

Untersuchung der Kurz- und Langzeitletalität sowie des postoperativen
Verlaufs nach chirurgischer Koronarrevaskularisation bei akutem
Myokardinfarkt in Abhängigkeit des Operationszeitpunktes mittels
Etablierung des prospektiven, multizentrischen GERMIN-SURG-
Registers

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

vorgelegt von Ginsberg, Jonas Malte
aus Unterseen/Schweiz

Gießen (2024)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter/in: Prof. Dr. med. Andreas Rolf

Tag der Disputation: 28. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	DER AKUTE MYOKARDINFARKT	1
1.1.1	Das akute Koronarsyndrom	2
1.1.2	Epidemiologie und Relevanz der KHK und des akuten Myokardinfarkts ...	3
1.1.3	Pathophysiologie des akuten Myokardinfarkts	6
1.1.3.1	Entstehung der Atherosklerose.....	6
1.1.3.2	Die Entstehung eines akuten Myokardinfarkts Typ 1	7
1.1.3.3	Die Präsentation als STEMI oder NSTEMI	9
1.1.3.4	Determinanten des Ausmaßes des Myokardschadens	10
1.1.4	Klinische Symptomatik des AKS	11
1.1.5	Grundsätzliche Prinzipien der Therapie des AMI	12
1.1.6	Aktuelle Empfehlungen zur Revaskularisation eines STEMI	13
1.1.7	Aktuelle Empfehlungen zur Revaskularisation eines NSTEMI-AKS.....	14
1.1.8	CABG bei AMI	16
1.1.8.1	Unterschiede von CABG-Operation und PCI bei AMI	16
1.1.8.2	Die Rolle der Reperfusion für die Erholung des infarzierten Areals	17
1.1.8.3	Indikationsstellung zur CABG-Operation bei AMI.....	19
1.1.8.4	Zeitpunkt der CABG-Operation bei AMI.....	20
1.2	FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	22
2	METHODIK	23
2.1	STUDIENDESIGN	23
2.2	ETHIKVOTUM	23
2.3	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	23
2.4	GRUPPEN.....	24
2.5	BEHANDLUNG DER PATIENTEN AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIEßEN.....	24
2.5.1	Indikationsstellung zur CABG bei AMI.....	24
2.5.2	Entscheidung über den OP-Zeitpunkt.....	25
2.5.3	Die chirurgische Behandlung.....	25
2.5.4	Das postoperative Management	26
2.6	ERSTELLUNG DES MULTIZENTRISCHEN GERMIN-SURG-REGISTERS	29
2.6.1	Auswahl der zu erfassenden Patientenparametern	29
2.6.2	Anforderungen an das GERMIN-SURG-Register.....	32
2.6.3	Technischer Hintergrund.....	33
2.6.4	Vorgehen zur Fehlerminimierung bei Dateneingabe	33
2.6.5	Inclusion File und Entschlüsselung	34
2.6.6	Multizentrische Zusammenarbeit	35
2.6.7	Finanzieller Aufwand des GERMIN-SURG-Projekts.....	35

2.7	ERFASSUNG DER DATEN.....	36
2.7.1	<i>Recherche der Parameter</i>	36
2.7.2	<i>Eingabe der Parameter in das eCRF.....</i>	37
2.8	ENDPUNKTE	38
2.8.1	<i>Primärendpunkt.....</i>	38
2.8.2	<i>Sekundärendpunkte.....</i>	38
2.9	STATISTISCHE ANALYSE DER ERHOBENEN DATEN	40
2.10	VERWENDETE SOFTWARE	41
3	ERGEBNISSE	42
3.1	DAS GERMIN-SURG-REGISTER	42
3.2	PATIENTENKOLLEKTIV	43
3.2.1	<i>Baseline Charakteristika</i>	43
3.2.2	<i>Infarktspezifische Charakteristika</i>	45
3.2.2.1	<i>Präoperative Infarktpräsentation und klinischer Zustand</i>	45
3.2.2.2	<i>Gründe für eine notfällige operative Revaskularisation.....</i>	47
3.2.2.3	<i>Gründe für eine dringliche operative Revaskularisation.....</i>	48
3.2.3	<i>Intraoperative Daten</i>	49
3.3	AUSWERTUNG DER PRIMÄREN ENDPUNKTE DES GERMIN-SURG-REGISTERS.....	50
3.3.1	<i>Innerklinische Letalität.....</i>	50
3.3.2	<i>30-Tages-Letalität</i>	51
3.3.3	<i>Ein-Jahres-Letalität</i>	52
3.4	AUSWERTUNG DER SEKUNDÄREN ENDPUNKTE DES GERMIN-SURG-REGISTERS....	53
3.4.1	<i>Postoperativer Verlauf während des Klinikaufenthaltes</i>	53
3.4.2	<i>Sekundäre Endpunkte im Ein-Jahres-Follow-Up.....</i>	56
3.4.2.1	<i>Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) im ersten postoperativen Jahr.....</i>	56
3.4.2.2	<i>Weitere Endpunkte im Ein-Jahres-Follow-Up.....</i>	57
3.4.2.3	<i>EQ-5D Äquivalent im Ein-Jahres-Follow-Up</i>	58
4	DISKUSSION	61
4.1	<i>IST DIE WAHL DES CABG-OPERATIONSZEITPUNKTES LETALITÄTS-RELEVANT?</i>	61
4.2	<i>WELCHE GRÜNDE SORGEN FÜR EINE ZÜGIGE ODER VERZÖGERTE OPERATION?</i>	66
4.3	<i>HAT DER CABG-OPERATIONSZEITPUNKT EINFLUSS AUF FOLGEERKRANKUNGEN UND DIE LEBENSQUALITÄT?</i>	68
4.4	<i>LIMITATIONEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT</i>	70
4.5	<i>AUSBLICK.....</i>	71
5	ZUSAMMENFASSUNG	73
5.1	<i>DEUTSCH</i>	73
5.2	<i>ENGLISCH</i>	74

6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75
7	TABELLENVERZEICHNIS	76
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	77
9	LITERATURVERZEICHNIS	79
10	APPENDIX	89
10.1	VORLÄUFER GERMIN-SURG: MICROSOFT ACCESS ® DATENBANK.....	89
10.2	ERFASSTE PARAMETER IM GERMIN-SURG-REGISTER	90
10.3	FUNKTIONSWEISE DES GERMIN-SURG-REGISTERS.....	93
10.4	GENDERNEUTRALITÄT	96
11	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	97
12	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	98
13	DANKSAGUNG	99
14	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	100

1 Einleitung

1876 äußerte der deutsche Arzt Adam Hammer nach der Untersuchung eines Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen den Verdacht, „dass nur eine ganz plötzlich auftretende, sich progressiv steigende Ernährungsstörung des Herzens selbst, respektive ein Abschneiden von Ernährungsmaterial zu demselben solche Erscheinungen, wie vorliegender Fall sie bot, hervorrufen, und dass eine solche Zufuhrsperre nur durch einen thrombotischen Verschluss von wenigstens einer Kranzarterie bewirkt werden könne“⁵¹. 19 Stunden später verstarb der Patient. Hammer autopsierte das Herz des Verstorbenen und stellte einen Thrombus in der rechten Herzkranzarterie fest. Es handelt sich hierbei um den ersten dokumentierten Fall eines zu Lebzeiten diagnostizierten akuten Myokardinfarktes (AMI)².

1.1 Der akute Myokardinfarkt

Der Begriff des AMI beschreibt einen Zustand, während dessen Teile des Herzmuskels nicht ausreichend perfundiert werden und der Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten das Sauerstoffangebot übersteigt (Ischämie). Es kommt zu nekrotischem Absterben von Kardiomyozyten. Der Nachweis des Zelltods von Herzmuskelzellen (messbar als Anstieg der biochemischen myokardialen Marker) zusammen mit mindestens einem klinischen Zeichen einer myokardialen Ischämie, definiert nach der vierten universellen Definition von Thygesen et al.¹⁰² einen AMI. Zu diesen klinischen Zeichen gehören:

- infarkttypische Symptome des Patienten
- neu aufgetretene elektrokardiografische (EKG) Veränderungen durch myokardiale Ischämie
- Auftreten von pathologischen Q-Wellen im Elektrokardiogramm (EKG)
- in bildgebenden Maßnahmen sichtbarer Verlust von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörung (RWBS)
- in der Angiographie oder Autopsie sichtbarer Koronarthrombus

1.1.1 Das akute Koronarsyndrom

Der Myokardinfarkt gehört zur Gruppe der akuten Koronarsyndrome (AKS), die sich gemeinsam durch unspezifische thorakale Beschwerden der Patienten definieren. Zu den AKS gehören die in Abbildung 1 gezeigten Krankheitsbilder.

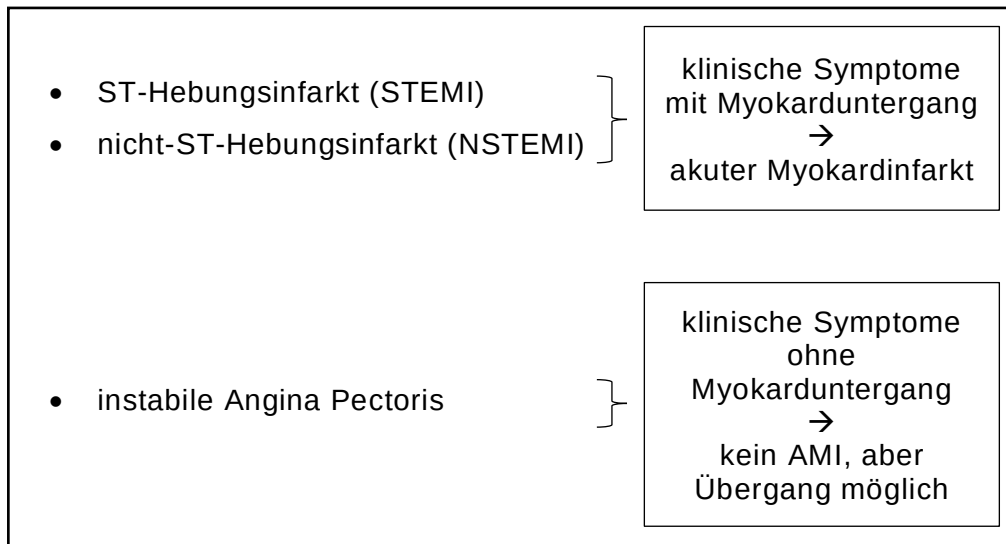


Abbildung 1: Das akute Koronarsyndrom

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt; STEMI: ST-Hebungsmyokardinfarkt; AMI: Akuter Myokardinfarkt

Oft wird der NSTEMI im Verbund mit der instabilen Angina Pectoris (iAP) beschrieben, da beide eine ähnliche, meist progrediente Pathophysiologie aufweisen.

Sie unterscheiden sich zum STEMI unter anderem in den Befunden der EKG-Diagnostik: Zur Diagnosestellung eines STEMI ist im Gegensatz zum NSTEMI eine ST-Strecken-Hebung in mindestens zwei benachbarten und damit einem gemeinsamen Versorgungsgebiet angehörigen EKG-Ableitungen notwendig¹⁰².

Auch wenn sich der NSTEMI und die iAP in der Entstehung ähneln, unterscheiden sie sich in der Ausprägung der Erkrankung. So führt die Sauerstoffunterversorgung des Myokards im Falle einer iAP definitionsgemäß nicht zur Myokardnekrose, anders als im Falle eines NSTEMI^{8,52,88}.

Der Myokardinfarkt lässt sich weiterhin verschiedenen Subklassifikationen zuordnen, die unter anderem nach Gesichtspunkten des Pathomechanismus und des klinischen Auftretens erstellt wurden¹⁰²:

- Myokardinfarkt Typ 1: Verlegung der Koronargefäße im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) durch Plaqueruptur, voll- oder teilkklusiv, Bezeichnung im Volksmund als „Herzinfarkt“
- Myokardinfarkt Typ 2: myokardiale Ischämie ohne Plaqueruptur in einem Koronargefäß, beispielsweise durch einen Hämoglobinabfall bei vorbestehender KHK
- Myokardinfarkt Typ 3: plötzlicher Herztod am wahrscheinlichsten im Rahmen eines AMI vor der Möglichkeit der Bestimmung der biokardialen Marker
- Myokardinfarkt Typ 4: AMI in Assoziation zu einer perkutanen Koronarintervention (PCI), einer In-Stent-Thrombose oder einer Re-Stenose nach Ballonangioplastie im Infarktareal
- Myokardinfarkt Typ 5: AMI in Assoziation zum *coronary artery bypass grafting* (CABG = aortokoronare Bypassoperation)

1.1.2 Epidemiologie und Relevanz der KHK und des akuten Myokardinfarkts

Europaweit starben im Jahr 2016 circa vier Millionen Menschen an den Folgen von kardiovaskulären Erkrankungen (cardiovascular diseases (CVD)), entsprechend 45% aller Verstorbenen. Der größte Anteil dieser Zahl wird mit 1,8 Millionen Todesopfern durch die KHK hervorgerufen, gefolgt von zerebrovaskulären Events (1,0 Millionen Todesopfer)¹⁰³. Die Lebenszeitprävalenz einer KHK in Deutschland beträgt derzeit in der Altersgruppe 40-79 Jahre 9,3%⁵³.

Betrachtet man epidemiologische Daten der letzten Jahrzehnte vieler Länder Europas, ist eine deutliche Abnahme der Inzidenz und auch der Sterblichkeit sowohl des AMI als auch der KHK nachvollziehbar¹⁰³.

So ist auch in Deutschland eine seit 1993 abnehmende altersstandardisierte Sterbeziffer des AMI von damals 147,1/100.000 Einwohner dokumentiert, im Jahr 2016 belief diese sich auf 54,5/100.000 Einwohner, was einem Rückgang der Letalität des AMI in diesem Zeitraum von über 62% entspricht (s. Abbildung 2)⁹.

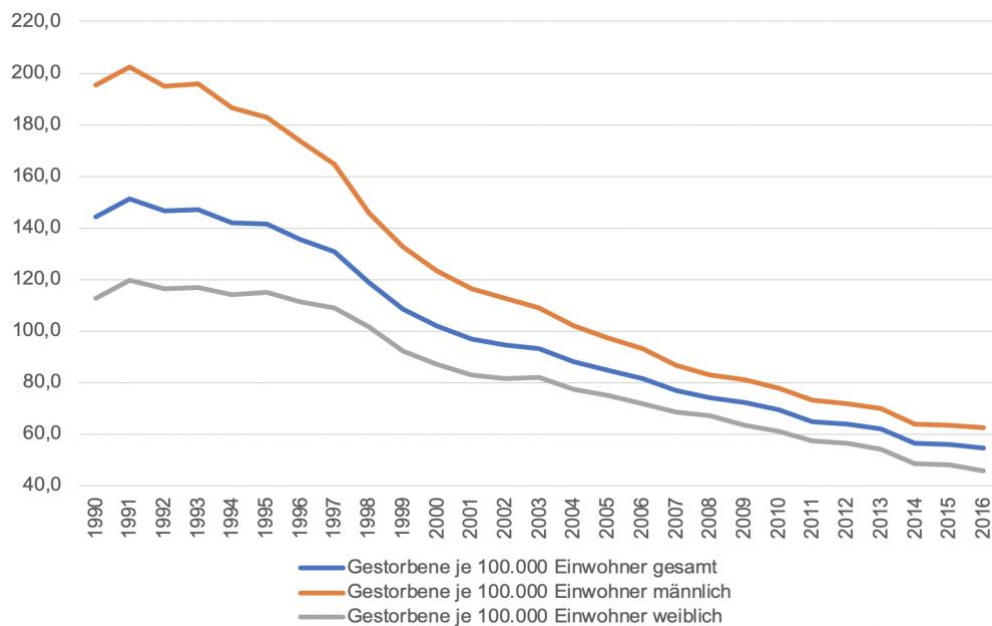


Abbildung 2: Sterblichkeit des akuten Myokardinfarkts in Deutschland

Daten übernommen aus Andresen, D. et al., 30. Deutscher Herzbericht 2018

Auf der x-Achse wird die Jahreszahl aufgetragen, die y-Achse gibt Verstorbene/100.000 Einwohner an.

Diese Zahlen sind auf eine stetige Verbesserung der evidenzbasierten Therapien, Diagnostiken und Präventionsmaßnahmen zurückzuführen^{72,88}.

Auffallend ist die deutliche Abnahme der Inzidenz des STEMI zwischen 1999 und 2008 (relativer Rückgang von 62%) im Gegensatz zur Entwicklung der Inzidenz des NSTEMI. Diese blieb im genannten Zeitraum nahezu auf gleichem Niveau (1999: 155 Fälle/100.000 Einwohner, 2008: 158 Fälle/100.000 Einwohner) und nahm zwischenzeitlich sogar deutlich zu (2004: 202 Fälle/100.000 Einwohner), was dazu führte, dass sich 2008 66,9% aller AMI als NSTEMI präsentierten (s. Abbildung 3)^{72,111}.

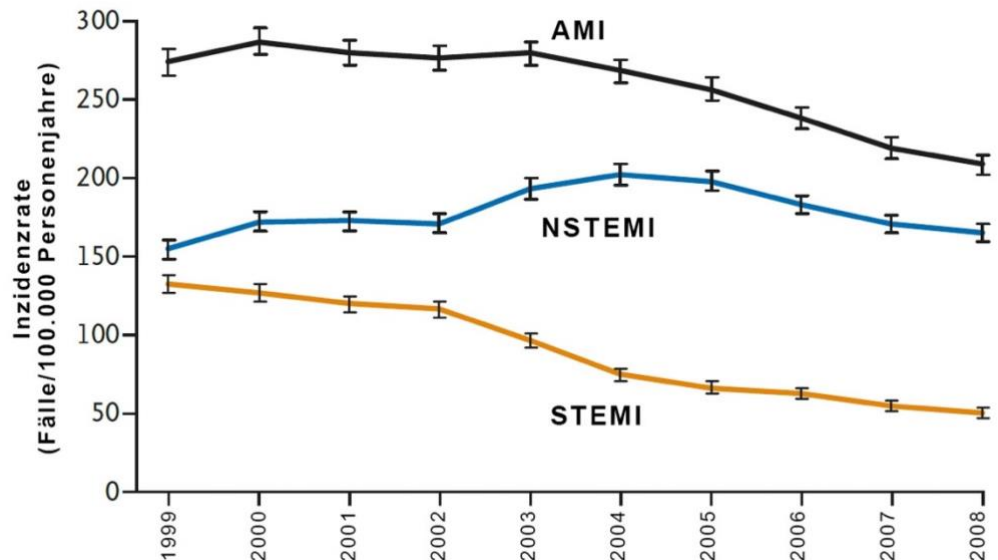


Abbildung 3: Inzidenzraten des AMI

mod. übernommen aus Yeh et al., Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction, New England Journal of Medicine, S. 4 (2010)

AMI: Akuter Myokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt; STEMI: ST-Hebungsmyokardinfarkt

Gerade diese Zahlen geben Anlass zur weiteren Verbesserung der Versorgung von Patienten mit NSTEMI.

Registerdaten aus Frankreich und den Vereinigten Staaten von Amerika zeigen die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika zwischen NSTEMI und STEMI. So betrifft ein NSTEMI im Vergleich zum STEMI Patienten im höheren Lebensalter (Erstereignis: 68 ± 14 vs. 63 ± 14 Jahre) (Erstereignis AMI gesamt: 65,6 Jahren bei Männern, 72 Jahre bei Frauen)^{13,85}. Des Weiteren weisen betroffene Patienten mit NSTEMI häufiger Komorbiditäten wie eine chronische Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder vorangegangene Herzinfarkte auf^{8,72,100}. Im akuten Infarktstadium kommt es dazu, dass die Letalität im Falle eines STEMI die des NSTEMI übertrifft (30-Tages-Letalität: 2,2% vs. 0,7%), diese sich im Zwei-Jahres-Follow-Up allerdings wieder angleicht (6,4% vs. 6,1%)^{84,91}.

1.1.3 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarkts

1.1.3.1 Entstehung der Atherosklerose

Verschiedene Faktoren und Einflüsse können im menschlichen arteriellen System zu pathologischen Veränderungen der Arterienwände führen. Eine dieser Veränderungen ist die Atherosklerose, eine inflammatorische Erkrankung der Intima großer und mittelgroßer Arterien⁶². Bei einer chronischen Endothelbelastung, beispielsweise durch eine langfristige mechanische Reizung (arterielle Hypertonie) beschleunigt durch toxisch-metabolische Faktoren wie oxidativen Stress, exogene Toxine durch Tabakkonsum⁵ oder erhöhte LDL (*low density lipoprotein*)-Plasmaspiegel⁷⁶ kommt es zur inflammatorischen Reaktion der Intima. Die vermehrte Synthese von Adhäsionsmolekülen (unter anderem *vascular cell adhesion molecule-1* und *intercellular adhesion molecule-1*)⁷⁰ führt zur Bindung von Leukozyten an die Intima, insbesondere von mononukleären Phagozyten und T-Lymphozyten, und anschließend zur Transmigration (Abbildung 4, Teil b)⁷¹.

Neben den Makrophagen lagert sich ebenfalls das erwähnte LDL-Cholesterin in der Intima ab^{99,110}, wird dort teilweise durch reaktive Sauerstoffspezies oxidiert und als oxLDL (oxidiertes LDL) oder LDL in Makrophagen aufgenommen⁹⁷. Ein höherer LDL-Plasmaspiegel beschleunigt diesen Prozess. Übersteigt die LDL-Konzentration die Metabolismus-Kapazität der Makrophagen, lagert es sich intrazellulär ab, und der Phänotyp der Makrophage ändert sich zur Schaumzelle (Abbildung 4, Teil b)^{41,67,96}.

Durch eine so wieder verstärkte Entzündungsreaktion wird der *circulus vitiosus* weiter angetrieben, und das Endothel zunehmend permeabler für LDL^{14,16}. Die Inflammation richtet sich unter anderem gegen ApoB-Epitope, einem Kernlipoprotein des LDL, weshalb auch von einer Autoimmunkomponente gesprochen wird⁶².

Die Inflammation führt außerdem zur Einwanderung von glatten Muskelzellen (SMC – *smooth muscle cells*) aus der Tunica Media in die Intima. Sie proliferieren und bilden eine extrazelluläre Matrix, vorrangig aus Proteoglykanen, die wiederum Lipoproteine binden. Der bei der Apoptose von Makrophagen freigesetzte und von SMC produzierte *Tissue*

Factor (TF) lagert sich zunehmend in der extrazellulären Matrix (EZM) ab¹⁸, und spielt für die Pathophysiologie des akuten Koronarverschlusses eine wichtige Rolle (Abbildung 4, Teil c).

Setzen sich diese Mechanismen aus Entzündungsreaktionen, Einwanderung von LDL als Lipidlieferant und von SMC als Produzent von EZM weiter fort, kommt es zur Bildung einer atherosklerotischen Formation. Diese ist typischerweise aus einem Lipidkern mit einer schützenden fibrösen Kappe, sowie in fortgeschrittenem Stadium auch aus Mikrokalzifizierungen aufgebaut. Sie führt letztendlich zu einer Verdickung der Intima und zur Stenose.

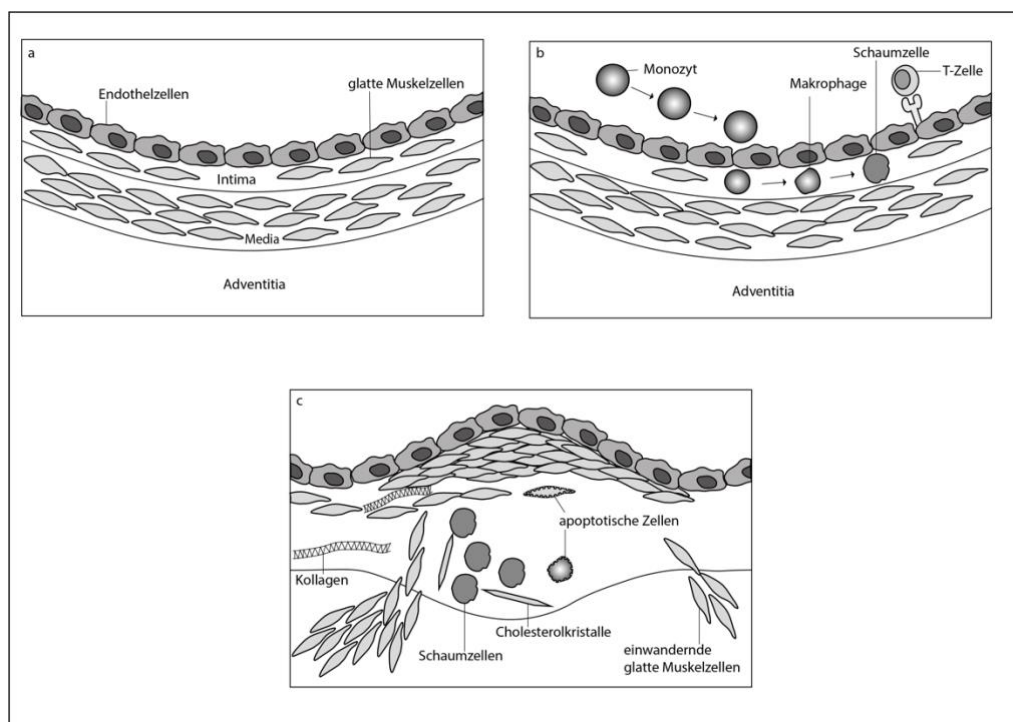


Abbildung 4: Entstehung eines atherosklerotischen Plaques verändert übernommen aus Libby, et al., „Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis“. Nature 473, Nr. 7347 (Mai 2011): 318.

1.1.3.2 Die Entstehung eines akuten Myokardinfarkts Typ 1

Der akute Myokardinfarkt Typ 1 geht definitionsgemäß von einer Myokardnekrose bei regionaler Sauerstoffunterversorgung aus, hervorgerufen durch eine Verlegung der Koronargefäße¹⁰².

Dies kann durch unterschiedliche Mechanismen geschehen:

Typischerweise rupturiert plötzlich ein meist über Jahrzehnte entstandener, nicht symptomatischer atherosklerotischer Plaque³². Es

kommt zum Aufriss der schützenden fibrösen Kappe der Intima und zum Freilegen des Lipidkerns^{8,68}. Dieser beinhaltet hoch thrombogenes Material, unter anderem den durch Makrophagen produzierten TF⁸¹ (vgl. Kapitel 1.1.3.1 Entstehung der Atherosklerose). Die ausgelöste Gerinnungskaskade führt zur Thrombusbildung und zur Reduktion des Blutflusses im betroffenen Koronargefäß (vgl. Abbildung 5).

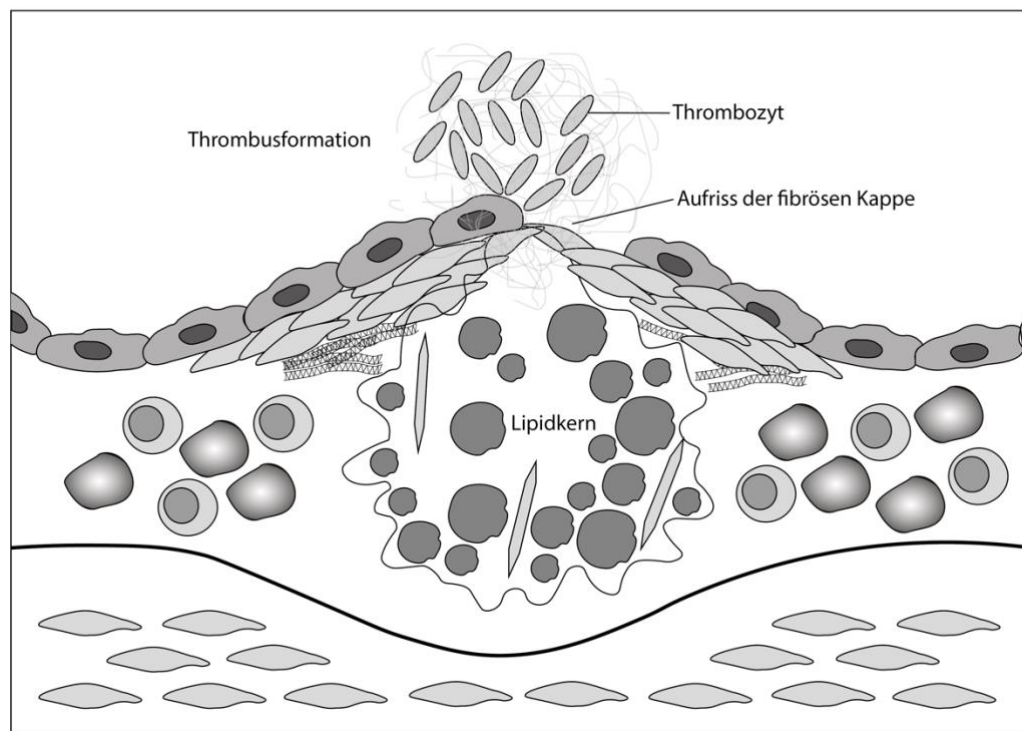


Abbildung 5: Ruptur eines atherosklerotischen Plaques verändert übernommen aus Libby, et al., „Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis“. Nature 473, Nr. 7347 (Mai 2011): 318., ergänzende Beschriftung s. Abbildung 4

Theorien, die eine plötzliche Plaqueruptur erklären, stützen sich auf Erkenntnisse, dass durch verschiedene Mechanismen die EZM und dabei in erster Linie das Kollagen geschwächt wird. Zu diesen schwächenden Faktoren zählt unter anderem das von T-Lymphozyten gebildete Interferon gamma (IFN- γ), dass die Kollagensynthese der SMC reduziert, oder destruiierende Matrixmetalloproteasen, deren Produktion durch Entzündungsmediatoren initiiert wird^{6,69}.

Ein zweiter, in den letzten Jahren zunehmend mehr untersuchter, aber noch nicht vollständig verstandener Mechanismus ist die Plaqueerosion⁹⁰. In elf durchgeführten histologischen Studien mit 1.119 postmortal untersuchten Patienten, verstorben durch AMI, zeigte sich in 31% der Fälle eine Plaqueerosion als Auslöser der Thrombosierung¹⁰⁹. Durch

Endothellücken kommt es, ohne Plaqueruptur, zur Thrombusbildung im Gefäß. Die fibröse Kappe bleibt intakt, und der Lipidkern wird nicht freigelegt. Als Auslöser für ein solches Geschehen werden unter anderem punktuelle turbulente Strömungen vermutet⁸¹.

Durch neue bildgebende Verfahren, wie die optische Kohärenztomografie (OCT) sind *in vivo* Koronargefäße mit einer Auflösung von 10 – 20 µm darstellbar. Dies macht eine Differenzierung am Lebenden zwischen Plaqueruptur und -erosion möglich. Es kann gezeigt werden, dass eine Plaqueruptur in 70,9% der Fälle als STEMI (29,1% als NSTEMI), eine Plaqueerosion im Gegensatz dazu in 61,5% als NSTEMI klinisch auffällig wird⁵⁷.

Deutliche Unterschiede gibt es auch in der Rupturanfälligkeit der atherosklerotischen Plaques (Theorie der vulnerablen Plaques). So ist eine vermeintlich geringere, symptomlose Stenose (teils < 50%) durch eine damit einhergehende dünnere fibröse Kappe (50 bis 65 µm) deutlich rupturgefährdeter, als eine höhergradige, symptombehaftete Stenose mit Kappendicken über 65 µm und schützenden SMC sowie vergleichsweise mehr EZM^{113,69}.

Dieser Pathomechanismus der vulnerablen Plaques erklärt, warum vorher nicht nachweisbare oder nicht signifikante Stenosen (<50%)²⁴ plötzlich zu einem AMI führen. Die bestehenden kleinen Plaques wachsen exzentrisch⁴³ und lassen sich so in einer konventionellen Koronarangiographie teilweise nicht darstellen.

1.1.3.3 Die Präsentation als STEMI oder NSTEMI

Kommt es, unabhängig des Mechanismus, zu einem kompletten Verschluss des Koronargefäßes, resultiert daraus ein transmuraler, meist fulminanter (in Abhängigkeit der Größe und Lage des nicht mehr durchbluteten Myokardareals) Infarkt, was durch die nun eintretende Repolarisationsstörung und Ansammlung von sauren Metaboliten des anaeroben Stoffwechsels zur typischen ST-Strecken-Elevation im EKG führt. Die entstandene Nekrose des Herzmuskels zeigt sich im Nachweis von biochemischen kardialen Markern im Blutserum des Patienten.

Stellt sich der Thrombus nur als teilokklusiv, oder temporär vollokklusiv dar, werden vor allem die Endstromgebiete (das Subendokard) nicht mehr ausreichend versorgt. Man spricht vom Prinzip „der letzten Wiese“. Es kommt nicht zu oben genannten, STEMI-definierenden EKG-Veränderungen, wohl aber sind ST-Streckensenkungen, T-Wellen Veränderungen oder andere Ischämiezeichen im EKG möglicherweise erkennbar (NSTEMI-AKS; Nicht-ST-Hebungs-Akutes Koronarsyndrom). Ist die Minderversorgung der „letzten Wiese“ dabei so ausgeprägt, dass es auch in diesem Fall zu Myokarduntergang kommt (Anstieg biochemische kardiale Marker), handelt es sich um einen NSTEMI, bleibt der Myokarduntergang aus, um eine iAP. In letzterem Fall handelt es sich somit um ein akutes Koronarsyndrom, nicht aber um einen Myokardinfarkt. De facto nimmt die Inzidenz der iAP zunehmend ab, ausgelöst durch immer sensitivere Tests auf freigesetzte biokardiale Marker im Serum²⁰.

1.1.3.4 Determinanten des Ausmaßes des Myokardschadens

Es sind mittlerweile verschiedene Faktoren bekannt, die das Ausmaß der Myokarddestruktion bei Koronarokklusion bestimmen, beispielsweise die Ischämiezeit („time is muscle“), die Lokalisation des Thrombus und damit die Größe des infarzierten Myokardareals oder aber auch die mögliche Versorgung des abgeschnittenen Gebiets durch kollaterale Gefäße.

Mehr und mehr rückt nun aber auch der Schaden, der nicht durch den Koronarverschluss selbst, sondern durch die Reperfusion des ischämischen Gebiets entsteht, in den Vordergrund.

Dieser so genannte Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI - *ischaemia reperfusion injury*) bei STEMI kann bis zu 50% des Gesamtmyokardschadens verursachen⁷⁹.

Er ist gekennzeichnet durch eine gestörte Zirkulation in den Koronararterien nach eigentlich erfolgter Revaskularisation. Diese wird durch unterschiedliche Pathomechanismen ausgelöst. Eine wichtige Rolle spielt das Einschwemmen von gelöstem atherothrombotischen Zelldetritus in das distal der *culprit lesion* liegende Stromgebiet mit daraus resultierenden Mikroembolien. Eine weitere Folge kann außerdem eine

postinterventionelle lokale Gewebsentzündungen³³ oder eine koronararterielle Vasokonstriktion sein. Diese beiden Pathomechanismen des IRI werden durch aus dem Thrombus gelöste Substanzen wie TNF-alpha, Serotonin oder Thromboxan-Derivate hervorgerufen^{33,54,112}.

Zusätzlich zur proinflammatorischen Wirkung des Zelldetritus, führt schon die Reduktion des pulsatilen Flusses und das Nachlassen der Scherkräfte auf die Koronarwände zur Schädigung der endothelialen Zellen, unter anderem mit dann folgender Freisetzung von VEGF (*vascular endothelial growth factor*)¹⁰⁷. Die genannten Umstände können zu einer erhöhten Permeabilität der Zellverbindungen beitragen und letztendlich ein myokardiales Ödem hervorrufen. Dieses führt zur Kompression von Koronararterien und Endstreckengefäßen. Eine verminderte Koronarperfusion ist die Folge.

Letztlich führt in Zusammenschau die Mikroembolisation, die Entzündungsreaktion, die Thrombozytenaktivierung und auch das myokardiale Ödem zur mikrovaskulären Obstruktion (MVO), und somit einer Unmöglichkeit ischämisches Gebiet wieder zu reperfundieren, mit dem daraus folgenden, vermehrten myokardialen Zelluntergang trotz frühzeitiger Intervention.

1.1.4 Klinische Symptomatik des AKS

Leitsymptom des AKS ist die prolongierte (> 20 min) Angina Pectoris, einer retrosternalen Enge, oft kombiniert mit Thoraxschmerz. Patienten beschreiben diesen oft als „Brennen im Brustkorb“, „einschnürend“ oder „drückend“. Der Schmerz kann in die Arme, das Kinn oder in das Epigastrium ausstrahlen. Häufige Begleitsymptome sind Luftnot, vegetative Symptome wie Übelkeit und/oder Erbrechen, Angstzustände und Kaltschweißigkeit. Durch viele unterschiedliche klinische Erscheinungen des AKS ist eine breite differenzialdiagnostische Abwägung notwendig. So kann auch, insbesondere im Fall von Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus, im Zusammenhang mit einer zentralen Polyneuropathie ein AKS oder auch ein miteinhergehender AMI unbemerkt bleiben oder nur durch Unwohlsein gekennzeichnet sein^{53,89,94}.

1.1.5 Grundsätzliche Prinzipien der Therapie des AMI

Ziel der Versorgung eines Patienten mit akuter kardialer Ischämie ist die Verhinderung von weiterem myokardialen Zelluntergang und die Protektion vor folgenden kardialen Ereignissen. Zu diesem Ziel werden Revaskularisationsstrategien (vgl. auch Kapitel 1.1.6, 1.1.7 sowie 1.1.8) und pharmakotherapeutische Prinzipien eingesetzt.

Generell kann festgehalten werden, dass eine schnelle Revaskularisation bei persistierender Ischämie nicht nur das Myokard vor weiterem Zelluntergang schützen kann, sondern auch für eine Abnahme der Entzündungsaktivität sorgt, und somit die Inzidenz der Ruptur von weiteren Fibrinkappen mit nachfolgenden Infarkten senken kann.

Zu den pharmakotherapeutischen Prinzipien gehört ebenso wie die Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, auch bei Bedarf die Erhöhung des Sauerstoffangebots und die Etablierung einer Thrombozytenaggregationshemmung. Basismaßnahmen umfassen somit unter anderem die Sauerstoffzufuhr bei AMI-betroffenen Patienten mit einer peripheren Sauerstoffsättigung (SpO_2) von unter 90% oder subjektiver Luftnot. Im übrigen Patientenkollektiv ergibt sich aus der exogenen Sauerstoffzufuhr im Falle eines STEMI allerdings ein Überlebensnachteil⁹⁸.

Die zur Senkung des kardialen Sauerstoffverbrauchs eingesetzten intravenösen Betablocker reduzierten in einer Metaanalyse von insgesamt 16 Einzelstudien die intrahospitale Sterblichkeit in der ersten Woche nach AMI signifikant um 8%²⁸. Bei Vorliegen eines kardiogenen Schocks sind Betablocker zu vermeiden⁶³.

Additiv lassen sich zur Symptomkontrolle und Blutdrucksenkung bei Patienten mit arterieller Hypertension und fehlenden Kontraindikationen Nitratre einsetzen. Ein positiver Effekt auf das Outcome des Patienten bei NSTEMI konnte allerdings nicht gezeigt werden¹⁹.

Die Thrombozytenaggregationshemmung durch die lebenslange Einnahme des irreversiblen Cyclooxygenase (COX)-1-Hemmers Acetylsalicylsäure (ASS) reduziert signifikant das Risiko von Re-AMI, ischämischem Apoplex und Tod²⁹. Empfohlen wird eine orale Ladedosis von 150 bis 300 mg bei AMI und anschließender lebenslanger

Behandlung mit 75 bis 100 mg pro Tag. Zusätzlich soll bei fehlenden Kontraindikationen und Vorliegen eines NSTEMI eine bis zu 12-monatige Behandlung mit einem P2Y₁₂-Inhibitor (vorzugsweise Prasugrel oder Ticagrelor) erfolgen⁹¹.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine additive Antikoagulation zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung im akuten Myokardinfarkt effektiv weitere ischämische Ereignisse verhindern und im Falle eines NSTEMI sogar das Risiko des akuten Versterbens halbieren kann³⁵.

Zur Verfügung stehen dafür unfractionierte oder fraktionierte Heparine, Fondaparinux oder Bivalirudin.

In den kommenden Kapiteln werden die aktuellen Empfehlungen zur Behandlung beziehungsweise zur Revaskularisation des STEMI und NSTEMI näher beleuchtet, wobei auffällt, dass die Vorgehensweise auf Grund von mangelnden wissenschaftlichen Erkenntnissen im Falle eines NSTEMI weniger standardisiert ist als bei der Behandlung eines Patienten mit STEMI³⁸.

1.1.6 *Aktuelle Empfehlungen zur Revaskularisation eines STEMI*

Insbesondere bei der Behandlung eines STEMI hat der Faktor Zeit eine große Auswirkung auf die Letalität der Patienten.

Mit einem Anstieg der Sterblichkeit von 3,3% pro 10 Minuten Versorgungsverzögerung in der zweiten und dritten Stunde nach erstem medizinischen Kontakt spielt diese Variable bei Patienten mit kardiogenem Schock eine besonders große Rolle, aber auch Patienten ohne Schock in stabilem kardialen Zustand leiden unter 0,3% erhöhter Letalität im angegebenen Zeitraum⁹⁵.

So soll eine möglichst zeitnahe Versorgung der *culprit lesion* angestrebt werden. Nach den Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation aus dem Jahr 2018 der ESC/EACTS soll dies als Koronarangiographie mit anschließender PCI durchgeführt werden.

Ist diese Therapie durch mangelnde Verfügbarkeit von PCI - Zentren oder durch andere Umstände nicht innerhalb von 120 Minuten nach Diagnose des STEMI durchführbar, sollte eine überbrückende und sofortige

Fibrinolyse begonnen werden^{17,60,74}. Nach erfolgreicher Lysetherapie ist eine Durchführung einer angeschlossenen Koronarangiographie mit PCI innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn empfohlen, bei persistierenden Symptomen oder Ischämiezeichen im EKG eine sofortige^{25,42}.

Falls eine PCI beispielsweise aus anatomischen Gründen nicht durchführbar ist, betroffene Patienten aber Zeichen eines kardiogenen Schocks aufweisen und/oder ein großes Areal des Myokards durch Ischämie gefährdet ist, sollte eine notfallmäßige CABG in Erwägung gezogen werden⁵⁵.

1.1.7 Aktuelle Empfehlungen zur Revaskularisation eines NSTEMI-AKS

In der Behandlung und Diagnostik von NSTEMI-AKS Patienten wird eine Risikostratifizierung anhand von klinischen, laborchemischen und elektrokardiografischen Kriterien vorgenommen und eine Einteilung in

Höchstisiko - Kriterien
• Akutes Herzversagen welches auf einen NSTEMI zurückzuführen ist • ST-Senkungen >1 mm in sechs Ableitungen plus ST-Hebungen in aVr und/oder V1 • Kardialer Arrest oder lebensbedrohende kardiale Arrhythmien • Hämodynamische Instabilität einschließlich kardiogenem Schock • mechanische Komplikationen durch MI • Refraktärer Brustschmerz trotz medizinischer Behandlung
Hochrisiko - Kriterien
• gesicherte NSTEMI Diagnose • direkter Zustand nach Reanimation, ohne ST-Hebungen oder kardiogenem Schock • neu oder vermutet neu aufgetretene ST - oder T - Wellenveränderungen • GRACE Score > 140
Niedrigisiko - Kriterien
• fehlende Höchst- oder Hochrisikokriterien

Abbildung 6: Risikokriterien bei Patienten mit NSTEMI-AKS
angelehnt an Collet et. al - ESC Guidelines NSTEMI-AKS, 2020, Figure 9
NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt; MI: Myokardinfarkt

Höchst- und Hochrisiko-, und Niedrigrisikopatienten ermöglicht³⁰ (s. Abbildung 6).

Verallgemeinert lässt sich feststellen: Je risikobehafteter ein Patient mit NSTEMI-AKS anhand dieser Tabelle klassifiziert wird, desto schneller sollte eine invasive Diagnostik und Einleitung einer passenden Therapie erfolgen. Hierbei sollten unter anderem das Risiko des Eingriffs, die Hospitalisierungsdauer, die Lebensqualität des Patienten und seine Lebenserwartung berücksichtigt werden, sowie den Benefit den der Patient durch die Therapie erwarten kann.

Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine invasive Koronarangiographie gegenüber einer konservativen Therapie das absolute Risiko bei NSTEMI-Patienten reduzieren kann, in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten (Höchst- und Hochrisiko: absolute Risikoreduktion (ARR) um 11,1%; Hochrisiko: ARR um 3,8%; Normrisiko: ARR um 2,0%)⁴⁰.

So wird zwischen einer direkt invasiven (innerhalb von 2 Stunden nach Hospitalisierung), einer früh invasiven (innerhalb von 24 Stunden) und einer selektiv invasiven Strategie unterschieden.

Bei der direkt invasiven Strategie gestaltet sich das Vorgehen ähnlich zur Koronarangiographie bei STEMI, da hier eine eindeutige Verschlechterung der Langzeitprognose bei Nichtbehandlung gezeigt werden konnte. Somit ist eine direkte Verlegung in ein Koronarangiographiezentrum zu erwägen⁷⁵. Dieses Prozedere bietet sich an für Höchst- und Hochrisikopatienten, die persistierende Beschwerden oder eine Kreislaufinstabilität zeigen.

Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien verglichen bei Hochrisikopatienten das invasive mit dem früh invasiven Vorgehen. Dabei zeigte sich, dass kein Überlebensvorteil bei früherer Koronarangiographie vorliegt, wohl aber eine Reduktion der Hospitalisierungsdauer und der Re-Ischämie-Inzidenz⁵⁸.

Liegt keines der in Abbildung 6 genannten Höchst- oder Hochrisiko-Kriterien vor, sollte eine selektive invasive Strategie gewählt werden⁷.

Diese besteht aus individueller Abwägung der Notwendigkeit einer Koronarangiographie unter Einbeziehung von Befunden der

Stressechokardiographie, Belastungselektrokardiographie oder MR-Koronarangiographie.

1.1.8 CABG bei AMI

Die Rolle der CABG als Revaskularisationstrategie im AMI ist nach wie vor Bestandteil kontroverser Diskussionen, insbesondere bei NSTEMI Präsentation. Bei fehlenden randomisierten Daten häufen sich zunehmend Hinweise, dass eine Therapie mittels CABG anstatt PCI bei Patienten mit NSTEMI-AKS mit besserem 5-Jahres-Outcome (insbesondere in Form einer verringerten Re-AMI-Rate) assoziiert sein könnte²⁷.

Es zeigt sich vor allem in speziellen Subgruppen, wie bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei AKS in Kombination mit einer Mehrgefäß-KHK eine höhere 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und selteneres Auftreten von *major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE* = schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen) nach CABG vs. PCI-Therapie⁸⁶.

1.1.8.1 Unterschiede von CABG-Operation und PCI bei AMI

Die Differenzierung der grundsätzlichen Therapieoptionen bei AMI, der CABG-Operation und der PCI, ist vielschichtig und beinhaltet Aspekte der Verfügbarkeit, der Möglichkeit der (kompletten) Revaskularisation, der Reperfusion, aber auch der hämodynamischen Belastung durch zugefügtes chirurgisches Trauma⁴⁵.

Durch die in Deutschland flächendeckende Verbreitung von Herzkatheterlaboren in 24-Stunden-Bereitschaft lässt sich eine zügige Versorgung rund um die Uhr mittels PCI in nahezu ganz Deutschland realisieren. Im Gegensatz dazu nur 79 herzchirurgischen Einrichtungen in Deutschland ist die zeitkritische Versorgung mittels CABG lokal eingeschränkt. Ebenfalls beachtet werden muss der hohe personelle Aufwand (Operateure, Kardiotechniker, operationstechnische Assistenten, Kardioanästhesisten etc.) und damit auch die zeitliche Verfügbarkeit in der Versorgungsrealität.

Es intensivieren sich Hinweise, unter anderem durch die SMILE (*One Stage versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention*) Studie (RCT)⁹³, dass eine vollständige Revaskularisation, wie sie standardmäßig bei einer CABG-Operation angestrebt wird, bei einem hämodynamisch stabilen Patientenkollektiv mit verbessertem Outcome und geringerer Inzidenz eines kardiovaskulären Versterbens gegenüber inkompletter Revaskularisation einhergeht. Eine vollständige Revaskularisation kann, gerade bei komplexer Koronaranatomie, weniger häufig durch eine PCI erreicht werden^{12,82}.

Ein weiterer, in erster Linie offensichtlicher Unterschied der genannten Verfahren betrifft die Invasivität. Während die PCI ein minimalinvasives Verfahren darstellt und in erster Linie mit einer Kontrastmittel- und Strahlungsexposition einhergeht, führt eine CABG-Operation zu einer myokardialen Entzündungsreaktion und relevantem chirurgischem Trauma³. Verstärkt wird die inflammatorische Reaktion unter anderem durch die in der on-pump Chirurgie notwendige extrakorporale Zirkulation (EKZ). Diese kann aber auch gleichzeitig ein entscheidender Vorteil bei der Versorgung sein. Mit Hilfe der EKZ kann ein *low cardiac output syndrom* (LCOS = Syndrom des verringerten kardialen Auswurfs) bei kardiogenem Schock zügig beendet und eine Endorganperfusion wiederhergestellt werden. Außerdem bietet sie die Möglichkeit zu gerichteter Reperfusion und Linksherzentlastung, zwei Stellschrauben, die unter anderem einen IRI vermindern können¹¹⁴.

1.1.8.2 Die Rolle der Reperfusion für die Erholung des infarzierten Areals

Aus Kapitel 1.1.3.4 wird deutlich, dass auch nach der Reperfusion eines ischämischen kardialen Gebietes weiterer Zellschaden und -untergang im Rahmen eines IRI möglich und sogar wahrscheinlich ist.

Gerald Buckberg, ein amerikanischer Chirurg, untersuchte in den 1980er Jahren die Rolle der Reperfusion eines infarzierten Areals und ist heutzutage bekannt für die Entwicklung der Buckberg-Kardioplegielösung, welche ebendiesen Reperfusionsschaden bei kardiochirurgischen on-pump Eingriffen minimieren und das Myokard während seiner induzierten Ischämiephase schützen soll²².

Schon 1986 stellten Allen mit Buckberg et. al fest, dass eine sechsstündige Ischämie durch Unterbindung des RIVA am Hundeherz ohne folgende Reperfusion eine nur „milde“ Veränderung der ultrastrukturellen Zellformation zur Folge hat. Während eine unkontrollierte Reperfusion nicht nur ultrastrukturelle Zellschäden hervorruft, zeigt sich im Vergleich zu einer kontrollierten Perfusion mittels einer speziellen Reperfusionslösung unter anderem eine schlechtere postischämie systolische Funktion, sowie ein ausgeprägteres myokardiales Ödem⁴.

Nach Buckberg sollte eine geeignete Reperfusionslösung unter anderem oxygeniertes Blut sowie Aminosäuren zur Energieversorgung, Puffer zur pH-Wert-Optimierung und Glucose zur Herstellung einer hyperosmolaren Lösung zur Verminderung des myokardialen Ödems enthalten. Essentiell ist außerdem hochkonzentriertes Kalium zur Unterdrückung der elektromechanischen Aktivität und damit Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Weitere wichtige Modalitäten für eine geordnete Reperfusion beinhalten folgende Grundsätze:

Die Reperfusion soll über eine längere Zeit (20 Minuten) und langsam mit niedrigem Reperfusionsdruck erfolgen. Zusätzlich soll das Herz komplett durch die Herzlungenmaschine entlastet sein, um eine akzidentielle erhöhte Wandspannung und folgenden Myokardschaden zu verhindern. Eine zurückgewonnene Normothermie vor Reperfusion (realisiert mittels sogenanntem „hot-shot“) verbessert Zellreparaturmechanismen, während eine intraoperative Hypothermie den myokardialen Sauerstoffverbrauch vermindert^{23,21}. Durch eine solche geordnete Reperfusion kann trotz einer langandauernden Ischämie eine unmittelbare Erholung der myokardialen Funktion eintreten.

Buckberg stellt schon 1980 mit Lazar et al. zusätzlich das Prinzip der „Zweit-Kardioplegie“ vor. Zeigen sich kardiale Probleme wie eine beeinträchtigte systolische Herzfunktion oder persistierende maligne Rhythmusstörungen bei dem Beenden der extrakorporalen Zirkulation, ist dies meist auf einen ischämischen Schaden oder auf einen IRI zurückzuführen. Um eine geordnete Zellheilung zu ermöglichen, soll ein erneuter Herzstillstand durch die sogenannte Zweit-Kardioplegie, eine oxygenierte und warme Blutkardioplegie, hervorgerufen werden. Das nun existierende Sauerstoffangebot an das Myokard bei optimaler

metabolischer Umgebung und minimalem myokardialen Sauerstoffverbrauch soll genutzt werden, um Zellschäden zu reparieren. Somit dient diese Form der Kardioplegie nicht nur zur Verhinderung eines ischämischen Schadens, sondern auch zu dessen Revertierung⁶⁶.

Der Vorteil der gezielten Reperfusion lässt sich so nur mittels on-pump CABG-Chirurgie erzielen. Unter minimalinvasiven Bedingungen der PCI können die Reperfusionsmodalitäten nur geringgradig beeinflusst werden, beispielsweise durch eine linksventrikuläre Entlastung mittels einer Mikroaxialpumpe (zum Beispiel Impella, Abiomed). Die Reperfusion an sich findet in der PCI unkontrolliert ohne die Möglichkeit einer gezielten Hypothermie, Substratzusammensetzung und komplette Entlastung des linken Ventrikels statt.

1.1.8.3 Indikationsstellung zur CABG-Operation bei AMI

Aktuell kann dieses Thema (Versorgung mittels CABG vs. PCI) noch nicht abschließend mit grundlegenden Daten aus randomisierten Studien ausgelegt werden.

Es müssen unterschiedliche Szenarien bedacht werden, welche sich sowohl nach dem Patientenkollektiv, als auch nach hämodynamischer Situation und EKG-Präsentation des AMI unterscheiden. So spielen Faktoren wie Vorerkrankungen, biologisches Lebensalter oder bestehende neurologische Beeinträchtigungen eine Rolle.

Bei Patienten mit ausgeprägter KHK können Scores wie der SYNTAX-Score zu Rate gezogen werden, welcher nicht nur die Komplexität einer KHK berechnet, sondern auch in Zusammenschau mit diversen Patientendaten eine Mortalität jeweils nach CABG und PCI voraussagt. Ein weiteres Hilfsmittel ist der STS-Score, mit dessen Hilfe ebenfalls die Mortalität nach CABG-Operation errechnet werden kann.

Grundsätzlich sollte aber unabhängig der Infarktpräsentation eine komplette Revaskularisation angestrebt werden^{87,11}.

Bei hämodynamisch instabilen Patienten erfolgt dies aktuell nach Goldstandard mittels *multi-staged*-Interventionen, beginnend mit einer *culprit-lesion-only* PCI (CULPRIT-SHOCK-Studie)¹⁰¹. 2008 noch sollte eine CABG-Operation in dieser Situation nur bei nicht durchführbarer PCI

angestrebt werden¹⁰⁸. Mittlerweile konnten unter anderem Grothusen et al. zeigen, dass eine frühzeitige Versorgung mittels chirurgischer Revaskularisation auch im kardiogenen Schock nicht der PCI unterlegen ist. Dies gilt ebenfalls für Patienten, welche einen AMI-assoziierten Herzstillstand erleiden⁴⁹.

Der bestehende Goldstandard der Versorgung mittels PCI anstatt mittels CABG und somit direkter kompletter Revaskularisation bei Patienten im kardiogenen Schock wird zunehmend hinterfragt.

Hämodynamisch stabilisierte Patienten mit Mehrgefäß-KHK ohne Symptome einer weiterhin bestehenden kardialen Ischämie (keine ST-Hebungen, keine lebensbedrohenden Arrhythmien) profitieren von einer chirurgischen Revaskularisation bei geringerer MACCE-Inzidenz, vor allem bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus^{27,86}. Außerdem sprechen eine mittels PCI nicht mögliche komplette Revaskularisation, Kontraindikationen gegen eine DAPT, eine verringerte LVEF (<40%) und wiederkehrende In-Stent-Stenosen für die Versorgung des Patienten mittels CABG-Operation.

Beachtet werden sollten aber ebenfalls eine eingeschränkte Lebenserwartung und nicht-mögliche Rehabilitation. Diese können Gründe darstellen, vorrangig das Trauma der Intervention so gering wie möglich zu halten, und eine PCI zu präferieren.

Grundlage dieser komplexen Entscheidung sollte eine interdisziplinäre Heart-Team-Diskussion sein.

1.1.8.4 Zeitpunkt der CABG-Operation bei AMI

Der optimale Zeitpunkt einer chirurgischen kardialen Revaskularisation mittels CABG (*coronary artery bypass graft*) bei NSTEMI unterliegt immer noch Diskussionen und ist in erster Linie patientenindividuell. Es liegen aktuell wenig Daten aus größer angelegten randomisierten Studien für eine nicht-notfallmäßige CABG-Operation bezüglich dieser Fragestellung vor, welche diskussionswürdige und zum Teil auch konträre Schlussfolgerungen ziehen (s. Kapitel 4.1).

Bei der Auswahl des Zeitpunktes ist eine Reduktion der myokardialen Nekrose, des myokardialen Ödems und des *No-Reflow*-Phänomens (s.

Kapitel 1.1.3.4) bei zeitnaher Operation gegenüber einem möglicherweise erhöhten perioperativen Risiko bei sofortiger Operation abzuwägen. Bedenken, die gegen eine sofortige Operation vorgebracht werden, führen unter anderem eine erhöhte Blutungsneigung bei unter Umständen neu etablierter dualer Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT), eine Aggravierung der ohnehin zu diesem Zeitpunkt ablaufenden Inflammation und eine erhöhte Vulnerabilität des akut infarzierten Myokards für einen ausgeprägten IRI an⁴⁸.

Für eine zügige Operationsdurchführung spricht die Risikoreduktion der erneuten oder aggravierten kardialen Ischämie, weshalb Patienten mit erhöhtem Ischämie-Risiko auch unter DAPT revaskularisiert werden sollten. Anzeichen für ein erhöhtes ischämisches Risiko können zum Beispiel refraktärer oder wiederkehrender Brustschmerz oder auch zwischenzeitlich auftretende ST-Hebungen im EKG sein.

1.2 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Wie in den vorgehenden Kapiteln dargelegt sind viele Grundlagen der Entscheidung zwischen CABG und PCI-Therapie bei Patienten im AMI widersprüchlich wissenschaftlich ausgelegt. Es mangelt weiterhin an randomisierten Daten, welche eine eindeutige Indikationsstellung zu einem der Verfahren und dem für den Patienten am besten geeigneten Operationszeitpunkt zeigen.

In der vorgelegten Arbeit soll nun mittels eines prospektiven Registers, inklusive Follow-Up-Befragung der Patienten nach einem Jahr, folgenden bisher unbefriedigend geklärten Fragen nachgegangen werden:

- Welcher Operationszeitpunkt ist für eine CABG-Operation bei vorliegendem AMI, vor allem mit NSTEMI Präsentation empfehlenswert und wie wirkt sich dieser auf die postoperative Letalität in der Follow-Up-Untersuchung aus?
- Welcher Operationszeitpunkt ist im Hinblick auf postoperative Komplikationen zu favorisieren?
- Lassen sich Unterschiede in den Langzeitfolgen in den verschiedenen Operationsgruppen herausarbeiten?
- Beeinflusst der Operationszeitpunkt die Lebensqualität im Ein-Jahres-Follow-Up?

Außerdem soll eine Darstellung der Versorgungsrealität von Patienten mit akutem AMI in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen erfolgen.

In die Auswertung des Registers für die vorliegende Arbeit werden Patienten der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Gießen einbezogen.

Letztlich kann das aufgestellte Register auch nach Beendigung der vorliegenden Arbeit multizentrisch weiter betrieben werden. So ist mit zunehmender Patientenanzahl und verlängertem Follow-Up-Intervall eine umfassendere Antwort auf die bisher nicht geklärten Fragen zu erhoffen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit beruht auf der Grundlage eines prospektiv erhobenen Registers und der daraus resultierenden Datenanalyse von Patienten der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen. Der Einschluss erfolgt zum Operationszeitpunkt, eine Follow-Up-Befragung findet ein Jahr postoperativ statt.

2.2 Ethikvotum

Die prospektive Erhebung und Benutzung von Patientendaten machte eine Begutachtung und Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Fachbereich Medizin notwendig. Nach Vorstellung des Studienprotokolls am 27.01.2017 durch PD Dr. med. Philippe Grieshaber erfolgte das positive Ethikvotum der Studie (AZ 86/16) unter Annahme der *Good clinical practice for trials on medicine products in the european community*.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden im Studienprotokoll festgelegt:

- Patientinnen und Patienten älter als 18 Jahre mit AMI (NSTEMI oder STEMI), der mittels CABG plus gegebenenfalls Begleiteingriffen behandelt wurde
- die operative Therapie des AMI begann innerhalb von sieben Tagen (< 168 Stunden) nach Diagnosestellung
- Operationszeitpunkt: 01. September 2016 bis 01. November 2018

Folgende Ausschlusskriterien wurden im Studienprotokoll festgelegt:

- keine

2.4 Gruppen

Das eingeschlossene Patientenkollektiv wurde anhand der Zeitdauer zwischen Diagnosestellung und Hautschnitt der CABG-Operation absteigend in drei Gruppen eingeteilt:

- *Dringlich*: innerhalb von 168 Stunden nach Diagnosestellung, aber nicht am selben Arbeitstag
- *Notfällig*: vor Anbruch des nächsten Arbeitstages
- *Reanimationssituation*: innerklinische Reanimationssituation vor Anästhesieeinleitung auf dem Weg zur Operation

2.5 Behandlung der Patienten am Universitätsklinikum Gießen

Im folgenden Kapitel soll eine Behandlung eines Patienten, welcher mittels einer CABG-Operation am Universitätsklinikum Gießen versorgt wird, dargestellt werden.

2.5.1 *Indikationsstellung zur CABG bei AMI*

Stellt sich ein Patient mit entsprechender Symptomatik eines AMI und dazu hinweisender EKG-Konfiguration und/oder Troponin-Dynamik vor, erfolgt zeitnah (siehe Kapitel 1.1.5) eine Herzkatheteruntersuchung (HKU). Anschließend wird diese falls nötig in einem adhoc-Heart-Team zwischen durchführendem Kardiologen und dem diensthabenden kardiochirurgischen Oberarzt besprochen und eine Entscheidung bezüglich der Behandlungsstrategie (culprit-lesion only PCI vs. multivessel PCI vs. CABG) unter Einbezug der in Kapitel 1.1.8.3 dargestellten Kriterien interdisziplinär gefällt. Eine unmittelbare Versorgung der culprit lesion kann auch vor der Konsultation des Heart-Teams erfolgen.

Bei extern durchgeführter HKU erfolgt ebenfalls eine telefonische Befundbesprechung zwischen den diensthabenden Kollegen der Herzchirurgie und interventionellen Kardiologie, um anschließend abhängig der gewählten Behandlungsstrategie eine Zuweisung in die entsprechende Klinik zu veranlassen.

2.5.2 *Entscheidung über den OP-Zeitpunkt*

Erfolgt im Heart-Team die Entscheidung zur Therapie mittel CABG, unterliegt es nun dem diensthabenden Kardiochirurgen, den für den Patienten wohl bestgeeigneten OP-Zeitpunkt zu wählen und so eine Operationsdringlichkeit anzugeben (siehe Kapitel 1.1.8.4). Am Universitätsklinikum Gießen erfolgt eine großzügige Indikationsstellung zur notfälligen operativen Versorgung, wenn Hochrisikofaktoren wie eine persistierende Symptomatik, eine hämodynamisch instabile Situation oder Hauptstammstenosen vorliegen. Eine differenzierte Betrachtung der Gründe für oder gegen ein zeitkritisches Vorgehen ist in Kapitel 3.2.2 dargelegt.

2.5.3 *Die chirurgische Behandlung*

Es wird das standardmäßige operative Verfahren der CABG-Versorgung am Universitätsklinikum Gießen erläutert. Fall- und patientenspezifische Abwandlungen sind selbstverständlich üblich und finden keinen Eingang in die folgende Beschreibung.

Nach fertiggestellten OP-Vorbereitungen und chirurgischer Desinfektion erfolgt die Thorakotomie mittels kompletter medianer Sternotomie. Anschließend, oder auch während der Präparation der gewählten Grafts, erfolgt die Eröffnung des Perikards und bei üblicher on-pump Chirurgie die arterielle Kanülierung der Aorta ascendens sowie die venöse Kanülierung des rechten Atriums bzw. der Vv. cavae (beispielsweise bei konkomitanter Mitralklappenchirurgie), sodass ein Anfahren der Herzlungenmaschine (HLM) ermöglicht wird. Nach Etablierung der EKZ und somit Entlastung des Herzens erfolgt die Applikation einer kardioplegischen Lösung (meist zu Beginn antegrad, also über die Aortenwurzel) zum Herbeiführen eines Herzstillstandes. Vorzugsweise wird hier die 4°C kalte Buckberg-Blutkardioplegie genutzt, mit entsprechender Re-Applikation alle 20 Minuten.

Nun beginnt die Implantation der Grafts distal der koronaren Stenosen. Als Graft wird meist, gerade zur Revaskularisation des Ramus interventricularis anterior (RIVA) aufgrund der räumlichen Nähe und prognoserelevanter Vorteile, die left internal mammary artery (LIMA -

linke Brustwandarterie) genutzt. Diese wird zuvor aus ihrem Gefäßbett herausgelöst und skelettiert. Als zusätzliche Grafts bieten sich die gegenseitige Brustwandarterie (RIMA - right internal mammary artery), die A. radialis oder auch venöse Grafts an. Für die Gewinnung der venösen Grafts werden meist die langstreckigen und vom Kaliber gut geeigneten V. saphena magna oder V. saphena parva entnommen. Auf eine totalvenöse Versorgung wird, außer als ultima ratio Lösung in Notfallsituationen, zu Gunsten der langfristig besseren Offenheitsraten der arteriellen Grafts verzichtet⁴⁴.

Nach gegebenenfalls notwendiger zentraler Anastomose der Grafts folgt der sogenannte „hot-shot“, die Applikation warmer Blutkardioplegie. Nach Öffnen der proximalen Aortenklemmung und Reperfusion des Herzens schließt sich die Reduktion der EKZ und letztendlich der Stopp der HLM an („Abgang von der Maschine“).

Die Beendigung der Operation erfolgt mit Einbringung von epikardialen Schrittmacherelektroden, gründlicher Blutstillung und schichtweisem Wundverschluss.

2.5.4 *Das postoperative Management*

Das postoperative Management der eingeschlossenen Patienten wird durch die kardiochirurgische Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen gewährleistet. Es erfolgt eine Therapie und ein Monitoring S3-leitliniengestützt nach Standards der *Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* (DGTHG)⁵⁰. Ziel ist die Sicherstellung einer suffizienten Gewebeoxygenierung, die sowohl eine Gewebepерfusion als auch ein suffizientes Sauerstoffangebot voraussetzt. Wesentliche Voraussetzungen und damit auch Stellschrauben in der intensivmedizinischen Therapie sind unter anderem eine ausreichende kardiale Pumpfunktion, eine pulmonale Oxygenierung, vorhandene Sauerstoffträger und eine suffiziente Kapillardurchblutung.

Die intensivmedizinische Überwachung beinhaltet unter anderem ein Monitoring mittels EKG, pulsoxymetrischer Sättigungsmessung, invasiver Blutdruckmessung, Bestimmung des zentralvenösen Drucks,

Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr, Blutgasanalysen inklusive Laktatkonzentrationskontrollen und repetitive klinische Evaluationen.

Zusätzlich kommen je nach Bedarf erweiterte, invasivere hämodynamische Messmethoden zum Einsatz wie die pulmonalarterielle Katheterisierung zur differenzierten Betrachtung der rechts- und linksventrikulären Funktion sowie Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, die Pulskonturanalyse oder die echokardiographische Beurteilung. In den ersten postoperativen Stunden ist ein atriales Pacing über epikardiale Schrittmacherelektroden üblich.

Grundsätzlich gehört der differenzierte Einsatz von kristalloiden und kolloiden Volumenlösungen, Bluttransfusionen sowie die medikamentöse Kreislauftherapie zur postoperativen Versorgung.

Zu den dazu hier am häufigsten intravenös eingesetzten Medikamenten gehören Katecholamine wie Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin, aber auch die positiv inotrope Wirkung der Phosphodiesterase-III-Hemmer (Milrinon) oder der Kalzium-Sensitizer wie Levosimendan, sowie Vasodilatoren werden je nach hämodynamischer Situation genutzt.

Kann trotz dieser Maßnahmen keine ausreichende hämodynamische Situation erreicht werden, und liegt weiterhin ein LCO-Syndrom vor, erfolgt zusätzlich der Einsatz mechanischer Kreislaufunterstützungen. Diese lassen sich verschiedenen Therapieprinzipien zuordnen:

Die *intraaortale Ballonpumpe* (IABP) nutzt das Prinzip der Gegenpulsation. Sie besteht aus einem Ballon, welcher durch eine arterielle Schleuse über die A. femoralis in der Aorta descendens platziert wird. Anschließend kann der Ballon über eine am Patientenbett stehende Maschine herzyklusabhängig (EKG oder durch die arterielle Druckkurve getriggert) mit Helium gefüllt oder dieses abgelassen werden.

So wird der Ballon während der für die Koronarperfusion relevanten diastolischen Herzaktion inflatiert, was den diastolischen Blutstrom in der Aorta nach kaudal unterbricht und durch eine retrograde Druckwelle mit einer Verbesserung der Koronardurchblutung einhergeht.

Kurz vor Beginn der Systole wird der Ballon aktiv entleert, was zu einer Nachlastsenkung (= Verminderung der linksventrikulären Wandspannung) und damit zu einem verminderten Sauerstoffbedarf des

Myokards führt. Zusätzlich kann der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) gesenkt werden, somit die Diastologie verbessert und indirekt so auch der pulmonal-vaskuläre Widerstand vermindert werden⁸³.

Die IABP kann präoperativ, intraoperativ und postoperativ eingesetzt werden.

Ein weiteres mechanisches Verfahren zur hämodynamischen und pulmonalen Unterstützung ist die *extrakorporale Membranoxygenierung* (ECMO) beziehungsweise der *extracorporeal life support* (ECLS). Diese Systeme ermöglichen nicht nur eine Unterstützung, sondern auch einen temporären Ersatz der kardialen und pulmonalen Funktion.

Hierfür wird über eine eingebrachte venöse Kanüle Blut aus dem Körper entnommen, über eine Membran oxygeniert und decarboxyliert und anschließend über eine zweite Kanüle dem Körper retransfundiert. Es ist möglich das oxygenierte Blut sowohl in das venöse System des Körpers rückzuführen (veno-venöse ECMO) und so in erster Linie die Funktion der Lunge zu ersetzen, oder aber das oxygenierte Blut mit entsprechend hohen Fluss- und Druckraten in das arterielle System einzuspeisen. Durch diese veno-arterielle ECMO kann somit die Auswurf Funktion des Herzens und auch die pulmonale Funktion übernommen werden. Das letztgenannte Verfahren wird auch als ECLS bezeichnet.

Eine zunehmend populärer werdende Art der Kreislaufunterstützung ist die der in den linken Ventrikel perkutan eingelegten mikroaxialen Pumpen. Da allerdings keiner der eingeschlossenen Patienten mit Hilfe dieses Verfahrens behandelt wurde, soll an dieser Stelle nicht weiter hierauf eingegangen werden.

Alle inkludierten Patienten wurden postoperativ auf der Intensivstation nachbeatmet. Ziel ist eine Stabilisierung der Hämodynamik sowie das Erreichen einer Normothermie. Anschließend wird eine zügige Extubation angestrebt (bei unkompliziertem Verlauf innerhalb der ersten fünf Stunden postoperativ).

Zusätzlich zur oben beschriebenen Kreislauftherapie wird schon postoperativ auf der Intensivstation die Thrombozytenaggregationshemmung begonnen. Bei fehlenden Kontraindikationen erfolgt die Acetylsalicylsäure-Therapie ab dem ersten postoperativen Tag bei allen Patienten nach STEMI und NSTEMI,

zusätzlich erfolgt eine duale Aggregationshemmung im ersten Jahr mit Ticagrelor, aufgrund der von Wallentin et. al. in der PLATO-Studie gezeigten reduzierten MACCE-Rate gegenüber Clopidogrel innerhalb der ersten 12 Monate postoperativ¹⁰⁴.

2.6 Erstellung des multizentrischen GERMIN-Surg-Registers

Das geplante Register zur Erfassung sowohl der festgelegten perioperativen Parameter als auch der Ein-Jahres-Letalität des eingeschlossenen Patientenkollektivs durchlief unterschiedliche Stadien, sowohl in technischer als auch in inhaltlicher Sicht, bis es als das nun existierende und genutzte multizentrische *German Registry for Surgical Treatment of Myocardial Infarction (GERMIN-SURG)* vorlag.

2.6.1 Auswahl der zu erfassenden Patientenparametern

Die Datenaufnahme unterteilt sich, vorgegeben durch den zeitlichen Ablauf, in vier Abschnitte, bezeichnet mit Step A, Step B 30d, Step B 1y und Step B 5y (siehe Abbildung 7).

Bei den erhobenen Step A-Daten handelt es sich um direkte perioperative Parameter, Step B spiegelt das 30 Tage, Ein-Jahres- und Fünf-Jahres-Follow-Up der Patienten wider und damit den primären Endpunkt der vorliegenden Arbeit, Step B 5y-Daten lagen zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit noch nicht vor.

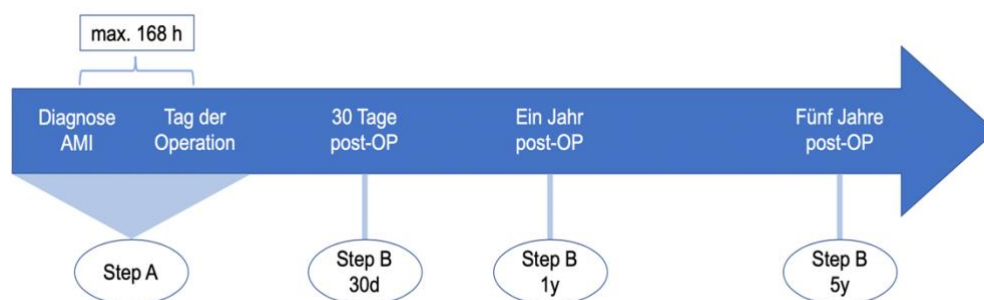


Abbildung 7: Zeitpunkte der Datenaufnahme

max.: maximal; h: Stunden; AMI: Akuter Myokardinfarkt; OP: Operation; d: Tag; y: Jahr

Step A – Parameter:

Die Auswahl der zu erfassenden Parameter pro Patient orientierte sich zum einen an Datenpunkten, die unter anderem auch zur Berechnung des EuroSCORE II verwendet werden. Dieser ist ein etablierter Score zur prädiktiven Abschätzung der Sterblichkeit von Patienten nach kardiochirurgischer Intervention vor Entlassung aus der Klinik⁷³. Zum anderen richtete sie sich nach der konkreten Fragestellung und umfasste somit unter anderem zusätzlich zeitliche Parameter, intraoperative Daten und Laborparameter.

Um ein möglichst vollständiges Abbild der patientenindividuellen Daten und des klinischen Verlaufs zu erheben, wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte unter anderem folgende Datengruppen als Step A in das Register aufgenommen:

- Demografische Daten und Vorerkrankungen
- Zeitpunkte
 - Zeitpunkt des Auftretens der Symptome
 - Zeitpunkt der folgenden Koronarangiographie
- Ausmaß der KHK und Klappenerkrankungen
 - Hauptstammstenose > 50%
 - Führende Stenose
 - Präoperative und postoperative LVEF
- Laborparameter
 - kardiale Biomarker: prä- und postoperativer Verlauf
 - Nierenfunktionsparameter
 - Entzündungsparameter: prä- und postoperativer Verlauf
- Operationsspezifische Daten
 - Zeitpunkt der operativen Versorgung
 - Gründe für die verzögerte Versorgung *beziehungsweise*
 - Gründe für die direkte Versorgung
 - Dauer EKZ und kardioplegischer Arrest
 - Verwendete *Grafts*
 - angelegte Bypässe (Anzahl und Lokalisation)
 - präoperativer Zustand des Patienten
 - präoperativ benötigte Medikamente
 - Inotropika

- Vasopressoren
 - Nitrate
 - notwendige kardiopulmonale Reanimation und/oder Beatmung
 - notwendige Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
 - präoperativ applizierte Thrombozytenaggregationshemmer
- Postoperativer Verlauf
 - Dauer der Nachbeatmung
 - Dauer der intensivpflichtigen Behandlung
 - Dauer der stationären Behandlung
 - notwendige Hämodialyse oder Hämofiltration
 - notwendige Tracheostomie
 - zerebrovaskuläre Ereignisse
 - notwendige Re-Revaskularisation *und/oder* Re-Thorakotomie
 - Entlassung des Patienten in welche Einrichtung?

Step B – Parameter:

Unter diesen Parametern wurden mehrere Follow-Up-Daten der Patienten unterschieden:

Nach 30 Tagen:

- Überleben des Patienten – ja/nein

Nach einem Jahr:

- Überleben des Patienten – ja/nein
- notwendige Re-Revaskularisation innerhalb eines Jahres post-OP (PCI/CABG)
- neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit
- Schwerwiegende Hirnschädigung
 - definiert als ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall mit einem modifizierten Rankin-Score > 2 30 und 90 Tage nach Insultbeginn
- Gesundheitsqualität nach Angabe des Patienten
 - Abfrage von Problemen in den Bereichen Selbstversorgung, Schmerzen/Beschwerden,

Alltagsbewältigung, Mobilität und Angst, angelehnt an den EQ-5D-Score

- Abfrage einer Einschätzung zur Lebensqualität in %

Nach fünf Jahren:

- Äquivalent zum Ein-Jahres-Follow-Up

Eine Tabelle mit der vollständigen Auflistung aller dokumentierten Parameter (Step A und B) findet sich im Appendix.

2.6.2 Anforderungen an das GERMIN-SURG-Register

Um ein Registerprojekt wie das vorliegende zu realisieren, sind unterschiedliche Aspekte zu beachten. Neben den fachlichen Anforderungen, wie eine präzise Auswahl an zu erfassenden Parametern oder eine hohe Reliabilität bei unterschiedlichen Nutzern unterschiedlicher Zentren, sind ebenfalls technische Anforderungen zu bedenken.

Eine intuitive Benutzeroberfläche erleichtert die Dateneingabe und fördert damit nicht nur das Einschlussverhalten, sondern erhöht auch die Datenqualität. Diese muss ebenfalls durch klare Grenzwerte der zu erfassenden Parameter unterstützt werden, um Fehleingaben und Verwechslungen reduzieren zu können.

Um den gewünschten Effekt einer Multicenterstudie zu erzielen, ist eine universelle Zugriffsmöglichkeit für alle Nutzer bei gleichzeitiger Wahrung der Datenschutzverordnungen zu gewährleisten.

Es müssen klare Abgrenzungen der Berechtigungen der nutzenden Personen deutlich werden, um eine maximale Sicherheit für die Plattform zu gewährleisten. Ebenfalls muss ein kurzfristig zu erreichender technischer Support vorhanden sein, aber auch fachliche Leiter, welche für die letztliche Datenausgabe und Sicherstellung der adäquaten Weiternutzung der erfassten Daten zuständig sind.

2.6.3 Technischer Hintergrund

Für das Projekt genutzt wurde die OpenSource Software OpenClinica ©, entwickelt und veröffentlicht von der gleichnamigen Firma aus *Waltham, USA*. Die Software ist verwendbar zur elektronischen Datenaufnahme (*Electronic Data Capture – EDC*) und klinischem Datenmanagement (*Clinical Data Management – CDM*).

Sie dient als Container und Plattform, um ein benötigtes eCRF (elektronisches Case Report Form) zu erstellen und zu verwalten, bietet eine Benutzerverwaltung und ermöglicht damit eine gezielte Zuweisung an Eingabe-/Einsicht- und Bearbeitungsrechten des eCRF für unterschiedliche Personen.

Genutzt wurde für das GERMIN-SURG-Register die von OpenClinica © als *Community-Edition* bezeichnete Variante. Diese ist unter der *GNU Lesser General Public License* veröffentlicht worden⁷⁸ und somit frei verwendbar und modifizierbar, ohne aufkommende einmalige oder wiederkehrende Kosten. Voraussetzungen sind der eigene Support und ein eigener Server.

Dieser benötigte Server in sicherer Umgebung zum Speichern der pseudonymisierten Patientendaten wird von dem *Hochschulrechenzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen* zur Verfügung gestellt, und von der *Sektion Medizinische Informatik in Anästhesie und Intensivmedizin (SekMI)* der Universitätsklinik Gießen verwaltet.

2.6.4 Vorgehen zur Fehlerminimierung bei Dateneingabe

Eine Registerarbeit stellt viele Anforderungen an eine hohe Datenqualität der erhobenen Parameter. Durch fehlerhafte Angaben und/oder durch Nicht-Einschluss qualifizierter Patienten, kommt es zur Verfälschung und zum Nachlassen der Aussagekraft in Bezug auf die gesamtdefinierte Auswahlpopulation. Gerade durch multiple Testung folgt außerdem schon bei kleinen Abweichungen ein großer Anstieg des α -Fehlers¹⁰⁶. Um diesen so gering wie möglich zu halten, wurden schon bei der Datenakquise Fehlerquellen minimiert. So wurden Freitexteingaben nur zugelassen, wenn geschlossene Abfragen wie Drop-Down-Menüs, oder eine Single-

und Multiple-Choice-Auswahl nicht zur Beschreibung des Parameters ausreichen, und damit einen Sonderfall darstellten. Des Weiteren wurden Grenzwerte mit anschließender Plausibilitätsprüfung der eingegebenen Daten eingeführt.

Die Vielzahl der unterschiedlichen Benutzer machte eine Benutzerverwaltung von Nöten, die durch personengebundene Logindaten eine Rückverfolgung jeder Eingabe ermöglichte. Eine Validierung der Daten durch den Studienleiter stellt ein weiteres Sicherheitskriterium dar.

Exakte Definitionen neben den Eingabefeldern und eine Simplifizierung der Bedienungen trugen ebenfalls zur Fehlerminimierung bei.

2.6.5 *Inclusion File und Entschlüsselung*

Um die Pseudonymisierung zu gewährleisten und gleichzeitig ein Follow-Up der Patienten zu ermöglichen, war es notwendig, dass von jedem Mitarbeiter ein ausschließlich lokal gespeichertes Pseudonymisierungsdokument (*Inclusion File*) geführt wurde. In diesem *Inclusion File* wurden zu den durch OpenClinica automatisiert zugewiesenen *Subject IDs*, die unter die Datenschutzbestimmung für Patientendaten fallenden Parameter (wie die jeweiligen Klarnamen und Geburtsdaten) welche zur Erhebung der Follow-Ups vonnöten sind, aufgeschlüsselt.

Dieses Inclusion File wurde ausschließlich an den Leiter des lokalen Studienzentrums weitergegeben.

Somit war eine Re-Pseudonymisierung nur durch die Studienzentrale möglich, welche daraufhin das Follow-Up der Patienten erhob und in den zugehörigen Datensatz des GERMIN-SURG-Registers eintrug. Eine lückenlose Pseudonymisierung für die Extraktion der Registerdaten ist gewährleistet.

2.6.6 *Multizentrische Zusammenarbeit*

Um ein großflächiges Abbild der Versorgungsrealität zu schaffen, wurden deutschlandweit kardiochirurgische Zentren eingeladen, an der Datenakquise teilzunehmen. So kann nicht nur die absolute Fallzahl gesteigert werden, sondern es wird die Möglichkeit geschaffen, im weiteren Verlauf auch unterschiedliche Versorgungsstrategien zu vergleichen.

Um eine einheitliche und unproblematische Datenaufnahme zu gewährleisten, wurde, eingeladen durch den Direktor der Klinik für Kinderherz-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießens, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böning, ein Initiierungstreffen mit Vertretern aller interessierter Einrichtungen am 05. Juli 2017 veranstaltet.

Dort wurde das technische Prozedere und der Prozess der Datenaufnahme detailliert erläutert.

Jedes teilnehmende Zentrum wies sich einen lokalen Studienleiter zu.

Am 10. Juli 2017 wurde GERMIN-SURG offiziell eröffnet und zur Datenaufnahme freigegeben.

2.6.7 *Finanzieller Aufwand des GERMIN-SURG-Projekts*

Durch Nutzung der freien OpenSource-Version der OpenClinica-Software fallen weder Installations- noch Nutzungsgebühren an.

Die Nutzung des ansässigen Servers der Justus-Liebig-Universität Gießens erfolgt ebenfalls endgeldfrei.

2.7 Erfassung der Daten

2.7.1 *Recherche der Parameter*

Step A – Parameter:

Als Grundlage der Parametersammlung der perioperativen Daten dienten unterschiedliche Klinikinformationssysteme:

- *KAOS/Meona:*
KAOS diente bis Dezember 2017 am Universitätsklinikum Gießen als universelle Patientenverwaltungssoftware. Diese Aufgabe wurde ab 01. Januar 2018 von Meona übernommen. Aus beiden Programmen wurden gleiche Parameter für diese Arbeit gewonnen.
Hier wurden unter anderem Laborwerte, Daten aus den Operationsberichten und Arztbriefen sowie Medikationen recherchiert. Weiterhin wurden hier Daten zu Voroperationen und Vorerkrankungen festgehalten.
- *IMESO ICU-Data:*
Da jeder Patient nach und zum Teil schon vor dem kardiochirurgischen Eingriff intensivmedizinisch betreut wird, wurden aus der hauseigenen Intensivüberwachungssoftware Daten gewonnen, die die präoperative Medikation, die Dauer der Nachbeatmung oder kritische Situationen betreffen.
- *IMESO NarkoData:*
Die Anästhesiesoftware legte das Narkoseprotokoll dar, aus dem sich die intraoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion und demografische Daten des Patienten wie Größe und Gewicht gewinnen ließen.

Zusätzlich zu den oben erwähnten digitalen Patienteninformationen musste auf Papierakten zurückgegriffen werden, um ebenfalls benötigte Notarztprotokolle, hausärztliche Medikation und Zuweiserbriefe einzusehen.

Step B – Parameter:

Alle Step B – Parameter wurden nach Einverständniserklärung der Patienten telefonisch durch die Studienzentrale der kardiochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Gießens entweder bei dem operierten Patienten selber, seinen Angehörigen oder dem zuständigen Hausarzt eingeholt.

2.7.2 *Eingabe der Parameter in das eCRF*

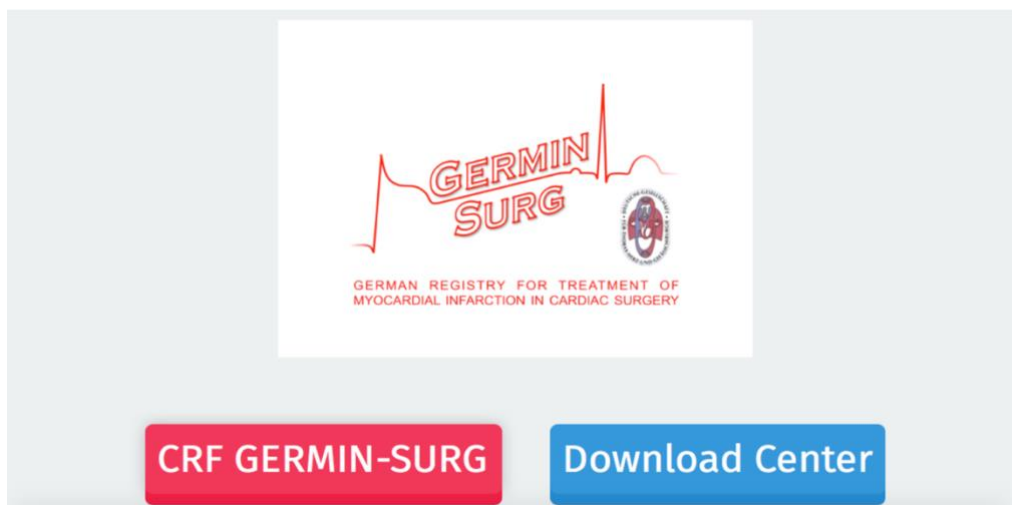


Abbildung 8: Startseite www.germin-surg.de

Das erstellte Register ist über jeden standardmäßigen Web-Browser unter der Domain <https://www.germin-surg.de> aus dem IP-Adressenbereich der Justus-Liebig-Universität Gießen zu erreichen und unter dem Button „CRF GERMIN-SURG“ aufzurufen (s. Abbildung 8). Alle Daten werden verschlüsselt übertragen.

Eine detaillierte Beschreibung zur Funktionsweise des Registers findet sich im Appendix.

2.8 Endpunkte

2.8.1 *Primärendpunkt*

Der primäre Endpunkt des GERMIN-SURG-Registers beschreibt die Sterblichkeit der eingeschlossenen Patienten nach CABG bei AMI.

Die Gruppenbildung erfolgt durch unterschiedliche Operationszeitpunkte nach Diagnosestellung des AMI. Der Hauptbeobachtungszeitraum beträgt hierbei ein Jahr postoperativ. Es soll auch die intrahospitale Letalität postoperativ und die 30-Tage-Letalität postoperativ betrachtet werden.

Die Ein-Jahres-Letalität wird aus zwei verschiedenen Blickpunkten herausgearbeitet.

Zum einen wird die absolute Ein-Jahres-Letalität bestimmt, welche alle Patienten direkt ab postoperativer Verlegung auf die Intensivstation einschließt.

Außerdem wird eine Ein-Jahres-Letalität ab Entlassung betrachtet, welche alle Patienten einschließt, die lebend aus dem Klinikum entlassen oder verlegt werden konnten. Somit werden kurzfristige Folgen ausgeklammert und der Langzeiteffekt in den Fokus gestellt.

Es soll eine gesonderte Darstellung für NSTEMI-Präsentationen gezeigt werden.

2.8.2 *Sekundärendpunkte*

Folgende Sekundärendpunkte wurden in den zu vergleichenden Gruppen der unterschiedlichen Operationszeitpunkte untersucht:

- Postoperativ notwendige Re-Revaskularisation während des Klinikaufenthalts
- Postoperativ notwendige Re-Thorakotomie während des Klinikaufenthalts
- Dauer des Klinikaufenthalts
- Dauer der Nachbeatmung
- Intra- oder postoperativ notwendige mechanische Kreislaufunterstützung
- Ein-Jahres-Follow-Up: MACCE

MACCE sind im GERMIN-SURG-Register als ein kombinierter sekundärer Endpunkt definiert, welcher folgende Untersuchungspunkte zusammenfasst: Neu aufgetretener akuter Myokardinfarkt nach der vierten universellen Definition von Thygesen et al.¹⁰², zerebrovaskulärer Insult exklusive transitorischer ischämischer Attacken (nur schwerwiegende Hirnschädigung), neu aufgetretene dauerhafte Dialysepflichtigkeit während des postoperativen Klinikaufenthalts, notwendige Re-Revaskularisationen der Koronararterien und der Tod jeglicher Ursache. Es wird das unmittelbare innerklinische Versterben nach der zu untersuchenden Bypassoperation ausgeschlossen. Inkludiert ist somit auch jeder Todesfall nach Entlassung aus der Universitätsklinik Gießen.

- Ein-Jahres-Follow-Up: analog zu EQ-5D-3L (Lebensqualität)
Der EQ-5D-Score beschreibt die subjektiv empfundene Gesundheit der befragten Patienten. Es wird unterschieden in verschiedenen Kategorien.
In dieser Arbeit werden zum einen die Einzelkategorien Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen und Beschwerden, Angst und Depressionen behandelt und jeweils mit „keine Probleme“ (ein Punkt), „einige Probleme“ (zwei Punkte) und „schwere Probleme“ (drei Punkte) durch die Patienten subjektiv quantifiziert. Alle befragten Patienten dürfen ihren individuellen Score der aktuellen Lebensqualität in Prozent (0 – 100%) angeben.

2.9 Statistische Analyse der erhobenen Daten

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Version 28. Das Fehlniveau α wurde global auf $p < 0,05$ festgelegt. In Tabellen werden signifikante Werte ($p < 0,05$) mit Stern (*) gekennzeichnet. Folgende Tests wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet:

- Der *Kruskal-Wallis-Test* ermöglicht den Nachweis von unterschiedlichen zentralen Tendenzen zwischen verschiedenen Gruppen ($n > 2$) bei unabhängigen Stichproben. Eine mindestens ordinalskalierte und stetige abhängige Variable ist für diesen Test Voraussetzung. Eine Normalverteilung der Werte wird nicht gefordert. Der Test arbeitet mit einer Rangskalierung der Ergebnisse und ist deshalb wenig anfällig gegenüber Werteausreißern. Da er nur die Aussage trifft, ob ein Unterschied zwischen den getesteten Gruppen vorliegt, aber nicht zwischen welchen, bietet sich im Anschluss häufig ein post-hoc Test an, also ein paarweiser Vergleich, um zu differenzieren, zwischen welchen Gruppen ein Unterschied vorliegt. Angewendet wurde er hier beispielsweise zur Darstellung der postoperativen Hospitalisationsdauer und des EQ-5D-3L-Prozentscores abhängig von der Operationsgruppe.
- Mit Hilfe des *Pearson-Chi-Quadrat-Tests* lassen sich zwei kategoriale Variablen auf einen Zusammenhang prüfen. Er vergleicht dazu die erwarteten Häufigkeiten mit den beobachteten Häufigkeiten der Merkmale. Somit dient er klassischerweise zur Auswertung von Kreuztabellen. Sollte eine erwartete Häufigkeit einer der Felder < 5 sein, wurde in der Arbeit automatisch der *exakte Test nach Fisher* angewendet, mit dem sich auch bei kleineren Stichproben Aussagen zu einem möglichen Zusammenhang der Kreuztabelle treffen lassen.
- Es kann weiterhin die Stärke eines vorliegenden Zusammenhangs berechnet werden. Diese kann mit Hilfe von *Phi*, *Cramers-V* oder dem *Kontingenzkoeffizienten* (CC) angegeben werden. Allgemein gilt, je weiter der Wert von 0 entfernt liegt, desto stärker ist der Zusammenhang der Variablen.

Phi wurde bei 2x2-Kreuztabellen verwendet, der *Kontingenzkoeffizient* bei quadratischen Kreuztabellen > 2x2 und *Cramers-V* bei allen nicht quadratischen Kreuztabellen > 2x2. Ab Korrelationswerten von > 0,3 kann von einer relevanten Korrelation ausgegangen werden, ab > 0,5 sogar von einer starken³⁶.

- Ein weiteres verwendetes Maß für Zusammenhänge ist der *Spearman-Korrelationskoeffizient* *r*. Dieser wurde eingesetzt bei der Untersuchung von zwei ordinal-, oder einer ordinal- und einer metrisch skalierten Variable. Er kann einen Wertebereich von $0 \leq r \leq 1$ annehmen.
- Metrische Daten wurden mit Hilfe des *Shapiro-Wilk-Tests* auf Normalverteilung untersucht.

2.10 Verwendete Software

Zur Erhebung der Patientendaten wurde, wie in Kapitel 2.6 und 3.1 und im Appendix näher beschrieben, ein serverbasiertes eCRF genutzt. Die so notierten Daten konnten im Anschluss in ein Microsoft Excel®-unterstütztes Format exportiert werden. Die weiteren Analysen fanden mittels IBM® SPSS® Statistics Version 28 statt. Die graphischen Aufarbeitungen wurden entweder direkt mittels SPSS® durchgeführt, oder aber in Microsoft PowerPoint® verlagert.

Notiert und formatiert wurde die vorliegende Arbeit in Microsoft Word®. Es wurde eine elektronische Rechtschreib- und Grammatiküberprüfung genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Das GERMIN-SURG-Register

Um die in Kapitel 2.6.2 erwähnten fachlichen und technischen Mindestanforderungen zu erfüllen, durchlief das Register mehrere Phasen, in denen die Auswahl der Parameter zum Teil aus Gründen der Praktikabilität oder auf Grund von wissenschaftlichen Interessen angepasst wurde.

Gleichzeitig fand auch eine Entwicklung der dahinterstehenden Soft- und Hardware statt. Zum einen wurde die Eingabeoberfläche der Daten benutzerfreundlicher, genauso verbesserte sich aber auch die dahinterstehende Datenverarbeitung.

Nach Auswahl der zu erhebenden Parameter begannen wir die Entwicklung des Prototyps der medizinischen Datenbank mit Hilfe der Datenbankmanagementsoftware Microsoft Access®. Es wurde eine Benutzeroberfläche geschaffen, in der lokal die erfassten Parameter eingetragen wurden. Dies erfolgte in großen Teilen über ein Drop-Down-Menü oder die Beantwortung von Entscheidungsfragen, selten nur über Freitextfelder, um ein homogenes Datenformat zu erhalten, und somit die Eingabequalität zu steigern. In Kapitel 9.1 ist ein exemplarischer Ausschnitt des Eingabeformulars abgebildet.

Die entstandene Datenbank konnte in verschiedene Formate (zum Beispiel *.xlsx, Microsoft Excel®-Tabelle) exportiert und damit nutzbar gemacht werden.

Um eine großflächige Nutzung der Datenbank möglich zu machen und so die registrierte Fallzahl zu erhöhen, wurde auf Grundlage der erstellten Microsoft Access® Datenbank eine serverbasierte Variante eines elektronischen Case Report Forms (eCRF) kreiert. Damit konnte der Grundgedanke des geplanten Registers erfüllt werden – zentrale Datenverwaltung bei einer Vielzahl von einpflegenden Benutzern, sowohl hausintern als auch -extern.

Es entstand ein eCRF auf Basis der als OpenSource-Variante erhältlichen Software *OpenClinica* ©.

3.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von September 2016 bis November 2018 wurden insgesamt 149 Patienten mit AMI, welcher innerhalb von 168 Stunden nach Diagnosestellung mittels CABG am Universitätsklinikum Gießen therapiert wurde, in das Infarktregister GERMIN-SURG inkludiert.

Im Folgenden soll die Darstellung der erhobenen Daten erfolgen, unterschieden, wie in Kapitel 2.4 darlegt, nach Operationszeitpunkt (dringlich, notfällig, Reanimationssituation).

Insgesamt wurden von den 149 operierten Patienten 72 (48,3%) Patienten dringlich, also innerhalb von 168 h nach Diagnosestellung, aber nicht am selben Arbeitstag operiert, 74 (49,6%) notfällig (vor Anbruch des nächsten Arbeitstages) und drei unter Reanimation bei Anästhesieeinleitung.

3.2.1 *Baseline Charakteristika*

In Tabelle 1 werden ausgewählte Baseline-Daten aufgeteilt nach Studiengruppen dargestellt.

So zeigt sich, dass im Einschlusszeitraum deutlich mehr Männer (n = 112) als Frauen (n = 37) operiert wurden. Ein Unterschied in der Dringlichkeitsgruppe lässt sich dort, genauso wie beim Alter (32 bis 88 Jahre) nicht feststellen. Ebenfalls keinen Einfluss hat der *Body-Mass-Index* (BMI) der Patienten. Weiterhin zeigen sich keine auffälligen Differenzen in den notierten Basis-Gesundheitsdaten wie vorbekanntes Vorhofflimmern, sonstige Arrhythmien, bekannte Klappenfehler oder vorbestehender Diabetes mellitus.

Deutlich wird eine eher durchgeführte notfällige Operation bei hoher klinischer Symptomlast der Patienten. Dies zeigt der erfasste *New York Heart Association* (NYHA)-Score, welcher eine klinische Einteilung von Herzinsuffizienzsymptomen zulässt und die *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)-Klassifikation, mit der die Angina pectoris Symptomatik der Patienten subjektiviert wird⁵⁹.

Parameter	Dringlich n = 72 (48,3%)	Notfällig n = 74 (49,7%)	Reanimationssituation n = 3 (2,0%)	P-Wert
Alter (Jahre)	67,0 ± 9,9	67,8 ± 10,0	60,7 ± 4	0,31 (0,72)
Geschlecht (weiblich)	15 (20,8)	21 (28,4)	1 (33,3)	0,44 (0,34)
Body mass index (kg/m ²)	28,3 ± 4,9	28,0 ± 5,5	32,6 ± 5,1	0,18 (0,34)
eGFR (ml/min/1,73m ²)	92,6 ± 45,9	97,0 ± 39,2	105,9 ± 44,0	0,48 (0,31)
Arrhythmien	10 (13,9)	9 (12,2)	0 (0)	0,87 (0,80)
Vorhofflimmern				0,17 (0,17)
paroxysmal	8 (11,1)	4 (5,4)	0 (0)	
persistent	2 (2,8)	5 (6,8)	0 (0)	
Hauptstammstenose	30 (41,7)	29 (39,2)	0 (0)	0,44 (0,87)
Bekannte Klappenfehler	36 (50,0)	39 (52,7)	0 (0)	0,29 (0,87)
Pulmonale Hypertension	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Immunkompromittiert	4 (5,6)	7 (9,5)	0 (0)	0,63 (0,53)
Arterielle Hypertonie	67 (93,1)	69 (93,2)	3 (100)	1,00 (1,00)
Diabetes mellitus	28 (38,9)	25 (33,8)	0 (0)	0,45 (0,32)
CSS-Klassifikation				0,22 (0,08)
1	3 (4,2)	2 (2,7)	0 (0)	
2	9 (12,5)	3 (4,1)	0 (0)	
3	20 (27,8)	14 (18,9)	0 (0)	
4	40 (55,6)	55 (74,3)	3 (100)	
NYHA-Klassifikation				0,02* (0,04*)
1	2 (2,8)	1 (1,4)	0 (0)	
2	26 (36,1)	14 (18,9)	0 (0)	
3	30 (41,7)	34 (45,9)	0 (0)	
4	14 (19,4)	25 (33,8)	3 (100)	

Tabelle 1: Baseline Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung; kategoriale Variablen: n (%)
Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CSS: *Canadian Cardiovascular Society*;

NYHA: *New York Heart Association*

Eine höhere Klasse entspricht höherer Symptomlast. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden insgesamt zum Zeitpunkt der Entscheidung zur operativen Versorgung 98 Patienten als CCS-Score 4 eingestuft und 34 Patienten als CCS-Score 3. Somit hatten über 88,6% der Patienten Symptome in Ruhe oder bei leichter körperlicher Aktivität.

Eine bestehende Hauptstammstenose zeigt sich objektiv wiederum nicht assoziiert mit einer notfälligen operativen Versorgung.

3.2.2 Infarktspezifische Charakteristika

3.2.2.1 Präoperative Infarktpräsentation und klinischer Zustand

Es wurden weiterhin Daten analysiert, welche den AMI und auch den medizinischen Patientenzustand vor der endgültigen Versorgung mittels CABG darstellen. Dieser Zeitraum erfasst die Erstaufnahme in einer Klinik über eine gegebenenfalls durchgeführte Verlegung an die Universitätsklinik Gießen bis zur anästhesiologischen Einleitung. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Unterschieden wird hier, neben der Dringlichkeit, auch nach der primären AMI-Präsentation (STEMI oder NSTEMI). Insgesamt zeigten sich 78,5% aller eingeschlossenen Patienten mit einem NSTEMI. Von diesen insgesamt 117 Patienten werden 49 (41,8%) notfällig operiert. Bei STEMI-Präsentation beträgt im Gegensatz dazu der Anteil der noch vor dem nächsten Arbeitstag operierten Patienten 78,1% (n = 25).

Es zeigt sich, dass Patienten mit STEMI zeitkritischer versorgt werden, als mit NSTEMI.

Parameter	Dringlich n = 72 (48,3%)	Notfällig n = 74 (49,7%)	Reanimationssituation n = 3 (2,0%)	P-Wert
Initiale Präsentation				< 0,001* (<0,001*)
STEMI	5 (6,9)	25 (33,8)	2 (66,7)	
NSTEMI	67 (93,1)	49 (66,2)	1 (33,3)	
Koronare Herzerkrankung				0,09 (0,31)
Ein-Gefäß KHK	1 (1,4)	3 (4,1)	0 (0)	
Zwei-Gefäß KHK	7 (9,7)	12 (16,2)	1 (33,3)	
Drei-Gefäß KHK	64 (88,9)	59 (79,7)	2 (66,7)	
Prä-OP Inotropikagabe	5 (6,9)	14 (18,9)	3 (100)	< 0,001* (0,04*)
Prä-OP Vasopressorengabe	1 (1,4)	7 (9,5)	3 (100)	< 0,001* (0,06)
Prä-Anästhesie Intubation	2 (2,8)	7 (9,5)	3 (100)	< 0,001* (0,17)
Prä-OP kardiogener Schock	5 (6,9)	14 (18,9)	3 (100)	< 0,001* (0,04*)
Prä-OP Reanimation	2 (2,8)	7 (9,5)	3 (100)	< 0,001* (0,17)
Prä-OP IABP-Einlage	3 (4,2)	11 (14,9)	1 (33,3)	0,03* (0,04*)
Prä-OP ECMO/ECLS	0 (0)	1 (1,4)	1 (33,3)	0,04* (1,0)

Tabelle 2: Präoperative Infarktpräsentation und klinischer Status, gesamtes Patientenkollektiv

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; kategoriale Variablen: n (%)
Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.
STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; KHK: Koronare Herzkrankheit; IABP: Intraaortale Ballonpumpe; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS: extrakorporaler Life-Support

Aus Tabelle 2 lässt sich ein Zusammenhang zwischen einem kritischen präoperativen Status (notwenige Gabe von Katecholaminen, Auftreten eines kardiogenen Schocks, kardiopulmonale Reanimation) und einer notfalligen Operation ($p < 0,001$) im Gesamtkollektiv erkennen. So werden Patienten mit präoperativ bestehendem kardiogenem Schock und notwendiger Inotropikagabe häufiger notfallig operiert.

Um Hinweise auf die Auswirkung des Operationszeitpunktes der NSTEMI-Patienten zu finden, werden zum Teil im Folgenden erneut die AMI-Präsentationen getrennt voneinander betrachtet.

Betrachtet man die Patienten mit NSTEMI-Präsentation (Tabelle 3), befinden sich $n = 21$ dieser Patienten präoperativ in einem kritischen Zustand.

Parameter	Dringlich $n = 67$ (57,3%)	Notfallig $n = 49$ (41,8%)	Reanimationssituation $n = 1$ (0,9%)	P-Wert
Koronare Herzerkrankung				0,89 (0,87)
Ein-Gefäß KHK	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	
Zwei-Gefäß KHK	7 (10,4)	6 (12,2)	0 (0)	
Drei-Gefäß KHK	59 (88,1)	43 (87,8)	1 (100)	
Prä-OP Inotropikagabe	4 (6,0)	5 (10,2)	1 (100)	0,06 (0,49)
Prä-OP Vasopressorengabe	0 (0)	2 (4,1)	1 (100)	<0,01* (0,18)
Prä-Anästhesie Intubation	1 (1,5)	2 (4,1)	1 (100)	0,02* (0,57)
Prä-OP kardiogener Schock	4 (6,0)	5 (10,2)	1 (100)	0,06 (0,49)
Prä-OP Reanimation	2 (3,0)	2 (4,1)	1 (100)	0,06 (1,0)
Prä-OP IABP-Einlage	1 (1,5)	6 (12,2)	0 (0)	0,05 (0,04*)
Prä-OP ECMO/ECLS	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	0,43 (0,42)

Tabelle 3: Präoperative Infarktpräsentation und klinischer Zustand, NSTEMI-Kollektiv

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; kategoriale Variablen: n (%)
Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfallig“ an.

STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; KHK: Koronare Herzkrankheit; IABP: Intraaortale Ballonpumpe; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS: extrakorporaler Life-Support

Es zeigt sich, dass ein präoperativer kritischer Zustand auch bei NSTEMI-Präsentation tendenziell häufiger zur notfalligen Operation führt ($p=0,06$), wenn auch weniger ausgeprägt als im Gesamtkollektiv.

3.2.2.2 Gründe für eine notfällige operative Revaskularisation

Um eine ausführliche Aufstellung über die Gründe für oder gegen eine zeitkritische operative Revaskularisation der inkludierten Patienten zu erhalten, wurden diese jeweils nach der Operation in Rücksprache mit dem ausführenden Chirurgen notiert. Es war möglich jeweils mehrere Gründe für oder gegen eine sofortige Operation anzugeben.

Tabelle 4 stellt die prozentuale Verteilung der Gründe für eine notfällige Operation dar. So lässt sich erkennen, dass eine persistierende Symptomatik in 63,5% aller als Notfall operierten Patienten mit Abstand der häufigste ausschlaggebende Grund war, gefolgt von dem zweithäufigsten Argument für eine schnelle Versorgung, den persistierend stark erhöhten kardialen Biomarkern.

Gründe für eine notfällige CABG	<i>n</i>	Prozent der Fälle
Persistierende Symptomatik	47	63,5%
Stark erhöhte kardiale Biomarker	19	25,7%
Ausgeprägte koronare Herzkrankheit	16	21,6%
Akute kardiopulmonale Dekompensation	15	20,3%
Andere	13	17,6%
Hauptstammstenose	12	16,2%
Persistierende EKG-Ischämieäquivalente	11	14,9%
Instabile Hämodynamik	9	12,2%
Perforation während PCI	1	1,4%

Tabelle 4: Gründe für eine notfällige CABG nach AMI, gesamtes Patientenkollektiv
CABG: aortokoronare Bypassoperation; EKG: Elektrokardiogramm; PCI: perkutane Koronarintervention; AMI: Akuter Myokardinfarkt

Bei neun Patienten im Kollektiv wurde eine instabile Hämodynamik als ausschlaggebender Grund angeführt.

Andere Gründe, die zu einer zeitkritischen operativen Versorgung geführt haben, waren in zwei Fällen der Status nach stattgehabter erfolgreicher Reanimation nach AMI sowie iatrogene Auslöser. Als Beispiele können hier ein während einer HKU dislozierter Drug-Eluting-Stent oder eine während der HKU aufgetretene Dissektion der Koronararterien (zwei Fälle) genannt werden. Ebenfalls wurde ein Fall eines postoperativen STEMI nach elektivem CABG-Eingriff beschrieben, welcher notfallmäßig revidiert wurde.

3.2.2.3 Gründe für eine dringliche operative Revaskularisation

Tabelle 5 stellt die eruierten Gründe für eine Verschiebung der CABG-Operation bei akutem Myokardinfarkt auf mindestens den nächsten Folgetag dar.

Gründe für eine dringliche CABG	<i>n</i>	Prozent der Fälle
Stabiler klinischer Zustand	45	75,0%
Bestehende Thrombozytenaggregationshemmung	15	25,0%
Andere	8	13,3%
Hohe Infarktparameter	5	8,3%
Akute kardiopulmonale Dekompensation	5	8,3%
Erhöhte Infektparameter	3	5,0%
Akute Infektion	1	1,7%
Innerklinische Politik	1	1,7%

Tabelle 5: Gründe für eine dringliche CABG nach AMI, gesamtes Patientenkollektiv
AMI: Akuter Myokardinfarkt

Von den zuständigen Operateuren wurde hier am häufigsten (in 75% der Fälle) der klinisch stabile Zustand als Argument genannt, den Patienten in den nächsten Tagen im Regelbetrieb zu versorgen. Ebenfalls trug eine bestehende Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) in jedem vierten Fall zum Entscheid zur verzögerten Operation mit bei. Betrachtet man nur die Gründe für eine Verschiebung bei STEMI-Patienten, wurde sogar in allen Fällen eine TAH angeführt.

Andere Gründe die zur Verzögerung beigetragen haben, waren in zwei Fällen zuerst ebenfalls klinisch stabile Patienten, welche im Verlauf eine erneute Beschwerdesymptomatik entwickelten und somit dann notfällig operiert wurden. In zwei weiteren Fällen wurde auf präoperativ veranlasste Diagnostik gewartet (siehe „Andere“: Untersuchung der A. carotis zur Indikationsstellung einer zeitgleichen Carotis-Thrombendarteriektomie).

Nur in fünf Fällen des Kollektivs wurde die operative Revaskularisation aufgrund einer kardiopulmonalen Dekompensation und nötiger präoperativer Rekompensation verzögert.

3.2.3 Intraoperative Daten

Tabelle 6 stellt für die 149 erfassten Patienten (NSTEMI und STEMI) eine Übersicht zu operativ erhobenen Parametern in Abhängigkeit der Dringlichkeitsgruppe dar.

Parameter	Dringlich <i>n</i> = 72 (48,3%)	Notfällig <i>n</i> = 74 (49,7%)	Reanimationssituation <i>n</i> = 3 (2,0%)	P-Wert
Extrakorporale Zirkulationszeit	99,5 ± 44,9	102,2 ± 49,4	123,7 ± 40,9	0,49 (0,56)
Aortale Klemmzeit	62,1 ± 25,1	57,9 ± 24,2	65,3 ± 10,0	0,71 (0,87)
Aortale Chirurgie	3 (4,2)	4 (5,4)	0 (0)	1,00 (1,00)
Operative Strategie				1,00 (0,61)
on-pump beating heart	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	
on-pump cardiac arrest	70 (97,2)	71 (95,9)	3 (100)	
off-pump	2 (2,8)	2 (2,7)	0 (0)	

Tabelle 6: Intraoperative CABG-Daten, gesamtes Patientenkollektiv

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung; kategoriale Variablen: *n* (%)
Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

Beschrieben wird die Dauer der EKZ und die Aortenklammzeit. Es zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den dringlichen und notfälligen Operationen. Die Dauer der EKZ ist nach Reanimation allerdings um über 20% verlängert während die Aortenklammzeit ähnlich bleibt.

In allen Operationsgruppen wurde gleichermaßen eine on-pump Technik im kardioplegischen Arrest bevorzugt.

3.3 Auswertung der primären Endpunkte des GERMIN-SURG-Registers

3.3.1 Innerklinische Letalität

Insgesamt verstarben von 149 eingeschlossenen Patienten zehn Patienten postoperativ innerklinisch. Dies entspricht einer innerklinischen Sterblichkeit von 6,7% der betrachteten Patienten.

Bei größerer Operationsdringlichkeit lässt sich eine höhere innerklinische postoperative Letalität im Gesamtkollektiv zeigen (Tabelle 7).

Parameter	Dringlich n = 72 (48,3%)	Notfällig n = 74 (49,7%)	Reanimationssituation n = 3 (2,0%)	P-Wert
Innerklinische Letalität (Gesamtkollektiv)	1 (1,4)	8 (10,8)	1 (33,3)	0,02* (0,03*)
	n = 67 (57,3%)	n = 49 (41,9%)	n = 1 (0,9%)	
Innerklinische Letalität (NSTEMI-Kollektiv)	1 (1,5)	2 (4,1)	0 (0)	0,58 (0,57)
	n = 5 (15,6%)	n = 25 (78,1%)	n = 2 (6,3%)	
Innerklinische Letalität (STEMI-Kollektiv)	0 (0)	6 (24,0)	1 (50,0)	0,28 (0,55)

Tabelle 7: Zusammenfassung der innerklinischen postoperativen Letalität nach CABG bei AMI in Abhängigkeit des Operationszeitpunktes

Kategoriale Variablen: n (%)

Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI: ST-Hebungsinfarkt

Beachtet werden soll auch hier wieder die Aufteilung nach Infarktpräsentation.

Es verstarben bei initialer NSTEMI-Präsentation drei Patienten innerklinisch (= 2,6% absolute Letalität). Ein Gruppenunterschied der unterschiedlichen Operationszeitpunkte lässt sich nicht feststellen.

Parameter	STEMI n = 32 (21,5%)	NSTEMI n = 117 (78,5%)	P-Wert
Innerklinische Letalität	7 (21,9)	3 (2,6)	<0,001*
	n = 26 (22,6%)	n = 89 (77,4%)	
30-Tages-Letalität	7 (26,9)	5 (5,6)	<0,01*
Ein-Jahres-Letalität	9 (34,6)	9 (10,1)	<0,01*

Tabelle 8: Zusammenfassung der postoperativen Letalität nach CABG bei AMI in Abhängigkeit der initialen Infarktpräsentation

Kategoriale Variablen: n (%)

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI: ST-Hebungsinfarkt

Die aufgezeichnete innerklinische Letalität bei STEMI ist mit sieben von 32 Patienten (= 21,9%) signifikant erhöht gegenüber NSTEMI-Präsentation (Tabelle 8). Sechs der sieben innerklinischen STEMI-Todesfälle, und damit über 85%, sind bei notfällig operierten Patienten zu finden.

3.3.2 30-Tages-Letalität

Die 30-Tages-Letalität schließt alle Patienten ein, welche innerhalb von 30 Tagen postoperativ innerklinisch oder extern verstorben sind.

Die 30-Tages-Letalität beträgt insgesamt 10,4% (NSTEMI 5,6% vs. STEMI 26,9%).

Es zeigt sich in Tabelle 9 analog zu Kapitel 3.3.1 im Gesamtkollektiv die Tendenz zu erhöhten Letalitätsraten in der Notfall-Operationsgruppe im Vergleich zur dringlichen Operation.

Im NSTEMI-Kollektiv ist diese Tendenz nicht darstellbar. Die postoperative 30-Tages- und Ein-Jahres-Letalität ist über die Operationsgruppen hinweg nahezu identisch.

Die Letalität der nur dringlich versorgten NSTEMI-Patienten gleicht sich nach 30 Tagen der der notfallmäßig operierten Patienten an. Der initiale Überlebensvorteil ist nicht mehr darzustellen.

Parameter	Dringlich <i>n</i> = 57 (49,6%)	Notfällig <i>n</i> = 56 (48,7%)	Reanimationssituation <i>n</i> = 2 (1,7%)	<i>P</i> -Wert
30-Tages-Letalität (Gesamtkollektiv)	3 (5,3)	8 (14,3)	1 (50,0)	0,06 (0,12)
Ein-Jahres-Letalität (Gesamtkollektiv)	5 (8,8)	12 (21,4)	1 (50,0)	0,06 (0,07)
<i>n</i> = 53 (59,6%) <i>n</i> = 35 (39,3%) <i>n</i> = 1 (1,1%)				
30-Tages-Letalität (NSTEMI-Kollektiv)	3 (5,7)	2 (5,7)	0 (0)	1 (1)
Ein-Jahres-Letalität (NSTEMI-Kollektiv)	5 (9,4)	4 (11,4)	0 (0)	1 (1)
<i>n</i> = 52 (60,5%) <i>n</i> = 33 (38,4%) <i>n</i> = 1 (1,2%)				
Ein-Jahres-Letalität (NSTEMI-Kollektiv, postoperativ lebend entlassen)	4 (7,7)	2 (6,1)	0 (0)	0,92 (1)

Tabelle 9: Zusammenfassung der postoperativen Letalität (30 Tage und ein Jahr) nach CABG bei AMI für das Gesamtkollektiv (oben) und für das NSTEMI-Kollektiv (unten)

Kategoriale Variablen: *n* (%)

Der *P*-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

3.3.3 *Ein-Jahres-Letalität*

Als primärer Endpunkt ist das Überleben nach 365 Tagen postoperativ definiert. Wir betrachten diesen Parameter zum einen bei allen eingeschlossenen Patienten, aber auch dezidiert bei NSTEMI-Patienten. Außerdem wird zur Langzeitprognostizierung untersucht, wie viele Todesfälle nach erfolgreicher Entlassung zusätzlich im Follow-Up auftreten.

97 der 115 (84,3%) im Follow-Up eingeschlossenen Patienten überlebten das erste postoperative Jahr. Insgesamt treten prozentual die meisten Todesfälle in der unmittelbaren postoperativen Episode auf.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich nach einem Jahr auch die Tendenz zur erhöhten Letalität in der notfälligen Operationsgruppe.

Dies lässt sich allerdings bei initialer NSTEMI-Präsentation nicht darstellen.

Zur bestmöglichen Elimination der risikobehafteten perioperativen Phase werden im untersten Tabellenabschnitt der Tabelle 9 nur Patienten aufgenommen mit NSTEMI und erfolgreicher Entlassung. Hier zeigen sich Hinweise auf eine erhöhte Sterblichkeit der verzögert operierten Patienten.

Bei zusätzlich präoperativ kritischem Zustand und NSTEMI-Präsentation zeigt sich ebenfalls nach erfolgreicher Entlassung eine erhöhte Ein-Jahres-Letalität der dringlichen im Vergleich zur notfälligen Operationsgruppe (66% vs. 0%).

3.4 Auswertung der sekundären Endpunkte des GERMIN-SURG-Registers

3.4.1 Postoperativer Verlauf während des Klinikaufenthaltes

Tabelle 10 stellt erhobene postoperative Werte in Abhängigkeit der Operationsdringlichkeit dar. Inkludiert sind alle Ereignisse, welche innerhalb des Klinikaufenthaltes auftraten.

Parameter	Dringlich n = 72 (48,3%)	Notfällig n = 74 (49,7%)	Reanimationssituation n = 3 (2,0%)	P-Wert
Post-OP invasive Beatmung (h)	15,9 ± 15,6	48,4 ± 171	504	0,24 (0,80)
Post-OP ICU-Aufenthalt (d)	4,8 ± 6,6	9,6 ± 26,5	20,7 ± 6,7	0,02* (0,30)
Post-OP Hospitalisation (d)	10,9 ± 8,6	12,0 ± 10,7	28 ± 5,7	0,02* (0,09)
Perioperative Hirnschädigung	0 (0)	9 (12,2)	0 (0)	<0,01* (<0,01*)
Post-OP Re-Revaskularisation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Post-OP Re-Thorakotomie	6 (8,3)	9 (12,2)	0 (0)	0,70 (0,31)
Post-OP mechanische Kreislaufunterstützung	4 (5,6)	12 (16,2)	2 (66,7)	<0,01* (0,06)
Post-OP neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit	3 (4,2)	5 (6,8)	2 (66,7)	0,01* (0,49)
Post-OP Tracheotomie	3 (4,2)	11 (14,9)	3 (100)	<0,001* (0,03*)

Tabelle 10: Zusammenfassung postoperativer innerklinischen Daten nach CABG bei AMI, gesamtes Patientenkollektiv

Verstorbene oder aus anderen Gründen nicht in domo extubierte Patienten wurden bei den Zeitangaben ausgeschlossen.

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung; kategoriale Variablen: n (%)

Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

h: Stunden; d: Tage; CABG: aortokoronare Bypassoperation; AMI: Akuter Myokardinfarkt

Es fällt auf, dass notfallmäßig und in extremis operierte Patienten länger auf eine Intensivstation angewiesen waren.

Präoperativ kritisch kranke Patienten (Vasoaktivapflichtig, Inotropikabedarf, stattgefundene Reanimationsmaßnahmen, präoperative Intubation, präoperativer kardiogener Schock, notwendige mechanische Kreislaufunterstützung) benötigen über alle OP-Gruppen eine längere Nachsorge. Sowohl die invasive Beatmungsdauer als auch die ICU-Liegedauer ist bei präoperativ kritisch kranken Patienten deutlich verlängert.

Gezeigt werden kann ebenfalls, dass eine perioperative Hirnschädigung häufiger bei notfallmäßig operierten Patienten diagnostiziert wird als in der dringlichen Operationsgruppe. Dies lässt sich nicht mit einem präoperativen kritischen Zustand korrelieren.

Es wird kein relevanter Unterschied in der Notwendigkeit der intra- und/oder postoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung zwischen notfalliger und dringlicher Operation dargestellt. Inkludiert sind hier die intraaortalen Ballonpumpe (IABP) und das *left-ventricular assist device* (LVAD), sowie der *extracorporeal life support* (ECLS) mit venös-arterieller Kanülierung. Nicht inkludiert ist das System der *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) mittels veno-venöser Kanülierung.

Parameter	Dringlich n = 67 (57,3%)	Notfällig n = 49 (41,9%)	Reanimationssituation n = 1 (0,9%)	P-Wert
Post-OP invasive Beatmung (h)	15,7 ± 16,2	59,3 ± 201,0	504	0,22 (0,68)
Post-OP ICU-Aufenthalt (d)	4,6 ± 6,6	5,5 ± 12,7	25	0,24 (0,74)
Post-OP Hospitalisation (d)	11,0 ± 8,6	12,0 ± 12,5	32	0,17 (0,36)
Perioperative Hirnschädigung	0 (0)	4 (8,2)	0 (0)	0,06 (0,03*)
Post-OP Re-Revaskularisation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Post-OP Re-Thorakotomie	6 (9,0)	5 (10,2)	0 (0)	0,93 (1,0)
Post-OP mechanische Kreislaufunterstützung	4 (6,0)	6 (12,2)	0 (0)	0,47 (0,32)
Post-OP neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit	2 (3,0)	3 (6,1)	1 (100)	<0,001* (0,65)
Post-OP Tracheotomie	3 (4,5)	5 (10,2)	1 (100)	<0,01* (0,28)

Tabelle 11: Zusammenfassung postoperativer innerklinischen Daten nach CABG bei AMI, NSTEMI-Patientenkollektiv

Verstorbene oder aus anderen Gründen nicht in domo extubierte Patienten wurden bei den Zeitangaben ausgeschlossen.

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung; kategoriale Variablen: n (%)

Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

h: Stunden; d: Tage; CABG: aortokoronare Bypassoperation; AMI: Akuter Myokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Bei NSTEMI-Präsentation (Tabelle 11) sind keine Unterschiede in der postoperativen Dauer des ICU-Aufenthalts oder des Klinikaufenthalts zwischen den Gruppen Dringlich und Notfällig darstellbar. Bestehender Unterschied bleibt die perioperative Hirnschädigung, welche in der notfalligen Gruppe häufiger auftritt.

Parameter	Dringlich n = 58 (60,4%)	Notfällig n = 38 (39,6%)	P-Wert
Post-OP invasive Beatmung (h)	14,4 ± 13,9	48,0 ± 186,79	0,25
Post-OP ICU-Aufenthalt (d)	4,3 ± 6,8	3,9 ± 3,2	0,39
Post-OP Hospitalisation (d)	11,0 ± 9,1	10,2 ± 4,5	0,73
Perioperative Hirnschädigung	0 (0)	4 (10,5)	0,02*
Post-OP Re-Revaskularisation	0 (0)	0 (0)	
Post-OP Re-Thorakotomie	6 (10,3)	2 (5,3)	0,32
Post-OP mechanische Kreislaufunterstützung	2 (3,4)	4 (10,5)	0,21
Post-OP neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit	2 (3,4)	2 (5,3)	0,65
Post-OP Tracheotomie	3 (5,2)	4 (10,5)	0,43

Tabelle 12: Zusammenfassung postoperativ innerklinischer Daten nach CABG bei AMI, NSTEMI-Patientenkollektiv mit präoperativen nicht-kritischem Zustand

Verstorbene oder aus anderen Gründen nicht in domo extubierte Patienten wurden bei den Zeitangaben ausgeschlossen.

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

h: Stunden; d: Tage; CABG: aortokoronare Bypassoperation; AMI: Akuter Myokardinfarkt;

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Zusammenfassen lässt sich: Im NSTEMI-Kollektiv ist die perioperative Hirnschädigung als einziger postoperativer Parameter bei notfällig durchgeführten Operationen im Vergleich zur verzögerten Vorgehensweise signifikant erhöht. Ansonsten lassen sich keine relevanten Gruppenunterschiede zeigen. Bei präoperativ nicht-kritischem Zustand sind sogar eine tendenziell niedrigere Intensivpflege- und Hospitalisationsdauer im Gegensatz zur verzögerten Operation zu zeigen (Tabelle 12).

3.4.2 Sekundäre Endpunkte im Ein-Jahres-Follow-Up

3.4.2.1 Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) im ersten postoperativen Jahr

Über alle Patientenkollektive konnte von 103 Patienten (69,1% von gesamthaft 149 Patienten) ein Ein-Jahres-postoperativer MACCE-Status erhoben werden. Dabei gaben 15 von 103 telefonisch befragten Patienten (10,1%) eines der Ereignisse an.

Es zeigt sich in Tabelle 13 eine ähnliche Verteilung der Events innerhalb der Gruppen Dringlich und Notfällig.

Werden isoliert Patienten mit einer initialen NSTEMI-Präsentation betrachtet, zeigt sich eine prozentuale Erhöhung der MACC-Events in der verzögert operierten Patientengruppe (17,6%), gegenüber der notfälligen Gruppe (6,3%).

Zur genaueren Darstellung folgt im nächsten Kapiteln eine Unterteilung des kombinierten Endpunktes.

Parameter	Dringlich n = 55 (53,4%)	Notfällig n = 47 (45,6%)	Reanimationssituation n = 1 (1,0%)	P-Wert
MACC-Events im Ein-Jahres-Follow-Up	9 (16,4)	6 (12,8)	0 (0)	0,81 (0,41)
	n = 51 (60,7%)	n = 32 (38,1%)	n = 1 (1,2%)	
MACC-Events im Ein-Jahres-Follow-Up (NSTEMI-Kollektiv)	9 (17,6)	2 (6,3)	0 (0)	0,30 (0,19)

Tabelle 13: Aufgezeichnete MACC-Events im Ein-Jahres-Follow-Up des gesamten Patientenkollektivs (oben) und des NSTEMI-Patientenkollektivs (unten)

kategoriale Variablen: n (%)

Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

MACC-Events: Major adverse cardiac and cerebrovascular events; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

3.4.2.2 Weitere Endpunkte im Ein-Jahres-Follow-Up

Tabelle 14 zeigt weitere telefonisch erhobene Daten aus dem Ein-Jahres-Follow-Up der operierten Patienten.

Parameter	Dringlich n = 51 (53,7%)	Notfällig n = 43 (45,3%)	Reanimationssituation n = 1 (1,1%)	P-Wert
Dauerhafte Dialysepflichtigkeit	2 (3,9)	0 (0)	0 (0)	0,51 (0,50)
Schwerwiegende Hirnschädigung	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	0,46 (0,46)
Revaskularisation				0,64 (0,62)
PCI	3 (5,9)	1 (2,3)	0 (0)	
CABG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

NSTEMI-Kollektiv	n = 47 (60,3%)	n = 30 (38,5%)	n = 1 (1,3%)	P-Wert
Dauerhafte Dialysepflichtigkeit	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0,53 (0,52)
Schwerwiegende Hirnschädigung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Revaskularisation				0,31 (0,28)
PCI	3 (6,4)	0 (0)	0 (0)	
CABG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tabelle 14: Sekundäre Endpunkte im Ein-Jahres-Follow-Up nach CABG bei AMI im gesamten Patientenkollektiv (oben) und im NSTEMI-Patientenkollektiv (unten)

kategoriale Variablen: n (%)

Der P-Wert beschreibt einen Gruppenunterschied aller drei Gruppen, in Klammern gibt er den Gruppenvergleich „Dringlich“ versus „Notfällig“ an.

PCI: perkutane Koronarintervention; CABG: aortokoronare Bypassoperation; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Keiner der überlebenden Patienten mit NSTEMI-Präsentation (untere Tabellenhälfte) und notfalliger Versorgung war von einem der erfassten Ereignisse betroffen. Fünf der 47 dringlich operierten Patienten zeigten sich mit einer nötigen Revaskularisation oder Dialysepflichtigkeit.

3.4.2.3 EQ-5D Äquivalent im Ein-Jahres-Follow-Up

Aufgenommen werden konnten insgesamt 51 Aussagen von verzögert operierten Patienten sowie 43 Aussagen von notfallmäßig operierten Patienten und eine Aussage von einem in extremis (Reanimationsgruppe) operierten Patienten. Dies entspricht einer Follow-Up-Quote unter den Überlebenden von 76%.

Zur Bildung einer möglichst guten Differenzierung zwischen diesen Gruppen wird die einzelne Aussage des in extremis operierten Patienten in der statistischen Analyse des Kapitels zunächst ausgeschlossen und am Ende separat erläutert.

In Tabelle 15 sind keine signifikanten Gruppenunterschiede im gesamten Patientenkollektiv zwischen dringlich und notfallmäßig operierten Patienten in den verschiedenen Kategorien beobachtet worden.

Parameter	Dringlich n = 51 (54,3%)	Notfällig n = 43 (45,7%)	P-Wert
Mobilität			0,16
Keine Probleme	41 (80,4)	28 (65,1)	
Einige Probleme	9 (17,6)	14 (32,6)	
Extreme Probleme	1 (2,0)	1 (2,3)	
Selbstversorgung			0,20
Keine Probleme	47 (92,2)	34 (79,1)	
Einige Probleme	3 (5,9)	7 (16,3)	
Extreme Probleme	1 (2,0)	2 (4,7)	
Alltagssituationen			0,35
Keine Probleme	43 (84,3)	32 (74,4)	
Einige Probleme	7 (13,7)	8 (18,6)	
Extreme Probleme	1 (2,0)	3 (7,0)	
Schmerzen/Beschwerden			0,74
Keine Probleme	33 (64,7)	27 (62,8)	
Einige Probleme	18 (35,3)	15 (34,9)	
Extreme Probleme	0 (0)	1 (2,3)	
Angst			0,90
Keine Probleme	29 (56,8)	27 (62,8)	
Einige Probleme	18 (35,3)	13 (30,2)	
Extreme Probleme	4 (7,8)	3 (7,0)	

Tabelle 15: Lebensqualität in Kategorien, Darstellung der telefonischen Befragung des gesamten Patientenkollektivs im Ein-Jahres-Follow-Up
kategoriale Variablen: n (%)

Es lassen sich Gruppentendenzen darstellen. So haben 80,4% (n = 41 von 51) aller dringlich operierten Patienten keine Probleme mit der Mobilität. Dieser Anteil liegt in der notfallmäßig operierten Gruppe bei nur 65,1%.

Tendenziell treten bei Patienten in der als Notfall operierten Gruppe ebenso häufiger Probleme in den Kategorien Selbstversorgung und Alltagssituationen auf.

Tabelle 16 zeigt die Antworten der Patienten mit NSTEMI Präsentation bei Vorstellung. Auch hier lassen sich analog Tendenzen erkennen, beispielsweise bei Angaben zur Mobilität und Selbstversorgung.

Parameter	Dringlich n = 47 (61,0%)	Notfällig n = 30 (39,0%)	P-Wert
Mobilität			0,10
Keine Probleme	38 (80,9)	19 (63,3)	
Einige Probleme	8 (17,0)	11 (36,7)	
Extreme Probleme	1 (2,1)	0 (0)	
Selbstversorgung			0,06
Keine Probleme	44 (93,6)	23 (76,7)	
Einige Probleme	2 (4,3)	6 (20,0)	
Extreme Probleme	1 (2,1)	1 (3,3)	
Alltagssituationen			0,43
Keine Probleme	41 (87,2)	23 (76,7)	
Einige Probleme	5 (10,6)	5 (16,7)	
Extreme Probleme	1 (2,1)	2 (6,7)	
Schmerzen/Beschwerden			0,44
Keine Probleme	29 (61,7)	20 (66,7)	
Einige Probleme	18 (38,3)	9 (30,0)	
Extreme Probleme	0 (0)	1 (3,3)	
Angst			0,77
Keine Probleme	27 (57,4)	19 (63,3)	
Einige Probleme	16 (34,0)	8 (26,7)	
Extreme Probleme	4 (8,5)	3 (10,0)	

Tabelle 16: Lebensqualität in Kategorien, Darstellung der telefonischen Befragung des NSTEMI-Patientenkollektivs im Ein-Jahres-Follow-Up
kategoriale Variablen: n (%)
NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Der in extremis operierte Patient (NSTEMI) berichtet nach einem Jahr von keinen Problemen in den Kategorien Mobilität, Selbstversorgung und Alltag sowie von einigen Problemen in den Kategorien Angst und Schmerzen/Beschwerden.

Der ebenfalls telefonisch erhobene Score der subjektiven Lebensqualität in Prozent (Tabelle 17) nahm über alle Gruppen (gesamtes Patientenkollektiv) bei $n = 89$ Werte zwischen 60% und 100% an.

Parameter	Dringlich $n = 48$ (53,9%)	Notfällig $n = 40$ (44,9%)	Reanimationssituation $n = 1$ (1,1%)	P-Wert
Lebensqualität subjektiv (gesamtes Patientenkollektiv)	80,2 ± 8,0	82,0 ± 7,9	68	0,20 (0,32)
	$n = 45$ (60,8%)	$n = 28$ (37,8%)	$n = 1$ (1,4%)	
Lebensqualität subjektiv (NSTEMI-Kollektiv)	80,2 ± 8,0	82,1 ± 7,9	68	0,20 (0,31)

Tabelle 17: Subjektive Lebensqualität in Prozent (0% = keine Lebensqualität, 100% = volle Lebensqualität) im Ein-Jahres-Follow-Up nach CABG bei AMI

Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; CABG: aortokoronare Bypassoperation; AMI: Akuter Myokardinfarkt

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit NSTEMI- oder STEMI-Präsentation.

4 Diskussion

4.1 Ist die Wahl des CABG-Operationszeitpunktes Letalitäts-relevant?

Es ist eine lang diskutierte Frage – zu welchem Zeitpunkt sollte ein AMI mittels CABG revaskularisiert werden? Während bei Auftreten eines STEMI seit Jahren die Devise zählt „time is muscle“ und eine primäre PCI innerhalb von 90 Minuten standardmäßig als first-line Therapie empfohlen wird⁵⁶, ist die Empfehlung für eine CABG in diesem Setting sehr zurückhaltend, eine Zeitangabe und Prädispositionsfaktoren bleiben unklar⁵⁵. Noch unklarer wird die Situation bei Vorliegen eines NSTEMI.

Es lässt sich festhalten – die Letalität in der unmittelbaren postoperativen Phase ist bei notfällig versus dringlich operierten Patienten erhöht. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass dieses Phänomen in der Tatsache begründet wird, dass sich notfällig operierte Patienten grundsätzlich in einem kritischeren Gesundheitszustand befinden (siehe Kapitel 3.2.2.1). Auch als Grund für eine nicht-abwartende Operationsentscheidung werden häufig persistierende Symptomaten oder eine instabile Hämodynamik angegeben (siehe Kapitel 3.2.2.3).

Bei NSTEMI-Präsentation relativiert sich dieser initiale Überlebensvorteil mit von CABG zunehmendem zeitlichen Abstand, so dass die Letalität bei postoperativ entlassenen Patienten in der Notfallgruppe trotz der vorgängig beschriebenen Faktoren des kritischeren Zustandes niedriger war. Es bleibt zu erwähnen, dass auf Grund der allgemein niedrigen Todeszahlen sich diese Unterschiede grundsätzlich als geringfügig darstellen und eher als Tendenz zu sehen sind.

Es soll diskutiert werden, warum in diesem Fall eine umgehende Versorgung trotz innerklinisch erhöhter Letalitätsraten zu favorisieren sein könnte um letztlich das Langzeit-Outcome der Patienten zu verbessern.

Diese initial erhöhten Letalitätsraten bei umgehender Operation nach Diagnosestellung werden häufiger in der Literatur berichtet.

So folgerten Weiss et. al. aus einer retrospektiven Analyse von 9476 Patienten, welche zwischen 1999 und 2005 in Kalifornien einer CABG bei AMI unterzogen wurden, dass eine an den Tagen 0-2 gegenüber den

Tagen 3-5 nach AMI durchgeführte Revaskularisation mit einer erhöhten innerklinischen Letalität einher gehen¹⁰⁸. Sie unterschieden nicht zwischen NSTEMI und STEMI. Als Erklärung für das verbesserte Outcome nach verzögerter Operation diskutierten sie einen IRI, einen mittlerweile anerkannten und wichtigen Faktor im gesamthaft verursachten Schaden durch einen AMI. Durch immer weiter verbesserte und gesteuerte Myokardreperfusion bei gezielter Kardioplegie kann der IRI zunehmend suffizienter während der CABG minimiert werden^{21,46,112}.

Wir wollen auch NSTEMI- und STEMI-Präsentationen separiert betrachten, um den verschiedenen Pathomechanismen gerecht zu werden.

Schon der deutlich häufigere kritische präoperative Zustand (Vasoaktiva- und/oder Inotropikabedarf, Beatmungspflichtigkeit, Reanimationspflichtigkeit, Notwendigkeit der mechanischen Kreislaufunterstützung, kardiogener Schock) bei STEMI-Präsentation und ebenso eine erhöhte 30-Tages-Letalität in unserem Kollektiv zeigen, warum dies wichtig ist.

Weiterhin ist zu bedenken, dass eine Erhöhung der Letalität bei zeitkritisch operierten Patienten auch dadurch bedingt ist, dass kritisch kranke, hämodynamisch instabile Patienten häufig nicht für eine verzögerte Operationstaktik in Frage kommen. Ihr Letalitätsrisiko ist per se erhöht⁴⁸.

Unsere Daten konnten trotz dieses Bias zeigen, dass NSTEMI-Patienten, die zeitnah operativ versorgt wurden, ab dem Verlegungszeitpunkt aus der Klinik niedrigere Letalitätsraten aufwiesen, im Vergleich zur verzögert operierten Gruppe. Dies spricht dafür, dass Patienten mit NSTEMI davon profitieren, noch am selben Arbeitstag mittels CABG revaskularisiert zu werden.

Diskussionsbedarf bietet sicher die Aussage von Case et al.²⁶. Er stellte auf Grund ihrer retrospektiven Registeranalyse von über 57000 Patienten, welche 2016 in den USA bei NSTEMI hospitalisiert und mittels CABG versorgt wurden, fest, dass eine frühe CABG (am Tag der Aufnahme) mit der höchsten innerklinischen Letalität einhergeht, diese an Tag 2 und 3 abfällt und im weiteren Verlauf wieder deutlich ansteigt. Leider wurde weder ein präoperativer gesundheitlicher Status beispielsweise mittels

GRACE-Scores beschrieben, noch (sonstige) Gründe für die Wahl des Operationszeitpunktes³⁴.

Auch Lang et al. führten 2022 eine Metaanalyse zur Untersuchung des bestmöglichen Zeitpunktes einer CABG nach AMI durch und schlossen dabei 19 Studien mit knapp 114000 Datensätzen ein. Vier Studien davon betreffen die NSTEMI-Population⁶⁴. Auch hier wurde die innerklinische Sterblichkeit als primäres Outcome definiert. Es fand sich kein Unterschied in der Letalität bei NSTEMI-Patienten beim Vergleich der erfolgten CABG in den ersten 24 Stunden und später. Angemerkt wurde aber der erhöhte Bedarf an Klinikressourcen bei späterer operativer Versorgung ohne Nutzen für den Patienten, ein wichtiger Punkt, der gerade in Zukunft bei immer weniger verfügbaren Behandlungskapazitäten zunehmend an Relevanz gewinnen wird.

Parikh et al.⁸⁰ zeigten in ihrer Registeranalyse 2010 ebenfalls keine Unterschiede der innerklinischen Letalität bei NSTEMI in Abhängigkeit des Operationszeitpunktes (< 48 Stunden vs. > 48 Stunden), stellten aber fest, dass zwischen 2002 und 2008 70% aller CABG Operationen verzögert stattfanden, deutlich häufiger, als es in unserem Kollektiv der Fall war.

Die zitierten Veröffentlichungen präsentieren nur selten Follow-Up Untersuchung. Eine Fixierung auf die innerklinische Sterblichkeit bietet ebenfalls per se kein ausreichendes Abbild der patienten- und langzeitorientierten Versorgung.

Auch wenn sich die oben zitierten prozentualen Raten auf Grund der unterschiedlichen Zeitspannen nicht direkt mit denen der Universitätsklinik Gießen vergleichen lassen, fällt auf, dass das Universitätsklinikum Gießen mit 49,6% aller CABG-Operationen bei AMI noch am Tag der Aufnahme deutlich häufiger eine zügige Revaskularisation anstrebt, als es beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika der Fall ist. Die innerklinische Sterblichkeit liegt bei NSTEMI und nachfolgender CABG am Universitätsklinikum Gießen mit gesamthaft 2,6% niedriger als die von Parikh et al. aufgeführten 3,7%, was auch auf unterschiedliche Gesundheitssysteme zurückzuführen ist.

Weitere Überlegungen sollen die Vermutung, dass die Langzeitletalität durch eine umgehende CABG verbessert werden könnte, untermauern:

Die 30-Tages-Letalität bei Patienten mit NSTEMI, die innerhalb von sechs Stunden nach primärer Angiographie mittels CABG versorgt werden konnten, gleicht der des elektiv revaskularisierten Patienten. In der betrachteten Kohorte befanden sich 11% der Patienten im kardiogenen Schock. Dies gleicht dem Anteil in unserer Notfall-Patientengruppe⁶¹.

Grieshaber et al. zeigten einen weiteren Punkt, der für eine zügige Operation spricht: 12% aller hämodynamisch stabilen Patienten, welche bei AMI erst im Verlauf revaskularisiert werden sollten, entwickelten präoperativ ein LCOS. Die Letalität verdreifachte sich damit nahezu. Eine unmittelbare Operation wiederum zeigte eine ähnliche Letalität bei besserem Langzeitüberleben (Sieben-Jahres-Follow Up)^{48,47}.

Es sollte also ebenso Wert auf das Langzeitergebnis der Revaskularisation gelegt werden, beispielsweise durch ein Mehrjahres-Follow-Up.

Bianco et al. betrachten in ihrer Single-Center Analyse 1690 NSTEMI-Patienten, und teilen diese in CABG < 24 Stunden (n = 238) und > 24 Stunden (n = 1452) ein, ähnlich zu unserem Vorgehen¹⁵. Die Arbeitsgruppe stellt im Ein-Jahres- und auch im Fünf-Jahres-Follow Up eine ähnliche Letalität der Operationsgruppen fest. Als sekundäre Endpunkte fallen allerdings bei verzögert operierten Patienten ein häufigeres neuauftretendes Vorhofflimmern (31,6% vs. 25,5%) und eine höhere Re-Operationsrate (3,88% vs. 0,72%) auf.

Auch Fox et al. finden ebenfalls zur selben Conclusio wie die vorliegende Arbeit: Eine früh-invasive Strategie (dort innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme) kann mit einem erhöhtem Risiko für einen innerklinischen Tod einhergehen, zeigt sich aber im Follow-Up nach Entlassung mit einem wahrscheinlicheren Langzeitüberleben und weniger Re-AMI³⁹. Dies unterstützt eine Forschungsgruppe des Herzzentrums Leipzig um Davierwala, welche durch eine Single-Center Studie zu einem vergleichbaren Fazit kamen³¹.

Alle dargestellten Werke zeigen bei divergierenden Endpunkten in erster Linie einen hohen Forschungsbedarf im Sinne von nötigen randomisiert kontrollierten Studien zur Beantwortung der Frage, welcher Zeitpunkt mit dem besten Outcome bei NSTEMI Patienten und geplanter CABG-Versorgung einhergeht.

Wichtig ist weiterhin eine Langzeitbetrachtung, die über die 30-Tages-Letalität hinaus geht, um auch die Spätfolgen einer gegebenenfalls längeren Ischämiezeit und folgender Reperfusion zeigen zu können. Ein zu beachtender Punkt ist dabei auch die Betrachtung der Symptomlast im mehrjährigen Follow-Up und die (erhaltene) Lebensqualität.

Wir können aber schon mit dieser Registerarbeit direkte Hinweise darauf geben, dass eine frühe Revaskularisation mittels CABG bei NSTEMI zu einem verbesserten Langzeitüberleben nach erfolgreicher Entlassung beitragen kann.

4.2 Welche Gründe sorgen für eine zügige oder verzögerte Operation?

Der kardiogene Schock gilt als Indikator für eine umgehend anzustrebende Revaskularisation, unabhängig der Infarktpräsentation⁶⁵. Wegweisend war hier die SHOCK-Studie⁵⁵. Sie konnte 1999 zeigen, dass Patienten im kardiogenen Schock bei AMI von einer zügigen Revaskularisation - unabhängig vom Verfahren - im Vergleich zur medikamentösen Therapie mit gesteigertem Überleben im Ein-Jahres-Follow-Up profitieren. Bei diesen High-Risk CABG Eingriffen sorgt ebenfalls der Einsatz einer IABP für eine verringerte Letalität¹⁰⁵. Ebenfalls sollte bei Zeichen einer weiterhin bestehenden kardialen Ischämie eine Notfall-CABG in Erwägung gezogen werden. Diese kann auch bei schon erfolgten Reanimationsmaßnahmen zum verbesserten Überleben des Patienten führen^{10,1}.

Während unsere retrospektiven Gespräche vor allem die hohe Symptomlast (sowohl bei STEMI als auch NSTEMI) als subjektiver Grund für eine dringliche Operation anführten, objektivierte Grieshaber et al. Faktoren für eine erhöhte Letalität respektive das Entwickeln eines LCOS bei verzögerter Operation: Unter anderem das Alter, der EuroSCORE II und das präoperative Serum-Laktat korrelieren in der multivarianten Regressionsanalyse. Zusätzlich korreliert die Höhe des Serum-Troponins mit der Wahrscheinlichkeit eines LCOS im Verlauf⁴⁸. Faktoren, die für eine unmittelbare Operation sprechen.

Ein weiterer erfasster subjektiver Grund, welcher bisher wenig Beachtung in der Primärliteratur gefunden hat, aber bei mehr als jedem fünften eilend operierten Patienten in dieser Studie eine Rolle gespielt hat, war eine gefährdende Koronarmorphologie wie eine stark ausgeprägte KHK.

Der stabile klinische Zustand ist ein wichtiger Faktor, der in unserer Kohorte zu einer verzögerten Operation beiträgt. Interessanterweise zeigen andere Autoren, gerade aus dem amerikanischen Raum, häufiger in ihren Arbeiten auf, dass Patienten mit höherem Risikoprofil eher auf die folgenden Arbeitstage nach Infarktbeginn verschoben werden⁸⁰. Patienten in kritischem Zustand profitieren allerdings nicht von einer verzögerten Operation. Sicherlich ist für die Vergleichbarkeit hier eine einheitliche Definition notwendig. Es sollte grundsätzlich das Risikoprofil, welches unter anderem Vorerkrankungen und Vormedikation wie

Niereninsuffizienz oder Thrombozytenaggregationshemmer beinhaltet, mit der klinischen Präsentation des Patienten korreliert werden. Letztere enthält auch Faktoren wie eine nötige medikamentöse oder mechanische Kreislaufunterstützung oder das Vorliegen eines kardiogenen Schocks.

4.3 Hat der CABG-Operationszeitpunkt Einfluss auf Folgeerkrankungen und die Lebensqualität?

Die Frage nach dem optimalen Operationszeitpunkt bleibt letztendlich nicht ausschließlich anhand der Letalität zu beantworten. Deshalb betrachten wir objektive und subjektive Punkte wie die notwendigen Nachbetreuungen und Wiederbehandlungen oder die Lebensqualität der Patienten im Ein-Jahres-Follow-Up.

Die signifikant perioperativ häufiger aufgetretenen Hirnschädigungen bei beiden Infarktpräsentationen (davon keine schwerwiegende, persistierende Hirnschädigung im Ein-Jahres-Follow-Up des NSTEMI Kollektivs) bei notfallmäßig operierten Patienten führen dabei nicht zu einer postoperativ verminderten Lebensqualität im Ein-Jahres-Follow-Up.

Der Anteil an Patienten, welche den kombinierten Endpunkt MACCE erleiden, ist unter den NSTEMI-Patienten bei unverzüglich operierten Patienten tendenziell niedriger. Der Vorteil einer frühen Behandlung konnte ebenfalls bei NSTEMI Revaskularisation mittels PCI nachgewiesen werden⁷⁷. Ebenfalls treten bei verzögert operierten Patienten häufiger Vorhofflimmern auf und es werden mehr Re-Operationen notwendig¹⁵.

Rojas et al.⁹² zeigten zwar 2019 in einem veröffentlichtem Sechs-Monats-Follow-Up keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Auftreten von MACCE, der direkte Vergleich fällt allerdings schwer: Die frühe Operationsgruppe wurde dort mit < 72 Stunden deutlich weiter gefasst.

Bemerkenswert ist ebenfalls, dass keiner der NSTEMI-Patienten nach notfälliger Versorgung eine Re-Revaskularisation benötigte oder auf ein Nierenersatzverfahren im Ein-Jahres-Follow Up angewiesen war. Diese Ereignisse traten jeweils häufiger in der verzögert versorgten Gruppe auf.

Eine umgehende Revaskularisation scheint somit nicht nur die Wahrscheinlichkeit für das Überleben nach Entlassung zu erhöhen, sondern vor unerwünschten Effekten nach CABG zu schützen.

Es ist bekannt, dass CABG die Lebensqualität im Mehr-Jahres-Follow-Up bei nur 2,9% der behandelten Patienten nicht verbessert, und somit über 97% der Patienten auch subjektiv von der Behandlung profitieren³⁷. Hinweise auf Unterschiede der Lebensqualität bei dringlicher oder

notfallmäßiger Versorgung sind soweit bekannt bisher nicht veröffentlicht worden. Auch unsere Befragung der subjektiven Lebensqualität brachte nur ein uneindeutiges Ergebnis hervor.

4.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Viele der zugrundeliegenden Daten der vorliegenden Arbeit konnten prospektiv erfasst werden und versprechen so eine hohe Datenqualität.

Einige Datenpunkte mussten postoperativ aus dem Klinikinformationssystem gewonnen werden und sind abhängig vom Dokumentierenden und unterliegen einer gewissen Fehleranfälligkeit des klinischen Alltags, welche nicht näher bestimmt werden kann. Außerdem handelt es sich bei den betrachteten Patienten häufig um notfallmäßige Zuweisungen aus externen Kliniken, verbunden mit mündlichen Übergaben und zum Teil ohne schriftliche Zusammenfassungen. Es ist also mit einer gewissen Verzerrung zu rechnen, welche unabhängig von den Operationsgruppen auftritt.

Es lassen sich naturgemäß in einer Registerstudie trotz prospektiv erhobenen Daten keine Kausalitäten beweisen, sondern lediglich Zusammenhänge aufzeigen, welche in weiteren Arbeiten detailliert betrachtet werden können.

Leider konnte die ursprüngliche Fallzahlplanung von 140 eingeschlossenen Patienten pro Jahr nicht erreicht werden, und so selten Signifikanzen bei mangelnder Power nachgewiesen werden.

Eine Randomisierung und bestenfalls Verblindung bei der Entscheidung des Operationszeitpunktes wird für aussagekräftigere Studien unabdingbar sein, um beeinflussende Faktoren wie Operationskapazitäten und subjektive Entscheidungen durch den Operateur möglichst auszugleichen.

Die Follow-Up-Untersuchungen erfolgten telefonisch, über die zum Zeitpunkt des Klinikaufenthalts erfragten Kontaktnummern (inklusive Reservekontaktdaten) der Patienten. In einigen Fällen konnten Patienten trotz allem nicht kontaktiert werden. Dort wurde, soweit möglich der Kontakt zum Hausarzt gesucht. Bei trotz aller Bemühungen nicht verfügbaren Daten, wurde der komplette Datensatz aus der Follow-Up Betrachtung exkludiert. Es ergibt sich eine Follow-Up Rate von 77,1%.

4.5 Ausblick

Der optimale Operationszeitpunkt für einen Patienten, welcher sich mit NSTEMI präsentiert und mittels CABG versorgt werden soll, bleibt weiterhin ein kontrovers diskutiertes Thema. Es konnten zu dieser Debatte wertvolle Hinweise in der vorliegenden Arbeit gesammelt werden.

Dazu zählt eine nicht signifikante, aber erhöhte innerklinische Sterblichkeit bei notfallmäßig operierten Patienten, welche auch auf den häufigeren präoperativen kritischen Zustand zurückzuführen ist.

Es wurden allerdings ebenfalls Hinweise auf eine verbesserte Langzeitprognose nach notfalliger Operation und erfolgreicher Entlassung aus der Klinik gezeigt. Diese spiegelt sich nicht nur in einer dann absolut betrachteten niedrigeren Ein-Jahres-Letalität wider, sondern auch in einem selteneren Auftreten von MACCE, dauerhaften Dialysepflichtigkeiten und notwendigen Re-Revaskularisationen, trotz der häufig schlechteren Ausgangssituation prä-CABG.

Während der Durchführung dieser Arbeit wurde eine autarke registerbasierte Datenbank etabliert, in welche weiterhin Patienten deutschlandweit inkludiert werden. Es konnte ein über mehrere Entwicklungsstufen laufendes Projekt finalisiert werden, das nun eine gezielte Datenextraktion in einem tabellenbasierten Statistikprogramme wie beispielsweise IBM® Statistics SPSS® ermöglicht.

Somit bildet das GERMIN-SURG-Register weiterhin eine plattform- und standortunabhängige Grundlage zur Forschung an multizentrischen Daten aus Deutschland von Patienten, welche durch die Herzchirurgie und die aortokoronaren Bypassoperation bei AMI versorgt werden konnten. Ein weiteres Follow-Up nach fünf Jahren kann außerdem Daten liefern, welche für die weitere Langzeitprognose entscheiden sein könnten.

Um ein indirektes Maß für die Abschätzung des Reperusionsmyokardschadens zu eruieren, ließe sich in kommenden Untersuchungen auch beispielsweise die im Register erfasste präoperative und postoperative linksventrikuläre Pumpfunktion vergleichen, um damit weitere Auswirkungen durch unterschiedliche Operationszeitpunkte nach AMI aufzuzeigen.

Es bleibt als Ausblick eine stets weiterwachsende Datenbank, mit deren Hilfe in Zukunft noch ungeklärte Fragen und Prädiktoren für eine bestmögliche Patientenversorgung erklärt werden könnten, mit folgenden, hoffentlich randomisierten, verblindeten und standardisierten Projekten, um weitere Einblicke in dieses, an kardiochirurgischen Standorten täglich präsente Thema zu erlangen.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsch

Die Inzidenz koronarer Herzkrankheiten, insbesondere des Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarktes, bleibt beständig hoch. Eine klare Evidenz bezüglich der präferierten Revaskularisationsstrategie und vor allem deren zeitlicher Umsetzung bei akutem NSTEMI fehlt weiterhin. Vorgängige Arbeiten zeigen vermehrt Vorteile einer umgehenden CABG-Operation versus einer verzögerten Versorgung, unter anderem durch Vermeidung oder Unterbindung eines LCOS. Angegebene Letalitätsraten differieren in der Literatur allerdings stark, Follow-Up-Untersuchungen sind selten. Das prospektive, multizentrische GERMIN-SURG-Register mit Follow-Up-Untersuchung wurde zur Darstellung der Kurz- und Langzeitletalität, des perioperativen Verlaufs und der Langzeitfolgen in Abhängigkeit des Operationszeitpunktes bei AMI für die vorliegende Arbeit etabliert. Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden 149 Patienten mit AMI (NSTEMI: $n = 117$, 78,5%) eingeschlossen. Bei NSTEMI erfolgte die CABG in 41,8% ($n = 49$) notfällig, also vor Anbruch des nächsten Arbeitstages, sowie in 57,3% ($n = 67$) dringlich innerhalb von 168 Stunden nach Diagnosestellung. Präoperativ befanden sich Patienten in der Notfall-Gruppe häufiger in einem kritischen Zustand, unter anderem wurde vermehrt eine IABP installiert ($p = 0,04$). Das Ein-Jahres-Follow-Up ($n = 84$) nach CABG bei NSTEMI ergab bei begrenzter Fallzahl Hinweise auf seltener notwendige Re-Revaskularisationen bei notfälliger OP (6,4% vs. 0%, $p = 0,28$) sowie weniger MACCE (17,6% vs. 6,3%, $p = 0,19$), trotz vermehrten Auftretens von perioperativen Hirnschädigungen ($p < 0,01$). Die Kurz- und Langzeitletalität sowie die Lebensqualität differierten nicht markant in den Operationsgruppen, unabhängig vom präoperativen Status.

Die umgehende CABG-Operation scheint bei Patienten mit akutem NSTEMI unabhängig vom kritischen oder nicht-kritischen präoperativem Status sicher durchführbar und weist einen wahrscheinlich günstigen Langzeitverlauf auf, ohne die Letalität oder Lebensqualität zu beeinträchtigen. Zur Validierung dieser Erkenntnisse und zur Identifikation relevanter Faktoren für die Auswahl des CABG-Zeitpunktes sind weiterführende randomisierte Studien vonnöten.

5.2 Englisch

The incidence of coronary heart diseases, and in particular that of non-ST-elevation-myocardial infarction, remains consistently high. There is still a lack of clear evidence regarding the preferred revascularization strategy in acute NSTEMI and its timing. Previous studies increasingly demonstrate the advantages of immediate coronary artery bypass grafting (CABG) over delayed intervention, including the avoidance or mitigation of low cardiac output syndrome (LCOS). However, reported lethality rates vary widely in the literature, and follow-up investigations are infrequent.

The prospective, national multicenter GERMIN-SURG registry with follow-up examination was established to depict short- and long-term lethality, perioperative course and long-term consequences, depending on the timing of CABG in AMI.

A total of $n = 149$ patients with AMI (NSTEMI: $n = 117$, 78,5%) were included. In NSTEMI, CABG was performed emergently in 41,8% ($n = 49$), so before the start of the next working day, and in 57,3% ($n = 67$) urgently within 168 hours of diagnosis. Preoperatively, patients in the emergency group were more frequently in a critical condition, including a higher incidence of IABP installation ($p = 0,04$).

In NSTEMI, the one-year follow up ($n = 84$) after CABG in AMI the group of emergency surgery showed indications of less frequent need for revascularization (6,4% vs. 0%, $p = 0,28$) as well as fewer MACCE (17,6% vs. 6,3%, $p = 0,19$), despite an increased incidence of perioperative stroke ($p < 0,01$). In NSTEMI short- and long-term lethality as well as quality of life did not differ between groups, regardless of preoperative status.

Immediate CABG in patients with acute NSTEMI, whether in a critical or non-critical preoperative condition, appears to be safely performed with a likely favorable long-term outcome without altering lethality or quality of life.

We need further investigations with a larger, randomized sample-size to support these findings and identify crucial factors for determining the timing of surgery among the multitude of possible influencing variables.

6 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Das akute Koronarsyndrom.....	2
Abbildung 2: Sterblichkeit des akuten Myokardinfarkts in Deutschland....	4
Abbildung 3: Inzidenzraten des AMI.....	5
Abbildung 4: Entstehung eines atherosklerotischen Plaques.....	7
Abbildung 5: Ruptur eines atherosklerotischen Plaques.....	8
Abbildung 6: Risikokriterien bei Patienten mit NSTEMI-AKS.....	14
Abbildung 7: Zeitpunkte Datenaufnahme.....	29
Abbildung 8: Startseite www.germin-surg.de	37
Abbildung 9: Microsoft-Access Datenbank als Vorläufer.....	89
Abbildung 10: Erfasste Parameter im GERMIN-SURG-Register.....	90
Abbildung 11: exemplarische Subject Matrix.....	94
Abbildung 12: Add Subject.....	94
Abbildung 13: Freihandeingaben im GERMIN-SURG-Register.....	95
Abbildung 14: Multiple-Choice-Parameter im GERMIN-SURG-Register..	95

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika.....	44
Tabelle 2: Präoperative Infarktpräsentation.....	45
Tabelle 3: Präoperative Infarktpräsentation im NSTEMI-Kollektiv.....	46
Tabelle 4: Gründe für notfällige CABG nach AMI.....	47
Tabelle 5: Gründe für dingliche CABG nach AMI.....	48
Tabelle 6: Intraoperative CABG-Daten.....	49
Tabelle 7: Innerklinische postoperative Letalität nach CABG bei AMI....	50
Tabelle 8: Postoperative Letalität nach CABG bei AMI.....	50
Tabelle 9: 30-Tage- und Ein-Jahres-Letalität nach CABG bei AMI.....	51
Tabelle 10: Postoperative innerklinische Daten.....	53
Tabelle 11: Postoperative innerklinische Daten im NSTEMI Kollektiv....	54
Tabelle 12: Postoperative innerklinische Daten im NSTEMI-Kollektiv mit präoperativ nicht kritischem Zustand.....	55
Tabelle 13: MACC-Events im Ein-Jahres-Follow-Up.....	56
Tabelle 14: Sekundäre Endpunkte im Ein-Jahres-Follow-Up.....	57
Tabelle 15: Lebensqualität in Kategorien im Ein-Jahres-Follow-Up.....	58
Tabelle 16: Lebensqualität in Kategorien im NSTEMI-Kollektiv.....	59
Tabelle 17: Subjektive Lebensqualität in % im Ein-Jahres-Follow-Up....	60

8 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ARR	absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
AKS	akutes Koronarsyndrom
AMI	akuter Myokardinfarkt
BMI	Body-Mass-Index
CC	Kontingenzkoeffizient
CDM	Clinical Data Management
CABG	aortokoronare Bypassoperation
COX	Cyclooxygenase
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
ECLS	extrakorporaler Life-Support
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
eCRF	elektronisches Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	extrakorporale Zirkulation
EZM	extrazelluläre Matrix
GERMIN-SURG.	German Registry for Surgical Treatment of Myocardial Infarction
HLM	Herzlungenmaschine
HKU	Herzkatheteruntersuchung
IABP	intraaortale Ballonpumpe
iAP	instabile Angina Pectoris
IRI	ischämischer Reperfusionsschaden
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCOS	Low-Cardiac-Output Syndrom
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LIMA	Left internal mammary artery
LVAD	Left ventricular assist device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events

MR.....	Magnetresonanz
MVO.....	Mikrovaskuläre Obstruktion
NSTE-AKS.....	Nicht-ST-Hebungs-Akutes Koronarsyndrom
NSTEMI.....	Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
NYHA.....	New York Heart Association
OCT.....	optische Kohärenztomografie
OP.....	Operation
PCI.....	perkutane Koronarintervention
RIVA.....	Ramus interventricularis anterior
RIMA.....	Right internal mammary artery
RWBS.....	regionale Wandbewegungsstörungen
SekMI....	Sektion Medizinische Information in Anästhesie und Intensivmedizin
SMC.....	glatte Muskelzellen
STEMI.....	ST-Hebungsmyokardinfarkt
TAH.....	Thrombozytenaggregationshemmung
TF.....	Tissue Factor
V.	Vena

9 Literaturverzeichnis

1. Acharya D, Gulack BC, Loyaga-Rendon RY, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Data From The Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;101(2):558-566. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.10.051
2. Adam Hammer (1818 - 1878) - Anmerkungen zu einem vergessenen Pionier der Ätheranwendung in der Geburtshilfe. *Anesthesiol Intensivmed Notfal*. 2004;39(5):265-275. doi:10.1055/s-2004-814542
3. Alam SR, Stirrat C, Spath N, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):115. doi:10.1186/s13019-017-0681-6
4. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD, et al. Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;92(3 Pt 2):621-635.
5. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1731-1737. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047
6. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(5):1223-1230. doi:10.1161/01.ATV.11.5.1223
7. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, et al. Testing of Low-Risk Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):1756-1776. doi:10.1161/CIR.0b013e3181ec61df
8. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-e228. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017
9. Andresen D, Voigtländer T, Anders G. 30. Deutscher Herzbericht. Published online 2018.
10. Axelsson TA, Mennander A, Malmberg M, Gunn J, Jeppsson A, Gudbjartsson T. Is emergency and salvage coronary artery bypass grafting justified? The Nordic Emergency/Salvage coronary artery bypass grafting study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(5):1451-1456. doi:10.1093/ejcts/ezv388
11. Baine KR, Engstrøm T, Smits PC, et al. Complete vs Culprit-Lesion-Only Revascularization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):881. doi:10.1001/jamacardio.2020.1251

12. Barthélémy O, Rouanet S, Brugier D, et al. Predictive Value of the Residual SYNTAX Score in Patients With Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(2):144-155. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.025
13. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10). doi:10.1161/CIR.0000000000000659
14. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-1866. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
15. 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. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.11.061
16. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H, eds. *Pathologie: mit rund 150 Tabellen; [Plus im Web, mediscript]*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
17. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal*. 2006;27(7):779-788. doi:10.1093/eurheartj/ehi810
18. Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med*. 2003;9(4):458-462. doi:10.1038/nm841
19. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, et al. Effects of Prior Aspirin and Anti-Ischemic Therapy on Outcome of Patients With Unstable Angina 11This study was supported by Biogen, Inc., Cambridge, Massachusetts. Manuscript received July 28, 1997; revised manuscript received and accepted December 1, 1997. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(6):678-681. doi:10.1016/S0002-9149(97)01006-0
20. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation*. 2013;127(24):2452-2457. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258
21. Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(1):127-139.
22. Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen BS, Robertson JM. Integrated Myocardial Management: Background and Initial Application. *J Cardiac Surgery*. 1995;10(1):68-89. doi:10.1111/j.1540-8191.1995.tb00594.x
23. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73(1):87-94.

24. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered Questions for Management of Acute Coronary Syndrome: Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1391. doi:10.1001/archinte.166.13.1391
25. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-2718. doi:10.1056/NEJMoa0808276
26. Case BC, Yerasi C, Wang Y, et al. Admissions Rate and Timing of Revascularization in the United States in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:24-31. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.010
27. Chang M, Lee CW, Ahn JM, et al. Comparison of Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(3):380-386. doi:10.1016/j.amjcard.2017.04.038
28. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—A meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):915-921. doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.050
29. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71
30. Collet JP, 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. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
31. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015279
32. Davies MJ. CORONARY DISEASE: The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-366. doi:10.1136/heart.83.3.361
33. Dörge H, Neumann T, Behrends M, et al. Perfusion-contraction mismatch with coronary microvascular obstruction: role of inflammation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;279(6):H2587-H2592. doi:10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2587
34. 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. doi:10.1001/jama.291.22.2727
35. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary

- syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *The Lancet*. 2000;355(9219):1936-1942. doi:10.1016/S0140-6736(00)02324-2
36. Ellis PD. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*. Cambridge University Press; 2010.
 37. Etman W, Loutfi M, Ahmed K, Eltahan S, Rayan A. Outcome of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Patients With Intermediate SYNTAX II Score. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(2):101512. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101512
 38. Foraker RE, Guha A, Chang H, et al. Survival After MI in a Community Cohort Study. *Global Heart*. 2018;13(1):13-18. doi:10.1016/j.gheart.2018.01.002
 39. Fox K, Poole-Wilson P, Clayton T, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):914-920. doi:10.1016/S0140-6736(05)67222-4
 40. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(22):2435-2445. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.007
 41. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol*. 1981;103(2):181-190.
 42. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue Angioplasty after Failed Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758-2768. doi:10.1056/NEJMoa050849
 43. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-1375. doi:10.1056/NEJM198705283162204
 44. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2149-2156. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.064
 45. Grieshaber P, Böning A. Chirurgische Myokardrevaskularisation bei infarktbedingtem kardiogenem Schock: Was wissen wir derzeit? *Z Herz- Thorax- Gefäßchir*. 2021;35(5):277-282. doi:10.1007/s00398-021-00450-1
 46. Grieshaber P, Böning A. Myokardprotektion. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir*. 2017;31(5):315-327. doi:10.1007/s00398-017-0176-8
 47. Grieshaber P, Hamiko M, Albert M, et al. Surgical Myocardial Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: Data from the GERMIN-SURG Registry. In: ; 2022:s-0042-1742882. doi:10.1055/s-0042-1742882

48. 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. doi:10.1093/icvts/ivx188
49. Grothusen C, Friedrich C, Attmann T, et al. Coronary artery bypass surgery within 48 hours after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;52(2):297-302. doi:10.1093/ejcts/ezx112
50. Habicher DM, Zajonz DT, Erb DJ, et al. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. :328.
51. Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Koronararterien des Herzens. Am Krankenbette konstatiert und mitgeteilt. *Wien med. Wochenschr*. 1878:97-102.
52. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non–ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiology Clinics*. 2018;36(1):37-52. doi:10.1016/j.ccl.2017.08.003
53. Herold G, Dr. Gerd Herold. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.*; 2020.
54. Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:17-23. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.010
55. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9):625-634. doi:10.1056/NEJM199908263410901
56. 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. *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
57. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients With Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(19):1748-1758. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.071
58. Katritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2011;32(1):32-40. doi:10.1093/eurheartj/ehq276
59. Kaul P, David Naylor C, Armstrong PW, Mark DB, Theroux P, Dagenais GR. Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(7):e225-e231. doi:10.1016/S0828-282X(09)70506-9

60. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *The Lancet*. 2006;367(9510):579-588. doi:10.1016/S0140-6736(06)68148-8
61. Khaladj N, Bobylev D, Peterss S, et al. Immediate surgical coronary revascularisation in patients presenting with acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8(1):167. doi:10.1186/1749-8090-8-167
62. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis: A Chronic Inflammatory Disease With an Autoimmune Component. *Circ Res*. 2018;123(10):1118-1120. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313816
63. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β -blocker therapy: Results from the American College of Cardiology's NCDR®. *American Heart Journal*. 2011;161(5):864-870. doi:10.1016/j.ahj.2011.01.006
64. Lang Q, Qin C, Meng W. Appropriate Timing of Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Acute Myocardial Infarction Patients: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:794925. doi:10.3389/fcvm.2022.794925
65. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(2):e21-e129. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.006
66. Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AM, Becker H. Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80(3):350-359.
67. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and Macrophage Dynamics During Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1506-1516. doi:10.1161/ATVBAHA.110.221127
68. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-2013. doi:10.1056/NEJMra1216063
69. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes: The "Vulnerable Plaque" and Superficial Erosion. *Circ Res*. 2019;124(1):150-160. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098
70. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-325. doi:10.1038/nature10146
71. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-3488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878

72. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(1):40-47. doi:10.1016/j.amjmed.2010.07.023
73. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(4):734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
74. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
75. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention*. 2014;10(1):31-37. doi:10.4244/EIJV10I1A7
76. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-563. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
77. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71. doi:10.1001/jama.300.1.71
78. OpenClinica (c). OpenClinica LGPL License. OpenClinica LGPL License. Published January 12, 2020. <https://www.openclinica.com/openclinica-lgpl-license/>
79. Paradies V, Chan MHH, Hausenloy DJ. Strategies for Reducing Myocardial Infarct Size Following STEMI. In: Watson TJ, Ong PJ, Tcheng JE, eds. *Primary Angioplasty*. Springer Singapore; 2018:307-322. doi:10.1007/978-981-13-1114-7_22
80. 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. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(4):419-427. doi:10.1016/j.jcin.2010.01.012
81. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2070-2076. doi:10.1093/eurheartj/ehx786
82. Pavasini R, Biscaglia S, Barbato E, et al. Complete revascularization reduces cardiovascular death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2020;41(42):4103-4110. doi:10.1093/eurheartj/ehz896

83. Pilarczyk K, Bauer A, Boening A, et al. S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“. *Thorac cardiovasc Surg*. 2015;63(S 02):S131-S196. doi:10.1055/s-0034-1395942
84. Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non–ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2016;175:56-65. doi:10.1016/j.ahj.2016.01.021
85. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798
86. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):2995-3006. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.029
87. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, et al. Complete Versus Culprit-Only Lesion Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17):1989-1999. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.089
88. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. 2017;389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8
89. Reith S, Marx N, Kersten A. Das akute Koronarsyndrom. *Dtsch med Wochenschr*. 2015;140(02):97-103. doi:10.1055/s-0040-100589
90. Reynolds HR. Mechanisms of myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2014;24(4):170-176. doi:10.1016/j.tcm.2013.12.002
91. 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). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
92. Rojas SV, Trinh-Adams ML, Uribarri A, et al. Early surgical myocardial revascularization in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Thorac Dis*. 2019;11(11):4444-4452. doi:10.21037/jtd.2019.11.08
93. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, et al. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(3):264-272. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.082
94. Schnabel R, Post F, Blankenberg S. Diagnose des akuten Koronarsyndroms. *Dtsch med Wochenschr*. 2014;139(S 01):S9-S12. doi:10.1055/s-0033-1360000

95. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *European Heart Journal*. 2018;39(13):1065-1074. doi:10.1093/eurheartj/ehy004
96. Shashkin P, Dragulev B, Ley K. Macrophage Differentiation to Foam Cells. *CPD*. 2005;11(23):3061-3072. doi:10.2174/1381612054865064
97. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *ATVB*. 2010;30(12):2311-2316. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179697
98. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(24):2143-2150. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494
99. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-1844. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890
100. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European Heart Journal*. 2005;26(1):18-26. doi:10.1093/eurheartj/ehi002
101. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2419-2432. doi:10.1056/NEJMoa1710261
102. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
103. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245. doi:10.1093/eurheartj/ehw334
104. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327
105. Wan YD, Sun TW, Kan QC, Guan FX, Liu ZQ, Zhang SG. The Effects of Intra-Aortic Balloon Pumps on Mortality in Patients Undergoing High-Risk Coronary Revascularization: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Coronary Artery Bypass Grafting and Stenting Era. Landoni G, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147291. doi:10.1371/journal.pone.0147291
106. Wegscheider K. Medizinische Register. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2004;47(5):416-421. doi:10.1007/s00103-004-0828-1

107. Weis SM, Cheresh DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature*. 2005;437(7058):497-504. doi:10.1038/nature03987
108. 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):503-511.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.10.042
109. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost*. 2016;115(03):509-519. doi:10.1160/th15-09-0765
110. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(2):315-327. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
111. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-2165. doi:10.1056/NEJMoa0908610
112. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1121-1135. doi:10.1056/NEJMr071667
113. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2011;32(10):1251-1259. doi:10.1093/eurheartj/ehq518
114. Zajonz T, Koch C, Schwiddessen J, et al. Minimized Extracorporeal Circulation Is Associated with Reduced Plasma Levels of Free-Circulating Mitochondrial DNA Compared to Conventional Cardiopulmonary Bypass: A Secondary Analysis of an Exploratory, Prospective, Interventional Study. *JCM*. 2022;11(11):2994. doi:10.3390/jcm11112994

10 Appendix

10.1 Vorläufer GERMIN-Surg: Microsoft Access ® Datenbank

Patienteneinschluss

Entscheidung für CABG durch..	
Syntax Score berechnet?	
Wert Syntax Score	
Geschlecht	
Alter	
BMI	
Nierenfunktion	
extrakardiale Arteriopathie	
eingeschränkte Mobilität	
frühere Herzoperation	
AP Beschwerden in Ruhe?	
Pulmonale Hypertension	
Diabetes mellitus	
Datum Beginn Symptome	
Uhrzeit Beginn Symptome	
Uhrzeit 1. Diagnose (wn. kein AG)	
Datum 1. Diagnose (wn. kein AG)	
Datum 1. Angio	
Uhrzeit 1. Angio	
NYHA Klassifikation	
chro. pulm. Erkrankung	
PreviousMedication	

Gefäßverschlüsse	
Auslöser des AMI	
Hauptläsion behandelt?	
Lokalisation der Hauptläsion	
entscheidender Chirurg Timing	
Hauptstammstenose >50%?	
Gründe für Verzögerung	
Gründe für sofortige Therapie	
Akute Infektion	
Durchführender Chirurg	

Abbildung 9: Microsoft Access-Datenbank als GERMIN-SURG Vorläufer
Als Vorläufer der GERMIN-Surg-Datenbank diente eine eigene konstruierte Microsoft-Access-Datenbank. Es konnte mittels Drop-Down-Menü oder Freitexteingabe gearbeitet werden.

10.2 Erfasste Parameter im GERMIN-SURG-Register

Subject ID
Datenerhebung 1Y p.o.
Leben 1 Jahr p.o.
Leben 30d p.o.
Verstorben innerhalb 30 Tage postoperativ
Absolute Todesfälle ein Jahr postoperativ
Todesfälle ein Jahr postoperativ (Entlassung lebend)
Revaskularisierung 1 Jahr p.o.
Dialysepflichtig 1 Jahr p.o.
Major Stroke 1 Jahr p.o.
major adverse cardiac and cerebrovascular event
Mobilität 1 Jahr p.o.
Selbstversorgung 1 Jahr p.o.
Alltagssituationen 1 Jahr p.o.
Schmerzen/Beschwerden 1 Jahr p.o.
Angst/Depressionen 1 Jahr p.o.
EQ-5D-3L gesamt 1 Jahr p.o.
Lebensqualität subjektiv 1 Jahr p.o.
Sterbedatum
Initiale Präsentation
Geschlecht
Alter
Größe
Gewicht
BMI
Entscheidungsträger für CABG
Gründe für CABG/gegen PCI
Vorbekannte extrakardiale Arteriopathie
Form der extrakardialen Arteriopathie
Form extrakardiale Arteriopathie: Freitext
Eingeschränkte Mobilität
Vorhergehende kardiale Intervention (operativ und nicht-operativ)
Akuter Myokardinfarkt
Zeitpunkt Akuter Myokardinfarkt
Arrhythmien
Vorhofflimmern
CSS Klassifikation
NYHA Klassifikation

Pulmonale Hypertension
Chronische Lungenerkrankung
Diabetes Mellitus
Arterielle Hypertonie
Aktive Endokarditis
Akute Infektion
Immunkomprimiert
Datum Symptombeginn
Uhrzeit Symptombeginn
Datum HKU
Uhrzeit HKU
Betroffene Koronarien
Hauptstammstenose
Äthiologie
Culprit Lesion behandelt vor CABG?
Culprit Lesion bestimmbar?
Culprit Lesion BARI
Bekannte Klappenfehler?
eGFR
Gründe für eine verzögerte Operation
Erhöhte Infektparameter
Akute Infektion
Hohe Infarktparameter
Bestehende Thrombozytogenaggregationshemmung
Innerklinische Politik
Stabiler klinischer Zustand
Akute kardiopulmonale Dekompensation
Logistische Gründe
Gründe für eine sofortige Operation
Erhöhte Infektparameter
Akute Infektion
Hohe Infektparameter
Antikoagulatorische Therapie
Innerklinische Politik
Stabiler klinischer Zustand
Akute kardiopulmonale Dekompensation
Logistische Gründe

Hauptstammstenose
ausgeprägte koronare Herzkrankheit
instabile Hämodynamik
Persistierende Symptomatik
keine Möglichkeit zur Präkonditionierung
Interne Gründe
Perforation während PCI
stark erhöhte kardiale Biomarker
persistierende EKG-Äquivalente
Andere
Intervention
Aortale Chirurgie?
Dauer der extrakorporalen Zirkulation
Dauer des kardialen Arrests
Anzahl distale Anastomosen
Anzahl verwendete Grafts
Operative Strategie
Prä-OP Preconditioning?
Prä-OP Gabe Inotropika
Prä-OP Gabe Vasopressoren
Prä-OP Gabe Nitrate
Prä-OP kardiopulmonale Reanimation
Prä-OP invasive Ventilation
Prä-OP kardiogener Schock
Prä-OP Kritischer Zustand
Prä-OP IABP-Einlage
Prä-OP ECMO/ECLS
Post-OP Mechanische Zirkulationsunterstützung
Post-OP Sepsis/SIRS
Post-OP Hämodialyse/Hämofiltration
Post-OP Dauer der invasivem Beatmung in h
Post-OP Tracheotomie
Perioperativer Stroke
Post-OP Rerevascularisation
Post-OP Rethorakotomie
Post-OP Dauer der nötigen Monitorüberwachung in d
Post-OP Dauer der Hospitalisation in d
Art der Entlassung
Studienzentrale
Intrahospitaler postoperativer Tod
Dringlichkeit

Abbildung 10: Erfasste Parameter im GERMIN-SURG-Register

10.3 Funktionsweise des GERMIN-Surg-Registers

Nach Aufruf aus dem IP-Adressenbereich der Justus-Liebig-Universität Gießen der Webseite <https://www.germin-surg.de> folgt ein notwendiger Login mittels personengebundener Benutzerdaten. Diese können beantragt werden und müssen sowohl durch einen Administrator, als auch durch den globalen Studienleiter freigegeben werden.

Nach dem Login stehen je nach zugehöriger Benutzergruppe verschiedene mögliche Tätigkeiten zur Auswahl. Folgende Nutzerrollen werden unterschieden:

- *Administrator:* Verwalten das Register, und haben somit jede Bearbeitungs- und Einsichtsfunktion, sind nicht an klinischer Arbeit beteiligt
 - maximal ein bis zwei Personen pro Studie
- *globaler Studienleiter:* Hat Einsicht und Zugriff auf die eingetragenen Daten aller Zentren und kann diese extrahieren
 - maximal ein bis zwei Personen pro Studie
- *Leiter des lokalen Studienzentrums:* hat Einsicht und Zugriff auf die lokal eingetragenen Daten und kann diese validieren und extrahieren
 - *ein ausgewählter Mitarbeiter pro Zentrum*
- *Mitarbeiter:* dürfen nur Daten eintragen, diese aber nicht extrahieren
 - *beliebige Anzahl pro Zentrum*

Im Nachfolgenden wird ausschließlich die weitere Verwendung des Registers in der Rolle des *Mitarbeiters* beschrieben:

Nach Login findet sich dort die sogenannte *Subject Matrix* (s. Abbildung 9), eine Übersichtsdarstellung bisher eingetragener *Study Subjects* (Patienten) des eigenen Zentrums.

Es lässt sich der unterschiedliche Status der Dateneingabe einzelner Patienten, jeweils unterteilt in Step A und Step B (30 Tage, ein Jahr und fünf Jahre) betrachten:

- terminlich nicht geplant
- terminlich geplant

- in Bearbeitung
- Eingabe vorzeitig beendet
- Bearbeitung abgeschlossen – bereit zu Auswertung

Subject Matrix for Gießen ?

⏪ ⏴ ⏵ ⏩					
15 Show More Select An Event Add New Subject					
Study Subject ID	Step A	Step B d 30	Step B y 1	Step B y 5	Actions
					Apply Filter Clear Filter
12888220					
12888222					
12888223					
12888230					
12888231					
12888233					
12888235					
12888236					
12888237					
12888238					

Abbildung 11: exemplarische Subject Matrix

Das Hinzufügen eines einzuschließenden Patienten ist über den Button **ADD NEW SUBJECT** möglich (s. Abbildung 11).

Giessen: Add Subject ?

* indicates required field.

Study Subject ID: ID will be generated on Save or Add *

Secondary ID

Date of Enrollment for Study GERMIN-SURG Study : 06-Jul-2017 *

Sex: -Select- *

Date of Birth: *

Save and Assign Study Event

Save and Add Next Subject

Save and Finish

Cancel

Abbildung 12: Add Subject

Dort wird der Patient durch die automatisierte Zuweisung einer *Subject ID* pseudonymisiert. Nach Bestätigung der Eingabe durch SAVE AND ASSIGN STUDY EVENT wurden Termine für die Follow-Ups bereits bei Aufnahme festgelegt, um so auch hier die Fehlerrate durch verspätete Follow-Ups zu minimieren.

Demographics

A1.1 Gender ☐ male ☒ female

A1.2 Age (Years) Age at time of operation

A1.3 Height (cm)

A1.4 Body weight (kg)

A1.5 BMI calculated (kg/m²)

A1.6 Decision-making for performing CABG was made by: ☐ Referring Cardiologist ☒ Heart-Team

Abbildung 13: Freihandeingaben und Auswahl-Menü im GERMIN-SURG-Register

A6.5 Reason for delay ☐ Elevated inflammation parameters ☒ applicable, if patient is operated on the following day during regular working hours

☐ Present infection

☐ Late stage AMI / high infarction parameters

☒ Antiplatelet therapy

☐ Institutional policy

☒ Stable clinical state

☐ Acute decompensation with planned recompensation before surgery

☐ Logistic reason (e.g. other emergency / no personnel)

☐ Others

Abbildung 14: Multiple-Choice-Parameter im GERMIN-SURG-Register

In Abbildung 13 und 14 sind exemplarisch einige verschiedene Parameter und die damit verbundenen unterschiedlichen Antworttypen gezeigt.

Durch zweimalige Bestätigung wird das eCRF als abgeschlossen markiert. Die Datenaufnahme für diesen Step ist somit beendet. Nachfolgend können keine Änderungen mehr vorgenommen werden, ohne diese schriftlich begründen zu müssen.

Zum zuvor festgelegten Termin findet die Dateneingabe der entsprechenden Follow-Ups statt.

Durch den Studienleiter oder den lokalen Studienleiter können die eingepflegten Datensätze aller Mitarbeiter extrahiert und zur weiteren Verwendung bereitgestellt werden.

10.4 *Genderneutralität*

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Übersicht stets das generische Maskulinum verwendet. Ausdrücklich werden dabei weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten mitgemeint, soweit es für den Kontext erforderlich ist.

11 Publikationsverzeichnis

Kongressvortrag 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie:

Grieshaber, P.; Hamiko, M.; Albert, M., Ginsberg, J., Krüger, T., Brenck, F., Böning, A.: Surgical Myocardial Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: Data from the GERMIN-SURG Registry. in s-0042-1742882 (2022). Doi:10.1055/s-0042-1742882.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„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. 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Zu Beginn dieses Kapitels möchte ich Prof. Dr. med. Andreas Böning danken für die Zuteilung dieses aktuellen und weitreichenden Forschungsthemas, sowie für seine Arbeit als Lektor. Ich danke ihm für das Vertrauen, seine Klinik im Initiierungstreffen mit vertreten zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle ebenso PD Dr. med. Philippe Grieshaber, ohne den es diese Arbeit nicht in dieser Form gegeben hätte. Danke, für die Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten, sowie das vorgeschlagene Thema. Beides wird mich für den Rest meiner beruflichen Laufbahn begleiten. Seine stets freundschaftlich geprägte und konstruktive Kommunikation zu jeder Zeit hat mich ermutigt, dieses Projekt aufzunehmen, regelmäßige Herausforderungen zu bewältigen und abzuschließen. Ich danke ihm für die sehr gute Unterstützung, übertragene Gestaltungsfreiheit und damit Verantwortung für die gemeinsame Datenbank.

Unterschiedlichste Disziplinen und Personengruppen haben zum Aufbau der Datenbank mitbeigetragen, unter anderem als IT-Support, namentlich Dr. med. Florian Brenck aus der Sektion für medizinische Informatik. Ich danke für unsere regelmäßigen Treffen und die Offenheit für Vorschläge und Veränderungen.

Ebenso danke ich Carolin Haupt für die gemeinsame Datenaufnahme an vielen Abenden und Wochenenden und dem klinischen Studienzentrum der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie für die Unterstützung bei der Follow-Up-Untersuchung. Dr. med. Benjamin Weiß gilt an dieser Stelle mein großes Dankeschön für die freundliche Aufnahme ins Team sowie für jegliche Unterstützung bei der Arbeit mit Klinikinformationssystemen.

Letztendlich wäre ich aber niemals zu dem Punkt gekommen, diese Arbeit beginnen oder gar abschließen zu können ohne die kontinuierliche Unterstützung bei meiner Ausbildung durch meine großartige Familie, meinen Eltern Anja und Andreas, und meiner Schwester Cara Elena.

Die letzten Worte dieses Abschnitts sollen meinem wunderbaren Freundeskreis, insbesondere aber meiner Partnerin Nadja Demitrowitz gewidmet sein. Danke für eure anhaltende Motivation, für eure Korrekturlesungen, für eure Ablenkungen und Diskussionen.