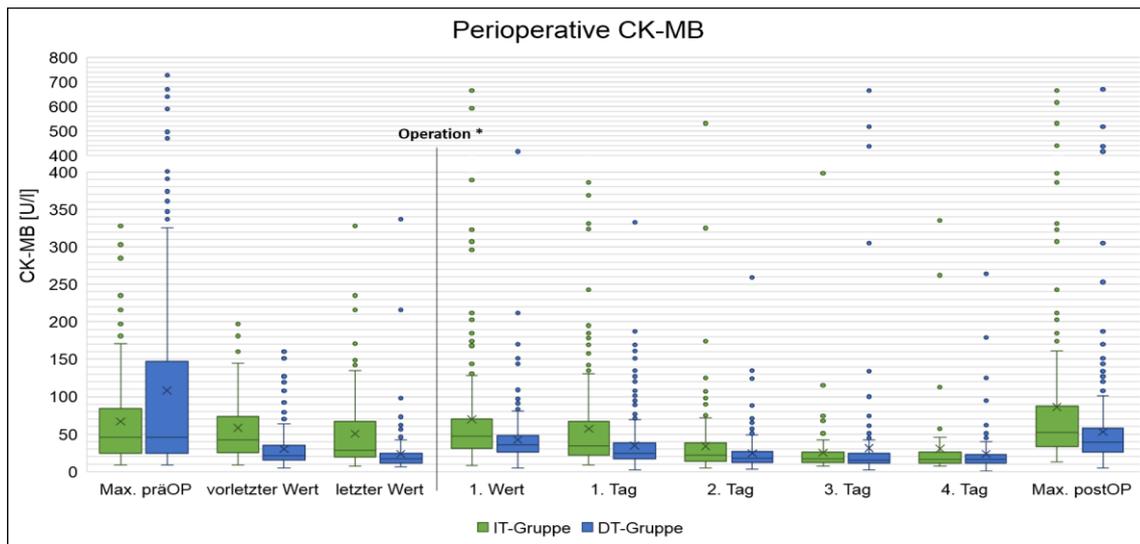


Abbildung 6 Perioperative CK-MB

Darstellung aller gemessenen CK-MB-Parameter beider Gruppen. Die präoperativen Maximal-Werte waren vergleichbar. Vorletzte und letzte gemessene Werte vor der OP waren in der IT-Gruppe signifikant höher. Postoperative Maximal-Werte sowie Werte vom 1. und 2. postoperativen Tag in der IT-Gruppe waren ebenfalls deutlich höher.

* = Zeitpunkt der Operation, Werte links der Linie präoperativ, rechts postoperativ; CK-MB = *muscle-brain type CK* (Kreatinkinase vom Muskel- und Gehirntyp), U = *unit* (Einheit), l = Liter, Max. = Maximal-Wert, präOP = präoperativ, postOP = postoperativ, IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation);

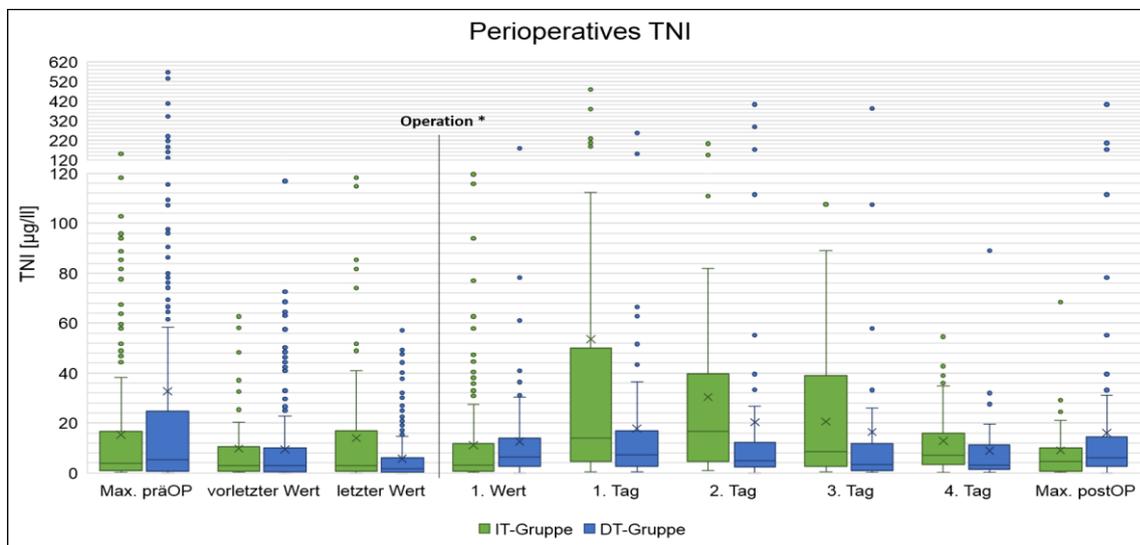


Abbildung 7 Perioperatives TNI

Darstellung aller gemessenen TNI-Parameter beider Gruppen. Die Maximal-Werte und vorletzten Werte vor der Operation waren vergleichbar. Bis auf höhere TNI-Werte kurz vor der Operation in der IT-Gruppe bestanden keine signifikanten präoperativen Gruppenunterschiede. Postoperative Maximal-Werte sowie Werte vom 1. bis 3. postoperativen Tag in der IT-Gruppe waren ebenfalls deutlich höher.

* = Zeitpunkt der Operation, Werte links der Linie präoperativ, rechts postoperativ; TNI = Troponin I, µg = Mikrogramm, l = Liter, IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation);

4.4.5 Perioperative Hämodynamik

Durch den Studienausschluss aller Patienten mit kardiogenem Schock bei Aufnahme erfolgten sämtliche präoperativen IABP-Implantationen (n=66) der IT-Gruppe mit prophylaktischer Zielsetzung (Tabelle 13). In der Verzögerungsgruppe entwickelten 12% (n=39) der Patienten im Verlauf einen kardiogenen Schock und 29% (n=36) der IABP-Implantationen wurden mit therapeutischer Indikation durchgeführt, die Übrigen entsprechend in prophylaktischer Zielsetzung.

Tabelle 13 Perioperative Hämodynamik

Prä- und intraoperative Parameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327)	Gesamt (n=527)	p-Wert
Reanimation im präop. Verlauf, n (%)	7 (3,5)	16 (5,0)	23 (4,4)	0.431
kard. Schock bei OP-Beginn, n (%)	0 (0,0)	39 (12)	39 (7,5)	
med. Kreislaufunterstützung				
Noradrenalin	0 (0,0)	28 (8,8)	28 (5,4)	
Adrenalin	0 (0,0)	12 (3,8)	12 (2,3)	
Milrinon	0 (0,0)	5 (1,6)	5 (1,0)	
Dobutamin	0 (0,0)	10 (3,1)	10 (1,9)	
mech. Kreislaufunterstützung				
IABP, therapeutisch	0 (0,0)	36 (29)	36 (19)	
IABP präoperativ, n (%)	66 (33)	123 (38)	189 (36)	0.240
prophylaktisch	66 (100)	87 (71)	153 (81)	0.000
präoperative Explantation	1 (1,5)	14 (11)	15 (7,9)	0.017
IABP intraoperativ, n (%)	10 (5,0)	10 (3,1)	20 (3,8)	0.270
Postoperative Parameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=321)	Gesamt (n=521)	p-Wert
medikamentöse Kreislaufunterstützung				
Noradrenalin				
Verabreichung, n (%)	154 (77)	243 (76)	397 (76)	0.735
Verabreichungsdauer [h], MD ± IQR	23 ± 40	24 ± 39	24 ± 39	0.724
Adrenalin				
Verabreichung, n (%)	62 (31)	111 (35)	173 (33)	0.399
Verabreichungsdauer [h], MD ± IQR	22 ± 38	26 ± 47	25 ± 45	0.176

Milrinon				
Verabreichung, n (%)	47 (24)	85 (27)	132 (25)	0.447
Verabreichungsdauer [h], MD ± IQR	27 ± 54	27 ± 57	27 ± 56	0.453
Dobutamin				
Verabreichung, n (%)	13 (6,5)	30 (9,3)	43 (8,3)	0.251
Verabreichungsdauer [h], MD ± IQR	64 ± 75	55 ± 64	56 ± 74	0.557
Levosimendan				
Verabreichung, n (%)	11 (5,5)	31 (9,7)	42 (8,1)	0.090
mechanische Kreislaufunterstützung				
IABP, bestehende und neue, n (%)	76 (38)	120 (37)	196 (38)	0.888
Therapie bis zum Tod, n (%)	4 (5,3)	7 (5,8)	11 (5,6)	0.866
Therapiedauer [h], MD ± IQR	28 ± 28	32 ± 29	30 ± 28	0.438
LCOS, n (%)	19 (9,5)	42 (13)	61 (12)	0.216
konservative Therapie	9 (47)	16 (38)	25 (41)	0.495
IABP	9 (47)	23 (55)	32 (53)	0.592
ECMO	1 (5,3)	3 (7,1)	4 (6,6)	0.784

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der perioperativen Hämodynamik.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), kard. = kardiogen(er), OP = Operation, med. = medikamentös, mech. = mechanisch, IABP = intraaortale Ballonpumpe, LCOS = *Low Cardiac Output Syndrome* (akute Herzinsuffizienz), ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, MD = Median, IQR = *interquartil range* (Interquartilbereich), h = *hour* (Stunde), mmol = Millimol, l = Liter, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung;

Von den Patienten der DT-Gruppe verstarben 5,8% (n=7) und von denen der IT-Gruppe 5,3% (n=4) während der IABP-Therapie. Einer der vier Patienten, welche eine ECMO aufgrund eines LCOS benötigen (6,6%), überlebte. Die Anzahl postoperativ katecholaminpflichtiger Patienten sowie die medianen Zeitintervalle der notwendigen Verabreichungsdauer und die Gabe von Levosimendan sind in Tabelle 13 aufgeführt. Die Auswertungen ergaben insgesamt keine signifikanten Gruppenunterschiede. Wenn sich postoperativ ein LCOS entwickelte, wurden Patienten der IT-Gruppe insignifikant häufiger non-invasiv mit Katecholaminen behandelt. Bei DT-Patienten kamen eher mechanische *Assist*-Systeme wie IABP oder ECMO zum Einsatz. Jeweils ein Patient beider Gruppen musste aufgrund eines LCOS zusätzlich re-thorakotomiert werden.

Kurz vor der OP waren die Laktat-Werte der verzögert Operierten mit Mittel signifikant niedriger ($1,0 \pm 1,2$ vs. $1,1 \pm 0,6$ [mmol/l]; $p < 0.001$), die postoperativen Werte waren bei Patienten beider Kohorten vergleichbar (Tabelle 14).

Tabelle 14 **Perioperatives Laktat**

Parameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327*)	Gesamt (n=527*)	p-Wert
Laktat [mmol/l], M \pm SD				
präoperativ				
letzter Wert	$1,1 \pm 0,6$	$1,0 \pm 1,2$	$1,0 \pm 1,0$	0.000
postoperativ				
1. Wert	$2,0 \pm 1,7$	$2,0 \pm 2,2$	$2,0 \pm 2,0$	0.457
Maximal-Wert	$3,6 \pm 3,5$	$3,4 \pm 3,3$	$3,5 \pm 3,3$	0.782

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der perioperativen Laktat-Werte.

* = 321 bzw. 521 Patienten für postoperative Parameter (da 6 Patienten prä- bzw. intraoperativ verstorben sind), IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), mmol = Millimol, l = Liter, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung;

4.4.6 Perioperativer Transfusionsbedarf

Patienten der DT-Gruppen wurden bei signifikant niedrigeren Hämoglobin- (122 ± 18 vs. 131 ± 18 [g/l]; $p < 0.001$) und Hämatokrit-Werten ($36 \pm 5,1$ vs. $39 \pm 5,0$ [%]; $p < 0.001$) operiert als die der Vergleichsgruppe (Tabelle 15). Der Transfusionsbedarf von Gerinnungsprodukten war in der IT-Gruppe signifikant höher.

Tabelle 15 **Perioperativer Transfusionsbedarf**

Präoperatives Labor	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=324)	Gesamt (n=524)	p-Wert
Hämoglobin, letzter Wert [g/l], M \pm SD	131 ± 18	122 ± 18	125 ± 19	0.000
Hämatokrit, letzter Wert [%], M \pm SD	$39 \pm 5,0$	$36 \pm 5,1$	$37 \pm 5,2$	0.000

Transfusionen *	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=324)	Gesamt (n=524)	p-Wert
Erythrozyten-Konzentrat(e)				
Gabe, n (%)	147 (74)	252 (78)	399 (76)	0.238
Anzahl, M ± SD	4,1 ± 4,1	3,9 ± 3,3	4,0 ± 3,6	0.989
Thrombozyten-Konzentrat(e)				
Gabe, n (%)	93 (47)	92 (29)	185 (35)	0.000
Anzahl, M ± SD	1,9 ± 1,4	1,7 ± 1,0	1,8 ± 1,2	0.230
gefrorenes Frischplasma				
Gabe, n (%)	70 (35)	82 (25)	152 (29)	0.019
Anzahl, M ± SD	4,5 ± 3,6	4,3 ± 2,5	4,4 ± 3,0	0.606
Prothrombinkomplex-Konzentrat(e)				
Gabe, n (%)	13 (6,5)	9 (2,8)	22 (4,2)	0.040
[I.E.] ×10 ⁻² , M ± SD	30 ± 17	26 ± 18	28 ± 17	0.601
Fibrinogen-Konzentrat(e)				
Gabe, n (%)	26 (13)	26 (8,0)	52 (9,9)	0.066
[g], M ± SD	4,5 ± 3,4	3,5 ± 3,0	3,9 ± 3,2	0.153

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich des perioperativen Transfusionsbedarfs.

* = Berücksichtigung aller Transfusionen bei intraoperativer und bis 48h postoperativer Gabe; h = *hour* (Stunde), IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), g = Gramm, l = Liter, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, I.E. = Internationale Einheiten;

4.4.7 Perioperative Lungenfunktion

Im gesamten präoperativen Verlauf waren verzögert operierte Patienten insgesamt signifikant häufiger beatmungspflichtig (9,6 vs. 3,0%; p=0.004) und erreichten den Operationssaal etwas öfter maschinell beatmet (6,5 vs. 3,0%; p=0.130) (Tabelle 16). Bezüglich postoperativer Pneumonien, Re-Intubationen oder Beatmungsdauern ergaben sich keine Unterschiede.

Tabelle 16

Perioperative Lungenfunktion

Parameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327*)	Gesamt (n=527*)	p-Wert
COPD, n (%)	16 (8,0)	42 (13)	58 (11)	0.085
beatmet im präoperativen Verlauf, n (%)	6 (3,0)	31 (9,6)	37 (7,1)	0.004
beatmet bei OP-Einleitung, n (%)	6 (3,0)	21 (6,5)	27 (5,2)	0.103
postoperative Beatmungsparameter				
Re-Intubation, n (%)	20 (10)	26 (8,1)	46 (8,8)	0.457
maschinelle Beatmung [h], MD ± IQR	14 ± 15	15 ± 19	15 ± 18	0.146

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der perioperativen Lungenfunktion.

* = 321 bzw. 521 Patienten für postoperative Parameter (da 6 Patienten prä- bzw. intraoperativ verstorben sind), IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), COPD = *chronic obstructive pulmonary disease* (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), OP = Operation, h = *hour* (Stunde), MD = Median, IQR = *interquartil range* (Interquartilbereich);

4.4.8 Perioperative Nierenfunktion

Patienten der DT-Gruppe waren bei Aufnahme insgesamt häufiger chronisch niereninsuffizient (76 vs. 65%; p=0.007), hatten durchschnittlich ein höheres Stadium der Niereninsuffizienz ($1,8 \pm 1,3$ vs. $1,5 \pm 1,3$; p=0.012) und waren präoperativ häufiger akut dialysepflichtig (2,2 vs. 0,0%; p=0.036) (Tabelle 17). Die Verteilung chronisch Dialysepflichtiger war in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 17

Perioperative Nierenfunktion

Renale Beeinträchtigungen	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327*)	Gesamt (n=527*)	p-Wert
Niereninsuffizienz bei Aufnahme, n (%)	129 (65)	247 (76)	376 (71)	0.007
Stadium I	6 (4,7)	17 (6,9)	23 (6,1)	0.391
Stadium II	78 (61)	136 (55)	214 (57)	0.315
Stadium III	40 (31)	75 (30)	115 (31)	0.898
Stadium IV	2 (1,6)	10 (4,0)	12 (3,2)	0.191
Stadium V	3 (2,3)	9 (3,6)	12 (3,2)	0.490
Ø Stadium, M ± SD	$1,5 \pm 1,3$	$1,8 \pm 1,3$	$1,7 \pm 1,3$	0.012
chronische Dialysepflicht, n (%)	4 (2,0)	12 (3,7)	16 (3,0)	0.278

Niereninsuffizienz bei Entlassung, n (%)	124 (63)	216 (70)	340 (67)	0.135
Stadium I	3 (1,9)	8 (3,2)	11 (2,7)	0.426
Stadium II	91 (58)	125 (50)	216 (53)	0.145
Stadium III	57 (36)	90 (36)	147 (36)	0.989
Stadium IV	4 (2,5)	18 (7,2)	22 (5,4)	0.041
Stadium V	3 (1,9)	8 (3,2)	11 (2,7)	0.426
Ø Stadium, M ± SD	1,9 ± 1,2	2,0 ± 1,3	2,0 ± 1,3	0.528
chronische Dialysepflicht, n (%)	1 (0,5)	2 (0,7)	3 (0,6)	0.844
Akute Dialysepflicht				
präoperativ, n (%)	0 (0,0)	7 (2,2)	7 (1,3)	0.036
postoperativ, n (%)	9 (4,6)	21 (6,8)	30 (5,9)	0.315
postop. akutes Nierenversagen, n (%)	97 (50)	133 (43)	230 (45)	0.139
AKIN I	76 (78)	97 (73)	173 (75)	0.347
AKIN II	10 (10)	13 (9,8)	23 (10)	0.894
AKIN III	11 (11)	23 (17)	34 (15)	0.209

Nierenfunktionsparameter	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=327*)	Gesamt (n=527*)	p-Wert
Kreatinin [mg/dl], M ± SD				
präoperativ				
letzter Wert	1,1 ± 0,8	1,2 ± 0,9	1,2 ± 0,8	0.048
postoperativ				
1. Wert	1,0 ± 0,6	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,7	0.944
1. Tag	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,7	0.395
2. Tag	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,8	0.370
3. Tag	1,2 ± 0,9	1,3 ± 0,8	1,2 ± 0,8	0.517
4. Tag	1,3 ± 1,0	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,9	0.180
Maximal-Wert	1,5 ± 1,0	1,5 ± 1,1	1,5 ± 1,1	0.606
letzter Wert in domo	1,2 ± 0,8	1,3 ± 0,9	1,2 ± 0,9	0.586

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der perioperativen Nierenfunktion.

* = 321 bzw. 521 Patienten für postoperative Parameter (da 6 Patienten prä- bzw. intraoperativ verstorben sind), IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), Ø = Durchschnitt, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, postop. = postoperativ, AKIN = *Acute Kidney Injury Network* (Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens), mg = Milligramm, dl = Deziliter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate;

Die Verteilung niereninsuffizienter Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung und die Notwendigkeit einer akuten oder permanenten Dialyse im postoperativen Verlauf war in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede.

Im Hinblick auf Nierenfunktionsparameter wie Kreatinin und GFR waren bis auf präoperative Abweichungen keine postoperativen Gruppenunterschiede festzustellen (Tabelle 17). Verzögert operierte Patienten wurden bei durchschnittlich 0,1 mg/dl höheren Kreatinin-Werten als die der Vergleichsgruppe operiert ($1,2 \pm 0,9$ vs. $1,1 \pm 0,8$ [mg/dl]; $p=0.048$). Die GFR-Werte aller Patienten nahmen im postoperativen Verlauf kontinuierlich ab, waren allerdings stets ohne signifikante Gruppenunterschiede (Abbildung 8).

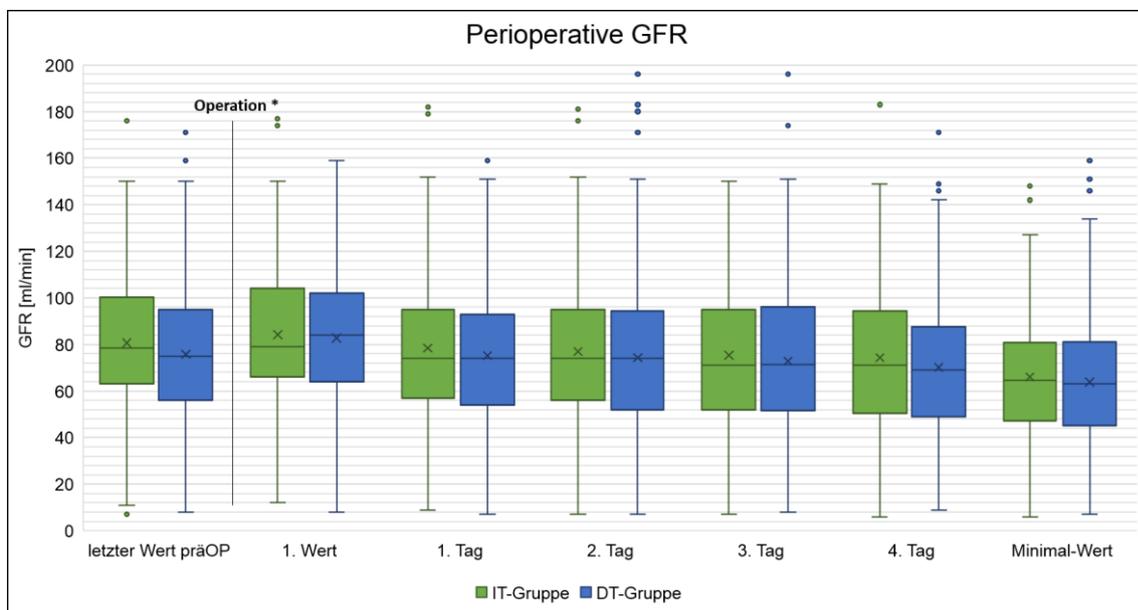


Abbildung 8 Perioperative GFR

Darstellung der aller gemessenen GFR-Parameter beider Gruppen. Es waren keine signifikanten Gruppenunterschiede zu messen. Im Mittel nahm die GFR aller Patienten im postoperativen Verlauf ab.

GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml = Milliliter, min = Minute, IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation);

4.4.9 Perioperative Inflammation

Patienten der DT-Gruppe hatten bei Aufnahme signifikant häufiger eine akute Infektion (26 vs. 13%; $p=0.001$). Davon waren insgesamt 63% ($n=69$) broncho-pulmonale Infekte, jeweils 3,6% ($n=4$) Harnwegs- oder Wundinfekte, 2,7% ($n=3$) Mediastinitiden, je 1,8% ($n=2$) Endokarditiden oder Bakteriämien und 27% ($n=30$) sonstige Infektionen ohne bekannten Fokus.

Für die präoperativ bestimmten Leukozytenzahlen ergaben sich, bis auf die letzten Werte kurz vor OP, keine Gruppenunterschiede (Abbildung 9). Patienten der IT-Gruppe wurden bei signifikant höheren Leukozyten-Werten operiert ($9,8 \pm 4,4$ vs. $8,4 \pm 2,6$ [g/l]; $p < 0.001$). Die 1. postoperativen Werte waren vergleichbar, die Maximal-Werte waren in der Verzögerungsgruppe durchschnittlich höher ($17 \pm 6,2$ vs. $16 \pm 9,5$ [g/l]; $p = 0.041$).

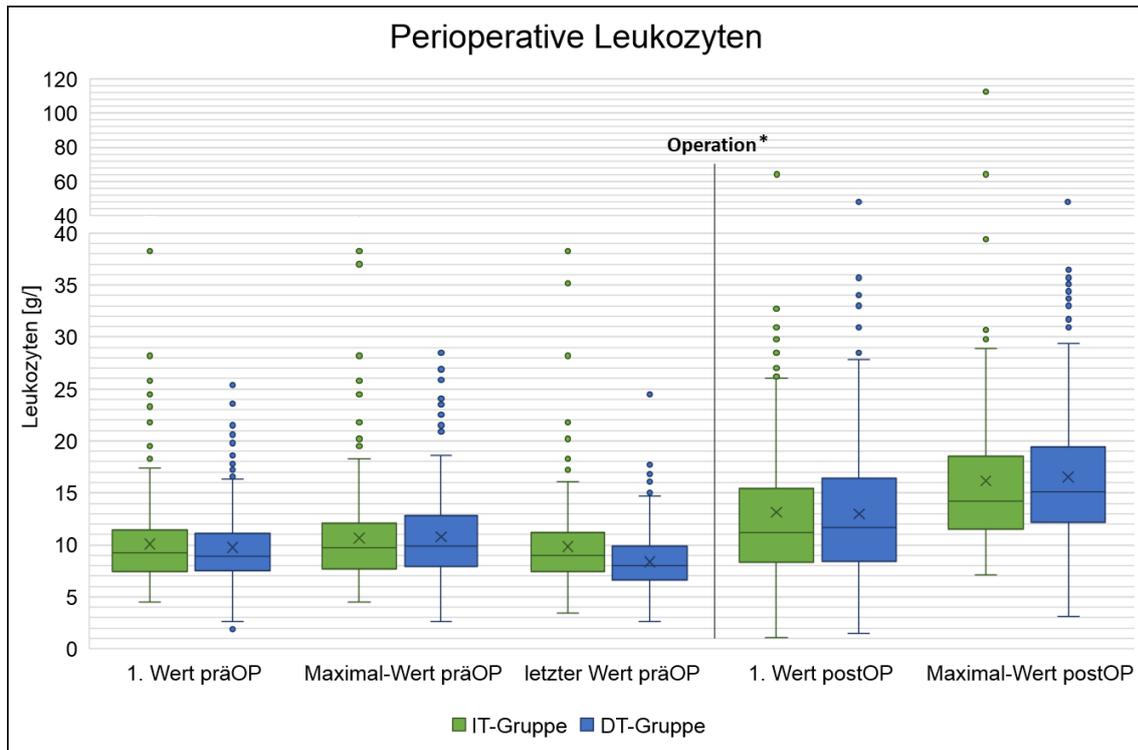


Abbildung 9 Perioperative Leukozyten

Vergleich prä- und postoperativer Leukozyten-Werte beider Gruppen. Vor der Operation waren die 1. Werte und Maximal-Werte in beiden Kohorten ähnlich. IT-Patienten hatten kurz vor der Operation durchschnittlich höhere Werte. Patienten der DT-Gruppe hatten postoperativ signifikant höhere Maximal-Werte.

* = Zeitpunkt der Operation, Werte links der Linie präoperativ, rechts postoperativ; g = Gramm, l = Liter, präOP = präoperativ, postOP = postoperativ, IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation);

Das erste präoperative CRP bei Aufnahme war bei DT-Patienten im Durchschnitt deutlich höher als in der Vergleichsgruppe (34 ± 46 vs. 19 ± 33 [mg/l]; $p < 0.001$) (Abbildung 10). Gleiches gilt für den präoperativen Maximal-Wert (69 ± 72 vs. 29 ± 44 [mg/l]; $p < 0.001$) und den letzten gemessenen Wert vor der OP (49 ± 52 vs. 27 ± 40 [mg/l]; $p < 0.001$). Unmittelbar nach der OP waren die CRP-Werte in der DT-Gruppe weiterhin deutlich höher (41 ± 44 vs. 29 ± 43 [mg/l]; $p < 0.001$) und annähernd gleich, wenn sie ihr Maximum erreichten.

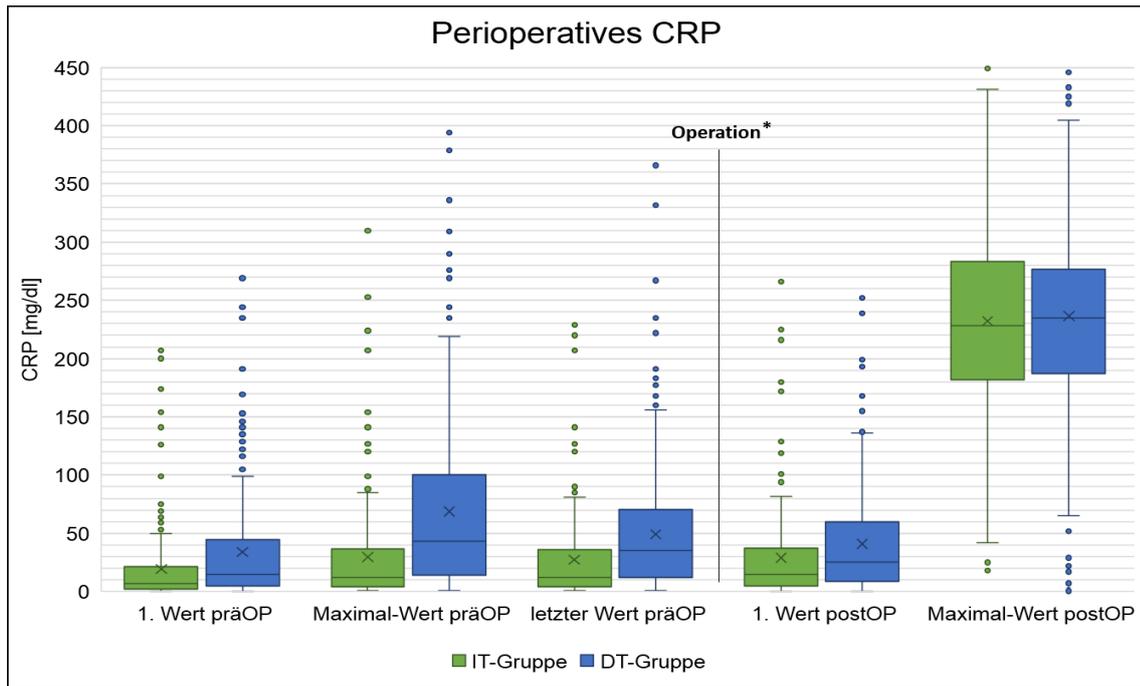


Abbildung 10 Perioperatives CRP

Vergleich prä- und postoperativer CRP-Werte beider Gruppen. DT-Patienten hatten bis auf den postoperativen Maximal-Wert zu allen gegebenen Messzeitpunkten signifikant höhere Werte. Das CRP stieg nach der Operation erst im Verlauf an.

* = Zeitpunkt der Operation, Werte links der Linie präoperativ, rechts postoperativ; CRP = C-reaktives Protein, mg = Milligramm, dl = Deziliter, präOP = präoperativ, postOP = postoperativ, IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation);

4.4.10 Postoperative Verweildauern

Tabelle 18 Postoperative Verweildauern im Krankenhaus

Zeiten	IT-Gruppe (n=200)	DT-Gruppe (n=321)	Gesamt (n=521)	p-Wert
Intensivstation [d], MD ± IQR	3 ± 3	3 ± 3	3 ± 3	0.562
Allgemeinstation [d], MD ± IQR	7 ± 3	7 ± 3	7 ± 3	0.896
insgesamt [d], MD ± IQR	11 ± 4	11 ± 4	11 ± 4	0.841

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der postoperativen Verweildauern im Krankenhaus.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), d = *day* (Tag), MD = Median, IQR = *interquartil range* (Interquartilbereich);

Patienten beider Gruppen waren postoperativ vergleichbar lange auf der Intensiv- und Allgemeinstation (Tabelle 18). Die mediane Liegedauer betrug bei IT- und DT-Patienten drei Tage (IQR=3) für die ICU und sieben Tage (IQR=3) für die Allgemeinstation. Insgesamt wurden die Patienten im Median nach elf Tagen (IQR=4) entlassen.

4.5 Langzeit-Follow-Up

4.5.1 Langzeit-Überleben und Gesundheitsstatus

Wir erhielten Informationen über das Schicksal von 429 der 487 Patienten, welche postoperativ entlassen oder verlegt werden konnten. Dabei war die Antwortrate in beiden Gruppen mit je 88% ohne Unterschiede ($p=0.857$). Insgesamt verstarben 19% ($n=80$) der Patienten innerhalb des Follow-Ups. Ein Todesdatum war bei 85% ($n=68$) der wissentlich Verstorbenen angegeben. Für die Übrigen wurde das Datum des LZFU – der 01.12.2015 – als Todesdatum angenommen. Die mediane Zeitspanne von dem OP- bis zum LZFU-Datum lag insgesamt bei 3,8 Jahren und war geringfügig länger in der DT-Gruppe ($4,0 \pm 3,4$ vs. $3,7 \pm 3,3$ [y]; $p=0.077$). Dadurch fehlten hinsichtlich des Langzeit-Überlebens Informationen über solche Patienten, bei denen die Zeitspanne kleiner als die jeweiligen Untersuchungszeiträume waren. Hier wurden die postoperativ im Krankenhaus verstorbenen Patienten ($n=34$) berücksichtigt, sodass sich eine Gesamtanzahl von 463 Patienten ergab. Insgesamt konnten keine hinreichend signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Langzeit-Überlebens gemessen werden.

Bezüglich des Gesundheitsstatus wurden einzelne Fragen teilweise nicht beantwortet, sodass hier ebenfalls Informationen fehlten. Patienten der IT-Gruppe erlitten im Verlauf signifikant häufiger einen weiteren MI (18 vs. 10%; $p=0.047$). Ein neuer Apoplex entwickelte sich etwas häufiger unter den DT-Patienten (9,4 vs. 5,5%; $p=0.187$).

Detaillierte Informationen zum Überleben und Gesundheitsstatus sind der nachfolgenden Tabelle 19 zu entnehmen. Hier wurden alle Patienten stets in Relation zu denen gesetzt, über welche entsprechende Informationen vorlagen.

Tabelle 19

Auswertung des Langzeit-Follow-Ups

Langzeit-Überleben	IT-Gruppe	DT-Gruppe	Gesamt	p-Wert
Überleben				
(alle Patienten), n (%)				
1 Jahr	164 / 178 (92)	253 / 285 (89)	417 / 463 (90)	0.239
2 Jahre	160 / 176 (91)	239 / 278 (86)	399 / 454 (88)	0.116
3 Jahre	125 / 145 (86)	175 / 223 (79)	300 / 368 (82)	0.062
4 Jahre	87 / 110 (79)	126 / 181 (70)	213 / 291 (73)	0.077
5 Jahre	63 / 90 (70)	94 / 158 (60)	157 / 248 (63)	0.099
Zeit von OP bis LZFU [y], MD ± IQR	4,0 ± 3,4	3,7 ± 3,3	3,8 ± 3,1	0.077
Gesundheitsstatus	IT-Gruppe	DT-Gruppe	Gesamt	p-Wert
Re-Koronarangiographie	30 / 144 (21)	32 / 206 (16)	62 / 350 (18)	0.201
Re-Infarkt	26 / 147 (18)	21 / 203 (10)	47 / 350 (13)	0.047
Versorgung des Re-Infarktes	23	21	44	
konservativ	12 (52)	14 (67)	26 (59)	0.329
Stent	9 (39)	5 (24)	14 (32)	0.276
CABG-OP	2 (8,7)	2 (9,5)	4 (9,1)	0.924
Apoplex	8 / 145 (5,5)	19 / 203 (9,4)	27 / 348 (7,8)	0.187
neu aufgetretene Dialysepflicht	1 / 142 (0,7)	2 / 201 (1,0)	3 / 343 (0,9)	0.776
Beschwerdefreiheit	62 / 65 (95)	92 / 96 (96)	154 / 161 (96)	0.891
Angina pectoris	24 / 48 (50)	20 / 49 (41)	44 / 97 (45)	0.364
Dyspnoe	38 / 45 (84)	53 / 64 (83)	91 / 109 (84)	0.821

Vergleich beider Gruppen hinsichtlich des Langzeit-Überlebens und des Gesundheitsstatus im Rahmen des Langzeit-Follow-Ups. Patienten wurden hier stets in Relation zu all denen gesetzt, über welche Informationen vorlagen. Keine Informationen bestanden bei solchen ohne Antwort (n=58). Bei der Auswertung des Langzeit-Überlebens fehlten zudem Informationen bei zu geringer Zeitspanne zwischen Operation und Datum des LZFU. Hier wurden jene Patienten berücksichtigt, welche postoperativ im Krankenhaus verstorben sind (n=34). Die Auswertung des Gesundheitsstatus erfolgte bei allen Patienten, welche postoperativ entlassen oder verlegt werden konnten und wenn die jeweilige Frage beantwortet wurde.

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), OP = Operation, LZFU = Langzeit-Follow-Up, y = year (Jahr), MD = Median, IQR = *interquartil range* (Interquartilbereich), CABG = *coronary artery bypass graft* (aortokoronare Bypass-Operation);

4.5.2 Kaplan-Meier-Überlebensfunktion

Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier zur Ermittlung von Gruppenunterschieden bezüglich des Langzeit-Überlebens ist in Abbildung 11 dargestellt.

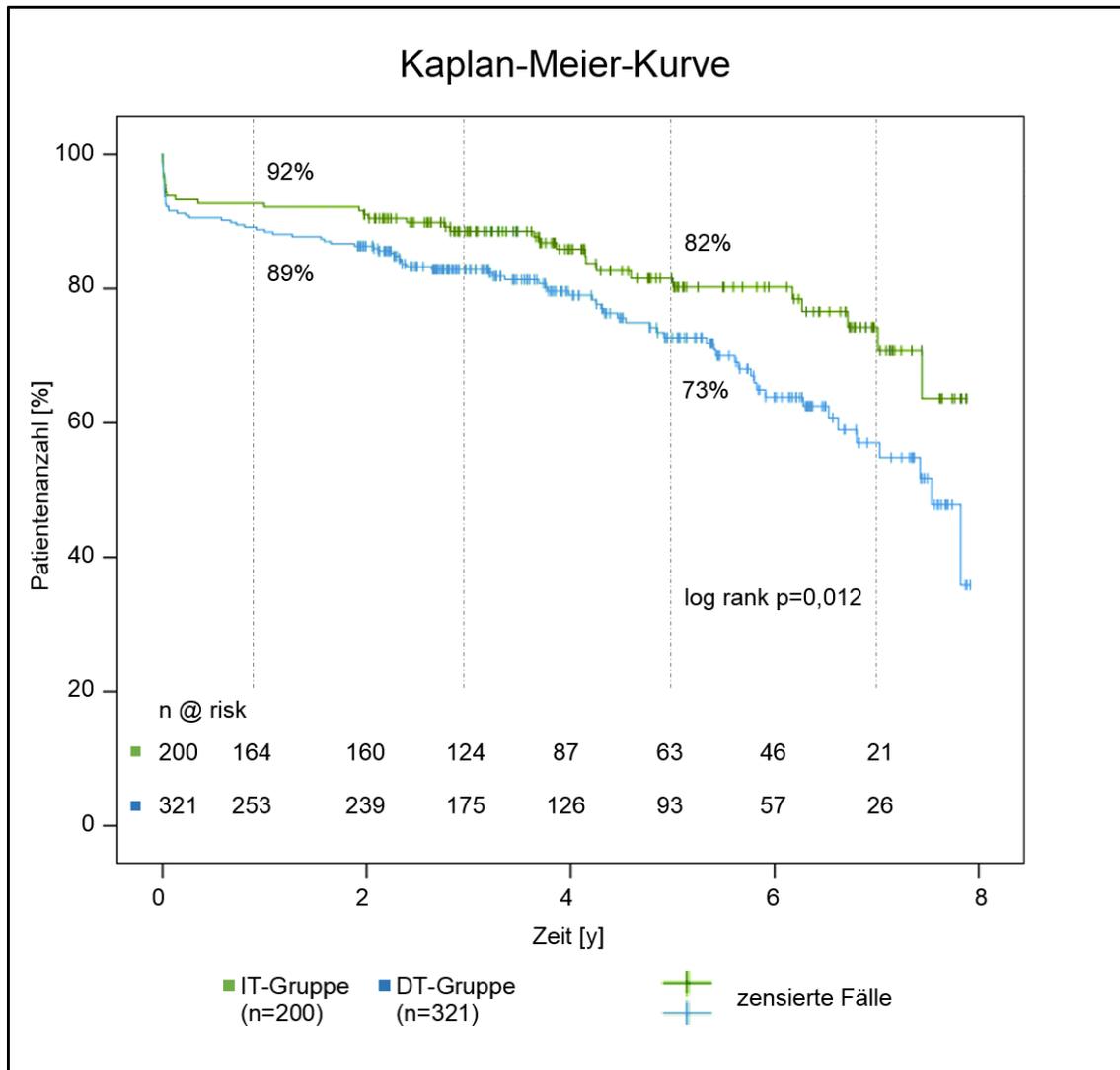


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve

Diese Abbildung zeigt die Überlebenskurven beider Gruppen nach Kaplan-Meier. Patienten unter Risiko waren diejenigen, welche zu gegebenem Zeitpunkt noch unter dem Risiko des Ereignisses „Tod“ standen. Zensierte Fälle waren alle Patienten, welche zum Zeitpunkt der Abfrage noch lebten oder aufgrund von Informationsmangel als *Lost-to-Follow-Up* eingestuft wurden. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der Überlebensraten zum Vorteil der IT-Patienten ($p=0.012$).

IT = *Immediate Therapy* (sofortige Operation), DT = *Delayed Therapy* (verzögerte Operation), log rank = Signifikanz-Test auf Gruppenunterschiede, n @ risk = n unter Risiko, y = year (Jahr);

Die Letalität war v. a. innerhalb der ersten Tage erhöht. In der DT-Gruppe war diese etwas stärker ausgeprägt. Die Überlebenskurven flachten im Verlauf der ersten Monate ab. Nach einem Jahr lebten noch $92 \pm 2\%$ ($n=164$) der IT- und $89 \pm 2\%$ ($n=253$) der DT-Patienten, was einer HR von 1.45 entsprach. Nach fünf Jahren war die Überlebensrate der IT-Gruppe weiterhin besser und der Unterschied noch größer ($82 \pm 3\%$; $n=71$ vs. $73 \pm 3\%$; $n=97$). Die HR betrug 1.54. IT-Patienten überlebten im Median 6,6 Jahre (CI: 6.2-7.0 [y]) und DT-Patienten 6.0 Jahre (CI: 5.6-6.3 [y]). Da bei den vorhandenen Daten und Beobachtungszeiträumen die geschätzte Überlebensrate von 50% einzig in der DT-Gruppe unterschritten wurde, war nur in dieser Kohorte eine Angabe der medianen Überlebenszeit möglich. Der Zeitpunkt, zu welchem noch die Hälfte der verzögert operierten Patienten lebte, lag zwischen 7,4 und 7,5 Jahren. In der IT-Gruppe lebten zur gleichen Zeit noch $64 \pm 8\%$. Die Analyse mittels *Log-rank*-Test ergab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebensfunktionen beider Gruppen ($p=0.012$).

4.5.3 Prädiktoren der Langzeit-Letalität

Nach Anwendung der Cox-Regression wurden ähnlich zur logistischen Regressionsanalyse die präoperativen Parameter COPD, extrakardiale Arteriopathie und eine renale Beeinträchtigung in Form einer akuten oder chronischen Dialysepflicht oder eines Kreatinin-Wertes von ≥ 2 mg/dl in das Modell aufgenommen.

Tabelle 20 Prädiktoren der Langzeit-Letalität

präoperative Variablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
				unterer Wert	oberer Wert
COPD	0.76	0.002	2.14	1.48	3.74
extrakardiale Arteriopathie	0.80	0.000	2.22	1.50	3.28
Infekt	0.44	0.040	1.56	1.02	2.38
renale Beeinträchtigung *	1.37	0.000	3.94	2.42	6.42

Darstellung eines Prädiktionsmodells der Langzeit-Letalität durch präoperative Variablen mittels Anwendung der Cox-Regression. Abgebildet sind die Regressionskoeffizienten, deren Signifikanzniveaus, *Odds Ratios* und 95%-Konfidenzintervalle der ausgewählten Variablen. Eine renale Beeinträchtigung hatte den größten Effekt auf die Langzeit-Letalität.

COPD = *chronic obstructive pulmonary disease* (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), * akute oder chronische Dialysepflicht oder Kreatinin-Wert ≥ 2 mg/dl; Omnibus-Test (Chi-Quadrat (4) = 77,7; $p < 0.001$);

Die Gruppenzugehörigkeit (IT oder DT) und eine akute Infektion vor der OP hatten aufgrund einer knapp unzureichenden Signifikanz ihrer Regressionskoeffizienten ($p=0.080$ bzw. $p=0.058$) keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Auswertung mit Hilfe des Omnibus-Tests gab an, dass das Modell insgesamt signifikant war (Chi-Quadrat (4) = 77,7; $p<0.001$). Die Regressionskoeffizienten, deren Signifikanz, HR und 95%-KI sind in Tabelle 20 dargestellt.

5 DISKUSSION

Das Ziel einer optimalen Revaskularisation im AMI ist es, die infarktassoziierten Schädigungen und Komplikationen so früh wie möglich zu verhindern, aber gleichzeitig drohende reperfusionsbedingte Schädigungen zu vermeiden, um insgesamt das Infarktareal zu begrenzen, den narbigen Umbau zu reduzieren und damit möglichst viel Myokard zu retten. Um den Einfluss aller negativen Auswirkungen zu minimieren spielt das individuelle *Timing* voraussichtlich eine große Rolle.

Die theoretische Überlegung hinter dem Aufschub einer Operation ist, dass die Letalität bei Notfalleingriffen innerhalb weniger Stunden nach AMI sehr hoch ist, wohingegen sich die der elektiven OPs auf einem niedrigen Niveau befindet. Die Mittel zur medikamentös-apparativen Stabilisierung haben sich in den vergangenen Jahren kontinuierlich verbessert und erlauben in einigen Fällen eine Überbrückung der initialen Akutphase. Nicht nur die bessere physische Ausgangslage des Patienten durch verminderte Krankheitsschwere, bspw. durch regrediente Infarkt- oder Infektparameter sowie Rekompensation verschiedener Organfunktionen, sondern auch die personellen, zeitlichen und strukturellen Bedingungen sind wesentlich besser als unter Notfallbedingungen. Unter Berücksichtigung dieser Annahmen scheinen die Ergebnisse von vergleichbaren Studien, welche keine Gruppenunterschiede messen konnten, zugunsten einer Verzögerung zu sprechen, um optimale Voraussetzungen für die bestmöglichen *Outcomes* zu gewährleisten.

5.1 Postoperative Letalität und Überleben

5.1.1 Postoperative Letalität

Die Resultate der vorliegenden Arbeit deuten allerdings eher auf einen Überlebensvorteil für Patienten hin, welche innerhalb von 48h nach AMI operativ revaskularisiert wurden. Dabei scheint insbesondere die kritische präoperative Phase während des *Bridgings* einen relevanten Einfluss auf die *Outcomes* zu haben. Insgesamt sind 40 der 527 Patienten im perioperativen Zeitraum verstorben, was einer HM von 7,6% entspricht. Dabei wiesen Patienten, welche nach 48h operiert wurden, eine nicht hinreichend signifikant höhere HM auf (9,2 vs. 5,0%; $p=0.079$), was u. a. daran liegen wird, dass sechs Patienten dieser Kohorte prä- oder intraoperativ verstorben sind. Nach Exklusion dieser liegt die gesamte HM ähnlich wie die vorhergesagte Letalität bei 6,5% und der Gruppenunterschied fällt geringer aus (7,5 vs. 5,0%; $p=0.266$). In der Literatur wird in

vergleichbaren Studien ab dem Jahr 2000, welche beide Formen des AMI untersuchten, insgesamt eine durchschnittliche Letalität (HM oder 30M) von ca. 6,9% über alle Gruppen hinweg angegeben [45, 138, 140, 142–144], wobei die bei STEMI (9,7%) [147–149] deutlich höher ausfällt als die bei NSTEMI (4,4%) [145, 146, 151]. Eine OP innerhalb der ersten 24h ist in ähnlichen Studien mit einer Letalität zwischen 5 und 24% [138–140, 142–144, 146–149] vergesellschaftet, eine Versorgung jenseits dieses Intervalls mit etwa 1,6 bis 8,8% [45, 139, 140, 142, 143, 146, 148, 149].

Letztlich konnten wir in der Regressionsanalyse keine Assoziation zwischen der Gruppenzugehörigkeit – und damit dem *Timing* – und der Letalität messen, so wie es bereits durch Caceres et al. in der überwiegenden Mehrheit der vorliegenden Studien beobachtet wurde [113]. Seither wurden weitere Studien veröffentlicht, welche ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang messen konnten [144, 146, 152].

5.1.2 Kurzzeit- und Langzeit-Überleben

Auch bei Betrachtung der Letalität nach 30 Tagen, sechs Monaten sowie dem Langzeit-Überleben – mit einer medianen Zeitspanne des Follow-Ups von $3,8 \pm 3,1$ Jahren – sind zunächst keine signifikanten Unterschiede zu messen, allerdings wird ein Trend mit besserem Überleben zugunsten der frühzeitigen Strategie umso deutlicher. Bei Berechnung der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier ist die Letalität nach verzögertem Ansatz schließlich signifikant höher (82 ± 3 vs. $73 \pm 3\%$; $p=0.012$). In zeitgenössischen Studien zum gleichen Thema gibt es bisher nur wenige Langzeit-Daten. Bianco et al. fanden bei der Versorgung von Patienten mit AMI nach einem und nach fünf Jahren keine signifikanten Letalitätsunterschiede bei OP innerhalb oder nach 24h [144]. Davierwala und Kollegen konnten in den gleichen Beobachtungszeiträumen ebenfalls keine eindeutigen Unterschiede in den drei Vergleichsgruppen messen, allerdings wurden hier nur Patienten mit NSTEMI untersucht [146]. Die meisten anderen Arbeiten untersuchten lediglich die HM oder 30M [45, 138–140, 142, 143, 145, 148, 149, 151]. Dabei wäre es durchaus interessant, ob sich wie auch bei uns erst im Verlauf statistisch signifikante Gruppenunterschiede ergeben hätten. Limitationen hinsichtlich der posthospitalen Phase unserer Studie ergeben sich durch eine gewisse Unvollständigkeit des Follow-Ups durch teils fehlende Antworten sowie durch eine teils geringe Zeitspanne zwischen OP und dem Erhebungsdatum einiger Patienten.

5.1.3 Erklärungsansätze

Insgesamt zeichnete sich bisher in der Literatur ein Trend mit besserem Überleben zugunsten einer späteren Operation ab oder zumindest waren keine Unterschiede zu messen [153]. Unsere Daten stehen daher bezüglich dieser Beobachtungen im Kontrast zu den Resultaten der allermeisten vergleichbaren Studien. Im Folgenden werden mögliche Erklärungsansätze dieser gegensätzlichen Ergebnisse diskutiert, welche sich womöglich durch gewisse Unterschiede unserer Studienkohorten ergeben haben. Beide Gruppen waren hinsichtlich der demographischen Daten, der erfassten kardiovaskulären Risikofaktoren, der allermeisten Vorerkrankungen, der Verteilung der Infarkt-Formen (STEMI oder NSTEMI), der überwiegenden Medikation und intraoperativen Parameter insgesamt ohne signifikante Unterschiede vergleichbar. In der Zusammenschau hat es allerdings den Anschein, dass Patienten der DT-Gruppe insgesamt ein höheres Risikoprofil aufwiesen bzw. während des *Bridgings* entwickelten, allen voran wegen der Entstehung eines kardiogenen Schocks, mehr invasiven Beatmungen, Akutdialysen, schlechteren Retentions- und erhöhten Inflammationsparametern sowie einem niedrigeren Ausgangs-Hämoglobin. Hinzu kommt die Tatsache, dass öfter eine 3-GE versorgt werden musste und häufiger komplexe Kombinationseingriffe stattfanden. Patienten, welche binnen 48h versorgt wurden, hatten hingegen häufiger ein LMD, frustrane PCIs oder iatrogene Dissektionen im Vorfeld und wiesen unmittelbar vor der OP deutlich höhere Infarktparameter auf. Trotz gewisser Unterschiede hatten Patienten beider Gruppen rechnerisch im Mittel einen vergleichbaren EuroSCORE II. Allerdings sind viele der erwähnten Unterschiede nicht Bestandteil dieses *Scores*.

In vielen vergleichbaren Studien, in welchen Vorteile bei verzögerter Strategie beobachtet wurden, waren Patienten der frühzeitigen Therapie i. d. R. schwerer erkrankt und hatten folglich ein deutlich höheres Risikoprofil [45, 138–143, 149, 154]. Außerdem wurden in einigen Studien Patienten teilweise erst 15 Tage nach AMI revaskularisiert, obwohl zu diesem Zeitpunkt ein fortbestehendes Akutgeschehen weitestgehend ausgeschlossen ist [45, 138–140, 142, 143, 146]. Wir definierten einen Infarkt zum Zeitpunkt der OP als akut, wenn das unmittelbar vor dem Eingriff bestimmte TNI weiterhin pathologisch erhöht war. Ein solches Vorgehen lässt sich nur in den wenigsten vergleichbaren Arbeiten finden [145, 146], was vermuten lässt, dass eine Vielzahl verzögert operierter Patienten der vergleichbaren Studien vermutlich bereits ein normwertiges TNI aufwiesen und die postoperativen *Outcomes* daher möglicherweise besser ausfielen.

5.1.3.1 Kardiogener Schock

Die schlechteren *Outcomes* bei verzögerter Strategie wurden höchstwahrscheinlich maßgeblich durch eine relevant hohe Anzahl an Patienten beeinflusst, welche präoperativ einen kardiogenen Schock entwickelten (n=39; 12%). Er zählt zu den schlimmsten Komplikationen des AMI mit sehr hoher Letalität. In der Literatur konnte ein kardiogener Schock mit einer OR von 2.8 bis 6.2 als eindeutiger Prädiktor der postoperativen Letalität berechnet werden [44, 45, 139, 152]. In einer Subgruppenanalyse unserer DT-Patienten konnten wir beobachten, dass diejenigen mit Entwicklung eines kardiogenen Schocks gegenüber stabilen Patienten der Verzögerungsgruppe eine deutlich gesteigerte postoperative HM (16 vs. 6,3%; p=0.032) hatten, eine mehr als 3-mal so hohe Rate an MACCE aufwiesen und im postoperativen Verlauf fast 4-mal so häufig ein LCOS boten. Addiert man zusätzlich die fünf Schock-Patienten, welche prä- bzw. intraoperativ verstorben sind, ergibt sich eine kumulative HM von knapp 26%, was ungefähr der Letalität der Literatur entspricht [44, 45]. Um diese Subpopulation bestmöglich versorgen zu können und vor dieser gefährlichen Komplikation zu schützen, gilt es Patienten frühzeitig zu identifizieren, welche ein hohes Risiko haben einen kardiogenen Schock zu entwickeln. Dabei konnten prädisponierende Faktoren für die mögliche Entstehung eines solchen in verschiedenen Untersuchungen gefunden werden. Liakopoulos et al. fanden heraus, dass ein STEMI, eine akute PCI, eine reduzierte LVEF, eine pAVK, ein hoher logistischer EuroSCORE und junges Alter die Entstehung begünstigen [155]. Für Patienten mit STEMI waren zudem ein LMD sowie eine TNI-Erhöhung um mehr als das Doppelte des URL Prädiktoren eines Schocks. Unsere Arbeitsgruppe konnte in einer separaten Analyse dieses Datensatzes ähnliche Resultate für die LVEF und das TNI feststellen [156]. Darüber hinaus konnten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR <90ml/min und das Vorliegen einer akuten Infektion als Prädiktoren identifiziert werden. Es wurde außerdem ein beträchtlicher Einfluss auf das Langzeit-Überleben gemessen, denn Patienten, welche einen kardiogenen Schock entwickelten, wiesen bereits nach einem Jahr eine Letalität von 31% auf [156].

In vergleichbaren Studien wurden Patienten im kardiogenen Schock entweder prinzipiell inkludiert [45, 139, 144–146, 152], bewusst exkludiert [143] oder es wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht [140, 142, 147]. Bei Bianco et al. waren über ein Drittel der frühzeitig operierten Patienten mit AMI (<24h) im kardiogenen Schock, die Letalität dieser Gruppe war entsprechend fast doppelt so hoch [144]. Bei Weiss und Kollegen hatte die höhere Rate an Patienten im kardiogenen Schock höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf die gesteigerte HM bei frühzeitiger Versorgung

nach AMI, denn von allen signifikanten Prädiktoren war die OR des Schocks mit 3.6 am höchsten beziffert [45]. Die Resultate der Arbeit von Lee et al. sind diesbezüglich relativ ähnlich, da hier die Letalität bei OP innerhalb der ersten Tage nach AMI ebenfalls deutlich erhöht war [139]. Weitere Arbeitsgruppen konnten bei der Untersuchung von NSTEMI-Patienten jedoch keine eindeutigen Unterschiede messen [145, 146, 152]. Bei Davierwala et al. war die HM trotz Exklusion der Schockpatienten in einer separaten Analyse noch immer ähnlich. Allerdings wiesen Patienten mit frühzeitigem OP-Ansatz nach Ausschluss noch immer ein höheres Risikoprofil auf [146]. Es ist denkbar, dass die *Outcomes* der erwähnten Studien einen deutlichen Trend zugunsten der frühzeitigen Operation zeigen würden, wenn Patienten, welche bei Aufnahme im kardiogenen Schock waren, exkludiert worden wären. Denn vermutlich haben genau diese Patienten ein dramatisch hohes Risiko zu versterben im Vergleich zu solchen, welche unter bereits laufender intensivmedizinischer Betreuung Anzeichen eines drohenden Schocks entwickeln. Daher ist der Einschluss von Patienten, welche sich bei Aufnahme im kardiogenen Schock befinden, nicht sinnvoll, da diese leitliniengemäß unverzüglich operiert werden müssen und sich die Frage nach dem adäquaten *Timing* erst gar nicht stellt [10]. Sie werden automatisch der Gruppe frühzeitig operierter Patienten zugewiesen, was unweigerlich zu einem Selektionsbias führt. Bei generellem Ausschluss dieser Patienten werden allerdings auch solche exkludiert, welche im Verlauf des *Bridgings* – bei gewollter oder ungewollter Verzögerung der OP – hämodynamisch instabil werden und wiederum notfallmäßig operiert werden müssen oder gar vor einer geplanten OP versterben. Dadurch entstünde eine komplikationsärmere Kohorte und die *Outcomes* würden sich zu Gunsten der verzögert operierten Patienten künstlich verbessern. Wir haben uns bewusst dazu entschlossen nur Patienten, welche bei Aufnahme im kardiogenen Schock waren, auszuschließen, um den vorgenannten Limitationen gerecht zu werden. Im Literaturvergleich lässt sich eine solche Vorgehensweise bis dato nicht finden, daher ist unsere Untersuchung in dieser Hinsicht aktuell einzigartig. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass es trotz Exklusion von Patienten im kardiogenen Schock einige Patienten gab, welche aufgrund ihres kritischen Zustandes verstorben wären, hätte man eine Reperfusion nicht zeitnah umgesetzt.

5.1.3.2 Kombinationseingriffe

Eine weitere Erklärung für die schlechteren *Outcomes* bei verzögertem OP-Ansatz könnte die Häufigkeit von kombinierten Eingriffen liefern. Denn Patienten der DT-Gruppe hatten wesentlich häufiger operationswürdige Herzklappenvitien (9,5 vs. 2,0%) und mussten sich daher deutlich öfter einer kombinierte OP unterziehen (15 vs. 5,5%).

Deutschlandweit reicht die HM im Jahr 2020 im Vergleich zur isolierten CABG-OP (2,8%) je nach Prozedur zwischen 4,3 und 24% [6]. Wir konnten in einer Subgruppenanalyse ähnliche Ergebnisse reproduzieren, denn im Vergleich von Patienten mit isolierter CABG-OP und solchen mit kombinierten Prozeduren ist eine signifikant höhere HM zu messen (15 vs. 5,4%; $p=0.005$). In der DT-Gruppe wird der Unterschied mit einer Letalität von 18% noch deutlicher. Bei einem nachträglichen Ausschluss dieser Subpopulation waren keine Unterschiede mehr bezüglich des Langzeit-Überlebens in beiden Gruppen zu beobachten. Daher ist klar, dass ein Kombinationseingriff jedweder Art einen Einfluss auf die Letalität hat und in unserer Arbeit mit Sicherheit die *Outcomes* der DT-Gruppe negativ beeinflusst hat. Allerdings bleibt offen, warum Kombinationseingriffe so viel häufiger in der DT-Gruppe stattfanden. Auch bei präoperativ nur leichter Ausprägung eines Herzklappenvitiums kann sich intraoperativ ein relevanter Befund ergeben, sodass hier sekundär zusätzlich ein Kombinationseingriff erfolgt. Es ist zudem durchaus denkbar, dass bei initial relevantem Vitium aufgrund der größeren Krankheitschwere zunächst eine intensivmedizinische Stabilisierung erforderlich war. Eine dokumentierte Begründung lag jedoch bei keinem dieser Patienten vor. In vergleichbaren Studien wurden Patienten mit kombinierten Eingriffen hingegen ausgeschlossen [45, 138–140, 142–144, 146, 157]. In der vorliegenden Arbeit wurden zumindest Patienten ausgeschlossen, wenn eine Herzklappen-OP vordergründig war.

5.1.3.3 Perkutane Koronarintervention

Eine PCI wurde im Vorfeld der OP wesentlich häufiger bei Patienten der DT-Gruppe durchgeführt. In ähnlichen Studien war eine präoperative PCI über die Vergleichsgruppen hinweg eher ähnlich verteilt oder gar häufiger bei OP innerhalb von 48h [45, 140, 143]. In einer prospektiven Multicenter-Studie führte eine präoperative PCI bei ACS prinzipiell zu einer höheren HM und gesteigerten Rate an MACCE, v. a. aber wenn eine Intervention innerhalb von 24h vor der OP stattfand [158]. In unserer Untersuchung wurden Patienten nach frustraner Intervention deutlich häufiger innerhalb von 48h einer OP zugeführt. Ob diese Patienten ohnehin zügig operiert worden wären oder ob eine inkomplette Versorgung bzw. sogar Verschlechterung des Zustandes durch iatrogene Komplikationen unweigerlich zu einer Notfall-OP geführt haben, ist aus den Daten im Nachhinein nicht abzuleiten. Von den 22 Patienten der DT-Gruppe, welche nach frustraner Intervention operiert wurden, sind exakt die Hälfte der Patienten von einer externen Klinik zur operativen Revaskularisation verlegt worden. Die Zeit von Diagnose bis zur Aufnahme in unserer Klinik lag bei all diesen Patienten bereits bei >48h, daher fand automatisch eine Eingliederung in die DT-Gruppe statt. In der zuvor

erwähnten Arbeit von Thielmann et al. war eine präoperativ frustrane PCI bei ACS mit einer fast doppelt so hohen postoperativen HM (14 vs. 7,4%) und einer deutlich gesteigerten Rate an MACCE (41 vs. 16%) behaftet [158]. Insgesamt scheint eine präoperative PCI – ob erfolgreich oder frustran – ein deutlicher Prädiktor für negative *Outcomes* zu sein. Die frustrane Intervention scheint hier mit einer OR von 4.1 den größten Einfluss auf die Entwicklung eines kardiogenen Schocks zu haben. Eine iatrogene Dissektion lag wesentlich häufiger bei Patienten der IT-Gruppe vor oder hat ggf. sogar die zeitnahe Versorgung durch ihren Notfallcharakter bedingt. In der Literatur ist die iatrogene Koronardissektion bei PCI gegenüber unproblematischen Interventionen mit einer signifikant höheren Komplikationsrate sowie einer gesteigerten Letalität (6,4 vs. 2,4%) vergesellschaftet [159]. Ein Ausschluss solcher Patienten erschien in unserer Arbeit nicht sinnvoll, da eine PCI häufig einer operativen Revaskularisation vorausgeht und somit die Realität widerspiegelt. Eine Selektionsbias zugunsten einer zeitnahen Therapie ergab sich evtl. durch eine frustrane PCI im Vorfeld, welche i. d. R. eine zügige Handlungsindikation bedingt.

5.1.3.4 Koronaranatomie

Weiterhin hatte voraussichtlich die Komplexität der Koronaranatomie einen relevanten Einfluss auf die Resultate. Der linke Hauptstamm war, wie auch in anderen Studien, signifikant häufiger unter den frühzeitig Operierten relevant betroffen [143, 146, 157]. Der linke Ventrikel und damit die LVEF hängen maßgeblich von der Perfusion des Hauptstamms ab, sodass bei relevanter Stenose ein hohes Risiko für die Entwicklung eines kardiogenen Schocks besteht [160, 161]. Zudem ist mittlerweile gut belegt, dass ein LMD, v. a. im operativen *Setting*, mit schlechteren *Outcomes* vergesellschaftet ist [103]. Daher wird dieser Umstand vermutlich häufiger den Entschluss zur frühzeitigen Versorgung beeinflusst haben. In der DT-Gruppe lag hingegen signifikant häufiger ein 3-GE vor. In einer prospektiven Analyse der MASS (*The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*) konnte gezeigt werden, dass eine Beteiligung von drei Koronargefäßen gegenüber zweien oder nur einem nach fünf Jahren Follow-Up mit deutlich schlechteren Überlebensraten einherging [162]. Es ist davon auszugehen, dass eine Zunahme der betroffenen Gefäße mit einer komplizierteren Gesamtsituation einherging und hier die *Outcomes* negativ beeinflusst hat.

5.2 Auswirkung des Timings auf weitere Outcomes

5.2.1 Kardio- und cerebrovaskuläre Komplikationen

Bei Betrachtung der sekundären Endpunkte fällt v. a. auf, dass Patienten der DT-Gruppe im stationären Verlauf wesentlich häufiger von Re-Infarkten (perioperativer Myokardinfarkt = PMI) betroffen waren (4 vs. 0,5%; $p=0.015$), im LZFU verhält es sich jedoch umgekehrt (18 vs. 10%; $p=0.047$). In Meta-Analysen wird die Inzidenz mit ca. 3-3,5% beziffert, was sich letztlich mit unseren Beobachtungen deckt [163, 164]. Die frühzeitige Letalität (HM oder 30M) bei PMI liegt zwischen 8,9 und 13% [164]. Patienten, die ein PMI entwickeln, weisen zudem ein wesentlich schlechteres Langzeit-Überleben auf (63 vs. 81% nach sieben Jahren Follow-Up) [165]. Risikofaktoren für die Entwicklung eines PMI scheinen v. a. ein hohes Alter, eine präoperativ eingeschränkte LVEF, ein LMD oder MVD, ein präoperativer MI, eine lange OP-Dauer oder EKZ bzw. Aortenklemmzeit zu sein [166]. Dabei hatten Patienten unserer DT-Gruppe v. a. häufiger ein MVD und eine längere EKZ sowie insignifikant längere OP- bzw. Aortenklemmzeiten. Außerdem ist anzunehmend, dass diese Patienten unmittelbar präoperativ durch die Entwicklung eines kardiogenen Schocks häufiger eine schlechtere LVEF aufwiesen. Demgegenüber stehen Patienten der IT-Gruppe, welche öfter ein LMD hatten.

Die postoperative Häufigkeit einer Reanimation oder neu aufgetretener Apoplexe war ohne Gruppenunterschiede. Die Anzahl an MACCE war aufgrund der signifikant höheren Anzahl an PMI und dem Trend einer höheren HM unter Patienten der Verzögerungsgruppe etwas häufiger, wenn auch ohne Signifikanz (14 vs. 9%; $p=0.088$). Ähnlich wie bei uns entwickelten Patienten nach isolierter CABG-OP in einer multizentrischen Register-Analyse in 2,6% der Fälle einen Apoplex und 4,7% mussten reanimiert werden [167]. In einer Meta-Analyse von 19 vergleichbaren Studien konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von PMI oder cerebrovaskulärer Komplikationen nach frühzeitiger oder verzögerter OP festgestellt werden [168]. Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder die Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie war, wie auch in anderen Studien, ebenfalls ohne relevante Gruppenunterschiede [140, 143, 144, 146].

5.2.2 Perioperative Freisetzung kardialer Biomarker

Sämtliche kardialen Biomarker der frühzeitig versorgten Patienten waren im perioperativen *Setting* höher, sodass diese bei fast doppelt so hohen TNI-Werten operiert wurden wie solche in der DT-Gruppe. Einige unserer Patienten wurden aufgrund von zu hohen Infarktparametern bewusst erst im Verlauf operiert und entsprechend eine Regredienz der Messwerte abgewartet. Die Unterscheidung einer relevanten Ischämie im Sinne eines PMI oder operationsbedingter myokardialer Schädigungen ist durch die alleinige Messung der kardialen Biomarker nicht möglich [169]. Da Patienten der IT-Gruppe weniger klinisch relevante PMI hatten, wird die Ursache der deutlich höheren Parameter wohl einen anderen Grund gehabt haben. Grundsätzlich ist denkbar, dass das Gewebetrauma der OP im akuten Stadium des Infarktes höhere Laborwerte bedingt. Auf der anderen Seite könnte hier der größere Reperfusionsschaden bei frühzeitiger Therapie eine Rolle spielen. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhten kardialen Biomarkern und negativen *Outcomes*, insbesondere der Kurz- sowie Langzeit-Letalität ist hinlänglich bekannt [170–174]. Auch im operativen *Setting* scheint bereits ein über den Grenzwert erhöhtes Troponin die Letalität zu beeinflussen [175–177]. Allerdings scheint der Maximalwert des Troponins vor der OP keinen direkten Einfluss auf die postoperativen *Outcomes* zu haben, sodass die Höhe des ohnehin positiven Troponins für den Operationszeitpunkt nicht zwangsläufig entscheidend sein muss [177, 178].

Auffällig ist, dass eine perioperative Bestimmung von kardialen Troponinen zum Gruppenvergleich in den meisten Arbeiten fehlt oder keine Erwähnung findet [45, 138, 140, 142–144, 179]. Wenn diese Parameter in die Untersuchung eingeflossen sind, waren sie präoperativ ohne signifikante Unterschiede, aber mit einem höheren Trend in den Kohorten der frühzeitigen Therapie [145, 146]. Allerdings wurden hier lediglich Patienten mit NSTEMI untersucht. Unsere Arbeit scheint in dieser Hinsicht bislang einzigartig zu sein, als dass wir eine detaillierte Erfassung dieser Biomarker abbilden. Jedoch wurden lediglich der vorletzte, der letzte und der Maximal-Wert, welcher u. a. einer der beiden Ersteren sein konnte, erfasst. Zur besseren Darstellung einer Dynamik wäre jeweils der erste Wert bei Aufnahme interessant gewesen, da dieser wohl einen großen Einfluss auf die *Outcomes* hat. Bei einer verzögerten OP fällt das v. a. ins Gewicht, da bei Notfallpatienten oft nur ein Wert präoperativ bestimmt wurde.

5.2.3 Perioperative Hämodynamik

Der postoperative Bedarf an Katecholaminen und/oder die Entwicklung eines LCOS war in unserer Arbeit ohne signifikante Unterschiede. In älteren Untersuchungen wird die Prävalenz eines LCOS mit ca. 9% angegeben und ist mit einer dramatisch gesteigerten HM vergesellschaftet [180]. In aktuellerer Literatur wird die Häufigkeit jedoch mit etwa 15% beziffert, was letztlich unseren Daten ähnelt [167]. Prädiktoren eines postoperativen LCOS sind v. a. eine hochgradig eingeschränkte LVEF, ein kardiogener Schock, eine Notfall- oder Revisions-OP [181]. Das höhere Risiko der DT-Gruppe spiegelt sich bei uns allerdings höchstens in einem Trend wider. In der Arbeit von Davierwala et al. war die Prävalenz eines LCOS und der Einsatz einer ECMO v. a. bei frühzeitiger Versorgung (<24h) signifikant höher, die Verwendung einer IABP bei OP innerhalb der ersten drei Tage deutlich gesteigert [146]. Jedoch hatten diese Patienten präoperativ bereits wesentlich öfter einen kardiogenen Schock. Andere vergleichbare Studien machten keine Angaben zur Häufigkeit eines LCOS. Ein Vergleich beider Gruppen hinsichtlich des präoperativen Einsatzes von Katecholaminen oder einer IABP war in unserer Untersuchung nicht möglich, da Patienten der IT-Gruppe, welche diese Maßnahmen benötigten, formal im kardiogenen Schock waren und daher exkludiert wurden. Bei anderen Studien war der Einsatz von Katecholaminen und/oder einer IABP in Kohorten mit zeitnaher Revaskularisation deutlich höher [140, 144, 146]. Teilweise mit einem IABP-Einsatz von über der Hälfte aller Patienten, welche innerhalb von 24h operiert wurden, obwohl in dieser Studie Schock-Patienten exkludiert wurden [143]. Die schlechtere hämodynamische Ausgangsverfassung unserer DT-Patienten machte sich schließlich in signifikant niedrigeren Blutdruckwerten bei Narkoseeinleitung bemerkbar.

5.2.4 Perioperativer Transfusionsbedarf

Patienten mit frühzeitiger OP mussten signifikant häufiger Blutprodukte zur Optimierung der Gerinnungssituation erhalten. Dabei benötigte fast die Hälfte dieser Patienten TKs. Eine erhebliche Rolle wird hier sicherlich die hohe Rate an Patienten mit effektiver Wirkung von P2Y₁₂-Inhibitoren zum Operationszeitpunkt spielen (kumulativ 35% aller IT-Patienten), denn diese sind in mehr als 10% der Fälle für eine relevante Blutung verantwortlich [62]. Trotz des höheren Risikos war der Einsatz von EKs jedoch ohne Gruppenunterschiede und war sogar geringfügig häufiger bei Patienten nach verzögerter OP. Gegebenenfalls hatte hier das niedrigere Ausgangs-Hämoglobin Einfluss auf den Transfusionsbedarf. Die diesbezügliche Datenlage ist allerdings sehr kontrovers. Einerseits werden bei Bianco und Kollegen keine signifikanten Unterschiede zum

generellen Einsatz von Blutprodukten festgestellt [144]. Bei Davierwala et al. hatten v. a. Patienten, welche innerhalb von 24 und 72h operiert wurden, einen deutlich höheren Transfusionsbedarf als andere Patienten [146]. Jedoch waren keine Unterschiede mehr zu messen, wenn man Patienten miteinander verglich, welche P2Y₁₂-Inhibitoren bis zur OP oder bis „wenige Tage“ zuvor einnahmen. In der Studie von Nichols et al. gab es postoperativ keine Unterschiede, auch keinen gesteigerten Transfusionsbedarf bei frühzeitiger Strategie [143]. Ganz im Gegenteil: hier benötigten v. a. Patienten, welche erst nach acht Tagen operiert wurden, intraoperativ wesentlich mehr Transfusionen. Bei Parikh und Kollegen kamen bei OP nach 48h häufiger zwei oder mehr EKs zum Einsatz [145].

5.2.5 Perioperative Lungenfunktion

Hinsichtlich respiratorischer *Outcomes* ergaben sich, trotz einer signifikant höheren Rate an beatmungspflichtigen Patienten in der DT-Gruppe, grundsätzlich keine relevanten postoperativen Unterschiede. In beiden Gruppen war die Entwicklung einer Pneumonie, die Häufigkeit einer Re-Intubation sowie die mediane Beatmungsdauer ähnlich. Gegebenenfalls hat sich der bewusste Aufschub der OP und die vorherige Therapie einer Pneumonie bei immerhin 42 Patienten der DT-Gruppe protektiv auf postoperative respiratorische Komplikationen ausgewirkt. In anderen Arbeiten konnten ebenfalls keine Gruppenunterschiede festgestellt werden [144, 152].

5.2.6 Perioperative Nierenfunktion

Auch bezüglich renaler Beeinträchtigungen waren weder postoperativ noch im Follow-Up eindeutige Unterschiede zu messen. Die präoperative Nierenfunktion war bei Patienten, welche erst im Verlauf operiert wurden, insgesamt vergleichsweise schlechter. Im Literaturvergleich deckt sich das tendenziell etwas höhere renale Erkrankungsprofil unserer DT-Gruppe mit einigen anderen Arbeiten [143–145]. In den meisten vergleichbaren Studien fehlten jedoch direkte Laborwerte [140, 143, 146, 152] oder Angaben bezüglich der chronischen bzw. akuten Niereninsuffizienz [143–145, 151]. Patienten beider Gruppen unserer Untersuchung hatten zum Zeitpunkt der Entlassung ähnliche Retentionsparameter, aber sie entwickelten nach frühzeitiger OP etwas häufiger ein akutes Nierenversagen. Von zahlreichen bekannten perioperativen Faktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens hatten hingegen v. a. Patienten der DT-Gruppe ein höheres Risikoprofil [182]. Trotz alledem waren die

Outcomes für diese Patienten tendenziell sogar etwas besser, wenn auch insignifikant. Hier hat sich ggf. der Aufschub der OP durch eine Rekompensation der Nierenfunktion bezahlt gemacht. In ähnlichen Studien waren jeweils keine Gruppenunterschiede zu messen, allerdings fehlten Angaben zur postoperativen Nierenfunktion bzw. Komplikationen in den allermeisten Arbeiten [146, 152]. Eine renale Funktionseinschränkung ist zumeist mit einer Vielzahl an weiteren Erkrankungen vergesellschaftet und spiegelt i. d. R. ein kränkeres Patientenkontinuum wider. Daher ist grundsätzlich von einem relevanten Einfluss auf die postoperativen *Outcomes* auszugehen. Denn eine schwere renale Beeinträchtigung galt in unserer Untersuchung als sehr starker Risikofaktor für die postoperative Letalität und zeigte unabhängig von der Zeit der Versorgung eine ausgeprägte Erhöhung der HM mit einer OR von 3.9 (24 vs. 5,2%; $p < 0.001$). Dabei zeichnete sich hier ebenfalls ein Trend mit einer höheren HM unter Patienten der DT-Gruppe ab. Folglich ist die durchschnittlich etwas schlechtere Nierenfunktion bei diesen Patienten sicherlich auch für die tendenziell schlechteren *Outcomes* verantwortlich. In fast allen vergleichbaren Arbeiten konnte ein ähnlich eindeutiger Einfluss gemessen werden [44, 139, 140, 142, 144, 146]. Insgesamt besteht in der Literatur ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Grad der renalen Beeinträchtigung und der postoperativen Morbidität sowie Kurzzeit- und Langzeit-Letalität [183, 184]. Ob nun eine eingeschränkte Nierenfunktion eine verzögerte OP durch bewussten Aufschub bedingt oder ob sich diese häufig während des *Bridgings* verschlechtert, ist nicht klar. Eine renale Beeinträchtigung wurde zumindest in unserer Arbeit nicht als Grund einer Verzögerung genannt. Denkbar ist u. a. eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie, da letztlich alle Patienten präoperativ eine ICA und manche sogar eine PCI mit gesteigerter Exposition erhalten haben. Es sollte in dem Zusammenhang erwogen werden, die nierenschädigenden Effekte des Kontrastmittels abzuwarten, bevor eine operative Versorgung stattfindet (Klasse IIa B) [101]. Eventuell liegt hier eine Ursache für das tendenziell häufigere postoperative akute Nierenversagen bei frühzeitiger Therapie. In einer prospektiven Arbeit von Meersch et al. konnte gezeigt werden, dass bei protokollbasiertem *Monitoring* spezieller Laborparameter und durch eine Optimierung der Therapie die Rate und Schwere eines akuten Nierenversagens nach herzchirurgischem Eingriff deutlich gesenkt werden konnte [185]. Eine solche Herangehensweise für die präoperative Phase könnte mit Sicherheit die perioperativen *Outcomes* günstig beeinflussen und ein weiteres *Tool* zur Auswahl des adäquaten *Timings* liefern.

Eine Limitation im Zusammenhang mit der Nierenfunktion ergibt sich durch die Ermittlung einer Niereninsuffizienz anhand des letzten und einzigen GFR-Wertes vor geplanter OP. Im Rahmen einer akuten Nierenfunktionseinschränkung wurde der Patient automatisch einem hohen Stadium zugeordnet. Vereinzelt könnte das tatsächliche Stadium oder das Bestehen einer Niereninsuffizienz falsch wiedergegeben worden sein.

5.2.7 Perioperative Inflammation

Trotz einer Verzögerung u. a. mit den Zielen einer Infektbehandlung und einer deutlich messbaren Regredienz der Infektwerte hatten Patienten der DT-Gruppe unmittelbar nach Versorgung noch immer wesentlich höhere Parameter einer Inflammation. Einerseits war ein bestehender Infekt ggf. noch nicht suffizient austherapiert, weil die Revaskularisation schließlich im Vordergrund stand. Andererseits kann es sein, dass die erhöhten Parameter, welche ihrerseits die Prognose negativ beeinflussen, noch durch die systemische Inflammation im Rahmen der Gewebsnekrose bei AMI hervorgerufen wurden, denn hier ist eine Plateaubildung nach drei Tagen beschrieben [186, 187]. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse konnten wir feststellen, dass eine präoperative Infektion einen deutlichen Einfluss auf die HM und Langzeit-Letalität hat. Dabei ist das Risiko der HM bei Vorliegen eines präoperativen Infektes mehr als 3-mal so hoch (15 vs. 4,4%; $p < 0.001$). Entsprechende Resultate lieferte die logistische Regressionsanalyse mit einer OR von 3.77. Interessant ist, dass die Beobachtung einer gesteigerten HM in der DT-Gruppe stärker ins Gewicht fiel und der Unterschied bei frühzeitiger OP nicht mehr hinreichend signifikant war. Unklar ist jedoch, ob hier die Art der Infektion oder die generelle systemische Inflammation eine Rolle gespielt hat. Zumindest ist es hinlänglich bekannt, dass die KHK eine bedeutsame inflammatorische Komponente besitzt, es bei AMI zur Freisetzung inflammatorischer Mediatoren kommt und diese die *Outcomes* negativ beeinflussen [71, 186, 187]. Weitere Faktoren stellen hier der Einsatz einer HLM dar [188, 189] sowie das generelle Gewebetrauma der OP und letztlich die Reperfusion an sich [117]. Für das CRP konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass präoperativ erhöhte Werte im Sinne einer Inflammation mit einer gesteigerten HM und einem schlechteren Langzeit-Überleben behaftet sind [190–193]. In weiteren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem CPR und der Infarktgröße sowie der LVEF hergestellt werden [194, 195]. Unsere Arbeitsgruppe konnte anhand des vorliegenden Datensatzes zudem einen relevanten Einfluss einer akuten pulmonalen Infektion auf die Entwicklung eines LCOS messen [156]. Biomarker der Inflammation scheinen auch bei dem frühzeitigen Verschluss eines *Grafts* eine Rolle zu spielen [196]. Es ist jedoch noch nicht klar, welche Implikationen sich bezüglich des *Timings* ergeben.

5.2.8 Postoperative Verweildauern

Hinsichtlich der postoperativen Verweildauern ergaben sich keine Unterschiede weder für die ICU noch für den übrigen Verlauf. Diese Beobachtung war zu erwarten, da letztlich fast alle postoperativen Komplikationen, welche intensivtherapeutische Maßnahmen erforderten, ohne signifikante Gruppenunterschiede ausfielen.

5.2.9 Weitere Einflussfaktoren der Outcomes

Neben den bisher erwähnten Einflussfaktoren auf die *Outcomes* konnten wir in unserer logistischen Regressionsanalyse außer der akuten Infektion und der renalen Beeinträchtigung zudem eine COPD mit einer OR von 2.70 und eine extrakardiale Arteriopathie mit 3.26 als signifikante Prädiktoren der HM identifizieren. Hinsichtlich dieser Nebenerkrankungen ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten, aber eine COPD (13 vs. 8%) und eine schwerwiegende pAVK \geq III (34 vs. 19%) waren tendenziell häufiger in der DT-Gruppe. Daraus gibt sich eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die schlechteren Resultate der Patienten mit verzögertem OP-Ansatz. COPD und pAVK sind Erkrankungen, welche unweigerlich Einfluss auf das kardiovaskuläre System haben und sind daher fester Bestandteil der etablierten Risiko-Scores. Andere Studien konnten eine COPD oder pAVK ebenfalls als Prädiktoren der Letalität identifizieren [44, 142, 144, 183, 197].

Zusammenfassend wird klar, dass Patienten mit verzögertem OP-Ansatz tendenziell schlechtere Kurzzeit-*Outcomes* mit einer höheren Rate an HM und v. a. PMI sowie ein signifikant schlechteres Langzeit-Überleben aufwiesen. Insgesamt stehen unsere Beobachtungen daher in vielerlei Hinsicht im Kontrast zu den Resultaten der meisten vorliegenden Studien. All das mag v. a. in der potentiell schlechteren Ausgangsverfassung unserer Patienten der DT-Gruppe begründet sein.

5.3 Outcome-Unterschied zwischen STEMI und NSTEMI

Unter Einzelbetrachtung der Infarkt-Formen – STEMI oder NSTEMI – ergaben sich in der Subgruppenanalyse keinerlei Gruppenunterschiede hinsichtlich der HM (6,7 vs. 6,5%; $p=0.929$). Unter den zeitnah operierten Patienten schienen jene mit STEMI eine deutlich höhere Letalität aufzuweisen, allerdings ohne Signifikanz (7,8 vs. 3,7%; $p=0.211$). Für Patienten der DT-Gruppe ging der Trend in die entgegengesetzte Richtung, wenn auch minimal (5,9 vs. 8,2%; $p=0.478$). Nichols et al. fanden ebenfalls

keine Unterschiede zwischen Patienten mit STEMI oder NSTEMI, allerdings wurden hier alle Patienten mit Notfall-OP (binnen 6h) und solche im kardiogenen Schock im Vorfeld exkludiert [143]. In der Arbeit von Bianco und Kollegen konnten prinzipiell keine Letalitätsunterschiede aufgezeigt werden, jedoch steht ein Trend mit schlechterem *Outcome* bei STEMI-Patienten, welche erst nach 24h operiert wurden, im Kontrast zu unseren Beobachtungen [144]. Weiss et al. führten lediglich eine Einzelbetrachtung für STEMI- sowie Schock-Patienten durch und konnten quasi eine U-förmige Verteilung der Letalität über die erste Woche, mit einem Minimum um den 3. Tag, beobachten [45]. Es scheint, als sollte bei STEMI unbedingt die Akutphase vermieden werden, dabei sollte man eine Reperfusion aber nicht zu lange aufschieben. Bei Lee et al. konnte hingegen eine sukzessive Abnahme der Letalität innerhalb der ersten zwei Wochen gemessen werden [138]. Beim STEMI scheinen hier allen voran die ersten 23h kritisch zu sein, denn die Letalität sinkt von knapp 14% auf 4%, wenn nach dieser Zeitspanne operiert wurde. Bei NSTEMI scheint sich die Letalität bereits bei Vermeidung der ersten kritischen 6h auf ca. 6% fast zu halbieren. In anderen vergleichbaren Studien wurde keine Differenzierung zwischen den beiden Infarkt-Formen durchgeführt [140, 142]. Dass unsere Daten die bisherigen Beobachtungen nicht widerspiegeln, liegt voraussichtlich an dem Ausschluss von Patienten im kardiogenen Schock.

Letztlich konnte in einer Meta-Analyse 19 vergleichbarer Arbeiten aufgezeigt werden, dass eine frühzeitige Versorgung v. a. von Patienten mit einem STEMI mit einer hohen Letalität behaftet ist, das *Timing* bei NSTEMI-Patienten hingegen keine bedeutende Rolle zu spielen scheint [168]. Gewisse Arbeitsgruppen sprachen sich daher in Abwesenheit von dringenden Indikationen gegen eine notfallmäßige OP von Patienten mit STEMI aus. Andere fanden wiederum keine Unterschiede.

5.4 Interimsletalität bei verzögerter Strategie

Während des *Bridgings* sind insgesamt vier Patienten vor geplanter OP und weitere zwei während des Eingriffes verstorben. Durch diese Interimsletalität wurde die Krankenhausletalität der DT-Gruppe entsprechend negativ beeinflusst. Doch es stellt sich die Frage, ob ein Überleben der perioperativen Phase nicht sogar noch zu einer Zunahme der postoperativen Komplikationen sowie der Langzeit-Letalität geführt hätte. Auf der anderen Seite ist auch denkbar, dass ebendiese Patienten durch eine zeitgerechte Reperfusion die *Outcomes* positiv beeinflusst hätten. Alle sechs prä- und intraoperativ verstorbenen Patienten sollten nach bewusster Entscheidung erst nach initialer Stabilisierung operiert werden. Eine externe Ursache für die Eingliederung in die

DT-Gruppe z. B. durch Zeitverzug im Rahmen einer Verlegung in unsere Abteilung war damit ausgeschlossen. Dabei hatten zwei Patienten zu hohe Infarktparameter, bei den anderen wurden hingegen multiple Gründe genannt. Vier Patienten sollten zunächst kardial rekompensiert werden, wovon zwei zusätzlich aufgrund eines respiratorischen Versagens stabilisiert werden mussten. Sie waren im Median 75 Jahre alt und alle außer einer Patientin männlich. Bis auf eine Ausnahme hatten alle anderen Patienten einen NSTEMI, allesamt eine 3-GE, die Hälfte ein LMD und einer der intraoperativ Verstorbenen eine frustrane PCI – jedoch ohne Dissektion. Ein Patient hatte bereits drei Myokardinfarkte, ein weiterer bisher einen in der Vergangenheit, welche jeweils interventionell versorgt wurden. Fast alle außer einem Patienten hatten eine NYHA IV, jeweils die Hälfte einen Apoplex, eine cAVK oder pAVK sowie einen IDDM (*insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus) in der Anamnese. Drei Patienten hatten eine chronische Niereninsuffizienz Stadium V, die anderen ein Stadium III, zwei waren akut dialysepflichtig und zwei weitere wurden schon im Vorfeld chronisch dialysiert. Die Hälfte wurde bereits invasiv beatmet und alle außer einem Patienten befanden sich vor geplanter bzw. begonnener OP im kardiogenen Schock. Rechnerisch hatten diese Patienten im Median einen EuroSCORE II von ca. 11%. Eine dokumentierte Todesursache lag allerdings nur bei drei der sechs prä- bzw. intraoperativ verstorbenen Patienten vor, wobei einer aufgrund eines Multiorganversagens sieben Tage nach Infarkt auf der ICU verstorben ist. Zwei weitere verstarben an einer elektromechanischen Entkopplung.

Insgesamt wird jedoch klar, dass alle diese Patienten ein massiv gesteigertes Risikoprofil hatten und die sekundären *Outcomes* mit Sicherheit negativ beeinflusst hätten. Abgesehen von der HM sind diese Patienten letztlich nicht in der postoperativen Analyse berücksichtigt worden, da schließlich keine Daten „generiert“ wurden. Ein genereller Ausschluss solcher Patienten aus der Studie hätte allerdings unweigerlich zur sogenannten *Immortal time bias* geführt. Diese entsteht insbesondere in Observationsstudien, welche den zeitlichen Einfluss einer Therapie untersuchen und ist definiert als Zeitspanne, in welcher das Studien-*Outcome* (hier HM) nicht eintreten kann [198]. Der Ausschluss hätte daher zur Folge, dass Patienten der Verzögerungskohorte gegenüber der Vergleichsgruppe einen Überlebensvorteil hätten, weil die postoperative Letalität nicht berücksichtigt werden würde. In einer aktuellen Meta-Analyse zur Untersuchung des optimalen *Timings* einer CABG-OP und generellen Bewertung etwaiger Bias wurde festgestellt, dass bislang nur eine der 22 Studien versucht hat, der *Immortal time bias* Rechnung zu tragen [153]. Falls in den restlichen Arbeiten ein Ausschluss solcher Patienten stattfand, ist es durchaus möglich, dass die beobachteten

Vorteile nach einem verzögerten Ansatz in all diesen Arbeiten anders ausgefallen wären. Vielleicht würden dann sogar die positiven Ergebnisse bei einer zeitnahen Versorgung überwiegen.

Unsere Beobachtungen machen deutlich, dass Patienten bei beabsichtigter Verzögerung sehr genau beobachtet werden sollten, um Komplikationen der Interimsphase zu vermeiden.

5.5 Gründe für eine Verzögerung der Operation

In der vorliegenden Arbeit lag die Dokumentation einer klaren Absicht, die Operation aufzuschieben, um einen stabilen Zustand zum Operationszeitpunkt zu gewährleisten, insgesamt nur bei 46% unserer Patienten vor. Für die Übrigen waren keine Angaben zur Intention des Aufschubs bekannt. Dies könnte u. a. darin begründet liegen, dass insgesamt 61% aller Patienten der Verzögerungsgruppe in externen Kliniken erstbehandelt und nach Indikationsstellung zur OP verlegt wurden, so wie es in vielen herzchirurgischen Zentren üblich ist. Im jeweiligen Verlegungsbrief war – wenn überhaupt eine Verzögerung beabsichtigt wurde – in keinem Fall eine Begründung dokumentiert. Es könnte durchaus sein, dass viele dieser Patienten von einer zügigen Revaskularisation und damit einer Eindämmung drohender infarktassoziierter Komplikationen profitiert hätten. In der Arbeitsgruppe von Davierwala et al. wurden ähnlich wie bei uns knapp 60% aller Patienten, welche zwischen 24 und 72h nach NSTEMI operiert wurden, aus einer externen Klinik zugewiesen und hatten ebenfalls tendenziell schlechtere *Outcomes* [146]. Durch diese externe Vorbehandlung wurden voraussichtlich einige Patienten aufgrund struktureller Gegebenheiten unbeabsichtigt verzögert operiert, da die Verlegung zu einem Zeitverzug geführt hat. Dieser Selektionsbias stellt eine wichtige Limitation unserer Arbeit dar. Wenn es jedoch gelingt in Zukunft ein individuell optimales Zeitfenster zu identifizieren, könnte eine Stellschraube der Therapie eine Optimierung von Prozess- und Strukturabläufen sein und eine Empfehlung ähnlich der *Door-to-balloon*-Zeit etabliert werden.

Abgesehen von diesem Aspekt war eine entsprechend dokumentierte Beabsichtigung einer Verzögerung in unserer Abteilung ebenfalls nicht immer eindeutig niedergeschrieben. Hier könnte durchaus ein höherer Prozentsatz an Patienten absichtlich erst im Verlauf operiert worden sein, denn eine mangelnde Dokumentation im klinischen Alltag ist denkbar. Eine unbeabsichtigte Verzögerung kann sich zudem – ob extern oder intern vorbehandelt – durch die vorgeschaltete Kardiologie ergeben. Durch die initiale Basistherapie, u. a. mit P2Y₁₂-Inhibitoren, kann eine Verzögerung mehr

oder weniger unfreiwillig hervorgerufen werden, v. a. vor dem Hintergrund der aktuellen Leitlinien, welche das *Timing* im Hinblick auf die Gerinnungssituation adressieren. So ist durchaus denkbar, dass einige Patienten mit OP-Indikation früher hätten operiert werden können, aber zur Erholung der Plättchenfunktion zunächst *gebridged* wurden. In dieser Arbeit besteht zumindest bei 16 Patienten Kenntnis darüber, doch vielleicht liegt die tatsächliche Rate deutlich höher, denn P2Y₁₂-Inhibitoren wurden immerhin bei über 30% der DT-Patienten verabreicht. Darüber hinaus hatte evtl. der Wochentag einen – wenn auch sehr geringen – Einfluss auf das *Timing*. Nichols et al. beobachteten in ihrer Untersuchung, dass Patienten, welche zwischen Montag und Mittwoch eingeliefert wurden, tendenziell eher innerhalb von zwei Tagen operiert wurden als solche die an den übrigen Tagen aufgenommen wurden. [143]. Es wird mit Sicherheit weitere Faktoren gegeben haben, welche einen bedeutenden Einfluss auf das *Timing* hatten, aber letztlich nicht in unseren Daten abgebildet wurden.

Eine wichtige Limitation der vorliegenden Arbeit ergibt sich zudem durch den Mangel an exakten Angaben zum Symptombeginn und damit dem genauen Zeitintervall von AMI bis zur Reperfusion. Der Beginn von AP-Beschwerden war nur vereinzelt mit einer Uhrzeit dokumentiert. Aus diesem Umstand wurde näherungsweise auf den Tag der Aufnahme zurückgegriffen. Dadurch ergibt sich rechnerisch bspw. ein Zeitintervall von 0 Tagen, wenn ein Patient noch am selben Tag operiert wurde.

5.6 Subgruppenanalysen

5.6.1 Subgruppenanalyse des Alters und der LVEF

Wir konnten in einer Subgruppenanalyse – wie auch andere Arbeitsgruppen – feststellen, dass ältere Patienten und solche mit einer LVEF $\leq 30\%$ eine deutlich höhere HM aufwiesen [139–142, 144]. Dabei war v. a. in der IT-Gruppe die HM der über 70-jährigen 10-mal so hoch wie die der jüngeren (10 vs. 0,9%; $p=0.005$). Nach verzögerter OP war der Unterschied zwar messbar, aber nicht hinreichend signifikant. Gleiches konnten wir für Patienten mit eingeschränkter LVEF beobachten, denn hier sind Patienten bei zeitnaher Revaskularisation 6-mal häufiger verstorben, wenn die LVEF bei $\leq 30\%$ lag (19 vs. 3,0%; $p=0.001$). In der DT-Gruppe bestand ein ähnlicher Trend, jedoch ebenfalls ohne Signifikanz. Der Einfluss des Alters und der LVEF auf die *Outcomes* ist hinlänglich bekannt und geht jeweils mit einer deutlich gesteigerten OR einher [44]. Hinsichtlich der tendenziell schlechteren LVEF unter Patienten der DT-Gruppe findet sich ein weiterer Erklärungsansatz für die *Outcomes*. Beeindruckend ist allerdings, dass

die HM der Patienten, welche zeitnah versorgt wurden, so dramatisch viel höher war, wenn sie älter als 70 Jahre waren oder eine LVEF von $\leq 30\%$ aufwiesen. Applebaum et al. sprachen sich bereits 1991 dafür aus, solche Patienten erst nach einigen Wochen im elektiven *Setting* zu versorgen, vorausgesetzt es gelingt eine Stabilisierung [141]. Die Arbeitsgruppe um Assmann et al. beobachtete ebenfalls eine gesteigerte HM unter diesen Subpopulationen und schlussfolgerten prinzipiell die ersten Tage nach AMI von einer OP abzusehen, insbesondere aber bei Patienten über 70 Jahren und mit einer LVEF $\leq 30\%$ [140]. Auch Voisine und Kollegen haben mit einer OR von 4.65 bei über 75-jährigen und 1.74 bei Patienten mit einer LVEF $< 40\%$ ähnliche Ergebnisse messen können [142]. Sie sahen, dass bei den über 65-jährigen die Letalität mit zeitlichem Abstand zwischen AMI und OP abnahm.

Unsere Daten decken sich daher mit den bisherigen Beobachtungen und tragen ihren Teil dazu bei, dass diese Subpopulationen hinsichtlich der kontroversen Frage des OP-*Timings* besondere Aufmerksamkeit verlangen. Es scheint, dass eine zeitnahe OP ein großes Risiko birgt und die initiale Akutphase vermieden werden sollte. Es wird vermutlich in Zukunft also von Bedeutung sein, für solche Patienten – welche quasi sofort identifiziert sind – eine auf sie abgestimmte Behandlung zu etablieren.

Eine Limitation unserer Arbeit stellt in dem Zusammenhang die Tatsache dar, dass die LVEF, welche ohnehin einen untersucherabhängigen Wert darstellt, stets dem Befund der Koronarangiographie entnommen wurde. Diese Untersuchung fand bei manchen Patienten einige Tage vor der OP statt. Eine konsequente – ggf. zusätzliche – Erfassung der unmittelbar vor der OP gemessenen LVEF hätte die Herzleistung besser abgebildet. In der vorliegenden Arbeit war daher keine Angabe über die Dynamik – Verbesserung oder Verschlechterung – möglich. Die gemessene LVEF der Patienten, welche einige Tage nach der ICA operiert wurden, haben sich im Verlauf mit Sicherheit verändert, v. a. bei Patienten im kardiogenen Schock.

5.6.2 Subgruppenanalyse verzögerte Therapie

In einer Subgruppenanalyse unserer DT-Patienten konnten wir beobachten, dass die HM deutlich höher war, wenn eine beabsichtigte Verzögerung dokumentiert wurde (14 vs. 5,1%; $p=0.005$). Bei Einzelbetrachtung der postoperativen HM – also unter Zensur der prä- und intraoperativ verstorbenen Patienten – war diese Beobachtung nicht mehr hinreichend signifikant (10 vs. 5,1%; $p=0.071$). Dieser Umstand scheint aber zu verdeutlichen, dass eben diese Patienten, für welche eine Begründung vorlag, im Sinne einer hohen Krankheitsschwere mit einem sehr großen perioperativen Risiko behaftet

waren. Es ist daher durchaus denkbar, dass hier eine suffiziente Identifizierung einer schwer erkrankten Subpopulation gelang, sodass diese Patienten nicht umgehend dem hohen Operationsrisiko ausgesetzt wurden – wenn auch mit einem unzufriedenstellenden *Outcome*. Es stellt sich also die Frage, ob für diese Patienten überhaupt eine Chance auf Überleben bestand und sich damit die Überlegung nach dem *Timing* erübrigt oder ob die Zeit hätte sinnvoller genutzt werden können, um die Ausgangslage vor dem Eingriff zu optimieren. Denkbar ist außerdem, dass eine Verlängerung des *Bridgings* zur weiteren Rekompensation der Organfunktionen notwendig gewesen wäre, um den Allgemeinzustand zu verbessern. Allerdings kann mit jedem weiteren Tag intensivmedizinischer Maßnahmen ebenfalls das Risiko einer Dekompensation anderer Organsysteme zunehmen. Daher ist auch zu überlegen, ob genau diese Patienten nicht von einer umgehenden Reperfusion profitiert hätten. Denn bei fortbestehender oder wiederkehrender Ischämie steigt das kumulative Risiko der infarktassoziierten Komplikationen wie der Infarktexpansion, einer Verschlechterung der LVEF und einem Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien bis hin zum Herzkreislaufstillstand jeden Tag sukzessive an. Dieses Dilemma ist hinlänglich bekannt und nicht zuletzt deswegen so kontrovers diskutiert. Aufgrund überwiegend fehlender Leitlinien bezüglich des Operations-*Timings* verbleibt diese Entscheidung nach wie vor auf individueller Basis in den Händen der behandelnden Ärzte. Die Wahl des optimalen Zeitpunktes wird anhand der Gesamtkonstellation diverser Umstände, wie der klinischen Verfassung, des kardiopulmonalen Status, lebensbedrohlicher Akutpathologien und des Risikoprofils, ermittelt. Der Aufschub eines indizierten Eingriffs sollte daher zumindest begründet sein. Es gilt für jeden Patienten eine differenzierte Güterabwägung durchzuführen, um die Therapie und das Zeitfenster des geringsten Risikos zu identifizieren.

Einige Studien konnten eine Assoziation zwischen dem *Timing* und der Letalität messen und somit eine frühzeitige Versorgung als signifikanten Prädiktor der Letalität identifizieren [45, 138–140, 142, 143, 149]. In anderen Untersuchungen konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigt werden [144, 146, 152]. Lang et al. konnten entsprechend in Zusammenschau all dieser Arbeiten beobachten, dass die OR der Letalität mit zeitlichem Abstand zwischen AMI und OP abnahm [168]. Viele Arbeitsgruppen empfehlen aufgrund ihrer Beobachtungen eine anstehende OP für mindestens drei Tage oder gar eine Woche aufzuschieben [45, 135, 137, 139, 140, 142]. In anderen Studien wird zumindest empfohlen, die ersten kritischen Stunden bzw. den ersten Tag zu vermeiden [143, 148]. Abgesehen von der Letalität scheint das *Timing*

insgesamt nur einen geringen Einfluss auf einen perioperativen PMI oder cerebrovaskuläre Komplikationen zu haben [168].

Aber was ist, wenn das *Timing* nicht den relevanten Einfluss auf die *Outcomes* hat, welcher ihm in zahlreichen Studien zugesprochen wird? Denn letztlich wird die Letalität und Morbidität vermutlich überwiegend durch die Krankheitsschwere und den Notfallcharakter des Eingriffs beeinflusst, welche sich durch etwaige Komplikationen ergeben bzw. aggravieren können. Caceres et al. schlussfolgerten in ihrem Übersichtsartikel, dass das *Timing* der Revaskularisation ein eher unzuverlässiges Kriterium darstellt und ein verzögerter Ansatz nur dann angestrebt werden sollte, wenn keine Indikation für eine Notfall-OP sowie Aussicht auf eine Stabilisierung bestehen [113]. Auch Weigel und Kollegen sehen einen grundsätzlichen Kausalzusammenhang des *Timings* und der *Outcomes* eher kritisch [153].

5.7 Fazit und Implikationen für zukünftige Studien

Unsere Beobachtungen konnten die erhofften theoretischen Vorteile einer verzögerten Strategie nicht abbilden, was ggf. an einer tendenziell schwerer erkrankten Patientenpopulation lag. Allerdings sprechen in vergleichbaren Studien, welche bessere *Outcomes* bei einem Aufschub der OP beobachteten, einige Gründe, wie bspw. die Inklusion von Patienten im kardiogenen Schock bei Aufnahme, für eine gesündere Kohorte bei verzögerter Therapie. Hinzu kommt eine Exklusion bzw. Nichtberücksichtigung solcher, welche in der perioperativen Phase verstorben sind. Die Resultate unserer Arbeit könnten also darauf hindeuten, dass eine zeitnahe Reperfusion mit günstigeren *Outcomes* verbunden ist. Bei nachträglicher Exklusion von Patienten mit Kombinationseingriffen – so wie in nahezu allen vergleichbaren Arbeiten geschehen – konnten letztlich keine Letalitätsunterschiede mehr gemessen werden. Daher könnte es sein, dass das *Timing* einer isolierten CABG-OP bei AMI doch keine so große Rolle spielt. Durch unsere Daten wird jedoch einmal mehr klar, worauf es neben dem *Timing* noch ankommt. Denn ein optimales Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Operation kann niemals pauschal auf alle Patienten angewandt werden. Es wird immer Patienten geben, welche notfallmäßig versorgt werden müssen oder schlichtweg nicht stabilisiert werden können. Andererseits können vorerst stabilisierte Patienten durch etwaige Komplikationen während der Überbrückung instabil werden und bedürfen ebenfalls einer Notfall-OP, wodurch wiederum das perioperative Risiko massiv erhöht wird. Diese Patienten würden nicht von den erhofften Effekten einer Verzögerung profitieren, da sie letztlich wie bei sofortiger OP unter Notfallbedingungen – mit einer schlechten

physischen Ausgangslage und bei personeller Notfallbesetzung – operiert werden würden. Es ist folglich bei beabsichtigtem *Bridging* von größter Bedeutung, schwerwiegende Komplikationen durch prophylaktische Maßnahmen zu verhindern, eine unvermeidbare Entwicklung frühzeitig zu identifizieren und unverzüglich adäquate Gegenmaßnahmen umzusetzen. Ob in einer solchen Situation eine Notfall-OP oder eine Stabilisierung indiziert ist, sollte individuell evaluiert werden. Daher liegt womöglich der Hauptaspekt einer *Outcome*-Optimierung in der Verhinderung schwerwiegender infarktassoziierter Komplikationen, um die präoperative Phase sicherer zu gestalten. Dabei zeigt unsere Arbeit auf, dass während der Wartezeit auf die OP ein besonderes Augenmerk auf die Entwicklung eines kardiogenen Schocks gelegt werden sollte, da dieser den größten Einfluss auf die *Outcomes* hat. Zudem konnten wir einen relevanten Einfluss einer präoperativen Infektion auf die *Outcomes* aufzeigen, was bislang in vergleichbaren Studien nicht untersucht wurde. Ob eine akute Infektion vor geplanter OP nun einen Aufschub mit vorheriger Therapie verlangt oder die zügige Reperfusion im Vordergrund steht, konnte nicht ganz geklärt werden. Zumindest deuten unsere Daten darauf hin, dass Patienten mit Infekt eher zeitnah versorgt werden sollten. Vielleicht ist auch eine Verlängerung des *Bridgings* erforderlich, um den Infekt adäquat zu therapieren. Ähnliches lässt sich bezüglich der Nierenfunktion ableiten, wobei das *Timing* der OP keinen großen Unterschied ausmachte. Jedoch unterstützen unsere Resultate der Regressionsanalyse die bisherigen Beobachtungen hinsichtlich perioperativer *Outcomes* bei renaler Beeinträchtigung. Außerdem konnten wir wie auch in anderen Arbeiten den bedeutenden Einfluss des Alters und der LVEF auf die Letalität messen, v. a. wenn binnen 48h operiert wurde [139–142, 144]. Hier könnte sich ein *Bridging* durchaus positiv auswirken. Unsere Daten deuten auch darauf hin, dass ggf. die initiale Akutphase im Rahmen eines STEMI vermieden werden sollte. Zudem konnten wir durch eine ausführliche Erfassung multipler perioperativer Parameter und Zustände, welche in vergleichbaren Studien kaum oder keine Erwähnung fanden, mögliche weitere Einflussfaktoren aufzeigen. Hier ist allen voran die umfassende Abbildung der perioperativen kardialen Biomarker zu nennen.

In zukünftigen Studien könnten mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von schwerwiegenden Komplikationen ermittelt und evtl. sogar ein *Scorings*-System etabliert werden, um sowohl die Interimsletalität, als auch die postoperativen *Outcomes* zu verbessern. Für den kardiogenen Schock gibt es bereits gut belegte Prädiktoren, sodass v. a. solche Patienten besonders vorsichtig beobachtet werden sollten. Dass extrakardiale Faktoren und Komplikationen einen wesentlichen Einfluss auf die *Outcomes* haben, ist gut belegt. Daher sollte der präoperativen Optimierung anderer

Organfunktionen eine ähnliche Bedeutung beigemessen werden, wie der des kardiogenen Schocks. Dabei könnte bspw. eine protokollbasierte Beobachtung und Therapie der Nierenfunktion in der präoperativen Phase, ähnlich dem Vorgehen von Meersch et al. im postoperativen Verlauf, umgesetzt werden [185]. Eine adäquate Rekompensation der Nierenfunktion spielt für diese Subpopulation evtl. sogar eine größere Rolle als das *Timing* der OP an sich. Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Ausgangsverfassung könnte in Zukunft die sogenannte CRP-Apherese darstellen, welche im klinischen *Setting* bei Patienten mit STEMI vielversprechende Resultate lieferte [195]. Zudem ist denkbar, dass in Zukunft durch stetige Verbesserung von diagnostischen Mitteln, bspw. durch neuartige Biomarker, weitere *Tools* zur Verfügung stehen werden, um drohende Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Vielleicht ergeben sich im Laufe der Zeit neue Erkenntnisse über Infarktexpansion und Reperfusionsschäden, um hier das beste Zeitfenster der Revaskularisation auf pathophysiologischer Ebene zu identifizieren. Neben Risikostratifizierungssystemen, welche eine Verfahrenswahl lenken oder das periprozedurale Risiko abbilden, könnte ein System zur Ermittlung perioperativer Komplikationen sowie des optimalen *Timings* enorm wichtig sein und die zukünftigen Leitlinien beeinflussen. Doch es bleibt zweifelhaft, ob eine allgemeingültige *Timing*-Vorgabe für alle Patienten etabliert werden kann. Stattdessen erscheint es viel bedeutsamer, das optimale *Timing* individuell für bestimmte Risikogruppen zu evaluieren, so wie es bspw. bereits bei Patienten im kardiogenen Schock üblich ist.

Letztlich könnte eine weitere Optimierung der perioperativen Phase das *Bridging* für solche Patienten sicherer gestalten, welche nach differenzierter Evaluation des Risikos erst im Verlauf operiert werden sollen. Durch eine solche Verbesserung der allgemeinen Verfassung mit Rekompensation der Organfunktionen könnten in Zukunft die theoretischen Vorteile einer verzögerten Strategie überwiegen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Deutsch

Das optimale *Timing* einer aortokoronare *Bypass*-Operation bei akutem Myokardinfarkt wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Die Ziele einer optimalen Revaskularisation im akuten Infarktgeschehen sind die Rettung von reversibel geschädigtem Myokard und die Limitierung der Infarktgröße. Das optimale *Timing* wäre das geringste Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Operation, bei welchem diese negativen Auswirkungen sowie periprozedurale Komplikationen ein Minimum und die Erhaltung der Herzleistung ein Maximum erreichen. Bisweilen deuten die vorliegenden Daten auf tendenziell bessere Resultate bei verzögerter Strategie hin oder konnten keine signifikanten Unterschiede messen, wobei vor allem die ersten Stunden nach Infarktbeginn mit einer besonders hohen Letalität behaftet sind.

Mittels retrospektiver Analyse haben wir untersucht, ob sich eine Operation nach 48 Stunden bei akutem Myokardinfarkt gegenüber einer Versorgung innerhalb dieser Zeitspanne positiv auf die *Outcomes* auswirkt. Die verzögert operierten Patienten zeigten eine tendenziell höhere Krankenhausletalität sowie eine signifikant gesteigerte Rate an postoperativen Re-Infarkten und ein schlechteres Langzeit-Überleben. Gründe hierfür waren vor allem die Entwicklung eines kardiogenen Schocks während des *Bridgings*, welcher die perioperative Letalität und Komplikationsrate erhöht hat. Unsere Resultate machen deutlich, dass eine Verzögerung der OP, falls notwendig, nur unter engmaschigem *Monitoring* stattfinden sollte. Wie in bisherigen Studien beobachtet, wiesen Patienten unserer Arbeit, welche älter als 70 Jahre waren oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\leq 30\%$ aufwiesen, eine dramatisch gesteigerte Letalität auf, insbesondere wenn diese zeitnah operiert wurden. Hier könnte sich ein *Bridging* durchaus positiv auswirken. Andererseits deuten unsere Resultate bei präoperativer Infektion auf bessere *Outcomes* bei zeitnaher Reperfusion hin.

Insgesamt erscheint es, als sollte das *Timing* einer Operation individuell für entsprechende Risikogruppen anhand verschiedener Faktoren ähnlich eines *Scoring*-Systems evaluiert werden. Letztlich könnte eine weitere Optimierung der perioperativen Phase das *Bridging* sicherer gestalten, sodass die Vorteile einer verzögerten Strategie eventuell überwiegen.

6.2 Englisch

The optimal timing of aortocoronary bypass graft surgery for acute myocardial infarction has been controversial for decades. The goals of optimal revascularization in acute infarction are to salvage reversibly damaged myocardium and limit the infarct size. The optimal timing would be the shortest time interval between symptom onset and surgery at which these adverse effects as well as periprocedural complications reach a minimum and preservation of cardiac output reaches a maximum. At times, the available data suggest a tendency for better outcomes with a delayed strategy or could not measure significant differences, with the first hours after infarct onset being particularly associated with high mortality.

Using retrospective analysis, we investigated whether surgery after 48 hours for acute myocardial infarction compared with care within this time period had a positive effect on outcomes. Patients who underwent delayed surgery tended to have higher in-hospital mortality and significantly increased rates of postoperative re-infarction and poorer long-term survival. This was mainly due to the development of cardiogenic shock during bridging, which increased perioperative mortality and complication rates. Our results highlight that delaying surgery, if necessary, should only be performed under close monitoring. As observed in previous studies, patients in our work who were older than 70 years, or had a left ventricular ejection fraction of $\leq 30\%$ had dramatically increased mortality, especially when operated on in a timely manner. In this case, bridging may have a beneficial effect. On the other hand, in the setting of preoperative infection, our results suggest better outcomes with timely reperfusion.

Overall, it seems that the timing of surgery should be evaluated individually for appropriate risk groups based on various factors, similar to a scoring system. Ultimately, further optimization of the perioperative period could make bridging safer, so that the advantages of a delayed strategy may outweigh the disadvantages.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
30M	30-day mortality - 30-Tages-Letalität
3-GE	3-Gefäßkrankung
AAR	area at risk - gefährdeter Bereich (im Infarktgebiet)
ACE	Angiotensin Converting Enzyme - Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACS	acute coronary syndrome - Akutes Koronarsyndrom
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (Studie)
AKAD	Abteilung für klinische und administrative Datenverarbeitung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AMI	akuter Myokardinfarkt
ANV	akutes Nierenversagen
AP	Angina pectoris
APT	antiplatelet therapy - Thrombozytenaggregationshemmer
ASS	Acetylsalicylsäure
BEST	<i>The Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (Studie)</i>	
BIMA	bilateral internal mammary artery - Technik zur Verwendung beider internen Brustwandarterien
bspw.	beispielsweise
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABG	coronary artery bypass graft - aortokoronare Bypass-Operation
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	creatin kinase - Kreatinkinase
CK-MB	muscle-brain type CK - Kreatinkinase vom Muskel- und Gehirntyp
COPD	chronic obstructive pulmonary disease - chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CVRF	cardiovascular risk factors - kardiovaskuläre Risikofaktoren
DAPT	dual antiplatelet therapy - duale Thrombozytenaggregationshemmung
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie
DT	Delayed Therapy - Studiengruppe mit verzögertem Therapieansatz
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation - extrakorporalen Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Risikostratifizierungssystem)
evtl.	eventuell

EXCEL <i>Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease (Studie)</i>
FFR <i>fraktionale Flussreserve</i>
GFR <i>glomeruläre Filtrationsrate</i>
ggf. <i>gegebenenfalls</i>
GRACE <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
h <i>hour - Stunde</i>
HDL <i>high-density lipoprotein - Lipoprotein hoher Dichte</i>
HLM <i>Herz-Lungen-Maschine</i>
HM <i>in-hospital mortality - In-Hospital-Letalität</i>
HR <i>Hazard Ratio - Hazard Rate</i>
i. d. R. <i>in der Regel</i>
IABP <i>intraaortale Ballonpumpe</i>
ICA <i>invasive coronary angiography - invasive Koronarangiographie</i>
ICD <i>International Statistical Classification of Diseases</i>
ICH-GCP <i>Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community</i>
ICU <i>intensive care unit - Intensivstation</i>
IDDM <i>insulin-dependant diabetes mellitus -insulinabhängiger Diabetes mellitus</i>
IMA <i>internal mammary artery - interne Brustwandarterie</i>
IQR <i>interquartil range - Interquartilbereich</i>
IRI <i>ischemia-reperfusion injury - Reperfusionsschaden nach Ischämie</i>
IT <i>Immediate Therapy - Studiengruppe mit zügigem Therapieansatz</i>
KHK <i>Koronare Herzkrankheit</i>
LAD <i>left anterior descending - absteigender Ast der linken Koronararterie</i>
LCOS <i>Low Cardiac Output Syndrome - akute Herzinsuffizienz</i>
LDL <i>low-density lipoprotein - Lipoprotein niedriger Dichte</i>
LIMA <i>left internal mammary artery - linke interne Brustwandarterie</i>
LMD <i>left main disease - Hauptstammeteiligung</i>
LSB <i>Linksschenkelblock</i>
LVEF <i>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
LZFU <i>Langzeit-Follow-Up</i>
MACCE	... <i>major adverse cardiac or cerebrovaskular events - schwere kardiale und cerebrovaskuläre Komplikationen</i>
MASS <i>The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (Studie)</i>
MDRD <i>Modification of Diet in renal Disease</i>
MI <i>Myokardinfarkt</i>
min <i>Minute</i>
ml <i>Milliliter</i>
MLE <i>Maximum-Likelihood-Schätzung</i>
mmHg <i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
mPAP <i>mean pulmonary artery pressure - mittlerer pulmonaler Druck</i>
mV <i>Millivolt</i>
MVD <i>multivessel disease - Mehrgefäßkrankung</i>
NAW <i>Notarzwagen</i>

NKF	National Kidney Foundation
NMH	niedermolekulares Heparin
NOBLE	Nordic-Baltic-British left main revascularization (Studie)
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction - nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OR	Odds Ratio - Quotenverhältnis
PAP	pulmonary artery pressure - pulmonalarterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	percutaneous coronary intervention - perkutane Koronarintervention
pLVAD	perkutanes linksventrikuläres Assist-Device
PMI	perioperativer Myokardinfarkt
PRECOMBAT	Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (Studie)
RA	Arteria radialis
RCT	randomized controlled trial - randomisierte kontrollierte Studie
ROC	Receiver-Operating-Characteristic - Grenzwertoptimierungskurve
SD	standard deviation - Standardabweichung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome - systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
sog.	sogenannt
SQL	Structured Query Language
STEMI	ST-elevation myocardial infarction - ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt
STS	Society of Thoracic Surgeons
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus™ and Cardiac Surgery
TCFA	Thin-Cap Fibroatheroma - Plaque mit dünner Fibrinkappe
TNI	Troponin I
TNT	Troponin T
TTE	transthorakale Echokardiographie
u. a.	unter anderem
UFH	unfraktioniertes Heparin
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
URL	upper reference limit - oberer Referenzwert
v. a.	vor allem
VSM	Vena saphena magna

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Study-Inclusion-Flowchart	35
Abbildung 2	Gruppeneinteilung	37
Abbildung 3	Begründung der OP-Verzögerung	51
Abbildung 4	Kurzzeit-Überleben	57
Abbildung 5	Perioperative CK	60
Abbildung 6	Perioperative CK-MB	61
Abbildung 7	Perioperatives TNI	61
Abbildung 8	Perioperative GFR	68
Abbildung 9	Perioperative Leukozyten	69
Abbildung 10	Perioperatives CRP	70
Abbildung 11	Kaplan-Meier-Kurve	73

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Revaskularisations-Indikationen für eine stabile KHK	13
Tabelle 2	Parameter des EuroSCORE II	16
Tabelle 3	Empfehlungen des Revaskularisationsverfahrens bei stabiler KHK	24
Tabelle 4	AKIN-Kriterien für ein akutes Nierenversagen	41
Tabelle 5	Präoperative Baseline-Charakteristika aller Patienten	48
Tabelle 6	Präoperative Medikation	50
Tabelle 7	Parameter bei OP-Einleitung	52
Tabelle 8	Intraoperative Parameter aller Patienten	52
Tabelle 9	Prädiktoren der postoperativen In-Hospital-Letalität	54
Tabelle 10	Primärer Endpunkt	55
Tabelle 11	Kardio- und cerebrovaskulärer Status bei Aufnahme	57
Tabelle 12	Postoperative Kardio- und cerebrovaskuläre Komplikationen	59
Tabelle 13	Perioperative Hämodynamik	62
Tabelle 14	Perioperatives Laktat	64
Tabelle 15	Perioperativer Transfusionsbedarf	64
Tabelle 16	Perioperative Lungenfunktion	66
Tabelle 17	Perioperative Nierenfunktion	66
Tabelle 18	Postoperative Verweildauern im Krankenhaus	70
Tabelle 19	Auswertung des Langzeit-Follow-Ups	72
Tabelle 20	Prädiktoren der Langzeit-Letalität	74

10 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] WHO. The top 10 causes of death. Online verfügbar auf: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Zugriff am: 03.03.2022.
- [2] Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachenstatistik Deutschland (Tabelle). Online verfügbar auf: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. Zugriff am: 03.03.2022.
- [3] Statistisches Bundesamt (Destatis). Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Operationen und Prozeduren (1-4-Steller Hierarchie). Online verfügbar auf: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401207014.html>. Zugriff am: 03.03.2022.
- [4] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Häufigkeit von Perkutanen Koronarinterventionen (PCI), Anzahl von Linksherzkatheter-Messplätzen (LHK) sowie Linksherzkatheter-Untersuchungen (absolut und Dichte). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region. Online verfügbar auf: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=30164413&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=882&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=. Zugriff am: 03.03.2022.
- [5] Deutsche Herzstiftung e. V., Deutscher Herzbericht 2020.2021(32):
- [6] Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J, German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2021;69(4): 294–307.
- [7] Olearchyk AS, Vasilii I. Kolesov. A pioneer of coronary revascularization by internal mammary-coronary artery grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1988;96(1): 13–18.
- [8] Gruntzig A, Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8058): p. 263.
- [9] van Buuren F, 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologe* 2010;4(6): 502–508.
- [10] Sousa-Uva M, Neumann F-J, Ahlsson A et al., 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2019;55(1): 4–90.
- [11] Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J et al., German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2016;64(6): 462–474.
- [12] Head SJ, Howell NJ, Osnabrugge RLJ et al., The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) database: an introduction. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2013;44(3): e175-80.
- [13] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al., Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European heart journal* 2019;40(3): 237–269.

- [14] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al., Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 2012;33(20): 2551–2567.
- [15] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al., 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2013;34(38): 2949–3003.
- [16] Tabas I, Williams KJ, Boren J, Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116(16): 1832–1844.
- [17] Libby P, Theroux P, Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25): 3481–3488.
- [18] Moore KJ, Tabas I, Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011;145(3): 341–355.
- [19] Peled M, Fisher EA, Dynamic Aspects of Macrophage Polarization during Atherosclerosis Progression and Regression. *Frontiers in immunology* 2014;5p. 579.
- [20] Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Selbstverleger, 2012.
- [21] Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C et al., Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(10): 940–949.
- [22] Mittleman MA, Mostofsky E, Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation* 2011;124(3): 346–354.
- [23] Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A, Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90(1): 5–11.
- [24] Falk E, Unstable angina with fatal *Outcome*: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71(4): 699–708.
- [25] Roffi M, Patrono C, Collet JP et al., 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37(3): 267–315.
- [26] Brieger D, Eagle KA, Goodman SG et al., Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126(2): 461–469.
- [27] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al., Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine* 2003;163(19): 2345–2353.
- [28] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al., A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291(22): 2727–2733.
- [29] Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG, The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2010;48(3): 504–511.

- [30] Hausenloy DJ, Yellon DM, Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of clinical investigation* 2013;123(1): 92–100.
- [31] Holmes JW, Borg TK, Covell JW, Structure and mechanics of healing myocardial infarcts. *Annual review of biomedical engineering* 2005;7:223–253.
- [32] Reimer KA, Jennings RB, The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1979;40(6): 633–644.
- [33] DeWood MA, Spores J, Notske R et al., Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1980;303(16): 897–902.
- [34] DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS et al., Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1986;315(7): 417–423.
- [35] Heusch G, Kleinbongard P, Bose D et al., Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009;120(18): 1822–1836.
- [36] Ito H, No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* 2006;3(9): 499–506.
- [37] Jugdutt BI, Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways. *Current drug targets. Cardiovascular & haematological disorders* 2003;3(1): 1–30.
- [38] Hutchins GM, Bulkley BH, Infarct expansion versus extension: Two different complications of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1978;41(7): 1127–1132.
- [39] Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q et al., The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(1): 30–36.
- [40] Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML, Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *The New England journal of medicine* 1979;300(2): 57–62.
- [41] Pfeffer MA, Braunwald E, Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81(4): 1161–1172.
- [42] Schuster EH, Bulkley BH, Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979;60(7): 1532–1538.
- [43] Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, Aldershvile J, Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; prognostic impact of early and late shock development. *European heart journal* 2003;24(3): 258–265.
- [44] Caceres M, He X, Rankin JS, Weiman DS, Garrett HE, JR, Risk stratification and prognostic effects of internal thoracic artery grafting during acute myocardial infarction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013;146(1): 78–84.
- [45] Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD, Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2008;135(3): 503–11.
- [46] Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR, The histopathologic evolution of myocardial infarction. *Chest* 1978;73(6): 843–849.

- [47] Thygesen K, Mair J, Katus H et al., Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal* 2010;31(18): 2197–2204.
- [48] Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al., How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European heart journal* 2012;33(18): 2252–2257.
- [49] Collet J-P, Thiele H, Barbato E et al., 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal* 2021;42(14): 1289–1367.
- [50] French JK, Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart* 2004;90(1): 99–106.
- [51] Ibanez B, James S, Agewall S et al., 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* 2018;39(2): 119–177.
- [52] White HD, Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(24): 2406–2408.
- [53] Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP et al., The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2005;1(2): 219–227.
- [54] Yusuf S, Zucker D, Passamani E et al., Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *The Lancet* 1994;344(8922): 563–570.
- [55] De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH et al., Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2014;371(13): 1208–1217.
- [56] Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al., Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *New England Journal of Medicine* 2011;364(17): 1607–1616.
- [57] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2018;53(1): 34–78.
- [58] Roques F, Nashef SA, Michel P et al., Risk factors and *Outcome* in European cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999;15(6): 816–823.
- [59] Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al., EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012;41(4): 734–44.
- [60] Biancari F, Vasques F, Mikkola R et al., Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2012;93(6): 1930–1935.
- [61] Pagano D, Milojevic M, Meesters MI et al., 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2018;53(1): 79–111.

- [62] Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J et al., Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: A prospective observational study. *British journal of anaesthesia* 2016;117(3): 309–315.
- [63] Fox KAA, Mehta SR, Peters R et al., Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110(10): 1202–1208.
- [64] Held C, Asenblad N, Bassand JP et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: Results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(6): 672–684.
- [65] Smith PK, Goodnough LT, Levy JH et al., Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: Risk-adjusted retrospective data analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60(5): 388–396.
- [66] Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB, Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy* 2008;28(3): 376–392.
- [67] Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovski V et al., Does clopidogrel affect *Outcome* after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 2006;92(4): 531–532.
- [68] Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG et al., Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(14): 1559–1567.
- [69] Dyke C, Aronson S, Dietrich W et al., Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;147(5): 1458-1463.e1.
- [70] Hansson EC, Jidéus L, Åberg B et al., Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *European heart journal* 2016;37(2): 189–197.
- [71] Ross R, Atherosclerosis: an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340(2): 115–126.
- [72] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. The New England journal of medicine* 2000;343(16): 1139–1147.
- [73] Schmid C. *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*, 3. Auflage. Berlin: Springer, 2014.
- [74] Unverzagt S, Buerke M, Waha A de et al., Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(3): CD007398.
- [75] Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al., Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England journal of medicine* 2012;367(14): 1287–1296.
- [76] Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J et al., Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II):

- Final 12 month results of a randomised, open-label trial. *The Lancet* 2013;382(9905): 1638–1645.
- [77] Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al., Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1983;86(6): 845–857.
- [78] Larm O, Larsson R, Olsson P, A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomaterials, medical devices, and artificial organs* 1983;11(2-3): 161–173.
- [79] Lamy André, Devereaux P.J., Prabhakaran Dorairaj et al., Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *New England Journal of Medicine* 2012;366(16): 1489–1497.
- [80] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al., Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *The New England journal of medicine* 2013;368(13): 1179–1188.
- [81] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al., Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England journal of medicine* 2016;375(24): 2359–2368.
- [82] Diegeler A, Börgermann J, Kappert U et al., Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *The New England journal of medicine* 2013;368(13): 1189–1198.
- [83] Diegeler A, Börgermann J, Kappert U et al., Five-Year *Outcome* After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation* 2019;139(16): 1865–1871.
- [84] Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG et al., Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term Outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2016;151(1): 60-77.e1-58.
- [85] Harling L, Moscarelli M, Kidher E et al., The effect of off-pump coronary artery bypass on mortality after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2013;169(5): 339–348.
- [86] Ben-Gal Y, Stone GW, Smith CR et al., On-pump versus off-pump surgical revascularization in patients with acute coronary syndromes: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011;142(2): e33-9.
- [87] Sa MPBO, Rueda FG, Ferraz PE et al., Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. *Perfusion* 2012;27(6): 535–546.
- [88] Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M et al., Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *Journal of cardiothoracic surgery* 2014;9p. 141.
- [89] Kulik A, Le May MR, Voisine P et al., Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation* 2010;122(25): 2680–2687.
- [90] Cooley DA, Dawson JT, Hallman GL et al., Aortocoronary saphenous vein bypass. Results in 1,492 patients, with particular reference to patients with complicating features. *The Annals of thoracic surgery* 1973;16(4): 380–390.

- [91] Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ et al., Coronary bypass graft fate and patient *Outcome*: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28(3): 616–626.
- [92] Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al., Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *The New England journal of medicine* 1986;314(1): 1–6.
- [93] Schmitto JD, Rajab TK, Cohn LH, Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Current opinion in cardiology* 2010;25(6): 609–612.
- [94] Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA et al., Adoption and effectiveness of internal mammary artery grafting in coronary artery bypass surgery among Medicare beneficiaries. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63(1): 33–39.
- [95] Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD et al., Two internal thoracic artery grafts are better than one. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;117(5): 855–872.
- [96] Taggart DP, Altman DG, Gray AM et al., Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *The New England journal of medicine* 2016;375(26): 2540–2549.
- [97] Sá MPBdO, Ferraz PE, Escobar RR et al., Skeletonized versus pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: Meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013;16(6): 849–857.
- [98] Sakic A, Chevtchik O, Kilo J et al., Simple adaptations of surgical technique to critically reduce the risk of postoperative sternal complications in patients receiving bilateral internal thoracic arteries. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013;17(2): 378–382.
- [99] Deo SV, Shah IK, Dunlay SM et al., Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *The Annals of thoracic surgery* 2013;95(3): 862–869.
- [100] Laflamme M, DeMey N, Bouchard D et al., Management of early postoperative coronary artery bypass graft failure. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2012;14(4): 452–456.
- [101] Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al., 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal* 2014;35(37): 2541–2619.
- [102] Yap C-H, Sposato L, Akowuah E et al., Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *The Annals of thoracic surgery* 2009;87(5): 1386–1391.
- [103] Chang M, Lee CW, Ahn J-M et al., Impact of Multivessel Coronary Artery Disease With Versus Without Left Main Coronary Artery Disease on Long-Term Mortality After Coronary Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation. *The American journal of cardiology* 2017;119(2): 225–230.
- [104] Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA et al., Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main

- coronary artery disease: An individual patient data meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2021;398(10318): 2247–2257.
- [105] Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R et al., Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 2010;3(10): 1059–1067.
- [106] Stone GW, Bertrand M, Colombo A et al., Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. *American heart journal* 2004;148(5): 764–775.
- [107] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S et al., 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2022;79(2): e21-e129.
- [108] Coleman WS, DeWood MA, Berg R, JR et al., Surgical intervention in acute myocardial infarction: an historical perspective. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1995;7(4): 176–183.
- [109] Dawson JT, Hall RJ, Hallman GL, Cooley DA, Mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery after myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1974;33(4): 483–486.
- [110] Hill JD, Kerth WJ, Kelly JJ et al., Emergency aortocoronary bypass for impending or extending myocardial infarction. *Circulation* 1971;43(5 Suppl): 1105-10.
- [111] Tomasco B, Cappiello A, Fiorilli R et al., Surgical revascularization for acute coronary insufficiency: analysis of risk factors for hospital mortality. *The Annals of thoracic surgery* 1997;64(3): 678–683.
- [112] Yamagishi I, Sakurada T, Abe T, Emergency coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction. What influences early postoperative mortality? *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 1998;4(1): 28–33.
- [113] Caceres M, Weiman DS, Optimal timing of coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction. *The Annals of thoracic surgery* 2013;95(1): 365–372.
- [114] Stamou SC, Hill PC, Haile E et al., Clinical Outcomes of nonelective coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006;131(1): 28–33.
- [115] Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD, Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. *Circulation* 2017;136(14): 1331–1345.
- [116] Weiss JL, Marino PN, Shapiro EP, Myocardial infarct expansion: recognition, significance and pathology. *The American journal of cardiology* 1991;68(14): 35D-40D.
- [117] Reimer KA, Heide RSV, Richard VJ, Reperfusion in acute myocardial infarction: Effect of timing and modulating factors in experimental models. *The American journal of cardiology* 1993;72(19): G13-G21.
- [118] Weisman HF, Healy B, Myocardial infarct expansion, infarct extension, and reinfarction: pathophysiologic concepts. *Progress in cardiovascular diseases* 1987;30(2): 73–110.
- [119] Force T, Kemper A, Leavitt M, Parisi AF, Acute reduction in functional infarct expansion with late coronary reperfusion: assessment with quantitative two-

- dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1988;11(1): 192–200.
- [120] Hochman JS, Choo H, Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987;75(1): 299–306.
- [121] Vandervelde S, van Amerongen MJ, Tio RA et al., Increased inflammatory response and neovascularization in reperfused vs. non-reperfused murine myocardial infarction. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2006;15(2): 83–90.
- [122] Connelly CM, Vogel WM, Wiegner AW et al., Effects of reperfusion after coronary artery occlusion on post-infarction scar tissue. *Circulation research* 1985;57(4): 562–577.
- [123] Braunwald E, Kloner RA, Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *The Journal of clinical investigation* 1985;76(5): 1713–1719.
- [124] Hausenloy DJ, Yellon DM, Targeting Myocardial Reperfusion Injury--The Search Continues. *The New England journal of medicine* 2015;373(11): 1073–1075.
- [125] Piper H, A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 1998;38(2): 291–300.
- [126] Yellon DM, Hausenloy DJ, Myocardial reperfusion injury. *The New England journal of medicine* 2007;357(11): 1121–1135.
- [127] Hearse DJ, Tosaki A, Free radicals and reperfusion-induced arrhythmias: protection by spin trap agent PBN in the rat heart. *Circulation research* 1987;60(3): 375–383.
- [128] Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E, Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning: An NHLBI Workshop. *Circulation* 1998;97(18): 1848–1867.
- [129] Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, Copeland JG, Mathieu-Costello O, Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *The American journal of physiology* 1994;266(4 Pt 2): H1541–50.
- [130] Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B, Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the "dark side" of reperfusion. *Circulation* 2009;120(21): 2105–2112.
- [131] Roberts CS, Schoen FJ, Kloner RA, Effect of coronary reperfusion on myocardial hemorrhage and infarct healing. *The American journal of cardiology* 1983;52(5): 610–614.
- [132] Selinger SL, Berg R Jr, Leonard JL, Grunwald RP, O'Grady WP, Surgical treatment of acute evolving anterior myocardial infarction. *Circulation* 1981;64(2): 1128–33.
- [133] Kennedy JW, Ivey TD, Misbach G et al., Coronary artery bypass graft surgery early after acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;79(6 Pt 2): 173–8.
- [134] Tio RA, de Boer MJ, Hoorntje JC et al., Coronary artery bypass grafting early after acute myocardial infarction in patients initially treated with thrombolytic therapy or coronary angioplasty. *Coronary artery disease* 1994;5(8): 713–716.
- [135] Sintek CF, Pfeffer TA, Khonsari S, Surgical revascularization after acute myocardial infarction. Does timing make a difference? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1994;107(5): 1317–1321.
- [136] Every NR, Maynard C, Cochran RP, Martin J, Weaver WD, Characteristics, management, and *Outcome* of patients with acute myocardial infarction treated

- with bypass surgery: Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. *Circulation* 1996;94(9): 1181–1186.
- [137] Deek RK, Schmitt TM, Ihrig TG, Sugimoto JT, Appropriate timing of elective coronary artery bypass graft surgery following acute myocardial infarction. *American journal of surgery* 1998;176(6): 581–585.
- [138] Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Lin SX, Ting W, Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *The Annals of thoracic surgery* 2001;71(4): 1197-202.
- [139] Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W, Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003;125(1): 115-9.
- [140] Assmann A, Boeken U, Akhyari P, Lichtenberg A, Appropriate timing of coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2012;60(7): 446–451.
- [141] Applebaum R, House R, Rademaker A et al., Coronary artery bypass grafting within thirty days of acute myocardial infarction. Early and late results in 406 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1991;102(5): 745–752.
- [142] Voisine P, Mathieu P, Doyle D et al., Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006;29(3): 319–323.
- [143] Nichols EL, McCullough JN, Ross CS et al., Optimal Timing From Myocardial Infarction to Coronary Artery Bypass Grafting on Hospital Mortality. *The Annals of thoracic surgery* 2017;103(1): 162–171.
- [144] Bianco V, Kilic A, Gleason TG et al., Timing of coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction may not influence mortality and readmissions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2021;161(6): 2056-2064.e4.
- [145] Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME et al., Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovascular Interventions* 2010;3(4): 419–427.
- [146] Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S et al., Does Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Affect Early and Long-Term Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction? *Circulation* 2015;132(8): 731–740.
- [147] Khan AN, Sabbagh S, Ittaman S et al., *Outcome* of early revascularization surgery in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of interventional cardiology* 2015;28(1): 14–23.
- [148] Lemaire A, Vagaonescu T, Ikegami H et al., Delay in coronary artery bypass grafting for STEMI patients improves hospital morbidity and mortality. *Journal of cardiothoracic surgery* 2020;15(1): p. 86.
- [149] Thielmann M, Neuhauser M, Marr A et al., Predictors and Outcomes of coronary artery bypass grafting in ST elevation myocardial infarction. *The Annals of thoracic surgery* 2007;84(1): 17–24.
- [150] Ricci Z, Cruz DN, Ronco C, Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature reviews. Nephrology* 2011;7(4): 201–208.

- [151] Chew DP, Mahaffey KW, White HD et al., Coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes is difficult to predict. *American heart journal* 2008;155(5): 841–847.
- [152] Le Ha D, Ogunbayo G, Elbadawi A, Olorunfemi O, Messerli A, Early versus delayed coronary artery bypass graft surgery for patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Coronary artery disease* 2017;28(8): 670–674.
- [153] Weigel F, Nudy M, Krakowski G, Ahmed M, Foy A, Meta-Analysis of Nonrandomized Studies to Assess the Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting After Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2022;16444–51.
- [154] Bana A, Yadava OP, Ghadiok R, Selot N, Myocardial revascularisation after acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 1999;69(2): 209–216.
- [155] Liakopoulos OJ, Schlachtenberger G, Wendt D et al., Early Clinical Outcomes of Surgical Myocardial Revascularization for Acute Coronary Syndromes Complicated by Cardiogenic Shock: A Report From the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *Journal of the American Heart Association* 2019;8(10): e012049.
- [156] Grieshaber P, Roth P, Oster L et al., Is delayed surgical revascularization in acute myocardial infarction useful or dangerous? New insights into an old problem. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2017;25(5): 772–779.
- [157] Rojas SV, Trinh-Adams ML, Uribarri A et al., Early surgical myocardial revascularization in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Journal of thoracic disease* 2019;11(11): 4444–4452.
- [158] Thielmann M, Wendt D, Slottosch I et al., Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients With Acute Coronary Syndromes After Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Current Report From the North-Rhine Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *Journal of the American Heart Association* 2021;10(18): e021182.
- [159] Hiraide T, Sawano M, Shiraishi Y et al., Impact of catheter-induced iatrogenic coronary artery dissection with or without postprocedural flow impairment: A report from a Japanese multicenter percutaneous coronary intervention registry. *PloS one* 2018;13(9): e0204333.
- [160] Ramadan R, Boden WE, Kinlay S, Management of Left Main Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 2018;7(7):
- [161] Auffret V, Cottin Y, Leurent G et al., Predicting the development of in-hospital cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: The ORBI risk score. *European heart journal* 2018;39(22): 2090–2102.
- [162] Lopes NH, Paulitsch FdS, Gois AF et al., Impact of number of vessels disease on *Outcome* of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery study (MASS). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008;33(3): 349–354.
- [163] Heuts S, Denessen EJS, Daemen JHT et al., Meta-Analysis Evaluating High-Sensitivity Cardiac Troponin T Kinetics after Coronary Artery Bypass Grafting in Relation to the Current Definitions of Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2022;16325–31.

- [164] Biancari F, Anttila V, Dell'Aquila AM, Airaksinen JKE, Brascia D, Control angiography for perioperative myocardial Ischemia after coronary surgery: Meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery* 2018;13(1): p. 24.
- [165] Preußner MJ, Landwehr J, Mastrobuoni S et al., Survival results of postoperative coronary angiogram for treatment of perioperative myocardial ischaemia following coronary artery bypass grafting: A single-centre experience. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2018;26(2): 237–242.
- [166] Yau JM, Alexander JH, Hafley G et al., Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical Outcomes following coronary artery bypass grafting (from PProject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection PREVENT IV). *The American journal of cardiology* 2008;102(5): 546–551.
- [167] Liakopoulos OJ, Slottosch I, Wendt D et al., Surgical revascularization for acute coronary syndromes: A report from the North Rhine-Westphalia surgical myocardial infarction registry. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2020;58(6): 1137–1144.
- [168] Lang Q, Qin C, Meng W, Appropriate Timing of Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Acute Myocardial Infarction Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2022;9p. 794925.
- [169] Weidenmann V, Robinson NB, Rong LQ et al., Diagnostic dilemma of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: A review. *International journal of surgery (London, England)* 2020;7976–83.
- [170] Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V et al., Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2011;305(6): 585–591.
- [171] Petäjä L, Salmenperä M, Pulkki K, Pettilä V, Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: A systematic review. *The Annals of thoracic surgery* 2009;87(6): 1981–1992.
- [172] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al., Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 1996;335(18): 1342–1349.
- [173] Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K et al., The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38(2): 478–485.
- [174] Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Lehrke S et al., Admission troponin T level predicts clinical Outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(6): 630–635.
- [175] Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M et al., Risk stratification with cardiac troponin I in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005;27(5): 861–869.
- [176] Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M et al., Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114(1 Suppl): I448-53.
- [177] Beller JP, Hawkins RB, Mehaffey JH et al., Does Preoperative Troponin Level Impact Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting? *The Annals of thoracic surgery* 2018;106(1): 46–51.

- [178] Hess NR, Sultan I, Wang Y, Thoma FW, Kilic A, Preoperative troponin levels and Outcomes of coronary surgery following myocardial infarction. *Journal of cardiac surgery* 2021;36(7): 2429–2439.
- [179] Khaladj N, Bobylev D, Peterss S et al., Immediate surgical coronary revascularisation in patients presenting with acute myocardial infarction. *Journal of cardiothoracic surgery* 2013;8p. 167.
- [180] Rao V, Ivanov J, Weisel RD et al., Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1996;112(1): 38–51.
- [181] Algarni KD, Maganti M, Yau TM, Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: Trends over 20 years. *The Annals of thoracic surgery* 2011;92(5): 1678–1684.
- [182] Parolari A, Pesce LL, Pacini D et al., Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: Role of perioperative management. *The Annals of thoracic surgery* 2012;93(2): 584–591.
- [183] Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G et al., The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2009;88(1 Suppl): S2-22.
- [184] Holzmann MJ, Hammar N, Ahnve S et al., Renal insufficiency and long-term mortality and incidence of myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *European heart journal* 2007;28(7): 865–871.
- [185] Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A et al., Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: The PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2017;43(11): 1551–1561.
- [186] Pietilä K, Harmoinen A, Pöyhönen L, Ruosteenoja R, C-reactive protein in subendocardial and transmural myocardial infarcts. *Clinical chemistry* 1986;32(8): 1596–1597.
- [187] Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H et al., C-Reactive Protein as a Predictor of Infarct Expansion and Cardiac Rupture After a First Q-Wave Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96(3): 778–784.
- [188] Raja SG, Berg GA, Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: Current best available evidence. *Journal of cardiac surgery* 2007;22(5): 445–455.
- [189] Day JRS, Taylor KM, The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International journal of surgery (London, England)* 2005;3(2): 129–140.
- [190] van Straten AHM, Soliman Hamad MA, van Zundert AJ et al., Preoperative C-reactive protein levels to predict early and late mortalities after coronary artery bypass surgery: Eight years of follow-up. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;138(4): 954–958.
- [191] Biancari F, Lahtinen J, Lepojärvi S et al., Preoperative C-reactive protein and *Outcome* after coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2003;76(6): 2007–2012.
- [192] Cappabianca G, Paparella D, Visicchio G et al., Preoperative C-reactive protein predicts mid-term *Outcome* after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2006;82(6): 2170–2178.

- [193] Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu K-Y et al., Preoperative C-reactive protein predicts long-term mortality and hospital length of stay after primary, nonemergent coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 2010;112(3): 607–613.
- [194] Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S et al., C-reactive protein levels predict systolic heart failure and *Outcome* in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Archives of medical science : AMS* 2017;13(5): 1086–1093.
- [195] Ries W, Torzewski J, Heigl F et al., C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2021;8p. 591714.
- [196] Hedman A, Larsson PT, Alam M et al., CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *International Journal of Cardiology* 2007;120(1): 108–114.
- [197] Grothusen C, Friedrich C, Loehr J et al., *Outcome* of Stable Patients With Acute Myocardial Infarction and Coronary Artery Bypass Surgery Within 48 Hours: A Single-Center, Retrospective Experience. *Journal of the American Heart Association* 2017;6(10):
- [198] Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S, Problem of immortal time bias in cohort studies: Example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010;340b5087.

11 ANHANG

11.1 Excel-Tabelle

Basisdaten							Aufnahme			Entlassung/ Verlegung	
Stud.Nr.	Jahr	Gruppe	Name	Vorname	Geb.-datum	Pat.-ID	UKGM	KVC	Zuweiser	Datum	Weiterbehandelnde Klinik
									[Freitext]		[Freitext] n=keine

Adresse				Hausarzt		Demograph. Daten			Myokardinfarkt (aktuelles Geschehen)				
Straße, Hausnr.	PLZ	Ort	Tel.-Nr.	Name	Ort	Geschlecht	Körpergröße	Körpergewicht	Bodymass Index	Datum	Infarkt bis Aufnahme	Infarkt bis OP	
				n = nicht dokum.	n = nicht dokum.	n = nicht dokum.	m = männl., w = weibl.	[cm]	[kg]	[kg/m2]		[d]	[d]

Aufnahme bis OP	Ätiologie	Gefäßbeteiligung (1-3 Gefäßerkrankung)				PCI vor OP	iatrogene Dissektion		
[d]	ns=NSTEMI, st=STEMI	a=1GE, b=2GE, c=3GE	LCA	LAD	RCA	RCX	n=Nein, j=Ja, f=frustran	n=Nein, j=Ja	LAD RCA RCX
			n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja			

Vorerkrankungen Kardial									
Myokardinfarkt	Datum	Ätiologie	Gefäßbeteiligung (1-3 Gefäßerkrankung)		Versorgung		Stents / Notizen	Herzinsuffizienz	Vorhofflimmern
n=Nein, j=Ja		ns=NSTEMI, st=STEMI, u=unbek.	a=1GE, b=2GE, c=3GE, u=unbekannt		kon=konservativ, int=intervent., op=operativ, u=unbekannt		[Anzahl] [Freitext]	n=Nein, a-d=NYHA I-IV	n=Nein, j=Ja

Klappen- vitium mit OP-Ind.	Vaskulär			CVRF				Niere		
	Apoplex	cAVK	pAVK	art. Hypertonus	Hyperlipidämie	Diabetes mellitus	Adipositas	Niereninsuffizienz (nach GFR)	Dialysepflicht akut	chron.
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, a-d=St. I-IV	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, ni=NIDDM, id=IDDM	ug/norm/pa a-c=Grad I-III	n=Nein, a-e=Stadium I-V u=unbekannt	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja

Infekt	EuroSCORE I & II								
	(Variablen-Definition siehe EuroSCORE I oder II)								
Infektion	COPD	extrakard. Arterio-pathie	Neurol. Dysfunkt.	voran-gegangene Herz-OP	prä-OP Kreatinin > 200 µmol/L	akute Endo-karditis	kritischer prä-OP Zustand	Angina Pectoris CCS IV	kürzlicher Myokard-infarkt
multiple Antwort-möglichkeiten, n=Nein	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja

LVEF Stadium	pulmonale Hypertonie Stadium	Dringlichkeit der OP	Gewicht der Intervention	geplanter Aorten-eingriff	Postinfarkt-VSD	schlechte Mobilität
a-d = <=20%, 21-30%, 31-50%, >=50%	a-c = <31mmHg, 31-55mmHg, >55mmHg	a=Elektiv, b=Dringlich, c=Notfall, d=Reanimation	a=isol. CABG, b=2 Prozed., c=3 o. mehr Prozed.	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja

renale Beeinträchtigung n=Nein, mod=moderate, bad=schwere, dia=Dialyse	EuroSCORE I additiv	EuroSCORE I logistisch	EuroSCORE II	Präoperativer Status			Gründe für den Aufschub der OP		
				Beatmet	Reani-mation	Kardio-gener Schock	hohe Infarkt-parameter	hohe Infekt-parameter	Pneumonie
				n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja

resp. Insuffizienz	kardiale Rekompen-sation	duale TAH	Medikamente prä-OP			Antikoagulantien					
			Beta-Blocker	Statine	ACE-Hemmer /Sartan	Heparin-Perfusor	ASS	Prasu-grel	Clopi-dogrel	Ticra-grelor	Tiro-fiban
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja

Inotrope					Nitrate	OP Basisdaten			Vitalparameter bei Einleitung		
Phenpro-coumon	Nor-adrenalin	Adrenalin	Milrinon	Dobutamin	Nitrate i.v.	Datum	Schnitt	Naht	RR syst.	MAP	Herz-frequenz
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja				[mmHg]	[mmHg]	[1/min]

Blutgase							Nierenfunktion Kreatinin					
Laktat												
vor OP- Einleitung pH-Wert	pCO2	pO2	BE	HCO3-	prä-OP letzter Wert	post-OP 1.Wert	post-OP Max.- Wert	prä-OP letzter Wert	post-OP 1.Wert	1.Tag	2.Tag	3.Tag
[mmHg]	[mmHg]	[mmol/l]	[mmol/l]	[mmol/l]	[mmol/l]	[mmol/l]	[mmol/l]	[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]

										Inflammation Leukozyten			
4.Tag	Max.- Wert	letzter Wert in domo	prä-OP Wert	post-OP 1.Wert	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	Min.- Wert	prä-OP erster Wert	prä-OP Max.- Wert	Abstand zur OP	prä-OP letzter Wert
[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]	[ml/min]	[ml/min]	[ml/min]	[ml/min]	[ml/min]	[ml/min]	[ml/min]	[g/l]	[g/l]	[h]	[g/l]

										Cardiac Injury CK			
post-OP erster Wert	post-OP Max.- Wert	Abstand zur OP	prä-OP erster Wert	Abstand zur OP	prä-OP Max.- Wert	Abstand zur OP	prä-OP letzter Wert	post-OP erster Wert	Abstand zur OP	post-OP Max.- Wert	prä-OP Max.- Wert	Abstand zur OP	prä-OP vorletzter Wert
[g/l]	[g/l]	[h]	[g/l]	[h]	[mg/l]	[h]	[mg/l]	[mg/l]	[h]	[mg/l]	[U/l]	[h]	[U/l]

										Cardiac Injury CK-MB				
Abstand zur OP	prä-OP letzter Wert	Abstand zur OP	post-OP 1.Wert (<24h)	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	Max.- Wert	prä-OP Max.- Wert	Abstand zur OP	prä-OP vorletzter Wert	Abstand zur OP	prä-OP letzter Wert	Abstand zur OP
[h]	[U/l]	[h]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[h]	[U/l]	[h]	[U/l]	[h]

										Cardiac Injury Troponin I					
post-OP 1.Wert (<24h)	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	Max.- Wert	prä-OP Max.- Wert	Abstand zur OP	prä-OP vorletzter Wert	Abstand zur OP	prä-OP letzter Wert	Abstand zur OP	post-OP 1.Wert (<24h)	1.Tag	2.Tag	
[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[h]	[U/l]	[h]	[U/l]	[h]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	

			Verweildauern (Übersicht)					Überleben				
3.Tag	4.Tag	Max.-Wert	UKGM insg.	KVC insg.	prä-OP (KVC) insg.	Intensiv-station post-OP	post-OP insg.	bei Entlassung	5 Tage	10 Tage	30 Tage	6 Monate
[U/I]	[U/I]	[U/I]	[d]	[d]	[d]	[d]	[d]	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja

Letalität							Langzeit Follow-Up		
präOP verstorben	intraOP verstorben	In-Hospital Mortalität	Post-Hospital Mortalität	Todes-Zeitpunkt	Zeitspanne OP - Tod	Todes-Ursache	Brief Antwort	Status des Patienten	wenn verstorben
n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	Datum/ Uhrzeit	[d]	[Freitext]	n=Nein, j=Ja	a=lebt, b=verstorben, k=keine Angabe	Datum

Wohlbefinden nach OP	Re-Infarkt	erneuter Herzkatheter		Versorgung	Beschwerden	wann treten Beschwerden auf	Schlaganfall	neue Dialysepflicht	
a=gebessert, b=schlechter, c=unverändert	n=Nein, j=Ja	n=Nein, j=Ja	Datum	a=Stent, b=CABG	a=Angina pectoris, b=Luftnot	a=starke Belastung, b=mittelstarke Bel., c=leichte Bel., d=in Ruhe	n=Nein, j=Ja	Datum	n=Nein, j=Ja

11.2 Follow-Up-Brief

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning
Rudolf- Buchheim- Straße 7
D-35394 Gießen
Office 0049 (0)641 99 44301
Fax 0049 (0)641 99 44309
e-mail andreas.boening@chiru.med.uni-giessen.de

Sehr geehrte(r) Frau/ Herr xxx,

Vor einiger Zeit sind Sie in unserer Klinik nach einem Herzinfarkt operiert worden. Wir hoffen, dass Sie sich schon lange von der Behandlung oder dem Eingriff erholt und zu Ihrem normalen Lebensrythmus zurückgefunden haben. Da üblicherweise die weitere Nachbetreuung von den niedergelassenen Kollegen übernommen wird und wir unsere Patienten in Regelfall nach der Behandlung nicht mehr zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sehen und wir im Rahmen der klinischen Forschung unsere Ergebnisse bei Operationen nach akutem Herzinfarkt evaluieren möchten, möchten wir Ihnen einige Fragen zu Ihrem aktuellen Befinden stellen.

Wir würden uns freuen, wenn Sie den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt an uns faxen oder in dem frankierten Rückumschlag zurücksenden. Es handelt sich hierbei um eine Studie der Justus-Liebig Universität Gießen.

Bei Rückfragen stehen Ihnen Herr Prof. Dr. med. A. Böning oder Herr Dr. P. Grieshaber unter obiger Telefonnummer gerne zur Verfügung.

Wir bedanken uns vielmals für Ihre Bemühung und Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. A. Böning
Direktor der Klinik

Dr. med. P. Grieshaber
Assistenzarzt

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning
Rudolf- Buchheim- Straße 7
D-35394 Gießen
Office 0049 (0)641 99 44301
Fax 0049 (0)641 99 44309
e-mail andreas.boening@chiru.med.uni-giessen.de

Fragebogen

1. Lebt der Patient / die Patientin noch?

ja nein

a. Wenn nein, wann ist der Patient / die Patientin verstorben?
Datum

2. Erlitten Sie nach der Bypass- Operation erneut einen Herzinfarkt?

ja nein

3. Mussten Sie wegen des Herzinfarktes behandelt werden?

ja nein

a. Wenn ja, bitte mit Datum angeben

eine Stentimplantation war notwendig
 eine erneute ACB-Operation war notwendig

4. Welche Art von Beschwerden haben Sie derzeit?

Druck auf der Brust/ Brustschmerz
 Luftnot

5. Falls ja, wann treten diese Beschwerden auf?

starker Belastung
 bei mittelstarker Belastung
 bei leichter Belastung
 in Ruhe

6. Erlitten Sie einen Schlaganfall?

ja nein

7. Müssen Sie dauerhaft mittels Dialyse behandelt werden?

ja nein

Raum für weitere Anmerkungen:

12 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Im Folgenden sind bisherige Publikationen und Kongressbeiträge aufgelistet, welche aus der vorliegenden Datenerhebung entstanden sind.

12.1 Publikationen

Grieshaber P, Roth P, Oster L, Schneider TM, Görlach G, Nieman B, et al.

Is delayed surgical revascularization in acute myocardial infarction useful or dangerous?

New insights into an old problem. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017 Nov 1;25(5):772–9.

Grieshaber P, Oster L, Schneider T, Johnson V, Orhan C, Roth P, et al.

Total arterial revascularization in patients with acute myocardial infarction – feasibility and Outcomes. J Cardiothorac Surg. 2018 Jan 5;13:2.

Grieshaber P, Schneider T, Oster L, Orhan C, Roth P, Niemann B, et al.

Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation before surgical myocardial revascularization in patients with acute myocardial infarction. Perfusion. 2018 Feb 18;0267659118760384.

12.2 Kongressbeiträge

Grieshaber P., Oster L., Schneider T., Oswald I., Orhan C., Roth P., Niemann B., Böning A.:

Delaying Surgery in Acute Myocardial Infarction: Safe or Senseless?

Vortrag, Jahrestagung de DGTHG, Leipzig 2016.

Grieshaber P., Oster L., Schneider T., Oswald I., Orhan C., Roth P., Niemann B., Böning A.:

Preoperatively Elevated C-reactive Protein in Acute Myocardial Infarction - Infection or Infarction? Vortrag, Jahrestagung de DGTHG, Leipzig 2016.

Grieshaber P., Schneider T., Oster L., Roth P., Görlach G., Orhan C., Niemann B., Böning A.:

Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary artery bypass grafting surgery.

Postervortrag, Jahrestagung der DGK, Mannheim 2016

Grieshaber P., Oster L., Schneider T., Oswald I., Orhan C., Görlach G., Roth P., Niemann B.,

Böning A.: *Total arterial revascularization in patients with acute myocardial infarction.* Vortrag (Preisträgersitzung “Young investigator award”), Jahrestagung der DGK, Mannheim 2017

Grieshaber P., Schneider T., Oster L., Orhan C., Roth P., Niemann B., Böning A.:

Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation before surgical myocardial revascularization in patients with acute myocardial infarction reduces perioperative cardiac injury

Vortrag, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2018

13 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Berlin, 24.11.2022

Ort / Datum

Unterschrift

14 DANKSAGUNGEN

Mein herzlicher Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Böning für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, die sehr gute persönliche Betreuung sowie die konstruktive Kritik, die Bereitstellung der Räumlichkeiten und die enorme Geduld während der Bearbeitung dieser Dissertation.

Ich möchte mich ganz besonders bei meinem Betreuer PD Dr. med. Philippe Grieshaber für die außerordentlich gute, umfassende und kontinuierliche Unterstützung bedanken. Ich danke dir für die vielen persönlichen Treffen mit stets konstruktiven und anregenden Gesprächen sowie für die ständige Erreichbarkeit zur Beantwortung zahlreicher Fragen oder zur Diskussion weiterer Ideen. Dein enormes Engagement und deine Motivation haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich mich recht herzlich bei Dr. biol. hom. Irina Oswald und Hr. Tobias Schneider für die angenehme Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Datenerhebung sowie dem Langzeit-Follow-Up bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Malaak sowie meiner gesamten Familie und hier vor allem meinen Eltern, denen ich diese Arbeit widme, da sie den Grundstein für mein Studium gelegt haben und mich dahin gebracht haben, wo ich heute bin. Ich bedanke mich für eure bedingungslose und außerordentliche Unterstützung sowie Motivation während des Studiums und der gesamten Promotionszeit. Außerdem danke ich meinen Geschwistern, meinen Freunden und allen mir Nahestehenden für euren Beistand, vor allem in schwierigen Lebenslagen. In diesem Zusammenhang möchte ich ganz besonders meiner Mutter für ihre nicht selbstverständliche Selbstlosigkeit und das unfassbare Opfer danken, welches du erbracht hast.

Danke Malaak, dass du immer für mich da warst und bist, dass du stets ein offenes Ohr hattest, mit Rat und Tat zur Seite standest und mich immer wieder motiviert hast diese Arbeit fertigzustellen.