

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**VERÄNDERUNGEN DES HOCHSENSITIVEN  
TROPONIN T NACH OPERATIVER  
MYOKARDREVASKULARISATION IM VERGLEICH  
ZUM OPERATIVEN ERSATZ DER AORTENKLAPPE  
UNTER EINSATZ DER HERZ-LUNGENMASCHINE**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**ALEXANDER PAPPERT**

aus  
Bremen

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Cremer, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Gunnar Elke, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2018

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 15.08.2018

gez.: Prof. Dr. Markus Bleich  
Stellv. Vorsitzender des Ausschusses für  
Promotion

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1	Koronare Herzerkrankung.....	6
1.1.1	Pathophysiologie und Risikofaktoren .....	6
1.1.2	Therapie.....	8
1.2	Aortenklappenstenose.....	9
1.2.1	Pathophysiologie.....	9
1.2.2	Einteilung und Therapie.....	9
1.3	Aortenklappeninsuffizienz .....	10
1.3.1	Pathophysiologie.....	10
1.3.2	Einteilung und Therapie.....	11
1.4	Aortokoronare Bypassoperation.....	11
1.5	Aortenklappenersatz.....	12
1.6	Extrakorporale Zirkulation.....	12
1.6.1	Funktionsweise der Herz-Lungen-Maschine.....	12
1.7	Myokardprotektion.....	13
1.7.1	Kardioplegie .....	14
1.7.2	Hypothermie.....	14
1.8	Perioperativer Myokardinfarkt .....	15
1.8.1	Pathophysiologie und Epidemiologie.....	15
1.8.2	Diagnostik .....	15
1.8.3	Therapie.....	16
1.9	Der Troponin Komplex.....	17
1.10	Hochsensitives Troponin T.....	19
<b>2</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden .....</b>	<b>22</b>
3.1	Studiendesign.....	22
3.2	Studienprotokoll .....	22
3.2.1	Einschlusskriterien: .....	22
3.2.2	Ausschlusskriterien: .....	23
3.3	Definitionen.....	23
3.4	Messverfahren .....	25
3.4.1	Creatinkinase .....	25
3.4.2	Creatinkinase, Myokard Isoform .....	26
3.4.3	Hochsensitives Troponin T .....	27

3.5	Operationsverfahren aortokoronare Bypassoperation .....	27
3.6	Operationsverfahren Aortenklappenersatz .....	28
3.7	Studienendpunkte .....	29
3.7.1	Primärer Endpunkt .....	29
3.7.2	Sekundäre Endpunkte .....	29
3.8	Statistische Analyse .....	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
4.1	Demographische und klinische Daten .....	31
4.2	Präoperative Parameter .....	31
4.3	Vorerkrankungen .....	32
4.4	Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern .....	33
4.5	Ausmaß der koronaren Herzerkrankung .....	34
4.6	Intraoperative Parameter .....	34
4.7	Postoperative Parameter .....	35
4.8	Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen .....	36
4.9	Mortalität .....	36
4.10	Kardiale Marker .....	37
4.10.1	Creatinkinase .....	37
4.10.2	Creatinkinase-MB .....	38
4.10.3	Hochsensitives Troponin T .....	40
4.11	HsTnT in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf der aortokoronaren Bypassoperation .....	41
4.12	HsTnT in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf des Aortenklappenersatzes .....	43
4.13	HsTnT Spiegel weiblicher und männlicher Patienten .....	45
4.14	HsTnT Spiegel bei Patienten in unterschiedlichem Lebensalter .....	46
4.15	Postoperativer hsTnT Verlauf bei erhöhten präoperativen hsTnT Spiegel .....	47
4.16	Postoperative EKG Veränderungen und hsTnT Spiegel .....	48
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>50</b>
5.1	Bisherige Arbeiten zur Kinetik des hsTnT nach aortokoronarer Bypassoperation .....	50
5.2	Einfluss intraoperativer Parameter auf die hsTnT Kinetik bei aortokoronarer Bypassoperation .....	53
5.3	Vergleich der hsTnT Kinetik nach aortokoronarer Bypassoperation und Aortenklappenersatz .....	55
5.4	Diagnostische Unsicherheiten des hsTnT .....	57
5.5	HsTnT und CK-MB .....	57
5.6	Schlussfolgerungen .....	60
5.7	Limitationen dieser Arbeit .....	60

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>80</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>81</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>82</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Koronare Herzerkrankung

Als koronare Herzerkrankung (KHK) bezeichnet man die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen. Den stenosierenden Veränderungen der Arterienwände folgt ein verminderter Blutfluss und ein damit einhergehendes vermindertes Sauerstoffangebot der abhängigen Herzmuskulatur. Dies führt zur Koronarinsuffizienz.

Die Todesursachenstatistiken der industrialisierten Länder werden weiterhin von der KHK und ihren Folgen angeführt (1). Allein in Deutschland lag die stationäre Erkrankungshäufigkeit mit der Diagnose KHK im Jahre 2013 bei 651.894, die Sterblichkeit lag bei 128.808, mit einer Sterbeziffer von 159,5 auf 100.000 Einwohner (2). Somit hat die Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der KHK auch weiterhin eine enorme medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz.

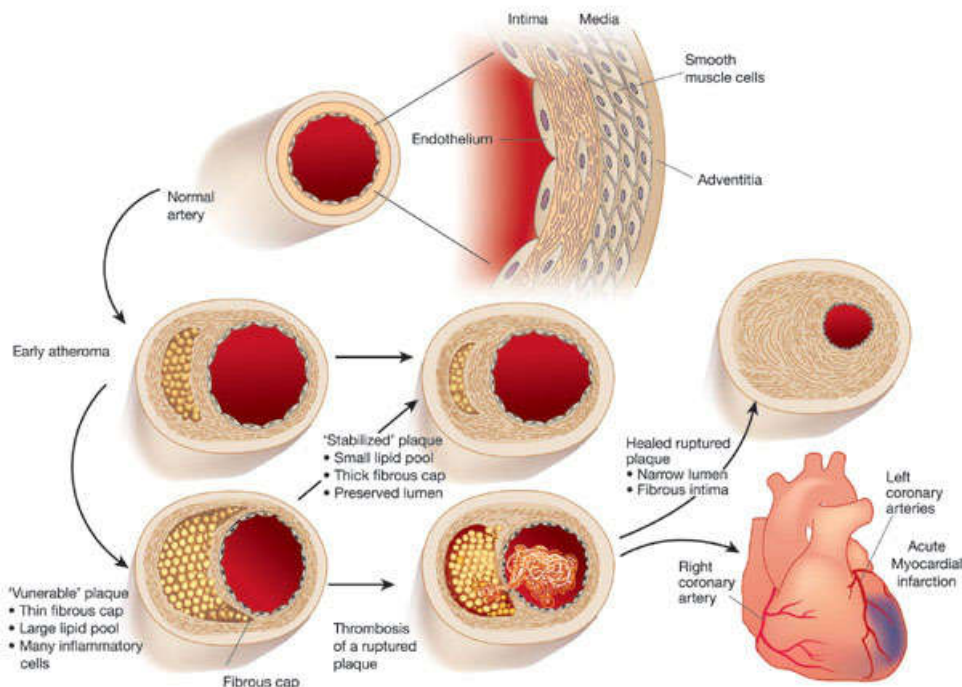
### 1.1.1 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Atherosklerose selbst wurde zunächst als eine Fettspeicherkrankheit angesehen. Rudolf Virchow postulierte 1856 die Lipidhypothese, in welcher die Einlagerung von Fetten in die Gefäßwand im Vordergrund steht. Oxidiertes *low density lipoprotein*(LDL)-Cholesterin lagert sich in die Intima der Gefäßwand ein (3). R. Ross wiederum stellte 1973 seine *Response-to-injury* Hypothese auf, nach welcher die Veränderungen in der Gefäßwand eine Reaktion auf schädigende Einflüsse der klassischen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Tabakkonsum, Hyperlipidämie und Alter sind (4).

Nach heutigem Erkenntnisstand wird die Atherosklerose zu den chronisch inflammatorischen Erkrankungen gezählt. Bei der zugrundeliegenden Ätiologie der Krankheit handelt es sich um einen komplexen Vorgang zwischen dem Endothel der Intima, glatten Muskelzellen der Media, Thrombozyten, Monozyten beziehungsweise Makrophagen, T-Lymphozyten sowie Wachstumsfaktoren und Zytokinen.

Als atherosklerotische Frühlesion lagert sich oxidiertes LDL in die Gefäßwand ein und verursacht eine lokale inflammatorische Reaktion, bei der unter anderem proinflammatorische Zytokine sezerniert werden. Diese lassen Monozyten einwandern, welche sich in Makrophagen umwandeln und das LDL-Cholesterin phagozytieren. Dabei entstehen die sogenannten Schaumzellen, welche mikroskopisch feine, im Zellplasma verteilte Fetttropfen enthalten und makroskopisch als subendotheliale Fettablagerungen, genannt „*fatty streaks*“, imponieren (siehe Abb. 1, "Early atheroma", frühes Atherom). Untergehende Makrophagen setzen Fett in den Extrazellulärraum frei, aus welchem sich Fettkerne („*lipid core*“) bilden (5). Auch die

Endothelfunktion wird durch die vermehrte Einlagerung von LDL-Cholesterin gestört. Im Rahmen der endothelialen Dysfunktion wird vermindert NO synthetisiert, welches zu einer verminderten Gefäßdilataion führt. Aktivierte T-Lymphozyten sorgen mittels Chemokinen dafür, dass vermehrt glatte Muskelzellen aus der Media in die Intima migrieren und dort proliferieren. Die Muskelzellen produzieren extrazelluläre Matrix, welche sich bevorzugt zwischen Endothel und Lipiden einlagert und eine fibröse Kappe für den lipiden Kern bildet. Diese Kombination aus Fettkern und dem umgebenden Bindegewebe wird als klassischer atherosklerotischer Plaque bezeichnet (6). Man unterscheidet hier zwischen stabilen und verletzlichen atherosklerotischen Plaques je nach Dicke der fibrösen Kappe sowie dem Anteil der Schaumzellen (siehe Abb. 1, "Stabilized/ Vulnerable Plaque", Stabiler/Verletzlicher Plaque) (7). Durch die unregelmäßige Oberfläche und kleine Einrisse in das Endothel (Endothelarrosion) kommt es zur Aktivierung der Gerinnung, Thrombozytenanlagerung sowie -aktivierung mit nachfolgender Mikrothrombosierung. Kommt es nun zu einer Ruptur der fibrösen Kappe eines Plaques, führt dies zur Koagulation; ein akuter Thrombus kann entstehen und entweder das Gefäßlumen verlegen oder weiter distal ein embolisches Geschehen verursachen. Hieraus resultiert ein Myokardinfarkt (siehe Abb. 1, "Acute Myocardial infarction", Akuter Myokardinfarkt) (8).



**Abbildung 1 Pathogenese der KHK (vereinfacht)**

Quelle: Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420:868–74.

In den Leitlinien der *European Society of Cardiology (ESC)* werden die Risikofaktoren für eine Entstehung und Progredienz einer KHK in Hauptrisikofaktoren („*major risk factors*“) und andere Risikofaktoren unterschieden (9).

Zu den Hauptrisikofaktoren zählen:

- Erhöhtes LDL-Cholesterin ( $\geq 160$  mg/dl), erniedrigtes HDL-Cholesterin ( $\leq 40$  mg/dl Männer,  $\leq 50$  mg/dl Frauen)
- Arterieller Hypertonus ( $\geq 140/90$  mmHg)
- Diabetes Mellitus (Typ I oder II), HbA1c  $\geq 6,5\%$
- Nikotinabusus
- Diagnose einer KHK bzw. Myokardinfarkte bei Verwandten ersten Grades vor dem 55. (männlich) bzw. 65. (weiblich) Lebensjahr
- Lebensalter (männlich  $\geq 45$  Jahre, weiblich  $\geq 55$  Jahre)

### 1.1.2 Therapie

Zur Behandlung der KHK stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Konservativ bei nicht interventionspflichtigen Formen kann, neben Lebensstiländerung und korrekter Therapie der Risikofaktoren, eine pharmakologische Behandlung zum Einsatz kommen. Diese sollte sich laut der Nationalen Versorgungsleitlinie aus folgenden Medikamenten zusammensetzen (10):

- Nitrate: Symptomatische Behandlung akuter Anfälle von Angina Pectoris
- Betarezeptorenblocker: Senkung der myokardialen Sauerstoffausschöpfung, für Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt oder mit KHK und Herzinsuffizienz
- Kalziumkanalblocker: Langwirksame Kalziumkanalblocker senken bei Patienten mit KHK und Hypertonus die Morbidität. Sie können als Therapeutika der 2. Wahl eingesetzt werden.
- Thrombozytenfunktionshemmer: Zur Reduktion des Infarkttrisikos und der Mortalität
- ACE-Hemmer: Als Antihypertonika vor allem bei Linksherzinsuffizienz Morbidität und Mortalität senkend.
- HMG CoA Reduktase-Hemmer (Statine): Mittel der Wahl bei Hyperlipoproteinämie. Ein LDL Wert von  $<100$  mg/dl reduziert das Infarkttrisiko.

Ist die pharmakologische Behandlung der KHK ausgeschöpft oder handelt es sich um eine interventionswürdige Manifestation (üblicherweise bei signifikanten Stenosen von  $\geq 70\%$  oder



bei einer Hauptstammstenose  $\geq 50\%$  mit entsprechenden Symptomen), kann diese, je nach Ausmaß, entweder interventionell-kardiologisch mittels Perkutaner Transluminärer Coronarer Angioplastie (PTCA) oder operativ mittels Aortokoronarer Bypassoperation (ACB) therapiert werden.

## 1.2 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Industrienationen (11). Ihre Prävalenz wird sich voraussichtlich innerhalb der nächsten 20 Jahre verdoppeln (12). Sie ist in den Industrienationen ebenfalls die häufigste Indikation für einen kardiovalvulären Eingriff (13). Meist entsteht die Aortenklappenstenose aufgrund degenerativer Abläufe, welche der Pathophysiologie der KHK ähneln. Ebenfalls Risikofaktoren für eine Aortenklappenstenose sind eine bikuspid angelegte Aortenklappe (14) sowie das Rheumatische Fieber, welches aufgrund der konsequenten antibiotischen Behandlung in den Industrienationen jedoch in der Häufigkeit deutlich zurückgegangen ist (15).

### 1.2.1 Pathophysiologie

Aufgrund der Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels. Dieser passt sich durch die Bildung einer Myokardhypertrophie an den erhöhten systolischen Druck an. Bei der kompensierten Aortenklappenstenose bleibt die linksventrikuläre Auswurfraction lange Zeit normal, da durch eine vermehrte Vorhofkontraktion das Füllungsvolumen des linken Ventrikels annähernd normal gehalten werden kann. Bei einer weiter fortschreitenden Stenosierung der Klappe kommt es zum Versagen der Kompensationsmechanismen und zur symptomatischen Aortenklappenstenose. Dyspnoe, das häufigste Symptom der Aortenklappenstenose, wird bedingt durch die diastolische und/oder systolische Dysfunktion des linken Ventrikels. Durch die Myokardhypertrophie kommt es zu einem vermehrten Sauerstoffbedarf des Herzens, welcher sich klassischerweise in pektanginösen Beschwerden äußert. Die Unfähigkeit des Herzens das Herz-Zeit-Volumen bei Belastung adäquat zu steigern, führt zur zerebralen Minderversorgung mit daraus resultierenden Synkopen (16, 17).

### 1.2.2 Einteilung und Therapie

Laut aktuellen gemeinsamen Leitlinien der *American Heart Association (AHA)* und des *American College of Cardiology (ACC)* ist die Öffnungsfläche (ÖF) einer normalen Aortenklappe 2 bis 4  $\text{cm}^2$ . Es wird folgend unterschieden zwischen einer leichten ( $>1,5 \text{ cm}^2$  ÖF), mittelgradigen (1-1,5

cm<sup>2</sup> ÖF) sowie schweren (<1 cm<sup>2</sup> ÖF) Aortenklappenstenose (18). Weiterhin ist eine Einteilung nach kongenitaler (angeborene Missbildungen der Aortenklappe) und erworbener (degenerative oder rheumatische Form) Aortenklappenstenose üblich.

Für die Therapieentscheidung ist die Einteilung in asymptomatische und symptomatische Aortenklappenstenosen essentiell. Bei asymptomatischen Patienten kann oftmals ein abwartendes Verhalten bezüglich einer Intervention empfohlen werden (19). Hingegen besteht bei symptomatischen Patienten die klare Empfehlung zum frühzeitigen Aortenklappenersatz (AKE, engl.: Aortic valve replacement, AVR) (20, 21), da die mittlere Lebenserwartung dieser Gruppe bei 2 bis 3 Jahren liegt (19). Nach der Operation entspricht die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der von Patienten, welche nicht an einer Aortenklappenstenose leiden (22).

### **1.3 Aortenklappeninsuffizienz**

Die Aortenklappeninsuffizienz beruht auf der Schlussunfähigkeit der Aortenklappe, bei der es zu einem diastolischen Reflux aus der Aorta in den linken Ventrikel kommt.

Ätiologisch wird zwischen chronischer und akuter Aortenklappeninsuffizienz unterschieden.

Bei der chronischen Form kommt es durch Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Marfan-Syndrom, Ehlers-Dahnlos-Syndrom) oder Erkrankungen des rheumatischen Kreises zu einer langsam fortschreitenden Insuffizienz der Klappe. Auch eine bikuspid angelegte Klappe gilt als ein Risikofaktor für eine Aortenklappeninsuffizienz (14).

Die akute Form tritt meist im Rahmen von Endokarditiden, Dissektionen oder Traumata auf und imponiert als hoch akutes, lebensbedrohliches Krankheitsbild.

#### **1.3.1 Pathophysiologie**

Durch den diastolischen Reflux kommt es bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz durch das Regurgationsvolumen zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels. Diese kann durch Dilatation und exzentrische Hypertrophie des Ventrikels kompensiert werden. Sobald diese Kompensationsmechanismen erschöpft sind, kommt es zu einer diastolischen Drucksteigerung und Erhöhung des endsystolischen Volumens. Daraus resultiert eine ungenügende Koronarperfusion, welche mit den klassischen Zeichen einer Linksherzinsuffizienz einhergeht.

Bei der akuten Aortenklappeninsuffizienz kommt es durch Angleichung der Drücke in der Aorta und dem linken Ventrikel zur akuten Linksherzdekompensation sowie durch den vorzeitigen Schluss der Mitralklappe zu einer Erhöhung des pulmonalen Verschlussdruckes und daraus folgend zum Lungenödem (23).

### 1.3.2 Einteilung und Therapie

Nach aktuellen Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)* wird die chronische Aortenklappeninsuffizienz anhand des diastolischen Rückflusses aus der Aorta in den linken Ventrikel in vier Schweregrade eingeteilt (24): Grad I entspricht einer Regurgitationsfraktion von <20%, Grad II 20-40%, Grad III 40-60% und Grad IV >60%.

Operationsindikationen zum Ersatz der Klappe sind symptomatische Patienten, asymptomatische Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) < 50% und/oder endsystolischem Durchmesser > 50 mm (ausgenommen sind sehr alte oder schwer komorbide Patienten) sowie asymptomatische Patienten mit einer EF 50-60 % und endsystolischem Durchmesser von 45-50 mm falls die Symptome bei Belastung objektivierbar sind.

Die akute Aortenklappeninsuffizienz wird je nach Ätiologie eingeteilt und dementsprechend therapiert. In der Regel ist eine Notfalloperation erforderlich (23).

### 1.4 Aortokoronare Bypassoperation

Die aortokoronare Bypassoperation (ACB, engl.: coronary artery bypass graft, CABG) stellt eine Behandlungsmöglichkeit der komplexen koronaren Herzkrankheit dar und wurde 2014 in Deutschland 53.805 Mal durchgeführt. Bei einer gesamten Anzahl von 187.392 kardiochirurgischen Eingriffen in Deutschland 2014 stellt die ACB einen Anteil von fast 30 Prozent (2).

Die Mortalität der elektiven ACB wird in der aktuellen Literatur, je nach Alter der untersuchten Patienten, mit ca. 2% angegeben (25, 26). Sie hat in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen (27, 28). Gründe hierfür sind verbesserte Operationstechniken, Verbesserung der Technik des kardiopulmonalen Bypasses (Herz-Lungen-Maschine), Verbesserung der perioperativen Anästhesie und postoperativen Versorgung, die Entwicklung von Qualitätsindikatoren sowie die Etablierung von spezialisierten Zentren (29).

Während der ACB kommt es durch verschiedenste Mechanismen zu einem Untergang vom Myokard: Durch direkten myokardialen Gewerbeschaden in Folge der chirurgischen Prozedur, koronare Dissektion, globales oder lokales Trauma durch ungenügende intraoperative Myokardprotektion, mikrovaskuläre Reaktionen nach Reperfusion, dem sogenannten Reperfusionsschaden, Myokardverletzung durch freie Sauerstoffradikale oder fehlende Reperfusion von Arealen, deren Gefäßversorgung nicht mittels Bypässen wiederhergestellt werden kann (30–32).

Beim Komplikationsmanagement der Bypassoperationen muss neben Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Wundinfektionen, akutem Nierenversagen, Langzeitbeatmung und

Apoplex einer wichtigen Komplikation besonderes Augenmerk geschenkt werden: dem perioperativen Myokardinfarkt (PMI) (33).

## **1.5 Aortenklappenersatz**

Grundsätzlich bestehen zwei Indikationen für den Ersatz der Aortenklappe: Die Aortenklappenstenose und die Aortenklappeninsuffizienz. Der Aortenklappenersatz (AKE) ist die einzige kurative Möglichkeit zur Behandlung dieser zwei Erkrankungen (19). In Deutschland wurde 2014 der isolierte AKE 11.735 Mal durchgeführt (2).

Die Mortalität wird in der aktuellen Literatur zwischen 1,9 bis 4% angegeben (34, 35). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem Eingriff entspricht der altersentsprechenden Normalbevölkerung. Als typische Komplikationen der AKE können höhergradige AV Blockierungen mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation (3% bis 11,8%) (36, 37), thromboembolische Ereignisse (0,75 thromboembolische Ereignisse auf 100 Patientenjahre unter Antikoagulation) (38), paravalvuläre Lecks (mit Notwendigkeit einer Re-Operation, je nach Studie und Prothese zwischen 0,4% bis 1,6 %) (39, 40), sowie Endokarditiden (0,34 bis 1,2 % / Patientenjahr) (41) auftreten.

## **1.6 Extrakorporale Zirkulation**

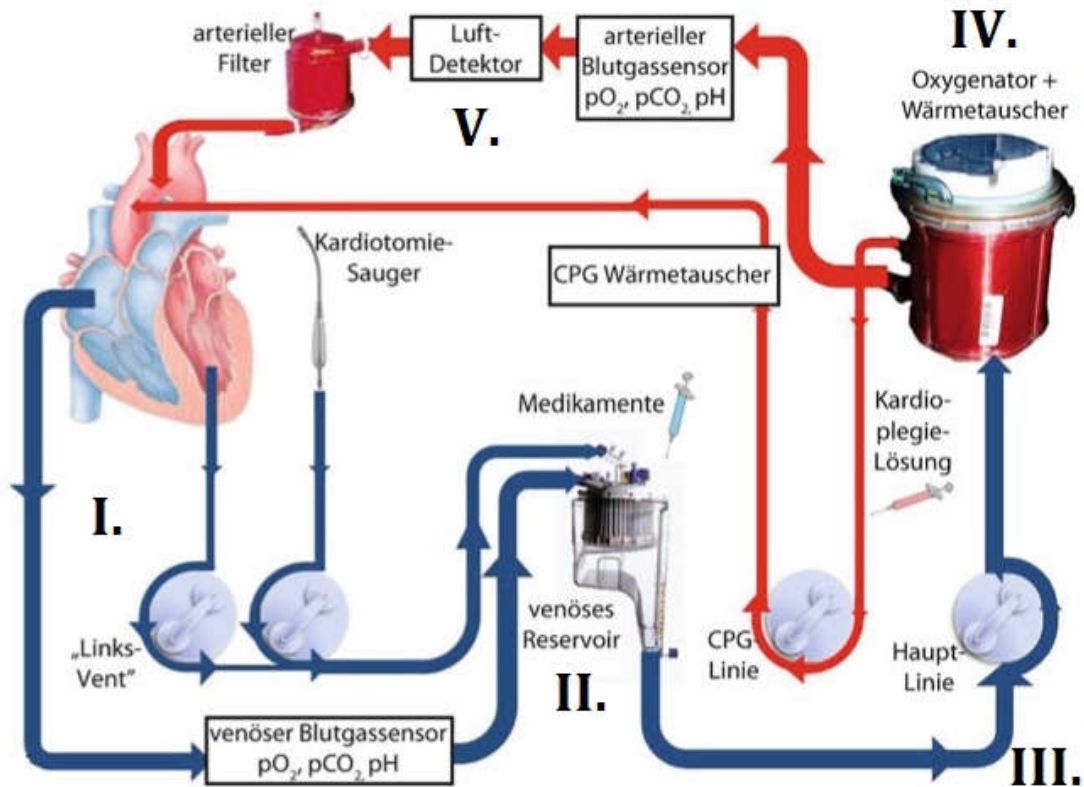
Die moderne Herzchirurgie wird ermöglicht durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Die extrakorporale Zirkulation ersetzt zeitweise sowohl die Pumpleistung des Herzens als auch den Gasaustausch der Lunge. Dies ermöglicht dem Operateur eine Operation unter relativer Blutleere und Stillstand des Herzens (42). Obwohl mittlerweile auch Operationen am schlagenden Herzen durchgeführt werden (Minimalinvasiver, direkter aortokoronarer Bypass, engl. Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass [MIDCAB] und Bypass-Operationen ohne Herzlungenmaschine, engl. Off Pump Coronary Artery Bypass [OPCAB]), wird der überwiegende Teil der herzchirurgischen Operationen in Deutschland unter dem Einsatz der HLM durchgeführt (2).

### **1.6.1 Funktionsweise der Herz-Lungen-Maschine**

Zunächst erfolgt das präoperative "Priming". Hierunter versteht man das Füllen des Reservoirs der HLM mit kristalloider oder kolloidaler Infusionsflüssigkeit. Im Reservoir wird der venöse Rückstrom des Patienten aufgenommen, es kommt zu einer Hämodilution.

Zum Beginn des kardiopulmonalen Bypasses wird das Patientenblut über eine Kanüle aus dem rechten Vorhof (teilweise auch aus den Vv. cava superior und inferior) über ein Schlauchsystem

(siehe Abb. 2, I.) in das Reservoir (siehe Abb. 2, II.) geleitet. Mittels Rollerpumpen (siehe Abb. 2, III.) gelangt das Blut zum Oxygenator (siehe Abb. 2, IV.). Hier wird dem Blut Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) entzogen und Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) hinzugefügt. Abschließend wird das Blut über eine Kanüle in die Aorta ascendens und somit in den Kreislauf zurückgepumpt (siehe Abb. 2, V.) (43).



**Abbildung 2 Schemazeichnung Herz-Lungen-Maschine**

Quelle: modifiziert nach Baehner T., Boehm O., Probst C., Poetzsch B., Hoeft A., Baumgarten G., Knuefermann P. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. Der Anaesthesist 2012; 61:846–56.

## 1.7 Myokardprotektion

Jede Operation unter Einsatz der HLM sorgt für eine gewisse myokardiale Schädigung, welche laborchemisch nachgewiesen werden kann. Gründe hierfür sind die Benutzung der HLM, Operationstechnik, direktes chirurgisches Trauma des Myokards und der Koronararterien, Abklemmung der Aorta, vorherbestehende KHK sowie nicht vollständige Revaskularisierung. Besonders eindrücklich zeigen sich erhöhte cTn Konzentrationen bei Bypassoperationen mit Einsatz der HLM (on-pump CABG) im Vergleich zu Operationen, welche ohne HLM durchgeführt wurden (off-pump CABG, OPCAB) (44–46).

Unter Myokardprotektion versteht man die Maßnahmen, welche die Herzmuskelzellen während des Einsatzes der HLM vor einer dauerhaften Schädigung schützen. Diese Schutzmaßnahmen basieren auf zwei Prinzipien: Kardioplegie und Hypothermie.

### **1.7.1 Kardioplegie**

Kardioplegie ermöglicht die Operation am bewegungslosen und blutleeren Herzen. Gleichzeitig sorgt sie durch die mechanische und elektrische Entkopplung für einen verminderten Sauerstoffverbrauch der Kardiomyozyten.

Hinsichtlich der Kardioplegieart unterscheidet man kristalloide (nach Bretschneider, St. Thomas, Stanford oder Kirklin) und kolloidale Lösungen (nach Kirsch oder Hamburger Verfahren) sowie die Blutkardioplegie (nach Buckberg). Häufig angewendete Verfahren sind die kristalloide Plegie nach Bretschneider sowie die Blutkardioplegie nach Buckberg. In der Literatur zeigte sich bislang keine Kardioplegieart generell überlegen (47).

Grundsätzlich erzeugen die Kardioplegielösungen mittels Kaliumchlorid (in einer Konzentration von 20-30 mmol/l) eine Membrandepolarisation und somit einen Herzstillstand. Durch kompetitive Hemmung der Kalziumrezeptoren blockieren Magnesiumionen intrazelluläre Abläufe und verstärken die kardioplegische Wirkung. Minimale Kalziumbeimengungen verringern die Gefahr eines Kalziumparadoxphänomens während der Reperfusion. Puffersubstanzen neutralisieren die in der Ischämiephase anfallenden sauren Metaboliten. Osmotisch wirksame Substanzen reduzieren eine interstitielle und intrazelluläre Ödembildung. Bei der Blutkardioplegie kann zusätzlich über das hinzugefügte Blut eine Sauerstoff- und Substratversorgung der Kardiomyozyten erzielt werden.

Die Infusion der Kardioplegielösung kann entweder antegrad, retrograd oder in Kombination erfolgen. Bei der antegraden Gabe werden die Koronarien über die Aortenwurzel oder fallweise auch selektiv direkt über deren Ostien infundiert. Die retrograde Gabe erfolgt über den Sinus coronarius.

### **1.7.2 Hypothermie**

Die Hypothermie ist das wahrscheinlich älteste Prinzip zur Erhöhung der Toleranz eines Organes gegenüber Ischämie. Unter Hypothermie sinkt der Sauerstoffbedarf des Organismus, deshalb werden sowohl die Kardioplegielösungen als auch der Patient über den Wärmeaustauscher der HLM gekühlt. Gängige klinische Praxis ist derzeit eine Kühlung der Kardioplegielösung auf 4° C (48, 49) sowie eine mäßige Hypothermie des Patienten von ca. 32° C

(50). Die erhöhte Viskosität des Blutes unter Hypothermie wird durch Hämodilution mittels kristalloider oder kolloidaler Lösungen zumindest teilweise kompensiert.

## **1.8 Perioperativer Myokardinfarkt**

### **1.8.1 Pathophysiologie und Epidemiologie**

Der PMI kann bei sämtlichen kardiochirurgischen Prozeduren auftreten, wird allerdings bei Revaskularisationsoperationen am häufigsten dokumentiert (32). Verschluss eines Bypasses, Koronar- oder Bypassspasmus oder eine Embolisierung sind hier die Pathomechanismen (51). Das Ausmaß der Schädigung kann von einer reversiblen ischämischen Schädigung über vereinzelte Zellnekrosen bis hin zu lokalen Myokardinfarkten reichen (52), welche in ihrem Ausmaß unmittelbare Auswirkung auf die Prognose des Patienten haben (53).

Mit 2% bis 24,1% (54–57) wird die Prävalenz des PMI in der Literatur unterschiedlich angegeben, ebenso wie die Fünfjahresüberlebensrate mit 76,1 bis 94,3% (58, 59). Unstrittig ist, dass dieser eine ernst zu nehmende Komplikation darstellt. Er geht einher mit einer signifikanten Erhöhung der Zeit auf der Intensivstation, Länge des Krankenhausaufenthaltes, erhöhten Morbidität, erhöhten kurz- und langfristigen Mortalität sowie höheren Kosten (60, 61).

### **1.8.2 Diagnostik**

Die Diagnose eines PMI stellt den Kliniker vor eine anspruchsvolle Aufgabe.

Definiert wird ein akuter Myokardinfarkt assoziiert mit einer aortokoronaren Bypassversorgung (MI Typ 5) nach der *European Society of Cardiology (ESC)* als eine Erhöhung der kardialen Biomarker (vorzugsweise kardiales Troponin T [cTnT]) über das Zehnfache der 99. Perzentile eines gesunden Vergleichskollektives unter Verwendung eines Assays mit einer Messtoleranz (Varianzkoeffizient)  $\leq 10\%$  am oberen Grenzwert innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff bei präoperativen Normalwerten. Zusätzlich muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Neue pathologische Q-Zacken, Auftreten eines neuen Linksschenkelblockes, angiographisch nachgewiesener Verschluss eines Bypasses bzw. eines nativen Koronargefäßes und/oder neuer Verlust von vitalem Myokard (30).

PMI zeigen häufig eine untypische klinische Symptomatik. So ist eine subjektive Äußerung des Patienten, beispielsweise hinsichtlich pektanginöser Beschwerden, aufgrund der auf der Intensivstation fortgeführten Intubationsnarkose häufig nicht möglich. Selbst nach dem Ausschleichen der Analgesierung ist wegen des Operationstraumas eine Differenzierung der Beschwerden sowohl für den Patienten als auch den zuständigen Arzt schwer.

Elektrokardiographisch ist sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität zur Diagnose einer perioperativen Ischämie ebenfalls deutlich eingeschränkt; insbesondere bei kleinen Schädigungen (62). Gründe hierfür sind perioperative Elektrolytverschiebungen, postoperative perikardiale Inflammation (z.B. Perikarditis), eine postoperative Digitalistherapie, Lageverschiebungen des Herzens im Thorax perioperativ oder transiente postoperative Reizleitungsstörungen unterschiedlichster Genese (33).

ST-Strecken Hebungen oder eine überspitzte T-Welle, sonst anerkannte Kriterien zur Diagnostik eines Myokardinfarktes, können aufgrund oben genannter Gründe relativ häufig und ohne gleichzeitig vorliegende Infarzierung postoperativ auftreten und sind nicht mit einer erhöhten postoperativen Morbidität oder Mortalität assoziiert (32, 63, 64).

Ein neu aufgetretener, isolierter Linksschenkelblock kann ebenfalls nicht eindeutig einer Myokardischämie zugeordnet werden, da auch die Anwendung von Kardioplegielösung oder eine Manipulation am Ventrikelseptum zu diesem Blockbild führen können (65).

Auch neu aufgetretene Q-Zacken sind nicht eindeutig einem Myokardinfarkt zuzuordnen. Sie können häufig auch ohne vorliegenden PMI vorliegen (32, 66).

Echokardiographisch ist der Nachweis neu aufgetretener Wandmobilitätsstörungen bei eingeschränkt mobilen Patienten in Rückenlage aufgrund der medianen Sternotomie oft schwierig. Komplikationen wie freie Wandrupturen, Ventrikelseptumrupturen oder Rückfluss über der Mitralklappe infolge eines Papillarmuskelryisses sind zwar gut detektierbar, liegen allerdings nur selten vor. Die Sensitivität der Echokardiographie hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers sowie der technischen Ausstattung der Einrichtung ab. Weitere Bildgebungsverfahren wie die Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sind entweder nicht flächendeckend vorhanden, stehen im Notfall nicht zur Verfügung, setzen die Patienten einer Strahlenexposition aus oder benötigen eine gewisse Zeit für die Untersuchung (67).

### **1.8.3 Therapie**

Bei der Therapie des PMI stehen zunächst die Sicherung der Vitalparameter und die Ökonomisierung der Herzarbeit mittels Frequenzkontrolle und Vor- und Nachlastsenkung im Vordergrund. Neben einer konservativen Behandlung besteht, abhängig vom Ausmaß der Schädigung beziehungsweise Art des Infarktes (ST-Hebungs-Myokardinfarkt, engl.: ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI], Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, engl.: non ST-segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] oder instabiler Angina Pectoris), die Möglichkeit zur Durchführung einer perkutanen koronaren Intervention (PCI). Diese sollte, gemäß der 2014 *ESC/EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery)* Leitlinie bevorzugt am Nativgefäß durchgeführt werden. Hierbei kann entweder das Gefäß mittels



Ballondilatation wieder eröffnet werden (PTCA) und, sofern indiziert, ein Stent mit (medikamentenfreisetzender Stent, engl.: drug eluting stent, DES) oder ohne (unbeschichteter Metallstent, engl.: bare metal stent, BMS) Medikamentenbeschichtung implantiert werden.

Patienten mit einer PCI nach ACB weisen eine höhere intrahospitale Mortalität auf und haben ein höheres Risiko für postprozedurale Komplikationen verglichen mit Patienten, welche eine native PCI erhalten (68).

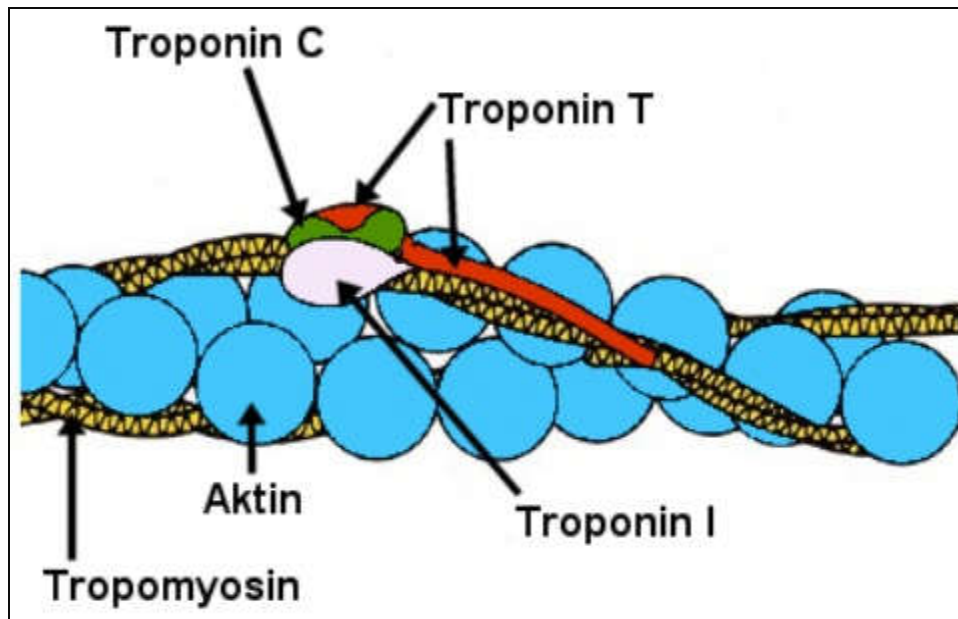
Sollte eine PCI nicht möglich sein oder nicht erfolgreich durchgeführt worden sein, besteht die Möglichkeit einer erneuten chirurgischen Intervention.

Die Therapieentscheidung des PMI ist daher stets eine interdisziplinäre Entscheidung zwischen Kardiochirurgen, Kardiologen und Intensivmedizinern.

## **1.9 Der Troponin Komplex**

Der Troponin Proteinkomplex befindet sich im kontraktilen Apparat der quergestreiften Muskulatur, er ist zusammen mit Tropomyosin auf den Aktinfilamenten fixiert und spielt eine essentielle Rolle in der erregungsabhängigen Kontraktion der Herzmuskulatur.

Er besteht aus drei Untereinheiten, welche nach ihrer Funktionen benannt wurden: Troponin T (cTnT, „Tropomyosin“, Molekulargewicht ca. 35 kDa, Ca<sup>2+</sup>-abhängige Bindung des cTn Komplexes an das dünne Myofibrillen Filament), Troponin I (cTnI, „Inhibitory“, Molekulargewicht ca. 23 kDa, inhibiert die Mg<sup>2+</sup>-ATPase, sorgt somit für eine Unterbrechung der Aktin-Myosin Bindung und führt zur Muskelrelaxation) und Troponin C (cTnC, „Calcium“, Molekulargewicht ca. 18 kDa, reguliert durch eine Ca<sup>2+</sup> abhängige Konformationsänderung die cTnI Aktivität).



**Abbildung 3 Der Troponin-Komplex**

Quelle: Austrian Journal of Cardiology 2006; 13 (9-10): 301-305 (nach M.M. Hirschl)

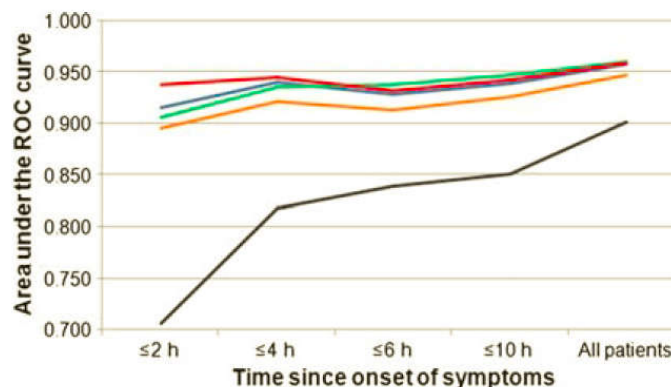
Während Troponin C von zwei Genen kodiert wird, von denen eines für die Expression sowohl in Skelettmuskulatur als auch im Herzmuskel sorgt, sind die Troponin T und I Isoformen Herzmuskel-spezifisch, da jeweils einzelne Gene für die Kodierung in Skelett- und Herzmuskulatur zuständig sind (69). Somit sind sie hochspezifisch und sensitiv für eine Kardiomyozytenschädigung und in Bezug auf Sensitivität und Spezifität anderen Herzmuskelenzymen wie CK, CK-MB, LDH, AST/GOT überlegen (70–72). Die kardialen Troponine sind als Goldstandard in der Myokardinfarkt-diagnostik etabliert und Kernelement der aktuellen Definition des Myokardinfarktes (30).

Erhöhte kardiale Troponine nach ACB gehen mit einer erhöhten Morbidiät und Mortalität einher (72–74). In welchem Rahmen eine solche Erhöhung des TnT nach ACB als normwertig anzusehen sei, wurde bereits durch zahlreiche andere Arbeiten evaluiert (72, 74). Dies führte schließlich auch dazu, dass die oben genannte Definition des MI Typ V im Laufe der Zeit eine Änderung erfahren hat. Galt bei der im Jahre 2007 erschienenen, von führenden Fachgesellschaften (ESC, AHA, ACCF, WHF) verabschiedeten, Universaldefinition des Myokardinfarktes noch eine fünffache Erhöhung des kardialen Troponins als definierend, ist es gemäß der aktuellen ESC-Definition von 2012 die zehnfache Erhöhung (30).

## 1.10 Hochsensitives Troponin T

Seit dem Jahre 2010 ist durch die flächendeckende Markteinführung von neuen Immunoassays der noch exaktere Nachweis von geringsten Mengen Troponin T möglich: das sogenannte hochsensitive Troponin T der fünften Generation (hsTnT) (Synonym: sensitives/ultrasensitives Troponin T). Nun ist auch die Messung von Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile bei einem Variationskoeffizienten <10% möglich. Bei mehr als 95% der Patienten einer gesunden Referenzpopulation konnte ein Troponinwert bestimmt werden. Durch die gesteigerte Sensitivität des Troponinnachweises können auch kleine Myokardinfarkte noch früher erkannt bzw. ausgeschlossen werden (75).

Aufgrund der deutlich geringeren zeitlichen Latenz des hsTnT im Vergleich zu den vorherigen Generationen und auch der alternativ zu bestimmenden Myokardnekroseenzymen ist dieses hinsichtlich einer frühzeitigeren Demaskierung einer Myokardischämie überlegen. Weiterhin zeigte sich eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei Patienten, welche sich zeitig nach Auftreten von ersten Symptomen in der Notaufnahme vorstellten (76).



**Abbildung 4 Diagnostische Genauigkeit von sensitivem/hochsensitivem TnT der 5. Generation im Vergleich mit einem TnT Test der 4. Generation**

(rot, Siemens cTnI Ultra; blau, Abbott cTnI Architect; grün, Roche high-sensitivity cTnT; orange, Roche cTnI; schwarz, TnT Test der 4. Generation)

Quelle: Reichlin, Tobias; Hochholzer, Willibald; Bassetti, Stefano; Steuer, Stephan; Stelzig, Claudia; Hartwiger, Sabine et al. (2009): Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. In: *N Engl J Med* 361 (9), S. 858–867

Der negative prädiktive Wert einer einzigen Bestimmung des hsTnT bei Erstbestimmung beträgt >95%, bei einer zweiten Messung 3 Stunden später beträgt die Sensitivität zur Detektion eines Myokardinfarkts bereits fast 100% (77). Somit ist es vor allem die Kinetik der hsTnT Messungen, welche es ermöglichen, ein akutes von einem chronischen Geschehen zu differenzieren ( $\Delta$  hsTnT) (78).

Allerdings birgt die hohe Sensitivität der neuen Immunoassays auch neue Problemstellungen; insbesondere die Frage nach der Definition eines Referenzbereiches. Als derzeitiger Grenzwert für die Differenzierung zwischen kranken und gesunden Personen wird die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation bei einem Variationskoeffizienten von unter 10% empfohlen. Allerdings fehlen international vergleichbare Standards bei der Auswahl der Referenzgruppe und unterschiedliche Troponinwerte bei verschiedenen Geschlechts- und Altersgruppen müssen beachtet werden (79). Weiterhin sind die unterschiedlichen hsTnT Immunoassays nicht miteinander vergleichbar, so dass auch für die verschiedenen Systeme unterschiedliche Referenz- und Grenzwerte etabliert werden müssen (80).

Mit einem höheren hsTnT Wert steigt das Risiko für einen frischen Myokardinfarkt (81). Falls nun der definierte Grenzwert niedriger gesetzt wird, nimmt zwar die Sensitivität für die Erkennung eines PMI zu, gleichzeitig nimmt allerdings die Spezifität ab. Zudem auch umgekehrt gilt, dass bei einem höher definierten Grenzwert zwar die Spezifität zunimmt, die Sensitivität jedoch abnimmt (82).

Weiterhin können hohe hsTnT Werte nicht nur durch das direkte chirurgische Trauma sondern auch durch chronische oder akute Niereninsuffizienz (83), fortgeschrittene Herzinsuffizienz, eine hypertensive Krise, Tachy- oder Bradyarrhythmien, Lungenembolie, Myokarditis oder einen Apoplex verursacht sein (84).

## 2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Verlauf des hsTnT nach ACB und AKE unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine zu evaluieren sowie im Vergleich zu anderen myokardialen Markern zu betrachten.

Wie bereits eingangs erwähnt wird ein akuter Myokardinfarkt assoziiert mit einer aortokoronaren Bypassversorgung (MI Typ 5) nach der *European Society of Cardiology (ESC)* als eine Erhöhung der kardialen Biomarker (vorzugsweise kardiales Troponin T [cTnT]) über das Zehnfache der 99. Perzentile eines gesunden Vergleichskollektives unter Verwendung eines Assays mit einer Messtoleranz (Varianzkoeffizient)  $\leq 10\%$  am oberen Grenzwert, innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff bei präoperativen Normalwerten, definiert (30). 14 ng/l entspricht bei dem im UKSH, Campus Kiel verwendeten Test (Roche cobas® e 602) dem 99. Perzentil der Vergleichsgruppe, somit stellt ein hsTnT von 140 ng/l die zehnfache Erhöhung dar. Diese Richtwerte wurden, da zum Entstehungszeitpunkt diesbezüglich noch keine Daten vorliegen, ohne Berücksichtigung des hsTnT erstellt.

Zahlreiche Studien zeigen, dass die isolierte Erhöhung der kardialen Troponine (46, 72, 74, 85–88) und auch des hsTnT (87) nach ACB mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen.

Einzelne Studien, wie beispielsweise jene von Wang et al. oder der Vortrag von Wittstock et al., zeigen jedoch eine ubiquitäre, deutliche Überschreitung der oben genannten Grenzwerte von hsTnT nach ACB (87, 89).

Auch die klinischen Erfahrungen scheinen nicht mit den Leitlinien übereinzustimmen. Laut einer Studie von van Beek et al. stimmen nur eine Minderheit von 30% der befragten Kardiochirurgen aus Westeuropa dem derzeitigen hsTnT Grenzwert des PMI (MI Typ V) aus der dritten universellen Definition des Myokardinfarktes zu (90). Weiterhin wird das hsTnT in der klinischen Routine nur von 49% der Teilnehmer genutzt.

Es bleibt weiterhin ungewiss, welche hsTnT Werte nach ACB als normwertige Erhöhung anzusehen ist und welche Patienten aufgrund eines PMI weitere Diagnostik und Therapie benötigen. Diese diagnostische Ungewissheit kann zu einer zeitlichen Verzögerung in der Therapieentscheidung führen, welche sich negativ auf die Patientenprognose auswirken kann (91, 92).

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Diese Arbeit wurde als prospektive, epidemiologische Studie an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel) durchgeführt.

### **3.2 Studienprotokoll**

Im Zeitraum vom 26.08.2013 bis zum 10.07.2014 wurden insgesamt 100 Patienten der Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz und Gefäßchirurgie, in die Studie aufgenommen. Es handelt sich hierbei um 49 Patienten, die sich einer isolierten ACB und 51 Patienten, welche einem isolierten AKE unterzogen wurden, jeweils unter Einsatz der HLM.

Die Patienten wurden, nach ihrer jeweiligen Prozedur, in zwei Kollektive eingeteilt: Kollektiv 1 bestehend aus den 49 Patienten mit ACB und Kollektiv 2 bestehend aus 51 Patienten mit AKE.

Den Teilnehmern wurden insgesamt sechs Blutproben entnommen: vor der Operation, unmittelbar postoperativ, drei Stunden postoperativ, sechs bis acht Stunden postoperativ, 18-30 Stunden postoperativ und sechs bis acht Tage postoperativ. Diese Blutentnahmen waren Teil der Routinemaßnahmen auf Station und führten zu keinerlei zusätzlicher Belastung der Probanden. Die Blutentnahme vor der Operation und sieben Tage nach der Operation erfolgte aus einer peripheren Vene, vorzugsweise der Arme. Die restlichen postoperativen Blutentnahmen wurden aus einer zentralen Vene entnommen.

Die Blutproben wurden vom Institut für klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins analysiert.

Das Studienprotokoll wurde gemäß der Deklaration von Helsinki erstellt und der Ethikkommission der Universität Kiel vorgelegt, welche das Studiendesign überprüft und genehmigt hat. Weiterhin erklärten sich alle Patienten schriftlich damit einverstanden, dass ihre Daten zur klinischen Forschung verwendet werden dürfen.

#### **3.2.1 Einschlusskriterien:**

- Geschlecht: männlich oder weiblich
- Alter: 18-99 Jahren
- Geplante isolierte ACB (Kollektiv I)
- Geplanter isolierter AKE (Kollektiv II)
- Konventionelle Operationstechnik mit Verwendung der Herz- Lungenmaschine
- Durchgeführte Patientenaufklärung

- Unterzeichnete Einverständniserklärung zur klinischen Forschung

### 3.2.2 Ausschlusskriterien:

- Akuter Myokardinfarkt
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Kreatininwert über 2 mg/dl
- Kombinationseingriffe
- Eingriffe ohne Herz- Lungenmaschine (OPCAB)
- Minimalinvasives Vorgehen (z.B. TAVI)
- Wiederholte Operation
- Patienten nach Herztransplantation
- Psychiatrische Erkrankungen, die eine Studienteilnahme in Frage stellen
- Schwangerschaft

### 3.3 Definitionen

Zur Datenerhebung und Risikostratifizierung der Patienten wurden die Kriterien des EuroSCORE II genutzt. Sämtliche Definitionen entsprechen denen des EuroSCORE II (93).

Das klinische Ausmaß der Herzerkrankung wurde durch die *New York Heart Association (NYHA)* Klassifizierung und der *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*, Stadieneinteilung der stabilen Angina Pectoris, eingestuft:

**NYHA I:** Herzerkrankung ohne eine körperliche Limitation. Eine alltägliche körperliche Belastung verursacht weder eine inadäquate Erschöpfung, noch Rhythmusstörungen, noch Luftnot oder Angina pectoris.

**NYHA II:** Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Eine alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

**NYHA III:** Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit, jedoch keine Beschwerden in Ruhe. Eine geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

**NYHA IV:** Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe (94).

**CCS 0:** keinerlei Einschränkung der körperlichen Aktivität, Stadium der stummen Myokardischämie.

**CCS I:** AP nur während sehr anstrengender und anhaltender körperlicher Belastung.

**CCS II:** AP während kraftvoller körperlicher Belastung, leichte Einschränkung .

**CCS III:** AP während alltäglicher Belastung, moderate Einschränkung .

**CCS IV:** AP bei jeder körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe, schwerwiegende Einschränkung (95).

Die Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (beispielsweise Emphysem oder Asthma) setzte die langfristige Verwendung (>6 Monate) entweder von Bronchodilatoren oder Steroiden zwecks Behandlung dieser Lungenerkrankung voraus.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde definiert als aktuelle Behandlung entweder mittels Insulin oder oraler Antidiabetika.

Ein arterieller Hypertonus wurde definiert als Werte systolisch >139 und diastolisch >89 bei einer 24h Blutdruckmessung (96).

Das Kriterium „Neurologische Erkrankungen“ setzte eine Einschränkung der Fortbewegung oder des Alltagsablaufes aufgrund neurologischer Genese voraus.

Die Dringlichkeit der Operation wurde in vier Kategorien eingeteilt:

1. Elektiv: Routine-Zulassung zur Operation
2. Dringlich: Patienten, die nicht elektiv aufgenommen wurden und eine Operation innerhalb dieses Krankenhausaufenthaltes aus medizinischen Gründen benötigen. Diese Patienten können nicht ohne Operation entlassen werden.
3. Notfall: Patienten, welche vor Beginn des nächsten Arbeitstages operiert werden müssen, sobald die Entscheidung zur Operation gefällt wurde.
4. Rettung: Patienten, die kardiopulmonale Wiederbelebung (Herzdruckmassage) entweder auf dem Weg in den Operationssaal oder vor der Anästhesieeinleitung benötigen.

Pulmonaler Hypertonus wurde definiert als Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (PAPm) auf  $\geq 25$  mmHg in Ruhe und wurde gemäß der 2015 *ESC/ERS (European Respiratory Society)* Leitlinien anhand multipler klinische Krankheitsbilder, pathologischer Befunde, hamodynamischer Charakteristika und Behandlungsstrategien in verschiedene Klassen eingeteilt.



Bei der Transfusionen von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma [FFP], Prothrombinkonzentrat [PPSB] und Fibrinogen) wurde die Anzahl innerhalb von 24 Stunden, inkl. Gabe unter der Operation, gewertet.

Die Diagnose eines postoperativen Delirs bzw. Durchgangssyndroms wurde gestellt, sobald der Patient fixiert werden musste oder medikamentös mittels Antipsychotika behandlungsbedürftig wurde (beispielsweise mit Haloperidol).

Die Nierenfunktion wurde mittels der, nach der MRDR-Formel berechneten, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (ml/min/1,73<sup>2</sup>) beurteilt und nach den Empfehlungen der KDIGO in Stadien eingeteilt (97):

Stadium G1	(GFR ≥ 90)	Normale oder hohe Nierenfunktion
Stadium G2	(GFR 89-60)	Mild eingeschränkte Nierenfunktion
Stadium G3a	(GFR 59-45)	Mild bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion
Stadium G3b	(GFR 44-30)	Moderat bis schwer eingeschränkte Nierenfunktion
Stadium 4	(GFR 29-15)	Schwer eingeschränkte Nierenfunktion
Stadium 5	(GFR <15)	Nierenversagen

Postoperative Beatmungstunden auf der Intensivstation wurden als Beatmungsdauer gezählt. Hierbei wurden die Spontanatmungsphasen während der Entwöhnung oder die Stunden bei zwischenzeitlicher Extubation aus der Gesamtbeatmungsdauer herausgerechnet.

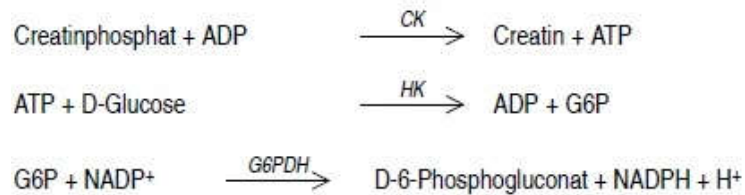
### 3.4 Messverfahren

#### 3.4.1 Creatinkinase

Die Creatinkinase (CK) (Synonyme: *Kreatinkinase*, *Creatinphosphokinase*) ist ein dimerisches Enzym, welches im menschlichen Körper in vier Isoformen zu finden ist: Mitochondrien-Isoenzym, cytosolisches Isoenzym CK-MM (Skelettmuskeltyp), CK-BB (Hirntyp) und CK-MB (Myokardtyp).

Durch die Bestimmung der Aktivität (und der damit proportionalen Menge) von CK und seinen Isoenzymen im Blut können sowohl Myokardinfarkt (CK-MB), Myopathien (CK) als auch progressive Muskeldystrophie, Typ Duchene diagnostiziert und im Verlauf kontrolliert werden.

Die quantitative Bestimmung der CK im Humanserum wurde unter Verwendung „Roche/Hitachi cobas c701“ Systemes durchgeführt. In diesem in vitro Testverfahren wird die Probe in eine Puffer/Enzym/Coenzym Lösung gegeben, nachdem die CK durch die Oxidation der Sulfhydrylgruppen im aktiven Zentrum inaktiviert wurde. Im nächsten Schritt wird eine Puffer/Substrat Lösung hinzugegeben. Die Creatinkinase katalysiert, in Anwesenheit von Imidazolpuffer und  $Mg^{2+}$ , die Phosphatgruppen-Übertragung auf ADP in der Messreaktion. Dadurch entstehen Creatin und ATP. In der Hilfsreaktion wird mit dem gebildeten ATP Glucose phosphoryliert, katalysiert durch die Hexokinase. In der Indikatorreaktion wird das entstandene D-Glucose-6-Phosphat (G6P) mit  $NADP^+$  oxidiert, wiederum katalysiert durch Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (siehe Abb. 5) (98).



#### Abbildung 5 Creatinkinase Reaktionsgleichung

Quelle: nach Guzy, P. M. Creatine Phosphokinase-MB (CPK-MB) and the Diagnosis of Myocardial Infarction. Western Journal of Medicine 1977; 127:455–60..

Die Aktivitätsbestimmung von NADPH wird UV photometrisch bestimmt und ist direkt proportional zur CK Aktivität.

Der Messbereich liegt bei dem verwendeten System bei 7-2000 U/L. Bei Proben mit höheren enzymatischen Aktivitäten können Proben mittels der Rerun-Funktion 1:11 verdünnt werden, nochmals analysiert werden und dann mit dem Faktor 11 multipliziert werden.

### 3.4.2 Creatinkinase, Myokard Isoform

Das Creatinkinase-Isoenzym Myokard Isoform (CK-MB) findet sich hauptsächlich im Herzmuskelgewebe, wo dieses einen Anteil von bis zu 40% an der gesamten CK ausmacht. Im Gegensatz zur Messung der Gesamt-CK, welche aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens eine sehr geringe Spezifität aufweist, ist diese Isoform sehr spezifisch für Herzmuskelschädigungen, wie sie z.B. beim akuten Myokardinfarkt vorkommen.

Das Testprinzip der CK-MB beruht darauf, dass das humane CK-MB aus zwei Untereinheiten besteht: CK-M und CK-B, welche beide ein eigenes aktives Zentrum mit einer fast identischen katalytischen Aktivität besitzen. Spezifische Antikörper gegen CK-M hemmen die katalytische Aktivität dieser Untereinheit um 99,6 %. Die enzymatische Aktivität der CK-B Untereinheit

bleibt hiervon unbeeinflusst. Die Aktivität der CK-B wird nun mittels der Gesamt-CK Messmethode (s.o.) bestimmt. Da das Isoenzym CK-BB im Serum nur in sehr geringem Ausmaß vorkommt, kann aus der gemessenen Aktivität von CK-B die katalytische Aktivität von CK-MB gemessen werden (Multiplikation mit dem Faktor 2) (98).

Der Messbereich des verwendeten „Roche/Hitachi cobas c701“ Systemes liegt bei 3-2000 U/L.

### **3.4.3 Hochsensitives Troponin T**

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von hsTnT wurde gemäß den Herstellerangaben mit einem „cobas e602“ kardialen-Troponin-T-Enzym-Immunoassay der fünften Generation von Roche Diagnostics durchgeführt. Dieses Testverfahren basiert auf der Elektrochemilumineszenztechnologie von Roche, mittels welcher das cTnT quantifiziert werden kann.

Das Testprinzip setzt eine 9-minütige Inkubation von 50 µl Probe, biotinyliertem monoklonalen spezifischen anti-cTnT Antikörper, mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen spezifischen anti-cTnT Antikörper und Streptavidin-beschichtete Mikropartikel voraus. Die beiden Antikörper erkennen spezifische Epitope von cTnT, bilden Sandwichkomplex und werden mittels der Zugabe der beschichteten Mikropartikel an die Festphase gebunden.

Nach Überführung in die Messzelle, werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert. Die ungebundenen Substanzen werden mittels ProCell/ProCell M entfernt und durch Anlage einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert. Diese wird dann mittels Photomultiplier gemessen.

Der Messbereich liegt zwischen 3-10000 ng/L (manchmal auch pg/ml, definiert durch die Erfassungsgrenze [Limit of Blank] und das Maximum der Masterkurve), wobei „limit of blank“ die höchste wahrnehmbare Analysatkonzentration beschreibt, wenn Replikate einer analysatfreien Probe getestet werden.

## **3.5 Operationsverfahren aortokoronare Bypassoperation**

Die ACB, als isolierter Eingriff und unter Verwendung der Herz- Lungenmaschine durchgeführt, stellt sich in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH Kiel üblicherweise folgendermaßen dar: Nach Intubationsnarkose des auf dem Rücken gelagerten Patienten wird das OP Gebiet steril abgewaschen und abgedeckt. Der Eingriff beginnt mit einer medianen Sternotomie.

Bei einer geplanten Venebypassversorgung erfolgt zeitgleich zur Präparation der A. thoracica interna sinistra (fallsweise auch der A. thoracica interna dextra) die Venenentnahmen am Unter- oder Oberschenkel, zumeist mittels Brückentechnik. Bei arteriellen

Revaskularisationskonzepten wird häufig die A. radialis sinister oder dexter in offener Technik zur Verwendung als Bypassgraft präpariert. Nach Beendigung der Graftpräparationen werden die Wunden schichtweise verschlossen und mit einem sterilen Wundverband versorgt.

Nun wird das Perikard eröffnet und arteriell die Aorta ascendens und venös der rechte Vorhof kanüliert zum Anschluss der Herz-Lungen-Maschine (HLM).

Nach Anschluss der HLM wird die Operation in moderater Hypothermie von ca. 32° weitergeführt. Mittels antegrader, retrograder oder kombinierter Injektion einer kaliumreichen Blut-Kardioplegielösung, wird ein Herzstillstand hervorgerufen. Nun werden die betroffenen, stenosierten Koronararterien distal der Stenosen eröffnet und mit dem Venen- oder Arterienbypass beziehungsweise der Brustwandarterie anastomosiert (distale Anastomosen). Nach Anfertigung von Stanzlöchern in der Aorta ascendens werden hier die proximale Anastomosen angelegt. Nach ausreichender Reperfusion und Wiederwärmung, wird die extrakorporale Zirkulation beendet. Nach sorgfältiger Blutstillung und Anbringen von passageren Schrittmacherkabeln und Drainagen wird das Sternum mittels Drahtcerclagen und die Rektusfaszie, das subcutane Fettgewebe bzw. die Haut verschlossen.

Im Anschluss an die Operation gelangt der Patient in fortgeführter Intubationsnarkose auf die kardiochirurgische Intensivstation.

### **3.6 Operationsverfahren Aortenklappenersatz**

Der Beginn der Operation des Aortenklappenersatzes (AKE) entspricht dem Ablauf bei der ACB: Intubationsnarkose des Patienten in Rückenlagerung, sterile Abwaschung und Abdeckung des Operationsgebietes und Durchführung einer medianen Sternotomie. Nach Längseröffnung des Perikards wird der Patient an die HLM angeschlossen. Unter extrakorporaler Zirkulation wird die Körpertemperatur auf eine mäßige Hypothermie von 32° C abgesenkt. Daraufhin wird die Aorta abgeklemmt und quer eröffnet. Die Klappe wird inspiziert und entfernt. Der Aortenring wird entkalkt und ausgemessen zur Ermittlung der Klappengröße der Prothese. Daraufhin folgt die Implantation der neuen Klappe.

Die Klappe wird auf einwandfreie Funktion getestet und die Aortotomie durch zweireihige Naht verschlossen. Nach Entlüftung über die Kardioplegiekanülierung wird die aortale Klemme gelöst und somit die Koronarzirkulation wieder freigegeben. Nach Wiedereintreten selbstständiger Herzaktionen sowie ausreichender Reperusionszeit wird die extrakorporale Zirkulation beendet. Nach erneuter Überprüfung der Funktion der Aortenklappe mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE), Blutstillung und Einlage der Drainagen wird das Sternum mittels Drahtcerclagen verschlossen. Weiterhin Verschluss der Faszie, Subkutan- und Intrakutannaht und Anlage eines sterilen Wundverbandes. In fortgeführter Intubationsnarkose wird der Patient auf die kardiochirurgische Intensivstation verlegt.

### **3.7 Studienendpunkte**

#### **3.7.1 Primärer Endpunkt**

Primäres Ziel dieser Studie ist es, den Anstieg und Abfall (Kinetik) von hsTnT nach unkomplizierter ACB unter Verwendung der Herz- Lungenmaschine zu evaluieren, um Rückschlüsse über mögliche PMI ziehen zu können (Kollektiv 1). Als Vergleichskollektiv dient der ebenfalls unter Verwendung der Herz- Lungenmaschine durchgeführte, isolierte AKE (Kollektiv 2).

#### **3.7.2 Sekundäre Endpunkte**

Die Kinetik des hsTnT aller Kollektive soll in Korrelation gesetzt werden mit

- Anstieg und Abfall (Kinetik) von CK und CK-MB
- EKG-Veränderungen
- Inzidenz von ventrikulären Rhythmusstörungen
- Inzidenz von atrialen Rhythmusstörungen
- Operationsdauer
- Anzahl und Art der Revaskularisationsgefäße
- Dauer der Aortenklemmzeit
- Dauer des Intensivaufenthaltes
- Dauer der Beatmungspflichtigkeit
- Verwendung von Blutprodukten (EK, TK, FFP, PPSB, Fibrinogen)
- Intrahospitale Mortalität
- Dauer des stationären Aufenthaltes

### **3.8 Statistische Analyse**

Nominale und ordinale Daten wurden als relative und absolute Häufigkeiten dargestellt. Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test wurden die Häufigkeiten in einer 2x2 Tabelle verglichen. Bei Werten unter 5 in der 2x2 Tabelle wurde statt dem Chi<sup>2</sup>-Test der exakte Test nach Fischer verwendet.

Die Intervall- und Verhältnisdaten wurden mittels eines Einstichproben Kolmogorow-Smirnow-Testes auf Normalverteilung getestet.

Normalverteilte demographische und klinische Patientendaten wurden in Form von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt und mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Nicht normalverteilte Daten wurden als Median mit 25%- und 75%-Quantile beschrieben und mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

In den Tabellen wurden bei den nicht normalverteilten Daten stets der Median und der Mittelwert angegeben, bei normalverteilten Daten der Mittelwert. Die Graphen wurden mit den Mittelwerten und Standardabweichungen erstellt.

Alle Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

Die Daten wurden mittels des Statistikprogrammes SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 15 analysiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische und klinische Daten

Die Auswertung der Daten ergab sowohl für die Gruppe, welche mit ACB (69,4%, n = 34) versorgt wurde, als auch in der Gruppe mit AKE (51%, n = 26) ein Überwiegen der männlichen Patienten gegenüber der Weiblichen. Signifikant älter ( $p = 0,028$ ) stellten sich die Patienten der AKE-Gruppe dar (71,61 [ $\pm 9,20$ ] Jahre zu 67,53 [ $\pm 9,06$ ] Jahren bei ACB). Der Body mass index (BMI) zeigte sich bei beiden Gruppen sehr ähnlich (28,07 [ $\pm 3,98$ ] ACB zu 28,33 [ $\pm 5,67$ ] AKE;  $p = 0,797$ ) (Tab. 1).

**Tabelle 1 Demographische und klinische Daten**

	ACB	AKE	p
Alter	67,53 $\pm$ 9,06	71,61 $\pm$ 9,20	0,028
Weibliches Geschlecht	15 (30,6%)	25 (49,0%)	0,069
BMI	28,07 $\pm$ 3,98	28,33 $\pm$ 5,67	0,797

Body-Mass-Index (BMI), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

### 4.2 Präoperative Parameter

Vor der Operation wurden die Patienten sowohl mittels eines Vergleichswertes risikostratifiziert (Euroscore II), die Ejektionsfraktion (EF, in %) gemessen als auch in verschiedene Klassifikationssysteme entsprechend ihrer Symptomatik eingeteilt (NYHA, CCS). Die meisten der ACB Patienten wiesen ein NYHA Stadium I auf (46,9%, n = 23), nur wenige NYHA IV (4,1%, n = 2). Die CCS Stadien zeigten sich relativ gleichmäßig verteilt in dieser Gruppe, allerdings auch nur mit wenigen Patienten, welche in das CCS Stadium IV eingeteilt werden (8,2%, n = 4).

Die EF war bei beiden Gruppen nicht stark eingeschränkt, der Euroscore II in beiden Gruppen nicht sehr hoch. Sowohl bei der EF ( $p = 0,582$ ) als auch beim Euroscore ( $p = 0,256$ ) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tab. 2).

**Tabelle 2 Präoperative Parameter**

	<b>ACB</b>	<b>AKE</b>	<b>p</b>
NYHA I	23 (46,9%)	23 (46,9%)	---
NYHA II	12 (24,5%)	12 (24,5%)	
NYHA III	12 (24,5%)	12 (24,5%)	
NYHA IV	2 (4,1%)	2 (4,1%)	
CCS 0	14 (28,6%)	33 (64,7%)	---
CCS 1	5 (10,2%)	5 (9,8%)	
CCS 2	12 (24,5%)	8 (15,7%)	
CCS 3	14 (28,6%)	5 (9,8%)	
CCS 4	4 (8,2%)	0 (0,0%)	
EF (%)	63,49±16,30	61,90±12,20	0,582
Euroscore II	1,61±1,18	1,90±1,36	0,256

*New York Heart Association (NYHA), Canadian Cardiac Society (CCS), Ejektionsfraktion (EF),*

*Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).*

### **4.3 Vorerkrankungen**

Die Analyse der Vorerkrankungen zeigt signifikante Unterschiede bei Erkrankungen, welche als Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK gelten. Bei fast allen ACB Patienten ist eine Arterielle Hypertonie diagnostiziert (98%, n = 48). Bei 11 Patienten der gleichen Gruppe besteht ein insulinpflichtiger Diabetes Mellitus Typ II (engl.: insulin dependent diabetes mellitus type 2, IDDMII) (22,4%).

Sowohl die Arterielle Hypertonie (98%, n = 48 ACB zu 82,4%, n = 42 AKE; p = 0,016) als auch der IDDMII (22,4%, n = 11 ACB zu 3,9%, n = 2 AKE; p = 0,007) zeigen sich signifikant häufiger in der ACB Gruppe.

7 Patienten (14,3%) der ACB Gruppe wiesen eine vorhergehende PTCA mit Stentimplantation auf, 3 AKE Patienten (5,9%) hatten diese Prozedur in ihrer Vorgeschichte.

Auch bei den sonstigen dokumentierten Vorerkrankungen ließen sich keine signifikanten Differenzen finden.

Der mittlere Kreatininwert der ACB Gruppe lag bei 1,02 mg/dl, der Wert der AKE Gruppe bei 0,99 mg/dl (p = 0,603) (Tab. 3).



**Tabelle 3 Vorerkrankungen**

	<b>ACB</b>	<b>AKE</b>	<b>p</b>
Arterielle Hypertonie	48 (98,0%)	42 (82,4%)	0,016
IDDM II	11 (22,4%)	2 (3,9%)	0,007
NIDDM II	7 (14,3%)	5 (9,8%)	0,550
pAVK	4 (8,2%)	1 (2,0%)	0,200
Hypercholesterinämie	32 (65,3%)	29 (56,9%)	0,418
Nikotinabusus	18 (36,7%)	14 (27,5%)	0,393
Vorhofflimmern	5 (10,2%)	7 (13,7%)	0,760
COPD	4 (8,2%)	5 (9,8%)	1,000
Z.n. Apoplex	3 (6,1%)	3 (5,9%)	1,000
Z.n. PTCA + Stentimpl.	7 (14,3%)	3 (5,9%)	0,196
Kreatinin (mg/dl)	1,02	0,99	0,603

Insulin dependent diabetes mellitus type 2 (IDDM II), Non insulin dependent diabetes mellitus type 2 (NIDDM II), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Zustand nach (Z.n.), Percutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### **4.4 Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern**

Ein Großteil der Patienten mit ACB waren entweder allein mittels Acetylsalicylsäure (ASS) (91,8%, n = 45) oder mit ASS in Kombination mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern mediziert. Hier nahmen 9 Patienten Clopidogrel in Kombination mit ASS (18,4%) sowie 3 Patienten Prasugrel mit ASS (6,1%) ein.

Hingegen nahmen signifikant weniger Patienten der AKE Gruppe sowohl ASS allein (47,1%, n = 24; p = <0,001), in Kombination mit Clopidogrel (3,9%, n = 2; p = 0,026) oder nur Clopidogrel (2%, n = 1; p = 0,007) ein. Kein AKE Patient war mit Prasugrel mediziert (Tab. 4).

**Tabelle 4 Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern**

	ACB	AKE	p
ASS	45 (91,8%)	24 (47,1%)	<0,001
Clopidogrel	9 (18,4%)	2 (3,9%)	0,026
ASS und Clopidogrel	9 (18,4%)	1 (2,0%)	0,007
ASS und Prasugrel	3 (6,1%)	0 (0%)	0,114

Acetylsalicylsäure (ASS), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### 4.5 Ausmaß der koronaren Herzerkrankung

Die Ergebnisse der präoperativen Herzkatheteruntersuchung der ACB Gruppe zeigen, dass eine Hauptindikation für eine ACB die 3-Gefäß-KHK ist (79,6%, n = 39). Seltener wiesen die Patienten eine 2-Gefäß-KHK (20,4%, n = 10) auf und nie eine 1-Gefäß-KHK.

Eine Hauptstammstenose zeigte sich bei 11 Patienten (22,4%).

In der AKE Vergleichsgruppe wurde signifikant seltener die Diagnose einer KHK gestellt. Hier wiesen nur 7 Patienten (13,7%) eine 1-Gefäß-KHK sowie 1 Patient (2,0%) eine 2-Gefäß-KHK. Kein AKE Patient hatte eine 3-Gefäß-KHK und/oder eine Hauptstammstenose (Tab. 5).

**Tabelle 5 Ergebnisse der präoperativen Herzkatheteruntersuchung.**

	ACB	AKE	p
1-Gefäß-KHK	0 (0%)	7 (13,7)	0,013
2-Gefäß-KHK	10 (20,4%)	1 (2,0)	0,004
3-Gefäß-KHK	39 (79,6%)	0 (0%)	<0,001
Hauptstammstenose	11 (22,4%)	0 (0%)	<0,001

Koronare Herzerkrankung (KHK), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### 4.6 Intraoperative Parameter

Sowohl die OP-Zeit (252,2 [ $\pm$ 48,17] Min. ACB zu 200,49 [ $\pm$ 35,90] Min. AKE, p = <0,001) und die benötigte Anzahl an Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 24 Stunden (2,00 [2,00-4,00] zu 2,00 [0,00-2,00]; p = 0,006) waren bei der ACB Gruppe signifikant erhöht. Die Klemmzeit hingegen war signifikant länger bei der AKE Gruppe (77,73 [ $\pm$ 16,74] Min. ACB zu 86,71 [ $\pm$ 16,67] Min. AKE, p = 0,009) Alle ACB Patienten bekamen einen Bypass aus der linken A. mammaria interna (LIMA). Weiterhin unterschied sich die verwendete Art der Kardioplegie, signifikant häufiger antegrad bei ACB, 93,9%, n = 46 zu 37,3%, n = 19; p = <0,001 und signifikant häufiger sowohl antegrad als auch retrograd bei AKE, 62,7%, n = 32 zu 6,1%, n = 3, p = <0,001. Bei der

Bypasszeit und der Anzahl der verwendeten Thrombozytenkonzentrate innerhalb von 24 Stunden zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Eine komplette Revaskularisation gelang bei 38 ACB Patienten (77,55%) (Tab. 6).

**Tabelle 6 Intraoperative Parameter**

	<b>ACB</b>	<b>AKE</b>	<b>p</b>
OP-Zeit	252,20±48,17	200,49±35,90	<0,001
Bypasszeit	120,24±23,82	121,57±20,62	0,767
Klemmzeit	77,73±16,74	86,71±16,67	0,009
EK	2,00 (2,00-4,00)	2,00 (0,00-2,00)	0,006
TK	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,190
Bypässe (Anzahl)	4,00 (3,00-4,00)	---	---
LIMA	49 (100%)	---	---
Kompl. revaskularisiert	38 (77,5%)	---	---
Kardioplegie antegrad	46 (93,9%)	19 (37,3%)	<0,001
Kardioplegie antegrad u. retrograd	3 (6,1%)	32 (62,7%)	<0,001

Operation (OP), Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK), Left internal mammary artery (LIMA), lat.: A. thoracica interna, links), komplett (kompl.), und (u.), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### **4.7 Postoperative Parameter**

Der Median der Beatmungsdauer nach der Operation unterschied sich mit 8,00 (6,00-11,50) Stunden in der ACB Gruppe zu 7,00 (6,00-10,00) Stunden in der AKE Gruppe nicht ( $p = 0,551$ ).

Auch der Median der Verweildauer in Tagen auf Intensivstation differierte nur geringgradig (1,00 [1,00-3,00] Tage ACB zu 1,00 [1,00-2,00] Tage AKE,  $p = 0,856$ ).

2 Patienten mit AKE (3,9%) erlitten postoperativ einen Apoplex. 2 Patienten der AKE Gruppe wurden nach der Operation dauerhaft mit einem Schrittmacher versorgt (Tab. 7).

**Tabelle 7 Postoperative Parameter**

	<b>ACB</b>	<b>AKE</b>	<b>p</b>
Beatmungszeit (h)	8,00 (6,00-11,50)	7,00 (6,00-10,00)	0,551
Beatmung >24 Stunden	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1,000
ICU (Tage)	1,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-2,00)	0,856
Verlegung andere ICU	0 (0,0%)	2 (3,9%)	0,495
Apoplex	0 (0,0%)	2 (3,9%)	0,243
Re-Thorakotomie	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1,000
Schrittmacherindikation	0 (0%)	2 (3,9%)	0,495
CVVHD, neu	0 (0%)	0 (0%)	---

hours (h) (engl., Stunden), intensive care unit (ICU) (engl., Intensivstation) continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) (engl., Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### 4.8 Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen

Die Zahl der postoperativ elektrokardiographisch diagnostizierten Herzrhythmusstörungen zeigten keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Die häufigste neu aufgetretene Herzrhythmusstörung war das VHF (ACB 12,2%, n = 6; AKE 9,8%, n = 5) (Tab. 8).

**Tabelle 8 Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen**

	<b>ACB</b>	<b>AKE</b>	<b>p</b>
VHF	6 (12,2%)	5 (9,8%)	0,758
AV-Block II°	0 (0%)	1 (2,0%)	1,000
AV-Block III°	1 (2,0%)	3 (5,9%)	0,618
LSB	0 (0%)	1 (2,0%)	1,000
Q-Welle	3 (6,1%)	2 (3,9%)	0,675
T-Wellen Inversion	4 (8,2%)	2 (3,9%)	0,432
Sinusalrest	2 (4,1%)	1 (2,0%)	0,614

Vorhofflimmern (VHF), Atrioventrikulär (AV), Linksschenkelblock (LSB), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### 4.9 Mortalität

Sowohl während der Operation als auch während des anschließenden Krankenhausaufenthaltes starb keiner der Patienten (Tab. 9).

**Tabelle 9 Mortalität**

	<b>ACB</b>	<b>AKE</b>	<b>p</b>
Intraoperative Mort.	0 (0%)	0 (0%)	---
Intrahospitale Mort.	0 (0%)	0 (0%)	---

Mortalität (Mort.).

## 4.10 Kardiale Marker

Es wurden CK, CK-MB und hsTnT für diese Studie bestimmt. Die Zeitpunkte für die Blutentnahmen waren vor der Operation, direkt nach der Operation, 3 Stunden, 6-8 Stunden, 18-30 Stunden (folgend: 24 Stunden Wert) und 6-8 Tage nach der Operation.

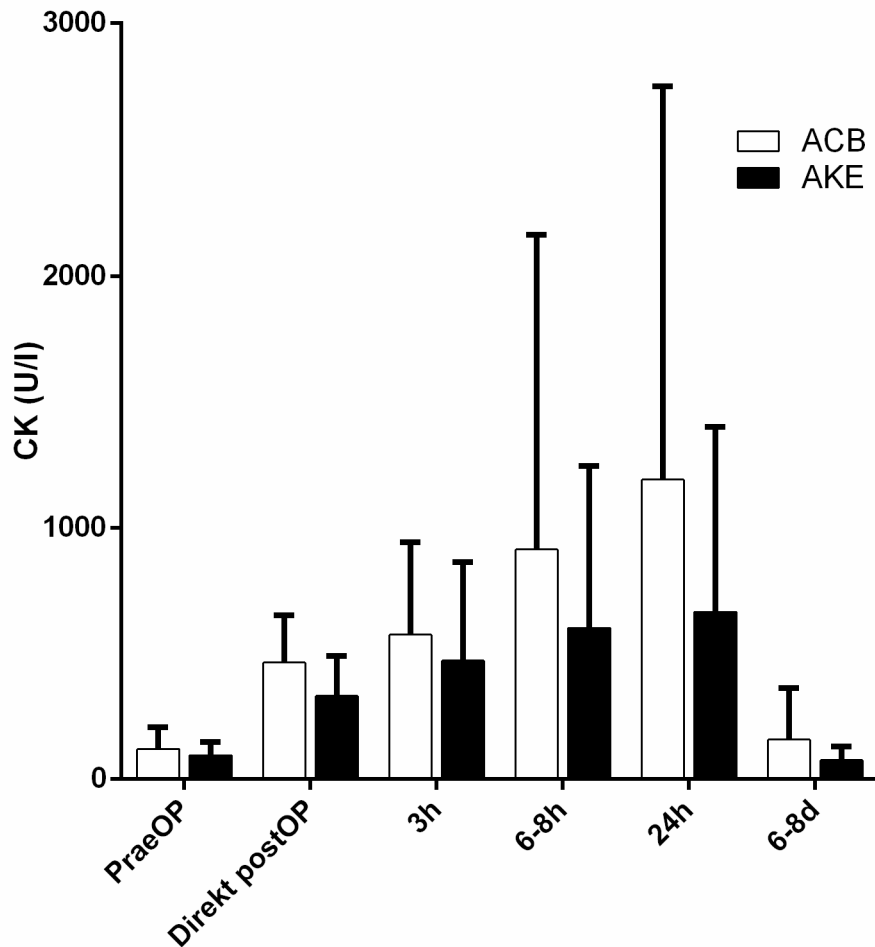
### 4.10.1 Creatinkinase

Die CK vor der Operation betrug bei den Patienten der ACB-Gruppe 118,9 ( $\pm 86,3$ ) U/l und unterschied sich damit nicht signifikant von den Patienten der AKE-Gruppe mit 94,7 ( $\pm 53,8$ ) U/l;  $p = 0,094$ . Postoperativ hingegen wiesen die ACB-Patienten signifikant höhere CK-Spiegel zu sämtlichen Messzeitpunkten auf. Das Maximum der Spiegelerhöhung zeigte sich in der ACB-Gruppe nach 24 Stunden (1190,1 $\pm$ 1560,1 U/l). Nach 6-8 Tagen war die CK-Konzentration in der AKE Gruppe unter den Ausgangswerten abgefallen, allerdings finden sich auch hier weiter signifikant höhere Werte der ACB-Gruppe (156,7 $\pm$ 204,3 U/l) im Vergleich mit der AKE-Gruppe (75,6 $\pm$ 52,8 U/l;  $p = <0,001$ ) (Tab. 10; Abb. 6).

**Tabelle 10 Creatinkinase Messungen (U/l)**

	<b>ACB</b>	<b>AKE</b>	<b>p</b>
Prä-OP	118,9 $\pm$ 86,3	94,7 $\pm$ 53,8	0,094
Direkt postoperativ	461,5 $\pm$ 191,7	330,1 $\pm$ 157,6	<0,001
3 Stunden post-OP	575,4 $\pm$ 366,5 471,0 (376,5-631,0)	469,9 $\pm$ 394,9 343,0 (260,0-549,0)	0,003
6-8 Stunden post-OP	913,6 $\pm$ 1251,4 536,0 (395,5-935,0)	603,3 $\pm$ 642,1 372,0 (276,0-601,0)	0,002
24 Stunden post-OP	1190,1 $\pm$ 1560,1 633,0 (407,0-1422,5)	665,7 $\pm$ 733,9 371,0 (250,0-678,0)	0,001
6-8 Tage post-OP	156,7 $\pm$ 204,3 89,0 (59,0-170,5)	75,6 $\pm$ 52,8 56,0 (38,0-100,0)	<0,001

Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).



**Abbildung 6 Creatinkinase Messungen (U/l).** Präoperativ (PraeOP), postoperativ (postOP), hours (h) (engl., Stunden), days (d) (engl., Tage), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE)

#### 4.10.2 Creatinkinase-MB

Die CK-MB Konzentrationen unterscheiden sich sowohl präoperativ (25,4 [ $\pm$ 19,2] U/l ACB; 17,2 [ $\pm$ 4,1] U/l AKE,  $p = 0,178$ ), als auch zu fast allen postoperativen Zeitpunkten nicht signifikant voneinander. Eine Ausnahme stellt der 3 Stunden postoperativ Messpunkt dar. Hier ist der CK-MB Wert der AKE Gruppe signifikant erhöht (34,8 [26,9-43,9] U/l ACB gegenüber 41,8 [32,3-51,9] U/l AKE;  $p = 0,034$ ). Die maximale Konzentration von CK-MB zeigte sich bei beiden Gruppen direkt postoperativ (48,6 [ $\pm$ 19,5] U/l ACB, 48,9 [ $\pm$ 16,4] U/l AKE). 6-8 Tage nach der Prozedur fielen die Werte bei beiden Gruppen unter den präoperativen Ausgangswert (13,2 [ $\pm$ 6,1] U/l ACB, 12,3 [ $\pm$ 4,4] U/l AKE).

Ausgenommen der Messzeitpunkt 6-8 Tage postoperativ, zeigten sich die postoperativen Werte der AKE Gruppe höher als die Werte der ACB Gruppe (Tab. 11; Abb. 7).

Tabelle 11 Creatinkinase Myokard Isoform (CK-MB) Messungen (U/l)

	ACB	AKE	p
Prä-OP	25,4±19,2	17,2±4,1	0,178
Direkt postoperativ	48,6±19,5 *	48,9±16,4 *	0,934
3 Stunden post-OP	38,5±19,8 *# 34,8 (26,9-43,9)	43,7±16,3 *# 41,8 (32,3-51,9)	0,034
6-8 Stunden post-OP	42,5±29,9 *# 33,8 (24,2-49,3)	42,1±17,9 *# 36,4 (30,1-54,9)	0,211
24 Stunden post-OP	41,0±41,3 *# 26,2 (19,1-48,1)	32,0±15,1 *# 26,5 (20,7-41,7)	0,947
6-8 Tage post-OP	13,2±6,1 #	12,3±4,4 #	0,607

Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE). \* p<0,05 gegenüber prä-OP CK-MB-Wert, # p<0,05 gegenüber 3 Stunden postoperativ CK-MB-Wert

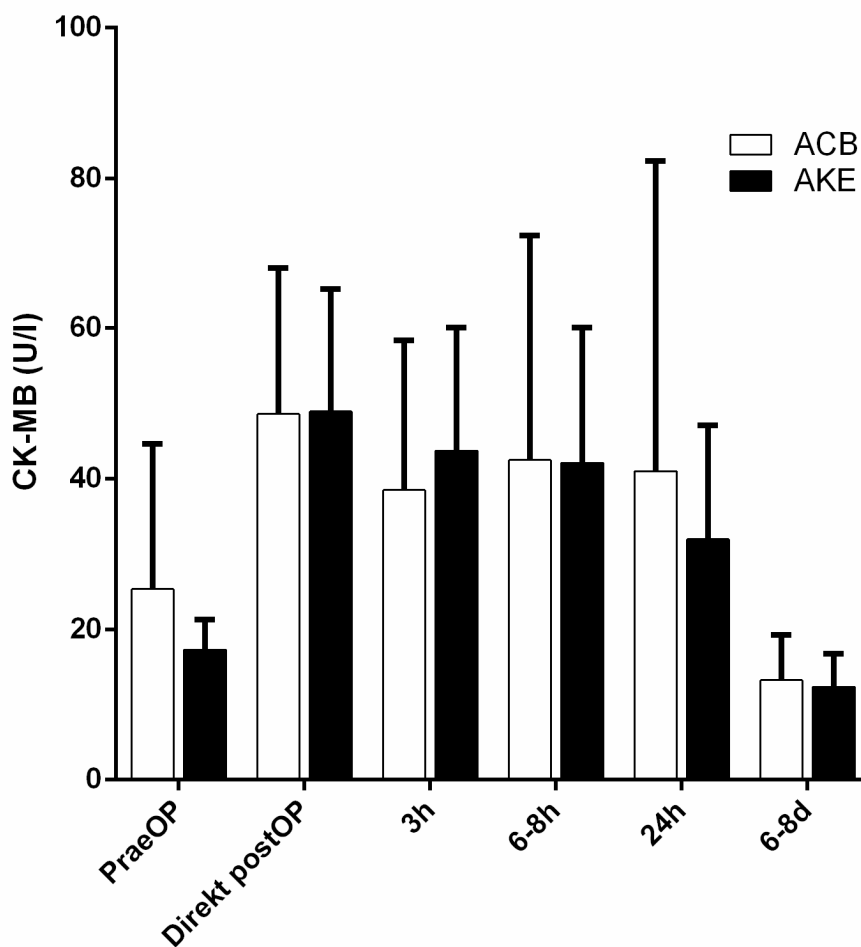


Abbildung 7 Creatinkinase-MB Messungen (U/l). Präoperativ (PraeOP), postoperativ (postOP), hours (h) (engl., Stunden), days (d) (engl., Tage), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE)

### 4.10.3 Hochsensitives Troponin T

Präoperativ zeigte sich keine signifikante Differenz des Medians des hsTnT in beiden Gruppen (12,6 [8,1-21,5] ng/l ACB; 15,9 [11,1-22,5] ng/l AKE;  $p = 0,377$ ). Direkt postoperativ zeigt sich in beiden Gruppen bereits eine deutlich erhöhte Enzymaktivität (467,3 [ $\pm 293,3$ ] ng/l ACB; 507,5 [ $\pm 276,0$ ] ng/l AKE;  $p = 0,482$ ). In beiden Kollektiven zeigt sich die maximale Enzymkonzentration nach 3 Stunden (797,3 [ $\pm 520,7$ ] ng/l ACB; 913,4 [ $\pm 595,9$ ] ng/l AKE;  $p = 0,303$ ). 6-8 Stunden postoperativ sind die Werte beider Gruppen, im Vergleich zum vorherigen Messpunkt bereits leicht abgefallen (704 [ $\pm 445,9$ ] ng/l ACB; 709 [ $\pm 359,3$ ] ng/l AKE;  $p = 0,951$ ). 6-8 Tage postoperativ ist der Median der hsTnT Konzentration weiter gesunken (92,8 [47,2-269,4] ng/l ACB; 115,0 [86,4-180,2] ng/l AKE;  $p = 0,278$ ), allerdings ist sie weiterhin deutlich höher als präoperativ.

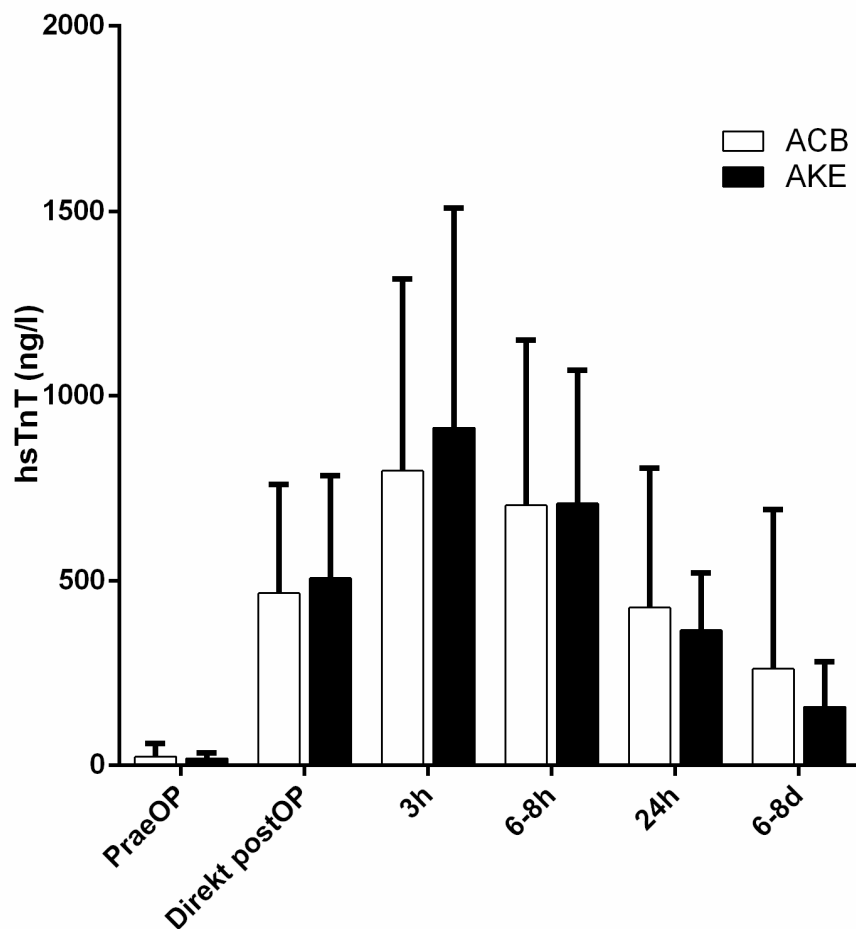
Die hsTnT Konzentration zeigte sich zu sämtlichen Messzeitpunkten im ACB-Kollektiv niedriger als im AKE-Kollektiv, allerdings zu keinem Zeitpunkt signifikant (Tab. 12; Abb. 8).

**Tabelle 12 Hochsensitive Troponin T Messungen (ng/l)**

	ACB	AKE	p
Prä-OP	23,0 $\pm$ 36,8 12,6 (8,1-21,5)	18,7 $\pm$ 15,8 15,9 (11,1-22,5)	0,377
Direkt postoperativ	467,3 $\pm$ 293,3 *	507,5 $\pm$ 276,0 *	0,482
3 Stunden post-OP	797,3 $\pm$ 520,7 *#	913,4 $\pm$ 595,9 *#	0,303
6-8 Stunden post-OP	704,0 $\pm$ 445,9 *#	709,0 $\pm$ 359,3 *#	0,951
24 Stunden post-OP	428,0 $\pm$ 375,7 * 320,9 (223,8-455,2)	367,3 $\pm$ 153,8 *# 356,5 (241,2-453,6)	0,855
6-8 Tage post-OP	260,5 $\pm$ 431,5 *# 92,8 (47,2-269,4)	157,5 $\pm$ 122,6 *# 115,0 (86,4-180,2)	0,278

Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE). \*  $p < 0,05$  gegenüber prä-OP-hsTnT-Wert, #  $p < 0,05$  gegenüber 3 Stunden postoperativ hsTnT-Wert





**Abbildung 8 HsTnT Messungen (ng/l).** Präoperativ (PraeOP), postoperativ (postOP), hours (h) (engl., Stunden), days (d) (engl., Tage), hochsensitives Troponin T (hsTnT), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE)

#### 4.11 HsTnT in Relation zur Aortenklammzeit im Verlauf der aortokoronaren Bypassoperation

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Unter 70 Minuten Aortenklammzeit (engl.: cross clamp time, CCT), zwischen 70 Minuten und 100 Minuten CCT sowie über 100 Minuten CCT.

Das präoperative hsTnT Level gemittelt aus allen drei Gruppen lag bei 25,9 ( $\pm 35,8$ ) ng/l.

Direkt postoperativ weisen die TnT Werte der beiden Gruppen mit der längeren CCT keine große Differenz auf (519,8 [ $\pm 338,9$ ] ng/l CCT >70 Min., 444,5 [ $\pm 82,5$ ] ng/l CCT >100 Min.), während der Wert für die Gruppe mit der kürzeren CCT deutlich niedriger ist (368,2 [ $\pm 197,3$ ] ng/l CCT <70 Min.).

Zu den Zeitpunkten 3h sowie 6-8h postoperativ zeigen sich jeweils recht ähnliche Werte bei den beiden Gruppen mit der kürzeren CCT (3 Stunden Zeitpunkt: 755 [ $\pm 389,9$ ] ng/l CCT <70 Min.,

792,1 [ $\pm 594,4$ ] ng/l CCT >70 Min.; 6-8 Stunden Zeitpunkt 652,3 [ $\pm 397,9$ ] ng/l CCT <70 Min., 684,5 [ $\pm 439,3$ ] ng/l CCT >70 Min.), während die TnT-Spiegel der Gruppe mit der CCT über 100 Minuten deutlich höher liegen (3 Stunden Zeitpunkt: 995,4 [ $\pm 391,3$ ] ng/l CCT >100 Min.; 6-8 Stunden Zeitpunkt 1044,3 [ $\pm 637,2$ ] ng/l CCT >100 Min.).

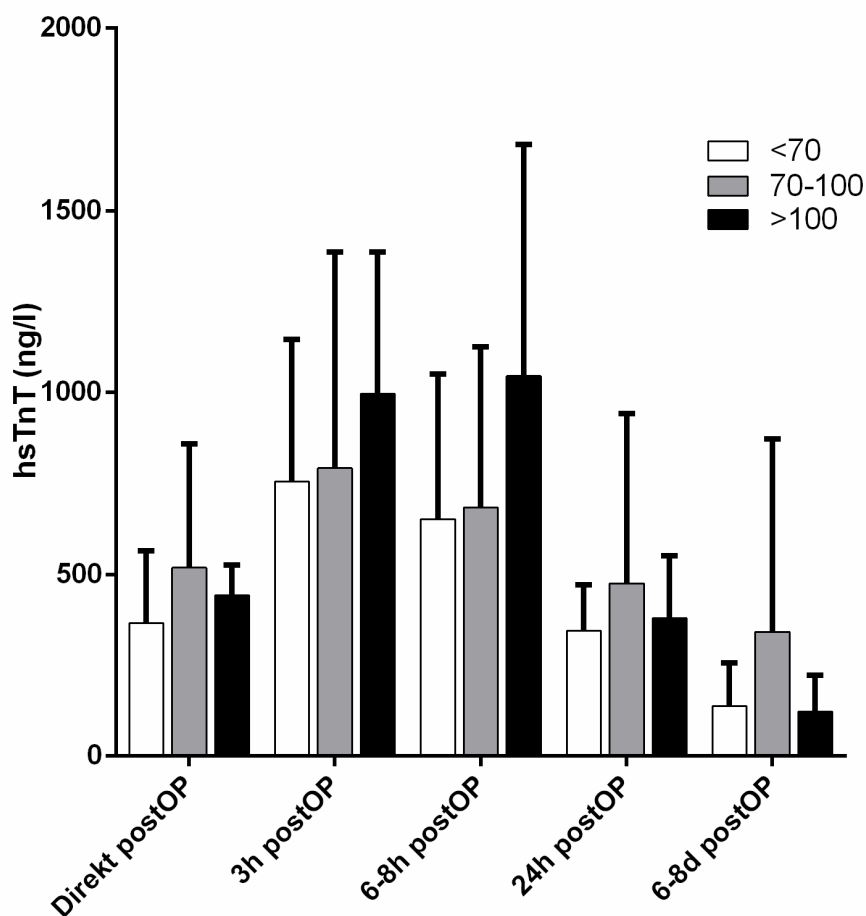
Am 24 Stunden Zeitpunkt zeigt sich ein recht homogenes Bild (343,2 [ $\pm 129,2$ ] ng/l CCT <70 Min., 476,6 [ $\pm 464,8$ ] ng/l CCT >70 Min., 380,9 [ $\pm 171,0$ ] ng/l CCT >100 Min.), während die Werte zum 6-8 Tage postoperativen Zeitpunkt größere Abweichungen aufweisen (136,8 [ $\pm 118,5$ ] ng/l CCT <70 Min., 340,7 [ $\pm 532,2$ ] ng/l CCT >70 Min., 122,6 [ $\pm 99,4$ ] ng/l CCT >100 Min.) (Tab. 13; Abb. 9).

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in dieser Auswertung wurden keine p-Werte bestimmt.

**Tabelle 13 HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklammzeit im Verlauf der ACB**

	<b>Gemittelte Baseline</b>		
Präoperativ	25,9 $\pm$ 35,8		
	<b>CCT &lt;70 min</b>	<b>CCT 70-100 min</b>	<b>CCT &gt;100 min</b>
Direkt postoperativ	368,2 $\pm$ 197,3	519,8 $\pm$ 338,9	444,5 $\pm$ 82,5
3 Stunden post-OP	755,0 $\pm$ 389,9	792,1 $\pm$ 594,4	995,4 $\pm$ 391,3
6-8 Stunden post-OP	652,3 $\pm$ 397,9	684,5 $\pm$ 439,3	1044,3 $\pm$ 637,2
24 Stunden post-OP	343,2 $\pm$ 129,2	476,6 $\pm$ 464,8	380,9 $\pm$ 171,0
6-8 Tage post-OP	136,8 $\pm$ 118,5	340,7 $\pm$ 532,2	122,6 $\pm$ 99,4

cross clamp time (CCT) (engl., Aortenklammzeit), Minuten (min), Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).



**Abbildung 9** HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf der ACB. Präoperativ (PraeOP), postoperativ (postOP), hours (h) (engl., Stunden), days (d) (engl., Tage), hochsensitives Troponin T (hsTnT)

#### 4.12 HsTnT in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf des Aortenklappenersatzes

Bei der AKE lag das gemittelte hsTnT Level der drei Gruppen bei  $18,7 \pm 15,8$  ng/l.

Bereits direkt postoperativ unterschieden sich die Werte zwischen den Gruppen deutlich ( $349,7 [\pm 155,8]$  ng/l CCT <70 Min.,  $485,3 [\pm 253,8]$  ng/l CCT >70 Min.,  $731,3 [\pm 325,4]$  ng/l CCT >100 Min.).

Zum 3h Zeitpunkt stellten sich die Werte der kürzeren und der längeren CCT-Gruppen ähnlich dar ( $1035,3 [\pm 1092,6]$  ng/l CCT <70 Min.,  $1147,0 [\pm 614,4]$  ng/l CCT >100 Min.), während die Gruppe mit einer CCT Zeit zwischen 70 und 100 Minuten niedrigere Werte aufwies ( $822,9 [\pm 407,8]$  ng/l CCT >70 Min.).

Die Werte zum Zeitpunkt 6-8h zeigen eine homogene Ausprägung ( $732,8 [\pm 605,4]$  ng/l CCT <70 Min.,  $681,0 [\pm 300,7]$  ng/l CCT >70 Min.,  $793,7 [\pm 318,0]$  ng/l CCT >100 Min.), während zum 24h

Zeitpunkt der Wert der Gruppe mit der längsten CCT höher ausfiel als der beiden anderen Gruppen (332,0 [ $\pm$ 190,0] ng/l CCT <70 Min., 346,6 [ $\pm$ 123,5] ng/l CCT >70 Min., 476,6 [ $\pm$ 191,7] ng/l CCT >100 Min.).

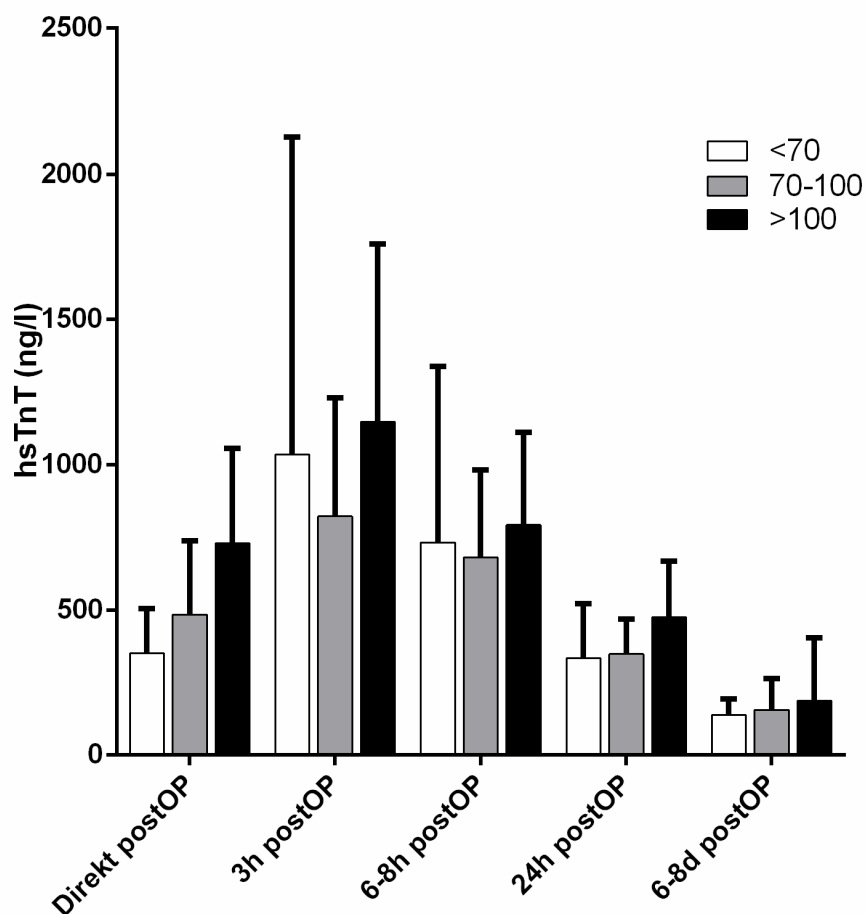
Auch zum spätesten Zeitpunkt 6-8 Tage variierten die Werte zwischen den einzelnen Gruppen (136,6 [ $\pm$ 56,4] ng/l CCT <70 Min., 155,4 [ $\pm$ 107,1] ng/l CCT >70 Min., 187,3 [ $\pm$ 215,4] ng/l CCT >100 Min.) (Tab. 14; Abb. 10).

Auch hier wurden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten keine p-Werte bestimmt.

**Tabelle 14 HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklammzeit im Verlauf der AKE-OP**

	<b>Gemittelte Baseline</b>		
Präoperativ	18,7 $\pm$ 15,8		
	<b>CCT &lt;70 min</b>	<b>CCT 70-100 min</b>	<b>CCT &gt;100 min</b>
Direkt postoperativ	349,7 $\pm$ 155,8	485,3 $\pm$ 253,8	731,3 $\pm$ 325,4
3 Stunden post-OP	1035,3 $\pm$ 1092,6	822,9 $\pm$ 407,8	1147,0 $\pm$ 614,4
6-8 Stunden post-OP	732,8 $\pm$ 605,4	681,0 $\pm$ 300,7	793,7 $\pm$ 318,0
24 Stunden post-OP	332,0 $\pm$ 190,0	346,6 $\pm$ 123,5	476,6 $\pm$ 191,7
6-8 Tage post-OP	136,6 $\pm$ 56,4	155,4 $\pm$ 107,1	187,3 $\pm$ 215,4

cross clamp time (CCT) (engl., Aortenklammzeit), Minuten (min), Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).



**Abbildung 10** HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf der AKE-OP. Präoperativ (PraeOP), postoperativ (postOP), hours (h) (engl., Stunden), days (d) (engl., Tage), hochsensitives Troponin T (hsTnT)

#### 4.13 HsTnT Spiegel weiblicher und männlicher Patienten

Die Troponin T Konzentrationen in der ACB-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant zwischen weiblichen und männlichen Patienten (Tab. 15). In der AKE-Gruppe zeigten sich vor allem die 24 Stunden und 6-8 Tage postoperativ Konzentrationen bei weiblichen Patienten niedriger als bei den männlichen Patienten (24 Stunden: 333,8 [ $\pm$ 152,8] ng/l Weiblich, 399,4 [ $\pm$ 150,6] ng/l Männlich,  $p = 0,129$ ; 6-8 Tage 129,4 [ $\pm$ 55,4] ng/l Weiblich, 185,6 [ $\pm$ 161,1] ng/l Männlich,  $p = 0,11$ ), allerdings auch hier nicht signifikant (Tab. 16).

**Tabelle 15 HsTnT (ng/l) weiblicher und männlicher Patienten bei ACB**

	Weiblich	Männlich	p
Prä-OP	13,7 (7,2-30,9)	12,5 (8,3-19,6)	0,747
Direkt postoperativ	501,6±361,5	452,1±262,5	0,591
3 Stunden post-OP	802,6±733,4	795,0±407,7	0,963
6-8 Stunden post-OP	699,2±578,7	706,2±383,6	0,961
24 Stunden post-OP	472,4±561,6	408,4±265,0	0,588
6-8 Tage post-OP	64,5 (47,1-378,5)	102,7 (54,9-269,0)	0,680

Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

**Tabelle 16 HsTnT (ng/l) weiblicher und männlicher Patienten bei AKE**

	Weiblich	Männlich	p
Prä-OP	20,9±20,6	16,6±8,8	0,345
Direkt postoperativ	480,3±227,2	533,6±318,4	0,494
3 Stunden post-OP	914,5±686,4	912,4±507,8	0,990
6-8 Stunden post-OP	713,4±440,1	704,9±268,7	0,934
24 Stunden post-OP	333,8±152,8	399,4±150,6	0,129
6-8 Tage post-OP	129,4±55,4	185,6±161,1	0,110

Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### 4.14 HsTnT Spiegel bei Patienten in unterschiedlichem Lebensalter

Der Vergleich der TnT-Freisetzung bei Patienten bis 75 Jahren und Patienten über 75 Jahren zeigt im ACB-Kollektiv keine signifikanten Unterschiede (Tab. 17). In der AKE-Gruppe sich der Median der TnT-Konzentration präoperativ bei Patientin über 75 Jahren signifikant erhöht (19,4 [15,8-26,3] ng/l über 75 Jahre; 12,2 [7,7-17,4] ng/l bis 75 Jahre; p = 0,002), während direkt postoperativ der Median bei der Gruppe bis 75 Jahre signifikant erhöht ist (510,8 [349,3-853,1] bis 75 Jahre; 352,4 [260,9-464,3] ng/l unter 75 Jahre; p = 0,017) (Tab. 18).

**Tabelle 17 HsTnT (ng/l) von Patienten im Alter von unter 75 Jahren und über 75 Jahren im Verlauf der ACB**

	<75 Jahre	>75 Jahre	p
Prä-OP	12,0 (7,7-22,4)	13,4 (9,8-20,2)	0,544
Direkt postoperativ	469,2±310,9	461,3±242,6	0,937
3 Stunden post-OP	769,6±560,2	882,9±381,8	0,518
6-8 Stunden post-OP	680,3±458,0	777,3±416,5	0,518
24 Stunden post-OP	316,5 (214,6;469,1)	349,2 (290,0;447,9)	0,684
6-8 Tage post-OP	81,6 (44,6;330,9)	191,7 (57,1;265,7)	0,634

Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

**Tabelle 18 HsTnT (ng/l) von Patienten im Alter von unter 75 Jahren und über 75 Jahren im Verlauf des AKE**

	<75 Jahre	>75 Jahre	p
Prä-OP	12,2 (7,7-17,4)	19,4 (15,8-26,3)	0,002
Direkt postoperativ	510,8 (349,3-853,1)	352,4 (260,9-464,3)	0,017
3 Stunden post-OP	1000,9±725,5	806,9±373,2	0,251
6-8 Stunden post-OP	724,2±412,8	690,6±289,2	0,743
24 Stunden post-OP	368,0±167,6	366,4±138,8	0,972
6-8 Tage post-OP	154,8±145,2	160,7±92,4	0,224

Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### **4.15 Postoperativer hsTnT Verlauf bei erhöhten präoperativen hsTnT Spiegeln**

Zur Darstellung des Verhältnisses des präoperativen hsTnT Ausgangswertes zum Verlauf der postoperativen TnT-Werte wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: hsTnT <14ng/l und hsTnT >14ng/l. 14ng/l entspricht bei dem, in dieser Arbeit benutzten Immunoassay (Roche cobas®) der 99. Perzentile eines gesunden Vergleichskollektives.

Die postoperativen Werte der ACB Gruppe unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 19).

In der AKE-Gruppe stellen sich zum Zeitpunkt 3h recht unterschiedliche Werte dar (hsTnT <14ng/l 1050,2 [±801,3] ng/l gegenüber hsTnT >14ng/l 786,8 [±379,5] ng/l; p = 0,124), allerdings, ebenso wie die restlichen Werte der Gruppe, ohne Signifikanz (Tab. 20).

**Tabelle 19 Postoperativer hsTnT Verlauf bei präoperativem hsTnT (ng/l) Ausgangswert <14 ng/l und <14 ng/l bei ACB.**

	hsTnT <14 ng/l	hsTnT >14 ng/l	p
	58,3%, n = 28	41,6%, n = 20	
Prä-OP	9,0 (7,1-11,5)	24,2 (19,0-35,8)	<0,001
Direkt postoperativ	430,0±292,4	522,8±300,4	0,289
3 Stunden post-OP	870,5±626,1	706,1±329,7	0,245
6-8 Stunden post-OP	741,2±535,5	655,0±300,3	0,519
24 Stunden post-OP	297,6 (231,8-452,7)	328,7 (203,2-450,6)	0,786
6-8 Tage post-OP	80,4 (41,5-256,0)	115,8 (47,8-269,7)	0,439

Hochsensitives Troponin T (hsTnT), Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

**Tabelle 20 Postoperativer hsTnT Verlauf bei präoperativem hsTnT (ng/l) Ausgangswert <14 ng/l und <14 ng/l bei AKE**

	hsTnT <14 ng/l	hsTnT >14 ng/l	p
	%, n = 17	%, n = 32	
Prä-OP	7,7 (5,4-11,5)	18,3 (16,0-25,3)	<0,001
Direkt postoperativ	521,5±255,7	478,1±281,4	0,599
3 Stunden post-OP	1050,2±801,3	786,8±379,5	0,124
6-8 Stunden post-OP	753,6±454,0	658,0±281,6	0,367
24 Stunden post-OP	356,6±139,8	361,4±150,6	0,915
6-8 Tage post-OP	131,7±111,9	172,8±128,9	0,273

Hochsensitives Troponin T (hsTnT), Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

#### 4.16 Postoperative EKG Veränderungen und hsTnT Spiegel

Es zeigten sich bei jeweils sechs Patienten der ACB und der AKE Gruppe postoperative EKG Veränderungen im Vergleich zum präoperativen Befund. Relevante Befunde waren ein Linksschenkelblock (LSB), Q-Welle, T-Wellen Inversion, AV-Block III° sowie ein Sinusarrest.

In der ACB Gruppe zeigen sich direkt postoperativ höhere hsTnT Werte bei Patienten mit EKG Veränderungen (647,8 [±484,1] ng/l mit EKG Veränderungen, 442,1 [±255,1] ng/l ohne EKG Veränderungen, p = 0,253), allerdings nicht signifikant (Tab. 21).

In der AKE Gruppe zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit EKG-Veränderungen und den Gruppen ohne EKG-Veränderungen (Tab. 22).



**Tabelle 21 Vergleich hsTnT Werte (ng/l) bei Patienten mit und ohne postoperative EKG Veränderungen bei ACB**

	<b>EKG Veränderung</b>	<b>Ø EKG Veränderung</b>	<b>p</b>
Prä-OP	14,7±12,5	24,0±38,6	0,478
Direkt postoperativ	647,8±484,1	442,1±255,1	0,253
3 Stunden post-OP	778,9±324,5	800,0±454,3	0,819
6-8 Stunden post-OP	750,7±368,4	697,5±459,1	0,573
24 Stunden post-OP	537,7±420,0	412,6±372,0	0,843
6-8 Tage post-OP	345,9±346,0	248,6±433,2	0,891

Elektrokardiogramm (EKG), keine (Ø), Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

**Tabelle 22 Vergleich hsTnT Werte (ng/l) bei Patienten mit und ohne postoperative EKG Veränderungen bei AKE**

	<b>EKG Veränderung</b>	<b>Ø EKG Veränderung</b>	<b>p</b>
Prä-OP	11,4±6,8	19,7±16,4	0,123
Direkt postoperativ	418,5±150,0	519,3±287,7	0,737
3 Stunden post-OP	1156,5±1265,1	881,0±461,0	0,715
6-8 Stunden post-OP	873,7±711,7	697,5±459,1	0,965
24 Stunden post-OP	330,1±182,7	687,1±291,5	0,299
6-8 Tage post-OP	106,0±33,0	164,6±128,7	0,269

Elektrokardiogramm (EKG), keine (Ø), Operation (OP), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Aortenklappenersatz (AKE).

## 5 Diskussion

Diese Arbeit evaluiert die Kinetik von hsTnT nach elektiver ACB im Vergleich zum elektiven AKE, beide unter Verwendung der HLM. HsTnT wurde jeweils präoperativ, direkt postoperativ, 3 Stunden postoperativ, 6 bis 8 Stunden postoperativ, 24 Stunden postoperativ und 6 bis 8 Tage postoperativ gemessen.

Das wichtigste Ergebnis der Studie ist, dass bei sämtlichen Patienten der ACB Gruppe postoperative hsTnT Werte gemessen wurden, welche nach aktuellen Leitlinien die laborchemische Definition eines PMI im Zusammenhang mit ACB (MI Typ V) erfüllen beziehungsweise den Grenzwert sogar deutlich überschreiten.

Auch die hsTnT Werte der AKE Gruppe waren postoperativ deutlich erhöht. Sämtliche Werte zeigten sich höher als die Werte der ACB Gruppe.

### 5.1 Bisherige Arbeiten zur Kinetik des hsTnT nach aortokoronarer Bypassoperation

Anders als man aufgrund der klaren laborchemischen Definition in der aktuellen Leitlinie des MI erwarten würde (30), gibt es zur Kinetik des hsTnT nach ACB bislang nur wenige Studien. Das Review von van Beek et al. zur Kinetik von kardialen Troponin bei MI Typ 1 und Typ 5 verdeutlicht diese Problematik recht eindrücklich (99): Von 17 eingeschlossenen Studien zur Kinetik der Troponine bei MI Typ 1 analysieren 9 Studien das hsTnT. Von den 9 eingeschlossenen Studien zum MI Typ 5 hingegen beinhaltet keine Untersuchung Daten zum hsTnT.

Nur Wang et al. bilden in ihrer Studie die Kinetik mit zwei Messzeitpunkten ab, nutzen ein vergleichbares Troponinassay (Roche Elecsys®) sowie den gleichen Cut Off Wert wie unsere Studie (das Zehnfache der 99. Perzentile eines gesunden Vergleichskollektives, 140 ng/l) (87). Kocak et al. untersuchten hingegen nur eine intraoperative Messung des hsTnT direkt nach der Aortenklammzeit (100).

Wang et al. kommen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnisse wie diese Untersuchung (87). Bei 560 Patienten wurde nach ACB innerhalb von 24 Stunden eine hsTnT Messung durchgeführt. Bei der Studie von Wang et al. wurde der jeweils höchste Wert der postoperativen Messungen (Messzeitpunkte zwischen 12 bis 24 Stunden postoperativ) gewertet, die genaue Anzahl der Messungen wurde nicht dargestellt. Der mittlere Messzeitpunkt war nach 18,4 ( $\pm 3,5$ ) Stunden.

In unserer Arbeit wurden die Werte von insgesamt 5 postoperativen Zeitpunkten separat betrachtet.

Weiterhin wurden die Patienten von Wang et al. anhand ihrer Werte in drei Gruppen ( $\leq 140$  ng/l, 141-500 ng/l und  $> 500$  ng/l) eingeteilt, während in unserer Studie die Mittelwerte bzw. der Median der hsTnT Messungen der jeweiligen Messzeitpunkte dargestellt wurden.

Über 93% der Patienten von Wang et al. hatten ein postoperatives hsTnT Niveau über das Zehnfache der 99. Perzentile ( $> 140$  ng/l).

Aufgrund der Gruppeneinteilung, der abweichenden Messzeitpunkte und der Anzahl der Messungen in der Arbeit von Wang et al. sind die absoluten hsTnT Werte kaum zu vergleichen.

71,3% (n=399) der Patienten aus der Studie von Wang et al. hatten eine dringliche Indikation für die ACB. Das Patientenkollektiv unserer Untersuchung weist hingegen meist eine elektive Indikation für die ACB auf. Nur bei 6,1% (n=3) Patienten der ACB Gruppe bestand eine dringliche OP Indikation. 36,6% (n=205) der Patienten von Wang et al. wiesen AP Beschwerden in Ruhe (CCS Score IV) auf, in unserer Studie 8,2% (n=4) der ACB Gruppe. Weiterhin hatten 44,8% der Patienten von Wang et al. einen Myokardinfarkt in den letzten 6 Wochen erlitten, hingegen nur 10,2% (n=5) unserer Patienten.

Somit ist die Wahrscheinlichkeit für ein präoperativ erhöhtes hsTnT deutlich höher in der Arbeit von Wang et al. als in unserer Studie. Dies bestätigt sich allerdings nicht bei der Betrachtung der präoperativen hsTnT Werte: 39,8 % (n=223) der Patienten von Wang et al. hatten eine präoperative Erhöhung des hsTnT über die 99. Perzentile, 41,6% (n=20) unseres Patientenkollektives der ACB Gruppe wiesen eine Erhöhung auf.

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Wang et al. Patienten mit erhöhten hsTnT Baseline (über der 99. Perzentile des Vergleichkollektives) und bei einer zweiten Messung innerhalb von 48 Stunden weiter ansteigendem Wert ausgeschlossen haben. Insgesamt 252 Patienten wurden nach diesem Kriterium ausgeschlossen. In unserer Studie wurde keine weitere Differenzierung zwischen erhöhten und weiter steigenden präoperativen hsTnT Werten vorgenommen und kein Patient ausgeschlossen.

Ein weiterer Faktor könnte ebenfalls Einfluss auf die präoperativen hsTnT Werte in der Studie von Wang et al. gehabt haben. Patienten, welche keine präoperative hsTnT Messung aufwiesen, wurden von Wang et al. in die Gruppe der nicht erhöhten Baseline zugewiesen.

Die durchschnittliche Bypasszeit in der Studie von Wang et al. lag bei 90 Minuten, die Aortenklammzeit bei 59 Minuten. In unserer Arbeit betrug die Bypasszeit in der ACB Gruppe 120,24 ( $\pm 23,82$ ) Minuten, die Aortenklammzeit 77,73 ( $\pm 16,74$ ) Minuten. Eine längere Bypasszeit sowie eine längere Aortenklammzeit bei kardiochirurgischen Eingriffen gehen mit einer signifikant höheren TnT Freisetzung einher. Dies zeigt sowohl unsere Studie für ACB und AKE (siehe Abschnitt 4.11 und 4.12) , wo sich bei Patienten mit  $< 70$  Minuten Aortenklammzeit

niedrigere Werte hsTnT Werte fanden als in den Kollektiven mit längerer Klemmzeit, als auch andere Arbeiten für ACB (46, 87) und für Klappenoperationen (101, 102). Die Aortenklammzeit (engl. Cross clamp time, CCT) hat ebenfalls einen Einfluss auf die myokardiale Schädigung und damit der hsTnT Freisetzung. Bereits diese Arbeit zeigt den zu den Messzeitpunkten 3 Stunden sowie 6-8 Stunden postoperativ erhöhte hsTnT Werte bei den Patienten mit einer längeren CCT. Andere Arbeiten zu diesem Thema bestätigen den Einfluss der CCT auf die Freisetzung von Troponin (46, 101, 102).

Diese verkürzten Zeiten in der Studie von Wang et al. können für eine geringere hsTnT Freisetzung im Vergleich zu unserer Untersuchung gesorgt haben.

Das mittlere Alter der Patienten in der Studie von Wang et al. lag bei 63,5 Jahren. Die Patienten der ACB Gruppe unserer Studie waren älter, mit einem mittleren Alter von 67,5 Jahren. Das erhöhte Patientenalter in unserer Studie kann daher mit höheren hsTnT Werten einhergehen, wie bereits andere Arbeiten zeigen (103-106).

Prognostisch zeigte sich in der Studie von Wang et al., dass isolierte hsTnT Erhöhungen von 140-500 ng/l oder über 500 ng/l nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergingen. Allerdings konnte für Patienten mit erhöhten hsTnT und zusätzlichen EKG Veränderung und/oder echokardiographischen Kriterien nachgewiesen werden, dass sie mit einer erhöhten 30 Tage sowie mittelfristiger Mortalität einhergehen.

Bei 13,4% (n = 75) der Patienten aus der Studie von Wang et al. trat eine postoperative EKG Veränderung auf, definiert als eine neu aufgetretene Q-Welle oder ein neu aufgetretener LSB. In unserer Studie wiesen 6,1% (n = 3) der ACB Gruppe eine neu aufgetretene Q-Welle oder LSB auf, allerdings ohne Einfluss auf die intrahospitale Mortalität.

Kocak et al. entnahmen 37 Patienten mit elektiver ACB direkt vor und nach der Aortenklammzeit Blutproben (100). Gemessen wurden die hsTnT Werte mit einem "Roche cobas e 601", welcher, parallel zu dieser Untersuchung, einen oberen Referenzwert von 14 ng/l (99. Perzentile) besitzt. Der Median der hsTnT Werte, gemessen direkt nach Aortenklammzeit mittels Blutproben aus dem Koronarsinus, lag bei 239 (95,5 - 425,0) ng/l. Der Mittelwert unserer hsTnT Messungen direkt postoperativ betrug 467,3 ( $\pm$ 293,3) ng/l in der ACB Gruppe. Allerdings sind die Messzeitpunkte nur sehr eingeschränkt zu vergleichen. Der Zeitpunkt unserer Messung lag nicht intraoperativ, sondern auf der Intensivstation nach der Operation. Auch ist der Blutentnahmeort nicht der Koronarsinus, sondern der zentrale Venenkatheter gewesen.

Die durchschnittliche Bypasszeit lag bei 102 Minuten, die Aortenklammzeit bei 57 Minuten. In unserer Arbeit betrug die Bypasszeit in der ACB Gruppe 120,24 ( $\pm$ 23,82) Minuten, die

Aortenklemmzeit 77,73 ( $\pm 16,74$ ) Minuten. Wie in der Studie von Wang et al., können auch hier die kürzeren Bypass- und Aortenklemmzeiten mit einer geringen myokardialen Schädigung und damit einhergehend verringerter Enzymfreisetzung einhergehen.

Weiterhin weist die Studie von Kocak et al., im Gegensatz zu unserer Studie, nur einen Messzeitpunkt auf und bildet dementsprechend keinerlei Kinetik ab. Auch weist sie nur eine sehr geringe Stichprobe auf ( $n = 37$ ).

## **5.2 Einfluss intraoperativer Parameter auf die hsTnT Kinetik bei aortokoronarer Bypassoperation**

Das hsTnT hat eine fundamentale Bedeutung, insbesondere für die Diagnose eines NSTEMI bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (engl.: acute coronary syndrom, ACS) und ist als Goldstandard in der Definition des Myokardinfarktes verankert (30). Der negative prädiktive Wert einer einzigen Bestimmung des neuen hsTnT bei Patienten mit Symptomen eines ACS beträgt  $>95\%$ , durch eine zweite Bestimmung nach 3 Stunden nähert sich die Sensitivität zur Detektion eines Myokardinfarkts der 100%-Marke (78).

Im Vergleich zur Diagnostik bei Verdacht auf ein ACS bei Patienten, die sich nicht akut in einer postoperativen Situation nach ACB befinden, ist die Interpretation der Werte von hsTnT nach ACB sehr komplex. Viele verschiedene prä-, intra- und postoperative Faktoren können die Konzentration von hsTnT zu den Zeitpunkten nach der Operation beeinflussen.

Bereits eingangs wurden der Einfluss der Bypasszeit und der Aortenklemmzeit auf die Freisetzung von hsTnT dargestellt.

In der Literatur wird ebenfalls diskutiert, ob die Art der Kardioplegie einen Einfluss auf die Myokardprotektion und die damit einhergehende Troponinfreisetzung nach ACB hat. Es existieren grundsätzlich zwei Arten der Kardioplegie: Blutkardioplegie oder Kristalloid bzw. Kolloidal-Kardioplegie.

In dieser Studie wurden sämtliche Patienten mittels Blutkardioplegie operiert.

Sá et al. werteten in ihrer Metaanalyse die Daten von 5576 Patienten aus 36 Studien aus (107). Es zeigte sich keine Überlegenheit zwischen Blut- und Kristalloid-Kardioplegie in Bezug auf myokardiale Protektion (definiert durch die Endpunkte Myokardinfarkt, "low cardiac output"-Syndrom und Tod).

Guru et al. kommen in ihrer Metaanalyse von 32 Studien (davon 18 mit ACB) mit 5044 Patienten zu dem Ergebnis, dass Blutkardioplegie der Kristalloid-Kardioplegie überlegen ist (108). Während die Inzidenz von MI und Tod in beiden Gruppen ähnlich war, zeigte sich ein signifikant selteneres Auftreten des "low cardiac output"-Syndromes in der Blutkardioplegie-Gruppe. Auch

die Freisetzung von CK-MB 24 Stunden nach der Operation war bei Patienten mit Blutkardioplegie signifikant niedriger.

In Bezug auf die Troponin-Kinetik nach ACB mit entweder antegrader Blut- oder Kristalloid-Kardioplegie untersuchten Hendrikx et al. in ihrer Studie 62 Patienten (109). Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Troponin Freisetzung beider Gruppen.

Auch Caputo et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen (110). In ihrer Arbeit verglichen sie die TnT und TnI Freisetzung nach ACB bei 42 Patienten mit kalter Blut- sowie Kristalloid-Kardioplegie. Es zeigten sich ähnliche Troponinverläufe bei beiden Gruppen.

Es ist somit wahrscheinlich, dass der ausschließliche Einsatz von Blutkardioplegie in dieser Arbeit ähnliche hsTnT Werte erzielt wie zu erwarten wären bei einem ausschließlichen Einsatz von Kristalloid-Kardioplegie.

Auch wird diskutiert, ob die Applikationsart der Kardioplegie einen Einfluss auf das Ausmaß der myokardialen Schädigung hat. In dieser Arbeit wurden in der ACB Gruppe fast sämtliche Operationen mittels antegrader Kardioplegie (93,9%, n = 46) durchgeführt. 3 Patienten (6,1%) wurden unter ante- und retrograder Kardioplegie operiert. In der AKE Gruppe wurde die Mehrheit der Patienten (62,7%, n = 32) mittels retro- und antegrader Kardioplegie operiert. Carrier et al. konnten in ihrer Studie allerdings zeigen, dass retrograde keine signifikant bessere myokardiale Protektion als antegrade Verfahren bieten (111). Auch die Freisetzung von kardialen Enzymen wie CK, CK-MB und Troponin T unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. In unserer Arbeit wurden postoperativ in der AKE Gruppe höhere hsTnT Werte gemessen als in der ACB Gruppe. Eine Aussage auf den Einfluss der Kardioplegieart auf die Freisetzung von hsTnT lässt sich allerdings aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsbilder, Alter, Bypass- und Aortenklammzeiten sowie Ausprägung der Myokardhypertrophie der beiden Gruppen nicht treffen.

Weiterhin wird der Einfluss von warmer gegenüber kalter Kardioplegie auf die Freisetzung von kardialen Enzymen und das Outcome nach kardiochirurgischen Operationen diskutiert. Die Patienten dieser Arbeit, sowohl der ACB als auch der AKE Gruppe, wurden alle mit einer Blutkardioplegie mit 4-8°C (kalte Kardioplegie) operiert. Simione et al. untersuchten die TnT Freisetzung bei ACB mit kalter und warmer Kardioplegie (112). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Allerdings wurde auch kein Vergleich mit einer Gruppe ohne Kardioplegie durchgeführt.

In einer umfassenden Metaanalyse von Fan et al., welche als Datengrundlage hauptsächlich Studien mit ACB beinhaltet, konnte kein statistischer Unterschied in Bezug auf die klinische Ereignisrate (Tod während des Krankenhausaufenthaltes, Myokardinfarkt, "low-cardiac-

output"-Syndrom, postoperativer Einsatz der intraaortalen Balloompumpe (IABP), Schlaganfall und Vorhofflimmern) zwischen kalter und warmer Kardioplegie festgestellt werden (113).

Es zeigte sich allerdings, dass die Konzentrationen von TnT und CK-MB in der Gruppe der warmen Kardioplegie signifikant niedriger waren als in der Gruppe der kalten Kardioplegie.

Somit kann die Verwendung von kalter Kardioplegie in dieser Untersuchung zu fälschlich erhöhten hsTnT Werten geführt haben. Weitere Untersuchungen des hsTnT bei Patienten, welche unter warmer Kardioplegie operiert werden, sollten erfolgen, um mögliche Unterschiede aufzuzeigen.

### **5.3 Vergleich der hsTnT Kinetik nach aortokoronarer Bypassoperation und Aortenklappenersatz**

Die Messungen der kardialen Marker CK-MB und hsTnT zeigten, bis auf den 3 Stunden postoperativen Zeitpunkt in der CK-MB Analyse, keine signifikanten Unterschiede.

Eigentlich würde man nach ACB eine höhere hsTnT Freisetzung als bei AKE Operation erwarten. Gründe hierfür sind die längere Operationszeit, eine ausgeprägte Kardiolumaxation während des Eingriffes, Präparation der Koronarien in ihrem Bett, Inzision der Koronarien sowie ein Reperfusionsschaden durch die neu angelegten Bypässe.

Bei genauer Betrachtung der postoperativen hsTnT Werte dieser Untersuchung zeigt sich allerdings ein anderes Bild: Während die präoperativen Werte höher in der ACB Gruppe sind, sind die postoperativen Werte sowohl im Mittel direkt postoperativ, 3 Stunden postoperativ und 6 bis 8 Stunden postoperativ als auch im Median 24 Stunden postoperativ und 6 bis 8 Tage postoperativ in der AKE Gruppe höher als in der ACB Gruppe.

Nach Aortenklappenersatz (AKE) kommt es, wie nach allen kardiochirurgischen Operationen, zu einer Erhöhung des cTnT (114). Auch für das hsTnT nach AKE liegen Daten vor, welche für eine universelle Erhöhung nach der Prozedur sprechen (115). Der Median der präoperativ ermittelten hsTnT Werte der Patienten von Saito et al. lag bei 15 ng/l, in der AKE Gruppe unserer Studie 15,9 ng/l. Postoperative Werte wurden von Saito et al. nicht erhoben.

Patienten mit einer Indikation für AKE aufgrund einer Aortenklappenstenose oder -insuffizienz haben immer eine mehr oder weniger ausgeprägte Myokardhypertrophie (114, 116). Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Aortenklappenstenose die Konzentration von hochsensitivem Troponin I (hsTnI) assoziiert mit einer fortgeschrittenen Hypertrophie ist (117, 118). In der Studie von Røsjø et al. zeigt sich, dass auch die hsTnT Werte bei stabilen Patienten

mit Aortenklappenstenose universell erhöht sind und mit der Größe der linksventrikulären Masse korrelieren (119). Ebenfalls kann es zu einem Anstieg der Troponine bei kardialen Dekompensation im Rahmen einer hochgradigen Aortenklappenstenose kommen (120). 17,6% (n = 9) der Patienten aus der AKE Gruppe unserer Studie wiesen anamnestisch eine kardiale Dekompensation auf.

Es ist möglich, dass die Patienten der AKE Gruppe aufgrund ihrer Myokardhypertrophie eine unzureichende Myokardprotektion und damit einhergehend eine relative Ischämie intraoperativ hatten. Der Reperfusionsschaden könnte für eine erhöhte hsTnT Freisetzung mit verantwortlich sein. Da die linksventrikuläre Masse in unserer Arbeit nicht erfasst wurde, kann allerdings keine Aussage über den Einfluss dieser auf die unterschiedlichen hsTnT Werte der beiden Gruppen geschlossen werden.

Wie eingangs bereits eingehend erörtert, hat die Aortenklammzeit (engl.: cross clamp time, CCT) ebenfalls einen Einfluss auf die TnT Freisetzung (46, 87).

Die Patienten der AKE Gruppe weisen eine signifikant längere CCT auf als die der ACB Gruppe (77,73 Min. ACB zu 86,71 Min. AKE, p = 0,009).

Eine mögliche Erklärung für die längere Aortenklammzeit der AKE Gruppe im Vergleich zur ACB Gruppe ist, dass der Aortenklappenersatz eine Operation in der Herzchirurgie ist, welche häufig von unerfahrenen Operateuren durchgeführt wird. ACB werden hingegen erst zu einem späteren Zeitpunkt der Ausbildung von den Operateuren selbstständig durchgeführt.

Burt et al. zeigten, dass kardiochirurgische Prozeduren, darunter auch der Aortenklappenersatz, bei unerfahrenen Operateuren mit einer signifikant längeren Bypass- und Aortenklammzeit einhergehen (121).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die oben genannten Faktoren (präoperative Myokardhypertrophie, Dekompensation der Aortenklappenstenose und längere CCT) allesamt mit einer höheren Freisetzung von hsTnT einhergehen können und somit die erhöhten Messwerte der AKE Gruppe erklären können.

Präoperativ fiel weiterhin auf, dass die Patienten der AKE Gruppe signifikant älter waren. Verschiedene Studien weisen auf einen Einfluss des Alters auf die Konzentration von hsTnT und erhöhten hsTnT Spiegeln im höheren Lebensalter hin (104–106). Somit könnte auch das Alter der Patienten der AKE Gruppe zu den höheren hsTnT Werten, im Vergleich zur ACB Gruppe, beigetragen haben. Unsere Subgruppenanalyse der hsTnT Spiegel bei Patienten in unterschiedlichem Lebensalter (siehe Tab. 17 und 18) kommt hier allerdings zu keinem eindeutigen Ergebnis. Zwar waren die hsTnT Werte präoperativ in der AKE Gruppe bei



Patienten über 75 Jahren signifikant höher als bei Patienten unter 75 Jahren, allerdings zeigten sich keine postoperativ höheren Werte bei älteren Patienten in beiden Gruppen.

#### **5.4 Diagnostische Unsicherheiten des hsTnT**

Neben dem laborchemischen Nachweis mittels hsTnT muss zusätzlich eines der folgenden Kriterien für die Definition eines MI Typ V erfüllt sein: Neue pathologische Q-Zacken, Auftreten eines neuen Linksschenkelblockes, angiographisch nachgewiesener Verschluss eines Bypasses bzw. nativen Koronargefäßes, neuer Verlust von vitalem Myokard (30).

Ein neu aufgetretener, isolierter Linksschenkelblock, verursacht durch Manipulation am Ventrikelseptum sowie durch die Anwendung von Kardioplegielösung (65) ebenso wie neu aufgetretene, scheinbar pathologische Q-Zacken (32, 66) treten im EKG aber auch ohne Assoziation zu einem PMI auf.

Zusammen mit den im Studienkollektiv stets über Grenzwert erhöhten hsTnT Werten kann dies zu einem fehlerhaften Verdacht auf bzw. die Diagnose eines PMI führen und den damit einhergehenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen.

Ein weiterer unsicherer Faktor ist die Definition des Referenzlimits der 99. Perzentile. Es gilt als gesichert, dass Personen über 60 Jahre höhere Troponinwerte haben (103–106). Dies wird allerdings in der Definition des Referenzlimits häufig nicht ausreichend beachtet: In die gesunden Vergleichskollektive werden Patienten mit einer großen Altersspanne miteinbezogen, teilweise bis zu 70 Jahre alt. Auch wird bei der Selektion der Patienten des Vergleichkollektives oft nicht ausreichend nach kardiovaskulären Komorbiditäten geforscht. Durch unentdeckte kardiovaskuläre Erkrankungen kann es ebenfalls zu fehlerhaften Grenzwerten kommen (122).

Der obere Referenzwert des in unserer Studie verwendeten hsTnT Immunoassays (Roche cobas®) wurde in Studien mit 533 gesunden Probanden festgelegt (123). Die Altersspanne dieser Probanden lag bei 20 bis 71 Jahren mit einem mittleren Alter von 37 Jahren.

#### **5.5 HsTnT und CK-MB**

In der Kardiologie sind die kardiale Troponine, insbesondere das Troponin T und auch die neuen hsTnT Assays der 5. Generation, als wichtigster kardialer Biomarker fest verankert (30). Nach der Entwicklung der ersten Troponin-Immunoassays 1989 wurden die Troponine schnell in die klinische Diagnostik eingeführt (124), schließlich 2000 in der ESC Leitlinie für die Diagnose des MI als Biomarker festgeschrieben und mit CK-MB gleichgestellt (70).

In der Herzchirurgie hingegen ist das cTnT weiterhin nicht flächendeckend etabliert. CK-MB hat hier einen großen Stellenwert, ist in der Literatur als Prognoseparameter nach kardiochirurgischen Prozeduren gut belegt und wird von vielen Kliniken in der Diagnostik des PMI präferiert (125, 126).

Eine Umfrage unter 302 in Westeuropa tätigen Kardiochirurgen zeigte, dass 67% der Teilnehmer als Biomarker der Wahl für die Diagnose eines PMI CK-MB nutzen, während nur 35% hsTnT präferieren (90).

Dies ist aus prognostischer Sicht fraglich, da viele Studien eine Überlegenheit von kardialen Troponinen gegenüber CK-MB in Hinblick auf die Detektion eines PMI und auch der prognostischen Aussagekraft bezüglich der Mortalität zeigen.

In ihrer Untersuchung von 590 Patienten mit ACB bestimmten Carrier et al. cTnT, cTnI und CK-MB nach der Operation (127). Die Messung von cTnT 48 Stunden nach Operation hatte die höchste Detektionsrate für einen PMI. CK-MB hingegen beurteilte das Ausmaß der myokardialen Schädigung deutlich schlechter. Die Kinetik der CK-MB Messungen ähnelte in der Studie von Carrier et al. den Messungen unserer Studie.

Ebenfalls zeigte eine Studie mit 260 Patienten von Benoit et al., dass cTnI sensitiver und spezifischer als CK-MB für die Diagnose eines PMI und anderen Formen des Herzversagens nach Bypass- und Klappenoperationen ist (128). Während sich die CK-MB Messungen zum Zeitpunkt direkt postoperativ in unserer Studie und der von Benoit et al. nicht signifikant unterscheiden, wiesen die Patienten zum 24 Stunden postoperativen Zeitpunkt in der Studie von Benoit et al. deutlich höhere CK-MB Werte auf. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass 27% der Patienten von Benoit et al. mittels Kristalloid-Kardioplegie operiert wurden, in unserer Studie hingegen ausschließlich mittels Blutkardioplegie operiert wurde. Guru et al. zeigten in ihrer Metaanalyse eine signifikant niedrigere Freisetzung von CK-MB 24 Stunden nach der Operation bei Patienten, die mittels Blutkardioplegie operiert wurden, im Vergleich zu Kristalloid-Kardioplegie (108).

Tzimas et al. fanden in ihrer Untersuchung von 41 Patienten ebenfalls Hinweise, dass cTnI hilfreicher für die Detektion von postoperativen, kardialen Ereignissen (PMI, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmie und Gebrauch der IABP) als CK-MB ist (129).

Auch in Bezug auf die prognostische Aussagekraft nach ACB zeigt sich Troponine dem CK-MB überlegen.

Januzzi et al. konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass cTnT als prognostischer Faktor für Sterblichkeit während des Aufenthaltes sowie längere Aufenthaltsdauer nach herzchirurgischen

Operationen fungiert (130). Die Kernaussage der Studie ist, dass cTnT in der Vorhersagekraft dem CK-MB signifikant überlegen ist.

Die CK-MB Werte in der Gruppe der unkomplizierten Operation in der Studie von Januzzi et al. waren zu allen Messzeitpunkten höher als die Messungen unserer Studie. Allerdings sind die absoluten Werte eingeschränkt vergleichbar. Das liegt insbesondere daran, dass nur 60,2% der Patienten von Januzzi et al. isolierte Bypassoperationen waren. Der Rest setzte sich unter anderem aus Kombinationseingriffen und Herztransplantationen zusammen. In unserer Studie wurden in der ACB Gruppe nur isolierte Bypassoperationen eingeschlossen, Kombinationseingriffe waren ein Ausschlusskriterium. Diese aufwendigeren Eingriffe können die erhöhten CK-MB Werte erklären.

Søraas et al. untersuchten die prognostische Bedeutsamkeit von cTnT und CK-MB auf die Langzeitmortalität bei 1350 Patienten nach ACB (131). Beide Biomarker erwiesen sich als Prädiktoren der Langzeitmortalität, allerdings war das Troponin T dem CK-MB bezüglich der Aussagekraft überlegen. Die absoluten CK-MB Werte sind mit denen unserer Studie nicht direkt vergleichbar, da in der Studie von Søraas et al. die CK-MB Masse bestimmt wurde, in unserer Studie die CK-MB Aktivität.

CTnI zeigte sich CK-MB ebenfalls überlegen als Marker für ein frühes Bypassversagen, wie Thielmann et al. in ihrer Untersuchung von 2078 Patienten zeigten (132). In der Studie wurden nur die laborchemischen Parameter von 55 Patienten mit frühem Bypassversagen analysiert, so dass ein Vergleich mit den CK-MB Werten unserer Studie nicht möglich ist.

Auch Kathiresan et al. konnten eine Überlegenheit von Troponin T gegenüber CK-MB bei der Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität nach ACB aufzeigen (133). Die Kinetik der CK-MB Messungen zu den postoperativen Zeitpunkten entsprach der unserer Untersuchung.

Das Review von Petäjä et al. beinhaltet 23 Untersuchungen und 29.483 Patienten (134). Auch hier finden die Autoren eine Überlegenheit der kardialen Troponine hinsichtlich der postoperativen Mortalität nach ACB. Die Ergebnisse werden allerdings aufgrund der geringeren Anzahl von Studien zu Troponinen, heterogenen Studienpopulationen und des Fehlens der Standardisierung von verschiedenen Troponinassays unter Vorbehalt dargestellt.

Weiterhin ist auch CK-MB nicht kardiospezifisch, sondern kann auch bei Erkrankungen wie Rhabdomyolyse, Schlaganfall und Nierenschädigungen erhöht sein (135). Diese Limitationen gelten allerdings auch für das hsTnT, welches beispielsweise bei Lungenembolie, fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz erhöht sein kann (84).

## 5.6 Schlussfolgerungen

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit folgt, dass die Grenzwerte der aktuellen Leitlinie zu streng sind und somit für eine diagnostische Unsicherheit sorgen. Weitere Untersuchungen sollten folgen, um verlässlichere Grenzwerte des hsTnT für die Definition eines MI Typ V zu erarbeiten und somit die verlässlichere Differenzierung von unkomplizierten und komplizierten ACB zu ermöglichen.

Die gesammelten Daten unserer Studie können in der klinischen Tätigkeit als Basis verwendet werden: Bei Abweichung der Kinetik des hsTnT nach ACB unter Verwendung der HLM von den nachgewiesenen Werten unserer Studie kann der Kliniker, in Zusammenschau mit weiteren klinischen, elektrokardiographischen und bildgebenden Befunden, den Verdacht auf einen PMI stellen.

Allerdings limitiert sich die Bedeutung der Troponine nicht nur für die starre Diagnose eines PMI. Mohammed et al. schlagen in ihrer Arbeit vor, anstatt Troponine nur zu diesem Zweck zu nutzen, sollten Kliniker die Werte betrachten, um Risikopatienten für eine verzögerte Genesung zu identifizieren, diesen die notwendige klinische Aufmerksamkeit zu geben und so auf Komplikationen schnellstmöglich reagieren zu können (46).

## 5.7 Limitationen dieser Arbeit

Das Studienkollektiv umfasst 100 Patienten, davon 49 in der ACB Gruppe. Dies stellt eine klinische Studie mit einer kleinen Größe dar. Die Ergebnisse sollten deshalb mit Vorsicht interpretiert werden, da Studien mit größeren Populationen nötig sind, um die Ergebnisse ausführlicher zu bewerten und validieren zu können.

In dieser Arbeit wurde das leitliniengerechte Immunoassay Roche cobas® verwendet. Für andere Assays können andere Grenzwerte gelten.

Die Messzeitpunkte 6-8 Stunden postoperativ und 6-8 Tage postoperativ hatten keinen festen Messzeitpunkt, sondern einen gewissen Zeitraum, in welchem die Messung vorgenommen wurde.

Der Grenzwert für einen akuten Myokardinfarkt assoziiert mit einer aortokoronaren Bypassversorgung (MI Typ 5) nach ESC wird definiert mittels einer gesunden Vergleichspopulation. Daher kann dieser Grenzwert bei verschiedenen Populationen mit verschiedenen Referenzgruppen variieren.

Einige Analysen der Subgruppen sind mit einer geringen Patientenzahl durchgeführt worden. Auch hier gilt eine zurückhaltende und nicht als allgemeingültig anzusehende Interpretation.

Die Daten dieser Arbeit enthalten keine Patienten mit einem gesicherten PMI. Auch der Verdacht auf einen PMI, sei es laborchemisch, elektrokardiographisch oder hämodynamisch wurde bei keinem der Patienten gestellt. Die genaue Kinetik des hsTnT bei Patienten mit einem gesicherten PMI bleibt daher weiterhin unklar. Insbesondere die Kinetik des Anstieges von hsTnT im unmittelbar postoperativen Verlauf, beispielsweise durch akuten Bypassverschluss im Rahmen der Aufhebung der Vollantikoagulation (Protamingabe, Gabe von TK oder Gerinnungsprodukten im Rahmen der Blutstillung) oder durch Bypassknick, beispielsweise nach Thoraxverschluss, hat eine hohe klinische Relevanz.

Eine Verlaufsbeobachtung der Patienten ist nicht erfolgt. Diese hätte weitere Informationen, z.B. über die Morbidität und Mortalität von Patienten mit unterschiedlich hohen hsTnT Werten, erbringen können und sollte in anderen Arbeiten weiter verfolgt werden.

## 6 Zusammenfassung

Die aortokoronare Bypassoperation (ACB) stellt für die Behandlung der Koronaren Herzerkrankung (KHK), neben interventionellen Verfahren, eine effiziente und etablierte Behandlungsmöglichkeit dar. Eine mögliche Komplikation der ACB ist der perioperative Myokardinfarkt (PMI), welcher mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Eine Möglichkeit zur Diagnose des PMI ist der biochemische Nachweis von Enzymen des untergegangenen Myokardes aus dem Blut der Patienten. Verbreitete Enzyme zur Diagnostik sind Creatinkinase (CK), Creatinkinase-MB (CK-MB) und die kardialen Troponine, T und I. Seit 2010 ist durch die flächendeckende Markteinführung von neuen Immunoassays der noch exaktere Nachweis von geringsten Mengen Troponin T möglich, das sogenannte hochsensitive Troponin T der fünften Generation (hsTnT) (Synonym: sensitives/ultrasensitives Troponin T). Es gibt bislang keine Studien, welche die Kinetik des hsTnT nach ACB untersuchen. Ziel dieser Studie war es, die Kinetik des hsTnT nach elektiven ACB im Vergleich zu Aortenklappenersatz-Operationen (AKE) zu untersuchen.

In einem Zeitraum vom 26.08.2013 bis zum 10.07.2014 wurden bei  $n = 100$  Patienten des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz und Gefäßchirurgie, die hsTnT-Werte zu den Zeitpunkten präoperativ, direkt postoperativ, 3 Stunden postoperativ, 6-8 Stunden postoperativ, 18-30h postoperativ und 6-8 Tage postoperativ bestimmt.

Bei 49 Patienten wurde eine ACB durchgeführt, 51 Patienten erhielten einen AKE. Kein Patient erlitt einen klinisch evidenten PMI.

Das wichtigste Ergebnis der Studie ist, dass bei sämtlichen Patienten der Bypassgruppe hsTnT Werte gemessen wurden, welche nach aktuellen Leitlinien die laborchemische Definition eines PMI im Zusammenhang mit ACB (Myokardinfarkt Typ V) erfüllen bzw. den Grenzwert deutlich überschreiten.

Der Grenzwert entspricht bei dem in dieser Arbeit verwendeten Immunoassay (Roche cobas®) einem Wert von 140 ng/l. Der Mittelwert der hsTnT Messung der Bypassgruppe direkt postoperativ beträgt 467,3 ( $\pm 293,3$ ) ng/l, nach 3 Stunden 797,3 ( $\pm 520,7$ ) ng/l, nach 6 bis 8 Stunden 704,0 ( $\pm 445,9$ ) ng/l und der Median nach 24 Stunden 320,9 (223,8-455,2) ng/l.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit folgt, dass die Grenzwerte der aktuellen Definition des Myokardinfarktes nach ACB zu streng sein könnten. Weitere Untersuchungen sollten folgen, um die Grenzwerte des hsTnT für die Definition eines Myokardinfarkt Typ V zu erarbeiten und somit die verlässlichere Differenzierung von unkomplizierten und komplizierten ACB zu ermöglichen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Borden W. B., Bravata D. M., Dai S., Ford E. S., Fox C. S., Franco S., Fullerton H. J., Gillespie C., Hailpern S. M., Heit J. A., Howard V. J., Huffman M. D., Kissela B. M., Kittner S. J., Lackland D. T., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Magid D., Marcus G. M., Marelli A., Matchar D. B., McGuire D. K., Mohler E. R., Moy C. S., Mussolino M. E., Nichol G., Paynter N. P., Schreiner P. J., Sorlie P. D., Stein J., Turan T. N., Virani S. S., Wong N. D., Woo D., Turner M. B. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:143–52.
  
2. Deutsche Herzstiftung. Deutscher Herzbericht 2015 2015; 15.
  
3. Virchow R, editor. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem.: Meidinger Sohn, Berlin, Frankfurt am Main; 1856.
  
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:488–500.
  
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801–9.
  
6. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. Detection of Vulnerable Plaques 2006; 47:C7-C12.
  
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868–74.
  
8. Reed G. W., Rossi J. E., Cannon C. P. Acute myocardial infarction. *Lancet* (London, England) 2016.
  
9. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:585–667.
  
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung 2016; 4. Auflage.
  
11. Iung B., Cachier A., Baron G., Messika-Zeitoun D., Delahaye F., Tornos P., Gohlke-Bärwolf C., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal* 2005; 26:2714–20.
  
12. Nkomo V. T., Gardin J. M., Skelton T. N., Gottdiener J. S., Scott C. G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* (London, England) 2006; 368:1005–11.

13. Parolari A., Loardi C., Mussoni L., Cavallotti L., Camera M., Biglioli P., Tremoli E., Alamanni F. Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2009; 35:493–504.
14. Lewin M. B., Otto C. M. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005; 111:832–4.
15. Wilson W., Taubert K. A., Gewitz M., Lockhart P. B., Baddour L. M., Levison M., Bolger A., Cabell C. H., Takahashi M., Baltimore R. S., Newburger J. W., Strom B. L., Tani L. Y., Gerber M., Bonow R. O., Pallasch T., Shulman S. T., Rowley A. H., Burns J. C., Ferrieri P., Gardner T., Goff D., Durack D. T. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736–54.
16. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60:1854–63.
17. Christen T., Lerch R., Trigo Trindade P. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Schweizerisches Medizin-Forum* 2006; 6:626.
18. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O., Carabello B. A., Erwin J. P., Guyton R. A., O'Gara P. T., Ruiz C. E., Skubas N. J., Sorajja P., Sundt T. M., Thomas J. D. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129:e521-643.
19. Grimard B. H., Safford R. E., Burns E. L. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *American family physician* 2016; 93:371–8.
20. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111:3316–26.
21. Sündermann S. H., Reser D., Czerny M., Falk V. Der geeignete Zeitpunkt für eine Herzklappenintervention - Zusammenfassung der europäischen Richtlinien. *Praxis* 2014; 103:445–51.
22. Lindblom D., Lindblom U., Qvist J., Lundström H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 15:566–73.



23. Bekeredjian R., Grayburn P. A. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation* 2005; 112:125–34.
24. Daniel W. G., Baumgartner H., Gohlke-Bärwolf C., Hanrath P., Horstkotte D., Koch K. C., Mügge A., Schäfers H. J., Flachskamp F. A. Leitlinien Klappenervitien im Erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology* 2006:620–41.
25. Shih T., Paone G., Theurer P. F., McDonald D., Shahian D. M., Prager R. L. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Version 2.73: More Is Better. *The Annals of thoracic surgery* 2015; 100:516–21.
26. Ferguson T. B., JR. Mortality in coronary artery bypass grafting: what's next? *Circulation* 2012; 125:2409–11.
27. Ivanov J., Weisel R. D., David T. E., Naylor C. D. Fifteen-Year Trends in Risk Severity and Operative Mortality in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 1998; 97:673–80.
28. Alexander K. P., Anstrom K. J., Muhlbaier L. H., Grosswald R. D., Smith P. K., Jones R. H., Peterson E. D. Outcomes of cardiac surgery in patients or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35:731–8.
29. Kimmaliardjuk D. M., Toeg H., Glineur D., Sohmer B., Ruel M. Operative mortality with coronary artery bypass graft: where do we stand in 2015? *Current opinion in cardiology* 2015; 30:611–8.
30. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D., Katus H. A., Apple F. S., Lindahl B., Morrow D. A., Clemmensen P. M., Johanson P., Hod H., Underwood R., Bax J. J., Bonow R. O., Pinto F., Gibbons R. J., Fox K. A., Atar D., Newby L. K., Galvani M., Hamm C. W., Uretsky B. F., Steg P. G., Wijns W., Bassand J.-P., Menasche P., Ravkilde J., Ohman E. M., Antman E. M., Wallentin L. C., Armstrong P. W., Januzzi J. L., Nieminen M. S., Gheorghide M., Filippatos G., Luepker R. V., Fortmann S. P., Rosamond W. D., Levy D., Wood D., Smith S. C., Hu D., Lopez-Sendon J.-L., Robertson R. M., Weaver D., Tendera M., Bove A. A., Parkhomenko A. N., Vasilieva E. J., Mendis S. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60:1581–98.
31. Fransen E. J., Maessen J. G., Hermens W. T., Glatz J. F. Demonstration of ischemia-reperfusion injury separate from postoperative infarction in coronary artery bypass graft patients. *The Annals of thoracic surgery* 1998; 65:48–53.
32. Tuman K. J. Perioperative myocardial infarction. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1991; 3:47–52.
33. Jain U. Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1992; 6:612–23.

34. Jansen Klomp W. W., Nierich A. P., Peelen L. M., Brandon Bravo Bruinsma, George J, Dambrink J.-H. E., Moons K. G. M., van't Hof, Arnoud W J. Survival and quality of life after surgical aortic valve replacement in octogenarians. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2016; 11:38.
35. Saxena A., Poh C.-L., Dinh D. T., Reid C. M., Smith J. A., Shardey G. C., Newcomb A. E. Early and late outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: an Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons Cardiac Surgery Database Study. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41:63-8.
36. Matthews I. G., Fazal I. A., Bates M. G. D., Turley A. J. In patients undergoing aortic valve replacement, what factors predict the requirement for permanent pacemaker implantation? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2011; 12:475-9.
37. Kogan A., Sternik L., Beinart R., Shalabi A., Glikson M., Spiegelstein D., Levin S., Raanani E. Permanent pacemaker insertion following isolated aortic valve replacement before and after the introduction of TAVI. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2015; 38:424-30.
38. Hering D., Piper C., Bergemann R., Hillenbach C., Dahm M., Huth C., Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005; 127:53-9.
39. Emery R. W., Krogh C. C., Arom K. V., Emery A. M., Benyo-Albrecht K., Joyce L. D., Nicoloff D. M. The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *The Annals of thoracic surgery* 2005; 79:776-82; discussion 782-3.
40. Myken P. S. Seventeen-year experience with the St. Jude medical biocor porcine bioprosthesis. *The Journal of heart valve disease* 2005; 14:486-92.
41. Mahesh B., Angelini G., Caputo M., Jin X. Y., Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *The Annals of thoracic surgery* 2005; 80:1151-8.
42. Passaroni A. C., Silva, Marcos Augusto de Moraes, Yoshida W. B. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2015; 30:235-45.
43. Baehner T., Boehm O., Probst C., Poetzsch B., Hoeft A., Baumgarten G., Knuefermann P. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Der Anaesthesist* 2012; 61:846-56.
44. Kathiresan S., MacGillivray T. E., Lewandrowski K., Servoss S. J., Lewandrowski E., Januzzi J. L., JR. Off-pump coronary bypass grafting is associated with less myocardial injury than coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *The heart surgery forum* 2003; 6:E174-8.

45. Neshar N., Frolkis I., Vardi M., Sheinberg N., Bakir I., Caselman F., Pevni D., Ben-Gal Y., Sharony R., Bolotin G., Loberman D., Uretzky G., Weinbroum A. A. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiac surgery* 2006; 21:395–402.
46. Mohammed A. A., Agnihotri A. K., van Kimmenade, Roland R J, Martinez-Rumayor A., Green S. M., Quiroz R., Januzzi, James L Jr. Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009; 120:843–50.
47. Ferguson Z. G., Yarborough D. E., Jarvis B. L., Sistino J. J. Evidence-based medicine and myocardial protection--where is the evidence? *Perfusion* 2015; 30:415–22.
48. Swanson D. K., Dufek J. H., Kahn D. R. Improved myocardial preservation at 4 degrees C. *The Annals of thoracic surgery* 1980; 30:518–26.
49. Singer D., Bretschneider H. J. Metabolic Reduction in Hypothermia: Pathophysiological Problems and Natural Examples - Part 1. *Thorac cardiovasc Surg* 1990; 38:205–11.
50. Engelman R., Baker R. A., Likosky D. S., Grigore A., Dickinson T. A., Shore-Lesserson L., Hammon J. W. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass—Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2015; 29:1104–13.
51. Moore C. H., Gordon F. T., Allums J. A., Reeves T. J., Lombardo T. A., Barclay G. W., Brady A. B., Sweet R. L. Diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass. *The Annals of thoracic surgery* 1977; 24:323–9.
52. Assad-Morell J. L., Frye R. L., Gau G. T., Pluth J. R., Barnhorst D. A., Davis G. D., Wallace R. B., Elveback L. R., Connolly D. C., Danielson G. K. Relation of intraoperative or early postoperative transmural myocardial infarction to patency of aortocoronary bypass grafts and to diseased ungrafted coronary arteries. *The American journal of cardiology* 1975; 35:767–73.
53. Hodakowski G. T., Craver J. M., Jones E. L., King S. B., Guyton R. A. Clinical significance of perioperative Q-wave myocardial infarction: the Emory Angioplasty versus Surgery Trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1996; 112:1447-53; discussion 1453-4.
54. Böning A., Herrmann G., Fraund S., Möller F., Rahimi A., Simon R., Cremer J. Chirurgische und interventionelle Koronarrevaskularisation bei Diabetikern. *Dtsch Arztebl International* 2001; 98:A-919.
55. Metzger J. P., Tabone X., Montgermont P., N'Koua J. L., Zannier-Marzari D., Aubry P., Cachera J. P., Vacheron A. Perioperative myocardial infarct following aortocoronary bypass. Clinical aspects, causes, consequences. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79:1311–7.

56. Bordalo A., Nobre A., Pereira R., Lemos A., Mendes M., Pereira F., Serpa C., Cravino J. Perioperative Myocardial Infarction in coronary bypass surgery: characterization of risk factors, clinical pictures and prognosis. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 2011; 18:11–22.
57. Pretto P., Martins G. F., Biscaro A., Kruczian D. D., Jessen B. Perioperative myocardial infarction in patients undergoing myocardial revascularization surgery. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2015; 30:49–54.
58. Gray R. J., Matloff J. M., Conklin C. M., Ganz W., Charuzi Y., Wolfstein R., Swan H. J. Perioperative myocardial infarction: late clinical course after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 66:1185–9.
59. Namay D. L., Hammermeister K. E., Zia M. S., DeRouen T. A., Dodge H. T., Namay K. Effect of perioperative myocardial infarction on late survival in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65:1066–71.
60. Chen J. C., Kaul P., Levy J. H., Haverich A., Menasche P., Smith P. K., Carrier M., Verrier E. D., van de Werf F., Burge R., Finnegan P., Mark D. B., Shernan S. K. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Critical care medicine* 2007; 35:1296–301.
61. Hacker R. W., Torika M., Golling F. R., Reiss I., Schmid H. J., Stolte M. Perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 1980; 28:96–101.
62. Jacquet L., Noirhomme P., El Khoury G., Goenen M., Philippe M., Col J., Dion R. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1998; 13:378–84.
63. Loeb H. S., Gunnar W. P., Thomas D. D. Is new ST-segment elevation after coronary artery bypass of clinical importance in the absence of perioperative myocardial infarction? *Journal of electrocardiology* 2007; 40:276–81.
64. Holmvang L., Jurlander B., Rasmussen C., Thiis J. J., Grande P., Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; 121:103–11.
65. Svedjeholm R., Dahlin L. G., Lundberg C., Szabo Z., Kågedal B., Nylander E., Olin C., Rutberg H. Are electrocardiographic Q-wave criteria reliable for diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary surgery? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1998; 13:655–61.

66. Balderman S. C., Bhayana J. N., Steinbach J. J., Masud A. R., Michalek S. Perioperative myocardial infarction: a diagnostic dilemma. *The Annals of thoracic surgery* 1980; 30:370–7.
67. Flachskampf F. A., Schmid M., Rost C., Achenbach S., DeMaria A. N., Daniel W. G. Cardiac imaging after myocardial infarction. *European heart journal* 2011; 32:272–83.
68. Brilakis E. S., Rao S. V., Banerjee S., Goldman S., Shunk K. A., Holmes, Jr, David R., Honeycutt E., Roe M. T. Percutaneous Coronary Intervention in Native Arteries Versus Bypass Grafts in Prior Coronary Artery Bypass Grafting Patients A Report From the National Cardiovascular Data Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2011; 4:844–50.
69. Gaze D. C., Collinson P. O. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 2008; 45:349–55.
70. Alpert J. S., Thygesen K., Antman E., Bassand J. P. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959–69.
71. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P., Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J. S., Biasucci L. M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A. S. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; 31:2197–204.
72. Muehlschlegel J. D., Perry T. E., Liu K.-Y., Nascimben L., Fox A. A., Collard C. D., Avery E. G., Aranki S. F., D'Ambra M. N., Shernan S. K., Body S. C. Troponin is superior to electrocardiogram and creatinine kinase MB for predicting clinically significant myocardial injury after coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 2009; 30:1574–83.
73. Croal B. L., Hillis G. S., Gibson P. H., Fazal M. T., El-Shafei H., Gibson G., Jeffrey R. R., Buchan K. G., West D., Cuthbertson B. H. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114:1468–75.
74. Pegg T. J., Maunsell Z., Karamitsos T. D., Taylor R. P., James T., Francis J. M., Taggart D. P., White H., Neubauer S., Selvanayagam J. B. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart* 2011; 97:810–6.
75. Wu A. H. B., Jaffe A. S. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *American heart journal* 2008; 155:208–14.
76. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., Steuer S., Stelzig C., Hartwiger S., Biedert S., Schaub N., Buergel C., Potocki M., Noveanu M., Breidthardt T., Twerenbold R., Winkler K., Bingisser R., Mueller C. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med* 2009; 361:858–67.

77. Aldous S. J., Florkowski C. M., Crozier I. G., Elliott J., George P., Lainchbury J. G., Mackay R. J., Than M., Flaws D. F., Borowsky J. Comparison of high sensitivity and contemporary troponin assays for the early detection of acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Clin Biochem* 2011; 48:241–8.
78. Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T., Reiter M., Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012; 33:579–86.
79. Apple F. S., Collinson P. O. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58:54–61.
80. Apple F. S., Ler R., Murakami M. M. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clinical chemistry* 2012; 58:1574–81.
81. Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K., Jarausch J., Jaffe A. S., Katus H. A. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56:254–61.
82. Diamond G. A., Kaul S. How would the Reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin? *Circulation* 2010; 121:1172–5.
83. Apple F. S., Murakami M. M., Pearce L. A., Herzog C. A. Predictive Value of Cardiac Troponin I and T for Subsequent Death in End-Stage Renal Disease. *Circulation* 2002; 106:2941–5.
84. Sethi A., Bajaj A., Malhotra G., Arora R. R., Khosla S. Diagnostic accuracy of sensitive or high-sensitive troponin on presentation for myocardial infarction: a meta-analysis and systematic review. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10:435–50.
85. Lurati Buse G. A., Koller M. T., Grapow M., Bolliger D., Seeberger M., Filipovic M. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery - a meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010; 37:399–406.
86. Domanski Mj, Mahaffey K, Hasselblad V, Et Al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2011; 305:585–91.
87. Wang T. K. M., Stewart R. A. H., Ramanathan T., Kang N., Gamble G., White H. D. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the Universal Definition of MI. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 2013; 2:323–33.

88. van Geene Y., van Swieten H. A., Noyez L. Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010; 10:413–6.
89. Wittock A., Mey N. de, Decker K. de, Brandt I., van Mieghem C., Cammu G., Foubert L. High-sensitive cardiac troponins in patients undergoing cardiac surgery: friend or foe? *Intensive Care Medicine Experimental* 2015; 3:A952.
90. van Beek D., van Zaane B., Buijsrogge M. P., van Klei W. A. Implementation of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Grafting: A Survey Study in Western Europe. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2014; 4:e001401.
91. Thielmann M., Massoudy P., Jaeger B. R., Neuhäuser M., Marggraf G., Sack S., Erbel R., Jakob H. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006; 30:117–25.
92. Hanratty C. G., Koyama Y., Ward M. R. Angioplasty and stenting of the distal coronary anastomosis for graft failure immediately after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 2002; 90:1009–11.
93. Nashef S. A. M., Roques F., Sharples L. D., Nilsson J., Smith C., Goldstone A. R., Lockowandt U. EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41:734-44; discussion 744-5.
94. Hoppe U. C., Böhm M., Dietz R., Hanrath P., Kroemer H. K., Osterspey A. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2005; 94:488–509.
95. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522–3.
96. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., Backer G. de, Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension* 2013; 31:1281–357.
97. Roberts M. A. Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19:53–5.
98. Guzy P. M. Creatine Phosphokinase-MB (CPK-MB) and the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Western Journal of Medicine* 1977; 127:455–60.

99. van Beek D., van Zaane B., Looije M., Peelen L., van Klei W. Typical rise and fall of troponin in (peri-procedural) myocardial infarction: A systematic review. *World Journal of Cardiology* 2016; 8:293–301.
100. Kocak E. F., Altuntas I., Kocak C., Aksoy A., Ozdomanic I. F., Isiklar O. O., Akcilar R., Unsal C., Celenk M. High-sensitivity cardiac troponin T is more helpful in detecting peri-operative myocardial injury and apoptosis during coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovascular Journal of Africa* 2015; 26:234–41.
101. Oshima K., Kunimoto F., Takahashi T., Mohara J., Takeyoshi I., Hinohara H., Okawa M., Saito S. Postoperative cardiac troponin I (cTnI) level and its prognostic value for patients undergoing mitral valve surgery. *International heart journal* 2010; 51:166–9.
102. Monaco F., Landoni G., Biselli C., Luca M. de, Frau G., Bignami E., Januzzi J. L., JR, Zangrillo A. Predictors of cardiac troponin release after mitral valve surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2010; 24:931–8.
103. Eggers K. M., Jaffe A. S., Lind L., Venge P., Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clinical chemistry* 2009; 55:85–92.
104. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T., Haaf P., Peter F., Meissner J., Hochholzer W., Stelzig C., Freese M., Heinisch C., Breidhardt T., Freidank H., Winkler K., Campodarve I., Gea J., Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011; 32:1379.
105. Webb I. G., Yam S. T., Cooke R., Aitken A., Larsen P. D., Harding S. A. Elevated baseline cardiac troponin levels in the elderly - another variable to consider? *Heart, lung & circulation* 2015; 24:142–8.
106. Hammarsten O., Fu M. L. X., Sigurjonsdottir R., Petzold M., Said L., Landin-Wilhelmsen K., Widgren B., Larsson M., Johanson P. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clinical chemistry* 2012; 58:628–37.
107. Sá M., Rueda F. G., Ferraz P. E., Chalegre S. T., Vasconcelos F. P., Lima R. C. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. *Perfusion* 2012; 27:535–46.
108. Guru V., Omura J., Alghamdi A. A., Weisel R., Fremes S. E. Is Blood Superior to Crystalloid Cardioplegia? *Circulation* 2006; 114:I-331-I-338.



109. Hendrikx M., Jiang H., Gutermann H., Toelsie J., Renard D., Briers A., Pauwels J. L., Mees U. Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999; 118:452–9.

110. Caputo M., Dihmis W., Birdi I., Reeves B., Suleiman M. S., Angelini G. D., Bryan A. J. Cardiac troponin T and troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and cold blood cardioplegia. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1997; 12:254–60.

111. Carrier M., Pelletier L. C., Searle N. R. Does retrograde administration of blood cardioplegia improve myocardial protection during first operation for coronary artery bypass grafting? *The Annals of thoracic surgery* 1997; 64:1256-61; discussion 1262.

112. Simeone F., Biagioli B., Dolci A., Favilli R., Totaro P., Marullo A., Giomarelli P. P., Toscano M. The diagnostic and prognostic value of cardiac Troponin T in bypass surgery. *The Journal of cardiovascular surgery* 1999; 40:211–6.

113. Fan Y., Zhang A.-M., Xiao Y.-B., Weng Y.-G., Hetzer R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010; 37:912–9.

114. Piekarska M. L., Szurlej B., Latusek T., Wdowik G., Deja M. A. Postoperative serum troponin T concentration in patients undergoing aortic valve replacement does not predict early postoperative outcome. *Kardiologia polska* 2013; 71:1237–44.

115. Saito T., Hojo Y., Hirose M., Ikemoto T., Katsuki T., Kario K. High-sensitivity troponin T is a prognostic marker for patients with aortic stenosis after valve replacement surgery. *Journal of cardiology* 2013; 61:342–7.

116. Dweck M. R., Joshi S., Murigu T., Alpendurada F., Jabbour A., Melina G., Banya W., Gulati A., Roussin I., Raza S., Prasad N. A., Wage R., Quarto C., Angeloni E., Refice S., Sheppard M., Cook S. A., Kilner P. J., Pennell D. J., Newby D. E., Mohiaddin R. H., Pepper J., Prasad S. K. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58:1271–9.

117. Chin C. W. L., Shah A. S. V., McAllister D. A., Joanna Cowell S., Alam S., Langrish J. P., Strachan F. E., Hunter A. L., Maria Choy A., Lang C. C., Walker S., Boon N. A., Newby D. E., Mills N. L., Dweck M. R. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *European heart journal* 2014; 35:2312–21.

118. Shah A. S., Chin C. W., Vassiliou V., Cowell S. J., Doris M., Kwok T. C., Semple S., Zamvar V., White A. C., McKillop G., Boon N. A., Prasad S. K., Mills N. L., Newby D. E., Dweck M. R. Left Ventricular Hypertrophy With Strain and Aortic Stenosis. *Circulation* 2014; 130:1607–16.

119. Røsjø H., Andreassen J., Edvardsen T., Omland T. Prognostic Usefulness of Circulating High-Sensitivity Troponin T in Aortic Stenosis and Relation to Echocardiographic Indexes of Cardiac Function and Anatomy. *The American journal of cardiology* 2011; 108:88-91.
120. Chin C. W. L., Vassiliou V., Jenkins W. S. A., Prasad S. K., Newby D. E., Dweck M. R. Markers of left ventricular decompensation in aortic stenosis. *Expert review of cardiovascular therapy* 2014; 12:901-12.
121. Burt B. M., ElBardissi A. W., Huckman R. S., Cohn L. H., Cevasco M. W., Rawn J. D., Aranki S. F., Byrne J. G. Influence of experience and the surgical learning curve on long-term patient outcomes in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2015; 150:1061-1068.e3.
122. Apple F. S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clinical chemistry* 2009; 55:1303-6.
123. Saenger A. K., Beyrau R., Braun S., Cooray R., Dolci A., Freidank H., Giannitsis E., Gustafson S., Handy B., Katus H., Melanson S. E., Panteghini M., Venge P., Zorn M., Jarolim P., Bruton D., Jarausch J., Jaffe A. S. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2011; 412:748-54.
124. Katus H. A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1989; 21:1349-53.
125. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., Wolf Y. G., Mayer M., Berlatzky Y., Weissman C., Mosseri M. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42:1547-54.
126. Fransen E. J., Diris J. H. C., Maessen J. G., Hermens W. T., van Dieijen-Visser M. P. Evaluation of "new" cardiac markers for ruling out myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Chest* 2002; 122:1316-21.
127. Carrier M., Pellerin M., Perrault L. P., Solymoss B., Pelletier L. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 2000; 69:435-40.
128. Benoit M. O., Paris M., Silleran J., Fiemeyer A., Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Critical care medicine* 2001; 29:1880-6.
129. Tzimas P. G., Milionis H. J., Arnaoutoglou H. M., Kalantzi K. J., Pappas K., Karfis E., Korantzopoulos P., Drossos G., Papadopoulos G. S. Cardiac troponin I versus creatine kinase-MB

in the detection of postoperative cardiac events after coronary artery bypass grafting surgery. *The Journal of cardiovascular surgery* 2008; 49:95–101.

130. Januzzi J. L., Lewandrowski K., MacGillivray T. E., Newell J. B., Kathiresan S., Servoss S. J., Lee-Lewandrowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39:1518–23.

131. Søråas C. L., Friis C., Engebretsen K. V. T., Sandvik L., Kjeldsen S. E., Tonnessen T. Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *American heart journal* 2012; 164:779–85.

132. Thielmann M., Massoudy P., Marggraf G., Knipp S., Schmermund A., Piotrowski J., Erbel R., Jakob H. Role of troponin I, myoglobin, and creatine kinase for the detection of early graft failure following coronary artery bypass grafting. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2004; 26:102–9.

133. Kathiresan S., Servoss S. J., Newell J. B., Trani D., MacGillivray T. E., Lewandrowski K., Lee-Lewandrowski E., Januzzi J. L., JR. Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality. *The American journal of cardiology* 2004; 94:879–81.

134. Petäjä L., Salmenperä M., Pulkki K., Pettilä V. Biochemical Injury Markers and Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review. *The Annals of thoracic surgery* 2009; 87:1981-1992.e3.

135. Tsung S. H. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *American journal of clinical pathology* 1981; 75:711–5.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

A.	lat.: Arteria, Arterie
ACB	engl.: Aorto coronary bypass operation, Aortokoronarer Bypass Operation
ACS	engl.: Acute coronary syndrom, Akutes Koronarsyndrom
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
AKE	Aortenklappenersatz
ASS	Acetylsalicylsäure, Thrombozytenaggregationshemmer
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass index, Körpermasseindex
°C	Grad Celsius
Ca	chem.: Calcium
CABG	engl.: Coronary artery bypass graft, koronare Bypassoperation
CCS	Canadian Cardiac Society
CCT	engl. Cross clamp time, Aortenklemmzeit
CK	Creatinkinase
CK-BB	Creatinkinase, Hirntyp
CK-MB	Creatinkinase, Myokardtyp
CK-MM	Creatinkinase, Skelettmuskeltyp
cTn	cardiales Troponin
cTnT	cardiales Troponin T
cTnI	cardiales Troponin I
Da	Dalton
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
EKG	Elektrokardiogramm
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	lat.: et alia (Neutrum), und andere
EZM	Extrazellulärmatrix
FFP	engl.: Fresh frozen plasma, gefrorenes Frischplasma
G6P	chem.: Glucose-6-Phosphat
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
h	engl.: hour, Stunde(n)
HK	chem.: Hexokinase

hsTnT	hochsensitives Troponin T
IABP	intraaortale Balloonpumpe
ICU	engl.: intensive care unit, Intensivstation
IDDM II	engl.: insulin dependent diabetes mellitus type 2, insulinpflichtiger Diabetes Mellitus Typ 2
INR	International Normalized Ratio
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
k	Kilo
KHK	Koronare Herzerkrankung
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	engl.:Low density lipoprotein, Lipoprotein niederer Dichte
LSB	Linksschenkelblock
LIMA	engl.: Left internal mammary artery, A. thoracica interna, links
MACCE	engl.: major adverse cardiac and cerebrovascular events, schwerere kardiale und zerebrovaskuläreKomplikationen
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minuten
ml	Milliliter ( $10^{-3}$ Liter)
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl (Einheit)
ng	Nanogramm ( $10^{-9}$ Gramm)
NADP	chem.:Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NIDDM II	engl.: non insulin dependent diabetes mellitus type 2, nicht insulinpflichtiger Diabetes Mellitus Typ 2
NO	chem.: Stickstoffmonoxid
NSTEMI	engl.: non ST-segment elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OPCAB	engl.: Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass,Koronararterien-Bypass-Operation ohne Herzlungenmaschine
p	p-Wert, Signifikanzwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	engl.: Percutaneous coronary intervention, Koronarangioplastie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PPSB	Prothrombinkonzentrat (Faktor II <b>Prothrombin</b> , Faktor III <b>Prokonvertin</b> , Faktor X <b>Stuart-Prower-Faktor</b> , Faktor IX <b>antihämophiler Faktor B</b> )
PTCA	Percutane Transluminale Coronare Angioplastie
RIMA	engl.: Right internal mammary artery, A. thoracica interna, rechts
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
STEMI	engl.: ST-segment elevation myocardial infarction, ST-Hebungs-Myokardinfarkt
TAVI	engl.: Transcatheter aortic valve implantation, Transkatheter Aortenklappen Implantation
TK	Thrombozytenkonzentrat
TnT	Troponin T
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UV	Ultraviolett
VHF	Vorhofflimmern
WHF	World Heart Foundation
Z.n.	Zustand nach

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Pathogenese der KHK (vereinfacht) .....	7
Abbildung 2 Schemazeichnung Herz-Lungen-Maschine .....	13
Abbildung 3 Der Troponin-Komplex .....	18
Abbildung 4 Diagnostische Genauigkeit von sensitivem/hochsensitivem TnT der 5. Generation im Vergleich mit einem TnT Test der 4. Generation.....	19
Abbildung 5 Creatinkinase Reaktionsgleichung .....	26
Abbildung 6 Creatinkinase Messungen (U/l).....	38
Abbildung 7 Creatinkinase-MB Messungen (U/l).....	39
Abbildung 8 HsTnT Messungen (ng/l).....	41
Abbildung 9 HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf der ACB. ....	43
Abbildung 10 HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf der AKE-OP.....	45

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische und klinische Daten.....	31
Tabelle 2 Präoperative Parameter.....	32
Tabelle 3 Vorerkrankungen.....	33
Tabelle 4 Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern .....	34
Tabelle 5 Ergebnisse der präoperativen Herzkatheteruntersuchung .....	34
Tabelle 6 Intraoperative Parameter.....	35
Tabelle 7 Postoperative Parameter.....	36
Tabelle 8 Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen.....	36
Tabelle 9 Mortalität.....	37
Tabelle 10 Creatinkinase Messungen (U/l).....	37
Tabelle 11 Creatinkinase Myokard Isoform (CK-MB) Messungen (U/l).....	39
Tabelle 12 Hochsensitive Troponin T Messungen (ng/l).....	40
Tabelle 13 HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf der ACB.....	42
Tabelle 14 HsTnT (ng/l) in Relation zur Aortenklemmzeit im Verlauf der AKE-OP .....	44
Tabelle 15 HsTnT (ng/l) weiblicher und männlicher Patienten bei ACB.....	46
Tabelle 16 HsTnT (ng/l) weiblicher und männlicher Patienten bei AKE.....	46
Tabelle 17 HsTnT (ng/l) von Patienten im Alter von unter 75 Jahren und über 75 Jahren im Verlauf der ACB.....	47
Tabelle 18 HsTnT (ng/l) von Patienten im Alter von unter 75 Jahren und über 75 Jahren im Verlauf des AKE .....	47
Tabelle 19 Postoperativer hsTnT Verlauf bei präoperativem hsTnT (ng/l) Ausgangswert <14 ng/l und <14 ng/l bei ACB.....	48
Tabelle 20 Postoperativer hsTnT Verlauf bei präoperativem hsTnT (ng/l) Ausgangswert <14 ng/l und <14 ng/l bei AKE .....	48
Tabelle 21 Vergleich hsTnT Werte (ng/l) bei Patienten mit und ohne postoperative EKG Veränderungen bei ACB.....	49
Tabelle 22 Vergleich hsTnT Werte (ng/l) bei Patienten mit und ohne postoperative EKG Veränderungen bei AKE.....	49



## **11 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Alexander Pappert, an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit unter dem Titel

**VERÄNDERUNGEN DES HOCHSENSITIVEN TROPONIN T NACH OPERATIVER  
MYOKARDREVASKULARISATION IM VERGLEICH ZUM OPERATIVEN ERSATZ DER  
AORTENKLAPPE UNTER EINSATZ DER HERZ-LUNGENMASCHINE**

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

---

Alexander Pappert

## **12 Danksagung**

Zunächst danke ich Prof. Dr. med. J. Cremer, Direktor der Klinik für Herz-, und Gefäßchirurgie, für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Klinik zu promovieren.

Mein ausgesprochener Dank geht an Frau Dr. med. Christina Grothusen für die ausdauernde Betreuung, Hilfestellungen und die Unterstützung über die gesamte Zeit dieser Arbeit. Auch gilt mein Dank Herrn Dr. med. Bernd Panholzer für die Initiation des Projektes, seiner stets freundlichen Hilfe sowie seine Korrekturen der Dissertation. Ebenso danke ich Frau Dr. rer. nat. Christine Friedrich für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Besonderer Dank gilt meinen großartigen Freunden, meiner gesamten Familie und insbesondere meinen Eltern. Ihr habt mich stets aus vollem Herzen unterstützt und steht mir immer mit Rat und Tat zur Seite. Ohne euch wäre weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen.

Zuletzt natürlich Malwina. Für deine Unterstützung, deinen Rückhalt und deine Liebe. Danke.