

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie

Die kurz- und langfristige prognostische Bedeutung kardialer Biomarker nach elektiven
isolierten koronaren Bypass-Operationen

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Sebastian Constantin Cymorek
aus Mönchengladbach
2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
D U I S B U R G
E S S E N

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/81329

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240202-081126-4

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ. -Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. med. M. Thielmann

2. Gutachter/in: Frau Priv. -Doz. Dr. med. E. Kaya

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 2023

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Fragestellung	11
3.	Material und Methoden	12
3.1.	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	12
3.2.	Datenerfassung	13
3.3.	Operatives Prozedere	16
3.3.1.	Operationsvorbereitung	16
3.3.2.	Intraoperatives Vorgehen	17
3.3.3.	Postoperatives Vorgehen	19
3.4.	Postoperative Messparameter	20
3.5.	Kardiale Biomarker	21
3.5.1.	CK-MB - Messparameter und Testverfahren	21
3.5.2.	Kardiale Troponine	22
3.5.3.	Troponin I – Messparameter und Testverfahren	23
3.5.4.	Troponin T – Messparameter und Testverfahren	24
3.6.	Auswertung und Statistik	25
3.6.1.	Endpunkte der Studie	25
3.6.2.	Prädiktorenanalyse	26
3.6.3.	Verlaufsanalyse	27
3.6.4.	Überlebenszeitanalyse	28
3.6.5.	ROC-Analyse	28
4.	Ergebnisse	29
4.1.	Allgemeine Daten der Studienpopulation	29
4.2.	Troponin-Werte	30
4.3.	Allgemeine Ergebnisse des Risikoprofils	31
4.3.1.	Ergebnisse der präoperativen Datenerfassung	31
4.3.2.	Ergebnisse der operativen und postoperativen Datenerfassung	33
4.4.	Prädiktorenanalyse	35
4.4.1.	Univariate Regressionsanalyse Überleben	35
4.4.2.	Univariate Regressionsanalyse MACCE	36
4.4.3.	Multivariate Regressionsanalyse Überleben	39
4.4.4.	Multivariate Regressionsanalyse MACCE	39
4.5.	Verlaufsanalyse der postoperativen Troponin-Werte	42
4.5.1.	Verlauf des postoperativen Troponin-I	42
4.5.2.	Verlauf des postoperativen Troponin-T	45
4.5.3.	Verlauf des postoperativen Troponin-I-Ultra	47
4.6.	Überlebenszeitanalyse	49
4.6.1.	Überlebenszeitanalyse des Troponin-I- Kollektivs	49
4.6.2.	Überlebenszeitanalyse des Troponin-T- Kollektivs	52
4.6.3.	Überlebenszeitanalyse des Troponin-I-Ultra- Kollektivs	55

4.7.	ROC-Analyse	57
4.7.1.	ROC-Analyse Troponin-I-Kollektiv	57
4.7.2.	ROC-Analyse Troponin-T-Kollektiv	60
4.7.3.	ROC-Analyse Troponin-I-Ultra-Kollektiv	61
5.	Diskussion	62
5.1.	Patientenkollektiv	64
5.2.	Prädiktorenanalyse	65
5.3.	Verlaufsanalyse	70
5.3.1.	Verlauf des postoperativen Troponin-I	70
5.3.2.	Verlauf des postoperativen Troponin-T	71
5.4.	Langzeitüberleben	73
5.4.1.	Bedeutung des postoperativen Troponin-I für das Langzeitüberleben	73
5.4.2.	Bedeutung des postoperativen Troponin-T für das Langzeitüberleben	75
5.5.	ROC-Analyse	76
5.5.1.	ROC-Analyse Troponin I	76
5.5.2.	ROC-Analyse Troponin T	78
5.6.	Limitationen der Studie	79
6.	Zusammenfassung	81
7.	Kurzzusammenfassung (Deutsch)	85
8.	Abstract (Englisch)	86
9.	Literaturverzeichnis	87
10.	Abkürzungsverzeichnis	100
11.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	101
12.	Danksagung	102
13.	Lebenslauf	103

1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung in Deutschland und weltweit. Neben der Prävention und der frühzeitigen, gezielten Diagnostik spielt die schonende Therapie eine entscheidende Rolle in der Behandlung dieser Erkrankung. Die koronare Bypass-Operation (CABG) hat sich dabei in den letzten Jahrzehnten als eine gängige Methode zur Revaskularisierung der Koronararterien, insbesondere bei Mehrgefäßerkrankungen, etabliert und sich als symptomatisch und prognostisch vorteilhaft erwiesen (Neumann et al. 2019).

Der fortschreitende demographische Wandel führte dazu, dass über die letzten Jahre das Alter und die Anzahl der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Niereninsuffizienz) der Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, deutlich gestiegen sind (Cornwell et al. 2015, Thorsteinsson et al. 2016). Dementsprechend lag der Fokus der Forschung auf der Entwicklung schonenderer Operationsmethoden und Verbesserung der perioperativen Risikostratifizierung sowie des postoperativen Komplikationsmanagements, mit dem Ziel, die operative Mortalität zu senken und die langfristige Prognose der Patienten zu verbessern.

Nichtsdestotrotz sind herzchirurgischer Eingriff mit einem gewissen Grad an peri- und postoperativer Mortalität und Morbidität verbunden, die mit der zu Grunde liegenden Erkrankung und dem chirurgischen Prozedere an sich assoziiert sein können (Bowdish et al. 2020). Ein Faktoren der operationsbezogenen Mortalität sind der durch den Eingriff verursachte myokardiale Schaden beziehungsweise Infarktes (PMI) und die damit einhergehenden Komplikationen sowie der in den Jahren 1999 und 2000, durch die European Society of Cardiology (ESC) und das American College of Cardiology (ACC) benannte, mit koronaren Bypass-Operationen assoziierte Typ 5 Infarkt (Thygesen et al. 2007, Järvinen et al. 2014). Die multifaktorielle Ätiologie und die prognostische Bedeutung des perioperativen myokardialen Schadens (PMI) beziehungsweise des Typ 5 Infarktes sind und waren in den vergangenen Jahrzehnten Gegenstand zahlreicher Studien. Die Arbeitsgruppe um Thielmann et al. definierte 2017 auf Basis der bestehenden Literatur eine Liste ursächlicher Faktoren für den perioperativen Herzmuskelschaden. Ein Hauptfaktor war dabei die primäre myokardiale Ischämie, die durch eine Plaque-Ruptur oder Thrombenbildung sowie Fehlanlagen und Abknicken des transplantierten Bypasses entstehen kann. Weitere Faktoren waren die sekundäre Ischämie auf Basis unzureichender Oxygenierung,

durch Anämie, Tachyarrhythmie und kardialen bzw. hämodynamischen Schock sowie grundlegende Erkrankungen und Folgen der Operation wie Sepsis, akutes Nierenversagen oder Lungenembolien (Thielmann et al. 2017, Yau et al. 2008). Die Anlage eines kardio-pulmonalen Bypasses mit Abklemmung der Aorta, unzureichende Kardioplegie und die durch die Reperfusion freigesetzten Metabolite sowie Aktivierung von apoptose- und entzündungskatalysierenden Enzymen führen gleichermaßen zur perioperativen Myokardschädigung (Vaage et al. 1993, Cobbaert et al. 1997).

Die Inzidenz des PMI nach operativer Revaskularisation schwankt je nach Definition zwischen 6% und 30% (Hara et al. 2020, Weidenmann et al. 2020). Die Kurz- und Langzeitmortalität nach PMI liegt je nach Risiko-Adjustierung des einbezogenen Kollektivs und der angewandten Definition zwischen 4% und 7% sowie 9% und 28% (Järvinen et al. 2014, Pözl et al. 2022, Litwinowicz et al. 2022). Dementsprechend sind eine frühzeitige Diagnostik und eine schnelle postoperative Intervention unabdingbar, um die kurz- und langfristige Mortalität und Morbidität nach herzchirurgischen Eingriffen zu senken (Thielmann et al. 2006, Thielmann et al. 2017).

Der Nachweis hochempfindlicher und nahezu absolut myokardgewebespezifischer serologischer Biomarker, wie das Troponin I und T, revolutionierte seit den frühen 1990er Jahren die Diagnostik myokardialer Schädigungen. Erstmals konnten nun kleinste Schädigungen der Herzmuskelzelle mit einer hohen Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden (Mair 1996, Carrier et al. 2000, Apple et al. 2012). Die bis dato etablierten Biomarker wie die Kreatinkinase, ihr MB-Isoenzym sowie das Myoglobin konnten, auf Grund ihrer eingeschränkten Myokard-Spezifität, den Anforderungen einer exakten Diagnostik nicht im selben Maße erfüllen (Tzimas et al. 2008).

Die Messung kardialer Troponine fand erstmalig Anwendung in der Diagnostik der instabilen Angina pectoris und führte im Verlauf zu einer Neudefinition des Myokardinfarktes durch die European Society of Cardiology (ESC) und das American College of Cardiology (ACC) 1999, die auch den Typ 5 Myokardinfarkt neu konkretisierten (Thygesen et al. 2007).

Dabei lässt sich mit Hilfe der im Serum zirkulierenden Biomarker nicht nur auf das Vorhandensein, sondern auch auf die Größe, Schwere und Art des Schadens schließen. So konnten Giannitsis et al. und Arruda-Olson et al. in ihren Studien einen signifikanten

proportionalen Zusammenhang von Infarktgröße und Freisetzung aufzeigen (Giannitsis et al. 2008, Arruda-Olson et al. 2011).

Bezüglich der Schwere und Art des Schadens wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Grundlegende Arbeiten aus den 90er Jahren von Kauts et al., Rempiss et al. und Bleier et al. beschrieben eine frühe Freisetzung des im Zytosol zirkulierenden Troponins, das bei minimaler Schädigung des Myokards durch „zytosolische Lecks“ austritt. Im Rahmen der Reperfusion oder des anhaltenden Sauerstoffmangels wird eine, auf der Zerstörung der Myofibrillen basierende, spätere cTn-Freisetzung beschrieben (Kauts et al. 1991, Rempiss et al. 1994, Bleier et al. 1998). Aktuelle Arbeiten von Mair et al. und Hammarsten et al. interpretierten die Kinetik des cTn deutlich differenzierter. So kann eine frühe cTn-Freisetzung auch als Manifestation reversibler Kardiomyozytenverletzung und gezielter Apoptose gewertet werden und nicht unbedingt als Zeichen einer Myokardnekrose. Länger anhaltende cTn-Erhöhungen (>24 h) weisen dagegen auf ein langsames Auswaschen lokaler Myokardverletzungen, Nekroptose und granulomatösen Umbau hin (Mair et al. 2018, Hammarsten et al. 2018).

Die Verwendung der kardialen Biomarker in der Diagnostik von Herzmuskelschäden gewann auch im Fachbereich der Herzchirurgie in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung. So reflektieren perioperative Troponin-Freisetzungen den myokardialen Schaden, der zum einen im Zuge des operativen Prozederes an sich, zum anderen durch bereits genannte Komplikationen entsteht. Zudem sind sie für die Diagnostik des perioperativen Myokardinfarktes (PMI) und Typ 5 Infarktes unabdingbar geworden (Källner et al. 1994, Carrier et al. 2000, Babuin et al. 2005, Fransen et al. 2002). Neben der CK-MB und vor Einführung der kardialen Troponine basierte die Diagnostik des perioperativen Infarktes auf pathologischen Veränderungen des EKG, Wandbewegungsstörung in der Echokardiographie, der Bewertung des klinischen Verlaufs und neu aufgetretenen Thoraxschmerzen (Chaitman et al. 1983, Bateman et al. 1984). Perioperative Myokardinfarkte verlaufen jedoch in vielen Fällen klinisch stumm und gehen häufig ohne eindeutige Veränderungen des EKG oder der Echokardiographie einher (Svedjeholm et al. 1998, Landesberg et al. 2009). Durch die Einführung kardialer Troponine in der Herzchirurgie wurde die Diagnostik des perioperativen Infarktes deutlich differenzierter und genauer (Holmvang et al. 2002, Onorati et al. 2005). Eine Studie aus dem Jahr 1998 von Bonnefoy et al. benannte

dabei das Troponin I als sensitiveren Biomarker im Vergleich mit dem Troponin T in der Diagnostik der per EKG gesicherten Myokardischämie (Bonney et al. 1998).

So erlauben Troponin-Messungen das Erkennen myokardialer Schäden auch ohne die Manifestation von Infarktkriterien. Jahrelang existierte diesbezüglich keine einheitliche Definition. Erst 2017 entwickelten Thielmann et al. erstmals, auf Basis der gängigen Literatur, eine einheitliche Definition des perioperativen myokardialen Schadens, in Abgrenzung vom Typ 5 Infarkt. Im Fokus standen dabei isolierte Troponin-Erhöhungen über das Siebenfache (cTnT) und 20-fache (cTnI) des jeweiligen Referenzwertes ohne pathologische EKG-Veränderungen beziehungsweise klinische oder echokardiographische Manifestationen. Die Studie verweist dabei auch auf die prognostische Bedeutung erhöhter perioperativer Biomarker (Thielmann et al. 2017).

Die Annahmen, dass die kardialen Troponine neben ihrer diagnostischen Eignung auch als Prognosefaktor für das Überleben nach akutem Zelluntergang im Rahmen einer Myokardischämie geeignet sind, konnte schon frühzeitig in zahlreichen Arbeiten bestätigt werden. In den frühen 1990er Jahren beschrieben erste Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen starkem Troponin-Anstieg und erhöhter 30-Tage-Mortalität nach akutem Myokardinfarkt sowie bei instabiler Angina pectoris (Hamm et al. 1995, Antman et al. 1996). Selbiges konnte auch für andere kardiale Erkrankungen wie Kardiomyopathien, Klappenerkrankungen oder pulmonal-arterielle Hypertonien nachgewiesen werden (Eggers et al. 2017).

Im Rahmen von interventionellen Katheter-Verfahren erlaubte diese Erkenntnis erstmals die prä- und postinterventionelle Prognosestellung sowie Risikoabschätzung, die vormals nur anhand klinischer Parameter und subjektiver Einschätzung des Untersuchers erfolgte (Nienhuis et al. 2008).

Aber auch im Fachbereich der Herzchirurgie und speziell bei koronaren Bypass-Operationen mit einem zunehmend älteren und multimorbideren Patientenkollektiv besteht ein großes Interesse an der Verbesserung der perioperativen Risikostratifizierung und dem frühzeitigen Erkennen komplikationsreicher Verläufe.

Die Bestimmung kardialer Biomarker vor elektiven Bypass-Operationen sowie Notfall-eingriffen im Rahmen eines ST- und Nicht-ST-Hebungsinfarktes erwies sich dabei als ein wertvoller Indikator für das operative Risiko und etablierte sich in vielen Zentren als Standard (Thielmann et al. 2005). Einige Studien bescheinigten der präoperativen

Troponin-Messung zudem eine sehr gute unabhängige prognostische Vorhersagekraft, die es erlaubt, Patientengruppen mit erhöhtem kurz- und auch langfristigem Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zu identifizieren (Carrier et al. 1998, Lyon et al. 2003, Thielmann et al. 2017). Die Ergebnisse zweier aktueller Studien von Beller et al. und Morone et al. schränken diese Aussage jedoch ein und beschreiben die stärkste prognostische Vorhersagekraft in Kombination mit anderen Risikofaktoren (Beller et al. 2018, Morone et al. 2020).

Dem hingegen etablierte sich die postoperative Biomarker-Bestimmung noch nicht in den klinischen Alltag herzchirurgischer Zentren. Dabei wurden bereits Anfang bis Mitte der 2000er Jahre erste Arbeiten zur Bedeutung kardialer Troponine nach herzchirurgischen Eingriffen publiziert, die zusammenfassend eine gute prognostische Vorhersagekraft für das kurzzeitige Outcome aufzeigen konnten (Lasocki et al. 2002, Fellahi et al. 2003, Croal et al. 2006, Cosgrave et al. 2006, Adabag et al. 2007). Trotz dieser Ergebnisse verlor die Thematik in den vergangenen zehn Jahren deutlich an Bedeutung. Die Ursachen dieser Entwicklung sind multifaktoriell und lassen sich auf die geringe Anzahl und dem eher diagnostischen und definitions-gerichteten Fokus zahlreicher Studien sowie der Festlegung genauer Cut-Off-Werte, deren klinische Anwendungen häufig nicht praktikierbar waren, zurückführen (Thygesen et al. 2022). Die sehr heterogenen Patientenkollektive, die Einbeziehung verschiedener herzchirurgischer Eingriffe sowie die zu Grunde liegenden Endpunkte wirkten einer Verallgemeinerung und Zusammenführung der Studienergebnisse stark entgegen (Petäjä et al. 2009).

Seit kurzer Zeit rückt die Thematik jedoch wieder zunehmend in das Zentrum der Forschung. Zentrale Themen sind dabei erneut die Neudefinition des perioperativen Typ 5 Infarktes sowie die Differenzierung von operationsbedingten und durch Komplikationen verursachten Schaden (Thygesen et al. 2022). In einer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2022 der Arbeitsgruppe Pözl et al., die in Zusammenarbeit der Universitätskliniken Innsbruck und Essen entstand, wurde die prognostische Bedeutung vier gängiger Infarkt-Definitionen untersucht. Dabei zeigte sich, dass die rein auf Biomarker-Erhöhung basierenden Definitionen hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte und prognostischen Vorhersagekraft den kombinierten Definitionen wie der "Fourth universal Definition" unterlegen sind (Pözl et al. 2022). Im Rahmen der Entwicklung zukünftiger prognoseorientierter

Definitionen sind diese Ergebnisse von Bedeutung (Thygesen et al. 2022). Ebenfalls 2022 publizierte eine große Arbeitsgruppe im New England Journal of Medicine eine umfassende Studie, in der die prognostische Bedeutung des hoch-sensitiven Troponin I für das 30-Tage-Überleben analysiert wurde. Dabei zeigte sich, dass prognostisch ungünstige Troponin-Werte weit über den Grenzwerten der geltenden Definitionen liegen (Devereaux et al. 2022).

Trotz des zunehmenden Interesses und der größer werdenden Zahl an Studien bleiben noch einige Fragen bezüglich der postoperativen Biomarker-Messung offen, deren Beantwortung Ziel der vorliegenden Dissertation ist.

2. Fragestellung

Die vorliegende Dissertation untersucht und vergleicht die prognostische Wertigkeit verschiedener kardialer Biomarker für das Kurz- und Langzeit-Outcome nach elektiven koronaren Bypass-Operationen unter vier spezifischen Gesichtspunkten:

1. Die Stellung der perioperativen kardialen Biomarkermessung als unabhängiger Risikofaktor für das kurz- und langfristige Überleben sowie für postoperative Ereignisse unter Berücksichtigung etablierter Risikofaktoren
2. Der Vergleich der Troponin-Freisetzung von Patienten mit komplikationsreichen und komplikationsfreien klinischen Verläufen sowie die Differenzierung zwischen operations- und komplikationsbedingtem Myokardschaden anhand einer postoperativen Verlaufsanalyse zweier Troponin-Isoformen und eines ultra-sensitiven Troponin-Immunoassays über 72 Stunden
3. Die Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der kardialen Biomarker für die Langzeitmortalität und -morbidity für einen postoperativen Zeitraum von bis zu zehn Jahren
4. Die Bestimmung klinisch relevanter und praktizierbarer Cut-off-Werte sowie des prognostisch wertigsten Bestimmungszeitpunktes

In allen Bereichen der Studie erfolgt die Analyse und der Vergleich der beiden gängigen Troponin-Isoformen und eines ultra-sensitiven Immunoassays.

3. Material und Methoden

3.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzt sich aus insgesamt 1030 Patienten zusammen, die im Zeitraum von Juli 2008 bis November 2018 in der Abteilung Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Essen und dem Herzzentrum Essen-Huttrop operiert wurden.

Die Auswahl erfolgte dabei anhand mehrerer Kriterien. So wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich im oben genannten Zeitraum einer elektiven koronaren Bypass-Operation in On-Pump-Technik unterzogen. Patienten, die im Rahmen eines ST-Hebungsinfarktes (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI), einer instabilen Angina Pectoris oder im Rahmen einer Notfallsituation operiert wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zudem erfolgte der Ausschluss der Patienten, die einem erneuten Eingriff, einer Klappenoperation, Operationen von Herzfehlern, Vorhofverschlüssen, MAZE-Operationen oder einem kombinierten Eingriff unterzogen wurden. Als weiteres Auswahlkriterium wurde die präoperative Biomarkermessung hinzugezogen. So wurden Patienten mit bereits präoperativ erhöhten Biomarkern oberhalb des laborspezifischen Referenzwertes, die einen bereits vorhandenen Myokardschaden aufzeigten, nicht berücksichtigt. Nach stationärer Aufnahme erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und Einverständnissgabe sowie nach Genehmigung durch die Ethikkommission ein standardisiertes prä- und postoperatives Prozedere. All jene Patienten, die auf Grund mangelnder Rückmeldungen über den aktuellen Gesundheitsstatus eine Nachverfolgungszeit von unter einem Jahr aufzeigten, wurden ebenfalls abschließend aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Im Rahmen des standardisierten Protokolls wurden in den beiden Kliniken jeweils unterschiedliche Troponin-Assays verwendet. Bei 607 Patienten des Universitätsklinikums Essen wurde das Troponin-I-Assay (cTnI) genutzt, wo hingegen bei 337 Patienten des Herzzentrums Essen-Huttrop statt Troponin-I das Troponin-T-Assay (cTnT) angewendet wurden. Bei 86 Patienten des Klinikums, die im Zeitraum zwischen September 2015 und Januar 2018 operiert wurden, erfolgte die Detektion des Troponin I mit dem zu diesem Zeitpunkt neu eingeführten Immunoassay Troponin-I-Ultra (us-cTnI).

Eine präoperative Selektion bezüglich Geschlecht, Alter oder Vorerkrankungen und dem damit einhergehenden Operationsrisiko wurde nicht durchgeführt.

3.2. Datenerfassung

Die Erhebung der Daten wurde nach der Genehmigung durch die lokale Ethikkommission (Ref#08-3683) und der Einwilligung der Patienten nach ausführlicher Aufklärung durchgeführt. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der guten klinischen Praxis und der Deklaration von Helsinki an zwei Universitätskliniken durchgeführt und bei "ClinicalTrials.gov" registriert (ID: NCT01406678; NCT01956708). Die Erfassung der Daten erfolgte aus den zusammengefassten Datenbanken und Krankenakten des Universitätsklinikums Essen sowie des Herzzentrums Essen-Huttrop aus dem großen Datensatz der randomisierten RIPC-Studie des Universitätsklinikums unter Selektion der Interventionsgruppe. Die Daten wurden gemäß des Datenschutzes der Patienten anonymisiert. Die Erhebung erfolgte durch die Auswertung von Anamnesebögen, Arztbriefen, Labor- und OP-Berichten sowie Protokollen, Verlegungs- und Entlassungsbriefen, um sowohl das Risikoprofil der Patienten als auch den postoperativen Verlauf nachzuvollziehen. Die Langzeit Verlaufskontrolle erfolgte durch Anrufe beziehungsweise standardisierte Anschreiben (Abbildung 1) an die Patienten und durch Anfragen an die Einwohnermeldeämter der Stadt Essen und umliegender Städte. Die letzte Nachverfolgung und Aktualisierung der Überlebensdaten erfolgte im Februar 2021.

Die Dokumentation der Daten wurde mit Microsoft Excel durchgeführt (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Die Errechnung der Statistik erfolgte mittels IBMs SPSS 18.0 Software (SPSS, Chicago, IL, USA).

Abbildung 1 Fragebogen der Nachverfolgung

Patientenname:

OP-Datum:

ausgefüllt am:

Die **NYHA-Klassifikation** ist ein Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz in bestimmte Stadien nach klar definierten Kriterien. Üblicherweise orientiert sich die Therapie der Herzinsuffizienz an der NYHA-Klassifikation.

NYHA-Klasse I

Keine Einschränkung der Belastbarkeit. Vollständiges Fehlen von Symptomen oder Beschwerden bei Belastung bei diagnostizierter Herzkrankheit.

NYHA-Klasse II

Leichte Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung, Auftreten von Symptomen bei stärkerer Belastung.

NYHA-Klasse III

Starke Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe, Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung.

NYHA-Klasse IV

Dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe.

Welche NYHA-Einstufung trifft auf Sie zu?

I	II	III	IV
---	----	-----	----

Nachfolgend haben wir noch Fragen zu Ihrem derzeitigen Gesundheitszustand.

Bitte kreuzen Sie an, ob eines oder mehrere Ereignisse nach der Operation eingetreten sind:

Ereignis	wenn Ja, Datum				
1. Angina Pectoris (anfalsartiger Schmerz in der Brust) _____	<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </table>	ja	nein	ja	nein
ja	nein				
ja	nein				
2. Herzinfarkt _____	<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </table>	ja	nein		
ja	nein				
3. Schlaganfall _____	<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </table>	ja	nein		
ja	nein				
4. Andere Gefäßerkrankungen (PAVK etc.) _____	<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </table>	ja	nein		
ja	nein				
5. Herzrhythmusstörungen: _____	<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </table>	ja	nein	ja	nein
ja	nein				
ja	nein				
a. Vorhofflimmern _____	<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </table>	ja	nein		
ja	nein				
chronisch oder wiederkehrend _____	<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </table>	ja	nein		
ja	nein				

b. andere _____

ja	nein
----	------

c. Schrittmacherimplantation

Patientenname:

OP-Datum:

ausgefüllt am:

Ereignis	wenn Ja, Datum
----------	----------------

6. Erneute Katheteruntersuchung nach OP

ja	nein
----	------

ja	nein
----	------

7. Stent-Implantation nach OP

ja	nein
----	------

8. Erneute Operation am Herzen

Kommentar (optional): _____

Wenn sie noch Fragen zur Studie haben, können wir sie gern telefonisch kontaktieren.
Bitte kreuzen sie dazu unser Feld „Rückruf: ja/nein“ an.

Bitte um Rückruf?

ja	nein
----	------

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Geduld und Mühe.

Standardisiertes Anschreiben an alle eingeschlossenen Patienten der RIPC-Studie, RIPC = remote ischemic preconditioning, NYHA = Klassifikation der New York Heart Association, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.3. Operatives Prozedere

3.3.1. Operationsvorbereitung

Die Einweisung der Patienten dieser Studie erfolgte durch niedergelassene Hausärzte und Kardiologen (niedergelassene, externe und hausinterne). Die Diagnostik, Indikationsstellung zur Operation und Planung der weiteren postoperativen Therapie wurden nach hausinternem Standard durchgeführt.

Im Zuge der Aufnahme der Patienten erfolgte eine ausführliche Anamnese, in der die aktuellen Beschwerden, körperliche Belastbarkeit, Komorbiditäten, Risikofaktoren und eventuelle Voroperationen erfragt wurden. Es folgte eine eingehende ganzkörperliche Untersuchung mit detaillierter Erfassung und Dokumentation klinischer Zeichen, die auf eine kardiale Schädigung beziehungsweise Vorerkrankung zurückzuführen sind. Unter anderem lag hier der Fokus auf Zeichen einer Herzinsuffizienz (obere Einflusstauung etc.) sowie Auskultationsbefunden, zwecks Ausschluss eines Klappenvitiums, einer Herzrhythmusstörung oder eines angeborenen Herzfehlers. Des Weiteren erfolgte die Kontrolle der Vitalparameter wie Blutdruck, Puls und Pulsqualität sowie eine Beurteilung des peripheren Gefäßstatus, letzteres im Hinblick auf die Eignung des Gefäßes zum späteren Graft (Allen-Test bei Arteria radialis Graft).

Zum Ausschluss einer potenziellen oder Bestätigung einer vorhandenen Herzrhythmusstörung sowie Erregungsrückbildungsstörung (ERBS) fand eine rhythmologische Untersuchung mittels 12-Kanal-EKG statt. Anschließend wurde eine echokardiographische Untersuchung zur Ermittlung einer Herzinsuffizienz, der links- und rechtsventrikulären Auswurfleistung, von Wandbewegungsstörungen sowie Klappenvitien durchgeführt.

Im Hinblick auf eine bereits bestehende signifikante Myokardschädigung wurden die myokardspezifischen Biomarker Troponin I und T, ultra-sensitive Troponin I, CK-MB und Myoglobin als Teil des Studienprozederes bestimmt.

Die anschließende Operationsvorbereitung und Aufklärung erfolgten nach hausinternem Standard. Die letzte orale Nahrungsaufnahme fand spätestens acht Stunden, die letzte orale Flüssigkeitsaufnahme spätestens sechs Stunden vor dem Transfer in den Operationsbereich statt. Es erfolgte die präoperative anästhesistische Vorbereitung, die Anlage eines invasiven und peripheren Vitalwertemonitorings sowie das Schaffen großvolumiger zentraler und peripherer venöser und arterieller Zugänge.

3.3.2 Intraoperatives Vorgehen

Die Patienten wurden unter Intubationsnarkose und Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine operiert. Die Eingriffe begannen standardmäßig mit einer medianen Sternotomie. Anschließend wurde eine Kanüle in die Aorta ascendens eingeführt. Zwei weitere Kanülen wurden zum einen über das rechte Herzohr in die Vena cava superior und zum anderen in die Vena cava inferior eingelegt (Two-stage-Kanülentechnik). Die gesamte Operation verlief unter milder Hypothermie ($>32^{\circ}\text{C}$). Die durchschnittliche Aortenklemmzeit betrug am UK-Essen 60 Minuten, in Essen-Huttrop im Schnitt 45 Minuten. Zur Hemmung der Herzkontraktion wurde gekühlte und kristalloide Bretschneider-Kardioplegielösung (Custodiol®) infundiert. Für eine verbesserte und homogene kardiale Protektion wurde zusätzlich über einen Koronarsinuskatheter retrograd kardioplegische Lösung in die Koronargefäße und nach erfolgter Anlage in die distalen Anastomosen appliziert. Um eine aktivierte Koagulationszeit von 400 Sekunden zu erreichen, wurden 300-400 IE/kg KG Heparin injiziert. Als Transplantat wurden die linke oder rechte Arteria thoracica interna, die Arteria radialis und die Vena saphena magna verwendet.

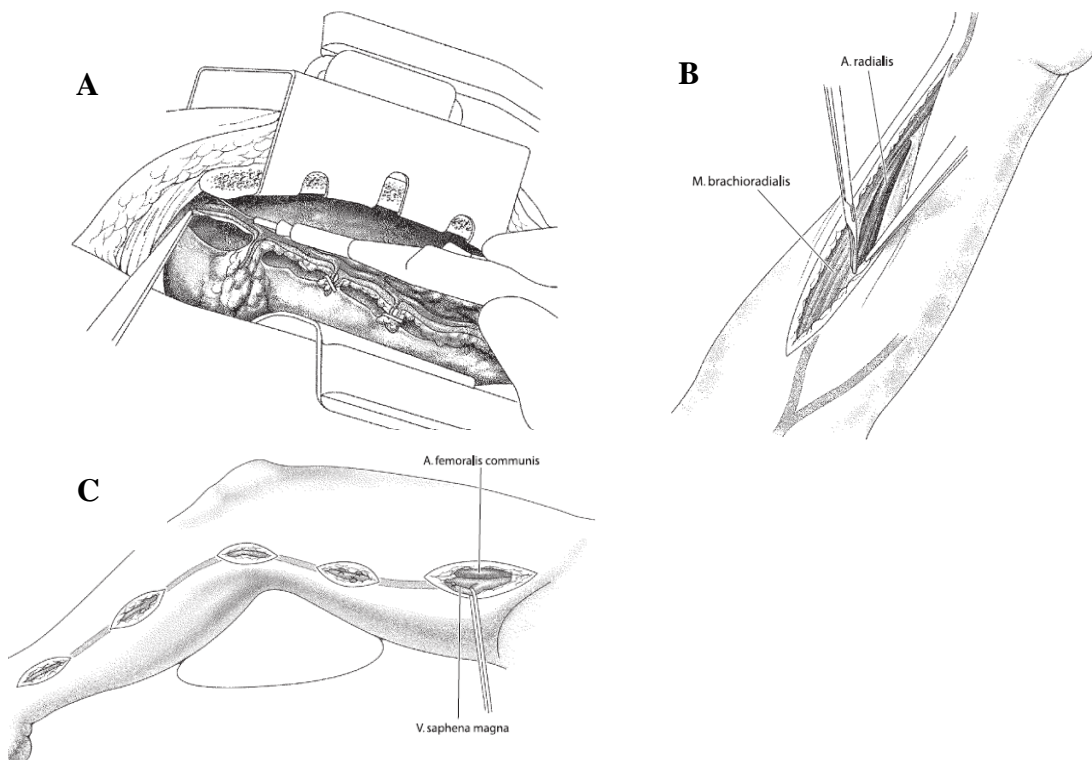


Abbildung 2

A. Präparation der linken A. mammaria interna, B. Offene Radialispräparation, C. Offene Venenentnahme mittels Brückentechnik

Quelle: Zeimer G. (2010) Herzchirurgie, 3. Auflage (Springer Nature AG & Co. KGaA)

Kapitel: Koronare Herzkrankheit (Cremer J., Schöttler J.) Seiten 573–577

Diese wurden nach standardisiertem Prozedere entnommen beziehungsweise frei präpariert. Nach Anlage der Bypässe erfolgte die routinemäßige Durchflussmessung mittels Doppler-Sonographie. Nach der Wiedereröffnung der Aorta wurde eine Wiederaufwärmung auf 37°C durchgeführt.

Für die postoperative Umkehr der Heparinwirkung wurde Protamin verwendet. Standardmäßig wurde den Patienten postoperativ 500 mg Aspirin innerhalb der ersten sechs Stunden verabreicht, gefolgt von einer täglichen Gabe von 100 mg Aspirin. Die intraoperative Anlage einer IABP erfolgte bei Patienten, die eine besondere Notwendigkeit zur Unterstützung durch inotrope, kreislaufferhaltene Medikamente aufwiesen oder hämodynamischen Komplikationen vorlagen.

Die invasive Messung von arteriellem Blutdruck und zentralvenösem Druck wurde in dem postoperativen Untersuchungszeitraum kontinuierlich weitergeführt.

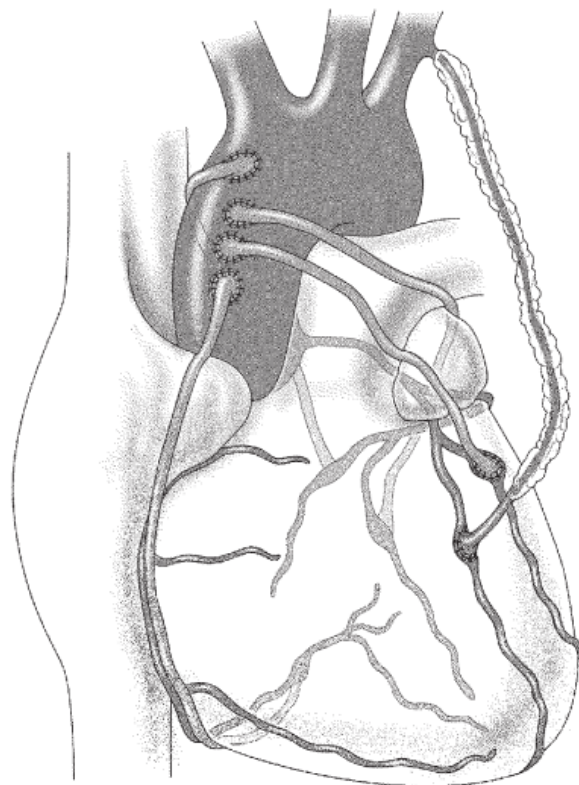


Abbildung 3

Standardkonzept Koronarchirurgie: LIMA auf RIVA in Kombination mit Venenbypasses. LIMA linke A. mammaria interna; RIVA Ramus interventricularis anterior

Quelle: Zeimer G. (2010) Herzchirurgie, 3. Auflage (Springer Nature AG & Co. KGaA)

Kapitel: Koronare Herzkrankheit (Cremer J., Schöttler J.) Seiten 571

3.3.3. Postoperatives Vorgehen

Postoperativ gelangten die Patienten intubiert und beatmet auf die Intensivstation. Dort erfolgte die intensive postoperative Überwachung. Zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks von über 65 mmHg erhielten die Patienten, bei unzureichendem Anstieg des Drucks unter Volumenzufuhr, eine forcierte Therapie mit dem Katecholamin Suprenin in der standardisierten Dosis 0,04 mg pro ml kristalloider Lösung. Je nach Wachheitszustand und Eigenständigkeit der Atmung wurde die Beatmungsform ausgewählt. Das intraoperative Monitoring mittels invasiver Messung von arteriellem Blutdruck und zentralvenösem Druck wurde während des postoperativen Intensiv-Aufenthaltes weitergeführt. Zusätzlich wurde die Diurese, die Volumenzufuhr und der Volumenverlust sowie Laborparameter kontrolliert. Zur frühzeitigen Detektion postoperativer Komplikationen erfolgte die regelmäßige Untersuchung mittels eines 12-Kanal-EKG, einer Echokardiographie und der Messung kardiospezifischer Biomarker. In den ersten sechs Stunden nach der Operation wurde zudem 500 mg Acetylsalicylsäure intravenös verabreicht, sofern keine signifikanten Blutungen auftraten. Im Zuge von transfusionsbedürftigen Blutungen erfolgte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und anderen Blutbestandteilen gemäß der geltenden Leitlinie und Vorgaben der deutschen Bundesärztekammer. Im Rahmen von Komplikationen wie einer Perikard-Tamponade mit kardiogenem Schock oder eines Verschlusses eines Bypasses wurde, je nach Ausmaß der Komplikation, ein frühzeitiger interventioneller oder operativer Eingriff durchgeführt. Bei neurologischen und neuropsychologischen Veränderungen erfolgte im Verlauf die leitliniengerechte Behandlung.

Patienten mit komplikationslosem intensivstationärem Verlauf und Aufwachphase gelangten nach der Extubation und Entfernung der in der Operation eingelegten Schrittmacherelektroden auf die Intermediate-Care-Station und anschließend auf die Normalstation. Dort folgten die regelmäßigen Wund- und Verlaufskontrollen sowie laborchemische Untersuchungen. Die poststationäre Nachsorge der Patienten wurde durch niedergelassene Kardiologen, Chirurgen und Hausärzte sichergestellt.

In der Zeit der Nachsorge erfolgten regelmäßige Abfragen des Gesundheitsstatus durch Anrufe, standardisierte Anschreiben sowie Rückmeldungen der Einwohnermeldeämter.

3.4. Postoperative Messparameter

Im Zuge des perioperativen Prozedere erfolgten neben der interventionellen und bildgebenden Diagnostik regelmäßige laborchemische Untersuchungen. Im klinischen Kontext lag der postoperative Fokus der Laboruntersuchungen auf der Blutungs- und Infektionsdiagnostik sowie dem Erkennen schwerer Organ- und Gerinnungsstörungen.

Von zentraler Bedeutung für diese Studie war jedoch die Diagnostik perioperativer Herzmuskelschäden. Hierzu etablierten sich in den vergangenen Jahren mehrere Systeme. Führende laborchemische Parameter der Diagnostik myokardialer Schäden sind dabei die Kreatinkinase und ihr MB-Isoenzym sowie die Bestandteile des kardialen Troponin-Komplexes. Für die vorliegende Arbeit wurde die Messung der Biomarker einmalig präoperativ und nach einer Stunde sowie nach sechs, zwölf, 24, 48 und 72 Stunden postoperativ durchgeführt. Für die Abnahme der Laborparameter wurde eine venöse Punktion durchgeführt. Der Transport der Blutproben erfolgte ungekühlt in Serum-Monovetten® mit einem beschichteten Granulat und Polyacrylester. Die Analysen der Blutproben wurden je nach Troponin-Immunoassay im Zentrallabor des Universitätsklinikums Essen und im Medizinischen Versorgungszentrum für Labormedizin und Mikrobiologie Ruhr GmbH in Essen für das Herzzentrum Huttrop durchgeführt.

Im Falle der Messung der CK-MB wurde für diese Studie nur der höchste Wert im oben genannten Zeitraum festgehalten. Die Troponin-Werte wurden vollständig dokumentiert und dienten der Verlaufsanalyse. Weitere Biomarker wie das Myoglobin, die Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die im Rahmen eines Myokardschadens freigesetzt werden, wurden auf Grund ihrer geringen Myokardspezifität erfasst, jedoch nicht für diese Studie verwendet.

Die apparative Diagnostik erfolgte perioperativ mittels eines 12-Kanal-EKG und einer Echokardiographie. Letzteres diente neben dem Erkennen von Wandbewegungsstörungen auch der prä- und postoperativen Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Bei vier Patienten des Kollektivs wurde auf Grund eines Bypass-Verschlusses eine koronare Angiographie durchgeführt und beschichtete Stents in die transplantierten Bypässe eingeführt.

3.5. Kardiale Biomarker

3.5.1. CK-MB - Messparameter und Testverfahren

Die Creatin-Kinase-MB (CK-MB) zählt seit vielen Jahren in Deutschland zu den Standard-Biomarkern in der Diagnostik myokardialer Schäden. Sie besitzt ein Molekulargewicht von circa 86 kD und ist ein Isoenzym der Creatin-Kinase (CK), die ubiquitär in allen Muskelzellen des Körpers vorliegt und für die Phosphorylierung von Adenosindiphosphat (ADP) zu Adenosintriphosphat (ATP), die so genannte "Lohmann-Reaktion", in den Zellen verantwortlich ist. Das Isoenzym CK-MB setzt sich dabei aus den zwei Untereinheiten M (muscel) und B (brain) zusammen und liegt mit einem Anteil von 2 bis 3% in den Skelettmuskeln und mit 5 bis 35% in den Herzmuskelzellen im Verhältnis zur Gesamt-CK vor (Apple 1992). Neben der CK-MB sind die Isoenzyme CK-MM und CK-BB sowie die mitochondriale CK (CK-MiMi) und die im Plasma zirkulierende Makro-CK in unterschiedlichen Mengen in den Muskelzellen verteilt. Die diagnostische Wertigkeit dieser Isoenzyme fußt auf der unterschiedlichen Konzentration der Enzyme in den jeweiligen Muskelgruppen. So liegt die CK-MB im Verhältnis zu anderen Isoformen im Verhältnis zur Gesamt-CK-Konzentration in deutlich höherer Konzentration vor. Die Ursache der CK-Freisetzung kann dabei traumatischer, ischämischer, immunologischer, toxischer oder infektiöser Genese sein. Eine pathologische Veränderung der Zellen ist jedoch nicht zwangsläufig die Ursache der Freisetzung. So kommt es auch im Rahmen starker körperlicher Tätigkeiten zu einer CK-Freisetzung (Wallimann et al. 1992).

Jahrelang galt die Messung der CK-MB im Verhältnis zur Gesamt-CK als Goldstandard in der Diagnostik myokardialer Schäden. Durch die Freisetzung aus Skelettmuskelzellen kommt es aber häufig zu Einschränkungen der Spezifität in der Detektion von Herzmuskelläsion. Neuere Methoden, die auf der Verwendung monoklonaler Antikörpern basieren, lösten in der jüngeren Vergangenheit die enzymatische CK-MB-Bestimmung ab, konnten allerdings die grundlegenden Nachteile des Biomarkers nicht entscheidend verbessern (Adams et al. 1993, Collinson et al. 1995).

Die Messung der CK-MB erfolgte durch Immuninhibition mit spezifischen Antikörpern, die die CK-M-Untereinheiten hemmen. Die Restaktivität an CK-B-Untereinheiten wurde nach IFCC-Standard bestimmt. Für unsere Patienten wurde das Analysegerät der Firma DiaSys Diagnostic Systems GmbH mit einem Cut-Off von < 25 U/l verwendet.

3.5.2. Kardiale Troponine

Die Troponine spielen als Teil des Troponin-Tropomyosin-Komplexes eine entscheidende regulatorische Rolle in der Funktion des kontraktiven Apparates der quergestreiften Muskulatur. Die drei in der menschlichen Muskulatur vorkommenden Proteine Troponin I (TnI), T (TnT) und C (TnC) bilden zusammen den Troponin-Komplex, der über das Tropomyosin an Aktin gebunden ist. Die drei Isoformen haben dabei eine spezifische Funktion innerhalb des kontraktiven Apparates. Das cTnI hemmt die Wechselwirkung des Aktin-Myosin-Komplexes bei der Kontraktion, das TnC fungiert als Calcium-bindende Untereinheit und das TnT ist das Bindeglied des Troponin-Komplexes und des dünnen Filaments aus Aktin und Tropomyosin. Im postnatalen Körper kommen sowohl das TnI als auch das TnT im Herzmuskel und im langsamen sowie schnellen Skelettmuskel in jeweils drei Isoformen vor. Die kardiale Isoform weist an ihren N-terminalen Enden zusätzlich spezifische Aminosäureresiduen auf. Das TnC wird in nur einer Isoform in allen Muskelzellen exprimiert (Knowles et al. 2012, Marston et al. 2020).

Jede Isoform wird von einem individuellen, eigenen Gen kodiert. Die Gene der kardialen Isoform befinden sich auf dem langen Arm der Chromosomen 1 (cTnT) und 19 (cTnI). In den Muskelzellen liegt ein großer Teil der Troponine an Myofibrillen gebunden vor. Nur etwa 3 bis 8% befinden sich im zytoplasmatischen Pool. Der große Teil des Troponins ist an Myofibrillen gebunden. Im Rahmen einer Schädigung kommt es initial zur Freisetzung des ungebundenen Troponins. Die zugrunde liegende Pathophysiologie dieser Freisetzung basiert auf der Erhöhung des intrazellulären Calciums und dem Absinken des pH-Wertes. Dies führt zur Aktivierung spezifischer Enzyme (z.B. Caspasen) sowie Freisetzung und Degenerierung des zytoplasmatischen Troponins. Im Zuge größerer, anhaltenderer Zellschäden kommt es entweder direkt zur Aktivierung des Apoptose Pathway oder der lysosomalen Enzyme bei der Zellnekrose und zur Schädigung des kontraktiven Apparates (Hickman et al. 2010, Mair et al. 2018, Hammarsten et al. 2018)

Der Nachweis der Troponine im Blut erfolgt mittels Immunoassays mit verschiedenen Antikörpern, die gegen die auf den Antigenen lokalisierten Epitopen gerichtet sind.

3.5.3. Troponin I – Messparameter und Testverfahren

Das Troponin I ist Teil des Troponinkomplexes. Es ist reversibel in einer Ausstülpung des Troponin C gebunden und hat als Regulationsprotein der Aktinmyosin-ATPase eine inhibitorische Funktion im Rahmen der Muskelaktivität. Es besteht aus 209 Aminosäuren, hat eine Molekülmasse von 24 kDa und besitzt eine Halbwertszeit von 25 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance von mehr als 60 ml/min (Marston et al. 2020).

Das TnI besteht aus einer N-terminalen Region (NcTnI), einem IT-Arm, einem Schalterpeptid und einer C-terminalen Region. Erstere wird ausschließlich im Herzmuskel exprimiert und dient mit zwei Serinresiduen an Position 22 und 23 der Phosphorylierung durch die Proteinkinase A, die die Affinität des cTnI an das cTnC reguliert. Der IT-Arm besitzt eine strukturelle Funktion. Das Schalterpeptid dient der direkten Interaktion mit der Aktin-Tropomyosin-Kette und der Inhibition der Aktinmyosin-ATPase. Die C-terminale Region ist bei niedrigen Calcium-Konzentrationen an das Aktin gebunden. Im Zuge steigender Calcium-Konzentrationen erfolgt eine Rotation der C-terminalen Region, wodurch es zu einer Lösung der Bindung zum Aktin kommt (Blumenschein et al. 2006, Zamora et al. 2016).

Die Phosphorylierung der N-terminalen Region ist zudem für die Entstehung von vier verschiedenen Troponin-Formen, die einen Einfluss auf die Antikörperspezifität der jeweiligen Immunoassays haben, von großer Bedeutung. Die Antikörper der Immunoassays sind dementsprechend gegen die zentralen Teile des Moleküls gerichtet (Aminosäurerest 30 bis 110), da diese nicht der hohen Variabilität der anderen Regionen unterliegen (Roffi et al. 2016). Aktuell existieren mehr als 20 Testsysteme für Troponin I. Für unsere Patienten wurde der “Siemens Dimension Xpand“ mit einem Cut-off-Wert von 0,07 ng/ml, verwendet.

Bei 86 Patienten wurde das Sensitivere Troponin I-Ultra Immunoassay genutzt. Dieses wurde im August 2014 am UK-Essen eingeführt und basiert auf einem Sandwich-Immunoassay. Es zeichnet sich durch eine höhere Sensitivität in der Erkennung eines erhöhten Troponin I-Spiegels sowie einen Variationskoeffizient von 8,8% aus (Apple et al. 2012). Die Umrechnungsformel vom bisher verwendeten Assay lautet: $TnI\text{-Ultra} = 1,55 * TnI - 0,5$. Für unsere Patienten wurde der “Siemens ADIVA Centaur“ mit einem Cut-off-Wert von 0,04 ng/ml verwendet.

3.5.4. Troponin T – Messparameter und Testverfahren

Das Troponin T besitzt als Teil des Troponinkomplexes eine strukturelle Funktion. Dabei bindet die C-terminale Region des TnT an das Troponin C und die N-terminale Region an das Tropomyosin. Es existieren im menschlichen Körper zu verschiedenen Entwicklungszeiten zahlreiche, gewebespezifische Isoformen, die durch alternatives Splicing der Genregion entstehen und sich in ihrer Physiologie und Pathophysiologie stark unterscheiden. Im erwachsenen menschlichen Herzen ist die dominanteste Form die TNNT2-Gen-Isoform 6, die vereinfacht als T3-Isoform bezeichnet wird. Sie besteht aus 288 Aminosäuren und besitzt eine Molekülmasse von 36 kDa. Die Halbwertszeit beträgt ca. 120 Minuten. Die C-terminale Region bildet einen zentralen Teil des Kern-Troponin-Komplexes. Die N-terminale Domäne, auch TnT1 genannt, stabilisiert die Überlappungszone zwischen zwei Tropomyosin-Molekülen (Murakami et al. 2008, Marston et al. 2020).

Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung der strukturellen Vielfalt und Regulierung von Troponin T, die durch die Genregulation, das alternative RNA-Spleißen und die posttranslationalen Modifikationen der Troponin-T-Isoformen in Skelett- und Herzmuskeln entsteht, wurde in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert. Auch ist die Rolle der Überlappungszone in der Entstehung von Kardiomyopathien ein zentrales Thema der Forschung (Bayliss et al. 2013).

Für die Testgeräte des Troponin T hält momentan Roche Diagnostics den Patentschutz. Die Blutproben des Herzzentrums Essen-Huttrop wurden an das Medizinische Versorgungszentrum für Labormedizin und Mikrobiologie Ruhr GmbH gebracht und dort analysiert. Es wurde ein Analyse-System der Firma Roche Diagnostics mit einem ECLIA-Sandwich-System (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay) verwendet. Der Cut-off-Wert lag bei 0,014 ng/ml.

3.6. Auswertung und Statistik

3.6.1. Endpunkte der Studie

Die Endpunkte der Studie wurden vor Auswertung der Daten festgelegt. Der Hauptfokus lag dabei auf dem postoperativen Überleben und den Komplikationen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Sterblichkeit im Krankenhaus, definiert als Tod aus beliebiger Ursache innerhalb von 30 Tagen nach der CABG-Operation oder während des Krankenhausaufenthalts in diesem Zeitraum, die Sterblichkeit innerhalb eines Jahres und bis zum Ende der Datenerfassung im Februar 2021.

Als sekundärer Endpunkt wurde das komplikationsfreie Überleben festgelegt. Die Komplikationen wurden hierzu unter dem Überbegriff des "major adverse cardiac and cerebrovascular events", kurz MACCE, zusammengefasst. Zu diesen Komplikationen zählte der postoperative Typ 5 Myokardinfarkt. Dieser wurde gemäß der Kriterien der "Fourth universal definition of myocardial infarction" diagnostiziert sowie nachträglich aus den Daten erhoben. Die Definition basiert auf einer Erhöhung des cTn über das zehnfache des 99ten Perzentiles des Referenzwertes, eine Zunahme des cTn über 20% bei vormals erhöhten Werten sowie neue pathologische Q-Wellenveränderungen, neu diagnostizierte Wandbewegungsstörungen und angiographisch gesicherte Bypass-Verschlüsse, innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ (Thygesen et al. 2018). Während des poststationären Verlaufs erfolgte die Diagnostik eines erneuten Myokardinfarktes anhand gängiger Kriterien. Ein postoperatives zerebrovaskuläres Ereignis wurde als jedes neu aufgetretene neurologische Defizit nach der Operation, mit Hinzunahme einer neurologischen Bewertung und cerebraler Bildgebung, definiert.

Ereignisse, die im poststationären Verlauf auftraten, wurden mittels standardisierter schriftlicher und telefonischer Anfragen an Patienten und Hausärzte sowie im Rahmen von Nachuntersuchungen ermittelt.

3.6.2. Prädiktorenanalyse

Das Ziel der Prädiktorenanalyse war die Benennung unabhängiger Risikofaktoren für das postoperative Überleben und komplikationsreicher Verläufe nach koronarer Bypass-Operationen. Die Rolle der perioperativen Biomarkern innerhalb eines Prädiktoren-Modells stand dabei im Fokus dieses Studienabschnittes.

Hierzu wurden bereits bestehende Risikofaktoren, demographische Daten, Risikoscores, intraoperative und unmittelbar postoperative Faktoren sowie abschließend perioperative Biomarker und Untersuchungsergebnisse dokumentiert. Die Tabellen 5 und 6 führen die erhobenen Daten aller, sowie überlebender und verstorbener Patienten auf. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung und kategorische Variablen als ganze Zahlen und ihr Anteil an der Gesamtmenge als Prozent angegeben.

Tabelle 1 Einbezogene Risikofaktoren

Demographische Daten/ Risikofaktoren	Peri-/ Postoperative Faktoren	Biomarker/Untersuchungen
Geschlecht	Bypässe pro Patienten	cTn nach 1 Stunde
Alter	Aortenklemmzeit (min)	cTn nach 6 Stunden
BMI (kg/m ²)	Reperfusionzeit (min)	cTn nach 12 Stunden
Diabetes mellitus Typ 1/2	Transit Time Graft flow (ml/min)	cTn nach 24 Stunden
Raucher	Transfusions-bedürftige Blutung	cTn nach 48 Stunden
Hypertonie	Perioperative Herzrhythmusstörung	cTn nach 72 Stunden
Hypercholesterinämie	Revisionsoperationen	CK-MB (Höchstwert)
COPD	Postoperative Beatmungszeit (Stunden)	Linksschenkelblock
pAVK	Postoperative Zeit auf der ICU (Tage)	Path. Q- und R-Wellen
CNI	Postoperative Behandlungszeit (Tage)	ST-Hebung
Serum Kreatinin (mg/dl)		ST-Senkung o. T-Inversion
Prä-OP Myokardinfarkt		Wandbewegungs-störung (Echo)
Prä-OP Schlaganfall		Gefäßverschluss (Angiographie)
NYHA-Stadium		
LVEF (%)		
EuroSCORE II (%)		

BMI = Body-Mass-Index, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CNI = chronische Nierenkrankheit, NYHA = Klassifikation der New York Heart Association, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICU = Intensivstation, cTn = kardiales Troponin, CK-MB = Kreatinkinase MB

Die Ergebnisse der Analyse wurden als Odds-Ratio und 95% Konfidenzintervall dokumentiert. Dabei wurden die jeweiligen Odds der exponierten mit nicht exponierten Patienten gegenübergestellt. Für den Vergleich der kategorialen Variablen zwischen zwei Gruppen wurde der exakte Pearson χ^2 -Test verwendet. Bei kontinuierlichen Variablen beider Gruppen wurde der ungepaarte Student t-Test durchgeführt.

Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren, durchgeführt für die In-Hospital-Mortalität, Langzeitmortalität sowie MACCE im Kurz- und Langzeitverlauf (30 Tage und Langzeitverlauf), wurde zunächst eine binäre univariable und anschließend eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diejenigen Prädiktorvariablen, die in univariablen Regressionsanalysen mit einem zweiseitigen Nennwert von $p=0,10$ als signifikant identifiziert wurden, wurden weiterführend in ein multivariablen logistisches Regressionsanalysemodell eingegeben. Im Falle einer gerichteten Hypothese wurde ein einseitiger Nennwert von $p=0,05$ festgelegt. Im Rahmen der multiplen Regressionsanalyse erfolgte nach Aufnahme aller Variablen eine Rückwärtsselektion mit schrittweisem Ausschluss der Variablen, die den geringsten Einfluss auf die abhängige Zielvariable des Prognosemodells aufzeigten.

3.6.3. Verlaufsanalyse

Von allen Patienten dieser Studie wurden ein präoperativer Troponin-Basiswert und jeweils sechs postoperative Troponin-Werte, die zu festgelegten Zeitpunkten (1 Stunde, 6, 12, 24, 48, 72 Stunden) abgenommen wurden, dokumentiert. Bei 607 Patienten wurde Troponin-I (cTnI), bei 337 Patienten Troponin-T (cTnT) und bei 86 Troponin-I mit einem high-sensitiven Immunoassay bestimmt. Es erfolgte anschließend eine Unterteilung der Patientengruppe nach ihrem postoperativen Verlauf. So wurden die Daten der Verstorbenen nach 30 Tagen, einem Jahr und im Langzeitverlauf mit denen der Überlebenden sowie der Patientin mit MACCE und ohne MACCE im Kurz- und Langzeitverlauf verglichen. Hierzu wurden die Troponin-Mittelwerte jeder Gruppe zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten ermittelt und mit dem Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dokumentiert. Die entstandenen Verlaufskurven wurden mittels einer Mixed-ANOVA analysiert. Dabei lag der Fokus auf den Haupteffekten der Gruppenzugehörigkeit. Die Bestimmung des Haupteffektes erfolgte mittels des Tukey-HSD post-hoc Testes. Das Signifikanzniveau wurde auf $P=0,05$ festgelegt.

3.6.4. Überlebenszeitanalyse

Als Vorbereitung für die Überlebenszeitanalyse erfolgte zunächst eine Unterteilung der perioperativen Troponin-Werte jedes Abnahmezeitpunktes in Terzile. Die Grenzwerte der Terzile wurden auf Basis aller vorliegenden Werte errechnet. Für die so entstandenen drei Gruppen wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven die postoperativen Überlebensraten bestimmt und mittels eines Long-rank-Tests verglichen. Der Vergleich wurde dabei sowohl zwischen den einzelnen Gruppen als auch zusammenfassend über alle Gruppen durchgeführt.

Zudem erfolgte die Berechnung der logarithmischen Area under the curve (log AUC) als Äquivalent der gesamten Troponin-Freisetzung jedes Patienten. Die weiteren Analysen erfolgten nach dem oben genannten Muster.

3.6.5. ROC-Analyse

Die Bestimmung valider Schwellenwerte, die Patientengruppen mit höherem und geringerem Risiko für postoperative Mortalität und Morbidität im Kurz- und Langzeitverlauf gut voneinander differenzieren können, war das Ziel der Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC). Das Maß für die Güte des Schwellenwertes war die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC). Dabei weist ein AUC-Wert von 0,5 darauf hin, dass der Test ein Ereignis nur zufällig richtig vorhersagen kann. Ein AUC-Wert von 1 zeigt, dass ein Test zu 100% ein Ereignis vorhersagen kann. Das Signifikanzniveau wurde auf $P=0,05$ festgelegt.

Von zentraler Bedeutung für diese Studie waren neben der Benennung einzelner Werte, der Zeitpunkt der Messung, die Relation des Wertes zur Referenz und die generelle Eignung des Messparameters zur Risikostratifizierung.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeine Daten der Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus insgesamt 1030 Patienten zusammen. Die Operationen wurden im Zeitraum von Juli 2008 bis November 2018 durchgeführt. Die Nachverfolgungszeit endete im Februar 2021. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 2159 Tagen (± 1010 Tagen) beziehungsweise 5,9 Jahren ($\pm 2,7$). Bei 929 Patienten (90,2%) erreichten wir eine postoperative Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr, bei 335 (32,5%) eine Zeit von fünf Jahren und bei 27 Patienten (2,6%) von zehn Jahren. Der primäre Fokus der Follow-up-Studie lag auf der Detektion der In-hospital-Mortalität und der postoperativen Überlebenszeit. Insgesamt verstarben in dem oben genannten Zeitraum 162 Patienten (15,7%) unseres Kollektivs. Von diesen 162 Patienten verstarben 21 Patienten (2,04%) innerhalb der ersten 30 Tage (UK: 12; Hu: 9). Innerhalb des ersten Jahres verstarben zudem weitere 34 Patienten (3,3%) (UK: 25; Hu: 9) und nach dem ersten Jahr und bis zum Ende unserer Beobachtung weitere 107 Patienten (10,4%) (UK: 96; Hu: 11). Bei 22 Patienten (2,1%; 13,5%) konnte ein kardiales Ereignis einwandfrei als Todesursache benannt werden. Die Todesursachen der anderen Patienten sind, auf Grund der Multimorbidität einiger Patienten, fehlender Obduktionen, zuweilen unzureichender Angaben der Angehörigen und Hausärzte und langer Beobachtungszeiträume unbekannt beziehungsweise einem anderen Organsystem zugeordnet.

Der sekundäre Fokus lag auf der Detektion von schweren kardialen und zerebrovaskulären postoperativen Komplikationen (MACCE), die nach den oben genannten Kriterien definiert wurden. In den ersten 30 Tagen wurde bei 27 Patienten (2,6%) einen Myokardinfarkt (UK: 18; Hu: 9) und 12 Patienten einen Schlaganfall/TIA (UK: 7; Hu: 5) detektiert. Im weiteren Verlauf des ersten Jahres erlitten 8 Patienten (0,8%) einen Myokardinfarkt (UK: 5; Hu: 3) und 7 Patienten einen Schlaganfall/TIA und nach dem ersten Jahr 12 Patienten (1,2%) einen Myokardinfarkt (UK: 10; Hu: 2) und 19 Patienten (1,8%) einen Schlaganfall/TIA (UK: 11; Hu: 8). Die durchschnittliche Zeit ohne Ereignis bis zum Ende der Beobachtungszeit lag bei 1531 Tagen (± 945 Tage) bzw. 4,19 Jahren ($\pm 2,59$ Jahre). Eine direkte Revaskularisation postoperativ mittels Katheter oder Operation benötigten drei Patienten (0,3%) und weitere 26 Patienten (2,5%) innerhalb des ersten Jahres. Bis zum Ende der Beobachtungszeit wurde bei 86 Patienten (8,3%) ein Eingriff durchgeführt.

4.2. Troponin-Werte

Eine präoperative Troponin I-Erhöhung über den Grenzwert (0,07 ng/ml) konnten wir bei 64 Patienten des Universitätsklinikums Essen und bei 105 Patienten des Huttrop-Kollektivs (hier 0,014 ng/ml) feststellen. Im Troponin I-Ultra-Kollektiv hatten 21 Patienten einen über den Grenzwert erhöhten präoperativen Troponin-Wert (hier 0,04 ng/ml).

Die postoperativen Troponin-Werte der jeweiligen Abnahmezeiten wurden nach ihrer Höhe in drei Gruppen (Terzile) eingeteilt. Jeder Gruppe beinhaltet dementsprechend 33,3% des Kollektivs. In den folgenden Tabellen 1-3 sind die Troponin-Mittelwerte und die jeweiligen Grenzwerte der Gruppen zu den jeweiligen Abnahmezeiten aufgeführt:

Tabelle 2 Postoperative Troponin I-Werte

Abnahmezeitpunkt	Mittelwerte (Standardabweichung)	Grenzwerte 1. Gruppe	Grenzwerte 2. Gruppe	Grenzwerte 3. Gruppe
1 Stunde	6,13 ($\pm 7,68$)	0,00-3,19	3,191-6,10	6,101-93,00
6 Stunden	10,62 ($\pm 11,1$)	0,00-6,38	6,381-11,00	11,01-193,00
12 Stunden	8,66 ($\pm 8,82$)	0,00-4,60	4,601-8,80	8,801-107,86
24 Stunden	6,13 ($\pm 8,15$)	0,00-2,30	2,301-5,53	5,531-75,00
48 Stunden	3,59 ($\pm 5,75$)	0,00-1,10	1,101-2,70	2,701-54,00
72 Stunden	1,91 ($\pm 3,18$)	0,00-0,48	0,481-1,40	1,401-27,00
AUC gesamt	365,93 ($\pm 417,46$)	0,00-171,95	171,95-342,024	342,0241-4094,50

Troponin I in ng/ml, AUC = Fläche unter der Verlaufskurve

Tabelle 3 Postoperative Troponin T-Werte

Abnahmezeitpunkt	Mittelwerte (Standardabweichung)	Grenzwerte 1. Gruppe	Grenzwerte 2. Gruppe	Grenzwerte 3. Gruppe
1 Stunde	0,026 ($\pm 0,054$)	0,00-0,010	0,011-0,015	0,016-0,512
6 Stunden	0,69 ($\pm 0,46$)	0,00-0,45	0,46-0,76	0,77-4,07
12 Stunden	0,66 ($\pm 0,39$)	0,00- 0,46	0,46-0,70	0,71-2,78
24 Stunden	0,45 ($\pm 0,69$)	0,00-0,24	0,25-0,39	0,40-9,68
48 Stunden	0,32 ($\pm 0,60$)	0,00-0,14	0,15-0,23	0,24-6,93
72 Stunden	0,24 ($\pm 0,32$)	0,00-0,11	0,12-0,22	0,23-3,44
AUC gesamt	26,19 ($\pm 29,65$)	0,00-15,37	15,38-25,08	25,09-381,52

Troponin T in ng/ml, AUC = Fläche unter der Verlaufskurve

Tabelle 4 Postoperative ultra-sensitive Troponin I-Werte

Abnahmezeitpunkt	Mittelwerte (Standardabweichung)	Grenzwerte 1. Gruppe	Grenzwerte 2. Gruppe	Grenzwerte 3. Gruppe
1 Stunde	10,41 ($\pm 12,09$)	0,00-5,38	5,39-11,72	11,73-98,26
6 Stunden	15,58 ($\pm 12,15$)	0,00-9,09	9,10-15,67	15,68-61,83
12 Stunden	11,420 ($\pm 9,17$)	0,00-5,75	5,76-13,08	13,09-41,81
24 Stunden	8,47 ($\pm 12,18$)	0,00-2,52	2,53-7,43	7,44-84,73
48 Stunden	4,53 ($\pm 6,85$)	0,00-1,15	1,16-3,33	3,34-35,65
72 Stunden	2,65 ($\pm 4,31$)	0,00-0,54	0,55-1,44	1,45-19,98
AUC gesamt	454,05 ($\pm 469,95$)	0,00-194,13	194,14-434,58	434,59-742,08

Ultra-sensitive Troponin I in ng/ml, AUC = Fläche unter der Kurve

4.3. Allgemeine Ergebnisse des Risikoprofils

4.3.1. Ergebnisse der präoperativen Datenerfassung

Unser Patientenkollektiv setzte sich insgesamt aus 841 Männern (81,75%) und 189 Frauen (18,25%) zusammen. Dabei zeigten sowohl das Kollektiv des Universitätsklinikums als auch das des Herzzentrums Essen-Huttrop eine ähnliche Geschlechterverteilung (UK: 83% zu 17%; HU: 78,9% zu 21,1%). Das durchschnittliche Alter lag bei 68 Jahren ($\pm 9,4$ Jahre). Nach der Messung der Körpergröße und des Gewichtes wurden 75% (775) der Patienten, nach den Vorgaben der Deutschen Adipositas Gesellschaft, als Übergewichtig ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) eingestuft (UK: 73,4%; HU: 78,3%) (Hauner et al. 2014).

Im Rahmen der Studie gaben 16,6% (171) der Patienten an, zum Zeitpunkt der Aufnahme Nikotin in jeglicher Form zu konsumieren. 297 Patienten (29%) litten zum Zeitpunkt der Aufnahme unter einer Diabetes Mellitus-Erkrankung (Typ 1 und 2). Zudem lag bei 860 Patienten (83%), nach den WHO-Kriterien (RR syst. $> 140 \text{ mmHg}$ oder RR diast. $> 90 \text{ mmHg}$), eine arterielle Hypertonie, bei 390 (38%) eine Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin über 200 mg/dl) und bei 134 Patienten (13%) eine chronische Niereninsuffizienz ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vor. Weitere Vorerkrankungen waren die chronische obstruktive Lungenerkrankung und die periphere arterielle Verschlusskrankung. An Ersterer litten 116 Patienten (11%) und an Letzterer 129 (13%) Patienten. Bei 245 Patienten (24%) wurden in der Krankengeschichte bereits kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse beschrieben. So erlitten 211 Patienten (20%) bereits einen Myokardinfarkt und 34 (3%) einen Schlaganfall. Bei 56 dieser Patienten wurde auf Grund der kardiovaskulären Ereignisse bereits ein Stent eingesetzt. Präoperativ abgenommene laborchemische Untersuchungen ergaben bei 44 Patienten (6%) des Universitätsklinikums einen, über den Grenzwert von 25 U/l , erhöhten CK-MB-Wert und bei 95 (14%) einen Kreatinin Wert über $1,2 \text{ mg/dl}$. Im Zuge der routinemäßigen Untersuchung der Patienten erfolgte eine gründliche sonographische Untersuchung des Herzens mit einer Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Diese lag durchschnittlich bei $50,36\%$ ($\pm 11\%$). Anhand der täglichen Einschränkung durch eine vorliegende Herzinsuffizienz erfolgte die Einteilung in die vier NYHA-Stadien. So wurden 744 Patienten (72%) den Stadien eins und zwei zugeteilt und 286 Patienten (28%) den Stadien drei und vier. Der durchschnittliche Wert des verwendeten EuroScore 2 lag bei $2,36\%$ ($\pm 2,3\%$) (Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5 Demographische Daten, Risikofaktoren und operationsbezogene Daten

	Alle Patienten (n=1030)	Überlebende Patienten (n=868)	Verstorbene Patienten (n=162)
Risikofaktoren			
Weiblich	189 (18,25)	163 (15,83)	26 (2,42)
Männlich	841 (81,75)	712 (69,13)	129 (12,62)
Alter (Jahre)	68 (±9,4)	67,46 (±9,3)	69,38 (±9,4)
BMI (kg/m ²)	28,36 (±4,7)	28,31 (±4,7)	28,66 (±5,04)
DM Typ 1/2	297 (28,82)	262 (25,43)	35 (3,39)
Raucher	171 (16,6)	151 (14,66)	20 (1,94)
Hypertonie	860 (83,48),	735 (71,35)	125 (12,13)
Hypercholesterinämie	390 (37,86)	335 (32,53)	55 (5,33)
COPD	116 (11,26)	92 (8,93)	24 (2,33)
pAVK	129 (12,52)	98 (9,51)	31 (3,01)
CNI	134 (13,01)	114 (11,06)	20 (1,95)
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,24 (±0,68)	1,2 (±0,62)	1,47 (±0,59)
Präoperativer Myokardinfarkt	211 (20,48)	178 (17,28)	33 (3,2)
Präoperativer Schlaganfall	34 (3,3)	26 (2,52)	8 (0,78)
NYHA III/IV	286 (27,76)	226 (21,94)	60 (5,82)
LVEF (%)	50,36 (±11)	50,82 (±10,7)	48,1 (±11,1)
EuroSCORE II (%)	2,36 (±2,3)	2,29 (±2,2)	2,64 (±2,69)
Peri-/ Postoperative Faktoren			
Bypässe pro Patienten	3 (±1)	3 (±1)	3 (±1)
Cross-clamp time (min)	59,3 (±22,8)	58,83 (±23)	61,67 (±23,4)
Reperfusionzeit (min)	30,02 (±14,1)	29,42 (±13,4)	33,43 (±17,5)
Transit Time Graft flow (ml/min)	72,51 (±29,04)	73,07 (±29,39)	69,63 (±27,74)
Transfusions-bedürftige Blutung	46 (4,46)	40 (3,88)	6 (0,58)
Perioperative Herzrhythmusstörung	95 (0,92)	81 (7,86)	14 (1,35)
Re-OP	7 (0,67)	5 (0,48)	2 (0,19)
Postoperative Beatmungszeit (Stunden)	27,75 (±84,14)	25,37 (±73,96)	39,1 (±123,38)
Postoperative Zeit auf der ICU (Tage)	3,96 (±4,2)	4,13 (±4,48)	3,19 (±2,39)
Postoperative Behandlungszeit (stationär) (Tage)	10,23 (±18,16)	10,43 (±19,79)	9,28 (±6,76)

Die Ergebnisse werden als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Anzahl (%), BMI = Body-Mass-Index, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CNI = chronische Nierenkrankheit, NYHA = Klassifikation der New York Heart Association, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICU = Intensivstation

4.3.2. Ergebnisse der operativen und postoperativen Datenerfassung

Präoperativ lag bei 82% eine Drei-Gefäß-KHK und/oder bei 38% eine Stenose der linken Koronararterie vor. Alle Operationen wurden in On-pump-Technik durchgeführt und es wurden sowohl arterielle als auch venöse Bypässe verwendet. Bei insgesamt 388 Patienten (38%) wurden mehr als drei und bei 642 Patienten (62%) drei oder weniger Bypässe benötigt. Die Aortenklemmzeit betrug am Universitätsklinikum im Durchschnitt 67 Minuten (± 22 Minuten) und im Herzzentrum Huttrop 45 Minuten (± 16 Minuten).

Die Reperfusionzeit betrug im Klinikum durchschnittlich 30 Minuten (± 14 Minuten) und in Huttrop 25 Minuten (± 12 Minuten). Die durchschnittliche postoperative Beatmungszeit lag bei 27,75 Stunden ($\pm 84,14$ Stunden). Die Aufenthaltszeit auf der Intensiv- beziehungsweise Überwachungsstation betrug im Durchschnitt 3,97 Tage ($\pm 4,2$ Tage). 95 Patienten (9,2%) wiesen perioperativ behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und Kammerflimmern auf. Im Rahmen der standardisierten postoperativen EKG-Untersuchung konnten bei 22 Patienten (2,1%) neu aufgetretene P- und Q-Wellen-Veränderungen und ST-Strecken-Hebungen detektiert werden. Angiographisch konnte bei vier Patienten (0,3%) ein Verschluss des Bypasses nachgewiesen werden. Kritische Blutungen, die zu einer Transfusion von Blutbestandteilen führten, traten bei 46 Patienten (4,4%) auf. Sieben Patienten (0,6%) wurden auf Grund postoperativer Komplikationen einer Re-Operation unterzogen. Die durchschnittliche postoperative stationäre Aufenthaltszeit betrug neun Tage (± 8 Tage) (Tabelle 5).

Tabelle 6 Postoperative Biomarker und weitere postoperative Diagnostik

	Alle Patienten	Überlebende Patienten	Verstorbene Patienten
Troponin-I-Kollektiv	n=607	n=485	n=122
Troponin-I 1 Std.	6,13 (±7,68)	6,18 (±8,08)	6,06 (±6,09)
Troponin-I 6 Std.	10,62 (±11,01)	10,47 (±11,72)	11,23 (±7,56)
Troponin-I 12 Std.	8,66 (±8,82)	8,33 (±9,05)	9,92 (±7,72)
Troponin-I 24 Std.	6,13 (±8,15)	5,92 (±8,47)	6,99 (±6,59)
Troponin-I 48 Std.	3,59 (±5,75)	3,34 (±5,44)	4,56 (±6,77)
Troponin-I 72 Std.	1,91 (±3,18)	1,81 (±3,26)	2,25 (±2,84)
Troponin-T-Kollektiv	n=337	n=308	n=29
Troponin-T 1 Std.	0,02 (±0,54)	0,02 (±0,05)	0,04 (±0,06)
Troponin-T 6 Std.	0,69 (±0,46)	0,69 (±0,47)	0,74 (±0,35)
Troponin-T 12 Std.	0,66 (±0,39)	0,66 (±0,38)	0,69 (±0,48)
Troponin-T 24 Std.	0,45 (±0,69)	0,45 (±0,72)	0,44 (±0,27)
Troponin-T 48 Std.	0,32 (±0,60)	0,32 (±0,62)	0,35 (±0,41)
Troponin-T 72 Std.	0,24 (±0,32)	0,23 (±0,29)	0,33 (±0,55)
us-Troponin-I-Kollektiv	n=86	n=75	n=11
us-Troponin-I 1 Std.	10,05 (±12,03)	8,34 (±5,94)	21,74 (±28,22)
us-Troponin-I 6 Std.	15,03 (±12,27)	13,85 (±10,32)	23,07 (±20,27)
us-Troponin-I 12 Std.	11,15 (±9,23)	10,48 (±8,32)	15,77 (±13,58)
us-Troponin-I 24Std.	8,07 (±12,03)	7,59 (±12,23)	11,39 (±10,47)
us-Troponin-I 48 Std.	4,47 (±6,83)	4,26 (±7,01)	5,89 (±5,54)
us-Troponin-I 72 Std.	2,49 (±4,22)	2,44 (±4,32)	2,92 (±3,67)
Postoperative Diagnostik			
CK-MB U/l	60,88 (±59,22)	58,77 (±54,86)	71,77(±77,26)
Path. Q- und R-Wellen	22 (2,13)	15 (1,45)	7 (0,68)
ST-Hebung	22 (2,13)	16 (1,55)	6 (0,58)
ST-Senkung o. T-Inversion	4 (0,38)	3 (0,29)	1 (0,09)
Gefäßverschluss Angiographie	4 (0,38)	1 (0,09)	3 (0,29)

Die Ergebnisse werden als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Anzahl (%), Troponin in ng/ml, CK-MB = Kreatinkinase MB in U/l

4.4. Prädiktorenanalyse

Die uni- und multivariate Regressionsanalyse diente dem Nachweis unabhängiger, signifikanter Prädiktoren für das postoperative Kurz- und Langzeitüberleben sowie dem komplikationsfreien Überleben. Es wurden sowohl kontinuierliche als auch kategoriale Variablen eingeschlossen und untersucht. Der zentrale Fokus lag dabei auf den perioperativen kardialen Biomarkern und ihrer Rolle als unabhängige Prädiktoren sowie ihrer Stellung in einem Risikostratifizierungsmodell.

4.4.1. Univariate Regressionsanalyse Überleben

In der univariaten Regressionsanalyse konnten mehrere signifikante Risikofaktoren unabhängig voneinander für das postoperative Kurzzeitüberleben identifiziert werden. So stellt insbesondere die präoperative Herzleistung, die in dieser Studie mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (OR 0,95 pro 1-%, $P=0,007$) und den NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz (OR 5,96, $P=0,006$) abgebildet wurde, einen signifikanten Risikofaktor für das 30-Tage-Überleben dar. Bei Ersterer steigt das Risiko mit steigender Auswurfleistung, bei Letzteren stieg es mit dem Übergang vom Stadium eins zu zwei in drei und vier. Als einziger operativer Risikofaktor konnte die Reperusionszeit des Bypasses identifiziert werden (OR 1,03 pro Minute, $P=0,02$).

Der Hauptfokus der Studie lag jedoch auf den perioperativen Biomarkern und ihrem Zusammenhang mit dem postoperativen Überleben. Eine verstärkte Freisetzung des kardialen Troponin-I nach 12, 24 und 48 Stunden war in dieser Studie signifikant mit der 30-Tage-Mortalität assoziiert (OR 1,03 pro 1-ng/ml, $P=0,05$; OR 1,05 pro 1-ng/ml, $P=0,01$; OR 1,09 pro 1-ng/ml, $P=0,001$). Zudem konnte die CK-MB als Prädiktor identifiziert werden (OR 1,01 pro 1-U/l, $P=0,03$). Eine Erhöhung des kardialen Troponin T und des ultra-sensitiven Troponin I stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Kurzzeitüberleben. Neben den genannten Faktoren waren auch postoperative EKG-Veränderungen wie pathologische Q- und R-Wellen (OR 13,44 $P=0,001$) sowie ST-Strecken-Hebungen (OR 13,44 $P=0,001$) und angiographisch nachgewiesene Bypass-Verschlüsse (OR 54,3 $P=0,001$) signifikant mit der Kurzzeitmortalität assoziiert.

In Bezug auf das Langzeitüberleben (über ein Jahr postoperativ) konnten ebenfalls die LVEF (OR 0,98 pro 1-%, $P=0,05$) und das NYHA-Stadium (OR 1,48, $P=0,03$) als signifikante Prädiktoren identifiziert werden. Zusätzlich waren aber auch das Alter zum

Operationszeitpunkt (OR 1,03 pro Jahr, $P=0,01$), chronische Erkrankungen, wie die pAVK (OR 2,26, $P=0,001$) und COPD (OR 1,86, $P=0,01$), sowie ein Schlaganfall in der Anamnese (OR 3,19, $P=0,007$) mit erhöhter Langzeitmortalität assoziiert.

Signifikante operative Prädiktoren waren die Aortenklammzeit (OR 1,01 pro Minute, $P=0,05$), Reperfusionzeit (OR 1,02 pro Minute, $P=0,03$), Herzrhythmusstörungen (OR 1,42, $P=0,01$) und die notfallmäßige Revisionsoperation (OR 7,48, $P=0,006$).

Erhöhte perioperative Biomarker und EKG-Veränderungen waren in dieser Regressionsanalyse nicht signifikant mit der postoperativen Langzeitmortalität assoziiert (Tabelle 7).

4.4.2. Univariate Regressionsanalyse MACCE

In der Regressionsanalyse für postoperative Komplikationen im Kurz- und Langzeitverlauf konnten ebenfalls zahlreiche Risikofaktoren benannt werden.

Dabei war insbesondere die starke postoperative Troponin-I-Freisetzung mit MACCE innerhalb der ersten 30 Tage assoziiert. Dieser signifikante Zusammenhang zeigt sich zu allen Abnahmezeitpunkten (Tabelle 8). Hierbei korreliert die Freisetzung zu späteren Abnahmezeitpunkten, 48 und 72 Stunden postoperativ, am stärksten mit MACCE (OR 1,22 pro 1-ng/ml, $P=0,001$; OR 1,33 pro 1-ng/ml, $P=0,001$). Auch in dieser Analyse zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Troponin T und us-Troponin-I sowie dem Outcome. Weitere signifikante postoperative Risikofaktoren waren die CK-MB (OR 1,01 pro 1-U/l) sowie pathologische EKG-Veränderung, wobei Letztere als Diagnosekriterium außen vor stehen. Operative Risikofaktoren waren die Aortenklammzeit (OR 1,02 pro Minute, $P=0,001$) und Reperfusionzeit (OR 1,03 pro Minute, $P=0,002$). Die COPD (OR 2,24, $P=0,004$), das NYHA-Stadium (OR 3,38, $P=0,001$) und der EuroScore 2 (OR 1,17 pro 1%, $P=0,003$) wurden als präoperative Risikofaktoren für MACCE innerhalb von 30 Tagen identifiziert.

In Bezug auf das Auftreten von Komplikationen im Langzeitverlauf (über ein Jahr postoperativ) waren das Geschlecht (OR 2,25 für Frauen, $P=0,003$) sowie die Revisionsoperation (OR 6,08, $P=0,003$) signifikante Prädiktoren. Bei ersterem zeigten Frauen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (OR 2,52, $P=0,003$). Ein signifikanter Zusammenhang zeigt sich zudem zwischen MACCE und erhöhten perioperativen us-Troponin-I-Werten im Zeitraum von 12 bis 72 Stunden nach dem Eingriff (Tabelle 8). Die verstärkte Troponin-I und T-Freisetzung korrelierte nicht mit dem Risiko für MACCE im Langzeitverlauf.

Tabelle 7

Regressionsanalyse für postoperatives Überleben

	Verstorben innerhalb von 30 Tagen				Verstorben im Langzeitverlauf			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse		Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR (95%CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Risikofaktoren								
Weiblich	0,24 (0,03-1,78)	0,13	-	-	1,07 (0,68-1,48)	0,77	-	-
Männlich	4,23 (0,53-14,47)	0,13	-	-	0,93 (0,59-1,48)	0,77	-	-
Alter (Jahre)	0,93 (0,92-1,04)	0,78	-	-	1,03 (1,01-1,06)	0,01	1,09 (1,03-1,15)	0,03
BMI (kg/m ²)	1,032 (0,94-1,13)	0,49	-	-	1,01 (0,97-1,04)	0,89	-	-
DM Typ 1/2	1,48 (0,58-3,81)	0,41	-	-	0,66 (0,44-1,01)	0,06	-	-
Raucher	0,6 (0,11-2,42)	0,51	-	-	1,24 (0,67-2,29)	0,51	-	-
Hypertonie	0,75 (0,25-2,31)	0,62	-	-	0,84 (0,52-1,35)	0,47	-	-
Hypercholesterinämie	0,72 (0,24-2,12)	0,56	-	-	0,90 (0,61-1,33)	0,62	-	-
COPD	0,83 (0,19-3,67)	0,81	-	-	1,86 (1,15-3,04)	0,01	1,74 (0,56-5,41)	0,34
pAVK	0,84 (0,17-3,23)	0,81	-	-	2,26 (1,43-3,56)	0,001	0,99 (0,34-3,23)	0,99
CNI	1,2 (0,33-3,95)	0,80	-	-	1,03 (0,61-1,74)	0,92	-	-
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,42 (0,87-2,33)	0,17	-	-	1,31 (0,89-1,91)	0,18	-	-
Präoperativer Myokardinfarkt	2,03 (0,79-5,25)	0,1	-	-	0,89 (0,57-1,41)	0,64	-	-
Präoperativer Schlaganfall	1,59 (0,2-12,66)	0,66	-	-	3,19 (1,32-7,76)	0,007	1,78 (0,64-4,98)	0,27
NYHA III/IV	5,96 (1,94-24,72)	0,01	2,89 (1,37-6,19)	0,006	1,48 (1,02-2,16)	0,03	0,46 (0,17-1,23)	0,12
LVEF (%)	0,95 (0,91-0,99)	0,007	0,97 (0,93-1,02)	0,27	0,98 (0,97-0,99)	0,05	0,95 (0,91-0,99)	0,01
EuroSCORE II (%)	1,12 (0,94-1,33)	0,19	-	-	1,05 (0,97-1,13)	0,28	-	-
Peri-/ Postoperative Faktoren								
Cross-clamp time (min)	0,99 (0,97-1,01)	0,24	-	-	1,01 (1,00-1,03)	0,05	1,03 (1,01-1,05)	0,02
Reperusionszeit (min)	1,03 (1,01-1,05)	0,02	1,03 (1,01-1,05)	0,03	1,02 (1,01-1,03)	0,03	0,99 (0,97-1,03)	0,92
Transit Time Graft flow (ml/min)	1,01 (0,95-1,07)	0,85	-	-	0,99 (0,97-1,01)	0,55	-	-
Transfusions-bedürftige Blutung	-	-	-	-	0,39 (0,14-1,04)	0,09	-	-
Perioperative Herzrhythmusstörung	-	-	-	-	1,42 (1,21-1,83)	0,01	0,17 (0,22-1,33)	0,09
Re-OP	0,99 (0,98-0,99)	0,83	-	-	7,48 (1,4-39,8)	0,006	23,15 (2,59-207,1)	0,05
Postoperative Beatmungszeit (Stunden)	0,99 (0,89-1,021)	0,89	-	-	0,98 (0,95-1,02)	0,36	-	-
Postoperative Zeit auf der ICU (Tage)	0,56 (0,19-1,60)	0,28	-	-	1,02 (0,91-1,14)	0,77	-	-
Postoperative stat. Behandlungzeit (Tage)	0,93 (0,71-1,12)	0,48	-	-	1,02 (0,99-1,04)	0,13	-	-

EKG/ Diagnostik								
Linksschenkelblock	-	-	-	-	-	-	-	-
Path. Q- und R-Wellen	13,44 (4,06-44,51)	0,001	3,11 (0,16-61,01)	0,46	0,97 (0,28-3,33)	0,96	-	-
ST-Hebung	13,44 (4,06-44,5)	0,001	3,17 (0,15-61,23)	0,46	0,61 (0,14-2,64)	0,51	-	-
ST-Senkung o. T-Inversion	-	-	-	-	2,06 (0,21-19,94)	0,53	-	-
Wandbewegungs-störung (Echo)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gefäßverschluss Angiographie	54,3 (7,22-408,4)	0,001	5,58 (0,43-72,18)	0,19	2,06 (0,21-19,94)	0,53	-	-
Biomarker								
Troponin-I 1 Std.	1,01 (0,94-1,08)	0,83	-	-	0,99 (0,96-1,02)	0,67	-	-
Troponin-I 6 Std.	1,01 (0,96-1,05)	0,79	-	-	1,01 (0,99-1,02)	0,57	-	-
Troponin-I 12 Std.	1,03 (0,99-1,06)	0,05	1,03 (0,97-1,09)	0,32	1,01 (0,99-1,03)	0,27	-	-
Troponin-I 24 Std.	1,05 (1,01-1,09)	0,01	0,21 (0,89-1,07)	0,21	1,01 (0,98-1,03)	0,72	-	-
Troponin-I 48 Std.	1,09 (1,04-1,14)	0,001	1,21 (1,01-1,44)	0,04	1,01 (0,98-1,05)	0,45	-	-
Troponin-I 72 Std.	1,08 (0,95-1,23)	0,24	-	-	1,03 (0,97-1,09)	0,31	-	-
Troponin-T 1 Std.	5,77 (0,06-53,50)	0,25	-	-	27,95 (0,07-116,55)	0,28	-	-
Troponin-T 6 Std.	1,03 (0,23-4,63)	0,97	-	-	1,29 (0,50-3,32)	0,60	-	-
Troponin-T 12 Std.	0,42 (0,04-4,63)	0,48	-	-	1,69 (0,56-5,17)	0,35	-	-
Troponin-T 24 Std.	0,48 (0,025-9,43)	0,63	-	-	1,05 (0,54-2,05)	0,88	-	-
Troponin-T 48 Std.	0,57 (0,033-9,79)	0,69	-	-	1,22 (0,65-2,28)	0,54	-	-
Troponin-T 72 Std.	1,05 (0,115-9,68)	0,96	-	-	2,10 (0,74-5,93)	0,16	-	-
us-Troponin-I 1 Std.	1,03 (0,97-1,09)	0,38	-	-	1,07 (0,99-1,15)	0,06	-	-
us-Troponin-I 6 Std.	1,07 (0,99-1,16)	0,09	-	-	1,04 (0,99-1,09)	0,10	-	-
us-Troponin-I 12 Std.	1,11 (0,99-1,24)	0,08	-	-	1,04 (0,97-1,11)	0,32	-	-
us-Troponin-I 24Std.	1,03 (0,97-1,09)	0,27	-	-	1,01 (0,96-1,05)	0,63	-	-
us-Troponin-I 48 Std.	1,05 (0,92-1,20)	0,46	-	-	1,02 (0,94-1,12)	0,61	-	-
us-Troponin-I 72 Std.	0,98 (0,68-1,42)	0,92	-	-	1,04 (0,90-1,21)	0,58	-	-
CK-MB U/l	1,01 (1,00-1,02)	0,03	1,00 (0,99-1,01)	0,86	1,00 (0,99-1,01)	0,15	-	-

BMI = Body-Mass-Index, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CNI = chronische Nierenkrankheit, NYHA = Klassifikation der New York Heart Association, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICU = Intensivstation

4.4.3 Multivariate Regressionsanalyse Überleben

Nach der Anpassung mit Hilfe eines multivariaten logistischen Regressionsmodells waren das NYHA-Stadium (Stadium 3 und 4) (OR 2,89, $P=0,006$) und die Reperusionszeit (OR 1,03 pro Minute, $P=0,03$) signifikant mit dem 30-Tage-Überleben assoziiert. Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der kardialen Biomarker konnten in dem Regressionsmodell erhöhte Troponin-I-Werte nach 48 Stunden postoperativ als signifikante unabhängige Prädiktoren in Bezug auf die Kurzzeitmortalität identifiziert werden (OR 1,21 pro 1-ng/ml, $P=0,04$).

In Bezug auf das Langezeitüberleben konnten das Alter (OR 1,09 pro Jahr, $P=0,03$), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (0,95 pro 1-%, $P=0,01$) die Aortenkelmmzeit (1,03 pro Minute, $P=0,02$) und die notfallmäßige Revisionsoperation (OR 23,15, $P=0,05$) als starke unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Erhöhte kardiale Biomarker waren nicht mit der Langzeitmortalität assoziiert (Tabelle 7).

4.4.4. Multivariate Regressionsanalyse MACCE

Signifikante Prädiktoren für MACCE innerhalb von 30 Tagen postoperativ in der multivariaten Regressionsanalyse waren das NYHA-Stadium (3 und 4) (OR 2,49, $P=0,04$), der EuroScore 2 (OR 1,14 pro 1-%, $P=0,04$), die Aortenkelmmzeit (OR 1,02 pro Minute, $P=0,05$) sowie EKG-Veränderungen wie pathologische Q- und R-Wellen und ST-Hebungen. Letzteres ist als Diagnosekriterium und nicht als Prädiktor zu verwenden. Hinsichtlich der übergeordneten Fragestellung waren hohe Troponin-I-Werte nach sechs (OR 1,12 pro 1-ng/ml, $P=0,007$) und 48 Stunden (OR 1,13 pro 1-ng/ml, $P=0,02$) signifikant mit MACCE assoziiert.

Im Zusammenhang mit Komplikationen im Langzeitverlauf (über ein Jahr postoperativ) konnten das Geschlecht (OR 2,25 für Frauen, $P=0,003$) sowie Re-Operationen (OR 5,77, $P=0,04$) als signifikante Prädiktoren identifiziert werden.

In der univariaten Analyse zeigte sich ein Zusammenhang von MACCE und erhöhten us-Troponin-I-Werten im Verlauf von 72 Stunden. In der multivariaten Analyse konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8

Regressionsanalyse für MACCE im postoperativen Verlauf

	MACCE innerhalb von 30 Tagen				MACCE im Langzeitverlauf			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse		Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR (95%CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Risikofaktoren								
Weiblich	0,48 (0,16-1,38)	0,17	-	-	2,52 (1-38-4,59)	0,003	2,52 (1-38-4,59)	0,003
Männlich	2,07 (0,73-5,89)	0,17	-	-	0,39 (0,22-0,72)	0,003	0,39 (0,22-0,72)	0,003
Alter (Jahre)	0,99 (0,96-1,03)	0,89	-	-	0,99 (0,96-1,02)	0,35	-	-
BMI (kg/m ²)	0,96 (0,89-1,03)	0,27	-	-	0,98 (0,93-1,04)	0,97	-	-
DM Typ 1/2	0,87 (0,42-1,80)	0,69	-	-	1,28 (0,70-2,33)	0,42	-	-
Raucher	1,44 (0,59-3,45)	0,42	-	-	1,18 (0,61-2,26)	0,63	-	-
Hypertonie	0,93 (0,40-2,14)	0,86	-	-	1,09 (0,51-2,38)	0,82	-	-
Hypercholesterinämie	1,09 (0,55-2,16)	0,81	-	-	0,93 (0,50-1,70)	0,81	-	-
COPD	2,24 (1,03-4,84)	0,004	0,81 (0,23-2,84)	0,74	0,59 (0,21-1,68)	0,32	-	-
pAVK	0,93 (0,36-2,41)	0,87	-	-	1,19 (0,54-2,58)	0,67	-	-
CNI	0,49 (0,15-1,62)	0,24	-	-	0,36 (0,11-1,18)	0,09	-	-
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,25 (0,80-1,96)	0,32	-	-	1,28 (0,84-1,95)	0,26	-	-
Präoperativer Myokardinfarkt	0,49 (0,19-1,28)	0,15	-	-	0,63 (0,29-1,35)	0,23	-	-
Präoperativer Schlaganfall	0,78 (0,10-5,95)	0,81	-	-	1,35 (0,31-5,93)	0,69	-	-
NYHA III/IV	3,38 (1,56-6,89)	0,001	2,49 (1,06-5,86)	0,04	1,19 (0,92-1,56)	0,19	-	-
LVEF (%)	0,98 (0,95-1,01)	0,15	-	-	1,004 (0,98-1,03)	0,78	-	-
EuroSCORE II (%)	1,17 (1,05-1,29)	0,003	1,14 (1,01-1,28)	0,04	0,98 (0,84-1,14)	0,80	-	-
Peri-/ Postoperative Faktoren								
Cross-clamp time (min)	1,02 (1,01-1,04)	0,001	1,02 (1,00-1,05)	0,05	1,01 (0,99-1,02)	0,41	-	-
Reperusionszeit (min)	1,03 (1,01-1,05)	0,002	1,01 (0,98-1,04)	0,59	0,99 (0,97-1,02)	0,61	-	-
Transit Time Graft flow (ml/min)	0,99 (0,97-1,03)	0,96	-	-	1,01 (0,99-1,04)	0,29	-	-
Transfusions-bedürftige Blutung	-	-	-	-	1,57 (0,53-4,66)	0,41	-	-
Perioperative Herzrhythmusstörung	1,58 (0,62-1,72)	0,62	-	-	0,47 (0,14-1,58)	0,22	-	-
Re-OP	-	-	-	-	6,08 (1,15-32,21)	0,003	5,77 (1,06-31,35)	0,04
Postoperative Beatmungszeit (Stunden)	1,00 (0,99-1,01)	0,96	-	-	0,91 (0,78-1,06)	0,24	-	-
Postoperative Zeit auf der ICU (Tage)	1,04 (0,90-1,19)	0,62	-	-	0,91 (0,64-1,28)	0,59	-	-
Postoperative stat. Behandlungszeit (Tage)	1,01 (0,98-1,05)	0,37	-	-	1,01 (0,98-1,04)	0,51	-	-

EKG/ Diagnostik								
Linksschenkelblock	-	-	-	-	-	-	-	-
Path. Q- und R-Wellen	285,63 (78,18-1043)	0,001	38,17 (6,68-218,12)	0,001	2,88 (0,82-10,05)	0,09	-	-
ST-Hebung	135,01 (47,09-410,8)	0,001	9,97 (1,79-55,53)	0,01	4,14 (1,35-12,71)	0,01	5,68 (0,82-39,08)	0,08
ST-Senkung o. T-Inversion	75,33 (7,65-742,1)	0,001	4,97 (0,40-61,87)	0,21	-	-	-	-
Wandbewegungs-störung (Echo)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gefäßverschluss	-	-	-	-	-	-	-	-
Angiographie	-	-	-	-	-	-	-	-
Biomarker								
Troponin-I 1 Std.	1,14 (1,09-1,20)	<0,001	1,03 (0,94-1,12)	0,55	0,98 (0,91-1,05)	0,52	-	-
Troponin-I 6 Std.	1,14 (1,09-1,10)	<0,001	1,12 (1,03-1,22)	0,007	1,01 (0,98-1,03)	0,75	-	-
Troponin-I 12 Std.	1,19 ((1,13-1,26)	<0,001	0,99 (0,91-1,08)	0,83	1,01 (0,98-1,04)	0,64	-	-
Troponin-I 24 Std.	1,16 (1,11-1,21)	<0,001	1,06 (0,92-1,21)	0,44	1,01 (0,97-1,05)	0,65	-	-
Troponin-I 48 Std.	1,22 (1,15-1,29)	<0,001	1,13 (1,05-1,35)	0,02	1,01 (0,95-1,06)	0,88	-	-
Troponin-I 72 Std.	1,35 (1,23-1,48)	<0,001	0,99 (0,80-1,24)	0,97	0,99 (0,89-1,12)	0,91	-	-
Troponin-T 1 Std.	204 (0,39-1051)	0,09	-	-	18,79 (0,02-169,94)	0,38	-	-
Troponin-T 6 Std.	0,60 (0,09-3,88)	0,59	-	-	0,21 (0,18-1,43)	0,12	-	-
Troponin-T 12 Std.	0,21 (0,01-3,02)	0,25	-	-	0,35 (0,05-1,99)	0,49	-	-
Troponin-T 24 Std.	0,18 (0,05-7,52)	0,37	-	-	0,27 (0,01-5,53)	0,39	-	-
Troponin-T 48 Std.	0,13 (0,01-19,04)	0,42	-	-	0,09 (0,01-11,42)	0,33	-	-
Troponin-T 72 Std.	0,66 (0,02-18,29)	0,80	-	-	0,02 (0,01-6,67)	0,18	-	-
us-Troponin-I 1 Std.	-	-	-	-	1,05 (0,99-1,10)	0,07	-	-
us-Troponin-I 6 Std.	-	-	-	-	1,05 (0,99-1,10)	0,06	-	-
us-Troponin-I 12 Std.	-	-	-	-	1,09 (1,02-1,16)	0,01	1,05 (0,93-1,18)	0,44
us-Troponin-I 24Std.	-	-	-	-	1,07 (1,01-1,14)	0,02	1,13 (0,93-1,36)	0,21
us-Troponin-I 48 Std.	-	-	-	-	1,09 (1,02-1,18)	0,02	0,86 (0,61-1,22)	0,40
us-Troponin-I 72 Std.	-	-	-	-	1,15 (1,02-1,29)	0,03	1,02 (0,72-1,46)	0,91
CK-MB U/l	1,01 (1,00-1,02)	0,01	1,00 (0,99-1,01)	0,21	1,00 (0,99-1,01)	0,33	-	-

BMI = Body-Mass-Index, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CNI = chronische Nierenkrankheit, NYHA = Klassifikation der New York Heart Association, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICU = Intensivstation

4.5. Verlaufsanalyse der postoperativen Troponin-Werte

Die vergleichende Analyse der Biomarker-Freisetzung von Patienten, die postoperativ im Kurz- und Langzeitverlauf verstarben beziehungsweise komplikationsreiche Verläufe aufzeigten, sowie der Freisetzung überlebender und komplikationsfreier Patienten war das Ziel der Verlaufsanalyse. Der Vergleich erfolgte anhand der Troponin-Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes der Abnahmezeitpunkte der Patientengruppen.

4.5.1. Verlauf des postoperativen Troponin-I

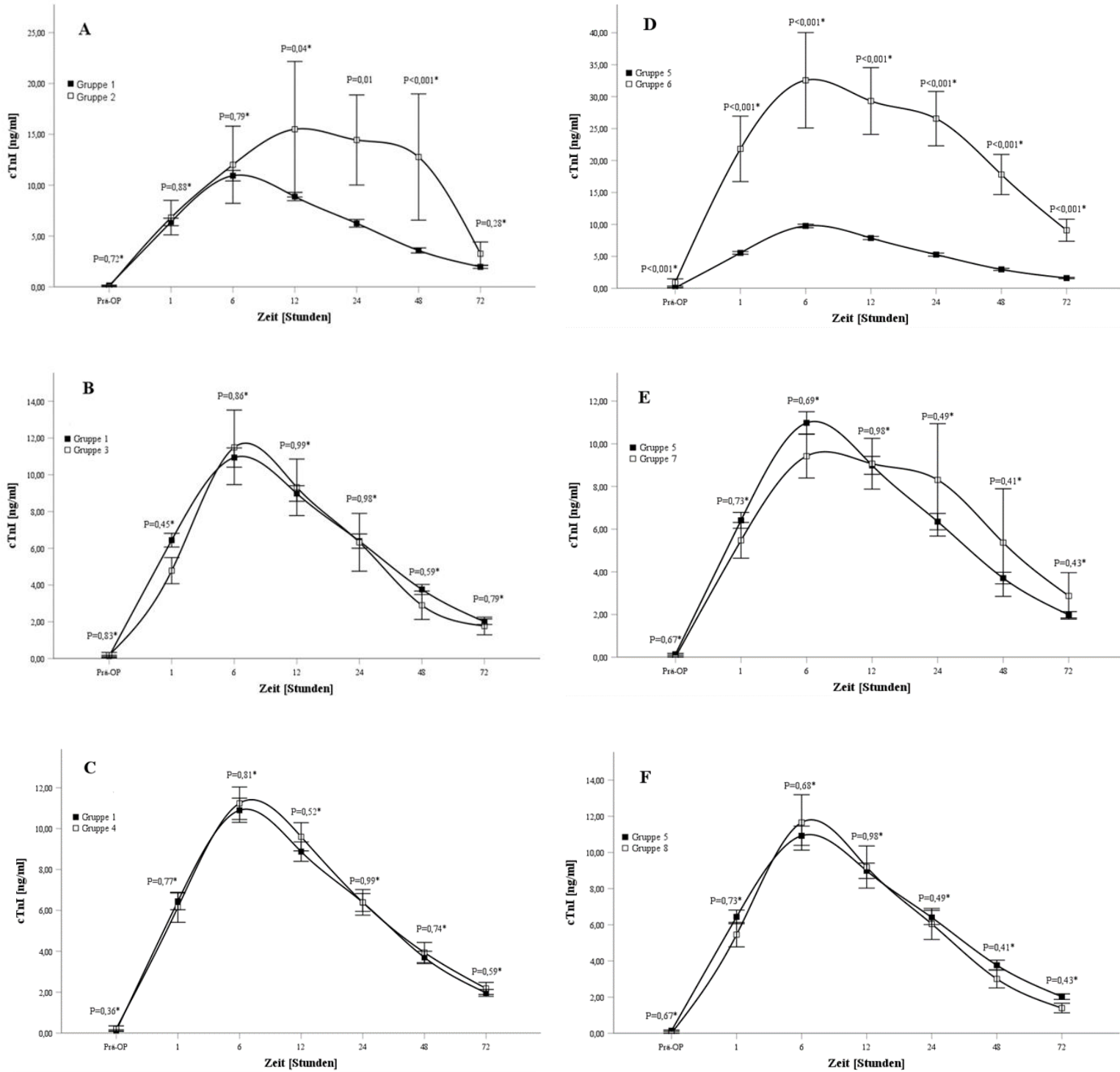
Der Verlauf der Mittelwerte der postoperativen Troponin-I-Freisetzung wird in Abbildung 4 dargestellt. Dabei zeigen die Teil-Abbildungen A, B und C die Kurven der überlebenden Patienten (Gruppe 1), der innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 2), einem Jahr (Gruppe 3) und im Langzeitverlauf verstorbenen Patienten (Gruppe 4).

Die cTnI-Werte aller Gruppen stiegen innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ stetig an. Die Kurvenverläufe differenzierten sich dabei nicht. Die Werte der Überlebenden sowie der nach 30 Tagen verstorbenen Patienten (ein Jahr und Langzeitverlauf) erreichten nach sechs Stunden postoperativ ihren Höchstwert zwischen 10,04 ng/ml und 12,52 ng/ml. Im Verlauf fiel das cTnI der Gruppen kontinuierlich ab und lag nach 72 Stunden zwischen 1,82 ng/ml und 2,26 ng/ml. Die cTnI-Freisetzung der innerhalb von 30 Tagen Verstorbenen erreichte nach zwölf Stunden postoperativ einen Höchststand von durchschnittlich 14,87 ng/ml und verblieb 24 und 48 Stunden postoperativ auf einem konstant erhöhten Niveau (13,87 ng/ml nach 24 Stunden und 12,77 ng/ml nach 48 Stunden). Nach 72 Stunden näherten sich die Werte denen der anderen Gruppen an (3,27 ng/ml nach 72 Stunden). Trotz der deutlich erhöhten cTnI-Freisetzung nach zwölf Stunden differenzierten sich die Verlaufskurven hier nicht signifikant voneinander. Hauptsächlich ist dabei die große Varianz der Werte nach zwölf Stunden bei einer geringen Anzahl verstorbener Patienten innerhalb von 30 Tagen. Im weiteren Verlauf, 24 Stunden postoperativ, differenzierte sich die Kurve der frühzeitig Verstorbenen von denen der Überlebenden ($P=0,03$) sowie der im Langzeitverlauf Verstorbenen ($P=0,05$) signifikant. Nach 48 Stunden lag die cTnI-Freisetzung ersterer Patienten stark signifikant oberhalb der anderen Gruppen ($P=0,001$). Sowohl die Kurve der Überlebenden als auch die der nach 30 Tagen Verstorbenen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Abb. 4 A-C).

Die beschriebenen großen Unterschiede hinsichtlich der cTnI-Freisetzung zeigen sich auch in der Analyse der postoperativen cTnI-Verläufe von Patienten mit Komplikationen (MACCE) im Kurz- und Langzeitverlauf und von Patienten ohne Komplikationen. Abbildung 4 und die Teil-Abbildungen D, E und F zeigen dabei die Verlaufskurven der Patienten mit MACCE innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 6), eines Jahres (Gruppe 7), im Langzeitverlauf (Gruppe 8) und der Patienten ohne Komplikationen (Gruppe 5).

Die cTnI-Werte der Patienten mit MACCE nach 30 Tagen sowie derjenigen ohne MACCE erreichten, wie bereits bei der entsprechenden Analyse zum postoperativen Überleben beschrieben, ihren Höchststand nach sechs Stunden und lagen im Durchschnitt zwischen 9,42 ng/ml und 11,2 ng/ml. Die Werte fielen bis 72 Stunden postoperativ auf 1,24 ng/ml bis 3,27 ng/ml ab. Die Kurven unterschieden sich dabei zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. Dem hingegen stiegen die cTnI-Werte der Patienten mit MACCE innerhalb von 30 Tagen deutlich stärker an und lagen bereits nach einer Stunde postoperativ signifikant über den Werten der anderen Gruppen ($P < 0,04$). Die stärkste cTnI-Freisetzung konnte nach sechs Stunden gemessen werden und lag im Durchschnitt bei 38,07 ng/ml. Die Werte fielen im Verlauf der nächsten 48 Stunden kontinuierlich ab, lagen jedoch weiterhin auf einem konstant hohen Niveau (26,63 ng/ml nach zwölf Stunden, 21,68 ng/ml nach 24 Stunden und 16,01 ng/ml nach 48 Stunden). Auch nach 72 Stunden lagen die cTnI-Werte, mit durchschnittlich 9,09 ng/ml, deutlich signifikant über den Werten der anderen Gruppen ($P < 0,001$). Trotz der im Vergleich großen Varianz der Werte in der Gruppe der Patienten mit MACCE konnten zu jedem Messzeitpunkt deutlich signifikante Unterschiede zwischen dieser und den drei weiteren Gruppen aufgezeigt werden.

Abbildung 4 Verlaufskurven der perioperativen Troponin-I-Konzentrationen



Mittlere Serumkonzentrationen des cTnI + SM über 72 Stunden der Überlebenden (Gruppe 1, A-C), Verstorbenen innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 2, A), eines Jahres (Gruppe 3, B) und im Langzeitverlauf (Gruppe 4, C) sowie Patienten ohne MACCE (Gruppe 5, D-F), mit MACCE innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 6, D), einem Jahr (Gruppe 7, E) und Langzeitverlauf (Gruppe 8, F).

* P-Werte der Varianzanalyse

4.5.2. Verlauf des postoperativen Troponin-T

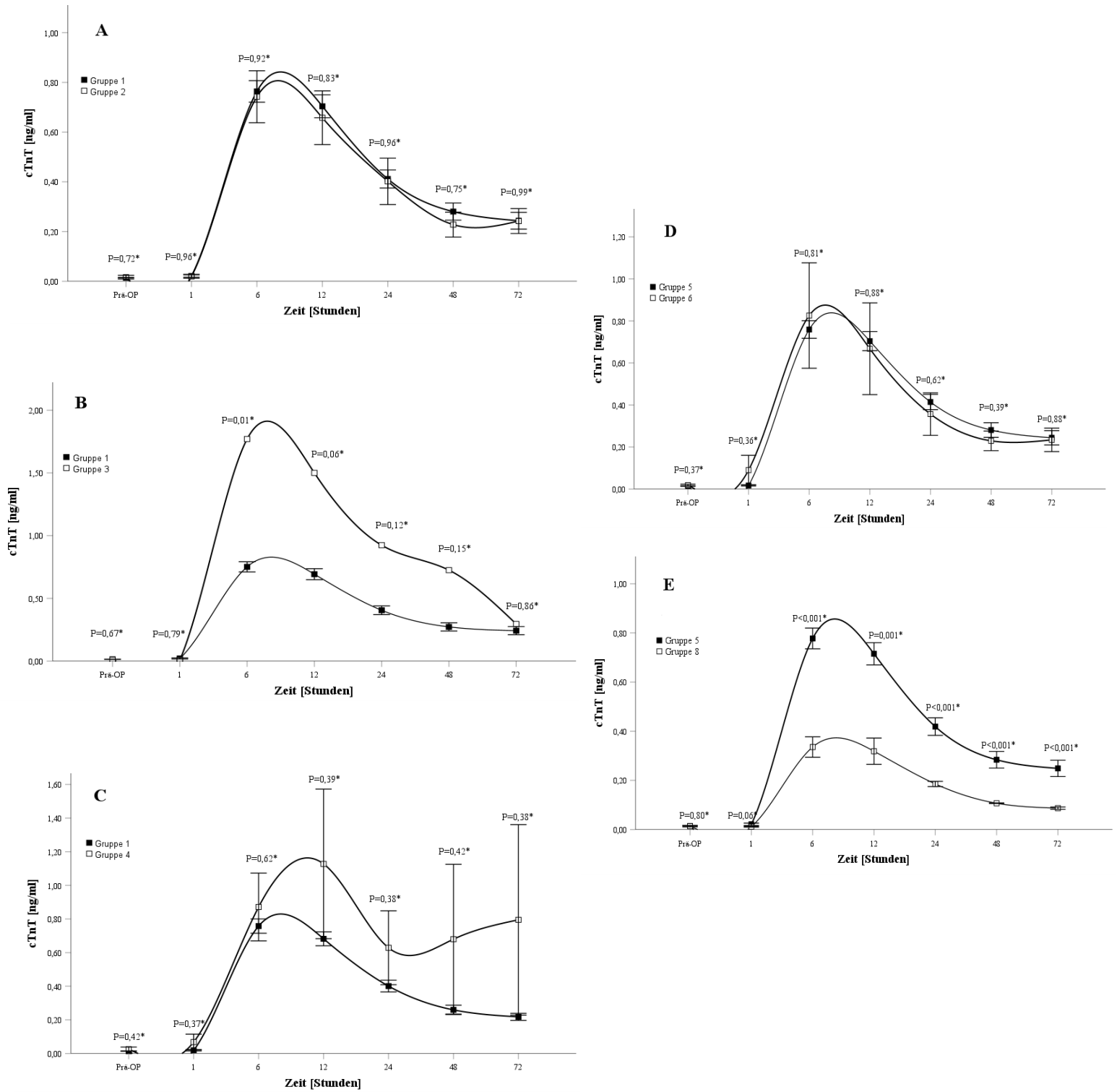
Die Abbildungen 5 und die Teil-Abbildungen A, B und C zeigen den Verlauf der Mittelwerte der postoperativen Troponin-T-Freisetzung von Patienten, die innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 2), innerhalb eines Jahres (Gruppe 3) und im Langzeitverlauf (Gruppe 4) verstarben sowie der überlebenden Patienten (Gruppe 1).

Die cTnT-Werte der Überlebenden und der innerhalb eines Jahres verstorbenen (inklusive der innerhalb von 30 Tagen verstorbenen) Patienten stiegen innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ auf ihren Höchstwert von 0,69 ng/ml bis 0,78 ng/ml an. Die Patienten, die im Langezeitverlauf verstarben, erreichten die höchste cTnT-Freisetzung nach zwölf Stunden mit durchschnittlich 0,87 ng/ml. Bis 48 Stunden postoperativ fielen die Werte aller Gruppen kontinuierlich ab. Ein signifikanter Unterschied der cTnT-Verläufe bestand zu keinem Zeitpunkt. Von 48 bis 72 Stunden postoperativ zeigte die Gruppe der nach einem Jahr Verstorbenen nochmals einen Anstieg der cTnT-Werte auf durchschnittlich 0,61 ng/ml, unterschieden sich, auf Grund der starken Ausreißer, nicht signifikant zu den weiterhin regredienten Werten der anderen Gruppen (0,14 ng/ml-0,26 ng/ml).

Hinsichtlich postoperativer Komplikationen zeigt die Abbildung 5 und die Teil-Abbildungen D und E die cTnT-Verläufe von Patienten mit MACCE innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 6) und im Langzeitverlauf (Gruppe 8) sowie von denjenigen mit komplikationsfreien Verläufen (Gruppe 5).

Erstere und Letztere zeigen dabei einen deutlichen Anstieg der cTnT-Freisetzung unmittelbar postoperativ und erreichen nach sechs Stunden ihren Höchstwert von durchschnittlich 0,76 ng/ml bis 0,82 ng/ml. Das cTnT der innerhalb von 30 Tagen Verstorbenen lag innerhalb der ersten Stunde nach dem Eingriff signifikant über denen der Patienten ohne MACCE ($P < 0,001$) und mit MACCE im Langzeitverlauf ($P = 0,02$). Der durchschnittliche Höchstwert der Patienten mit MACCE im Langzeitverlauf lag nach sechs Stunden bei 0,34 ng/ml. Die cTnT-Werte aller Gruppen fielen im Verlauf kontinuierlich ab und lagen nach 72 Stunden bei 0,09 ng/ml und 0,25 ng/ml. Die Werte der Patienten ohne MACCE und MACCE innerhalb von 30 Tagen lagen dabei stets oberhalb der Patienten der letztgenannten Gruppe. Signifikante Unterschiede lagen jedoch nicht vor. Die cTnT-Werte der erstgenannten Gruppen verliefen nahezu parallel.

Abbildung 5 Verlaufskurven der perioperativen Troponin-T-Konzentrationen



Mittlere Serumkonzentrationen des cTnT + SM über 72 Stunden der Überlebenden (Gruppe 1, A-C), Verstorbenen innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 2, A), eines Jahres (Gruppe 3, B) und im Langzeitverlauf (Gruppe 4, C) sowie Patienten ohne MACCE (Gruppe 5, D, E), mit MACCE innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 6, D) und Langzeitverlauf (Gruppe 8, E). * P-Werte der Varianzanalyse

4.5.3. Verlauf des postoperativen Troponin-I-Ultra

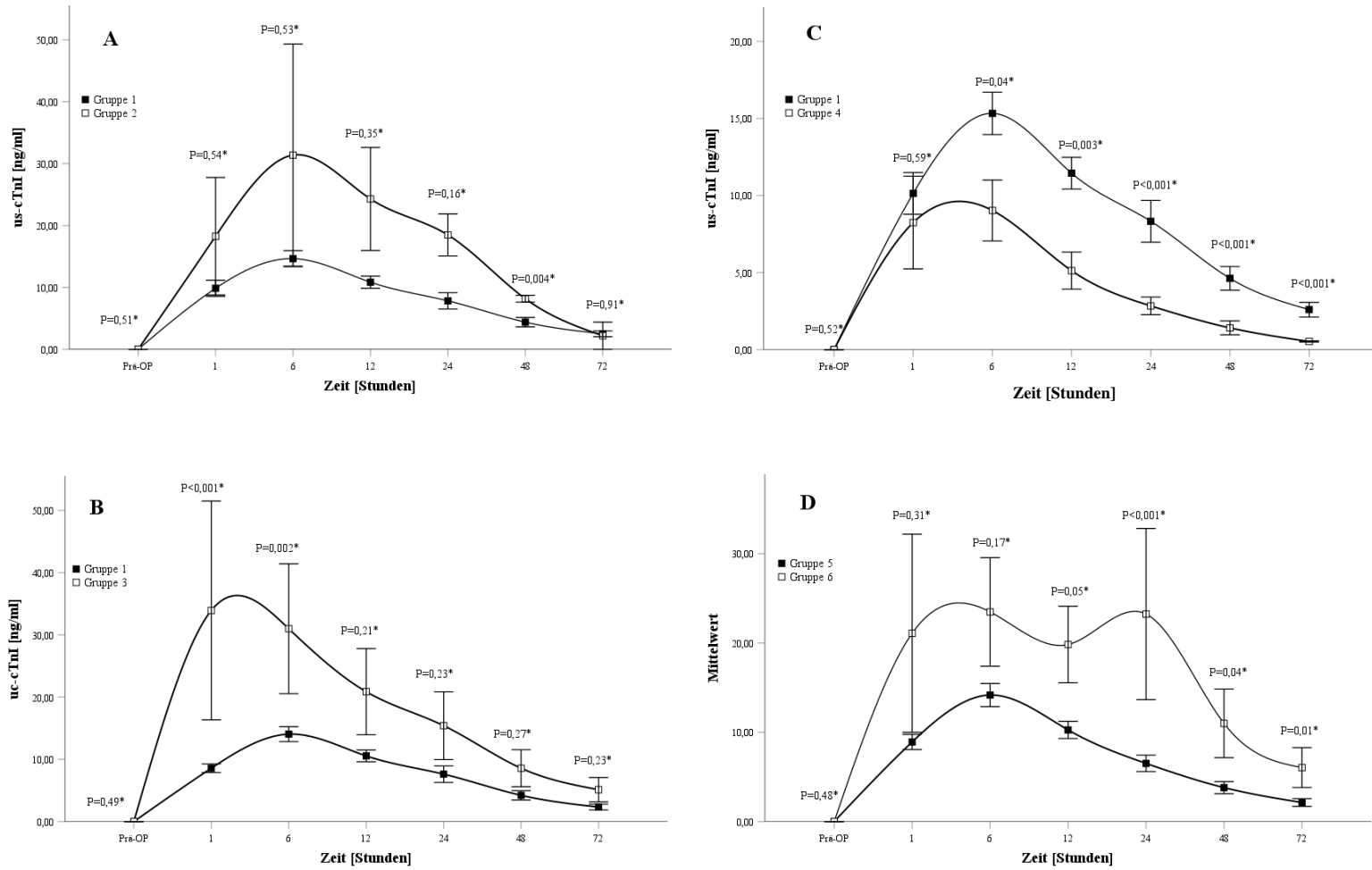
Die Abbildungen 6 und die Teil-Abbildungen A, B und C zeigen den Verlauf der Mittelwerte der postoperativen Troponin-I-Ultra-Freisetzung der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 2), eines Jahres (Gruppe 3) und im Langzeitverlauf (Gruppe 4) verstarben sowie der überlebenden Patienten (Gruppe 1).

Die us-cTnI-Freisetzung zweitgenannter Patientengruppe war initial postoperativ signifikant stärker als die der Überlebenden ($P < 0,001$) und der im Verlauf Verstorbenen ($P = 0,03$) und erreichte innerhalb einer Stunde nach dem Eingriff ihren Höchststand von durchschnittlich 33,92 ng/ml. Das us-cTnI der innerhalb von 30 Tagen Verstorbenen erreichte nach sechs Stunden seine stärkste Freisetzung (31,37 ng/ml) und fiel im Verlauf bis zur 72. Stunden postoperativ parallel zu den Werten der innerhalb eines Jahres Verstorbenen ab.

Die us-cTnI-Werte der Überlebenden und der im Langzeitverlauf Verstorbenen lagen im gesamten Beobachtungszeitraum stets unterhalb der erstgenannten Gruppen. Die maximale Freisetzung wurde nach sechs Stunden erreicht und lag durchschnittlich bei 9,02 ng/ml bis 13,85 ng/ml. Anschließend fielen die Werte kontinuierlich ab.

Bezüglich der Analyse der us-cTnI-Verläufe von Patienten mit postoperativen Komplikationen erfolgte auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nur der Vergleich von Patienten mit MACCE (Gruppe 6) und ohne MACCE (Gruppe 5) (siehe Abbildung 6 und Teil-Abbildungen 5 und 6). Die us-cTnI-Freisetzung der Patienten mit Komplikationen zeigte einen biphasischen Verlauf mit einem Anstieg bis sechs Stunden postoperativ (23,47 ng/ml) und einem erneuten Anstieg mit der stärksten Freisetzung nach 24 Stunden (23,58 ng/ml). Patienten ohne Komplikationen zeigten dem hingegen einen monophasischen us-cTnI-Verlauf mit einem Höchstwert von durchschnittlich 14,17 ng/ml nach sechs Stunden und einem anschließenden kontinuierlichen Abfall. Die Werte lagen dabei, bis auf eine Ausnahme nach zwölf Stunden, signifikant unterhalb der Werte der Patienten mit MACCE.

Abbildung 6 Verlaufskurven der perioperativen us-Troponin-I-Konzentrationen



Mittlere Serumkonzentrationen des us-cTnI + SM über 72 Stunden der Überlebenden (Gruppe 1, A-C), Verstorbenen innerhalb von 30 Tagen (Gruppe 2, A), eines Jahres (Gruppe 3, B) und im Langzeitverlauf (Gruppe 4, C) sowie Patienten ohne MACCE (Gruppe 5, D) und mit MACCE im Gesamtverlauf (Gruppe 6, D). * P-Werte der Varianzanalyse

4.6. Überlebenszeitanalyse

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse erfolgte die bereits dargestellte Unterteilung des Patientenkollektivs (Tabelle 2-4) und anschließend die Kaplan-Meier-Analyse. Diese Unterteilung richtete sich nach der Höhe der Troponin-Freisetzung zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt. Zudem erfolgte die Bestimmung der Area under the curve als Äquivalent der gesamten Troponin-Freisetzung jedes Patienten.

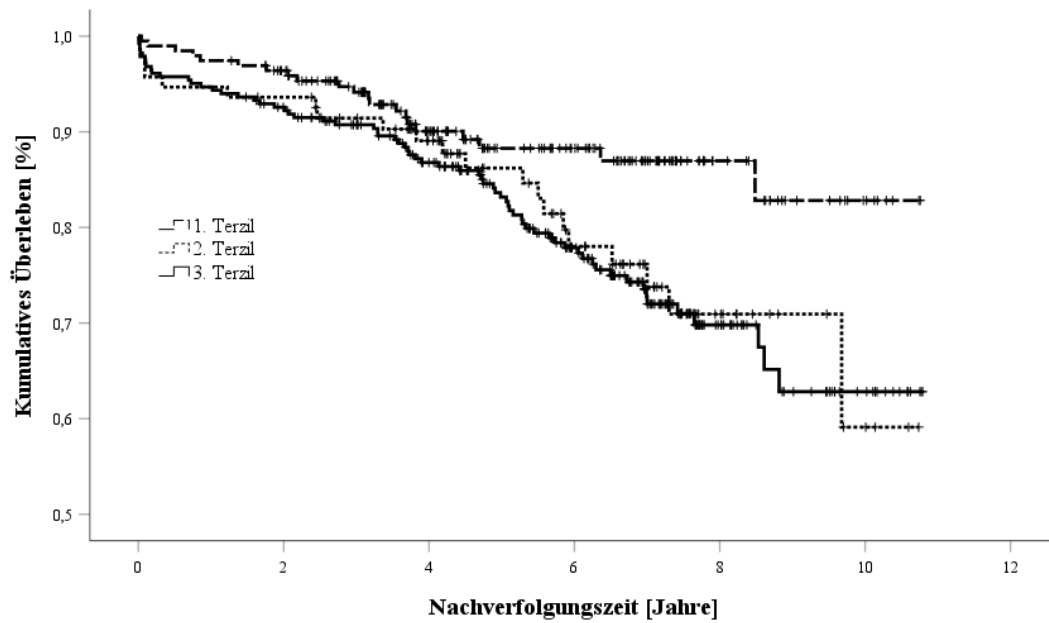
4.6.1. Überlebenszeitanalyse des Troponin-I- Kollektivs

Für das Troponin-I-Kollektiv konnte für drei Abnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede hinsichtlich des kumulativen Überlebens der drei Patientengruppen im Langzeitverlauf aufgezeigt werden (24 Std.: χ^2 8,16 P=0,02; 48 Std.: χ^2 11,59 P= 0,003; 72 Std.: χ^2 11,67 P=0,003). Dabei konnte insbesondere bei Patienten mit hoher Troponin-I-Freisetzung nach 48 Stunden (Gruppe 3) ein signifikant niedrigeres kumulatives Überleben als die Patienten mit mittlerer (2. geg. 3. χ^2 4,88 P=0,03) und niedriger (1. geg. 3. χ^2 10,65 P=0,001) Freisetzung aufgezeigt werden (Abb. 8). Für die 24- und 72-Stunden-Messung konnte lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen der hohen und niedrigen Gruppe detektiert werden (24 Std.: 1. geg. 3. χ^2 8,08 P=0,004; 72 Std.: 1. geg. 3. χ^2 11,75 P=0,001) (Abb. 7, 9). Zudem wurde, wie oben benannt, die Fläche unter den Verlaufskurven (AUC) der Patienten bestimmt und diese dahingehend unterteilt. So zeigten auch hier Patienten mit einer im Gesamtverlauf hohen Troponin-I-Freisetzung ein signifikant niedrigeres kumulatives Überleben gegenüber den übrigen beiden Patientengruppen (2. geg. 3. χ^2 3,71 P=0,05; 1. geg. 3. χ^2 4,45 P=0,04) (Abb. 10).

Es ist anzumerken, dass sich die Kurven erst im Langzeitverlauf deutlich voneinander differenzieren. So lagen die Sterberaten der drei Gruppen nach 30 Tagen bei 1 bis 2,5%, stiegen nach einem Jahr auf 2,1 bis 4,2% und lagen am Ende der Beobachtung bei 24% in Gruppe eins und bei 36 bis 44% in Gruppe zwei und drei. Im Gesamtverlauf verliefen die Kurven der dritten Gruppe stets unterhalb der anderen Verlaufskurven.

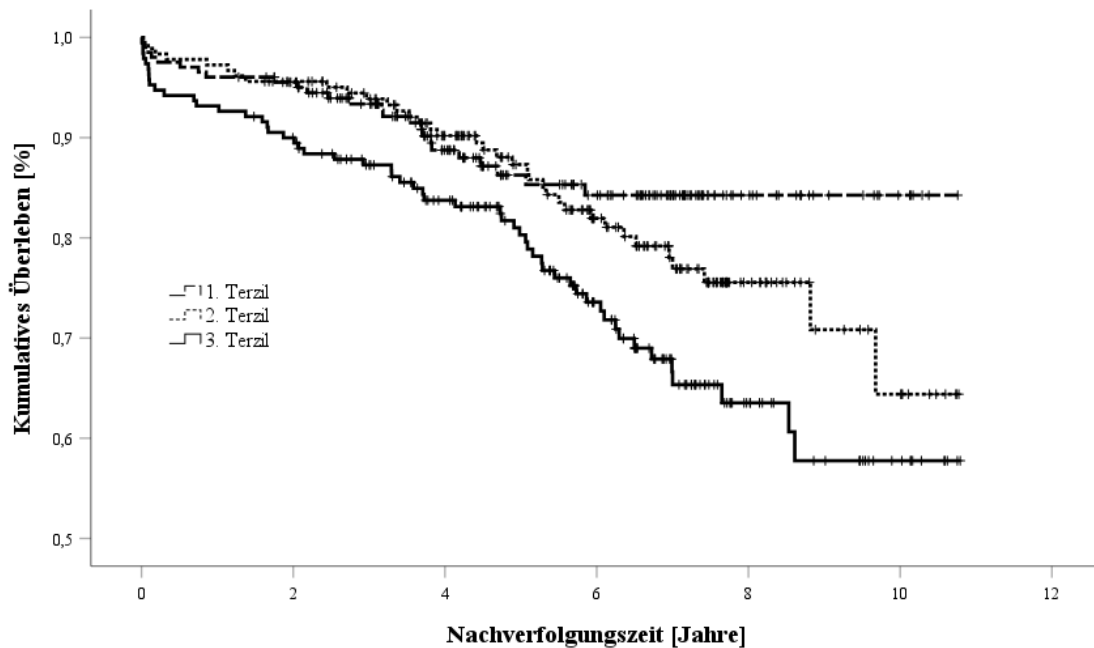
Die Kaplan-Meier-Analyse der anderen drei Abnahmezeitpunkten (nach einer, sechs und zwölf Stunden) konnte keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich des Kurz- und Langzeitüberlebens aufzeigen.

Abbildung 7 Troponin-I nach 24 Stunden



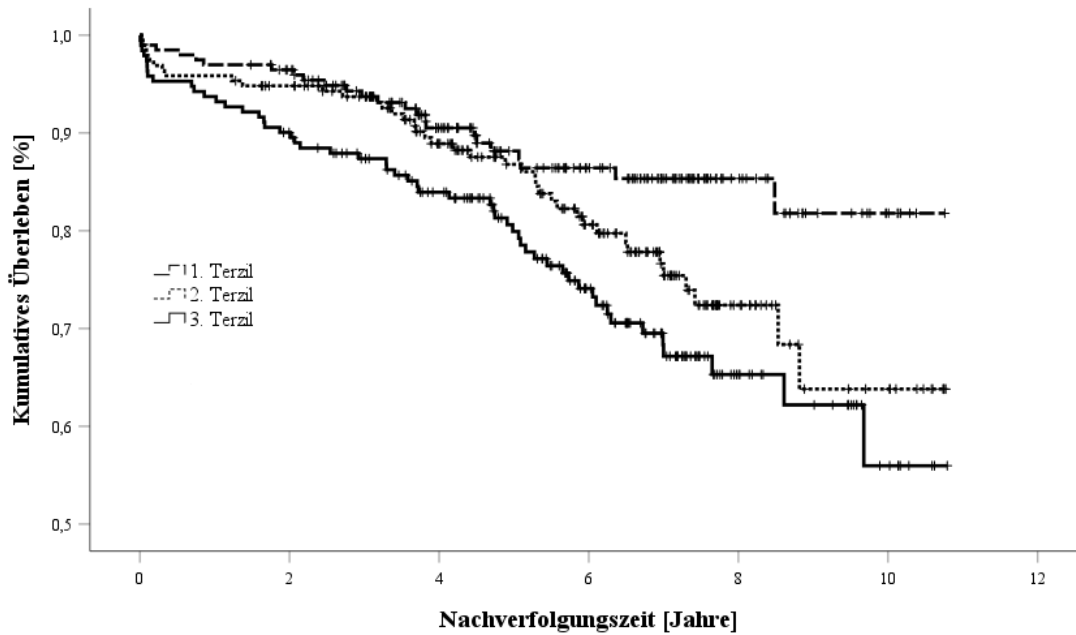
Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-2,30 ng/ml), mittlerer (2,301-5,53 ng/ml) und hoher (5,531-75,00 ng/ml) cTnI-Freisetzung nach 24 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 4,22 P=0,04, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 8,08 P=0,04, 2. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 0,09 P=0,77

Abbildung 8 Troponin-I nach 48 Stunden



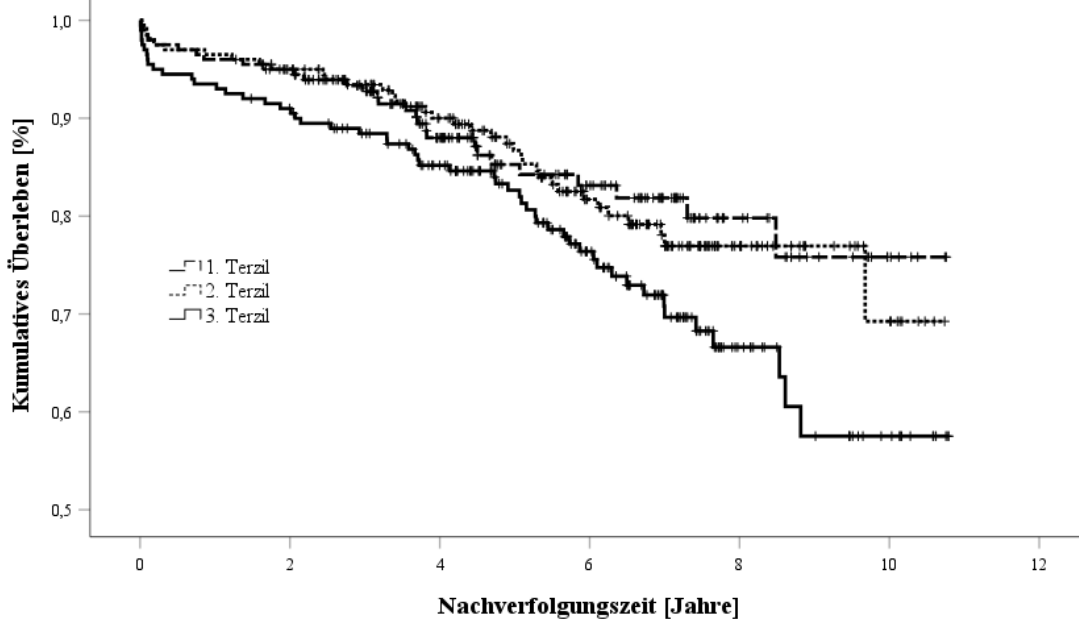
Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-1,10 ng/ml), mittlerer (1,101-2,70 ng/ml) und hoher (2,701-54,00 ng/ml) cTnI-Freisetzung nach 24 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 1,23 P=0,27, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 10,65 P=0,01, 2. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 4,88 P=0,03

Abbildung 9 Troponin-I nach 72 Stunden



Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-0,48 ng/ml), mittlerer (0,481-1,40 ng/ml) und hoher (1,401-27,00 ng/ml) cTnI-Freisetzung nach 72 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 3,71 P=0,06, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 11,75 P<0,001, 2. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 2,49 P=0,11

Abbildung 10 Troponin-I-Gesamtfreisetzung (AUC)



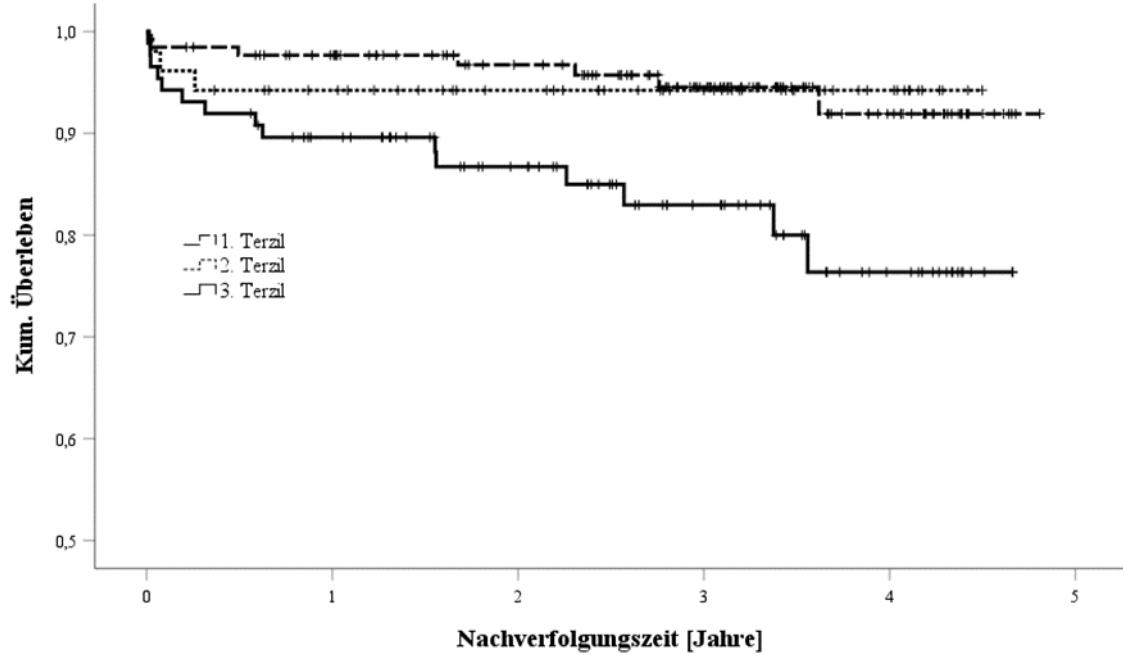
Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-171,95), mittlerer (171,95-342,024) und hoher (342,0241-4094,50) gesamter cTnI-Freisetzung über 72 Stunden (AUC). 1.

4.6.2. Überlebenszeitanalyse des Troponin-T- Kollektivs

Die Analyse des Troponin-T-Kollektivs konnte für zwei Abnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede hinsichtlich des kumulativen Überlebens der drei Patientengruppen im Langzeitverlauf aufzeigen (1 Std.: χ^2 10,35 P=0,006; 48 Std.: χ^2 6,2 P=0,045). Für die Patienten, die unmittelbar nach der Operation (eine Stunde) eine hohe Troponin-T-Freisetzung aufwiesen, konnte ein signifikant niedrigeres kumulatives Überleben als für die Patienten mit mittlerer (2. geg. 3. χ^2 3,67 P=0,05) und niedriger (1. geg. 3. χ^2 8,86 P=0,003) Freisetzung nachgewiesen werden (Abb. 11). Für die 48-Stunden-Messung konnte lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen der hohen und niedrigen Gruppe detektiert werden (1. geg. 3.: χ^2 4,44 P=0,04). Interessanterweise zeigten auch Patienten mit mittelhoher Troponin-T-Freisetzung nach 24 und 48 Stunden ein signifikant niedrigeres Überleben als jene mit niedrigen Werten (24 Std.: 1 geg. 2 χ^2 4,99 P=0,03; 48 Std.: 1. geg. 2. χ^2 6,09 P=0,01). So verlief die Kurve der Patienten mit mittelhohen Werten nach 24 und 48 Stunden unterhalb der beiden anderen Kurven (Abb. 12, 13).

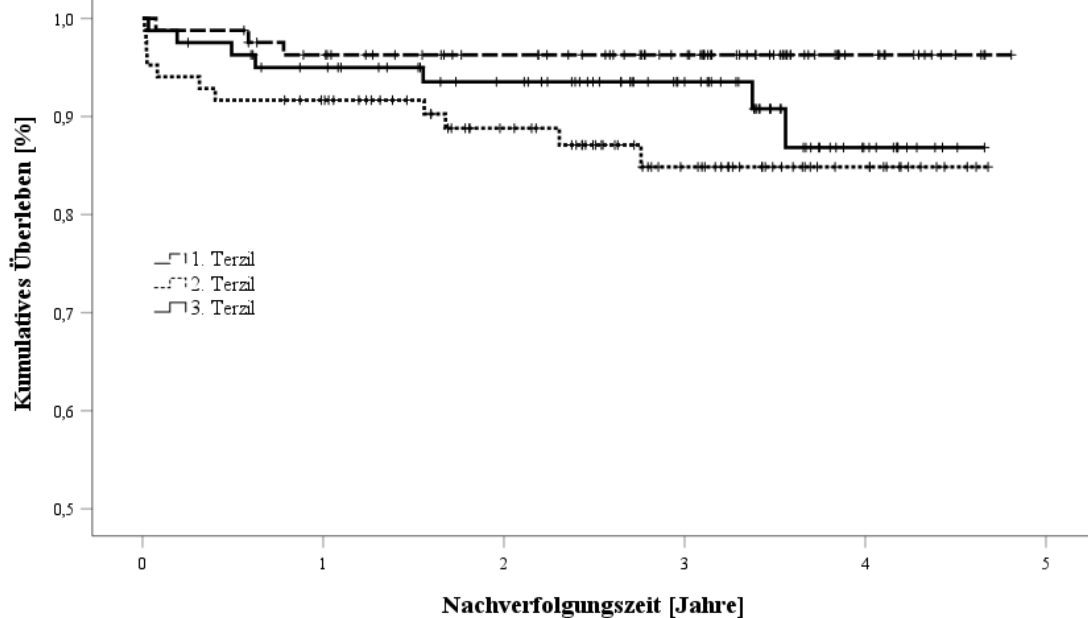
Wie bereits oben beschrieben, differenzierten sich auch hier die Kurven erst im Langzeitverlauf. Hier lagen die Sterberaten der drei Gruppen nach 30 Tagen und nach einem Jahr bei 1 bis 7,5% und stiegen bis zum Ende der Beobachtungen auf 5 bis 24%. Die Kaplan-Meier-Analyse der anderen drei Abnahmezeitpunkten (nach sechs, zwölf und 72 Stunden) sowie der AUC konnte keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich des Kurz- und Langzeitüberlebens aufzeigen (Abb. 14).

Abbildung 11 Troponin-T nach einer Stunde



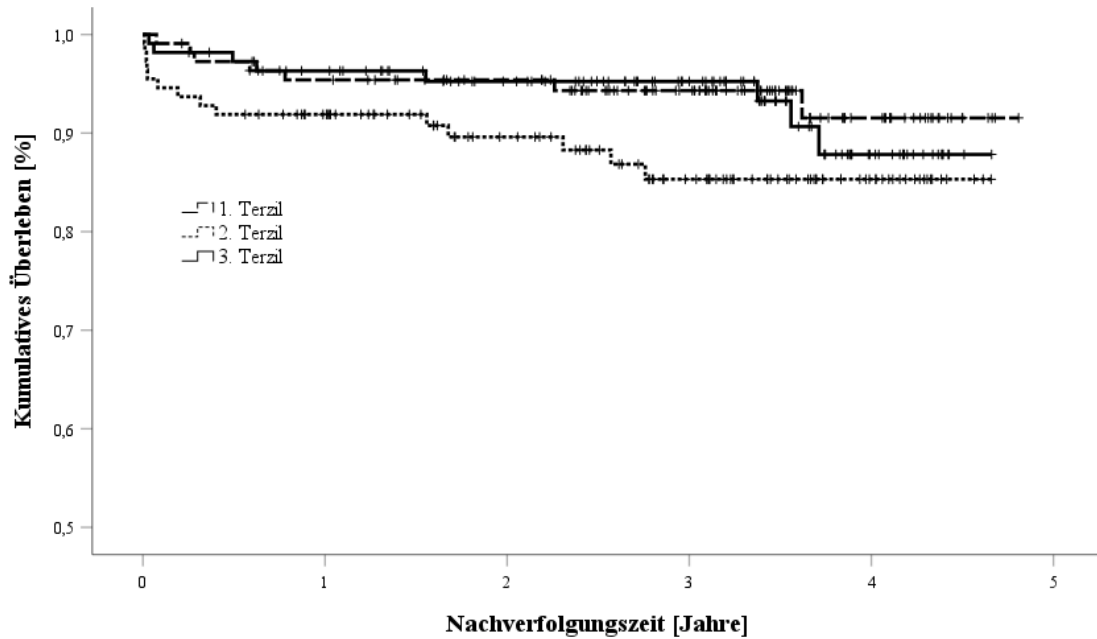
Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-0,010 ng/ml), mittlerer (0,011-0,015 ng/ml) und hoher (0,016-0,512 ng/ml) cTnT-Freisetzung nach einer Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 0,02 P=0,88, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 8,86 P=0,003, 2. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 3,67 P=0,05

Abbildung 12 Troponin-T nach 24 Stunden



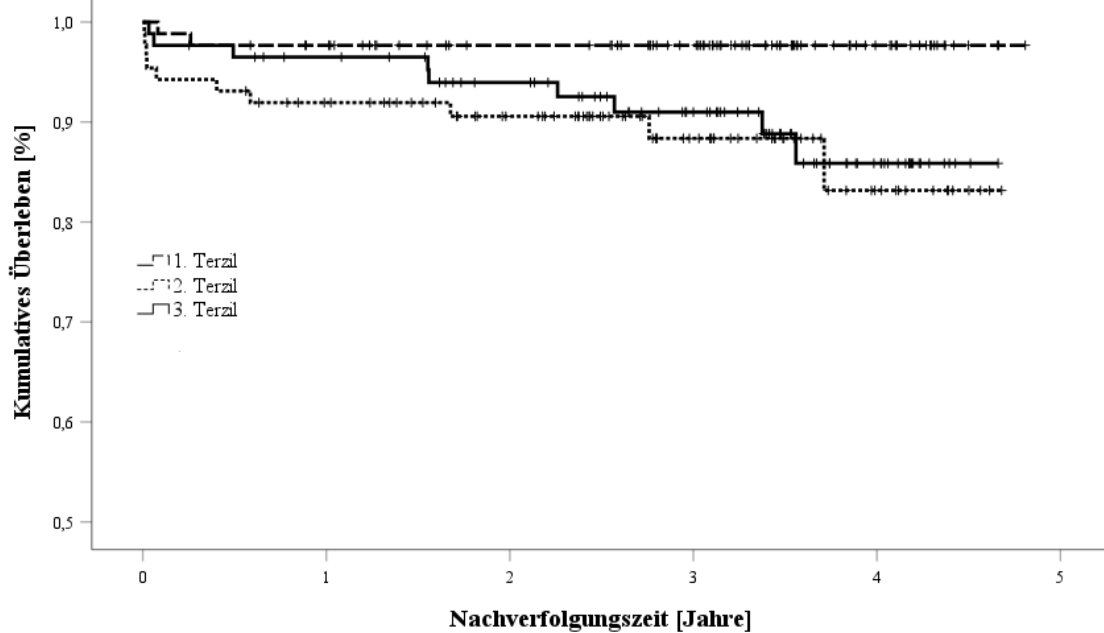
Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-0,24 ng/ml), mittlerer (0,25-0,39 ng/ml) und hoher (0,40-9,68 ng/ml) cTnT-Freisetzung nach 24 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 4,99 P=0,03, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 1,80 P=0,18, 2. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 1,06 P=0,30

Abbildung 13 Troponin-T nach 48 Stunden



Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-0,14 ng/ml), mittlerer (0,15-0,23 ng/ml) und hoher (0,24-6,93 ng/ml) cTnT-Freisetzung nach 48 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 6,09 P=0,01, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 4,44 P=0,04, 2. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 0,27 P=0,61

Abbildung 14 Troponin-T-Gesamtfreisetzung (AUC)

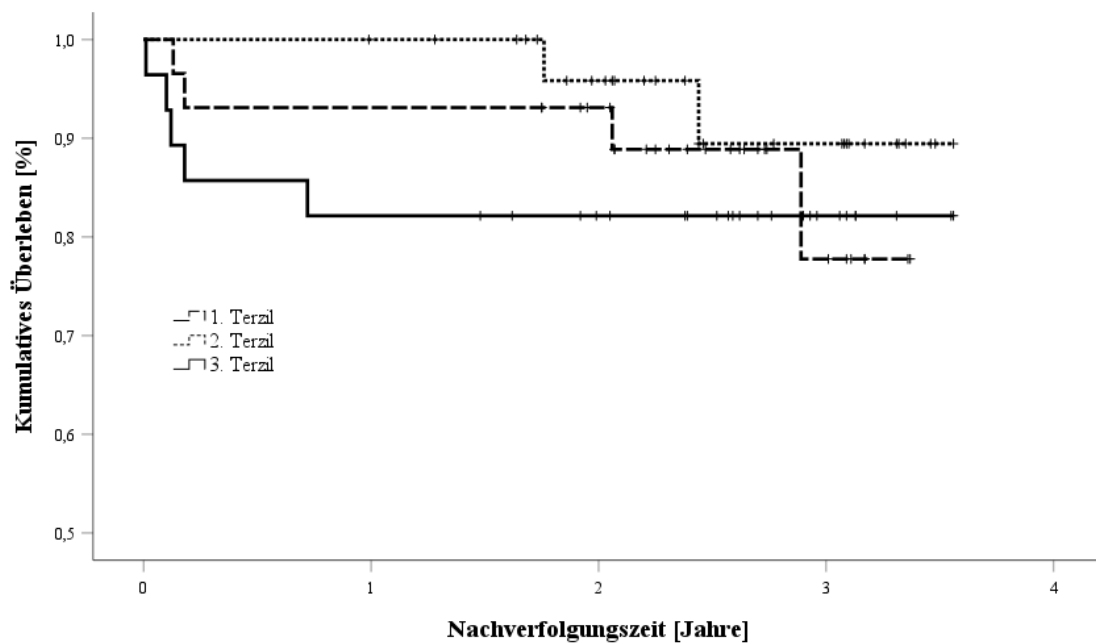


Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-15,37), mittlerer (15,38-25,08) und hoher (25,09-381,52) gesamter cTnT-Freisetzung über 72 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 2,97 P=0,09, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 0,08 P=0,78, 2. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 2,13 P=0,14

4.6.3. Überlebenszeitanalyse des Troponin-I-Ultra- Kollektivs

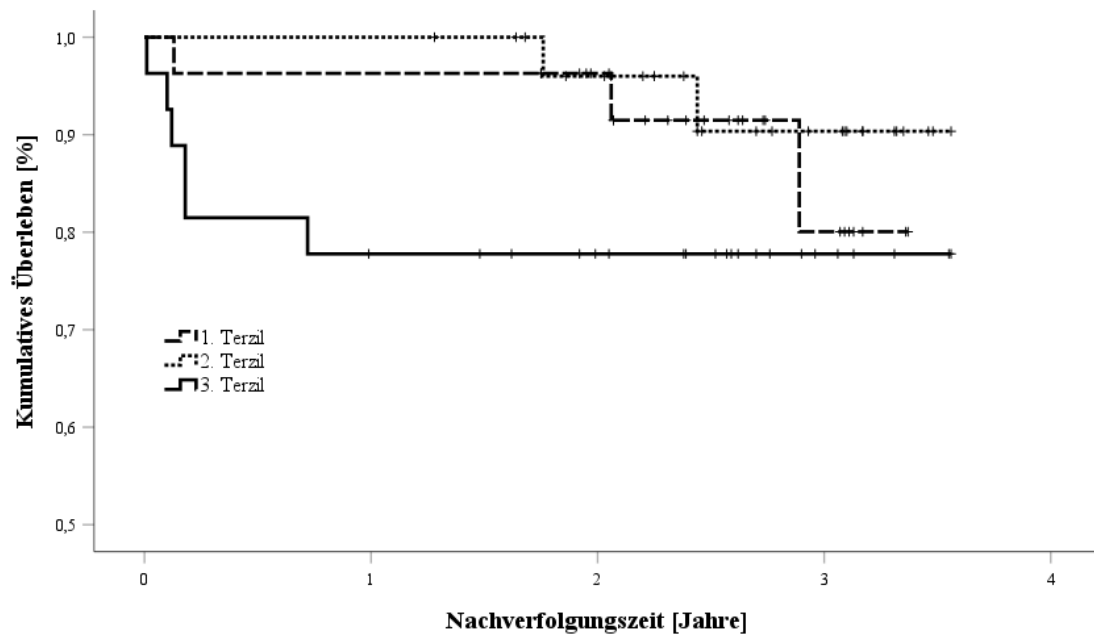
Die Analyse des Troponin-I-Ultra-Kollektivs konnte zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich des kumulativen Überlebens der drei Patientengruppen im Langzeitverlauf aufzeigen. Zwar verliefen die Kurven der Gruppe mit hohen Troponin-Werten stets unterhalb der beiden anderen, jedoch nie im ausreichend signifikanten Rahmen. Die Sterberate lag nach 30 Tagen bei 1,8 bis 3,7%, stieg bis zum Ende des Jahres auf 3,7 bis 18,5% und bis zum Ende der Beobachtung auf 8,2 bis 23,6% (Abb. 15, 16).

Abbildung 15 us-Troponin-I nach 24 Stunden



Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-2,52ng/ml), mittlerer (2,53-7,43 ng/ml) und hoher (7,44-84,73 ng/ml) us-cTnI-Freisetzung nach 24 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 0,39 P=0,53, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 1,37 P=0,24, 2. Terzil vs. 3. Terzil: χ^2 2,78 P=0,09

Abbildung 16 us-Troponin-I-Gesamtfreisetzung (AUC)



Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben der Patienten mit niedriger (0,00-194,13), mittlerer (194,14-434,58) und hoher (434,59-742,08) gesamter us-cTnI-Freisetzung über 72 Stunden. 1. Terzil vs 2. Terzil: χ^2 0,74 P=0,39, 1. Terzil vs 3. Terzil: χ^2 0,20 P=0,65, 2. Terzil vs. 3. Terzil: χ^2 1,57 P=0,21

4.7. ROC-Analyse

Die ROC-Analyse diente dem Nachweis valider Schwellwerte, die Patientengruppen mit höherem und niedrigerem Risiko für postoperative Mortalität und Morbidität im Kurz- und Langzeitverlauf differenzieren. Die Bestimmung erfolgte für die Troponin-Isoformen für jeden Abnahmezeitpunkt.

4.7.1. ROC-Analyse Troponin-I-Kollektiv

Für das Troponin-I-Kollektiv zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit mittelgradiger diagnostischer Trennschärfe zwischen hoher Troponin-Freisetzung nach 24 und 48 Stunden und erhöhter 30-Tage-Mortalität. Die ermittelten Cut-Off-Werte lagen bei 9,2 ng/ml nach 24 Stunden und bei 6,4 ng/ml nach 48 Stunden mit einer Sensitivität von 66,7% bzw. 62,5% und einer Spezifität von 82,2% bzw. 87,3% für den Tod nach 30 Tagen (AUC 24 Std.: 0,74 P=0,02; AUC 48 Std.: 0,70 P=0,05) (Tabelle 9, Abb. 17, 18). Zudem ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Langzeitmortalität und hohen Troponin-Werten nach 48 und 72 Stunden mit einer AUC von 0,61 und 0,62 (p=0,001; p=0,001) und einer niedrigen Trennschärfe. Die Cut-Off-Werte lagen bei 1,99 ng/ml und 1,05 ng/ml mit geringer Sensitivität von 61,1% und 56,6% und einer Spezifität von 62% und 62,7% für das Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf. Für andere Abnahmezeitpunkte konnte kein signifikanter Zusammenhang detektiert werden.

Eine deutlichere Trennschärfe und diagnostische Bedeutung ergaben die Analyse der Kausalität von hohen Troponin-Werten und postoperativen Ereignissen (MACCE). So konnte für jeden Abnahmezeitpunkt ein hoch signifikanter (p <0,001) Zusammenhang zwischen Freisetzung und Ereignissen im Kurzzeitverlauf (30 Tagen) aufgezeigt werden. Die größte Bedeutung kommt dabei aber den Troponin-Werten nach 12, 24 und 48 Stunden zu. Die errechnete AUC von 0,84 und 0,85 weisen auf eine hohe Trennschärfe hin. Die Werte und die Cut-Off-Werte zu diesen Abnahmezeiten können als ein gutes diagnostisches Tool mit hoher Sensitivität (77%-82%) und Spezifität (73%-86%) zur Erkennung von postoperativen Ereignissen, wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle, betrachtet werden. Es ist zu erwähnen, dass ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen hoher Troponin-Freisetzung nach 24 und 72 Stunden und postoperativen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen bis zu einem Jahr besteht (AUC 24h 0,67 p=0,04; AUC 72h 0,69 p=0,03) (Tabelle 9, Abb. 19-22).

Tabelle 9 und Abbildungen 17-22

ROC-Analyse Troponin I

Zeitpunkt	AUC	P	Cut-off (ng/ml)	Sensitivität	Spezifität	AUC	P	Cut-off (ng/ml)	Sensitivität	Spezifität
30-Tage-Mortalität						MACCE 30 Tage				
1 Stunde	0,58	0,43	-	-	-	0,76	<0,001	5,32	74 %	62 %
6 Stunden	0,51	0,87	-	-	-	0,77	<0,001	9,95	66,7 %	62,2 %
12 Stunden	0,59	0,33	-	-	-	0,84	<0,001	9,29	81,5 %	72,8 %
24 Stunden	0,74	0,02	9,2	66,7 %	82,2 %	0,85	<0,001	6,38	81,5 %	73,6 %
48 Stunden	0,70	0,05	6,4	62,5 %	87,3 %	0,84	<0,001	5,21	76,9 %	85,8 %
72 Stunden	0,59	0,35	-	-	-	0,79	<0,001	2,32	69,2 %	80,6 %
1-Jahres-Mortalität						MACCE 1 Jahr				
1 Stunde	0,49	0,99	-	-	-	0,57	0,47	-	-	-
6 Stunden	0,59	0,24	-	-	-	0,58	0,39	-	-	-
12 Stunden	0,56	0,41	-	-	-	0,66	0,07	-	-	-
24 Stunden	0,58	0,26	-	-	-	0,67	0,04	5,95	70 %	69,8 %
48 Stunden	0,52	0,73	-	-	-	0,64	0,11	-	-	-
72 Stunden	0,57	0,32	-	-	-	0,69	0,03	1,39	72,7 %	66,7 %
Langzeit-Mortalität						MACCE Langzeit				
1 Stunde	0,49	0,91	-	-	-	0,68	0,21	-	-	-
6 Stunden	0,55	0,12	-	-	-	0,24	0,07	-	-	-
12 Stunden	0,59	0,04	-	-	-	0,58	0,63	-	-	-
24 Stunden	0,59	0,05	-	-	-	0,39	0,46	-	-	-
48 Stunden	0,61	0,01	1,99	61,1 %	56,6 %	0,52	0,90	-	-	-
72 Stunden	0,62	0,01	1,05	62 %	62,7 %	0,42	0,59	-	-	-

ROC-Analyse des postoperativen cTnI für Mortalität und MACCE, AUC=Fläche unter der Kurve

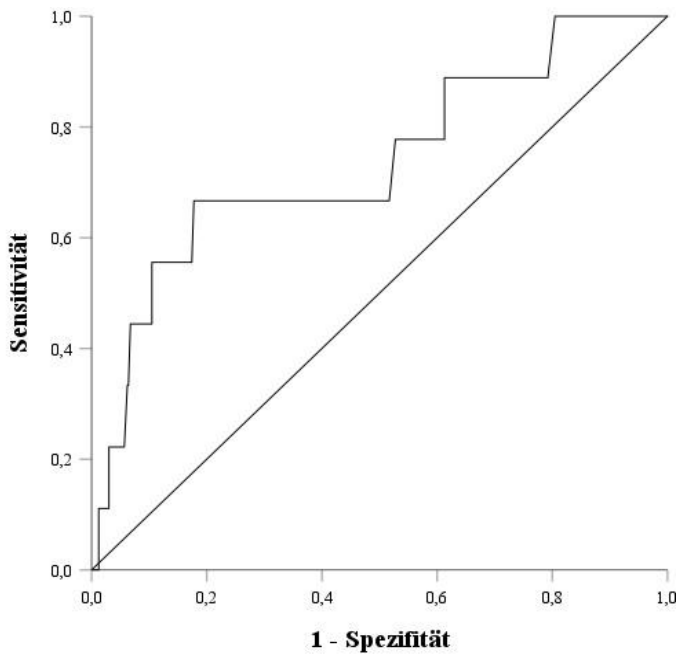


Abbildung 17 ROC-Analyse für die cTnI nach 24 Stunden und 30-Tage-Mortalität

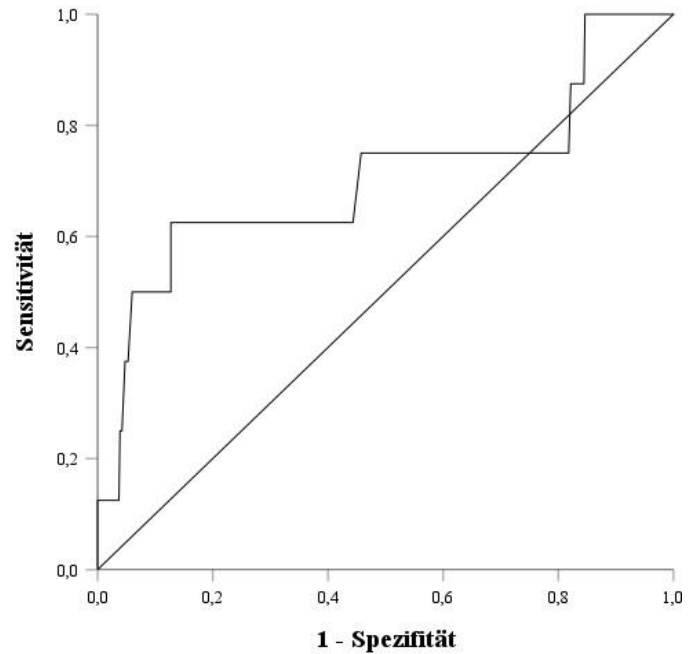


Abbildung 18 ROC-Analyse für die cTnI nach 48 Stunden und 30-Tage-Mortalität

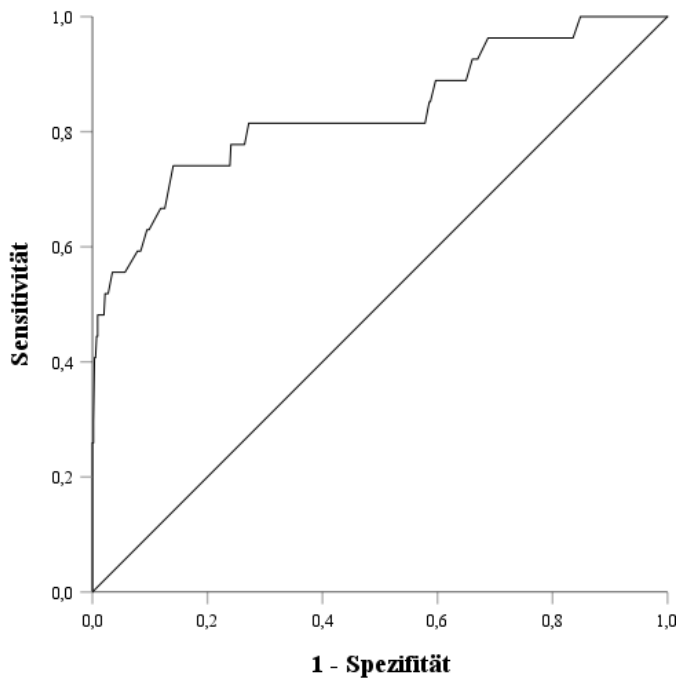


Abbildung 19 ROC-Analyse für die cTnI nach 12 Stunden und MACCE innerhalb von 30-Tagen

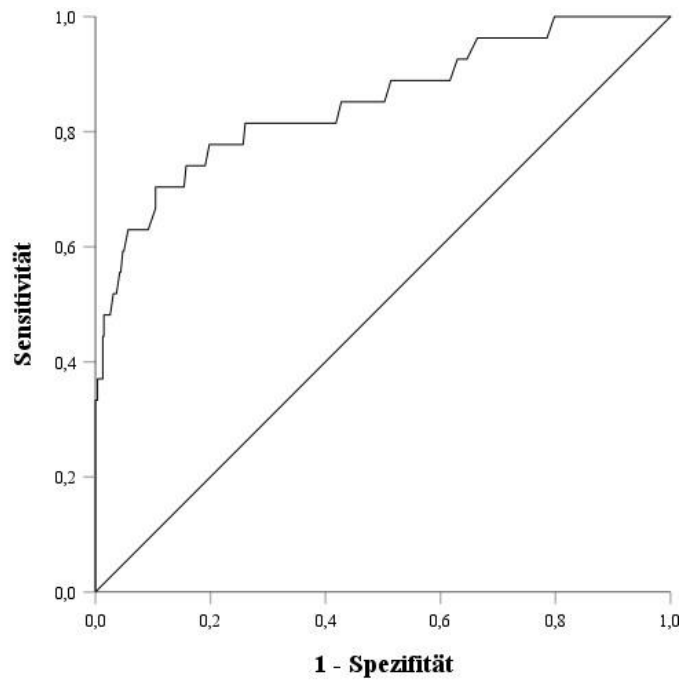


Abbildung 20 ROC-Analyse für die cTnI nach 24 Stunden und MACCE innerhalb von 30-Tagen

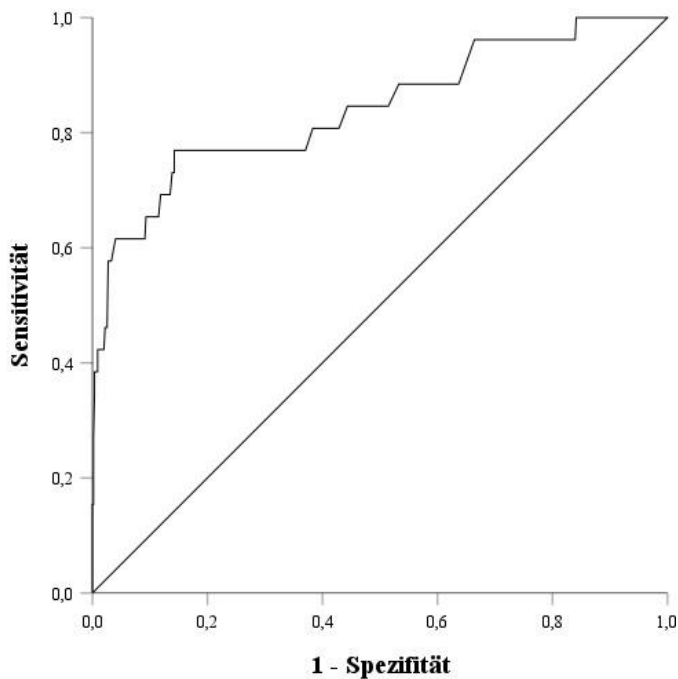


Abbildung 21 ROC-Analyse für die cTnI nach 48 Stunden und MACCE innerhalb von 30-Tagen

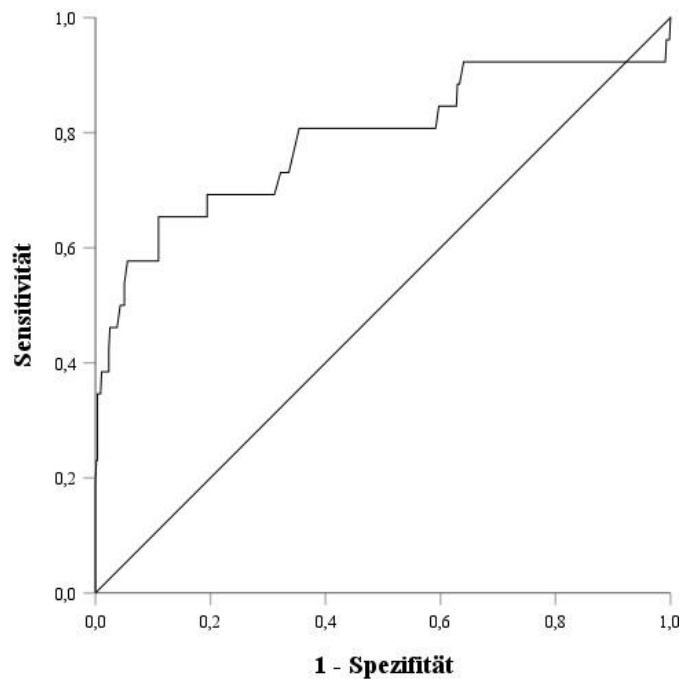


Abbildung 22 ROC-Analyse für die cTnI nach 72 Stunden und MACCE innerhalb von 30 Tagen

4.7.2. ROC-Analyse Troponin-T-Kollektiv

Auch für das Troponin-T-Kollektiv konnten signifikante Zusammenhänge hinsichtlich hoher Troponin-Werte und des Kurz- und Langzeit-Outcomes detektiert werden. Auch hier lag der primäre Fokus zunächst auf der Mortalität. Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen hoher Troponin-Freisetzung nach einer Stunde und schlechtem 30-Tage- und Ein-Jahres-Outcome. Die AUC-Werte lagen bei 0,69 ($p=0,05$) und 0,73 ($p=0,05$), womit hier eine reduzierte bzw. mittelgradige diagnostische Trennschärfe mit einer für die Cut-Off-Werte 0,14 ng/ml und 0,15 ng/ml errechneten Sensitivität von 66,7 % bzw. 83,3 % sowie Spezifität von 62,7 % bzw. 66,2 %, vorlag (Tabelle 10). Zudem konnte eine Korrelation zwischen hohen Troponin-Werten nach 48 Stunden und schlechten Langzeitergebnissen mit einem AUC-Wert von 0,73 ($p=0,02$) aufgezeigt werden. Für den Cut-Off-Wert von 0,26 ng/ml konnte eine Sensitivität von 66,7% und eine Spezifität von 72% errechnet werden. Für andere Abnahmezeitpunkte konnte kein signifikanter Zusammenhang detektiert werden. Des Weiteren konnten auch keine signifikanten Korrelationen zwischen hoher Troponin-T-Freisetzung und postoperativen Ereignissen (MACCE) im Kurz- und Langzeitverlauf errechnet werden.

Tabelle 10**ROC-Analyse Troponin T**

Zeitpunkt	AUC	P	Cut-off (ng/ml)	Sensitivi- tät	Spezifität
30-Tage-Mortalität					
1 Stunde	0,69	0,05	0,14	66,7 %	62,7 %
6 Stunden	-	-	-	-	-
12 Stunden	-	-	-	-	-
24 Stunden	-	-	-	-	-
48 Stunden	-	-	-	-	-
72 Stunden	-	-	-	-	-
1-Jahres-Mortalität					
1 Stunde	0,73	0,05	0,015	83,3 %	66,2 %
6 Stunden	-	-	-	-	-
12 Stunden	-	-	-	-	-
24 Stunden	-	-	-	-	-
48 Stunden	-	-	-	-	-
72 Stunden	-	-	-	-	-
Langzeit-Mortalität					
1 Stunde	-	-	-	-	-
6 Stunden	-	-	-	-	-
12 Stunden	-	-	-	-	-
24 Stunden	-	-	-	-	-
48 Stunden	0,73	0,02	0,26	66,7 %	72%
72 Stunden	-	-	-	-	-

ROC-Analyse des postoperativen cTnT für Mortalität, AUC=Fläche unter der Kurve

4.7.3. ROC-Analyse Troponin-I-Ultra-Kollektiv

Auf Grund der geringen Anzahl an Verstorbenen in diesem kleinen Kollektiv wurde lediglich nach Zusammenhängen von Troponin-Freisetzung und Mortalität im gesamten zeitlichen Verlauf gesucht. Dabei zeigte lediglich, wie beim Troponin-T-Kollektiv, die Messung nach einer Stunde einen signifikanten Zusammenhang mit erhöhter Gesamtmortalität. Der AUC-Wert lag bei 0,72 ($p=0,03$) und für den Cut-Off-Wert von 11975 ng/l konnte eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 75,3% errechnet werden. Weitere Signifikanzen konnten nicht erfasst werden. Die Betrachtung der postoperativen Ereignisse (MACCE) entfiel auf Grund der geringen Anzahl der Ereignisse und der damit einhergehenden statistischen Verfälschung.

5. Diskussion

Herzchirurgische Operationen sind mit einem bestimmten Grad an irreversibler myokardialer Zellschädigung verbunden, die je nach Ausmaß mit einer erhöhten Kurz- sowie Langzeitmortalität und Morbidität einhergeht. Dementsprechend liegt ein besonderer Fokus auf der frühzeitigen postoperativen Diagnostik.

Für die Detektion von myokardialen Schäden wurden bereits in den 1990er Jahren die kardialen Troponine, auf Grund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität, als besonders valide Biomarker etabliert (Kauts et al. 1991, Hamm et al. 1995, Mair et al. 1996) und sind seitdem unabkömmlich für die Diagnostik des akuten Koronarsyndroms (Braunwald et al. 2002). Zudem sind sie wesentlicher Bestandteil der aktuellen „Fourth universal definition of myocardial infarction“ der European Society of Cardiology (Thygesen et al. 2018). Auch im Fachbereich der Herzchirurgie und insbesondere in der koronararteriellen Bypasschirurgie (CABG) erlangten kardiospezifische Biomarker zunehmende Bedeutung. So reflektieren perioperative Troponin-Freisetzung gut den myokardialen Schaden, der zum einen im Zuge des operativen Prozederes an sich und zum anderen durch erneute Infarkte entsteht und sind für die Diagnostik des perioperativen myokardialen Schadens unabdingbar (Källner et al. 1994, Carrier et al. 2000, Fransen et al. 2002). Bonnefoy et al. sahen in ihrer Studie einen leichten Vorteil des cTnI gegenüber dem cTnT in der Diagnose des PMI (Bonnefoy et al. 1998). Thielmann et al. zeigten zudem erstmalig mit Hilfe des Troponin I den Unterschied zwischen transplantatbedingtem (graft-related) und nicht-transplantatbedingtem (non-graft-related) myokardialen Schaden auf (Thielmann et al. 2005).

Die Frage nach der prognostischen Bedeutung des perioperativen myokardialen Schadens, der sich im Anstieg der kardialen Biomarker und im Speziellen der Troponine widerspiegelt, war in der Vergangenheit bereits Gegenstand klinischer Studien. Der Fokus dieser Arbeiten lag dabei sowohl auf den präoperativen als auch postoperativen Troponin-Messungen und thematisierte ein weites Spektrum elektiver und notfallmäßiger herzchirurgischer Eingriffe.

So beschrieben Thielmann et al. in ihrer Arbeit eine Korrelation zwischen der präoperativen Troponin-I-Freisetzung und erhöhten In-Krankenhaus-Mortalität und Komplikationsrate nach notfallmäßigen Bypass-Operationen nach STEMI und NSTEMI (Thielmann

et al. 2006). Auch Beller et al. beschrieben eine höhere Rate unerwünschter postoperativer Ereignisse, einschließlich Früh- und Spätsterblichkeit, bei Patienten mit erhöhter präoperativer Troponin-Freisetzung im Zuge notfallmäßiger CABG-Operationen. In der multivariaten Analyse konnte jedoch, im Vergleich zu der oben genannten Arbeit, unter Berücksichtigung des in dieser Studie verwendeten STS-Risiko-Scores keine signifikante Vorhersagekraft des präoperativen cTnI für direkte postoperative Ereignisse detektiert werden (Beller et al. 2018). Morone et al. konnten keine Korrelation des erhöhten präoperativen cTnI und der Mortalität nachweisen (Morone et al. 2020). Insgesamt beschreiben sowohl die oben genannten als auch eine Reihe anderer prospektiver und retrospektiver Studien, wie exemplarisch Buratto et al., Paparella et al. und Salamonsen et al. für das cTnI und Carrier et al. sowie Lyon et al. für das cTnT, eine gute prognostische Vorhersagekraft präoperativer Troponine sowohl für das Kurz- also auch Langzeit-Outcome (Carrier et al. 1998, Lyon et al. 2003, Salamonsen et al. 2005, Paparella et al. 2010, Buratto et al. 2014).

Der Schwerpunkt der hier vorliegenden Arbeit lag jedoch auf der Detektion der postoperativen Biomarker-Freisetzung und dessen prognostischer Bedeutung. Zu diesem Thema wurden in der Vergangenheit ebenfalls mehrere Arbeiten publiziert, die ein weites Spektrum elektiver und notfallmäßiger Eingriffe und unterschiedlicher Biomarker sowie primäre und sekundäre Endpunkte thematisierten. Einige dieser Arbeiten, wie die von Croal et al., Lasocki et al. und Fellahi et al., konnten schon frühzeitig eine Korrelation zwischen vermehrter Troponin-Freisetzung nach herzchirurgischen Operationen und reduziertem Kurz- und Langzeit-Outcome aufzeigen (Croal et al. 2006, Lasocki et al. 2002, Fellahi et al. 2003).

Das Ziel dieser prospektiven Studie bestand nun darin, die prognostische Bedeutung postoperativer Biomarker-Freisetzung sowohl für das Kurz- als auch für das Langzeit-Outcome zu ermitteln. Zudem befasst sie sich damit, die Unterschiede zwischen den beiden gängigen Troponin-Isoformen hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit aufzuzeigen und damit Schwellenwerte für die Differenzierung von Gruppen mit niedrigem und erhöhtem postoperativem Risiko zu bestimmen.

5.1. Patientenkollektiv

Für die hier vorliegende Studie wurden 1030 Patienten, die sich im Zeitraum von Juli 2008 bis November 2018 einer elektiven Koronararterienbypass-Operation unterzogen, eingeschlossen. Die Nachverfolgung aller Patienten endete im Februar 2021. Patienten, die notfallmäßig operiert wurden, ebenso wie Patienten mit STEMI und NSTEMI wurden zugunsten einer besseren Vergleichbarkeit innerhalb der Studienpopulation und auf Grund der erhöhten Mortalität und Morbidität nach Notfalloperationen ausgeschlossen (Kurki et al. 2003). Des Weiteren wurden nur Patienten mit erstmaligen elektiven, isolierten Bypass-Operationen eingeschlossen. Hier begründet sich dieser Schritt in der je nach Komplexität des Eingriffs unterschiedlich starken Troponin-Freisetzung nach der Operation sowie unterschiedlichen Kurz- und Langzeitmortalität und Morbidität. So zeigten Tevæarai Stahel et al. in ihrer Arbeit, dass neben kardiovaskulären Risikofaktoren und der Aortenklemmzeit die Art der Operation einen Einfluss auf die postoperative Troponin-Freisetzung hat (Tevæarai Stahel et al. 2018, Adabag et al. 2007, Lasocki et al. 2002). Diesen Effekt beschrieben auch Croal et al., die komplexere Operationen und kombinierte Eingriffe als relevante Einflussfaktoren benannten (Croal et al. 2006). Somit diente die strenge Auswahl der Patienten dem Ziel, ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erreichen und Störfaktoren zu adressieren (Markman et al. 2017).

Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, die Nachverfolgungszeiten und die Konstanz der Nachverfolgung sind im Vergleich zu Arbeiten mit ähnlicher Thematik überdurchschnittlich. Somit erlaubt diese Studie sowohl eine suffiziente Betrachtung des Kurz- als auch des Langzeit-Outcomes. Insgesamt entsprechen die In-hospital-Mortalitätsraten von 2,04%, in diesem Falle die Zeit bis 30 Tage postoperativ, den durchschnittlichen Daten herzchirurgischer Zentren in Deutschland und sind mit den Daten der Studien zu isolierten Bypass-Operationen vergleichbar (Fellahi et al. 2003, Croal et al 2006, den Ruijter et al. 2015). Das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Studie (67,6 Jahre) und die Geschlechterzusammensetzung (männlich 82,5%, weiblich 17,5%) spiegeln ein typisches Patientenkollektiv herzchirurgischer Studien wider.

5.2. Prädiktoren-Analyse

Für die Ermittlung zuverlässiger unabhängiger Risikofaktoren für das postoperative Kurz- und Langzeitüberleben (innerhalb von 30 Tagen und nach 30 Tagen) sowie für postoperative Ereignisse (MACCE) im Kurz- und Langzeitverlauf (innerhalb von 30 Tagen und nach 30 Tagen) wurde sowohl mittels einer univariaten als auch multivariaten Analyse ein Prädiktoren-Modell erstellt. Dabei wurden sowohl kontinuierliche als auch kategoriale Variablen untersucht. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der prädiktiven Bedeutung der kardialen Biomarker und deren Unabhängigkeit von anderen Risikofaktoren und Störvariablen. Diesbezüglich konnte das kardiale Troponin I als unabhängiger Prädiktor für die Kurzzeitmortalität und Morbidität (<30 Tage) identifiziert werden. Insbesondere die cTnI-Freisetzung zwischen zwölf und 48 Stunden postoperativ präsentierte sich in der univariaten Regressionsanalyse als starker Risikofaktor. In der schrittweise multivariaten Analyse kristallisierte sich die cTnI-Freisetzung nach 48 Stunden als einziger prädiktiver Biomarker heraus. Für das ultra-sensitive cTnI-Assay konnte ein tendenzieller Zusammenhang mit der Kurzzeitmortalität beschrieben werden, jedoch ohne ausreichende Signifikanz. Allerdings konnte das us-cTnI nach 12 bis 72 Stunden als guter Prädiktor für MACCE im Langzeitverlauf identifiziert werden. Das kardiale Troponin T war kein Prädiktor für die postoperative Mortalität und Morbidität. Zudem stand eine Erhöhung der CK-MB in der univariaten Analyse in signifikantem Zusammenhang mit der Kurzzeitmortalität und MACCE.

Insgesamt wurden in den letzten 20 Jahren zahlreiche Arbeiten zum Thema Biomarker-Freisetzung vor und nach herzchirurgischen Operationen publiziert. Jedoch ist die Zahl der Arbeiten, die die prognostische Bedeutung von Biomarkern für den Kurz- und Langzeitverlauf thematisieren, deutlich geringer. Noch weniger Arbeiten konnten ein Langzeit-Follow-Up, verschiedene Biomarker und einheitliche Operationsarten sowie standardisierte postoperative Prozedere vorweisen. 2017 publizierte Thielmann et al. im Rahmen der „ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart“ ein grundlegendes metanalytisches Positionspapier, welches neben der Definition des postoperativen myokardialen Schadens (PMI) und des Typ 5 Myokardinfarktes auch die Bedeutung des postoperativen Zelluntergangs und der damit einhergehenden Troponin-Freisetzung nach koronaren Bypass-Operationen auf Grundlage mehrerer

vorangegangener Studien analysiert. Zusammenfassend beschreiben die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer isolierten cTnI- und cTnT-Erhöhung um das 20fache beziehungsweise siebenfache des lokalen Referenzwertes (cTnI >20x URL; cTnT >7x URL) und einer erhöhten Kurz- und Langzeitmortalität. Zudem verweist die Arbeit auf eine, in mehreren Studien beschriebene, höhere Aussagekraft der Troponin-Freisetzung nach 24 und 48 Stunden. Des Weiteren wird eine Verwendung der AUC der cTnT-Werte zur Ermittlung der Größe eines geschädigten Areal diskutiert. Hinsichtlich der hoch-sensitiven Assays verweist die Arbeit auf die geringe Anzahl bisher erfolgter Studien (Thielmann et al. 2017).

Die Ergebnisse der Arbeit von Thielmann et al. lassen sich zu Teilen mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Einklang bringen. Insbesondere die Korrelation von erhöhter cTnI-Freisetzung nach 24 bis 48 Stunden und erhöhter Kurzzeitmortalität (<30 Tage) ist auch hier signifikant. Die Bedeutung des cTnI für das Langzeitüberleben ist aus der reinen Regressionsanalyse dieser Arbeit nicht erkenntlich. Hinsichtlich des cTnT finden sich keine Gemeinsamkeiten.

Die Arbeitsgruppen von Lasocki et al., Adabag et al. und Van Geene et al. konnten in den von ihnen durchgeführten logistischen Regressionsanalysen ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativer cTnI-Freisetzung, erhöhter 30-Tage-Mortalität und postoperativen Komplikationen aufzeigen. Erstere konnte dabei in ihrer Studie mit 502 Patienten mittels uni- und multivariater Regressionsanalyse die postoperative cTnI-Freisetzung nach 20 Stunden als signifikanten Prädiktor identifizieren und mittels ROC-Analyse einen Cut-Off von 13 ng/ml benennen. Jedoch beschreiben die Autoren, wie oben bereits ausgeführt, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art der Operation und cTnI-Freisetzung (Lasocki et al. 2002). Adabag et al. konnten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse nachweisen. Sie sahen signifikant niedrigere cTnI-Werte bei überlebenden Patienten im Vergleich zu verstorbenen (24 ng/mL versus 70 ng/mL) sowie eine prognostische Überlegenheit gegenüber der CK-MB, dem EuroScore und VA risk score. Ähnlich zu den Ergebnissen unserer Studie konnte zudem eine Korrelation zwischen hohem cTnI und MACE innerhalb von 30 Tagen aufgezeigt werden (Adabag et al. 2006). Ergänzend zu den bereits genannten Arbeiten konnte van Geene et al. ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen cTnI und der Krankenhausmortalität feststellen. In ihrer

ROC-Analyse wurde jedoch ein Grenzwert von 4,25 µg/l für cTnI unmittelbar nach der Operation errechnet und festgelegt (van Geene et al.2010).

Ein wichtiger Punkt, der sowohl von Thielmann et al. 2017 beschrieben wurde und sich auch in zwei weiteren bereits benannten Arbeiten widerspiegelt, ist die starke prognostische Bedeutung der späten postoperativen Troponin-Freisetzung. Alle genannten Arbeiten identifizierten einen Zeitraum von 24 bis 48 Stunden nach der Operation beziehungsweise nach Abklemmen der Aorta als Zeitpunkt der prognostisch signifikantesten Troponin-Messung. Auch die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse der vorliegenden Studie zeigen dieses Phänomen. Die Arbeit von Ranasinghe et al. aus dem Jahr 2011 beschreibt diese Besonderheit detaillierter. In ihrer Studie schlossen die Autoren 440 Patienten ein, die regelmäßigen cTnI-Messungen, wie auch in dieser Studie beschrieben, unterzogen wurden. Neben den einzelnen cTnI-Werten der jeweiligen Abnahmezeitpunkte, wurde auch die AUC der Werte und der Anstieg des Troponin zwischen sechs und zwölf sowie 24 Stunden errechnet. Auch diese Studie zeigte, dass sowohl die einfachen cTnI-Werte zwischen zwölf und 72 Stunden als auch der Troponin Anstieg zwischen sechs und 24 Stunden und die Gesamtfreisetzung (AUC) nach 24 bis 72 Stunden signifikante Prädiktoren sind. Ranasinghe et al. erklären dies damit, dass der frühzeitige, bei allen Patienten vorkommende, Troponin-Anstieg die Freisetzung des frei im Zytosol vorliegenden Troponins aus „zytosolische Lecks“ widerspiegelt. Die zu späteren Zeitpunkten im Blut zirkulierenden gebundenen Troponine seien dem hingegen Ausdruck der irreversiblen Zerstörung der Myofibrillen und dementsprechend mit negativem Outcome vergesellschaftet (Ranasinghe et al.2011). Ähnliche Ergebnisse konnte auch die Gruppe von Salamonsen et al. publizieren, die ihre Ergebnisse in gleicher Weise wie Ranasinghe et al. deuteten (Salamonesen et al. 2005). Diese Annahme basiert unter anderem auf den Arbeiten von Katus et al., Remppiss et al. und Kemp et al., die in ihren Arbeiten die primäre Freisetzung des ungebundenen, zytosolischen Troponin I und T sowie die bei fortschreitender Nekrose einsetzende Ausschwemmung des gebundenen Troponin I und T bei einem akuten Myokardinfarkt am Mäusemodell beschrieben (Katus et al. 1991, Rempiss et al. 1995, Kemp et al. 2004).

Bezüglich des cTnT konnten in der hier vorliegenden Regressionsanalyse keine signifikante Korrelation von verstärkter Freisetzung und erhöhter Kurz- und Langzeitmortalität und Morbidität aufgezeigt werden. Dies widerspricht einigen Studien der letzten Jahre. So beschrieben Januzzi et al. in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem cTnT-Spiegel (im oberen Quintil) und Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthalts, Typ 5 Myokardinfarkt und kardiogenem Schock. Als stärkster Prädiktor präsentiert sich dabei der cTnT Spiegel im obersten Quintil 24 Stunden postoperativ (Januzzi et al. 2002). In einer aktuelleren groß angelegten Studie aus dem Jahr 2018 analysierte die Arbeitsgruppe von Gahl et al. die Bedeutung des cTnT und des hs-cTnT für postoperative kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCE) während des postoperativen Verlaufs. Dabei konnten sowohl mittels konventioneller als auch sensitiverer cTnT-Messung Patienten mit erhöhtem Risiko für MACCE identifiziert werden (Gahl et al. 2018). Machado et al. attestierten 2018 zudem in ihrer multivariaten Analyse der hs-cTnT-Messung eine gute prognostische Vorhersagekraft für das 30-Tage-Überleben (Machado et al. 2018). Nellipudi et al. detektierten ein stark erhöhtes Risiko für MACCE und den Tod im Kurzzeitverlauf für Patienten mit hs-cTnT-Werten über 200 ng/l im Vergleich zur Referenzgruppe. Diesen Studien widerspricht eine Arbeit von Cosgrave et al., die keinerlei Zusammenhang zwischen erhöhtem postoperativem cTnT und klinischen Ergebnissen sieht (Cosgrave et al. 2006). Es ist jedoch anzumerken, dass in diese Studie nur 100 Patienten mit niedrigem präoperativem Risiko eingeschlossen wurden. Dementsprechend war die Zahl postoperativer Ereignisse gering.

Neben des kardialen Troponin konnten auch andere prä- und intraoperative Faktoren als unabhängige Prädiktoren für das Kurz- und Langzeit-Outcome identifiziert werden. Isoliert betrachtet konnten zahlreiche, im Ergebnissteil beschriebene, Risikofaktoren benannt werden. In der schrittweisen multivariaten Analyse verblieben nur das Alter, Geschlecht, präoperative Herzfunktion, also NYHA-Stadium und die LVEF (%), sowie der EuroScore II, die Zahl der Bypässe, Cross-Clamp-Zeit, Reperfusionzeit, Re-OP, die CK-MB und postoperative EKG-Veränderungen als signifikante unabhängige Prädiktoren. Es existieren allgemein zahlreiche Arbeiten zum Thema Risikostratifizierung von Bypass-Operationen und je nach Kollektiv, Operationssetting oder Analysemethode auch zahlreiche Ergebnisse. Insgesamt lassen sich diesbezüglich die Ergebnisse dieser Studie

gut mit denen der metaanalytischen Arbeiten von Jones et al. aus dem Jahr 1996 vergleichen. Die Arbeitsgruppe aus Chirurgen, Epidemiologen und Biostatistikern identifizierte dabei das Alter, Geschlecht, Re-OPs und die LVEF als signifikante Faktoren für die Kurzzeitmortalität. Weitere Faktoren mit schwächerer Korrelation waren Diabetes mellitus, der präoperative Schlaganfall, die pAVK, die COPD, das NYHA-Stadium und das präoperativ gemessene Kreatinin (Jones et al. 1996). Eine aktuellere Studie von Thielmann et al. benennt auch signifikante intra- und postoperative Faktoren wie die Bypasszeit, Reperfusionzeit, Beatmungszeit, die Zeit auf der Intensivstation und die Gesamt-Krankenhauszeit als gute Prädiktoren. Das Patientenkollektiv setzte sich dabei aber aus Patienten mit präoperativen ST-Hebungsinfarkten zusammen (Thielmann et al. 2007). Eine Arbeit von Filardo et al. schränkt die Bedeutung etablierter Faktoren jedoch auf das mittelbare und nicht auf das Langzeitüberleben ein (Filardo et al. 2012).

Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der CK-MB und ihrer Stellung als Risikofaktoren existieren bereits zahlreiche Studien, die ebenfalls eine signifikante Korrelation von CK-MB-Erhöhung und komplikationsreichen postoperativen Verläufen beschreiben (Mahaffey et al. 2007, Domanski et al. 2011). Eine prognostische und diagnostische Überlegenheit des cTnI gegenüber der CK-MB konnte ebenfalls in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (Bimmel et al. 2003, Tzimas et al. 2008).

5.3. Verlaufsanalyse

5.3.1. Verlauf des postoperativen Troponin-I

Im Zuge der Analyse der postoperativen Biomarker-Freisetzung zeigten sich deutliche Unterschiede des cTnI-Verlaufs der verglichenen Outcome-Gruppen. So konnte bei Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage verstarben oder ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis (MACCE) erlitten, signifikant höhere und im Verlauf langsamer abfallende cTnI-Werte gemessen werden. Dabei konnte bei Patienten mit MACCE bereits initial nach der Operation eine stärkere und anhaltend hohe Freisetzung detektiert werden. Die Werte der Verstorbenen unterschieden sich jedoch erst nach zwölf Stunden postoperativ signifikant von denen der Überlebenden. Im Falle des ultra-sensitiven cTnI konnte sowohl bei frühzeitig, nach einem Jahr und im Langzeitverlauf verstorbenen Patienten eine deutlich höhere und anhaltendere us-cTnI Freisetzung detektiert werden. Dasselbe galt auch für Patienten mit MACCE im Langzeitverlauf.

Es existieren aktuell nur sehr wenige Studien, die die postoperative cTnI-Freisetzungskinetik und den Verlauf beschreiben beziehungsweise explizit die Freisetzung bei Patienten mit unterschiedlichem Outcome vergleichen. Eine dieser Studien ist die der Arbeitsgruppe Noora et al, die den postoperativen cTnI-Verlauf von Patienten mit perioperativem myokardialen Infarkt (CK-MB und EKG-Kriterien) und Patienten mit komplikationsfreiem Verlauf verglichen. Dabei zeigte sich ein rascher Anstieg des cTnI mit Spitzenwerten (25 µg/l) nach sieben Stunden postoperativ. Die Werte der PMI-Gruppe lag stets über der Nicht-PMI-Gruppe (Noora et al 2005). Die Arbeitsgruppe Sadony et al. teilte ihr Kollektiv nach prä- und postoperativen Kriterien für einen PMI (EKG und CK-MB) in fünf Gruppen ein und verglich deren cTnI-Verlauf. Insgesamt beschrieben die Autoren einen langsameren Anstieg des cTnI mit der stärksten Freisetzung nach 24 Stunden. Die Gruppen unterschieden sich dabei zu jedem Zeitpunkt signifikant voneinander (Sadony et al. 1998). Ähnliche Ergebnisse erhielten Peivandi et al. Auch sie sahen cTnI-Spitzenwerte nach 24 Stunden mit ebenfalls signifikanten Unterschieden zwischen PMI-Patienten und Nicht-PMI-Patienten (Peivandi et al. 2004). Da in der hier vorliegenden Studie die Zahl der Patienten, die einen perioperativen Infarkt nach aktueller Definition aufwiesen, den größten Anteil der Patienten mit MACCE innerhalb von 30 Tagen ausmachen, sind die Ergebnisse der oben genannten Studien gut mit denen dieser Studie vergleichbar.

Die Arbeit von Ranasinghe et al. ist eine der wenigen Studien, die den cTnI-Verlauf von verstorbenen und überlebenden Patienten analysierten. Sie konnten zeigen, dass sich die Werte der im Krankenhaus verstorbenen Patienten erst nach zwölf Stunden postoperativ signifikant von denen der Überlebenden unterschieden (Ranasinghe et al.). Dies entspricht wie oben bereits beschrieben auch den Ergebnissen dieser Studie und hebt, wie bereits in der Prädiktorenanalyse benannt, die starke prädiktive Bedeutung der Troponin-Freisetzung zwischen zwölf und 48 Stunden für die Kurzzeitmortalität hervor. In Bezug auf MACCE beziehungsweise den in vielen Studien thematisierten perioperativen Infarkt scheint eine auch initial verstärkte cTnI-Freisetzung prädiktiv zu sein. Die Gruppe um Moon et al. konnte in ihrer Studie zeigen, dass ein ausbleibender cTnI-Abfall nach 24 Stunden mit erhöhter Mortalität einhergeht (Moon et al. 2014).

5.3.2. Verlauf des postoperativen Troponin-T

Die allgemeine Freisetzungskinetik des cTnT unterschied sich kaum von der des cTnI. Die Spitzenwerte wurden sechs Stunden nach der Operation gemessen. Anschließend fielen die Werte kontinuierlich ab. Unterschiede im Verlauf konnten hier jedoch nur zwischen Überlebenden und Verstorbenen im Langzeitverlauf detektiert werden.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die Studie der Arbeitsgruppe Lehrke et al. Die Autoren verglichen die kumulative cTnT-Freisetzung von Überlebenden und Patienten, die im Kurz- und Langzeitverlauf verstarben. Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte 28 Monate lang. Die Werte der beiden Gruppen divergierten nach 24 Stunden signifikant auseinander und konvergierten 98 Stunden nach der Operation. Auch die Werte der Patienten mit PMI und ohne PMI unterschieden sich signifikant. Die Kurve der PMI-Patienten stieg langsamer an und erreichte ihren Peak nach 20 Stunden. Sie lag dabei permanent signifikant über der der nicht PMI-Patienten (Lehrke et al. 2004). Eine der ersten Arbeiten zum Thema cTnT-Freisetzung und PMI veröffentlichten Källner et al. bereits 1994. Die Autoren beschrieben einen steilen Anstieg des cTnT mit Spitzenwerten nach acht bis zwölf Stunden. Auch hier lagen die Werte der PMI-Patienten deutlich über denen der Patienten mit komplikationsfreiem Verlauf und fielen im Verlauf auch nicht ab (Källner et al. 1994). In einer aktuelleren Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte die Arbeitsgruppe von Tevæarai Stahel et al. in einem Teil ihrer Arbeit, ob cTnT-Verläufe mit

Spitzenwerten zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit dem postoperativen Outcome korrelieren. Sie konnten dabei zeigen, dass sowohl ein früher als auch später Peak mit Tod, MACCE, Niereninsuffizienz und PMI vergesellschaftet waren, wobei der stärkste Zusammenhang mit einem cTnT-Spitzenwert nach zwölf Stunden bestand (Tevaeai Stahel et al. 2018). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021 von Yuying Gu et al. analysierte die Freisetzungskinetik von cTnT unter der Verwendung eines klassischen und eines high sensitiven Assays. Sie konnten zeigen, dass die hs-cTnT-Werte deutlich steiler anstiegen als die cTnT-Werte und erst nach 48 Stunden ihren Spitzenwert erreichten (Gu, Yuying et al. 2021). Die Arbeitsgruppe Carrier et al. verglich den Verlauf des cTnT, cTnI und CK-MB bei Patienten mit und ohne PMI. Wie bei den anderen Studien zeigten die PMI-Patienten deutlich höhere Werte. Die Troponin-Isoformen unterschieden sich jedoch in ihrer Kinetik. Der Spitzenwert der cTnT-Freisetzung bei Patienten mit PMI wurde 48 Stunden postoperativ und der Spitzenwert des cTnI bereits nach zwölf Stunden gemessen (Carrier et al. 2000). Es ist zu erwähnen, dass die Arbeitsgruppen von Källner et al. und Carrier et al. zum Zeitpunkt der Studien nur Zugriff auf die erste Generation der Troponin-Assays hatten. Dementsprechend liegt der Fokus hier nicht auf den exakten Werten, sondern auf der Differenzierung der Verläufe.

5.4. Langzeitüberleben

Die mittel- bis langfristige Prognose nach koronaren Bypass-Operationen hat sich in den letzten Jahren durch neuere Operationsmethoden, verbesserte Kardioprotektion und intensivere postoperative Betreuung deutlich verbessert. Zudem zeigte sich ein zunehmendes Älterwerden des Patientenkollektivs sowie eine damit einhergehende Zunahme relevanter Komorbiditäten (Thorsteinsson et al. 2016). Doch auch für ältere Patienten sank das postoperative Mortalitätsrisiko. So konnten einige Studien aufzeigen, dass sich die Mortalität der Patienten über 70 beziehungsweise 80 Jahren ohne signifikante Risikofaktoren nach Bypass-Operationen derjenigen von jüngeren Patienten annähert (Alexander et al 2000, Likosky et al. 2008). Dennoch verbleiben zahlreiche Risikofaktoren, die einen deutlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben. Die Rolle des postoperativen Troponins als ein solcher Risikofaktor blieb in der Prädikotrenanalyse unklar, sodass nach bereits beschriebener Aufteilung eine Kaplan-Meier-Analyse erfolgte.

5.4.1. Bedeutung des postoperativen Troponin-I für das Langzeitüberleben

Mittels der Kaplan-Meier-Analyse konnten für Patienten mit hohen cTnI-Werten (3. Gruppe) nach zwölf, 24 und 48 Stunden (cTnI >8,81ng/ml nach 12 Std.; cTnI >5,53 ng/ml nach 24 Std.; cTnI >2,71 ng/ml nach 48 Std.) insgesamt signifikant niedrigere Überlebensraten analysiert werden als für Patienten mit mittleren (2. Gruppe) und niedrigen (1. Gruppe) cTnI-Werten. Dasselbe gilt für die AUC der cTnI-Freisetzung über 72 Stunden. Eine der wenigen Arbeiten, die ihren Fokus auf die prädiktive Bedeutung des cTnI für das Langzeitüberleben legte, ist die der Arbeitsgruppe Croal et al. aus dem Jahr 2006. Die Autoren führten dabei mit den Daten von 1365 Patienten eine uni- und multivariate Regressionsanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Analyse durch. Für die Letztgenannte unterteilten sie das Patientenkollektiv je nach cTnI-Wert nach zwei und 24 Stunden in Quartile. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie konnte die cTnI-Freisetzung nach 24 Stunden in der Regressionsanalyse von Croal et al. als unabhängiger Prädiktor für das Kurz- und Langzeit-Outcome identifiziert werden. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte vor allem die vierte Patientengruppe mit cTnI-Werten über 8,5µg/l ein signifikant niedrigeres kumulatives Überleben gegenüber den anderen drei Gruppen. Aber auch für die dritte Gruppe, die in ihren Grenzwerten (4,31-8,48 µg/l) in etwa der dritten Gruppe dieser Studie entspricht, konnten signifikant niedrigere Überlebensraten analysiert werden. Sehr

hohe cTnI-Werte nach zwei Stunden (3.73-140.00 µg/l) waren laut der Studie prädiktiv für das Langzeitüberleben. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Studie gut mit denen von Croal et al. vergleichbar. Allerdings schlossen die Autoren nicht nur Bypass-Operationen, sondern auch Klappenoperationen und komplexe Operationen ein. Dieser Faktor wurde von den Autoren auch als signifikanter Prädiktor benannt. Weitere Unterschiede sind die kurze Nachverfolgungszeit von maximal drei Jahren und die fehlende Analyse des eventuellen Überlebens (Croal et al. 2006).

Die Arbeitsgruppe von Fellahi et al. nutzte eine etwas andere Herangehensweise, um die prognostische Bedeutung des postoperativen cTnI zu ermitteln. Anhand eines vorher in der ROC-Analyse ermittelten Wertes von 13 ng/ml wurde die aus 202 Patienten bestehende Kohorte aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte dabei nach dem postoperativen cTnI-Spitzenwert. In der Regressionsanalyse konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Kurzzeitmortalität detektiert werden. Beim Vergleich der beiden Gruppen in der Kaplan-Meier-Analyse zeigten sich dann jedoch deutliche Unterschiede hinsichtlich der Langzeitmortalität (Fellahi et al. 2003). Die Nachverfolgungszeit dieser Studie lag bei zwei Jahren. Insgesamt sind auch diese Ergebnisse zum Teil mit denen dieser Studie vergleichbar. Allerdings ist auf Grund der geringen Größe des Patientenkollektivs und der niedrigen Zahl verstorbener Patienten und Ereignisse eine hundertprozentige Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben.

Die Arbeitsgruppe Onorati et al. nutzte für ihre Analyse einen aus der Literatur entnommenen Schwellenwert von 3,1 µl. Mittels der Kaplan-Meier-Analyse konnten die Autoren eine signifikant niedrigere Überlebensrate beziehungsweise ein ereignisfreies Überleben derjenigen Patienten aufzeigen, die postoperativ einen cTnI-Peak über den Grenzwert von 3,1 µl aufwiesen (Onorati et al. 2005). Die von Leal et al. durchgeführte Studie konnte für Patienten mit cTnI über 2,5 ng/ml signifikant niedrigere Überlebensraten detektieren (Leal et al. 2003)

Die bereits erwähnte Arbeitsgruppe von Ranasinghe et al. führte neben einer Regressions- und Verlaufsanalyse auch eine Kaplan-Meier-Analyse durch. Sie verglichen dabei das Langzeitüberleben von Patienten mit einem cTnI-Anstieg zwischen sechs und zwölf sowie sechs und 24 Stunden mit dem von Patienten ohne cTnI-Anstieg. Dabei zeigten beide Gruppen signifikant niedrigere Überlebensraten. Die Nachverfolgungszeit lag bei durchschnittlich sieben Jahren (Ranasinghe et al. 2011).

5.4.2. Bedeutung des postoperativen Troponin-T für das Langzeitüberleben

Im cTnT-Kollektiv konnte mittels der Kaplan-Meier-Analyse nur für Patienten mit initial hohen postoperativen cTnT-Werten ($>0,015$ ng/ml) signifikant niedrigere Überlebensraten diagnostiziert werden. Die Höhe des cTnT der anderen Abnahmezeitpunkte sowie die Gesamtfreisetzung über 72 Stunden schienen keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben zu haben.

Eine andere Vorgehensweise nutzte die Arbeitsgruppe Lehrke et al. In einer ROC-Analyse wurde ein cTnT-Wert von $0,46$ μ /l nach 48 Stunden als sensitivster und spezifischster Wert für das postoperative Langzeit-Outcome definiert. Anhand dieses Cut-off-Wertes wurde das Patientenkollektiv aufgeteilt und eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Diese ergab einen signifikanten Überlebensvorteil der Gruppe mit cTnT-Werten unter $0,46$ μ /l im Langzeitverlauf. Die Nachverfolgungszeit betrug in etwa vier Jahre. In die Studie wurden jedoch neben Bypass-Operationen auch Klappen und komplexere Eingriffe eingeschlossen (Lehrke et al. 2004).

Eine aktuellere Studie von Petäjä et al. verglich Patienten mit hohem prä- und postoperativem high sensitive cTnT (hs-cTnT >14 ng/l; hs-cTnT >500 ng/l) hinsichtlich der Langzeitmortalität (180 Tage und 961 Tage). Dabei zeigte sich, dass nur Patienten mit sowohl prä- als auch postoperativ erhöhtem cTnT ein signifikant niedrigere Überlebensraten aufwiesen (Petäjä et al. 2016).

5.5. ROC-Analyse

Viele Autoren haben in den letzten Jahren versucht, sinnvolle Schwellenwerte der postoperativen Troponine zu definieren, die Patienten mit hohem und niedrigem postoperativen Risiko voneinander differenzieren können. Die Vergleichbarkeit der ermittelten Cut-Off-Werte mit den in der Literatur genannten ist jedoch nur eingeschränkt möglich. Dies liegt unter anderem an der großen Zahl der auf dem Markt erhältlichen Troponin-Assays, der fortschreitenden Entwicklung sensitiverer Assays sowie an der Festlegung der Referenzwerte durch die zuständigen Labore (Martin et al. 2005, Lurati Buse et al. 2010). Des Weiteren schränken auch das unterschiedliche Design und die Auswertung der Studien die Vergleichbarkeit ein. So sind die Größe des Kollektivs, die Einschlusskriterien, die Auswahl der Endpunkte und die Festlegung eines Sensitivitätsniveaus entscheidende Faktoren. Von größerem Interesse als der reine Schwellenwert sind der Zeitpunkt der Messung, die Relation des Wertes zur Referenz und die generelle Eignung des Messparameters zur Risikostratifizierung.

5.5.1. ROC-Analyse Troponin I

Mittels der ROC-Analyse konnten für das cTnI-Kollektiv Schwellenwerte mit ausreichender bis sehr guter (AUC: 0,61-0,85) diagnostischer Trennschärfe sowohl für die Kurz- und Langzeitmortalität als auch für Ereignisse (MACCE) im Verlauf detektiert werden (Tabelle 9). In Bezug auf postoperative Mortalität präsentierten sich, wie schon in den anderen Analyseteilen dieser Studie, die cTnI-Werte nach 24 und 48 Stunden als wichtige Prädiktoren. In Bezug auf MACCE im Kurzzeitverlauf konnte für jeden Abnahmezeitpunkt ein prädiktiver Schwellenwert definiert werden, wobei auch hier die Werte nach zwölf und 24 Stunden die stärkste diagnostische Trennschärfe aufzeigten.

In einer der ersten Arbeiten zu diesem Thema im Jahre 1994 definierten Mair et al. cTnI-Werte über 3,1 μl nach zwölf und über 2,5 μl nach 24 Stunden als Schwellenwerte für einen perioperativen myokardialen Schaden (Mair et al. 1994). Dem hingegen benannten Jaquet et al. cTnI-Werte im Bereich zwischen 8,3 μl und 13 μl nach sechs Stunden als Schwellenwerte für einen PMI (Jaquet et al. 1998). Jørgensen et al. benannten 7970 ng/l nach zwölf Stunden und 9950 ng/l nach 24 Stunden als optimale Cut-Off-Werte für einen postoperativen Typ 5 Infarkt (Jørgensen et al. 2014).

Die Studie von Lasocki et al. war eine der ersten Arbeiten, die einen cTnI-Schwellenwert zur Vorhersage der postoperativen Kurzzeitmortalität definierten. Ihr ermittelter Wert lag bei 13 ng/ml (exakt 13,4 ng/ml) nach 20 Stunden postoperativ. Es erfolgten keine Angaben bezüglich der Sensitivität, Spezifität oder Teststärke (Lasocki et al. 2002). Denselben Cut-off-Wert benennt auch die Arbeit von Paparella et al. Jedoch erfolgte keine serielle cTnI-Messung, sodass hier der postoperative Höchstwert adressiert wird (Paparella et al. 2005). Die Arbeitsgruppen von Adabag et al. und Fellahi et al. fokussierten sich in ihren Studien weniger auf die Benennung eines genauen Schwellenwertes, sondern auf die Analyse der AUROC (Fläche unter der ROC-Kurve) also der Diskriminierungsfähigkeit des Parameters. Adabag et al. errechneten für die cTnI-Messung nach 24 Stunden einen Wert 0,70 für die allgemeine postoperative Kurzzeitmortalität und 0,74 für den kardial bedingten Tod. Die Autoren bescheinigen nach einer Regressions- und ROC-Analyse der cTnI-Messung nach 24 Stunden eine gute prognostische Diskriminierungsfähigkeit (Adabag et al. 2007). Die Ergebnisse decken sich bezüglich des 30-Tage-Überlebens mit denen dieser Studie (AUC-cTnI 24 Std.: 0,74), jedoch sehen die Autoren dieser Studie eher eine dem AUC-Wert entsprechende "akzeptable" Unterscheidungsfähigkeit. Die Arbeitsgruppe von Fellahi et al. errechnete AUROC-Werte für die 30-Tage Mortalität und MACE von 0,65 für cTnI nach 24 Stunden, 0,68 für die Gesamtfreisetzung des ersten Tages und 0,68 für den cTnI-Peak. Dabei differenzierten sich die Kurven nicht signifikant voneinander. Die Autoren begründen die niedrigen AUROC-Werte mit der Hinzunahme von Patienten mit Klappenoperationen, die ein niedrigeres postoperatives Mortalitätsrisiko besäßen (Fellahi et al. 2008). Im Allgemeinen unterstreicht auch die ROC-Analyse dieser Studie und die der gängigen Literatur die enorme Bedeutung der späten (12-72 Stunden) cTnI-Freisetzung und Messung für die Kurz- und Langzeitmortalität sowie postoperativen Ereignisse (MACCE) unmittelbar postoperativ.

5.5.2. ROC-Analyse Troponin T

Die ROC-Analyse des cTnT-Kollektivs ergab weniger signifikante Schwellenwerte mit ausreichender prädiktiver Trennschärfe. Schwellenwerte von 0,14 und 0,15 ng/ml initial und 0,26 ng/ml 48 Stunden nach der Operation konnten als Messparameter zur Risikostratifizierung für die 30 Tage- und Ein-Jahres-Mortalität sowie Langzeitmortalität identifiziert werden. Bezüglich postoperativer Ereignisse (MACCE) konnten keine signifikanten Cut-Off-Werte errechnet werden.

In ihrer Studie aus dem Jahr 2004 bestimmte die Arbeitsgruppe von Lehrke et al. mittels ROC-Analyse Cut-Off-Werte für den kardial bedingten Tod im Kurzzeitverlauf. Der Wert mit der besten Trennschärfe lag bei 0,46 μ /l nach 48 Stunden mit einer AUROC von 0,73. Des Weiteren identifizierten die Autoren einen cTnT-Wert von 1,26 μ /l nach 24 Stunden als gutes Diagnosetool für einen PMI (Lehrke et al. 2004). Eine Einschränkung der Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Arbeit ergibt sich durch den Einschluss von Patienten mit Klappenoperationen. Eine Studie von Göber et al. untersuchte in einem Teil ihrer Arbeit die Fähigkeit zur Risikostratifizierung der frühen (sechs bis acht Stunden) und der späten (20 Stunden) cTnT-Messung für die kurz- und mittelfristige Mortalität. Dabei konnte die späte cTnT-Messung als wirksamerer Parameter identifiziert werden (AUROC 0,66 vs. 0,72). Auf Grund der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse und trotz der niedrigen AUROC bescheinigen die Autoren der frühen cTnT-Freisetzung eine gute prognostische Bedeutung (Göber et al. 2013). Weitere Studien, die signifikante Cut-Off-Werte bestimmen konnten, waren die der Arbeitsgruppen Nescher et al. und Omar et al. Erstere benannte einen cTnT-Wert von 0,8 μ /l nach 24 Stunden als idealen Wert zur Risikostratifizierung für MACE im Kurzzeitverlauf mit ausreichender Diskriminierungsfähigkeit (AUROC 0,72) (Nesher et al. 2008). Omar et al. fokussierten sich auf die Suche nach einem idealen hs-cTnT-Wert zur Diagnose eines perioperativen Typ 5 Infarktes. Für ihren ermittelten Wert von 3466 ng/L konnten eine Sensitivität und Spezifität von bis zu 90% für die Diagnose eines PMI errechnet werden (AUROC 0,87) (Omar et al. 2015).

In Anbetracht der genannten Studien scheint auch die späte cTnT-Freisetzung, wie auch die des cTnI, von stärkerer prognostischer Bedeutung zu sein als die initial postoperative. Diese Aussage kann leider nur zum Teil mit den Ergebnissen dieser Studie des cTnT-Kollektivs untermauert werden.

5.6. Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit untersuchte ein aus 1030 Patienten bestehendes Kollektiv über einen Zeitraum von zehn Jahren. Damit sind sowohl die Größe als auch Nachverfolgungszeit dieser Studie im Vergleich zu vorrausgehenden Arbeiten, die sich der postoperativen Bedeutung kardialer Biomarker widmeten, weit überdurchschnittlich. Des Weiteren konnte durch strenge Einschlusskriterien hinsichtlich der Operationsarten und des präoperativen Zustands ein homogenes Patientenkollektiv analysiert werden, das in seiner Altersstruktur, Geschlechteraufteilung und Vorerkrankungsinzidenz dem anderer thematisch ähnlicher Studien entspricht, eine klassische herzchirurgische Patientenpopulation abbildet und somit eine Anwendung im klinischen Alltag erlaubt.

Der isolierte Einschluss von Patienten mit elektiven Bypass-Operationen eliminiert zwar einen großen Faktor, der Einfluss auf die cTn-Freisetzung hat (Tevaeai Stahel et al. 2018, Adabag et al. 2007, Lasocki et al. 2002, Croal et al. 2006, Markman et al. 2017) und der mit unterschiedlichem Langzeit-Outcome vergesellschaftet ist, dennoch haben das Vorerkrankungs- und Risikoprofil der Patienten, die Erfahrung und Technik des Operateurs sowie die Dauer der Operation, der Aortenabklemmung und Kardioplegie einen enormen Einfluss auf die cTn-Freisetzung und postoperative Mortalität (Thielmann et al. 2007, Cosgrave et al. 2006, Cornwell et al. 2015). Um die Rolle der Biomarker isoliert hervorzuheben, erfolgte eine ausführliche uni- und multivariate Regressionsanalyse. Diese zeigt jedoch auch, dass postoperative Biomarker, trotz ihrer starken prädiktiven Bedeutung, nicht als alleinige Faktoren dienen können, sondern als Teil es perioperativen Risikostratifizierungsmodells fungieren sollten.

Ein weiterer Punkt, der als Limitation aber auch als Stärke gesehen werden kann, ist das Langzeit-Follow-Up. So existiert bis dato keine Studie, die die prognostische Bedeutung der postoperativen Biomarker für das Langzeit-Outcome so genau beleuchtet wie diese Studie. Es besteht jedoch die Problematik, dass nicht jeder Tod im Verlauf mit der Operation oder deren Folgen in Verbindung gebracht werden kann. So konnte nur bei einer geringen Anzahl von Patienten eine kardiale Ursache, die als Folge der Operation gewertet werden kann, als Todesursache identifiziert werden. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden und schränkt dementsprechend auch die klinische Anwendung ein. Dies gilt im geringeren Maße auch für den Tod innerhalb von 30 Tagen postoperativ.

Eine weitere Limitation besteht bei der Definition und Diagnostik postoperativer Ereignisse wie dem perioperativen Infarkt. Die Bedeutung des cTn-Anstiegs für die Diagnostik des PMI wurde in zahlreichen Publikationen hervorgehoben. Jedoch wäre für die exakte Diagnostik eine postoperative Koronarangiographie bei jedem Patienten unumgänglich. Da dies nicht praktikabel und aus ethischen Gründen unmöglich ist, erfolgte die Diagnostik mittels einer EKG-Messung und einer Echokardiographie nach den Kriterien der vierten Definition der ESC (Thygesen et al. 2018). Perioperative Infarkte verlaufen zudem in vielen Fällen klinisch stumm, sodass eine intensivere Diagnostik zuweilen nicht erfolgte. Eine weitere Auffälligkeit dieser Arbeiten war die große Spannweite der postoperativen Troponin-Werte, die im Rahmen der Verlaufsanalyse in der Gruppe der verstorbenen Patienten, der Patienten mit MACCE und in der Gruppe mit hoher Freisetzung in der Kaplan-Meier-Analyse auftraten. Dies lässt sich zum einen durch geringe Anzahl betroffener Patienten und die in dieser Gruppe vorliegenden extremen Werteschwankungen erklären. Hieraus resultiert aber auch, dass im Rahmen der ANOVA trotz der zuweilen großen Differenzen der Mittelwerte aber ungleicher Varianz beider Gruppen keine signifikanten Ergebnisse benannt werden konnten. Bei den Patienten im höchsten Tertil in der Kaplan-Meier-Analyse ist für die große Bandbreite der cTnI-Werte keine direkte Ursachen-Zuordnung möglich, da hier eine Reihe potenzieller Faktoren wie chirurgisch bedingte Gewebeschäden, Ischämie- und Reperfusionsschäden oder suboptimale Kardioprotektion in Frage kommen. Es ist insgesamt davon auszugehen, dass insbesondere die extremen Werte mit schlechterem Outcome vergesellschaftet sind. Dementsprechend sind die Werte der Unterteilung, insbesondere die zwischen der Gruppe mit mittleren und hohen cTn-Werten, nicht als Cut-Off-Werte für das potenzielle Outcome zu interpretieren.

Die zuweilen heterogenen Ergebnisse des cTnI, us-cTnI und cTnT-Kollektivs sind auf einige Faktoren wie die Größen der Patientenpopulationen (608, 86, 337), Anzahl der Verstorbenen und Ereignisse sowie die Kontingenz der Nachverfolgung zurückzuführen. Des Weiteren erfolgten die Operationen und Betreuung in zwei Zentren mit jeweils eigenen operationstechnischen und laborchemischen Standards, die im Rahmen des festgelegten Studienprotokolls Einfluss nehmen können. Eine Optimierung für zukünftige Studien wäre eine gleichzeitige Untersuchung aller Biomarker in einer Studienpopulation.

6. Zusammenfassung

Kardiospezifische Troponine sind bei allen Patienten nach herzchirurgischen Operationen erhöht und Ausdruck des myokardialen Schadens, der durch die Operation hervorgerufen wird. Dabei unterscheidet sich die Stärke der Troponin-Freisetzung und der Verlauf zuweilen deutlich voneinander. Ziel dieser Studie war die Beantwortung der Fragen, inwiefern sich der postoperative Verlauf der verschiedenen kardialen Biomarker voneinander unterscheidet, in welchem Maße sie die Art und Schwere des Schadens reflektieren und welche prognostische Bedeutung dieser Schaden für das Kurz- und Langzeit-Outcome besitzt. Zu diesem Zweck wurden 1030 Patienten, die sich von Juli 2008 bis November 2018 einer elektiven, isolierten, koronaren Bypass-Operation unterzogen in diese Studie eingeschlossen. Die Nachverfolgung endete im Februar 2021.

Mittels einer uni- und multivariaten Analyse wurde aus zahlreichen perioperativen Faktoren ein signifikantes Prädiktorenmodell sowohl für das postoperative Überleben als auch für unmittelbare und im Verlauf auftretende Ereignisse (MACCE) erstellt. In erster Linie konnte dabei das kardiale Troponin I (cTnI) nach 48 Stunden als guter Prädiktor für die Kurzzeitmortalität und MACCE identifiziert werden. Weitere Biomarker wie das ultra-sensitive Troponin I (us-cTnI) und die Kreatinkinase-MB (CK-MB) waren in der univariaten Analyse zuverlässige Prädiktoren. Das Troponin T konnte für keinen Endpunkt als geeigneter Prädiktor benannt werden.

Die starke Korrelation von vermehrter cTnI-Freisetzung nach 24 Stunden und 30-Tage-Mortalität sowie MACCE spiegelt sich auch in den anderen Analyseteilen dieser Studie und in der gängigen Literatur wider. So lassen sich bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstarben, signifikant höhere cTnI-Werte im Zeitraum von 24 bis 72 Stunden nachweisen im Vergleich zu den Überlebenden. Bei Patienten mit MACCE im genannten Zeitraum waren die Werte bereits initial deutlich erhöht, die größte Differenz zeigte sich aber auch hier nach 24 Stunden.

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse beantworten zudem die Frage nach der Bedeutung für das Langzeitüberleben, da auch hier Patienten mit hohen cTnI-Werten zwischen 24 und 48 Stunden ein signifikant niedrigeres kumulatives Überleben aufzeigten als Patienten mit mittleren und geringen Werten. Die Bestimmung der AUC als Maß der

Gesamtfreisetzung und dessen ebenfalls signifikanten Zusammenhang mit der Langzeitmortalität unterstreichen nochmals die prognostische Überlegenheit der späten cTnI-Freisetzung als Teil der Gesamtmenge.

In der ROC-Analyse zur Ermittlung optimaler Schwellenwerte für das Überleben und die postoperativen Ereignisse erwies sich das cTnI als sensitiver Marker mit sehr guter diagnostischer und prognostischer Trennschärfe für MACCE und ausreichender bis guter Trennschärfe für die Kurzzeitmortalität. Ersteres ist dabei auf Grund der hohen Rate von perioperativen Infarkten in der MACCE Gruppe nicht verwunderlich, da cTn-Erhöhungen Teil der PMI-Definition sind. Jedoch hebt sich diese Studie durch die Benennung exakter Cut-off-Werte und Messzeitpunkte mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für MACCE von der gängigen Literatur ab. Auch für die Vorhersage des Langzeitüberlebens konnten signifikante Schwellenwerte mit geringerer Trennschärfe errechnet werden.

Trotz der deutlich kleineren Patientenkohorte und der damit einhergehenden geringeren Zahl an Ereignissen ergaben sich für das us-cTnI-Kollektiv ebenfalls signifikante Ergebnisse, die sich in ähnlicher Weise wie die des cTnI-Kollektivs interpretieren lassen. So lagen die us-cTnI-Werte der innerhalb von 30 Tagen und nach einem Jahr Verstorbenen und der Patienten mit MACCE deutlich über denen der Überlebenden und Komplikationsfreien. Die klare Differenzierung der Werte zeigte sich hier nicht im späten Verlauf, sondern innerhalb der ersten zwölf Stunden. Die spiegelt sich auch in der ROC-Analyse wider. Hier zeigte die us-cTnI-Messung nach einer Stunde die höchste prognostische Trennschärfe für das Kurzzeitüberleben.

Bezüglich des Langzeitüberlebens konnten in der Kaplan-Meier-Analyse keine signifikanten Unterschiede des kumulativen Überlebens zwischen Patienten mit niedriger, mittlerer und hoher us-cTnI-Freisetzung detektiert werden. Die allgemeine Tendenz und der Verlauf der Kurven entsprechen aber denen der cTnI-Gruppe. Da zum aktuellen Zeitpunkt keine den Autoren bekannten Studien zu einem ähnlichen Thema mit einem ultra- oder high-sensitiven Assay existieren, war ein Vergleich nur mit den Studien mit konventionellen Assays möglich. Eine Kontrolle der Ergebnisse mit einer größeren Gruppe könnte als Thema einer zukünftigen Studie von Interesse sein.

Uneindeutiger präsentierten sich die Ergebnisse der Analyse des cTnT-Kollektivs. So konnte weder in der Regressionsanalyse das cTnT als signifikanter Prädiktor benannt werden, noch konnten Unterschiede der cTnT-Freisetzung zwischen den Outcome-Gruppen in der Verlaufsanalyse identifiziert werden. Auch in der Kaplan-Meier-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Langzeitüberlebens. Einzig in der ROC-Analyse konnten valide Schwellenwerte für das 30-Tage und Ein-Jahres-Überleben errechnet werden, die eine gute prognostische Trennschärfe aufwiesen. Damit unterscheiden sich die Resultate dieses Studienteils doch zuweilen deutlich von denen der anderen Biomarker und gängigen Studien. Auf Basis der bestehenden Literatur steht außer Frage, dass das cTnT einen äußerst sensitiven Marker zur Detektion myokardialer Schäden darstellt. Auch in dieser Studie reflektiere der postoperative Peak des cTnT-Verlaufs den durch die Operation unweigerlich erfolgten Schaden. Jedoch scheint in unserer Patientengruppe eine anhaltende hohe cTnT-Freisetzung nach zwölf Stunden postoperativ nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert zu sein. Neben der Annahme, dass das cTnT als rein diagnostischer und nicht als prognostischer Marker genutzt werden kann, müssen auch Lücken im Rahmen der Nachverfolgung und geringe Ereigniszahlen als potenziell relevante Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

Neben den kardialen Troponinen konnten weitere perioperative Faktoren identifiziert werden, die im klaren Zusammenhang mit dem postoperativen Outcome stehen. So waren eine hohe CK-MB-Freisetzung und pathologische EKG-Veränderungen stark, wenn auch in geringerem Maße als das cTnI mit Kurzzeitmortalität und MACCE assoziiert. Beide Faktoren waren hinsichtlich der prognostischen Bedeutung dem cTnT und us-cTnI überlegen.

Das Alter, Vorerkrankungen, die Herzfunktion, operative Faktoren und Re-Operationen waren in dieser Studie ebenfalls wichtige Risikofaktoren, deren Eruiierung auch nach wie vor entscheidend für das postoperative Outcome sind. Diese Ergebnisse beziehen sich dabei auf ein elektives Setting der isolierten koronaren Bypass-Operation. Für Notfall-eingriffe sowie Klappen- und Kombinationseingriffe kann ein abweichendes Risikoprofil vorliegen.

Bei Betrachtung der Gesamtergebnisse dieser Studie zeigt sich deutlich, dass die serielle postoperative Biomarker-Bestimmung ein sensitives Werkzeug zur Risikostratifizierung und Prognosebestimmung für das Kurz- und Langzeit-Outcome nach koronaren Bypass-Operationen darstellt. So reflektieren insbesondere die kardialen Troponine in den ersten Stunden bei fast allen Patienten den durch die chirurgische Intervention und den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation bedingten myokardialen Schaden. Von entscheidender prognostischer Bedeutung für das postoperative Outcome sind jedoch die Höhe der initialen Freisetzung und der Verlauf der Troponine in den folgenden 72 Stunden nach der Operation. Insbesondere das kardiale Troponin I fungiert dabei als starker unabhängiger Prädiktor für das Kurzzeitüberleben und für Ereignisse im unmittelbaren postoperativen Verlauf. Es war den anderen Biomarkern, wie dem Troponin T und der CK-MB sowie der EKG-Messung in der multivariaten Regressionsanalyse deutlich überlegen. Explizit muss dabei ein ausbleibender oder verlangsamter Abfall des cTnI nach 24 Stunden als Hinweis auf eine anhaltende myokardiale Nekrose, sei es durch Bypass-Versagen, Re-Infarkte oder unzureichende initiale Revaskularisation, gesehen werden, die nicht nur signifikant mit erhöhter Kurzzeitmortalität und MACCE-Rate verbunden ist, sondern auch einen unabhängigen Prognosefaktor für die Langzeitmortalität darstellt. Eine initial überproportionale cTnI-Freisetzung dient, zusammen mit der EKG-Diagnostik, ebenfalls als guter diagnostischer und prognostischer Marker für MACCE und insbesondere für einen perioperativen Typ 5 Infarkt.

Die serielle perioperative cTnI-Messung dient somit der frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für ungünstige kurz- und langfristige Ergebnisse und ermöglicht damit eine gezieltere intensivstationäre Überwachung sowie ein frühzeitiges präventives Eingreifen. Sie sollte daher, neben der präoperativen Risikostratifizierung und der EKG-Diagnostik, in den klinischen Standard herzchirurgischer Zentren integriert werden, um die Kurz- und Langzeitprognose der Patienten zu verbessern und eine effiziente Nutzung der klinischen Ressourcen zu erleichtern.

7. Kurzzusammenfassung (Deutsch)

Die koronare Bypass-Operation (CABG) ist von Natur aus mit einem gewissen Grad an Myokardschädigung verbunden, die durch die Myokardischämie, die Reperfusion sowie durch die Myokardmanipulation im Rahmen der Operation entstehen und mit perioperativen Komplikationen einhergehen kann. Diese Schädigung des Myokards spiegelt sich im perioperativen Anstieg der kardialen Biomarker und insbesondere der kardialen Troponine wider.

Der Fokus der hier vorliegenden Arbeit lag dementsprechend auf der Beantwortung der Frage, inwieweit die verschiedenen kardialen Troponine als Risiko- und Prognosefaktoren für das komplikationslose postoperative kurz- und langfristige Überleben fungieren können und ob eine Differenzierung zwischen operations- und komplikationsbedingtem Myokardschaden mit Hilfe postoperativer Biomarkermessung möglich ist.

Im Rahmen der Auswertung der Daten von 1030 Patienten, die sich im Zeitraum von Juli 2008 bis November 2018 einer elektiven koronaren Bypass-Operation unterzogen, zeigte sich ein klarer signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter Troponin-I-Freisetzung im späten postoperativen Verlauf (24-48 Stunden) und der gesamten Troponin-I-Freisetzung (AUC) sowie erhöhter Mortalität und Morbidität, insbesondere im kurzzeitigen aber auch im langfristigen postoperativen Verlauf. Zudem ließen sich mittels der Daten klare Unterschiede im Troponin-I-Verlauf der Patienten mit komplikationsreichen und komplikationslosen Patienten aufzeigen. Eine starke Freisetzung des ultra-sensitiven Troponin-I war ebenfalls im Rahmen der Studie mit erhöhter Mortalität und Morbidität im kurzzeitigen postoperativen Verlauf vergesellschaftet. Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung im Langzeitverlauf zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Das Troponin-T konnte weder als Risiko- beziehungsweise Prognosefaktor für das komplikationsfreie kurz- und langfristige Überleben identifiziert werden, noch konnte anhand der Freisetzungskinetik zwischen komplikationsreichen und komplikationsfreien postoperativen Verläufen unterschieden werden.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit deutlich, dass die serielle Troponin-I-Messung nach koronaren Bypass-Operationen ein wertvolles Werkzeug zur Identifizierung von Patienten mit schlechteren klinischen postoperativ Kurz- und Langzeitergebnissen darstellt, das dazu dienen kann, das postoperative Risiko und die Prognose der Patienten zu verbessern.

8. Abstract (English)

Coronary artery bypass grafting (CABG) is inherently associated with some degree of myocardial damage due to myocardial ischaemia, reperfusion as well as myocardial manipulation during surgery and can be associated with peri-operative complications. This damage to the myocardium is reflected in the perioperative rise of cardiac biomarkers and especially in cardiac troponins.

Accordingly, the focus of the present study was to answer the question of the extent to which the various cardiac troponins can be used as risk and prognostic factors for complication-free postoperative short- and long-term survival and whether it is possible to differentiate between surgery-related and complication-related myocardial damage with the aid of postoperative biomarker measurement.

The analysis of data from 1030 patients who underwent elective coronary bypass surgery between July 2008 and November 2018 showed a clear significant association between increased troponin I release in the late postoperative course (24-48 hours) and total troponin I release (AUC) as well as increased mortality and morbidity, especially in the short-term but also in the long-term postoperative course. In addition, the data revealed clear differences in the troponin I course of patients with complications and those without complications. A strong release of ultra-sensitive troponin-I was also associated with increased mortality and morbidity in the short-term postoperative course. No significant results were found regarding the prognostic significance in the long-term course. Troponin-T could neither be identified as a risk or prognostic factor for complication-free short- and long-term survival, nor could it be distinguished between complication-rich and complication-free postoperative courses based on the release kinetics.

In conclusion, this work clearly demonstrates that serial troponin I measurement after coronary artery bypass grafting is a valuable tool for identifying patients with poorer clinical postoperative short-term and long-term outcomes, which can be used to improve patients' postoperative risk and prognosis.

9. Literaturverzeichnis

1. Adabag, A. S., Rector, T., Mithani, S., Harmala, J., Ward, H. B., Kelly, R. F., Nguyen, J. T., McFalls, E. O., Bloomfield, H. E. (2007). Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg* 83(5), 1744-1750.
2. Adams, J. E., 3rd, Abendschein, D. R., Jaffe, A. S. (1993). Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 88(2), 750-763.
3. Alexander, K. P., Anstrom, K. J., Muhlbaier, L. H., Grosswald, R. D., Smith, P. K., Jones, R. H., Peterson, E. D. (2000). Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 35(3), 731-738.
4. Antman, E. M., Tanasijevic, M. J., Thompson, B., Schactman, M., McCabe, C. H., Cannon, C. P., Fischer, G. A., Fung, A. Y., Thompson, C., Wybenga, D., Braunwald, E. (1996). Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335(18), 1342-1349.
5. Apple, F. S. (1992). Acute myocardial infarction and coronary reperfusion. Serum cardiac markers for the 1990s. *Am J Clin Pathol* 97(2), 217-226.
6. Apple, F. S. and P. O. Collinson (2012). Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 58(1), 54-61.
7. Arruda-Olson, A. M., Roger, V. L., Jaffe, A. S., Hodge, D. O., Gibbons, R. J., Miller, T. D. (2011). Troponin T levels and infarct size by SPECT myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 4(5), 523-533.
8. Babuin, L. and A. S. Jaffe (2005). Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Cmaj* 173(10), 1191-1202.
9. Bateman, T. M., et al., Matloff, J. M., Gray, R. J. (1984). Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery--benign event or prognostic omen? *Int J Cardiol* 6(2), 259-263.
10. Bayliss, C. R., Jacques, A. M., Leung, M. C., Ward, D. G., Redwood, C. S., Gallon, C. E., Copeland, O., McKenna, W. J., Dos Remedios, C., Marston, S. B., Messer, A. E. (2013). Myofibrillar Ca(2+) sensitivity is uncoupled from troponin I phosphorylation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to abnormal troponin T. *Cardiovasc Res* 97(3), 500-508.

11. Beller, J. P., Hawkins, R. B., Mehaffey, J. H., LaPar, D. J., Kron, I. L., Yarboro, L. T., Ailawadi, G., Ghanta, R. K. (2018). Does Preoperative Troponin Level Impact Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting? *Ann Thorac Surg* 106(1), 46-51.
12. Bimmel, D., Patermann, B., Schlosser, T., Winkler, K., Tiemann, K., Likungu, J. A., Preusse, C. J., Welz, A. (2003). Do we still need CK-MB in coronary artery bypass grafting surgery? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 44(2), 191-196.
13. Bleier, J., Vorderwinkler, K. P., Falkensammer, J., Mair, P., Dapunt, O., Puschen-dorf, B., Mair, J. (1998). Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 44(9), 1912-1918.
14. Blumenschein, T. M., Stone, D. B., Fletterick, R. J., Mendelson, R. A., Sykes, B. D. (2006). Dynamics of the C-terminal region of TnI in the troponin complex in solution. *Biophys J* 90(7), 2436-2444
15. Bonnefoy, E., Filley, S., Kirkorian, G., Guidollet, J., Roriz, R., Robin, J., Touboul, P. (1998). Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest* 114(2), 482-486.
16. Bowdish, M. E., D'Agostino, R. S., Thourani, V. H., Desai, N., Shahian, D. M., Fernandez, F. G., Badhwar, V. (2020). The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2020 Update on Outcomes and Research. *Ann Thorac Surg* 109(6), 1646-1655.
17. Braunwald, E., Antman, E. M., Beasley, J. W., Califf, R. M., Cheitlin, M. D., Hochman, J. S., Jones, R. H., Kereiakes, D., Kupersmith, J., Levin, T. N., Pepine, C. J., Schaeffer, J. W., Smith, E. E., 3rd, Steward, D. E., Theroux, P., Gibbons, R. J., Alpert, J. S., Faxon, D. P., Fuster, V., Gregoratos, G., Hiratzka, L. F., Jacobs, A. K., Smith, S. C., Jr. (2002). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 40(7), 1366-1374.
18. Buratto, E., Conaglen, P., Dimitriou, J., Shan, L., Yui, M. Y., Rosalion, A., Davis, P., Newcomb, A. E. (2014). Predicting adverse outcomes in elective coronary artery bypass graft surgery using pre-operative troponin I levels. *Heart Lung Circ* 23(8), 711-716.
19. Carrier, M., Pelletier, L. C., Martineau, R., Pellerin, M., Solymoss, B. C. (1998). In elective coronary artery bypass grafting, preoperative troponin T level predicts the risk of myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115(6), 1328-1334.

20. Carrier, M., Pellerin, M., Perrault, L. P., Solymoss, B. C., Pelletier, L. C. (2000). Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 69(2), 435-440.
21. Chaitman, B. R., Alderman, E. L., Sheffield, L. T., Tong, T., Fisher, L., Mock, M. B., Weins, R. D., Kaiser, G. C., Roitman, D., Berger, R., Gersh, B., Schaff, H., Bourassa, M. G., Killip, T. (1983). Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation* 67(2), 302-309.
22. Cobbaert, C., Hermens, W. T., Kint, P. P., Klootwijk, P. J., Van de Werf, F., Simoons, M. L. (1997). Thrombolysis-induced coronary reperfusion causes acute and massive interstitial release of cardiac muscle cell proteins. *Cardiovasc Res* 33(1), 147-155.
23. Collinson, P. O., Chandler, H. A., Stubbs, P. J., Moseley, D. S., Lewis, D., Simmons, M. D. (1995). Measurement of serum troponin T, creatine kinase MB isoenzyme, and total creatine kinase following arduous physical training. *Ann Clin Biochem* 32 (Pt 5), 450-453.
24. Cornwell, L. D., Omer, S., Rosengart, T., Holman, W. L., Bakaeen, F. G. (2015). Changes over time in risk profiles of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP). *JAMA Surg* 150(4), 308-315.
25. Cosgrave, J., Foley, B., Ho, E., Bennett, K., McGovern, E., Tolan, M., Young, V., Crean, P. (2006). Troponin T elevation after coronary bypass surgery: clinical relevance and correlation with perioperative variables. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 7(9), 669-674.
26. 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. (2006). Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 114(14), 1468-1475
27. Den Ruijter, H. M., Haitjema, S., van der Meer, M. G., van der Harst, P., Rouleau, J. L., Asselbergs, F. W., van Gilst, W. H. (2015). Long-term outcome in men and women after CABG; results from the IMAGINE trial. *Atherosclerosis* 241(1), 284-288.

28. Devereaux, P. J., Lamy, A., Chan, M. T. V., Allard, R. V., Lomivorotov, V. V., Landoni, G., Zheng, H., Paparella, D., McGillion, M. H., Belley-Côté, E. P., Parlow, J. L., Underwood, M. J., Wang, C. Y., Dvirnik, N., Abubakirov, M., Fominskiy, E., Choi, S., Fremes, S., Monaco, F., Urrútia, G., Maestre, M., Hajjar, L. A., Hillis, G. S., Mills, N. L., Margari, V., Mills, J. D., Billing, J. S., Methangkool, E., Polanczyk, C. A., Sant'Anna, R., Shukevich, D., Conen, D., Kavsak, P. A., McQueen, M. J., Brady, K., Spence, J., Le Manach, Y., Mian, R., Lee, S. F., Bangdiwala, S. I., Hussain, S., Borges, F. K., Pettit, S., Vincent, J., Guyatt, G. H., Yusuf, S., Alpert, J. S., White, H. D., Whitlock, R. P. (2022). High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality. *N Engl J Med* 386(9), 827-836.
29. Domanski, M. J., Mahaffey, K., Hasselblad, V., Brener, S. J., Smith, P. K., Hillis, G., Engoren, M., Alexander, J. H., Levy, J. H., Chaitman, B. R., Broderick, S., Mack, M. J., Pieper, K. S., Farkouh, M. E. (2011). Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 305(6), 585-591.
30. Eggers, K. M. and B. Lindahl (2017). Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 63(1), 223-235.
31. Fellahi, J. L., Gué, X., Richomme, X., Monier, E., Guillou, L., Riou, B. (2003). Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 99(2), 270-274.
32. Fellahi, J. L., Hanouz, J. L., Gué, X., Monier, E., Guillou, L., Riou, B. (2008). Kinetic analysis of cardiac troponin I release is no more accurate than a single 24-h measurement in predicting in-hospital outcome after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 25(6), 490-497.
33. Filardo, G., Hamilton, C., Grayburn, P. A., Xu, H., Hebel, R. F., Jr., Hamman, B. (2012). Established preoperative risk factors do not predict long-term survival in isolated coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 93(6), 1943-1948.
34. Fransen, E. J., Diris, J. H., Maessen, J. G., Hermens, W. T., van Diejen-Visser, M. P. (2002). Evaluation of "new" cardiac markers for ruling out myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Chest* 122(4), 1316-1321.
35. Gahl, B., Gober, V., Odutayo, A., Tevaearai Stahel, H. T., da Costa, B. R., Jakob, S. M., Fiedler, G. M., Chan, O., Carrel, T. P., Juni, P. (2018). Prognostic Value of Early Postoperative Troponin T in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Heart Assoc* 7(5).

36. Giannitsis, E., Steen, H., Kurz, K., Ivandic, B., Simon, A. C., Futterer, S., Schild, C., Isfort, P., Jaffe, A. S., Katus, H. A. (2008). Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 51(3), 307-314.
37. Göber, V., Hohl, A., Gahl, B., Dick, F., Eigenmann, V., Carrel, T. P., Tevaearai, H. T. (2013). Early troponin T and prediction of potentially correctable in-hospital complications after coronary artery bypass grafting surgery. *PLoS One* 8(9), e74241.
38. Gu, Y., Shan, L., Liu, B., Lv, M., Chen, X., Yan, T., Shi, Y., Chen, J., Li, Z., Zhang, Y. (2021). Release Profile of Cardiac Troponin T and Risk Factors of Post-operative Myocardial Injury in Patients Undergoing CABG. *Int J Gen Med* 14, 2541-2551.
39. Hamm, C. W. and H. A. Katus (1995). New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol* 10(4), 355-360.
40. Hammarsten, O., Mair, J., Möckel, M., Lindahl, B., Jaffe, A. S. (2018). Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers* 23(8), 725-734.
41. Hara, H., Serruys, P. W., Takahashi, K., Kawashima, H., Ono, M., Gao, C., Wang, R., Mohr, F. W., Holmes, D. R., Davierwala, P. M., Head, S. J., Thuijs, Djfm, Milojevic, M., Kappetein, A. P., Garg, S., Onuma, Y., Mack, M. J. (2020). Impact of Peri-Procedural Myocardial Infarction on Outcomes After Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 76(14), 1622-1639.
42. Hauner, H, Moss, A, Berg, A, Bischoff, SC, Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Heintze, C., Kanthak, U., Kunze, D., Stefan, N. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. *Adipositas-Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie* 8(04), 179-221.
43. Hickman, P. E., Potter, J. M., Aroney, C., Koerbin, G., Southcott, E., Wu, A. H., Roberts, M. S. (2010). Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 411(5-6), 318-323.
44. Holmvang, L., Jurlander, B., Rasmussen, C., Thiis, J. J., Grande, P., Clemmensen, P. (2002). Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 121(1), 103-111.
45. Januzzi, J. L., Lewandrowski, K., MacGillivray, T. E., Newell, J. B., Kathiresan, S., Servoss, S. J., Lee-Lewandrowski, E. (2002). A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 39(9), 1518-1523.

46. Järvinen, O., Hokkanen, M., Huhtala, H. (2014). The long-term effect of perioperative myocardial infarction on health-related quality-of-life after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 18(5), 568-573.
47. Jones, R. H., Hannan, E. L., Hammermeister, K. E., DeLong, E. R., O'Connor, G. T., Luepker, R. V., Parsonnet, V., Pryor, D. B. (1996). Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol* 28(6), 1478-1487.
48. Jørgensen, P. H., Nybo, M., Jensen, M. K., Mortensen, P. E., Poulsen, T. S., Diederichsen, A. C., Mickley, H. (2014). Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out Type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 18(5), 544-550.
49. Källner, G., Lindblom, D., Forssell, G., Kallner, A. (1994). Myocardial release of troponin T after coronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 28(2), 67-72.
50. Katus, H. A., Remppis, A., Scheffold, T., Diederich, K. W., Kuebler, W. (1991). Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67(16), 1360-1367.
51. Katus, H. A., Schoepenthou, M., Tanzeem, A., Bauer, H. G., Saggau, W., Diederich, K. W., Hagl, S., Kuebler, W. (1991). Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J* 65(5), 259-264.
52. Kemp, M., Donovan, J., Higham, H., Hooper, J. (2004). Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 93(1), 63-73.
53. Knowles, A. C., Irving, M., Sun, Y. B. (2012). Conformation of the troponin core complex in the thin filaments of skeletal muscle during relaxation and active contraction. *J Mol Biol* 421(1), 125-137.
54. Kurki, T. S., Kataja, M., Reich, D. L. (2003). Emergency and elective coronary artery bypass grafting: comparisons of risk profiles, postoperative outcomes, and resource requirements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17(5), 594-597.
55. Landesberg, G., Beattie, W. S., Mosseri, M., Jaffe, A. S., Alpert, J. S. (2009). Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 119(22), 2936-2944.
56. Lasocki, S., Provenchère, S., Bénessiano, J., Vicaut, E., Lecharny, J. B., Desmots, J. M., Dehoux, M., Philip, I. (2002). Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 97(2), 405-411.

57. Leal, J. C., de Paula Neto, A., Avanci, L. E., Braile, M. C., de Godoy, M. F., Braile, D. M. (2003). Risk stratification with troponin I in patients undergoing myocardial revascularization surgery. *Arq Bras Cardiol* 80(3), 279-288.
58. Lehrke, S., Steen, H., Sievers, H. H., Peters, H., Opitz, A., Müller-Bardorff, M., Wiegand, U. K., Katus, H. A., Giannitsis, E. (2004). Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem* 50(9), 1560-1567.
59. Likosky, D. S., Dacey, L. J., Baribeau, Y. R., Leavitt, B. J., Clough, R., Cochran, R. P., Quinn, R., Sisto, D. A., Charlesworth, D. C., Malenka, D. J., MacKenzie, T. A., Olmstead, E. M., Ross, C. S., O'Connor, G. T. (2008). Long-term survival of the very elderly undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 85(4), 1233-1237.
60. Litwinowicz, R., Mazur, P., Śliwiński, P., Bryndza, M., Bartuś, K., Filip, G., Bartoszcze, A., Piątek, J., Konstanty-Kalandyć, J., Kowalewski, M., Ramaprabhu, K., Hymczak, H., Kapelak, B., Kędziora, A. (2022). Long-term survival following postoperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Dis* 14(1), 102-112.
61. Lurati Buse, G. A., Koller, M. T., Grapow, M., Bolliger, D., Seeberger, M., Filipovic, M. (2010). The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery - a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 37(2), 399-406.
62. Lyon, W. J., Baker, R. A., Andrew, M. J., Tirimacco, R., White, G. H., Knight, J. L. (2003). Relationship between elevated preoperative troponin T and adverse outcomes following cardiac surgery. *ANZ J Surg* 73(1-2), 40-44.
63. Machado, M. N., Rodrigues, F. B., Grigolo, I. H., Sabbag, A. T. R., Silva, O. L. Junior, Maia, L. N., Nakazone, M. A. (2018). Early Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T after Coronary Artery Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 67(6), 467-474
64. Mahaffey, K. W., Roe, M. T., Kilaru, R., Alexander, J. H., Van de Werf, F., Califf, R. M., Simoons, M. L., Topol, E. J., Harrington, R. A. (2007). Creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass grafting surgery in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes predict worse outcomes: results from four large clinical trials. *Eur Heart J* 28(4), 425-432.
65. Mair, J., Genser, N., Morandell, D., Maier, J., Mair, P., Lechleitner, P., Calzolari, C., Larue, C., Ambach, E., Dienstl, F., Pau, B., Puschendorf, B. (1996). Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 245(1), 19-38.

66. Mair, Johannes, Lindahl, Bertil, Hammarsten, Ola, Müller, Christian, Giannitsis, Evangelos, Huber, Kurt, Möckel, Martin, Plebani, Mario, Thygesen, Kristian, Jaffe, Allan S (2018). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 7(6), 553-560.
67. Mair, J., Larue, C., Mair, P., Balogh, D., Calzolari, C., Puschendorf, B. (1994). Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 40(1), 2066-2070.
68. Markman, P. L., Tantiogco, J. P., Bennetts, J. S., Baker, R. A. (2017). High-Sensitivity Troponin Release Profile After Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ* 26(8), 833-839.
69. Marston, S. and J. E. Zamora (2020). Troponin structure and function: a view of recent progress. *J Muscle Res Cell Motil* 41(1), 71-89
70. Martin, C. B., Shaw, A. D., Gal, J., Aravindan, N., Murphy, F., Royston, D., Riedel, B. J. (2005). The comparison and validity of troponin I assay systems in diagnosing myocardial ischemic injury after surgical coronary revascularization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19(3), 288-293.
71. Moon, M. H., Song, H., Wang, Y. P., Jo, K. H., Kim, C. K., Cho, K. D. (2014). Changes of cardiac troponin I and operative mortality of coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 22(1), 40-45.
72. Morone, E. J., Barker, S. J., Martinez Licha, C. R., Timsina, L. R., Namburi, N., Milward, J. B., Everett, J. E., Corvera, J. S., Beckman, D. J., Hess, P. J., Jr., Lee, L. S. (2020). Impact of troponin I level on coronary artery bypass grafting outcomes. *J Card Surg* 35(10), 2704-2709.
73. Murakami, K., Stewart, M., Nozawa, K., Tomii, K., Kudou, N., Igarashi, N., Shirakihara, Y., Wakatsuki, S., Yasunaga, T., Wakabayashi, T. (2008). Structural basis for tropomyosin overlap in thin (actin) filaments and the generation of a molecular swivel by troponin-T. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(20), 7200-7205.
74. Nellipudi, J. A., Baker, R. A., Dykes, L., Krieg, B. M., Bennetts, J. S. (2021). Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T After On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Heart Lung Circ* 30(10), 1562-1569
75. Neshor, N., Alghamdi, A. A., Singh, S. K., Sever, J. Y., Christakis, G. T., Goldman, B. S., Cohen, G. N., Moussa, F., Fremes, S. E. (2008). Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg* 85(4), 1348-1354.

76. Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Jüni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferovic, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., Windecker, S., Yadav, R., Zembala, M. O. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 40(2), 87-165.
77. Nienhuis, M. B., Ottervanger, J. P., Bilo, H. J., Dikkeschei, B. D., Zijlstra, F. (2008). Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 71(3), 318-324.
78. Noora, J., Ricci, C., Hastings, D., Hill, S., Cybulsky, I. (2005). Determination of troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 20(2), 129-135.
79. Omar, A. S., Sudarsanan, S., Hanoura, S., Osman, H., Sivadasan, P. C., Shouman, Y., Tuli, A. K., Singh, R., Al Khulaifi, A. (2015). Kinetics of Highly Sensitive Troponin T after Cardiac Surgery. *BioMed research international* 2015.
80. Onorati, F., De Feo, M., Mastroberto, P., Cristodoro, L., Pezzo, F., Renzulli, A., Cotrufo, M. (2005). Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 79(3), 837-845.
81. Paparella, D., Cappabianca, G., Visicchio, G., Galeone, A., Marzovillo, A., Gallo, N., Memmola, C., Schinosa Lde, L. (2005). Cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting operation: effects on operative and midterm survival. *Ann Thorac Surg* 80(5), 1758-1764.
82. Paparella, D., Scrascia, G., Paramythiotis, A., Guida, P., Magari, V., Malvindi, P. G., Favale, S., de Luca Tupputi Schinosa, L. (2010). Preoperative cardiac troponin I to assess midterm risks of coronary bypass grafting operations in patients with recent myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 89(3), 696-702.
83. Peivandi, A. A., Dahm, M., Opfermann, U. T., Peetz, D., Doerr, F., Loos, A., Oelert, H. (2004). Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz* 29(7), 658-664.
84. Petäjä, L., Røsjø, H., Mildh, L., Suojaranta-Ylinen, R., Kaukonen, K.-M., Jokinen, J. J., Salmenperä, M., Hagve, T.-A., Omland, T., Pettilä, V. (2016). Predictive value of high-sensitivity troponin T in addition to EuroSCORE II in cardiac surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 23(1), 133-141.
85. Petäjä, L., Salmenperä, M., Pulkki, K., Pettilä, V. (2009). Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 87(6), 1981-1992.

86. Pözl, L., Thielmann, M., Cymorek, S., Nägele, F., Hirsch, J., Graber, M., Sappler, N., Eder, J., Staggl, S., Theurl, F., Abfalterer, H., Reinstadler, S. J., Holfeld, J., Griesmacher, A., Ulmer, H., Grimm, M., Bauer, A., Ruttman-Ulmer, E., Ruhparwar, A., Bonaros, N., Gollmann-Tepeköylü, C. (2022). Impact of myocardial injury after coronary artery bypass grafting on long-term prognosis. *Eur Heart J* 43(25), 2407-2417
87. Ranasinghe, A. M., Quinn, D. W., Richardson, M., Freemantle, N., Graham, T. R., Mascaro, J., Rooney, S. J., Wilson, I. C., Pagano, D., Bonser, R. S. (2011). Which troponometric best predicts midterm outcome after coronary artery bypass graft surgery? *Ann Thorac Surg* 91(6), 1860-1867.
88. Remppis, A., Scheffold, T., Greten, J., Haass, M., Greten, T., Kübler, W., Katus, H. A. (1995). Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 27(2), 793-803.
89. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37(3), 267-315.
90. Sadony, V., Körber, M., Albes, G., Podtschaske, V., Etgen, T., Trösken, T., Ravens, U., Scheulen, M. E. (1998). Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 13(1), 57-65.
91. Salamonsen, R. F., Schneider, H. G., Bailey, M., Taylor, A. J. (2005). Cardiac troponin I concentrations, but not electrocardiographic results, predict an extended hospital stay after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Chem* 51(1), 40-46.
92. Svedjeholm, R., Dahlin, L. G., Lundberg, C., Szabo, Z., Kågedal, B., Nylander, E., Olin, C., Rutberg, H. (1998). Are electrocardiographic Q-wave criteria reliable for diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 13(6), 655-661.
93. Tevaearai Stahel, H. T., Do, P. D., Klaus, J. B., Gahl, B., Locca, D., Gober, V., Carrel, T. P. (2018). Clinical Relevance of Troponin T Profile Following Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med* 5, 182.

94. Thielmann, M., Massoudy, P., Jaeger, B. R., Neuhäuser, M., Marggraf, G., Sack, S., Erbel, R., Jakob, H. (2006). Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 30(1), 117-125.
95. Thielmann, M., Massoudy, P., Neuhauser, M., Knipp, S., Kamler, M., Marggraf, G., Piotrowski, J., Jakob, H. (2005). Risk stratification with cardiac troponin I in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 27(5), 861-869.
96. Thielmann, M., Massoudy, P., Neuhauser, M., Tsagakis, K., Marggraf, G., Kamler, M., Mann, K., Erbel, R., Jakob, H. (2006). Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 114(1 Suppl), I448-453.
97. Thielmann, M., Massoudy, P., Schmermund, A., Neuhauser, M., Marggraf, G., Kamler, M., Herold, U., Aleksic, I., Mann, K., Haude, M., Heusch, G., Erbel, R., Jakob, H. (2005). Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J* 26(22), 2440-2447.
98. Thielmann, M., Neuhäuser, M., Marr, A., Herold, U., Kamler, M., Massoudy, P., Jakob, H. (2007). Predictors and Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting in ST Elevation Myocardial Infarction. *The Annals of Thoracic Surgery* 84(1), 17-24.
99. Thielmann, M., Sharma, V., Al-Attar, N., Bulluck, H., Bisleri, G., Bunge, J. J. H., Czerny, M., Ferdinandy, P., Frey, U. H., Heusch, G., Holfeld, J., Kleinbongard, P., Kunst, G., Lang, I., Lentini, S., Madonna, R., Meybohm, P., Muneretto, C., Obadia, J. F., Perrino, C., Prunier, F., Sluijter, J. P. G., Van Laake, L. W., Sousa-Uva, M., Hausenloy, D. J. (2017). ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 38(31), 2392-2407.
100. Thorsteinsson, K., Fonager, K., Mérie, C., Gislason, G., Køber, L., Torp-Pedersen, C., Mortensen, R. N., Andreasen, J. J. (2016). Age-dependent trends in post-operative mortality and preoperative comorbidity in isolated coronary artery bypass surgery: a nationwide study. *Eur J Cardiothorac Surg* 49(2), 391-397.

101. Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D., Jaffe, A. S., Apple, F. S., Galvani, M., Katus, H. A., Newby, L. K., Ravkilde, J., Chaitman, B., Clemmensen, P. M., Dellborg, M., Hod, H., Porela, P., Underwood, R., Bax, J. J., Beller, G. A., Bonow, R., Van der Wall, E. E., Bassand, J. P., Wijns, W., Ferguson, T. B., Steg, P. G., Uretsky, B. F., Williams, D. O., Armstrong, P. W., Antman, E. M., Fox, K. A., Hamm, C. W., Ohman, E. M., Simoons, M. L., Poole-Wilson, P. A., Gurfinkel, E. P., Lopez-Sendon, J. L., Pais, P., Mendis, S., Zhu, J. R., Wallentin, L. C., Fernández-Avilés, F., Fox, K. M., Parkhomenko, A. N., Priori, S. G., Tendera, M., Voipio-Pulkki, L. M., Vahanian, A., Camm, A. J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellems, I., Kristensen, S. D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J. L., Morais, J., Brener, S., Harrington, R., Morrow, D., Lim, M., Martinez-Rios, M. A., Steinhilb, S., Levine, G. N., Gibler, W. B., Goff, D., Tubaro, M., Dudek, D., Al-Attar, N. (2007). Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116(22), 2634-2653.
102. Thygesen, K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D. (2012). Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 126(16), 2020-2035.
103. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., ESC Scientific Document Group (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 40(3), 237-269.
104. Thygesen, K. and A. S. Jaffe (2022). Revisiting the definition of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 43(25), 2418-2420
105. Tzimas, P. G., Milionis, H. J., Arnaoutoglou, H. M., Kalantzi, K. J., Pappas, K., Karfis, E., Korantzopoulos, P., Drossos, G., Papadopoulos, G. S. (2008). Cardiac troponin I versus creatine kinase-MB in the detection of postoperative cardiac events after coronary artery bypass grafting surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 49(1), 95-101.
106. Vaage, J., Valen, G. (1993). Pathophysiology and mediators of ischemia-reperfusion injury with special reference to cardiac surgery. A review. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl* 41, 1-18.
107. Van Geene, Y., van Swieten, H. A., Noyez, L. (2010). Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10(3), 413-416.
108. Wallimann, T., Wyss, M., Brdiczka, D., Nicolay, K., Eppenberger, H. M. (1992). Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 281, 21-40.

109. Weidenmann, V., Robinson, N. B., Rong, L. Q., Hameed, I., Naik, A., Morsi, M., Grieshaber, P., Böning, A., Girardi, L. N., Gaudino, M. (2020). Diagnostic dilemma of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: A review. *Int J Surg* 79, 76-83.
110. Yau, J. M., Alexander, J. H., Hafley, G., Mahaffey, K. W., Mack, M. J., Kouchoukos, N., Goyal, A., Peterson, E. D., Gibson, C. M., Califf, R. M., Harrington, R. A., Ferguson, T. B. (2008). Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 102(5), 546-551.
111. Zamora, J. E., Papadaki, M., Messer, A. E., Marston, S. B., Gould, I. R. (2016). Troponin structure: its modulation by Ca^{2+} and phosphorylation studied by molecular dynamics simulations. *Phys Chem Chem Phys* 18(30), 20691-20707.

10. Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance/ Varianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation
CK	Kreatin-Kinase
CK-MB	Kreatin-Kinase-Muskel/Gehirn
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	Chronische obstruktive Lungenkrankheit
cTnI	Kardiales Troponin I
cTnT	Kardiales Troponin T
EKG	Elektrokardiogramm
ERBS	Erregungs-Rückbildungs-Störung
Hu	Herzzentrum Essen-Huttrop
IABP	Intraaortale Ballonpulsation
ICU	Intensivstation (Intensive Care Unit)
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMI	Perioperativer Myokardinfarkt
RIPC	Remote ischemic preconditioning
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UK	Universitätsklinikum Essen
us-cTnI	Kardiales Troponin I ultra sensitiv

11. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einbezogene Risikofaktoren	26
Tabelle 2	Postoperative Troponin I-Werte	30
Tabelle 3	Postoperative Troponin T-Werte	30
Tabelle 4	Postoperative ultra-sensitive Troponin I-Werte	30
Tabelle 5	Demographische Daten, Risikofaktoren und operationsbezogene Daten	32
Tabelle 6	Postoperative Biomarker und weitere postoperative Diagnostik	34
Tabelle 7	Regressionsanalyse für postoperatives Überleben	37
Tabelle 8	Regressionsanalyse für MACCE im postoperativen Verlauf	40
Tabelle 9	ROC-Analyse Troponin I	58
Tabelle 10	ROC-Analyse Troponin T	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Fragebogen der Nachverfolgung	14
Abbildung 2	A. Präparation der linken A. mammaria interna, B. Offene Radialispräparation, C. Offene Venenentnahme mittels Brückentechnik	17
Abbildung 3	Standardkonzept Koronarchirurgie	18
Abbildung 4	Verlaufskurven der perioperativen Troponin-I-Konzentrationen	44
Abbildung 5	Verlaufskurven der perioperativen Troponin-T-Konzentrationen	46
Abbildung 6	Verlaufskurven der perioperativen us-Troponin-I-Konzentrationen	48
Abbildung 7	Überlebenszeitanalyse Troponin-I nach 24 Stunden	50
Abbildung 8	Überlebenszeitanalyse Troponin-I nach 48 Stunden	50
Abbildung 9	Überlebenszeitanalyse Troponin-I nach 72 Stunden	51
Abbildung 10	Überlebenszeitanalyse Troponin-I-Gesamtfreisetzung (AUC)	51
Abbildung 11	Überlebenszeitanalyse Troponin-T nach einer Stunde	53
Abbildung 12	Überlebenszeitanalyse Troponin-T nach 24 Stunden	53
Abbildung 13	Überlebenszeitanalyse Troponin-T nach 48 Stunden	54
Abbildung 14	Überlebenszeitanalyse Troponin-T-Gesamtfreisetzung (AUC)	54
Abbildung 15	Überlebenszeitanalyse us-Troponin-I nach 24 Stunden	55
Abbildung 16	Überlebenszeitanalyse us-Troponin-I-Gesamtfreisetzung (AUC)	56
Abbildung 17	ROC-Analyse cTnI nach 24 Stunden und 30-Tage-Mortalität	58
Abbildung 18	ROC-Analyse cTnI nach 48 Stunden und 30-Tage-Mortalität	58
Abbildung 19	ROC-Analyse cTnI nach 12 Stunden und 30-Tage-MACCE	59
Abbildung 20	ROC-Analyse cTnI nach 24 Stunden und 30-Tage-MACCE	59
Abbildung 21	ROC-Analyse cTnI nach 48 Stunden und 30-Tage-MACCE	59
Abbildung 22	ROC-Analyse cTnI nach 72 Stunden und 30-Tage-MACCE	59

12. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Matthias Thielmann für die Vermittlung der Thematik, die umfassende und freundliche Betreuung sowie die Geduld, die Arbeit über den gesamten Zeitraum zu begleiten und mit wissenschaftlicher und fachlicher Expertise zu unterstützen. Ich danke Herrn Prof. Thielmann zusätzlich für die Unterstützung und wertvolle Hilfe im Rahmen der gemeinsamen Projekte, Publikationen, Vorträge, Poster-Präsentationen und der Kooperation mit unseren Kollegen der Herzchirurgie in Innsbruck.

Mein Dank gilt zudem Herrn Wolfgang Ristau für seine freundliche Hilfestellung im Rahmen der Datenerfassung und Patientennachverfolgung.

Ein abschließender Dank gebührt meinen Eltern und Schwestern sowie meiner Partnerin für die Motivation und die wertvolle Unterstützung während des Studiums und für das Korrekturlesens der Dissertation.

13. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.