

Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
Universitätsklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. Ardawan J. Rastan
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Möglichkeiten und Grenzen der intraoperativen Bypassevaluation
mittels Transit-Time-Dopplerflussmessung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Marko Mantov aus Kochani, N. Mazedonien

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 06.03.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Frau Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Professor Dr. med. Ardawan J. Rastan

Den Leuten, die viel Sinn in meinem Leben brachten:

meiner Frau und den Kindern, meinem gestorbenen Vater,

meiner Mutter, meinem Bruder, dem Pater Stefan Sandjakoski...

1 Inhaltsverzeichnis

2	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	3
3	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	6
4	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	7
5	<u>EINLEITUNG</u>	8
5.1	DEFINITION	8
5.2	EPIDEMIOLOGIE	8
5.3	KORONARANATOMIE UND VERSORGUNGSGEBIETE	9
5.3.1	ANASTOMOSEN	11
5.4	KORONARKREISLAUF UND MYOKARDIALE ENERGETIK	11
5.4.1	KORONARKREISLAUF	11
5.4.2	MYOKARDIALE ENERGETIK	13
5.5	AUSWIRKUNGEN AUF DIE HERZFUNKTION	14
5.5.1	ZUSTAND OHNE INFARKT UND ANGINA PECTORIS	14
5.5.2	ZUSTAND NACH INFARKT OHNE ANGINA PECTORIS	15
5.5.3	ZUSTAND DER AKUTEN ISCHÄMIE MIT ANGINA PECTORIS	15
5.6	GESCHICHTE DER KARDIOCHIRURGISCHEN MYOKARDREVASKULARISATION	16
6	<u>MATERIALIEN UND METHODEN</u>	18
6.1	DIE TRANSIT-TIME FLUSSMESSUNG (TTFM)	18
6.2	TTFM-PARAMETER	20
6.2.1	MITTLERER BYPASSFLUSS (MBF)	20
6.2.2	PULSATILITÄTSINDEX (PI)	21
6.2.3	INDEX DER DIASTOLISCHEN FÜLLUNG (DF)	22
6.2.4	WIDERSTAND (R)	22
6.2.5	AKUSTISCHER KOPPLUNGSINDEX (ACI)	23
6.2.6	SYSTOLISCHER RÜCKFLUSS (SRF)	23
6.2.7	SCHNELLE FOURIER-TRANSFORMATIONSANALYSE (FFT) UND MAXIMALE BESCHLEUNIGUNG DES TRANSPLANTATFLUSSES	23
6.3	DURCHFÜHRUNG DER MESSUNGEN	23
6.4	ZIEL DER STUDIE	24
6.5	EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	24
6.6	STATISTIK	25
6.7	CHIRURGISCHE TECHNIK	25
7	<u>ERGEBNISSE</u>	27
7.1	PATIENTENKOLLEKTIV	27

7.2	FLUSSEIGENSCHAFTEN IN SINGULÄREN TRANSPLANTATEN IN ABHÄNGIGKEIT VON STENOSEN DER NATIVGEFÄßE	33
7.3	FLUSSEIGENSCHAFTEN NACH GESCHLECHT, EJEKTIONSFRAKTION UND BMI	36
7.4	POSTOPERATIVE KINETIK DER KARDIALEN ISCHÄMIEPARAMETER UND DER BYPASSFLÜSSE	43
7.5	FLUSSEIGENSCHAFTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KORONARREVASKULARISATIONSTECHNIK: SINGULÄRE VS. SEQUENTIELLE BYPÄSSE	46
7.6	FLUSSEIGENSCHAFTEN IN SINGULÄREN BYPASS-TRANSPLANTATEN GETRENNT NACH VERSORGUNGSGEBIET	55
7.7	FLUSSEIGENSCHAFTEN DES „T-GRAFTS“ ZWISCHEN DER LINKEN UND DER RECHTEN ARTERIA MAMMARIA INTERNA	64
8	<u>DISKUSSION</u>	71
8.1	ALLGEMEINES	71
8.2	PATIENTENKOLLEKTIV	71
8.3	AUSWIRKUNG DES STENOSEGRADES DER NATIVEN KORONARGEFÄßE AUF DIE TTFM	72
8.4	GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE DER TTFM-PARAMETER	74
8.5	DIE POSTOPERATIVE TROPININ- UND CK-MB-CLEARENCE UND DIE TTFM	75
8.6	DIE KORONARREVASKULARISATIONSTECHNIK UND DIE TTFM	76
8.7	DAS VERSORGUNGSGEBIET UND DIE TTFM	78
8.8	DIE „T-GRAFT“ UND DIE TTFM	80
8.9	LIMITATIONEN	83
8.10	ZUSAMMENFASSUNG	84
9	<u>SUMMARY</u>	86
10	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	89
11	<u>ANHANG</u>	95

2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TRANSIT-TIME-DOPPLERFLUSSMESSUNG PRINZIP, T1 - DURCHGANGZEIT 1, T2 - DURCHGANGZEIT 2, Q – BLUTFLUSS.....	18
ABBILDUNG 2: DER DOPPLER - PRINZIP, EINGEBAUTE DOPPLERSONDE UNTER 45°- WINKEL, 5 - TIEFE DES ULTRASCHALLS (5 MM STANDARDEINSTELLUNG), 6 - BLUTVOLUMEN.....	19
ABBILDUNG 3: BEISPIEL EINER EIGENEN MESSUNG MIT TTFM-PARAMETERN; Q- MITTLERER BYPASSFLUSS, P-MITTLERER BLUTDRUCK, ACI-AKUSTISCHE KOPPLUNG, PI-PULSATILITÄTSINDEX, DF-INDEX DER DIASTOLISCHEN FÜLLUNG, P/Q- WIDERSTAND IN DEN BYPÄSSE, HR-HERZFREQUENZ, FFT-SCHNELLE FOURIER- TRANSFORMATION.....	20
ABBILDUNG 4: ALTER BEI DER OPERATION NACH GESCHLECHT.....	29
ABBILDUNG 5: PRÄOPERATIVE BMI NACH GESCHLECHT, BMI – BODY-MASS-INDEX.....	29
ABBILDUNG 6: VERTEILUNG DES ALKOHOLKONSUMS NACH GESCHLECHT	30
ABBILDUNG 7: VERTEILUNG DES NIKOTINKONSUMS NACH GESCHLECHT	30
ABBILDUNG 8: EJEKTIONSFRAKTION DES LINKEN VENTRIKELS	32
ABBILDUNG 9: GRAFIK LINEARE REGRESSION - ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES IM LIMA - RIVA BYPASSES VON DEM STENOSEGRAD DES RIVA.....	35
ABBILDUNG 10: GRAFIK LINEARE REGRESSION - ABHÄNGIGKEIT DES PULSATILITÄTSINDEX DES LIMA -RIVA BYPASSES VON DEM STENOSEGRAD DES RIVA	35
ABBILDUNG 11: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES DES LIMA-RIVA-BYPASSES VOM EF DES LINKEN VENTRIKELS BEI MÄNNERN	36
ABBILDUNG 12: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES DES LIMA-RIVA-BYPASSES VOM EF DES LINKEN VENTRIKELS BEI FRAUEN.....	37
ABBILDUNG 13: ABHÄNGIGKEIT DES GESAMTEN BYPASSFLUSSES VOM EF DES LINKEN VENTRIKELS BEI MÄNNERN	37
ABBILDUNG 14: ABHÄNGIGKEIT DES PI DES LIMA-RIVA-BYPASSES VOM EF DES LINKEN VENTRIKELS BEI MÄNNERN	38
ABBILDUNG 15: ABHÄNGIGKEIT DES GESAMTEN BYPASSFLUSSES VOM EF DES LINKEN VENTRIKELS BEI FRAUEN.....	38
ABBILDUNG 16: ABHÄNGIGKEIT DES PI DES LIMA-RIVA BYPASSES VOM EF DES LINKEN VENTRIKELS BEI FRAUEN.....	39
ABBILDUNG 17: ABHÄNGIGKEIT DES GESAMTEN BYPASSFLUSSES VOM BMI BEI MÄNNERN	39
ABBILDUNG 18: ABHÄNGIGKEIT DES GESAMTEN BYPASSFLUSSES VOM BMI BEI FRAUEN	40
ABBILDUNG 19: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES DES LIMA-RIVA-BYPASSES VOM BMI BEI MÄNNERN	40
ABBILDUNG 21: ABHÄNGIGKEIT DES PI DES LIMA-RIVA-BYPASSES VOM BMI BEI MÄNNERN	41
ABBILDUNG 20: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES DES LIMA-RIVA-BYPASSES VOM BMI BEI FRAUEN.....	41
ABBILDUNG 22: ABHÄNGIGKEIT DES PI DES LIMA-RIVA-BYPASSES VOM BMI BEI FRAUEN	42
ABBILDUNG 23: VERLAUF DES TROPONINS NACH GRUPPEN > UND ≤25 ML/MIN.....	44
ABBILDUNG 24: VERLAUF DER CK-MB NACH GRUPPEN > UND ≤25 ML/MIN	44
ABBILDUNG 25: VERLAUF DES TROPONINS NACH GRUPPEN > UND ≤40 ML/MIN.....	45
ABBILDUNG 26: VERLAUF DER CKMB NACH GRUPPEN > UND ≤40 ML/MIN.....	45
ABBILDUNG 27: DER GESAMTFLUSS NACH GRUPPEN	47
ABBILDUNG 28: FLUSS PRO DISTALE ANASTOMOSE NACH GRUPPEN	47
ABBILDUNG 29: VERTEILUNG DER ZAHL DER DISTALEN ANASTOMOSEN PRO PATIENT NACH GRUPPEN.....	48

ABBILDUNG 30: VERTEILUNG DER ZAHL DER PROXIMALEN ANASTOMOSEN PRO PATIENT NACH GRUPPEN.....	49
ABBILDUNG 31: ZAHL DER PATIENTEN NACH GRUPPEN, BEI DENEN RIMA ALS TRANSPLANTAT BENUTZT WURDE	49
ABBILDUNG 32: ZAHL DER PATIENTEN NACH GRUPPEN, BEI DENEN MINDESTENS EIN VENENTRANSPLANTAT BENUTZT WURDE	50
ABBILDUNG 33: ZAHL DER PATIENTEN NACH GRUPPEN, BEI DENEN DIE LINKE ARTERIA RADIALIS ALS TRANSPLATAT BENUTZT WURDE.....	50
ABBILDUNG 34: ABHÄNGIGKEIT DES GESAMTFLUSSES VON DER ZAHL DER DISTALEN ANASTOMOSEN IN DER SBG-GRUPPE.....	51
ABBILDUNG 35: ABHÄNGIGKEIT DES GESAMTFLUSSES VON DER ZAHL DER DISTALEN ANASTOMOSEN IN DER MBG-GRUPPE.....	52
ABBILDUNG 36: ABHÄNGIGKEIT DES MAXIMALEN CKMB-WERTES VOM GESAMTFLUSS IN DER SBG-GRUPPE	52
ABBILDUNG 37: ABHÄNGIGKEIT DES MAXIMALEN CKMB-WERTES VOM GESAMTFLUSS IN DER MBG-GRUPPE.....	53
ABBILDUNG 38: ABHÄNGIGKEIT DES MAXIMALEN CKMB-WERTES VON DEM FLUSS PRO DISTALE ANASTOMOSE IN DER SBG-GRUPPE.....	53
ABBILDUNG 39: ABHÄNGIGKEIT DES MAXIMALEN CKMB-WERTES VOM FLUSS PRO DISTALE ANASTOMOSE IN DER MBG-GRUPPE	54
ABBILDUNG 40: ABHÄNGIGKEIT DES MAXIMALEN CKMB-WERTES VON DER DISTALEN ANASTOMOSENZAHL IN DER SBG-GRUPPE	54
ABBILDUNG 41: ABHÄNGIGKEIT DES MAXIMALEN CKMB-WERTES VON DER DISTALEN ANASTOMOSENZAHL IN DER MBG-GRUPPE	55
ABBILDUNG 42: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM WIDERSTAND BEIM LIMA-RIVA-BYPASS.....	56
ABBILDUNG 43: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM WIDERSTAND DES VSM-RCX-BYPASSES	56
ABBILDUNG 44: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM WIDERSTAND DES VSM-RCA-BYPASSES	57
ABBILDUNG 45: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM WIDERSTAND DES LRA-RCX BYPASSES	57
ABBILDUNG 46: ROC-KURVE FÜR DEN WIDERSTAND IN LIMA-RIVA BYPASS ANHAND DES "CUT OFF"-WERTES DES FLUSSES IN LIMA-RIVA BYPASS.....	58
ABBILDUNG 47: ROC-KURVE FÜR DEN WIDERSTAND IN VENENBYPASS ANHAND DES "CUT OFF"-WERTES DES FLUSSES IN VENENBYPASS.....	59
ABBILDUNG 48: ROC-KURVE FÜR DEN WIDERSTAND IN LIMA-RIVA BYPASS ANHAND DES "CUT OFF"-WERTES DES PI IN LIMA-RIVA BYPASS.....	59
ABBILDUNG 49: ROC-KURVE FÜR DEN WIDERSTAND IN VENENBYPASS ANHAND DES "CUT OFF"-WERTES DES PI IN VENENBYPASS.....	60
ABBILDUNG 50: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM MITTELDRUCK BEI LIMA-RIVA-BYPÄSSEN	62
ABBILDUNG 51: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM MITTELDRUCK BEI VSM-RCX-BYPÄSSEN	63
ABBILDUNG 52: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM MITTELDRUCK BEI VSM-RCA-BYPÄSSEN	63
ABBILDUNG 53: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES VOM MITTELDRUCK BEI LRA-RCX BYPÄSSEN.....	64
ABBILDUNG 54: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER "T-GRAFT", LIMA - LINKE ARTERIA MAMMARIA.....	65
ABBILDUNG 55: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER MESSUNGEN AN DER "T-GRAFT" MIT POSITIONEN DER TTFM-SONDEN.....	65
ABBILDUNG 56: KORRELATION DES FLUSSES DES STAMMES DER LIMA UND DER SUMME LIMA + RIVA. DIE GEPUNKTETE LINIE ZEIGT EINE PERFEKTE ÜBERLAPPUNG VOM GESAMTEN LIMA-FLUSS UND FLUSS LIMA + RIVA.	67
ABBILDUNG 57: ABHÄNGIGKEIT DER SUMME DES FLUSSES DER LIMA UND DER RIMA VON DER ZAHL DER DISTALEN ANASTOMOSEN.....	67

ABBILDUNG 58: ABHÄNGIGKEIT DES FLUSSES DES STAMMES DER LIMA VON DER ZAHL
DER DISTALEN ANASTOMOSEN 68

3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PRÄOPERATIVE PATIENTENDATEN, ANZAHL DER PATIENTEN UND PROZENTUAL	28
TABELLE 2: PRÄOPERATIVE THERAPIE, ZAHL DER PATIENTEN, PROZENTUAL	31
TABELLE 3: PRÄOPERATIVE LABORWERTE, MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG, REICHWEITE (MAXIMALER UND MINIMALER WERT).....	32
TABELLE 4: BYPASSCHARAKTERISTIKA IM SINGULÄREN LIMA-GRAFT IM VERGLEICH ZWISCHEN PROXIMALER STENOSE VS. PROXIMALEM CHRONISCHEM GEFÄßVERSCHLUSS	33
TABELLE 5: BYPASSCHARAKTERISTIKA IM SINGULÄREN VENENGRAFT IM VERGLEICH ZWISCHEN PROXIMALER STENOSE VS. PROXIMALEM CHRONISCHEM GEFÄßVERSCHLUSS DER RCA.	34
TABELLE 6: BYPASSCHARAKTERISTIKA IM SINGULÄREN VENENGRAFT IM VERGLEICH ZWISCHEN PROXIMALER STENOSE VS. PROXIMALEM CHRONISCHEM GEFÄßVERSCHLUSS DES RIVP.....	34
TABELLE 7: BYPASSCHARAKTERISTIKA DES SINGULÄREN LIMA-GRAFTS SOWIE DES GESAMTEN BYPASSFLUSS IM VERGLEICH ZWISCHEN WEIBLICHEM VS. MÄNNLICHEM GESCHLECHT.....	36
TABELLE 8 PRÄOPERATIVE PATIENTENCHARAKTERISTIKA ALS VARIABLE DER MULTIPLN LINEAREN REGRESSION	42
TABELLE 9 ABHÄNGIGKEIT DES GESAMTEN FLUSSES, DES FLUSSES DES LIMA-RIVA BYPASSES SOWIE DES PI DES LIMA-RIVA BYPASSES VON DEN PRÄOPERATIVEN CHARAKTERISTIKA ALS, P-WERT.....	43
TABELLE 10: BYPASSCHARAKTERISTIKA IN SINGULÄREN VS. SEQUENTIELLEN BYPASSSTRANSPLANTATEN MIT ISCHÄMIEPARAMETERN	46
TABELLE 11: VERGLEICH DER INTRAOPERATIVEN DATEN ZWISCHEN DEN GRUPPEN...	48
TABELLE 12: MITTELWERTE NACH VERSORGUNGSGEBIET	60
TABELLE 13: VERGLEICH NACH VERSORGUNGSGEBIET MIT SIGNIFIKANZKOEFFIZIENT	61
TABELLE 14: MITTLERER BYPASSFLUSS UND PI-WERTE UM DIE T-GRAFT-ANASTOMOSE	66
TABELLE 15: UNTERSCHIED IM MITTLEREN FLUSS UND DEM PI BEI PATIENTEN MIT POSTOPERATIVER HERZKATHETERUNTERSUCHUNG, T – „T-ANASTOMOSE“	69
TABELLE 16: UNTERSCHIED IM MITTLEREN FLUSS UND DEM PI BEI PATIENTEN MIT ERNEUTER REVASKULARISATION	69
TABELLE 17: UNTERSCHIED IM MITTLEREN FLUSS UND DEM PI BEI GESTORBENEN PATIENTEN	70

4 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACI	akustische Kopplungsindex
ACVB	aortokoronare Bypassoperation
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	area under the curve, area under the curve
AV	Atrio-ventrikuläre
BMI	Body mass Index
CI	Herzindex
cTnC	kardiale Troponin C
cTnI	kardiale Troponin I
cTnT	kardiale Troponin T
DFI	diastolischer Fühlungsindex
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ECUS	epikardiale Ultraschall
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	fraktionelle Flussreserve
FFT	Fourier Transformationsanalyse
H+	Wasserstoff
HF	Herzfrequenz
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ITA	Arteria thoracica interna
KHK	koronare Herzerkrankung
LCA	linke Koronararterie
LIMA	linke Arteria mammaria
LRA	linke Arteria radialis
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MBF	mittlerer Bypassfluss
OPCAB	off pump coronar artery bypass operation
PCI	perkutane koronare Intervention
PI	Pulsatilitätsindex
R	Widerstand
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus Circumflexus
RD	Ramus diagonalis
RIM	Ramus intermedius
RIMA	rechte Arteria mammaria
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
ROC	receiver operating characteristic
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
SBG	singuläre Bypassgruppe
SRF	systolischer Rückfluss
SVG	saphena Venengraft
TTFM	transit time Flussmessung
VSM	Vena saphena magna

5 Einleitung

5.1 Definition

Unter der koronaren Herzerkrankung (KHK) versteht man eine Durchblutungsstörung der Herzkranzgefäße durch Engstellen (Stenosen), Verkrampfungen (Spasmen) der Herzkranzgefäße oder Engstellung der kleinen Herzkranzgefäße (Bundesärztekammer, 2016). Ausschlaggebend für eine koronare Herzerkrankung ist somit das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels (Mann DL, 2015).

5.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der KHK in der Bundesrepublik Deutschland beträgt 4,8% aller Erwachsenen, wobei die Prävalenz bei Männern höher liegt als bei Frauen (6,0% vs 3,7%). Frauen erkranken dabei später im Leben an der KHK. Die Aufteilung der KHK-Prävalenz nach Altersgruppen ist jeweils 0,3% bei den 18- bis 29-Jährigen sowie den 30- bis 44-Jährigen, 3,6% bei den 45- bis 64-Jährigen und 14,5% bei den 65-Jährigen und Älteren, wobei sich ein Prävalenzunterschied zwischen den 65- bis 74-Jährigen sowie den 75-Jährigen und Älteren abzeichnet (Busch MA, 2017). Sowohl Männer als auch Frauen mit niedriger Bildung sind häufiger von einer KHK betroffen als Gleichaltrige mit höherer Bildung.

Das Verteilungsmuster der KHK hat man mit der Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, Fettstoffwechselstörung, Rauchverhalten, Alter, Geschlecht, Genetik, Bewegungsmangel, Übergewicht und Fehlernährung, zu korrelieren versucht. Dabei zeigen sich in allen Untersuchungen die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und die Fettstoffwechselstörungen als entscheidende Risikofaktoren für das Auftreten der KHK. Dabei zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen der Infarkthäufigkeit und der Art der Nahrungsfette. Die Bewohner der Mittelmeerländer, die einen großen Teil ihres Nahrungsfettes aus ungesättigten pflanzlichen Fettsäuren beziehen, sind weniger betroffen als die der nordischen Länder, die überwiegend Tierfett konsumieren. Es müssen jedoch noch andere Faktoren eine Rolle spielen, da es erhebliche Häufigkeitsunterschiede in den Populationen mit gleichem Konsumverhalten gibt (Löllingen H, 2019).

Die schwersten Komplikationen der KHK sind Herzinfarkt, Herzschwäche und Tod. Herz-Kreislauf-Erkrankungen machen in Deutschland 39% der Todesursachen aus. Die KHK beteiligt sich hieran mit 57,9% als häufigste Ursache (Löllingen H, 2019). Die

Sterblichkeit durch Herzkrankheiten in Deutschland zeigt in den letzten Jahren erfreulicherweise insgesamt eine leicht rückläufige Tendenz. Im Jahr 2016 wurden in Bezug auf die KHK 122.274 Sterbefälle registriert, was eine Sterblichkeitsabnahme um 4,6% im Vergleich zum Vorjahr darstellte (DGK, 2019). Die Verteilung ist von Bundesland zu Bundesland unterschiedlich. Während Hamburg (184 / 100.000 EW), Berlin (187 / 100.000 EW) und Baden-Württemberg (200 / 100.000 EW) die niedrigsten Sterbeziffern haben, ist die Sterblichkeit in Sachsen-Anhalt (295 / 100.000 EW), Bremen (270 / 100.000 EW) und Mecklenburg-Vorpommern (264 / 100.000 EW) am höchsten. Insgesamt ist die Sterblichkeitsrate an Herzerkrankungen in allen Bundesländern über die Jahre wegen der Verbesserung der medizinischen Versorgung sowie der verbesserten Vorsorge deutlich gesunken.

Die durchschnittliche jährliche Letalitätsrate der KHK bei konservativer Behandlung der stabilen Angina pectoris beträgt ca. 3,2% (Rousan TA, 2019). Die Beurteilungskriterien richten sich nach der Anzahl der betroffenen Gefäße mit einer Stenose über 75% des Gefäßdurchmessers. Bei einer Eingefäßerkrankung liegt die jährliche Letalitätsrate bei ca. 2%, bei zwei Gefäßen ca. 7%, bei drei Gefäßen ca. 11% und bei einer Hauptstammstenose der linken Koronarie 15-25%. Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben Therapieformen wie β -Blocker, Calciumantagonisten (Dihydropyridin- und Nicht-Dihydropyridin-Typ), ASS, Lipidsenker sowie ACE-Hemmer. Eine kombinierte Therapie mit β -Blocker und Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonist wirkt sich sehr oft günstig aus, reduziert die Frequenz der Angina pectoris, verbessert die Stress-Toleranz und führt zur Reduktion der Herzinfarktrate (Rousan TA, 2019).

5.3 Koronaranatomie und Versorgungsgebiete

Die linke Koronararterie (LCA) entspringt meist mit einem einzigen Ostium aus der linken Tasche der Aortenklappe und verläuft als sog. Hauptstamm einige bis mehrere Millimeter frei im epikardialen Fett, ohne größere Äste abzugeben. Sie teilt sich dann in den Ramus interventricularis anterior (RIVA), der zwei Drittel des Ventrikelseptums, die Vorderwand der linken Kammer und Teile der Seitenwand der rechten Kammer versorgt, und den Ramus circumflexus (RCX), der den linken Vorhof und Teile der Hinter- und Seitenwand des linken Ventrikels erreicht. Der RCX liegt versteckt unter dem linken Herzohr und kann bei dessen Unterbindung oder Resektion verletzt werden. Die LCA kann sehr kurz sein und gelegentlich teilen sich RIVA und RCX direkt am Ostium auf (in etwa 0,4% der Fälle). Die rechte Koronararterie (RCA) entspringt aus der rechten Tasche der Aortenklappe, verläuft im Sulcus atrioventricularis dexter zur Crux cordis und teilt sich dort in den Ramus

interventrikularis posterior (RIVP) und den Ramus posterolateralis dexter (RPLD). Die rechte Koronararterie versorgt über den RIVP den unteren Abschnitt des interventrikulären Septums. Aus dem mittleren Abschnitt entspringen mehrere Äste, die die Lateral- und Vorderwand der rechten Kammer versorgen.

Die Bestimmung des Koronarversorgungstyps richtet sich nach dem Abgangsort des RIVP und der Posterolateraläste. Man spricht von einem rechtsdominanten Koronarversorgungstyp, wenn der RIVP und große Teile der Posterolateraläste aus der RCA entspringen. Bei einem linksdominanten Koronarversorgungstyp, der bei ca. 9% der Menschen besteht, geht der RIVP vom RCX ab.

Da das Ventrikelseptum zu zwei Dritteln vom Ramus interventricularis anterior und zu einem Drittel vom Ramus interventricularis posterior versorgt wird, kann ein Ventrikelseptumdefekt bei Herzinfarkt bei zentralen Verschlüssen im rechten und linken Koronargefäßgebiet entstehen. Die Papillarmuskeln der Mitralklappe erhalten von allen größeren Koronarästen Zufluss, so dass eine chronische Mitralinsuffizienz durch eine ischämische Papillarmuskeldysfunktion zumeist bei Mehrfachverschlüssen auftritt. Ein Papillarmuskelabriss beim akuten Infarkt mit akuter lebensbedrohlicher Mitralinsuffizienz tritt dagegen zumeist bei einem zentralen Verschluss der Art. circumflexa auf.

Der Sinusknoten wird etwa zur Hälfte von der rechten Koronararterie und dem Ramus circumflexus und der AV-Knoten zu 90% von der rechten Koronararterie versorgt, mit der Gefahr von Rhythmusstörungen bei Perfusionsverminderung durch arteriosklerotische Stenosen dieser Gefäße.

Die Kapillardichte pro Muskelquerschnitt ist etwa sechsmal so groß wie die im quergestreiften Muskel. Normalerweise wird nur die Hälfte der Kapillaren perfundiert, der Rest öffnet sich unter Hypoxiebedingungen. Die großen Koronarstämme verlaufen im epikardialen Fett und geben spitzwinklig intramurale Äste ab. Arteriosklerotische Stenosen finden sich überwiegend in den epikardialen Abschnitten und an den Aufteilungsstellen, während die intramuralen Abschnitte meist von der Arteriosklerose frei bleiben.

Der venöse koronare Fluss vom linken Ventrikel mündet über den Koronarsinus in den rechten Vorhof. Andererseits fließt das Blut vom rechtsventrikulären Herzmuskel über die anterioren Herzvenen direkt in den rechten Vorhof ein. Eine sehr kleine Menge des koronaren Venenflusses fließt über die kleinen sogenannten thebesischen Venen direkt in beide Kammern ein.

5.3.1 Anastomosen

Im normalen Herzmuskel finden sich Verbindungen zwischen den einzelnen Koronarästen ohne dazwischengeschaltetes Kapillargebiet (Anastomosen). Diese Anastomosen (syn. Kollateralen) sind normalerweise klein ($<200\ \mu\text{m}$ Durchmesser), können aber unter Ischämiebedingungen einer progredienten Stenose stark an Größe ($>500\ \mu\text{m}$) zunehmen. In subendokardialen Schichten, besonders des linken Ventrikels und im Ventrikelseptum, konfluieren die Endabschnitte der großen Koronaräste zu einem subendokardialen Gefäßplexus, während die Anastomosendichte epikardial und transmural geringer ist. Der subendokardiale Plexus wird von Ästen der epikardialen Hauptstämme gespeist, die rechtwinklig ohne Aufzweigungen durch die Ventrikelwand verlaufen. Gefäße des Bronchialsystems und des Mediastinums haben an den Ursprüngen der großen Gefäße Verbindungen mit dem Koronarsystem. Koronare und extrakoronare Kollateralen können bei sich langsam entwickelnden Stenosen bei einem hohen Druckgradienten eine normale Perfusion gewährleisten. Bei akutem Koronarverschluss ist der Kollateralfluss meist nicht ausreichend und es kommt zum Herzinfarkt.

5.4 Koronarkreislauf und myokardiale Energetik

Die Energiegewinnung des Myokards ist fast vollständig auf den aeroben Stoffwechsel angewiesen. Das Myokard verfügt über eine minimale Sauerstoffreserve (ca. 0,8 Vol%: 8 Kontraktionen). Aufgrund dessen müssen Sauerstoffangebot und -verbrauch in einem sehr engen Gleichgewicht stehen. Die Sauerstoffextraktion des Herzmuskels beträgt etwa 60-75%; im Skelettmuskel sind es nur 20-30%. Ein erhöhter Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels kann deshalb nur durch Zunahme des Blutangebotes über einen Anstieg der Koronarperfusion gedeckt werden.

5.4.1 Koronarkreislauf

Der normale Koronarfluss beträgt 70 ml/min pro 100 g Herzmuskel und kann bei jüngeren Menschen um den Faktor 4 bis 7 gesteigert werden. Er beträgt ca. 5% des Herzzeitvolumens und wird durch den Perfusionsdruck sowie den koronaren Strömungswiderstand bestimmt. Da die Perfusion des Herzmuskels überwiegend in der Diastole stattfindet (ca. 80% der linksventrikulären und ca. 60% der rechtsventrikulären Perfusion), ist der diastolische Aortendruck für den Perfusionsdruck ausschlaggebend. Die Perfusion der rechten Kammer geschieht sowohl in der Systole als auch in der Diastole, da die Muskelmasse des rechten Herzens bzw. der rechtsseitige intramuskuläre Druck geringer

ist. Bei erhöhtem rechtsventrikulären Druck kann daher die Koronardurchblutung eingeschränkt sein.

Der Koronarwiderstand beträgt in Ruhe ca. 1 mmHg/ml * min pro 100 g Herzmuskel und kann bei maximaler Koronardilatation um 400% abnehmen (Koronarreserve). Er setzt sich aus einer intra- und extravasalen Komponente zusammen. Die intravasale Komponente stellt den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur hauptsächlich der Arteriolen dar und bestimmt zum überwiegenden Teil die regulative Durchblutungsanpassung an den Bedarf durch Konstriktion und Dilatation. Die extravasale Komponente wird durch den Umgebungsdruck des Myokards bestimmt und von den hämodynamischen Parametern linksventrikulärer Druck, linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), der Herzfrequenz (HF) und der maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dtmax) beeinflusst. Der Anstieg des extravasalen Koronarwiderstandes bei kardialer Belastung liegt nur bei 10-15% und spielt größenordnungsmäßig bei normaler Koronarreserve keine Rolle. Bemerkbar macht sich dies bei der Ischämie. Die transmyokardiale Perfusionsverteilung ist abhängig vom Herzzyklus. In der Systole ist die Durchblutung der subendokardialen Innenschichten durch Kompression stark reduziert, während der subepikardiale Bereich wenig beeinflusst wird. In der Diastole ist dagegen eine subendokardiale Durchblutung durch lokale Erniedrigung des Koronartonus bevorzugt, so dass die Dilatationsreserve in diesem Bereich abnimmt. Die Anpassung der Koronardurchblutung an den Sauerstoffbedarf wird hauptsächlich durch den Einfluss metabolischer Faktoren auf den Arteriolentonus bewirkt. Im Vordergrund soll dabei der Gewebssauerstoffpartialdruck stehen, doch werden auch chemische Transmitter (Lactat, Adenosin, Prostaglandin) diskutiert. Zwar sind α - und β -Rezeptoren im koronaren Gefäßbett nachgewiesen worden, die konstriktorische und dilatatorische Effekte vermitteln, doch scheinen sie für die normale Regulation von untergeordneter Bedeutung zu sein. Dass ein Koronarspasmus zur Minderperfusion mit Angina pectoris führen kann, ist nur für die Prinzmetal-Angina belegt. Die Rolle der reflektorischen Koronarkonstriktion im Zusammenhang mit einer koronaren Herzkrankheit ist noch nicht ausreichend geklärt. Ähnlich den Teilkreisläufen von Hirn und Niere besitzt der Koronarkreislauf eine Autoregulation. Dabei wird der Koronarfluss durch Widerstandsänderungen in einem Druckbereich von 60-160 mmHg (8-21,2 kPa) unabhängig vom Perfusionsdruck konstant gehalten. Außerhalb dieses Bereiches ändert sich die Durchblutung druckabhängig.

Die koronare Herzkrankheit führt zu degenerativen Gefäßwandveränderungen, die Lumenänderungen durch den glatten Gefäßtonus erschweren. Das Gefäßgebiet, welches an eine flussbeschränkende Stenose nachgeschaltet ist, dilatiert. Die Koronarreserve ist dadurch vermindert. Folglich wird die Durchblutung immer mehr vom Perfusionsdruck

und dem extravasalen Widerstand abhängig, welche jetzt entscheidende Bedeutung erlangen. Eine ischämische Hypokinesie durch Sauerstoffbedarfserhöhung bei Hypertension und Tachykardie führt zur Hypotension und zu einem Anstieg des enddiastolischen Ventrikeldruckes, wodurch sich die Perfusion besonders der Subendokardschichten weiter verschlechtert. Für den normalen Fluss über eine Stenose ist nicht das Verhältnis zur normalen Gefäßweite (z. B. 70% Stenose), sondern ihre absolute Größe von Bedeutung. Die Länge der Stenose spielt dagegen eine geringere Rolle. Bei niedrigem Perfusionsdruck tritt eine Flussminderung schon bei relativ geringgradigen Stenosen ein. Die langsame Entstehung hochgradiger Stenosen führt zu einer starken Vergrößerung vorgebildeter Gefäße (Kollateralen), die zumindest in Ruhe eine normale Myokardperfusion aufrechterhalten können. Allerdings ist die Dilatationsreserve eingeschränkt, sodass für den Kollateralfluss das Druckgefälle und der extravasale Widerstand ausschlaggebend sind. Starke Kollateralbildung ist die Ursache, dass selbst bei Verschlüssen der großen koronaren Hauptäste kein Infarkt oder wesentliche Funktionseinschränkungen des Ventrikels vorhanden sein können.

5.4.2 Myokardiale Energetik

Da die Energie für die Herzarbeit in erster Linie aus dem aeroben Stoffwechsel gewonnen wird und Sauerstoff im Vergleich zu den energieliefernden Substraten bei der koronaren Herzkrankheit der limitierende Faktor ist, lässt sich der Energiebedarf vereinfachend auf den Sauerstoffbedarf reduzieren. Der Sauerstoffbedarf wird von einer Reihe von Faktoren unterschiedlicher Wertigkeit bestimmt. Strukturhaltung, elektrophysiologische Prozesse (Reizbildung und -leitung) und Inaktivierung des kontraktilen Systems benötigen ca. 4 ml/min pro 100 g Herzmuskel ohne wesentliche Änderungen bei Belastung. Dagegen wird der Gesamtsauerstoffverbrauch hauptsächlich von der myokardialen Spannungsentwicklung während der isometrischen Anspannungsphase und der Spannungserhaltung in der Auswurfphase besonders unter Belastung bestimmt.

In diese beiden Vorgänge gehen Zeit- (Herzfrequenz, Systolendauer und Auswurfzeit), Intensitäts- (maximaler systolischer Druck und maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit) und Kapazitätsgrößen (Schlagvolumen, Ventrikelgewicht und endsystolisches Volumen) ein. Diese Größen ließen sich experimentell aus den hämodynamischen Parametern Herzfrequenz, systolischer Druck und maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit bestimmen, die relativ einfach zu messen sind. Der Sauerstoffbedarf für die Spannungsentwicklung und Haltebetätigung kann bei maximalem Druck und Frequenz um den Faktor 30 zunehmen. Für den klinischen Alltag vereinfacht, wird das Produkt aus systolischem Blutdruck und

Herzfrequenz, der noch den Pulmonalkapillardruck als Faktor enthält, zur Abschätzung des Sauerstoffverbrauchs verwendet.

Unter aeroben Bedingungen deckt der Herzmuskel seinen Energiebedarf zu ca. 35% aus Glucose, Lactat und Pyruvat und zu ca. 65% aus eiweißgebundenen Fettsäuren. Unter anaeroben Bedingungen, z. B. bei Ischämie (Hypoxie durch Durchblutungsmangel), kann Energie nur aus der anaeroben Glykolyse gewonnen werden, die lediglich 5-7% der Ausbeute der Aerobiose erreicht und zur Erhaltung der elektrophysiologischen Vorgänge und der Struktur notwendig ist. So vermindern glykolysefördernde Maßnahmen, wie Glucose-Insulin-Infusionen, das Ischämieareal und ischämiebedingte Arrhythmien.

Da Operationen häufig an nichtperfundierten Herzen durchgeführt werden, wurden Methoden entwickelt, die Ischämietoleranz des Herzens zu erhöhen (Myokardprotektion durch Kardioplegie). Diese ist abhängig von den Energiereserven für die Glykolyse, dem Energiebedarf und der anaeroben Energiebereitstellung. Die kalten kardioplegischen Lösungen vermindern durch Temperatursenkung und Hemmung der elektromechanischen Kopplung (Kalziumentzug, Kalium- und Magnesiumanstieg) den Energiebedarf.

Andere Verfahren, z. B. Histidinpuffer nach Bretschneider, antagonisieren die durch H^+ -Ionen bedingte Glykolysehemmung mit Pufferlösungen und verbessern damit die anaerobe Energiegewinnung während einer Ischämie.

5.5 Auswirkungen auf die Herzfunktion

Die Auswirkungen der koronaren Herzkrankheit auf die Ventrikelfunktion sind unterschiedlich. Auf der einen Seite des Spektrums steht der normal funktionstüchtige Ventrikel ohne Infarkt bei hochgradigen Stenosen mehrerer Koronaräste, auf der anderen der Narbenventrikel nach mehrfachen oder ausgedehnten Infarkten. Zwischen beiden Extremen finden sich individuell fließende Übergängen in Abhängigkeit von der Größe des hypokinetischen Areals, dem Ausmaß der Myokardnekrose beim Infarkt und der Anzahl der betroffenen Koronaräste. Kriterien der linksventrikulären Funktion sind Herzindex (CI), Druck (LVEDP) und Volumen (LVEDV) in der Enddiastole und die Ejektionsfraktion (EF) in Ruhe und unter Belastung.

5.5.1 Zustand ohne Infarkt und Angina pectoris

In dieser Gruppe von Patienten, die weder einen Herzinfarkt erlitten hatten noch unter einer Angina pectoris als Symptom der Myokardischämie leiden, ist die Ventrikelfunktion meist normal (EF >55%, LVEDP <12 mmHg, LVEDV 80 ml, CI 2,5-3,0 l/min * m²). Häufig findet sich eine arterielle Hypertonie als wesentlicher Risikofaktor. Ein Problem

dieser Patientengruppe mit guter Ventrikelfunktion (Möglichkeit starker Sauerstoffverbrauchssteigerung) und hochgradigen Koronarstenosen (limitierte Koronarreserve) ist der drohende Infarkt. Erst wenn signifikante Stenosen (>70%) in den drei großen Koronarästen (RIVA, RCX, RCA) vorhanden sind, ist die Ventrikelfunktion mäßig eingeschränkt (EF <50%, LVEDP und LVEDV in Ruhe normal), unter Belastung steigt der Füllungsdruck an und der Herzindex kann nur unzureichend gesteigert werden. Diese Patientengruppe hat eine erhöhte Letalität durch Infarkt.

5.5.2 Zustand nach Infarkt ohne Angina pectoris

Ist bereits ein Herzinfarkt abgelaufen, so kann echokardiographisch in Ruhe ein hypo- oder akinetisches Areal nachgewiesen werden, dessen Größe das Ausmaß der Beeinträchtigung der Herzfunktion bestimmt. Die diastolische Dehnbarkeit des Ventrikels ist vermindert. Ist das hypokinetische Segment klein und nur ein Koronarast betroffen, sind Herzindex und Füllungsdruck im Ruhezustand normal, während die Ejektionsfraktion erniedrigt und das enddiastolische Volumen erhöht sind. Bei Belastung steigt der LVEDP auf pathologische Werte (>15 mmHg). Bei großer Hypokinese oder Akinesie und bei Stenosierung aller drei großen Koronaräste sind Ejektionsfraktion und Herzindex im Ruhezustand erniedrigt und der enddiastolische Druck sowie das Volumen erhöht, mit starkem Anstieg bei Belastung. Diese Patienten zeigen klinisch Symptome der Herzinsuffizienz, wie Ruhe- und Belastungsdyspnoe, und haben eine hohe Letalität.

5.5.3 Zustand der akuten Ischämie mit Angina pectoris

Eine Sonderstellung nimmt die Herzfunktion bei akuter Ischämie ein, wenn eine Minderperfusion, aber noch keine irreversible Myokardnekrose eingetreten ist. Das klinische Leitsymptom ist die Angina pectoris, doch kann die Stärke der Schmerzäußerung sehr unterschiedlich sein. Eine akute Ischämie ohne Angina pectoris ist durchaus möglich. ST-Strecken-Änderungen im EKG sind ein recht spezifisches Zeichen für eine Ischämie, doch können sie auch durch Medikamente (z. B. Hypokaliämie bei Diuretika, Digitalis) oder andere Herzerkrankungen (z. B. Perikarditis) hervorgerufen werden.

Die präkordialen Ableitungen, vor allem V5, geben häufig Hinweise auf eine Innenschichtischämie, doch ist selbst die Sensitivität einer Brustwand-Ableitung für eine subendokardiale Ischämie nur mäßig. Obwohl die Wandbewegung im Ischämieareal in der Regel herabgesetzt ist, kann der Effekt auf die gesamte Funktion des Ventrikels durch erhöhte Wandbewegungen von gesundem Gewebe kompensiert werden. Anstieg von enddiastolischem Druck und Volumen korrelieren mit der Größe des asynergetischen

Segments und sind Ausdruck einer myokardialen Insuffizienz. Sind über ca. 40% des linken Ventrikels ischämisch, kann es zur Linksherzdekompensation und zum kardiogenen Schock kommen.

Der kritisch ischämische Herzmuskel reagiert sehr empfindlich auf negativ inotrope Pharmaka, sodass der Auswahl und Dosierung von Narkosemedikamenten bei einer Herzoperation besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden müssen. Ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck und Beta-1-Agonisten, wie Adrenalin, Orciprenalin und Dopamin, können das Ischämieareal vergrößern und die gesamte Herzfunktion verschlechtern. Noradrenalin dagegen verkleinert das Ischämieareal, solange der arterielle Mitteldruck nicht über 75 mmHg angehoben wird, und senkt die Letalität des kardiogenen Schocks. Nitroglycerin, besonders in Kombination mit Alpha-Agonisten, verkleinert das Ischämieareal, erhöht dessen Kontraktilität und vermindert ischämie-bedingte Arrhythmien.

5.6 Geschichte der kardiochirurgischen Myokardrevaskularisation

Der erste Versuch der chirurgischen Myokardrevaskularisation wurde seitens Vineberg und Miller im 1946 in Montreal, Kanada durchgeführt (Vineberg A, 1946). Es handelte sich um die Implantation der Arteria thoracica interna (ITA) in den Herzmuskel der linken Kammer. Dieses Verfahren war aufgrund der indirekten Revaskularisation wenig erfolgreich. Im Jahr 1964 führte Kolesov in Leningrad (St. Peterburg), Russland die erste erfolgreiche koronare Operation durch, in dem die ITA direkt auf den RIVA am schlagenden Herzen anastomosiert wurde (Konstantinov IE, 2004).

Nach der Erfindung der Herz-Lungen-Maschine in den 1960iger Jahren erfolgte eine rasche Entwicklung der Herzchirurgie. Die selektive koronare Angiographie wurde durch Sones und Shirey 1962 in den Vereinigten Staaten als diagnostische Methode der koronaren Herzerkrankung vorgestellt (Sones FM, 1962), was zur Verbesserung der Ergebnisse der Bypass-Chirurgie führte. Im Mai 1967 in der Cleveland Clinic, USA, wurde von Favaloro und Effler die erste aortokoronare Bypassoperation (ACVB) unter Verwendung der Vena saphena magna als Bypassgraft vorgenommen. Carpentier et al. berichteten 1973 erstmals über die Verwendung der Arteria radialis als Bypassgraft (Carpentier A, 1973). Initial zeigte die Arteria radialis einen großen Nachteil. Sie neigte zu Vasospasmen und Intimahyperplasie. Die breite Verwendung der Arteria radialis erfolgte daher erst mehrere Jahrzehnte später, nachdem die Entnahmetechniken weniger traumatisch wurde sowie verschieden lokalen und systemischen Vasodilatoren angewendet wurden (Mack MJ, 2021).

Die erste Operation mit Implantation beider ITA fand im Jahr 1972 statt. Die Verwendung beider ITA nahm in letzten 20 Jahren zu, nachdem ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber der singulären ITA und der Vene gezeigt wurde (Lytle BW, 1999). In den 80iger-Jahren wurde die Verwendung der rechten Arteria gastroepiploica bzw. der Arteria epigastrica inferior inauguriert. Wegen der komplexen Freilegung über eine Laparotomie sowie die Eigenschaften der Arterien (zart, hoch vasoreaktiv) sind diese Arterien allerdings nur für die Patienten sinnvoll, bei denen eine ITA, Arteria radialis oder eine Vena saphena magna nicht ausreichend zur Verfügung stehen (Aldea GS, 2016).

6 Materialien und Methoden

6.1 Die Transit-Time Flussmessung (TTFM)

Die Transit-time-Flussmessung ist eine etablierte Methode, die intraoperativ die Detektion einer Dysfunktion von Bypassstransplantaten ermöglicht (Nordgaard H(a), 2009) (Nordgaard H(b), 2009) (Nordgaard H, 2010). Als Konsequenz kann noch intraoperativ eine chirurgische Revision erfolgen, um das Risiko eines potentiellen perioperativen Infarkttrates zu senken. Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation bezüglich der intraoperativen Qualitätskontrolle der Bypässe mittels Transit-Time-Flussmessung sind Klasse IIa, Grad B (Windecker S, 2014) (Neumann FJ, 2019).

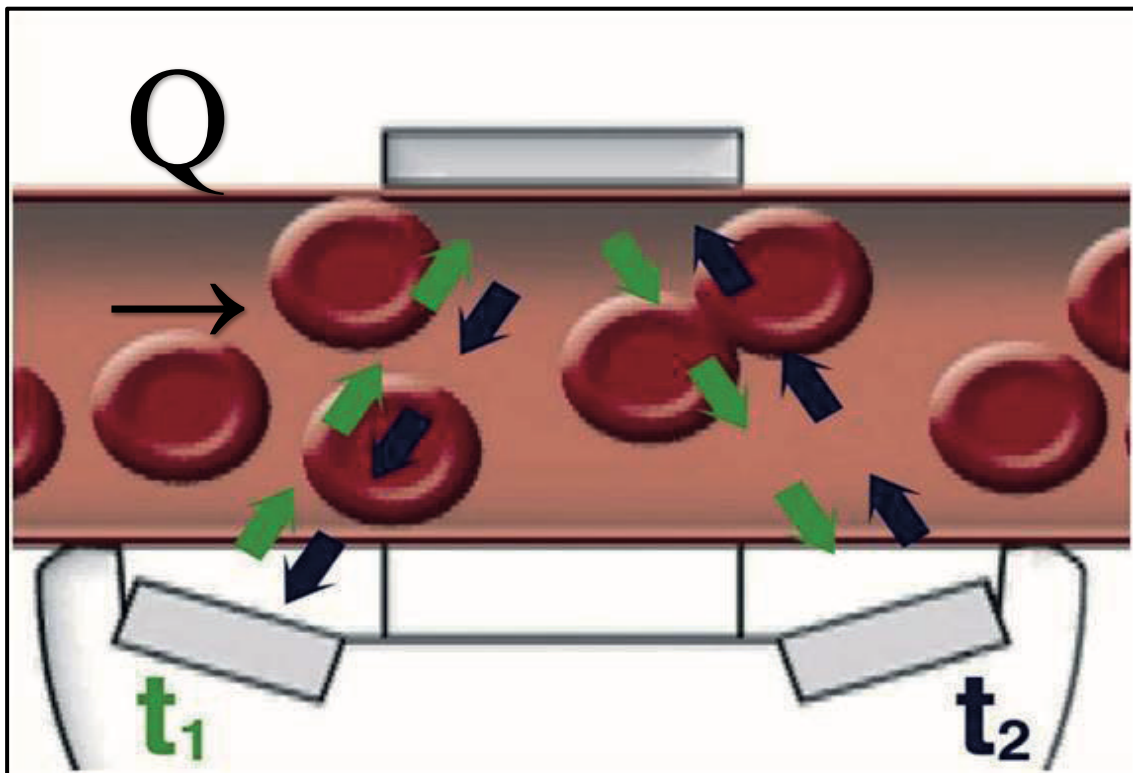


Abbildung 1: Transit-Time-Dopplerflussmessung Prinzip, t1 - Durchgangzeit 1, t2 - Durchgangzeit 2, Q – Blutfluss

Die TTFM basiert auf dem Prinzip, dass die Zeit, die der Ultraschall benötigt, um sich durch das Blut zu bewegen, stromaufwärts etwas länger ist als stromabwärts (Ancona GD, 2001). Die TTFM nutzt die Durchgangszeit des Ultraschallsignals durch das Blut. Die TTFM-Sonden umgeben das Gefäß und erzeugen ein gleichmäßiges Ultraschallfeld quer über das Gefäßlumen. Ultraschallimpulse werden von einem Kristall-Transducer auf einer Seite der Sonde zum Reflektor und wieder zurück zum Kristall-Transducer auf der gegenüberliegenden Seite in beiden Richtungen übertragen. Die Durchgangszeit wird für jeden Impuls gemessen. Wenn das Ultraschallsignal stromabwärts (in Flussrichtung)

übertragen wird, ist eine längere Durchgangszeit (T_1) erforderlich. Wenn es dagegen stromaufwärts (gegen die Flussrichtung) übertragen wird, ist die Durchgangszeit (T_2) geringer (Abbildung 1).

Die Zeitdifferenz zwischen T_1 und T_2 ist proportional zur Strömungsgeschwindigkeit bzw. zum Blutvolumen und kann durch Multiplikation mit der Querschnittsfläche (Sondendurchmesser) berechnet werden. Diese Prozesse werden mehrere hundert Mal pro Sekunde durchgeführt, wobei die Zeitunterschiede in Pikosekunden in der Durchgangszeit erfasst werden. Da der Ultraschallstrahl breiter als der Durchmesser des Gefäßlumens ist, ist es nicht notwendig den Gefäßdurchmesser zu kennen oder komplexe Kalibrierungsverfahren durchzuführen.

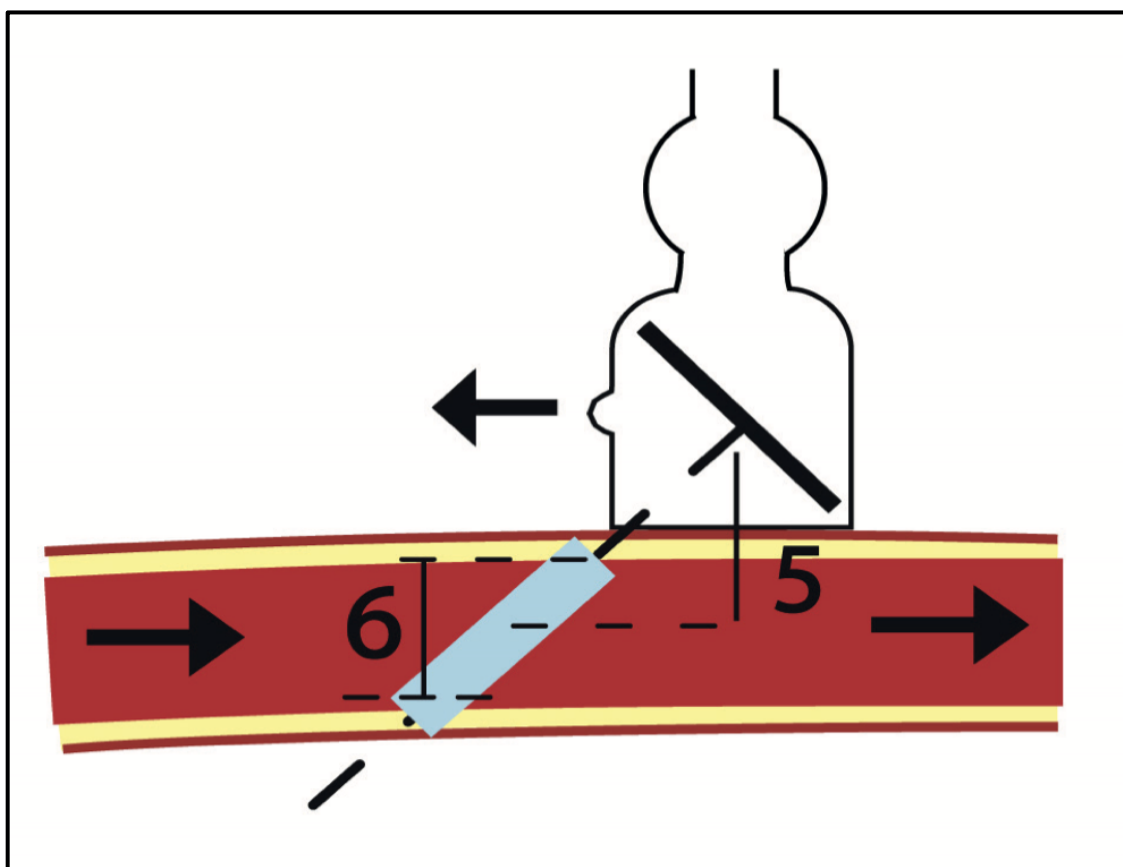


Abbildung 2: Der Doppler - Prinzip, eingebaute Dopplersonde unter 45°-Winkel, 5 - Tiefe des Ultraschalls (5 mm Standardeinstellung), 6 - Blutvolumen

Wenn ein Ultraschallstrahl durch ein sich bewegendes Objekt reflektiert wird, ändert sich die Frequenz des reflektierten Impulses. In Richtung des Ultraschallstrahls werden die Wellen komprimiert und die Frequenz erhöht. Wenn sich ein Gegenstand von einem Strahl wegbewegt, wird die Wellenform verlängert und die Frequenz reduziert. Die Frequenzänderung, auch Dopplerverschiebung genannt, repräsentiert die Geschwindigkeit und Richtung des sich bewegenden Ziels. Um die Probleme bezüglich des Inzidenzwinkels

des Ultraschallstrahls mit dem Blut einzuschränken, hat die TTFM-Sonde einen eingebauten Winkel von 45 Grad (Abbildung 2).

Historisch gesehen, berichteten Franklin et al. (Franklin DL, 1962) und Plass (Plass KG, 1964) in den 1960er Jahren über Durchflussmessgeräte, die dieses Prinzip verwenden. Danach verifizierten mehrere Forscher die Genauigkeit der Blutflussmessung mit der TTFM-Technologie in In-vitro- und In-vivo-Experimenten (Lundell A, 1993) (Hartman JC, 1994).

6.2 TTFM-Parameter

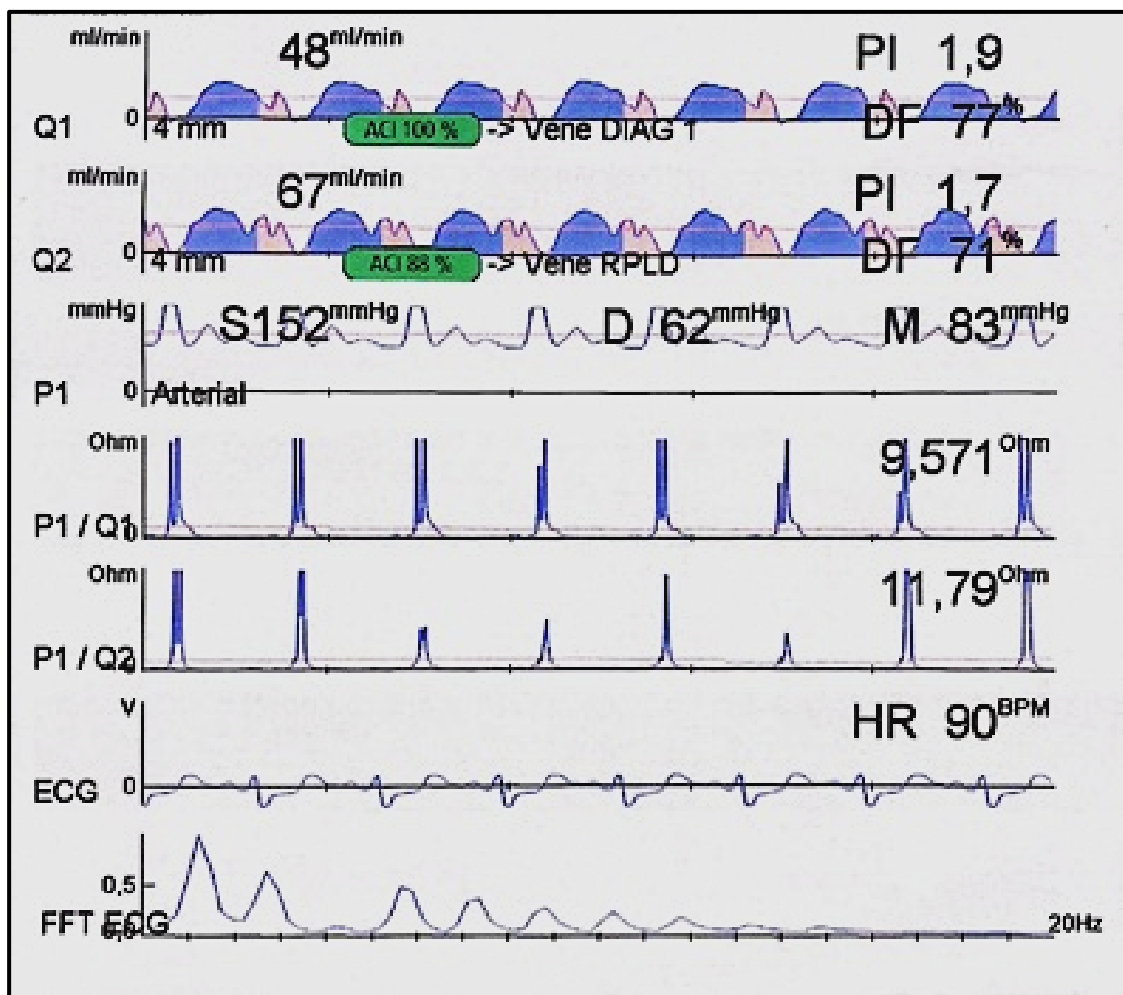


Abbildung 3: Beispiel einer eigenen Messung mit TTFM-Parametern; Q-mittlerer Bypassfluss, P-mittlerer Blutdruck, ACI-akustische Kopplung, PI-Pulsatilitätsindex, DF-Index der diastolischen Füllung, P/Q-Widerstand in den Bypässen, HR-Herzfrequenz, FFT-schnelle Fourier-Transformation

6.2.1 Mittlerer Bypassfluss (MBF)

Der mittlere Blutfluss (MBF) ist ein sehr wichtiger Parameter der TTFM. Durch die quantitative Bewertungsstudie konnte die Abhängigkeit zwischen den intraoperativen

MBF-Werten (ml/min) und den postoperativen angiographischen Befunden der Bypassstransplantate (Takami Y, 2001) nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass eine stenosierte Bypassanastomose signifikant mit niedrigeren MBF-Werten korrelierte, was darauf hindeutete, dass der MBF-Wert die Qualität der Bypassanastomose widerspiegelte. Dieser Befund wurde durch die Darstellung der Bypassanastomosen mittels eines intraoperativen Ultraschalls während der OPCAB-Operationen bestätigt (Ibrahim K, 2008).

Nichts desto trotz müssen bei der Beurteilung eines MBF-Werts auch andere Einflussfaktoren, wie Transplantatdurchmesser, die Perfusionsfläche (Abflussgebiet), die myokardiale Vitalität, der myokardialer Sauerstoffverbrauch, der Blutdruck und der koronare Gefäßwiderstand, miteinbezogen werden. Im Jahr 2010 wurde in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie (EACTS)/Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (Kolh P, 2010) ein MGF-Wert von ≥ 20 ml/min als akzeptabel angesehen.

Lowensohn et al. (Lowensohn HS, 1976) zeigten, dass der systolische Fluss in der rechten Koronararterie (RCA) signifikant größer war als der in der linken Koronararterie (LCA), entsprechend dem höheren koronaren Perfusionsgradienten sowie der geringeren intramyokardialen Spannung.

Lehnert et al. (Lehnert P, 2015) definierten den MBF-Schwellenwert der Arteria mammaria mit >20 ml/min, wobei ein um 4% reduziertes Risiko eines Transplantatversagens pro 1 ml/min Anstieg des MBF-Wertes errechnet wurde. Honda et al. (Honda K, 2015) wiesen nach, dass ein MBF-Wert von <15 ml/min mit verschlossenen IMA-Transplantaten in der Nachsorge korreliert.

Was die Venentransplantate (SVG) betrifft, empfahlen Lehnert et al. (Lehnert P, 2015) einen MBF-Wert von >40 ml/min. Une et al. (Une D, 2013) fanden, dass MBF von <31 ml/min mit einem 50%igen einjährigen SVG-Verschluss assoziiert war. Daher müsste der akzeptable MBF-Wert für SVG wahrscheinlich höher sein als für IMA-Transplantate.

Im Gegensatz zu IMA und SVG fanden Lehnert et al. (Lehnert P, 2015) keine Korrelation zwischen MBF-Wert und Verschlussrate des Radialisbypasses.

Zusammenfassend lassen die geringen Anzahl der Studien zu den MBF-Werten nur begrenzte Schlussfolgerungen zu.

6.2.2 Pulsatilitätsindex (PI)

Mathematisch wird der PI-Wert mit der folgenden Gleichung definiert: $PI = (\text{maximales Flussvolumen} - \text{minimales Flussvolumen}) / \text{mittleres Flussvolumen}$. Der PI-Wert gilt als

Ausdruck des Widerstandes in den Bypassstransplantaten. Aufgrund dessen wird ein hoher PI-Wert als ein Indikator für eine schlechte Anastomose angesehen. Wenn ein Konkurrenzfluss zu den Transplantaten vorhanden ist, ist der PI-Wert ebenfalls hoch, da das minimale Flussvolumen gering oder sogar negativ sein kann (Honda K, 2015) (Takami Y, 2018). In ihren Untersuchungen berichteten Jokinen et al. (Jokinen JJ, 2011) und Di Giammarco et al. (Di Giammarco G, 2006) über einen PI-„cut off“-Wert von $>3,0$, Tokuda et al. (Tokuda Y, 2007) aber über einen PI $>5,0$ als Hinweis auf eine Bypassdysfunktion. Kim et al. (Kim KB, 2005) sahen einen Unterschied zwischen dem linken und rechten Koronargebiet und zwar einen PI $>3,0$ bei den Transplantaten auf das linke Koronararteriensystem und $>5,0$ auf das rechte Koronararterienbett. Ein PI-Wert $>5,0$ wird in den EACTS/ESC-Leitlinien als Indikator für eine technische Komplikation des Transplantates bzw. der Anastomose erwähnt (Kolh P, 2010).

6.2.3 Index der diastolischen Füllung (DF)

Ein weiterer wichtiger Parameter der TTFM ist der diastolische Füllungsindex (DF): $DF = [\text{diastolischer Gesamtfluss} / (\text{diastolischer Gesamtfluss} + \text{systolischer Gesamtfluss})] \times 100$ (%). Die diastolischen und systolischen Wellenkomponenten des Bypassflusses sind allerdings nur durch die Synchronisierung mit dem Elektrokardiogramm des Patienten zu identifizieren.

Für den DF-Index wurde eine höhere Spezifität und Empfindlichkeit im Vergleich mit dem PI-Wert bei Stenosen der Bypassanastomosen in Tierversuchen von Morota und Kollegen (Morota T, 2002) gezeigt. Im Weiteren wurde ein „cut off“-Wert von $>50\%$ (idealerweise $>65\%$) festgestellt (Traciotis GD, 2011). Wenn PI und DF-Index gute Werte zeigen, kann davon ausgegangen werden, dass das untersuchte Bypassstransplantat eine gute Funktion ausweist.

6.2.4 Widerstand (R)

Der Widerstand ist ein Wert, der mathematisch durch abgeleitete Kurven auf dem Gerät berechnet werden kann. Er entspricht der physikalischen Größe, die sich im Bypass der Bewegung des Bluts entgegensetzt und wird durch Dividieren der Druckkurve durch den Fluss berechnet. In der Literatur findet man keine Untersuchungen, die sich auf dem Widerstand beziehen.

6.2.5 Akustischer Kopplungsindex (ACI)

Der akustische Kopplungsindex (ACI) ist ein Maß für den Kontakt zwischen der Sonde und dem Blutgefäß während der Messungen. Der Wert zeigt prozentual, wie viele von den Ultraschallwellen von der einen auf der anderen Seite der TTFM-Sonde ankommen. Aufgrund dessen dient der Index als Qualitätsmarker. ACI Werte $\geq 50\%$ gelten als valide. Je höher der ACI-Wert ist, desto glaubwürdiger sind die Messwerte (Amin S, 2018).

6.2.6 Systolischer Rückfluss (SRF)

Der systolische Rückfluss (SRF) ist der Prozentsatz der Fläche der Flusskurve unterhalb der Nulllinie. Es wurde eine Korrelation zwischen einem erhöhten Rückfluss durch die Transplantate und einem schlechteren Langzeitergebnis bei der Nachsorge festgestellt (Honda K, 2015) (Leong DK, 2005). Ein SRF von $\geq 3\%$ wurde als Parameter für ein erhöhtes Risiko eines Bypassversagens vorgeschlagen (Honda K, 2015) (Di Giammarco G, 2006) (Di Giammarco G, 2010).

6.2.7 Schnelle Fourier-Transformationsanalyse (FFT) und maximale Beschleunigung des Transplantatflusses

Die schnelle Fourier-Transformationsanalyse (FFT) ist ein weiterer TTFM-Wert für die Qualitätskontrolle der Transplantate (Koenig SC, 1999) (Hatada A, 2007). Die FFT basiert auf dem Prinzip, dass alle periodischen Wellenformen in eine Reihe von reinen Sinuswellen zerlegt werden können. Die pulsierenden Wellenformen des Transplantatflusses können als periodisch mit einer Grundfrequenz (der Herzfrequenz) betrachtet werden. Ein kompetentes Transplantat zeigt eine glatte Dämpfung der FFT-Spektralkurve und hat einen Wert von $>1,0$. Im Gegensatz dazu zeigt ein stenotisches oder okkludiertes Transplantat eine ungleichmäßige Dämpfung bzw. hat einen Wert von $<1,0$.

Ein weiterer TTFM-Wert, der als Prädiktor eines Transplantatversagens benutzt werden könnte, ist die maximale Flussbeschleunigung in der Frühdiastole (Handa T, 2015).

Über beide TTFM-Parameter wurde in der Literatur berichtet, sie haben allerdings bis heute keinen festen Einsatz in der routinemäßigen Flussmessung gefunden.

6.3 Durchführung der Messungen

In der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie in Marburg wird die Transit-time-Flussmessung als Qualitätskontrolle der Transplantate als Routinekontrolle seit 7 Jahren durchgeführt. Eine Belastung für den Patienten über das in der allgemeinen klinischen

Praxis hinausgehende Maß liegt dabei nicht vor, da es sich um schnell durchführbares und nicht-invasives Verfahren handelt.

Die Messungen wurden bis dato alle mit dem VeriQ-System (Softwareversion Serie 3) der Firma Medistim durchgeführt (Medistim ASA Fernanda Nissens gate 3 0484 Oslo, Norwegen). Nach Beenden der extrakorporalen Zirkulation werden unter stabilen Bedingungen (stabiler mittlerer Blutdruck ca. 70-80 mmHg, stabiler Sinus-Rhythmus oder regelmäßige DDD-Schrittmacherstimulation 90/min) die o.g. Flussparameter und Flussprofile mit zwei Dopplersonden (QuickFit Sonde 7,5 MHz, Größe 3 mm - PQ100032 oder 4 mm - PQ100042) 2-3 cm distal der proximalen Bypassanastomose bei venösen Transplantaten bzw. 5 Zentimeter vor der distalen Anastomose der Arteria mammaria aufgezeichnet. Für die Studie wurden folgende Parameter untersucht: der Fluss (Q), der akustische Kopplungsindex (*ACI*), der Widerstand (R), der Pulsatilitätsindex (PI), der systolische Rückfluss (SRF) sowie der diastolische Füllungsindex (DF). Bei der Hälfte der Patienten wurden zudem die Pulskurven EKG-getriggert registriert, sodass eine klare Zuordnung zur Systole und Diastole sowie zum systemischen Blutdruck erfolgen konnte. Diese Gruppe von Patienten wurde getrennt als Subgruppe statistisch analysiert. Anschließend wurde die Flusskurve aller Transplantate analysiert und mit der VeriQ Workstation bearbeitet.

6.4 Ziel der Studie

Ziel der Untersuchungen sollte die Messung des Blutflusses und der Flusscharakteristika der angelegten Bypässe sein. Die Flusseigenschaften wurden in der Einzelmessung wie auch in den in unterschiedlichen Gruppen aufgeteilten Messungen (Geschlecht, Versorgungsgebiet, Koronarrevaskularisationstechnik) analysiert. Das primäre Ziel der Studie sollte hierbei die Klärung der Frage sein, wo Möglichkeiten und Limitationen der intraoperativen Bypassevaluation liegen.

6.5 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien: alle isolierten Bypassoperationen

Ausschlusskriterien: Notfall-Operation mit präoperativer hämodynamischer Instabilität, Ventrikelaneyrismata, Myokardnarben, assoziierte Aortenklappenvitien, schwer reduzierte Auswurffraktion mit perioperativem Anschluss einer ECMO oder Impella-Pumpe.

6.6 Statistik

Zur statistischen Analyse wurde das Programm "IBM SPSS Statistics 27 (Statistical Package for the Social Sciences) genutzt. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ für alle statistischen Tests angesehen. Die deskriptive Statistik (Mittelwert, Maximum, Minimum und Median) wurde für kontinuierliche Variablen (z. B. Patientenalter, BMI) verwendet. Für kategoriale Variablen, wie Geschlecht, Komorbiditäten (z. B. Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie), wurden die Häufigkeiten ausgewertet und in Prozent angegeben. Die Verteilung der Daten werden mittels Boxplots dargestellt. Jeder Bereich zwischen dem Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil und dem Maximum enthält 25% der Stichprobe. Die Zusammenhänge, wie z. B. die Abhängigkeit des Bypassflusses von dem Widerstand wurden mittels einer linearen sowie nicht-linearen Regression, welche auf der Pearson-Korrelation und ANOVA basiert, errechnet. Durch den Bravais-Pearson-Koeffizient (R) bzw. das Quadrat des Koeffizienten (R^2) wird der Anteil der gemeinsamen Varianz angegeben. Im Weiteren wurde die Bedeutsamkeit der Ergebnisse durch die Effektstärke beurteilt. Dafür wurde eine Effektstärke f nach Cohen benutzt ($f = 0,10$ – schwach, $f = 0,25$ – mittel, $f = 0,40$ - stark). Die Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Stichproben (z. B. DF-Index in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Herzfrequenzen) wurden für parametrische Daten mit dem T-Test bzw. für nicht parametrische Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die nominalen sowie die ordinalen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson gegenübergestellt. Der postoperative Verlauf der Herzenzyme wurde mit einem allgemeinen linearen Model mit mehreren Messungen ausgewertet.

6.7 Chirurgische Technik

Alle Patienten erhielten für die Operation eine intravenöse und inhalative Allgemeinnarkose. Die mediane Sternotomie war Standardzugang für alle Patienten. Die linke Arteria mammaria (LIMA), die rechte Arteria mammaria (RIMA), die linke Arteria radialis (LRA) und die Vena saphena magna (VSM) wurden entsprechend dem Routineverfahren entnommen. Die Freilegung der Arteria mammaria erfolgte in Skeletierungstechnik als Hausstandard. Die Myokardprotektion während der Ischämiephase wurde überwiegend mit kalter kristalloider Kardioplegie nach Bretschneider, alternativ mit Blutkardioplegie nach Calafiore durchgeführt und die Operationen erfolgten in milder Hypothermie (34°). Zielgefäß für die LIMA war bis auf sieben Patienten der Ramus interventrikularis anterior (RIVA). Bei diesen Ausnahmen wurde die LIMA auf den Ramus diagonalis (RD) bzw. auf den Ramus intermedius (RIM) anastomosiert. Die distalen

arteriellen Anastomosen wurden mit 8-0 Prolene und die venösen mit 7-0 Prolene genäht. Die proximalen zentralen Anastomosen wurden mit 7-0 Prolene für die arteriellen Transplantate und mit 6-0 Prolene für die Venentransplantate angelegt. In Fällen, in denen die RIMA verwendet wurde, wurde sie als freies Transplantat verwendet und entweder zentral auf die Aorta oder auf die LIMA als Y-Graft angeschlossen.

7 Ergebnisse

7.1 Patientenkollektiv

Zwischen Oktober 2017 und Juni 2018 erhielten 153 Patienten eine isolierte Bypass-Operation in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie in Marburg. Aufgrund der beschriebenen Ausschlusskriterien sowie der unvollständigen Daten mussten davon 14 Patienten von der Betrachtung ausgeschlossen werden. Das analysierte Patientenkollektiv setzte sich demzufolge aus 139 Patienten zusammen. Davon waren 30 Patienten weiblich (21,6%) und 109 Patienten männlich (78,4%). Das durchschnittliche Alter dieser Population lag bei 68,1 Jahren mit einem Body-Mass-Index (BMI) von 28,9 kg/m² (Tabelle 1). Die männlichen Patienten waren deutlich jünger ($p=0,001$) und hatten einen nicht signifikant höheren BMI ($p=0,609$) (Abbildung 3 und 4).

Patienten Charakteristiken	Ergebnisse
Zahl der Patienten	139 (100%)
männlich	109 (78,4%)
weiblich	30 (21,6%)
Alter (Jahre)	68,1±9,3 (32-85)
BMI (Reichweite)	28,9±5,1 (17-45)
Diabetes mellitus	73 (52,5%)
Arterielle Hypertonie	125 (89,9%)
Hyperlipoproteinämie	125 (89,9%)
Nikotinabusus	58 (41,7%)
Alkoholabusus	51 (36,7%)
Positive Familienanamnese	41 (29,4%)
CVI	13 (9,3%)
Vorhofflimmern	22 (15,8%)
pAVK	17 (12,2%)
COPD	41 (29,4%)
Koronare Erkrankung (n/%)	
1 Gefäß	2 (1,4)
2 Gefäß	13 (9,3)
3 Gefäß	124 (89,3)
PTCA	31 (22,3)
Myokardinfarkt	63 (45,3)
Hauptstammstenose	57 (41)
LVEF (%)	53,1±11,2 (20-85)
CCS-Klassifikation	
I oder II	35 (25,2%)
III oder IV	104 (74,8%)
NYHA-Klassifikation	
I oder II	57 (41%)
III oder IV	82 (59%)

Tabelle 1: Präoperative Patientendaten, Anzahl der Patienten und prozentual

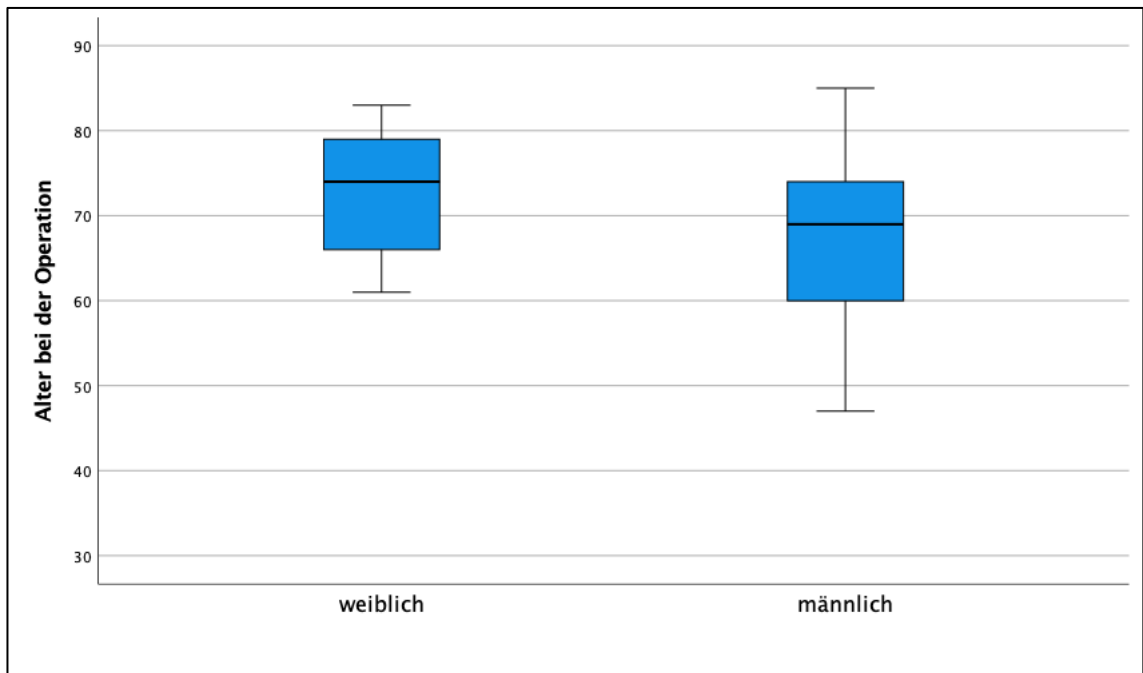


Abbildung 4: Alter bei der Operation nach Geschlecht

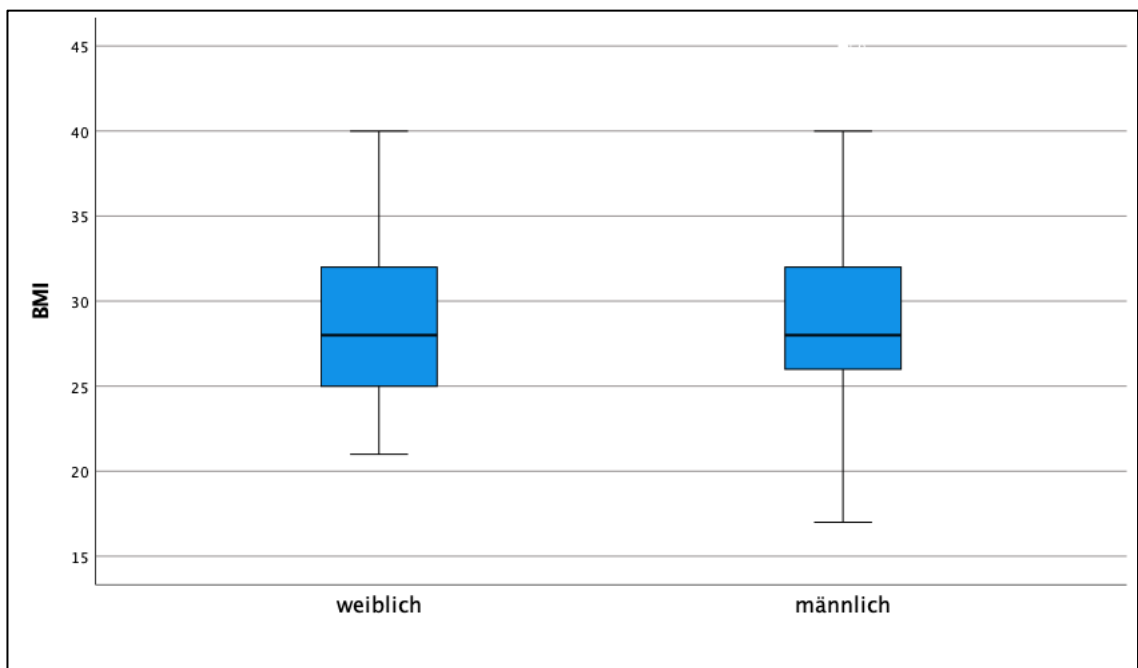


Abbildung 5: Präoperative BMI nach Geschlecht, BMI – Body-Mass-Index

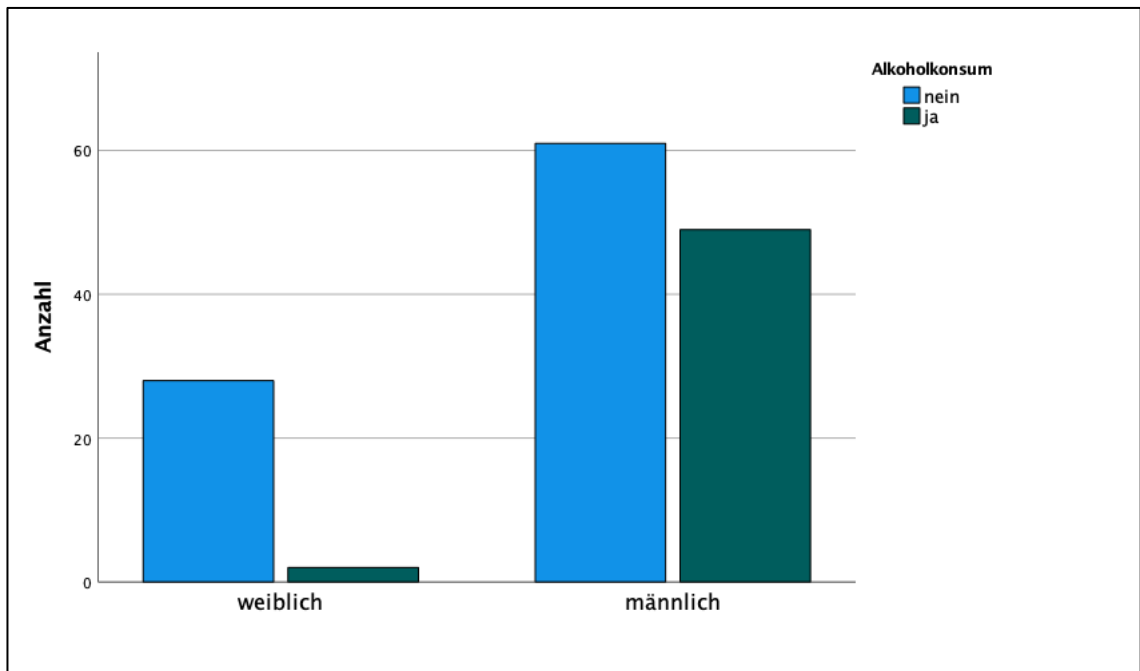


Abbildung 6: Verteilung des Alkoholkonsums nach Geschlecht

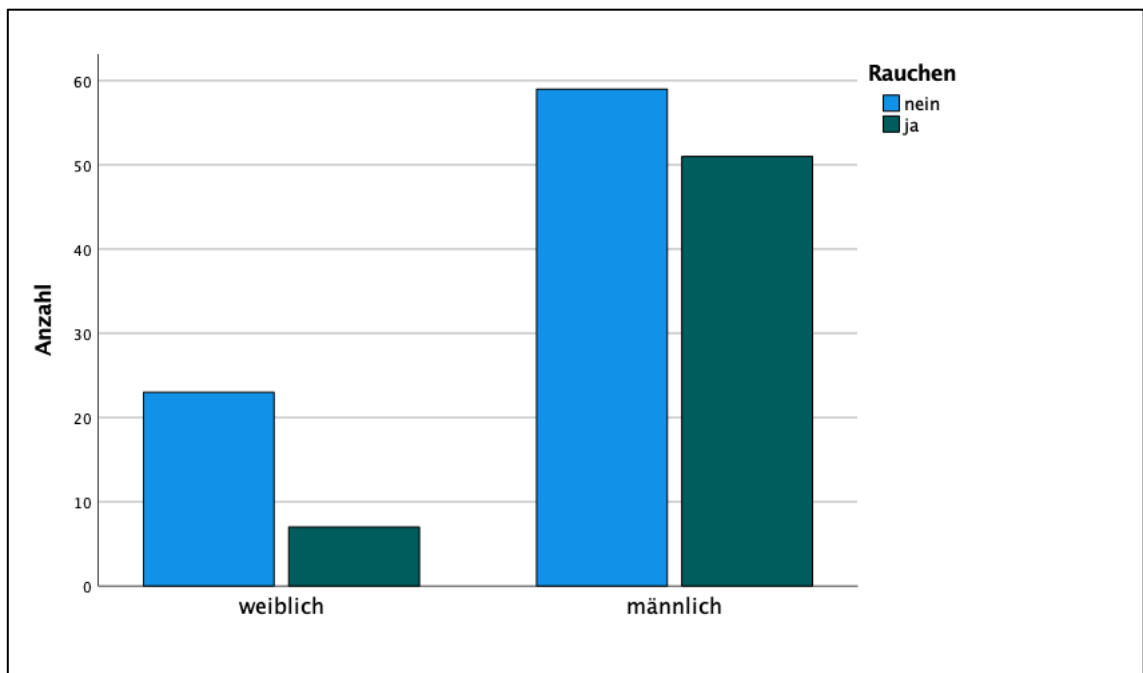


Abbildung 7: Verteilung des Nikotinkonsums nach Geschlecht

Ein Nikotinabusus bestand bei 58 Patienten (41,7%), ein Alkoholabusus bei 51 Patienten (36,7 %), signifikant mehr bei männlichen Patienten ($p=0,02$ und $p<0,000$ respektive, Abbildung 5 und 6). Weiter präoperative Charakteristika der Patienten sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Die präoperative Medikation der Patienten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Medikamente (n=140)	n (%)
Beta-Blocker	97 (69,7)
ACE-Hemmer	91 (65,4)
AT2-Hemmer	22 (15,8)
Diuretika	57 (41)
Aldosteron Antagonisten	17 (12,2)
Ca-Antagonisten	30 (21,6)
Antiarrhythmika	2 (1,4)
Statine	119 (85,6)
ASS	125 (89,9)
P2Y12-Antagonisten	26 (18,7)
Vitamin K-Antagonisten	8 (5,7)

Tabelle 2: Präoperative Therapie, Zahl der Patienten, prozentual

Die klinischen und diagnostischen Untersuchungen zeigten ein hochsymptomatisches Patientenkollektiv mit einer CCS-Klassifikation III oder IV bei 104 Patienten (74,8%) sowie einer NYHA-Klassifikation III oder IV bei 83 Patienten (59%). Insgesamt 124 Patienten (89,3%) zeigten eine diffuse koronare 3-Gefäßerkrankung und 57 Patienten (41%) wiesen eine Hauptstambeteiligung auf. Anamnestisch wiesen 63 Patienten (45,3%) einen Myokardinfarkt auf und bei 31 Patienten (22,3%) war im Vorfeld eine interventionelle Revaskularisation durchgeführt worden (Tabelle 1). Die Pumpfunktion der linken Kammer betrug $53,1 \pm 11,2\%$ (Abbildung 8).

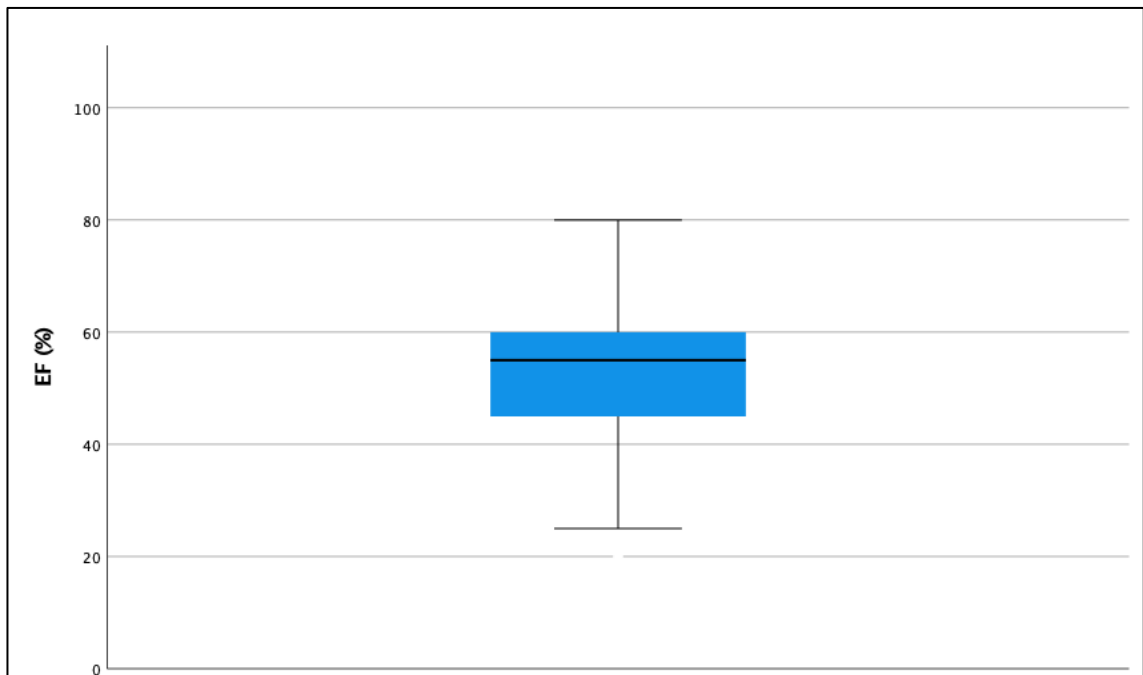


Abbildung 8: Ejektionsfraktion des linken Ventrikels

Die wichtigen präoperativen Laborparameter der Patienten sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Laborwert (Einheit)	Mittelwert \pm SD	Range
Hb (g/l)	138,53 \pm 16,02	82 - 175
Leukozyten (G/l)	8,11 \pm 2,59	4,06 - 21,6
Kreatinin (mg/dl)	1,1 \pm 0,77	0,37 - 7,43
Harnsäure (mg/dl)	6,31 \pm 11,5	2,7 - 11,5
Na (mmol/l)	138,34 \pm 2,69	131 - 147
K (mmol/l)	3,99 \pm 0,45	2,8 - 6
CK (U/l)	108,94 \pm 72,43	17 - 515
CK-MB (U/l)	2,13 \pm 7,13	0 - 50

Tabelle 3: Präoperative Laborwerte, Mittelwert \pm Standardabweichung, Reichweite (maximaler und minimaler Wert)

7.2 Flusseigenschaften in singulären Transplantaten in Abhängigkeit von Stenosen der Nativgefäße

Zur vergleichenden Beurteilung des Einflusses der Stenose mit der Okklusion eines Koronargefäßes auf die Flusseigenschaften der Transplantate wurde eine Gruppe Transplantate, die auf stenosierte Koronargefäße angelegt wurde, einer zweiten Transplantatgruppe, die auf okkludierte Koronargefäße angelegt wurde, gegenübergestellt. Des Weiteren wurden die Transplantatgruppen getrennt nach Versorgungsgebiet des Ramus interventrikularis anterior und der rechten Koronararterie untersucht. In unserer Patientenpopulation waren nur zwei Patienten mit okkludiertem Ramus circumflexus. Aufgrund dessen war ein entsprechender Vergleich im Versorgungsgebiet des RCX nicht sinnvoll.

Der Bypassfluss war statistisch etwas, aber nicht signifikant höher in der Gruppe des okkludierten RIVA (stenosiert $54,2 \pm 29,2$ ml/min vs. okkludiert $67,2 \pm 25,4$ ml/min; $p=0,069$). Der Pulsatilitätsindex unterscheidet sich allerdings zwischen beiden Gruppen signifikant (stenosiert $2,34 \pm 1,02$ vs. okkludiert $1,67 \pm 0,49$; $p=0,036$). Aus dieser Untersuchung wurden 20 Patient wegen fehlender Daten (Bypassfluss vom RIVA als „Y-Graft“ gemessen oder der RIVA nicht revaskularisiert) ausgenommen (Tabelle 4).

	stenosierter RIVA (n=109)	okkludierter RIVA (n=10)	p-Wert
Bypassfluss (ml/min)	54,2±29,2	67,2±25,4	0,069
PI	2,34±1,02	1,67±0,49	0,036

Tabelle 4: Bypasscharakteristika im singulären LIMA-Graft im Vergleich zwischen proximaler Stenose vs. proximalem chronischem Gefäßverschluss.

Im RCA-Versorgungsgebiet waren sowohl der Transplantatfluss (stenosiert $69,6 \pm 41,7$ ml/min vs. okkludiert $75,1 \pm 36,8$ ml/min; $p = 0,523$) als auch der PI (stenosiert $2,42 \pm 1,73$ vs. okkludiert $1,54 \pm 0,75$; $p = 0,104$) statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 5).

	stenosierte RCA (n=58)	okkludierte RCA (n=11)	p-Wert
Bypassfluss (ml/min)	69,6±41,7	75,1±36,8	0,523
PI	2,42±1,73	1,54±0,75	0,104

Tabelle 5: Bypasscharakteristika im singulären Venengraft im Vergleich zwischen proximaler Stenose vs. proximalem chronischem Gefäßverschluss der RCA.

In einer Subgruppe des RCA-Versorgungsgebiets, in welcher die Bypassstransplantate auf den Ramus interventrikularsi posterior angelegt wurden, zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied in beiden Gruppen beim Bypassfluss (stenosiert $48,3 \pm 25,7$ ml/min vs. okkludiert $72,2 \pm 34,0$; $p=0,08$) sowie ein statistisch signifikanter Unterschied beim PI (stenosiert $3,08 \pm 1,66$ vs. okkludiert $1,45 \pm 0,79$; $p=0,01$, Tabelle 6).

	stenosierter RIVP (n=19)	okkludierter RIVP (n=6)	p-Wert
Bypassfluss (ml/min)	48,3±25,7	72,2±34,0	0,08
PI	3,08±1,66	1,45±0,79	0,01

Tabelle 6: Bypasscharakteristika im singulären Venengraft im Vergleich zwischen proximaler Stenose vs. proximalem chronischem Gefäßverschluss des RIVP.

Mit einer linearen Regressionsanalyse wurde der Stenosegrad dem Bypassfluss bzw. dem PI im Versorgungsgebiet des RIVA gegenübergestellt. Es fand sich hier eine signifikante Korrelation sowohl für den absoluten Bypassfluss ($R^2=0,06$; $p=0,019$; $f = 0,25$) als auch für den PI ($R^2=0,06$; $p=0,022$; $f=0,25$), beide mit mittlerer Effektstärke nach Cohen. Durch die Bewertung des Regressionskoeffizienten B konnte pro 1 Prozent Stenosezunahme im RIVA eine Flusserhöhung von 0,5 ml/min im LIMA-RIVA-Bypass bzw. eine Reduktion des PI von 0,01 ermittelt werden. Da einige schriftlichen Befunde der Koronarangiographie nicht mit Zahlen quantifiziert waren und dieselben bei der Bewertung als Filme nicht mehr vorhanden waren, konnten in diesem Vergleich nur 87 Patienten berücksichtigt werden (Abbildung 9 und 10).

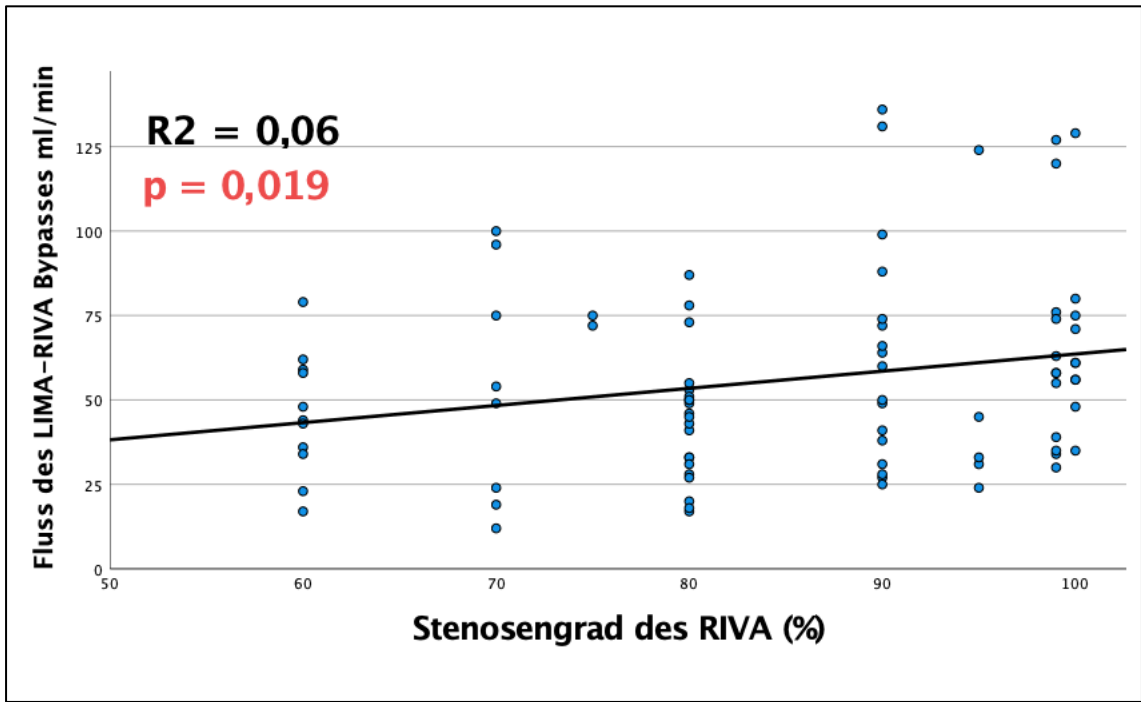


Abbildung 9: Grafik lineare Regression - Abhängigkeit des Flusses im LIMA - RIVA Bypasses von dem Stenosegrad des RIVA

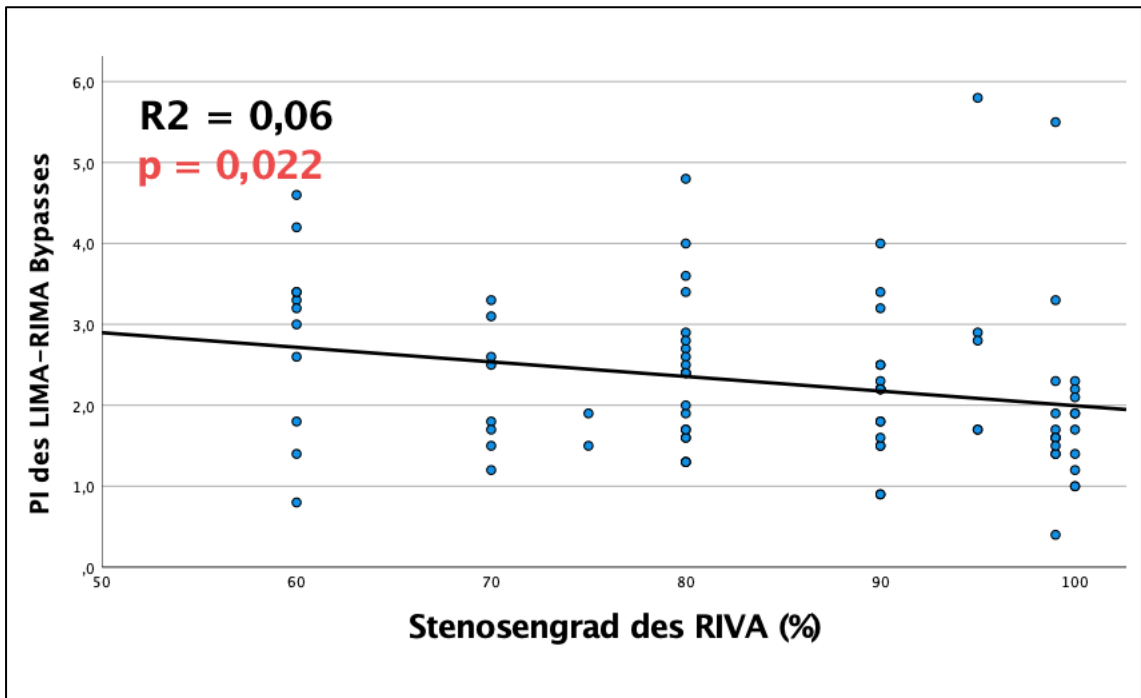


Abbildung 10: Grafik lineare Regression - Abhängigkeit des Pulsatilitätsindex des LIMA -RIVA Bypasses von dem Stenosegrad des RIVA

7.3 Flusseigenschaften nach Geschlecht, Ejektionsfraktion und BMI

Die Daten von 119 Patienten (männlich n=92, weiblich n=27), bei denen der RIVA mit der LIMA als singulärem Bypass versorgt wurde, wurden nach Geschlecht gegenübergestellt. Es konnte hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl für den Bypassfluss als auch für den PI des LIMA-RIVA-Bypasses sowie beim gesamten Fluss aller Bypässe festgestellt werden (Tabelle 7).

	weiblich (n=27)	männlich (n=92)	p-Wert
LIMA-RIVA Bypassfluss (ml/min)	49,3±31,6	56,9±28,1	0,098
LIMA-RIVA PI	2,28±0,87	2,31±1,02	0,756
Gesamter Bypassfluss (ml/min)	154,6±55,9	178,8±79,5	0,202

Tabelle 7: Bypasscharakteristika des singulären LIMA-Grafts sowie des gesamten Bypassfluss im Vergleich zwischen weiblichem vs. männlichem Geschlecht.

Die lineare Regressionsanalyse konnte getrennt nach Geschlecht keinen Zusammenhang zwischen der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels und dem Fluss des LIMA-RIVA-Bypasses, des gesamten Flusses bzw. dem PI des LIMA-RIVA-Bypasses darstellen (Abbildung 11 - 16).

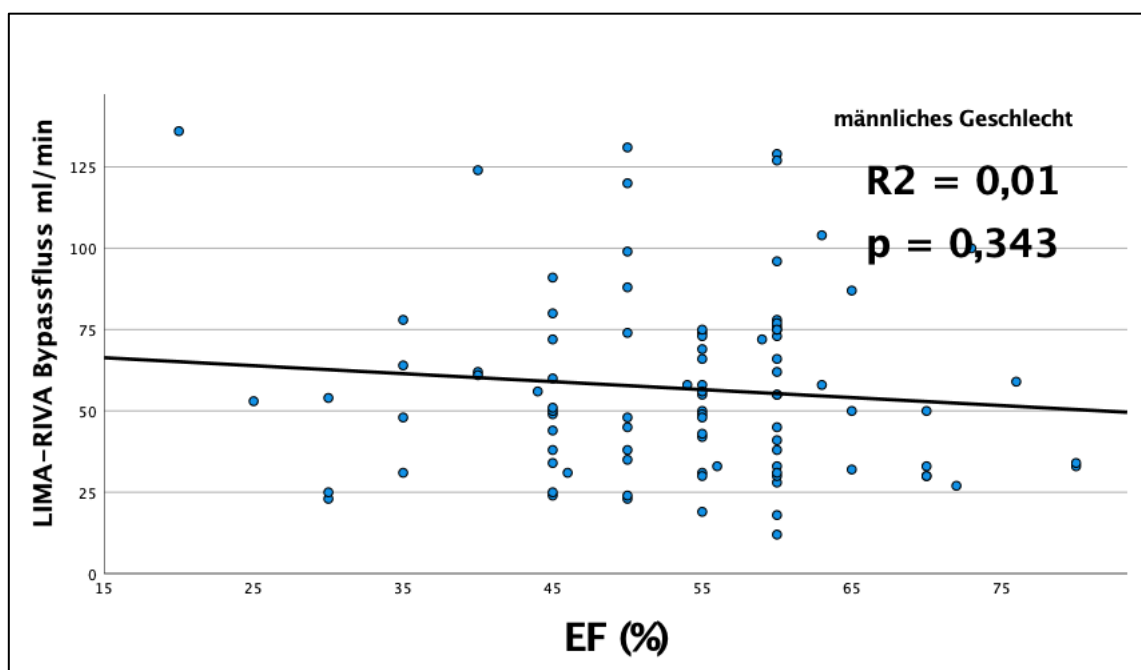


Abbildung 11: Abhängigkeit des Flusses des LIMA-RIVA-Bypasses vom EF des linken Ventrikels bei Männern

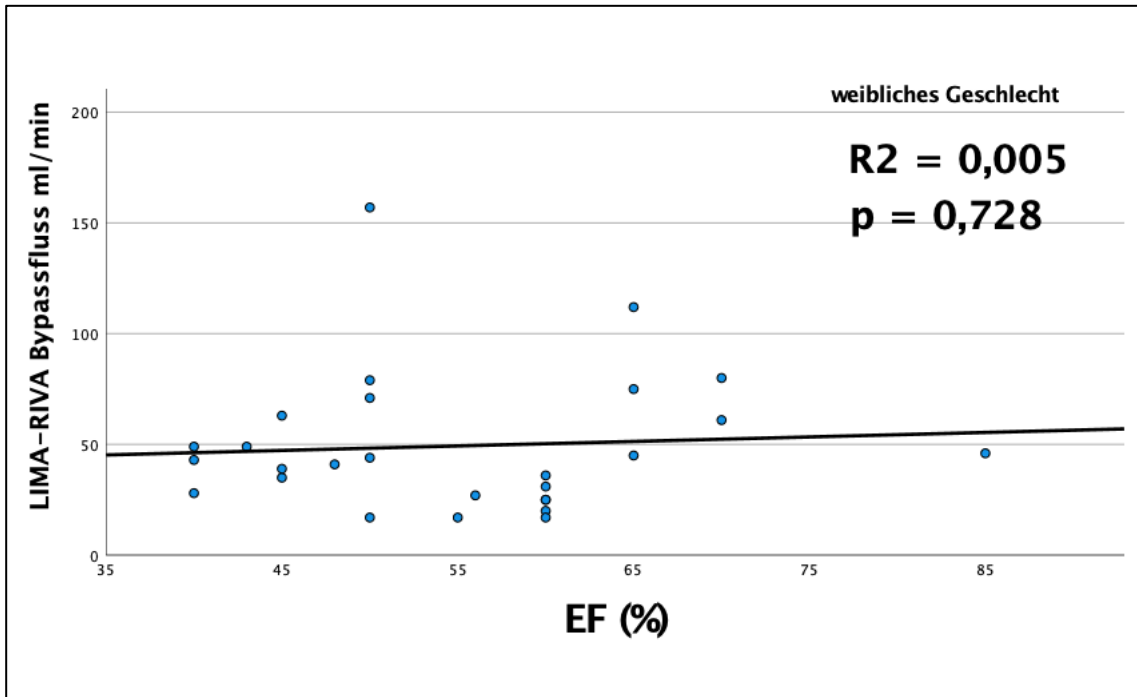


Abbildung 12: Abhängigkeit des Flusses des LIMA-RIVA-Bypasses vom EF des linken Ventrikels bei Frauen

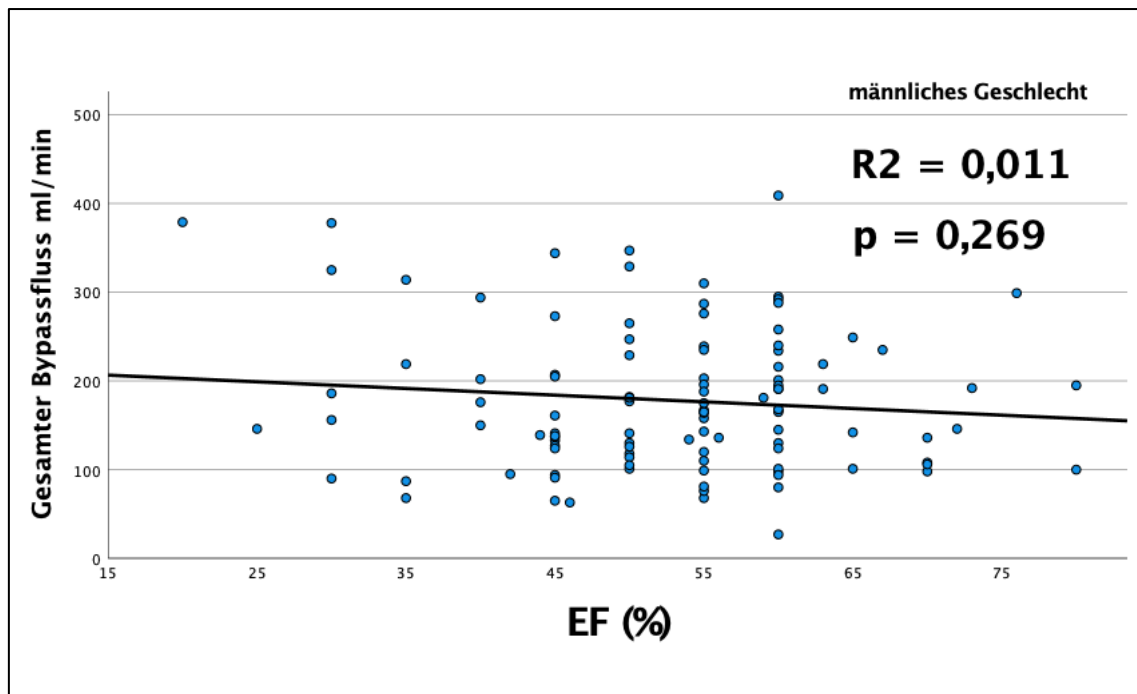


Abbildung 13: Abhängigkeit des gesamten Bypassflusses vom EF des linken Ventrikels bei Männern

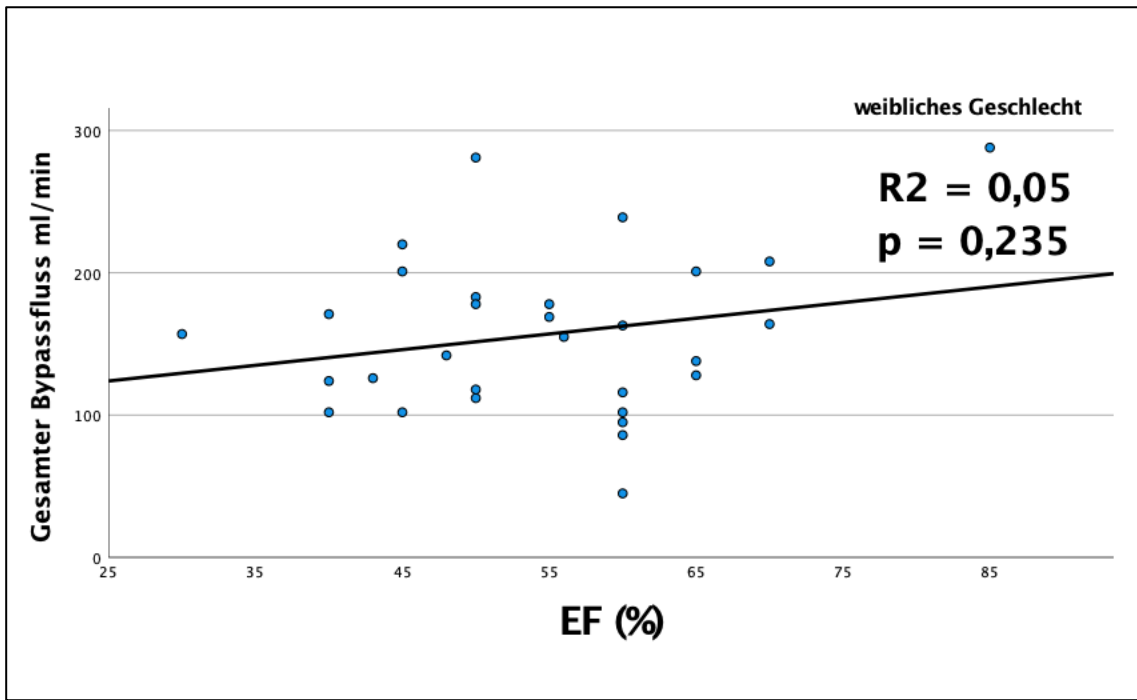


Abbildung 15: Abhängigkeit des gesamten Bypassflusses vom EF des linken Ventrikels bei Frauen

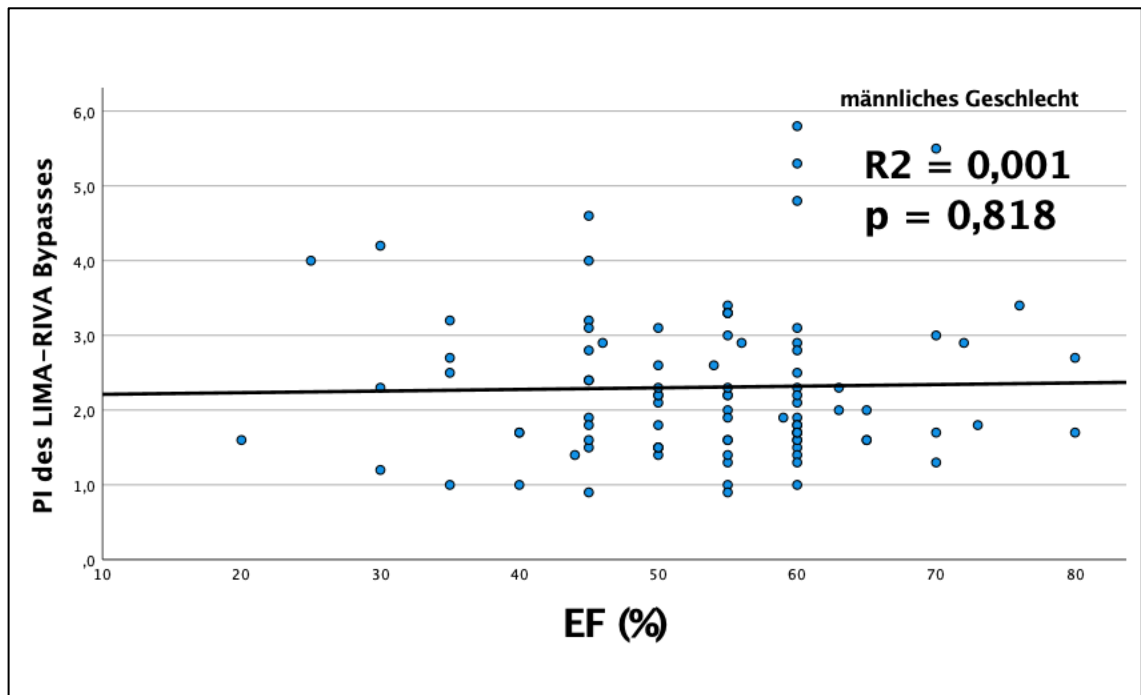


Abbildung 14: Abhängigkeit des PI des LIMA-RIVA-Bypasses vom EF des linken Ventrikels bei Männern

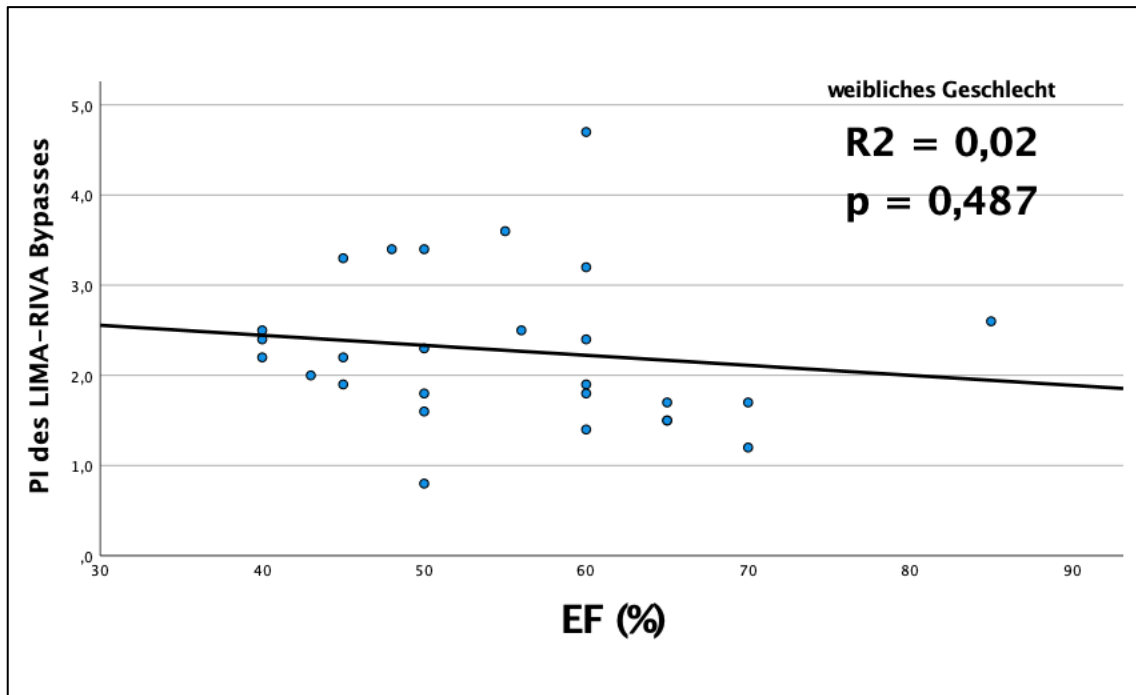


Abbildung 16: Abhängigkeit des PI des LIMA-RIVA Bypasses vom EF des linken Ventrikels bei Frauen

Des Weiteren konnte ebenfalls getrennt nach Geschlecht keine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und dem gesamten Bypassfluss, dem Fluss des LIMA-RIVA-Bypasses sowie dem PI des LIMA-RIVA-Bypasses gefunden werden (Abbildung 17 - 22).

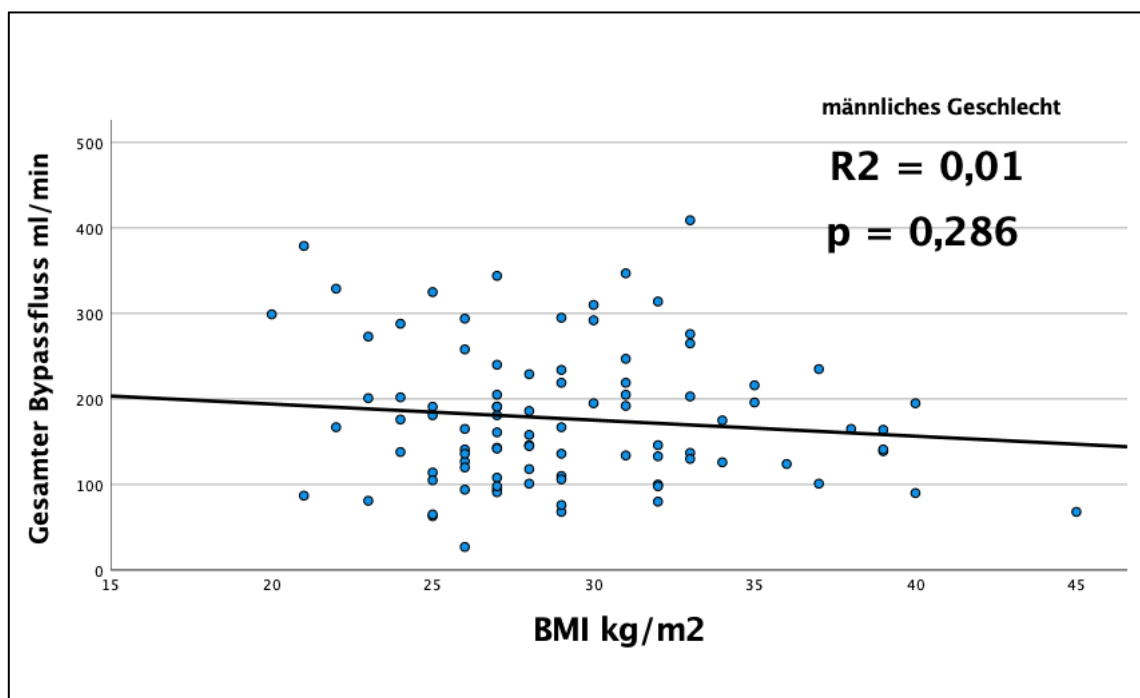


Abbildung 17: Abhängigkeit des gesamten Bypassflusses vom BMI bei Männern

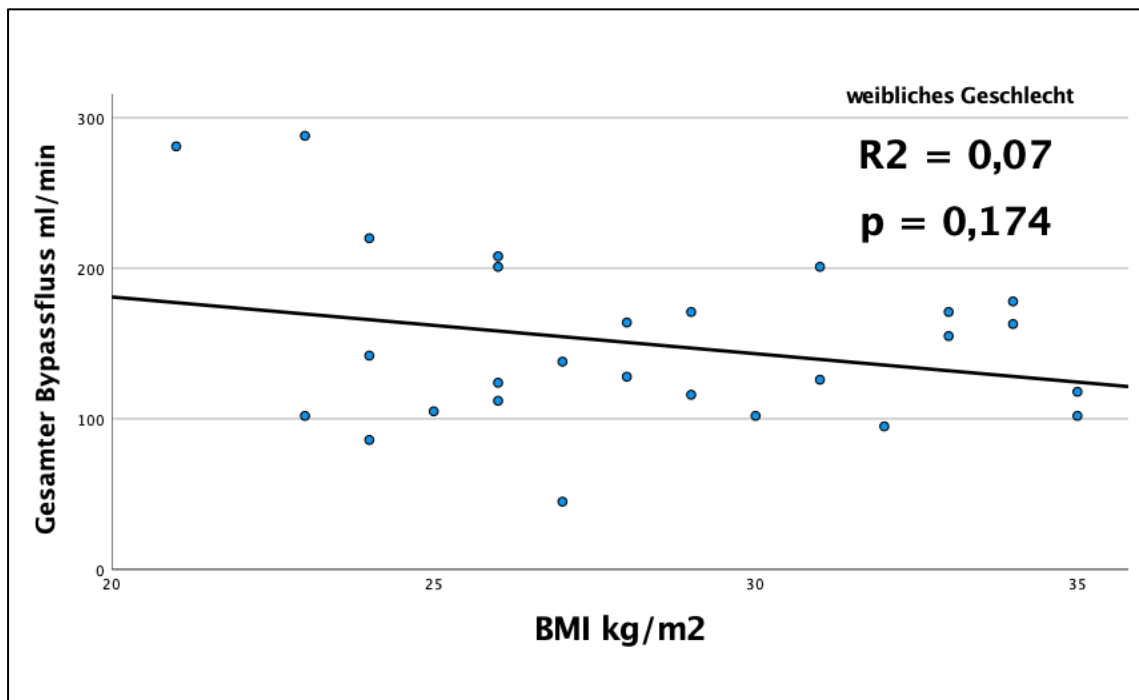


Abbildung 18: Abhängigkeit des gesamten Bypassflusses vom BMI bei Frauen

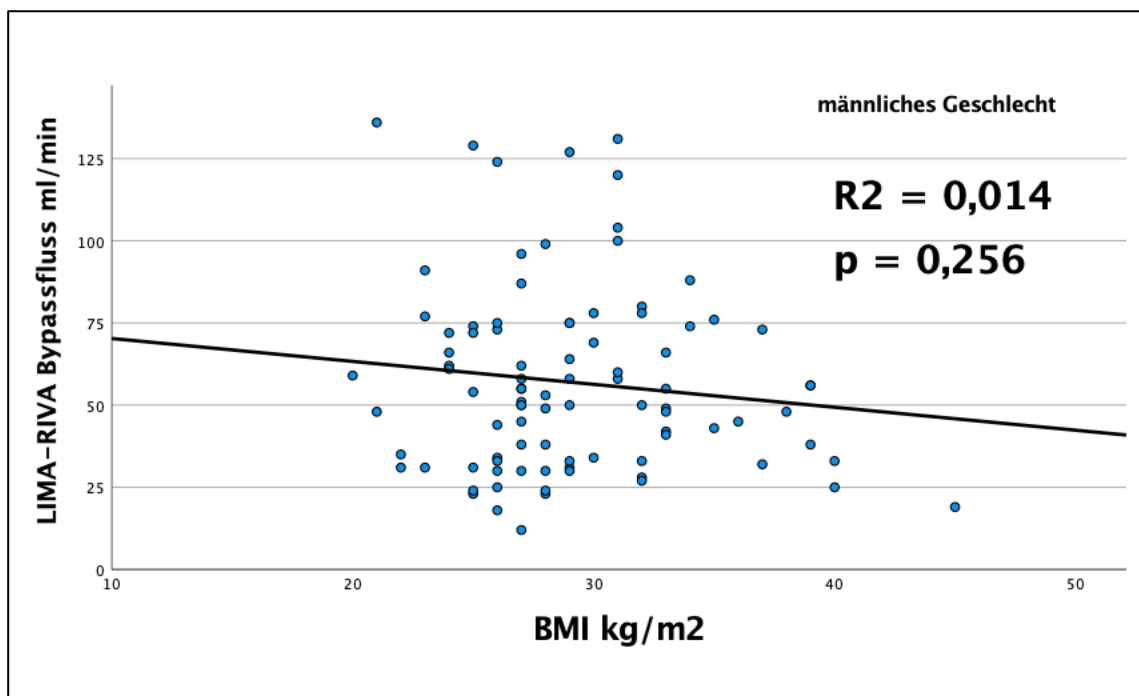


Abbildung 19: Abhängigkeit des Flusses des LIMA-RIVA-Bypasses vom BMI bei Männern

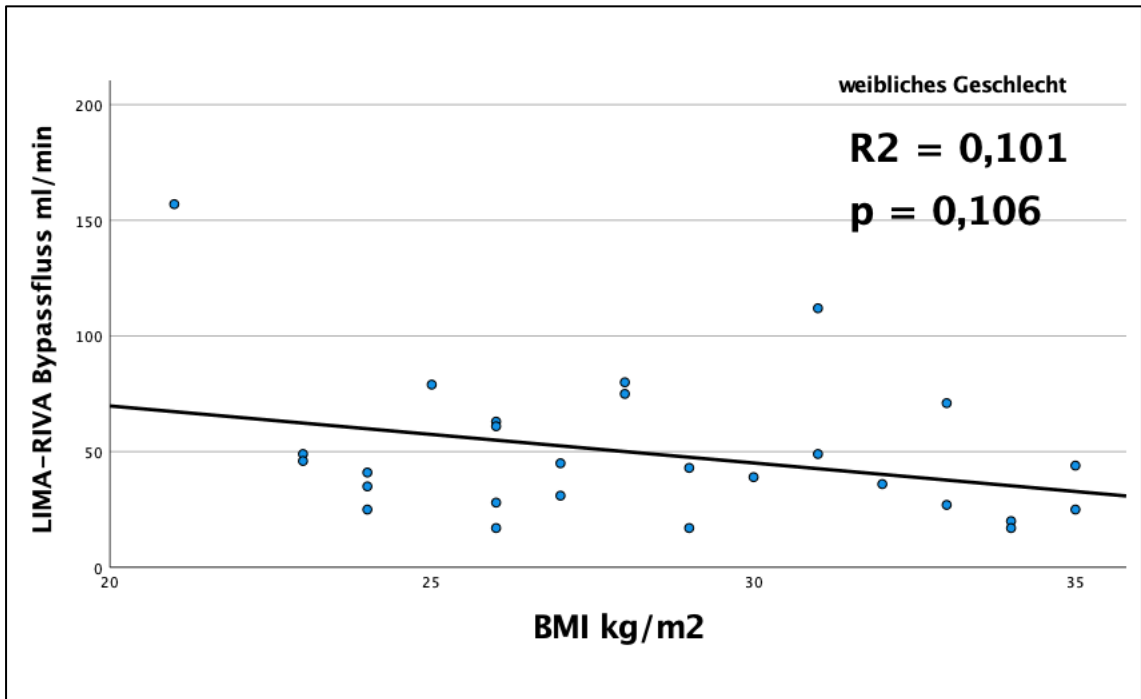


Abbildung 21: Abhängigkeit des Flusses des LIMA-RIVA-Bypasses vom BMI bei Frauen

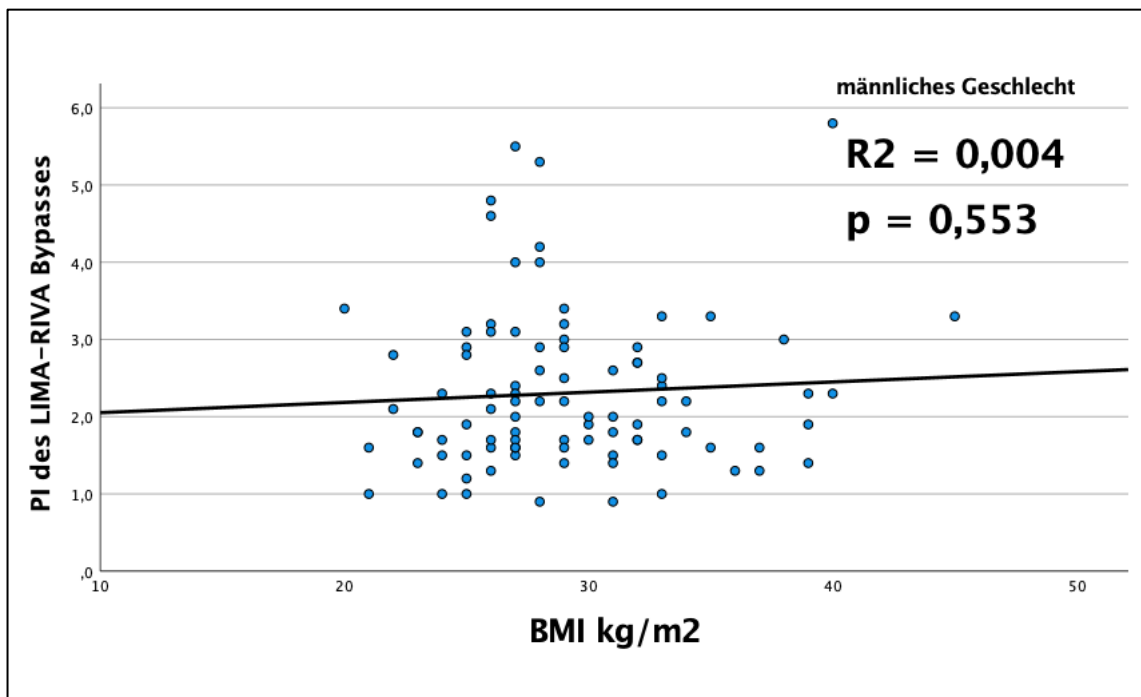


Abbildung 20: Abhängigkeit des PI des LIMA-RIVA-Bypasses vom BMI bei Männern

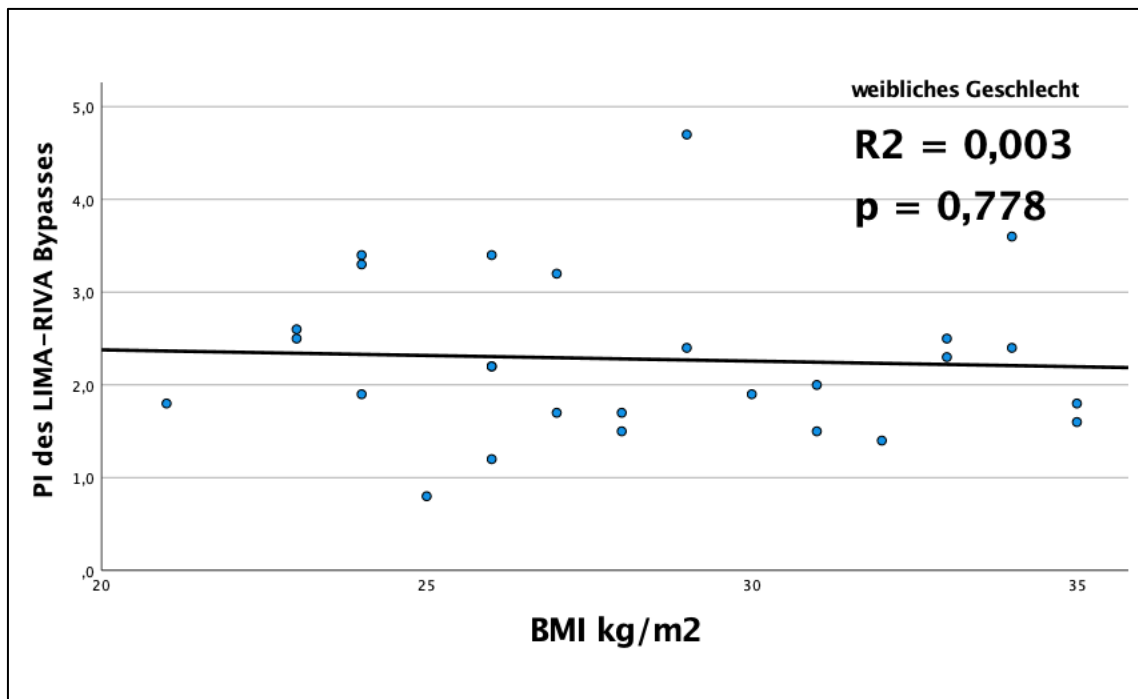


Abbildung 22: Abhängigkeit des PI des LIMA-RIVA-Bypasses vom BMI bei Frauen

Mit einer multiplen linearen Regression wurde untersucht, ob präoperative Charakteristika der Patienten (Geschlecht, EF, BMI, Ausmaß der koronaren Herzerkrankung) eine Rolle auf den gesamten Bypassfluss und auf den Fluss sowie den PI des LIMA-RIVA-Bypasses hatten. Für die Ausprägung der koronaren Erkrankung wurde dabei zwischen einer 3-Gefäßerkrankung und einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung unterschieden (Tabelle 8).

Patienten Charakteristiken	Werte
männlich	109 (78,4%)
weiblich	30 (21,6%)
BMI (Reichweite)	28,9±5,1 (17-45)
LVEF (%)	53,1±11,2 (20-85)
Koronare Herzerkrankung (n/%)	
1 oder 2 Gefäß	15 (10,7)
3 Gefäß	124 (89,3)

Tabelle 8 Präoperative Patientencharakteristika als Variable der multiplen linearen Regression

Es konnte gezeigt werden, dass nur das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung einen signifikanten Einfluss auf den gesamten Bypassfluss hatte ($p=0,005$, CI 95% 19,3–105,2, Regressionskoeffizient $B=62,3$). Die anderen präoperativen Charakteristika zeigten keinen Einfluss auf dem gesamten Bypassfluss. Auf dem Fluss sowie auf dem PI des LIMA-

RIVA-Bypasses konnte kein Einfluss der präoperativen Charakteristika gefunden werden (Tabelle 9).

	EF	BMI	Geschlecht	koronare Herzerkrankung
LIMA-RIVA Bypassfluss (ml/min)	0,661	0,096	0,196	0,381
LIMA-RIVA PI	0,847	0,659	0,927	0,141
gesamter Bypassfluss (ml/min)	0,768	0,149	0,096	0,005

Tabelle 9 Abhängigkeit des gesamten Flusses, des Flusses des LIMA-RIVA Bypasses sowie des PI des LIMA-RIVA Bypasses von den präoperativen Charakteristika als, p-Wert

7.4 Postoperative Kinetik der kardialen Ischämieparameter und der Bypassflüsse

Weiterhin wurde die Abhängigkeit der Kinetik der postoperativen Ischämieparameter, d.h. des Troponins-I und des CK-MB-Wertes von der T*TFM überprüft. Die Werte wurden vom ersten postoperativen Labor und nachfolgend vom ersten, zweiten, dritten und vierten postoperativen Tag heran gezogen, da bei allen Patienten am operativen Tag direkt nach der Ankunft auf Intensivstation bzw. morgens früh zwischen 4 und 5 Uhr Blut für die Laborkontrollen abgenommen wurde. Die Daten wurden dabei getrennt nach Patientenpopulationen, bei denen der Fluss pro Anastomose ≤ 25 ml/min und > 25 ml/min war sowie für Patienten bei denen der Fluss pro Anastomose ≤ 40 ml/min und > 40 ml/min war, getrennt untersucht. Als Grenzwerte für diese Aufteilung wurde an den „cut-off“-Werten von (Lehnert P, 2015) (Niclauss L, 2016) orientiert. Da in unserem Patientenkollektiv wenige Patienten einen Fluss pro Anastomose < 20 ml/min aufwiesen, haben wir einen Wert von 25 ml/min als Grenzwert verwendet. Die statistische Auswertung wurde als allgemeines lineares Modell mit wiederholten Messungen durchgeführt.

Im gesamten Kollektiv zeigte sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit des postoperativen CK-MB-Verlaufes vom gesamten Bypassfluss ($p = 0,693$) sowie vom Fluss pro Anastomose ($p = 0,863$). Ähnliche Befunde waren für die Troponin-Verläufe zu erkennen ($p = 0,325$ und $0,754$ entsprechend).

Bei der Gruppeneinteilung zeigte sich für beide Ischämieparameter sowohl zwischen den „25 ml/min“-Gruppen als auch zwischen den „40 ml/min“-Gruppen kein statistischer Unterschied (Abbildung 23 - 26).

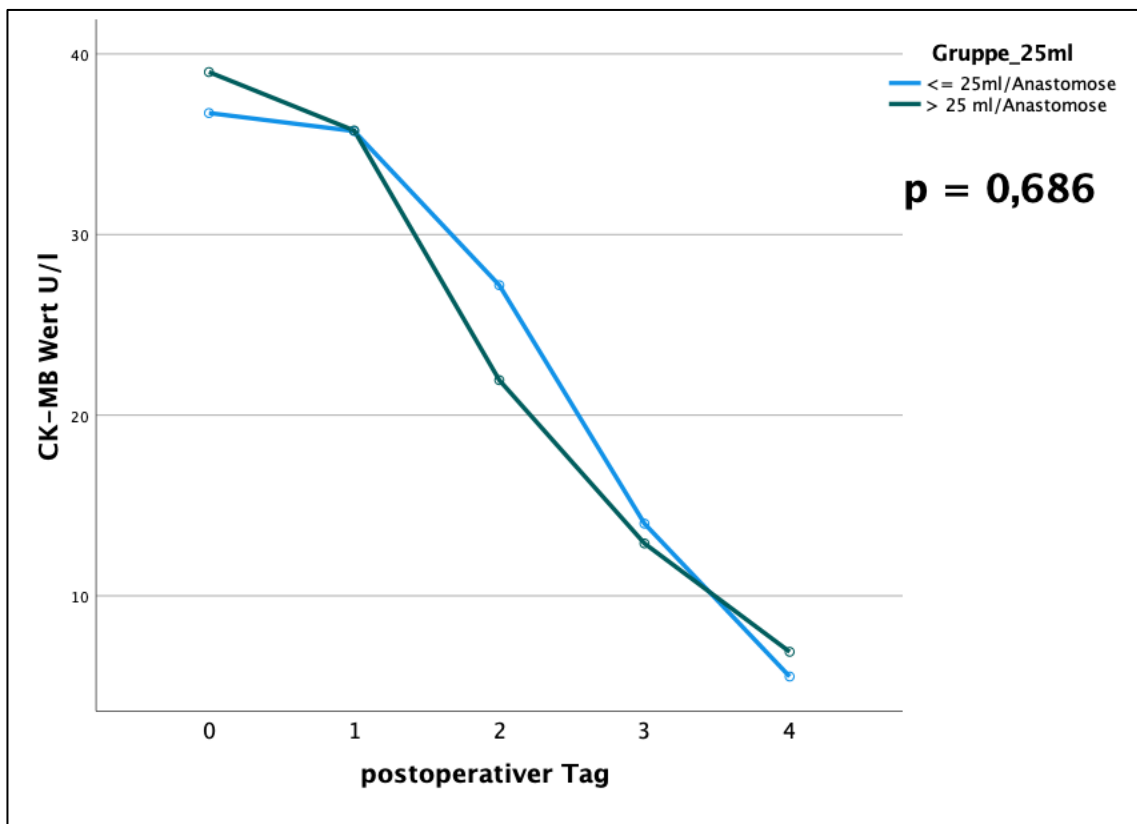


Abbildung 24: Verlauf der CK-MB nach Gruppen > und ≤25 ml/min

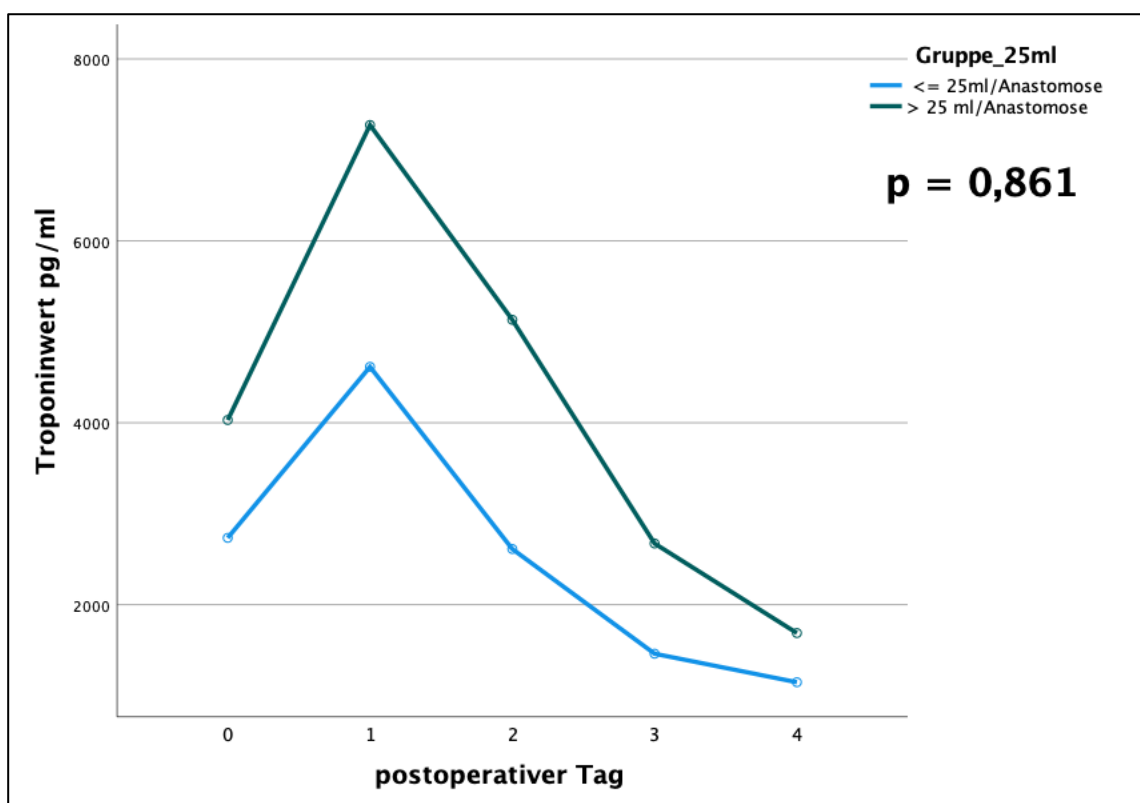


Abbildung 23: Verlauf des Troponins nach Gruppen > und ≤25 ml/min

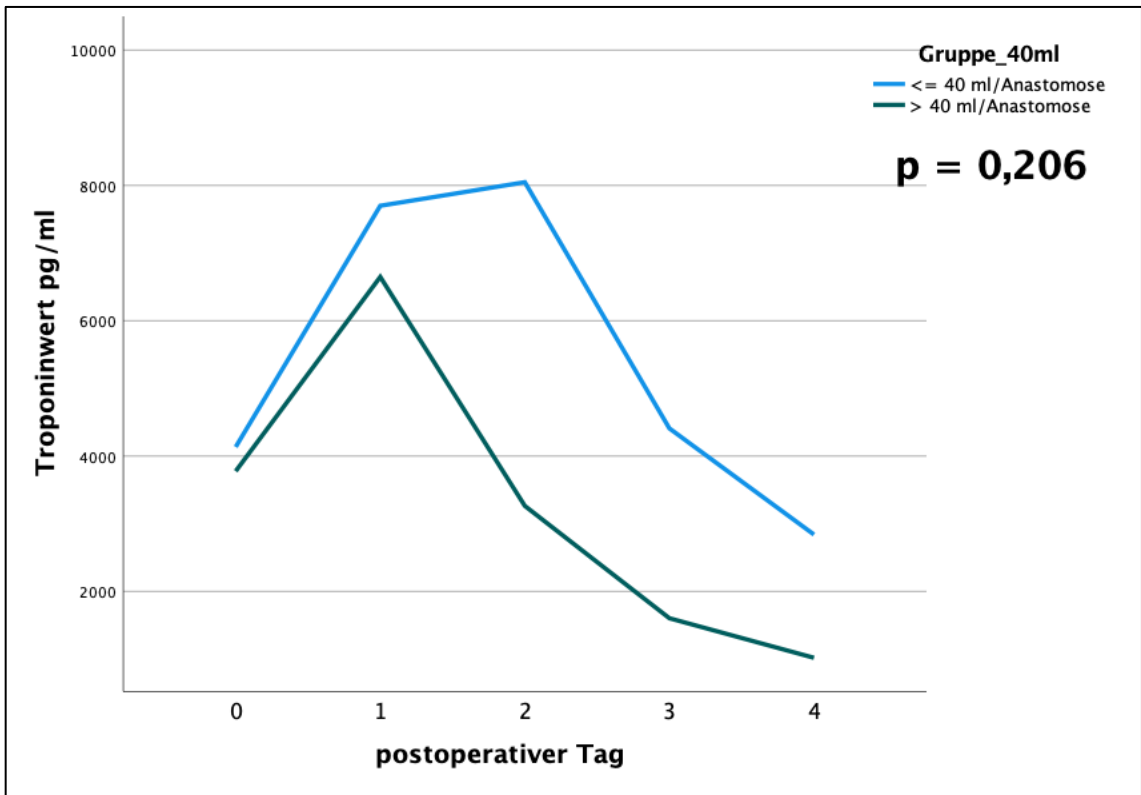


Abbildung 25: Verlauf des Troponins nach Gruppen > und ≤40 ml/min

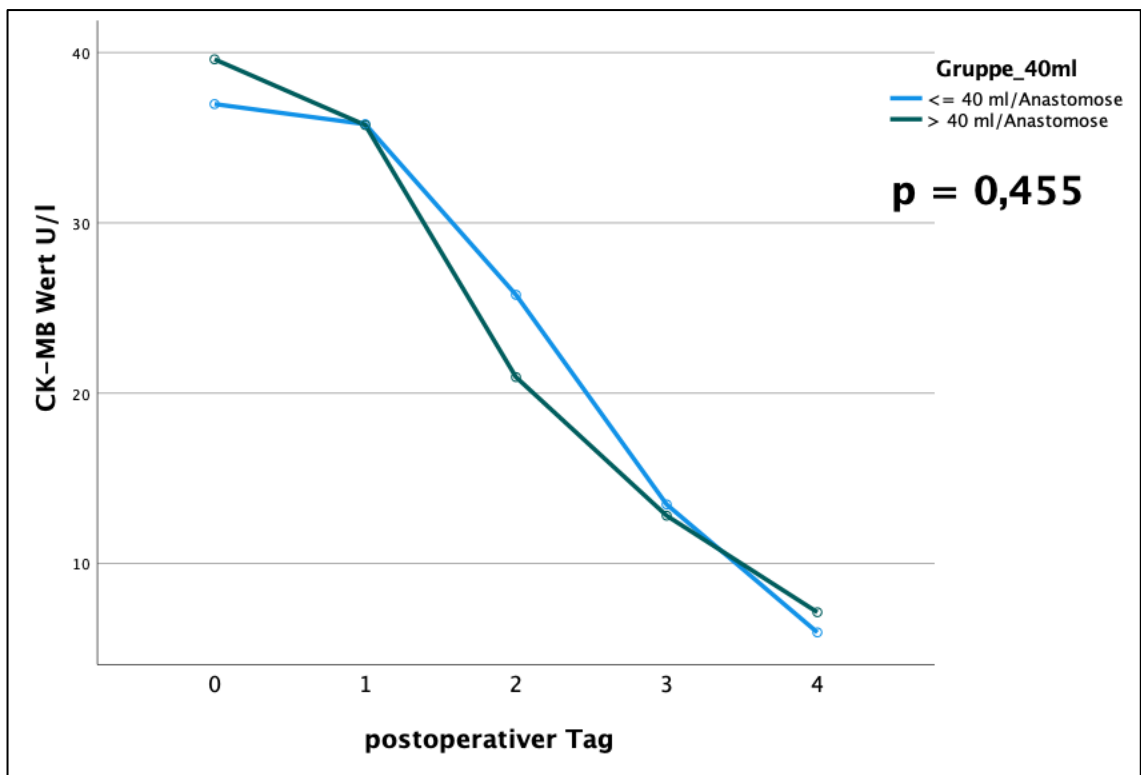


Abbildung 26: Verlauf der CKMB nach Gruppen > und ≤40 ml/min

7.5 Flusseigenschaften in Abhängigkeit von der Koronarrevaskularisationstechnik: singuläre vs. sequentielle Bypässe

Für diesen Vergleich wurde die gesamte Patientenpopulation nach zwei Gruppen betrachtet: Ein Patientenkollektiv, bei dem die Koronarrevaskularisation ausschließlich durch singuläre Bypasstransplantate (i.e. SBG) durchgeführt wurde und ein zweites Kollektiv, bei dem bei der Koronarrevaskularisation mindestens ein sequentieller Bypass angelegt wurde (i.e. MBG).

Der Gesamtfluss über allen Bypasses war in der MBG-Gruppe etwas größer als in der SBG-Gruppe (182,2±79,5 v.s. 163,3±70,1 ml/min), allerdings war dies statistisch nicht signifikant (p=0,14). Statistisch signifikant zeigten sich der „Fluss pro Anastomose“-Wert (größer in der SBG-Gruppe, p<0,001). Ein statistischer Unterschied bei den maximalen postoperativen Werten von CK-MB und Troponin zwischen beiden Gruppen bestand nicht (p=0,75 und p=0,62; s. Tabelle 10, Abbildung 27 und 28).

	SBG-Gruppe	MBG-Gruppe	p-Wert
Gesamtfluss (ml/min)	163,3±70,1	182,2±79,5	0,14
Fluss pro distale Anastomose (ml/min)	61,0±25,7	46,4±19,0	<0,001
maximaler CK-MB-Wert (U/l)	54,3±78,8	50,5±61,7	0,75
maximaler Troponin-Wert (pg/ml)	8228±14351	9458±14963	0,62

Tabelle 10: Bypasscharakteristika in singulären vs. sequentiellen Bypasstransplantaten mit Ischämieparametern

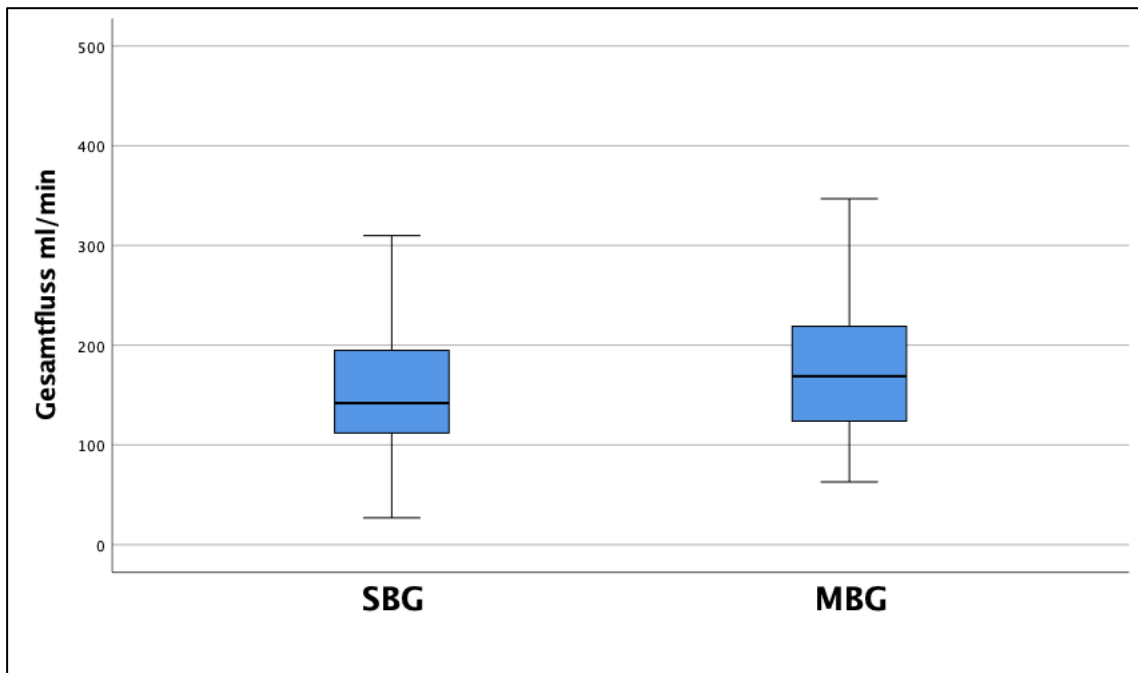


Abbildung 28: Der Gesamtfluss nach Gruppen

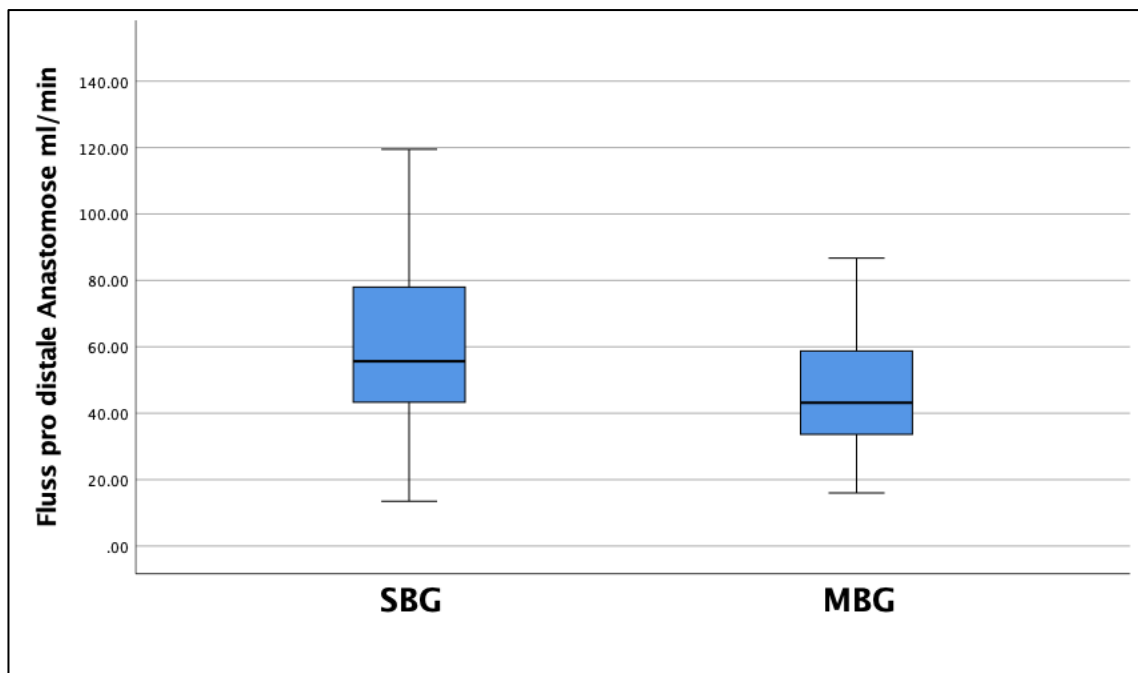


Abbildung 27: Fluss pro distale Anastomose nach Gruppen

Der Vergleich der intraoperativen Daten zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Zahl der distalen Anastomosen ($p < 0,001$), in der Zahl der proximalen Anastomosen ($p = 0,05$) und in der Häufigkeit der Verwendung der RIMA als Bypasstransplantat ($p = 0,02$). Die Benutzung der linken Arteria mammaria (LIMA, $p = 0,98$),

der linken Arteria radialis (LRA, $p=0,09$) und die Vena saphena magna (VSM, $p=0,21$), war statistisch nicht unterschiedlich (Tabelle 11, Abbildung 29-33).

	SBG-Gruppe	MBG-Gruppe	p-Wert
Zahl der distalen Anastomosen	2,72±0,59	3,97±0,83	0,001
Zahl der proximalen Anastomosen	1,67±0,61	1,39±0,69	0,05
LIMA	68 (98,6%)	70 (98,6%)	0,98
RIMA	7 (10,1%)	22 (31%)	0,002
LRA	21 (30,4%)	13 (18,3%)	0,09
VSM	60 (87%)	56 (78,9%)	0,21

Tabelle 11: Vergleich der intraoperativen Daten zwischen den Gruppen

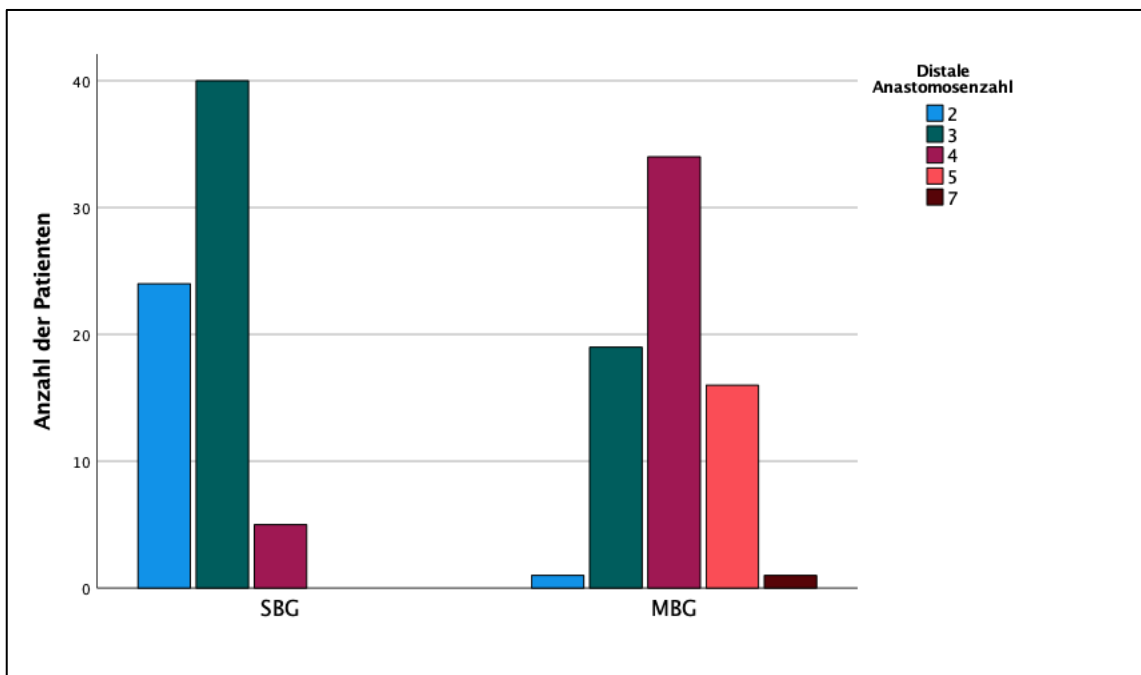


Abbildung 29: Verteilung der Zahl der distalen Anastomosen pro Patient nach Gruppen

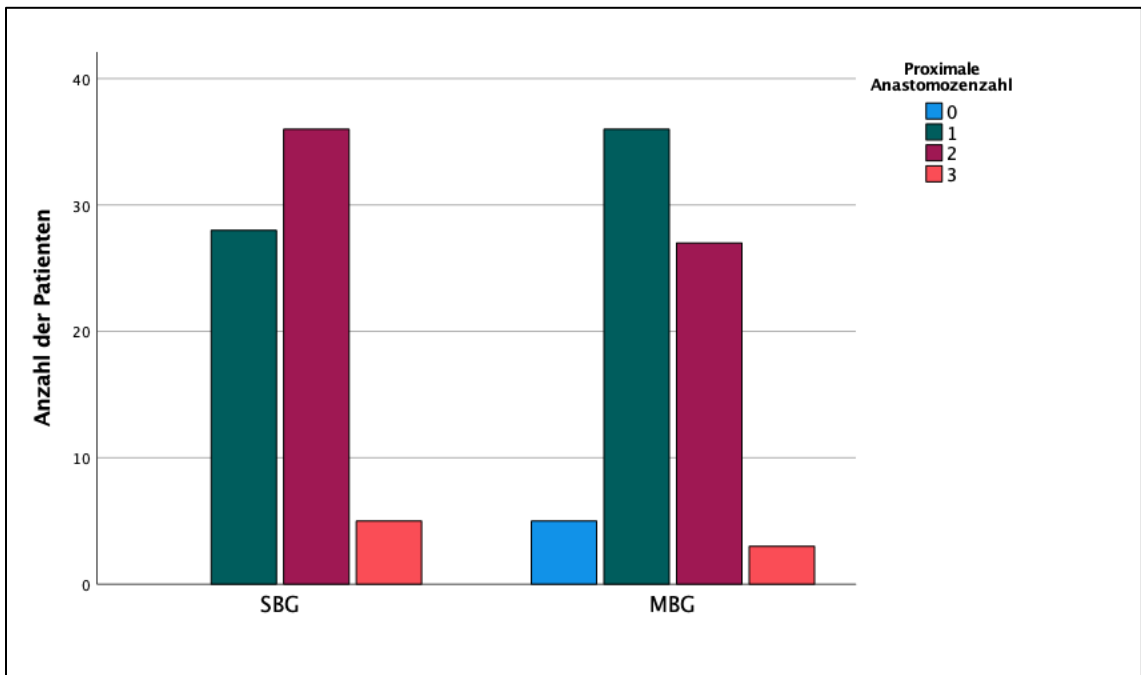


Abbildung 30: Verteilung der Zahl der proximalen Anastomosen pro Patient nach Gruppen

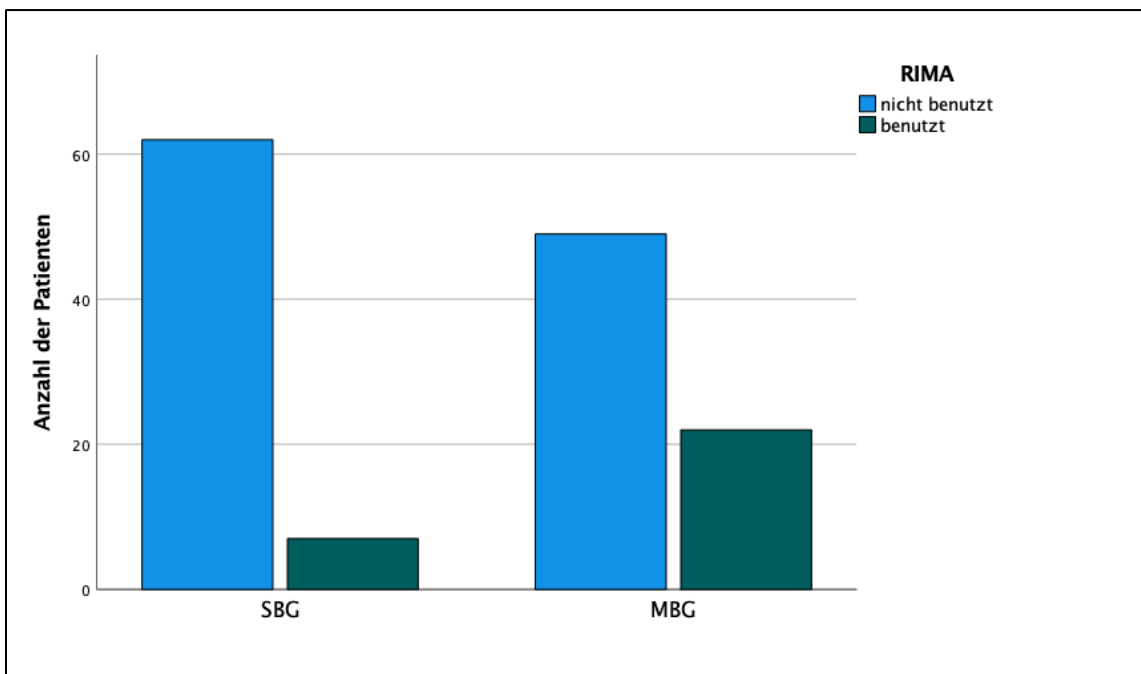


Abbildung 31: Zahl der Patienten nach Gruppen, bei denen RIMA als Transplantat benutzt wurde

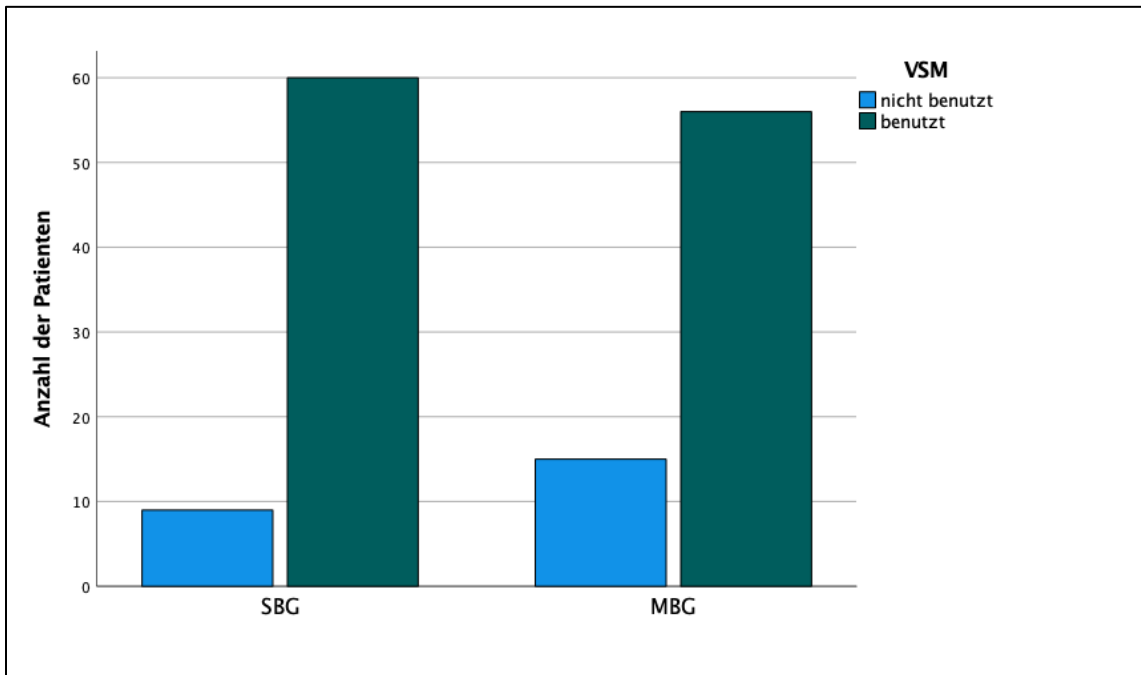


Abbildung 32: Zahl der Patienten nach Gruppen, bei denen mindestens ein Venentransplantat benutzt wurde

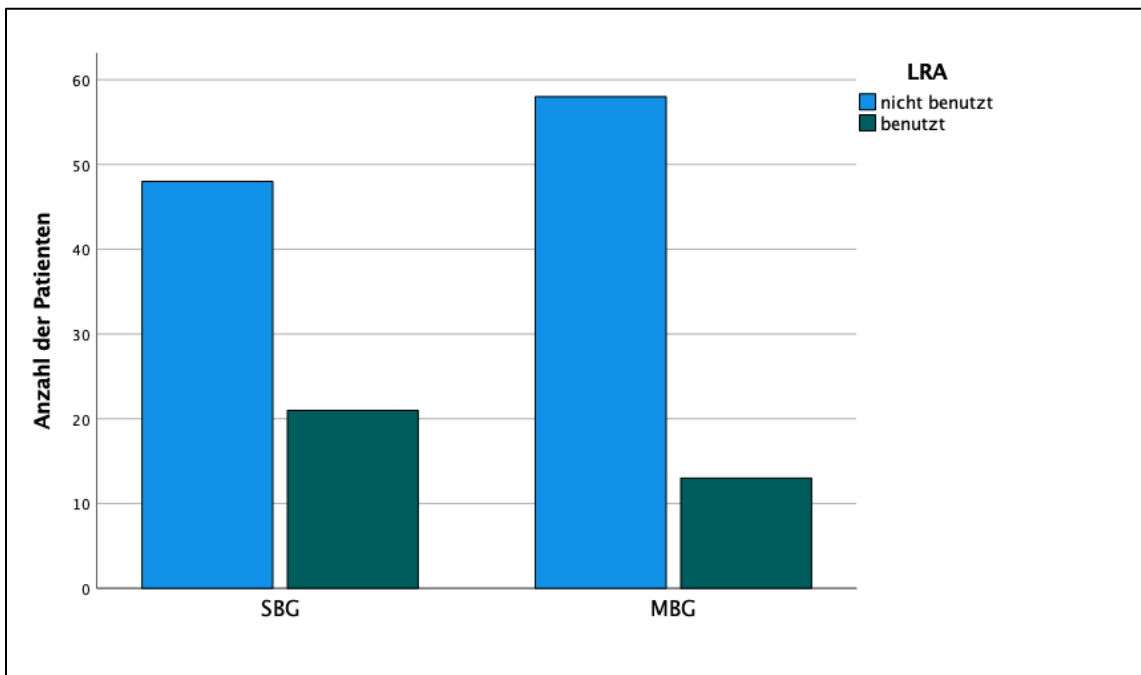


Abbildung 33: Zahl der Patienten nach Gruppen, bei denen die linke Arteria radialis als Transplantat benutzt wurde

Mittels linearer Regression konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem gesamten Bypassfluss und der Zahl der distalen Anastomosen in beiden Gruppen (SBG-Gruppe $R^2=0,12$; $p=0,004$, $f=0,37$ und MBG-Gruppe $R^2=0,095$; $p=0,02$, $f=0,31$) mit mittlerer Effektstärke nach Cohen festgestellt werden. Der Regressionskoeffizient B zeigte eine Erhöhung des Gesamtflusses um 41,1 ml pro distale Anastomose in der SBG-Gruppe sowie eine Erhöhung des Gesamtflusses um 32,8 ml pro distale Anastomose in der MBG-Gruppe (Abbildung 34 und 35). Eine weitere lineare Regression konnte keinen Zusammenhang zwischen dem postoperativen maximalen CK-MB-Wert und dem totalen Bypassfluss, dem Fluss pro distale Anastomose und der distalen Anastomosenzahl in beiden Gruppen nachweisen (Abbildung 36-41).

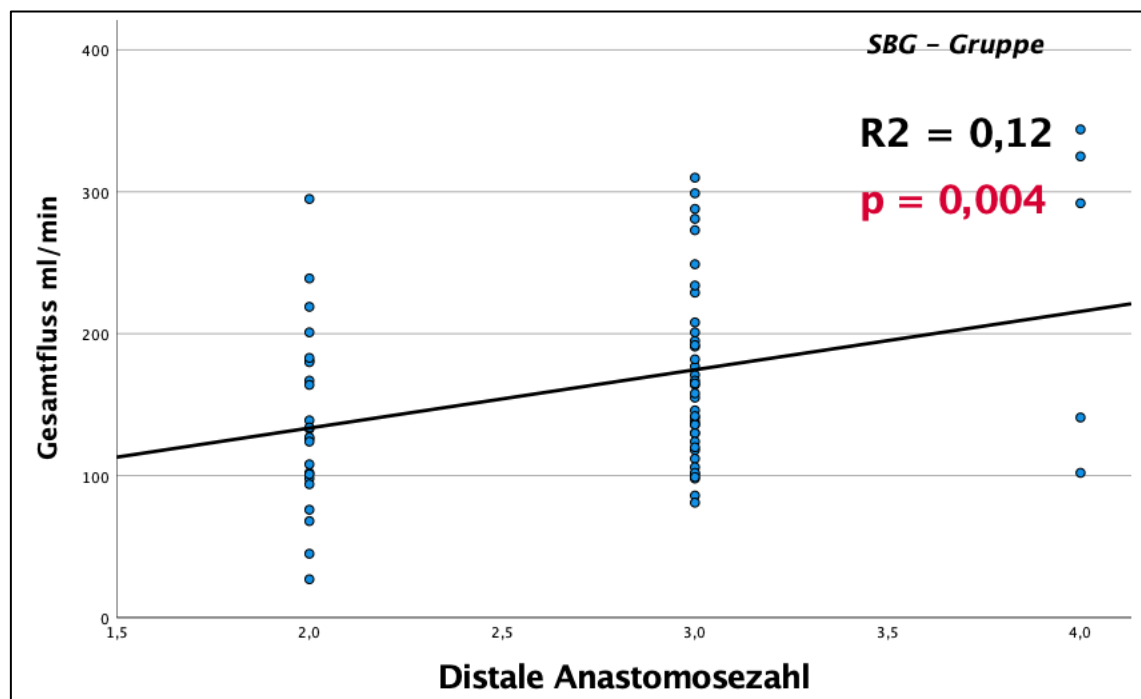


Abbildung 34: Abhängigkeit des Gesamtflusses von der Zahl der distalen Anastomosen in der SBG-Gruppe

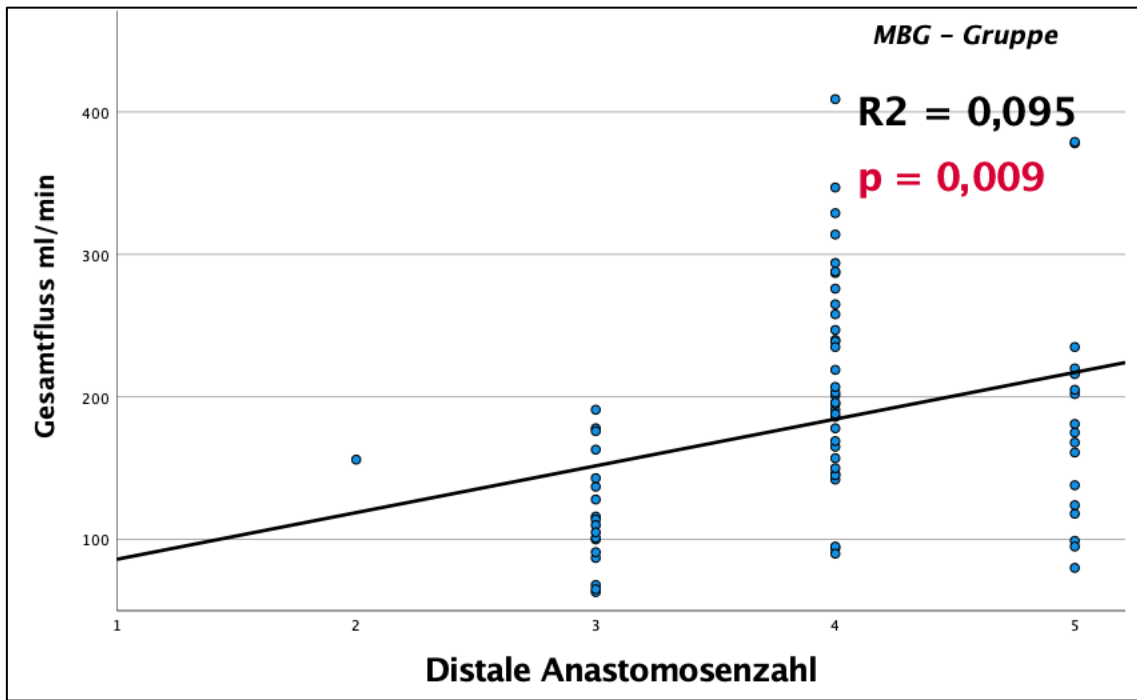


Abbildung 35: Abhängigkeit des Gesamtflusses von der Zahl der distalen Anastomosen in der MBG-Gruppe

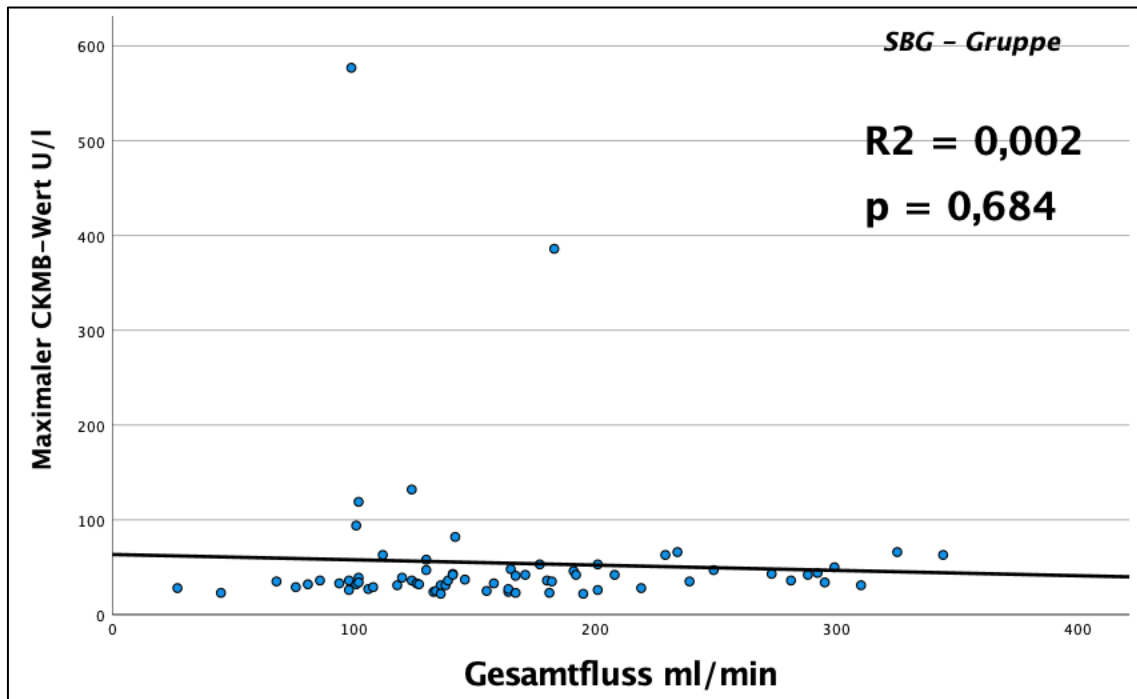


Abbildung 36: Abhängigkeit des maximalen CKMB-Wertes vom Gesamtfluss in der SBG-Gruppe

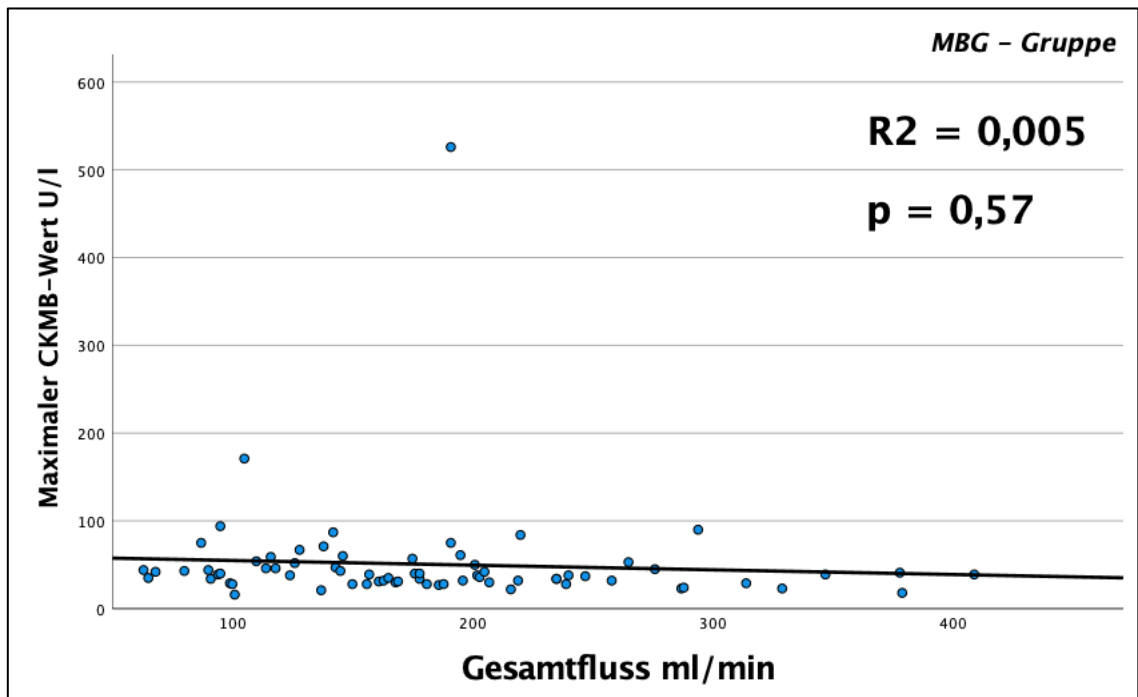


Abbildung 37: Abhängigkeit des maximalen CKMB-Wertes vom Gesamtfluss in der MBG-Gruppe

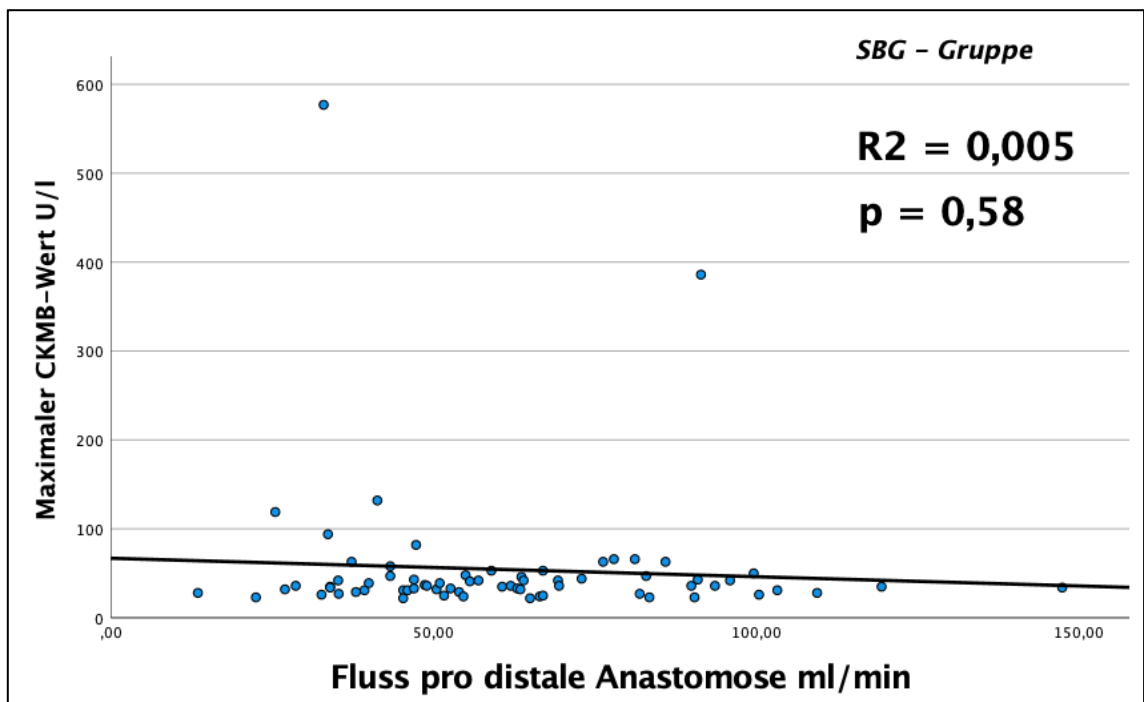


Abbildung 38: Abhängigkeit des maximalen CKMB-Wertes von dem Fluss pro distale Anastomose in der SBG-Gruppe

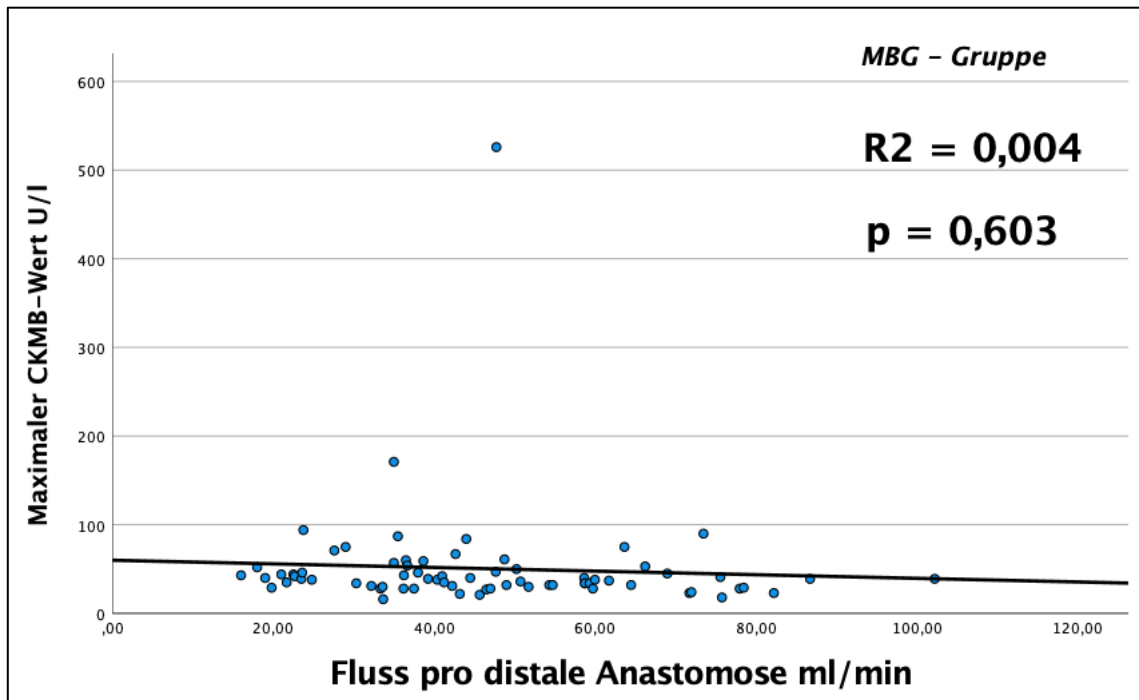


Abbildung 39: Abhängigkeit des maximalen CKMB-Wertes vom Fluss pro distale Anastomose in der MBG-Gruppe

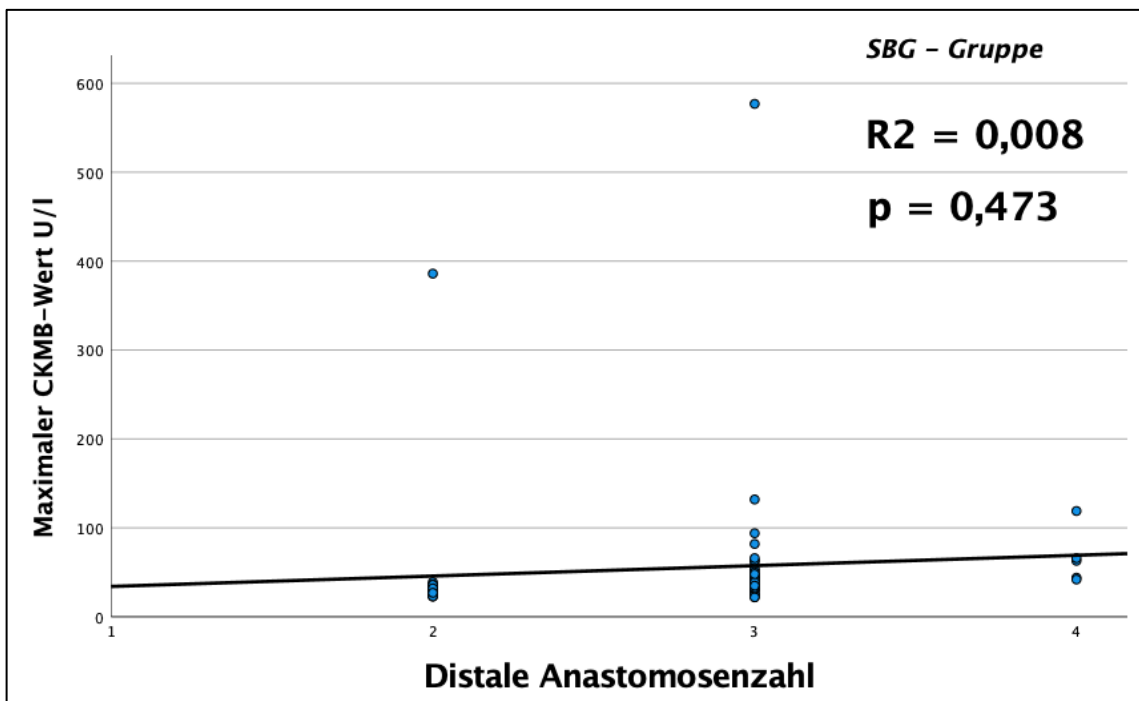


Abbildung 40: Abhängigkeit des maximalen CKMB-Wertes von der distalen Anastomosenzahl in der SBG-Gruppe

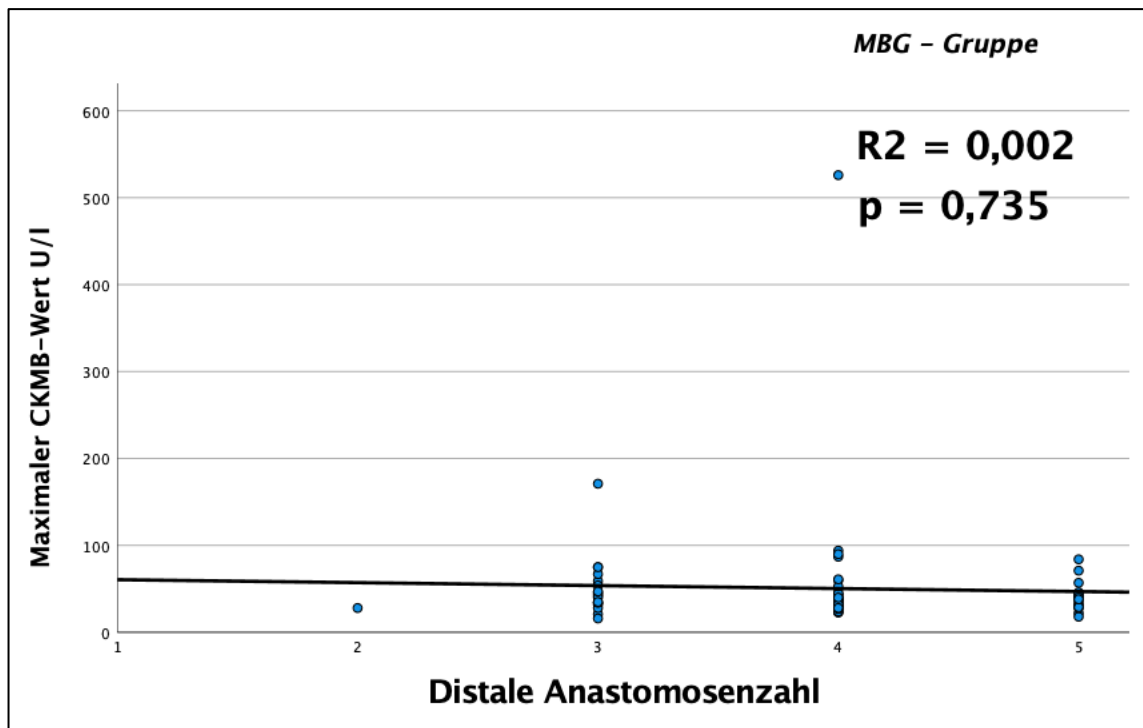


Abbildung 41: Abhängigkeit des maximalen CKMB-Wertes von der distalen Anastomosenzahl in der MBG-Gruppe

7.6 Flusseigenschaften in singulären Bypass-Transplantaten getrennt nach Versorgungsgebiet

Bei einer Subgruppe von Patienten wurde die Flussmessung EKG-getriggert und mit Zuordnung der systemischen Blutdruckmessung ca. eine Minute lang aufgenommen, was eine detaillierte Bearbeitung der Daten ermöglichte. Es konnte für diese Patienten zum Fluss- und dem PI-Wert noch der Widerstand und der Index der diastolischen Füllung (DF) berechnet werden. Die Werte zum Zeitpunkt des besten akustischen Kopplungsindex wurden registriert und bearbeitet.

Es konnte mittels einer Regression eine starke Abhängigkeit des Flusses vom Widerstand in den angelegten Bypässen unabhängig von dem Versorgungsgebiet (LIMA-RIVA: $R^2=0,606$; $p<0,001$, $f=1,25$; VSM-RCX: $R^2=0,549$; $p<0,001$; $f=1,11$; VSM-RCA: $R^2=0,77$; $p<0,001$; $f=1,83$) festgestellt werden (Abbildung 42 - 44). Im Versorgungsbereich des RCX war diese Beziehung ebenfalls statistisch signifikant, wenn anstelle der VSM die Arteria radialis als Bypassstransplantat benutzt wurde ($R^2=0,461$; $p=0,011$; $f=0,92$) (Abbildung 45). Der Regressionskoeffizient B zeigte eine Reduktion des Bypassflusses um 0,6 ml im LIMA-RIVA Bypass, um 0,33 ml im VSM-RCX Bypass, um 0,45 ml im VSM-RCA Bypass sowie um 0,4 ml im LRA-RCX Bypass, wenn der Widerstand um 1 Ohm steigt.

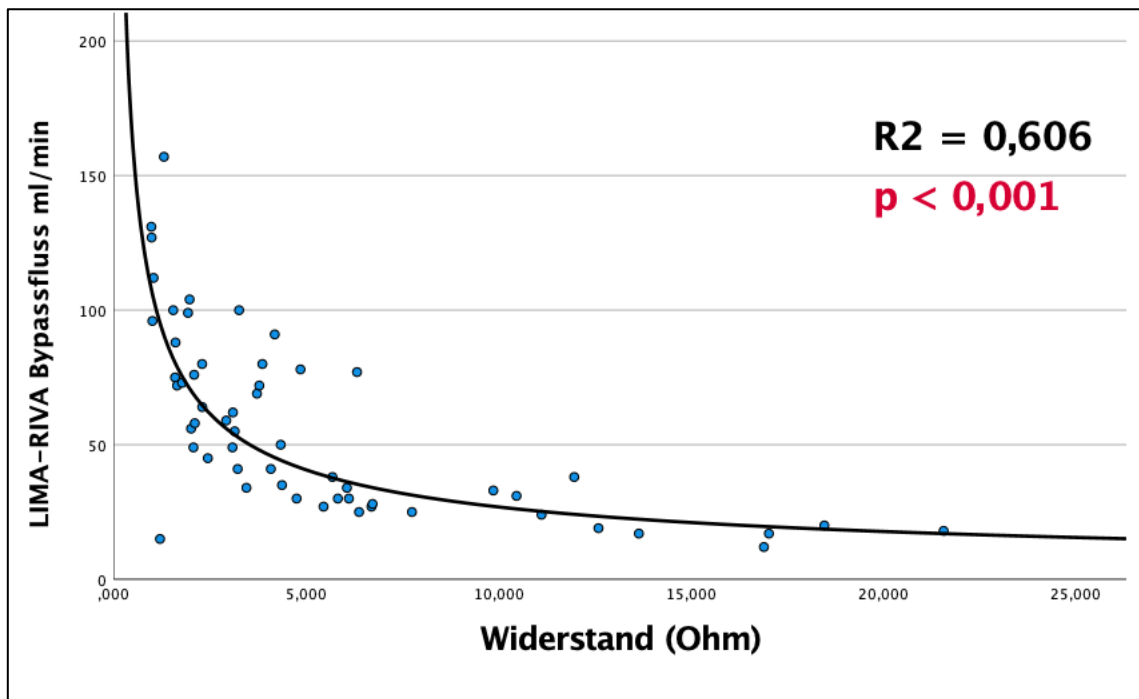


Abbildung 42: Abhängigkeit des Flusses vom Widerstand beim LIMA-RIVA-Bypass

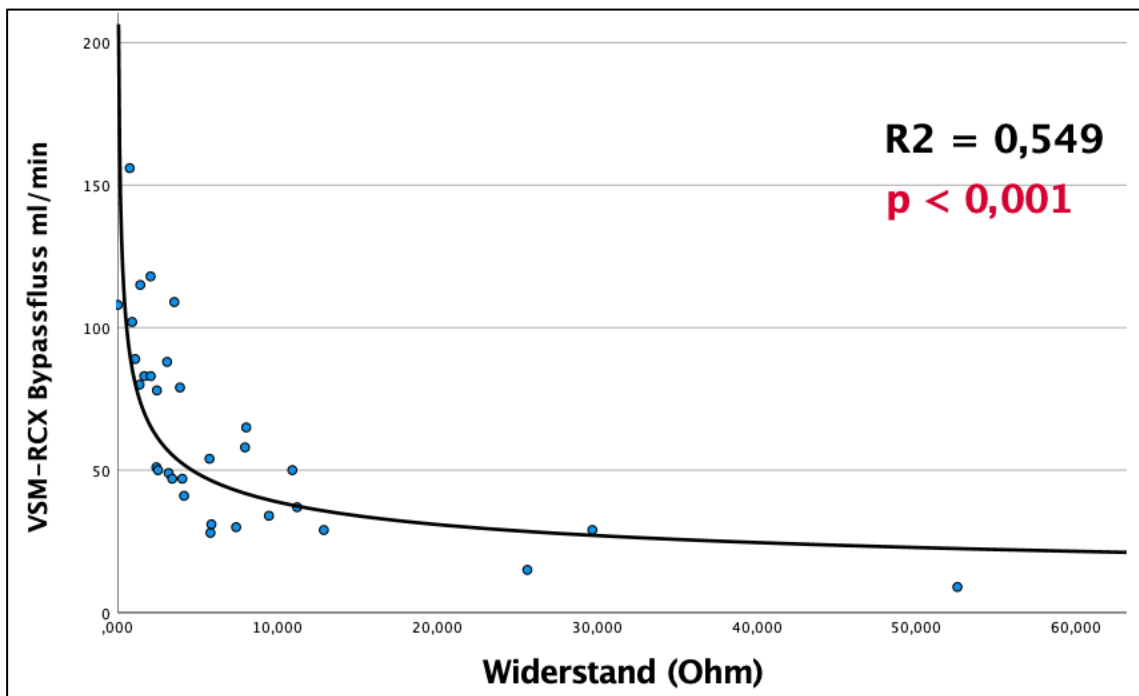


Abbildung 43: Abhängigkeit des Flusses vom Widerstand des VSM-RCX-Bypasses

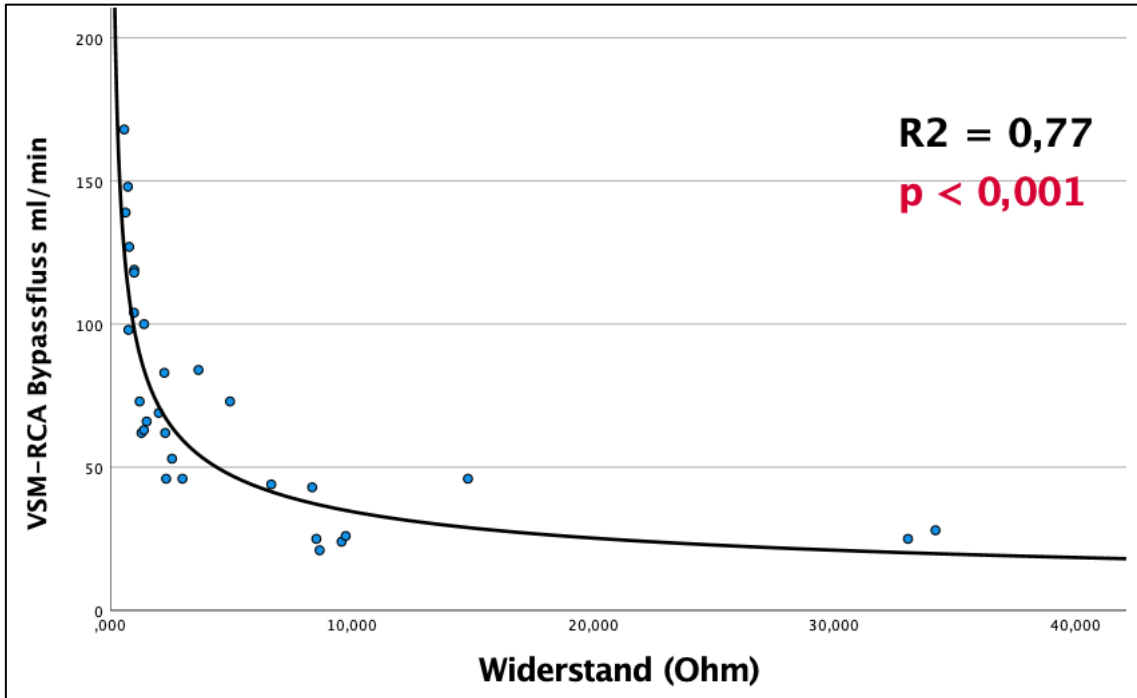


Abbildung 44: Abhängigkeit des Flusses vom Widerstand des VSM-RCA-Bypasses

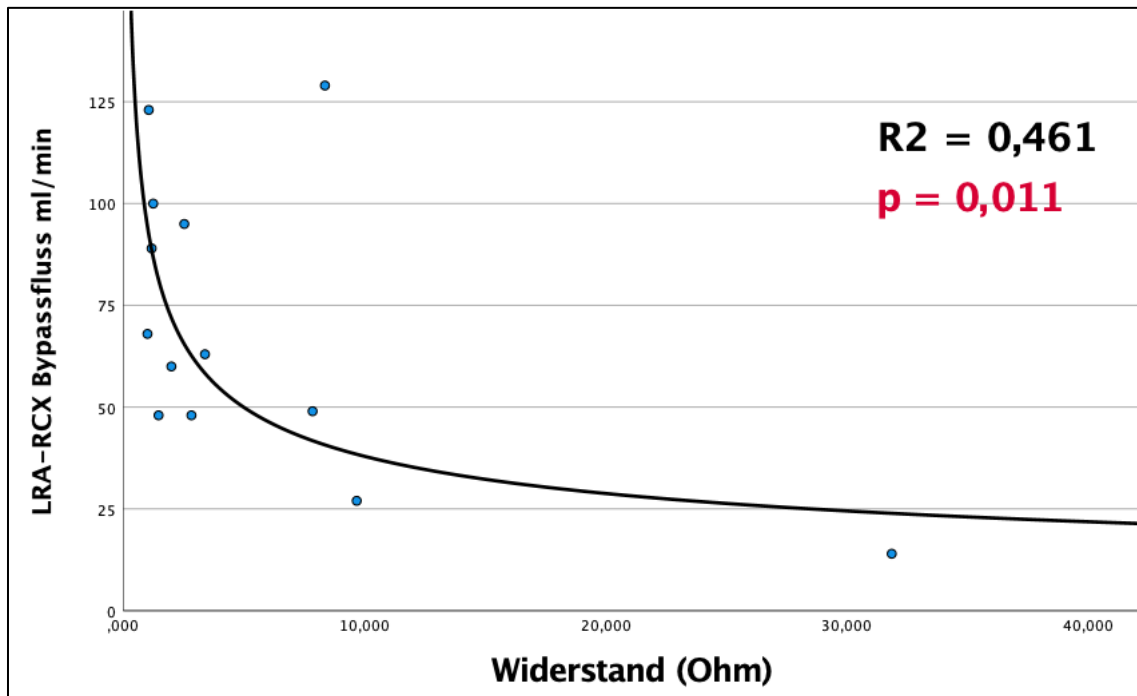


Abbildung 45: Abhängigkeit des Flusses vom Widerstand des LRA-RCX Bypasses

Um einen „cut off“-Wert für den Widerstand zu identifizieren, wurden die ROC-Kurven analysiert. Es konnten folgenden Werte identifiziert werden:

1. Anhand des „cut-off“-Wertes für den Fluss: für den LIMA-RIVA-Bypass lag der „cut-off“-Wert des Widerstands bei $6,54 \Omega$ mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 85,7% (AUC 0,869, $p=0,002$) sowie für die Venenbypässe bei $5,78 \Omega$ mit einer Sensitivität von 80,8% und einer Spezifität von 100% (AUC 0,94, $p=0,001$) (Abbildung 46 und 47).
2. Anhand des „cut-off“-Wertes für den PI: für den LIMA-RIVA-Bypass lag der „cut-off“-Wert des Widerstands bei $5,57 \Omega$ mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 78,6% (AUC 0,82, $p<0,001$) sowie für die Venenbypässe bei $8,45 \Omega$ mit einer Sensitivität von 81,3% und einer Spezifität von 100% (AUC 0,953, $p=0,001$) (Abbildung 48 und 49)

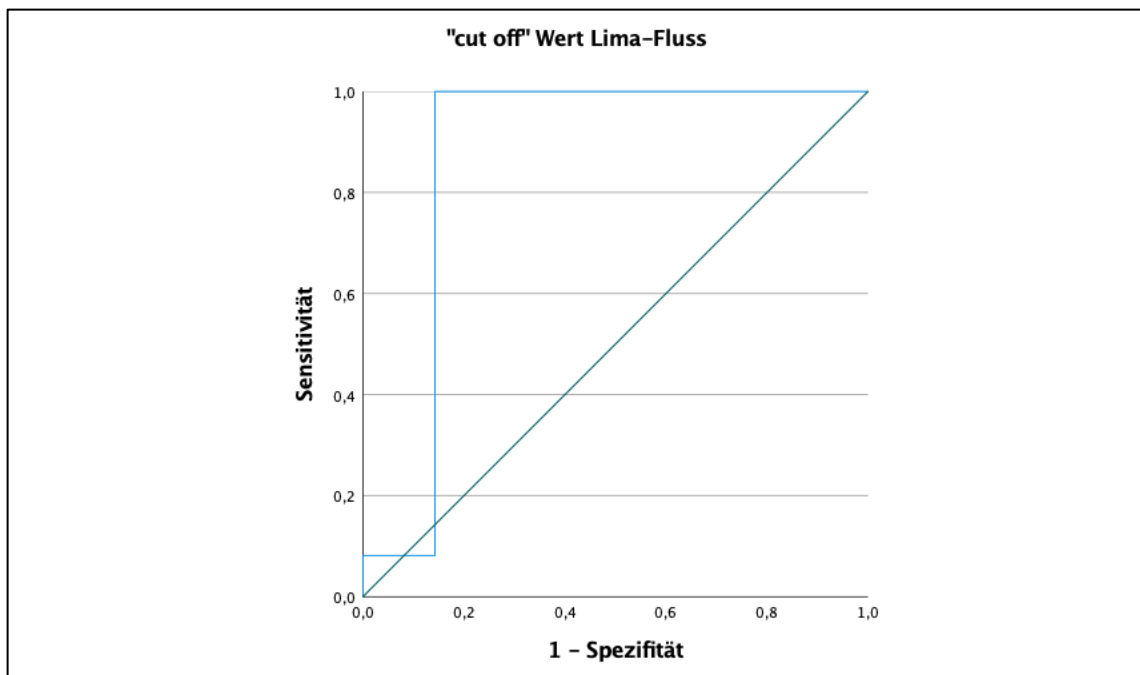


Abbildung 46: ROC-Kurve für den Widerstand in LIMA-RIVA Bypass anhand des "cut off"-Wertes des Flusses in LIMA-RIVA Bypass

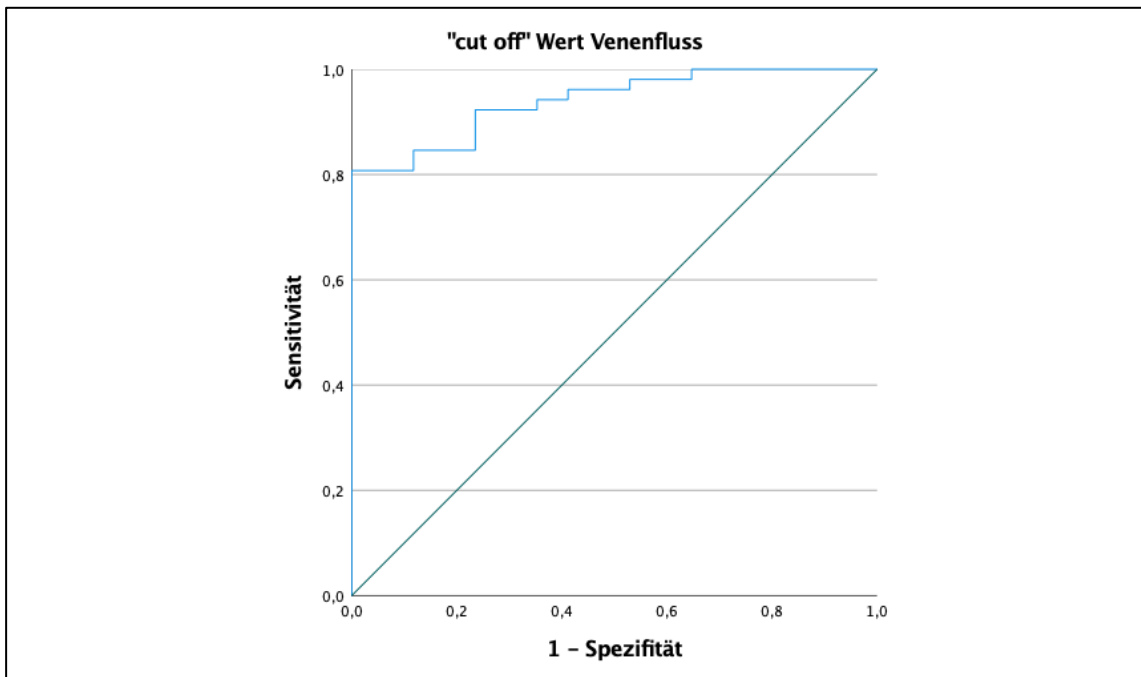


Abbildung 47: ROC-Kurve für den Widerstand in Venenbypass anhand des "cut off"-Wertes des Flusses in Venenbypass

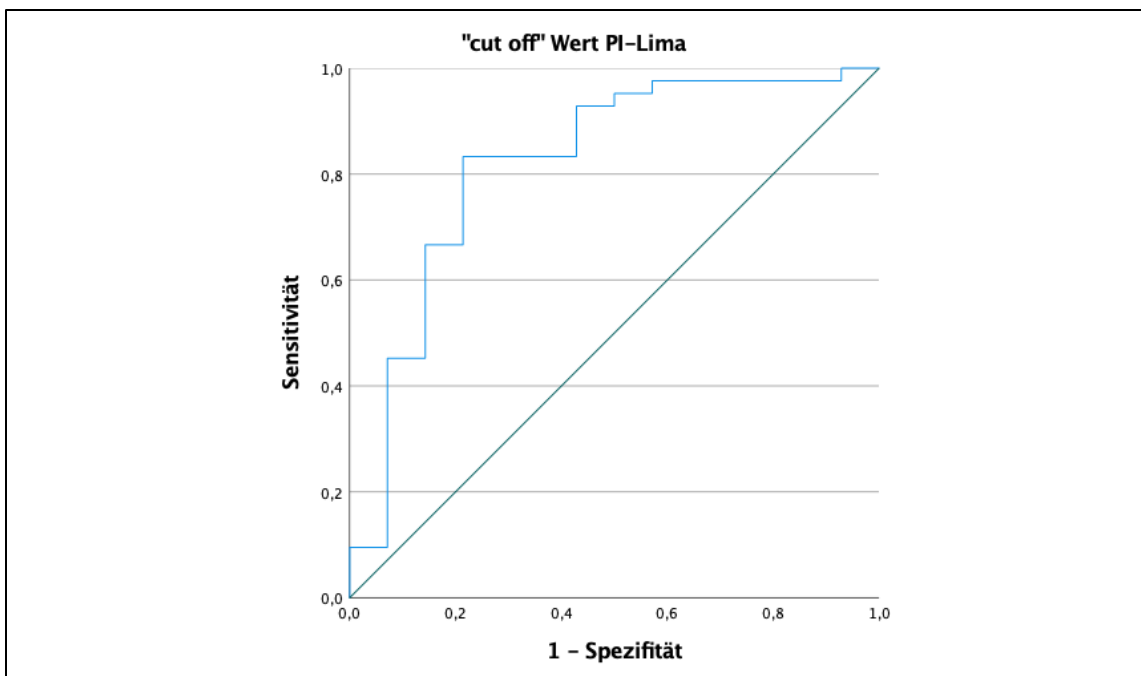


Abbildung 48: ROC-Kurve für den Widerstand in LIMA-RIVA Bypass anhand des "cut off"-Wertes des PI in LIMA-RIVA Bypass

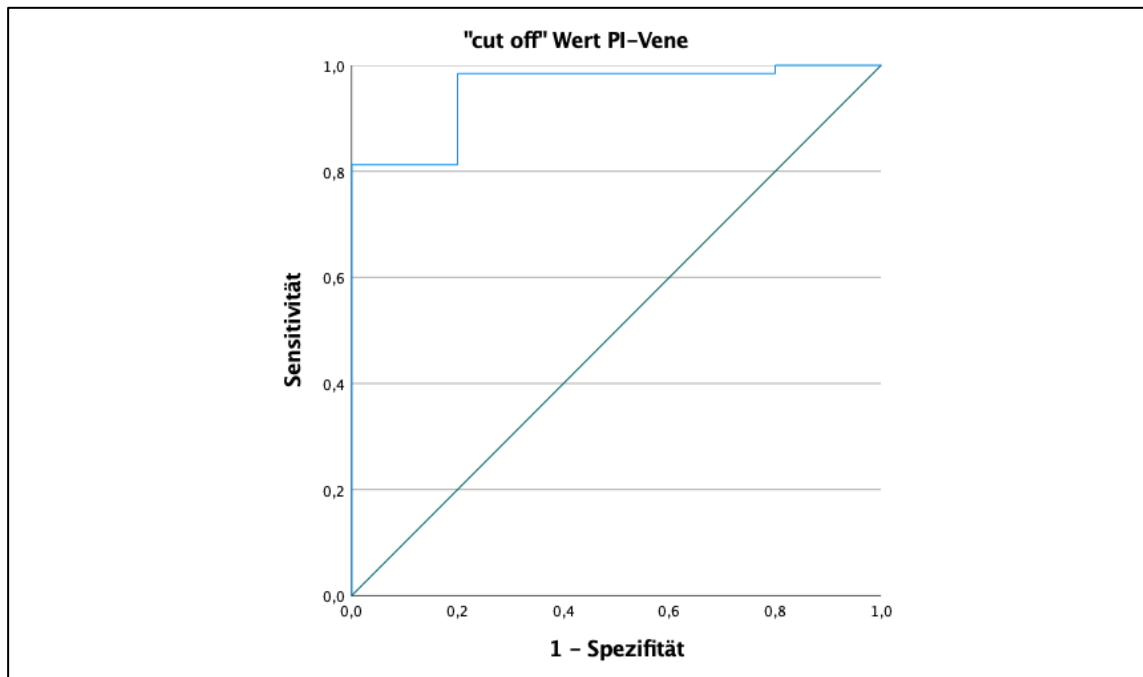


Abbildung 49: ROC-Kurve für den Widerstand in Venenbypass anhand des "cut off"-Wertes des PI in Venenbypass

Mittels einer multiplen Regressionsanalyse konnte kein Einfluss der Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, BMI, Nebenerkrankungen, Symptome, präoperative Medikation) auf dem Widerstand festgestellt werden ($p = 0,683$).

Des Weiteren wurden die Werte des Bypassflusses, des Pulsatilitätsindex (PI), des akustischen Kopplungsindex (ACI), des diastolischen Füllungsindex (DF) sowie des Widerstands (R) nach Versorgungsgebiet gegenübergestellt (Mittelwerte in Tabelle 12).

Bypässe (n)	Fluss	PI	ACI	DF	R
LIMA – RIVA (56)	57,0±33,5	2,54±1,54	66,6±16,7	66,1±10,4	5,37±4,83
VSM – RD (7)	50,7±14,1	2,89±0,96	69,6±19,7	64,6±8,83	8,99±4,33
VSM – RCX (32)	63,8±34,6	2,89±2,31	75,7±15,1	60,8±9,82	7,43±10,6
LRA – RCX (13)	70,2±35,0	2,18±1,28	62,5±14,1	61,7±6,16	5,09±8,52
VSM – RCA (30)	72,8±40,4	2,36±1,46	73,5±16,8	57,7±10,5	5,66±8,42

Tabelle 12: Mittelwerte nach Versorgungsgebiet

Es konnte ein höherer diastolischer Füllungsindex im Bereich des LIMA-RIVA-Bypasses in Vergleich zu den anderen Bypässen bis auf Vene auf den RD festgestellt werden (VSM-RCX $p=0,004$, LRA-RCX $p=0,017$, VSM-RCA $p<0,001$, VSM-RD $p=0,661$).

Der Widerstand war statistisch signifikant höher in der Gruppe Vene auf RD gegenüber allen anderen Bypassgruppen (LIMA-RIVA $p=0,008$, VSM-RCX $p=0,044$, LRA-RCX $p=0,046$, VSM-RCA $p=0,021$).

Der akustische Kopplungsindex war in der Gruppe Vene auf RCX höher, wenn sie der Gruppe LIMA auf RIVA bzw. LRA auf RCX gegenübergestellt wurde ($p=0,016$ und $p=0,021$ entsprechend). Für den Bypassfluss und den PI konnte man keinen statistischen Unterschied feststellen (Tabelle 13).

p-Wert	Fluss	PI	ACI	DF	R
LIMA-RIVA vs VSM-RCX	0,272	0,764	0,016	0,004	0,842
LIMA-RIVA vs VSM-RD	0,974	0,131	0,773	0,661	0,008
LIMA-RIVA vs LRA-RCX	0,225	0,087	0,560	0,017	0,078
LIMA-RIVA vs VSM-RCA	0,093	0,126	0,116	0,000	0,069
VSM-RCX vs VSM-RCA	0,564	0,152	0,563	0,180	0,128
VSM-RCX vs LRA-RCX	0,515	0,126	0,021	0,812	0,115
VSM-RCX vs VSM-RD	0,578	0,304	0,378	0,707	0,044
LRA-RCX vs VSM-RD	0,275	0,097	0,699	0,643	0,046
LRA-RCX vs VSM-RCA	0,948	0,845	0,093	0,202	0,865
VSM-RCA vs VSM-RD	0,259	0,138	0,506	0,118	0,021

Tabelle 13: Vergleich nach Versorgungsgebiet mit Signifikanzkoeffizient

Leichte Schwankungen des Mitteldrucks während der Messzeitpunkte ermöglichten weitere Vergleiche der Flusseigenschaften. Es wurden zwei Messzeitpunkte verwendet. Ersterer war beim niedrigsten Mitteldruck und der zweite war beim höchsten Mitteldruck (Mitteldruckdifferenz ΔP $8,71 \pm 6,9$ mmHg, $p < 0,001$). Es konnte nur für den Bypassfluss einen statistisch signifikanten Unterschied gefunden werden ($p = 0,015$), für den PI, den DF und den Widerstand konnte kein Unterschied gefunden werden ($p = 0,135$; $p = 0,444$ und $p = 0,076$ entsprechend). Die TTFM-Signalqualität beider Messzeitpunkte war nicht unterschiedlich (ACI der ersten Messung $60,0 \pm 16,6$; ACI der zweiten Messung $60,6 \pm 18,4$; $p = 0,798$).

Eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Bypassflusses vom arteriellen systemischen Mitteldruck wurde mittels einer linearen Regression nur im Bereich des LIMA-RIVA-Bypasses nachgewiesen ($R^2 = 0,124$; $p = 0,008$; $f = 0,37$) (Abbildung 50). Der Regressionskoeffizient B zeigte eine Erhöhung des Bypassflusses um 0,8 ml, wenn der Mitteldruck um 1 mmHg stieg. Im Bereich des VSM-RCX, LRA-RCX sowie des VSM-RCA-Bypasses konnte keine statistische Abhängigkeit gefunden werden ($R^2 = 0,04$; $p = 0,272$; $R^2 = 0,023$; $p = 0,625$ und $R^2 = 0,02$ und $p = 0,461$ entsprechend) (Abbildung 51 -53).

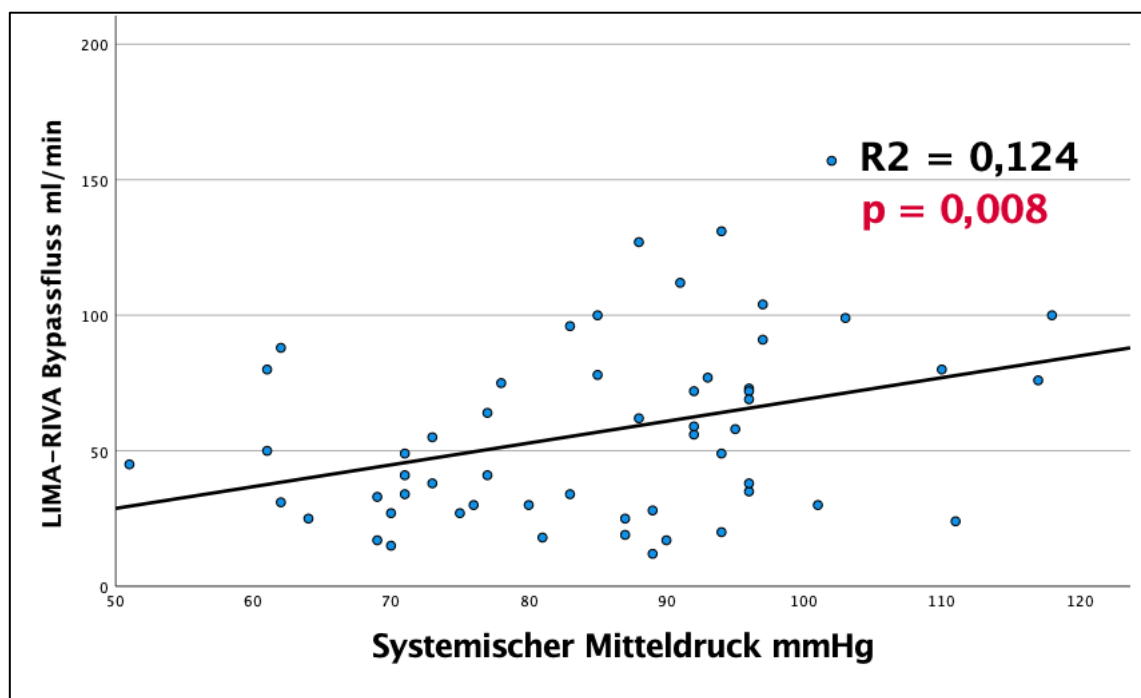


Abbildung 50: Abhängigkeit des Flusses vom Mitteldruck bei LIMA-RIVA-Bypässen

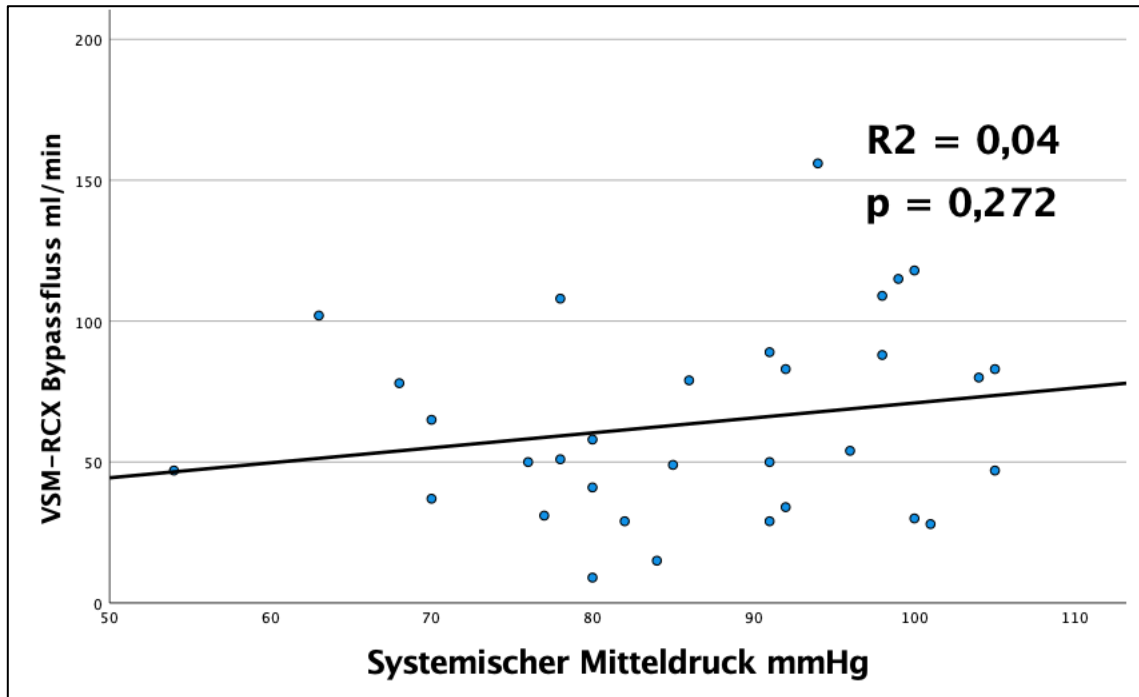


Abbildung 51: Abhängigkeit des Flusses vom Mitteldruck bei VSM-RCX-Bypässen

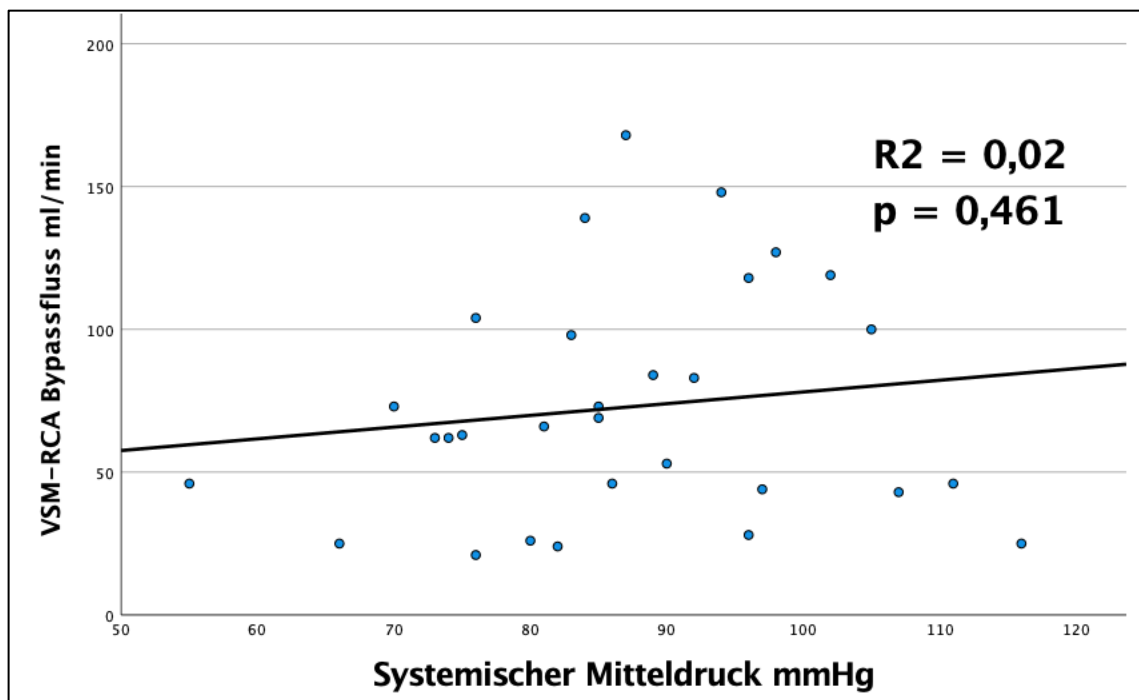


Abbildung 52: Abhängigkeit des Flusses vom Mitteldruck bei VSM-RCA-Bypässen

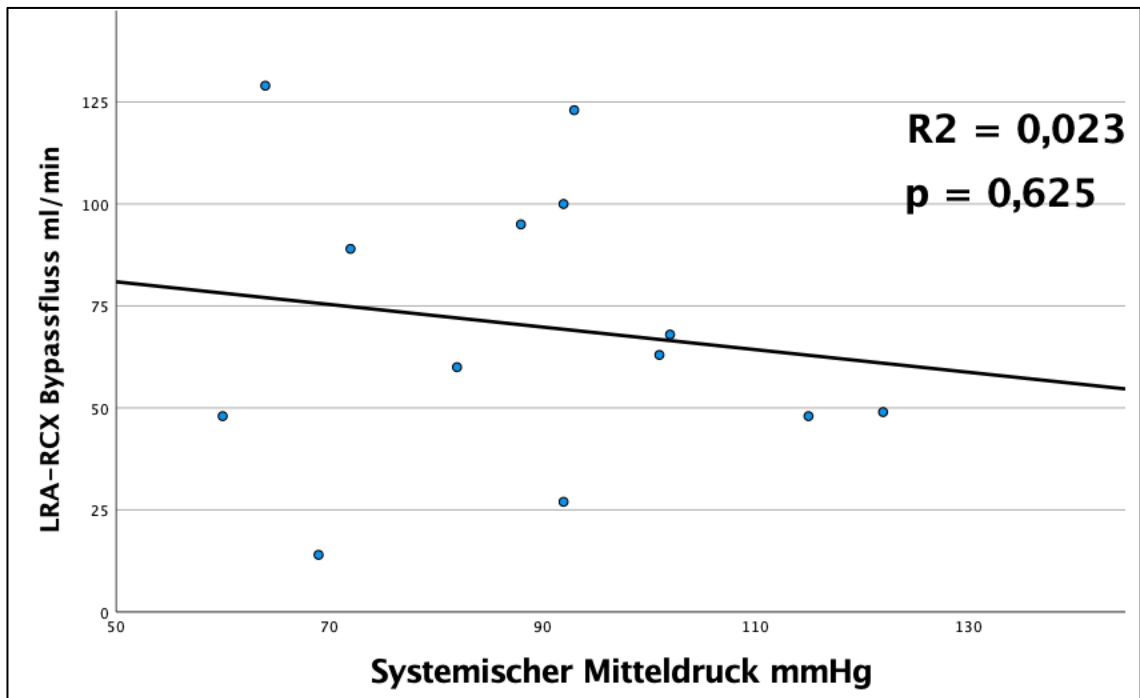


Abbildung 53: Abhängigkeit des Flusses vom Mitteldruck bei LRA-RCX Bypässen

7.7 Flusseigenschaften des „T-Grafts“ zwischen der linken und der rechten Arteria mammaria interna

Eine weitere Gruppe von 264 Patienten wurde untersucht, bei denen eine isolierte Bypass-Operation unter Verwendung beider Arteriae mammae internae als Transplantat durchgeführt wurde. Bei allen diesen Patienten wurde ein „T-Graft“ hergestellt, was bedeutete, dass die rechte Arteria mammaria abgesetzt und als freies Transplantat proximal in die linke Arteria mammaria „End zu Seite“ angeschlossen wurde (Abbildung 54).

Der Patientenkollektiv hatte ein Durchschnittsalter von $68,4 \pm 9,3$ und die Mehrheit der Patienten waren männlich (217 Patienten, 82,2%). Es wurden drei Messungen als Routinekontrolle durchgeführt. Eine erste Messung wurde am Stamm der LIMA durchgeführt, die zweite und dritte Messung wurden distal der „T-Anastomose“ am LIMA- und RIMA-Schenkel entsprechend durchgeführt (Abbildung 55).

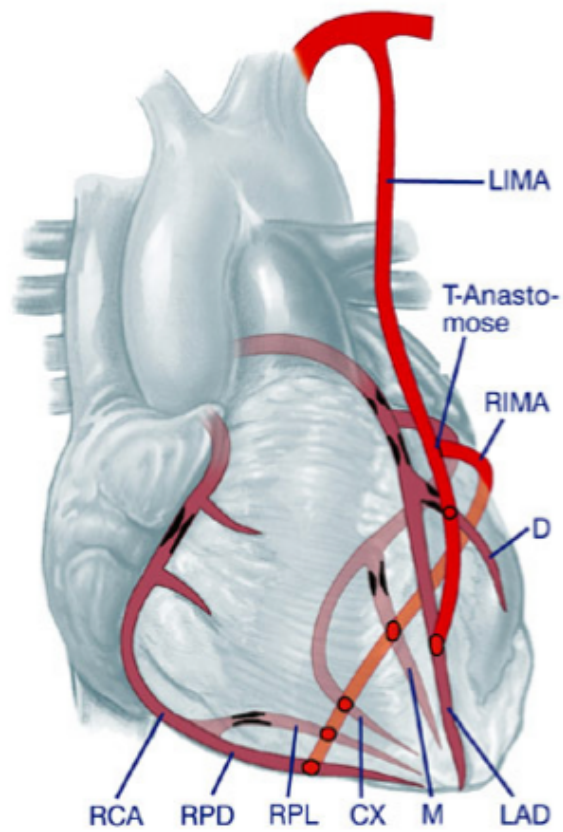


Abbildung 54: Schematische Darstellung der "T-Graft", LIMA - linke Arteria mammaria

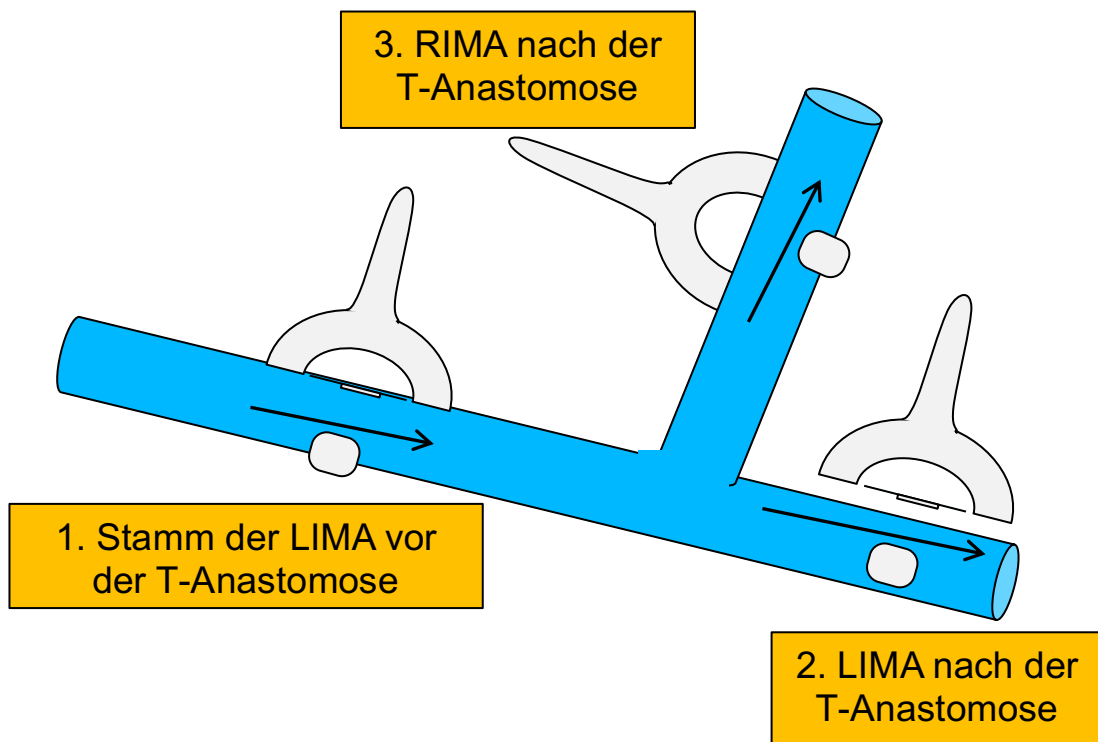


Abbildung 55: Schematische Darstellung der Messungen an der "T-Graft" mit Positionen der TTFM-Sonden

Zusätzlich zum Fluss- und PI-Wert wurden der Bedarf einer postoperativen Rekoronarographie, einer erneuten Revaskularisation sowie die 30-Tage-Mortalität beobachtet. Die Indikation für die Re-Koronarographie wurde klinisch anhand des CKMB-Wertes (Cut-off-Wert >72 U/I), einer hämodynamischen Instabilität mit steigendem Katecholaminbedarf, Rhythmusstörungen sowie der EKG-Veränderungen passen zu einer frischen Myokardischämie gestellt.

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der LIMA und RIMA in der Zahl der distalen Anastomosen pro Transplantat bei einer gesamten Zahl der distalen Anastomosen von $3,02 \pm 0,71$ festgestellt werden (LIMA $1,22 \pm 0,42$; RIMA $1,80 \pm 0,61$; $p < 0,001$). Die Werte für den Bypassfluss und PI sind in Tabelle 14 dargestellt.

	Stamm der LIMA	LIMA nach „T“	RIMA nach „T“
Mittlerer Bypassfluss	91,4±59,4	58,2±50,1	57,2±49,2
PI	1,3±0,69	1,84±1,26	1,39±1,11

Tabelle 14: Mittlerer Bypassfluss und PI-Werte um die T-Graft-Anastomose

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied des PIs zwischen der 1. und 2. Messung sowie zwischen der 2. und 3. Messung festgestellt werden (jeweils $p < 0,001$). Zwischen der 1. und 3. Messung gab es keinen Unterschied des PIs ($p = 0,271$). Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim mittleren Bypassfluss zwischen der 1. Messung und der Summe aus 2. und 3. Messung (Stamm der LIMA vor der „T-Anastomose“ $91,4 \pm 59,4$; LIMA+RIMA nach der „T-Anastomose“ $115,4 \pm 95,3$; $p < 0,001$). Mit einer Korrelation nach Bravais-Pearson konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Pearson Korrelationskoeffizient $R = 0,869$; $p < 0,001$) für den mittleren Bypassfluss gezeigt werden (Abbildung 56). Der summierte Fluss von LIMA und RIVA nach der T-Anastomose lag bei 71,6% der Patienten ($n = 189$) über dem Fluss am Stamm der LIMA vor der T-Anastomose. Nur bei 2,7% der Patienten ($n = 7$) war der summierte Fluss der LIMA und der RIVA nach der „T-Anastomose“ gleich mit dem Fluss des Stammes der LIMA vor der „T-Anastomose“. Bei 25,7% der Patienten ($n = 68$) war der Fluss der LIMA vor der „T-Anastomose“ größer.

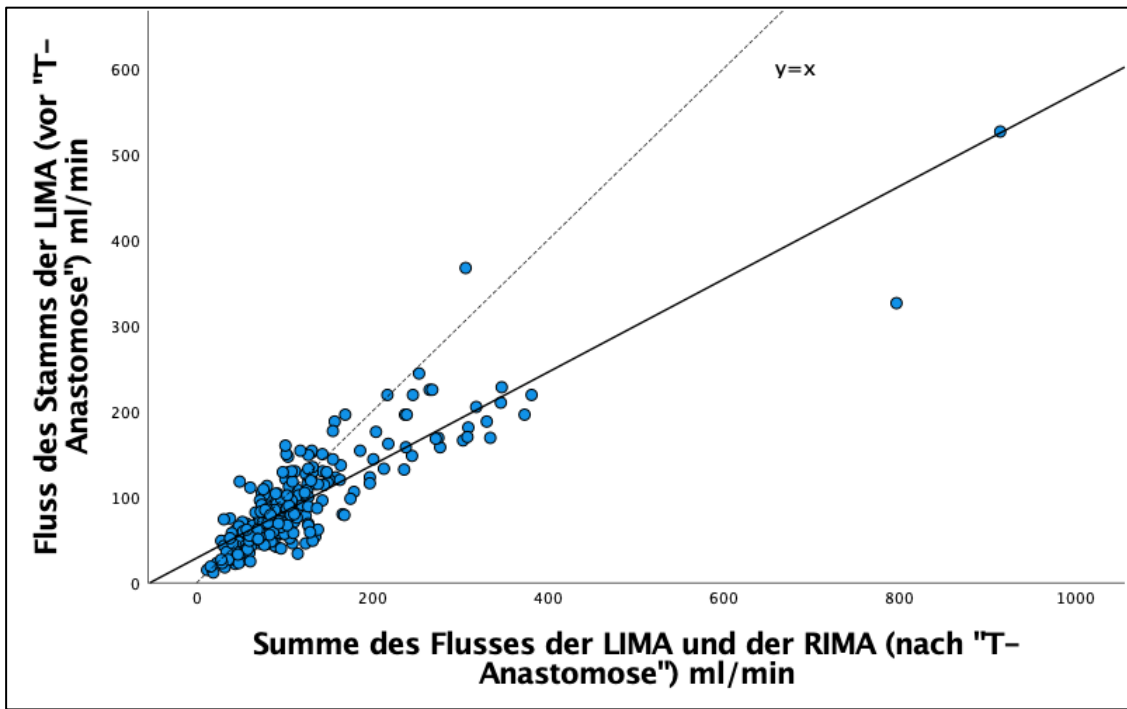


Abbildung 56: Korrelation des Flusses des Stamms der LIMA und der Summe LIMA + RIVA. Die gepunktete Linie zeigt eine perfekte Überlappung vom gesamten LIMA-Fluss und Fluss LIMA + RIVA.

Eine Abhängigkeit zwischen dem Fluss im Stamm der LIMA bzw. dem summierten Fluss der LIMA und der RIMA nach der „T-Anastomose“ und der Zahl der distalen Anastomosen konnte mittels einer linearen Regression in der gesamte Gruppe nicht festgestellt werden ($R^2=0,01$; $p=0,08$ für beide Fälle) (Abbildung 57 und 58).

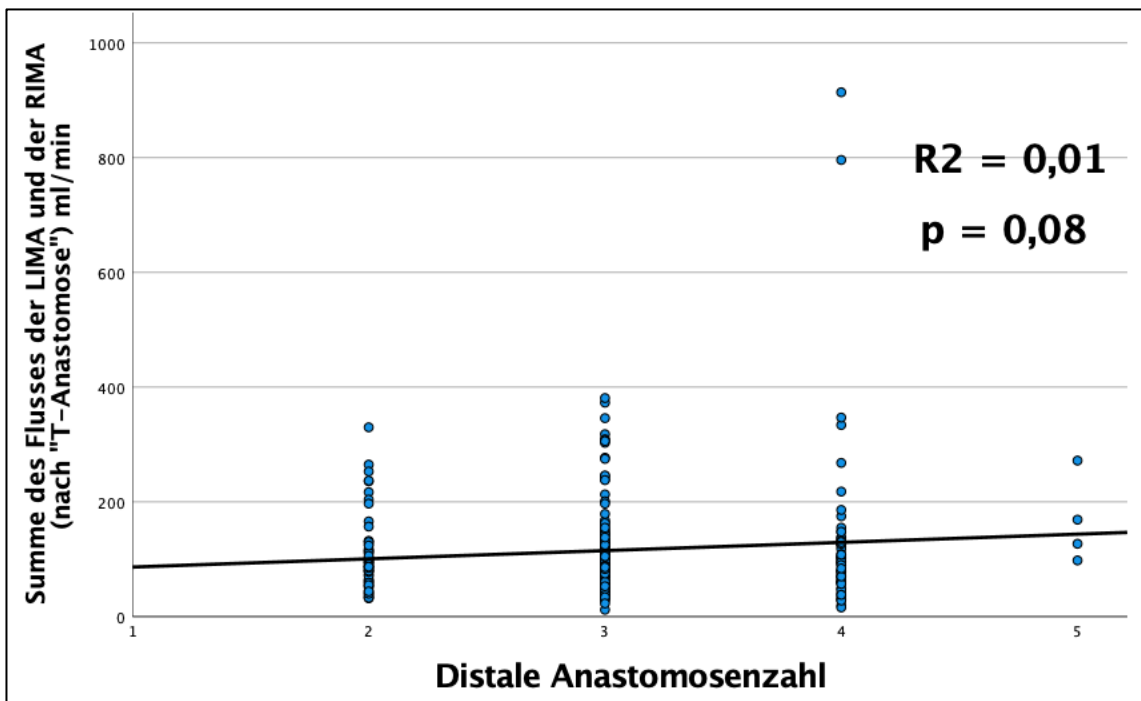


Abbildung 57: Abhängigkeit der Summe des Flusses der LIMA und der RIMA von der Zahl der distalen Anastomosen

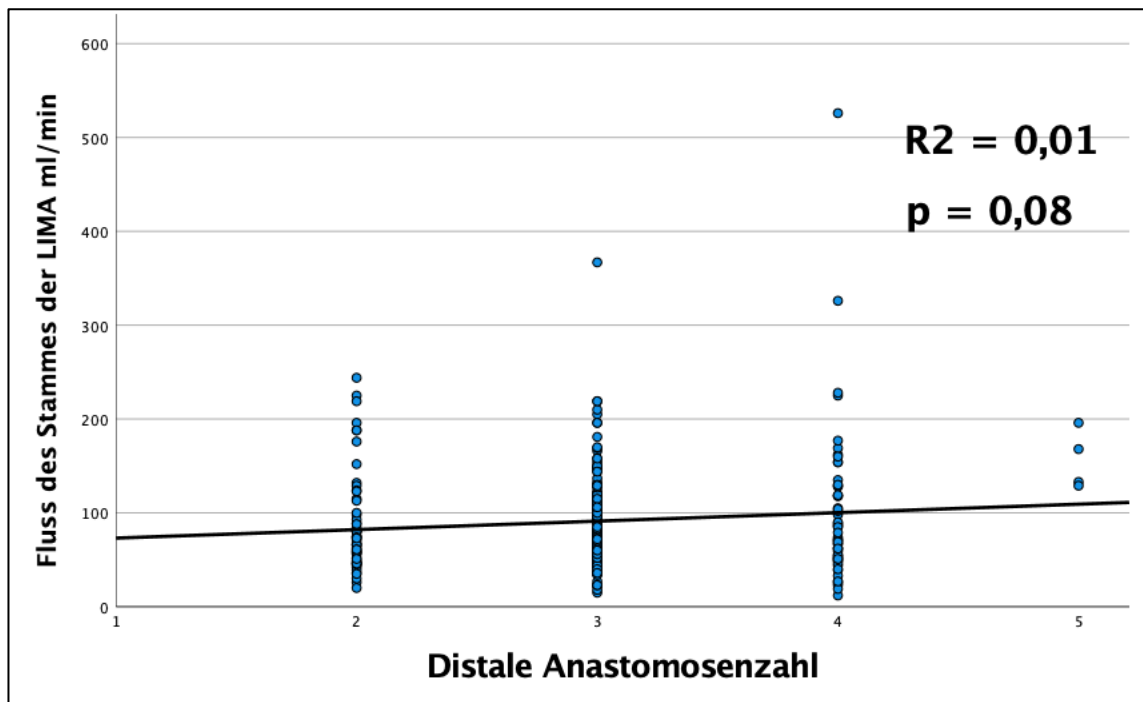


Abbildung 58: Abhängigkeit des Flusses des Stammes der LIMA von der Zahl der distalen Anastomosen

Bei acht Patienten (3%) wurde postoperativ einer Herzkatheteruntersuchung (HKU) notwendig. Davon brauchten vier Patienten (1,5%) eine erneute Revaskularisation. Vom gesamten Kollektiv starben perioperativ neun Patienten (3,6%).

Verglich man diese 8 Patienten mit dem übrigen Kollektiv konnte ein signifikanter Unterschied im PI der RIMA nach der „T-Anastomose“ gefunden werden. Ebenso gab es einen signifikanten Unterschied beim PI der LIMA nach der „T-Anastomose“, wenn die Gruppe der Patienten mit postoperativ erneuter Revaskularisation der Gruppe der Patienten ohne postoperative Revaskularisation gegenübergestellt wurde. Zwischen den verstorbenen und den überlebenden Patienten konnte kein Unterschied gefunden werden (Tabelle 15 - 17).

Herzkatheteruntersuchung	ja	nein	p
LIMA Stamm mittlerer Bypassfluss ml/min	69,8±35,2	92,1±59,9	0,25
LIMA Stamm PI	1,18±0,72	1,3±0,69	0,39
LIMA nach T mittlerer Bypassfluss ml/min	51,1±37,7	58,4±50,5	0,67
LIMA nach T PI	1,25±0,69	1,86±1,27	0,14
RIMA nach T mittlerer Bypassfluss ml/min	39,9±17,1	57,8±49,8	0,26
RIMA nach T PI	0,78±0,43	1,41±1,12	0,04

Tabelle 15: Unterschied im mittleren Fluss und dem PI bei Patienten mit postoperativer Herzkatheteruntersuchung, T – „T-Anastomose“

Erneute Revaskularisaation	ja	nein	p
LIMA Stamm mittlerer Bypassfluss ml/min	59,6±31,3	91,9±59,7	0,19
LIMA Stamm PI	1,08±0,32	1,3±0,7	0,6
LIMA nach T mittlerer Bypassfluss ml/min	33,8±21,1	58,6±50,3	0,24
LIMA nach T PI	0,88±0,21	1,85±1,27	0,049
RIMA nach T mittlerer Bypassfluss ml/min	36,5±16,5	57,6±49,5	0,31
RIMA nach T PI	0,68±0,31	1,4±1,11	0,07

Tabelle 16: Unterschied im mittleren Fluss und dem PI bei Patienten mit erneuter Revaskularisation

Gestorben	ja	nein	p
LIMA Stamm mittlerer Bypassfluss ml/min	87,0±54,2	91,6±59,7	0,82
LIMA Stamm PI	1,08±0,32	1,3±0,7	0,17
LIMA nach T mittlerer Bypassfluss ml/min	60,6±54,6	58,1±50,0	0,89
LIMA nach T PI	1,66±1,47	1,85±1,26	0,66
RIMA nach T mittlerer Bypassfluss ml/min	53,4±51,5	57,4±49,5	0,81
RIMA nach T PI	1,28±1,13	1,39±1,11	0,78

Tabelle 17: Unterschied im mittleren Fluss und dem PI bei gestorbenen Patienten

8 Diskussion

8.1 Allgemeines

Die aortokoronare Bypass-Operation ist bis heute der am häufigsten vorgenommene Eingriff in der Herzchirurgie. Nach dem letztem deutschem Herzbericht wurden 37.984 Bypass-Operationen als isolierte sowie kombinierte Eingriffe durchgeführt, was 40,9% aller Herzoperationen deutschlandweit ausmacht (Deutsche Herzstiftung, 2022). Neben den unterschiedlichen Techniken der koronaren Revaskularisation (mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine, minimale extrakorporale Zirkulationskreisläufe, überwiegend verwendete arterielle Transplantate, etc.), wird zunehmend die Bedeutung einer intraoperativen Kontrolle der angelegten Bypassgrafts diskutiert, um eine perioperative Komplikation aufgrund eines früheren Transplantatversagens zu erkennen bzw. zu beseitigen (Thujs DJFM, 2019) (Taggart D, 2020). Die intraoperative Transplantatevaluierung wurde in den Leitlinien für die Myokardrevaskularisation der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) und der European Society of Cardiology (ESC) von 2010 als Teil der evidenz basierten technischen Empfehlungen für die koronare Bypasschirurgie mit einem sehr hohen Grad empfohlen, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz dazu bis heute gering ist (Empfehlung der Klasse I, Evidenzgrad C) empfohlen (Kolh P, 2010). Zur optimalen Technik zur Beurteilung der Transplantatdurchgängigkeit wurde entsprechend auch nicht detaillierter Stellung bezogen. Die intraoperative Transit-time-Flussmessung wurde dann methodisch in der Leitlinien zur koronare Bypassrevaskularisation von 2014 sowie 2018 dezidiert empfohlen (Klasse IIa, Evidenzgrad B) (Windecker S, 2014) (Neumann FJ, 2019). Dies insbesondere, da sich die TTFM als eine sichere, einfach reproduzierbare, schnelle sowie wenig invasive Methode bewährt hat, die eine optimale intraoperative Transplantatkontrolle ermöglicht (Takami Y, 2018).

Ziel dieser Studie war es, die Möglichkeiten sowie die Limitationen der intraoperativen TTFM durch verschiedene methodische Ansätze genauer zu evaluieren.

8.2 Patientenkollektiv

Nach den präoperativen Charakteristika unterschied sich unsere Patientengruppe nicht wesentlich von den untersuchten Patientenkollektiv in anderen Studien (Taggart D, 2020) (De Leon M, 2020) (Jokinen JJ, 2011).

8.3 Auswirkung des Stenosegrades der nativen Koronargefäße auf die TTFM

Allgemein gilt, dass eine Stenose hämodynamisch relevant ist, wenn eine Reduktion von mehr als 70% des Lumens der Koronararterie in der Herzkatheteruntersuchung diagnostiziert wird. Im Rahmen einer koronaren Mehrgefäßerkrankung sollte diese dann auch revaskularisiert werden (Al-Lamee R, 2018). In den letzten Jahren hat zudem die fraktionelle Flussreserve (FFR) als alternative Methodik einen festen Platz in der Stenosegraduierung erhalten. Die Bedeutung beider Methoden in Bezug auf die hämodynamische Relevanz und der Konsequenz zur Revaskularisation wurde in vielen großen Studien thematisiert. Während für die PCI die Bedeutung der FFR mittlerweile recht gut herausgearbeitet wurde, gilt für die operative Revaskularisation die Stenoseeinschätzung mittels Herzkatheteruntersuchung bis heute weiterhin als die Methode der Wahl (Al-Lamee R., 2017) (Fearon W.F., 2022). Heyndrickx et al. konnten einen Anteil von 20% an hämodynamisch nicht signifikanten Stenosen in der Gruppe angiographischer Stenosen von 70-90% mit einer Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) im FAMOUS-NSTEMI Trial feststellen (Heyndrickx GR, 2016). Im von uns untersuchten Patientenkollektiv wurde die Indikation zur koronaren Revaskularisation nur anhand der angiographischen Morphologie der Koronarstenosen gestellt. Es könnte daher spekuliert werden, dass ca. 20% der von uns angelegten Bypässe, die auf ein angiographisch signifikant stenosiertes Gefäß angelegt wurden, einen deutlichen Konkurrenzfluss haben könnten. Aufgrund dessen könnte man theoretisch einen deutlichen Unterschied in der TTFM zwischen Bypässen, die auf ein stenosiertes Gefäß und solchen, die auf ein verschlossenes Koronargefäß angelegt wurden erwarten. Die vorliegenden Daten konnten das teilweise bestätigen. Zwar konnte für den Bereich des LIMA-RIVA-Bypasses ein signifikant besserer PI und ein höherer Bypassfluss in der Gruppe mit proximal verschlossenem RIVA gefunden werden. Jedoch konnte dies bei den Venenbypasses, die auf eine okkludierte RCA angelegt wurden, nicht gleichermaßen bestätigt werden. Nur eine Patienten-Subgruppe, bei denen der Venenbypass auf den Ramus interventrikularis posterior (RIVP) angelegt wurde, zeigte einen höheren Bypassfluss und einen geringeren PI, wenn das Gefäß proximal verschlossen war. Das Versorgungsgebiet des RCX konnte wegen einer zu geringeren Zahl an okkludierten Nativgefäßen im vorliegenden Patientenkollektiv nicht ausreichend beurteilt werden. In der Literatur findet man zwar eine Korrelation zwischen Bypassfluss und Stenosegrad der nativen Gefäße, nichts desto trotz wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem PI und der Stenose der nativen Gefäße in allen Versorgungsgebieten nicht gefunden (An K, 2019). Gestrich et al. konnten

nachweisen, dass die kollaterale Zirkulation, klassifiziert nach Rentrop, keinen Einfluss auf die Hämodynamik der Bypässe, gemessen mit TTFM hatte, die auf eine okkludierte Koronararterie unabhängig des Versorgungsgebiets angelegt sind (Gestrich C, 2019). Deswegen wird vermutet, dass im Bereich des RIVA, wo eine deutlich größere transmyokardiale Spannung im Vergleich zur rechten Kammer herrscht (Amin S, 2018), der Konkurrenzfluss der nativen Koronargefäße eine größere Rolle bei der Hämodynamik des Bypassflusses spielen könnte. In diesem Sinne ist der PI als ein Marker des höheren Konkurrenzflusses signifikant niedriger in der Gruppe mit okkludiertem RIVA. In der Subgruppe der Patienten, bei denen der Venenbypass auf dem RIVP angelegt wurde, konnte das deutlich kleinere Abflussgebiet im Vergleich zum Stamm der RCA eine ähnliche Rolle in der Hämodynamik spielen. Im kleineren Abflussgebiet herrscht ein erhöhter Widerstand. Aufgrund dessen ist das PI bei gleichzeitig vorhandenem Konkurrenzfluss erwartungsgemäß höher, bzw. deutlich niedriger, wenn das Nativgefäß okkludiert ist. Was den MBF in diesen beiden Gebieten betrifft, wurde trotz des klar erkennbaren Flussunterschieds zwischen stenosierten und verschlossenen Koronargefäßen das Signifikanzniveau nicht ganz erreicht. Wir führen das darauf zurück, dass eine statistische Signifikanz wegen mangelnder Probandenzahl nicht erreicht werden konnte (okkludierte RIVA n=10, okkludierte RCA n=6).

In Anbetracht des nicht signifikanten MBF-Unterschieds zwischen stenosierten und okkludierten in der RCA-Gruppe könnten auch die unterschiedlichen strukturellen und physiologischen Eigenschaften der Venen ein Grund sein (Amin S, 2018) (Kim KB, 2020). Die Venenklappen sowie der Venendiameter spielen eine große Rolle, sodass bei den Venenbypässen im Vergleich zu den arteriellen Bypässen der Bypassfluss größer und weniger vom nativen koronaren Konkurrenzfluss beeinflusst ist (Niclauss L, 2020).

Noda et al. haben den Einfluss der fraktionellen Flussreserve (FFR) als Zeichen einer hämodynamischen Wirksamkeit der Stenosen auf die TTFM-Parameter des LIMA-RIVA-Bypasses untersucht. Sie konnten feststellen, dass die TTFM-Parameter von den präoperativen FFR-Werten stark beeinflusst werden (Noda M, 2020). Diese Ergebnisse konnten wir insofern bestätigen, als dass in unseren Untersuchungen sowohl der MBF als auch der PI des LIMA-RIVA-Bypasses von dem vorgeschalteten Stenosegrad der Nativgefäße abhängig waren. Mittels Regressionsanalyse konnten wir zudem näherungsweise zeigen für jedes Prozent Zunahme des Stenosegrades der MBF um 0,5 ml/min steigt, bzw. das PI um 0,01 abfällt.

8.4 Geschlechtsunterschiede der TTFM-Parameter

Nordgaard et al. haben in ihren Untersuchungen feststellen können, dass Venenbypasses bei Männern, unabhängig von der Technik der Koronarrevaskularisation (singulärer oder sequentieller Bypass) bzw. vom Zielgefäß, im Vergleich zu Frauen einen um ca. 9 ml/min höheren MBF aufweisen. Das Alter und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) beeinflussten ebenfalls signifikant den Bypassfluss (Nordgaard H(b), 2009). Sie erklärten dies damit, dass Männer im Durchschnitt sowohl größere Koronargefäße als auch eine größere Herzmuskelmasse hätten. In einer anderen Untersuchung konnten Amin S. et al feststellen, dass die Benutzung eines Venentransplantates im Vergleich zu einem arteriellen Graft mit einem höheren MBF verbunden war. Zudem war bei ihnen das männliche Geschlecht als unabhängige Kovariante mit einem höheren MBF assoziiert (Amin S, 2019). In unserer Studie konnten wir diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt bestätigen. Weder für den singulären LIMA-RIVA-Bypass noch für den gesamten Bypassfluss konnten wir einen geschlechtsspezifischen Unterschied finden. Männer hatten zwar auch in unserer Untersuchung einen geringgradigen höheren MBF, allerdings blieb dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Lee SW et al. untersuchten, welche Patientenfaktoren Auswirkung auf die intraoperative TTFM hatten. Sie konnten mittels einer linearen Regression feststellen, dass der BMI und die LVEF mit dem niedrigeren MBF des LIMA-RIVA-Bypasses statistisch signifikant assoziiert war. In der multiplen linearen Regression war nur der BMI signifikant mit dem LIMA-RIVA-MBF assoziiert (Lee SW, 2020). Ihre Erklärung dazu war, dass bei höherem BMI die Adipositas unmittelbare Veränderungen der koronararteriellen vasomotorischen Reaktionsfähigkeit zur Folge hätte und die Entwicklung einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit durch mikrovaskuläre Entzündungen wie die Sekretion von Adipokinen und proinflammatorischen Zytokinen aus dem Fettgewebe begünstigt würde. Dieser Zusammenhang zwischen BMI und TTFM könne darauf hindeuten, dass eine mit der Adipositas assoziierte metabolische Dysfunktion auch den koronaren Blutfluss beeinflusse, so Lee SW et al. Für das von uns untersuchte Patientenkollektiv konnten wir mittels linearer Regression weder für Männer noch für Frauen einen Einfluss der LVEF oder des BMI auf den gesamten Bypassfluss, auf den LIMA-RIVA-Bypassfluss oder auf den LIMA-RIVA-PI finden. In der multiplen linearen Regression (Geschlecht, LVEF, BMI und Ausprägung der koronaren Erkrankung als unabhängige Variablen) konnte nur eine statistisch signifikante Assoziation der Ausprägung der KHK auf den gesamten Bypassfluss festgestellt werden. Diese Variable wurde in den o.g. Studien nicht berücksichtigt. Aufgrund unserer Untersuchungen sehen wir zusammenfassend mehr das Ausmaß der

KHK und weniger die Myokardmasse des Herzens, das Geschlecht, die EF oder den BMI als wesentliche Determinante des Bypassflusses an.

8.5 Die postoperative Troponin- und CK-MB-Clearance und die TTFM

Der Troponin-Komplex (cTnT/cTnI/cTnC) bindet über seine cTnT-Komponente reversibel Tropomyosin in den Myofibrillen. Der Troponin-Komplex ist an der kalziumabhängigen Regulation der Aktin-Myosin-Interaktion während der Muskelkontraktion beteiligt. Nach einem Myokardinfarkt wird Troponin freigesetzt und kann im Patientenserum gemessen werden. cTnI und cTnT sind die bevorzugten Biomarker für die Diagnose eines Herzinfarktes (Thygesen K, 2018). Berichte über Erhöhungen der cTnI-Werte als Folge einer nichtkardialen Ischämie sind nicht bekannt. Aufgrund dessen wurde kardiales Troponin I in das vorliegende Patientenkollektiv als Biomarker einer perioperativen Herzmuskelschämie benutzt. In Tierexperimenten wurde festgestellt, dass die Serumkonzentration des cTnT und cTnI schneller auf normale Werte kam, wenn es sich um einen Infarkt mit ungestörter koronarer Zirkulation (nicht stenosierte Koronargefäße) handelte, als wenn ein klassischer thrombotischer Herzinfarkt vorlag (Clements P, 2010).

Die CK-MB ist hochlöslich, hat keine starken Bindungen mit dem Herzmuskelgewebe und wird daher mit schnellerer Kinetik extrahiert und abgebaut (Starnberg K, 2014). Zeitpunkt des maximalen postoperativen CK-MB-Wert ist eine Stunde, von Beginn der Reperfusion des Herzens (Peivandi AA, 2004). Vorausgesetzt, dass kein perioperativer Herzinfarkt auftritt, könnte der postoperative maximale CK-MB-Wert als Marker der globalen Myokardischämie während der Ischämiephase gesehen werden (Nakajama H, 2016). Unter selben Bedingungen könnte das auch für den postoperativen Troponinwert gelten, wobei der postoperative maximale Wert des Troponins im Vergleich mit der CK-MB 24 Stunden nach der Operation erreicht wird (Peivandi AA, 2004).

Während der Bypassoperation mit der Herz-Lungen-Maschine entsteht immer eine gewisse globale Myokardischämie, die von dem Ausmaß der KHK und der medikamentösen myokardialen Protektion abhängig ist. Hier wird postuliert, dass diese Ischämie in den Arealen mit stenosierten, zumindest aber okkludierten Koronargefäßen ausgeprägter ist. Zudem wird unter den Herzchirurgen immer wieder spekuliert, dass die postoperative Clearance der Ischämieparameter Troponin und CK-MB wesentlich vom Blutfluss über die Bypässe abhängig sein könnte. Anhand unserer Untersuchungen konnten wir allerdings keinen Einfluss des gesamten koronaren Bypassflusses oder des Blutflusses pro

Anastomose auf die Clearance des Troponins und der CK-MB finden. Des Weiteren gab es keinen Unterschied in der serologischen Clearance von Troponin oder CK-MB zwischen den Gruppen mit mehr oder weniger als 25 ml/min pro Anastomose („cut off“-Wert für den LIMA-RIVA-Bypass) sowie zwischen den Gruppen mit mehr oder weniger als 40 ml/min pro Anastomose („cut off“-Wert für Venenbypässe). Gründe für die Unabhängigkeit der Clearance der Ischämieparameter von dem Bypassfluss liegen in dem Zusammenwirken zahlreicher Faktoren wie Komplexität der KHK, Dauer der Aortenklemmzeit, Ausmaß der intrakardialen Kollateralbildung, Hypertrophie der Herzmuskulatur und Art der Kardioplegie. In jedem Fall und zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse aber die klinische Erfahrung, dass die durch die Ischämieparameter dokumentierte punktuelle Myokardnekrose in großen Teilen intraoperativ stattfinden und bei technisch einwandfreier Operation die Clearance aus dem Blut rasch und unabhängig vom Bypassfluss verläuft.

8.6 Die Koronarrevaskularisationstechnik und die TTFM

Obwohl mehrere klinische Studien gezeigt haben, dass die sequentielle Bypass-Transplantationstechnik hervorragende Langzeitergebnisse erzielt, bleibt diese Technik umstritten (Nordgaard H(b), 2009). An K et al. sehen einen Vorteil der sequentiellen Bypass-Transplantationstechnik dahingehend, dass der Aorta ascendens weniger manipuliert wird, das Bypassmaterial effizienter genutzt wird sowie die sequentiellen Bypasses mehr MBF aufweisen (An K, 2019). Die Kritiker der sequentiellen Technik betonen, dass bei einem Transplantatversagen eines sequentiellen Grafts gleich mehrere Myokardabschnitte betroffen und ischämisch bedroht seien. Hierzu erwidern wiederum die Befürworter der sequentiellen Technik, dass es durch die erhöhte Bypassflussrate durch mehrere distale Anastomosen zu einer Verhinderung der Proliferation der Gefäßintima vor allem in Venentransplantaten kommt, was im Vergleich zu singulären Bypässen zu einer besseren Nachhaltigkeit der sequentiellen Bypässe führen würde (Zhao Z, 2020). Die hierzu vorhandenen Studien fokussieren überwiegend auf den isolierten Vergleich der sequentiellen Bypassstransplantate mit den singulären, die die gleichen Koronargebiete versorgen (Li J, 2019) (An K, 2019) (Zhao Z, 2020). Im von uns untersuchten Patientenkollektiv wurden beide Koronarrevaskularisationstechniken anhand intraoperativer chirurgischer Daten, der postoperativen Herzenzymwerte sowie der TTFM-Werte verglichen. Bei den operativen Daten konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verwendung der RIMA (MBG 22 Patienten vs. SBG 7 Patienten), in der Zahl der

distalen Anastomosen (MBG 3,97 vs. SBG 2,72) sowie in der Zahl der proximalen Anastomosen (MBG 1,39 vs. SBG 1,67) gefunden werden. Die häufige Verwendung der RIMA in der MBG-Gruppe erklärt sich durch die grundsätzliche Tendenz in der Klinik, die koronare Revaskularisation zunehmend mit mehreren arteriellen Transplantaten durchzuführen. Der Zeitraum, in dem das behandelte Patientenkollektiv operiert wurde, fiel in diese Adaptationsphase. Das begrenzte Bypassmaterial bei dieser Technik führte dazu, dass mehrere distale Anastomosen mit einem arteriellen Transplantat durchgeführt wurden. Zum anderen benutzten viele Chirurgen, bei Patienten, die mehrere Bypässe benötigen, die sequentielle Versorgung, um weniger Bypassmaterial zu verwenden und die Operationszeit zu verkürzen. Das erklärt, warum in der MBG-Gruppe mehr distale Anastomosen angelegt wurden.

Im von uns untersuchten Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied des maximalen CK-MB-Werts oder des maximalen Troponin-Werts zwischen beide Techniken gefunden werden. Weiterhin konnte in beiden Gruppen keine Abhängigkeit der CK-MB vom gesamten Bypassfluss, von dem Fluss pro distale Anastomose oder von der Zahl der distalen Anastomosen identifiziert werden.

Takami Y et al. zeigten, dass der Fluss in einem singulären Bypass mit dem Fluss durch das distale Segment (End-zu-Seit-Anastomose) eines sequentiellen Bypasses vergleichbar war, selbst wenn das sequentielle Bypasstransplantat an eine Koronararterie mit großem Perfusionsareal anastomosiert war (Takami Y, 2018). Etwas Vergleichbares wurde von Li J et al. berichtet. Sie fanden keinen Unterschied im MBF der Bypässe zum RIVP, unabhängig davon ob sie als singuläre oder sequentielle Grafts (Endanschluss RIVP) angelegt waren (Li J, 2019). In Literatur findet man allerdings auch mehrere Studien, die zeigten, dass der sequentielle Koronarbypass mehr Fluss als der singuläre Bypass hatte sowie dass der Fluss stark abhängig von der Zahl der distalen Anastomosen war (Nordgaard H(b), 2009) (Takami Y, 2018) (Zhao Z, 2020).

In unserer Untersuchung konnten wir zwar auch etwas mehr Gesamtfluss über die Bypasses in der MBG-Gruppe messen (182 vs 163 ml/min), allerdings war dies nicht signifikant unterschiedlich, was bedeutet, dass der Gesamtbypassfluss durch die chirurgische Technik nicht nennenswert beeinflusst wird. Allerdings konnten wir auch in beiden Patientengruppen eine deutliche Abhängigkeit des gesamten Bypassflusses von der Zahl der distalen Anastomosen feststellen. Dieser Problemstellung kann daher auf dem Boden unserer Untersuchungen postuliert werden, dass die sequentielle und singuläre Bypassversorgung auf der Basis der intraoperativen Flussmessung gleichwertig sind.

8.7 Das Versorgungsgebiet und die TTFM

Die koronare Autoregulation bezeichnet die Anpassung des Widerstands der Koronargefäße an Blutdruckänderungen über einen weiten Bereich. Sie ist wesentlich für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Blutversorgung in verschiedenen Regionen und Schichten wie z. B. dem endokardialen oder epikardialen Myokard verantwortlich. Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) verursacht nicht nur eine systemische entzündliche Reaktion, sondern auch eine Hyperämie des Myokardes und eine passagere Dysfunktion des Koronarsystems, was zu einer Beeinträchtigung der Autoregulation führt (Nakajama H, 2016) und als Teil des Ischämie/Reperfusionsschadens gilt. Wegen der myokardialen Hyperämie sowie nach der Ischämiephase kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der TTFM-Parameter (Kieser TM, 2018). Hierzu korrespondierend wurde bei den Patienten, die eine Bypassoperation ohne HLM erhielten, ein signifikant geringerer MBF gemessen, als bei den Patienten, die mit der HLM operiert wurden (Takami Y, 2018). Der Widerstand der Venentransplantate (SVG) ist laut An K et al. unbedeutend und der MBF der SVG wird durch den Widerstand des Zielgefäßes bzw. Zielgebiets beeinflusst (An K, 2019). Aufgrund dessen haben die sequentiellen Bypässe weniger Widerstand als die singulären (Nordgaard H(b), 2009).

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wurde in allen Versorgungsgebieten unabhängig von der Art des Transplantates (LIMA, LRA, VSM) eine sehr starke Abhängigkeit des MBF von dem mit dem TTFM gemessenen Widerstand festgestellt. Ein weiterer Einfluss der Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, BMI, Nebenerkrankungen, Symptomen, präoperative Medikation) wurde nicht gefunden ($p=0,683$). Unabhängig von Versorgungsgebiet sollte wegen der oben erwähnten Studien sowie der von uns festgestellten Abhängigkeit der Bypasswiderstand als ein weiterer Parameter der intraoperativen Qualitätskontrolle der Bypassanastomosen bei den Patienten herangezogen werden, die sich einer Bypassoperation unterziehen. Anhand der „cut-off“-Werte für den MBF und den PI in den LIMA-RIVA- sowie in den Venenbypasses wird hier ein möglicher „cut-off“-Wert für den Bypasswiderstand vorgeschlagen. Die Werte werden anhand in der Literatur vorhanden „cut-off“-Werte für den Fluss (LIMA-RIVA Bypass > 20 ml/min, Venenbypässe > 40 ml/min) (Lehnert P, 2015) (Une D, 2013) bzw. für den PI (LIMA-RIVA Bypass < 3 , Venenbypässe < 5) (Amin S, 2019) (Jokinen JJ, 2011) (Di Giammarco G, 2017) vermutet. Der „cut-off“-Wert für den Widerstand des LIMA-RIVA-Bypasses läge demnach zwischen $5,57 \Omega$ (Sensitivität 81%, Spezifität 78,6%) und $6,54 \Omega$ (Sensitivität 85,7%, Spezifität 85,7%). Für Venenbypässe sollte er zwischen $5,78 \Omega$

(Sensitivität 80,8%, Spezifität 100%) und $8,45 \Omega$ (Sensitivität 81,3%, Spezifität 100%) liegen. Wegen der kleinen Zahl an LRA-Bypässen konnte hier kein „cut-off“-Wert vorgeschlagen werden. Hierzu und auch zur Verifizierung unserer o.g. Ergebnisse sind weitere Untersuchungen wünschenswert.

Der Transplantatfluss wird durch den Blutdruck am Ursprung des Transplantats (Aorta ascendens bei einem Venentransplantat, linke Arteria subclavia bei der LIMA) erzeugt und durch den Widerstand der distalen Bypassanastomose, des Abflussgebiets und hauptsächlich durch den Widerstand des Myokards (myokardiale Spannung) beeinflusst (Handa T, 2015). Das Flussmuster in einem Bypasstransplantat sollte daher wie der Fluss in den Koronararterien diastolisch sein (Satdhabudha O, 2017). Einige Studien zeigten, dass der systolische Blutdruck mehr Einfluss auf den MBF hat als der diastolische (Lee SW, 2020) (Noda M, 2020). In unserer Studie wurde sich nach dem Mitteldruck orientiert, da sich die Empfehlungen für die Durchführung der TTFM-Messungen ebenso am arteriellen Mitteldruck orientierten (Taggart D, 2020) (Gaudino M, 2003) (Filho HGL, 2016). Es konnte dazu festgestellt werden, dass sich der MBF des LIMA-RIVA-Bypasses auch bereits bei kleinen Änderungen des Mitteldruckes (Differenz ΔP $8,71 \pm 6,9$ mmHg, $p < 0,001$) änderte. Der Einfluss des arteriellen Mitteldrucks auf den PI, den Widerstand sowie den diastolischen Fluss konnte von den Untersuchungen bei so kleineren Änderungen nicht festgestellt werden, was sich von der Beobachtung von De Giammarco G et al. unterschied. Letztere fanden neben der MBF-Erhöhung auch eine Reduktion des PI (Di Giammarco G, 2017).

In unserer Studie konnte die Abhängigkeit des MBF vom Mitteldruck für den LIMA-RIVA-Bypass auch quantifiziert werden, als dass in der linearen Regression ein Anstieg von $0,8$ ml/min im MBF bei einer Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes von 1 mmHg abgeleitet werden konnte ($p = 0,008$). Die Abhängigkeit des MBF vom Mitteldruck konnte für den VSM-RCX-Bypass, den LRA-RCX-Bypass sowie den VSM-RCA-Bypass nicht gleichermaßen nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass alle Koronararterien (RIVA, RCX, RCA) unterschiedliche anatomische sowie hämodynamische Charakteristika in Bezug auf ihr Abflussgebiet sowie eine unterschiedliche Qualität des Koronarbettes haben und eine funktionstüchtige Autoregulation des Myokards vorliegt (De Leon M, 2020). Eine weitere Erklärung könnte sein, dass das unterschiedliche Graftmaterial verantwortlich für diese Ergebnisse ist. Die Arterien haben eine größere Elastizität im Vergleich zu den Venen und haben einen besseren Fluss in der Diastole – der „Windkessel-Effekt“ (Amin S, 2019). Es wird also vermutet, dass sich der LIMA-RIVA-Bypass aufgrund dieser überlegenden Elastizität an einen höheren Blutdruck besser anpassen könnte, was letztendlich in einem höheren MBF resultiert (Silva M, 2020).

In Literatur findet man mehrere Studien, die sich mit den TTFM-Parametern in unterschiedlichen Versorgungsgebieten beschäftigen. Der diastolische Fluß sollte unabhängig vom Typ des Bypassstransplantats (arteriell oder venös) sowie von der chirurgischen Technik (singuläre und sequentielle Bypässe), deutlich höher auf der linken Seite des Herzens im Vergleich zur rechten sein, da der transmyokardiale Druck auf der linken Seite den systolischen Koronarfluss mehr als rechts vermindert (Amin S, 2018) (Amin S, 2019). Dies konnte in unserer Studie nur teilweise bestätigt werden. Wir fanden einen deutlich höheren DF nur im Bereich des LIMA-RIVA-Bypasses, verglichen mit den anderen Versorgungsgebieten. Einen Unterschied des DF zwischen den RCX- und RCA-Gebieten konnten wir nicht zeigen. Was den Widerstand betrifft, herrscht ein höherer Widerstand im Bereich des RD verglichen mit den anderen Versorgungsgebieten. Das entspricht dem Befund von Nordgaard et al., die dieses Phänomen durch den kleineren Durchmesser sowie die kleinere periphere Flussreserve des RD erklärten (Nordgaard H(b), 2009).

In den hier aufgeführten Untersuchungen konnte kein statistischer Unterschied im MBF und im PI zwischen den Versorgungsgebieten festgestellt werden. Das unterscheidet sich von anderen Studien, die bei venösen Transplantaten einen größeren MBF bzw. einen größeren PI im selben Versorgungsgebiet im Vergleich mit Arterien fanden (Amin S, 2019) (Silva M, 2020) (Niclauss L, 2020). In unserer Studie hatten die venösen Bypässe zwar mehr Fluss als die arteriellen, aber kein Vergleich erreichte die statistische Signifikanz. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Überdimensionierung der TTFM-Sonden sein, da in einem solchen Fall eine Überschätzung des gemessenen MBF auftritt (Amin S, 2018). Da in unserer Studie die Größe der TTFM-Sonden optisch nach der Größe des gemessenen Gefäßes gewählt wurde, scheint das eine mögliche Erklärung für die Abweichung der Befunde zu sein.

8.8 Die „T-Graft“ und die TTFM

Die T-Graft-Konfiguration mit der linken und der rechten Arteria mammaria ermöglicht eine vollständige arterielle Revaskularisation. Ein deutlicher 10-Jahres-Überlebensvorteil wurde eindeutig bei multipler arterieller bzw. total arterieller Revaskularisation im ART-Trial nachgewiesen (Taggart DP, 2022). Im weiteren ermöglicht die T-Graft-Konfiguration eine sogenannte „aortic no touch technique“, die zur Reduktion von perioperativen Schlaganfällen führt (Rastan AJ, 2022). In unserer Klinik wurde mit steigender Tendenz für eine komplett arterielle Revaskularisation zunehmend die T-Graft-Konfiguration verwendet. Aufgrund dessen wurden die Möglichkeiten der TTFM-Messungen für diese

Revaskularisationstechnik in einem separaten Patientenkollektiv untersucht. In diesem Patientenkollektiv wurden signifikant weniger distalen Anastomosen mit der LIMA als mit der RIMA hergestellt. Dieses Ergebnis ist von der chirurgischen Technik nachvollziehbar, da die LIMA sequentiell nur für den RD und den RIVA genutzt werden kann. Andererseits können mit der RIMA die komplette Seiten- und Hinterwand des Herzens versorgt werden.

Wie beschrieben wurden für die T-Grafts drei Messungen durchgeführt und verglichen. Beim MBF konnte festgestellt werden, dass bei einer sehr starken Korrelation zwischen dem MBF des Stammes der LIMA (1. Messung) und der Summe des MBF der LIMA und der RIMA nach der T-Graft Anastomose (2. und 3. Messung), ein deutlicher Unterschied im absoluten Fluss bestand. In 71,6% der Fälle war die Summe des MBF der LIMA und der RIMA nach der „T-Graft“-Anastomose größer als der MBF des Stammes der LIMA. Nur in 2,7% der Fälle waren die MBF gleich. Der distale Teil der LIMA ist anatomisch dünner als der proximale und neigt mehr zu Spasmen, was zu einer relativen Überdimensionierung der TTFM-Sonde führen könnte. Die Überschätzung des gemessenen MBF an diesem Messpunkt könnte eine Erklärung dafür sein (Amin S, 2018). Eine statistisch signifikante Abhängigkeit des MBF von der distalen Anastomosenzahl konnte weder für den Stamm der LIMA noch für die Summe des MBF der LIMA und der RIMA nach der „T-Graft“-Anastomose festgestellt werden. Das widerspricht zunächst unseren sonstigen Beobachtung, dass der Gesamtbypassfluss bei den Patienten, die entweder singuläre oder sequentielle Bypasses bekommen haben, abhängig von der distalen Anastomosenzahl war. Mehrere Studien wiesen nach, dass bei sequentiellen Bypassen der MBF mit dem Zahl der distalen Anastomosen steigt (Nordgaard H(b), 2009) (An K, 2019). Etwas Ähnliches wurde auch für die gemischten T-Grafts (LIMA+Vene, LRA+Vene oder Vene+Vene) festgestellt (Di Giammarco G, 2017) (Filho HGL, 2016) (Takami Y, 2018). Eine T-Graft-Konfiguration mit der LIMA und der RIMA hat ein erhöhtes Risiko eines kompetitiven Flusses. Der Mechanismus des kompetitiven Flusses ist komplexer als beim singulären Transplantat, bei dem die Interaktion nur zwischen dem proximalen Zufluss und dem distalen Anastomosenabfluss besteht. Bei einem solchen sequentiell zusammengesetzten Bypass besteht eine Interaktion zwischen allen anastomosierten Ästen innerhalb des T-Graft-Versorgungsgebietes. Dies führt zu einer phasischen Verzögerung zwischen der Druckwelle in den Transplantaten und in den Koronararterien, insbesondere in den weiter entfernten, wie der rechten Koronararterie, vor allem, wenn sie moderat stenosiert sind (Glineur D, 2009) (Niclauss L, 2020). Dies erklärt, dass die zeitversetzte Verteilung des Flusses über die Anastomosen des T-Grafts am Bedarf des Myokards angepasst wird und dazu führt, dass kein signifikanter Anstieg des MBF mit der Zahl der

distalen Anastomosen auftreten kann. Zudem wird auch immer postuliert, dass die Flusskapazität der LIMA unmittelbar nach der Bypassanlage anatomisch limitiert ist und die LIMA ihre Flusskapazität erst über die folgenden Wochen steigern und an den Myokarden Bedarf anpasst.

Der Vergleich des PI ergab einen signifikanten höheren PI der LIMA nach der T-Graft-Anastomose verglichen mit dem PI der gesamten LIMA bzw. mit dem PI der RIMA nach dem „T“. Das kann durch die Zahl der distalen Anastomosen erklärt werden. Die LIMA nach dem „T“ hatte überwiegend eine distale Anastomose (79,1% der Fälle zum RIVA). In unserer Diskussion über den Widerstand wurde bereits darauf hingewiesen, dass die sequentiellen Bypasses weniger Widerstand im Vergleich zu den singulären haben (Nordgaard H(b), 2009) (An K, 2019). In diesem Sinne fungiert die LIMA nach der T-Anastomose als ein singulärer Bypass, sodass der PI als Marker des Widerstands (Takami Y, 2018) größer sein muss.

Die prädiktive Wert der TTFM zur postoperativen Dysfunktion der Bypasstransplantate wurde in mehreren Studien untersucht und ist auch Teil mehrerer kritischer Betrachtungen zum Stellenwert der TTFM. Letztlich obliegt es dem Operateur, wie er die Flussmessungen interpretiert und welche Konsequenzen er daraus ableitet. So wird ein unkritischer Chirurg schlechte TTFM-Signale immer mit anatomischen Besonderheiten oder Konkurrenzfluss erklären und auf eine Bypassrevision verzichten, während ein übervorsichtiger Chirurg möglicherweise vorschnell eine für den Patienten auch belastende Revision indiziert. Somit hängt es sehr von der Erfahrung des Operateurs ab, ob, wann und wie die TTFM dem Schutz vor einer Bypassdysfunktion dient. Kieser et al. beschreiben, dass die Patienten, die nach einer Bypassoperation gestorben waren, intraoperativ keine pathologischen TTFM-Werte gezeigt hatten, sondern die Zeichen eines Transplantatversagens nach zwei bis vier Stunden postoperativ auftraten (Kieser TM, 2018). Etwas Ähnliches haben Kim et al. nachgewiesen. Das Versagen eines Transplantats trat nach der intraoperativen TTFM-Untersuchung auf und bedeutete eine Verminderung des langfristigen Nutzens der chirurgischen Revaskularisation (Kim KB, 2020). In der Metaanalyse von Thujs et al. zeigte sich eine sehr große Varianz der Vorhersage-Wahrscheinlichkeit der TTFM für ein Transplantatversagen, was eine große Menge an falschen negativen Ergebnissen produzieren könnte (Thujs DJFM, 2019). Eine wesentliche Aussagekraft der TTFM über eine später notwendige postoperative PCI konnte nicht identifiziert werden (De Leon M, 2020). Das von uns untersuchte Patientenkollektiv ist insofern spezifisch, als dass es sich um nur Patienten mit einer arteriellen T-Graft-Anastomose mit der LIMA und der RIMA handelte. Nichtsdestotrotz können auch von uns keine wesentlich anderen Aussagen getroffen werden. Von den untersuchten Patienten mussten nämlich aufgrund klinischer

und laborchemischer Befunde acht (3%) postoperativ nachangiographiert werden. Vier davon (1,5%) benötigten eine erneute Revaskularisation. Neun Patienten (3,6%) verstarben. Wenn Patienten dieser drei Gruppen (rekoronarographierte, erneut revaskularisierte oder gestorbene Patienten ohne Ereignisse) mit den übrigen Patienten verglichen wurden, konnte kein statistischer Unterschied im MBF sowie dem PI aller drei Messungen gefunden werden. Im einzelnen war der PI der RIMA nach der „T-Graft“ in der „Rekoronarographie-Gruppe“ sowie der LIMA nach der „T-Graft“ in der „erneute Revaskularisation-Gruppe“ sogar niedriger als der PI der Patientengruppe ohne Ereignis. Daher muss festgestellt werden, dass die TTFM kaum Aussagekraft bezüglich des postoperativen Versagens des T-Grafts, eines perioperativen Myokardinfarktes oder der intrahospitalen Mortalität aufweist.

8.9 Limitationen

Die vorliegende Studie besitzt einige Einschränkungen. Erstens handelt es sich um eine reine Beobachtungsstudie, sodass die Einschränkungen der Natur solcher Studien nicht beseitigt werden können. Zweitens wurden die Operationen von mehreren Chirurgen durchgeführt, die dabei unterschiedliche Techniken verwendeten. Drittens sind die TTFM-Messungen ebenso von mehreren Chirurgen durchgeführt worden. Alle Chirurgen hatten zwar viel Erfahrung mit dem TTFM-Gerät (mehr als 20 Fälle), nichtsdestotrotz hatte keiner ein Training mit CE-Zertifikat (Taggart D, 2020). Das könnte bestimmte Unterschiede in der TTFM verursachen. Viertens war die Stichprobengröße der Untersuchung prospektiv definiert, sodass manche Konstellationen selten auftraten und entsprechend untersuchte Gruppen klein sind. Dementsprechend sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie möglicherweise nicht auf eine Gesamtpopulation übertragbar. Fünftens waren die Stenosen der nativen Koronargefäße funktionell nicht objektiviert, sondern morphologisch mittels „eyeballing“ aus der Herzkatheteruntersuchung quantifiziert. Im Vergleich waren die Stenosen in vielen zitierten Studien mit FFR quantifiziert. Sechstens fehlten beim CK-MB- und Troponin-Verlauf standardisierte Intervalle zwischen den Tagesmessungen, die den Tagesverlauf und damit die Clearance besser hätten abbilden können. Insgesamt entspricht diese Studie aber damit den allermeisten zu diesem Themenkomplex vorgenommenen Studien. Als Stärke der Untersuchung sei auf den Fokus auf die verschiedenen verwendeten Bypasses und Bypasskonstruktionen sowie Myokardterritorien verwiesen. Zudem erlaubte die Nutzung des EKGs und des arteriellen Blutdruckes auch Aussagen zu den Parametern des diastolischen Flusses und des Gefäßwiderstandes.

8.10 Zusammenfassung

Die TTFM mit dem MediStim angebotenen VeriQ System ist eine gut etablierte und einfach reproduzierbare Methode, die schon über 20 Jahren als intraoperative Qualitätssicherung der Bypassstransplantate durchgeführt wird. Mittlerweile gibt es Versuche, die Voraussagekraft der TTFM mit ergänzenden Methoden, wie z. B. des epikardialen Ultraschalls (ECUS) zu stärken (Taggart D, 2020) (Rosenfeld ES, 2022). Insgesamt stellt diese Methode eine große Sicherheit für die Chirurgen dar (Rastan AJ, 2022).

Nach den hier dargestellten Ergebnissen zeigte die TTFM, dass ein höherer Bypassfluss und ein niedrigerer PI bei höhergradigen Stenosen gleicher Versorgungsgebiete gemessen werden sollten. Das ist auch bei Patienten zu erwarten, bei denen die Bypässe nach morphologischer Quantifizierung der Stenosen aus der Angiographie indiziert sind. Eine statistische Signifikanz des Vergleichs zwischen den stenosierten und den okkludierten Koronargefäßen wurde nur für den PI in LIMA-RIVA- und in VSM-RIVP-Bypasses erreicht. Der MBF derselben Bypasses sowie der VSM-RCA-Bypasses, obwohl höher bei okkludierten als bei stenosierten Koronargefäßen, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine deutliche Abhängigkeit der MBF sowie des PI vom Stenosegrad des RIVA konnte für den LIMA-RIVA-Bypasses eruiert werden.

Die TTFM-Daten des LIMA-RIVA-Bypasses zeigten keinen geschlechtsspezifischen Unterschied. Ebenso hatten die LVEF sowie der BMI keinen Einfluss auf die TTFM-Messung. Dagegen hatte die Komplexität der KHK positiven Einfluss auf den gesamten koronaren Bypassfluss.

Die Hypothese, dass ein höherer Blutfluss in den ischämischen Arealen die serologische Clearance von Troponin und CK-MB reduziert, konnte widerlegt werden. Unabhängig von den statistischen Modellen, spielen hier scheinbar andere Faktoren eine entscheidendere Rolle. Ebenso waren die maximalen Werte des Troponins und der CKMB durch den Bypassfluss sowie der Koronarrevaskularisationstechnik nicht beeinflusst.

Der Vergleich der Koronarrevaskularisationstechniken zeigte keine Überlegenheit der singulären gegenüber der sequentiellen Versorgung und vice versa. Der Bypassfluss war in der MBG-Gruppe höher, aber ohne statistische Signifikanz zu der SBG-Gruppe. Der Gesamtfluss war dagegen stark abhängig von der Zahl der distalen Anastomosen. Die maximalen Herzenzyme wurden durch die Technik, aber auch durch die Zahl der distalen Anastomosen, nicht beeinflusst. Das macht beide Techniken auch aus dieser Perspektive gleichwertig.

Nach den TTFM-Daten stellte sich der Widerstand in den angelegten Bypassen als eine Variable dar, die sehr starken Einfluss auf den Bypassfluss hat, unabhängig von den präoperativen Patientencharakteristika. Das gilt für alle Transplantate, Arterien wie Venen. Weitere Forschungen sind nötig, um den genauen „cut-off“-Wert für den Gefäßwiderstand festzulegen. Die Auswirkung des arteriellen Mitteldruckes auf die LIMA-RIVA-Bypasses ist erkennbar, was für andere Versorgungsgebiete bzw. zentral anastomosierte Grafts nicht gleichermaßen festgestellt werden konnte. Im Vergleich der Versorgungsgebiete zeigte sich mehr DF im Versorgungsgebiet des RIVA sowie mehr Widerstand im Versorgungsgebiet des RD. Bei dem MBF und dem PI gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versorgungsgebieten.

Die „T-Graft“ stellt eine spezielle Herausforderung für die TTFM dar. Es wurde ein großer Unterschied zwischen dem MBF des Stammes der LIMA und dem MBF der Summe LIMA + RIMA nach der „T-Anastomose“ objektiviert, was die Genauigkeit der TTFM in Frage stellt. Des Weiteren war der Fluss im „T-Graft“ von der Zahl der distalen Anastomosen im Unterschied zu unseren anderen Messungen für diese Konstruktion nicht beeinflusst. Der PI der LIMA nach der „T-Anastomose“ war erwartungsgemäß größer als in den anderen „T-Graft“-Schenkeln. Die prädiktive Funktion der TTFM bzgl. der postoperativen Koronarographie, des perioperativen Myokardinfarktes, einer erneuten Revaskularisation oder der intrahospitalen Mortalität war begrenzt.

In dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass die Möglichkeiten der TTFM sehr unterschiedlich sind. Die Limitationen liegen hauptsächlich in der prädiktiven Funktion der TTFM, wofür zukünftige Untersuchungen nötig bleiben, um die TTFM zu einer noch zuverlässigeren Methode zu machen. Letztlich bleibt es in der Einschätzung des Operateurs, ob und welche Konsequenzen er aus den TTFM-Befunden ableitet. Die Identifikation valider cut-offs für den MBF, PI, DF und den Widerstand muss Gegenstand weiterer klinischer und experimenteller Untersuchungen bleiben.

9 Summary

The transit time flow measurement (TTFM) with the MediStim VeriQ System is a well-established, easily reproducible method that has been used for over 20 years for intraoperative quality control of bypass grafts. In the meantime, there are attempts to increase the predictive power of TTFM to 100% with complementary methods such as epicardial ultrasound (ECUS) (Taggart D, 2020). All in all, this method represents a great help for decision making for experienced coronary surgeons.

TTFM showed a correlation of better bypass flow and lower pulsatility index (PI) with higher grade of native coronary stenosis of same coronary territories. This can also be expected in patients, where the indication for bypasses was done after morphological quantification of the stenosis by the coronary angiography only. A statistical significance of the comparison between stenosed and occluded coronary vessels was only found for the PI in LIMA-LAD grafts (stenosed $2,34 \pm 1,02$ ml/min und occluded $1,67 \pm 0,49$ ml/min, $p=0,036$) and in vein to RIVP bypasses (stenosed $3,08 \pm 1,66$ ml/min und occluded $1,45 \pm 0,79$ ml/min, $p=0,01$), but not in vein to RCA bypasses. The mean blood flow in the LIMA-LAD bypass was lower in stenosed $54,2 \pm 29,2$ ml/min vs. occluded $67,2 \pm 25,4$ ml/min native vessel, but did not reach statistical significance ($p=0,08$). A significant dependence of the MBF ($p=0,019$) and the PI ($p=0,022$) from the degree of native LAD stenosis was observed for the LIMA-LAD bypass.

The TTFM data from our patients showed no gender difference in hemodynamics, both in the total MBF (female 155 ± 56 ml/min, male 179 ± 79 ml/min, $p=0,202$), LIMA-LAD bypass flow (female 49 ± 32 ml/min, male 57 ± 28 ml/min, $p=0,098$) and PI (female $2,28 \pm 0,87$, male $2,31 \pm 1,02$, $p=0,756$). Similarly, LVEF and BMI have no significant influence on TTFM parameters. Underlying degree of coronary complexity was the only preoperative characteristic that significantly influenced the total bypass flow ($p=0,005$).

We could not prove the hypothesis that a higher total bypass blood flow in the ischemic areas decreased postoperative troponin or CK-MB levels nor increased postoperative blood clearance. For that we took the blood values from the first postoperative laboratory and the laboratory values of the first, second, third and fourth postoperative day as measuring points. For this purpose, the data were additionally divided into 2 groups, once in 2 groups of patients where the flow per anastomosis was 25 ml/min and >25 ml/min, and in 2 groups of patients where the flow per anastomosis was 40 ml/min and >40 ml/min. As limit values for this division, we took the "cut-off" values for the MBF for the LIMA-LAD bypasses and for the venous bypasses. The statistical evaluation was

performed as a general linear model with repeated measurements. The threshold values were taken as inter-subject factor, the total bypass flow and flow per anastomosis as covariates. In the whole collective, statistically no significant dependence of the postoperative CK-MB course on the total bypass flow ($p=0.693$) and on the flow per anastomosis ($p=0.863$) was found. Similar findings were seen for the troponin course ($p=0.325$ and $p=0.754$, respectively). There was no statistical difference between the "25 ml/min" groups and the "40 ml/min" groups in the group division for both marker courses. Also, the maximum levels of troponin (singular bypass group 8229 pg/ml, sequential bypass group 9459 pg/ml, $p=0,62$) and CKMB (singular bypass group $54,3\pm 78,8$ U/l, sequential bypass group $50,5\pm 61,7$ U/l, $p=0,75$) were not affected by bypass flow and coronary revascularization technique.

The comparison of coronary revascularization techniques showed no superiority of singular (SBG) versus sequential bypass construction (MBG) and vice versa. In our patient collective we had more distal anastomoses in the sequential bypass group (SBG $2,72\pm 0,59$, MBG $3,97\pm 0,83$, $p<0,001$), more proximal anastomoses in the singular bypass group (SBG $1,67\pm 0,61$, MBG $1,39\pm 0,69$, $p=0,05$) and more use of the right mammary artery in the sequential group ($p=0,002$). The bypass flow was higher but without statistical significance in the MBG group (MBG 182 ± 79 ml/min, SBG 163 ± 70 ml/min, $p=0,14$), the flow pro anastomosis was statistically higher in SBG group (SBG $61\pm 25,7$ ml/min, MBG $46,4\pm 19$ ml/min, $p<0,001$), the flow was strongly dependent on the number of distal anastomoses (SBG $R^2=0,12$, $p=0,004$, effect size by Cohen $f=0,37$ und MBG $R^2=0,095$, $p=0,02$, effect size by Cohen $f=0,31$), the maximum cardiac enzymes were not influenced by the total bypass flow (SBG $R^2=0,002$, $p=0,68$ and MBG $R^2=0,005$, $p=0,57$), the flow pro anastomosis (SBG $R^2=0,005$, $p=0,58$ and MBG $R^2=0,004$, $p=0,603$) or by the number of distal anastomoses (SBG $R^2=0,008$, $p=0,47$ and MBG $R^2=0,002$, $p=0,77$). This makes both techniques equal from the TTFM point of view.

According to our TTFM data, the resistance in the bypasses turned out to be a variable that has a very strong influence on the bypass flow, regardless of the preoperative patient characteristics. This applies to all grafts (LIMA-LAD $R^2=0,606$, $p<0,001$, effect size by Cohen $f=1,25$; left radial artery (LRA)-RCX $R^2=0,461$, $p=0,011$, effect size by Cohen $f=0,92$, vein-RCX $R^2=0,549$, $p<0,001$, effect size by Cohen $f=1,11$; vein-RCA $R^2=0,77$, $p<0,001$, effect size by Cohen $f=1,83$). The multiple linear regression showed no influence of the gender, age, BMI, comorbidities, symptoms or medication on the resistance in the bypasses ($p = 0,683$). With the ROC-curve analysis we try to determine the "cut-off" value for the resistance in the bypasses on the basis of the "cut-off" values for bypass flow and

PI in the LIMA-LAD and vein bypasses given by others. According to the “cut off” value for the bypass flow, for LIMA-LAD bypass is the “cut off” value 6,54 Ω (AUC 0,869, sensitivity 85,7%, specificity 85,7%, $p=0,002$) and for the vein bypasses 5,78 Ω (AUC 0,94, sensitivity 80,8%, specificity 100%, $p<0,001$). According to the PI “cut-off” values, for LIMA-LAD bypass is the “cut off” value 5,57 Ω (AUC 0,82, sensitivity 81%, specificity 78,6%, $p<0,001$) and for the vein bypasses 8,45 Ω (AUC 0,953, sensitivity 81,3%, specificity 100%, $p=0,001$). Further research is needed to determine the exact "cut-off" value.

The effect of the mean arterial pressure on the LIMA-LAD bypasses flow was very strong ($R^2=0,124$, $p=0,008$, effect size by Cohen $f=0,37$), which was not observed in the other coronary territories (vein to RCX $R^2=0,04$, $p=0,272$, LRA to RCX $R^2=0,023$, $p=0,625$ and vein to RCA $R^2=0,02$ und $p=0,461$). The comparison of the supply areas showed higher diastolic flow in the LAD supply area (compared to vein to RCX $p=0,004$, LRA to RCX $p=0,017$, vein to RCA $p<0,001$, vein to RD $p=0,661$) and more resistance in the RD territory (compared to LIMA-LAD $p=0,008$, vein to RCX $p=0,044$, LRA to RCX $p=0,046$, vein to RCA $p=0,021$). There were no statistically significant differences in the MBF and PI supply areas.

The "T-graft anastomosis" poses a special challenge for TTFM. We've measured the MBF on 3 different points, on the LIMA trunk before the “T-graft” and on LIMA and RIMA after the “T-graft”. We found a significant difference between the MBF of the LIMA trunk and the MBF of the sum of LIMA+RIMA after the "T-graft" (LIMA trunk $91,4\pm 59,4$ ml/min, LIMA+RIMA 115 ± 95 ml/min, $p<0,001$), something that questions the accuracy of TTFM. Furthermore, the flow of the "T-graft" was not influenced by the number of distal anastomoses ($R^2=0,01$, $p=0,08$). As expected, the PI of the LIMA after the "T-anastomosis" was larger than that of the other "T-graft" branches (LIMA trunk $1,30\pm 0,69$, LIMA after “T-graft” $1,84\pm 1,26$, RIMA after “T-graft” $1,39\pm 1,11$, $p<0,001$). We found no difference in MBF and PI between the patients that had postoperative myocardial infarction or needed postoperative coronary angiography, postoperative revascularization or died after the operation and all other patients. In summary, even for this single construct TTFM failed to be predictive for major adverse events.

With our studies we here could show that the options of TTFM are very different. The limitations are mainly in the predictive function of TTFM, which needs future research to make TTFM even more reliable and allow to give valid cut-off-points.

10 Literaturverzeichnis

- Aldea GS, Bakaeen FG, Pal J, et al. 2016.** The Society of Thoracic Surgeons clinical practise guidelines on arterial conduits for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* . 2016, Bde. 101, pp 801-809.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewczik M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howar J, Baker C, Sharp A, Geber R, Swallow R. 2018.** Percutaneous coronary intervention in stabile angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, Vol 391, Issue 10115, 6-12 January 2018, 31-40. 2018.
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.-M., Sen S., et all. 2017.** *Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial.* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9) : Epub, 2017.
- Amin S, Krasopoulos G, Werner RS, Madsen PL, Taggart DP. 2018.** Intraoperative Bypass Graft Flow Measurement With Transit Time Flowmetry: A Clinical Assessment. *Ann Thorac Surg* 2018;106:532-8. 2018.
- Amin S, Madsen PL, Werner RS, Krasoupolos G, Taggart DP. 2019.** Intraoperative flow profiles of arterial and venous bypass grafts to the left coronary territory. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 56 (2019) 64-71. 2019.
- Amin S, Werner RS, Madsen PL, Krasopoulos G, Taggart DP. 2018.** Influence of coronary territory on flow profiles of saphenous vein grafts. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2018) 13:23. 2018.
- An K, Mei J, Zhu J, Tang M. 2019.** Corelates of haemodynamic flow characteristics of sequential saphenous vein grafts in coronary artery bypass grafting. *Interactiv CardioVascular and THoracic Surgery* 28 (2019) 683-688. 2019.
- Ancona GD, Ricci M, Salerno TA, Bergsland J., 2001.** *Intraoperative Graft Patency Verification in Cardiac and Vascular Surgery.* s.l. : Wiley, 2001.
- Bundesärztekammer. 2016.** *Nationale Versorgungsleitlinien Chronische KHK – Langfassung, 4. Aufl. Version 1.* 2016.
- Busch MA, Kuhnert R. 2017.** 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *J Health Monit* 2:64-69. 2017.
- Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. 1973.** The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg*. 1973, Bde. 16, pp. 111-121.
- Clements P, Brady S, York M, Berridge B, Mikaelian I, Nicklaus R. 2010.** Time course characterization of serum cardiac troponins, heart fatty acid-binding protein, and morphologic findings with isoproterenol-induced myocardial injuri in the rat. *Toxicol Pathol* 2010;38:703-14. 2010.
- Cohn LH, Adams DH. 2018.** *Cardiac Surgery in the Adult.* s.l. : McGraw-Hill Education, 2018.
- De Leon M, Stanham R, Soca G, Dayan V. 2020.** Do Flow amd Pulsatility Index with the Accepted Ranges Predict Long-Term Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting? *Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68: 162-168. 2020.

- Desai ND, Miwa S, Kodama D, et al., 2006.** A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(03):585-594. 2006.
- Deutsche Herzstiftung. 2022.** Detscher Herzbericht 2021. 2022.
- DGK. 2019.** *Der deutsche Herzbericht*. 2019.
- Di Giammarco G, Marinelli D, Foschi M, DiMauro M. 2017.** Intraoperative graft verification in coronary surgery. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2017, Vol 18 No 5. 2017.
- Di Giammarco G, Pano M, Cirmeni S, Pelini P, Vitolla G, Di Mauro M., 2006.** Predictive value of intraoperative transit-time flow measurement for short-term graft patency in coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132(03):468-474. 2006.
- Di Giammarco G, Rabozzi R., 2010.** Can transit-time flow measurement improve graft patency and clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11(05):635-640. 2010.
- Fearon W.F., Zimmermann F.M., De Bruyne B., Piroth Z., van Straten A.H.M., et al. 2022.** Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2022, Bd. 386;2.
- Filho HGL, Filho JGL, Pimentel MD, Silva BGB, de Souza CS, Montenegro ML, Leitão MCA, Jamacuru FVF. 2016.** Intraoperative Analysis of Flow Dynamics in Arteriovenous Composite Y Grafts. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016; 31(5):351-7. 2016.
- Franklin DL, Baker DW, Rushmer RF., 1962.** Pulsed ultrasonic transit time flowmeter. *IRE Transact Bio-Med Electronics* 1962;9(01):44-49. 1962.
- Gaudio M, Di Mauro M, Iacò AL, Canosa C, Vitolla G, Calafiore AM. 2003.** Immediate flow reserve of Y thoracic artery grafts: An intraoperative flowmetric study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 126, Nuber 4. 2003.
- Gestrich C, Lagemann D, Duerr GD, Konrad N, Sinning JM, Mellert F. 2019.** *Surgical Revaskularisation of Chronically Occluded Coronary Arteries - What You See Is What You Get?* *Thorac Cardiovasc Surg* . 2019 Jun 9. doi: 10.1055/s-0039-1692161. : s.n., 2019.
- Glineur D, Hanet C, D'hoore W, Poncelet A, De Kerchove L, Etienne PY, Noirhomme P, El Khoury G. 2009.** Causes of non-functioning right internal mammary used in a Y-graft configuration: insight from a 6-month systemic angiographic trial. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 36 (2009) 129-136. 2009.
- Handa T, Orihashi K, Nishimori H, Fukutomi T, Yamamoto M, Kondo N, Tashiro M., 2015.** Maximal blood flow acceleration analysis in the early diastolic phase for in situ internal thoracic artery bypass graft: a new transit-time flow measurement predictor of graft failure following coronary artery bypass grafting. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2015;20:449-57. 2015.
- Hartman JC, Olszanski DA, Hullinger TG, Brunden MN., 1994.** In vivo validation of a transit time ultrasonic volume flow meter. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1994;31(03):153-160. 1994.
- Hatada A, Yoshimasu T, Kaneko M et al., 2007.** Relation of waveform of transit-time flow measurement and graft patency in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(03):789-791. 2007.

- Heyndrickx GR, Tóth GG. 2016.** The FAME Trials: Impact on Clinical Decision Making. *Inetrv Cardiol.* 2016 Oct; 11(2): 116-119. 2016.
- Honda K, Okamura Y, Nishimura Y, et al., 2015.** Graft flow assessment using a transit time flow meter in fractional flow reserve-guided coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(06): 1622-1628. 2015.
- Ibrahim K, Vitale N, Kirkeby-Garstad I, Samstad S, Haaverstad R., 2008.** Narrowing effect of off-pump CABG on the LIMA-LAD anastomosis: epicardial ultrasound assessment. *Scand Cardiovasc J* 2008;42(02):105-109. 2008.
- Jaffe AS, Vasilie VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. 2011.** Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentration of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*, 58(2011), pp. 1819-1824. 2011.
- Jokinen JJ, Werkkala K, Vainikka T, Peräkylä T, Simpanen J, Ihlberg L. 2011.** Clinical value of intra-operative transit-time flow measurement for coronary artery bypass grafting: a prospective angiography-controlled study. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 39(2011) 918-923. 2011.
- Jokinen JJ, Werkkala K, Vainikka T, Peräkylä T, Simpanen J, Ihlberg L., 2011.** Clinical value of intraoperative transit-time flow measurement for coronary artery bypass grafting: a prospective angiography-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(06):918-923. 2011.
- Kieser TM, Taggart DP. 2018.** Current status of intra-operative graft assessment: Should it be the standard of care for coronary artery bypass graft surgery? *J Card Surg.* 2018;33:219-228. 2018.
- Kim KB, Choi JW, Oh SJ, Hwang HY, Kim JS, Choi JS, Lim C. 2020.** Twenty-Year Experience With Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting and Early Postoperative Angiography. *Ann Thorac Surg* 2020; 109: 1112-9. 2020.
- Kim KB, Kang CH, Lim C., 2005.** Prediction of graft flow impairment by intraoperative transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass using arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2005;80(02):594-598. 2005.
- Koenig SC, VanHimbergen DJ, Jaber SF, Ewert DL, Cerrito P, Spence PA., 1999.** Spectral analysis of graft flow for anastomotic error detection in off-pump CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(Suppl 1):S83-87. 1999.
- Kolh P, Wijns W, Danchin N, et al., 2010.** Task Force on Myocardial Revaskularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial r. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38(Suppl):S1-S52. 2010.
- Konstantinov IE. 2004.** Vasilii I. Kolesov: A Surgeon to Remember. *Tex Heart Inst J* 2004;31:349-58. 2004.
- Löllingen H. 2019.** Koronare Herzkrankheit – Prävalenz, Bedeutung und Implikationen für die Prävention und Gesundheitsförderung. [Buchverf.] Löllinger H. *Prävention und Gesundheitsförderung.* s.l. : Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2019.
- Lee SW, Jo JY, Kim WJ, Choi DK, Choi IC. 2020.** Patient and haemodynamic factors affecting intraoperative graft flow during coronary artery bypass grafting: an observational pilot study. *Scientific Reports* (2020) 10:12968. 2020.

- Lehnert P, Møller CH, Damgaard S, Gerds TA, Steinbrüchel DA, . 2015.** Transit-time flow measurements as a predictor of coronary bypass graft failure at one year angiographic follow-up. *J Card Surg* 2015;30(01):47-52. 2015.
- Leong DK, Ashok V, Nishkantha A, Shan YH, Sim EK, . 2005.** Transit-time flow measurement is essential in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;79(03):854-858. 2005.
- Li J, Gu C. 2019.** Comparison of blood flow in single and sequential vein grafts during off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Dis* 2019; 11(8):3341-3346. 2019.
- Lowensohn HS, Khouri EM, Gregg DE, Pyle RL, Patterson RE, . 1976.** Phasic right coronary artery blood flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. *Circ Res* 1976;39(06):760-766. 1976.
- Lundell A, Bergqvist D, Mattsson E, Nilsson B, . 1993.** Volume blood flow measurements with a transit time flowmeter: an in vivo and in vitro variability and validation study. *Clin Physiol* 1993;13(05):547-557. 1993.
- Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD et al. 1999.** Two internal thoracic artery grafts are better than one . *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999, Bde. 117, pp 855-872.
- Mack MJ, Squiers JJ, Lytle BW, DiMaio JM, Mohr FW. 2021.** Myokardial Rvaskularisation Surgery: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021, Bde. Volume 78, Pages 365-383.
- Mair J, Lindahl B, Hammersten O, Müller C, Giannitis E, Huber K, Möckel M, Plebani M, Tygesen K, Jaffe AS. 2018.** How is cardiac troponin released from injured myocardium? *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2018, Vol 7(6) 553-560. 2018.
- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. 2015.** *Braunwald's heart disease 10. Aufl.* Elsevier, S 1029-1386. 2015.
- Morota T, Duhaylongsod FG, Burfeind WR, Huang CT, . 2002.** Intraoperative evaluation of coronary anastomosis by transit-time ultrasonic flow measurement. *Ann Thorac Surg* 2002;73(05):1446-1450. 2002.
- Nakajama H, Iguchi A, Tabata M, Kambe M, Ikeda M, Uwabe K, Asakura T, Niinami H. 2016.** Preserved autoregulation of coronary flow after off-pump coronary artery bypass grafting: retrospective assessment of intraoperative transit time flowmetry with and without intra-aortic ballon counterpulsation. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2016) 11:156. 2016.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V et al, . 2019.** 2018 ESC/EATCS Guidelines on myocardial revascularisation. *Europ Heart Journal, Volume 40, Issue 2, 2019, S.87-165.* 2019.
- Niclauss L. 2016.** Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 51(2017)26-33. 2016.
- Niclauss L, Masci PG, Pavon AG, Rodrigues D, Schwitter J. 2020.** Blood flow assesment by transit time flow measurement and its prognistic impact in coronary bypass surgery. *The Journal of Cardiovascular Surgery* 2020 June; 61(3):356-68. 2020.
- Noda M, Takami Y, Amano K, Sakurai Y, Akita K, Maekawa A, Takagi Y. 2020.** *Relation of Fractional Flow Reserve with Transit time Coronary Artery Bypass Graft Flow Measurement.*

Surg . 2020 Jun 10;S0003-4975(20)30901-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.100. : s.n., 2020.

Nordgaard H(a), Nordhaug D, Kirkeby-Garstad I, Lovstakken L, Vitale N, Haaverstad R., 2009. Different graft flow patterns due to competitive flow or stenosis in the coronary anastomosis assessed by transit-time flowmetry in a porcine model. *Eur. Jour. Of Car.-Thor. Sur.* 36 (2009) 137-142. 2009.

Nordgaard H(b), Vitale N., Haaverstad R., 2009. Transit-time blood flow measurements in sequential saphenous coronary artery bypass grafts. *Ann.Thorac. Surg.* 2009;87:1409-15. 2009.

Nordgaard H, Vitale N, Astudillo R, Renzulli A, Romundstad P, Haaverstad R., 2010. Pulsatility index variations using two different transit-time flowmeters in coronary artery bypass surgery. *Eur. Jour. Of Car.-Thor. Sur.* 37 (2010) 1063-1067. 2010.

Peivandi AA, Dahm M, Opfermann UT, 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* 2004;29:658-64. 2004.

Plass KG. 1964. A new ultrasonic flowmeter for intravascular application. *IEEE Trans Biomed Eng* 1964;11(04):154-156. 1964.

Rastan AJ, Vondran M. 2022. SWOT analysis of coronary artery bypass surgery by the use of intraoperative epi-aortic imaging and functional graft assessment. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2022, Bde. 61(2022) 214-215.

Rittoo D, Johnes A, Lecky B, Neithercut D. 2014. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 63(2014), pp. 2411-2420. 2014.

Rosenfeld ES, Trachiotis GD, Napolitano MA et al. 2022. Intraoperative transit-time flow measurements and high-frequency ultrasound in coronary artery bypass grafting: impact in off versus on-pump, arterial versus venous grafting and cardiac territory grafted. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2022, Bde. 61(2022) 204-213.

Rousan TA, Thadani U., 2019. Stable Angina Medical Therapy Guidelines: A Critical Review of Guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol.* 2019 Apr; 14(1):18-22. 2019.

Satdhabudha O, Noppawinyoowong N. 2017. A randomized comparison of flow characteristics of semiskeletonized and pedicled internal thoracic artery preparations in coronary artery bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2017) 12:28. 2017.

Silva M, Rong LQ, Naik A, Rohouma M, Hameed I, Robinson B, Ruan Y, Jiang Y, Abed AW, Girardi LN, Gaudino M. 2020. Intraoperative graft flow profiles in coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *J Card Surg.* 2020;35:279-285. 2020.

Sones FM, Shirey EK. 1962. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1962, Bd. 31:735.

Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammersten O. 2014. Revision of the Troponin T Release Mechanism from Damaged Human Myocardium. *Clinical Chemistry* 60:8 1098-1104. 2014.

Taggart D, Thuijs DFM, Di Giammarco G, Puskas JD, Wendt D, Trachiotis GD, Kieser TM, Kappetein AP, Head SJ. 2020. Intraoperative transit-time flow measurement and high-

frequency ultrasound assesment in coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol 159, Nr 4. 2020.

Taggart DP, Gaudino MF, Gerry S at all. 2022. Effect of total arterial grafting in the Arterial Revascularisation Trial. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2022, Bde. volume 163, issue 3, 1002-1009.

Takami Y, Ina H., 2001. Relation of intraoperative flow measurement with postoperative quantitative angiographic assessment of coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;72(04):1270-1274. 2001.

Takami Y, Takagi Y., 2018. Roles of Transit-Time flow Measurement for Coronary Artery Bypass Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66:426-433. 2018.

Thujs DJFM, Bekker MWA, Taggart DP, Kappetein AP, Kieser TM, Wendt D, Di Giammarco G, Trachiotis GD, Puskas JD, Head SJ. 2019. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. *European <journal of Cardio-Thoracic Surgery* 56 (2019) 654-663. 2019.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. 2018. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *JACC VOL. 72, NO. 18, 2018 OCTOBER 30, 2018:2231-64.* 2018.

Tokuda Y, Song MH, Ueda Y, Usui A, Akita T., 2007. Predicting early coronary artery bypass graft failure by intraoperative transit time flow measurement. *Ann Thorac Surg* 2007;84(06):1928-1933. 2007.

Traciotis GD. 2011. Value of diastolic flow with transit-time flow meters in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(03):431, autor raply 431-432. 2011.

Une D, Deb S, Chikazawa G, et al., 2013. Cut-off values for transit time flowmetry: are the revision criteria appropriate? . *J Card Surg* 2013;28(01):3-7. 2013.

Vineberg A, Miller G. 1946. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J.* 1946, Bde. pp 117-119.

Walker PF, Daniel WT, Moss E, et al., 2013. The accuracy of transit time flow measurement in predicting graft patency after coronary artery bypass grafting. *Innovations (Phila)* 2013;8(06):416-419. 2013.

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G et al., 2014. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularisation. *European Heart Journal* (2014) 35, 2541-2619. 2014.

Zhao Z, Fu C, Zhang LX, Zhang GD, Chen Y. 2020. Perioperative observation of different bypass modes of a right coronary system based on instantaneous blood flow during the operation. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2020) 15:217. 2020.

11 Anhang

a. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden in Marburg:

Herr Professor Dr. med. Ardawan J. Rastan

Herr Professor Dr. med. Nikolas Mirow

Herr Professor Dr. med. Rainer G. Moosdorf

Herr Professor Dr. med. Sebastian Vogt

Meine akademischen Lehrenden in Skopje:

Das Akademiemitglied Dr. Z. Mitrev

Herr Prof. A. Nikolic

Herr Prof. D. Djordjevic

Frau Prof. A. Kalamaras

Frau Prof. A. Kargovska-Klisarova

Frau Prof. S. Djekova-Stojkova

Herr Prof. N. Panovski

Herr Prof. K. Boskovski

Frau Prof. B. Georgievska

Herr Prof. M. Jovanovski

Frau Prof. M. Petrovska

Herr Prof. P. Kolevski

Herr Prof. M. Spiroski

Herr Prof. M. Bogoev

Frau Prof. N. Simova

Herr Prof. K. Karovski

Frau Prof. M. Vlckova-Laskoska

Herr Prof. T. Stefanovski

Herr Prof. B. Nikolovski

Herr Prof. M. Cepreganov

Frau Prof. Bogoevska

Herr Prof. M. Vrcakovski

Herr Prof. D. Dimitriev

Herr Prof. G. Djokic

Herr Prof. Jakovski

Herr Prof. Z. Cakar

Frau Prof. M. Ivanovska

Herr Prof. J. Kamnar

Frau Prof. G. Adamova

Herr Prof. A. Stavridis

Herr Prof. I. Filipce

Frau Prof. N. Pop Jordanova

Herr Prof. A. Duma

Frau Prof. J.K. Bislimovska

Herr Prof. S. Grkov

Herr Prof. M. Panovski

Herr Prof. V. Gjorgiev

Herr Prof. S. Jovev

Herr Prof. J. Ugrinovski

Herr Prof. Damjanovski

Herr Prof. J. Savevski

Herr Prof. D. Dimcevski

Herr Prof. G. Cadlovski

Frau Prof. D. Stojanova

Frau Prof. A. Dimitrovska

Frau Prof. S. Djikova

Herr Prof. D. Jovanovski

Herr Prof. P. Kirovski

Frau Prof. G. Breskovska

Frau Prof. V. Antovska

Herr Prof. Grkov

Herr Prof. R. Cholanchevski

b. Danksagung

Hier möchte ich mich vor allem beim Herrn Prof. Dr. med. Ardawan J. Rastan, Leiter der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Marburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit durchzuführen. Mein besonderer Dank gilt ihm für die hervorragende wissenschaftliche Begleitung von der Themastellung, die durchgehende Diskussionen und der intensive Aufbau dieser Arbeit, die statistischen Vorschläge und Ratschläge beim Schreiben der Dissertation. Für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei ihm sonderlich herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Rainer G. Moosdorf möchte ich meinen Dank aussprechen für die mir entgegengebrachte Chancen, meine ärztliche Tätigkeit in Deutschland zu beginnen.

Für das geschenkte Vertrauen und die Möglichkeit meiner operativen Entwicklung möchte ich mich ganz herzlich beim PD Dr. med. Tamer Ghazy sowie beim Prof. Dr. med. Nikolas Mirow bedanken.

Ich möchte mich bei Frau PD Dr. med. Terézia B. András-Wensauer für die nette kollegiale Unterstützung beim Schreiben der Doktorarbeit sowie bei der operativen Tätigkeit bedanken.

Ich bedanke mich beim Prof. Dr. med. Sebastian Vogt für die wissenschaftliche Erregung, weswegen ich mich mit dem Thema „Flussmessung in der Bypasschirurgie“ auseinandergesetzt habe.

Bei Herrn Dr. Vanucchi, Herrn Dr. Rybinski sowie bei Herrn Dr. Martinovic möchte ich mich für meine kontinuierliche klinische und operative Entwicklung bedanken.

Für die mehrjährige kollegiale Mitarbeit möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Irgsusi und Herrn Dr. med. Elfara sowie beim Herrn Dr. Talipov ganz herzlich bedanken.

Mein gesonderter Dank gilt der gesamten operativen Mannschaft der herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg für die professionellste und freundschaftlichste Zusammenarbeit, vor allem bei Herrn Stefan Kassekert, der mich großzügig bei der Flussmessung unterstützt hat.

Bei meiner Frau möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die liebevolle und geduldige Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

1. DGCH Annual Congress 2020 – Berlin, April 21–24. Kongres Vortrag: M Mantov, T Andrási, I Talipov, M Irsusi, A Rastan: The value of transit-time flow measurement in different types of coronary revascularization techniques. Abstract ID: 645. *Innov Surg Sci* 2020; 5, (Special Suppl 1): s380–s403.