

Aus der Klinik für Herzchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ. -Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

**Über die moderne Bypasschirurgie und die Rolle der  
*Off-Pump-* und *Aortic No-Touch*-Techniken  
zur Reduktion perioperativer Schlaganfälle**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Eda Altun

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alexander Albert

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan Urs Sixt

*Meiner geliebten Familie.*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Albert A, Ennker J, Hegazy Y, Ullrich S, Petrov G, Akhyari P, Bauer S, **Ürer E**, Ennker IC, Lichtenberg A, Priss H, Assmann A. Implementation of the aortic no-touch technique to reduce stroke after off-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Aug;156(2):544-554.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.111. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29778336.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die koronare Bypass-Operation (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*) wurde in Vergangenheit hauptsächlich unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) bzw. einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit kardioplegischem Herzstillstand durchgeführt (On-Pump CABG, engl. *On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting*). Mitte der 1990er Jahre wuchs das Interesse an CABG ohne den Einsatz einer HLM (OPCAB, engl. *Off-Pump Coronary Artery Bypass*) um postoperative Komplikationen im Zusammenhang mit der Verwendung einer HLM zu reduzieren. Bei der *Aortic No-Touch Off-Pump*-Technik (anOPCAB) wird neben dem Verzicht auf die HLM, zusätzlich jegliche Manipulation an der Aorta vollständig vermieden, um insbesondere einen perioperativen Schlaganfall zu vermeiden. Der Zusammenhang zwischen perioperativem Schlaganfall bei CABG und der Anwendung der anOPCAB-Technik ist bisher jedoch nicht vollständig verstanden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit dabei ist es, die Wirkung der anOPCAB-Technik auf die Inzidenz und das zeitliche Auftreten eines Schlaganfalls bei CABG zu untersuchen. Hierzu wurden Daten aus einer Gesamtkohorte von 15.042 Patienten rekrutiert, welche in einer einzigen Einrichtung, im MediClin Herzzentrum Lahr/ Baden, einer chirurgischen Koronarrevaskularisation unterzogen wurden. Nachdem Patienten mit kardiogenem Schock und „*Side-Clamp*“-OPCAB ausgeschlossen wurden, konnten insgesamt 13.279 Patienten, davon 4.485 mit anOPCAB, in die Studie eingeschlossen werden. Als perioperative Schlaganfälle wurden jene klassifiziert, welche während des Krankenhausaufenthalts auftraten und darunter als frühe Schlaganfälle jene, die unmittelbar nach dem Erwachen aus der Anästhesie beobachtet wurden.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass die anOPCAB-Technik mit Vermeidung jeglicher Manipulation der Aorta, insbesondere ein wirksames Instrument zur Minimierung des Risikos früher Schlaganfälle (*early stroke*) ist. Die Gesamtschlaganfallrate zeigte sich nach Einführung von anOPCAB im Vergleich zur Zeit vor seiner Einführung ebenfalls als signifikant reduziert. Die Inzidenz verzögerter Schlaganfälle (*delayed stroke*) wurde jedoch dabei nicht beeinflusst. Aus diesem Grund sollte anOPCAB zur Prävention früher Schlaganfälle als routinemäßiger Ansatz in Betracht gezogen werden, während in Zukunft zusätzliche Strategien gegen die verzögerten Schlaganfälle ausgearbeitet werden müssen.

## SUMMARY

Previously, coronary artery bypass grafting (CABG) surgery was mainly performed using a cardiopulmonary bypass (CPB) with cardioplegic cardiac arrest, called On-Pump CABG. In the mid-1990s, interest grew in off-pump (without cardiopulmonary bypass) coronary artery bypass, so called OPCAB surgery, to reduce postoperative complications associated with the use of a heart-lung machine (HLM). With the aortic no-touch off-pump technique (anOPCAB), besides leaving out the use of a HLM, manipulation of the aorta is completely avoided, with the aim of reducing the perioperative stroke rate. However, the relationship between perioperative stroke after CABG and the application of the anOPCAB technique is still not fully understood.

The aim of the present study is to investigate the effect of the anOPCAB technique on the incidence and timing of stroke after CABG. For this purpose, data were collected from a total cohort of 15,042 patients who underwent surgical coronary revascularization in a single institution, the MediClin Herzzentrum Lahr/ Baden. After excluding patients with cardiogenic shock and a “Side-Clamp”-OPCAB, a total cohort of 13,279 patients, 4,485 of them with anOPCAB, could be included in this study. Perioperative strokes were defined as those occurring during the hospital stay and early strokes as those observed immediately after postoperative recovery from anaesthesia.

The results of the present work show, that the anOPCAB technique with avoidance of any manipulation of the aorta, is an effective tool for minimizing the risk of early strokes. The overall stroke rate was also shown to be significantly reduced after the introduction of the anOPCAB technique, compared to the time before its implementation in the institution. However, the incidence of delayed strokes was in this study not affected. For this reason, the anOPCAB technique should be considered as a routine approach to preventing early strokes, while additional strategies against the delayed strokes need to be worked out in the future.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACS</b>	Akutes Koronarsyndrom (engl. <i>Acute Coronary Syndrome</i> )
<b>anOPCAB</b>	Anaortische koronare Bypass-Operation ohne Pumpe/HLM (engl. <i>Aortic No-Touch Off-Pump Technique</i> ) (Synonym: <i>Anaortic Off-Pump Coronary Artery Bypass</i> )
<b>AP</b>	engl./ lat. <i>Angina Pectoris</i> (Brustenge)
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>BMI</b>	engl. Body-Mass-Index
<b>CABG</b>	Koronare Bypass-Operation (engl. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> )
<b>CAD</b>	Erkrankung der Halsschlagader (engl. <i>Carotid Artery Disease</i> )
<b>CCS</b>	engl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<b>CI</b>	Konfidenzintervall (engl. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CPB</b>	Kardiopulmonaler Bypass (engl. <i>Cardiopulmonary Bypass</i> )
<b>CPR</b>	Kardiopulmonale Reanimation (engl. <i>Cardiopulmonary Resuscitation</i> )
<b>DM II</b>	Diabetes mellitus Typ II
<b>ESC</b>	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (engl. <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>EuroSCORE</b>	engl. <i>European System for Cardiac Operativ Risk Evaluation</i>
<b>HLM</b>	Herz-Lungen-Maschine (engl. <i>Heart-Lung Machine</i> )
<b>HRQoL</b>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>IBM</b>	engl. <i>International Business Machines Corporation</i>
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>LAD</b>	engl. <i>Left Anterior Descending</i> (Synonym: RIVA)
<b>LCA</b>	Linke Koronararterie (engl. <i>Left Coronary Artery</i> )
<b>LCx</b>	engl. <i>Left Circumflex Artery</i> (Synonym: RCX)
<b>LDL</b>	Lipoprotein niederer Dichte (engl. <i>Low Density Lipoprotein</i> )
<b>LIMA</b>	Linke A. mammaria (engl. <i>Left Internal Mammary Artery</i> )
<b>LITA</b>	Linke innere Brustwandarterie; lat. A. thoracica interna links (engl. <i>Left Internal Thoracic Artery</i> )

<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Auswurfraction (engl. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )
<b>MI</b>	Myokardinfarkt
<b>mRS</b>	modifizierte Bewertungsskala (engl. <i>modified Rating Scale</i> )
<b>NCB</b>	Klinischer Nettonutzen (engl. <i>Net Clinical Benefit</i> )
<b>NSTEMI</b>	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (engl. <i>Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i> )
<b>On-Pump CABG</b>	Koronare Bypass-Operation mit Pumpe/HLM (engl. <i>On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting</i> )
<b>OPCAB</b>	Koronare Bypass-Operation ohne Pumpe/HLM (engl. <i>Off-Pump Coronary Artery Bypass</i> )
<b>OR</b>	Chancenverhältnis (engl. <i>Odds Ratio</i> )
<b>PCI</b>	Perkutane Koronarintervention (engl. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> )
<b>PSM</b>	engl. <i>Propensity-Score-Matching</i>
<b>PTCA</b>	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (engl.: <i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty</i> )
<b>PVD</b>	Periphere Gefäßerkrankung (engl. <i>Peripheral Vascular Disease</i> )
<b>RCA</b>	Rechte Koronararterie (engl. <i>Right Coronary Artery</i> )
<b>RCX</b>	lat. <i>R. circumflexus</i> (Synonym: LCx)
<b>RIMA</b>	Rechte A. mammaria (engl. <i>Right Internal Mammary Artery</i> )
<b>RITA</b>	Rechte innere Brustwandarterie; A. thoracica interna rechts (engl. <i>Right Internal Thoracic Artery</i> )
<b>RIVA</b>	lat. <i>R. interventricularis anterior</i> (Synonym: LAD)
<b>RIVP</b>	lat. <i>R. interventricularis posterior</i> (Synonym: PDA)
<b>SPSS</b>	engl. <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>STEMI</b>	ST-Hebungs-Myokardinfarkt (engl. <i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i> )
<b>STS-Score</b>	engl. <i>Society of Thoracic Surgeons Score</i>
<b>SYNTAX</b>	engl. <i>SYnergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery</i>
<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke (engl. <i>Transient Ischemic Attack</i> )
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern (engl. <i>Atrial Fibrillation, AF</i> )

# INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung.....	I
Summary.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis.....	V
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 DIE KORONARE HERZKRANKHEIT (KHK) .....	3
1.1.1 Anatomie der Herzkranzgefäße .....	3
1.1.2 Definition und Epidemiologie.....	5
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese .....	6
1.1.4 Klinik und Diagnostik.....	8
1.1.5 Therapieoptionen.....	10
1.1.5.1 Konservative Therapie.....	10
1.1.5.2 Invasive Therapie: interventionell vs. chirurgisch.....	12
1.2 DIE KORONARE BYPASSCHIRURGIE .....	15
1.2.1 Koronare Bypass-Operation mit HLM (On-Pump CABG) .....	15
1.2.2 Die Herz-Lungen-Maschine (HLM).....	19
1.2.2.1 Der Aufbau: Pumpen, Oxygenator und sonstige Zubehöre.....	21
1.2.2.2 Die Kardioplegie.....	23
1.2.2.3 Die Bypassarten .....	24
1.2.2.4 Anschluss einer HLM – Technisches Vorgehen.....	25
1.2.2.5 Relevante Komplikationen durch die HLM.....	26
1.2.3 Koronare Bypass-Operation ohne HLM (OPCAB) .....	28
1.2.4 Die Aortic No-Touch Off-Pump-Technik (AnOPCAB).....	29
1.3 HERLEITUNG DER FORSCHUNGSFRAGE .....	29
1.4 ZIELE DER ARBEIT .....	31
<b>2 MATERIALIEN UND METHODEN.....</b>	<b>32</b>
2.1 DAS PATIENTENKOLLEKTIV .....	32
2.2 DAS ANGEWANDTE CHIRURGISCHE VERFAHREN.....	32
2.3 DIE DATENERFASSUNG .....	35
2.4 DEFINITION VON ZEREBRALEN KOMPLIKATIONEN.....	36

2.4.1	<i>Definition von Schlaganfall (Stroke)</i> .....	36
2.4.2	<i>Definition “Early Stroke” vs. “Delayed Stroke”</i> .....	36
2.5	DIAGNOSTIK VON SCHLAGANFALL .....	36
2.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	38
2.7	STELLUNGNAHME ZUM ETHIKVOTUM.....	39
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>40</b>
3.1	PRÄOPERATIVE MERKMALE ANOPCAB VS. ON-PUMP CABG.....	40
3.2	INTRAOPERATIVE MERKMALE ANOPCAB VS. ON-PUMP CABG .....	41
3.3	POSTOPERATIVES OUTCOME ANOPCAB VS. ON-PUMP CABG .....	42
3.4	ZEREBRALE KOMPLIKATIONEN.....	43
3.4.1	<i>Die Schlaganfallrate</i> .....	43
3.4.2	<i>Reduktion des Schlaganfallrisikos nach anOPCAB Einführung</i> .....	44
3.4.3	<i>Risikofaktoren für perioperativen Schlaganfall</i> .....	46
3.4.4	<i>Schweregrad von Schlaganfällen und Verhältnis zur Mortalität</i> .....	52
3.5	NACHWEIS DER INTERNEN VALIDITÄT DER STUDIE .....	53
3.5.1	<i>Propensity-Score-Matching (PSM)</i> .....	53
3.5.2	<i>Hintergrund: Die angewandten Statistiken für PSM</i> .....	53
3.5.3	<i>Patientencharakteristika im Gruppenvergleich nach PSM</i> .....	54
3.5.4	<i>Ergebnisse anOPCAB vs. On-Pump CABG nach PSM</i> .....	56
<b>4</b>	<b>DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN</b> .....	<b>58</b>
4.1	DIE BEDEUTUNG VON ANOPCAB IN BISHERIGEN STUDIEN.....	59
4.2	REDUKTION PERIOPERATIVER SCHLAGANFÄLLE.....	60
4.2.1	<i>Early Strokes nach CABG – ein gelöstes Problem</i> .....	60
4.2.2	<i>Delayed Strokes nach CABG – ein ungelöstes Problem</i> .....	62
4.2.3	<i>Möglichkeiten zur routinemäßigen Etablierung von anOPCAB</i> .....	66
4.2.4	<i>HRQoL nach herzchirurgischen Eingriffen</i> .....	68
4.3	LIMITATIONEN DER STUDIE .....	70
4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK.....	71
<b>5</b>	<b>LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>81</b>

# 1 Einleitung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen in Deutschland sowie in allen anderen Industrienationen nach wie vor die häufigste Todesursache dar und zählen zu den typischen Zivilisationskrankheiten, wobei die koronare Herzkrankheit (KHK) darunter die bedeutendste Herz-Kreislauf-Erkrankung darstellt [1-3]. Die Angaben des statistischen Bundesamtes für Deutschland, in der gut ein Drittel aller Sterbefälle in Deutschland auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen sind, bestätigen nach wie vor diesen Spitzenplatz [4]. Auch als führender Kostenfaktor im Gesundheitssystem Deutschlands befindet sich die KHK auf Platz eins [5]. Trotz Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie wird die KHK aufgrund der alternden Bevölkerung und steigenden Risikofaktoren in den nächsten Jahrzehnten den Spitzenplatz nicht verlieren. Wesentliches Ziel bei diesem Krankheitsbild ist ein allgemein gutes Risikoscreening mit Umsetzung möglicher Primär- und Sekundärprävention durch Reduzierung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Zur Risikoabschätzung dient mittlerweile ein großes Angebot an diagnostischen Methoden, welche ebenfalls zur Festlegung von konservativen, interventionellen und chirurgischen Therapiemöglichkeiten herangezogen werden [3].

Bei Patienten mit einer manifesten KHK und ausbleibender klinischer Beschwerdeminderung durch eine bereits ausgeschöpfte konservative Therapie, ist eine invasive Therapie indiziert, wobei die chirurgische koronare Revaskularisierung aufgrund der überlegenen Langzeitergebnisse bei einem Großteil der Patienten weiterhin eine bevorzugte Strategie bleibt [6]. Welche Patientengruppen hierbei besonders gut von der chirurgischen Revaskularisierung profitieren, wurde in letzteren Studien genauer untersucht und beschrieben [7-9]. Trotz der sehr guten Langzeitergebnisse einer koronaren Bypass-Operation (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*), besteht dabei ein nicht unerhebliches Risiko peri- und postoperativer neurologischer Ereignisse, wobei die gefürchtete Komplikation – das Auftreten eines Schlaganfalls – nach Angaben der bisherigen Studien bei etwa 1-5% [10] der CABG-Patienten auftreten [10-12]. Die neurologischen Ereignisse reichen von subtilen zerebralen Defekten, die in der Bildgebung festgestellt werden und zu langsamen kognitiven und funktionellen Beeinträchtigungen führen, bis hin zu offensichtlichen neurologischen Defiziten mit

dauerhafter Behinderung. Ein perioperativer Schlaganfall kann also neben einer erhöhten Sterblichkeit zu kognitiven und funktionellen Einschränkungen des Patienten führen, welches wiederum den postoperativen Outcome sowie die Lebensqualität der betroffenen Patientengruppe maßgeblich beeinträchtigt [13]. Daher gilt es, dieser Art von Komplikation eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen und diese bestmöglich zu vermeiden.

Der Kernpunkt von Forschungsarbeiten in Zusammenhang mit der Tatsache der gehäuften perioperativen Schlaganfälle nach CABG besteht schon seit vielen Jahren darin, die Mechanismen zu verstehen, welche zu einem perioperativen Schlaganfall führen. Ziel dabei ist vor allem, die Risikofaktoren herauszuarbeiten, die das Auftreten dieser Schlaganfälle begünstigen können, sowie eine daraus resultierende Risikoreduktion abzuleiten und anzustreben. Nicht zuletzt ist der Einfluss des ausgewählten chirurgischen Verfahrens und die genauen operativen Techniken im Hinblick auf diese Komplikation weiterhin von besonders großem Forschungsinteresse und wird schon seit langer Zeit versucht zu analysieren. Das Ziel bei diesen klinischen Studien ist unter anderem, die größte „technische“ Risikominimierung herauszufinden und im klinischen bzw. operativen Setting erfolgreich umzusetzen, um die perioperative Schlaganfallrate bei Bypass-Patienten weitestgehend zu reduzieren oder gar zu eliminieren.

Um dieser Forschungsfrage jedoch gerecht zu werden, war es schon sehr lange erforderlich, eine gut geplante und strukturierte prospektive randomisierte Studie mit einer großen Patientenkohorte über längere Zeit zu betreuen und zu beobachten. Dabei sollte die Patientenkohorte idealerweise das gesamte Risikospektrum der CABG-Patienten abdecken und im Hinblick auf perioperative neurologische Ereignisse vor dem Hintergrund des ausgewählten operativen Verfahrens analysiert werden, welches die Grundlage der hier vorliegenden Dissertationsarbeit bildet und im Folgenden in allen Einzelheiten beschrieben wird.

## 1.1 Die Koronare Herzkrankheit (KHK)

### 1.1.1 Anatomie der Herzkranzgefäße

Die Blutversorgung der Herzmuskulatur erfolgt über die Koronargefäße. Diese bestehen aus der rechten Koronararterie, auch A. coronaria dextra (RCA; engl. *Right Coronary Artery*) und der linken Koronararterie, auch A. coronaria sinistra (LCA; engl. *Left Coronary Artery*), welche direkt oberhalb des vorderen Segels der Aortenklappe entspringen. Die Anatomie der Herzkranzgefäße mitsamt Arterien und Venen ist an dem präparierten Herzmodell in Abb. 1 dargestellt.

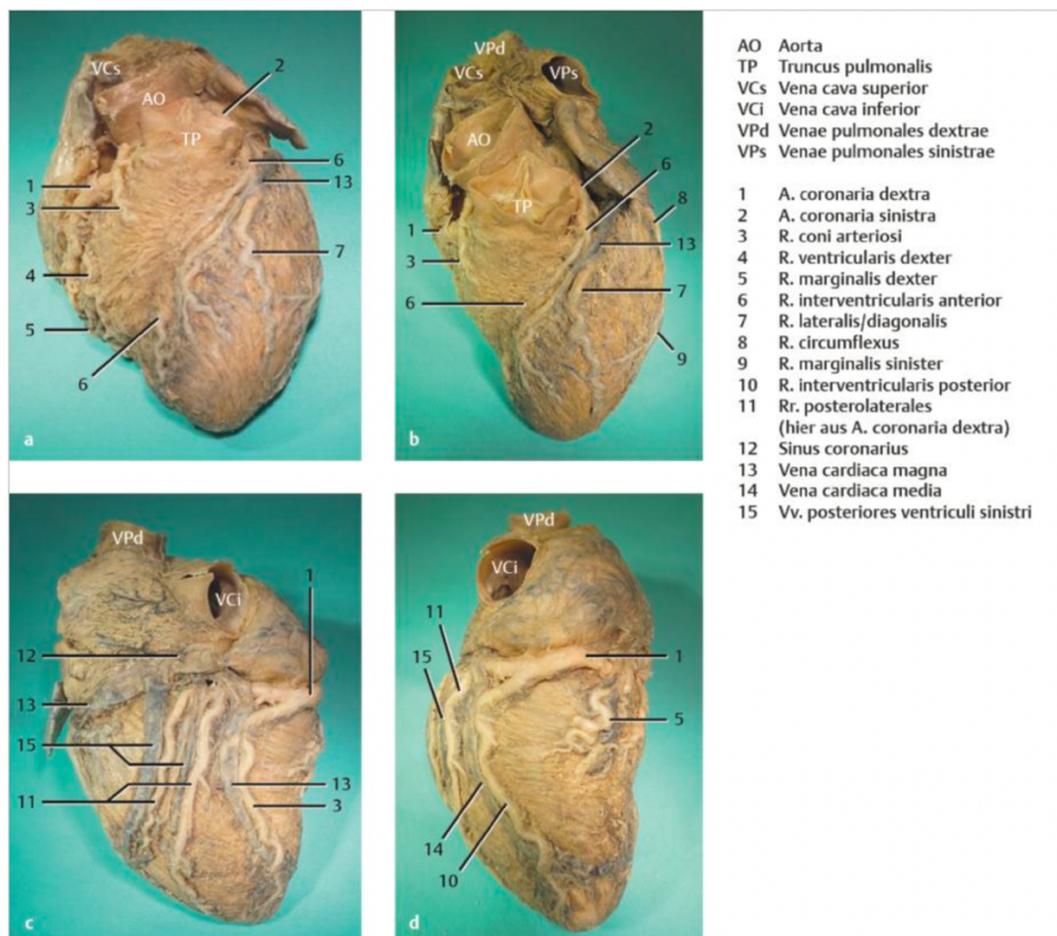
Die RCA verläuft im Sulcus coronarius nach rechts unten auf die Facies sternocostalis des Herzens zu und folgt dem Sulcus nach hinten über die Facies pulmonalis in Richtung Facies diaphragmatica und endet dort als R. interventricularis posterior (RIVP) im gleichnamigen Sulcus mit perforierenden Rr. septales zum hinteren Drittel des Ventrikelseptums. In ihrem Verlauf gibt die RCA Äste zum rechten Vorhof (Rr. atriales) und zum vorderen rechten Ventrikel (Rr. coni arteriosi und ventriculares) sowie einen seitlichen Ast, den R. marginalis dexter ab. Der Sinusknoten wird in 60% der Fälle über den R. nodi sinuatrialis und der AV-Knoten in ca. 80% der Fälle über den R. nodi atrioventricularis der RCA versorgt [14].

Die LCA teilt sich kurz nach ihrem Ursprung hinter dem Truncus pulmonalis einerseits in den R. interventricularis anterior (RIVA, Syn: LAD, engl. *Left Anterior Descending*), der im gleichnamigen Sulcus zur Herzspitze verläuft und andererseits in den R. circumflexus (RCX), der im Sulcus coronarius nach links hinten verläuft. Zu den Ästen des RIVA gehören die Rr. coni arteriosi, perforierende Rr. septales für die vorderen zwei Drittel des Ventrikelseptums sowie die Rr. laterales (diagonales) für die Vorderwand des linken Ventrikels. Die Äste des RCX bilden dabei die Rr. atriales und den R. marginalis sinister und an der posterolateralen Wand des linken Ventrikels den R. posterior ventriculi sinistri [14].

Die oben beschriebenen anatomischen Verhältnisse entsprechen dem sog. Normalversorger-Typ und liegen zu ca. 55-75% vor. Beim Linksversorger-Typ (11-20%)

entspringt der RIVP aus der RCX, wobei die RCA dementsprechend schwächer ausgeprägt ist. Beim Rechtsversorger-Typ (14-25%) werden hingegen Anteile der Hinterwand, die üblicherweise über den RCX versorgt werden, durch einen R. posterolateralis dexter versorgt [14, 15].

Der venöse Rückfluss am Herzen erfolgt über drei verschiedene Systeme: Zu 75% wird das venöse Blut über das Sinus-coronarius-System drainiert. Zudem erfolgt die venöse Drainage über das transmurale und endomurale System. Im Sinus-coronarius-System fließt das Blut überwiegend über die Vv. cardiae in den Sinus coronarius ab. Dieser mündet auf der Hinterwand Seite in den rechten Vorhof. Unter dem transmuralen System werden verschiedene Venen auf der Herzoberfläche zusammengefasst, die oberhalb der Trikuspidalklappe direkt in den rechten Vorhof münden. Das endomurale System umfasst die Vv. cardiae minimae, die sog. Thebesius-Venen, die aus der inneren Herzmuskelschicht kommend direkt in die Vorhöfe bzw. die Kammern münden [14, 16].



**Abb. 1: Anatomie der Herzkranzgefäße.** Dargestellt sind präparierte Koronararterien und Koronarvenen. Ansichten des Präparates von **a)** vorne, **b)** links oben, **c)** unten und **d)** rechts unten. Quelle: Sammlung des Fächerverbands Anatomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Abb. aus [14].

### 1.1.2 Definition und Epidemiologie

Unter der KHK versteht man die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie geht mit einer Verhärtung, einem Elastizitätsverlust sowie einer Lumeneinengung einher und führt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf am Myokard [17]. Die KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Hierbei wird zwischen einer chronischen Form, dem chronischen Koronarsyndrom (engl. *Chronic Coronary Syndrome*) und einer akuten Form, dem akuten Koronarsyndrom (ACS, engl. *Acute Coronary Syndrome*) unterschieden. Das ACS ist ein Sammelbegriff für die instabile *Angina Pectoris* (AP) sowie den akuten Myokardinfarkt (MI), welches in ein NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, engl. *Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) und STEMI (ST-Hebungs-Myokardinfarkt, engl. *ST-Elevation Myocardial Infarction*) eingeteilt wird. Das ACS wird in dieser Arbeit nicht weiter thematisiert. Die aktuelle leitliniengerechte Versorgung eines ACS bzw. eines NSTEMI ist in den *“ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation”* [18] und die aktuelle leitliniengerechte Versorgung eines STEMI ist in den *“ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation”* [19] ausführlich beschrieben.

Die Einteilung der KHK erfolgt nach den Stromgebieten, wobei am Herzen klinisch die Stromgebiete von RIVA, RCX und RCA unterschieden werden [3]:

- Ein-Gefäß-Erkrankung: Eine der drei Arterien bzw. ihr Stromgebiet ist von mindestens einer Stenose betroffen.
- Zwei-Gefäß-Erkrankung: Zwei der drei Arterien bzw. ihre Stromgebiete sind von mindestens einer Stenose betroffen.
- Drei-Gefäß-Erkrankung: Alle drei Arterien bzw. ihre Stromgebiete sind von mindestens einer Stenose betroffen
- Hauptstammstenose: Der Hauptstamm der LCA, ist vor der Aufzweigung in den RIVA und RCX von mindestens einer Stenose betroffen.

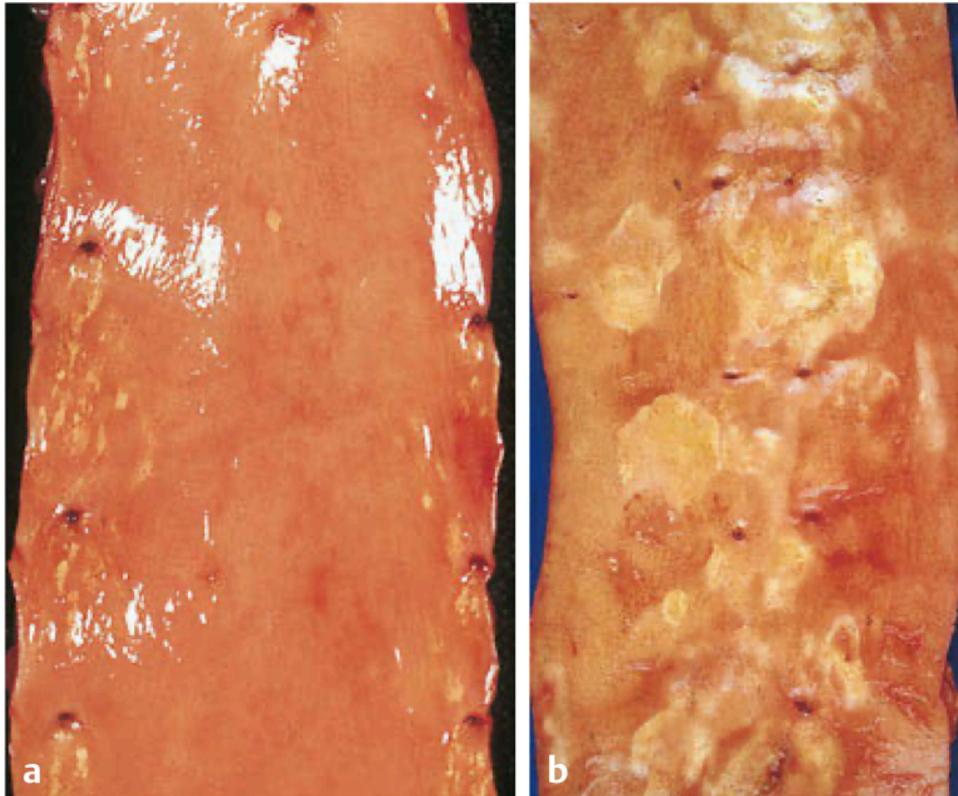
Die KHK gehört in Deutschland mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% (95%-CI 8,4 – 10,3) bei 40-79-Jährigen zu den wichtigsten Volkskrankheiten [20]. Dabei liegt die Lebenszeitprävalenz des Herzinfarkts bei 4,7% (95%-CI 4,0 – 5,5) und die der KHK, exklusive Herzinfarkt bei 8,0% (95%-CI 7,2 – 9,0) [20]. Eine erhöhte Lebenszeitprävalenz einer KHK inkl. Herzinfarkt ist dabei mit männlichem Geschlecht, höherem Lebensalter sowie einem niedrigen sozialen Status assoziiert [20, 21].

Die *American Heart Association* (AHA) veröffentlicht in „*Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association*“ [22] in Zusammenarbeit mit den *National Institutes of Health* jährlich die aktuellen Statistiken zu Herzkrankheiten, Schlaganfällen und kardiovaskulären Risikofaktoren, einschließlich grundlegender Gesundheitsverhalten (Rauchen, körperliche Aktivität, Ernährung und Gewicht) sowie Gesundheitsfaktoren (Cholesterin, Blutdruck und Glukosekontrolle), die zur kardiovaskulären Gesundheit beitragen und diese beeinflussen. Die Statistiken präsentieren die neuesten Daten zu einer Reihe wichtiger klinischer Herz- und Kreislauferkrankungen, darunter auch zur subklinischen Atherosklerose und manifesten koronaren Herzkrankheit und die damit verbundenen Ergebnisse. Neben nicht beeinflussbaren Faktoren wie einer genetischen Prädisposition, dem Alter und Geschlecht, bestehen auch zahlreiche beeinflussbare Risikofaktoren, darunter: Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie (Hypercholesterinämie, insbesondere LDL-Erhöhung), hohe Blutspiegel von Lipoprotein a und Homocystein, Nikotinabusus, Adipositas, ungesunde Ernährung und Bewegungsmangel [22].

### **1.1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Wichtig für das Verständnis des Krankheitsbildes der KHK ist, dass am gesunden Herzen unter Ruhebedingungen immer ein Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot über das Koronarsystem und dem Sauerstoffverbrauch des Myokards besteht [17]. Eine Zunahme des koronaren Gefäßwiderstandes kann bedingt sein durch eine koronare Makroangiopathie, bei der es zu einer Einschränkung der Koronardurchblutung auf der Ebene der koronaren Gefäße kommt. Die häufigste Ursache hierfür sind atherosklerotische Plaques (Abb. 2) und eine dadurch bedingte Einengung des Gefäßlumens, welches unumgänglich zu einem Missverhältnis des Sauerstoffangebots

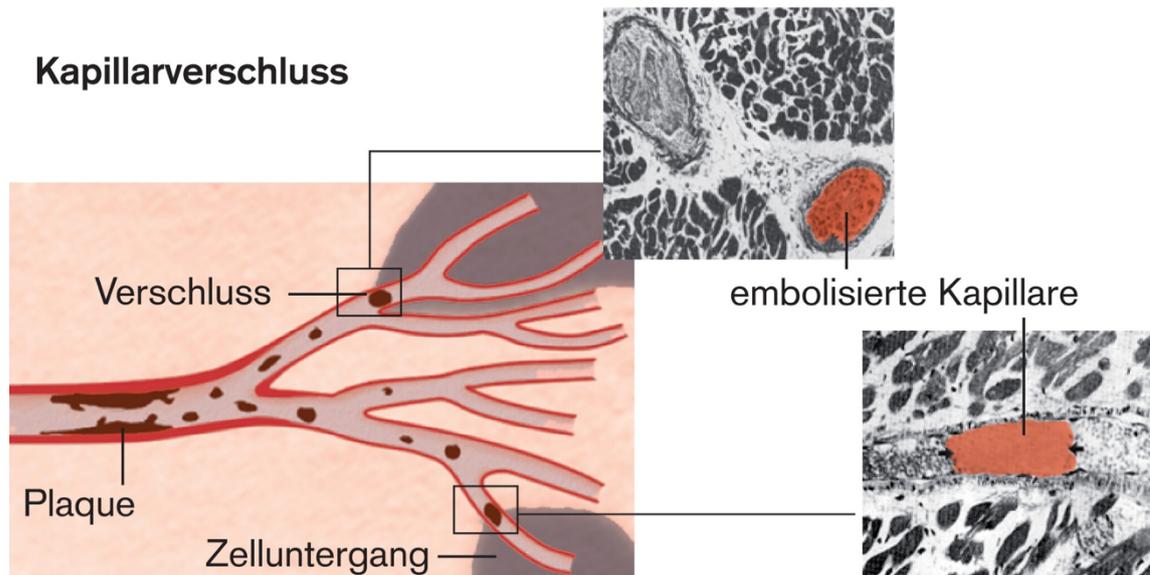
und -bedarfs führt. Der KHK liegt also ätiologisch eine Arteriosklerose bzw. Atherosklerose zugrunde. Sie betrifft vor allem die elastischen sowie die größeren und mittelgroßen muskulären Arterien und spielt sich primär in der Intima ab [16, 17].



**Abb. 2: Gefäßinnenwand der Aorta.** Makroskopische Darstellung. In Abb. 2a) Normale Aorta und in Abb. 2b) Atherosklerotische Aorta. Abb. aus [23].

Pathophysiologisch und histopathologisch steckt folgender Mechanismus dahinter: Getriggert durch am ehesten atherogene Risikofaktoren kommt es an der Endothelwand zu einem oxidativen Stress, welches das Endothel schädigt. Es kommt zunehmend zu einer extrazellulären Akkumulation von LDL-Cholesterin, welches dann oxidiert und Leukozyten anlockt. Diese wandern ein und induzieren eine intrazelluläre Lipidakkumulation (Beginn der Atherombildung). Sobald das oxidierte LDL von Makrophagen aufgenommen wird, entstehen sog. „Schaumzellen“ [24]. Ebenfalls kommt es zur Anhäufung von glatten Muskelzellen, die aus der Media einwandern, proliferieren und anschließend Extrazellulärmatrix produzieren. Folglich kommt es zur Einengung des Lumens und Minderdurchblutung (Ischämie) des abhängigen Gewebes, welches sich klinisch in einer AP sowohl in Ruhe als auch unter Belastung präsentieren kann. Wenn sich über den gebildeten Plaques zusätzlich ein Thrombus bildet, welcher das Gefäß an

dieser Stelle verschließt (sog. totale Stenose), tritt eine Nekrose (Infarkt) im abhängigen Gewebe auf. Es kann im weiteren Verlauf auch zur Kalzifizierung der atherosklerotischen Plaques kommen, welches eine progrediente Stenosierung des Gefäßes mit sich bringt [3, 24]. Eine Ruptur der Plaques (Abb. 3) mit Freisetzung thrombogener Substanzen, kann im weiter distalen Versorgungsgebiet Gefäße bzw. Kapillaren verschließen, welches zum ACS – klinische Erscheinung als instabile AP, NSTEMI oder STEMI – führen kann.



**Abb. 3: Kapillarverschluss.** Darstellung der Ruptur atherosklerotischer Plaques und anschließend der Untergang von Myokardzellen. Abb. aus [17].

### 1.1.4 Klinik und Diagnostik

Das klinische Bild der chronischen KHK ist sehr variabel. Betroffene können asymptomatisch bleiben, auch wenn Myokardischämien auftreten. Sie können unter Belastungsdyspnoe oder unter der als typisch angesehenen AP leiden. Als stabile AP bezeichnet man einen durch körperliche oder psychische Belastung reproduzierbaren Thoraxschmerz oder Druckgefühl, welcher in Ruhe und/oder nach Gabe von Nitroglyzerin verschwindet [21]. Eine Ausstrahlung der Schmerzen in den linken Arm, Hals, Unterkiefer, Oberbauch oder Rücken können vorhanden sein, wobei das Auftreten von Unruhe, Angst und vegetativer Begleitsymptomatik auch möglich ist [3].

Anhand der individuellen Belastungstoleranz werden nach der *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) verschiedene Schweregrade der stabilen AP definiert [25, 26], wobei Grad 0 offiziell kein Bestandteil der Einteilung ist, aber in vielen Quellen erwähnt wird:

- CCS 0 - Asymptomatische Ischämie
- CCS I - AP Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung
- CCS II - Geringe Symptomatik bei normaler körperlicher Belastung
- CCS III - AP Symptomatik bereits bei leichter körperlichen Belastung
- CCS IV - AP Beschwerden bei jeder körperlichen Belastung und/oder in Ruhe

Die instabile AP wiederum ist durch das Vorliegen von eines der drei folgenden klinischen Erscheinungsbilder definiert [3]:

- AP, die in Ruhe auftritt und > 20 min anhält.
- Neu oder kürzlich (< 2 Monate) auftretende AP der Intensität CCS II-III.
- Crescendo-Angina: Bekannte Angina, die in Intensität und Schwere zunimmt und auf einem niedrigeren Belastungsniveau einsetzt.

Die KHK ist eine nicht heilbare Erkrankung, dessen Progress lediglich durch eine adäquate Therapie verlangsamt oder gestoppt werden kann. Die Langzeitprognose von Patienten mit stabiler AP hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Die Diagnostik bei Patienten mit AP und dem Verdacht auf KHK basiert auf den Leitlinien für Diagnose und Management der chronischen KHK der ESC-Guidelines „*ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*“ [27] bzw. der „Nationalen Versorgungsleitlinie - chronische KHK“ [21]. Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung ist im ambulanten Setting initial die Erhebung des kardiovaskulären Risikoprofils, u.a. mit Hilfe des Marburger Herz-Scores, von elementarer Bedeutung [28]. Bei einer mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (15-85%) spielen dabei nicht-invasive Verfahren wie z.B. Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie, Myokard-Perfusions-SPECT, Stress-Perfusions-MRT, Dobutamin-Stress-MRT oder CT-Koronarangiographie eine wichtige Rolle, um den Verdacht einer stenosierenden relevanten KHK einzugrenzen. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von >85% sollte nach den Leitlinien direkt eine Therapieplanung begonnen werden [21].

## 1.1.5 Therapieoptionen

Bei bestehender KHK bzw. einem chronischen Koronarsyndrom gibt es grundsätzlich drei Therapieprinzipien. Die konservative Therapie zielt ab auf das Behandeln von Symptomen, das Vorbeugen der Krankheitsprogression und das Verhindern unerwünschter Ereignisse, vor allem von Myokardinfarkten. Der konservative Ansatz kann durch eine invasive Therapie entweder mittels perkutaner Koronarintervention (PCI, engl. *Percutaneous Coronary Intervention*) oder CABG ergänzt werden. Das Hauptziel der Behandlung einer KHK ist es, die Symptome zu reduzieren und die Prognose durch geeignete Medikamente sowie Interventionen zu verbessern und Risikofaktoren einschließlich des Lebensstils zu kontrollieren [3, 21].

### 1.1.5.1 Konservative Therapie

Im Vordergrund steht zunächst die Änderung des Lebensstils und Kontrolle von Risikofaktoren. Dies beinhaltet unter anderem eine gesunde und ausgewogene Ernährung, eine regelmäßige körperliche Aktivität, Nikotinkarenz und reduzierter Alkoholkonsum sowie das Erreichen und Einhalten eines normalen Body-Mass-Index (BMI) [21]. Ebenfalls ist eine begleitende Pharmakotherapie von großer Bedeutung, denn eine optimale medikamentöse Therapie soll die Symptome der Patienten kontrollieren und die kardiovaskulären Ereignisse im Zusammenhang mit der KHK verhindern. Bezüglich der Pharmakotherapie existiert kein perfektes Schema, vielmehr muss diese individuell angepasst werden. Die Wahl der Medikamente hängt weitestgehend vom Risikoprofil der Patienten und den möglichen Wechselwirkungen mit anderen Präparaten ab. In der Regel besteht die erste Stufe der Therapie aus eins bis zwei antianginösen Medikamenten in Kombination mit Medikamenten zur Sekundärprävention [3, 21]. Folgende Medikamentengruppen sind in der Pharmakotherapie der KHK vertreten:

- Thrombozytenaggregationshemmer: ASS und P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, da die Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen der Treiber für symptomatische Koronarthrombosen sind. Dabei ist auf ein Gleichgewicht zwischen der Prävention von ischämischen Ereignissen und erhöhtem Blutungsrisiko zu achten.
- Lipidsenker: Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber und Ezetimib hemmt die Cholesterinabsorption im Darm. Die PCSK9-Hemmer wiederum erhöhen

die Anzahl von LDL-Rezeptoren in der Leber, wodurch vermehrt LDL-Cholesterin aufgenommen und abgebaut werden kann.

- Antiischämische Medikamente: Diese haben sich in Bezug auf Symptome im Zusammenhang mit Myokardischämien als vorteilhaft erwiesen, verhindern jedoch bei den meisten Patienten mit KHK keine kardiovaskulären Ereignisse. Darunter gehören Nitrate, welche unter anderem durch Erweiterung der Koronargefäße die pektanginösen Beschwerden reduzieren sowie Betablocker, welche die Herzfrequenz, Kontraktilität und atrioventrikuläre Überleitung reduzieren, wodurch der Sauerstoffbedarf des Myokards und die Zeit bis zum Beginn der AP bei Belastung verringert werden kann. Nicht zuletzt gehören die Kalziumkanalblocker dieser Gruppe an und wirken hauptsächlich über Vasodilatation und Verringerung des peripheren Gefäßwiderstands beschwerdemindernd.
- Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer/ Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker: Die beiden Medikamentengruppen haben bekannte Vorteile für einen Großteil von Patienten mit chronischer KHK, z.B. für Patienten mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus, verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) oder chronischer Niereninsuffizienz.

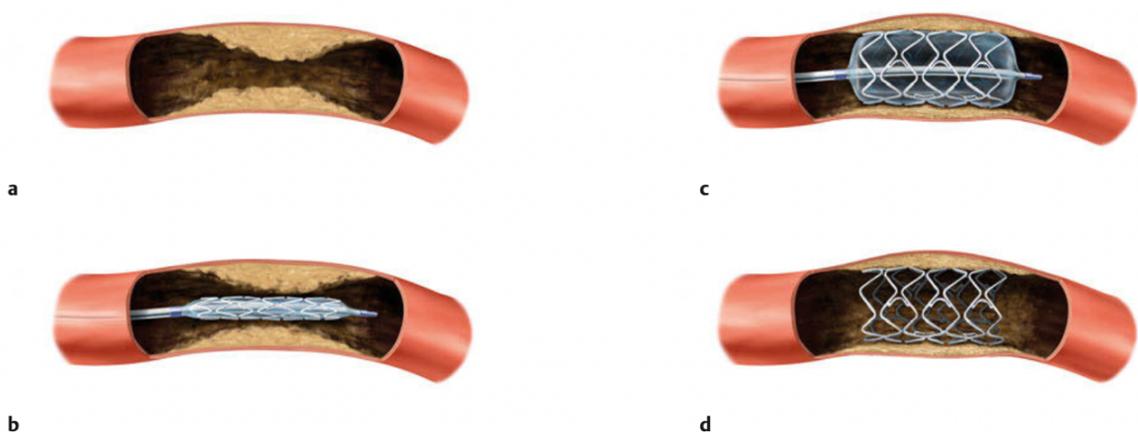
Es ist bislang unklar, ob ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker eine alleinige kardioprotektive Wirkung haben. Die antithrombotischen und die Cholesterinsenkenenden Therapien sind jedoch mit einem signifikanten Überlebensvorteilen assoziiert [29]. Für Statine wird bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung eine relative Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 13%, für ASS bei Patienten nach Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke (TIA) eine relative Risikoreduktion von 10% pro Jahr berichtet [21]. Auch nach CABG zeigte die fortgesetzte Anwendung von Statinen eine deutlich reduzierte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und der Mortalität [30].

Eine weitere Studie zeigte, dass bei Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK und/oder einer Hauptstammstenose, die sich einer PCI oder CABG unterzogen, der Medikationsstatus nach 5 Jahren einen signifikanten Einfluss auf die 10-Jahres-Sterblichkeit hat: Unter einer leitliniengerechten optimalen medikamentösen Therapie hatten die Patienten nach 5 Jahren einen Überlebensvorteil, welches zeigt, dass bei der Therapie einer chronischen KHK trotz invasiver Therapiemaßnahmen eine begleitende medikamentöse Basistherapie

unerlässlich ist [31]. Eine neuere Studie analysierte außerdem, ob bei einer stabilen KHK initial eine konservative oder invasive Therapie angewendet werden sollte. Bei Patienten mit stabiler KHK und mittelschwerer oder schwerer Ischämie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass eine anfängliche invasive Strategie im Vergleich zu einer anfänglichen konservativen Strategie das Risiko ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse oder Todesfälle jeglicher Ursache über einen Median von 3,2 Jahren reduziert [32]. Allgemein gilt, dass die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen in jeder individuellen Situation geprüft werden muss, nach den Prinzipien der Indikationsstellung und Beratung sowie Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [21].

#### ***1.1.5.2 Invasive Therapie: interventionell vs. chirurgisch***

Wenn die konservative Therapie die klinische Symptomatik nicht ausreichend lindert, steht eine Revaskularisierungstherapie im Vordergrund. Diese kann primär mittels perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA, engl. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) bzw. PCI erfolgen (Abb. 4). Schematisch zeigt Abb. 4a ein stenosiertes Koronargefäß, wobei in Abb. 4b ein in den stenosierten Gefäßabschnitt eingeführter Ballonkatheter dargestellt wird. Abb. 4c veranschaulicht anschließend eine Stent-Expansion mittels Ballonkatheter, wobei Abb. 4d schließlich einen expandierten Stent im Koronargefäß darstellt.



**Abb. 4: PTCA mit Stent-Implantation:** a) Stenosiertes Koronargefäß; b) Ballonkatheter mit nicht-expandiertem Stent; c) Stent-Expansion mittels Ballonkatheter; d) Expandierter Stent. Abb. aus [16].

Vorteile einer PCI sind dabei ein allgemein geringeres Komplikationsrisiko und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt als bei chirurgischen Verfahren. Nachteile einer PCI zeigen sich jedoch bei komplexer KHK bezüglich der Langzeitergebnisse. Dabei sind die Nachteile einer operativen Versorgung insbesondere auf das Operationsrisiko zurückzuführen [3].

Die Kriterien zur Auswahl des invasiven Verfahrens sind jedoch maßgeblich von der Komplexität der Koronarstenosen abhängig, welches z.B. über den SYNTAX-Score (engl. *SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery*) bestimmt werden kann. Dieser ist ein angiographischer Score zur Beschreibung des Schweregrads der KHK. Vasim Farooq und seine Kollegen entwickelten und validierten den SYNTAX-Score zu einem neueren Score – dem SYNTAX II – für die Vorhersage der Sterblichkeit nach CABG und PCI bei Patienten mit komplexer KHK [33]. Sie fügten dabei dem anatomischen SYNTAX-Score I klinische Merkmale hinzu, um individuelle Behandlungsentscheidungen zu optimieren. Der neuere SYNTAX-Score II Kalkulator [34] betrachtet dabei Patienten-Charakteristika wie Alter, Geschlecht, LVEF, Kreatinin-Clearance und weitere prognoserelevante Parameter.

Vergleiche von CABG vs. PCI wurden auf Nicht-Unterlegenheit der PCI zu CABG angelegt und untersuchten meist aus Fallzahlgründen kombinierte Endpunkte. Eine auf individuellen Patientendaten basierende Metaanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für CABG im Bereich der Mehrgefäßerkrankung bei chronischer KHK [7]. In dieser Studie war die Sterblichkeit nach fünf Jahren um 2% geringer als bei einer PCI mit einer relativen Risikoreduktion von 20%. Eine technisch vergleichbare Metaanalyse zu PCI vs. CABG bei bestehender Hauptstammstenose mit individuellen Patientendaten aus vier randomisierten Studien (EXCEL, BEST, PRECOMBAT, SYNTAX) fand gleiche 5-Jahres-Überlebensraten, jedoch signifikant weniger spontane Herzinfarkte mit CABG [9]. Insgesamt erscheint CABG also besonders dann vorteilhaft zu sein, wenn die anatomische Komplexität einer KHK und/oder die Komorbiditäten der Patienten hoch sind [8]. Eine chirurgische Koronarrevaskularisation bietet demnach bessere Ergebnisse bei „komplexer“ KHK, z.B. bei schwerer 3-Gefäß-KHK, einer Bifurkationsstenose oder vorhandenen Koronaranomalien [8].

SYNTAX war dabei die erste Studie, die eine PCI mit medikamentenfreisetzenden Stents gegen CABG bei komplexer 3-Gefäß-KHK verglich [35]. Die Anwendung einer PCI verfehlte dabei das Ziel der Nicht-Unterlegenheit zu CABG für die Endpunkte Tod, Schlaganfall, kardiovaskuläres Ereignis oder Re-Revaskularisation nach einem Jahr. Bei dieser 1-jährigen Nachbeobachtung in der SYNTAX-Studie waren die Sterblichkeits- und Myokardinfarkttraten in beiden Gruppen zwar ähnlich, die Schlaganfälle traten in der CABG-Gruppe jedoch signifikant häufiger auf als in der PCI-Gruppe (2,2% vs. 0,6%;  $P = 0,003$ ) [36]. Nicht zuletzt gab diese Tatsache zu bedenken, dass in der Bypasschirurgie die Rate der perioperativen Schlaganfälle unbedingt gesenkt werden muss, woraus eine besondere Motivation in der Herzchirurgie gewachsen ist, diesbezüglich weiter Forschungsarbeiten durchzuführen.

Im erweiterten Beobachtungszeitraum und in Subanalysen, welche die anatomische Komplexität von KHK mithilfe des sogenannten SYNTAX-Scores unterteilten, zeigte sich jedoch eine Gleichwertigkeit von PCI und CABG bei niedrigem SYNTAX-Score. Aus den Ergebnissen der Arbeit ließ sich ableiten, dass CABG der Behandlungsstandard für Patienten mit komplexen Läsionen (hoher oder mittlerer SYNTAX-Score) bleiben sollte. Für Patienten mit einer weniger komplexen Erkrankung (niedriger SYNTAX-Score) oder einer Erkrankung des linken Hauptstamms (niedriger oder mittlerer SYNTAX-Score) bleibt PCI eine akzeptable Alternative. Alle Patienten mit einer komplexen KHK sollten sowohl von einem Herzchirurgen als auch von einem interventionellen Kardiologen untersucht und besprochen werden, um die optimale Therapie für den Patienten individuell zu definieren [35].

Nicht zuletzt spielt bei der Wahl der invasiven Therapie das individuelle Operationsrisiko des Patienten zur Entscheidungsfindung eine bedeutende Rolle. Denn der Erfolg eines kardiochirurgischen Eingriffs bemisst sich zum einen an einer geringen Mortalität und zum anderen an einer geringen Morbidität, welche z.B. mit dem EuroSCORE II (engl. *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) Kalkulator [37-39] sowie dem STS-Score (engl. *Society of Thoracic Surgeons-Score*) Kalkulator [40] berechnet werden können. Das therapeutische Management und die Wahl zwischen PCI und CABG ist nach wie vor in Fachkreisen ein intensiv diskutiertes Thema [6].

Unabhängig davon bleibt es jedoch weiterhin von einer entscheidenden Tatsache nicht unberührt, und zwar dass die „optimale“ Revaskularisierungsstrategie für den einzelnen Patienten von der individuellen koronaren Anatomie, vorhandenen Komorbiditäten, Patientenpräferenzen und lokaler Interventionsexpertise abhängig bleibt [6].

## **1.2 Die Koronare Bypasschirurgie**

Die erste koronare Bypasschirurgie wurde von Robert Goetz am 2. Mai 1960 mithilfe eines Anastomosensystems durchgeführt. Die erste handgenähte Anastomose erfolgte dann 1962 durch David Sabiston [41]. In der Literatur wird die erste CABG jedoch dem russischen Chirurgen Vassilii Kolessov aufgrund der früheren Veröffentlichung zugeschrieben, der diese jedoch am 25. Februar 1964 durchführte [41]. Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und die Einführung einer Kardioplegie für eine Operation bei sicherem Herzstillstand erlaubte eine sehr schnelle und erfolgreiche Weiterentwicklung des Fachgebietes der koronaren Bypasschirurgie [42].

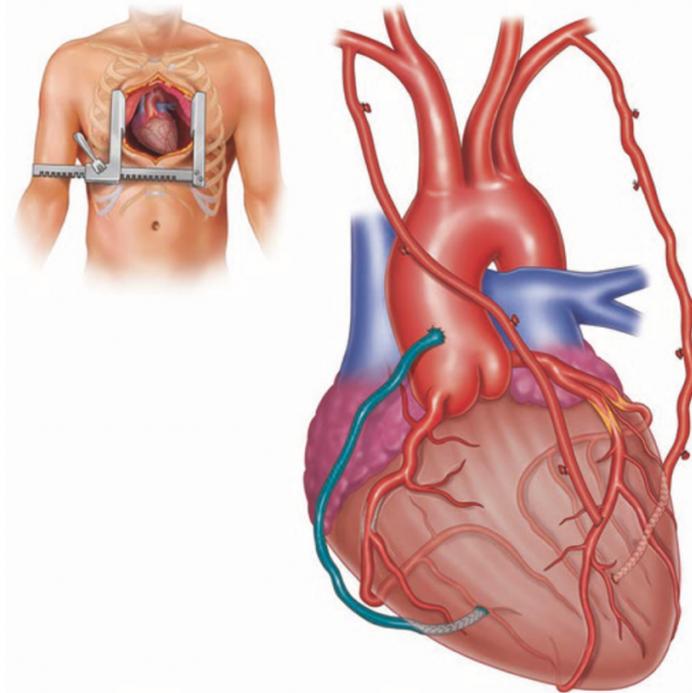
Die CABG gehört weltweit zu den häufigsten herzchirurgischen Eingriffen. Laut der Statistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) werden bis zu 80% aller CABG in Deutschland unter Zuhilfenahme einer HLM am kardioplegierten Herzen durchgeführt, sog. On-Pump CABG (engl. *On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting*), wobei die Techniken fortlaufend optimiert werden [43].

Wie bereits zuvor erörtert, empfehlen die Leitlinien den Einsatz von CABG insbesondere bei Vorliegen einer anatomisch komplexen KHK als primäre Therapie [7, 8]. Besteht eine geringe Komplexität, gilt sie mittlerweile als praktisch gleichwertig mit einer PCI [19]. Bei einem ACS ist CABG erst dann eine Therapieoption, wenn die primär angeratene PCI nicht durchgeführt werden kann oder Komplikationen auftreten [19].

### **1.2.1 Koronare Bypass-Operation mit HLM (On-Pump CABG)**

Heutzutage gibt es zahlreiche Strategien der Myokardrevaskularisation. Als Goldstandard gilt immer noch die sog. „LIMA-LAD-Anastomose“, also die Revaskularisation des RIVA (Synonym: LAD) mittels der linken A. mammaria (LIMA, engl. *Left Internal Mammary Artery*) [44]. Für die Versorgung anderer Koronargefäße werden meistens die

V. saphena magna, die rechte A. mammaria (RIMA, engl. *Right Internal Mammary Artery*) sowie die Radialarterie verwendet. Abb. 5 zeigt beispielhaft einen möglichen aortokoronaren Bypass unter Verwendung beider innerer Brustwandarterien sowie einer zusätzlichen Vene als Komposit-Transplantat.



**Abb. 5: Aortokoronarer Bypass.** Bilaterale innere Brustwandarterie (BITA, engl. *Bilateral Internal Thoracic Artery*) als in Situ Transplantat mit zusätzlicher Vene als Komposit-Transplantat (aortal). Abb. aus *Operative Techniques in Coronary Artery Bypass Surgery*, Albert, A., et al. (2021) [45].

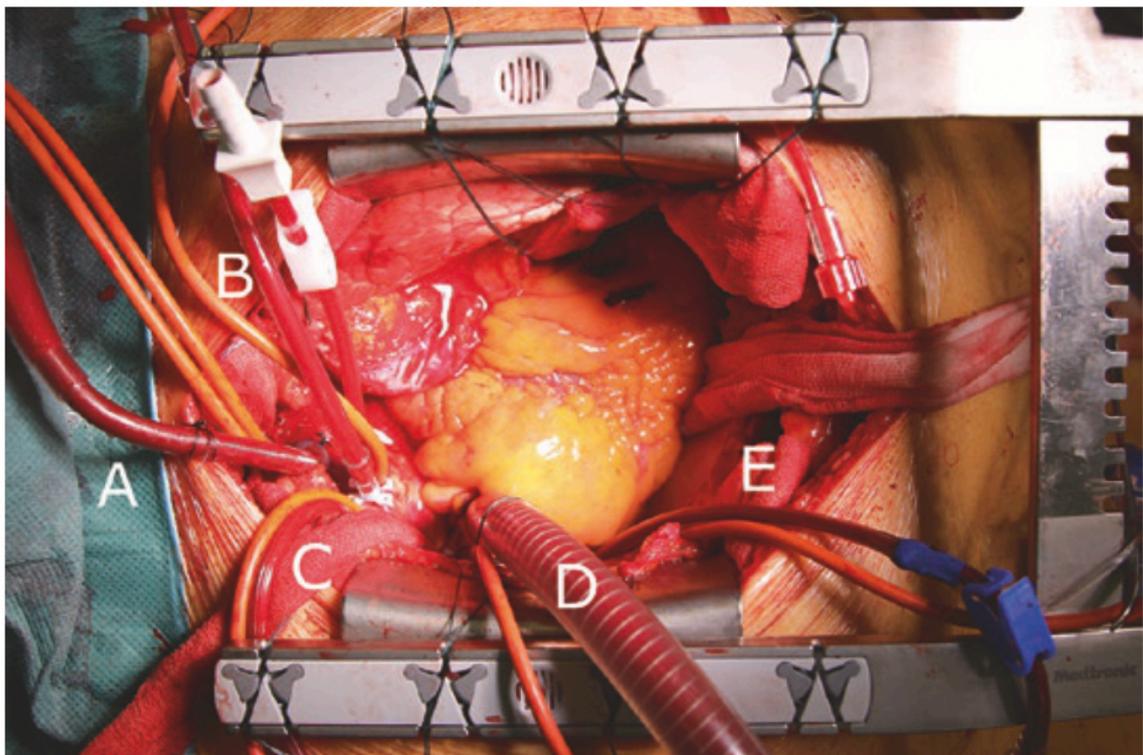
Bei einer On-Pump CABG (Synonym: CPB-Eingriff) übernimmt die HLM die Pumpfunktion des Herzens sowie die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes. Der Herzstillstand wird durch die Gabe einer Kardioplegielösung erzeugt. Häufig werden zwei Typen von Kardioplegie verwendet, die warme Blutkardioplegie nach Calafiore oder die kalte Kardioplegie nach Bretschneider. Die Bypass-Operation am plegierten Herzen ist technisch leichter durchführbar im Vergleich zu einer Operation am schlagenden Herzen ohne HLM (OPCAB, engl. *Off-Pump Coronary Artery Bypass*), da der Chirurg am stillgelegten, sich nicht bewegenden Herzen mit idealer Exposition der Zielkoronargefäße operiert [44]. Die HLM wird in seiner Funktionsweise und praktischen Anwendung im Kapitel 1.2.2 detailliert erklärt.

Die für die Myokardrevaskularisation verwendeten Gefäße werden „*Grafts*“ genannt. Man definiert die Anastomosen zwischen den *Grafts* und den Koronararterien als „peripher“ oder „distal“. Die *Graft*-zu-Aorta-Anastomosen werden als „zentral“ oder „proximal“ definiert. Man unterscheidet zwischen den einzelnen End-zu-Seit- und sequenzialen Anastomosen, auch bekannt als Jump-Anastomosen. Der Vorteil bei Sequenzial-*Grafts* ist eine Ersparnis bei der *Graft*-Länge und der Anzahl der zentralen Anastomosen. Kommt es zu einer Stenosierung einer Seit-zu-Seit-Anastomose, ist das gesamte Sequenzial-*Graft* gefährdet [44].

Die Präparation der LIMA und/oder RIMA wird in zwei Techniken durchgeführt. Bei der Präparation als „Pedicel“ werden Begleitvenen und die Muskelfaszie entnommen. Der Vorteil ist eine Schonung der A. mammaria und eine schnellere Ausführung. Nachteilig sind eine größere Traumatisierung der Thoraxwand. Bei der anderen Technik wird die A. mammaria skelettiert entnommen, wodurch die Thoraxwand schonender behandelt wird. Man kann die A. mammaria sowohl mit als auch ohne Eröffnung der Pleura präparieren. Es gibt keine Unterschiede zwischen der Präparation der LIMA oder RIMA [44].

Im Folgenden werden die einzelnen operativen Schritte bei On-Pump CABG (Abb. 6) zusammenfassend aufgeführt: Die Operation beginnt mit der Sternotomie. Danach erfolgt die A. Mammaria-Präparation, parallel dazu die Entnahme der V. saphena magna oder der A. radialis. Anschließend folgt die Perikardiotomie und das Hochziehen des durchtrennten Perikards nach oben und lateral für eine bessere Situs-Exposition. Die Aorta ascendens (Abb. 6A) und der rechte Vorhof (Abb. 6D) werden nach Heparin-Gabe kanüliert und an die HLM angeschlossen. Als Nächstes wird die Qualität der entnommenen *Grafts* überprüft. Anschließend erfolgt eine Inspektion der Koronararterien mit Markierung der Anastomosenstellen. Der Kardioplegie-Katheter (Abb. 6B) wird inseriert und die Aorta ascendens mit einer Kreuzklemme abgeklemmt und die Kardioplegie-Lösung wird verabreicht. Während der Kardioplegie-Gabe sollte eine Manipulation des Herzens vermieden werden, um eine homogene Verteilung der Kardioplegie-Lösung zu gewährleisten. Nach Beendigung der Kardioplegie-Gabe wird das Herz über den Wurzel-Vent (Abb. 6C) drainiert. Periphere Anastomosen werden von rechts nach links angefertigt. Das bedeutet, dass man zuerst die RCA, danach den RCX und anschließend den RIVA anastomosiert. Nach Anfertigung der peripheren Anastomosen wird die A. ascendens entklemmt und die ventrale distale Stelle mit dem

Kardioplegie-Katheter tangential ausgeklemmt. Der Kardioplegie-Katheter wird entfernt und die verbliebene Öffnung für die zentrale Anastomose genutzt. Sind zwei proximale Anastomosen erforderlich, wird ein zweites Loch gestanzt. Nachfolgend werden die Anastomosen angefertigt und die Satinski-Klemme entfernt. Weiter erfolgt die Entlüftung der Venen-*Grafts* mithilfe einer Entlüftungsnadel und die Inspektion und Kontrolle der peripheren Anastomosen. Anschließend erfolgt bei ausreichender Pumpleistung und Beatmung der schrittweise Abgang von der HLM und die venöse Dekanülierung. Die erste Hälfte der Protamin-Dosis wird gegeben, danach erfolgt die arterielle Dekanülierung und die restliche Gabe von Protamin. Des Weiteren erfolgt eine direkte Bypass-Flussmessung für jede einzelne Anastomose bzw. über den angelegten Bypässen. Bei fraglichen Werten muss eine Revision der Anastomose in Erwägung gezogen werden. Im Anschluss erfolgt die Blutstillung, die Anlage epikardialer Schrittmacherdrähte und der Thoraxdrainagen sowie als letzter operativer Schritt abschließend der Thoraxverschluss [44].



**Abb. 6: CABG: On-Pump Setting.** A = Arterielle Kanüle; B = Kardioplegie-Katheter (anterograd); C = Linksventrikulärer Vent-Katheter; D = Venöser Katheter; E = Kardioplegie-Katheter (retrograd). Abb. aus *Operative Techniques in Coronary Artery Bypass Surgery*, Albert, A., et al. (2021) [46].

Die wichtigsten und häufigsten intraoperativen Komplikationen, abgesehen von den Komplikationen durch eine HLM, sind eine Blutung aus der Koronaranastomose, insuffiziente Ergebnisse der Bypass-Flussmessung, eine akute Blutung mit Perikardtamponade, welches ggf. eine Re-Thorakotomie erfordert sowie ein Bypass-Verschluss oder eine Bypass-Stenosierung [44]. Die Komplikationen durch die HLM werden in einem gesonderten Kapitel aufgeführt.

### **1.2.2 Die Herz-Lungen-Maschine (HLM)**

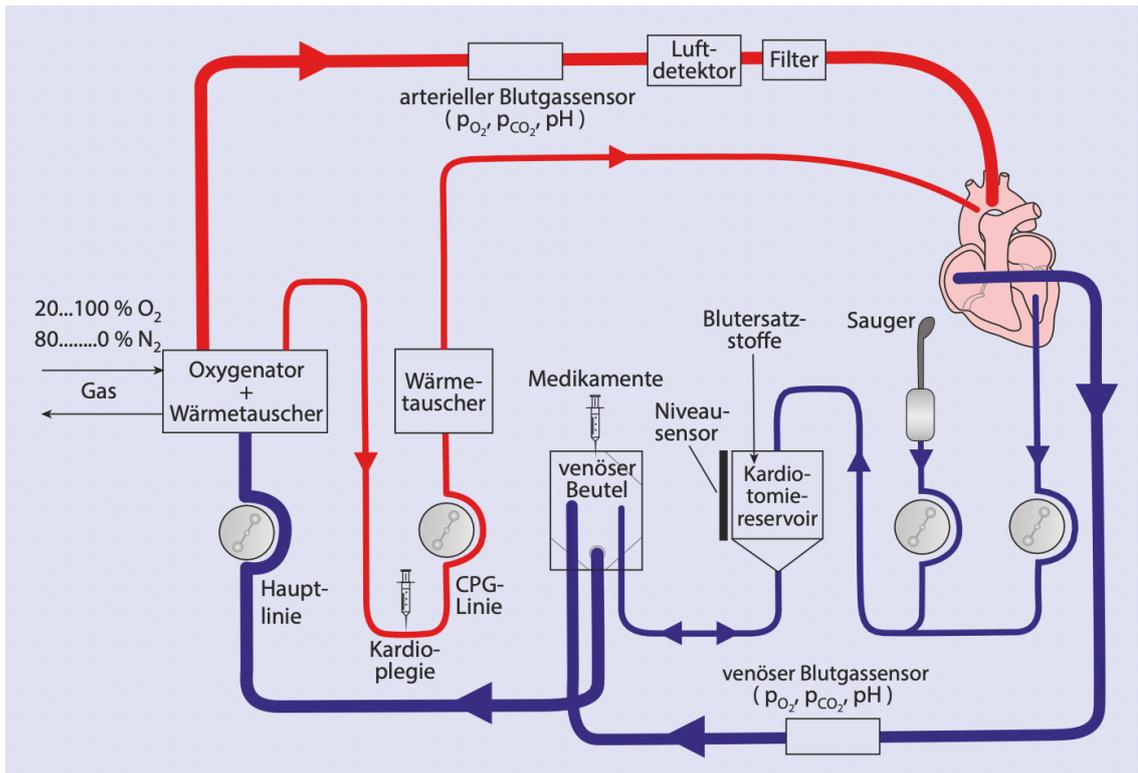
Im Jahre 1953 wurde die HLM von seinem Erfinder, John Heysham Gibbon, erstmalig in die Klinik eingeführt. Seitdem werden immer mehr Operationen innerhalb der Herzhöhlen und an den Koronarien sowie an den großen herznahen Gefäßen am nichtschlagenden Herzen durchgeführt. Dafür muss die Funktion des Herzens und die Funktion der Lunge maschinell ersetzt werden, welches durch die dafür entwickelte HLM (Abb. 7) übernommen wird. Der gesamte Vorgang wird als extrakorporale Zirkulation oder auch kardiopulmonaler Bypass (CPB, engl. *Cardiopulmonary Bypass*) bezeichnet [15].

Dabei fließt das gesamte venöse Blut über Kanülen und Schläuche aus den beiden Hohlvenen oder dem rechten Vorhof in ein Reservoir der HLM. Das Blut wird aus dem Reservoir an den Oxygenator weitergeleitet, wobei dort das Blut mit Sauerstoff (O<sub>2</sub>) angereichert wird und Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) gleichzeitig aus dem Blut eliminiert wird [47]. Anschließend wird das neu zusammengesetzte Blut über die Aorta oder A. femoralis in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurückgepumpt.



**Abb. 7: Die Herz-Lungen-Maschine.** Foto einer angeschlossenen HLM.  
Aus dem OP-Saal - Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC).

Die schematische Darstellung der Blutflussrichtung ist in Abb. 8 zu sehen. Während der extrakorporalen Zirkulation befinden sich ca. 20-35% des zirkulierenden Blutes außerhalb des Körpers. Mit dem Verfahren kann der physiologische Kreislauf über mehrere Stunden aufrechterhalten werden, indem die Funktion von Herz und Lunge übernommen wird. Dabei sind viele Besonderheiten zu beachten, mit dem die Chirurgen und insbesondere auch die Anästhesisten vertraut sein müssen [15, 47].



**Abb. 8: Schema der extrakorporalen Zirkulation.** Das gesamte venöse Blut wird an den Oxygenator der HLM geleitet und von dort in die Aorta oder A. femoralis zurückgepumpt. Die Blutflussrichtung folgt der schematischen Pfeilrichtung. Abb. aus [47].

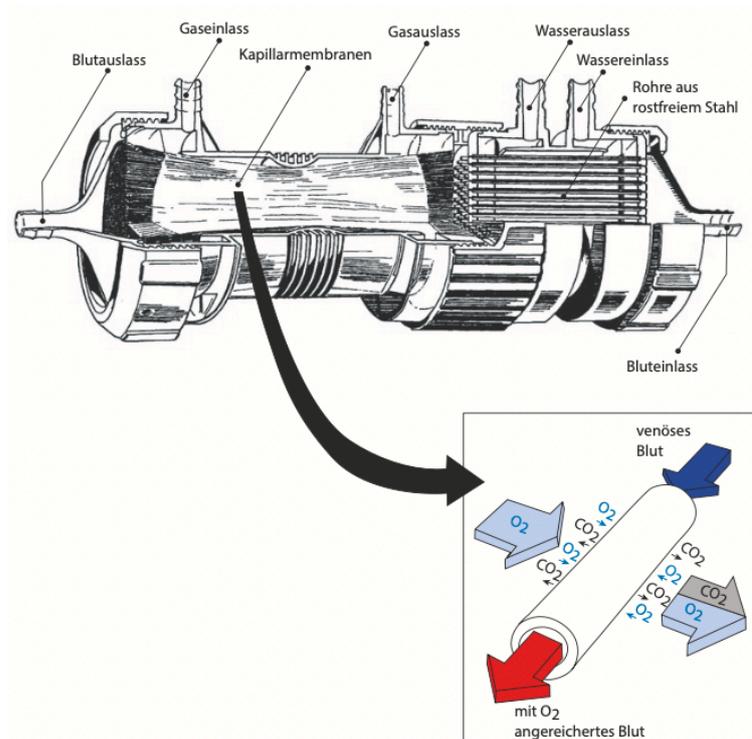
### 1.2.2.1 Der Aufbau: Pumpen, Oxygenator und sonstige Zubehöre

Die wichtigsten Hauptelemente einer HLM sind: Die Pumpen, der Oxygenator, die Schläuche, die Konnektoren, die Filter, der Wärmeaustauscher, das Reservoir, die Sensoren, der Transducer sowie die Monitore [47].

Das „passiv“ in die HLM einströmende venöse Blut wird nach der Oxygenierung wieder „aktiv“ in den arteriellen Kreislauf zurück gepumpt. Hierbei muss die Pumpe ein „Mindestherzzeitvolumen“ gegen einen Druckgradienten aufrechterhalten. Hierfür werden Roller- und Zentrifugalpumpen verwendet, um die Blutzellen vor allem durch einen nicht-pulsatilen Blutfluss so wenig wie möglich zu verletzen. In der Regel wird eine Pumpe für den arteriellen Einstrom, eine Pumpe zum Absaugen des Blutes aus dem linken Ventrikel (sog. Ventrikelsauger), ein bis zwei Pumpen zum Absaugen von freiem Blut aus dem Operationsgebiet (sog. Kardiotomiesauger) und eine Pumpe zum Absaugen von Blut aus dem Operationsgebiet zum *Cell-Saver* verwendet [47].

Der Oxygenator (Abb. 9) stellt funktionell die „künstliche Lunge“ der HLM dar. Hier nimmt das aus dem Körper einströmende venöse Blut  $O_2$  auf und gibt  $CO_2$  ab, wobei der Oxygenator einen integrierten Wärmeaustauscher enthält. Für den Gasaustausch im Oxygenator muss eine große Oberfläche zur Verfügung stehen, wozu ein sog. Membranoxygenator dient. Dieser besteht aus einer semipermeablen Membran, durch welche Blut und Gas voneinander getrennt werden. Der Gasaustausch ist mit dem der menschlichen Lunge vergleichbar. Dabei können zwei Arten von Membranen unterschieden werden; zum einen die Plattenmembranen aus Gummi und Silikon bzw. Rollenmembranen (Plattenmembranen, die in Rollen aufgewickelt sind) und zum anderen die Kapillarmembranen. Bei den Kapillarmembranen (Abb. 9) fließt das Blut durch Tausende von zylindrischen Hohlfasern (sog. Kapillaren), während das Gas um die Fasern herum strömt (Vergrößerung in Abb. 9). Der Gasaustausch erfolgt über Mikroporen, wobei jede einzelne Faser am Austausch beteiligt ist – dies imitiert somit eine echte Membran. Die Leistung eines Oxygenators muss den Basisbedarf des Menschen an  $O_2$  decken. Dieser beträgt bei normaler Körpertemperatur etwa 250-300 ml/min. Viele Oxygenatoren können jedoch nur zwischen 150-250 ml  $O_2$ /min aufnehmen, sodass bei Normothermie des Patienten mit einer ungenügenden  $O_2$ -Versorgung gerechnet werden müsste. Demzufolge wird der  $O_2$ -Bedarf des Patienten künstlich gesenkt, indem der Patient mit Hilfe des integrierten Wärmeaustauschers der HLM (Abb. 8) abgekühlt wird. Dadurch tritt auch mit niedrigeren Blutflussraten keine Unterversorgung der Gewebe auf und die Ischämietoleranz wird erhöht. Standardblutflussraten an der HLM für Erwachsene liegen zwischen 2,2-2,5 l/min/m<sup>2</sup> KOF bzw. 50-80 ml/kgKG/min. Pro Grad Celsius (°C) Temperatursenkung kann der Blutfluss um rund 7% vermindert werden [47].

Die Wärmeaustauscher sind somit unverzichtbare Bestandteile der HLM, mit der die Körpertemperatur des Patienten reguliert werden kann. Bei Einmal-Oxygenatoren ist der Wärmeaustauscher meist in den Oxygenator integriert und über Schläuche mit einer Warm- und Kaltwasserquelle verbunden (schematisch in Abb. 9). Zur Abkühlung und Wiedererwärmung werden hingegen externe Wärmeaustauscher verwendet, die in den extrakorporalen Kreislauf eingeschaltet sind (schematisch in Abb. 8) [47].



**Abb. 9: Kapillarmembranoxygenator.** Ein Oxygenator (Bentley) mit integriertem Wärmeaustauscher; schematischer Aufbau. Vergrößerung rechts unten: Die Gase diffundieren durch die Membran in das durch die Kapillaren fließende Blut. Abb. aus [47].

Die Schläuche müssen besondere Eigenschaften besitzen, unter anderem eine niedrige Oberflächenspannung. Insbesondere dürfen sie keine Gerinnungsvorgänge auslösen. Die integrierten Filter (Abb. 8) sind im Kreislauf der HLM erforderlich, um Partikel zurückzuhalten. Diese Partikel bestehen vor allem aus Erythrozytenfragmenten und Aggregaten aus Thrombozyten und Leukozyten. Histologisch sind ebenfalls auch Fett, Luft, Silikon- und Stoffpartikel in allen Geweben des Patienten nachgewiesen worden. Sie stammen zum größten Teil aus dem Operationsgebiet und können durch Filter im Absaugsystem weitestgehend beseitigt werden. Die Verbindungsstücke der HLM sollten möglichst so konstruiert sein, dass ein laminarer Blutfluss aufrechterhalten wird [47].

### 1.2.2.2 Die Kardioplegie

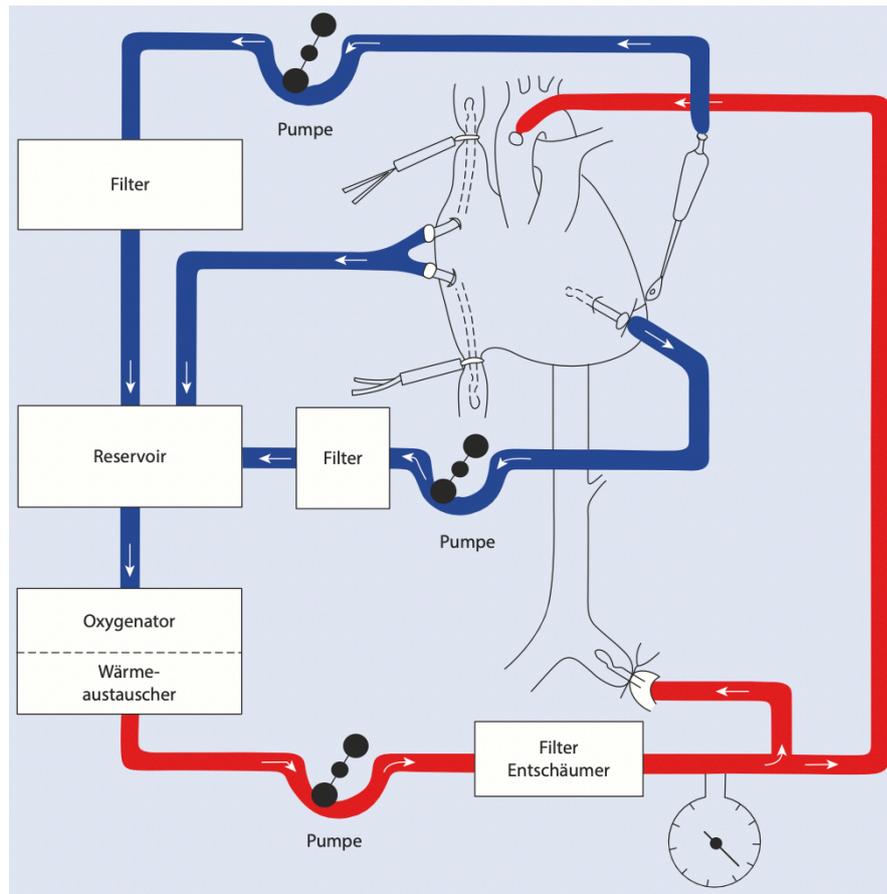
Die Kardioplegie-Lösung muss bestimmten Anforderungen gerecht werden, da der Herzstillstand durch die Zusammensetzung der Lösung sofort hervorgerufen werden sollte. Diese muss nach Abklemmung der Aorta Substrate für die aerobe oder anaerobe Energiegewinnung sowie Puffer enthalten, um die anaerobe Azidose auszugleichen.

Zudem muss die Lösung hyperosmolar sein, damit das durch die Ischämie und Hypothermie entstehende Myokardödem vermindert wird. Ebenfalls müssen Zusätze für die Membranstabilisierung vorhanden sein. Am häufigsten werden dabei hyperkaliämische Lösungen (20-25 mmol/l) angewendet, um einen diastolischen Herzstillstand durch Membrandepolarisation hervorzurufen. Die Kombination kardioplegischer Lösungen mit Blut, z. B. in einem Verhältnis 4:1 wird als Blutkardioplegie bezeichnet. Sie wird bei Patienten mit fortgeschrittenen linksventrikulären Funktionsstörungen als vorteilhafter im Vergleich zur Kristalloidkardioplegie beschrieben, besonders bei kombinierter antero- und retrograder Perfusion [47].

### ***1.2.2.3 Die Bypassarten***

Beim totalen CPB (Abb. 10) fließt das gesamte Blut aus den zentralen Venen in die HLM und wird von dort nach der Oxygenierung in das arterielle System zurückgepumpt. Dabei werden Herz und Lunge aus der normalen Zirkulation ausgeschaltet. Die Drainage des venösen Blutes über den rechten Vorhof erfolgt durch Kanülierung, ebenso wie der arterielle Einstrom des oxygenierten Blutes, welches über die Aorta oder auch retrograd über die A. femoralis erfolgt. Der CPB ist „total“, sobald die Bänder um die Kanülen fest angezogen werden und kein Blut mehr in den rechten Vorhof einströmt. Somit ist während eines totalen Bypasses die Ventilation der Lunge nicht mehr erforderlich [47].

Beim partiellen CPB sind, im Gegensatz zum totalen CPB, die Bänder um die Hohlvenenkanülen noch nicht fest angezogen, sodass ein Teil des venösen Blutes physiologisch über den rechten Vorhof in den rechten Ventrikel und von dort in den Lungenkreislauf sowie anschließend in den Systemkreislauf gelangt. Die Pumpfunktion des Herzens wird somit aufrechterhalten. Der restliche Anteil des Blutes fließt hingegen in die HLM und wird von dort nach Oxygenierung ebenfalls in den Systemkreislauf gepumpt. Der partielle Bypass ist eine Übergangsphase von wenigen Minuten jeweils vor Beginn und nach Beendigung des totalen Bypasses. Außerdem kann der partielle Bypass unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff zur Unterstützung des Herzens beim Low-Output-Syndrom vorübergehend eingesetzt werden. Während des partiellen Bypasses wird die Lunge des Patienten durch das Beatmungsgerät ventiliert [47].



**Abb. 10: Totaler Herz-Lungen-Bypass.** Herz und Lunge sind aus der normalen Zirkulation ausgeschaltet. Die Pfeile geben die Richtung des Blutstroms an. Der arterielle Einstrom erfolgt entweder über die Aorta ascendens oder die A. femoralis. Abb. aus [47].

#### 1.2.2.4 Anschluss einer HLM – Technisches Vorgehen

Ergänzend zu Kapitel 1.2.1 werden zum Anschluss einer HLM folgende Schritte der Reihe nach durchlaufen [47]: Zu Beginn des CPB wird der Patient zunächst auf ca. 28 °C abgekühlt. Danach wird die Aorta mit einer Kreuzklemme abgeklemmt („*Cross-Clamp*“) und etwa 2-3 Liter kalte Kardioplegie-Lösung über die Aortenwurzel in die Koronararterien infundiert. Nach Passage des Koronarkreislaufs gelangt die Lösung über den Sinus coronarius in den rechten Vorhof, von wo sie über eine Inzision abgesaugt wird. Durch die Kardioplegie-Lösung werden die Herzmuskelzellen depolarisiert und es kommt innerhalb von 30 bis 60 Sekunden zu einer anhaltenden Diastole. Am Ende der Operation wird der Patient aufgewärmt und das Herz mit 10-40 Joule defibrilliert, wenn keine Spontandefibrillation auftritt. Nach Eröffnen der Aortenklemme steigt die Temperatur des Septums rasch an; die normale elektrische und mechanische Aktivität des

Herzens kehrt meistens nach 4-5 min zurück. In der Phase der Reperfusion werden die verbrauchten Metabolite ersetzt und der Bypass kann zumeist in den darauffolgenden 5-15 min beendet werden. Anschließend werden Schrittmacherdrähte auf den rechten Vorhof und Ventrikel genäht. Die letzten Schritte zum Schluss sind: Abgehen von der HLM, Dekanülierung und Protamin-Gabe, Anlage von Drainagen und zum Abschluss der Thoraxverschluss [47].

#### ***1.2.2.5 Relevante Komplikationen durch die HLM***

Durch die extrakorporale Zirkulation können verschiedene Komplikationen auftreten, die in den meisten Fällen vorübergehend sind und keine spezifische Therapie erfordern. Allerdings können bei manchen Patienten auch schwerwiegende und unter Umständen tödliche Komplikationen entstehen. Das Auftreten und der Schweregrad stehen unter anderem in enger Beziehung zur Dauer des CPB und dem Ausmaß vorbestehender Organschäden [47]. Im Folgenden werden die relevantesten Komplikationen zusammenfassend aufgeführt:

- „Postperfusionssyndrom“: Bezeichnet einen pathologischen Zustand infolge des CPB. Dieser charakterisiert Fieberschübe unklarer Genese, Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Nierenfunktion, Gerinnungsfunktion oder Neurologie. Die Ätiologie dieses Syndroms ist nicht vollständig geklärt [15, 48].
- Blutungen: Diese treten bei etwa 10-20% aller Patienten nach CPB auf und erfordern meistens therapeutische Maßnahmen. Neben chirurgischen Blutungen liegen auch oftmals Gerinnungsstörungen zugrunde. Die wichtigsten Ursachen von Gerinnungsstörungen sind dabei eine Hyperfibrinolyse, verminderte Aktivität von Gerinnungsfaktoren, Fibrinogen-Mangel, vermindertes Plasminogen, eine Thrombozytopenie und die Aktivierung des Komplementsystems sowie eine Verbrauchskoagulopathie bei Schockzuständen [47].
- Renale Komplikationen: Die Inzidenz nach herzchirurgischen Eingriffen liegt bei 15,1% [15]. Die Mortalität in Verbindung mit renaler Dysfunktion beträgt 9,5% und erreicht bei akutem Nierenversagen 44,4% [49]. Patientengruppen mit chronischer Niereninsuffizienz weisen postoperativ ein höheres Risiko an Morbidität und Mortalität auf [15, 48]. Ebenfalls können Elektrolytverschiebungen wie z.B. eine Hyponatriämie und Hypokaliämie auftreten [47].

- Embolien: Während des CPB können Embolien auftreten, welche aus Luft, Aggregaten von Blutbestandteilen, Fett, Gewebe, Teilen von Operationstüchern, Prothesenmaterial oder Kalk bestehen können [47].
- Rhythmusstörungen: Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Rhythmusstörung nach Herzoperationen und tritt meistens einige Tage nach der Operation auf. Typische Arrhythmien nach CPB sind supraventrikuläre oder ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie Bradykardien, kompletter AV-Block oder eine Asystolie [47].
- Lungenfunktionsstörungen: Nach CPB finden sich in den Lungen ein interstitielles Ödem und gestaute Lungenkapillaren, Endothelschäden sind ebenfalls nachweisbar. Atelektasenbildungen und Pleuraergüsse zählen zu den häufigen respiratorischen Problemen [15]. Schwere pulmonale Komplikationen wie ein ARDS (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*) sind ebenfalls möglich und werden als „*Pump-Lung Syndrome*“ bezeichnet. Nachweislich erleiden 40-70% aller Patienten postoperativ zumindest eine passagere respiratorische Insuffizienz [15, 48].
- Gastrointestinale Komplikationen: Die Inzidenz von intraabdominellen Komplikationen ist mit 0,94-2% relativ gering, das Mortalitätsrisiko mit 44-59% jedoch sehr hoch [15]. Eine zentrale Rolle spielen hierbei die intestinale Darmischämie und hepatische Funktionsstörungen [15].
- Neurologische Störungen: Die Inzidenz neurologischer und neuropsychologischer Komplikationen ist sehr hoch. Sie gehören zu den Hauptkomplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen in Verbindung mit der HLM. Das postoperative Risiko für neurologische Defizite liegt bei 60-80% [50]. Begünstigende Faktoren sind dabei eine zerebrale Hypoperfusion, gasförmige oder partikuläre Mikroembolisierungen, Blutkonserven sowie aus Thrombozyten und Fibrin gebildete Mikroaggregate [15]. Diese manifestieren sich klinisch u.a. als irreversibles Koma, Schlaganfälle, fokale neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Delir (ca. 30%), verzögertes Erwachen, postoperative kognitive Dysfunktion (ca. 25-50%) und vorübergehende Persönlichkeitsveränderungen [47].

### 1.2.3 Koronare Bypass-Operation ohne HLM (OPCAB)

In der Koronarchirurgie haben minimalinvasive Verfahren ohne Einsatz der HLM, die sog. OPCAB und die Verwendung von arteriellen Bypässen eine immer größere Bedeutung gewonnen. Die OPCAB-Technik eröffnet im Vergleich zu On-Pump CABG Chancen auf eine schonendere und sichere Operation, welches die Basis der minimalinvasiven Bypass-Chirurgie und damit der Schlüssel für eine erfolgreiche und komplikationsärmere Therapie ist. Das Operieren ohne HLM unterscheidet sich grundlegend von einer Bypass-Operation mit HLM und bedarf eines speziellen Trainings des Operateurs und einer besonderen Expertise des Teams, wobei die mittel- und langfristigen Ergebnisse maßgeblich von dieser Expertise abhängig sind [51]. Die Anlage der Bypass-Transplantate erfolgt dabei am schlagenden Herzen ohne Unterstützung einer HLM, demnach ist das Herz während der gesamten Operation für die Aufrechterhaltung des Kreislaufs verantwortlich [52]. Bei der Annäherung proximaler Anastomosen gibt es wahlweise die Option einer Unterstützung durch eine Seitenklemme („*Side-Clamp*“) oder Anastomosevorrichtungen. Der Zugangsweg bei den hier beschriebenen Operationstechniken ist jeweils eine mediane Sternotomie. Auf die minimalinvasiven Zugänge (z.B. Minithorakotomie) wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Folgende Bypass-Materialien können verwendet werden: A. thoracica interna rechts (RITA, engl. *Right Internal Thoracic Artery*. Synonym: RIMA) und links (LITA, engl. *Left Internal Thoracic Artery*. Synonym: LIMA); A. radialis rechts und links; Segmente der V.saphena magna und A. gastroepiploica links [52]. Der Reihe nach werden zusammenfassend dargestellt folgende Schritte durchgeführt [52]:

1. Sternotomie und Eröffnung des Perikards
2. Einsetzen des OPCAB-Sperrers
3. Darstellung des RIVA und Präparation der LITA
4. Anbringung des Stabilisators und Anpassung der Saugarme
5. Anfertigung der Anastomose wie z.B. der LITA auf RIVA
6. Kontrolle der Anastomosen-Nähte
7. Darstellung der Koronargefäße der Seiten- und Hinterwand
8. Deep-Stitch zur Luxation des Herzens und Anbringen einer Kompressenschlinge
9. Optimierung der Vorlast, Kontrolle der Hämodynamik

10. Verlagerung des Herzens nach rechts

11. Anlage der Bypass-Grafts

Zur optimalen Konstruktion der geplanten Bypass-Grafts muss eine personalisierte Vorgehensweise beachtet werden, wobei man diese durch Umsetzung bestimmter Strategien erreichen kann [45, 53, 54]. Es erfolgt schließlich eine genaue Inspektion der Anastomosen sowie eine Kontrolle der Flussmessung mittels Doppler-Ultraschallsonde.

#### **1.2.4 Die Aortic No-Touch Off-Pump-Technik (AnOPCAB)**

Die OPCAB-Technik wurde bereits im vorangegangenen Kapitel beschrieben. Wenn bei der OPCAB-Technik zusätzlich jegliche Manipulationen an der Aorta vermieden wird, beschrieben als eine sog. „no-touch technique“, wird dieses Verfahren in der Herzchirurgie als anOPCAB (engl. *Anaortic Off-Pump Coronary Artery Bypass*) bezeichnet. Technisch gesehen liegt der Unterschied zu On-Pump CABG darin, dass sowohl am schlagenden Herzen ohne HLM operiert wird, als auch die Aorta in keinsten Weise manipuliert und schon gar nicht „abgeklemmt“ wird. Dies impliziert also, dass neben der Kreuzklemme, dem sog. „Cross-Clamp“ auch die Seitenklemme, der sog. „Side-Clamp“ sowie jegliche proximale Anastomosevorrichtungen an der Aorta komplett vermieden und technisch umgangen werden.

### **1.3 Herleitung der Forschungsfrage**

Wie bereits in den einleitenden Worten beschrieben, treten bei CABG perioperative Schlaganfälle gehäuft auf, bislang angegeben mit einer Inzidenz von 1,4% bis 3,8% [55]. In einer neueren Metaanalyse zu perioperativem Schlaganfall in der Bypasschirurgie wird sogar von einer Inzidenz zwischen 1-5% berichtet [10]. Dabei ist das Risiko eines perioperativen Schlaganfalls unmittelbar nach der Operation am höchsten und nimmt im Laufe der Zeit entsprechend dem individuellen Risikoprofil ab. Ungefähr die Hälfte aller Schlaganfallpatienten stellen sich sogleich nach dem Erwachen aus der Anästhesie mit neurologischen Defiziten vor [56].

In diesem Zusammenhang bereits bekannte Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind dabei atherosklerotische Manifestationen wie periphere Gefäßerkrankungen, Halsschlagadererkrankungen oder Aortensklerose, kardiales Low-Output-Syndrom und perioperatives VHF. Neben prophylaktischen Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen und metabolischen Stabilität während der perioperativen Phase wurde angenommen, dass die Vermeidung eines CPB bzw. einer HLM, eine wichtige Rolle bei der Schlaganfallprävention spielt [55, 57]. In konventionellen OPCAB-Studien wurde dies umgesetzt und analysiert, es konnten jedoch bisher keine signifikant reduzierten Schlaganfallraten im Vergleich zu On-Pump CABG gezeigt werden [57-60].

Da Arteriosklerose bisher als Hauptrisikofaktor für einen Schlaganfall anerkannt ist, wobei die Atherome der aufsteigenden Aorta im Mittelpunkt stehen, wurden in der Herzchirurgie bereits in sehr frühen Jahren Techniken entwickelt, diese Problematik zu umgehen, darunter z.B. das aggressive Debridement betroffener Bereiche oder das Ersetzen der aufsteigenden Aorta während einer CABG. Die Strategien bewegten sich dann jedoch in Richtung Minimierung der Aortenmanipulation durch pumpengestützte Chirurgie am schlagenden Herzen und im weiteren Verlauf dann durch Off-Pump CABG [61, 62] mit partieller Okklusionsklemme oder proximalen Anastomosevorrichtungen. Es wurden schließlich über die Jahre weitere Operationstechniken entwickelt, welche eine Manipulation der Aorta noch weiter minimierten wie z.B. die klemmenlose Technik, engl. „*Clampless-Technique*“ [63] und sogar vollständig vermieden mit der „*No-Touch-Technique*“ bzw. anOPCAB in Kombination mit In-Situ- und Komposit-Transplantaten. Die *Clampless-Technique* umfasst dabei die Revaskularisierung am schlagenden Herzen mit On-Pump CABG sowie OPCAB mit proximalen Aorten Anastomosen und vermeidet somit zwar ein Kreuzklemmen der Aorta, verursacht aber immerhin eine dennoch relevante Aortenmanipulation. Vorangegangenen Studien zufolge schien das Schlaganfallrisiko sogar direkt mit dem Ausmaß der „Aortenmanipulation“ zusammenzuhängen [63, 64].

Seit dem ersten Bericht über anOPCAB [65] wurden bislang 20 Studien mit Kohorten von 50 bis 1500 Patienten veröffentlicht, keine davon war eine prospektive randomisierte Studie. Metaanalysen haben eine Reduktion postoperativer Schlaganfälle um 60-78% unter Verwendung eines anOPCAB im Vergleich zu CPB-Patienten gezeigt [63, 64]. Neben einer allgemeinen Reduktion des Gesamt-Schlaganfallrisikos, könnte ein

anOPCAB insbesondere einen günstigen Effekt auf das Auftreten von frühen (engl. *early*) im Vergleich zu verzögerten Schlaganfällen (engl. *delayed strokes*) haben. Hogue et al. haben bereits 1999 verschiedene Risikofaktoren für frühe und verzögerte Schlaganfälle beschrieben. Hier wurden die Dauer des extrakorporalen Kreislaufs als auch eine bestehende Aortensklerose als Risikofaktor für *early strokes* und Diabetes, VHF sowie ein kardiales Low-Output-Syndrom als Risikofaktoren für *delayed strokes* identifiziert [56]. Als Grundlage dieser Arbeit implizieren diese Daten zwei verschiedene wichtige pathophysiologische Mechanismen für einen CABG-assoziierten Schlaganfall: Eine „aortal“ verursachte Embolie durch eine chirurgische Manipulation ist wahrscheinlich die Hauptursache für frühe (*early*) Schlaganfälle, während kardiale Thromboembolien durch VHF sowie hämodynamische und koagulatorische Cofaktoren die vorherrschende Ursache für verzögerte (*delayed*) Schlaganfälle sein könnten [66, 67].

## 1.4 Ziele der Arbeit

Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz der zugrundeliegenden oben genannten Pathomechanismen und dem zeitlichen Auftreten von Schlaganfällen nach chirurgischer Koronarrevaskularisation, wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse von 13.279 Patienten analysiert, die sich einer anOPCAB oder On-Pump CABG unterzogen, mit dem besonderen Fokus auf die Inzidenz und dem zeitlichen Auftreten des postoperativen bzw. perioperativen Schlaganfalls. Die Kernfrage dabei ist, inwieweit die anOPCAB-Technik die Inzidenz des perioperativen Schlaganfalls noch weiter senken kann und inwiefern diese Technik Einfluss auf „frühe“ Schlaganfälle (*early strokes*) hat. Die Erwartung aus dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, dass durch anOPCAB zum einen die Gesamtschlaganfallrate in der Bypasschirurgie gesenkt wird und zum anderen frühe Schlaganfälle (*early strokes*) komplett eliminiert werden.

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Das Patientenkollektiv**

Die Patientenpopulation bestand aus 15.042 konsekutiven Patienten, die sich von 1998 bis 2014 im MediClin Herzzentrum Lahr/Baden einer isolierten CABG unterzogen. Während CABG-Operationen bis 2004 mit CPB oder als „*Side-Clamp*“-OPCAB durchgeführt wurden, hat das Herzzentrum Lahr ab dem Jahr 2005 begonnen, die anOPCAB-Technik routinemäßig bei Bypass-Patienten anzuwenden.

Nach Ausschluss aller Patienten mit einem kardiogenen Schock (n = 897) und nach Ausschluss von Patienten, die ein „*Side-Clamp*“-OPCAB erhielten (n = 920), wurden in die Hauptanalyse der vorliegenden Arbeit insgesamt 13.279 Patienten eingeschlossen. Dabei wurden 4485 Patienten mit der anOPCAB-Technik und 8794 Patienten mit der konventionellen On-Pump CABG-Technik operiert. Jede Art von „Kombinationseingriff“ wurde nicht in die Studie eingeschlossen, z.B. CABG plus ein offener Herzklappenersatz oder eine zusätzliche Aorten-Operation. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einem präoperativ bekannten neurologischen Defizit oder einem präoperativ nicht erhebbarem neurologischen Status, z.B. sedierte Patienten bei Aufnahme.

Zusätzlich zu der eigentlichen Untersuchung zwischen den beiden genannten Gruppen CPB bzw. On-Pump CABG im Vergleich zu anOPCAB, wurden in dieser Arbeit weitere Subgruppen-Analysen durchgeführt. Dabei wurden die Gruppen „*Side-Clamp*“-OPCAB vs. On-Pump CABG in den Jahren 1998 bis 2004 und anOPCAB vs. On-Pump CABG in den Jahren 2005 bis 2014 analysiert.

### **2.2 Das angewandte chirurgische Verfahren**

Unter der bereits erörterten Annahme, dass jegliche Manipulation an der Aorta die Hauptursache für perioperative Schlaganfälle darstellt, wurde die anOPCAB-Technik von einem speziellen Lehrzentrum im Rahmen eines 12-monatigen Schulungsprogramms [54] von einem Chirurgen im Herzzentrum Lahr erlernt und anschließend Schritt für

Schritt weiteren Herzchirurgen beigebracht und schließlich in der gesamten Abteilung als Routineverfahren erfolgreich etabliert [68].

Dabei erlernte ein Herzchirurg, Dr. A. Albert, die anOPCAB-Technik in der spezialisierten KU Leuven OPCAB School im Rahmen eines 12-monatigen Schulungsprogramms von Prof. Dr. P. T. Sergeant. Dort wurde diese Technik mit allen ihren Besonderheiten beigebracht, mitunter wurden wichtige Konzepte, SOPs, praktische Trainings sowie die Technik in der Theorie und Praxis vermittelt. Diese Lerninhalte wurden so strukturiert vermittelt, dass Dr. A. Albert, mit starker Unterstützung des damaligen Chefarztes Prof. Dr. J. Ennker, diese Inhalte im Herzzentrum Lahr sofort in den Klinikalltag umsetzen konnte. Infolgedessen wurde bereits die Mehrheit der Patienten mit der anOPCAB-Technik operiert – gegen alle denkbaren Widerstände und Herausforderungen des klinischen Alltags. Allerdings konnten in der Anfangsphase nur eine begrenzte Anzahl spezialisierter Herzchirurgen die anOPCAB-Technik sicher anwenden. In der Abteilung wurden jedoch zeitnah mehrere Herzchirurgen schrittweise für die anOPCAB-Technik – gemäß den Inhalten des strukturierten Schulungsprogramms – geschult, was zu einer endgültigen Anzahl von insgesamt 18 Fachärzten und Assistenzärzten führte, welche diese Technik einwandfrei anwenden konnten.

Die Implementierung der extern erlernten anOPCAB-Technik durch Dr. A. Albert sowie die erfolgreiche Umsetzung dieser in der Klinik als Routineverfahren, kann als einmalig gewertet werden und war zu seiner Zeit eine nennenswerte Herausforderung, jedoch mit größtem Erfolg. Dies führte kumulativ zu einer anOPCAB-Operationsrate von mehr als 80% aller CABG-Fälle in der gesamten Abteilung. Nach abgeschlossener Schulung hat schließlich im weiteren Verlauf jeder in der Klinik angestellte Herzchirurg die anOPCAB-Technik als Verfahren der ersten Wahl zur koronaren Revaskularisierungstherapie erfolgreich eingesetzt.

Die anOPCAB-Technik wurde für die Operationen in standardisierter Weise gemäß den zuvor in der Einleitung beschriebenen Techniken angewendet. Zur hämodynamischen Überwachung während der Operation wurden eine automatisierte ST-Streckenanalyse, eine zentralvenöse Druck- und Pulmonalarteriendruckmessung sowie intermittierende Messungen des Herzzeitvolumens mittels Swan-Ganz-Katheter durchgeführt. Die routinemäßige Verwendung einer Perikardschlinge und einer apikalen

Absaugvorrichtung zur Positionierung, einer Blausvorrichtung zur besseren Sicht sowie intrakoronare Shunts zur adäquaten myokardialen Perfusion während der Anastomosennaht, spielten bei der intraoperativen Prozedur eine wichtige Rolle.

Bei der Auswahl von Bypass-Materialien wurden in den allermeisten Fällen beide inneren Brustwandarterien entnommen, wobei die LIMA als In-situ-Transplantat implantiert wurde, während die RIMA entweder als In-situ- oder Komposit-Transplantat implantiert wurde. Zusätzlich dienten die Radialarterien und Venae saphenae ebenfalls als Komposit-Transplantate. Eine beispielhafte schematische Darstellung wurde in Abb. 5 aus *Operative Techniques in Coronary Artery Bypass Surgery*, Albert, A., et al. (2021) [45] bereits dargestellt.

Alle arteriellen und venösen Bypass-Transplantate wurden so implantiert, dass mit der LIMA proximale T-Anastomosen erzeugt wurden. In Abb. 11 ist beispielhaft eine fertige T-Anastomose zu sehen. Die Auswahl des Transplantats erfolgte gemäß der Entscheidung des Herzchirurgen unter Berücksichtigung des individuellen Erfahrungsstands und patientenbezogener Faktoren, wie zum Beispiel begleitende Komorbiditäten, Risikofaktoren für eine mögliche Wundinfektion des Brustbeins und der gegebenen Anatomie der Koronararterien des Patienten.



**Abb. 11: Koronare Revaskularisierung: Fertige T-Anastomose.** Abb. aus *Operative Techniques in Coronary Artery Bypass Surgery*, Albert, A., et al. (2021) [69].

Der On-Pump-Ansatz für CABG umfasste dabei eine Blutkardioplegie und die „*Single-Clamp*“-Technik mittels Kreuzklemme. Die Bypass-Durchflussmessungen wurden routinemäßig für alle CABG-Verfahren angewendet. Nach dem *Intention-to-treat*-Prinzip (ITT-Prinzip) wurden Patienten mit intraoperativer Umstellung von anOPCAB auf OPCAB oder auf CPB-Verfahren (33 von insgesamt 4485 anOPCAB-Patienten = 0,74%) der anOPCAB-Gruppe zugeordnet.

## 2.3 Die Datenerfassung

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die retrospektive Analyse aller Bypass-Patienten, die im MediClin Herzzentrum Lahr im Zeitraum von 1998 bis 2004 eine On-Pump CABG und im Zeitraum von 2004 bis 2014 eine anOPCAB erhalten haben.

Alle intraklinischen Parameter wurden aus dem Datenerfassungs- und Speichersystem des Krankenhauses gesammelt, einschließlich des zuvor veröffentlichten Data-Mart-Systems [70]. Die beiden postoperativen *Outcome*-Parameter Sterblichkeit und Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach CABG, wurden sorgfältig mit einer Vollständigkeit von 99,5% unter Anwendung eines speziellen Verfahrens erfasst, welches seit 1996 im Herzzentrum Lahr routinemäßig durchgeführt wurde. Ergänzend dazu wurden Daten unter anderem durch Angaben der Patienten in Fragebögen sowie durch Telefongespräche mit den Patienten nach der Entlassung erfasst.

Neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht und BMI, wurden unter anderem präoperative klinische Daten wie Begleiterkrankungen (ACS = akutes Koronarsyndrom; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AF = Vorhofflimmern (VHF); PVD = periphere Gefäßerkrankung; CAD = Erkrankung der Halsschlagader; DM II = Diabetes mellitus Typ II) sowie ausgewählte Laborwerte, wie z.B. der Kreatinin-Wert erhoben. Zusätzlich wurden perioperative Daten zur Prozedur wie z.B. die Dauer und Art der Operation und Kreislaufunterstützung sowie Komplikationen erfasst, darunter das Vorkommen einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR), Rethorakotomie, Reintubation sowie die Notwendigkeit einer Hämodialyse. Notfall-CABG wurden ebenfalls miterfasst. Bei den postoperativen Daten wurde neben der Mortalität der Hauptfokus insbesondere auf das Auftreten post(perio)operativer Schlaganfälle gesetzt, welche definitionsgemäß in „frühe“ (*early*) und „verzögerte“ (*delayed*) Schlaganfälle eingeteilt wurden.

## **2.4 Definition von zerebralen Komplikationen**

### **2.4.1 Definition von Schlaganfall (*Stroke*)**

Die traditionelle Definition von Schlaganfall ist klinisch und basiert auf dem plötzlichen Beginn des Verlusts der fokalen neurologischen Funktion aufgrund eines Infarkts oder einer Blutung im relevanten Teil des Gehirns, der Netzhaut oder des Rückenmarks. Ein Schlaganfall wird von einer TIA unterschieden, wenn die Symptome länger als 24h anhalten (oder zu einem früheren Tod führen) [71]. Eine aktualisierte Definition von Schlaganfall beschreibt dabei eine akute Episode einer fokalen Dysfunktion des Gehirns, der Netzhaut oder des Rückenmarks, die länger als 24 Stunden dauert oder von beliebiger Dauer ist, wenn die bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) oder die Autopsie einen fokalen Infarkt oder eine für die Symptome relevante Blutung zeigen, wobei diese Definition eine Subarachnoidalblutung mit einschließt [71, 72]. Eine TIA wurde neu definiert als fokale Dysfunktion von einer Dauer weniger als 24 Stunden und ohne bildgebenden Nachweis eines Infarkts [72]. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Schlaganfall nach der aktuellen Definition erfasst, wobei TIA's grundsätzlich aus dieser Studie ausgeschlossen wurden.

### **2.4.2 Definition “*Early Stroke*” vs. “*Delayed Stroke*”**

Der zeitliche Beginn der neurologischen Defizite wurde in dieser Arbeit nach den Definitionen von Hogue et al. entweder als ein „früher“ Schlaganfall (*early stroke*) definiert, wenn das neurologische Defizit direkt nach dem Aufwachen aus der Anästhesie bestand oder als ein „verzögerter“ Schlaganfall (*delayed stroke*) definiert, wenn der Patient ein neurologisches Defizit erst entwickelte, nachdem dieser sich initial beim ersten Erwachen aus der Operation ohne neurologisches Defizit zeigte [56].

## **2.5 Diagnostik von Schlaganfall**

Typische Symptome eines Schlaganfalls sind plötzliche einseitige Schwäche, Taubheit oder Sehverlust, Doppeltsehen, veränderte Sprache, Ataxie (Bewegungsstörung) oder nicht-orthostatischer Schwindel [73]. Die damit verbundenen Symptome variieren und

spiegeln normalerweise die Ursache oder die Folgen des Schlaganfalls wider. Zu den atypischen Symptomen eines Schlaganfalls gehören: isolierter Schwindel, binokulare Blindheit, Amnesie, Anosognosie, Dysarthrie, Dysphagie, Stridor, Fremdakzent, Kopfschmerzen, Hemiballismus, Alien-Hand-Syndrom, Verwechslungen und verändertes Bewusstsein [73]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls nach der Leitlinie: „*Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, welche zuletzt im November 2022 aktualisiert wurde [74].

Zur Beurteilung der Schlaganfallschwere und Analyse der klinischen Auswirkungen, wurden in dieser Arbeit die Schlaganfälle in zwei Kategorien eingeteilt. Das Ausmaß der Behinderung nach dem Schlaganfall wurde dabei mit der sog. Rankin Skala bzw. modifizierten Rankin Skala (mRS) erhoben, welches eine standardisierte Maßzahl darstellt (Tabelle 1). Es dient unter anderem als Maß für die Beschreibung der neurologischen Beeinträchtigung in klinischen Studien und auch im Rahmen der medizinischen Qualitätssicherung [75].

Die Einteilung der Patienten in zwei Kategorien erfolgte folgendermaßen: Ein postoperativer Schlaganfall mit einem bei Entlassung nicht mehr vorhandenem oder geringem neurologischem Defizit, entsprechend mRS 0–2, wurde als leichter Schlaganfall und ein Schlaganfall mit einem  $mRS \geq 2$  wurde als schwerer Schlaganfall mit persistierendem neurologischem Defizit klassifiziert.

Bei jeglicher neurologischen Beeinträchtigung wurde ein Neurologe zur weiteren Diagnostik und Therapie hinzugezogen. Gemäß der Empfehlung des Neurologen wurden in dieser Studie insgesamt bei 80% der Patienten die klinische Beurteilung durch eine kraniale Schnittbildgebung bzw. Computertomographie ergänzt, um die Verdachtsdiagnose eines Schlaganfalls zu bestätigen. Der primär behandelnde Neurologe war während des gesamten Studienzeitraums derselbe Arzt.

Maßzahl	Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Behinderung, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden
2	Leichte Behinderung, Einschränkungen im Alltag, kann sich ohne Hilfe versorgen
3	Mittelschwere Behinderung, hilfsbedürftig im Alltag, aber ohne Hilfe gehfähig
4	Höhergradige Behinderung, hilfsbedürftig bei der Körperpflege, nicht ohne Hilfe gehfähig
5	Schwere Behinderung, Patient benötigt ständige pflegerische Hilfe, bettlägerig, inkontinent
6	Tod infolge des Schlaganfalls

**Tabelle 1: Modifizierte Rankin-Skala (mRS).** Erstbeschreiber Rankin (1957); modifizierte Darstellung von van Swieten, J.C., et al. (1988) [75].

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS (engl. *Statistical Package for the Social Sciences*) für Windows – Version 23, in Zusammenarbeit mit der .05 Statistikberatung Düsseldorf. Die Tabellen und Grafiken wurden ebenfalls mit dem Programm SPSS und mit dem Programm Microsoft Excel für Windows erstellt.

Deskriptive Statistiken werden hier als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts für alle kontinuierlichen Variablen mit Gaußscher Normalverteilung dargestellt. Für direkte Vergleiche von Gruppen mit kontinuierlichen Variablen wurden, wie angegeben, zweiseitige *Student-t*-Tests oder *Mann-Whitney-U*-Tests durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden für die direkten Gruppenvergleiche  $X^2$ -Tests angewendet. Für kontinuierliche Variablen werden die 95%-Konfidenzintervalle (CI, engl. *Confidence Interval*) der mittleren Differenzen dargestellt, während für kategoriale Variablen die 95%-CI's des Verhältnisses der Anteile binär, als nein/ja angegeben werden.

Aufgrund der Größe der verglichenen Patientenkohorte wurde die Effektstärke der präoperativen Merkmale mit dem *Cramer-V*-Tests gemessen. Schrittweise logistische Rückwärts-Regressionsanalysen wurden mittels *Wald*-Tests durchgeführt, um die unabhängigen Variablen auszuwählen, die das Auftreten von postoperativen

Schlaganfällen vorhersagen könnten. Zusätzlich wurden multivariate multinomiale Regressionsanalysen durchgeführt, um Prädiktoren für die Endpunkte Schlaganfall (*stroke*), früher (*early*) und verzögerter Schlaganfall (*delayed stroke*) zu ermitteln, wobei die Gruppe ohne Schlaganfall als Referenz diente.

Obwohl das Auftreten eines post(peri-)operativen Schlaganfalls ein zeitbezogenes Ereignis ist, wurde es als diskretes Ereignis analysiert, da der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns und der Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig nicht übereinstimmen, insbesondere aufgrund eines verzögerten Erwachens bei Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls.

Bei der Datenauswertung und -analyse wurde eine Signifikanz angenommen, wenn p-Werte  $< 0,05$  waren. Die Datenanalyse wurde durchgehend mit der SPSS-Software für Windows (Version 23; IBM Corporation, Armonk - NY) durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte unter anderem mit Tabellen, Graphiken bzw. Diagrammen, Forest-Plots und Box-Plots. Diese werden nachfolgend detailliert aufgeführt und sind aus dem Paper (Publikation) [76] entnommen.

Im Rahmen dieser Studie wurde die traditionelle Risikoadjustierung mittels multivariater Analysen grundsätzlich für das geeignetere Konzept angesehen, im Vergleich zu *Propensity-Score*-basierten Methoden. Um jedoch mögliche methodenbezogene Validitätszweifel zu umgehen, wurde aus den Daten dieser Arbeit auch eine 1:1-Propensity-Score-basierte (*Nearest-Neighbor*-Methode; Caliper 0,15) Analyse durchgeführt. Die Resultate des *Propensity-Score-Matching* (PSM) werden in dem Kapitel Ergebnisse gesondert aufgeführt.

## **2.7 Stellungnahme zum Ethikvotum**

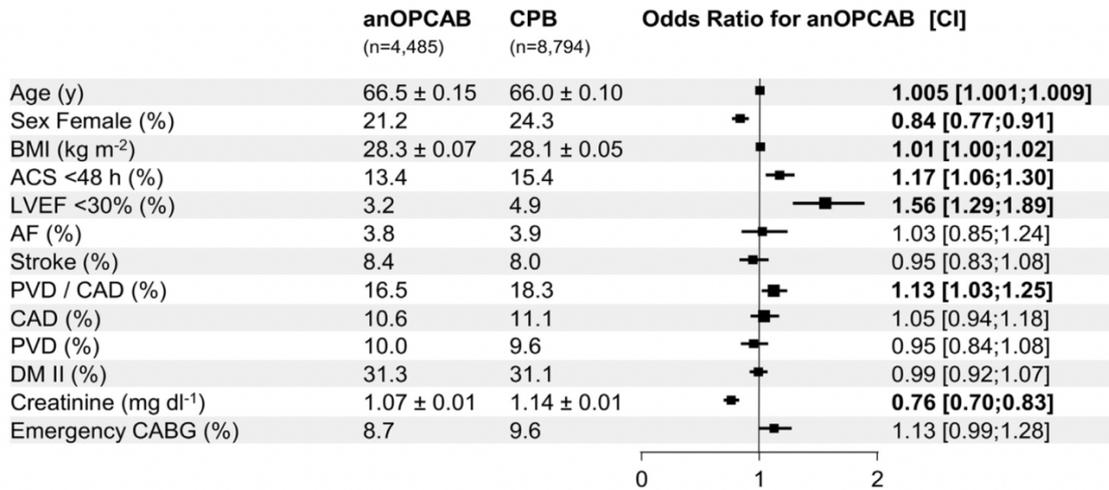
Die vorliegende Arbeit wurde gemäß den Leitlinien für eine gute klinische Praxis (GCP, engl. *Good Clinical Practice*) und gemäß der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Die Patientenversorgung in der prä-, intra- und postoperativen Phase erfolgte nach den standardisierten Richtlinien des Krankenhauses und nach Grundsätzen der Berufsordnung für Ärzte. Alle Patientendaten, welche in diese Studie eingeschlossen wurden, wurden anonymisiert und unter Berücksichtigung der geltenden EU-

Datenschutzrichtlinien verarbeitet und retrospektiv zur Analyse genutzt. Die vorgenommene Datenanalyse dient ausschließlich dem Gewinn wissenschaftlicher Informationen mit dem Ziel zukünftiger Therapieoptimierung. Das gesamte Studienteam hat für die Durchführung der Studie keine finanzielle Unterstützung durch Drittmittelgeber erhalten. Es wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gestellt, welche genehmigt wurde. Für die vorliegende Arbeit liegt ein positives Ethikvotum vom 26.09.2014 vor (Registernummer: 4830).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Präoperative Merkmale anOPCAB vs. On-Pump CABG**

Ein Vergleich der präoperativen Variablen der Patienten aus den beiden Gruppen anOPCAB (n = 4485 Patienten) vs. CPB bzw. On-Pump CABG (n = 8794 Patienten) zeigte, dass bei einer Umstellung von der On-Pump CABG-Technik auf die anOPCAB-Technik als Routineeingriff, das gesamte Risikospektrum der Bypass-Patienten umfasst war (Tabelle 2). Weder beim Anteil der Notfall CABG-Fälle noch bei den klassischen Schlaganfall-Risikofaktoren wie VHF, präoperativer Schlaganfall in der Vorgeschichte, Erkrankungen der Halsschlagader oder periphere Gefäßerkrankungen wurden systematische bzw. signifikante Unterschiede festgestellt. Die CPB-Gruppe enthielt lediglich etwas mehr Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF <30%) und einem akutem Koronarsyndrom (ACS). Hinsichtlich der demographischen Daten wie Alter, Geschlecht und BMI zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.



**Tabelle 2: Basis-Charakteristika von Patienten der anOPCAB- vs. CPB-Gruppe.** Die Ergebnisse basieren auf einer univariaten logistischen Regression mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Für kontinuierliche Variablen wird das CI für die mittleren Differenzen angegeben; für kategoriale Variablen wird das CI für das Verhältnis der Anteile (nein/ja) angegeben. Legende: anOPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM; CPB, kardiopulmonaler Bypass; CI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; ACS, akutes Koronarsyndrom; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AF, Vorhofflimmern; Stroke, Schlaganfall; PVD, periphere Gefäßerkrankung; CAD, Erkrankung der Halsschlagader; DM II, Diabetes mellitus Typ II; Creatinine, Kreatinin; Emergency CABG, Notfall-CABG. Tabelle aus [76].

### 3.2 Intraoperative Merkmale anOPCAB vs. On-Pump CABG

Analysen der intraoperativen Variablen aus beiden Gruppen (Tabelle 3) zeigten in der anOPCAB-Gruppe einen signifikant höheren Anteil an arterieller Revaskularisation über die RITA und die A. radialis, während die Gesamtzahl der peripheren Anastomosen nur leicht verringert waren im Vergleich zur CPB-Gruppe. Trotz des technisch anspruchsvolleren Eingriffs bei anOPCAB, bei dem nicht die Vena saphena, sondern meist die beiden inneren Brustarterien als Transplantat verwendet werden, waren die Operationszeiten bei einem anOPCAB sogar im Durchschnitt um ca. 10 Minuten kürzer.

Variable	anOPCAB (n = 4485)	CPB (n = 8794)	OR (CI)	P value
Surgery time, minutes	188.4 ± 0.71	198.1 ± 0.53	–	<.0001
Graft number	2.0 ± 0.01	2.6 ± 0.01	–	<.0001
Peripheral anastomoses, n	2.8 ± 0.01	3.1 ± 0.01	–	<.0001
RITA graft, n (%)	3091 (68.9)	1177 (13.4)	14.4 (13.1-15.7)	<.0001
Radial artery graft, n (%)	167 (3.7)	37 (0.42)	9.2 (6.4-13.1)	<.0001
Saphenous vein graft, n (%)	1088 (24.3)	7215 (82.0)	0.07 (0.06-0.08)	<.0001

**Tabelle 3: Intraoperative Variablen der anOPCAB- vs. CPB-Gruppe.** Die Daten sind als n (in %) dargestellt, sofern nicht anders angegeben. Für kategoriale Variablen wird das CI für das Verhältnis der

Anteile (nein/ja) angegeben. Legende: anOPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM; CPB, kardiopulmonaler Bypass; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall; Surgery time (minutes), Operationszeit in Minuten; Graft, Transplantat; Peripheral anastomoses, periphere Anastomosen; RITA graft, Transplantat der rechten inneren Brustwandarterie; Radial artery, Radialarterie; Saphenous vein, Vena saphena. Tabelle aus [76].

### 3.3 Postoperatives Outcome anOPCAB vs. On-Pump CABG

Das postoperative *Outcome* bei anOPCAB verglichen mit On-Pump CABG-Patienten zeigte, dass die anOPCAB-Technik zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Schlaganfall-Gesamtrisikos führte (0,49% mit einem 95%-CI von 0,29% – 0,69% für anOPCAB-Patienten vs. 1,31% mit einem 95%-CI von 1,07% – 1,55% für CPB-Patienten;  $p < 0,0001$ ), welches in Tabelle 4 dargestellt wird. Folglich war die Gesamtschlaganfallrate im Zeitraum von 2005 bis 2014 (0,64%) im Vergleich zum Zeitraum von 1998 bis 2004 (1,40%) signifikant niedriger ( $p < 0,0001$ ). Bei den Ergebnissen fällt weiterhin auf, dass in der anOPCAB-Gruppe die Rate der frühen Schlaganfälle (*early strokes*) mit 0,09% signifikant niedriger war im Vergleich zur CPB-Gruppe (0,83%). Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse bezüglich des *Outcomes* Schlaganfall erfolgt weiter in Kapitel 3.4.

Zur Analyse der postoperativen klinischen Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit von der Operationstechnik wurden direkte Gruppenvergleiche zwischen anOPCAB- und On-Pump CABG-Patienten durchgeführt, welche auch in Tabelle 4 dargestellt sind. Die Häufigkeit von CPR, Rethorakotomie oder Reintubation war in der anOPCAB-Gruppe signifikant geringer, während die Kreatinin-Werte nach einem anOPCAB leicht höher waren als bei Patienten der CPB-Gruppe. Bezüglich der 30-Tage-Mortalität zeigte sich kein Unterschied, diese war in den beiden Gruppen nahezu gleich (Tabelle 4).

Variable	anOPCAB (n = 4485)	CPB (n = 8794)	OR (CI)	P value
Stroke	22 (0.49)	115 (1.3)	0.37 (0.24-0.59)	<.0001
Major stroke	13 (0.29)	93 (1.1)	0.27 (0.15-0.49)	<.0001
Early stroke	4 (0.09)	73 (0.83)	0.11 (0.04-0.29)	<.0001
Major early stroke	3 (0.07)	64 (0.73)	0.09 (0.03-0.29)	<.0001
Delayed stroke	18 (0.40)	42 (0.48)	0.83 (0.48-1.45)	.5181
Major delayed stroke	10 (0.22)	29 (0.33)	0.67 (0.33-1.38)	.312
ACS	111 (2.5)	173 (2.0)	1.27 (0.99-1.61)	.0558
CPR	52 (1.2)	162 (1.8)	0.63 (0.46-0.86)	.0031
Rethoracotomy	75 (1.7)	195 (2.2)	0.75 (0.57-0.98)	.0353
Reintubation	85 (1.9)	228 (2.6)	0.73 (0.56-0.93)	.0122
Creatinine, mg/dL	1.24 ± 0.02	1.20 ± 0.01	–	.0214
CVVHDF	161 (3.6)	328 (3.7)	0.96 (0.79-1.17)	.6852
30-d mortality	55 (1.2)	143 (1.6)	0.75 (0.55-1.03)	.0722

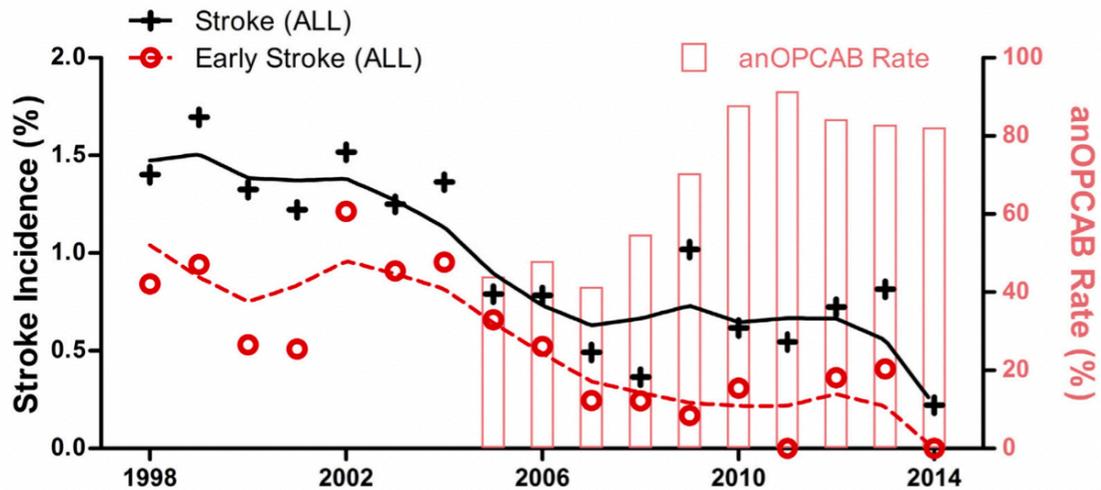
**Tabelle 4: Postoperatives Outcome in der anOPCAB- vs. CPB-Gruppe.** Die Daten sind als n (in %) dargestellt, sofern nicht anders angegeben. P-Werte, die statistisch signifikante Unterschiede anzeigen, sind fett gedruckt. Legende: anOPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM; CPB, kardiopulmonaler Bypass; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall; Stroke, Schlaganfall; Early = früh, Delayed = verzögert; ACS, akutes Koronarsyndrom; CPR, kardiopulmonale Reanimation, Creatinine, Kreatinin; CVVHDF, kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration; 30-d mortality, 30-Tage-Mortalität. Tabelle aus [76].

## 3.4 Zerebrale Komplikationen

### 3.4.1 Die Schlaganfallrate

Nach der Einführung der anOPCAB-Technik im Jahr 2005 entwickelte sich ihre Akzeptanz im Herzzentrum Lahr sehr schnell und wurde in kurzer Zeit bei > 80% aller behandelten CABG-Patienten eingesetzt. Im Jahr der Einführung von anOPCAB sank die institutionelle Gesamtschlaganfallrate bei allen CABG-Patienten erstmals < 1%, was zu einer signifikanten Reduktion im Zeitraum von 2005 bis 2014 im Vergleich zum Zeitraum von 1998 bis 2004 führte ( $p < 0,0001$ ), graphisch dargestellt in Abb. 12.

Hierbei wurde außerdem beobachtet, dass das Auftreten früher Schlaganfälle (*early strokes*) kontinuierlich gesenkt und auf ein Minimum reduziert werden konnte, seitdem die anOPCAB-Technik in der Klinik eingesetzt wurde. Dabei trat die Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit bereits unmittelbar nach der Einführung der neuen Technik auf und hielt über den gesamten Beobachtungszeitraum an (Abb. 12).

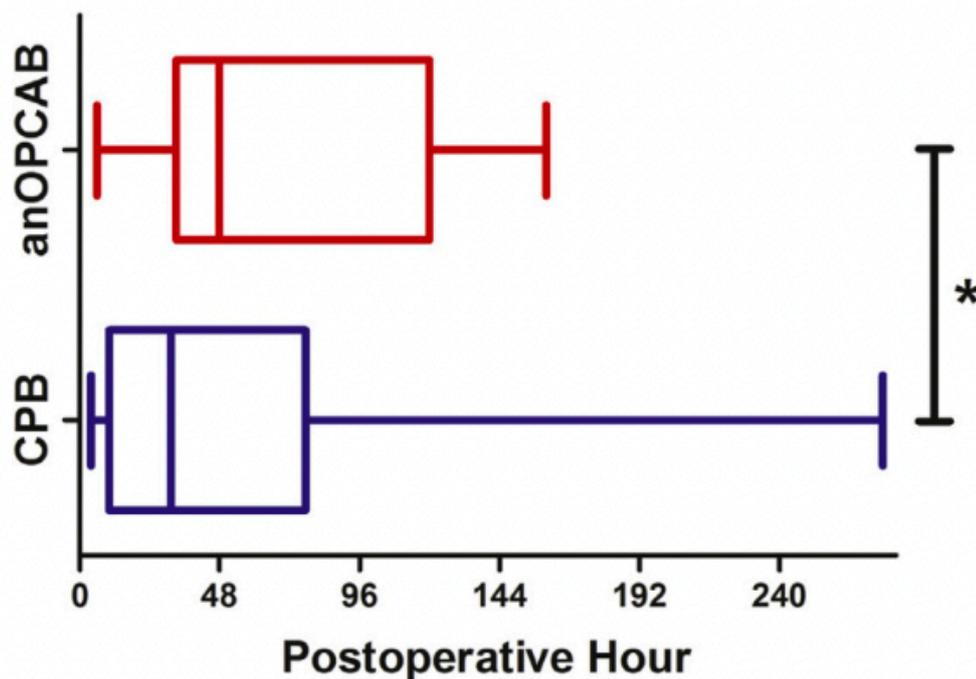


**Abb. 12: Gesamtschlaganfallrate und „Early Stroke“-Rate.** Die Abb. zeigt die Reduktion der Gesamtschlaganfallrate sowie die Reduktion der frühen Schlaganfallrate. Die Skalierung der linken y-Achse zeigt die Schlaganfallrate in % an. Die graphische Darstellung der Gesamtschlaganfallrate erfolgt durch schwarze Kreuze und der frühen Schlaganfallrate durch rote Ringe. Nach Einführung von anOPCAB ab dem Jahr 2005 (rote Balken, Skalierung der rechten y-Achse zeigt die anOPCAB-Rate) deutliche Reduzierung der Schlaganfallrate auf niedrigem Niveau. Eine Kurvenanpassung zur Glättung wurde nach LOWESS (engl. *Locally Weighted Scatterplot Smoothing*) durchgeführt. Abb. aus [76].

### 3.4.2 Reduktion des Schlaganfallrisikos nach anOPCAB Einführung

Die Reduktion des Schlaganfallrisikos nach der Einführung von anOPCAB wurde zusätzlich unter Verwendung von *Linear-by-Linear*-Assoziationstests gezeigt, die ein signifikantes Ergebnis über den gesamten Studienzeitraum ( $p = 0,0004$  in 1998 bis 2014) zeigten, während die Daten bei einer isolierten Betrachtung der „prä-anOPCAB-Ära“ ( $p = 0,6812$  in 1998 bis 2004) und einer isolierten Betrachtung der „anOPCAB-Ära“ ( $p = 0,8671$  in 2005 bis 2014) keine signifikante Reduktion der Schlaganfallrate zeigten. So konnte eine zeitbezogene Schlaganfallrisikoreduktion unabhängig von der Einführung der anOPCAB-Technik ausgeschlossen werden. Ähnliche Ergebnisse konnten gezeigt werden, als ausschließlich der Zeitpunkt des Auftretens eines Schlaganfalls mit früh (*early*) oder verzögert (*delayed*) betrachtet wurde ( $p = 0,3424$  in 1998–2004 und  $p = 0,4764$  in 2005–2014).

Außerdem zeigte die Untersuchung, dass postoperative Schlaganfälle bei Patienten in der CPB-Gruppe signifikant früher eintraten als bei Patienten in der anOPCAB-Gruppe (Abb.13). Das postoperative Intervall bis zum Auftreten eines Schlaganfalls betrug bei anOPCAB-Patienten  $68,1 \pm 9,9$  Stunden und bei CPB-Patienten  $50,6 \pm 4,8$  Stunden ( $p = 0,0285$ ), welches detailliert in Abb. 13 zu sehen ist.



**Abb. 13: Zeitintervall zwischen CABG und Auftreten von Schlaganfall.** Postoperatives Zeitintervall in Stunden (x-Achse) bis zum Auftreten von Schlaganfall; verglichen bei anOPCAB- vs. CPB-Patienten. Dargestellt sind zwei Box-Plots; anOPCAB in rot und CPB in blau. Es zeigt sich ein signifikant früheres Auftreten von Schlaganfällen in der CPB- im Vergleich zur anOPCAB-Gruppe. Box-Whisker-Plots zeigen Minimal- und Maximalwerte; \* $p < 0,05$ . Legende: anOPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM; CPB, kardiopulmonaler Bypass; Postoperative Hour, postoperative Stunden. Abb. aus [76].

Bei der Unterteilung von Schlaganfällen in frühe (*early*) und verzögerte (*delayed*) Schlaganfälle konnte zudem gezeigt werden, dass der Einsatz der anOPCAB-Technik die Wahrscheinlichkeit, dass ein Schlaganfall „früh“ auftritt, signifikant reduzierte mit 18,2% bei anOPCAB-Patienten vs. 63,5% bei CPB-Patienten ( $p < 0,0001$ ) mit einer *Odds Ratio* [OR] von 7,8; 95%-CI, 2,48 – 24,7).

Die frühe Schlaganfallrate betrug bei anOPCAB-Patienten 0,09% (95%-CI, 0,00% – 0,18%) vs. 0,83% (95%-CI, 0,64% – 1,02%) bei CPB-Patienten ( $p < 0,0001$ ), während verzögerte Schlaganfälle nicht signifikant reduziert waren mit 0,40% (95%-CI, 0,22% – 0,59%) bei anOPCAB-Patienten vs. 0,48% (95%-CI, 0,33% – 0,62%) bei CPB-Patienten ( $p = 0,5181$ ), dargestellt in Tabelle 4.

### 3.4.3 Risikofaktoren für perioperativen Schlaganfall

Um den Einfluss präoperativer Risikofaktoren auf die perioperative Inzidenz von Schlaganfällen und insbesondere auf frühe (*early*) und verzögerte (*delayed*) Schlaganfälle zu bestimmen, wurden univariate statistische Tests durchgeführt. Multivariate logistische Regressionsanalysen wurden ebenfalls durchgeführt, um potenzielle präoperative Risikofaktoren für Schlaganfälle im Allgemeinen und für frühe sowie für verzögerte Schlaganfälle im Einzelnen zu testen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 5 dargestellt. Mit dem *Hosmer-Lemeshow*-Test wurde eine hohe Anpassungsgüte für die Regression bezogen auf Schlaganfall im Allgemeinen ( $p = 0,5793$ ) und mit dem Abweichungstest für die Regression bezogen auf den Zeitpunkt des Auftretens von Schlaganfall ( $p = 1,000$ ) bestätigt. Beim *Hosmer-Lemeshow*-Test auf Güte der Anpassung werden die beobachteten und erwarteten Häufigkeiten von Ereignissen und Nicht-Ereignissen verglichen, um auszuwerten, wie gut das Modell an die Daten angepasst ist.

Characteristic	No stroke (n = 13,142)	Stroke (n = 137)	P value	Early stroke (n = 77)	Delayed stroke (n = 60)	P value
Age, y	66.1 ± 0.08	70.3 ± 0.63	<.001	70.7 ± 0.79	69.8 ± 1.03	.4691
Female sex, %	23.2	29.9	.0631	26.0	35.0	.2524
BMI	28.2 ± 0.04	28.0 ± 0.34	.7599	28.1 ± 0.49	28.0 ± 0.48	.8390
ACS <48 h, %	14.7	21.2	<b>.0328</b>	50.6	31.7	<b>.0257</b>
LVEF <30%, %	4.3	4.4	.9562	3.9	5.0	.7541
AF, %	3.7	14.6	<.0001	6.5	25.0	<b>.0023</b>
Stroke, %	7.9	29.2	<.0001	32.5	25.0	.3402
CAD/PVD (%)	17.5	43.1	<.0001	49.4	35.0	.0924
CAD, %	10.8	25.5	<.0001	30.0	20.0	.1888
PVD, %	9.5	27.0	<.0001	26.0	28.3	.7576
DM II, %	31.1	39.4	.0362	35.1	45.0	.2377
Creatinine, mg/dL	1.1 ± 0.01	1.3 ± 0.07	<b>.0159</b>	1.39 ± 0.12	1.18 ± 0.06	.1674
Emergency CABG, %	9.3	13.1	.1200	14.3	11.7	.6526
anOPCAB, %	34.0	16.1	<.001	5.2	30.0	<.001

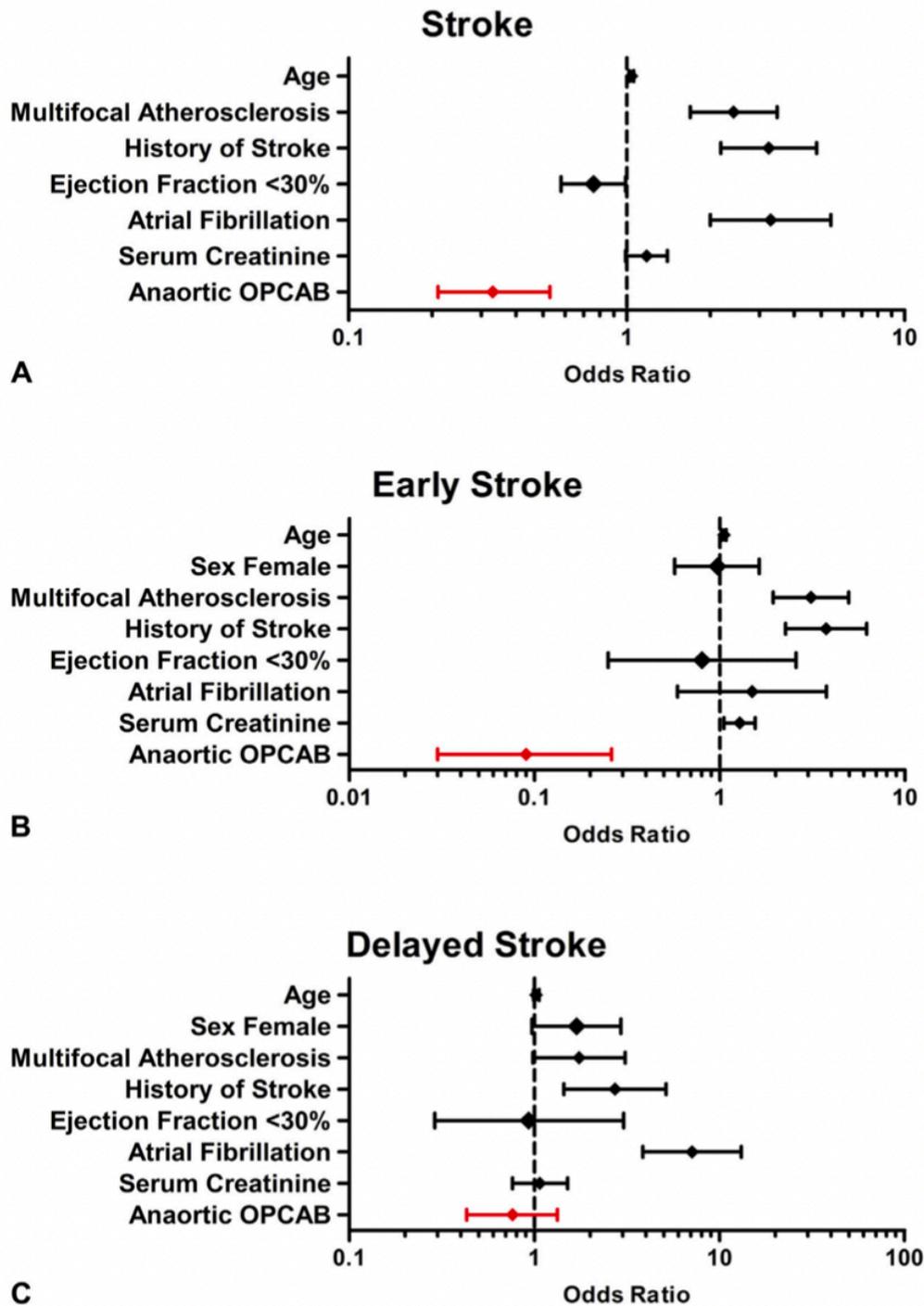
**Tabelle 5: Auftreten von Schlaganfall in Abhängigkeit von präoperativen Risikofaktoren und der Operationstechnik.** Dargestellt ist das Auftreten von Schlaganfällen (gesamt) und frühen (*early*) vs. verzögerten (*delayed*) Schlaganfällen in Abhängigkeit von den aufgelisteten präoperativen Risikofaktoren

und der Operationstechnik. P-Werte, die statistisch signifikante Unterschiede anzeigen, sind fett gedruckt. Legende: Age, Alter; Female sex, weibliches Geschlecht; BMI, Body-Mass-Index; ACS, akutes Koronarsyndrom; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AF, Vorhofflimmern; CAD, Erkrankung der Halsschlagader; PVD, periphere Gefäßerkrankung; DM II, Diabetes mellitus Typ II; Creatinine, Kreatinin; Emergency CABG, Notfall-CABG; CABG, Koronare Bypass-Operation; anOPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM. Abb. aus [76].

In Abb. 14 sind drei *Forest-Plots* dargestellt, welche die Risikofaktoren für das Auftreten von (A) Schlaganfällen, (B) frühen (*early*) Schlaganfällen und (C) verzögerten (*delayed*) Schlaganfällen darstellen sowie das Auftreten von (A) bis (C) in Abhängigkeit von der Operationstechnik (rot) zeigen. Die Darstellung bzw. Ergebnisse präsentieren dabei, dass durch die anOPCAB-Technik die Gesamtinzidenz von Schlaganfällen (A: *Stroke*) (OR, 0,33; 95%-CI, 0,21 – 0,53;  $p < 0,0001$ ) sowie das Auftreten früher Schlaganfälle (B: *Early Stroke*) (OR, 0,09; 95%-CI, 0,03 – 0,26;  $p < 0,0001$ ) reduziert wurde. Allerdings traten verzögerte Schlaganfälle (C: *Delayed Stroke*) unabhängig von der Operationstechnik auch bei Anwendung von anOPCAB auf (OR, 0,76; 95%-CI, 0,43 – 1,33;  $p = 0,3352$ ).

Bereits in der Literatur etablierte Risikofaktoren für einen perioperativen Schlaganfall bei CABG, wie zum Beispiel ein Schlaganfall in der Vorgeschichte, VHF, multifokale Atherosklerose sowie das Alter, wurden an der Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt (Abb. 14).

Die Ergebnisse zeigen unter anderem, dass die Risikofaktoren für frühe und verzögerte Schlaganfälle in der Analyse unterschiedlich sind. Wenn man die Risikofaktoren für frühe und verzögerte Schlaganfälle separat vergleicht, fällt vor allem auf, dass bei frühen Schlaganfällen insbesondere eine multifokale Atherosklerose (periphere Gefäßerkrankungen, inklusive Erkrankungen der Halsschlagader) sowie ein bereits stattgehabter Schlaganfall in der Vorgeschichte eine wichtige Rolle spielen, während bei den Risikofaktoren des verzögerten Schlaganfalls speziell das VHF als unabhängiger Risikofaktor im Vordergrund steht (Abb. 14).

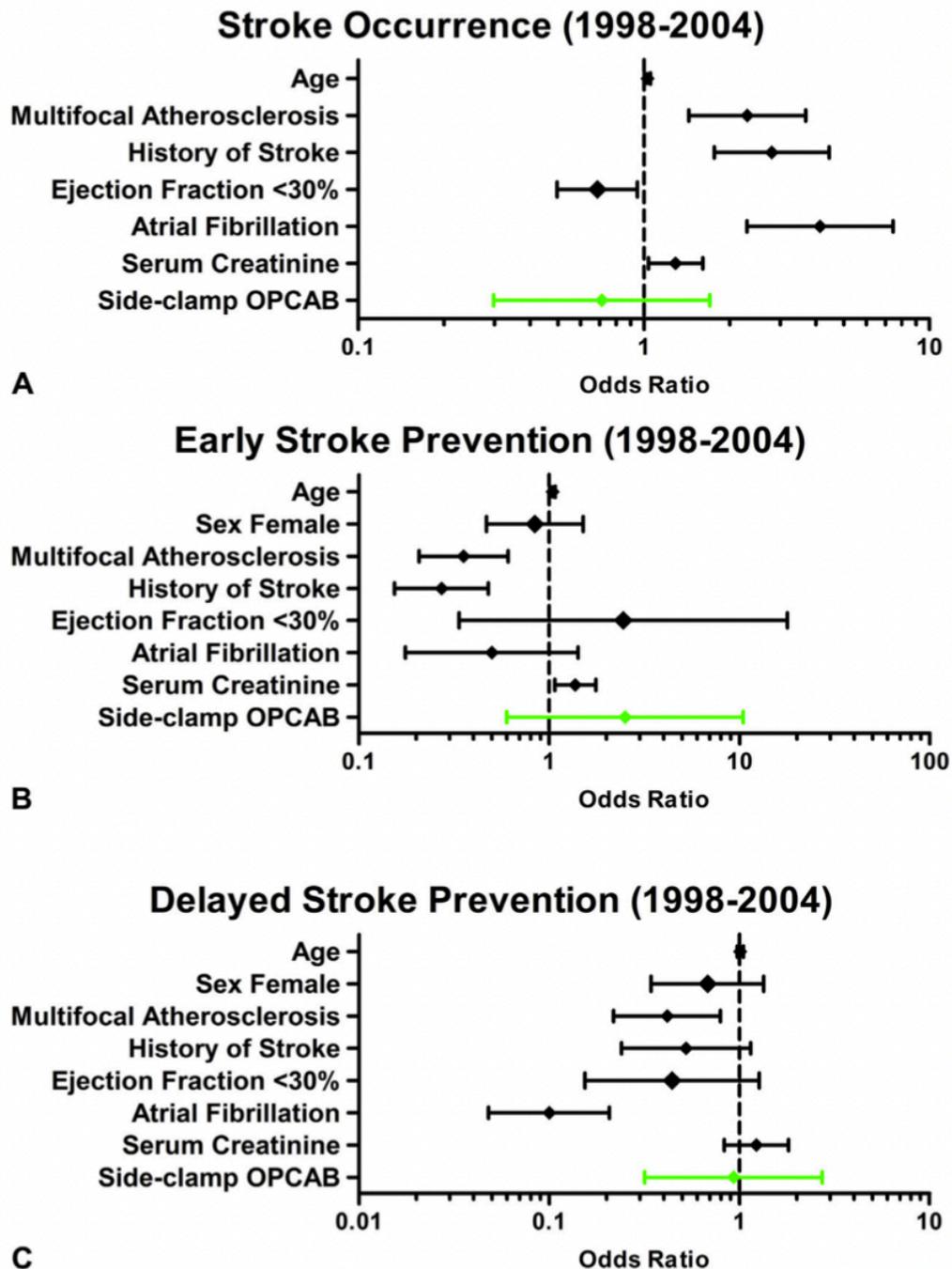


**Abb. 14: Risikofaktoren für Schlaganfall.** Risikofaktoren für (A) Schlaganfall (*Stroke*) - gesamt, (B) *Early Stroke* und (C) *Delayed Stroke*. Prävention von frühen Schlaganfällen, jedoch nicht von verzögerten Schlaganfällen bei anOPCAB Patienten. Bestätigung in der Literatur vorbeschriebener Schlaganfall-Risikofaktoren. Legende: Age, Alter; Sex Female, weibliches Geschlecht; Multifocal Atherosclerosis, multifokale Atherosklerose; History of Stroke, Schlaganfall in der Vorgeschichte; Ejection Fraction, Ejektionsfraktion; Atrial Fibrillation, Vorhofflimmern; Serum Creatinine, Serum-Kreatinin; Anaortic OPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM. Abb. aus [76].

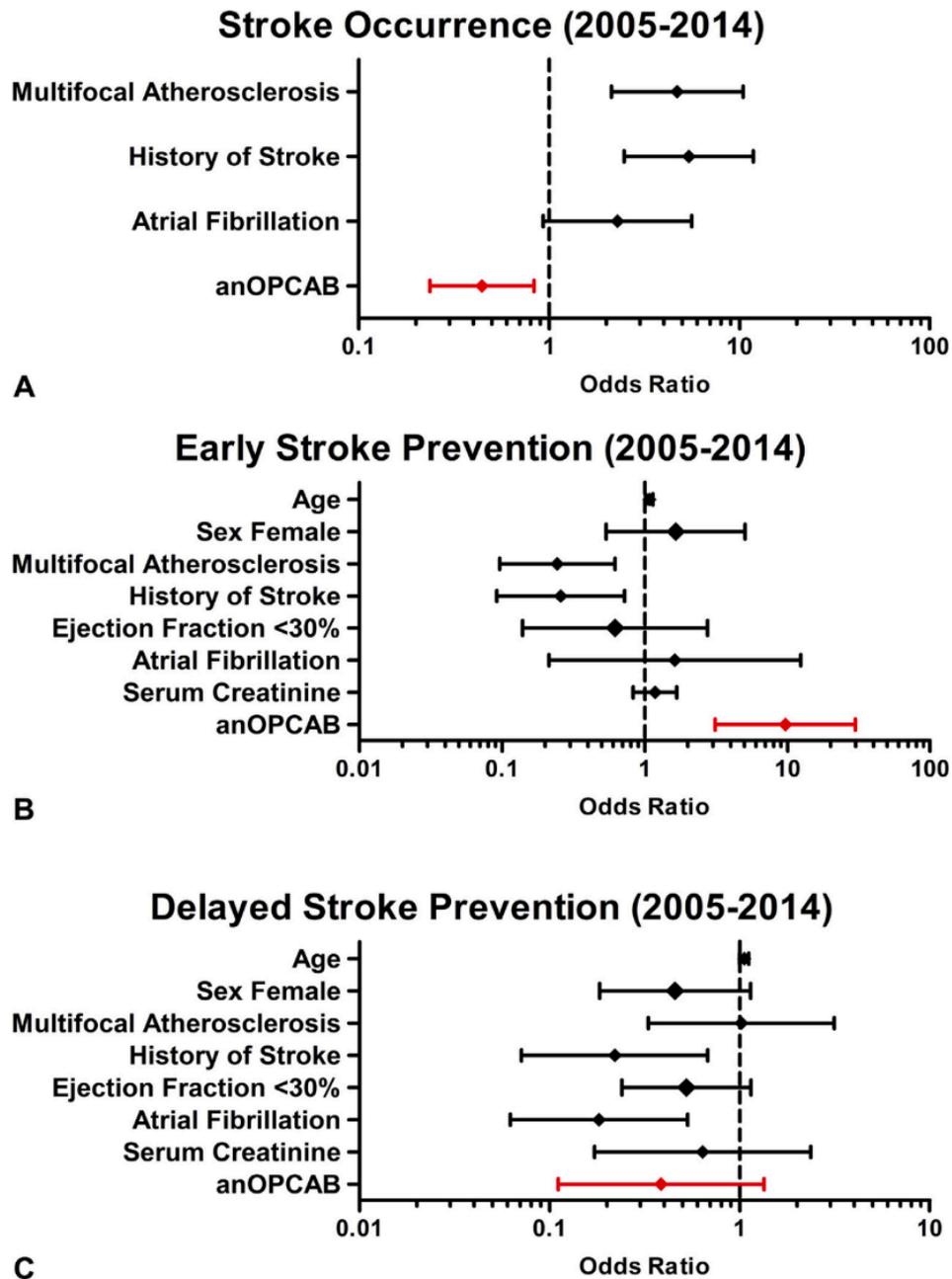
Um mögliche Zeiteffekte im Rahmen der Modernisierung und allgemeinen Verbesserung der Patientenversorgung und Operationstechniken über den langen Studienzeitraum von insgesamt 16 Jahren zu berücksichtigen, wurden zusätzliche Subgruppen-Analysen durchgeführt. Dabei wurde zum einen „*Side-Clamp*“-OPCAB mit On-Pump CABG in den Jahren 1998 bis 2004 (noch vor Beginn der „anOPCAB-Ära“) und zum anderen anOPCAB mit On-Pump CABG in den Jahren 2005 bis 2014 (nach Beginn der „anOPCAB-Ära“) separat verglichen und analysiert.

Diese Analysen zeigten, dass die „*Side-Clamp*“-OPCAB-Technik das Risiko für Schlaganfälle weder im Allgemeinen noch im Hinblick auf frühe (*early*) oder verzögerte (*delayed*) Schlaganfälle verringerte (Abb. 15), während die anOPCAB-Technik das Risiko von Schlaganfällen im Allgemeinen sowie insbesondere von frühen Schlaganfällen, nicht jedoch von verzögerten Schlaganfällen reduzierte (Abb. 16).

In beiden Subgruppen-Analysen konnten die in der Literatur bereits vorbeschriebenen Risikofaktoren für einen perioperativen Schlaganfall, wie zum Beispiel eine multifokale Atherosklerose, Schlaganfall in der Vorgeschichte sowie VHF, erneut bestätigt werden (Abb. 15 und Abb. 16).



**Abb. 15: Risikofaktoren für Schlaganfall vor anOPCAB Einführung.** Risikofaktoren für (A) Schlaganfall (*Stroke*), (B) *Early Stroke* und (C) *Delayed Stroke* vor Einführung der anOPCAB-Technik (in den Jahren 1998 bis 2004). „Side-Clamp“-OPCAB verringert weder die Schlaganfallrate im Allgemeinen noch frühe oder verzögert Schlaganfälle. Bestätigung in der Literatur vorbeschriebener Schlaganfall-Risikofaktoren. Legende: Age, Alter; Sex Female, weibliches Geschlecht; Multifocal Atherosclerosis, multifokale Atherosklerose; History of Stroke, Schlaganfall in der Vorgeschichte; Ejection Fraction, Ejektionsfraktion; Atrial Fibrillation, Vorhofflimmern; Serum Creatinine, Serum-Kreatinin; „Side-Clamp“-OPCAB, koronare Bypass-Operation ohne HLM mit Seitenklemme. Abb. aus [76].



**Abb. 16: Risikofaktoren für Schlaganfall nach anOPCAB Einführung.** Risikofaktoren für (A) Schlaganfall (*Stroke*), (B) *Early Stroke* und (C) *Delayed Stroke* nach Einführung der anOPCAB-Technik (in den Jahren 2005 bis 2014). AnOPCAB senkt zum einen die Gesamtschlaganfallrate und beugt frühe, jedoch nicht verzögerte Schlaganfälle vor. Bestätigung in der Literatur vorbeschriebener Schlaganfall-Risikofaktoren. Legende: Age, Alter; Sex Female, weibliches Geschlecht; Multifocal Atherosclerosis, multifokale Atherosklerose; History of Stroke, Schlaganfall in der Vorgeschichte; Ejection Fraction, Ejektionsfraktion; Atrial Fibrillation, Vorhofflimmern; Serum Creatinine, Serum-Kreatinin; anOPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM. Abb. aus [76].

Insgesamt erlitten 4 von 4485 anOPCAB-Patienten einen frühen Schlaganfall, darunter drei männliche Patienten sowie eine weibliche Patientin. Eine gründliche Überprüfung dieser Fälle zeigte bei den betroffenen Patienten jeweils erhöhte Schlaganfall-Risikoprofile, aufgrund von Faktoren wie z.B. das Vorhandensein von Polycythaemia vera, Erkrankungen der Halsschlagader und VHF. Zudem fiel auf, dass diese Patienten intraoperative Episoden mit ungewöhnlich niedrigem systemischem Blutdruck aufwiesen. Die Ergebnisse bzw. Patientenmerkmale sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

NR	Geschlecht	Neurologisches Defizit	Bildgebung mittels CT	Erkrankungen der Halsschlagader (präoperativ)	Periphere Gefäß-erkrankungen (präoperativ)	Vorhofflimmern (postoperativ neu)	Bemerkungen
1	W	Hemiparese links, Hemianopsie links	Embolie der rechten mittleren Hirnarterie	nein	nein	ja	Intraoperativ niedriger systemischer Blutdruck
2	M	Hemiparese links	Keine Zeichen	ja	ja	nein	Polycythemia vera, Intraoperativ eskalierte Hämotherapie, Intraoperativ niedriger systemischer Blutdruck,
3	M	Hemiparese links, Somnolenz	Keine Zeichen	nein	nein	ja	Präoperativ disseminierte zerebrale Embolie, Lebertransplantation
4	M	Hemiplegie links, Dysarthrie	Rechts präzentrale Embolie	ja	ja	ja	Präoperative Hirnembolie, Intraoperativ niedriger systemischer Blutdruck

**Tabelle 6: Charakteristika von Patienten mit frühem (*early*) Schlaganfall nach anOPCAB.** In der anOPCAB-Gruppe waren insgesamt 4 von 4485 Patienten betroffen. Relevante Bemerkungen sind in der letzten Spalte zusammengefasst. W = weiblich, M = männlich. Tabelle aus [76].

### 3.4.4 Schweregrad von Schlaganfällen und Verhältnis zur Mortalität

Bei allen Schlaganfallpatienten war in der CPB-Gruppe die Rate an schweren Schlaganfällen höher als die Rate an leichten Schlaganfällen. In dieser Gruppe kamen schwere Schlaganfälle nämlich zu 81,6% vor, während diese in der anOPCAB-Gruppe zu 59,1% vorkamen ( $p = 0,0199$ ).

In der CPB-Gruppe war zudem ein Schlaganfall mit einer höheren 30-Tage-Mortalität verbunden. Schlaganfallpatienten hatten dabei ein Mortalitätsrisiko von 7,0%, während bei Patienten ohne Schlaganfall eine 30-Tage-Mortalität von 1,6% beobachtet wurde ( $p < 0,0001$ ). In der anOPCAB-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der 30-Tage-Mortalität in den Untergruppen der Patienten mit bzw. ohne Schlaganfall (0,0% vs. 1,2%;  $p = 0,6003$ ). Bei Patienten aus beiden Gruppen erhöhte jedoch ein Schlaganfall das Sterblichkeitsrisiko insgesamt (5,8% vs. 1,4%;  $p < 0,0001$ ).

## **3.5 Nachweis der internen Validität der Studie**

### **3.5.1 Propensity-Score-Matching (PSM)**

Um Alternativen zur Einschätzung der internen Validität der Studie zu ermöglichen, wurde zusätzlich eine Neigungs-Score-basierte Fall-Kontroll-Analyse bzw. ein *Propensity-Score-Matching* (PSM) durchgeführt. Dabei wurde eine identische Anzahl von Patienten aus beiden Gruppen (On-Pump CABG vs. anOPCAB) ausgewählt (1:1), sodass diese „risikogleich“ waren. Für den Risikoabstand der beiden Patientengruppen (Caliper) wurde 0,15 festgelegt. Dieser Vergleich bestätigte erneut, dass anOPCAB die Gesamtschlaganfallrate sowie die frühe Schlaganfallrate signifikant reduzierte, während das verzögerte Schlaganfallrisiko durch anOPCAB nicht beeinflusst wurde. Insbesondere betrug das frühe Schlaganfallrisiko bei anOPCAB-Patienten  $< 0,1\%$ , verglichen mit einem 10-fach höheren Risiko bei CPB-Patienten.

### **3.5.2 Hintergrund: Die angewandten Statistiken für PSM**

Um die Validität der vorliegenden Studienergebnisse statistisch zu untermauern, wurde ein zusätzliches 1:1 – PSM [77] durchgeführt, wobei die *Nearest-Neighbour*-Methode mit einem Caliper von 0,15 verwendet wurde.

Der Neigungswert, definiert als die bedingte Behandlungswahrscheinlichkeit angesichts der Kovariaten, kann verwendet werden, um die Kovariaten in den beiden zu vergleichenden Gruppen auszugleichen und somit diese Verzerrung zu reduzieren. Um den Neigungswert zu schätzen, muss man die Verteilung der Behandlungs-

indikatorvariablen unter Berücksichtigung der beobachteten Kovariaten modellieren [77]. Die übereinstimmenden Variablen, alle kontinuierlich verteilt, umfassten dabei: Alter, Geschlecht, BMI, Klasse der CCS, ACS < 48 Stunden, VHF, Klasse der *American Society of Anesthesiologists*, linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30%, linke Hauptstammstenose, Erkrankungen der peripheren Gefäße und der Halsschlagader, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Serum-Kreatinin-Wert, Schlaganfall in der Vorgeschichte, Re-Operation und Notfall-Operation.

Nach Ausgleich der präoperativen Risikovariablen in den beiden Gruppen wurden Statistiken wie folgt angewendet: Deskriptive Statistiken werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts für alle kontinuierlichen Variablen dargestellt. Für direkte Vergleiche von Gruppen mit kontinuierlichen Variablen wurden zweiseitige *Student-t*-Tests oder *Mann-Whitney-U*-Tests durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden  $\chi^2$ -Tests für direkte Gruppenvergleiche durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen werden die 95%-CI's der Mittelwertunterschiede dargestellt, während für kategoriale Variablen die 95%-CI's des Verhältnisses der Anteile (nein/ja) angegeben werden. Das Auftreten eines postoperativen Schlaganfalls wurde wieder als kategoriale Variable betrachtet, da die Zeitpunkte der Genese und Diagnosestellung häufig nicht zusammenpassen. Eine Signifikanz wurde angenommen, wenn p-Werte < 0,05 waren. Die Datenanalyse wurde mit der SPSS-Software für Windows (Version 23; IBM Corporation, Armonk – NY) durchgeführt.

### **3.5.3 Patientencharakteristika im Gruppenvergleich nach PSM**

Das PSM führte zu 3743 Fall-Kontroll-Paaren. Diese Paare ergaben sich aus 8794 Patienten, die sich einer On-Pump CABG und 4485 Patienten, die sich einer anOPCAB unterzogen. Die Ergebnisse zeigten ein klares Gleichgewicht aller Kovariate ( $p = 0,5811$ ) [78]. Der relative multivariate Ungleichgewichtstest ergab vor dem *Matching* Werte von 0,9697 und nach dem *Matching* Werte von 0,9575 [79]. Keine der genannten Kovariate zeigte ein großes Ungleichgewicht auf ( $|d| > 0,25$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst dargestellt.

Covariate	Standardized mean difference	
	Before matching	After matching
Propensity	0.844	0.073
Age	0.045	0.010
Sex female	-0.077	-0.011
BMI	0.041	0.019
CCS $\geq 2$	-0.047	-0.035
ACS <48 h	-0.057	-0.007
AF	-0.005	-0.011
ASA $\geq 4$	0.010	0.013
LVEF <30%	0.210	-0.004
LMS	0.220	0.027
Redo surgery	0.139	0.021
CAD/PVD	-0.048	-0.026
PVD	0.014	-0.025
COPD	-0.359	-0.013
Creatinine	-0.104	-0.034
Stroke	0.015	-0.001
Emergency CABG	-0.035	-0.022

**Tabelle 7: Ausgleichsergebnisse für Kovariate vor und nach PSM (Zeitraum von 1998 bis 2014; insgesamt 3743 Paare).** Die Ergebnisse zeigen ein Gleichgewicht aller aufgelisteten Kovariate vor und nach *Matching*. Legende: Age, Alter; Female sex, weibliches Geschlecht; BMI, Body-Mass-Index; CCS, Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society; ACS, akutes Koronarsyndrom; AF, Vorhofflimmern; ASA, Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists*; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LMS, linke Hauptstammstenose; Redo surgery, Re-Operation; CAD, Erkrankung der Halsschlagader; PVD, periphere Gefäßerkrankung; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Creatinine, Kreatinin; Stroke, Schlaganfall; Emergency CABG, Notfall-CABG. Tabelle aus [76].

Die Übereinstimmungs- bzw. *Matching*-Qualität wurde weiter bestätigt, indem bei der Datenanalyse zusätzlich eine ROC-Kurve (engl. *Receiver Operating Characteristic Curve*) erstellt wurde (die Kurve ist hier nicht dargestellt). Dabei ergab die Fläche unter der Kurve einen Wert von 0,52 (95%-CI, 0,51 – 0,53). Ein Vergleich aller einzelnen präoperativen Variablen ergab somit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden verglichenen Gruppen anOPCAB vs. CPB. Die Ergebnisse der präoperativen Patientencharakteristika sind aufgeführt in Tabelle 8.

Variable	anOPCAB (n = 3743)	CPB (n = 3743)	P value
Age, y	66.4 ± 0.16	66.3 ± 0.15	.6537
Female sex, %	21.9	22.3	.6358
BMI	28.3 ± 0.08	28.2 ± 0.07	.4013
ASA ≥4, %	24.0	23.2	.6593
CPR <48 h, %	0.16	0.03	.0587
ACS <48 h, %	14.7	14.9	.7695
LVEF <30%, %	3.6	3.7	.7109
CCS ≥2, %	13.5	14.7	.0668
LMS, %	25.7	24.4	.2199
AF, %	3.7	4.0	.6307
Stroke, %	8.3	8.3	.9666
CAD/PVD, %	17.0	17.9	.2729
CAD, %	11.1	10.4	.3132
PVD, %	9.7	10.4	.2822
COPD, %	10.5	10.8	.6001
DM II, %	31.8	29.8	.0640
Creatinine, mg/dL	1.08 ± 0.01	1.11 ± 0.01	.0820
Emergency CABG, %	9.4	10.0	.3682

**Tabelle 8: Basis-Charakteristika präoperativer Variablen der anOPCAB- vs. CPB-Gruppe nach PSM (insgesamt 3743 Paare).** Die Variablen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen anOPCAB- und CPB-Patienten. Legende: Age, Alter; Female sex, weibliches Geschlecht; BMI, Body-Mass-Index; ASA, Klassifikation der American Society of Anesthesiologists; CPR, kardiopulmonale Reanimation; ACS, akutes Koronarsyndrom; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CCS, Klassifikation der *Canadian Cardiovascular Society*; LMS, linke Hauptstammstenose; AF, Vorhofflimmern; Stroke, Schlaganfall; CAD, Erkrankung der Halsschlagader; PVD, periphere Gefäßerkrankung; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DM II, Diabetes mellitus Typ II; Creatinine, Kreatinin; Emergency CABG, Notfall-CABG. Tabelle aus [76].

### 3.5.4 Ergebnisse anOPCAB vs. On-Pump CABG nach PSM

AnOPCAB führte zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Schlaganfall-Gesamtrisikos im Vergleich zur CPB-Gruppe (0,45% vs. 1,28%;  $p = 0,0001$ ), dargestellt Tabelle 9. Bei der Unterteilung von Schlaganfällen in frühe und verzögerte Schlaganfälle wurde gezeigt, dass ein anOPCAB die Wahrscheinlichkeit, dass ein Schlaganfall als „früher“ Schlaganfall auftritt, signifikant reduziert mit 17,6% vs. 64,6% bei CPB-

Patienten ( $p = 0,0009$ ; OR von 8,5 mit 95%-CI, 2,14 – 33,8). Die frühe Schlaganfallrate betrug nach einem anOPCAB 0,08% (95%-CI, -0,01% – 0,17%) und nach einem On-Pump CABG 0,83% (95%-CI, 0,54% – 1,12%;  $p < 0,0001$ ). Die verzögerten Schlaganfälle wurden jedoch durch die anOPCAB-Technik nicht signifikant reduziert mit 0,37% (95%-CI, 0,18% – 0,57%) bei anOPCAB- vs. 0,46% (95%-CI, 0,24% – 0,67%) bei CPB-Patienten ( $p = 0,5749$ ). Des Weiteren wurden direkte Gruppenvergleiche zwischen anOPCAB- sowie CPB-Patienten durchgeführt, um das Ergebnis konkret in Abhängigkeit von der Operationstechnik zu analysieren. Dabei war die Häufigkeit von einer Reanimation und Rethorakotomien in der anOPCAB-Gruppe signifikant geringer, während die postoperativen Serum-Kreatinin Werte in dieser Gruppe höher waren. Die 30-Tage-Mortalität zwischen den beiden Gruppen anOPCAB vs. CPB war jedoch gleich. Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Variable	anOPCAB (n = 3743)	CPB (n = 3743)	<i>P</i> value
Stroke, %	0.45	1.3	<b>.0001</b>
Major stroke, %	0.31	1.0	<b>&lt;.0001</b>
Early stroke, %	0.08	0.83	<b>&lt;.0001</b>
Major early stroke, %	0.05	0.65	<b>&lt;.0001</b>
Delayed stroke, %	0.37	0.46	.5749
Major delayed stroke, %	0.26	0.39	.3247
CPR, %	1.1	1.9	<b>.0060</b>
Rethoracotomy, %	1.6	2.5	<b>.0060</b>
Reintubation, %	2.0	2.5	.1370
Creatinine, mg/dL	1.26 ± 0.02	1.18 ± 0.02	<b>.0010</b>
CVVHDF, %	3.9	3.2	.1326
30-Day mortality, %	1.3	1.6	.2448

**Tabelle 9: Postoperatives Outcome im direkten Gruppenvergleich; anOPCAB- vs. CPB-Gruppe nach PSM (insgesamt 3743 Paare).** AnOPCAB führt zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Gesamtschlaganfallrisikos und früher Schlaganfälle im Vergleich zur CPB-Gruppe. P-Werte, die statistisch signifikante Unterschiede anzeigen, sind fett gedruckt. Legende: Stroke, Schlaganfall; CPR, kardiopulmonale Reanimation; Creatinine, Kreatinin; anOPCAB, anaortische koronare Bypass-Operation ohne HLM; CPB, kardiopulmonaler Bypass; CVVHDF, kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration; 30-Day mortality, 30-Tage-Mortalität. Tabelle aus [76].

## 4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit berichtet über klinische Ergebnisse 10 Jahre nach Einführung von anOPCAB zur myokardialen Revaskularisationstherapie an einer einzigen Institution, in der die anOPCAB-Technik routinemäßig als Verfahren der ersten Wahl angewandt wurde. Hierbei haben die Patienten das gesamte neurologische sowie kardiovaskuläre Risikospektrum nicht selektierter CABG-Patienten abgedeckt, wodurch einer potenziellen Verzerrung der Studienteilnahme sowie der Selektionsverzerrung von Berkson [80] entgegengewirkt werden konnte. In der Datenanalyse konnte bereits vor der Risikoadjustierung (Kapitel 3.5) gezeigt werden, dass sich die Patientencharakteristika in der anOPCAB sowie On-Pump CABG-Gruppe kaum unterscheiden (Tabelle 5) und wenn, waren diese ohne statistische Relevanz. Dies bedingt zusammen mit der Tatsache, dass seit Beginn dieser Studie die Schlaganfälle prospektiv erfasst wurden, eine hohe Validität und Aussagekraft der Ergebnisse aus der hier zugrundeliegenden Arbeit.

Bezogen auf die Fragestellung dieser Arbeit, konnte aufgrund der bislang am höchsten publizierten Fallzahl an anOPCAB erstmals eine differenzierte Betrachtung der Inzidenz sowie des zeitlichen Auftretens des seltenen Ereignisses „Schlaganfall“ erfolgen, was ebenfalls für eine hohe Reliabilität und Validität des vorliegenden Studiendesigns spricht. Bei der Größenordnung der analysierten Patientenkohorte konnte schlussendlich gezeigt werden, dass anOPCAB die perioperative Gesamtschlaganfallrate im Vergleich zum konventionellen On-Pump CABG signifikant reduziert. Insbesondere wurde jedoch durch diese Arbeit erstmals darüber berichtet und nachgewiesen, dass anOPCAB die Schlaganfallinzidenz „zeitabhängig“ beeinflusst (Abb. 13).

Die Ergebnisse zeigen hier eindeutig, dass die anOPCAB-Technik, durch die Vermeidung jeglicher Manipulation der Aorta, ein wirksames Instrument zur Minimierung des Risikos früher Schlaganfälle (*early strokes*) ist. Das Verständnis des zeitlichen Zusammenhangs ist ein enorm wichtiger Schritt in der Schlaganfallprävention und individuellen Therapieplanung für Patienten mit einer KHK, die eine chirurgische Koronarrevaskularisation erhalten. Verzögerte Schlaganfälle (*delayed strokes*) wurden durch diese Technik nicht beeinflusst und müssen im Hinblick auf eine erfolgreiche Reduktion oder gar Eliminierung zukünftig noch weiter erforscht werden.

## 4.1 Die Bedeutung von anOPCAB in bisherigen Studien

Charakteristisch für die bisher durchgeführten Studien zu anOPCAB sind, dass das chirurgische Verfahren nicht routinemäßig angewendet worden war, sondern durch willkürliche Selektion zum Einsatz kam und meist deutlich weniger als die Hälfte der CABG-Patienten mit dieser Technik operiert wurden. Demnach lag bislang bezüglich der Beurteilung des Verfahrens ein beträchtlicher Selektionsbias vor. Auch die Tatsache von kleineren Fallzahlen in bisherigen Studien, für ein Ereignis wie dem Schlaganfall mit einer niedrigen Ereignisrate, erschwerte die Interpretation hinsichtlich der Validität und Reliabilität. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund der sich dahinter verbergenden unterschiedlichen Krankheitsbildern, wie dem *early stroke* und *delayed stroke*, ergaben sich damit insgesamt Unsicherheiten in der Beurteilung der Effektivität, der Sicherheit und des Wirkmechanismus des anOPCAB-Verfahrens.

Während die Anwendung der OPCAB-Technik in den meisten bedeutenden Studien zu keiner Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit führte, zeigten die wenigen Serien zur anOPCAB-Technik Schlaganfall-Inzidenzen von nur 0,2-0,5% [10] und damit deutlich niedrigere Inzidenzen als bei den konventionellen Bypass-Operationen. Ein Nachteil dieser Studien ist allerdings, dass bislang deren Fallzahl zum einen nicht groß genug war, um statistisch tragbare Aussagen treffen zu können und zum anderen sie keine konsekutiven Studien darstellen und daher ein Selektionsbias hin zu „weniger komplizierten“ Patienten, die mit dieser technisch „komplexeren“ Operation versorgt wurden, wahrscheinlich ist.

In der vorliegenden Arbeit konnte darüber hinaus erstmals gezeigt und bestätigt werden, dass sich die als „komplex“ bekannte anOPCAB-Technik, tatsächlich als „Routineverfahren“ für die allermeisten CABG-Patienten unkompliziert und erfolgreich anwenden lässt – vorausgesetzt man beherrscht die operative Technik.

## 4.2 Reduktion perioperativer Schlaganfälle

### 4.2.1 *Early Strokes* nach CABG – ein gelöstes Problem

Bevor die vorliegende Arbeit im MediClin Herzzentrum Lahr startete, wurde bereits seit den 1990er Jahren im Herzzentrum Lahr eine prospektive Datenbasis inklusive sorgfältiger neurologischer Dokumentation systematisch erfasst, um Risikofaktoren eines perioperativen Schlaganfalls zu identifizieren. Das Ziel dabei war unter anderem, relevante Risikofaktoren genau zu definieren und bewusst zu kontrollieren, um das postoperative Schlaganfallrisiko weitestgehend zu minimieren oder idealerweise zu eliminieren. Im Rahmen dieser prospektiven Datenanalyse über mehrere Jahre, konnten einige klare Risikofaktoren für einen perioperativen Schlaganfall beschrieben werden, darunter z.B. die Art der Aortenkanülierung bei On-Pump-Patienten [81], eine hohe präoperative Leukozytenzahl [82] und ein undiagnostizierter Diabetes mellitus [83]. In den darauffolgenden Jahren belief sich in der Institution die Gesamtinzidenz von Schlaganfällen auf etwa 1,4% [76]. Die Bestimmung des Einflusses verschiedener Aortenklemmstrategien auf die Inzidenz zerebraler Embolien während CABG war von fortführendem Forschungsinteresse, wobei in verschiedenen Studien wiederholt gezeigt werden konnte, dass die „*Clampless*“-Methode hinsichtlich der Vermeidung postoperativer Schlaganfälle vorteilhafter war [84, 85].

Zur weiteren Reduktion der postoperativen Schlaganfallrate wurde anschließend versucht, den mutmaßlichen „Schlüselfaktor“ chirurgisch verursachter Schlaganfälle, d.h. die Manipulation an der Aorta, herauszuarbeiten und diese zu kontrollieren. Dazu wurde die neuere und technisch anspruchsvollere anOPCAB-Technik als „Routineverfahren“ auf institutioneller Ebene in der gesamten Abteilung der Herzchirurgie im Zentrum Lahr erfolgreich implementiert. Nach einer 10-jährigen Datenerhebung konnte als Hauptergebnis der hier vorliegenden Arbeit schließlich gezeigt werden, dass in einer sehr großen Serie von konsekutiven anOPCAB-Patienten, die koronare Bypasschirurgie mit einer stabilen allgemeinen Schlaganfallrate von 0,49% (95%-CI, 0,29% – 0,69%) durchgeführt werden kann. Darüber hinaus konnte ebenfalls gezeigt werden, dass nach der routinemäßigen Einführung der anOPCAB-Technik, die Gesamtschlaganfallrate für alle CABG-Patienten in einem einzigen Zentrum signifikant

reduziert werden konnte. Insbesondere zeigte sich in der hier zugrundeliegenden großen Kohortenstudie, dass anOPCAB das Risiko für frühe (*early*) Schlaganfälle signifikant auf  $< 0,09\%$  (95%-CI, 0,00% – 0,18%) senkt und somit das Problem früher Schlaganfälle durch chirurgische Manipulation mit anOPCAB gelöst zu sein scheint.

Die Differenzierung post(perio-)operativer Schlaganfälle in frühe (*early*) und verzögerte (*delayed*) Schlaganfälle ist von größtem Interesse, da die pathophysiologischen Mechanismen recht unterschiedlich zu sein scheinen. Unter allen bisher veröffentlichten Studien hatten bislang nur drei Arbeiten konkret zwischen frühen und verzögerten Schlaganfällen unterschieden und berichteten dabei über reduzierte Inzidenzen „früher“ Schlaganfälle (*early strokes*) [86-88]. In der ersten Studie mit insgesamt 4823 CABG-Patienten, darunter 1553 Patienten ohne aortale Manipulation, konnten Calafiore et al. bereits 2002 zeigen, dass die „Aortenmanipulation“ als Risikofaktor für Schlaganfälle im Allgemeinen mit einem hohen OR von 7,2 ( $p < 0,001$ ) eine entscheidende Rolle spielt, während eine Unterlassung dessen, insbesondere frühe Schlaganfälle reduzierte [86].

Die Tatsache, dass anOPCAB in unserer Studie gezielt frühe, aber nicht verzögerte Schlaganfälle verhindert hat, bestätigt die Hypothese, dass eine Embolie aus der thorakalen Aorta die Hauptursache für chirurgische Schlaganfälle ist. Dabei sind vor allem drei Arten der sog. „Aortenmanipulation“ besonders zu berücksichtigen: 1.) Das Einführen der arteriellen CPB-Kanüle [81] sowie der „Sandstrahleffekt“, der durch den Hochgeschwindigkeitsstrahl der Kanüle gegen die Aortenwand hervorgerufen wird [81, 89, 90]; 2.) Die totale Aortenabklemmung („*Cross-Clamp*“) für den kardioplegischen Herzstillstand und 3.) Die teilweise Abklemmung („*Side-Clamp*“) der Aorta zum Nähen der proximalen Anastomosen.

Außerdem haben Studien mit epiaortalem Ultraschall [91] und transösophagealer Echokardiographie [90, 92] während einer CABG-Operation bildmorphologisch gezeigt, dass CABG mit Manipulation der Aorta relevante Arterienwandschäden induziert, wobei Plaque-Rupturen mit Lokalisationen entlang der gesamten aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens identifiziert werden konnten [90-92]. Darüber hinaus korreliert in einer weiteren Studie das Ausmaß der echokardiographisch nachgewiesenen Atherosklerose mit der magnetresonanztomographisch diagnostizierten Anzahl von Hirnembolien [93].

Da in Zusammenschau der vorliegenden Datenlage jede Art von Aortenmanipulation als Risikofaktor für einen Schlaganfall betrachtet werden muss, können herkömmliche OPCAB-Verfahren mit einem „*Side-Clamp*“ oder mit dem Einsatz von automatischen Anastomose-Geräten, das Auftreten von Schlaganfällen nicht, zumindest nicht maßgeblich, reduzieren [94]. Dies wird möglicherweise die zugrundeliegende Ursache der Schlaganfallrate zwischen 1% und 2% sein, über die in früheren großen randomisierten kontrollierten Studien berichtet wurde [58-60]. Die multivariaten Subgruppen-Analysen in der hier vorliegenden Arbeit bestätigten außerdem auch, dass „*Side-Clamp*“-OPCAB, als eine „weniger“ manipulative Operationstechnik, das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu On-Pump CABG nicht signifikant senken konnte (Abb. 15).

Des Weiteren wurde neulich gezeigt, dass bereits existierende und auch in der Herzchirurgie weit verbreitete Risikovorhersage-*Scoring*-Systeme, wie z.B. das STS-Risikomodell [40] und EuroSCORE II [38], das Mortalitätsrisiko sowie die Schlaganfallrate für anOPCAB signifikant überschätzen [95]. Die Ergebnisse dieser Studie deuten folglich „indirekt“ darauf hin, dass anOPCAB die operative Sterblichkeit und das Auftreten von postoperativen Schlaganfällen absolut senken kann, im Vergleich zu konventionellen CABG. Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass das Problem „früher“ Schlaganfälle mit der anOPCAB-Technik, angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und vor dem Hintergrund der hier diskutierten Ergebnisse verschiedener Studien, gelöst zu sein scheint.

#### **4.2.2 *Delayed Strokes* nach CABG – ein ungelöstes Problem**

Während das Risiko für frühe Schlaganfälle mit dem anOPCAB-Ansatz praktisch eliminiert werden kann, scheinen immerhin noch andere Strategien notwendig zu sein, um das Risiko für verzögerte Schlaganfälle zu reduzieren. Bevor präventive Strategien postuliert werden, sollten zunächst die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen diskutiert werden, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Wie andere Studien bereits zeigten, war auch in der hier vorliegenden Arbeit z.B. das VHF ein unabhängiger Risikofaktor für einen verzögerten Schlaganfall (Abb. 14 C).

Neuere Studien konnten jedoch die tatsächliche Rolle des prophylaktischen Verschlusses des linken Herzhohrs im Hinblick auf die Verringerung der postoperativen Schlaganfallinzidenz nicht vollständig klären [96].

Ein weiterer Ansatz zur Bewältigung von VHF-assoziierten Schlaganfällen ist eine intensivierete Antikoagulation, die insbesondere bei OPCAB-Patienten von Vorteil sein könnte, zumal berichtet wurde, dass es bei diesen Patienten zu einer Hyperkoagulabilität kommt [97]. Es ist bereits länger bekannt, dass die postoperative Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) das Risiko eines MI, Schlaganfalls oder kardiovaskulären Todes um ein Fünftel bei Patienten mit KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung oder peripheren Gefäßerkrankungen senkt [98]. Dabei ist ASS ebenfalls wirksam bei der Prävention von Transplantatversagen nach CABG [98]. Inwiefern eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung diese Endpunkte positiv beeinflusst, ist seit einigen Jahren von großem Forschungsinteresse. Eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel war in vergangenen Studien jedoch in Bezug auf die Reduzierung von postoperativem Schlaganfall, MI oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen einer ASS-Monotherapie nicht überlegen [99, 100], während die Häufigkeit von größeren und kleineren Blutungen dabei angestiegen war [100]. Alternative Antikoagulationsstrategien wurden bisher ebenfalls überprüft, wie z.B. Ticagrelor- vs. ASS-Monotherapie nach CABG, u.a. in der TiCAB-Studie, wobei Ticagrelor im Vergleich zu ASS keine Reduktion der Rate an kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem MI, Schlaganfall, wiederholter Revaskularisation oder Blutungen 1 Jahr nach CABG zeigte [101, 102].

Bezüglich der dualen Plättchenhemmung wurden mehrere Studien durchgeführt. Eine neulich erschienene Meta-Analyse [103], welche vier randomisierte klinische Studien beinhaltete, darunter die TAP-CABG- [104], DACAB- [105], TARGET- [106], POPular-CABG-Studie [107], verglich jeweils den Effekt von Ticagrelor plus ASS oder Ticagrelor-Monotherapie vs. ASS-Monotherapie. Dabei war die duale Plättchenhemmung im Vergleich zur ASS-Monotherapie mit einem signifikant geringeren Risiko für die Kombination aus Vena-Saphena-Transplantatversagen oder kardiovaskulärem Tod assoziiert (13,9% vs. 23,4%), jedoch nicht mit einem signifikant geringeren „MACE“-Risiko (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*), bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem MI oder Schlaganfall [103].

Eine etwas andere Antikoagulationsstrategie mit ASS- vs. Rivaroxaban-Monotherapie oder die Kombination aus beiden zusammen zeigte im COMPASS-Trial [108] folgende Ergebnisse: Zwar reduzierte die Kombination von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS oder Rivaroxaban 5 mg zweimal täglich allein vs. ASS allein nicht das Transplantatversagen bei kürzlich durchgeführter CABG, jedoch zeigte die Kombination von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich zusätzlich zu einmal täglich ASS das Risiko für die Kombination aus MI, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod um 24% senkt. Umgekehrt wurde jedoch ein relativer Anstieg von 70% bei der breiteren Definition von „schweren Blutungen“ beobachtet [108]. Diese Tatsache wurde weiter untersucht, indem diesbezüglich eine Analyse des klinischen Nettonutzens (NCB, engl. *Net Clinical Benefit*) durchgeführt wurde, welches eine entscheidende Relevanz darstellt. Dabei wurde die Hinzunahme von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich zur ASS-Monotherapie bei Patienten mit chronischer Gefäßerkrankung aus der COMPASS-Studienkohorte (Intention-to-treat-Studienpopulation) bewertet. Das vordefinierte Ergebnis war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, MI, tödlicher Blutung oder symptomatischer Blutung in ein kritisches Organ [109]. Im Vergleich zur ASS-Monotherapie zeigte die Kombination von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS weniger NCB-Ereignisse, hauptsächlich durch Verhinderung von insbesondere Schlaganfällen und kardiovaskulärer Mortalität, während schwere Blutungen weniger häufig bzw. mit geringeren klinischen Auswirkungen auftraten. In ausgewählten Untergruppen mit hohem Risiko, einschließlich Patienten mit polyvaskulärer Erkrankung ( $\geq 2$  von Atherosklerose betroffene Gefäßbetten), eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz und/oder Diabetes mellitus, wurde sogar eine größere absolute Risikoreduktion für das Auftreten eines NCB-Ereignisses beobachtet [109]. Die Ergebnisse sollten zu bedenken geben, dass gerade bei kritischen Patienten eine Antikoagulationsstrategie mit ASS und Rivaroxaban 2 x 2,5mg eine zu erwägende Therapieoption für die Reduzierung von verzögerten Schlaganfällen sein könnte.

Neben VHF und den geschilderten Antikoagulationsstrategien sollten jedoch auch Cofaktoren für die Entstehung von verzögerten Schlaganfällen oder Schlaganfällen im Allgemeinen beachtet werden. Eine regionale oder globale zerebrale Hypoperfusion könnte dabei ein sehr wichtiger Cofaktor sein und eine zentrale Rolle spielen, da hierdurch das Auswaschen zerebraler Embolien beeinträchtigen sein kann. Pathophysiologisch kann dies folgendermaßen erklärt werden:

Wenn sich eine Arterie verengt, nimmt die Blutflussgeschwindigkeit innerhalb der Mitte der Arterie zu und die Flusstrennung wird ausgeprägter. Der Fluss ist dann in einigen Teilen der Arterie, insbesondere am äußeren Umfang des Restlumens, reduziert. Wenn sich ein subtotaler oder totaler Verschluss einer Arterie entwickelt, nimmt der Blutfluss aufgrund des reduzierten Flussvolumens ab und die Blutflussgeschwindigkeit wird ebenfalls verringert. Die antegrade Perfusion wird demnach weniger effektiv. Diese dadurch „verringerte Durchblutung“ und Druckverringerung reduzieren das Auswaschen und den Durchsatz von Embolien, insbesondere in entfernten Grenzzonenabschnitten des Hirnkreislaufs. Hypoperfusion und Embolie sind also Begleiter, die miteinander interagieren und sich gegenseitig potenzieren, um einen Hirninfarkt zu fördern und zu verstärken [110]. Bei der Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass eine Erkrankung der Halsschlagader, welche möglicherweise eine solche regionale Hypoperfusion verursachen kann, ein Risikofaktor für einen postoperativen Schlaganfall im Allgemeinen sowie auch speziell für frühe und verzögerte Schlaganfälle ist, wie in den bereits dargestellten univariaten und multivariaten Analysen gezeigt wurde. Hieraus lässt sich für die Zukunft ableiten, dass CABG-Patienten im Rahmen der präoperativen Vorbereitung z.B. eine Dopplersonographische-Untersuchung der Halsgefäße erhalten könnten, um das Ausmaß der Atherosklerose im Hinblick auf die Relevanz der Hirnperfusion zu objektivieren. Auf diese Weise können Rückschlüsse und präoperative Handlungsmaßnahmen abgeleitet und ggf. durchgeführt werden. An dieser Stelle sollte nochmal auf Tabelle 6 Bezug genommen werden, in der die Charakteristika von Patienten mit frühem Schlaganfall (*early stroke*) nach anOPCAB dargestellt wurden. Ein gemeinsames Merkmal dieser betroffenen Patienten war vor allem der intraoperativ auffällig niedrige systemische Blutdruck, welches wiederum die hier diskutierte Hypothese bezüglich zerebraler Minderperfusion weiter untermauert.

Zusätzlich zur Embolie kann auch eine lokale prothrombotische Aktivität in den Hirnarterien, die auch mit einer perioperativen Hypotonie und postoperativer Hyperkoagulabilität interagiert, einen Hirninfarkt auslösen. Zusammenfassend sollten insbesondere Patienten mit Schlaganfällen in der Vorgeschichte oder schwerer multifokaler Atherosklerose als „anfällige“ Kandidaten für einen perioperativen Schlaganfall durch Hypotonie, beeinträchtigte Kompensation der zerebralen Hypoperfusion und Endotheliale-Dysfunktion angesehen werden [86]. Dies könnte wiederum erklären, weshalb Schlaganfälle in der Vorgeschichte und periphere

Gefäßerkrankungen als unabhängige Risikofaktoren für frühe und verzögerte Schlaganfälle sowohl in unserer Kohorte als auch in den bisher von anderen Studien untersuchten Kohorten nachgewiesen wurden [57, 111].

Aus den an dieser Stelle diskutierten Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und den Ergebnissen vorangegangener Studien lässt sich letztendlich ableiten, dass man insbesondere bei Hochrisikopatienten eine kontinuierliche perioperative hämodynamische Stabilität als entscheidenden Faktor ansehen und intraoperativ gewährleisten muss, um nicht nur frühe, sondern auch verzögerte postoperative Schlaganfälle zu verhindern. Strategien zur Eliminierung der anderen zuvor genannten Einflussfaktoren wie z.B. kardiale Embolien und Gerinnungsstörungen müssen im Allgemeinen in der Zukunft noch weiter erforscht werden, um diese zu verhindern und möglichst zu eliminieren.

#### **4.2.3 Möglichkeiten zur routinemäßigen Etablierung von anOPCAB**

Um die anOPCAB-Technik als Routineverfahren zu etablieren, stehen verschiedene Ansätze zur Diskussion. Für die hier zugrundeliegende Arbeit wurde im Herzzentrum Lahr direkt eine generelle Umstellung von der konventionellen On-Pump CABG auf eine anOPCAB angestrebt, um zum einen das komplette Risikospektrum der Patienten abzudecken und zum anderen einen schnelleren Erfahrungsgewinn zu ermöglichen.

Die technische Komplexität von anOPCAB wurde bislang als Einschränkung der routinemäßigen Anwendung dieser Operationstechnik angesehen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion oder intramuskulären Koronararterien. Dies führte bei der Anwendung häufig zu einem Ungleichgewicht der Risikofaktoren zwischen anOPCAB- und On-Pump-Patienten. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch die anOPCAB-Technik als Methode der Wahl für alle CABG-Patienten unabhängig vom individuellen Risikospektrum eingesetzt werden. Auch Notfälle und Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder akutem MI wurden mit mittels des anOPCAB-Verfahrens operiert, während Patienten mit kardiogenem Schock a priori von der Studie ausgeschlossen wurden. Abweichungen von der Routinemethode wurden teilweise durch die individuelle Koronaranatomie mit erwarteten hämodynamischen oder

technischen Bedenken unternommen. Allgemein gilt jedoch, dass die individuelle Revaskularisierungsstrategie bei anOPCAB für jeden einzelnen Patienten präoperativ sorgfältig und konkret geplant werden muss, welches den Operateuren bewusst sein sollte.

Wie bereits erörtert, ist ein häufig angeführtes Argument gegen den breiten Einsatz und die Etablierung von anOPCAB, die technische Schwierigkeit des Eingriffs. Trotz der angenommenen technischen Komplexität des anOPCAB-Verfahrens konnte jedoch in dieser Arbeit wider Erwarten gezeigt werden, dass die Operationszeiten im Vergleich zu den CPB-Eingriffen nicht verlängert waren. Außerdem wurde in dieser nicht verlängerten Operationszeit dennoch bei den meisten anOPCAB-Patienten eine vollständige Revaskularisierung mit arteriellen Transplantaten erreicht, welches den Strategien mit venösen Transplantaten als überlegen angesehen wird. Es wurde gezeigt, dass OPCAB mit mehreren arteriellen Transplantaten genauso sicher ist wie herkömmliche On-Pump CABG und hervorragende Langzeitüberlebensraten erzielt [112].

Trotz der Vermeidung jeglicher Aortenmanipulation traten in dieser Arbeit bei 4 von 4485 anOPCAB-Patienten ein postoperativer Schlaganfall auf, wobei die Merkmale dieser Patienten in Tabelle 6 genauer beschrieben wurden. Wie bereits erwähnt, war bei diesen Patienten die intraoperative hämodynamische Instabilität ein wichtiges gemeinsames Merkmal. Dieses Szenario kann bei anOPCAB-Patienten insbesondere während der Revaskularisation der linken lateralen und unteren Myokardwand auftreten und die zerebrale Sauerstoffsättigung bei bis zu 15% der Patienten verringern [113]. Ebenfalls kann der Anstieg des postoperativen Serum-Kreatinins in der anOPCAB-Gruppe, bei präoperativ eher niedrigen Werten, auch auf eine hämodynamische Instabilität während des intraoperativen Verlaufs hindeuten. Dieses Problem sollte jedoch nicht primär spezifisch der anOPCAB-Technik zugeschrieben werden, sondern könnte auch auf die Lernkurve der Institution mit allen Beteiligten, darunter auch des Anästhesiologen und des einzelnen Chirurgen, zurückgeführt werden. In diesem Zusammenhang ist die Notwendigkeit alle Chirurgen und Anästhesiologen der Fachabteilung zu schulen und zu coachen, eine der größten Herausforderungen bei der Implementierung von anOPCAB als Routineverfahren in einer spezialisierten Klinik.

Ein alternativer Denkansatz zu einer generellen Umstellung von On-Pump CABG auf anOPCAB und Etablierung dieser als Routineverfahren, könnte die präoperative Identifizierung von Patienten mit hohem Schlaganfall-„Risikoprofil“ sein, bei denen die „*aortic no-touch*“-Technik dann selektiv angewendet wird. In dieser Fallkonstellation wäre das Screening mit präoperativer Computertomographie und transösophagealer Echokardiographie oder sogar intraoperativer epiaortaler Ultraschallbildgebung ein wichtiges Instrument zur Auswahl von Patienten mit relevanten Aortenplaques [85] und dem damit verbundenen erhöhten Schlaganfallrisiko. Bedenken hinsichtlich des geschilderten Vorgehens mit spezialisierten Teams hängen mit der fehlenden institutionellen Routine und der Notwendigkeit des Wechsels des vorbereiteten OP-Teams bei intraoperativer Diagnose einer höhergradigen aortalen Atherosklerose zusammen. Weiterhin müsste bei einer großen Patientenkohorte dann erneut evaluiert werden, ob dieser Ansatz tatsächlich alle Risikopatienten identifizieren kann und die Schlaganfallrate insgesamt im gleichen Maße senkt, wie das Konzept der Routineanwendung der anOPCAB-Technik. Im Allgemeinen erfordert die Etablierung erfolgreicher anOPCAB-Programme Subspezialisierungen und fokussierte Interessengruppen im Fachkreis, die sich der Verbesserung der CABG-Ergebnisse widmen und weiter ausarbeiten.

#### **4.2.4 HRQoL nach herzchirurgischen Eingriffen**

In dieser Arbeit und besonders im Diskussionsteil sollte nicht unerwähnt bleiben, dass das postoperative *Outcome* nach einem CABG oder allgemein nach herzchirurgischen Eingriffen, nicht ausschließlich von dem Auftreten oder Nicht-Auftreten eines Schlaganfalls abhängig ist. Denn das primäre Ziel herzchirurgischer Eingriffe ist die Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten, einschließlich Symptome, Funktionsstatus und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, engl. *Health-Related Quality of Life*), welche maßgeblich zum Langzeiterfolg des postoperativen *Outcomes* beitragen. Das Konzept und die Definition von HRQoL überschneidet sich mit dem von „Gesundheit“ und „Lebensqualität“ (QoL, engl. *Quality of Life*). Dies kann zwar zu Verwirrungen führen, dennoch gibt es dabei klare Unterscheidungen [114].

Die Verbesserung der HRQoL nach herzchirurgischen Eingriffen wurde durch eine Reihe von Studien belegt, wobei allerdings unterschiedliche HRQoL-Instrumente, verschiedene statistische Methoden und unterschiedliche postoperative Follow-Up-Intervalle verwendet wurden [115, 116]. Unter den bislang häufig verwendeten Instrumenten befinden sich z.B.: NHP (engl. *The Nottingham Health Profile*) [117], SF-36 (engl. *Short Form 36*) [118] sowie Euro-QoL [119], auf die im Einzelnen an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

Die HRQoL-Messungen bewerten dabei die subjektive Wahrnehmung des einzelnen Patienten in Bezug auf die eigenen körperlichen und geistigen Funktionen [120]. In den letzten Jahren hat sich ein wachsendes Interesse entwickelt, die gesundheitsbezogenen Ergebnisse von chirurgischen, interventionellen und medizinischen Behandlungen durch Evaluation der HRQoL zu messen, insbesondere in der Herz-Kreislauf-Medizin [115, 120, 121]. Frühere Studien haben gezeigt, dass CABG häufig zu einer verbesserten HRQoL führt [122, 123]. Nach erfolgreicher Herzoperation hat sich des Weiteren gezeigt, dass eine Rehabilitation für die kontinuierliche Verbesserung der HRQoL und die Sekundärprävention von großer Bedeutung ist [124]. Eine Besserung tritt meistens innerhalb der ersten Monate nach der Operation ein. Daher wird meistens erst sechs Monate nach dem chirurgischen Eingriff eine Bewertung der stabilen HRQoL und des Gesundheitszustands durchgeführt [125, 126].

Auf dem Gebiet der Herzchirurgie bieten die HRQoL-Parameter eine messbare Beurteilung des Patientennutzen im Hinblick auf die Wiederherstellung der Lebensqualität nach herzchirurgischen Eingriffen, welche für die postoperative Betreuung und Therapiekonzepte von relevanter Bedeutung sind. Außerdem können diese Instrumente die Prognosegenauigkeit verbessern, indem sie die traditionellen Modelle der präoperativen Risikobeurteilung hinsichtlich der Morbiditäts- und Mortalitätsergebnisse nach dem Eingriff ergänzen [127].

Erste Ansätze zur Entwicklung eines *Screening*-Instrumentes, das in Zukunft bei der Identifizierung von Risikopatienten helfen kann, um in dieser Patientengruppe präventiv besondere Behandlungen und Aufmerksamkeit vorzunehmen, wurden in der 2020 veröffentlichten Kohortenstudie mit 6099 Patienten nach herzchirurgischem Eingriff beschrieben, wobei 60% darunter eine isolierte CABG erhielten: „*Health-related quality*

*of life after heart surgery – Identification of high-risk patients: A cohort study*“ [128]. Die Daten dieser Studie stammen aus demselben Datenerfassungssystem des Herzzentrum Lahr, welche für die vorliegende Dissertationsarbeit verwendet wurde. In der genannten HRQoL-Studie, welches die Daten mit dem *Nottingham Health Profile* (NHP) [117] erhoben hat, wurde unter anderem dargelegt, dass ein signifikanter Anteil der Patienten nach einer Herzoperation über einen schlechteren HRQoL im Vergleich zur alters- und geschlechtsangepassten normalen gesunden Bevölkerung berichtete. In den Ergebnissen wurde ein interessantes Zusammenspiel von somatischen und vor allem soziodemografischen Faktoren dargelegt, die mit einer eingeschränkten HRQoL assoziiert waren. Zum Beispiel präsentierten sich soziodemografische Variablen als wichtige Cofaktoren für Dyspnoe und Brustschmerzen. Das Studienteam legte einen ersten Ansatz zur Entwicklung eines Risikomodells dar, welches diese Risikopatienten identifiziert. Dies sollte wiederum Wege für die weitere Erforschung von HRQoL nach Herzoperationen eröffnen und zukünftig zur Bewältigung von HRQoL-Problemen im Besonderen bei herzchirurgischen Patienten beitragen [128, 129].

### **4.3 Limitationen der Studie**

Eine Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist das retrospektive Design mit On-Pump CABG-Patienten, die hauptsächlich in früheren Jahren und anOPCAB-Patienten, die hauptsächlich in den letzteren Jahren operiert wurden. Der schnelle Wechsel zu einem anOPCAB als Routineverfahren gleicht jedoch typische Studienverzerrungen aus, wie bereits in dem Kapitel Ergebnisse präsentiert wurde.

Bei den in dieser Studie eingeschlossenen und analysierten Patienten wurde kein präoperatives Routine-*Screening* auf Atherosklerose der Aorta bzw. der Aorta ascendens durchgeführt. Dies hätte jedoch wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Wahl der Operationstechnik gehabt, da in früheren Jahren anOPCAB nicht verfügbar war und in späteren Jahren alle Patienten, auch solche mit oder ohne auffälliges Atherosklerose-Profil, ein anOPCAB als Routinetechnik erhielten.

Ein weiterer, möglicherweise limitierender Faktor der vorliegenden Arbeit ist, dass ein Neurologe nur bei neurologischen Beeinträchtigungen konsultiert wurde, während Patienten ohne neurologische Ereignisse nicht routinemäßig von einem Neurologen

untersucht wurden. Daher könnten insbesondere leichte Hirninfarkte, ohne klinisch ausgeprägter Symptomatik, unentdeckt geblieben sein. Um diesem Aspekt jedoch gerecht zu werden, wurden in die Auswertung der Studiendaten nur Schlaganfälle mit Symptomen eingeschlossen, die länger als 24 Stunden andauerten, was es wiederum unwahrscheinlich macht, dass dieser Effekt die Ergebnisse der Studie wesentlich verändert haben könnte. Auf diese Weise wurden auch TIA's prinzipiell nicht in die Studie eingeschlossen.

#### **4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Unerwünschte neurologische Ereignisse nach CABG stellen für eine signifikante Anzahl von Patienten sowohl kurz- als auch langfristig verheerende Folgen dar. Der Mechanismus, durch den intraoperative und frühe postoperative neurologische Ereignisse auftreten, hängt hauptsächlich mit der Atheroembolisation und den Auswirkungen des CPB zusammen. Die vorliegende Arbeit hat zwei klare unterschiedliche Risikofaktorprofile für frühe vs. verzögerte Schlaganfälle nach CABG ergeben.

Die Implementierung der anOPCAB-Technik als Routinemethode für alle Bypass-Patienten unabhängig vom Risikospektrum und die Vermeidung jeglicher Manipulation der Aorta senkte die Gesamtschlaganfallrate auf 0,49%. Insbesondere das Risiko für frühe Schlaganfälle wurde nahezu eliminiert (0,09%), so dass ein präoperativer Patient mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,9% davon ausgehen kann, ohne fokale neurologische Ausfälle von der Narkose zu erwachen. Die hier dargelegten und diskutierten Ergebnisse haben mittlerweile auch die Leitlinienempfehlungen zur Revaskularisierungsstrategie der ESC/EACTS maßgeblich beeinflusst [27].

An dieser Stelle sollte außerdem betont werden, dass durch die Implementierung der anOPCAB-Technik nicht nur die Gesamtschlaganfallrate sowie frühe postoperative Schlaganfälle reduziert werden können, sondern auch die bereits in der Einleitung ausführlich beschriebenen Komplikationen eines On-Pump CABG-Eingriffs, welche auf den CPB zurückzuführen sind, dadurch verhindert werden können [15, 47]. Darunter wäre für alle Bypass-Patienten von besonderem Interesse, wenn vor allem postoperative respiratorische und hämodynamische Probleme somit umgangen und nicht zuletzt jegliche neurologischen Defizite mit verschiedenster klinischer Manifestation [50]

eliminiert werden könnten. Diese geschilderte Tatsache gilt demnach als weiteres „Pro“ Argument zur Implementierung des anOPCAB-Verfahrens zusätzlich zu bedenken.

Auch wenn die Suche nach der Prävention früher Schlaganfälle nach CABG aktuell gelöst zu sein scheint, sollte sich die zukünftige Forschung auf die Reduktion verzögerter Schlaganfälle konzentrieren. Denn die KHK ist und bleibt weltweit die häufigste Todesursache, weswegen die bestmögliche Behandlung für alle betroffenen Patienten angestrebt werden sollte. In mehreren neueren Veröffentlichungen zur koronaren Revaskularisierungsstrategie [130, 131] wurde ein Weg zur Steigerung der CABG-Kompetenz und zur Ausbildung in Subspezialitäten bereits vorgeschlagen, welches einen erweiterten Rahmen bietet, um die Versorgung von CABG-Patienten zukünftig zu verbessern.

Wie bereits zuvor angedeutet, sollten zudem Subspezialisierungs- und Interessengruppen innerhalb der Gemeinschaft der Herzchirurgie gebildet werden, welche die anOPCAB-Technik weiter vorantreiben und ihre Anwendung in verschiedenen Institutionen maßgeblich verbreiten. Dabei kann man zum einen primär an der Operationstechnik arbeiten, um von der „Komplexität“ wegzukommen und das Verfahren weitestgehend für Chirurgen zu vereinfachen. Zum anderen müssen Trainingsprogramme für angehende Herzchirurgen im Rahmen des Ausbildungsprogrammes fest etabliert und in den Ausbildungskatalog übernommen werden. Dass die koronare Revaskularisation innerhalb der Herzchirurgie eine eigenständige Subgruppe werden sollte, fließt bereits in Diskussionen ein [132]. Die Etablierung von Trainingsprogrammen für Chirurgen werden mittlerweile ebenfalls diskutiert [130].

Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ein Gewinn an essenziellen wissenschaftlichen Informationen erzielt wurde, welche mit einer erfolgsversprechenden zukünftigen Therapieoptimierung für Bypass-Patienten verbunden sind.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bundesinstitut für Risikobewertung. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zuletzt abgerufen am 14.01.2023; Available from: [https://www.bfr.bund.de/de/herz\\_kreislauf\\_erkrankungen-54478.html](https://www.bfr.bund.de/de/herz_kreislauf_erkrankungen-54478.html).
2. Max-Planck-Institut. *Sterblichkeit in Industrieländern: „Todesursachen werden vielfältiger“*. Zuletzt abgerufen am 14.01.2023. Erschienen am 22.07.2020]; Available from: [https://www.demogr.mpg.de/de/news\\_events\\_6123/news\\_pressemitteilungen\\_4630/presse/sterblichkeit\\_in\\_industrielaendern\\_todesursachen\\_werden\\_vielfaeltiger\\_8104](https://www.demogr.mpg.de/de/news_events_6123/news_pressemitteilungen_4630/presse/sterblichkeit_in_industrielaendern_todesursachen_werden_vielfaeltiger_8104).
3. Ennker, J., et al., *Kapitel 1: Koronare Herzkrankheit*, in *Referenz Herzchirurgie*. 2022, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 25-37.
4. Statistisches Bundesamt. *Todesursachenstatistik in Deutschland im Jahr 2021*. Veröffentlicht in der Pressemitteilung Nr. 544 vom 16. Dezember 2022. Zuletzt abgerufen am 14.01.2023; Available from: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22\\_544\\_23211.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22_544_23211.html).
5. Robert-Koch-Institut (RKI). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. GBE - Themenheft 48: Krankheitskosten. Erscheinungsdatum 8. Januar 2010. Zuletzt abgerufen am 14.01.2023]; Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Krankheitskosten.html;jsessionid=2FB9EF0B420FC3964DF12750E8073F17.internet051?nn=2370692>.
6. Farina, P., M.F.L. Gaudino, and D.P. Taggart, *The Eternal Debate With a Consistent Answer: CABG vs PCI*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2020. **32**(1): p. 14-20.
7. Head, S.J., et al., *Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data*. *Lancet*, 2018. **391**(10124): p. 939-948.
8. Thuijs, D., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial*. *Lancet*, 2019. **394**(10206): p. 1325-1334.
9. Sabatine, M.S., et al., *Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis*. *Lancet*, 2021. **398**(10318): p. 2247-2257.
10. Ramponi, F., et al., *Toward stroke-free coronary surgery: The role of the anaortic off-pump bypass technique*. *J Card Surg*, 2021. **36**(4): p. 1499-1510.
11. Tarakji, K.G., et al., *Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting*. *Jama*, 2011. **305**(4): p. 381-90.
12. Devgun, J.K., et al., *Cerebrovascular Events After Cardiovascular Procedures: Risk Factors, Recognition, and Prevention Strategies*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **71**(17): p. 1910-1920.
13. Leśniak, M., et al., *Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008. **26**(4): p. 356-63.
14. Ennker, J., et al., *Kapitel 12: Grundfähigkeiten - Kardiale Anatomie*, in *Referenz Herzchirurgie*. 2022, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 476-483.

15. Ennker, J., et al., *Kapitel 12: Grundfähigkeiten - Extrakorporale Zirkulation und Perfusionsstrategien*, in *Referenz Herzchirurgie*. 2022, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 499-507.
16. Aumüller, G., et al., *Kapitel 3: Herz und Herzbeutel*, in *Duale Reihe Anatomie*. 2020, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 578-622.
17. Pape, H.-C., A. Kurtz, and S. Silbernagl, *Kapitel 5: Das Herz*, in *Physiologie*, 9. Auflage. 2019, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 187-191.
18. Collet, J.-P., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2020. **42**(14): p. 1289-1367.
19. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2017. **39**(2): p. 119-177.
20. Gößwald, A., et al., *[Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 650-5.
21. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Version 6.0*. 2022. [cited: 2023-01-15]; Available from: DOI: 10.6101/AZQ/000491. [www.leitlinien.de/khk](http://www.leitlinien.de/khk).
22. Tsao, C.W., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2022. **145**(8): p. e153-e639.
23. Aumüller, G., et al., *Kapitel 1: Herz-Kreislauf-System-Grundlagen*, in *Duale Reihe Anatomie*. 2020, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 145-161.
24. Lüllmann-Rauch, R. and E. Asan, *Mikroskopische Anatomie - Kreislauforgane*, in *Taschenlehrbuch Histologie*. 6. Auflage. 2019, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 301-318.
25. McPherson, R., et al., *Canadian Cardiovascular Society position statement--recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease*. *Can J Cardiol*, 2006. **22**(11): p. 913-27.
26. Smith, E.R., *The angina grading system of the Canadian Cardiovascular Society*. *The Canadian journal of cardiology*, 2002. **18**(4): p. 439, 442.
27. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. *Eur Heart J*, 2019. **40**(2): p. 87-165.
28. Haasenritter, J., et al. *DEGAM-Leitlinie Nr. 15: Brustschmerz*. [Peer reviewed article] 14.03.2011; Available from: DOI 10.3238/zfa.2011.0182.
29. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2020. **41**(3): p. 407-477.
30. Pan, E., et al., *Statins for secondary prevention and major adverse events after coronary artery bypass grafting*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022. **164**(6): p. 1875-1886.e4.
31. Kawashima, H., et al., *Impact of Optimal Medical Therapy on 10-Year Mortality After Coronary Revascularization*. *J Am Coll Cardiol*, 2021. **78**(1): p. 27-38.
32. Maron, D.J., et al., *Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(15): p. 1395-1407.

33. Farooq, V., et al., *Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II*. Lancet, 2013. **381**(9867): p. 639-50.
34. Farooq, V., et al. *SYNTAX-Score II Online-Calculator*. Publiziert 2013. Zuletzt abgerufen am 14.01.2023]; Available from: <http://syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/frameset.htm>.
35. Mohr, F.W., et al., *Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial*. Lancet, 2013. **381**(9867): p. 629-38.
36. Serruys, P.W., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*. N Engl J Med, 2009. **360**(10): p. 961-72.
37. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
38. Nashef, S.A., et al. *EuroScore II Online-Calculator*. Publiziert 2012. Zuletzt abgerufen am 14.01.2023]; Available from: <https://www.euroscore.org/index.php?id=17&lang=en>.
39. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1999. **15**(6): p. 816-823.
40. *Society of Thoracic Surgeons-Score*. Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator: New Version (4.20) Zuletzt abgerufen am 14.01.2023]; Available from: <https://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>.
41. Mack, M.J., et al., *Myocardial Revascularization Surgery: JACC Historical Breakthroughs in Perspective*. J Am Coll Cardiol, 2021. **78**(4): p. 365-383.
42. Doenst, T., et al., *The Treatment of Coronary Artery Disease*. Dtsch Arztebl Int, 2022. **119**(42): p. 716-723.
43. Beckmann, A., et al., *German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2022. **70**(5): p. 362-376.
44. Ennker, J., et al., *Kapitel 13: Eingriffe bei koronarer Herzkrankheit - Revaskularisation mit HLM am kardioplegierten Herzen*, in *Referenz Herzchirurgie*. 2022, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 643-647.
45. Albert, A., et al., *Chapter 4: Prototype Patients*, in *Operative Techniques in Coronary Artery Bypass Surgery*. 2021, Springer Nature Switzerland AG. p. 155.
46. Albert, A., et al., *Chapter 3: Operative Techniques*, in *Operative Techniques in Coronary Artery Bypass Surgery*. 2021, Springer Nature Switzerland AG. p. 80.
47. Larsen, R., *Kapitel 3: Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation*, in *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 9. Auflage. 2016, Springer Verlag: Berlin. p. 49-81.
48. Tschaut, R.J., *Extrakorporale zirkulation in theorie und praxis*. 1999: Pabst.
49. Leurs, P., et al., *Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment*. European Heart Journal, 1989. **10**(suppl\_H): p. 38-42.
50. Shaw, P.J., et al., *Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery*. Stroke, 1987. **18**(4): p. 700-7.

51. Gaudino, M., et al., *Off- Versus On-Pump Coronary Surgery and the Effect of Follow-Up Length and Surgeons' Experience: A Meta-Analysis*. J Am Heart Assoc, 2018. **7**(21): p. e010034.
52. Ennker, J., et al., *Kapitel 13: Eingriffe bei koronarer Herzkrankheit - Bypass-Operation ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB)*, in *Referenz Herzchirurgie*. 2022, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 635-643.
53. Albert, A. and P. Akhyari, *Die klassischen und minimal invasiven Verfahren der Bypassoperation: Welche Technik für welche Patienten?* Aktuelle Kardiologie, 2019. **8**(04): p. 298-308.
54. Albert, A., et al., *Performance analysis of interactive multimodal CME retraining on attitude toward and application of OPCAB*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(1): p. 154-62.
55. Selim, M., *Perioperative Stroke*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(7): p. 706-713.
56. Hogue, C.W., Jr., et al., *Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery*. Circulation, 1999. **100**(6): p. 642-7.
57. Deppe, A.C., et al., *Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials†*. Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **49**(4): p. 1031-41; discussion 1041.
58. Diegeler, A., et al., *Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients*. N Engl J Med, 2013. **368**(13): p. 1189-98.
59. Shroyer, A.L., et al., *On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery*. N Engl J Med, 2009. **361**(19): p. 1827-37.
60. Lamy, A., et al., *Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days*. N Engl J Med, 2012. **366**(16): p. 1489-97.
61. Puskas, J.D., et al., *Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(5): p. 1447-54; discussion 1454-6.
62. Afilalo, J., et al., *Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials*. Eur Heart J, 2012. **33**(10): p. 1257-67.
63. Pawliszak, W., et al., *Cerebrovascular Events After No-Touch Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting, Conventional Side-Clamp Off-Pump Coronary Artery Bypass, and Proximal Anastomotic Devices: A Meta-Analysis*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(2).
64. Zhao, D.F., et al., *Coronary Artery Bypass Grafting With and Without Manipulation of the Ascending Aorta: A Network Meta-Analysis*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(8): p. 924-936.
65. Lev-Ran, O., et al., *No-touch aorta off-pump coronary surgery: the effect on stroke*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(2): p. 307-13.
66. Edelman, J.J., et al., *Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta--a meta-analysis*. Heart Lung Circ, 2011. **20**(5): p. 318-24.
67. Misfeld, M., et al., *Neurologic complications after off-pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(2): p. e11-7.
68. Albert, A., et al., *Process review of a departmental change from conventional coronary artery bypass grafting to totally arterial coronary artery bypass and its*

- effects on the incidence and severity of postoperative stroke.* Heart Surg Forum, 2011. **14**(2): p. E73-80.
69. Albert, A., et al., *Chapter 3: Operative Techniques*, in *Operative Techniques in Coronary Artery Bypass Surgery*. 2021, Springer Nature Switzerland AG. p. 89.
  70. Arnrich, B., et al., *Data mart based research in heart surgery: challenges and benefit.* Stud Health Technol Inform, 2004. **107**(Pt 1): p. 8-12.
  71. Hankey, G.J., *Stroke.* Lancet, 2017. **389**(10069): p. 641-654.
  72. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
  73. Hankey, G.J. and D.J. Blacker, *Is it a stroke?* BMJ : British Medical Journal, 2015. **350**: p. h56.
  74. P., R., et al., *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie.* Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Zuletzt aktualisiert am 28.11.2022., Veröffentlicht am 10.05.2021. Online unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
  75. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.* Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-7.
  76. Albert, A., et al., *Implementation of the aortic no-touch technique to reduce stroke after off-pump coronary surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2018. **156**(2): p. 544-554.e4.
  77. D'Agostino, R.B., Jr., *Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group.* Stat Med, 1998. **17**(19): p. 2265-81.
  78. Bowers, B.B.H.a.J., *Covariate Balance in Simple, Stratified and Clustered Comparative Studies.* Statistical Science, 2008. **23**.
  79. Stefano M. IACUS, G.K., and Giuseppe PORRO, *Multivariate Matching Methods That Are Monotonic Imbalance Bounding.* Journal of the American Statistical Association, March 2011. **Vol. 106**.
  80. Walter, S.D., *Berkson's bias and its control in epidemiologic studies.* J Chronic Dis, 1980. **33**(11-12): p. 721-5.
  81. Albert, A.A., et al., *Is there any impact of the shape of aortic end-hole cannula on stroke occurrence? clinical evaluation of straight and bent-tip aortic cannulae.* Perfusion, 2002. **17**(6): p. 451-6.
  82. Albert, A.A., et al., *Preoperative high leukocyte count: a novel risk factor for stroke after cardiac surgery.* Ann Thorac Surg, 2003. **75**(5): p. 1550-7.
  83. Lauruschkat, A.H., et al., *Prevalence and risks of undiagnosed diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass grafting.* Circulation, 2005. **112**(16): p. 2397-402.
  84. Moss, E., et al., *Avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting reduces postoperative stroke.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(1): p. 175-80.
  85. Halkos, M.E., et al., *Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **154**(4): p. 1278-1285.e1.
  86. Calafiore, A.M., et al., *Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization.* Ann Thorac Surg, 2002. **73**(5): p. 1387-93.
  87. Kim, W.S., et al., *Total arterial revascularization in triple-vessel disease with off-pump and aortic no-touch technique.* Ann Thorac Surg, 2008. **86**(6): p. 1861-5.

88. Osawa, H., et al., *Off-pump coronary artery bypass grafting with an aortic nonclamping technique may reduce the incidence of cerebral complications*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **59**(10): p. 681-5.
89. Assmann, A., et al., *Dispersive aortic cannulas reduce aortic wall shear stress affecting atherosclerotic plaque embolization*. Artif Organs, 2015. **39**(3): p. 203-11.
90. Swaminathan, M., et al., *The "sandblasting" effect of aortic cannula on arch atheroma during cardiopulmonary bypass*. Anesth Analg, 2007. **104**(6): p. 1350-1.
91. Ura, M., et al., *Ultrasonographic demonstration of manipulation-related aortic injuries after cardiac surgery*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(5): p. 1303-10.
92. van der Linden, J., P. Bergman, and L. Hadjinikolaou, *The topography of aortic atherosclerosis enhances its precision as a predictor of stroke*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(6): p. 2087-92.
93. Djaiani, G., et al., *Mild to moderate atheromatous disease of the thoracic aorta and new ischemic brain lesions after conventional coronary artery bypass graft surgery*. Stroke, 2004. **35**(9): p. e356-8.
94. Vallely, M.P., et al., *Anaortic techniques reduce neurological morbidity after off-pump coronary artery bypass surgery*. Heart Lung Circ, 2008. **17**(4): p. 299-304.
95. Choi, J.W., H.Y. Hwang, and K.B. Kim, *The Performance of the Current Risk Prediction Scoring Systems in Patients Undergoing Anaortic Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting*. J Korean Med Sci, 2021. **36**(22): p. e163.
96. Melduni, R.M., et al., *Impact of Left Atrial Appendage Closure During Cardiac Surgery on the Occurrence of Early Postoperative Atrial Fibrillation, Stroke, and Mortality: A Propensity Score-Matched Analysis of 10 633 Patients*. Circulation, 2017. **135**(4): p. 366-378.
97. Raja, S.G. and S. Akhtar, *Hypercoagulable state after off-pump coronary artery bypass grafting: evidence, mechanisms and implications*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011. **9**(5): p. 599-608.
98. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. Bmj, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
99. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events*. N Engl J Med, 2006. **354**(16): p. 1706-17.
100. Patel, J.H., et al., *Evidence for using clopidogrel alone or in addition to aspirin in post coronary artery bypass surgery patients*. Am J Cardiol, 2009. **103**(12): p. 1687-93.
101. Sandner, S.E., et al., *Ticagrelor monotherapy versus aspirin in patients undergoing multiple arterial or single arterial coronary artery bypass grafting: insights from the TiCAB trial*. Eur J Cardiothorac Surg, 2020. **57**(4): p. 732-739.
102. Schunkert, H., et al., *Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TiCAB trial*. Eur Heart J, 2019. **40**(29): p. 2432-2440.
103. Sandner, S., et al., *Association of Dual Antiplatelet Therapy With Ticagrelor With Vein Graft Failure After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis*. Jama, 2022. **328**(6): p. 554-562.
104. Saw, J., et al., *Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery*. Heart, 2016. **102**(10): p. 763-9.

105. Zhao, Q., et al., *Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2018. **319**(16): p. 1677-1686.
106. Kulik, A., et al., *Ticagrelor versus aspirin and vein graft patency after coronary bypass: A randomized trial*. *J Card Surg*, 2022. **37**(3): p. 563-570.
107. Willemsen, L.M., et al., *Effect of Adding Ticagrelor to Standard Aspirin on Saphenous Vein Graft Patency in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (POPular CABG): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Circulation*, 2020. **142**(19): p. 1799-1807.
108. Lamy, A., et al., *Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(2): p. 121-130.
109. Steffel, J., et al., *The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease*. *Circulation*, 2020. **142**(1): p. 40-48.
110. Caplan, L.R., et al., *Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how?* *Cerebrovasc Dis*, 2006. **21**(3): p. 145-53.
111. Roach, G.W., et al., *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(25): p. 1857-63.
112. Benedetto, U., et al., *Impact of multiple arterial grafts in off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017. **153**(2): p. 300-309.e6.
113. Novitzky, D. and B.B. Boswell, *Total myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass utilizing computer-processed monitoring to assess cerebral perfusion*. *Heart Surg Forum*, 2000. **3**(3): p. 198-202.
114. Karimi, M. and J. Brazier, *Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?* *Pharmacoeconomics*, 2016. **34**(7): p. 645-9.
115. Rumsfeld, J.S., et al., *Changes in health-related quality of life following coronary artery bypass graft surgery*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **72**(6): p. 2026-32.
116. Welke, K.F., et al., *Patient characteristics can predict improvement in functional health after elective coronary artery bypass grafting*. *Ann Thorac Surg*, 2003. **75**(6): p. 1849-55; discussion 1855.
117. Kohlmann, T., M. Bullinger, and I. Kirchberger-Blumstein, *Die deutsche Version des Nottingham Health Profile (NHP): Übersetzungsmethodik und psychometrische Validierung*. *Sozial- und Präventivmedizin*, 1997. **42**(3): p. 175-185.
118. Bullinger, M., I. Kirchberger, and J. Ware, *Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health*, 1995. **3**(1): p. 21-36.
119. Graf, J.M., et al., *Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens*. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health*, 1998. **6**(1): p. 3-20.
120. Tully, P.J., *Quality-of-Life measures for cardiac surgery practice and research: a review and primer*. *J Extra Corpor Technol*, 2013. **45**(1): p. 8-15.
121. Abdallah, M.S., et al., *Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(16): p. 2039-2050.

122. Falcoz, P.E., et al., *Open heart surgery: one-year self-assessment of quality of life and functional outcome*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(5): p. 1598-604; discussion 1604.
123. Shan, L., et al., *Coronary artery bypass graft surgery in the elderly: a review of postoperative quality of life*. Circulation, 2013. **128**(21): p. 2333-43.
124. Corrà, U., et al., *Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. Eur Heart J, 2010. **31**(16): p. 1967-74.
125. Barry, L.C., et al., *Social support and change in health-related quality of life 6 months after coronary artery bypass grafting*. J Psychosom Res, 2006. **60**(2): p. 185-93.
126. Peric, V., et al., *Predictors of worsening of patients' quality of life six months after coronary artery bypass surgery*. J Card Surg, 2008. **23**(6): p. 648-54.
127. Stanger, O., *Kompandium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen*. 2020: Springer Vienna.
128. Schaal, N.K., et al., *Health-related quality of life after heart surgery - Identification of high-risk patients: A cohort study*. Int J Surg, 2020. **76**: p. 171-177.
129. Assmann, A., et al., *The impact of socio-demographic factors on health-related quality of life after coronary artery bypass surgery*. Interdiscip CardioVasc Thorac Surg, 2022. Received: 20.12.2022. Accepted: 18.01.23.
130. Rosati, C.M., et al., *Dedicated training in advanced coronary surgery: Need and opportunity*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2021. **161**(6): p. 2130-2134.
131. Gaudino, M.F.L., et al., *How to build a multi-arterial coronary artery bypass programme: a stepwise approach*. Eur J Cardiothorac Surg, 2020. **58**(6): p. 1111-1117.
132. Mack, M. and D. Taggart, *Coronary revascularization should be a subspecialty focus in cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **157**(3): p. 945-947.

## 6 Anhang

### ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abb. 1: Anatomie der Herzkranzgefäße</b> ([14] auf S. 478 ).....	4
<b>Abb. 2: Gefäßinnenwand der Aorta</b> ([23] auf S. 154).....	7
<b>Abb. 3: Kapillarverschluss</b> ([17] auf S. 190).....	8
<b>Abb. 4: PTCA mit Stent-Implantation</b> ([16] auf S. 606).....	12
<b>Abb. 5: Aortokoronarer Bypass</b> ([45] auf S. 155).....	16
<b>Abb. 6: CABG: On-Pump Setting</b> ([46] auf S. 80).....	18
<b>Abb. 7: Die Herz-Lungen-Maschine</b> .....	20
<b>Abb. 8: Schema der extrakorporalen Zirkulation</b> ([47] auf S. 49).....	21
<b>Abb. 9: Kapillarmembranoxygenator</b> ([47] auf S. 54).....	23
<b>Abb. 10: Totaler Herz-Lungen-Bypass</b> ([47] auf S. 78).....	25
<b>Abb. 11: Koronare Revaskularisierung: Fertige T-Anastomose</b> ([69] auf S. 89).....	34
<b>Abb. 12: Gesamtschlaganfallrate und „Early Stroke“-Rate</b> ([76]).....	44
<b>Abb. 13: Zeitintervall zwischen CABG und Auftreten von Schlaganfall</b> ([76]).....	45
<b>Abb. 14: Risikofaktoren für Schlaganfall</b> ([76]).....	48
<b>Abb. 15: Risikofaktoren für Schlaganfall vor anOPCAB Einführung</b> ([76]).....	50
<b>Abb. 16: Risikofaktoren für Schlaganfall nach anOPCAB Einführung</b> ([76]).....	51

#### Anmerkung:

Die Lizenzen für die Verwendung der jeweiligen Abbildungen und Tabellen liegen vor.

## **DANKSAGUNG**

*Viele Menschen haben mich beim Zustandekommen dieser Doktorarbeit unterstützt. An dieser Stelle möchte ich Ihnen allen herzlich danken:*

*Herrn Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg als Direktor der Klinik für Herzchirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf und an Prof. Dr. med. Alexander Albert für die Überlassung des Themas dieser Dissertationsschrift.*

*Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Albert, gilt ein besonderer Dank für die Auswahl und Vergabe des Themas sowie für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung. Ich schätze sein Vertrauen und seine allgegenwertige Unterstützung seit dem Beginn und bis zur Fertigstellung der Dissertation sehr. Seine bewundernswerten chirurgischen Kompetenzen haben maßgeblich an den Ergebnissen dieser Arbeit mitgewirkt.*

*Herrn Prof. Dr. med. Alexander Assmann, welcher freundlicherweise meine Betreuung übernahm, danke ich für die langjährige Betreuung sowie für die verlässliche und geduldige Unterstützung bei der Vollendung dieser Arbeit. Für jede Art von Hilfestellung sowie wegweisenden und motivierenden Gespräche zu Beginn dieser Arbeit bin ich ebenfalls sehr dankbar.*

*Meinen liebsten Eltern und Schwestern verdanke ich mehr, als ich in diesem Rahmen auszudrücken vermag. Im Zusammenhang mit dieser Arbeit möchte ich ihnen einen besonderen Dank aussprechen, insbesondere für die anhaltende und bedingungslose Unterstützung in allen Belangen. Ich schätze mich sehr glücklich, ein Teil dieser Familie zu sein. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Schwester Beyza für Ihren omnipräsenten Rat und Beistand auf meinem Weg meine Dankbarkeit aussprechen.*

*Ein Dank aus tiefstem Herzen gilt zuletzt an meinen Ehemann Onur, mit dem ich einen neuen Lebensabschnitt in Berlin aufbauen durfte, der mich in allen Angelegenheiten seelisch unterstützt und anhaltend ermutigte, meine Doktorarbeit zum Abschluss zu bringen.*