

Diplomarbeit

**Herzchirurgische Strategien nach dringlichen
Koronarangiographien unmittelbar
nach herzchirurgischen Eingriffen**

eingereicht von

Lorraine Szgary

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Herzchirurgie

Universitätsklinik für Chirurgie

unter Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Heinrich Mächler, MBA

Mitbetreuer

Dr. med. univ. Wolfgang Kurt Oswald

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.06.2016

Lorraine Szgary eh.

DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Heinrich Mächler aussprechen, der mir Schritt für Schritt das wissenschaftliche Arbeiten näher brachte und mir die einmalige Möglichkeit gab, diese Studie am Österreichischen Chirurgenkongress 2015 in Linz vorstellen zu dürfen. Durch seine Anregungen und Erklärungen wurde mein Interesse für das Fachgebiet der Herzchirurgie noch mehr geweckt, sodass ich im Laufe dieser Arbeit sehr viel dazu gelernt habe und auch immer mit Freude bei der Sache war. Ich bedanke mich nicht nur für die ausgezeichnete und geduldige Betreuung meiner Diplomarbeit, sondern auch besonders dafür, mich mit vielen guten Ratschlägen und tatkräftiger Unterstützung durch die letzten beiden Jahre meines Studiums begleitet zu haben.

Großen Dank richte ich auch an meinen Zweitbetreuer, Herrn Ass. Dr. Wolfgang Kurt Oswald, der mir eine wichtige Stütze bei der statistischen Datenauswertung war und mir auch in dieser Hinsicht viel Wissen vermittelte. Ebenso gilt mein Dank Herrn Ass. Dr. Martin Manninger – Wünscher für seine Hilfe bei der Erstellung einer Statistik.

Ich danke auch Frau Manuela Zederbauer im Sekretariat der Herzchirurgie, die mit der Aushebung der Patientennamen den Beginn meiner praktischen Arbeit setzte.

Abschließend möchte ich mich beim gesamten Team der Herzchirurgie für die stets freundliche Aufnahme während meiner Famulaturen, für die zahlreichen Eindrücke und sehr wertvollen Erfahrungen, die ich während dieser Zeit sammelte, bedanken.

Die letzten Zeilen dieser Danksagung richte ich an meine lieben Eltern, die einen ganz besonders wichtigen Stellenwert in meinem Leben einnehmen, sodass es mir nicht möglich ist, meine unermessliche Dankbarkeit und Verbundenheit in Worte auszudrücken.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Intra-/postoperative Ischämien unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen sind in bis zu 5% der Fälle möglich. Darauf kann mit verschiedenen Behandlungsstrategien reagiert werden. Das Ziel unserer retrospektiven Studie war es, zu evaluieren, welche therapeutischen Konsequenzen rasch durchgeführte Koronarangiographien bringen, welche Komplikationen durch diese invasive Diagnostik auftreten können und wie sich die postoperative 30 – Tages Mortalität darstellt.

Methode: Zwischen 2010 und 2014 wurden bei 43 herzchirurgischen PatientInnen (20 – 86 a; mittleres Alter: 68.3 a) postoperative Angiographien im Hybrid-OP der Univ.-Klinik für Chirurgie Graz durchgeführt. Alle PatientInnen zeigten unmittelbar postoperativ Zeichen einer Myokardischämie, wobei zwei von drei Kriterien aus (1) Klinik, (2) path. EKG und/oder neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen und (3) Labor positiv sein mussten. Es erfolgte die Erhebung perioperativer Daten, anschließend eine statistische Datenanalyse und der Vergleich mit der aktuellen Literatur.

Ergebnisse: Die Koronarangiographie wurde im Mittel nach 1.6 postoperativen Tagen (0-7.6 d) durchgeführt. Die Konsequenzen waren: in 32.5 % eine Redo-CABG, in 11.6 % eine PCI, in 6.7% ein Re – Klappeneingriff, in 9.3 % eine IABP Implantation, in 39.5 % waren die Bypässe offen oder die Gefäße für eine neuerliche Revaskularisation zu klein und unbedeutend. Bei den PatientInnen mit Reintervention (= Gruppe 1) sank das TnT 72 Stunden nach der Koronarangiographie auf durchschnittlich 2473 ng/dl (96 – 9714 ng/dl), bei den PatientInnen ohne Reintervention (= Gruppe 2) war es bei 3241 ng/dl (790- > 10000 ng/dl). Es traten keine iatrogenen Komplikationen der Koronarangiographie auf. Die 30–Tages Mortalität lag für Gruppe 1 bei 36.4 % und für Gruppe 2 bei 23.1%.

Schlussfolgerung: Der diagnostische Herzkatheter war mit keinen negativen Events behaftet und in 51.2 % bestand die therapeutische Konsequenz, eine Re-Intervention durchzuführen. Die Koronarangiographie ist vor allem deshalb vorteilhaft, weil den PatientInnen aggressive mechanische Kreislaufunterstützungssysteme wie VADs erspart geblieben sind und Rate an ECMO Implantationen gering war.

ABSTRACT

Background: intra – and postoperative ischemia occur in 5% of all cases after heart surgical operations. In order to treat these critically ill patients there are different therapeutic options. This retrospective study intends to evaluate the therapeutic consequences after immediately performed coronary angiographies, the complications of this invasive diagnostic procedure and the postoperative 30 – day mortality rate.

Methods: 43 heart – surgical patients (20 – 86 a; average age: 68.3 a) underwent postoperative coronary angiographies in the hybrid operating theatre of the University Clinic of Surgery Graz between 2010 and 2014. All patients suffered from myocardial ischemia during the postoperative period. Two of these three criteria had to be positive: (1) the clinical appearance (2) a pathological ecg and/or new regional wall motion abnormalities and (3) elevated cardiac enzymes. We evaluated the perioperative data, undertook statistical analysis and compared our results to current literature

Results: coronary angiography was performed 1.6 days after the heart – surgical operation on average (0-7.6 days). Based on the results of the coronary angiography following therapeutic consequences were set: redo – CABG (32.5%); PCI (11.6%); redo-valve replacement/reconstruction (6.7%); IABP implantation (9.3%). In 39.5% there wasn't any therapeutic consequence due to open grafts or due to too small vessels. In group 1 (patients with reintervention) the TnT value declined to 2473 ng/dl (96 – 9714 ng/dl) 72 hours after coronary angiography, in comparison to group 2 (patients without reintervention) with a TnT value of 3241 ng/dl (790 - > 10000 ng/dl). Coronary angiography wasn't followed by any complications. The 30 – day mortality rate for group 1 was 36.4 % and for group 2 23.1%.

Conclusion: No adverse events occurred after coronary angiography and reintervention was undertaken in 51.2%. Coronary angiography was a great benefit for our patients, as there was no need for VADs and the rate of ECMO implantations low.

INHALTSVERZEICHNIS

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Inhaltsverzeichnis	6
I) Allgemeiner Teil	9
1 Die Koronare Herzerkrankung	9
1.1 Epidemiologie	9
1.2 Pathophysiologie	9
1.3 Risikofaktoren	10
1.4 Diagnostik	12
1.4.1 Die nicht-invasive kardiologische Diagnostik	12
1.4.2 Die invasive kardiologische Diagnostik: Koronarangiographie	13
1.5 Therapie	15
2 CABG – Coronary artery Bypass grafting	16
2.1 Indikation zur Bypass-Operation.....	16
2.2 Operatives Vorgehen	17
2.3 Komplikationen	18
2.3.1 Graftverschlüsse.....	18
2.3.2 Intraoperativer akuter Myokardinfarkt	21
2.3.3 Mortalität	22
2.3.4 Neurologische Komplikationen	23
2.4 Ergebnisse	24
3 Frühpostoperativer akuter Myokardinfarkt	26
3.1 Einleitung	26
3.2 Häufigkeit.....	26
3.3 Diagnostik	28
3.3.1 Kardiale Biomarker	28
3.3.2 Elektrokardiographie	32
3.3.3 Echokardiographie	33

3.4 Myokardiales Pumpversagen	35
3.5 Therapeutisches Vorgehen	38
3.5.1 Medikamentös.....	38
3.5.2 Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)	41
3.5.3 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).....	42
3.5.4 Ventricular Assist Device (VAD)	44
3.5.5 Re – Herzkatheter.....	45
II) Eigene Ergebnisse	49
1 Einleitung.....	49
1.1 Fragestellung und Zielsetzung	53
2 Methodik und PatientInnen	54
2.1 Ethikkommission.....	54
2.2 Statistische Datenanalyse.....	54
2.3 Einschlusskriterien.....	55
2.4 Erhobene Daten	55
2.5 Studienpopulation.....	58
3 Ergebnisse.....	60
3.1 Zeit zwischen der Erstoperation und der Koronarangiographie.....	60
3.2 Ergebnisse der Koronarangiographie	61
3.3 Konsequenzen basierend auf den Ergebnissen der Koronarangiographie.....	62
3.4 Gruppeneinteilung	63
3.5 Gruppenvergleich	64
3.5.1 TnT – Werte 24 Stunden nach der Erstoperation.....	64
3.5.2 TnT – Werte 24 Stunden nach der Koronarangiographie	65
3.5.3 TnT – Werte 72 Stunden nach der Koronarangiographie	66
3.5.4 TnT-Werte im Verlauf.....	67
3.6 Komplikationen der Koronarangiographie	71
3.7 30 – Tage Mortalität	71
4 Diskussion	73
5 Schlussfolgerung.....	79
Verzeichnisse.....	80
Glossar und Abkürzungen	80

Diagrammverzeichnis.....	84
Tabellenverzeichnis.....	85
Literaturverzeichnis.....	86

I) ALLGEMEINER TEIL

1 DIE KORONARE HERZERKRANKUNG

1.1 EPIDEMIOLOGIE

Nach den Daten der Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update der American Heart Association [1] beträgt die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung (KHK) für beide Geschlechter 6.4%. Die Prävalenz des Myokardinfarktes liegt für Männer bei 4.2% und für Frauen bei 1.7%. In den USA ist 1 von 6 Todesfällen auf KHK zurückzuführen. Daraus ist ersichtlich, dass die KHK zu einen der Haupttodesursachen in den Industrienationen zählt.

1.2 PATHOPHYSIOLOGIE

Grunderkrankung der KHK ist die Artherosklerose. Die Entstehung atherosklerotischer Plaques beginnt, wie Sakakura K. et al. [2] im Jahr 2013 berichtete, mit einer pathologischen Verdickung der Gefäßintima, hervorgerufen durch die Einlagerung von Low Density Lipoprotein (LDL) in die Bindegewebsfasern der Intima. In weiterer Folge kommt es zur Infiltration von T-Lymphozyten und Makrophagen, die sich nach Aufnahme des LDL in Schaumzellen verwandeln. Durch die von Makrophagen freigesetzten Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und durch deren Apoptose entsteht ein nekrotischer lipidreicher Plaquekern. Das aus den Vasa Vasorum austretende Blut trägt auch entscheidend zur Vergrößerung des nekrotischen Kerns bei, der von einer fibrösen Kapsel umgeben ist.

Shah PK. [3] stellte im Jahr 2002 fest, dass die atherosklerotischen Plaques in den Herzkranzarterien zu einer Stenosierung des Gefäßlumens und zu einer Myokardischämie führen. Die lebensbedrohlichen Manifestationen der KHK, in Form einer instabilen Angina Pectoris, eines Myokardinfarktes oder eines plötzlichen Herztodes, werden durch eine Plaqueruptur mit anschließender Thrombusbildung hervorgerufen, wodurch sich dann das Gefäß plötzlich vollständig verschließt.

Zhou J. et al. [4] beschäftigte sich im Jahr 1999 mit der Frage, was nun der entscheidende Faktor für eine solche Plaqueruptur ist. Hierbei scheint vor allem die

Plaquezusammensetzung, nicht jedoch die Größe oder der Stenosegrad für die Plaqueruptur maßgeblich zu sein. Größe und Konsistenz des lipidreichen atheromatösen Kerns, die Dicke der fibrösen Kapsel, laufende Infektionen und Reparaturvorgänge innerhalb der Kapsel sind dabei wichtige Einflussfaktoren. Demnach destabilisieren Lipidansammlungen, eine dünne fibröse Kapsel, ein Mangel an glatten Muskelzellen und eine Makrophagen-assoziierte Inflammation die atherosklerotische Plaque und erhöhen die Gefahr einer Ruptur. Viele vulnerable Plaques können jedoch aufgrund ihrer kleinen Größe und des kompensatorischen Gefäßumbaus angiographisch nicht dargestellt werden.

Das thrombotische Geschehen nach der Plaqueruptur ist wesentlich für das klinische Outcome. Die Thrombusbildung hängt von der Thrombozytenaggregation und von dem Gleichgewicht zwischen dem fibrinolytischen System und dem Gerinnungssystem ab. Um lebensbedrohliche Thrombosen der Koronararterien vorzubeugen, sollte sich nach Kristensen SD et al. [5] das Augenmerk auf das Erkennen und Behandeln dieser vulnerablen Plaques richten und die antithrombotische Therapie optimiert werden.

1.3 RISIKOFAKTOREN

Wie Messner B. und Bernhard D. [6] im Jahr 2014 ausführten, ist das Zigarettenrauchen der wichtigste vermeidbare Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose. Das Rauchen verursacht neben direkten physikalischen Schäden des Gefäßendothels auch eine verminderte Produktion von dem Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO). Zusätzlich kommt es zur vermehrten Bildung von Adhäsionsmolekülen und systemischen proinflammatorischen Zytokinen, welche die Anhaftung von Thrombozyten und Makrophagen begünstigen. Diese Gefäßwandveränderungen führen schließlich zu einer endothelialen Dysfunktion.

In der Studie von Howard G. et al. [7] aus dem Jahr 1998 wurde in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren die Intima-Media-Dicke der A. carotis sonographisch an insgesamt 10914 ProbandInnen gemessen. Dabei zeigte sich, dass vor allem die Anzahl der pack-years, nicht jedoch die Tatsache, ob gegenwärtig oder in der Vergangenheit geraucht wurde, mit einer Progression der Atherosklerose in Zusammenhang steht. Daraus schlossen die Autoren, dass einige schädliche Effekte des Rauchens sich anhäufen können und irreversibel sind. Treffen zusätzlich mehrere Risikofaktoren, wie Diabetes Mellitus

und Bluthochdruck zusammen, werden die Effekte verstärkt. Auch Passivrauchen führt zu einer 20% -igen Zunahme der atherosklerotischen Veränderungen.

Als Kombination von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren wird das Metabolische Syndrom bezeichnet. Dieses umfasst unter anderen die Dyslipoproteinämie, stammbetonte Adipositas, Hypertonie und Insulinresistenz. Das Metabolische Syndrom steigert das Risiko für Diabetes Mellitus Typ II um das 5-fache und für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung in den nächsten 5 bis 10 Jahren um das Doppelte. Das Schlaganfallrisiko wird um das 2- bis 4-fache, das eines Myokardinfarktes um das 3-bis 4-fache erhöht. Das Risiko, den Tod durch ein solches Ereignis zu erleiden, wird verdoppelt [8].

Die weltweite Prävalenz des Metabolischen Syndroms reicht von < 10% bis zu 84%, abhängig von der untersuchten Region (städtisch, ländlich) und der untersuchten Bevölkerungsgruppe (Alter, Geschlecht, Volkszugehörigkeit). Höherer sozioökonomischer Status, Sesshaftigkeit und ein hoher Body Mass Index (BMI) tragen entscheidend zur Entstehung dessen bei. Wie von Kaur J. [8] im Jahr 2014 weiters festgehalten wurde, leiden 5% der Normalgewichtigen, 22% der Übergewichtigen und 60% der Fettleibigen unter diesem Syndrom. Die Prävalenz steigt außerdem mit dem Alter: 10% in der Altersgruppe der 20 bis 29-jährigen, 20% bei den 40 bis 49-jährigen und 45% bei den 60 bis 69-jährigen. Jede Zunahme des Bauchumfanges um 11 cm ist mit einem 80%-igem höheren Risiko in den nächsten 5 Jahren ein metabolisches Syndrom zu entwickeln assoziiert.

Neben den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen auch genetische Polymorphismen zu den Risikofaktoren, einen Myokardinfarkt zu erleiden. So belegen Studien [9,10], dass Patienten mit einer Faktor V – Leiden-Mutation (FVL) eine Prädisposition für einen Herzinfarkt haben. Eine Punktmutation auf jenem Gen, das für den Gerinnungsfaktor V codiert, führt zu einer Resistenz des Faktor V gegenüber dem aktivierten Protein C, einem Inhibitor des Gerinnungssystems. Das Faktor V–Leiden wird vor allem mit venösen Thrombembolien in Verbindung gebracht, ist aber auch für arterielle Thrombosen von Bedeutung. Im Jahr 2004 untersuchten Middendorf K. et al. [9] 507 Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten und stellten eine Prävalenz des Faktor V–Leidens in diesem

Patientenkollektiv von 8.7% fest, gegenüber der Kontrollgruppe mit einer Prävalenz von 3.7%.

Ähnliche Ergebnisse fanden Dowaidar M. und Settin A. [10] im Jahr 2010. Von 7790 Fällen mit einem Myokardinfarkt waren 6.8% mit einer FVL-Mutation, in der Kontrollgruppe ergaben sich nur 1.3%. Es gibt daher eine Korrelation zwischen der Trägerschaft der Faktor V-Leiden Mutation und dem Herzinfarkttrisiko. Die Autoren empfehlen, dies bei der genetischen Beratung von Familienmitgliedern zu berücksichtigen.

Zusammenfassend können die Risikofaktoren in beeinflussbare, wie Hypercholesterinämie, Hypertension, Zigarettenrauchen, Diabetes Mellitus, Adipositas und erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, sowie in nicht beeinflussbare, wie Alter, Geschlecht, Familienanamnese, eingeteilt werden. Elisaf M. [11] wies im Jahr 2001 auch darauf hin, dass neben den genannten klassischen Risikofaktoren dabei auch andere Einflussfaktoren nicht außer Acht gelassen werden sollten, wie Hyperfibrinogenämie, diverse Lipidstoffwechselstörungen, darunter erhöhte Triglyzeridwerte, sowie eine Lp(a)-Erhöhung, oxidativer Stress, Homocysteinämie und erhöhte Entzündungsmarker.

1.4 DIAGNOSTIK

1.4.1 Die nicht-invasive kardiologische Diagnostik

Nach den Guidelines der American Heart Association [12] von 1999 umfasst die nicht-invasive kardiologische Diagnostik das Ruhe- bzw. Belastungs-EKG, das Herz-MRT und CT, diverse nuklearmedizinische Verfahren sowie die Echokardiographie. Durchblutungsstörungen können mittels Echokardiographie indirekt durch regionale systolische Wandbewegungsstörungen beurteilt werden, z.B Hypokinese (reduzierte Wandbewegung), Akinesie (hochgradige Bewegungsarmut bis Bewegungslosigkeit) und Dyskinesie (Störungen im Bewegungsablauf). Regionale Wandbewegungsstörungen treten häufig bei PatientInnen St.p. Myokardinfarkt oder bei PatientInnen mit pathologischen Q-Zacken im EKG auf. Fehlende regionale Wandbewegungsstörungen sprechen mit einem Vorhersagewert von 95% gegen einen MI.

1.4.2 Die invasive kardiologische Diagnostik: Koronarangiographie

Die Koronarangiographie gilt als Goldstandard zur Diagnose der koronaren Herzerkrankung. Ziel ist es, die Koronararterien mit ihren Stenosen darzustellen, deren Schweregrad zu bestimmen und die linksventrikuläre Funktion zu evaluieren.

Sowohl die rechte als auch die linke Herzkranzarterie entspringen aus ihrem jeweiligen Ostium aus dem Sinus aortae. Die linke Koronararterie (LCA, Left Coronary Artery) verläuft zwischen dem Truncus pulmonalis und dem linken Herzohr. 10 bis 20 mm nach ihrem Abgang teilt sie sich in den Ramus interventricularis anterior (LAD, Left Anterior Descending Coronary Artery) und in den Ramus circumflexus (LCx, Left Circumflex Coronary Artery), der im Sulcus coronarius verläuft. Die LAD nimmt ihren Verlauf im Sulcus interventricularis anterior bis zur Herzspitze. In den meisten Fällen biegt sie sich um die Herzspitze in den Sulcus interventricularis posterior, sodass sie die apikale Muskulatur sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels versorgt. In ihrem Verlauf gibt die LAD Äste an die Vorderwand des linken Ventrikels, an das Septum sowie auch an den rechten Ventrikel ab.

Die rechte Koronararterie (RCA, Right Coronary Artery) verläuft im Sulcus atrioventricularis dexter. Nachdem die RCA weitere Äste abgegeben hat, darunter auch den Ramus marginalis dexter, teilt sie sich im Bereich der Crus cordis schließlich in den Ramus interventricularis posterior und den Ramus posterolateralis dexter [13].

Wie bereits oben erwähnt, können Stenosen in einer Koronarangiographie festgestellt werden, wobei die beiden Koronarostia aus verschiedenen Winkeln und alle Äste sowohl der rechten als auch der linken Koronararterie darzustellen sind.

Eine Verminderung des Durchmessers um $< 50\%$ wird als geringfügige Stenose, ab $\geq 50\%$ als hämodynamisch signifikante und ab $\geq 70\%$ als hochgradige bzw. kritische Stenose bezeichnet. Je nachdem, wie viele der drei großen Hauptäste der Koronararterien von einer signifikanten Stenose betroffen sind, spricht man von einer ein-, zwei-, oder drei-Gefäßerkrankung, wobei Stenosen des Hauptstammes als eigene Kategorie klassifiziert werden.

Neben der Abklärung von Stenosen der Koronararterien kann mittels Angiographie auch die linksventrikuläre Funktion beurteilt werden. Als Maß für die linksventrikuläre systolische Funktion wird die Ejection Fraction (EF) angesehen, die durch angiographische

Messungen des endsystolischen und des enddiastolischen Volumens erhalten wird. Diese Messungen werden vorwiegend in der RAO-Projektion (right anterior oblique) durchgeführt. Eine EF von ≥ 0.6 wird als normale Pumpleistung angesehen, eine EF von ≥ 0.5 bis < 0.6 wird altersabhängig entweder als grenzwertig normal oder leichtgradig eingeschränkt, eine EF von < 0.5 bis ≥ 0.4 als leichtgradig eingeschränkt, eine EF von < 0.4 bis ≥ 0.3 als mittelgradig eingeschränkt und eine EF von < 0.3 als hochgradig eingeschränkt bezeichnet. Die EF kann neben angiographischen Messungen auch mittels Echokardiographie oder nuklearmedizinischen Verfahren ermittelt werden.

Zur Bewertung der linksventrikulären Funktion sind weitere Variablen hilfreich, darunter der linksventrikuläre enddiastolische Druck, der Druck im Truncus Pulmonalis, sowie der Druck im rechten Atrium und Ventrikel [13].

Die möglichen Komplikationen, die bei dieser invasiven Diagnostik auftreten können, werden in diversen Studien [14-17], bezogen auf die unterschiedlichen Zugangswege über die A.femoralis, die A.brachialis oder die A.radialis, erfasst.

In der CASS Studie (Collaborative Study of Coronary Artery Surgery) [14] aus dem Jahr 1979 wurden 7553 Patienten untersucht, davon 1187 Patienten mit Zugangsweg über die A. brachialis und 6328 Patienten mit Zugangsweg über die A.femoralis. Insgesamt starben davon 15 Patienten am Tag des Eingriffs oder am darauffolgenden Tag, eine Gesamt - Mortalitätsrate von 0.2%. Bei der A.femoralis-Technik ergab sich jedoch eine niedrigere Mortalitätsrate als bei der A.brachialis-Technik (0.1% vs. 0.5%). Des Weiteren traten die Todesfälle bei der A.femoralis-Methode erst 14-37 Stunden nach dem Eingriff auf, während bei der A.brachialis-Methode der Tod schon unmittelbar danach eintrat. Hinsichtlich der Komplikation einen Herzinfarkt bei der Koronarangiographie zu erleiden, konnte kein Unterschied zwischen beiden Methoden gefunden werden. Die Gesamt-Infarktrate betrug 0.25 %. Eine Stenose des Hauptstammes ≥ 50 % und eine EF < 0.30 erhöhten das Mortalitäts-, nicht aber das Herzinfarkttrisiko. Als einziger Faktor führte eine instabile Angina Pectoris zu einem Anstieg des Herzinfarkttrisikos.

Im Jahr 1973 führte Adams D. et al [15] die Gründe für das Auftreten eines Herzinfarktes auf einen losgerissenen Thrombus durch die Katheterspitze, disloziertes atherosklerotisches Material, langandauernde Verengung des Gefäßlumens durch den Katheter bei einer Stenose, Dissektion eines Herzkranzgefäßes und Spasmus der Koronararterie zurück.

Jolly SS. et al. [16] verglich im Jahr 2011 den transfemorale mit dem transradialen Zugangsweg und stellte fest, dass die Rate der vaskulären Komplikationen bei dem transradialen Weg geringer war. Sowohl die Rate der Blutungen, als auch die der Hämatom- und Aneurysma Spurium-Bildungen nach 30 Tagen waren bei dem transradialen Zugangsweg deutlich verringert. Brueck M. et al. [17] berichtete im Jahr 2009, dass jedoch bei der transradialen Methode die Eingriffsdauer länger und somit auch die Strahlenbelastung für den Patienten höher ist.

Aus diesen Gründen hat sich der transfemorale Zugangsweg weltweit als Standardmethode etabliert.

1.5 THERAPIE

PatientInnen mit KHK haben drei therapeutische Optionen: die medikamentöse Therapie mit einer gleichzeitigen Veränderung des Lebensstils und zwei Möglichkeiten der myokardialen Reperfusion, nämlich die perkutane koronare Intervention (PCI) und die Aortokoronare Bypass-Operation (CABG). Morrison DA. und Sacks J. [18] empfahlen im Jahr 2003 die medikamentöse Therapie bei stabiler KHK mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko als Therapie erster Wahl. Die PCI dient der akuten Stabilisierung von PatientInnen mit akutem Myokardinfarkt, die CABG ist hingegen bei PatientInnen mit Stenosierung des Hauptstammes und Mehrgefäßerkrankung indiziert.

2 CABG – CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

2.1 INDIKATION ZUR BYPASS-OPERATION

Nach den Guidelines der American Heart Association [19] aus dem Jahr 1991 soll durch die aortokoronare Bypass-Operation Beschwerdefreiheit erzielt und sowohl Myokardinfarkte als auch rezidivierende Angina Pectoris verhindert werden, um so die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenszeit zu verlängern. Stenosen des Hauptstammes sowie zwei- und drei- Gefäßerkrankungen stellen die Hauptindikation zur CABG.

In der Syntax Studie [20] aus dem Jahr 2014 wird ebenfalls berichtet, dass bei PatientInnen mit einem intermediären (23-32) oder einem hohen (≥ 33) Syntax Score die Bypass-Operation der PCI mit Drug Eluting Stents (DES) vorzuziehen ist. Die 5-jährige Rate der MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) war bei den PatientInnen mit PCI deutlich höher als bei denen mit CABG (37.5% vs. 24.2%). Hingegen profitieren Patienten mit einem niedrigen Syntax Score (0-22) durchaus von einer PCI, da die Rate der MACCE gegenüber der nach CABG ähnlich war (33.3% vs. 26.8%), obwohl die Rate der wiederholten Revaskularisation (25.4% vs. 12.6%) nach PCI erhöht war.

Li X et al. [21] stellte in der Metaanalyse im Jahr 2014 fest, dass die CABG auch bei diabetischen PatientInnen mit Mehrgefäßerkrankungen als Standardvorgehensweise beibehalten werden sollte. Verglichen mit PCI mit Einbau von DES, zeigt die CABG wiederum niedrigere Raten an MACCE, sowie niedrigere Raten an neuerlicher Revaskularisation.

Als Kontraindikation für die CABG gilt das Fehlen einer offenen Arterie von ≥ 1 mm Durchmesser nach der stenosierenden Läsion sowie das komplette Fehlen von vitalem Myokard im Versorgungsgebiet des verschlossenen Gefäßes. Obwohl diese Kontraindikationen zweifellos auftreten, sind sie doch sehr selten. Nach den Guidelines der American Heart Association [19] ist hohes Alter an sich nicht als Kontraindikation zu betrachten, jedoch ist die Morbidität und die Mortalität, sowie die Prävalenz eines

perioperativen Schlaganfalls bei PatientInnen über 75 Jahren erhöht. Bei einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion mit einer EF von ≤ 0.20 und multiplen Komorbiditäten ist die Sinnhaftigkeit eines solchen Eingriffs abzuwägen.

2.2 OPERATIVES VORGEHEN

Der häufigste Zugangsweg ist eine mediane longitudinale Sternotomie. Danach wird der Herzbeutel Y-förmig eröffnet und das Perikard heraus genäht. Bei der routinemäßig durchgeführten On-pump CABG erfolgt die Kanülierung der ascendierenden Aorta und des rechten Herzohres. Nach systemischer Heparinisierung des PatientInnen erfolgt der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine. Anschließend werden die Bypassgrafts heraus präpariert und an die Herzkranzgefäße anastomosiert. Als Conduite werden die V. saphena magna, die LIMA, die RIMA (linke bzw. rechte A. thoracica interna) und die A.radialis verwendet. Seltener werden die A. gastroepiploica, die V.saphena parva und die V. cephalica herangezogen. Dann erfolgt die Anastomosierung der Grafts an die Aorta. Zur Überprüfung der Funktionalität des Grafts wird eine Messung des Flows mittels Dopplerflussmessgerät durchgeführt. Schließlich wird das Sternum mit Drahtnähten verschlossen.

Bei der Off-pump CABG erfolgt die Anastomosierung am schlagenden Herzen. In der Coronary Studie [22] aus dem Jahr 2013 wurden 4752 PatientInnen randomisiert entweder der konventionellen on-pump CABG oder der off- pump CABG zugeteilt. Ziel war es, das klinische Outcome nach einem Jahr zu erfassen. Es stellte sich heraus, dass es keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität, der Inzidenz von Herzinfarkten, Schlaganfällen und akutem Nierenversagen gab. Nach einem Jahr war ebenfalls die Rate der erneuten Revaskularisation gleich hoch und auch die Lebensqualität und die neurokognitive Funktion sowohl in der On-pump als auch in der Off-pump CABG-Gruppe waren gleichwertig.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass es neben der oben angeführten medianen longitudinalen Sternotomie auch andere Zugangswege zum Herzen gibt: Über eine Mini-Thorakotomie kann die LIMA an die LAD anastomosiert werden. Via Roboter-Chirurgie kann über einige Inzisionen ein endoskopischer Bypass gelegt werden, was jedoch in naher Zukunft nicht umsetzbar scheint, wie Taggart D. et al. [23] im Jahr 2013 berichtete .

Zu bedenken bleibt, dass die CABG die Myokardperfusion verbessert, nicht jedoch die Grunderkrankung der KHK therapiert. Daher wird eine Änderung des Lebensstils dringend empfohlen.

2.3 KOMPLIKATIONEN

2.3.1 Graftverschlüsse

Die Offenheitsrate der arteriellen und venösen Grafts bestimmt den Erfolg der Bypass-Operation. Im Jahr 1982 ermittelte Bourassa MG et al. [24] durch angiographische Kontrolluntersuchungen eine Patency Rate der V. saphena magna (SVG) von 87-93% nach einem Monat und von 74-85% nach ungefähr einem Jahr. Die Ausfallrate der venösen Grafts zwischen dem ersten und sechsten Jahr belief sich auf 2.2 % pro Jahr. Während ein frühzeitiger Verschluss durch Thromben verursacht wird, entstehen Okklusionen nach einem Jahr durch fibröse Intimaproliferationen der Grafts, die wiederum zu variablen Einengungen des Lumens und in 5–15% zu signifikanten Stenosen führen. Die wichtigste Determinante für die Offenheit der Grafts nach einem Jahr ist das Abflussvermögen der grafted Koronararterien, gefolgt von der Qualität der chirurgischen Technik. Späte Graftverschlüsse werden mit Atherosklerose in Zusammenhang gebracht, die sich frühestens nach zwei Jahren manifestiert.

Im Jahr 2002 bestätigte Shuhaiber JH. et al. [25] als Ursache frühzeitiger Verschlüsse der SVG eine akute Thrombose, die in 12% der Fälle innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ aufgetreten war. Es zeigte sich, dass vor allem die ischämische Periode der SVG vor der Implantation zu Schädigungen der Endothelzellen führt. Sobald das ischämische Gefäßgewebe mit oxygeniertem Blut reperfundiert wird, kommt es zur Ansammlung und Adhäsion neutrophiler Granulozyten an das hypoxisch geschädigte Gefäßendothel. Die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen, Thromboxanen, Leukotrienen und Proteasen führt zu einer Leukozyten-assoziierten Gefäßwandverletzung, die wiederum die Aktivierung des Gerinnungssystems zur Folge hat. Eine Erhöhung der Plasma-Fibrinogen Werte während des kardiopulmonalen Bypasses begünstigt zusätzlich die prothrombotische Antwort.

Um frühzeitigen Graftverschlüssen durch Thrombosen vorzubeugen und auch die Langzeit-Offenheitsrate venöser Grafts zu verbessern, ist es essentiell, die Unversehrtheit der SVG im intraoperativen Vorgehen zu erhalten. Sobald die Graft nach der „no touch technique“ entnommen wurde, wird bis zur Implantation das Präparat in einer Konservierungslösung aufbewahrt, wobei es sich um heparinisiertes autologes Vollblut oder um Elektrolytlösungen handelt. Obwohl autologes Blut optimal für die kurzzeitige Präservierung zu sein scheint, führen das darin enthaltene Fibrin, die Thrombozyten, Leukozyten und andere prothrombotische Substanzen zu morphologischen und funktionellen Schädigungen der Endothelzellen. Sowohl die physiologische Kochsalzlösung als auch die Ringer-Laktat Lösung sind unvorteilhaft und verursachen irreparable Defekte des Gefäßendothels der SVG. Die UW (University of Wisconsin)-Lösung, die sich in der Transplantationschirurgie als erfolgreich erwiesen hatte, wurde nun für die Präservierung von SVGs evaluiert. Nach 24 Stunden der SVG in dieser Lösung waren mehr als 99% der Endothelzellen noch lebensfähig und gefolgt von einer Wiedererwärmung waren sogar nach 72 Stunden der Präservierung weder strukturelle noch intrazelluläre Veränderungen aufgetreten [25].

Di Giammarco G. et al. [26] führte im Jahr 2013 frühzeitige Graftverschlüsse, die bei 15% der venösen Grafts sowie auch bei 8% der LIMA-Grafts bereits in der ersten postoperativen Wochen aufgetreten waren, auf technische Fehler beim Anfertigen der Anastomosen zurück, die leicht erkannt und sofort intraoperativ behoben werden könnten. Um intraoperativ die Funktionalität der Bypass-Grafts zu überprüfen, erfolgt daher die Messung des Transit-time flow (TTFM, Transit-time flow measurement). Grafts, die sowohl eine durchschnittliche Flussgeschwindigkeit von ≤ 15 ml/min als auch einen Pulsatilitätsindex von ≥ 3 aufweisen, werden als fehlerhaft definiert. Da die TTFM jedoch nur funktionelle Informationen liefert, kommt es zu einer hohen Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen und zu unnötigen Graftrevisionen.

Mit dem Ziel, die Treffsicherheit für intraoperatives Transplantatversagen zu erhöhen, wird daher empfohlen, ergänzend eine HR-ECUS (high-resolution epicardial ultrasonography) heranzuziehen, die auch morphologische Details über die Anastomosen zur Verfügung stellt. HR-ECUS scheint vor allem dann sinnvoll zu sein, wenn trotz niedriger Flussgeschwindigkeit bei TTFM, Zweifel an einem Graftversagen besteht (z.B. bei

Anastomosierung an Koronargefäße mit geringem Durchmesser oder infarziertem Zielgebiet).

Im Fall, dass sowohl durch die TTFM als auch durch HR-ECUS ein Transplantatversagen diagnostiziert wird, kommt es zur intraoperativen Graftrevision, indem die Graft einige Millimeter über dem Anastomosenbereich abgeschnitten und nach dem technischen Fehler gesucht wird. Die gleichzeitige Verwendung beider Methoden während der CABG ermöglicht eine beinahe 100%-ige diagnostische Sicherheit und beugt lebensbedrohlichen Komplikationen vor [26].

Im Jahr 1993 berichtete Davies MG. et al. [27], dass die endotheliale Dysfunktion und morphologische Veränderungen ihr Maximum am dritten postoperativen Tag erreichen. Um Verletzungen der Endothelzellschicht der Gefäße zu verringern, sollten sich die Therapieansätze bereits auf die präoperative Zeit aber vor allem auf die ersten fünf postoperativen Tage fokussieren. Shuhaiber JH. et al. [25] empfahl mit der Verabreichung von Aspirin bei SVG Grafts bereits sechs Stunden nach dem chirurgischen Eingriff zu beginnen. Aspirin und Dipyridamol üben nachweislich eine positive Wirkung auf die Reduktion von Graftverschlüssen aus, wenn die Verabreichung 12–24 Stunden nach CABG eingeleitet wird. Die Verwendung neuerer Thrombozytenaggregationshemmer, wie Glykoprotein IIb/IIIa–Inhibitoren, wird in Betracht gezogen, um die Langzeit–Offenheitsrate zu verbessern.

Im Jahr 2004 untersuchte Goldman S. et al. [28] die 10–Jahres–Offenheitsrate der SVG an 1074 PatientInnen und die der LIMA-Grafts an 457 PatientInnen. Eine Herzkatheteruntersuchung wurde eine Woche postoperativ, sowie nach 1, 3, 6 und 10 Jahren durchgeführt. Die SVG Offenheitsrate betrug 95% nach einer Woche, 84% nach einem Jahr, 80% nach drei Jahren, 69% nach sechs Jahren und 61% nach zehn Jahren. Die Durchgängigkeitsrate der LIMA-Grafts betrug 99%, 95%, 93%, 87% und 85% zu denselben Zeitpunkten.

Es gibt zwei Prädiktoren für die 10–Jahres-Durchgängigkeitsrate. Zum einen das Ergebnis der einwöchigen postoperativen Herzkatheteruntersuchung: war die Venengraft bei der Koronarangiographie eine Woche nach der CABG offen, so war die sechs–Jahres Patency 76% und die zehn-Jahres Patency 68%. Wenn die LIMA–Graft nach einer Woche offen war, so betrug die Offenheitsrate nach sechs Jahren und nach 10 Jahren 90% und 88%.

Zum anderen ist der Durchmesser des Koronargefäßes, an welches die Grafts anastomosiert werden, für die 10-Jahres Offenheitsrate von großer Bedeutung. Es stellte sich heraus, dass die 10-Jahres-Patency dann am besten war, wenn die SVG an die LAD anastomosiert wurde, nicht jedoch an die RCA oder die CX (69% vs. 56% vs. 58%). Für SVGs anastomosiert an die LAD mit einem Durchmesser von > 2.0 mm betrug die Patency-Rate 90% gegenüber einer Rate von nur 52% bei einem Gefäßdurchmesser von ≤ 2.0 mm. Für die LIMA zeigte sich eine bis zu 100%-ige 10-Jahres-Durchlässigkeit bei einem Gefäßdurchmesser von > 2.0 mm vs. 82% bei ≤ 2.0 mm Durchmesser. Die gute Langzeitprognose der LIMA ist dadurch erklärbar, dass die LIMA im Gegensatz zur V. saphena magna meist frei von atherosklerotischen Veränderungen ist und daher das optimale Bypass-Graft darstellt [28].

2.3.2 Intraoperativer akuter Myokardinfarkt

Smith CR. et al. [29] untersuchte im Jahr 1991 die EKG-Veränderungen an 50 PatientInnen für 10 perioperative Tage, davon zwei Tage präoperativ, intraoperativ und sieben Tage postoperativ. Die intraoperative Periode wird als Zeitspanne, von der Ankunft der PatientInnen im präoperativen Wartebereich bis zum Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine, definiert. Die Vervollständigung der Anastomosen zwischen den Grafts und der Aorta ist der Beginn der frühen postoperativen Phase.

EKG-Veränderungen mit einer reversiblen ST-Strecken-Senkung ≥ 1 mm von der Grundlinie oder eine ST-Strecken-Hebung ≥ 2 mm im J-Punkt, für die Dauer von ≥ 1 Minute zeigen eine Myokardischämie an.

Eine intraoperative Ischämie entwickelte sich in 10% der Fälle, wovon nur ein Patient schon zuvor an einer präoperativen Ischämie gelitten hatte. Keine der aufgetretenen intraoperativen Ischämie-Zeichen ereignete sich vor Einleitung der Narkose. Zwischen einem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes und dem Beginn einer intraoperativen Ischämie konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Weitaus häufiger war jedoch eine früh- postoperative Ischämie (48% der PatientInnen), die ihren Gipfel in den ersten zwei Stunden nach der Revaskularisation fand. Während dieser

frühen Periode präsentierte sich die postoperative Ischämie als symptomlos und war sogar mit der routinemäßigen EKG-Überwachung schwierig zu erfassen.

Von den 50 untersuchten PatientInnen hatten fünf noch am selben Tag ihrer Operation einen Major Adverse Cardiac Event (MACE): drei PatientInnen erlitten einen Myokardinfarkt, einer eine Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit des Einsatzes einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) und ein Patient verstarb, weil die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine nicht möglich war. Alle fünf PatientInnen waren von einer früh-postoperativen Ischämie betroffen und drei auch von einer intraoperativen, aber keiner von einer präoperativen Ischämie [29].

2.3.3 Mortalität

Kennedy JW. et al. [30] untersuchte im Jahr 1981 bei 6630 PatientInnen, davon 1061 Frauen und 5559 Männer, die zwischen 1975 und 1978 an der Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS) teilgenommen hatten, die klinischen und angiographischen Prädiktoren für die operative Mortalität (OM). Diese belief sich gesamtheitlich gesehen auf 2.3%. Es zeigte sich, dass die Mortalitätsrate sowohl vom höheren Alter als auch vom weiblichen Geschlecht abhängig war und dementsprechend anstieg. So ergab sich für beide Geschlechter in der Gruppe der ≥ 70 -jährigen eine OM von 7.9% und für Frauen im Vergleich zu Männern in jeder Altersklasse generell eine höhere OM, die 2.8% bei den 30–39 jährigen bis 12.3% bei den über 70-jährigen umfasste (0.8% und 5.8% für Männer). Des Weiteren ergab sich eine OM von 1.6% bei PatientInnen mit einer 50–74% -igen Stenosierung des Hauptstammes und einem koronaren Rechtsversorgungstyp, wogegen bei PatientInnen mit einer kritischen Stenosierung ($\geq 90\%$) des Hauptstammes und einem Linksversorgungstyp eine OM von 25% ermittelt wurde. Darüber hinaus galten als Einflussfaktoren auch die EF (OM von 1.9% für eine EF von $\geq 50\%$; 6.7% für eine EF von $\leq 19\%$) und der linksventrikuläre Wandbewegungsindex. Ob es sich um eine ein-, zwei-, oder drei-Gefäßerkrankung handelt, war von geringer Relevanz (1.4% vs. 2.1% vs. 2.8%). Von Bedeutung war jedoch die Dringlichkeitsstufe der Operation mit einer OM von bis zu 10.8% bei einer Notfall-CABG.

Im Jahr 2014 evaluierte LaPar DJ. et al. [31] insgesamt 34.416 PatientInnen mit einem durchschnittlichen Alter von 63.9 ± 10.7 Jahre mit einem Frauenanteil von 27% und kam auf eine operative–Mortalitätsrate von 1.87%.

Escabí-Mendoza J. et al. [32] ermittelte im Jahr 2005 für die 30–Tages–Mortalität eine Rate von 1.2%. Die häufigsten primären Komplikationen waren dabei der postoperative Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz mit jeweils 4.8%. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch Shroyer AL. et al. [33] im Jahr 2003 und nannte eine postoperative Komplikationsrate von 13.4%. Diese umfasste den Schlaganfall (1.6%), Nierenversagen (3.5%), Re-Operation (5.2%), verlängerte Intubationszeit (6%) und Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie (0.1%).

Als Risikofaktoren für die 30–Tages -Mortalität beschrieb Naughton C. et al. [34] im Jahr 2009 ein Alter von ≥ 75 Jahren, weibliches Geschlecht, Angina Pectoris (CSS III–IV), eine Verweildauer von > 97 Minuten an der Herz–Lungen–Maschine, Arrhythmien, und Niereninsuffizienz.

2.3.4 Neurologische Komplikationen

Bereits im Jahr 1985 befasste sich Shaw PJ. et al. [35] mit der Inzidenz und dem Schweregrad von neurologischen Auffälligkeiten innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ. Aus einem Kollektiv von 312 PatientInnen, zeigten 61% klinisch nachweisbare neurologische Funktionsstörungen nach der CABG. Diese hohe Inzidenz lässt sich daraus erklären, dass alle Schweregrade von neurologischen Funktionsstörungen, darunter auch transiente und subklinische Störungen in die Studie mit einbezogen wurden.

Werden daraus die schwerwiegenden Fälle selektiert, so ergibt sich eine Inzidenz von 0.3% für tödlichen hypoxischen Hirnschaden, 5% für Schlaganfälle und 6.7% für eine Schädigung des Plexus brachialis. Die weitaus häufiger auftretenden neurologischen Auffälligkeiten beziehen sich auf das Wiederauftreten von frühkindlichen Reflexen in 39% der Fälle und Sehstörungen, die bei 78 PatientInnen (25%) beobachtet wurden. Diese umfassen Netzhautinfarkte mit dem Auftreten von Cotton–Wool–Herden, Reduktion der Sehschärfe und Gesichtsfeldausfälle.

Länger andauernde Depressionszustände über mehr als 24 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff wurden bei 10 PatientInnen (3%) beobachtet, von denen fünf einen Schlaganfall erlitten und acht erhebliche kognitive Beeinträchtigungen zeigten.

Postoperative Psychosen wurden bei vier PatientInnen (1%) beobachtet. Wahnvorstellungen und Halluzinationen traten bei zwei PatientInnen sofort nach der Operation auf, während bei den anderen zwei PatientInnen diese erst nach einem Intervall von drei Tagen bei zuvor klarem Verstand auftraten. Der geistige Normalzustand kehrte innerhalb von 48 Stunden bei zwei PatientInnen wieder zurück, jedoch verblieben die übrigen zwei zum Zeitpunkt ihrer Entlassung noch immer in einem leicht gestörten Zustand.

Der Grund für diese postoperativen neurologischen Störungen bei routinemäßig, unkomplizierten Operationen liegt nach Shaw PJ. et al. [35] in der Verwendung der extrakorporalen Zirkulation. Dabei wird eine Makroembolisation beispielsweise durch Luft im Perfusionskreislauf, durch gelöstes atherosklerotisches Material von der Aorta bei der Kanülierung oder durch einen freigesetzten Thrombus aus dem linken Ventrikel hervorgerufen, während Fettröpfchen, Luft, Thrombozytenaggregation, Fibrin oder Silikon Mikroemboli bilden können. Durch geringe Blutdurchflussmengen, Hypotension oder fehlerhaftes Platzieren der Kanüle kann eine zerebrale Hypoperfusion verursacht werden.

Durch übermäßige Distraction des Sternums bei medianer Sternotomie oder bei der Kanülierung der V. jugularis interna kann es zu Verletzungen des Plexus Brachialis kommen.

2.4 ERGEBNISSE

Das Outcome nach aortokoronarer Bypass-Operation wird einerseits durch die Lebensqualität hinsichtlich Beschwerdefreiheit andererseits durch die Überlebensrate evaluiert.

Sergeant P. et al. [36] untersuchte im Jahr 1991 in einem Zeitraum von 16 Jahren ein Kollektiv von 5880 PatientInnen nach erfolgter CABG in Bezug auf wiederkehrende Angina Pectoris, akutem Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod. 95% der PatientInnen hatten ein Jahr postoperativ, 83% nach fünf Jahren und 63% auch noch nach zehn Jahren keine Angina Pectoris-Beschwerden. Das frühe Wiederauftreten von Angina Pectoris wird

mit einer inkompletten Revaskularisierung und der Verwendung von ausschließlich venösen Grafts, sowie mit patientenspezifischen Risikofaktoren, darunter schnelles Fortschreiten der Atherosklerose und dem Schweregrad der Beschwerden vor CABG in Verbindung gebracht. Eine spät rezidivierende Symptomatik wird mit zusätzlichen Faktoren, wie Hyperlipidämie, Hypertension und weiblichem Geschlecht assoziiert.

99%, 96% und 85% der PatientInnen erleiden nach 1, 5 und 10 Jahren post CABG keinen Myokardinfarkt; sowie 99.8%, 99% und 97% sterben zu den jeweils gleichen Zeitpunkten nicht am plötzlichen Herztod. Es zeigte sich, dass die meisten PatientInnen erst 15 bis 20 Jahre nach der Operation Zeichen einer Myokardischämie entwickelten, die sich als rezidivierende Angina Pectoris manifestierte, seltener als plötzlicher Herztod [36].

Kirklin JW. et al. [37] gab im Jahr 1989 als Risikofaktoren für die Mortalität innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Bypass-Operation höheres Lebensalter, den Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion, die hämodynamische Instabilität während der Operation, ein jüngst aufgetretener Myokardinfarkt, die Anzahl der erkrankten Koronargefäße, zusätzliche Mitralinsuffizienz, ventrikuläres Aneurysma, Tachykardie und ein zu langes Abklemmen der Aorta an.

Schließlich erfasste Fitzgibbon GM. et. al [38] im Jahr 1996 in einem angiographischen Follow - up. über einen Zeitraum von 25 Jahren die Langzeit-Überlebensrate von 1388 Patienten nach CABG. Dabei ergab sich eine Überlebensrate aller PatientInnen von 93.6% nach fünf Jahren, 81.1 % nach zehn Jahren, 62.1 % nach 15 Jahren, 46.7 % nach 20 Jahren und 38.4 % nach 23 Jahren. Die Anzahl der Re-Operationen stieg vor allem zwischen dem fünften und dem zehnten bis zum vierzehnten Jahr an, pendelte sich dann aber auf ein stabiles Niveau ein. Cholesterinemboli der venösen Grafts stellten die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität verbunden mit einer Re-Operation dar.

3 FRÜHPOSTOPERATIVER AKUTER MYOKARDINFARKT

3.1 EINLEITUNG

Bei einem Myokardinfarkt handelt es sich um das Zugrundegehen von Kardiomyozyten, bedingt durch eine länger anhaltende Ischämie. Histologisch zeigt sich dabei laut Senter S. und Francis GS [39] aus dem Jahr 2009 eine Koagulationsnekrose mit verbleibenden „ghost-like cell structures“ nach hypoxischem Insult. Des Weiteren treten Hyperkontraktionsbänder als Folge einer übersteigerten Schädigung durch Katecholamine oder als Folge von Reperfusionsschäden auf. In Tierversuchen trat der Zelltod in weniger als zwanzig Minuten nach Okklusion der Koronararterie auf, wobei sich der vollständige Myokardinfarkt erst nach zwei bis vier Stunden entwickelte. Liegt eine Kollateralversorgung oder ein intermittierender Gefäßverschluss vor, so ist das Zeitfenster länger. Das Auftreten einer Koagulationsnekrose innerhalb der ersten sechs Stunden nach Verschluss der Koronararterie wird daher als akuter Myokardinfarkt bezeichnet. Nach sechs Stunden kommt es zur Organisation des infarzierten Areals durch Infiltration von polymorphkernigen Leukozyten, wobei sich dies bis zu sieben Tagen post MI fortsetzen kann.

Der frühpostoperative MI ist nach Thielmann M. et. al [40] aus dem Jahr 2006 auf frühzeitiges Transplantatversagen, bedingt durch akute thrombotische Verschlüsse, auf eine subtotale oder eine hämodynamisch relevante Stenosierung der Anastomose, auf Verletzungen des Grafts beim Harvesting, unter anderen Abknicken und Überdehnung, und auf postoperative Graft Spasmen, zurückzuführen.

3.2 HÄUFIGKEIT

Nach Simon C. et al. [41] aus dem Jahr 2008 gilt der perioperative Myokardinfarkt (PMI) als Hauptursache für die herzchirurgische Morbidität und Mortalität. Auch Holmvang L. et al. [42] berichtete im Jahr 2002, dass der PMI bei CABG in engem Zusammenhang mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität gebracht wird und daher ein bedeutendes klinisches Problem darstellt.

Im Jahr 1974 untersuchte Rose MR. et al. [43] 50 PatientInnen nach erfolgter CABG, von denen 5 PatientInnen (10 %) einen Myokardinfarkt erlitten. Verglichen mit Studien jüngerer Zeit ergibt sich eine sinkende Häufigkeit des Myokardinfarktes (MI) nach CABG. So berichtete Fabricius AM. et al. [44] im Jahr 2001 über eine Häufigkeit von 6.4%. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch Peivandi AA. et al. [45] im Jahr 2004, wobei in einem Kollektiv von 119 PatientInnen 10 Fälle eines Myokardinfarktes vorkamen. In der Studie von Davierwala PM. et. al [46] aus dem Jahr 2013 wurden in einem Zeitraum von Jänner 2004 bis Dezember 2010 insgesamt 7461 PatientInnen untersucht, die sich einer Bypass Operation unterzogen hatten. Dabei ereignete sich bei 399 PatientInnen (5.3%) ein Myokardinfarkt, was mit den obig angeführten Studienergebnissen korreliert. Thielmann M. et. al [40] kam auf eine noch niedrigere Häufigkeit, der zufolge von 5427 operativ versorgten PatientInnen 118 einen MI erlitten, was einem Wert von 2.2% entspricht. Daraus lässt sich schließen, dass die stetig sinkende Häufigkeit des MI in den letzten Jahren auf weitgehende Verbesserungen in der Operationstechnik, auf eine kürzere Operationsdauer sowie auf die gesamtheitliche Optimierung der perioperativen Versorgung der PatientInnen zurückzuführen ist.

Die Häufigkeit, einen PMI zu erleiden, wird dabei von Risikofaktoren, wie dem linksventrikulären enddiastolischen Druck, einer instabilen Angina Pectoris, Verschlüssen des Hauptstammes, dem koronaren Versorgungstyp und der Anzahl an benötigten Grafts beeinflusst. Wie in der CASS Studie [47] aus dem Jahr 1983 weiter ausgeführt wird, betrug die Inzidenz eines perioperativen Myokardinfarktes 2.1% bei einem, 3.7% bei zwei und 6.3% bei drei und mehr implantierten Grafts. Zudem lag die Infarktrate beim koronaren Intermediärtyp bei 9.6% gegenüber 4.2% beim Links- oder Rechtsversorgungstyp. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für einen transmuralen PMI zählen jedoch die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM), die Kardiomegalie, die kardiale Hypothermie und die Anzahl der verwendeten Grafts. Keinen Einfluss auf die Infarktrate haben allerdings das Alter, die Abklemmzeit der Aorta, die Anzahl der erkrankten Koronargefäße sowie das end-systolische und das end-diastolische Volumen

3.3 DIAGNOSTIK

3.3.1 Kardiale Biomarker

Nach French JK. und White HD. [48] aus dem Jahr 2004 wurden als biochemische Marker zur Erkennung eines MI ursprünglich die Triade aus der Kreatinkinase (CK), der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Aspartat-Aminotransferase (AST), genannt auch Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), wobei die beiden letzteren zu unspezifisch sind, herangezogen. Während der letzten zwei Jahrzehnte wurden Immunoassays für das kardiale Troponin T (TnT) und das kardiale Troponin I (TnI), die Bestandteile der Aktinfilamente des Sarkomers sind, entwickelt. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität des TnT und des TnI sind diese Parameter bereits dann erhöht, wenn die CK – MB Werte noch im Normalbereich liegen. Selbst geringe Erhöhungen der Troponinkonzentration im Blut lassen auf eine Nekrose der Kardiomyozyten schließen. Auch der Bestimmung des Myoglobins, das im Zytosol sowohl der Skelett- als auch der Herzmuskelzellen vorkommt, fällt eine bedeutende Rolle in der Früherkennung eines MI zu. Gewebsspezifischer ist jedoch das Heart fatty acid binding protein (H-FABP), das ein zytoplasmatisches Protein ist und dem Myoglobin in seiner Molekülgröße und Kinetik ähnelt, aber nicht in der klinischen Praxis verwendet wird.

Nach der im Jahr 2012 überarbeiteten Version der Third Universal Definition of Myocardial Infarction [49] wird ein Herzinfarkt post CABG (MI Typ 5) folgendermaßen definiert: ein Anstieg der kardialen Biomarker auf $> 10x$ der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze bei normalen TnT Ausgangswerten und zusätzlich entweder mit (i) neuen pathologischen Q-Zacken oder neuem Linksschenkelblock, oder (ii) angiographisch dokumentierten neuen Graftverschlüssen oder neuen Okklusionen der nativen Koronararterien oder (iii) neuerlichem Verlust von vitalem Myokard oder neuerlichen regionalen Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung. Wang TK. et al. [50] griff im Jahr 2013 diese Universal-Definition des Typ 5 MI auf und bestätigte für TnT den Cut - Off Wert von $10x$ der 99. Perzentile des Upper Reference Limit (URL).

Göber V. et al. [51] bewertete jedoch im Jahr 2013 die hohe Sensitivität des TnT als unvorteilhaft, da die TnT Werte nach herzchirurgischen Eingriffen fast immer, aber ungleichmäßig, erhöht sind. Die erhöhten TnT Werte sind dadurch erklärbar, dass direkte

chirurgische Verletzungen, unzureichender kardioplegischer Schutz, Reperfusionsschäden und Läsionen durch Defibrillation die Intaktheit des Myokards beeinträchtigen. Daher erweist es sich als schwierig, anhand der frühpostoperativen TnT Werte einen klinisch relevanten frühpostoperativen MI von kleinen Nekrosearealen, die im Rahmen der Operation entstanden sind, zu unterscheiden. Die TnT Werte erreichen zudem ihre höchste prognostische Aussagekraft erst 48 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff, wobei das therapeutische Fenster für das perioperative akute Koronarsyndrom schon wenige Stunden nach myokardialer Reperfusion schließt.

Der obig angeführte Cut-Off Wert von $> 10x$ der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze wird aus diesen Gründen in diversen Studien angezweifelt, wobei noch immer kein klarer Konsens bezüglich des richtigen Zeitpunktes der TnT Bestimmungen und einer endgültigen Definition der postoperativen Normwerte gefunden werden konnte.

Göber V. et al. erkannte dennoch, dass die frühpostoperativen TnT Werte sowohl mit den klinisch relevanten frühpostoperativen Komplikationen als auch mit dem mittel- und langfristigen Outcome korrelieren. Um die prognostische Aussagekraft des TnT innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden nach dem chirurgischen Eingriff zu verbessern, schlugen die Autoren vor, die TnT Messungen mit anderen unabhängigen Prädiktoren für frühpostoperative Komplikationen zu kombinieren, darunter der EuroSCORE und die Notwendigkeit, Vasopressoren innerhalb der ersten sechs postoperativen Stunden zu verwenden. Der EuroSCORE umfasst Risikofaktoren, wie die NYHA-Klassifikation, eine vorbestehende Niereninsuffizienz, eine chronische pulmonale Erkrankung, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und die Dringlichkeit des Eingriffs. Die höchste prognostische Aussagekraft der TnT Messungen wurde somit unter Verwendung von Vasopressoren bei einem TnT Cut-Off Wert von 0.8 ng/mL erreicht [51].

Wenn auch das TnT in der Third Universal Definition of Myocardial Infarction [49] zur Diagnose eines Typ 5 MI als Biomarker erster Wahl gilt, so stellte Califf RM. et al. [52] im Jahr 1998 fest, dass Makromoleküle, wie die CK Isoenzyme, das Myoglobin und die Myosin - Leichtketten exzellente Marker für die Früherkennung eines MI sind, da sich im Serum bereits 1–2 Stunden nach dem Beginn der Symptome erhöhte Werte zeigen.

Im Myokard setzt sich die Gesamt-CK-Aktivität aus ungefähr 15% des Isoenzym CK-MB, aus 75% des Isoenzym CK-MM und zu 10% aus dem mitochondrialen Isoenzym,

dem CK– MT zusammen. Während die Aktivität der CK– MT vollständig an die innere Mitochondrienmembran gebunden ist, sind annähernd 50% der CK–MM -, und der CK–MB–Aktivität an die Myofibrillen gebunden. Das dimere Enzym Kreatinkinase katalysiert den Transfer von energiereichen Phosphatgruppen zwischen Kreatinphosphat und Adenosintriphosphat (ATP). Die Anwesenheit des intakten Enzymes ist entscheidend für eine normale Herzfunktion.

Durch den Abbau von hochenergiereichen Phosphatverbindungen und einer Ansammlung von H^+ - Ionen und Phosphat kommt es zur Freisetzung der gebundenen CK sowie zur Freisetzung des Enzyms aus rupturiertem Sarkolemm. Die CK–MB wird nur bei dem Vorliegen einer Nekrose ausgeschüttet, wobei sich ein charakteristisches Muster im Anstieg der CK– MB-Aktivität nach einer Myokardverletzung zeigt. Sowohl die CK-, als auch die CK–MB–Aktivität steigen innerhalb der ersten vier bis sechs Stunden nach Beginn des akuten MI über den Schwellenwert an. Die Enzymaktivität erreicht ihren Spitzenwert nach 10 bis 20 Stunden und normalisiert sich nach zwei bis drei Tagen. Das Timing des CK Anstieges, des Gipfels und des Abfalles und das Ausmaß der Spitzenwertänderungen hängt vom Zeitpunkt der Okklusion der Koronararterie und vom Zeitpunkt der Reperfusion ab. Califf RM. et al. kam zu dem Schluss, dass ein Anstieg der CK – MB auf $\geq 3 \times$ URL als MI einzustufen ist [52].

Im Jahr 2013 erachtete Moussa ID. et al. [53] auch die CK–MB als weitaus aussagekräftigeren Parameter und zur Diagnostik eines MI nach CABG besser geeignet als das TnT. Die Autoren gingen davon aus, dass der Anstieg der TnT Werte in den ersten Stunden nach dem chirurgischen Eingriff auf ein „Washout“ des Troponins aus den freien zytosolischen Pools zurückzuführen ist. Die Freisetzung des zytosolischen Anteils wird nicht etwa durch den Untergang von Kardiomyozyten und somit durch eine irreversible Myokardschädigung, sondern durch eine erhöhte Zellpermeabilität, die auf den chirurgischen Eingriff zurückzuführen ist, hervorgerufen. Eine Fehlinterpretation der erhöhten Troponinwerte nach erfolgreicher myokardialer Revaskularisation kann einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und unnötige diagnostische und therapeutische Interventionen mit wiederum möglichen iatrogenen Komplikationen nach sich ziehen. Aufgrund dieser Überlegungen kam Moussa ID. et al. überein, dass in der Definition des MI Typ 5 nicht die TnT -, sondern die CK–MB Messwerte als Grundlage herangezogen

werden sollten, um eine möglichst gute Korrelation mit frühpostoperativen Komplikationen zu erreichen.

Die Definition eines klinisch relevanten Myokardinfarktes nach CABG lautet bei PatientInnen mit normalen CK–MB Ausgangswerten demnach folgendermaßen: ein Spitzen CK–MB Wert von $\geq 10x$ des Upper Limit of Normal (ULN) innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ oder $\geq 5x$ ULN mit neuen pathologischen Q–Zacken in mehr als zwei benachbarten Ableitungen oder neuem persistierendem Linksschenkelblock. Wird dennoch das TnT als Biomarker zweiter Wahl zur Diagnostik herangezogen, gilt für TnT oder TnI innerhalb von 48 Stunden nach der Operation ein Schwellenwert von $\geq 70x$ ULN oder von $\geq 35x$ ULN mit neuen pathologischen Q–Zacken in mehr als zwei benachbarten Ableitungen oder einem neu aufgetretenem persistierendem Linksschenkelblock [53].

French JK. und White HD. [48] stellten bereits im Jahr 2004 fest, dass ein CK–MB Anstieg von $\geq 5x$ der Upper Limit of Reference Range (ULRR) mit einer Verdoppelung der 6– monatigen Mortalitätsrate und ein Anstieg um $\geq 10x$ der ULRR mit einer 4– fachen Erhöhung sowohl der 30–Tages-als auch der 6– monatigen Mortalitätsrate einhergeht. Die CK– MB erwies sich im Gegensatz zur Gesamt– CK, TnT, EKG Veränderungen oder Arrhythmien auch für Schnell A. et al. [54] als bester Parameter, um frühzeitige Graftverschlüsse festzustellen. Ebenso spricht sich Newall N. et al. [55] dafür aus, Erhöhungen der CK–MB in die Universal Definition des MI mit einzubeziehen.

Wie Califf RM. et al [52] erkannten auch Gibler WB. et al. [56] bereits im Jahr 1987, dass das Myoglobin als Sauerstoff- tragendes Protein in der Herz -, und Skelettmuskulatur eine gute Alternative zur CK und zur LDH darstellt, um einen akuten MI frühzeitig zu diagnostizieren. Die Myoglobin Werte können schon innerhalb der ersten Stunde nach dem Schmerzereignis erhöht sein und erreichen Spitzenwerte nach vier bis sechs Stunden.

Tucker JF. et al. [57] untersuchte im Jahr 1994 bei 133 PatientInnen, die wegen suspekter kardialer Symptome in die Notaufnahme kamen, in einem Zeitraum von dreieinhalb Monaten serienmäßig die Myoglobin Werte 2, 3, 4 und 6 Stunden nach Schmerzbeginn. Bei 21 von 22 PatientInnen mit einem initial normalen Myoglobinwert, der sich innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Vorstellung verdoppelt hatte, wurde ein akuter Myokardinfarkt (AMI) bestätigt. Die Sensitivität des Myoglobins zwei Stunden nach Schmerzbeginn betrug 37% und stieg bis auf 86% nach sechs Stunden an, mit einer Spezifität von 95%. Wenn die Myoglobinwerte nach sechs Stunden im Normbereich lagen

und sich innerhalb der ersten zwei Stunden nicht verdoppelt hatten, so betrug der negativ prädiktive Wert 97%. Wiederholte Bestimmungen des Myoglobins zur Früherkennung eines AMI erwiesen sich demnach als sinnvoll, vor allem, um einen AMI auszuschließen.

3.3.2 Elektrokardiographie

Da nach der Third Universal Definition of Myocardial Infarction aus dem Jahr 2012 [49] nach herzchirurgischen Eingriffen neue Veränderungen der ST–Strecke und der T–Welle häufig vorkommen, wird zur Diagnostik eines Typ 5 MI das Auftreten neuer pathologischer Q–Zacken in mehreren Ableitungen in Kombination mit erhöhten Biomarker – Werten, neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen und hämodynamischer Instabilität herangezogen. Eine Q–Zacke, die in den Standardableitungen ≥ 0.03 Sekunden breit ist und eine Amplitude von $> \frac{1}{4}$ der R – Zacke aufweist, wird als pathologisches Q bezeichnet.

Nach Moon CJ. et al. [58] aus dem Jahr 2004 kann anhand der pathologischen Q–Zacke keine Unterscheidung zwischen einem transmuralen Infarkt oder einem Innenschicht–Infarkt (subendokardial) getroffen werden. Es zeigte sich, dass auch beim Q–Zacken–Infarkt in 28% der Fälle ein Innenschicht–Infarkt, sowie in 29% der Fälle beim Nicht–Q–Zacken–Infarkt ein transmuraler Infarkt vorlag. Bestimmend für einen Q–Zacken–oder einem Nicht–Q–Zacken Infarkt ist demnach die Größe des infarzierten Areals und nicht die Tiefenausdehnung des MI.

Die Bedeutung von neuen pathologischen Q–Zacken nach CABG hinsichtlich der Überlebensrate wurde von Chaitman BR. et al. [47] im Jahr 1983 beschrieben. Die Inzidenz eines postoperativen Q–Zacken–Infarktes unter 1340 PatientInnen, die an der Coronary Artery Surgery Study (CASS) teilgenommen hatten, betrug 4.6%. Das Auftreten von neuen postoperativen pathologischen Q–Zacken ging mit einer schlechteren Prognose in den ersten Tagen nach der Bypassoperation einher. Bei den 62 PatientInnen mit neuen Q –Zacken belief sich die Klinikletalität auf 9.7% vs. 1.0% bei den restlichen 1278 Patienten, die von diesen EKG Veränderungen nicht betroffen waren. Jedoch wurde die drei–Jahres – Überlebensrate, berechnet ab dem Zeitpunkt der Krankenhausentlassung, von den neu aufgetretenen Q – Zacken nicht beeinflusst (94% vs. 96%). Als wichtigster Faktor, welche

die Inzidenz von neuen postoperativen Q-Zacken bestimmt hatte, galt die Kardioplegielösung. Eine sorgsame Kontrolle des myokardialen Sauerstoffbedarfes vor dem Bypass und eine sofortige Einleitung von Maßnahmen zum Schutz des Myokards, wie die Verwendung einer kaliumhaltigen Kardioplegielösung, verhindern eine perioperative Ischämie und Nekrosen.

3.3.3 Echokardiographie

Als nicht-invasive Untersuchungsmethode liefert die Echokardiographie Informationen über kardiale Funktion und Hämodynamik und wird nach Esmaeilzadeh M. et al. [59] aus dem Jahr 2013 nach dem EKG und dem Thoraxröntgen für die kardiovaskuläre Diagnostik am häufigsten verwendet. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) wird zur Evaluation der ventrikulären Funktion, zum Erkennen von regionalen Wandbewegungsstörungen und somit zur Diagnostik des akuten Koronarsyndroms eingesetzt. Zudem ist die TTE essentiell in der Differentialdiagnostik von akutem Brustschmerz oder Dyspnoe, beinhaltend die Aortendissektion und die Herzbeutelamponade.

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) und das Holter EKG werden laut Comunale ME. et al. [60] aus dem Jahr 1998 zum intraoperativen Monitoring einer myokardialen Ischämie eingesetzt, um die PatientInnen mit einem hohen Risiko für einen frühpostoperativen Myokardinfarkt zu erkennen.

Diese Thematik wurde schon zuvor in der Arbeit von Leung JM. et al. [61] im Jahr 1989 behandelt, in welcher in der prä-Bypass-, in der post-Bypass- und in der frühpostoperativen Phase auf der Intensive Care Unit (ICU) eine fortlaufende Überwachung der PatientInnen mittels TEE, Holter EKG und hämodynamischer Messungen, umfassend Herzfrequenz, Blutdruck und Druck in der A.pulmonalis, durchgeführt wurde. Die TEE-Sonde wurde für den transgastralen Kurzblick des linken Ventrikels auf mittlerer Höhe der Papillarmuskeln eingestellt. Die prä-Bypass-Periode wurde als Zeitspanne zwischen erfolgter endotrachealer Intubation bis zum Anschluss an die HLM, die post-Bypass-Periode als die Zeit zwischen der

Vervollständigung der proximalen Graftanastomosen und der Hautnaht definiert. Die ICU-Periode umfasste die ersten vier postoperativen Stunden.

Ziel dieser Studie war es, die prognostische Aussagekraft der regionalen Wandbewegungsstörungen (RWMA, regional wall motion abnormalities) in den einzelnen Phasen zu beurteilen und in welcher Weise diese mit Major Adverse Cardiac Events (MACE) in Beziehung gebracht werden können. Die MACE setzten sich zusammen aus dem frühpostoperativen Myokardinfarkt mit neuen pathologischen Q-Zacken im 12-Kanal - EKG und CK-MB Isoenzym Werten von ≥ 50 U/l, dem ventrikulären Pumpversagen mit einem Herzindex von < 2 l/min/m² und der Notwendigkeit einer IABP sowie dem Tod während der Hospitalisierung, bedingt durch kardiale Ursachen.

Es zeigte sich, dass die Inzidenz der TEE Ischämie in der post - Bypass Periode am höchsten war und RWMA in eben derselben Phase mit MACE assoziiert sind. Aus einem Kollektiv von 50 PatientInnen erlitten 6 einen MACE, darunter waren drei Myokardinfarkte, ein ventrikuläres Pumpversagen und zwei kardiale Todesfälle. Alle diese 6 PatientInnen zeigten in der post - Bypass Phase Wandbewegungsstörungen, wobei 74% der postbypass RWMA in den revaskularisierten Myokardarealen auftraten.

Die drei MIs waren im anterolateralen, im posterioren und im lateralen Segment gelegen, was mit den intraoperativen RWMA korrelierte. Einer der beiden verstorbenen PatientInnen entwickelte in der post-Bypass-Periode eine neuerliche posterolaterale Akinesie, die bei der Autopsie als akuter posterolateraler MI bestätigt wurde. Der zweite verstorbene Patient entwickelte ebenfalls eine neue Akinesie des posterior - medialen Segments auf der ICU. Hier ergab die Autopsie einen frühzeitigen Graftverschluss durch Thrombusbildung im Anastomosenbereich der PDA (Posterior Descending Artery).

Da jedoch insgesamt 18 PatientInnen von postbypass RWMA betroffen waren und 6 davon einen MACE erlitten, betrug der positiv prädiktive Wert 33%, der negativ prädiktive Wert hingegen 100%. Die Abwesenheit von Wandbewegungsstörungen in der post-Bypass-Periode ist demnach sehr präzise, um PatientInnen mit einem günstigen CABG Outcome zu erkennen.

Die Autoren erklären die hohe Inzidenz der RWMA in der post-Bypass- und der frühpostoperativen ICU-Periode mit dem Phänomen des „stunned“ Myokards, bei welchem die Revaskularisation erfolgreich war, die kontraktile Dysfunktion jedoch

andauerte. Alternativ dazu könnte es sich auch um ein „hibernating“ Myokard handeln, bei dem die linksventrikuläre Dysfunktion aufgrund einer chronisch reduzierten Durchblutung bestehen bleibt. Diese beiden Zustände sind potenziell reversibel [61].

Im intraoperativen Setting erwies sich laut Comunale ME. et al. [60] die TEE als aussagekräftiger als das EKG. Dazu wurden 351 CABG PatientInnen während der gesamten intraoperativen Periode überwacht und die Inzidenz des frühpostoperativen MI erfasst.

Eine intraoperative Ischämie trat in 36% der Fälle auf. Ein frühpostoperativer MI ereignete sich bei 17% der PatientInnen, wobei die Hälfte davon (52%) schon zuvor eine intraoperative Ischämie gezeigt hatten. Von diesen wurden 88% durch die TEE, hingegen nur 41% durch das EKG diagnostiziert. Die Übereinstimmung beider Untersuchungsmethoden war demnach gering, da regionale Wandbewegungsstörungen in der TEE viel häufiger als ST–Strecken Veränderungen im EKG auftraten. Zudem war das EKG im Rahmen der CABG oftmals nicht interpretierbar. Aus den Ergebnissen dieser Studie zeigte sich, dass die TEE im Vergleich zum EKG doppelt so prädiktiv ist, um Patienten mit einem frühpostoperativen MI zu identifizieren [60].

3.4 MYOKARDIALES PUMPVERSAGEN

Nach herzchirurgischen Eingriffen kann als häufige Komplikation ein Pumpversagen, bezeichnet als Low–Cardiac–Output Syndrom (LCO) auftreten.

In der Studie von Rao V. et al. [62] aus dem Jahr 1995 entwickelte sich postoperativ bei 412 von 4558 PatientInnen, die sich einer CABG unterzogen hatten, ein LCO. Dies entspricht einem Wert von 9.1%.

Das Low–Cardiac–Output Syndrom wurde definiert als die Notwendigkeit des postoperativen Einsatzes einer IABP oder der Verwendung von positiv inotrop wirkenden Substanzen für länger als 30 Minuten auf der ICU, um den systolischen Blutdruck über 90 mmHg und den Herzindex über 2.2 l/min/m^2 zu halten. Dazu wurden Katecholamine, wie Dopamin und Dobutamin, verwendet, nachdem der Elektrolyt–und der Säure–Basen-Haushalt korrigiert und einerseits die Vorlast optimiert, andererseits versucht wurde, die Nachlast zu senken. Über die Thermodilutionsmethode wurde mittels

Pulmonalarterienkatheter (Swan – Ganz–Katheter) das Herzminutenvolumen ermittelt, das in Relation zur Körperoberfläche den Herzindex ergibt [62].

Als Ursache für das postoperative Pumpversagen wird ein ischämisch geschädigtes Myokard angesehen, das sich nach Thielmann M. et al. [40] auf Graft–bezogene und nicht – Graft–bezogene Umstände während des perioperativen Verlaufes zurückführen lässt. Zu den nicht– Graft–bezogenen Ursachen zählen unter anderen eine inadäquater Schutz des Myokards und eine inkomplette Revaskularisierung.

Rao V. et al. [62] beschreibt ebenfalls die unzureichende intraoperative Myokardprotektion als einen der Gründe für ein LCO. Demnach können Kälteschäden oder eine heterogene Verteilung der Kardioplegielösung die perioperative Ischämie verstärken und zu einer inadäquaten frühpostoperativen ventrikulären Pumpfunktion führen. Eine verlängerte Reperfusionzeit mit einem abschließenden „hot shot“ der Kardioplegielösung kann bei PatientInnen mit einer schlechten ventrikulären Funktion zu einer Verbesserung dieser führen. Bei Hochrisikopatienten kann möglicherweise eine warme Kardioplegielösung auch die postoperative linksventrikuläre Funktion steigern. Des Weiteren zeigte sich bei PatientInnen mit einer kompletten Revaskularisierung eine Prävalenz des LCO von 8.1 % gegenüber denjenigen mit einer inkompletten Revaskularisierung von 14.6%.

Ein weiterer Grund für das myokardiale Pumpversagen stellt der perioperative Myokardinfarkt dar. Demzufolge zeigte sich auch in der Arbeit von Rao V. et al., dass beim Vorliegen eines PMI das Risiko ein Pumpversagen zu entwickeln deutlich erhöht war. So wurde eine Prävalenz des LCO bei PatientInnen mit einem PMI von 44% festgestellt, hingegen von nur 8% bei solchen ohne PMI. Daraus ergaben sich bei PatientInnen mit einem LCO auch postoperativ erhöhte CK–MB Isoenzym Werte (CK–MB- Wert: 83 ± 102 U/l).

Das myokardiale Pumpversagen ging mit einer erhöhten Mortalität einher, die sich in 70 Todesfällen (17%) unter den LCO–PatientInnen gegenüber 39 (0.9%) ohne LCO widerspiegelte.

Bei der linksventrikulären Dysfunktion kann es sich jedoch auch um ein myokardiales „stunning“ bzw. „hibernating“ handeln, wobei das Myokard nicht unbedingt einen irreversiblen Schaden davonträgt.

Zu weiteren Risikofaktoren, welche die Entstehung eines Pumpversagens begünstigen, gehören eine präoperative Herzinsuffizienz mit einer EF von weniger als 20%, weibliches Geschlecht, ein Alter von über 70 Jahren, die koronare 3-Gefäß-Erkrankung, eine Hauptstammstenose und ein zu langes Verbleiben an der HLM und lange Aortenabklemmzeiten [62].

Das myokardiale Pumpversagen erstreckt sich über verschiedene Schweregrade bis hin zum kardiogenen Schock. Nach Hochman JS et al. [63] wurden in der SHOCK Studie aus dem Jahr 1999 folgende Kriterien zur Definition des kardiogenen Schocks herangezogen: 1) eine Hypotonie (systolischer Blutdruck von unter 90 mmHg über eine Dauer von mindestens 30 Minuten oder die Notwendigkeit von unterstützenden Maßnahmen, um den systolischen Blutdruck über 90 mmHg zu halten), 2) Zeichen der Organhypoperfusion (kalte Extremitäten, Urinausscheidung von weniger als 30 ml/h und eine Herzfrequenz von über 60 Schlägen/min) und 3) ein pulmonalarterieller Verschlussdruck (Wedge-Druck) von über 15 mmHg und einem Herzindex von unter 2.2 l/min/m².

3.5 THERAPEUTISCHES VORGEHEN

Für das therapeutische Vorgehen bei einer Myokardischämie unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen wurde noch kein einheitlicher Konsens gefunden. Darauf kann abwartend reagiert werden, es kann ein ECMO/VAD System implantiert werden oder es kann sofort eine Kontrollangiographie der Koronargefäße durchgeführt werden. Im Folgenden werden die verschiedenen therapeutischen Strategien und deren Ergebnisse vorgestellt.

3.5.1 Medikamentöses Vorgehen

Zur medikamentösen Behandlung des Low Cardiac Output werden positiv inotrope Wirkstoffe eingesetzt, darunter Katecholamine, PDE III (Phosphodiesterase III) Inhibitoren und Calcium Sensitizer.

Nach Bayram M. et al. [64] aus dem Jahr 2005 besteht der Wirkmechanismus der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Isoprenalin, Dobutamin und Dopexamin) darin, durch die Stimulation von β -Rezeptoren das Enzym Adenylatzyklase über das G_s -Protein (stimulierende G-Protein) zu aktivieren, das zu einer Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in den zweiten Botenstoff, dem zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Durch den erhöhten intrazellulären cAMP Spiegel kommt es zur verstärkten Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, wodurch eine erhöhte Kontraktilität des Myokards hervorgerufen wird.

Bei der Verabreichung von Katecholaminen wird als solches initial Dopamin verwendet. In niedrigen Dosen ($\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) wirkt es primär über die vaskulären D_1 Rezeptoren, wodurch es zu einer Vasodilatation der Koronargefäße, der renalen und mesenterialen Gefäße kommt. Der positiv inotrope Effekt wird bei einer intermediären Dosis von 2–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ über Stimulation des β_1 -Rezeptors erreicht, zudem wird der systolische Blutdruck und die Blutdruckamplitude erhöht. Wie Shin DD. et al. [65] im Jahr 2007 weiter berichtete, bewirkt es hochdosiert (5–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) vermehrt über die α_1 – Rezeptoren eine Vasokonstriktion. Bei fortgeschrittener akuter Herzinsuffizienz mit einer verminderten peripheren Durchblutung und Endorganschäden wird Dobutamin, ein Agonist an den β_1 - und den β_2 -Rezeptoren, eingesetzt. Verglichen mit Isoprenalin

überwiegt die positive Inotropie der positiven Chronotropie. Niedrigdosiert wirkt es leicht vasodilatatorisch, hochdosiert hingegen vasokonstriktorisch [65].

Adrenalin und Noradrenalin werden als starke Vasokonstriktoren zur Therapie des Low Cardiac Output jedoch nur selten eingesetzt [13].

Obwohl positiv inotrope Substanzen bei PatientInnen sowohl mit akuter als auch mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer kurzfristigen symptomatischen Verbesserung der Hämodynamik führen, zeigten Felker GM. und O' Connor CM. [66] im Jahr 2001 auf, dass diese bei längerfristiger Verabreichung die Mortalität aufgrund von Organschäden erhöhen. Die Verbesserung der Kontraktilität des Herzmuskels erfolgt auf Kosten eines erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarfs, wodurch die zugrunde liegende Ischämie jedoch wiederum verstärkt wird. Neben malignen ventrikulären Arrhythmien üben Katecholamine bei Langzeitgabe einen direkten toxischen Effekt auf das Myokard aus und beschleunigen die Apoptose der Kardiomyozyten. Dadurch kommt es zur weiteren Verschlechterung der myokardialen Funktion und zu einem Fortschreiten der Grunderkrankung [66].

Wird beim Low Cardiac Output durch die Behandlung mit Katecholaminen nach 4 bis 8 Stunden eine zufriedenstellende Verbesserung und Stabilisierung des Patienten erreicht, so wird aus obig angeführten Gründen diese Medikation schrittweise reduziert und schlussendlich vollständig abgesetzt [13].

In der SHOCK Studie (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) [63] aus dem Jahr 1999 wurde die medikamentöse Therapie mit einer sofortigen Revaskularisierung verglichen. Dabei wurde ein Kollektiv von insgesamt 1492 PatientInnen, bei denen als Komplikation eines Myokardinfarkts ein kardiogener Schock aufgetreten war, bedingt durch ein linksventrikuläres Pumpversagen, untersucht. Diese wurden randomisiert, entweder der dringlichen Revaskularisierung oder der anfänglichen medikamentösen Therapie zugeteilt. Ein Einschlusskriterium war das Auftreten des kardiogenen Schocks innerhalb von 36 Stunden nach dem MI, wobei die durchschnittliche Zeit 5.6 Stunden bis zum Beginn des Schocks betrug. Die Randomisierung musste so schnell wie möglich und nicht später als 12 Stunden nach der gestellten Diagnose des kardiogenen Schocks erfolgen. Bei denjenigen PatientInnen, die für die Revaskularisierung bestimmt waren, wurde eine dringliche Koronarangiographie, gefolgt von einer PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) oder einer CABG

bis spätestens 6 Stunden nach der Randomisierung durchgeführt. Im Vergleich dazu stand eine intensive medikamentöse Therapie, wobei sich 21.3 % dieser PatientInnen einer verspäteten Revaskularisierung unterzogen, frühestens 54 Stunden nach der Randomisierung. Ziel der Studie war es, die 30 –Tages–Mortalität in beiden Gruppen zu erfassen. Die sekundären Endpunkte waren die 6 – und die 12–monatige Mortalität nach dem MI.

Als Ergebnis stellte sich heraus, dass es zwischen der Revaskularisierungs- und der medikamentös therapierten Gruppe keinen signifikanten Unterschied in der 30–Tages–Mortalität gab (46.7 % vs. 56.0%, Differenz: - 9.3%). Das höchste Risiko, zu sterben, lag für die notfallmäßig revaskularisierten PatientInnen, am ersten und zweiten Tag, wobei sich hinsichtlich der Mortalität kein Unterschied zwischen den CABG und PTCA behandelten PatientInnen ergab. Demgegenüber wiesen die medikamentös behandelten PatientInnen während der gesamten ersten Woche ein durchwegs konstantes Risiko auf. Als nachteiliger Effekt der medikamentösen Therapie entwickelte sich in 24% der Fälle ein akutes Nierenversagen mit einem Serumkreatinin von über 3.0 mg/dl.

Für die frühzeitig revaskularisierten PatientInnen fand sich jedoch nach 6 bzw. 12 Monaten gegenüber den medikamentös Behandelten ein deutlicher Überlebensvorteil. So betrug die Mortalität nach 6 Monaten 50.3% gegenüber 63.1%.

Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren eine frühzeitige Revaskularisierung, vor allem in der Gruppe der unter 75–jährigen, die davon am meisten profitieren [63].

Zurückkommend auf die medikamentöse Therapie mit Katecholaminen, die zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} Konzentration führen und folglich mit Nebenwirkungen verbunden sind, wurde als neues Pharmakon das Levosimendan als Ca^{2+} Sensitizer in Betracht gezogen. Dieses steigert die Kontraktilität ohne den myokardialen Sauerstoffbedarf zu erhöhen. In der LIDO Studie [67] aus dem Jahr 2002 zeigte sich bei Patienten mit einem hochgradigen Low Cardiac Output bei Verabreichung von Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin nicht nur eine deutliche hämodynamische Verbesserung, sondern auch eine verminderte 30–Tages–Mortalität (8% vs. 17%).

Aus einer Metaanalyse von Unverzagt S. et al. [68] aus dem Jahr 2014, in der neben anderen Medikamenten auch das Levosimendan zur Behandlung von hämodynamisch

instabilen PatientInnen mit einem kardiogenen Schock oder mit einem Low Cardiac Output als Komplikation eines AMI mit einbezogen wurde, geht jedoch hervor, dass trotz allem eine Therapie mit inotropen Substanzen oder Vasodilatoren die Mortalität nicht reduziert.

3.5.2 Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)

Die IABP ist zurzeit die am häufigsten verwendete Zirkulationsassistenz für den kardiogenen Schock als „Bridge to Recovery“. Der in die deszendierende Aorta vorgeschobene Ballon steigert durch Insufflation in der Diastole sowohl die Koronarperfusion als auch die periphere Perfusion. Bei der Entlastung des Ballons in der Systole wird die linksventrikuläre Pumpleistung durch eine Senkung der Nachlast verbessert, wie es Kar B. et al. [69] im Jahr 2012 beschrieb.

Nach den Guidelines der American Heart Association [70] aus dem Jahr 2004 gilt die Verwendung der IABP bei PatientInnen mit einem ST– Strecken-Hebungsinfarkt gefolgt vom kardiogenen Schock, der auf die medikamentöse Therapie keine sofortige Besserung zeigt, als Klasse I Indikation.

Der Einsatz einer IABP bei PatientInnen im kardiogenen Schock brachte demnach in der SHOCK Studie [71] aus dem Jahr 2000 einen deutlichen Überlebensvorteil. Die Mortalität im Krankenhaus betrug bei der Versorgung mit einer IABP 52% gegenüber 77% ohne IABP. Wurde die intraaortale Ballonpumpe mit einer thrombolytischen Therapie kombiniert, so sank die Mortalität auf 47%. Die Ergebnisse der Metaanalyse von Romeo F. et al. [72] aus dem Jahr 2013 zeigten ebenfalls, dass die IABP zusammen mit einer thrombolytischen Therapie eindeutig sehr effektiv ist. In Verbindung der IABP mit einer primären PTCA kam es jedoch zu einem Anstieg der Mortalität.

Bahekar A. et al. [73] untersuchte im Jahr 2012 auch die Mortalität in Zusammenhang mit der Verwendung einer IABP bei PatientInnen im kardiogenen Schock und fand heraus, dass dadurch die Überlebenschance steigt und bestätigte damit die zuvor angeführten Studien. Die Rate der Reinfarkte und der rezidivierenden Ischämien konnte allerdings nicht gesenkt werden, zudem erhöhte sich das Risiko von leichten und schweren Blutungen.

Demgegenüber fand sich in der IABP SHOCK Studie von Prondzinsky R. et al. [74] im Jahr 2010 keine Verbesserung des Multiorganversagens (gemessen an dem APACHE II).

Die IABP brachte keine Zunahme des Herzindex und hatte auch keinen Effekt auf die systemische Entzündungsreaktion. Lediglich die BNP (Brain Natriuretic Peptide) Biomarker Werte zeigten eine geringfügige Abnahme verglichen mit der alleinigen medikamentösen Therapie.

Khashan MY und Pinsky MR [75] untersuchten im Jahr 2013 in ihrer prospektiv randomisierten Studie 600 PatientInnen mit einem AMI und nachfolgendem kardiogenen Schock mit einer geplanten frühzeitigen Revaskularisierung. Nach 30 Tagen starben in der IABP Gruppe 39.7% und in der Kontrollgruppe 41.3% der PatientInnen. Daraus ist ersichtlich, dass die Verwendung der IABP zu keiner Reduktion der 30-Tages-Mortalität führte. Zudem zeigte sich kein Unterschied im Serum Laktat Spiegel, in der Zeitspanne bis zur hämodynamischen Stabilisierung, in der Dosierung und Dauer der Katecholamingabe und in der renalen Funktion.

In gleicher Weise beurteilte Unverzagt S. et al. [76] im Jahr 2011 in einer Metaanalyse, dass die IABP möglicherweise einen vorteilhaften Effekt auf die Hämodynamik hat, es jedoch keinen Beweis für eine bessere Überlebensrate nach 30 Tagen gibt. Demzufolge gibt es keine überzeugenden randomisierten Daten, die den Einsatz einer IABP in der Behandlung des kardiogenen Schocks, verursacht durch einen akuten MI, rechtfertigt.

3.5.3 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Die ECMO bietet PatientInnen mit einem Low Cardiac Output nach herzchirurgischen Eingriffen, bei denen weder durch eine medikamentöse Therapie noch durch den Einsatz einer IABP eine adäquate Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Funktion erreicht werden kann, eine hämodynamische und respiratorische Unterstützung und ermöglicht nach Slottosch I. et al. [77] aus dem Jahr 2013 somit ein zeitlich begrenztes Fenster für die Erholung des Herz-Kreislauf-Systems.

Die ECMO gleicht der Herz-Lunge-Maschine und besteht im Aufbau nach Allen S. et al. [78] aus dem Jahr 2011 aus einer Pumpe (Zentrifugal – oder Rollerpumpe), einem Oxygenator, einem Wärmeaustauscher und dem Monitoring zur Erfassung der Flussrate, des pH-Wertes, der Sauerstoffsättigung, dem pCO₂ (Kohlendioxidpartialdruck) und der aktivierten Koagulationszeit (ACT). Bei der veno-arteriellen ECMO (VA-ECMO) erfolgt der vaskuläre Zugang nach Kar B. et al. [69] über die Vena femoralis ins rechte Atrium

und über die Arteria femoralis in die deszendierende Aorta. Mit dieser Methode wird laut Allen S. et al. [78] ein Fluss von 60 bis 120 mL/kg/min und ein Herzindex von über 2.0 L/min/m² erreicht sowie ein adäquater Gasaustausch gewährleistet.

Die Entwöhnung von der ECMO wird durchgeführt, sobald es zu einer Verbesserung der kardialen und/oder der pulmonalen Funktion kommt. Die Erholung des Herz-Kreislauf-Systems wird mittels transösophagealer Echokardiographie und durch eine Abnahme der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) beim VA-ECMO überwacht und festgestellt. Ist die Entscheidung zum Weaning gefallen, so wird der Flow bis auf 1 L/min/m² allmählich reduziert. Hält der Patient einen Herzindex von über 2 L/min/m², erfolgt die Dekanülierung.

Im Jahr 2001 empfahl Fiser SM et al. [79], das Weaning nach 48 bis 72 Stunden zu forcieren und anschließend die mechanische Kreislaufunterstützung vollständig zu beenden oder gegebenenfalls den Einbau eines Ventricular Assist Device (VAD) durchzuführen. Slottosch I. et al. [77] stimmte mit dieser Vorgehensweise mit der Begründung überein, dass nach 5 bis 7 Tagen der ECMO Unterstützung die PatientInnen selten eine zusätzliche Verbesserung ihrer Herz- Kreislauf-Situation erleben, die Rate der Komplikationen jedoch ansteigt.

Obwohl die ECMO eine nützliche therapeutische Strategie für das postoperative Pumpversagen darstellt, ist sie dennoch mit einer hohen Mortalität verbunden. Slottosch I. et al. berichtete von einer 70% - igen 30-Tages Mortalität in einem Gesamtkollektiv von 77 PatientInnen. Wurden die PatientInnen jedoch von der ECMO erfolgreich entwöhnt, was bei 62.3% nach einer Versorgungszeit von 79 ± 57 Stunden erreicht werden konnte, so sank die 30-Tages-Mortalität auf 52% ab.

Bei dem von Doll N. et al. [80] im Jahr 2004 untersuchten Kollektiv fanden sich ähnliche Ergebnisse mit einer 30-Tages Mortalität von 76% für alle herzchirurgischen Eingriffe und von 69% für PatientInnen mit vorangegangener CABG. Die Haupttodesursache war das therapierefraktäre Myokardversagen bei 71% der Verstorbenen, gefolgt vom Multiorganversagen in 14% der Fälle. Weitere Todesfälle waren durch zerebrovaskuläre Komplikationen, Sepsis, ARDS (acute respiratory distress syndrome), Verbrauchskoagulopathie, Darmischämie und Lungenembolie bedingt. Im Jahr 2010 wies

Hsu PS. et al. [81] in seiner Studie eine niedrigere 30-Tages Gesamt - Mortalität von 49% nach und verzeichnete in 53% der Fälle eine erfolgreiche Entwöhnung von der ECMO.

Die veno-arterielle ECMO ist wie Cheng R. et al [82] im Jahr 2014 beschrieb nicht nur mit einer erheblichen Mortalität, sondern auch mit einer hohen Morbidität verbunden. Aufgrund der systemischen Heparinisierung sind Blutungen eine der häufigsten Komplikationen dieser therapeutischen Maßnahme. Bei mehr als 40% der PatientInnen traten schwere Blutungen auf, oft auch mit der Notwendigkeit einer Rethorakotomie. Ein akutes Nierenversagen ereignete sich in 55.6% und eine Nierenersatztherapie wurde bei 46% der Fälle benötigt. Als zusätzliche Komplikationen wurden Infektionen, Schlaganfälle und neurologische Komplikationen festgestellt. Wurden die Femoralgefäße kanüliert, so waren Durchblutungsstörungen der unteren Extremität mit 16.9% relativ häufig, die bei 4.7% zu einer Amputation führten.

3.5.4 Ventricular Assist Device (VAD)

Als weiteres System nach herzchirurgischen Eingriffen kommen minimal-invasive VADs zum Einsatz, um, wie von Thiele H. et al. [83] im Jahr 2001 berichtet, eine kurzzeitige Kreislaufunterstützung bis zur Erholung der Herzfunktion zu gewährleisten.

Gegenwärtig werden nach Windecker S. [84] aus dem Jahr 2007 im klinischen Bereich das TandemHeart und das Impella Recover LP System verwendet, die eine teilweise oder vollständige Unterstützung bei einem schweren linksventrikulären Pumpversagen bieten. Beim TandemHeart kommt es zu einer Entlastung des linken Ventrikels, indem das Blut vom linken Atrium direkt in die systemische Zirkulation geleitet wird. Wie Thiele H. et al. weiter ausführte, belief sich die durchschnittliche Versorgungszeit bei dem von ihm untersuchten Patientenkollektiv mit einem Low Cardiac Output auf 4 ± 3 Tage. Das VAD stellte eine Auswurfleistung von bis zu 5.0 L/min bereit und führte zu einer Verbesserung des Herzindex von 1.7 ± 0.3 L/min/m² auf 2.4 ± 0.6 L/min/m². Die 30-Tages Mortalität belief sich auf 44%.

Im Vergleich zur IABP zeigte sich beim VAD (TandemHeart) in einer randomisierten kontrollierten Studie [85] aus dem Jahr 2005 eine deutliche Verbesserung der hämodynamischen und der metabolischen Parameter, jedoch traten gleichzeitig auch mehr

Komplikationen, wie schwere Blutungen und Durchblutungsstörungen der unteren Extremität auf. Hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität gab es keinen Unterschied zwischen der IABP- und der VAD-Patientengruppe (45% vs. 43%).

In der ISAR-SHOCK Studie fand Seyfarth M. et al. [86] im Jahr 2008, dass die Impella LP 2.5 im Gegensatz zur IABP ebenfalls eine noch bessere hämodynamische Unterstützung gewährleistete, da der Herzindex bereits nach 30 Minuten wesentlich gesteigert werden konnte. Dennoch belief sich die 30 – Tages – Gesamtmortalität auf 46%.

3.5.5 Re – Herzkatheter

Da sowohl die medikamentöse Therapie als auch die IABP für den perioperativen Myokardinfarkt nur ein begrenzt erfolgreiches Outcome liefern, empfahl Szavits-Nossan J. et al. [87] im Jahr 2012 als therapeutische Strategie eine dringliche Koronarangiographie mit dem Ziel, die hohen Mortalitätsraten in diesem Patientenkollektiv zu senken.

Rasmussen C. et al. [88] erkannte im Jahr 1997, dass frühzeitiges Transplantatversagen und eine inkomplette Revaskularisierung die häufigste Ursache für die frühpostoperative Myokardischämie und für die hämodynamische Instabilität unmittelbar nach der Operation sind. Aus diesem Grund erscheint, wie auch Laflamme M. et al. [89] in seiner Studie aus dem Jahr 2012 bestätigte, eine sofortige Kontrollangiographie sinnvoll, um das Myokard vor weiteren Schäden zu bewahren, die ventrikuläre Funktion zu erhalten und somit eine akute Herzinsuffizienz zu verhindern.

Die Indikation für einen Re-Herzkatheter zu stellen, ist nach Laflamme M. et al. deswegen herausfordernd, weil die typischen klinischen Symptome einer Myokardischämie unmittelbar nach der Operation verwaschen sind. Daher ist es notwendig, eine gesamtheitliche Beurteilung von anhaltenden malignen Arrhythmien, erhöhten kardialen Biomarkern, neuen Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie, vom persistierenden Low Cardiac Output Syndrome und des EKGs vorzunehmen. Dies deckt sich mit den von Fabricius AM. et al. [44] im Jahr 2001 verwendeten diagnostischen Kriterien, umfassend einen CK-MB Wert von über 10% der Gesamt - CK, ST-Strecken Hebungen/ -Senkungen und neue pathologische Q-Zacken, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern sowie eine hämodynamische Verschlechterung trotz Verabreichung von

positiv inotropen Wirkstoffen. Im Jahr 2005 stützte sich Alter P. et al. [90] zusätzlich noch auf einen erhöhten Leukozyten-Wert unmittelbar nach CABG von über 14.000 G/L.

Wurde die Verdachtsdiagnose eines PMI gestellt, so wurde eine sofortige Koronarangiographie durchgeführt, wobei das Zeitintervall zwischen der primären CABG und dem Re-Herzkatheter in diversen Studien variiert. Bei Thielmann M. et al [40] zeigte sich das kürzeste Zeitintervall von 13.5 ± 1.0 Stunden, währenddessen es bei Rasmussen C. et al. [88] bei durchschnittlich 26 Stunden lag, wobei die letzte Re-Angiographie am 10. Tag postoperativ durchgeführt wurde.

Davierwala PM. et al. [46] berichtete in seiner Studie von einer Zeitperiode zwischen der primären CABG und der Angiographie von 28 ± 32 Stunden und derjenigen zwischen der Angiographie und der Redo-CABG von 3.8 ± 3.7 Stunden. Fabricius AM et al. [44] führte in seinem Patientenkollektiv den Re-Herzkatheter innerhalb der ersten 48 Stunden durch, wohingegen bei Laflamme M et al. [89] und Tan ES. et al. [91] im Jahr 2008 dieser innerhalb der ersten 72 Stunden erfolgte.

Als Ergebnis der Re-Herzkatheter Untersuchungen zeigte sich bei Virani SS. et al. [92] aus dem Jahr 2009 als häufigste Ursachen des frühzeitigen Transplantatversagens Verschlüsse bzw. Thromben in 67% der Fälle. Graftverschlüsse bzw. eine inkomplette Revaskularisierung wurden von Rasmussen C. et al. [88] bei 73% festgestellt. Dabei zählten zu den häufigsten angiographischen Befunden verschlossene venöse Grafts (32%), ein schlechtes distales Abflussvermögen der gegrafteten Koronararterie (17%), Stenosierung der IMA (7%), Verschluss der IMA (5%) und Stenosierung der venösen Grafts (5%). Seltener kamen das coronary-subclavian steal syndrome und das Grafting in die falsche Koronararterie vor. Szavits-Nossan J. et al. [87] berichtete über fehlerhafte Graftanastomosen (49%), Spasmen des Transplantats (7%), Verlagerungen (5%), Dissektion (4%), thrombotischer Verschluss der Koronararterie (5%) und inkomplette Revaskularisierung (6%). Keine Ursache für die Myokardischämie wurde bei 22% der PatientInnen gefunden.

Basierend auf den Ergebnissen der dringlichen Koronarangiographie wurden die Patienten in den genannten Studien [40; 44; 46; 87; 89] entweder einer Redo-CABG, einer PTCA oder einer konservativen Therapie zugeteilt.

Bezogen auf die Redo–CABG wurden, wie Thielmann M. et al. [40] es beschrieb, nach erfolgter Resternotomie alle Bypassgrafts nochmals mittels Doppler TTFM überprüft. Unzufrieden stellende Grafts wurden durch neue Transplantate ersetzt, thrombotisches Material aus den Koronararterien und aus den Bypassgrafts entfernt. War die LIMA der Grund für die Myokardischämie, so wurde eine zusätzliche Venengraft eingebaut. Den Autoren zu Folge war das Transplantatversagen der LIMA in zumindest einem Drittel bis hin zur Hälfte der Fälle in dieser Studie für akute ischämische Komplikationen verantwortlich. Ursachen hierfür sind Verletzungen der LIMA beim Harvesting, technische Probleme mit der Anastomosierung, Abknicken der LIMA, eine unerkannte Stenosierung der Arteria subclavia oder thrombotische Verschlüsse. Nach erfolgter Fehlersuche und der Behebung derer ergab die wiederholte Messung mittels TTFM einen Flow von 85 ± 15 ml/min.

Auch Davierwala PM. et al. [46] fand in seinen wiederholt durchgeführten Untersuchungen heraus, dass das früh auftretende Transplantatversagen häufig durch technische Fehler verursacht wird. So wurden Abknickungen und Verdrehungen der Grafts bei 13.8% der PatientInnen gelöst. Zudem mussten LAD - Grafts mit 61.5% am häufigsten korrigiert werden, gefolgt von Transplantaten in den Ramus marginalis der LCx (16.2%), in die PDA (14.6%), in die LCx (7.7%) und in die RCA (7.7%). In 4.6% der Fälle mussten die proximalen Anastomosen und in 3% die Y-/T- Anastomosen überarbeitet werden.

Die 30–Tages Mortalität der von Davierwala PM. et al. [46] 399 untersuchten PatientInnen mit einem PMI und mit anschließender dringlicher Koronarangiographie belief sich auf 7.3%. Überschritt das Zeitintervall zwischen der primären CABG und dem Re–Herzkatheter mehr als 30 Stunden, so war dies mit einer höheren 30–Tages Mortalität verbunden.

Obwohl Thielmann M. et al. [40] bei seinem Patientenkollektiv den Re–Herzkatheter in einem weitaus kürzerem Zeitintervall (13.5 ± 1.0 Stunden) veranlasste, ergab sich in der Redo– CABG– Gruppe eine 30–Tages–Mortalität von 20%. Für diese Periode zeigte sich auch bei Laflamme M. et al. eine ähnliche Mortalitätsrate von 15.8% für Patienten, die nach dem Herzkatheter entweder mit einer Redo–CABG oder einer PTCA behandelt wurden.

Fabricius AM et al. [44] und Rasmussen C. et al. [88] zeigten ebenfalls, dass eine Redo-CABG mit zuvor erfolgter Koronarangiographie mit einem geringen Risiko durchgeführt werden kann. Bei Fabricius AM. et al [44] starben in der Re-Herzkathetergruppe 10 von 108 Patienten, was einer 30-Tages-Mortalität von 9.3% entspricht. 4 Patienten starben nach der Re-Revaskularisierung, wobei einer davon eine mechanische Kreislaufunterstützung mittels IABP und ECMO benötigte. Die übrigen 6 verstorbenen PatientInnen erhielten nach der dringlichen Koronarangiographie wegen ihres schlechten Koronarstatus eine konservative Therapie, wobei 4 von diesen wiederum die Implantation einer ECMO benötigten.

Eine noch niedrigere 30-Tages-Mortalität konnte Rasmussen C. et al. [88] in seiner Studie nachweisen, in der 27 von 59 angiographierten PatientInnen reoperiert wurden und nur 3 davon verstarben. Dies entspricht einer 30-Tages-Mortalität von 7%. Alle PatientInnen bis auf einen konnten problemlos von der HLM entwöhnt werden. Der Re-Herzkatheter war zudem mit einer geringen Komplikationsrate verbunden, da es bei keinem der PatientInnen zu einer hämodynamischer Verschlechterung während der Katheterisierung kam. Zwei PatientInnen (3%) erlitten jedoch einen Schlaganfall, wovon einer eine linksseitige Hemiparese und der andere ein einseitig reduziertes Sehvermögen davontrug.

II) EIGENE ERGEBNISSE

1 EINLEITUNG

Nach herzchirurgischen Eingriffen, wie CABG-Operationen, Aorten- und Mitralklappeneingriffen und Aorten Chirurgie sowie nach anderen Kombinationseingriffen, sind intra- beziehungsweise postoperative Ischämien in bis zu 5% der Fälle möglich [46].

Die Gründe für diese frühpostoperativen Ischämien sind vielfältig. In Hinblick auf die CABG sind frühzeitige Graftverschlüsse, bedingt durch schlechte Anastomosenverhältnisse oder technische Probleme, von Bedeutung. Des Weiteren tritt bereits innerhalb der ersten postoperativen Woche eine Frühthrombosierung bei 15% der venösen Grafts sowie auch bei 8% der LIMA–Grafts auf [26]. Ebenso sind Kompression, Abknicken, Verdrehungen oder Spasmen der Bypässe häufige Ursachen für das frühpostoperative Transplantatversagen.

Im Falle einer schwer diffus verteilten KHK, bei der die komplette Revaskularisation technisch nicht machbar ist, steigt das Risiko für einen Myokardinfarkt ebenfalls.

Als weitere Ursache des intra-/frühpostoperativen Myokardinfarkts ist die Stenose des Ramus circumflexus (CX) nach der Mitralklappenrekonstruktion zu nennen. Bei der Implantation des Anuloplastierendes können die gesetzten Nähte im posterioren Segel im Segment P1 (anterolateraler Anteil) und im Segment P2 (zentraler Anteil) den CX verziehen und so eine Stenosierung desselbigen verursachen.

Nach einer Bentall Operation, bei der die Aorta ascendens und die Aortenklappe durch ein klappentragendes Conduit ersetzt wird, besteht die Gefahr der Behinderung des Abflusses im Ostiumbereich, was wiederum zu einer Myokardischämie führt.

Einen Myokardinfarkt unmittelbar postoperativ festzustellen, gestaltet sich jedoch als diffizil, da die typische Klinik im Sinne von retrosternalen Schmerzen, die über die linke Schulter bis in den linken Arm ausstrahlen, Dyspnoe, Schweißausbrüchen, Angstgefühl

und Übelkeit wegen der Analgesierung und der Beatmung der PatientenInnen der Diagnostik entgeht.

Für den Ischämieverdacht unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen werden daher folgende diagnostische Kriterien herangezogen, wobei zwei von drei zutreffen müssen:

- (1) Klinik: umfassend hämodynamische Instabilität, hoher Katecholaminbedarf, Low Cardiac Output, Kammerflimmern und kardiogener Schock
- (2) Pathologisches EKG mit ST–Strecken–Hebung bzw. Senkung und/oder neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörungen in der transösophagealen Echokardiographie (TEE)
- (3) Labor: Anstieg der kardialen Biomarker (TnT, CK, CK – MB, LDH, Myoglobin)
Die Spezifität und Sensitivität des TnT innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ sind nach Göber V. et al. [51] aus dem Jahr 2013 am höchsten bei einem TnT Cut-off Wert von 800 ng/dl.

Für das therapeutische Vorgehen dieser frühpostoperativen Myokardischämie wurde bis dato noch kein einheitlicher Konsens gefunden. Daher werden verschiedene Behandlungsstrategien herangezogen.

Für die Therapie des frühpostoperativen MI kommt ein abwartendes Vorgehen unter Verwendung von positiv inotropen Wirkstoffen, darunter Katecholamine, PDE III Inhibitoren und Calcium Sensitizer, in Frage. Katecholamine, wobei vorwiegend Dopamin und Dobutamin verwendet werden, steigern die Kontraktilität des Myokards, indem der intrazelluläre cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) Spiegel erhöht wird und es so zu einer verstärkten Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum kommt. Die Verbesserung der Kontraktilität des Herzmuskels erfolgt jedoch auf Kosten eines erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauchs, wodurch die zugrunde liegende Ischämie wiederum verstärkt und die Apoptose der Kardiomyozyten beschleunigt wird. Aus diesem Grund werden nun neuere Wirkstoffe wie der Calcium Sensitizer Levosimendan (Handelsname: Simdax) in Betracht gezogen.

Ist die medikamentöse Therapie in der Behandlung eines akuten Pumpversagens unzureichend, so werden zusätzlich mechanische Kreislaufunterstützungssysteme

herangezogen, die sich abhängig vom Schweregrad des Pumpversagens in ihrer Invasivität und in ihrer Verweildauer unterscheiden.

Die Hauptindikation für die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) stellt sich daher bei einem ST–Streckenhebungsinfarkt gefolgt von einem kardiogenen Schock, bei dem die medikamentöse Therapie keine sofortige Besserung bringt. Bei der IABP handelt es sich um einen in die deszendierende Aorta vorgeschobenen Ballon, der durch Insufflation in der Diastole sowohl die Koronarperfusion als auch die periphere Perfusion steigert. Bei Entlastung des Ballons in der Systole wird die Pumpleistung des linken Ventrikels durch eine Senkung der Nachlast verbessert. Mit einer Verweildauer von bis zu sieben Tagen handelt es sich um die derzeit am häufigsten verwendete Zirkulationsassistenz als „Bridge to Recovery“ im akuten Pumpversagen.

Kommt es durch die IABP ebenfalls zu keiner adäquaten Stabilisierung der Herz–Kreislauf–Funktion, wird als nächste Instanz die extrakorporale Membranoxygenierung mit einer Verweildauer von bis zu 14 Tagen für eine hämodynamische und respiratorische Unterstützung herangezogen. Die veno–arterielle ECMO (VA–ECMO) stellt mit ihren zwei Kanülen, wobei die venöse über die Vena femoralis im rechten Atrium und die arterielle über die Arteria femoralis in der deszendierenden Aorta zu liegen kommt, eine modifizierte Herz–Lungen–Maschine dar und gewährleistet mit einem Fluss von 60 bis 120 mL/kg/min einen Herzindex von über 2.0 L/min/m² [78]. Die weiteren Hauptbestandteile sind eine Zentrifugal–oder Rollerpumpe, ein Oxygenator, ein Wärmeaustauscher und das Monitoring zur Erfassung der Flussrate, des pH–Wertes, des pO₂, des pCO₂ und der aktivierten Koagulationszeit (ACT).

Wurde das Herz jedoch durch diese perioperative Myokardischämie derart schwer geschädigt, dass eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz vorliegt, stellt die Implantation eines Kunstherzes, auch Ventricular Assist Device (VAD) genannt, einen letzten Weg zur Erholung des eigenen Herzens sowie eine jahrelange Überbrückung bis zur Herztransplantation dar. Diese voll invasiven mechanischen Pumpsysteme werden je nachdem welche Kammer unterstützt wird, eingeteilt in LVAD (linksventrikuläres Assist Device), RVAD (rechtsventrikuläres Assist Device) und in BIVAD (Assist Device für beide Herzkammern).

Der große Nachteil aller bisher erwähnten Behandlungsstrategien liegt jedoch darin, dass sie keinen Aufschluss über die Ursache des instabilen Zustandsbildes der PatientInnen liefern und im Falle eines frühpostoperativen Myokardinfarktes ein gezieltes Vorgehen aufgrund des engen therapeutischen Fensters entscheidend ist.

Daher wird als weitere Diagnostik an der klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Medizinischen Universität Graz beim unmittelbar postoperativen Auftreten einer hämodynamischen Instabilität mit den Zeichen einer Myokardischämie (zwei der drei oben genannten Kriterien zutreffend) eine dringliche Kontrollangiographie der Koronargefäße durchgeführt. Diese soll einerseits Aufschluss über die Ursache der Ischämie geben andererseits zur besseren Entscheidungsfindung hinsichtlich des weiteren therapeutischen Procederes dienen, wobei auch ein sofortiger Reeingriff notwendig sein könnte.

1.1 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die Fragestellung ist, ob bei kardial instabilen PatientInnen mit zwei der drei zutreffenden Kriterien unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen eine rasch durchgeführte Koronarangiographie in einem Zeitraum von null Stunden bis maximal acht Tage postoperativ therapieentscheidend für das Outcome ist.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Evaluation sowohl der therapeutischen Konsequenzen als auch der Komplikationen der dringlichen Kontrollkoronarangiographien. Die zu analysierende Hauptzielgröße war die postoperative 30-Tages Mortalität.

2 METHODIK UND PATIENTINNEN

Diese Arbeit ist als retrospektive singlecenter Studie konzipiert. Dabei wurden in einem Zeitraum zwischen 03.08.2010 und 29.10.2014 bei 43 herzchirurgischen PatientInnen postoperative Koronarangiographien im Zeitraum von null Stunden bis zu maximal acht Tagen nach der Erstoperation durchgeführt.

Dieses Patientenkollektiv wurde aus dem OP-Buch des Hybrid-OPs der Universitätsklinik für Chirurgie Graz herausgesucht. Die Patientendaten, der OP-Verlauf, die intensivmedizinischen Parameter, das Ergebnis der Herzkatheteruntersuchung, deren therapeutische Konsequenzen, die chirurgische Umsetzung im Falle eines sofortigen Reeingriffs sowie die 30-Tages Mortalität wurden aus der MEDOCS Datenbank entnommen.

Um die Anonymität zu wahren, wurden die PatientInnen, mit Codiernummern versehen, in das Datenblatt aufgenommen. Anschließend erfolgte die statistische Datenauswertung im Besprechungszimmer der Herzchirurgie.

2.1 ETHIKKOMMISSION

Für diese Arbeit war ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erforderlich. Die Studie wurde unter der EK-Nummer 26-451ex 13/14 im „expedited Review“ behandelt und es wurde kein Einwand gegen die Durchführung gefunden.

2.2 STATISTISCHE DATENANALYSE

Die Datenanalyse wurde mittels Microsoft® Office Excel 2007 und IBM® SPSS Version 19 durchgeführt. Nachdem die Daten auf Normalverteilung geprüft wurden, konnten statistische Tests auf Signifikanz durchgeführt werden. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von ≤ 0.05 angenommen.

2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN

In diese Studie wurden PatientInnen mit einem Mindestalter von 18 und einem Höchstalter von 86 Jahren aufgenommen. Alle PatientInnen unterzogen sich im Zeitraum zwischen August 2010 bis Oktober 2014 einer herzchirurgischen Erstoperation. Innerhalb der ersten acht postoperativen Tage kam es bei diesem Patientenkollektiv zu einer hämodynamischen Instabilität mit den Zeichen einer Myokardischämie. Zwei der drei Kriterien aus (1) Klinik, (2) pathologisches EKG und/oder neu aufgetretenen regionalen Wandbewegungsstörungen und (3) Labor müssen positiv sein.

Aufgrund der Kriterien einer signifikanten Troponin T-Erhöhung, eines pathologisch veränderten EKGs, neu aufgetretener Herzwandhypo-/akinesien oder schwerer hämodynamischer Beeinträchtigung wurde bei allen PatientInnen im nahegelegenen Hybrid-OP der Abteilung die Kontrollangiographien der Koronargefäße durchgeführt.

2.4 ERHOBENE DATEN

- DEMOGRAPHISCHE PARAMETER: Alter, Geschlecht

- INTRAOPERATIVE PARAMETER: Datum der ersten Operation, Art der durchgeführten chirurgischen Intervention, intraoperatives Low Cardiac Output (definiert als Vorwärtsversagen mit einem stark reduzierten Herz-Minuten-Volumen und einem arteriellen Blutdruck unter 90 mmHg systolisch) und der intraoperative Einsatz einer IABP (indiziert bei Unmöglichkeit des Weaning von der Herz-Lungen-Maschine und bei einem intraoperativen LCO-Syndrom).

- FRÜHPOSTOPERATIVE PARAMETER:
 - (1) Klinik: hämodynamische Verschlechterung, hoher Katecholaminbedarf (Noradrenalin mit 1,0 µg/kg Körpergewicht/ min, Dopamin ab 10 µg/ kg Körpergewicht /min und Dobutamin mit einer Maximaldosierung von 20 µg/ kg Körpergewicht /min), postoperatives Low Cardiac Output (definiert als die Notwendigkeit des postoperativen Einsatzes einer IABP oder der Verwendung von positiv inotrop wirkenden Substanzen für länger als 30

Minuten auf der ICU, um den systolischen Blutdruck über 90 mmHg und den Herzindex über 2.2 l/min/m² zu halten [62]), Kammerflimmern, kardiopulmonale Reanimation, der Einsatz einer IABP, pulmonale Krise mit pulmonaler Hypertonie (Pulmonalarteriendruck über 25 mmHg) und der kardiogene Schock.

Zur Definition des kardiogenen Schocks werden nach der SHOCK Studie [63] folgende Kriterien herangezogen: 1) eine Hypotonie (systolischer Blutdruck von unter 90 mmHg über eine Dauer von mindestens 30 Minuten oder die Notwendigkeit von unterstützenden Maßnahmen, um den systolischen Blutdruck über 90 mmHg zu halten), 2) Zeichen der Organhypoperfusion (kalte Extremitäten, Urinausscheidung von weniger als 30 ml/h und eine Herzfrequenz von über 60 Schlägen/min) und 3) ein pulmonalarterieller Verschlussdruck (Wedge-Druck) von über 15 mmHg und einem Herzindex von unter 2.2 l/min/m².

- (2) Pathologisches EKG im Sinne einer ST Strecken Hebung/Senkung und/oder einem pathologischen Befund in der TEE mit regionalen Wandbewegungsstörungen, Hypo- und Dyskinesien, Akinesien und einer hochgradig eingeschränkten Ejection Fraction ($EF \leq 30\%$)
- (3) Laborwerte: Troponin T-, CK-, CK-MB-, LDH- und Myoglobinwerte jeweils am Tag der Operation sowie jeweils 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden postoperativ.

An der Medizinischen Universität Graz liegen in der Labordiagnostik der kardialen Biomarker CK-Werte bis 170 U/l, CK MB-bis 24 U/l, Troponin T - bis zu 300 ng/dl, Myoglobin-Werte bis 60 ng/ml und ein LDH-Wert von 120 bis 240 U/l im Normalbereich.

Im frühpostoperativen Zeitraum ist die Intaktheit des Myokards wegen direkter chirurgischer Verletzungen, unzureichendem kardioplegischem Schutz, Reperfusionsschäden und wegen Läsionen durch Defibrillation beeinträchtigt und somit sind die kardialen Biomarker unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen meist immer erhöht. Die Differenzierung zwischen kleinen Nekrosearealen, die im Rahmen der Operation entstanden

sind, und einem klinisch relevanten frühpostoperativen Myokardinfarkt ist daher schwierig. Daher wurde in dieser Studie für den frühpostoperativen MI nach Göber V. et al.[51] ein TnT Cut-off Wert von 800 ng/dl innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ und nach Moussa ID. et al. [53] ein CK-MB Cut- Off Wert von ≥ 10 x der oberen Referenzgrenze innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ gewählt

- DATEN BETREFFEND DIE KONTROLLANGIOGRAPHIE: Datum der durchgeführten Koronarangiographie, Zeitspanne zwischen der Erst-Operation und dem Re-Herzkatheter, Ergebnis der Koronarangiographie (neu aufgetretene Stenosen der Koronarien beziehungsweise der Bypässe) und Konsequenz des Re- Herzkatheters (Re-Revaskularisationen, Re-Klappeneingriff, perkutane Koronarintervention, Einsatz einer IABP ohne Reoperation, keine Konsequenz wegen zu kleiner, unbedeutender Gefäße)
- LABORWERTE NACH DER KONTROLLANGIOGRAPHIE: Troponin T-, CK-, CK-MB-, LDH- und Myoglobinwerte jeweils am Tag der Koronarangiographie und jeweils 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach der Angiographie.
- OUTCOME NACH DER KONTROLLANGIOGRAPHIE: Komplikationen der durchgeführten Koronarangiographie, wie viele PatientInnen durch die Angiographie zu Schaden kamen, beziehungsweise wie viele davon profitiert und sich im weiteren Verlauf erholt haben.
- 30- TAGES MORTALITÄT: Entlassungsdatum, Sterbedatum, Todesursache

2.5 STUDIENPOPULATION

Die Studienpopulation setzt sich insgesamt aus 43 PatientInnen zusammen. Das durchschnittliche Alter ist 68.3 Jahre, wobei das untere Alterslimit bei 20 Jahren und das Höchstalter bei 86 Jahren liegen. Über die genauen Kenndaten der Studiengruppe und über die durchgeführten Erstoperationen informiert Tabelle 1.

Alle Patienten gelangten unmittelbar postoperativ in ein instabiles Zustandsbild mit den Zeichen einer Myokardischämie. Tabelle 2 zeigt, wie viele PatientInnen mit (1) der Klinik, (2) pathologischem EKG mit ST–Strecken–Hebung bzw. Senkung und/oder neu aufgetretenen regionalen Wandbewegungsstörungen und mit (3) dem Labor auffällig wurden. Zu beachten ist, dass immer zwei von drei Kriterien für den Verdacht auf eine Myokardischämie zutreffen müssen und daher mehrere Kombinationen möglich sind.

Demographische Daten	%	n
Gesamtpatientenzahl		43
m	60.5%	26
w	39.5%	17
Alter (a)		68.3
CABG	44.2%	19
MR/MKE	16.3%	7
AKE	7%	3
Aortenchirurgie	13.9%	6
andere/Komb.Eingriffe	18.6%	8

Tab. 1: Demographische Daten der Studiengruppe

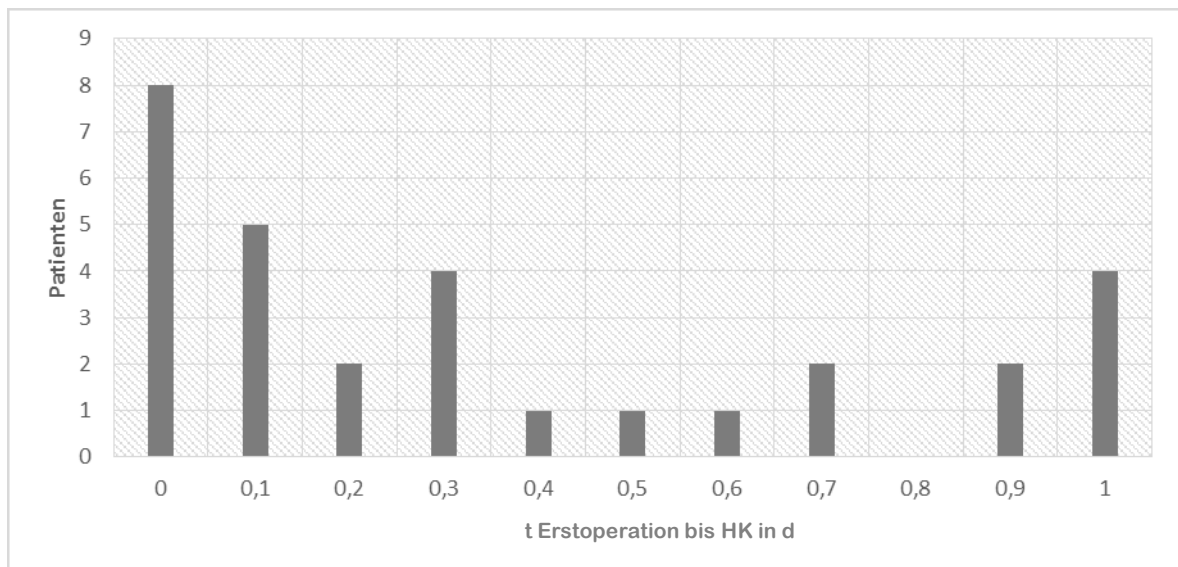
Klinische Daten	%	n
(1) Klinik	67.4%	29
intraop. IABP	24.1%	7
intra-/frühpostop. LCO	37.9%	11
Kammerflimmern	24.1%	7
CPR	55.2%	16
kardiogener Schock	20.7%	6
pulm. Krise mit PH	10.3%	3
hochdosierte Katecholamine	37.9%	11
zusätzl. Nachblutung zur TNT-Erhöhung	6.9%	2
(2) path. EKG	20.9%	9
(2) neue Wandbewegungsstörung (Echo)	72.1%	31
EF \geq 50%	22.6%	7
EF \geq 40% bis < 50%	19.4%	6
EF \geq 30% bis < 40%	25.8%	8
EF < 30%	32.3%	10
(3) TNT-Erhöhung > 800 ng/dl (24h postop)	46.5%	20

Tab. 2: Klinische Daten der Studiengruppe

3 ERGEBNISSE

3.1 ZEIT ZWISCHEN DER ERSTOPERATION UND DER KORONARANGIOGRAFIE

Das Zeitintervall zwischen der herzchirurgischen Erstoperation und der dringlichen Koronarangiographie liegt bei einem Mittelwert von 1.6 Tagen mit einem 95% Konfidenzintervall zu [0.9; 2.5] und einer Spannweite von 0 bis maximal 7.6 Tagen. Bei der Mehrzahl der PatientInnen kam es bereits innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ zu einem instabilen Zustandsbild mit den Zeichen einer Myokardischämie, sodass die Koronarangiographie innerhalb des ersten postoperativen Tages durchgeführt wurde. Dies trifft auf 30 von insgesamt 43 PatientInnen zu, was einem Prozentsatz von 69.7 entspricht. Über die genaue zeitliche Verteilung innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ informiert Diagramm 1. Die Gründe bei 18.6% der PatientInnen (n=8) die Koronarangiographie unmittelbar im Anschluss an die Erstoperation (t=0) durchzuführen, waren zum Einen ein intraoperatives Low Cardiac Output und zum Anderen schlechte Flowverhältnisse in den Bypässen. Dabei werden Grafts, die sowohl eine durchschnittliche Flussgeschwindigkeit von ≤ 15 ml/min als auch einen Pulsindex von ≥ 3 aufweisen, nach Di Giammarco G. et al. [26] als fehlerhaft definiert.



Diagr. 1: Verteilung des Zeitpunkts der Koronarangiographie bezogen auf die Anzahl der PatientInnen innerhalb des ersten postoperativen Tages

3.2 ERGEBNISSE DER KORONARANGIOGRAPHIE

Von dem Patientenkollektiv (n=43) hatten insgesamt 28 PatientInnen (=65.1%) einen pathologischen Herzkatheter, währenddessen dieser bei den restlichen 15 Patienten (=34.9%) unauffällig war. Betrachtet man nun die pathologischen Befunde genauer, so entfallen davon 57.1% (n=16) auf CABG, 3.6% (n= 1) auf MR/MKE, 3.6% (n=1) auf AKE, 14.3% (n=4) auf Aorten Chirurgie und 21.4% (n=6) auf Kombinationseingriffe.

Die Angiographie bei dem einzigen Patienten mit MR/MKE zeigte eine CX–Stenose verursacht durch den Zug der Nähte des Anuloplastierendes im Segment P1 und P2.

Die AKE (n=1) per se war ursächlich nicht verantwortlich für die postoperative hämodynamische Instabilität, die eine Koronarangiographie erforderlich gemacht hatte, sondern vielmehr die vor vielen Jahren durchgeführte CABG. So zeigten sich im angiographischen Befund auch ein thrombotischer Verschluss des venösen Grafts und eine Stenosierung der Koronararterie.

Bei den 4 PatientInnen mit Aorten Chirurgie ergab die Koronarangiographie Abgangsstenosen der Koronarien, eine hochgradige AINS und auch eine hochgradige MINS.

Die Ergebnisse des Herzkatheters bei den PatientInnen, die sich einer CABG oder einem Kombinationseingriff, wobei die CABG immer ein Teil davon war, unterzogen hatten (n=22), werden in Tabelle 3 dargestellt. Hierbei wurde bei 3 PatientInnen (=13.6%) zusätzlich ein schlechtes distales Abflussvermögen der gegrifteten Koronararterie festgestellt.

Ergebnis HK	%	n
Thrombotisch verschlossene/stenosierte venöse Grafts	36.4%	8
Fehlerhafte Graftanastomosen	31.9%	7
Stenosierung LIMA	9.1%	2
Verschluss LIMA	9.1%	2
Verschluss/Stenosierung Koronararterie	13.7%	3

Tab. 3: Ergebnisse des HK nach CABG und Kombinationseingriffen

3.3 KONSEQUENZEN BASIEREND AUF DEN ERGEBNISSEN DER KORONARANGIOGRAPHIE

Das Ergebnis der durchgeführten dringlichen Koronarangiographie bestimmt das weitere Procedere. Bei 22 von 43 PatientInnen (=51.2%) wurde eine therapeutische Konsequenz gesetzt, in Form einer Redo – CABG bei 14 (=32.5%), von Re-Klappeneingriffen bei 3 PatientInnen (=6.7%) und einer PCI in 5 Fällen (=11.6%). Bei den eingesetzten Stents handelt es sich um Drug eluting stents (DES) und um Bare metal stents (BMS).

Keine Konsequenz wurde bei 17 PatientInnen (=39.5%) gesetzt, da die Bypässe entweder offen waren oder die Gefäße zu klein und das Abstromgebiet für eine neuerliche Revaskularisation zu unbedeutend. Zu einer IABP-Implantation kam es bei 4 PatientInnen (=9.3%).

Insgesamt wurde bei 7% der Studienpopulation (n=3) ein ECMO nach dem Herzkatheter eingesetzt, wobei sich 2 von 3 einer Redo-CABG und sich der Dritte einer konservativen Behandlung mit zusätzlicher IABP-Implantation unterzogen hatten.

16.3% des Patientenkollektivs (n=7) hatten bereits vor der Koronarangiographie als mechanische Kreislaufunterstützung eine IABP und weitere 4.7% (n=2) davor sowohl eine IABP als auch eine ECMO.

3.4 GRUPPENEINTEILUNG

Für die Gruppeneinteilung wurden die Ergebnisse der Koronarangiographie (pathologisches Ergebnis im Sinne von neu aufgetretenen Stenosen der Koronarien beziehungsweise der Bypässe oder unauffälliger Herzkatheterbefund) mit den darauffolgenden therapeutischen Konsequenzen (Re-Operation, PCI, keine Konsequenz, IABP ohne Reoperation, Implantation eines ECMOs) in Korrelation gebracht.

Daraus ergeben sich folgende Gruppen:

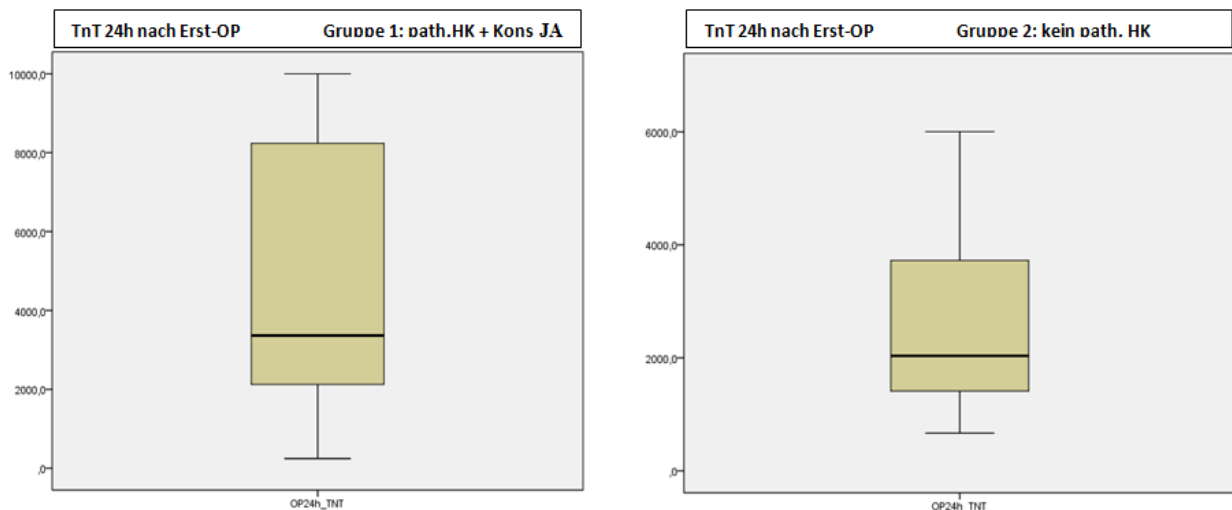
- Gruppe 1: pathologischer Herzkatheter + Konsequenz Ja mit $n = 22$
- Gruppe 2: kein pathologischer Herzkatheter, daher keine Konsequenz mit $n = 13$
- Gruppe 3: pathologischer Herzkatheter + keine Konsequenz mit $n = 8$ wegen zu kleiner, unbedeutender Gefäße

3.5 GRUPPENVERGLEICH

Um zu erfassen, ob die dringliche Koronarangiographie unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen therapieentscheidend für das Outcome ist, werden die Gruppen anhand ihrer TnT Werte 24 Stunden nach der Erstoperation, sowie 24 und 72 Stunden nach dem Re–Herzkatheter verglichen.

3.5.1 TnT – Werte 24 Stunden nach der Erstoperation

Ausgehend von der Hypothese, dass PatientInnen, die keinen Problemnachweis im Herzkatheter aufweisen, ein niedrigeres 24 Stunden TnT nach der Erstoperation zeigen, gegenüber jenen, die später eine Re– operation bzw.– intervention hatten, wurde das 24h TnT nach der Erstoperation von Gruppe 1 und Gruppe 2 gegenübergestellt.



Diagr. 2: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach Erst - Operation von Gruppe 1 und 2

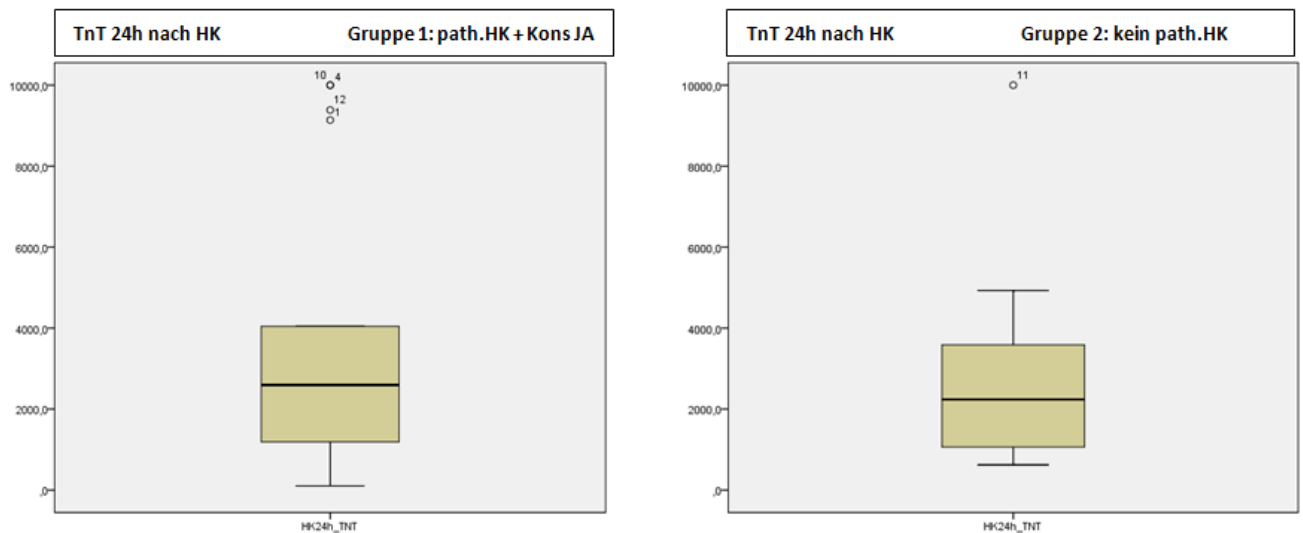
OP24h_TnT	MW	95% KI	SD	Min	Max
Gruppe 1	4773.3	1957.6 ; 7589.1	3663.1	246	10000
Gruppe 2	2711.6	934.8 ; 4488	1921.2	667	6003

Tab. 4: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach Erst – Operation von Gruppe 1 und 2

Die Hypothese bestätigte sich und es zeigte sich, dass die TnT Werte 24 Stunden nach der Erstoperation bei den später Re-operierten bzw. Re-intervenierten tatsächlich höher sind als bei jenen PatientInnen, die später keine Pathologie in der Koronarangiographie aufwiesen.

3.5.2 TnT – Werte 24 Stunden nach der Koronarangiographie

Unter der Annahme, dass es den Re-operierten bzw.-intervenierten nach der Koronarangiographie kardial genauso gut geht wie denjenigen PatientInnen ohne Problemnachweis im Herzkatheter, wurde der nächste Gruppenvergleich angestellt.



Diagr. 3: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2

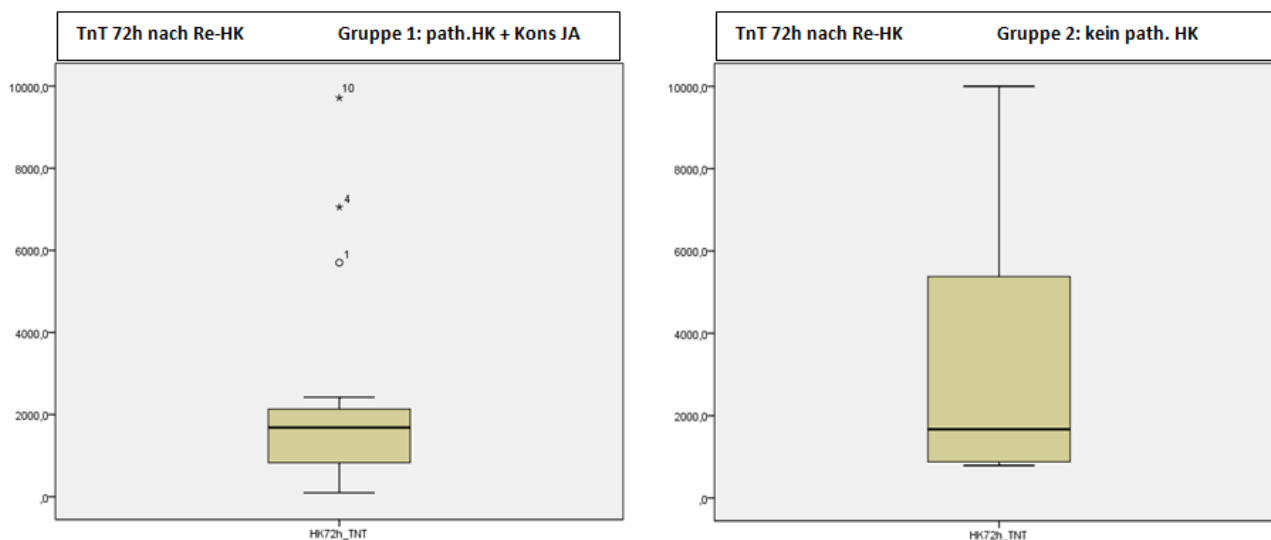
HK24h_TnT	MW	95% KI	SD	Min	Max
Gruppe 1	3668.7	1933.2 ; 5404.2	3489.9	102	10000
Gruppe 2	2762.1	1336 ; 4188.2	2469.9	621	10000

Tab. 5: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2

Es zeigt sich, dass das TnT 24 Stunden nach dem Re-Herzkatheter bei den Re-operierten bzw. Re-intervenierten gleich ist, wie bei jenen PatientInnen, die kein Ereignis in der Kontrollangiographie und daher auch keine therapeutische Konsequenz hatten.

3.5.3 TnT – Werte 72 Stunden nach der Koronarangiographie

Um das Outcome und den kardialen Zustand der PatientInnen beurteilen zu können, wurde als abschließender Gruppenvergleich der Wert 72 Stunden nach dem Re–Herzkatheter herangezogen.



Diagr. 4: Vergleich des 72 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2

HK72h_TNT	MW	95% KI	SD	Min	Max
Gruppe 1	2472.9	928.2 ; 4017.6	2789.4	96	9714
Gruppe 2	3241.3	926 ; 5556.6	3236.5	790	10000

Tab. 6: Vergleich des 72 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2

Ganz klar kommt hier zum Ausdruck, dass das TnT 72 Stunden nach dem Re–Herzkatheter bei Gruppe 1, den Re–operierten und den Re– intervenierten, eindeutig niedriger ist als bei Gruppe 2, denjenigen Patienten ohne pathologischem Ereignis im Herzkatheter. Zudem liegt sowohl das Minimum als auch das Maximum der Troponin T Werte im Vergleich zur Gruppe 2 bei Gruppe 1 in einem tieferen Bereich. So wird deutlich, dass der Re–Herzkatheter mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz, im Sinne eines Re– Eingriffs oder einer PCI, sinnvoll ist und es den Patienten der Gruppe 1 im anschließenden Verlauf kardial besser ging, als den Patienten aus Gruppe 2.

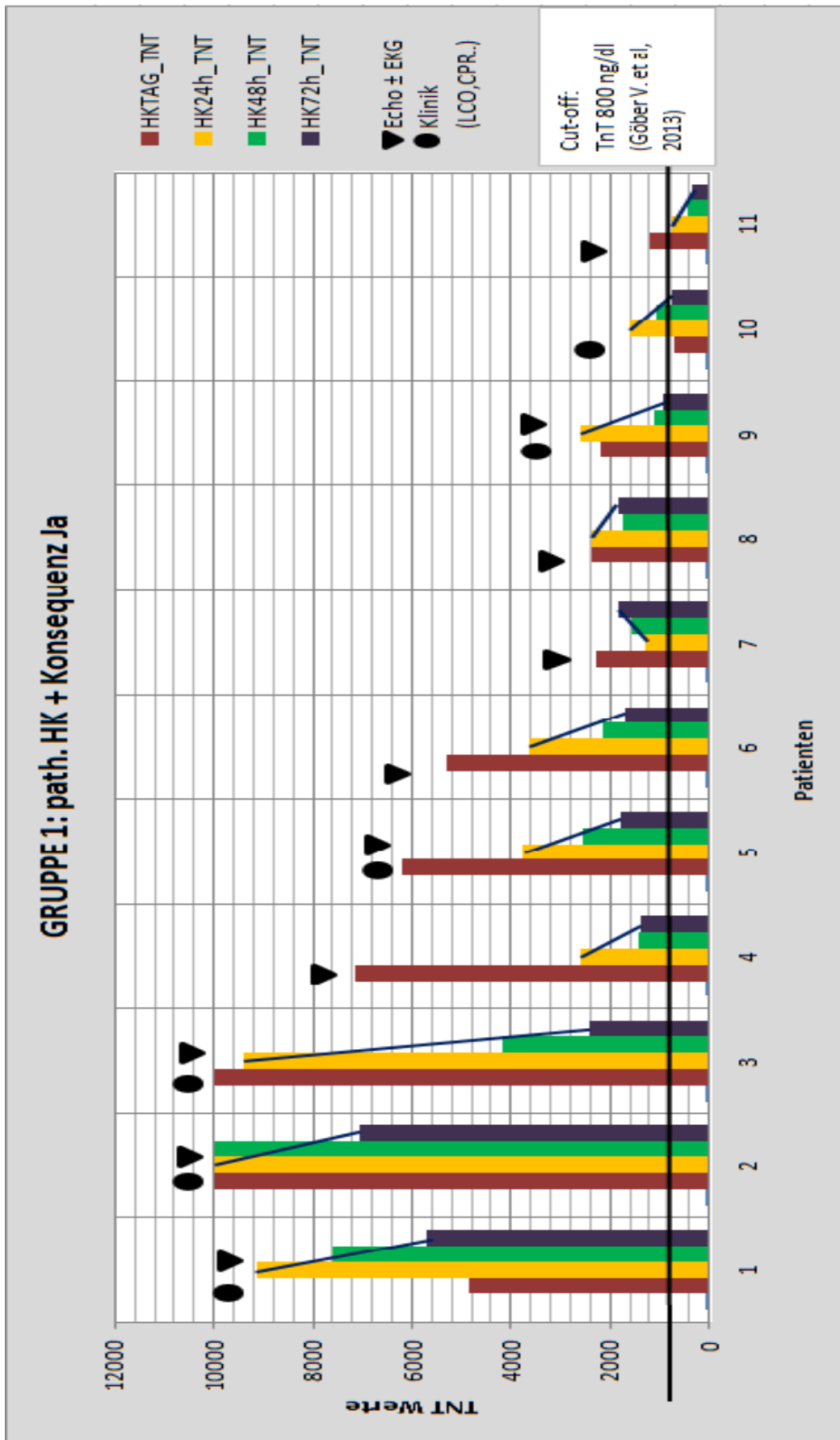
3.5.4 TnT - Werte im Verlauf

In den anschließenden Diagrammen (Diagr. 5 -7) werden die einzelnen Patienten der jeweiligen Gruppen in den Verläufen ihrer Troponin T Werte ab dem Zeitpunkt der Koronarangiographie (am Tag des Herzkatheters, sowie 24, 48 und 72 Stunden nach der Koronarangiographie) genauer dargestellt.

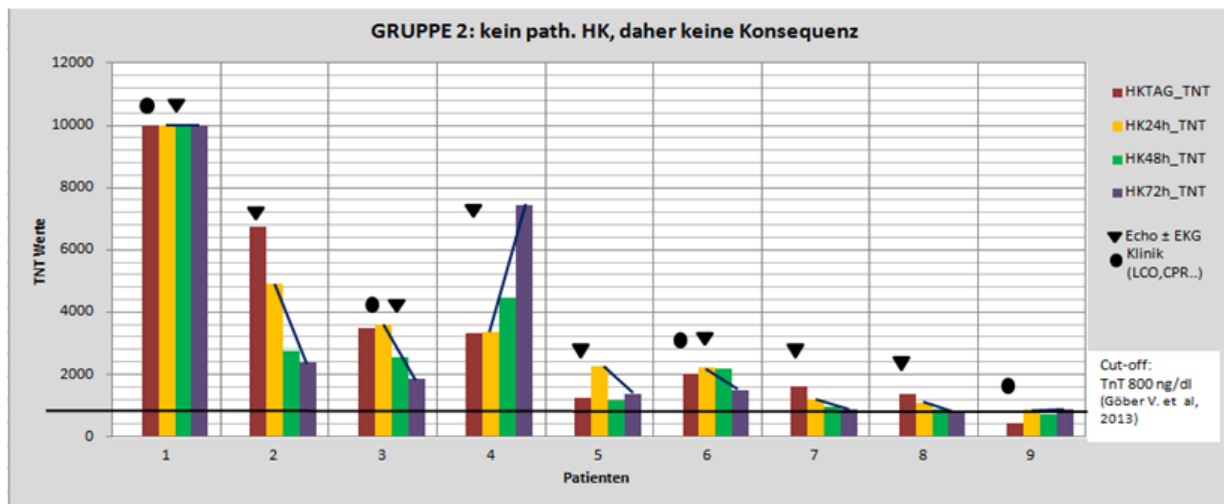
Als Troponin T Cut Off Level wird wie in der gesamten Studie der Referenzwert von Göber V. et al. [51] mit 800 ng/dl herangezogen. Um den Anstieg bzw. den Abfall der TnT Werte besser zu verdeutlichen, sind die 24–Stunden TnT Werte mit den 72– Stunden TnT Werten verbunden. Zusätzlich sind die Indikationen zu der dringlichen Koronarangiographie eingezeichnet. Es wird deutlich, dass bei jedem Patienten 2 der 3 Kriterien (Klinik, pathologisches EKG mit oder ohne neue regionale Wandbewegungsstörungen und erhöhte kardiale Biomarker) positiv sind.

Im Diagramm 5 zeigt sich ebenfalls, dass die dringliche Koronarangiographie das Outcome deutlich verbessert, da in Gruppe 1, das sind diejenigen PatientInnen, die ein pathologisches Ereignis im Herzkatheter mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz hatten, bei 10 von 11 Patienten ein Abfall der TnT Werte vom 24 Stunden auf den 72 Stunden Wert zu beobachten ist. Das entspricht 91%. Im Vergleich dazu Gruppe 2 (Diagramm 6), bei der die Koronarien bzw. die Bypässe blande waren und daher keine Konsequenz gesetzt wurde, ein TnT Abfall bei nur 4 von 9 PatientInnen (=45%) gefunden wurde.

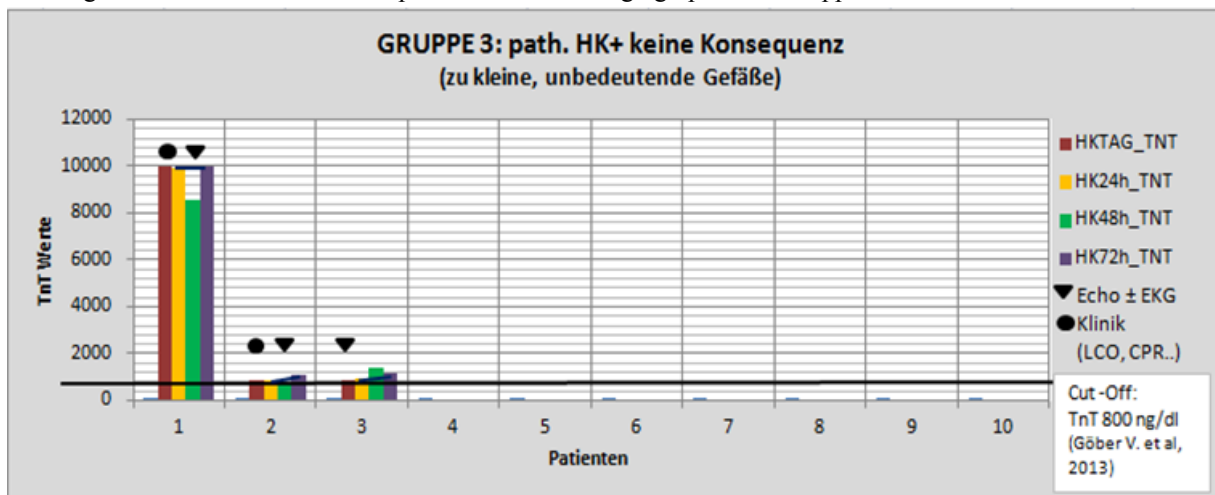
Das schlechteste Outcome zeigt sich bei Gruppe 3 (Diagramm 7). Diese Patientengruppe war im Herzkatheter sehr wohl auffällig, unglücklicherweise war das Abstromgebiet für eine neuerliche Revaskularisation zu unbedeutend. Das TnT blieb im Verlauf über die gesamten drei Tage nach dem Herzkatheter unverändert.



Diagr. 5: TnT Werte ab dem Zeitpunkt der Koronarangiographie bei Gruppe 1



Diagr. 6: TnT Werte ab dem Zeitpunkt der Koronarangiographie bei Gruppe 2



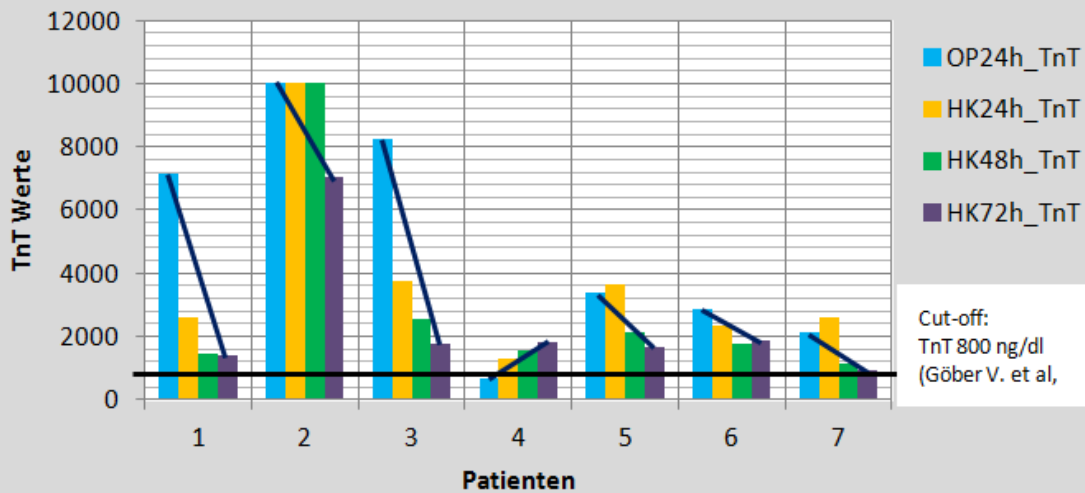
Diagr. 7: TnT Werte ab dem Zeitpunkt der Koronarangiographie bei Gruppe 3

Anders als bei den Diagrammen 5-7, in denen die TnT Werte nach der kardiologischen Intervention dargestellt werden, zeigt Diagramm 8 den direkten Vergleich der Werte vor der Angiographie (TnT 24 Stunden nach der Erstoperation) mit den Werten danach (als 24, 48 und 72 Stunden TnT Werten nach dem Herzkatheter).

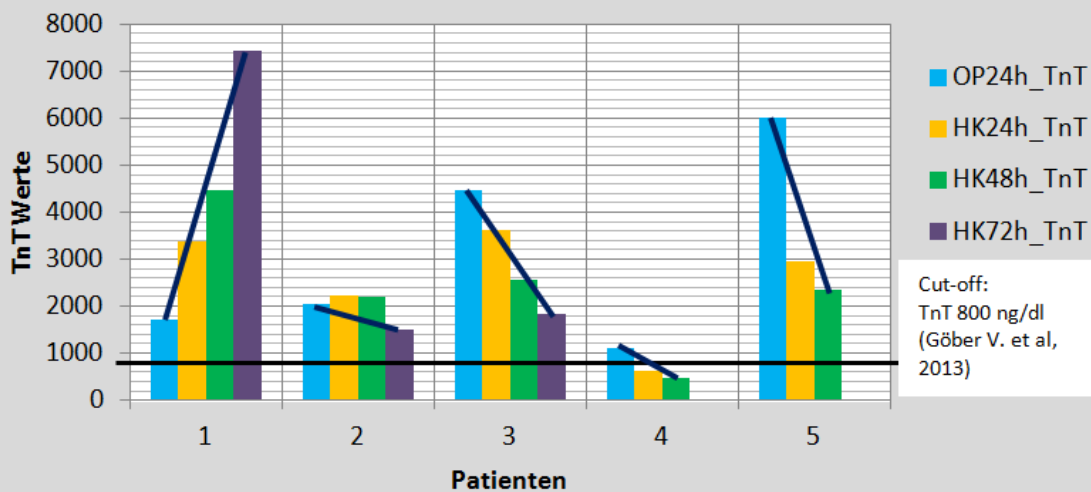
Für Gruppe 1 bestätigt sich ein deutlicher TnT Abfall vor der Intervention im Vergleich zu nachher bei allen dargestellten PatientInnen mit einer einzigen Ausnahme, bei der ein leichter Anstieg zu beobachten ist. Das TnT 48 Stunden nach dem Herzkatheter fällt ebenso in Gruppe 2 ab, ausgenommen bei einem Patienten mit einem signifikanten Anstieg sowohl im 48 Stunden als auch im 72 Stunden Wert, ausgehend vom TnT Wert des ersten postoperativen Tages. Die Gruppe 3 lässt auch hier wie in Diagramm 7 ein schlechtes Outcome aufgrund durchwegs unveränderter bzw. sogar verschlechterter TnT Werte erkennen.

Von den 5 repräsentativen PatientInnen für Gruppe 2 in Diagramm 8 sind 2 davon verstorben und in Gruppe 3 ebenso 2 von 4 PatientInnen. Dies lässt sich an den unvollständig gebliebenen 72 Stunden TnT Werten erkennen.

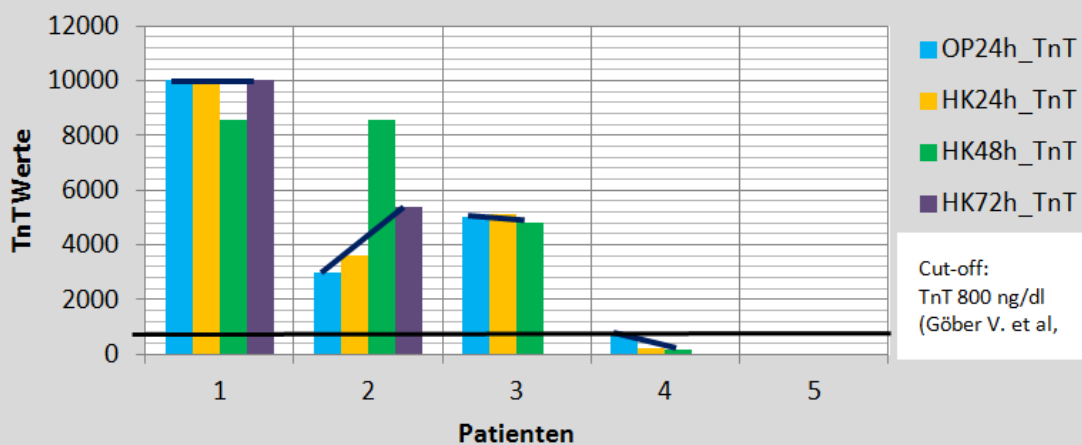
GRUPPE 1: path.HK + Konsequenz Ja



GRUPPE 2: kein path. HK, daher keine Konsequenz



GRUPPE 3: path. HK + keine Konsequenz (zu kleine, unbedeutende Gefäße)



Diagr. 8: Darstellung der TnT Werte im Verlauf

3.6 KOMPLIKATIONEN DER KORONARANGIOGRAPHIE

Iatrogene Komplikationen (Myokardinfarkt, Insult, Ruptur eines Herzkranzgefäßes mit nachfolgender Perikardtamponade, Nachblutungen im Bereich der Punktionsstelle, Ausbildung von Gefäßanomalien wie arteriovenöse Fisteln und Aneurysma spurium, Kontrastmittelbedingte Komplikationen wie allergische Reaktionen, Nierenschäden und Entgleisungen der Schilddrüsenfunktion) blieben alle aus und kein einziger Patient kam durch die Koronarangiographie zu Schaden.

Dennoch sind leider 2 PatientInnen (=4.7%) unmittelbar nach der Koronarangiographie (ungefähr 40– 60 Minuten später) verstorben, was aber nicht auf den Eingriff, sondern in beiden Fällen auf ein myokardiales Pumpversagen zurückzuführen war.

3.7 30 – TAGE MORTALITÄT

Die Mortalität des Gesamtkollektivs beträgt 16 von insgesamt 43 PatientInnen, was einem Prozentsatz von 37.2 entspricht. Die Haupttodesursachen sind das Low Cardiac Output und das darauffolgende Multiorganversagen.

Aufgeschlüsselt auf die einzelnen Gruppen zeigt sich bei Gruppe 2 mit 23.1% (3 von 13 PatientInnen) die niedrigste 30– Tage Mortalität, gefolgt von Gruppe 1 mit 36.4%. Tabelle 7 stellt die 30–Tage–Mortalität der Gruppe 1 bezogen auf die jeweilig gesetzte therapeutische Intervention im Überblick dar.

Der Trend des schlechtesten Outcomes bei Gruppe 3 zeichnet sich schon im Verlauf der unveränderten TnT Werte ab und bestätigt sich nun in einer 30–Tage–Mortalität von 62.5% (5 von 8 PatientInnen).

In Tabelle 8 wird die Mortalität hinsichtlich der verwendeten mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen dargestellt.

30 – Tage - Mortalität	Gesamt*	Verstorben*	%
Gruppe 1	22	8	36.4%
Redo - CABG	14	4	28.6%
PCI	5	3	60%
Re - Klappeneingriff	3	1	33.3%

*Anzahl der Patienten

Tab. 7: 30- Tage Mortalität der Gruppe 1

30 – Tage Mortalität	Gesamt*	Verstorben*	%
IABP vor HK	7	3	42.9%
ECMO und IABP vor HK	2	2	100%
IABP nach HK	4	2	50%
ECMO nach HK	3	3	100%

*Anzahl der Patienten

Tab. 8: mechanische Kreislaufunterstützungssysteme und 30 – Tage Mortalität

4 DISKUSSION

Eine Myokardischämie unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen (CABG, MR/MKE, AKE, Aorten Chirurgie und andere Kombinationseingriffe) wurde diagnostiziert, wenn mindestens zwei von drei Kriterien, umfassend (1) Klinik, (2) pathologisches EKG und/oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen in der TEE und (3) Anstieg der kardialen Biomarker, positiv waren. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv ergaben sich aus diesen drei genannten Kriterien unterschiedlichste Kombinationsmöglichkeiten, die den Verdacht auf eine frühpostoperative Ischämie verstärkten und in weiterer Folge ausschlaggebend waren, eine dringliche Koronarangiographie durchzuführen.

Hierbei sind jedoch 6 PatientInnen (14%) zu erwähnen, auf die nur das Kriterium (1) der Klinik zutraf und die daher streng genommen die Einschlusskriterien dieser Studie nicht erfüllen. Es ist jedoch zu argumentieren, dass in diesen Fällen entweder absolute Lebensgefahr bestand, im Sinne von Kammerflimmern mit CPR (n=4) oder bereits intraoperativ kein sicherer Flow über den Grafts festgestellt wurde (n=2), sodass die Indikation zum Re-Herzkatheter nur aufgrund der Klinik gestellt werden konnte.

Bezüglich der Herangehensweise an eine solche frühpostoperative Myokardischämie und der weiteren therapeutischen Strategien wurde in der Literatur bislang noch kein einheitlicher Konsens gefunden, sodass verschiedene Therapieansätze in Erwägung gezogen werden können. Es besteht die Möglichkeit, einerseits ohne weitere invasive Diagnostik mit alleiniger medikamentöser Therapie abzuwarten oder andererseits ein sofortiges aggressives Vorgehen mit mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen anzuwenden, darunter die IABP mit einer Verweildauer von bis zu sieben Tagen, die ECMO für bis zu 14 Tagen und das VAD zur jahrelangen Überbrückung bis zur Herztransplantation.

Des Weiteren herrscht ebenso über den Zeitpunkt, zu dem eine allfällige therapeutische Maßnahme zu setzen ist, Uneinigkeit. Dies liegt daran, dass die Ursachen für das Low Cardiac Output Syndrome unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen vielfältig sind, unter anderen die präoperative Herzinsuffizienz mit einer hochgradig eingeschränkten EF, eine diastolische Herzinsuffizienz, ein unzureichender kardioplegischer Schutz, die

inkomplette Revaskularisierung, ein kardiales „stunning“, Hypovolämie oder Herzrhythmusstörungen. Daher bestünde durchaus die Möglichkeit, dass die hämodynamische Instabilität nur vorübergehend ist und sich der Zustand der PatientInnen unter adäquater Medikation im Verlauf der nächsten Tage bessert.

Ist das Low Cardiac Output jedoch bedingt durch einen frühpostoperativen Myokardinfarkt, so wäre jegliches Zuwarten kontraindiziert und eine sofortige Intervention unbedingt notwendig, um den Myokardschaden durch die Ischämie möglichst gering zu halten. Aus dieser Überlegung heraus, wäre es durchaus sinnvoll eine invasive Diagnostik mit einer Koronarangiographie durchzuführen, um die Ursache des kritischen Zustandsbildes der PatientInnen frühzeitig zu identifizieren und vor allem diejenigen herauszufiltern, die tatsächlich einen frühpostoperativen Myokardinfarkt erlitten haben. Daher stellt die sofortige Koronarangiographie unmittelbar nach der herzchirurgischen Erstoperation eine weitere therapeutische Strategie für das frühpostoperative Pumpversagen dar. Basierend auf den Ergebnissen der Koronarangiographie sollen dann die weiteren Therapieoptionen reevaluiert werden, wobei eine Re-Operation, eine PCI, wiederum Zuwarten oder die Implantation einer ECMO oder eines VADs in Frage kommen. Die 43 PatientInnen dieser Studienpopulation unterzogen sich alle sofort nach dem Auftreten der hämodynamischen Instabilität einer Koronarangiographie, wobei die Ergebnisse der Gruppen 1 bis 3 im Nachfolgenden besprochen werden.

Die Kernfrage liegt darin herauszufinden, welche PatientInnen nun von dem Re-Herzkatheter profitiert haben, wie sich ihr klinisches Outcome und die 30-Tages Mortalität darstellt und welche PatientInnen durch diese invasive Diagnostik zu Schaden kamen.

Eindeutig hat sich ergeben, dass keiner der untersuchten PatientInnen einen Schaden durch die Koronarangiographie davontrug, da alle iatrogenen Komplikationen (Myokardinfarkt, Insult, Ruptur einer Koronararterie mit Perikardtamponade, Nachblutungen im Bereich der Punktionsstelle, arteriovenöse Fisteln und Aneurysma spurium) ausblieben.

Von der dringlichen Koronarangiographie haben in Summe gesehen von dem gesamten untersuchten Patientenkollektiv (n=43) die PatientInnen der Gruppe 1 mit n = 22 profitiert, da eine Pathologie im Herzkatheter erkannt wurde und daraufhin eine passende therapeutische Konsequenz (Redo-CABG, Re-Klappeneingriff, PCI) folgte.

Obwohl sich dieser Profit nicht in der 30-Tages-Mortalität niederschlägt (Gruppe 1: 36.4% vs. Gruppe 2: 23.1%), so zeigen sich für Gruppe 1 eindeutig weitaus niedrigere TnT Werte 72 Stunden nach der Koronarangiographie gegenüber der Gruppe 2. Nicht nur der

Mittelwert (Gruppe 1: 2473 ng/dl vs. Gruppe 2: 3241 ng/dl), sondern auch das Minimum (Gruppe 1: 96 ng/dl vs. Gruppe 2: 790 ng/dl) und Maximum (Gruppe 1: 9714 ng/dl vs. Gruppe 2: ≥ 10000 ng/dl) der 72–Stunden TnT Werte liegen für Gruppe 1 in einem tieferen Bereich als für Gruppe 2.

Der Zusammenhang zwischen der Höhe der TnT Werte und dem Myokardschaden wurde bereits in diversen Studien bestätigt, dazu auch Göber V. et al. [51] und French JK. und White HD [48]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Gruppe 1 einen geringeren Myokardschaden davontrug als Gruppe 2 oder Gruppe 3.

Dennoch bleibt zu bedenken, dass die invasive Diagnostik mit einer Koronarangiographie für die PatientInnen der Gruppe 2 mit $n=13$ erfolglos war, da keine Pathologie gefunden werden konnte und daher auch keine therapeutische Konsequenz gesetzt wurde. Hätten jedoch alle PatientInnen keinen Herzkatheter bekommen, so wären diejenigen mit einer Pathologie nicht rechtzeitig erkannt worden, folglich der frühpostoperative Myokardinfarkt unerkannt geblieben und somit hätte Gruppe 1 nicht profitiert.

Die fundamentale Wichtigkeit dieser Koronarangiographie liegt darin, diejenigen PatientInnen mit einem frühpostoperativen MI zu erkennen, bei denen noch die Möglichkeit besteht, darauf mit einer Re–Operation bzw. mit einer PCI zu reagieren. Im Falle, dass bei Gruppe 1 diese therapeutischen Konsequenzen nicht gesetzt worden wären, ergäbe sich ein ähnlich schlechtes Outcome wie für Gruppe 3, bei denen aufgrund der schlechten Gefäßsituation trotz erkannter Pathologie keine Konsequenz folgte. Das ungünstige Outcome für Gruppe 3 spiegelt sich nicht nur in den unverändert gebliebenen TnT Werten, sondern auch mit der hohen 30–Tages Mortalität von 62.5% wieder.

Obwohl bei den PatientInnen der Gruppe 2 ebenso zwei von drei Kriterien positiv und somit die Einschlusskriterien erfüllt wurden, waren im Herzkatheter sowohl die Koronarien als auch die Bypassgrafts blande, sodass sich der Verdacht auf einen frühpostoperativen Myokardinfarkt nicht bestätigte. Nun gilt es herauszufinden, weshalb die PatientInnen der Gruppe 2 überhaupt Probleme in der frühpostoperativen Phase entwickelten.

Es könnte daran liegen, dass diese PatientInnen bereits im Endstadium der koronaren Herzkrankheit waren und sich die Pumpleistung aufgrund der chronischen Durchblutungsstörung trotz Revaskularisation nicht mehr erholen konnte.

Weitere interessante Gesichtspunkte wurden in den Arbeiten anderer Autoren erwähnt. So zog Alter et al. [90] neben der ST–Streckenhebung und einem erhöhten CK–MB Wert (> 35 U/L 6 Stunden postoperativ) auch einen erhöhten Leukozytenwert (> 14000 G/L) zur Diagnostik eines postoperativen Myokardinfarktes heran. Hingegen erbrachten CRP-, LDH-und GOT–Werte in der Diagnostik des frühpostoperativen MI keinen Nutzen. Force et al. [93] weist darauf hin, dass der perioperative MI die Prognose der PatientInnen eindeutig verschlechtert und eine Unterteilung in Risikogruppen basierend auf der postoperativen EF und danach, ob eine komplette bzw. inkomplette Revaskularisation erfolgte, sinnvoll ist. Desai ND. et al. [94] weist daraufhin, dass die intraoperative Verwendung des TTFM (Transit time flow measurement) fehleranfällig ist und hämodynamisch relevante Stenosen und sogar komplette Verschlüsse der Gefäße übersehen werden könnten. Der Autor favorisiert die sofortige Reoperation, es sei denn, es handelt sich um eine Stenosierung der RCA oder der CX. Hier scheint die PCI im Vergleich zu einem LIMA Bypass die bessere Option zu sein. Im Gegensatz zu Desai ND. et al. zeigt Fabricius et al. [44] eine deutlich höhere 30–Tages Mortalität für PatientInnen, die sofort re–operiert wurden im Vergleich zu denjenigen, die sich zuerst einem Re–Herzkatheter unterzogen hatten und die weitere Therapie auf den Ergebnissen dieser Koronarangiographie basierte. Bei Virani SS. et al. [92] wurden On–und Off–pump CABGs mit Verdacht auf eine frühpostoperative Myokardischämie in die Studie aufgenommen. Vergleichsstudien zu unserer Studie wurden unter anderen von Laflamme M. et al. [89], Rasmussen C. et al. [88] und Thielmann M. et al. [40] gebracht.

Als weitere Ursache für die hämodynamische Instabilität der Gruppe 2 sollte auch eine diastolische Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden. Diese ist, wie von Schmidt AG. und Pieske B. [95] festgehalten, im Vergleich zur systolischen Herzinsuffizienz dadurch gekennzeichnet, dass die EF im Normalbereich liegt. Während sich bei der systolischen Herzinsuffizienz die Myofilamente nicht entsprechend verkürzen, kehren die Myofibrillen bei der diastolischen Dysfunktion nicht schnell genug zu ihrer Ausgangslänge zurück, sodass die Füllung des linken Ventrikels bei normalen Füllungsdrücken nicht möglich ist. Die pathophysiologischen Mechanismen dieser Erkrankung sind noch nicht vollständig bekannt, aber die diastolische Herzinsuffizienz scheint das Endergebnis einer Akkumulation kardiovaskulärer Risikofaktoren zu sein (Hypertonie, Diabetes Mellitus, Übergewicht, körperliche Inaktivität und Niereninsuffizienz). Die in der Behandlung der

Herzinsuffizienz üblicherweise verwendeten Substanzen, wie ACE Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und β -Blocker, erweisen sich in der Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz als wirkungslos, sodass die Prognose dieser Erkrankung dementsprechend schlecht ist.

Um wieder auf unsere Studie zurückzukommen, bedeutet dies, dass der Zustand der PatientInnen der Gruppe 2 aufgrund ihrer chronischen Erkrankung nicht verbesserbar war.

Der springende Punkt unserer Studie ist, dass unserem Patientenkollektiv durch die dringliche Koronarangiographie die aggressiven Kreislaufunterstützungssysteme, wie VADs zur Gänze erspart geblieben sind und auch die Zahl der implantierten ECMOs nach herzchirurgischen Eingriffen trotz des klinisch sehr kritischen Zustandsbildes unserer PatientInnen im Vergleich zur Literatur [96-102] gering war. Als Vergleichswert wurde für VADs ein Wert von 0.3%, wie von Hernandez AF et al. [96] angeführt, und für ECMOs der von Elsharkawy HA et al. [97] angegebene Wert von 0.6% herangezogen. Dies stimmt mit den Daten anderer Autoren überein. In der Studie von Magovern GJ et al. [99] beträgt die Rate der ECMO Implantationen 0.7 % und bei Wang J et al. [101] 0.5%.

Dies geringe Rate an ECMO Implantationen ist deshalb sehr vorteilhaft, da es eine Vielzahl schwerwiegender Komplikationen dieser aggressiven Kreislaufunterstützungssysteme gibt, wie Darmischämie, zerebrovaskuläre Komplikationen, Sepsis, ARDS, Verbrauchskoagulopathie, Lungenembolie [80], Nierenversagen sowie Minderdurchblutung der unteren Extremität [82].

Des Weiteren verbessern weder VADs noch ECMOs die Pumpleistung, da der Myokardschaden geblieben ist.

Die 30-Tages Mortalität für ECMOs ist mit 70% [77] dementsprechend hoch, wobei die Haupttodesursachen das therapierefraktäre Myokardversagen und das Multiorganversagen sind [80].

Der Vorteil der Koronarangiographie besteht zusammengefasst in einer Reduktion der aggressiven Therapiemaßnahmen (VAD, ECMO), die mit einem eher „unsicheren“ Ergebnis behaftet sind.

Die Limitation der Studie liegt darin, dass zum Einen die PatientInnen mit bzw. ohne Re-Intervention nicht miteinander vergleichbar waren, zum Anderen, dass es keine Vergleichsgruppe gab, die die 30-Tages Mortalität bei PatientInnen ohne dringliche Koronarangiographie mit bzw. ohne ECMO/VAD Implantation untersucht und dass bei 3 (= 7%) PatientInnen dennoch ein ECMO nach dem Herzkatheter implantiert werden musste.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend zeigte sich, dass der diagnostische Herzkatheter mit keinen negativen Events behaftet war und dass 22 PatientInnen (Gruppe 1) von 43 PatientInnen dadurch profitierten, dass herzchirurgische Optimierungsmaßnahmen möglich waren und die in der Literatur übliche VAD/ECMO Rate von 0.3% [96] / 0.6% [97] den PatientInnen erspart geblieben ist.

VERZEICHNISSE

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

a	Jahre
A.	Arteria
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACT	activated clotting time
AINS	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AMI	akuter Myokardinfarkt
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1 – Rezeptor	Angiotensin 1 - Rezeptor
ATP	Adenosintriphosphat
BIVAD	biventricular assist devive
BMI	body mass index
BMS	bare metal stent
BNP	brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalzium
CABG	coronary artery bypass grafting
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Isoenzym der Kreatinkinase „Herzmuskeltyp“
CK-MM	Isoenzym der Kreatinkinase „Muskeltyp“
CK-MT	Isoenzym der Kreatinkinase mitochondrial
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CRP	C – reaktives Protein
CT	Computertomographie
CX	ramus circumflexus
d	Tage
DES	drug eluting stent
Diagr.	Diagramm
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion

EKG	Elektrokardiogramm
FVL	Faktor – V – Leiden
GOT	Glutamat- Oxalacetat – Transaminase
G _s	stimulierendes G - Protein
H ⁺	Wasserstoffproton
HDL	high density lipoprotein
H-FABP	heart-type fatty acid binding protein
HK	Herzkatheter
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HR-ECUS	high-resolution epicardial ultrasonography
hs-TnT	hochsensitives Troponin T
IABP	intraaortale Ballongegenpulsation
ICU	intensive care unit
IMA	internal mammary artery
intraop-/frühpostop.	intraoperativ/frühpostoperativ
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
Komb.	Kombinierte
Kons.	Konsequenz
LAD	left anterior descending
LCA	left coronary artery
LCO	low cardiac output
LCX	left circumflex artery
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
LIMA	left internal mammary artery
Lp(a)	Lipoprotein a
LVAD	left ventricular assist device
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
MACE	major adverse cardiac events
Max	Maximum
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimum
MINS	Mitralklappeninsuffizienz
MKE	Mitralklappenersatz

MMPs	Matrix Metalloproteinasen
MR	Mirtallklappenrekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
OM	operative Mortalität
path.	Pathologisch
PCI	perkutane koronare Intervention
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	posterior descending artery
PDE	Phosphodiesterase
PH	pulmonaler Hypertonus
PMI	perioperativer Myokardinfarkt
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
postop.	postoperativ
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
pulm.	Pulmonal
RAO	right – anterior – oblique
RCA	right coronary artery
RIMA	right internal mammary artery
RVAD	right ventricular assist device
RWMA	Regional wall motion abnormalities
SD	Standardabweichung
SVG	saphenous vein graft
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TEE	transösophageale Echokardiographie
TnT	Troponin T
TTE	transthorakale Echokardiographie
TTF/TTFM	transit time flow/ - measurement
ULN	upper limit of normal
ULRR	upper limit of reference range
URL	upper reference limit
UW	University of Wisconsin
V.	Vena

VAD	ventricular assist device
VA-ECMO	veno – arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
zusätzl.	zusätzlich

DIAGRAMMVERZEICHNIS

Diagr. 1: Verteilung des Zeitpunkts der Koronarangiographie bezogen auf die Anzahl der PatientInnen innerhalb des ersten postoperativen Tages	60
Diagr. 2: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach Erst - Operation von Gruppe 1 und 2	64
Diagr. 3: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2.....	65
Diagr. 4: Vergleich des 72 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2.....	66
Diagr. 5: TnT Werte ab dem Zeitpunkt der Koronarangiographie bei Gruppe 1	68
Diagr. 6: TnT Werte ab dem Zeitpunkt der Koronarangiographie bei Gruppe 2.....	69
Diagr. 7: TnT Werte ab dem Zeitpunkt der Koronarangiographie bei Gruppe 3.....	69
Diagr. 8: Darstellung der TnT Werte im Verlauf	70

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Demographische Daten der Studiengruppe	58
Tab. 2: Klinische Daten der Studiengruppe	59
Tab. 3: Ergebnisse des HK nach CABG und Kombinationseingriffen	62
Tab. 4: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach Erst – Operation von Gruppe 1 und 2	64
Tab. 5: Vergleich des 24 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2.....	65
Tab. 6: Vergleich des 72 Stunden TnT in ng/dl nach dem Re - Herzkatheter von Gruppe 1 und 2.....	66
Tab. 7: 30- Tage Mortalität der Gruppe 1	72
Tab. 8: mechanische Kreislaufunterstützungssysteme und 30 – Tage Mortalität	72

LITERATURVERZEICHNIS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292
2. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ*. 2013 Jun;22(6):399-411.
3. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002 Mar-Apr;44(5):357-68.
4. Zhou J, Chew M, Ravn HB, Falk E. Plaque pathology and coronary thrombosis in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:3-11.
5. Kristensen SD, Andersen HR, Falk E. What an interventional cardiologist should know about the pathophysiology of acute myocardial infarction. *Semin Interv Cardiol*. 1999 Mar;4(1):11-6.
6. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Mar;34(3):509-15.
7. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan 14;279(2):119-24.
8. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. Epub 2014 Mar 11.
9. Middendorf K, Göhring P, Huehns TY, Seidel D, Steinbeck G, Nikol S. Prevalence of resistance against activated protein C resulting from factor V Leiden is significantly increased in myocardial infarction: investigation of 507 patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004 May;147(5):897-904.
10. Dowaidar M, Settin A. Risk of myocardial infarction related to factor V Leiden mutation: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010 Aug;14(4):493-8.
11. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(1):18-26.
12. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 1999 Jun 1;99(21):2829-48.
13. KIRKLIN JW, BARRATT – BOYES B. Cardiac Surgery. Part I: General Considerations, Part II: Ischemic Heart Disease. New York: John Wiley & Sons; 1986.
14. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation*. 1979 Jun;59(6):1105-12.
15. Adams DF, Fraser DB, Abrams HL. The complications of coronary arteriography. *Circulation*. 1973 Sep;48(3):609-18.

16. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Apr 23;377(9775):1409-20.
17. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, Wieczorek M, Höltgen R, Tillmanns H. A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Nov;2(11):1047-54.
18. Morrison DA, Sacks J. Balancing benefit against risk in the choice of therapy for coronary artery disease. Lesson from prospective, randomized, clinical trials of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Minerva Cardioangiol*. 2003 Oct;51(5):585-97.
19. American Heart Association. ACC/AHA guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 1991 Mar;83(3):1125-73.
20. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014 Oct 21;35(40):2821-30.
21. Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Mar;18(3):347-54.
22. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1179-88
23. Taggart D, Nir RR, Bolotin G. New technologies in coronary artery surgery. *Rambam Maimonides Med J*. 2013 Jul 25;4(3):e0018.
24. Bourassa MG, Campeau L, Lespérance J, Grondin CM. Changes in grafts and coronary arteries after saphenous vein aortocoronary bypass surgery: results at repeat angiography. *Circulation*. 1982 Jun;65(7 Pt 2):90-7.
25. Shuhaiber JH, Evans AN, Massad MG, Geha AS. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Sep;22(3):387-96.
26. Di Giammarco G, Canosa C, Foschi M, Rabozzi R, Marinelli D, Masuyama S et al. Intraoperative graft verification in coronary surgery: increased diagnostic accuracy adding high-resolution epicardial ultrasonography to transit-time flow measurement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar;45(3):e41-5.
27. Davies MG, Klyachkin ML, Dalen H, Massey MF, Svendsen E, Hagen PO. The integrity of experimental vein graft endothelium-implications on the etiology of early graft failure. *Eur J Vasc Surg*. 1993 Mar;7(2):156-65.
28. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2149-56.
29. Smith RC, Leung JM, Mangano DT. Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. S.P.I. Research Group. *Anesthesiology*. 1991 Mar;74(3):464-73.

30. Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, Fritz JK, Myers W, Mudd JG et al. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery (CASS). *Circulation*. 1981 Apr;63(4):793-802.
31. LaPar DJ, Filardo G, Crosby IK, Speir AM, Rich JB, Kron IL et al. The challenge of achieving 1% operative mortality for coronary artery bypass grafting: A multi-institution Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul 24. pii: S0022-5223(14)00912-X.
32. Escabi-Mendoza J, Acevedo J, Rucabado E, Pérez CM, Rodríguez-Ospina L. Early postoperative complications after coronary artery bypass grafting at the San Juan Veterans Affairs Medical Center. *P R Health Sci J*. 2005 Jun;24(2):123-30.
33. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6):1856-64; discussion 1864-5.
34. Naughton C, Feneck RO, Roxburgh J. Early and late predictors of mortality following on-pump coronary artery bypass graft surgery in the elderly as compared to a younger population. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Oct;36(4):621-7.
35. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J* 1985 Nov; 291(6506): 1384-7.
36. Sergeant P, Lesaffre E, Flameng W, Suy R, Blackstone E. The return of clinically evident ischemia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5(9):447-57.
37. Kirklin JW, Naftel CD, Blackstone EH, Pohost GM. Summary of a consensus concerning death and ischemic events after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 1989 Jun;79(6 Pt 2):I81-91.
38. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Sep;28(3):616-26.
39. Senter S, Francis GS. A new, precise definition of acute myocardial infarction. *Cleve Clin J Med*. 2009 Mar;76(3):159-66.
40. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhäuser M, Marggraf G, Sack S et al. Emergency revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Jul;30(1):117-25.
41. Simon C, Capuano F, Roscitano A, Benedetto U, Comito C, Sinatra R. Cardiac Troponin I vs EuroSCORE: Myocardial Infarction and Hospital Mortality. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008 Apr;16(2):97-102.
42. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2002 Jan;121(1):103-11.
43. Rose MR, Glassman E, Isom OW, Spencer FC. Electrocardiographic and serum enzyme changes of myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol*. 1974 Feb;33(2):215-20.

44. Fabricius AM, Gerber W, Hanke M, Garbade J, Autschbach R, Mohr FW. Early angiographic control of perioperative ischemia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Jun; 19(6): 853 – 858
45. Peivandi AA, Dahm M, Opfermann UT, Peetz D, Doerr F, Loos A et al. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz.* 2004 Nov;29(7):658-64.
46. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2013 Sep 10;128(11 Suppl 1):226-34.
47. Chaitman BR, Alderman EL, Sheffield LT, Tong T, Fisher L, Mock MB et al. Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation.* 1983 Feb;67(2):302-9.
48. French JK, White HD. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart.* 2004 Jan;90(1):99-106.
49. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 16;60(16):1581-98.
50. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013 Dec;2(4):323-33.
51. Göber V, Hohl A, Gahl B, Dick F, Eigenmann V, Carrel TP et al. Early troponin T and prediction of potentially correctable in-hospital complications after coronary artery bypass grafting surgery. *PLoS One.* 2013 Sep 6;8(9):e74241.
52. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Feb;31(2):241-51
53. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 22;62(17):1563-70.
54. Schnell A, Künzli A, Seifert B, Reuthebuch O, Lachat M, Genoni M. Correlation of laboratory and ECG changes with early graft failure after CABG. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53 – PP14
55. Newall N, Oo AY, Palmer ND, Grayson AD, Hine TJ, Stables RH et al. Intermediate and high perioperative cardiac enzyme release following isolated coronary artery bypass surgery are independently associated with higher one-year mortality. *J Cardiothorac Surg.* 2006 Aug 15;1:20.
56. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 1987 Aug;16(8):851-6.
57. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hess M, Farley IM, Hagemann DA et al. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 1994 Oct;24(4):704-8.

58. Moon JC, De Arenaza DP, Elkington AG, Taneja AK, John AS, Wang D et al. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):554-60.
59. Esmaeilzadeh M, Parsaee M, Maleki M. The role of echocardiography in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *J Tehran Heart Cent*. 2013 Jan;8(1):1-13.
60. Comunale ME, Body SC, Ley C, Koch C, Roach G, Mathew JP et al. The concordance of intraoperative left ventricular wall-motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology*. 1998 Apr;88(4):945-54.
61. Leung JM, O'Kelly B, Browner WS, Tubau J, Hollenberg M, Mangano DT. Prognostic importance of postbypass regional wall-motion abnormalities in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. SPI Research Group. *Anesthesiology*. 1989 Jul;71(1):16-25.
62. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Jul;112(1):38-51.
63. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999 Aug 26;341(9):625-34.
64. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 19;96(6A):47G-58G.
65. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, Sabbah HN, Fonarow GC, Filippatos G et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2007 Jan 22;99(2A):4A-23A.
66. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J*. 2001 Sep;142(3):393-401.
67. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):196-202.
68. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, Thiele H, Buerke M, Haerting J et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 2;1:CD009669.
69. Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation*. 2012 Apr 10;125(14):1809-17.
70. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):588-636.

71. Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER, Jacobs AK, Boland J, French JK et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3 Suppl A):1123-9.
72. Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, Romeo A, Muscoli S, Valente S et al. The outcome of intra-aortic balloon pump support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock according to the type of revascularization: a comprehensive meta-analysis. *Am Heart J*. 2013 May;165(5):679-92.
73. Bahekar A, Singh M, Singh S, Bhuriya R, Ahmad K, Khosla S et al. Cardiovascular outcomes using intra-aortic balloon pump in high-risk acute myocardial infarction with or without cardiogenic shock: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Mar;17(1):44-56.
74. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):152-60.
75. Khashan MY, Pinsky MR. Does intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock improve outcome? *Crit Care*. 2013 Mar 6;17(2):307.
76. Unverzagt S, Machemer MT, Solms A, Thiele H, Burkhoff D, Seyfarth M et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD007398.
77. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Deppe AC, Scherner M, Madershahian N et al. Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: a single-center experience. *J Surg Res*. 2013 May;181(2):e47-55.
78. Allen S, Holena D, McCunn M, Kohl B, Sarani B. A review of the fundamental principles and evidence base in the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adult patients. *J Intensive Care Med*. 2011 Jan-Feb;26(1):13-26.
79. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA et al. When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jan;71(1):210-4.
80. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Krämer K, Schmitt DV et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jan;77(1):151-7.
81. Hsu PS, Chen JL, Hong GJ, Tsai YT, Lin CY, Lee CY et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Feb;37(2):328-33.
82. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2014 Feb;97(2):610-6.

83. Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, Boudriot E, Cohen HA, Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2917-22.
84. Windecker S. Percutaneous left ventricular assist devices for treatment of patients with cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):521-7.
85. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(13):1276-83.
86. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1584-8.
87. Szavits-Nossan J, Stipić H, Sesto I, Kapov-Svilčić K, Sipić T, Bernat R. Angiographic control and percutaneous treatment of myocardial ischemia immediately after CABG. *Coll Antropol*. 2012 Dec;36(4):1391-4.
88. Rasmussen C, Thiis JJ, Clemmensen P, Efsen F, Arendrup HC, Saunamäki K et al. Significance and management of early graft failure after coronary artery bypass grafting: feasibility and results of acute angiography and re-re-vascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Dec;12(6):847-52.
89. Laflamme M, DeMey N, Bouchard D, Carrier M, Demers P, Pellerin M et al. Management of early postoperative coronary artery bypass graft failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Apr;14(4):452-6.
90. Alter P, Vogt S, Herzum M, Irqsusi M, Rupp H, Maisch B et al. Indications for angiography subsequent to coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1082-90.
91. Tan ES, Jessurun G, Deurholt W, van der Vleuten P, van den Heuvel A, Ebels T et al. Differences between early, intermediate, and late angioplasty after coronary artery bypass grafting. *Crit Pathw Cardiol*. 2008 Dec;7(4):239-44.
92. Virani SS, Alam M, Mendoza CE, Arora H, Ferreira AC, de Marchena E. Clinical significance, angiographic characteristics, and short-term outcomes in 30 patients with early coronary artery graft failure. *Neth Heart J*. 2009 Jan;17(1):13-7.
93. Force T, Hibberd P, Weeks G, Kemper AJ, Bloomfield P, Tow D et al. Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification. *Circulation*. 1990 Sep;82(3):903-12.
94. Desai ND. Comment on Levine et al. "Rescue percutaneous coronary intervention for graft failure immediately after coronary artery bypass grafting: case report and review of literature". *J Card Surg*. 2008 Nov-Dec;23(6):713-5.
95. Schmidt AG, Pieske B. Die diastolische Herzinsuffizienz - Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2012; 19 (5-6): 107-117

96. Hernandez AF, Grab JD, Gammie JS, O'Brien SM, Hammill BG, Rogers JG et al. A decade of short-term outcomes in post cardiac surgery ventricular assist device implantation: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):606-12.
97. Elsharkawy HA, Li L, Esa WA, Sessler DI, Bashour CA. Outcome in patients who require venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Dec;24(6):946-51.
98. Luo XJ, Wang W, Hu SS, Sun HS, Gao HW, Long C et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Aug;9(2):296-300.
99. Magovern GJ Jr , Magovern JA, Benckart DH, Lazzara RR, Sakert T, Maher TD Jr et al. Extracorporeal membrane oxygenation: preliminary results in patients with postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 1994 Jun;57(6):1462-8; discussion 1469-71.
100. Saxena P , Neal J , Joyce LD , Greason KL, Schaff HV , Guru P et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Postcardiotomy Elderly Patients: The Mayo Clinic Experience. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jun;99(6):2053-60.
101. Wang J, Han J, Jia Y, Zeng W, Shi J, Hou X et al. Early and intermediate results of rescue extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2009 Dec;88(6):1897-903.
102. Manji RA, Arora RC , Singal RK , Hiebert B, Moon MC, Freed DH et al. Long-Term Outcome and Predictors of Noninstitutionalized Survival Subsequent to Prolonged Intensive Care Unit Stay After Cardiac Surgical Procedures. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan;101(1):56-63.