

HbA1c als Prädiktor für das Auftreten von Frühkomplikationen nach chirurgischer Koronarrevaskularisation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Coralie Isabel Kern, geb. Essich

aus Heilbronn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hendrik Treede
2. Gutachterin: Prof. Dr. Birgit Stoffel-Wagner

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.02.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Treede

Meinem verstorbenen Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Koronare Herzerkrankung	11
1.2 Diabetes mellitus als Risikofaktor für postoperative Komplikationen	15
1.3 Studienhypothese	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Studienablauf	19
2.2 Patienten	19
2.3 Methoden	21
2.3.1 Parameter	22
2.3.2 Definitionen	23
2.3.3 Statistik	29
3. Ergebnisse	31
3.1 Demographie der Studienpopulation	31
3.2 Prä- und intraoperative Befunde der Studienpopulation	32
3.3 Diabetesbefund der Studienpopulation	36
3.3.1 Demographie des Diabetesbefundes	39
3.3.2 Diabetesbefund und prä-/intraoperative Befunde	39
3.4 Postoperative Befunde: Komplikationen und Outcome	43
3.4.1 Diabetesbefund und postoperative Befunde	47
3.4.2 Präoperative Einflüsse	53
3.4.3 Intraoperative Einflüsse	56
3.4.4 Multivariate Einflüsse	61
4. Diskussion	64
4.1 Multiorganversagen und Mortalität	64
4.2 Wundheilungsstörungen und akutes Nierenversagen	67
4.3 Vasodilatativer und kardiogener Schock	71
4.4 Reanimation und postoperative Neurologie	74
4.5 Vorhofflimmern und Rethorakotomie	76

4.6	Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer	77
4.7	Interaktionseffekte	78
4.7.1	Alter	78
4.7.2	Patientinnen	79
4.7.3	Diabetiker	80
4.7.4	Herz-Lungen-Maschine (HLM)	82
4.7.5	Graft-Material	84
4.8	Limitationen der Studie	84
4.9	Ausblick	87
5.	Zusammenfassung	90
6.	Abbildungsverzeichnis	92
7.	Tabellenverzeichnis	94
8.	Literaturverzeichnis	97
9.	Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACB	aortokoronarer Bypass entspricht CABG
AdI	Adipositas Grad I
AdII	Adipositas Grad II
aHPT	arterielle Hypertonie
ANV	akutes Nierenversagen
AP	Angina pectoris
Apo	Apoplex
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CC	Creatinin-Clearance
CCS	Canadian Cardiovascular Society
cCT	kraniale Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Crea	Kreatinin
d	Tag
DM	Diabetes mellitus/Diabetiker
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
fy	Fisher und Yates
GE	Gefäßkrankung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GT-DM	gut therapierter Diabetiker/Diabetes
h	Stunde
HbA1c	Glykohämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine

HR-DM	Hochrisiko-Diabetiker/Diabetes
HTC	Herzthoraxchirurgie
i. v.	Intravenös
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus/Diabetiker
IFG	abnorme Nüchternplasmaglukose (Impaired Fasting Glucose)
ITS	Intensivstation
kardS	kardiogener Schock
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KH	Krankenhaus
KHK	koronare Herzerkrankung
KIS	Krankenhausinformationssystem
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Männlich
Max	Maximum
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimum
MOV	Multiorganversagen
mp	Mehta und Patel
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NDM	Patient ohne Diabetes mellitus
Neuro	Neurologie
No	Normalgewicht
NPG	Nüchternplasmaglukose
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NT-DM	nicht therapierter Diabetiker/Diabetes
NYHA	New York Heart Association
OAD	orale Antidiabetika
OD	Odds Ratio
OP	Operation
OPCAB	off-pump Coronary Artery Bypass Grafting

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE	Phosphodiesterase
Perm	Adipositas permagna
pHPT	pulmonale Hypertonie
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
Rea	Reanimation
Reth	Rethorakotomie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
sPAP	systemischer Pulmonalarteriendruck
ST-DM	schlecht therapierter Diabetiker/Diabetes
ST	Standartabweichung
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIA	transitorische ischämische Attacke
Üb	Übergewicht
VAC	vacuum assisted closure
vasdS	vasodilatativer (distributiver) Schock
VHF	Vorhofflimmern
VorOPs	Voroperationen
w	Weiblich
WHS	Wundheilungsstörung
X-Clamp	Aorta-Abklemmung

1. Einleitung

Diabetes mellitus (DM) gehört zu den Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz in der deutschen Bevölkerung. Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) ist Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Institutes (RKI) auf Datengrundlage eines Befragungs- und Untersuchungssurveys. Die aktuelle DEGS1-Studie mit der Datenerhebung von 2008 – 2011 ermöglicht eine repräsentative Prävalenzschätzung des bekannten Diabetes mellitus in der 18- bis 79-jährigen Wohnbevölkerung. Es zeigt sich eine Lebenszeitprävalenz von 7,2 % in der deutschen Bevölkerung (7,0 % bei Männern und 7,4 % bei Frauen). Die Prävalenz nimmt im Alter deutlich zu mit noch < 5 % bei den unter 50-Jährigen bis rund 22 % bei 70- bis 79-Jährigen bei beiden Geschlechtern. Im Vergleich zum „Bundes-Gesundheitssurvey 1998“ (BGS98) zeigt sich ein Prävalenzanstieg um 38 %, wovon etwa ein Drittel auf die demographische Alterung zurückzuführen ist, somit lässt sich die zeitliche Diabetesentwicklung der letzten Dekade darstellen. Es wird antizipiert, dass in Zukunft die Diabetesprävalenz in Deutschland weiter ansteigen wird, da die Adipositasprävalenz als Hauptrisikofaktor stetig steigt. (Heidemann et al., 2013) Mit 80 – 90 % handelt es sich bei den diagnostizierten Krankheitsfällen überwiegend um einen Typ-II-Diabetes (Heidemann et al., 2011). Langanhaltend erhöhte Plasmaglukosekonzentrationen bei einem noch nicht diagnostizierten Diabetiker oder einem unzureichend kontrollierten diagnostizierten Diabetiker führen zu Schädigungen der Blutgefäße und peripheren Nerven. Diese resultieren in einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt und Apoplex, sowie für Nierenversagen, Erblindung und Fußamputationen. (Heidemann et al., 2011; Nathan, 1993) Durch die nichtenzymatische Glykierung von Proteinen im Serum und in der Basalmembran, sowie Lipiden kommt es zur Bildung von AGE/ALE-Produkten (advanced glycation/lipoxidation end products). Daraufhin verdickt sich die Basalmembran der Kapillaren mit gestörtem Sauerstofftransport der Erythrozyten und veränderter Fließeigenschaft des Blutes. So kommt es zur Mikro- und Makroangiopathie, die aber mit einer guten Plasmaglukoseeinstellung reversibel sind. Die Dicke der Basalmembran korreliert mit der Dauer bzw. der Einstellung des Diabetes. (Nathan, 1993; Rahbar, 2005) Die Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus entwickeln sich infolge der Makroangiopathie

am Herzen, am Hirn und an den Extremitäten, infolge der Mikroangiopathie an den Augen, den Nieren und am Nervensystem. Das Risiko für eine Makroangiopathie erhöht sich durch weitere Faktoren wie Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck, bekannt als metabolisches Syndrom. Etwa 80 % aller Typ-II-Diabetiker entwickeln makrovaskuläre Komplikationen, die mit Abstand die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Folgeerkrankungen führen neben der Diabeteserkrankung selbst zu einer verminderten Lebensqualität und reduzierten Lebenserwartung bei den Betroffenen, sowie zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem (Heidemann et al., 2011).

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist nach der arteriellen Hypertonie (aHPT) die häufigste Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems in den Industrieländern. Die Lebenszeitprävalenz der KHK bei 40- bis 79-Jährigen in Deutschland beträgt für die im Jahr 2008 – 2011 erhobenen Daten im Rahmen der DEGS1-Studie 9,3 % (Frauen 6,4 % und Männer 12,3 %). (Gößwald et al., 2013) Unter einer KHK versteht man eine Stenosierung der Herzkranzarterien aufgrund der Manifestation der Atherosklerose am Herzen. Von Beginn an findet man eine Endotheldysfunktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand, die das Gefäßlumen einengen. In der Regel wird die KHK erst nach Jahren der Progredienz symptomatisch. Ab einem Stenosegrad von 50 % kommt es unter Belastung zur Koronarinsuffizienz mit Angina pectoris (AP)-Beschwerden aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Myokard. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) Die klinischen Manifestationen der KHK, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt (MI) und Herzrhythmusstörungen führen die Todesursachenstatistik in Deutschland an. Im Jahr 2016 lag der Anteil an Herz-/Kreislaufferkrankungen Verstorbenen bei 37,2 % aller Sterbefälle. Vor allem die ältere Bevölkerung stirbt an Herz-/Kreislaufferkrankungen, bei den ≥ 65 -Jährigen lag der Anteil bei 92 %. Die KHK gehört damit zu den wichtigsten „Volkskrankheiten“. (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2016) Schon 1979 identifizierte die amerikanische Framingham-Studie Risikofaktoren für die Inzidenz und Progredienz der KHK (Kannel und McGee, 1979a), sowie die Assoziation zwischen Diabetes mellitus (Calafiore et al., 2003) und der makrovaskulären Atherosklerose (Kannel und McGee, 1979a; Nathan, 1993).

Alter, Geschlecht, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Adipositas, Bewegungsmangel, familiäre Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen (Verwandte 1. Grades) und psychosoziale Faktoren sind von größter Bedeutung. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; Calafiore et al., 2003)

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Als Therapieoptionen der KHK stehen die konservative Behandlung (optimale medikamentöse Therapie, OMT), die Behandlung mittels Herzkatheter (PTCA/PCI mit Dilatation und/oder Stent) und die Operation (Bypass/ACB/CABG) zur Verfügung (vgl. Tab. 1). Beim chirurgischen Vorgehen werden Bypassgefäße in der Mitte der Koronararterien distal der kritischen Läsionen platziert. Sie dienen als zusätzliche Quellen für die Blutversorgung des Myokards und schützen vor den Folgen weiterer proximaler Stenosen. Im Gegensatz dazu zielen Koronarstents darauf ab den normalen Blutfluss in den nativen epikardialen Koronararterien wiederherzustellen ohne einen Schutz gegen neue Stenosen proximal des Stents zu gewährleisten. (Kolh et al., 2014) Die weltweit größte vergleichende Studie „Synergy between PCI with taxus and Cardiac Surgery“ (SYNTAX) zwischen den beiden nicht konventionellen Therapieoptionen wurde 2013 nach fünf Jahren abgeschlossen. Die Ergebnisse dieser prospektiv randomisierten multizentrischen Studie, an der 85 Zentren aus Europa und den USA teilnahmen, ergaben, dass bei fast zwei Drittel der Patienten mit 3-Gefäßerkrankung (GE) oder der linken Hauptstammstenose die CABG gegenüber der PTCA die dauerhaft erfolgreichere Therapieoption ist. Deutliche Unterschiede waren im Hinblick auf die Zahl der Herzinfarkte, die nach einer CABG 3,8 % und nach einer Stentimplantation 9,7 % betragen, zu sehen, sowie im Hinblick auf die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffes von 13,7 % nach einer CABG gegenüber 25,9 % der Patienten nach der Stentimplantation. In der Studie wurden „drug eluting“, also medikamentenfreisetzende Stents (DES) verwendet und der SYNTAX-Score zur Kategorisierung des Ausmaßes der KHK (Score \leq 22 niedrig, 23 – 32 intermediär, \geq 33 schwer) eingeführt. (Mohr et al., 2013)

Tab. 1: Konservative Behandlung versus Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie (PTCA) und Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Option	konservative Behandlung (OMT)	PTCA	CABG
Definition	Gabe von antianginösen (z. B. Nitrate) und prognoseverbessernden Medikamenten (z. B. ASS, Betablocker). Modifikation von verhaltensbezogenen Risikofaktoren.	Schnelle Entwicklung von PTCA über Stent zu Stent mit Beschichtung (DES). OMT als Begleittherapie eingeschlossen.	Schnelle Entwicklung zu mehr • A.thorac.int. (Mammaria) • OPCAB OMT als Begleittherapie eingeschlossen.
Therapieziel: Prognose	Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmer, Betablockern, Statinen in Plazebokontrollierten Studien mehrfach nachgewiesen.	Bisher keine Überlegenheit für Tod/Myokardinfarkt im Vergleich zur OMT bei stabiler KHK nachgewiesen.	Überlegenheitsnachweis im Vergleich zu OMT beruht auf älteren Studien (allerdings Fortschritte bei medikamentöser und chirurgischer Therapie); Überlegenheit gegen PTCA bisher bei 3-Gefäßerkrankung, reduzierter Kammerfunktion bewiesen.
Therapieziel: Symptomatik, Quality of Life	Studienlage weniger eindeutig.	Wirksamer als konservativ.	Effekt nachhaltiger als PTCA (auch neue Studien, auch DES, auch im Alter).
bevorzugter Einsatz („Stärken“)	Gut kontrollierte/kontrollierbare Symptomatik. Patient lehnt invasives Vorgehen ab.	Angina pectoris medikamentös nicht beherrschbar.	Angina pectoris medikamentös nicht beherrschbar. Mehrgefäßerkrankung, linke Hauptstamm-Stenose.
Abzuratende Indikation („Schwächen“)		Konservativ gut kontrollierte Symptomatik bei Niedrig-Risiko.	Konservativ gut kontrollierte Symptomatik bei Niedrig-Risiko.

Indikationen für eine chirurgische Koronarrevaskularisation

Patienten, die eine proximaler oder mediale Hauptstammstenose mit einem SYNTAX-Score ≤ 22 , eine koronare 1-Gefäßerkrankung (GE) oder eine 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose und einem SYNTAX-Score ≤ 22 aufweisen, können durch eine PTCA oder CABG

therapiert werden, abhängig von den Komorbiditäten der Patienten und dem Schweregrad der KHK. Hierbei ist zu bedenken, dass eine PTCA weniger invasiv ist, jedoch bezüglich der Notwendigkeit einer Reintervention sie der CABG unterlegen ist.

Bei einer 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose und einem SYNTAX-Score ≥ 23 , sowie bei einer Bifurkationsstenose des Hauptstamms; proximaler oder medialer Hauptstammstenose und mäßig ausgeprägter Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score von 23 – 32) soll primär die CABG empfohlen werden, ebenso bei einer 3-GE mit proximaler RIVA-Stenose und einem SYNTAX-Score ≤ 22 .

Patienten, die eine 3-GE mit proximaler RIVA-Stenose und einem SYNTAX-Score ≥ 23 aufweisen, Diabetiker mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, sowie Patienten mit einer Hauptstammstenose und einer Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score ≥ 33) sollen ausschließlich eine CABG erhalten.

Zusammenfassend ist die CABG bei der koronaren Mehrgefäßerkrankung mit einem SYNTAX-Score von ≥ 23 im Vergleich zur Behandlung mit PCI mit DES vorteilhaft in Bezug auf Überleben, Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) und Lebensqualität. MACCE wird definiert als: Re-PTCA, Re-CABG, kardiovaskulär bedingter Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt (MI), Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz und Apoplex. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

Eine akute CABG-Indikation ergibt sich durch eine Gefäßruptur oder -dissektion im Rahmen einer PTCA. Voraussetzungen für eine sinnvolle chirurgische Koronarversorgung sind Erreichbarkeit der Koronarien, ausreichender Koronardurchmesser, vitales Versorgungsgebiet, ausreichender Abfluss ohne stärkste Verkalkungen oder multiple Stenosen. Eine Entscheidung für die CABG-Operation wird begünstigt durch vorherige frustrane PTCAs, einer schlechten linksventrikulären Ejektionsfraktion und durch Multimorbidität des Patienten mit erhöhtem Risiko vaskulärer Komplikationen (z. B. Diabetes mellitus). (Friesinger und Gavin, 2000; Kolh et al., 2014)

Im Anschluss der Revaskularisation spielt die medikamentöse Sekundärprophylaxe und die Modifikation der beeinflussbaren Risikofaktoren eine große Rolle. Man unterscheidet bei der medikamentösen Therapie die prognoseverbessernden (Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker, β -Blocker und ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Blocker) von symptomatischen und prophylaktischen Medikamenten (Nitrate, Ivabradin und Ranolazin). Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen,

arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

1.2 Diabetes mellitus als Risikofaktor für postoperative Komplikationen

Da Diabetiker zwei- bis dreimal häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen leiden als Nichtdiabetiker, ist zu erkennen, dass Diabetiker eine sehr ungünstige Ausgangssituation haben. Diabetes mellitus ist ein etablierter unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Calafiore et al., 2003; Kannel und McGee, 1979b). Diabetiker zeigen schwerwiegendere Krankheitsbilder, eine schlechtere Prognose und ein erhöhtes Risiko einer Re-Stenose, sowie ein allgemein schlechteres Outcome nach erfolgter chirurgischer Revaskularisation als Patienten ohne Diabetes mellitus (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; Calafiore et al., 2003; Carson et al., 2002; Friesinger und Gavin, 2000; Leavitt et al., 2004; Rajakaruna et al., 2006; Sabik III et al., 2006; Szabó et al., 2002; Thourani et al., 1999). So sind auch schlechte Plasmaglukoseeinstellungen vor Operationen Prädispositionsmarker für Komplikationen (Carson et al., 2002; Sato et al., 2010). Zu den vielfältigen Komplikationen gehören u. a. Blutverlust und Rethorakotomie wegen Nachblutung, Kreislaufinsuffizienz, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Thrombembolien, Apoplex/transitorische ischämische Attacke, intestinale und periphere Durchblutungsstörungen, Nierenversagen, Infektionen, Pneumonie und Sepsis, sowie Wundheilungsstörungen und Tod. In vielen Studien liegt allerdings keine einheitliche Definition von Diabetes mellitus vor und so ist es fraglich, ob auch gut eingestellte Diabetiker ein ebenso hohes Risiko haben (Calafiore et al., 2003).

HbA1c

1966 beschrieben Holmquist und Schroeder fünf verschiedene Subfraktionen (a - e) des Hämoglobins A1 neben dem bekannten Hauptteil A0, welches aus zwei Alpha- und zwei Beta-Ketten besteht und bei 96 – 98 % der adulten Bevölkerung auftritt (Gebel, 2012). Prof. Samuel Rahbar aus Teheran publizierte 1968 die Entdeckung einer ungewöhnlich schnellen Hb-Bande in der Gelelektrophorese von Diabetikerblut und nannte sie „the diabetic component of hemoglobin“ (Rahbar, 1968). Nach einem Jahr der Forschung gelang es ihm diese Bande als Subfraktion A1c zu identifizieren, die bei Diabetikern einen deutlich größeren Anteil am Gesamthämoglobin ausmachte als bei gesunden Patienten

(Gebel, 2012). Die Erklärung dieser Beobachtung liegt in einer „Verzuckerung“ des Hämoglobins. Bei der sogenannten Glykierung des Hämoglobins entstehen durch eine enzymunabhängige, kovalente Bindung von Glucose an Hämoglobin u. a. die Subfraktionen A1a, A1b und A1c, die zusammen HbA1 genannt werden. Dabei stellt HbA1c mit 70 % des HbA1 die wesentliche Fraktion dar. (Gonen und Rubenstein, 1978) Das Ausmaß der Glykierung hängt neben der Lebensdauer des Hämoglobins, also der Erythrozyten, im Wesentlichen von Höhe und Dauer der Hyperglykämie ab, sodass die Bestimmung des Anteils der irreversibel an das N-terminale Ende der Beta-Kette des Hämoglobins (Rahbar, 2005) gebundenen Glucose am Gesamthämoglobin einen Rückschluss auf das Plasmaglukoseprofil der vergangenen acht bis zwölf Wochen (2 – 3 Monate) (Nathan et al., 1984; Singer et al., 1992) erlaubt. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014)

Über 10.000 Publikationen der letzten 40 Jahre und große prospektive Studien wie DCCT, EDIC, UKPDS und EPIC-NORFOLK, die Langzeitkomplikationen von Diabetes und u. a. die Korrelation mit dem HbA1c-Wert erforschten, erbrachten folgende HbA1c relevante Ergebnisse (Rahbar, 2005):

- Der HbA1c kann das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern und die Mortalität bei Patienten unabhängig einer Diabetesdiagnose voraussagen. (Khaw und Wareham, 2006; Singer et al., 1992)
- Patienten mit hohen HbA1c-Werten profitieren von Blutdruck- und Cholesterinkonzentration-Kontrollen. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; Khaw und Wareham, 2006)
- Eine gute Diabeteseinstellung als Senkung des HbA1c senkt das Risiko von mikro- und makrovaskulären Folgeschäden, Myokardinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulärem Tod. (American Diabetes Association, 2003; Clearinghouse, 2014; Friesinger und Gavin, 2000)

Seit 2009 hat die American Diabetes Association den HbA1c als diagnostisches Instrument eingeführt (Committee, 2009). Neben der Messung der Nüchternplasmaglukose (≥ 126 mg/dl) und dem oralen Glukosetoleranztest (nach 2 h ≥ 200 mg/dl), führt ein HbA1c $\geq 6,5$ % zur Diabetesdiagnose (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Vorteile des HbA1c zur Diabetesdiagnose: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Committee, 2009; Gillett, 2009; Kilpatrick et al., 2009)

- zeigt eine deutlich geringere präanalytische Instabilität als Plasmaglukose
- wesentlich geringere biologische Variabilität (< 2 % Schwankungen von Tag zu Tag in einer Person, verglichen mit 12 – 15 % für die Plasmaglukose)
- kaum tageszeitliche Schwankungen
- geringere inter- und intraindividuelle Variationskoeffizienten, sowie geringere Möglichkeit voranalytischer Fehler im Vergleich zur Plasmaglukose
- keine Notwendigkeit für das Fasten, zeitgesteuerte Proben oder anderer Testvorbereitung
- durch akute Störungen des Blutzuckerspiegels relativ unbeeinflusst (z. B. in Stresssituationen oder Krankheit)
- wenig Einfluss von häufig verwendeten Pharmaka, von denen bekannt ist, dass sie den Glukosestoffwechsel beeinflussen
- HbA1c reflektiert die mittleren Plasmaglukosewerte der letzten 8 – 12 Wochen und ist ein besserer Index für die gesamte glykämische Exposition und das Risiko für die langfristigen Komplikationen
- vertrauter Prüfparameter, der zur Therapieentscheidung und -beurteilung verwendet wird
- weltweit einheitliche Bestimmung der HbA1c-Werte nach dem IFCC-Standard.

Nachteile des HbA1c zur Diabetesdiagnose v.a. bei alleiniger Messung:

1. „Falsch“ hohe Werte von HbA1c durch: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Committee, 2009; Gillett, 2009; Kilpatrick et al., 2009)

- Eisenmangel- (1 – 1,5 %), Infekt- und Tumoranämie
- Splenektomie und aplastische Anämie
- terminale Niereninsuffizienz ([Kreatinin > 5 mg/dl]: karbamyliertes HbA)
- Hämoglobinopathien (HbH, HbF etc.)
- Organtransplantation, Pharmaka (hohe Dosen ASS; Immunsuppressiva, Proteaseinhibitoren)

- das Alter (0,4 % höherer HbA1c bei 70-Jährigen als 40-Jährigen bei gleicher Glukosetoleranz) und Unterschiede in ethnischen Gruppen (0,5 % höher in Afrokariben als Europäer)
- genetisch bedingte Hyperglykierung

2. „Falsch“ niedrige Werte von HbA1c durch:

- höheren Erythrozyten-Turnover, hämolytische Anämie
- chronische Niereninsuffizienz mit verkürztem Erythrozytenüberleben
- Leberzirrhose mit verkürztem Erythrozytenüberleben, ernährungsbedingt (hoher Alkohol-/Fett-Konsum), Leistungssport
- große Höhen, Pharmaka (Erythropoetin, Eisensupplementierung)
- Folsäuremangel (Schwangerschaft)
- Blutverlust, nach Bluttransfusionen
- Hämoglobinopathien (HbS, HbC, HbD)

Zur Beurteilung des Therapieerfolges bei Diabetikern hat sich der HbA1c-Wert als Langzeitparameter etabliert. Im Gegensatz zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Blut, die nur eine Momentaufnahme zur Beurteilung des Glukosespiegels in Relation zur letzten Nahrungsaufnahme darstellt, ist das stabile Produkt HbA1c ein potenter Parameter zur Überwachung des Behandlungserfolges bei Diabetes mellitus. (Committee, 2009; Nathan et al., 1984; Singer et al., 1992)

1.3 Studienhypothese

Diabetes mellitus ist ein nachgewiesener Risikofaktor für postoperative Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen. Durch seine Pathologie sind kardiovaskuläre Ereignisse als Spätfolge nicht selten und zeigt eine ungünstige Ausgangssituation nach chirurgischen Eingriffen. Der HbA1c fungiert als Diagnose- und Langzeitparameter zur Beurteilung des Plasmaglukoseprofils der letzten 2 – 3 Monate. Es konnte gezeigt werden, dass höhere HbA1c-Werte mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität einhergeht. Folglich möchte vorliegende Studie zeigen, dass sich der präoperative HbA1c-Wert als prädiktiver Parameter für die Prognose einer Komplikation während des gesamten primären Krankenhausaufenthaltes nach einer chirurgischen Koronarrevaskularisation eignet.

2. Material und Methoden

2.1 Studienablauf

In dieser klinisch-retrospektiven Studie wurden 306 von 508 Patienten, die sich im Zeitraum vom 02/2010 – 09/2010 in der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg einer aortokoronaren Bypass-(CABG) Operation unterzogen, untersucht. Im Rahmen der präoperativen Routinediagnostik wurde der HbA1c im Serum bestimmt und durch die Anamnese die Diabeteserkrankung Typ II, sowie deren Behandlung (Diät, orales Antidiabetikum oder Insulin) standardisiert erhoben. Soweit möglich wurden präoperativ am Krankenbett das Gewicht und die Größe des Patienten gemessen. Über das computergestützte Krankenhausinformationssystem (KIS) der Firma SAP AG (SAP IS-H und i. s. h. med. von Siemens Medical Solutions GSD GmbH) wurden retrospektiv weitere prä-, intra- und postoperative relevante Daten (vgl. Kapitel 2.3.1) bis zur Entlassung des Patienten aus der Herzthoraxchirurgie (HTC) erhoben.

2.2 Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden sowohl Patienten, die sich einer reinen chirurgischen Koronarrevaskularisation, als auch einem Kombinationseingriff aus CABG- und Herzklappen-Operation unterzogen. Es wurden Patienten mit elektiver, dringlicher oder notfallmäßiger Indikation untersucht, wobei die Patienten über 18 Jahre alt sein mussten. Patienten mit akuter Infektion inklusive einer nachgewiesenen Endokarditis sowie Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Operationsverfahren

Die CABG und Herzklappenchirurgie werden häufig als Kombinationseingriffe durchgeführt. Die extrakorporale Zirkulation übernimmt in konventioneller Weise die Herz-Lungen-Maschine (HLM), weshalb man auch vom on-pump-Verfahren spricht.

Dabei imitiert die HLM den physiologischen Kreislauf durch Ausschaltung des Herzens aus dem Blutkreislauf und ermöglicht eine hämodynamische Stabilität, die das Herausluxieren des Herzens und die Versorgung der Herz hinterwand (Versorgungsgebiet des RCX oder der RCA) ermöglicht, bei gleichzeitiger Organperfusion. Die HLM besteht

aus dem venösen Teil (zentralvenöse Ableitung und intrakardiale Absaugung), dem Oxygenator und dem arteriellen Teil (arterielle Pumpe und arterielle Zuleitung). Eine initiale Heparinisierung aufgrund der thrombogenen Wirkung der Materialoberflächen ist obligat (500 IE Heparin/kg Körpergewicht). Die Operation beginnt bei beiden Verfahren mit der medianen Sternotomie und der Präparation der Bypassgefäße (Homografts) am Patienten. Nach Eröffnung des Perikards erfolgt die Kanülierung der Aorta ascendens sowie des rechten Herzvorhofs mit Anschluss an die HLM. Die Zuleitung des oxygenierten Blutes erfolgt antegrad durch die Aorta ascendens nach sorgfältiger Entlüftung. Eine intrakardiale Saugdrainage sorgt für Entlastung des linken Ventrikels. Nach Anfahren der HLM wird die Aorta quer oberhalb der Koronarostien abgeklemmt und die Blutkardioplegie in die Aortenwurzel appliziert. Durch die Unterbrechung der koronaren Blutzirkulation kommt es zum ischämischen Herzstilland, der vom Myokard 20 min (bei 37 °C) toleriert werden kann. Die Ischämietoleranz kann durch Hypothermie von 28 – 30 °C auf 50 – 60 min erhöht werden. Diese Hypothermie wird durch lokales Einbringen von eiskalter Kochsalzlösung in den Herzbeutel erreicht und von der HLM über Wärmetauscher aufrechterhalten. Eine zusätzliche elektromechanische Entkopplung des Myokards durch eine kaliumreiche Kardioplegielösung reduziert den Sauerstoffbedarf in Ruhe von 3 auf 1 ml/min/100g Herzgewicht und ermöglicht unter einer Hypothermie von ca. 17 °C Ischämiezeiten von bis zu 3 h. Zur optimalen Myokardprotektion erfolgt alle 20 min eine Re-Applikation und es kann eine retrograde Kardioplegiegabe über einen Koronarsinuskatheter in Erwägung gezogen werden.

Zur Überbrückung der Stenosen kommen hauptsächlich arterielle Bypassgrafts zur Anwendung. Wobei die A. mammaria/thoracica interna (IMA/ITA) als elastischer Arterientyp bessere Ergebnisse zeigt als die A. radialis vom muskulären Typ. Braucht man weitere Grafts, wird auf die V. saphena magna des Beins zurückgegriffen. Sowohl beim Abklemmen der Aorta, als auch beim Anlegen der Graftanastomosen (End-zu-Seit) sind arteriosklerotisch veränderte Gefäßabschnitte zu meiden und mit Hilfe einer epiaortalen Sonographie zu detektieren.

Unter Verwendung der HLM wird meist mit der Versorgung der Hinterwand und Seitenwand begonnen, um die IMA als in-situ-Graft zu schützen. Zur proximalen Graftanastomose werden Ostien in die Aorta ascendens gestanzt und nach Anschluss eine Re-Perfusions-Kardioplegie appliziert, die Aortenklemme entfernt und die

Hypothermie aufgehoben. Nach sorgfältiger Kontrolle des Operationssitus auf Bluttrockenheit bei Prüfung der Graftdurchlässigkeit kommt es zum Abgang von der extrakorporalen Zirkulation bei Bedarf unter Katecholaminunterstützung mit Entfernung der Kanülen und Einbringen von Drainagen. Mit der Sternumosteosynthese mittels Drahtcerclagen und dem Wundverschluss wird der Eingriff beendet.

Beim off-pump-Verfahren (OPCAB) wird ohne HLM am schlagenden Herzen operiert nach initialer Heparin-gabe von 250 IE/kg Körpergewicht. Durch lokale epikardiale Stabilisatoren kann mit einer präzisen Revaskularisation der Vorderwand (RIVA) begonnen werden. Eine am dorsalen Perikard fixierte Schlinge hilft das Herz aus dem Herzbeutel zu luxieren und die Seiten- und Hinterwand zu erreichen. Mit Hilfe von Shunt-Röhrchen wird eine optimale Koronarperfusion auch während der distalen Anastomosennaht gewährleistet. Zur proximalen Anastomose werden nach der Lochstanze Hilfsmittel zur Abdeckung des Aortenostiums benötigt. Dazu werden sich auf- und zuspannende Schirmchen ins Ostium appliziert, die während der Naht aufgespannt sind und vor dem Knoten durch Fadenzug zugeklappt entfernt werden können. Sodass auch beim OPCAB-Verfahren unter Sicht die komplette Revaskularisation angestrebt werden kann. (Larsen, 2011; Ziemer und Haverich, 2009)

2.3 Methoden

Mit Hilfe der Fallnummer wurde der Patient im Krankenhausinformationssystem (KIS) der Firma SAP AG gesucht und die in Kapitel 2.3.1 abgefragten Parameter erhoben und in eine Excel-Tabelle eingepflegt. Zur einheitlichen Datenerhebung wurde ein codierter Erhebungsbogen erstellt um die aus dem KIS gelesenen Parameter in die Excel-Tabelle einpflegen und statistisch auswerten zu können. Die HbA1c-Werte wurden anhand einer präoperativ im Rahmen der Aufnahmeroutine gewonnenen Blutprobe durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg bestimmt. Dort wurde eine nach NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) zertifizierte Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) verwendet. Die NGSP-Werte werden in der Einheit [%] angegeben. Es wurde das Variant II® - Analysegerät der Fa. Bio-Rad, das mit dem 270-2101 NU-Kit ausgestattet ist, verwendet. Die Ergebnisse zeigen Intra- und Inter-Assay-Koeffizienten von weniger als 1,1 % bzw. 1,8 %. Die Linearität ist von 3,2 % bis über 18 % ausgezeichnet (Lavalard et al., 2009).

2.3.1 Parameter

Präoperative Befunde:

- Demographische Daten:
 - Geschlecht, Alter, BMI, *Gewicht, Größe*
- Diabetesbefund:
 - HbA1c in Prozent, Nüchternplasmaglukose (NPG) zu Operationsbeginn in mg/dl, Diabetestherapie
- Vorbefunde:
 - arterielle (aHPT) und pulmonale Hypertonie (pHPT), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Dyslipoproteinämie
 - periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), A. carotis interna (ACI)- und communis (ACC)-Stenose
 - transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Apoplex
 - Voroperationen (VorOPs):
 - eine oder mehrere vorherige Herz-OPs mit Perikarderöffnung
 - *OP an der thorakalen Aorta*
 - *Amputation, vorherige/geplante OP an der abdominalen Aorta, an Extremitätenarterien und den Karotiden*
 - OP-Indikation, perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA), *implantierte intraaortale Ballonpumpe (IABP)*
 - linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in Prozent, NYHA-Klassifikation Grad I-IV, frischer Myokardinfarkt (MI), Angina pectoris (AP), *CCS-class 4-AP*
 - Nierenfunktion, Creatinin-Clearance (CC)/Glomeruläre Filtrationsrate (GRF)
- Medikamente: COPD-Medikation, *Digitoxin, Adrenalin, PDE-III-Inhibitoren, Noradrenaline, Vasopressin*

Intraoperative Befunde:

- Operationsart, Dringlichkeit, *Intubationszeitpunkt, intraoperative IABP*
- OP-Dauer, Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM), Aorta-Abklemmzeit (X-Clamp)

Postoperative Befunde:

- vasodilatativer (vasdS) und kardiogener (kardS) Schock
- akutes Nierenversagen (ANV), *Kreatinin-Verlauf (prä-, direkt nach-, 6 h post-OP und Crea-Peak innerhalb 48 h)*
- neu aufgetretenes Vorhofflimmern (VHF)
- Wundheilungsstörungen bzw. verzögerte Wundheilung (WHS)
- Rethorakotomie (Reth)
- *Thorax apertus*
- Reanimation (Rea; Nein/Ja/tödlich)
- neu aufgetretene Neurologie (TIA/Apoplex)
- Multiorganversagen (MOV; Nein/Ja/tödlich)
- Aufenthalt auf Intensivstation (ITS), *Rückverlegung auf ITS in Stunden (h)*
- *postoperative IABP und PTCA, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)*
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes (KH) nach OP, Entlassung/Tod

Nicht in die Auswertung eingebrachte Parameter sind kursiv formatiert.

2.3.2 Definitionen

Die Patienten wurden in der Studie hinsichtlich einer bekannten Diabeteserkrankung gescreent. Zudem wurden der HbA1c und die NPG gemessen. Diese Ergebnisse wurden mit der Krankengeschichte der Patienten verglichen und die Diabetesgruppen gebildet. Von den Patienten ohne Diabetes mellitus (NDM) konnten die nicht therapierten DM (NT), die noch nicht als Diabetiker (DM) diagnostiziert wurden, durch den HbA1c und die NPG abgegrenzt werden (vgl. Tab. 2) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Kerner und Brückel, 2012).

Tab. 2: Klassifizierung der Patienten ohne Diabetes mellitus anhand von HbA1c und der NPG (Nüchternplasmaglukose). NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte Diabetiker.

Kein DM in der Krankengeschichte		HbA1c (%)	
		< 6,5	≥ 6,5
NPG (mg/dl)	< 126	NDM	NT
	≥ 126	NT	NT

Die Patienten wurden auf Basis des HbA1c und der NPG in insgesamt fünf unterschiedliche Diabetesgruppen eingeteilt, wobei man bei den Diabetikern zwischen gut therapierten (GT), schlecht therapierten (ST) und Hochrisiko-Diabetiker (HR) unterschied (vgl. Tab. 3)

Tab. 3: Klassifizierung der Diabetiker anhand von HbA1c und der NPG (Nüchternplasmaglukose). GT = Guttherapierte, ST = Schlechttherapierte, HR = Hochrisiko.

Diabetiker		HbA1c (%)	
		< 6,5	≥ 6,5
NPG (mg/dl)	≤ 120	GT	ST
	> 120	ST	HR

Es wurde die medikamentös behandelte oder unbehandelte COPD erhoben und die pHPT mit Hilfe des systolischen Pulmonalarteriendruckes (sPAP) in eine mäßige (31 – 55 mmHg) und schwere (> 55 mmHg) pHPT unterteilt (Nashef et al., 2012).

Bei den Karotisstenosen wurde mit Hilfe einer Doppleruntersuchung zur routinemäßigen OP-Vorbereitung entweder im Krankenhaus oder extern zwischen Ein- und Beidseitigkeit der Stenose unterschieden.

Als OP-Indikation wurde die KHK mit einer 1-Gefäßerkrankung (GE) von einer 2- oder 3-GE unterschieden, wobei es sich bei der 1-GE um eine linke Hauptstammstenose handelte oder die durchgeführten PTCA frustran blieben. Wenn eine PTCA mit oder ohne Stentimplantation durchgeführt wurde, wurde die Anzahl (einmal oder mehrmals) und der Erfolg (bzw. Misserfolg = frustran) dokumentiert.

Die LVEF wurde in eine gute (> 50 %), mäßige (31 – 50 %), schlechte (21 – 30 %) und eine sehr schlechte (≤ 20 %) Auswurfleistung des Herzens eingeteilt (Nashef et al., 2012).

Zur Beurteilung der Herzinsuffizienz wurde die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) verwendet (Goldman et al., 1981).

- I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen.

- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Gehen in der Ebene.
- IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Das Hauptsymptom der Beschwerden ist bei dieser Einteilung die Dyspnoe.

Der frische MI umfasst einen NSTEMI (Nicht-ST-Hebungsinfarkt) oder einen STEMI (ST-Hebungsinfarkt), der in den letzten 90 Tagen vor der Operation aufgetreten war (Nashef et al., 2012). Als Grundlage für die Identifikation von Herzinfarkten wurden neben EKG auch die Elevation von Ischämie markern, respektive Kreatinkinase, Creatinkinase Muscle-Brain type, Myoglobin und Troponin T, sowie die Krankengeschichte des Patienten herangezogen.

Das Auftreten der stabilen Angina pectoris (AP) wurde dokumentiert und in Ruhe auftretende Schmerzen bekamen den Zusatz CCS-class-4-AP nach der Stadieneinteilung der Canadian Cardiovascular Society (CCS) für die koronare Herzkrankheit (Campeau, 1976):

1. Keine AP bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen), jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung
2. AP bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, in Kälte, Wind oder psychischer Belastung)
3. AP bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
4. Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

Die CC/GFR (ml/min) wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft und Gault, 1976)

$$\frac{(140 - \text{Alter (Jahre)}) * \text{Gewicht (kg)} * 0,85 \text{ (bei Frauen)}}{72 * \text{Kreatinin (mg/dl)}}$$

ausgerechnet, um die Nierenfunktion als eine normale (> 85 ml/min), mäßig beeinträchtigte ($50 - 85$ ml/min), schwer beeinträchtigte (< 50 ml/min) und dialyseabhängige Nierenfunktion einzuschätzen (Nashef et al., 2012).

Bei der OP-Art handelte es sich um eine aortokoronare Bypass-OP mit HLM (CABG) oder ohne HLM (OPCAB), sowie um einen Kombinationseingriff aus Herzbybypass und Klappenoperation/en. Es wurde unterschieden ob die OP elektiv, dringend oder als Notfall eingeleitet wurde. Elektiv bedeutete ein geplanter Eingriff, dringend traf auf Patienten zu, die die aktuelle Aufnahme zur OP aus medizinischen Gründen benötigten und nicht ohne eine endgültige Intervention entlassen werden konnten. Als Notfall galt eine OP, die vor Beginn des nächsten Arbeitstages nach OP-Entscheidung stattfinden musste (Leavitt et al., 2004).

Das MOV wurde mit der Modifikation nach dem Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) durch die European Society of Intensive Care definiert (Vincent et al., 1996).

Der kardiogene Schock ist durch eine verminderte kardiale Pumpleistung mit einer Hypoperfusion und inadäquater Sauerstoffversorgung der Organe gekennzeichnet. Die Diagnose wird durch klinische und hämodynamische Kriterien gestellt und erfordert den Ausschluss anderer korrigierbarer Faktoren wie der Hypovolämie oder der arteriellen Hypoxie, sowie den gleichzeitigen Nachweis einer kardialen Dysfunktion (Adams et al., 2001). In der Studie wurde das Kreislaufversagen entweder durch den Einsatz von positiv inotropen Substanzen (Adrenalin oder PDE-III-Inhibitoren wie z. B. Milrinon, Enoximon für mindestens 6 h) oder Vasopressoren (Noradrenaline mit $> 0,05$ µg/kg/min oder Vasopressin für mindestens 6 h), um einen mittleren arteriellen Blutdruck von > 60 mmHg zu erhalten, definiert (Gillies et al., 2005; Kastrup et al., 2007; Torgersen et al., 2010). Man unterschied nach postoperativem Bedarf an positiv inotropen Substanzen einen kardiogenen (kardS) von einem vasodilatativen Schock (vasdS), der den Einsatz von Vasopressoren forderte i. S. eines distributiven Schockes aufgrund einer Verteilungsstörung.

Die im Rahmen der klinischen prä- und postoperativen Routine durchgeführten Elektrokardiogramme (EKG), sowie die Überwachungsprotokolle der ITS wurden ausgewertet und interpretiert um neu aufgetretene EKG-Veränderungen, wie die

postoperative absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern als neu aufgetretenes VHF, ausfindig zu machen.

Analog hierzu wurde der prä- und postoperative neurologische Status mit einer durchgemachten TIA ohne Residuen oder einem Apoplex mit Residuen als nachgewiesener Schlaganfall mit neu aufgetretener neurologischer Symptomatik zusammengefasst. Als Apoplex wurden neurologische Defizite festgelegt, die vom Neurologen diagnostiziert wurden und eine positive bildgebende Diagnostik (cCT oder cMRT) hatten.

Die verzögerte Wundheilung wurde als Wunde am Sternum definiert, die eine Intervention (i. v. Antibiotikagabe, operative Wundrevision) oder eine längere Heilungszeit mit Sekretion, Überwärmung oder Schwellung (> 7 d Inspektion durch einen Chirurgen) benötigte. Je nach angeordneter Therapie (Nachkontrolle wegen Auffälligkeiten oder Therapie mit Rethorakotomie und ggf. mit VAC-Anlage (vacuum assisted closure)) aus der Wunddokumentation konnte auf die Schwere der WHS geschlossen werden.

Das ANV oder die akute Niereninsuffizienz innerhalb der ersten 48 h nach der Operation wurde nach den KDIGO-Leitlinien-Empfehlungen (Kidney Disease Improving Global Outcomes (Fliser et al., 2012)) definiert:

- Anstieg des Serum-Kreatinin $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 h ODER
- Anstieg des Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ fache des Ausgangswertes ODER
- Verringerung des Urin-Volumen $< 0,5$ ml/kg/h für mindestens 6 h

Anfang Oktober 2011 wurde auf der 25. Jahreshauptversammlung der europäischen Vereinigung der Herz-Thorax-Chirurgen die Aktualisierung des EuroSCORE I bekannt gegeben. Der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, (Nashef et al., 2012)) setzt 18 Risikofaktoren in Relation zur postoperativen 30-Tage Mortalität im Krankenhaus. Die Ergebnisse wurden von einem internationalen Gremium von Herzchirurgen ausgewertet. Erwartet wurden Verfügbarkeit, Objektivität, Unbeeinflussbarkeit der erhobenen Parameter und Glaubwürdigkeit für den Nutzer. Die Risikofaktoren werden in patientenabhängige, herzbezogene und operationsabhängige Faktoren unterteilt. Beim EuroSCORE II kommt die logistische Regression zur Anwendung. Hierzu wird jeder Risikofaktor mit einem sogenannten Beta-Koeffizienten versehen, um mit Hilfe der Formel

$$\frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

die vorhergesagte Mortalität zu berechnen, wobei gilt:

- β_0 ist die Konstante der logistischen Beziehungsgleichung: -5,324537
- $X_i = 1$ bei Vorliegen eines Risikofaktors, ansonsten $X_i = 0$
- $X_{Alter} = \begin{cases} 1, & \text{Alter} \leq 60 \\ \text{Alter} - 59, & \text{Alter} > 60 \end{cases}$

Zur vereinfachten Berechnung der prädiktiven Mortalität ist mittlerweile im Internet unter <http://euroscore.org/calc.html> ein Online-Kalkulator verfügbar.

Wie im Kapitel 2.3.1 in kursiver Schrift zu sehen ist, wurden mehr Parameter erhoben als ausgewertet:

Das *Gewicht* wurde mit der *Größe* zur Berechnung des Body Mass Index (BMI) herangezogen, einzeln zur CC/GFR-Berechnung und zur Berechnung der maximal verabreichten gewichtsadaptierten Noradrenalin-Dosis.

Verschlechterung der Patienten, die zu einer *Rückverlegung auf die Intensivstation* erforderten, wurden mit Ursachen erfasst. Weiterhin wurden assistierende Maßnahmen wie *intra- und postoperative IABP* oder *ECMO* erfasst. Kardiale „major events“ wie *postoperative PTCA* und Reoperationen wurden ebenfalls dokumentiert. *Thorax apertus* wurde auch als „advers event“ definiert.

Um den EuroSCORE II berechnen zu können wurde zusätzlich erhoben (Nashef et al., 2012):

- *OP an der thorakalen Aorta; Amputation wegen der pAVK, frühere oder geplante Intervention der abdominalen Aorta, der Extremitätenarterien oder der Karotiden*
- *CCS-class 4-AP*
- *präoperative Digitoxingabe; präoperativ IABP*
- *Intubationszeitpunkt*
- *Weitere Interventionen während der OP wie eine Aorta ascendens-/Aortenwurzel-/Hemibogenersatz, eine Aortenwurzelerweiterung, eine Ascendensraffung, eine Aneurysmaresektion der Aorta ascendens, eine Endoaneurysmoraphie nach Cooley (Ventrikelrekonstruktion), eine Ablation und die Resektion eines Ventrikeltumors.*

2.3.3 Statistik

Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, bzw. bei zu geringen Erwartungswerten wurde bei einer 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates berechnet, bei größeren Tafeln der exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel. Mit dem U-Test nach Mann und Whitney wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte. Die einfaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis ersetzte den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren. Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Angegeben wird neben dem Korrelationskoeffizienten der p-Wert. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen, Null besagt, dass keine Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. Bei Gauß verteilten Werten wird die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson mit dem Korrelationskoeffizienten r benutzt. Unter der Rangkorrelation nach Spearman ist die Korrelation zweier ordinalskalierten Variablen zu verstehen. Die Rangkorrelation nach Kendall beschreibt die Abhängigkeit von zwei Messwerten und setzt keine Gauß'sche Normalverteilung voraus. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann man diese Korrelation auch verwenden, wenn sehr oft der gleiche Wert vorkommt. Die nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach Dirschedl bildet aus mehreren Variablen (Prädiktoren) Gruppen, die zwischen zwei Ausprägungen einer vorgegebenen Zielvariablen (Kriterium), am besten differenzieren. Die logistische Regression ist ein multivariates Verfahren. Sie bildet aus mehreren Risiko- und Einfluss-Variablen (Prädiktoren), für eine 0/1-Zielvariable (Kriterium oder Zielgröße) einen Wert. Die Formel der logistischen Regression ist so angelegt, dass das Ergebnis nie unter 0 und nie über 1 liegen kann. Die logistische Regression wird üblicherweise mit allen denkbaren Variablen begonnen und dann schrittweise jeweils unter Auslassung der Variablen mit der schlechtesten Signifikanz wiederholt bis alle verbliebenen Variablen signifikant sind. Diese so gewonnene letzte Tabelle stellt dann das Ergebnis dar. Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet. Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse

werden p-Werte angegeben. p-Werte unter 0,05 werden als „signifikant“ bezeichnet und als bedeutsam interpretiert. Zur Hervorhebung der p-Werte werden üblicherweise Stern-Symbole hinzugesetzt: $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$ (Schumacher, 2008; Weiß und Rzany, 2013). Es erfolgte die statistische Auswertung der Daten mit dem Statistikprogramm MEDAS® 1999 der Firma Grund aus Margetshöchheim.

3. Ergebnisse

3.1 Demographie der Studienpopulation

Diese Studie beschreibt 306 Patienten mit 226 Männern (74 %) und 80 Frauen (26 %). Die Patienten waren zwischen dem 41. und 86. vollendetem Lebensjahr. Das mittlere Alter betrug $67,5 \pm 9,5$ Jahre, der Altersmedian war 69,5 Jahre mit einem 68 %-CI von 56,5 bis 76,8 Jahren. Zwischen den Geschlechtern fand sich ein signifikanter Altersunterschied. Die männlichen Patienten waren jünger ($66,2 \pm 9,6$ Jahre) als die Patientinnen ($71 \pm 8,2$ Jahren, $p = 0,00004^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Das Alter zeigte eine bimodale Häufigkeitsverteilung mit zwei Maxima bei ca. 56 und 72 Jahren (s. Abb. 1).

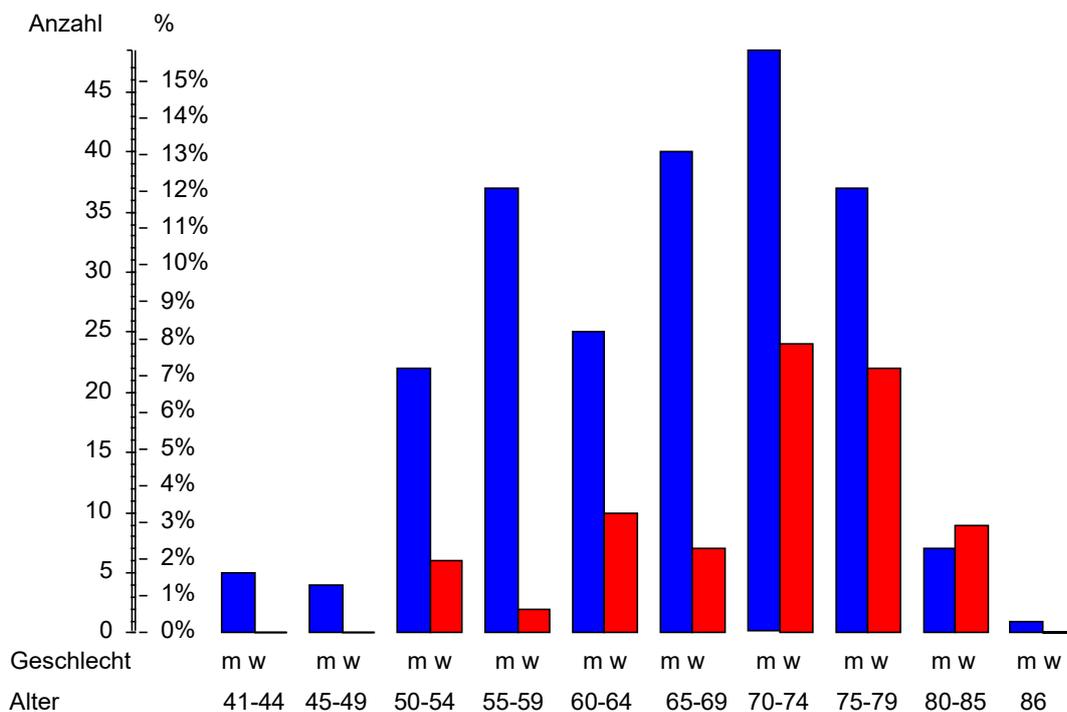


Abb. 1: Alter der Patienten. Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre) dar und ist nach Geschlecht getrennt. n = 306, w = weiblich, m = männlich.

Der BMI lag zwischen $18,3$ und $44,1 \text{ kg/m}^2$ und betrug im Mittel $27,9 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$. Der Median war $27,5 \text{ kg/m}^2$ (68 %-CI = $24,1$ bis $32,0 \text{ kg/m}^2$). Die meisten Patienten waren übergewichtig (51,96 %), wobei es mehr Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (25,81 %) gab.

als Normalgewichtige (22,22 %) gab (s. Abb. 2). Es gab keinen signifikanten Unterschied des BMIs zwischen den Geschlechtern oder dem Alter ($p = 0,37$ im U-Test nach Mann und Whitney bzw. $\rho = -0,04$, $p = 0,54$ in der Spearmanschen Rangkorrelation).

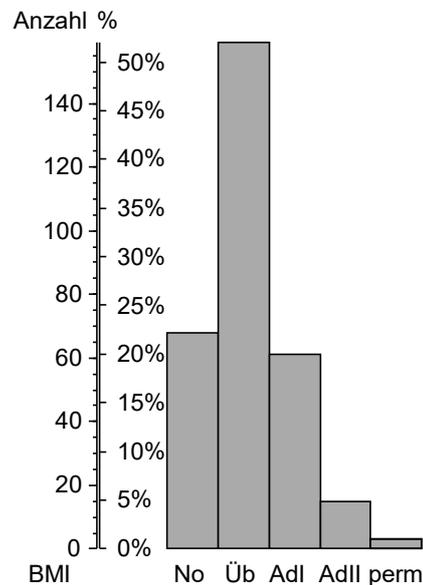


Abb. 2. Body Mass Index (BMI) [kg/m^2]. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten in den BMI-Gruppen dar. No = normalgewichtig, Üb = übergewichtig, AdI = Adipositas I, AdII = Adipositas II, perm = Adipositas permagna.

3.2 Prä- und intraoperative Befunde der Studienpopulation

Wie in Tabelle 4 zu sehen, hatten die meisten Patienten innerhalb der Studienpopulation einen aHPT, gefolgt von AP-Beschwerden. 72,55 % der Patienten hatten eine 3-GE und 72,22 % aller Patienten hatten eine gute LVEF > 50 %. Die LVEF war im Mittel 54 ± 14 %, wobei jede als normal vorbeschriebene Pumpfunktion als 55 % gewertet wurde, wenn keine genaue Berechnung vorlag. Die GFR lag zwischen 11 und 176 ml/min mit einem Mittelwert von 82 ± 29 ml/min. Der Median betrug 78 ml/min mit einem 68 %-CI von 54 bis 108 ml/min. Die meisten Patienten der Studie hatten eine mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion, gefolgt von einer normalen Nierenfunktion (s. Abb. 3).

Bei 130 Patienten wurde der Herzinsuffizienzgrad nach der NHYA-Klassifikation (vgl. Kapitel 2.3.2) bestimmt, wobei am häufigsten ein NHYA-Grad II klassifiziert wurde. 31,37 % hatten einen frischen MI erlebt, mehr ohne (NSTEMI) als mit ST-Hebung (STEMI) im EKG, und bei 25,49 % wurde vor der Bypass-OP mindestens eine PTCA durchgeführt.

Tab. 4: Vorbefunde. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. n = 306.

		Anzahl	%
arterielle Hypertonie (aHPT)		266	86,93
Angina pectoris (AP)		236	77,12
koronare Herzkrankheit (KHK)	3-Gefäßerkrankung	222	72,55
	2-Gefäßerkrankung	59	19,28
	1-Gefäßerkrankung	25	8,17
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	gut (> 50 %)	221	72,22
	mäßig (31 – 50 %)	63	20,59
	schlecht (21 – 30 %)	19	6,21
	sehr schlecht (≤ 20 %)	3	0,98
Dyslipoproteinämie		181	59,15
Nierenfunktion(-sbeeinträchtigung)	<i>eine fehlende Angabe</i>	305	99,67
	normal (> 85 ml/min)	130	42,62
	mäßig (50 – 85 ml/min)	140	45,90
	schwer (< 50 ml/min)	30	9,84
	Dialyseabhängig	5	1,64
NYHA-Grad	<i>176 fehlende Angaben</i>	130	42,48
	I	15	11,54
	II	56	43,08
	III	51	39,23
	IV	8	6,15
frischer Myokardinfarkt (MI)		96	31,37
	NSTEMI	71	23,20
	STEMI	25	8,17
Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)		78	25,49
	Einmal	25	8,17
	Mehrmals	30	9,80
	Frustran	23	7,52
COPD		56	18,30
	Behandelt	30	9,80
	Unbehandelt	26	8,50
pAVK		54	17,65
pulmonale Hypertonie (pHPT)		53	17,32
	moderate (31 – 55 mmHg)	45	14,71
	schwere (> 55 mmHg)	8	2,61
A. carotis interna (ACI) Stenose		52	16,99
	Einseitig	33	10,78
	Beidseitig	19	6,21
neurologische Vorerkrankung		38	12,42
	TIA	24	7,84
	Apoplex	14	4,58
A. carotis communis (ACC) Stenose		13	4,25
	Einseitig	8	2,61
	Beidseitig	5	1,63
Voroperationen (VorOPs)		12	3,92

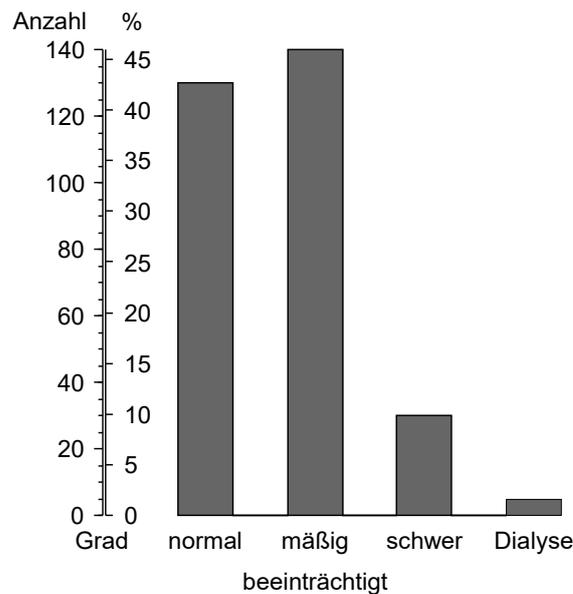


Abb. 3: Nierenfunktion gruppiert nach der GFR nach Cockcroft-Gault. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz von 305 Patienten dar.

Eine behandelte war häufiger als eine unbehandelte COPD. Eine moderate trat häufiger als eine schwere pHPT und eine einseitige häufiger als eine beidseitige Halsgefäßstenose auf. In der Vorgeschichte hatten die Patienten eher eine TIA erlebt, als einen Apoplex. Nur 13 Patienten waren gänzlich ohne Vorerkrankung. Die häufigste Kombination war eine Dyslipoproteinämie mit einer aHPT bei 75 Patienten (25 %), oder eine aHPT allein bei 41 Patienten (13 %). Die zwölf voroperierten Patienten hatten alle eine aHPT (vgl. Tab. 4).

Die OP-Dauer betrug im Mittel 256 ± 64 min und der Median lag bei 245 min (68 %-CI = 197 ± 315 min). Die längste Operation dauerte 510 min, die kürzeste 101 min. Im Mittel wurde die HLM 117 ± 43 min während der OP benötigt und 85 ± 32 min die Aorta (X-Clamp) abgeklemmt. Die mittlere OP-Dauer der OPCAB war signifikant kürzer als die der CABG ($p = 0,00083^{***}$, s. Abb. 4).

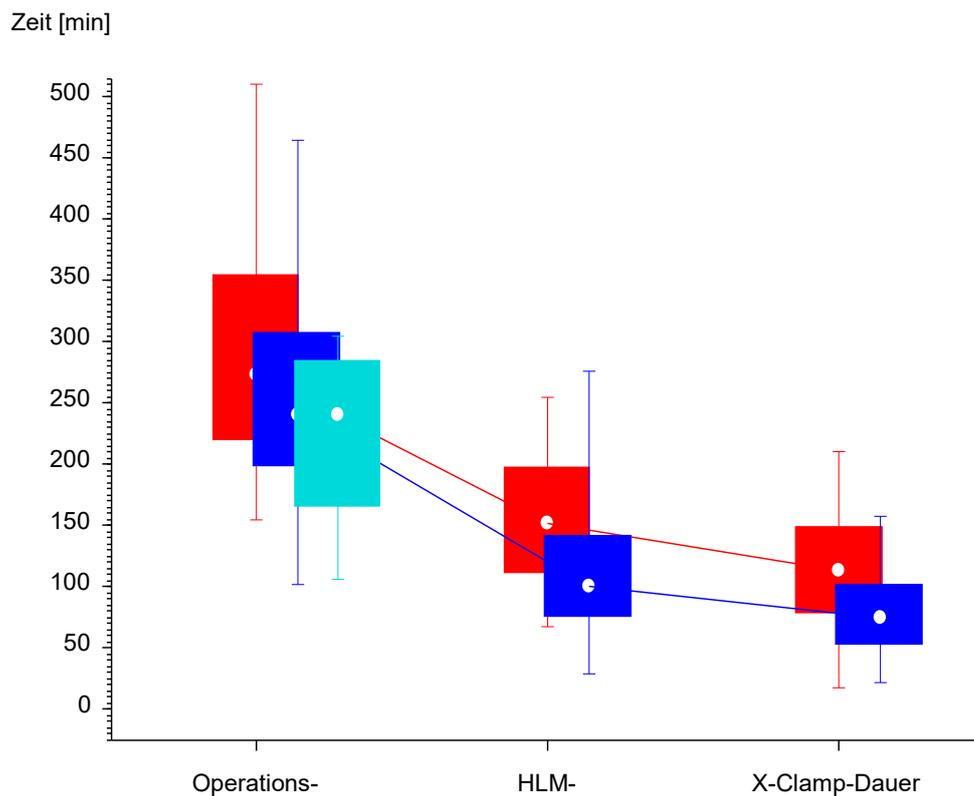


Abb. 4: Operations- ($p = 0,00083^{***}$), HLM-(Herzlungenmaschinen-, $p < 0,000005^{***}$) und X-Clamp-(Aorta-Abklemm-, $p < 0,000005^{***}$) Dauer, getrennt nach der Operationsart. ■ = Bypass und Klappe, ■ = Coronary Artery Bypass Grafting (CABG), ■ = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB). p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Bei 68,63 % der Patienten wurde ein Bypass mit HLM (CABG, $n = 210$), bei 20,59 % ein Kombinationseingriff mit einer Klappenoperation ($n = 63$) und bei 10,78 % ohne HLM (OPCAB, $n = 33$) operiert. Dabei waren die meisten Operationen geplant, also elektiv (56,21 %, $n = 172$), und weniger häufig wurde die Operation dringlich (33,33 %, $n = 102$) oder notfallmäßig (10,46 %, $n = 32$) eingeleitet (s. Abb. 5, linke Bildseite). Der Anteil der Kombinationseingriffe war mit 29,65 % bei den elektiven Patienten signifikant am höchsten. Die Patienten mit dringlicher OP-Indikation wurden am wenigsten und die Notfälle am häufigsten off-pump operiert (vgl. Tab. 5 und s. Abb. 5, rechte Bildseite).

Tab. 5: Dringlichkeit und Operationsart. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Dringlichkeit. p aus dem Chi-Quadrat-Test. n = 306. CABG = Coronary Artery Bypass Grafting, OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting.

	Operationsart						p
	OPCAB		CABG		Bypass und Klappe		
Dringlichkeit	n	%	n	%	N	%	
Elektiv	20	11,63	101	58,72	51	29,65	0,000055***
dringlich	8	7,84	84	82,35	10	9,80	
Notfall	5	15,63	25	78,13	2	6,25	

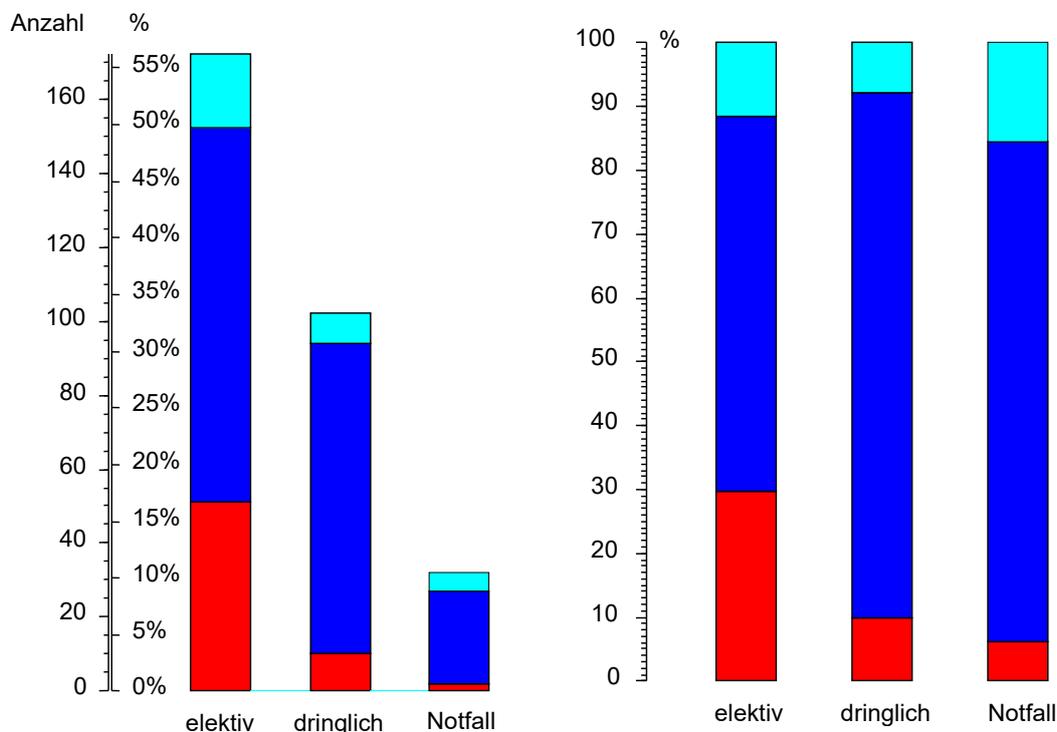


Abb. 5: Dringlichkeit der Operation, aufgeteilt nach Operationsart. Die Säulen in der linken Bildseite stellen die Zahl der Patienten und deren Prozentsatz, bezogen auf alle 306 Patienten dar. Die Säulen in der rechten Bildseite stellen den Prozentsatz der Patienten bezogen auf die jeweilige Dringlichkeit dar. ■ = Bypass und Klappe ■ = Coronary Artery Bypass Grafting (CABG), ■ = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB).

3.3 Diabetesbefund der Studienpopulation

In der Studie hatten 70,92 % (n = 217) der Patienten einen HbA1c < 6,5 % und 29,08 % wiesen erhöhte Werte ≥ 6,5 % (n = 89) auf. Der HbA1c betrug im Mittel 6,3 ± 1 % und die

NPG 115 ± 31 mg/dl. Je höher der HbA1c war, desto höher war die präoperative NPG ($\rho = 0,53$, $p < 0,000005^{***}$ in der Spearmanschen Rangkorrelation).

56,86 % wurden ohne Diabetes mellitus (NDM, $n = 174$) und 43,14 % als Diabetiker (DM, $n = 132$) erfasst. 53 von den 132 Diabetiker waren sehr schlecht eingestellt (HR, 40,15 %), gefolgt von den 30 schlecht therapierten DM (ST, 22,73 %). 26 Diabetiker wurden im Rahmen der Studie neu diagnostiziert (NT, 19,70 %) und 23 waren gut therapierte DM (GT, 17,42 %, s. Abb. 6).

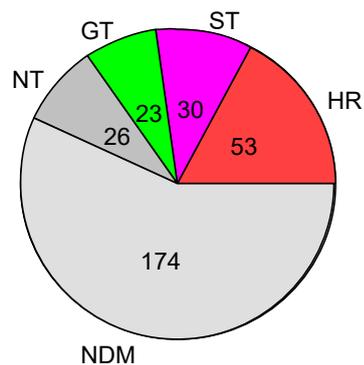


Abb. 6: Diabetesgruppen. Anzahl der Patienten. $n = 306$. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker.

Die Einteilung der Patienten in die Diabetesgruppen erfolgte durch den HbA1c und die NPG (vgl. Kapitel 2.3.2, s. Abb. 7).

50 der 132 Diabetiker (37,88 %) wurden mit oralen Antidiabetika (OAD) therapiert, gefolgt von 35 insulinpflichtigen DM (IDDM, 26,51 %). Bei 21 DM reichte eine Diät aus (15,91 %), wobei 26 Patienten nicht therapiert wurden (19,70 %, s. Abb. 8).

Bei den Diabetikern war der HbA1c signifikant höher als bei den NDM, am höchsten bei IDDM, gefolgt von den Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika therapiert wurden. Diätpatienten hatten die besten HbA1c-Werte, aber schlechtere als die Patienten ohne DM ($p < 0,000005^{***}$, vgl. Tab. 6).

Mit einer Diät als Therapie waren die Diabetiker signifikant häufiger gut eingestellt (GT) im Vergleich zu Patienten mit einem IDDM, die am meisten zu den schlecht therapierten DM (ST) und Hochrisiko-DM (HR) gehörten ($p = 0,017^*$, vgl. Tab. 7).

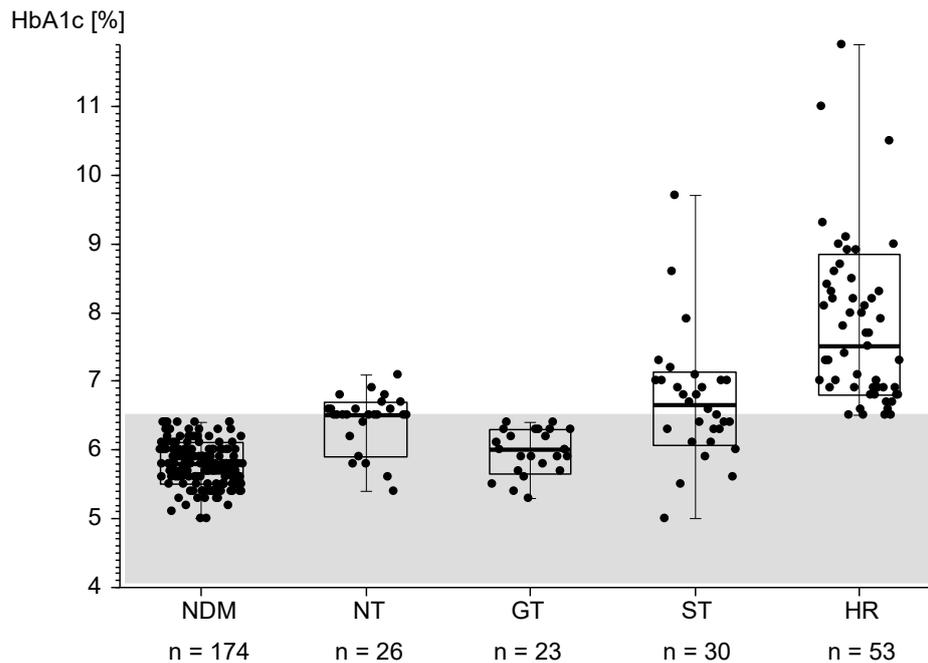


Abb. 7: HbA1c der Diabetesgruppen. Boxplot. Die Linie innerhalb der Box bezeichnet den Median, die Box umfasst den 68 %-CI der Patienten und die Whiskers markieren die Spanne. Das graue Feld stellt den Normbereich dar. n = 306 Patienten. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker.

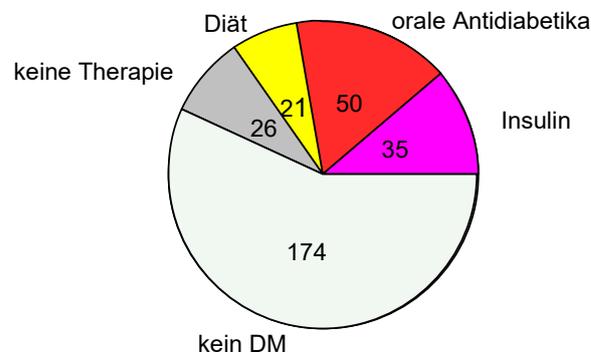


Abb. 8: Diabetestherapie. Anzahl der Patienten. n = 306.

Tab. 6: Diabetestherapie und HbA1c. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 306 Patienten.

		HbA1c [%]			
		n	MW	ST	p
Diabetestherapie	nein (NDM)	174	5,787	0,311	< 0,000005***
	keine Therapie	26	6,431	0,414	
	Diät	21	6,362	0,770	
	Orale Antidiabetika	50	7,020	1,106	
	Insulin	35	7,609	1,363	

Tab. 7: Diabetestherapie und Diabeteseinstellung. Anzahl und Prozentsatz der 105 therapierten Patienten mit Diabetes mellitus. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Therapie. p aus dem Chi-Quadrat-Test. n = 105.

DM-Therapie	Diabeteseinstellung						p
	gut		schlecht		Hochrisiko		
	n	%	n	%	n	%	
Diät	10	47,62	6	28,57	5	23,81	
Orale Antidiabetika	9	18,37	12	24,49	28	57,14	0,017*
Insulin	4	11,43	12	34,29	19	54,29	

3.3.1 Demographie des Diabetesbefundes

56 der 226 Patienten (25 %) und 33 der 80 Patientinnen (41 %) hatten erhöhte HbA1c-Werte ($MW \geq 6,5$ %, $p = 0,0063^{**}$ aus dem Chi-Quadrat-Test). Der HbA1c war bei den Frauen im Mittel $6,5 \pm 1,1$ % und damit signifikant höher als bei den Männern mit $6,2 \pm 0,9$ % ($p = 0,005^{**}$). Bei der NPG gab es keinen signifikanten Unterschied bei den Geschlechtern ($p = 0,14$, beides im U-Test nach Mann und Whitney), wobei die Frauen und die Männer im Mittel eine abnorme NPG (IFG = impaired fasting Glukose, 100 – 125 mg/dl) aufwiesen. 53 der Patienten (24 %) hatten eine NPG > 120 mg/dl und 29 der Patientinnen (36 %, $p = 0,029^*$ aus dem Chi-Quadrat-Test).

Der HbA1c ($\tau = 0,07$, $p = 0,061$) und die NPG ($\tau = 0,07$, $p = 0,086$, beides aus der Kendallschen Rangkorrelation) zeigten keine signifikante positive Korrelation mit dem Alter der Patienten.

Je übergewichtiger die Patienten waren, desto höher war der HbA1c und die NPG bei Operationsbeginn. Diese Zusammenhänge waren statistisch signifikant ($\tau = 0,1$, $p = 0,013^*$) respektive ($\tau = 0,17$, $p = 0,00001^{***}$, beides aus der Kendallschen Rangkorrelation). Die NDM hatten einen geringeren BMI ($27 \pm 3,7$ kg/m²) als die Diabetiker. Die HR-DM hatten den höchsten BMI ($30 \pm 5,1$ kg/m²) und waren statistisch signifikant schwerer als die ST- und NT-DM ($p = 0,0011^{**}$). Die IDDM ($29 \pm 5,2$ kg/m²) waren statistisch signifikant schwerer als diejenigen, die mit einer Diät therapiert wurden ($27 \pm 3,8$ kg/m², $p = 0,021^*$, beides im U-Test nach Mann und Whitney).

3.3.2 Diabetesbefund und prä-/intraoperative Befunde

Der HbA1c und die NPG waren bei Patienten mit Vorerkrankungen tendenziell höher als ohne Vorerkrankungen, aber diese Zusammenhänge waren statistisch nicht signifikant. Erhöhte HbA1c-Werte ($MW \geq 6,5$ %) hatten Patienten mit einer behandelten COPD, einer

moderaten pHPT und Patienten mit einer einseitigen ACI-Stenose, aber ohne statistische Signifikanz. Eine IFG (MW $\geq 100 - 125$ mg/dl) zeigten alle Patienten mit Vorerkrankungen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im HbA1c zwischen den NYHA-Graden mit $p = 0,0017^{**}$ (vgl. Tab. 8). Je höher der HbA1c gemessen wurde, desto schwerer war die Herzinsuffizienz der Patienten. Ab NYHA-Grad III lag der HbA1c im Mittel mit $6,7 \pm 1,2$ % über dem Normwert. Je höher der HbA1c und die NPG waren, desto schlechter war auch die LVEF, aber nicht signifikant schlechter.

Je schlechter die Nierenfunktion, also je kleiner die GFR, desto höher war der HbA1c-Wert. Diese Tendenz zeigte auch die NPG, aber nicht signifikant. Am höchsten war der HbA1c bei der schwer beeinträchtigten Nierenfunktion ($6,5 \pm 1,1$ %, vgl. Tab. 9).

Tab. 8: HbA1c und NYHA. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 130.

		HbA1c [%]			
		n	MW	ST	p
NYHA	I	15	5,820	0,503	0,0017**
	II	56	6,277	0,819	
	III	51	6,729	1,220	
	IV	8	6,888	1,088	

Tab. 9: HbA1c und die Nierenfunktion. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 305.

		HbA1c [%]				
Nierenfunktion	n	MW	ST	p	rho	p(rho)
Normale	130	6,285	1,062			
mäßig beeinträchtigte	140	6,244	0,856	0,50	-0,12	0,044*
schwer beeinträchtigte	30	6,497	1,095			
Dialyseabhängige	5	6,420	1,004			

Es fand sich kein Unterschied im HbA1c oder in der NPG zwischen den OP-Dringlichkeitsgruppen (elektiv, dringlich oder Notfall). Tendenziell hatten die Notfälle leicht höhere Werte, aber keinesfalls signifikant höher.

Beim Vergleich der Vorerkrankungen der DM und der NDM ergab sich in den beiden Gruppen ein ähnliches Bild: Nur tendenziell und ohne statistische Signifikanz hatten die Diabetiker häufiger eine Dyslipoproteinämie, eine (behandelte) COPD, eine pAVK, eine aHPT, eine pHPT und eine ACI-Stenose als die Nichtdiabetiker. Nur das Auftreten der neurologischen Vorerkrankungen war mit 17,42 % (23 von 132 Diabetikern) signifikant

häufiger bei den Diabetikern als bei den NDM mit 8,62 % (15 von 174 NDM, $p = 0,015^*$ aus dem Chi-Quadrat-Test). Wobei eine TIA häufiger als ein Apoplex auftrat.

Dieser neurologische Unterschied konnte auch innerhalb der Diabetesgruppen gezeigt werden, wobei die ST- und HR-DM am häufigsten eine neurologische Vorerkrankung hatten ($p = 0,0031^{**}$). Einen Apoplex und eine beidseitige ACI-Stenose ($p = 0,0061^{**}$) hatten am häufigsten die GT-DM. Die AP-Beschwerden traten häufiger bei Patienten ohne als mit DM auf. In den Diabetesgruppen hatten die ST- und HR-DM am häufigsten AP-Beschwerden ($p = 0,0044^{**}$). Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen NYHA < III und \geq III ($p = 0,00076^{***}$) in den Diabetesgruppen. Die Diabetiker hatten signifikant häufiger einen NYHA-Score \geq III als einen < III. Im Gegensatz zu den NDM und NT-DM (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: Diabetesgruppen und Vorbefunde. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diabetesgruppe. p aus dem Chi-Quadrat-Test. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker.

	Diabetesgruppen									
	NDM		NT		GT		ST		HR	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
NYHA ($p = 0,00076^{***}$ für I/II gegen III/IV)										
I	12	20,00	0	0,00	1	7,14	0	0,00	2	6,25
II	32	53,33	5	62,50	3	21,43	7	43,75	9	28,13
III	14	23,33	2	25,00	9	64,29	8	50,00	18	56,25
IV	2	3,33	1	12,50	1	7,14	1	6,25	3	9,38
Neurologie ($p = 0,0031^{**}$)										
Nein	159	91,38	23	88,46	19	82,61	22	73,33	45	84,91
TIA	12	6,90	3	11,54	0	0,00	3	10,00	6	11,32
Apoplex	3	1,72	0	0,00	4	17,39	5	16,67	2	3,77
Angina pectoris ($p = 0,0044^{**}$)										
Nein	30	17,24	13	50,00	8	34,78	5	16,67	14	26,42
Ja	144	82,76	13	50,00	15	65,22	25	83,33	39	73,58
ACI-Stenose ($p = 0,0061^{**}$)										
Keine	150	86,21	22	84,62	14	60,87	28	93,33	40	75,47
einseitige	14	8,05	1	3,85	5	21,74	1	3,33	12	22,64
beidseitige	10	5,75	3	11,54	4	17,39	1	3,33	1	1,89

Auch die therapierten Diabetiker hatten eine signifikant schwerere Herzinsuffizienz mit NYHA-Scores \geq III als die NT-DM und die NDM ($p = 0,00021^{***}$). IDDM und Diätpatienten hatten häufiger AP-Beschwerden, als die, die mit OAD therapiert wurden, oder keine Therapie erhielten ($p = 0,011^*$). Diätpatienten wiesen signifikant am wenigsten

neurologische Vorerkrankungen auf ($p = 0,012^*_{mp}$). Nur in der Gruppe der OAD gab es mehr Patienten mit einem Apoplex als einer TIA in der Vorgeschichte, sonst überwiegt die TIA.

Patienten mit einer definierten Diabetestherapie hatten häufiger einen frischen MI erlebt als Patienten, die mit einer Diät oder keiner Therapie versorgt wurden. Nur bei den Patienten ohne Therapie war ein STEMI häufiger als ein NSTEMI ($p = 0,039^*$, vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Diabetestherapie und Vorbefunde. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Procente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diabetestherapie. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Test nach Mehta und Patel. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker.

	Diabetestherapie									
	nein (NDM)		keine Therapie		Diät		OAD		Insulin	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NYHA ($p = 0,00021^{***}$ für I/II gegen III/IV)										
I	12	20,00	0	0,00	2	16,67	1	3,45	0	0,00
II	32	53,33	5	71,43	3	25,00	11	37,93	5	22,73
III	14	23,33	1	14,29	5	41,67	16	55,17	15	68,18
IV	2	3,33	1	14,29	2	16,67	1	3,45	2	9,09
Angina pectoris ($p = 0,011^*$)										
Nein	30	17,24	13	50,00	5	23,81	14	28,00	8	22,86
Ja	144	82,76	13	50,00	16	76,19	36	72,00	27	77,14
Neurologie ($p = 0,012^*_{mp}$)										
Nein	159	91,38	23	88,46	19	90,48	42	84,00	25	71,43
TIA	12	6,90	3	11,54	1	4,76	3	6,00	5	14,29
Apoplex	3	1,72	0	0,00	1	4,76	5	10,00	5	14,29
frischer Myokardinfarkt ($p = 0,039^*$)										
Nein	122	70,11	21	80,77	16	76,19	29	58,00	22	62,86
NSTEMI	37	21,26	2	7,69	4	19,05	20	40,00	8	22,86
STEMI	15	8,62	3	11,54	1	4,76	1	2,00	5	14,29

Die NDM hatten tendenziell eine bessere Nierenfunktion als die DM, die häufiger dialysepflichtig wurden. Am häufigsten waren es die ST-DM, die zur Dialyse gingen, gefolgt von den HR-DM. 60 % der Dialysepatienten und 20 % der Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung waren IDDM, gefolgt von DM, die mit OAD therapiert wurden. Die GFR war nur tendenziell besser bei den NDM als bei den DM, wobei die GT-DM auch bessere Nierenwerte hatten als ST-DM, aber keinesfalls signifikant besser ($p = 0,082$, aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis). Die therapierten Diabetiker

hatten signifikant schlechtere GFR-Werte. Normale GFR-Werte hatten die DM ohne Therapie mit 93 ± 28 ml/min ($p = 0,025^*$, vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Diabetestherapie und GFR. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n=305. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker.

		GFR [ml/min]			p
		n	MW	ST	
Diabetestherapie	nein (NDM)	174	84,322	28,856	0,025*
	keine Therapie	25	93,280	28,137	
	Diät	21	72,524	27,515	
	OAD	50	76,840	23,710	
	Insulin	35	72,943	36,023	

Von den 32 Notfallpatienten waren 18 NDM (56,25 %), zwei GT-DM (6,25 %), je drei NT- und ST-DM (9,36 %), sowie sechs HR-DM (18,75 %), jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei allen NDM und DM waren die Kombinationseingriffe signifikant häufiger als die OPCAB nach der CABG, außer bei den Diätpatienten und IDDM ($p = 0,0026^{**}$, vgl. Tab. 13).

Tab. 13: Diabetestherapie und Operationsart. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diabetestherapie. p aus dem Chi-Quadrat-Test. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker, OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting.

OP-Art	p = 0,0026**									
	Diabetestherapie									
	nein (NDM)		keine Th.		Diät		OAD		Insulin	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OPCAB	14	8,05	4	15,38	2	9,52	2	4,00	11	31,43
CABG	126	72,41	14	53,85	18	85,71	35	70,00	17	48,57
Bypass und Klappe	34	19,54	8	30,77	1	4,76	13	26,00	7	20,00

3.4 Postoperative Befunde: Komplikationen und Outcome

Der vasdS, das ANV und das neu aufgetretene VHF waren die Komplikationen mit der höchsten Inzidenz. 32,13 % der Patienten erlitten einen kardS und 30,82 % hatten WHS. Zur Rethorakotomie kam es bei 25 Patienten (8,17 %) und zwölf Patienten (3,92 %) wurden reanimiert, zwei erfolglos. Zehn Patienten hatten postoperativ neurologische Auffälligkeiten (3,28 %), ein Apoplex war häufiger als eine TIA. Neun von 306 Patienten

(2,94 %) verstarben während des stationären Aufenthaltes, vier an einem MOV. Sieben Patienten erlitten ein MOV (2,29 %, vgl. Tab. 14, s. Abb. 9).

Tab. 14: Postoperative Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten.

		Anzahl	%
vasodilatativer Schock (vasdS)	<i>eine fehlende Angabe</i>	305	99,67
	Ja	169	55,41
	Nein	136	44,59
akutes Nierenversagen (ANV)	<i>sechs fehlende Angabe</i>	300	98,04
	Ja	148	49,33
	Nein	152	50,67
neu aufgetretenes Vorhofflimmern	Ja	131	42,81
	Nein	175	57,19
kardiogener Schock (kardS)	<i>eine fehlende Angabe</i>	305	99,67
	Ja	98	32,13
	Nein	207	67,87
Wundheilungsstörungen (WHS)	<i>eine fehlende Angabe</i>	305	99,67
	Kontrollbedürftig	78	25,57
	Therapiebedürftig	16	5,25
	Nein	211	69,18
Rethorakotomie (Reth)	Ja	25	8,17
	Nein	281	91,83
Reanimation (Rea)	Ja	10	3,27
	Tödlich	2	0,65
	Nein	294	96,08
neu aufgetretene Neurologie	<i>eine fehlende Angabe</i>	305	99,67
	TIA	2	0,66
	Apoplex	8	2,62
	Nein	295	96,72
Tod	Ja	9	2,94
	Nein	297	97,06
Multiorganversagen (MOV)	<i>eine fehlende Angabe</i>	305	99,67
	Ja	3	0,98
	Tödlich	4	1,31
	Nein	298	97,70

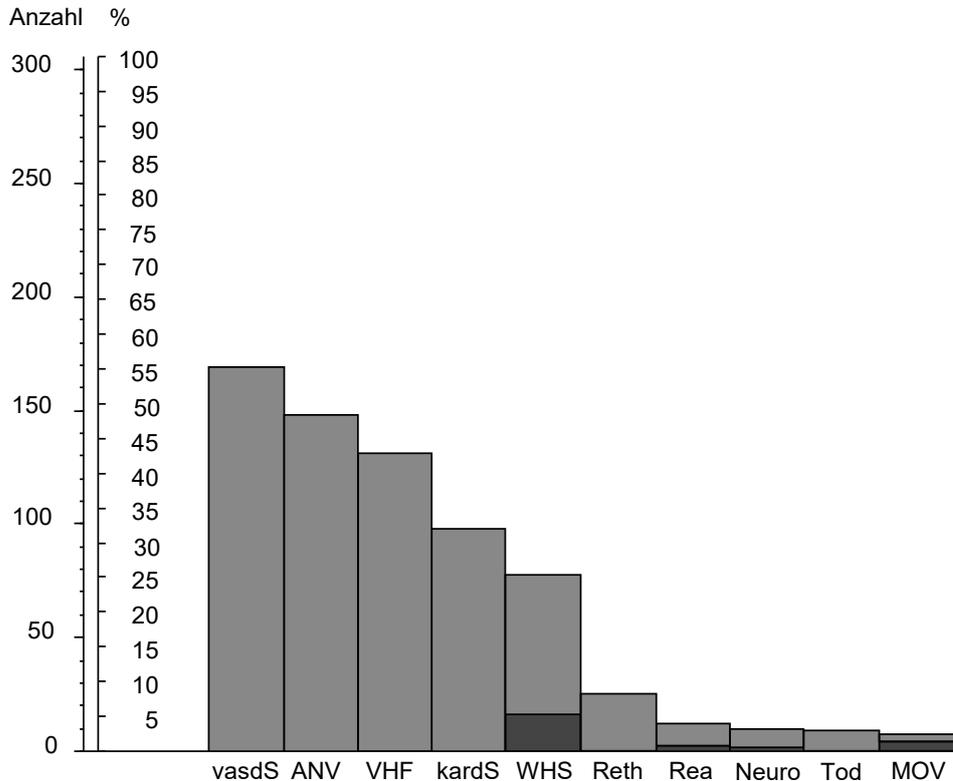


Abb. 9: Postoperative Komplikationen. Die Säulen stellen die Zahl und den Prozentsatz der n = 306 Patienten dar. vasdS = vasodilatativer Schock, ANV = akutes Nierenversagen, VHF = Vorhofflimmern, kardS = kardiogener Schock, WHS = Wundheilungsstörungen (■ = therapiebedürftig, ■ = kontrollbedürftig), Reth = Rethorakotomie, Rea = Reanimation (■ = tödlich, ■ = mit Erfolg), Neuro = neu aufgetretene Neurologie (■ = Apo, ■ = TIA), MOV = Multiorganversagen (■ = tödlich, ■ = nicht tödlich).

Von den neun Verstorbenen ist einer intraoperativ verstorben, fünf auf der Intensivstation (ITS) und drei weitere postoperativ auf Normalstation (vgl. Tab. 15).

Tab. 15: Outcome der Patienten. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. ITS = Intensivstation.

	Anzahl	%
lebend entlassen	297	97,06
im Krankenhaus nach ITS verstorben	3	0,98
auf ITS verstorben	5	1,63
intraoperativ verstorben	1	0,33

Der erste Patient unserer Studie verstarb intraoperativ nach erfolgloser Reanimation während einer Rethorakotomie. Von den fünf Verstorbenen auf der ITS starben vier an

einem MOV. Das MOV ging bei allen Patienten mit einem kardiogenen und vasodilatativem Schock einher, wobei bei der Hälfte der MOV-Patienten ein VHF und/oder ein ANV diagnostiziert werden konnte. Der Fünfte starb nach primär erfolgreicher Reanimation. Drei Patienten starben nach Entlassung von der ITS. Zwei von den Dreien hatten eine sehr lange KH-Aufenthaltsdauer von 54 und 140 Tagen mit einem vasodilatativem Schock und einer Rethorakotomie, sowie ein MOV. Der Dritte starb nach erfolgloser Reanimation. Kein Patient verstarb an neurologischen Komplikationen. In der Studie überlebten acht (66,67 %) von insgesamt zwölf Patienten, die reanimiert wurden. Sieben Patienten erlitten ein MOV, dieses überlebten primär drei Patienten (42,86 %), wobei nur einer das KH lebend verlassen konnte (14,29 %). Der kardiogenen Schock wurde signifikant häufiger überlebt, sowie eine Rethorakotomie (vgl. Tab. 16).

Der gesamte ITS-Aufenthalt aller Patienten lag meist zwischen 0,9 und 4,9 Tagen und die mittlere Liegedauer im KH betrug $11,1 \pm 9,5$ Tage (vgl. Tab. 17).

Bei 305 Patienten konnte der EuroSCORE II berechnet werden. Der Mittelwert lag bei $4,98 \pm 2,51$ % (vgl. Tab. 18, s. Abb. 10).

Tab. 16: Komplikationen und Outcome. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Komplikationen. p aus dem exakten Test nach Fisher und Yates (fy).

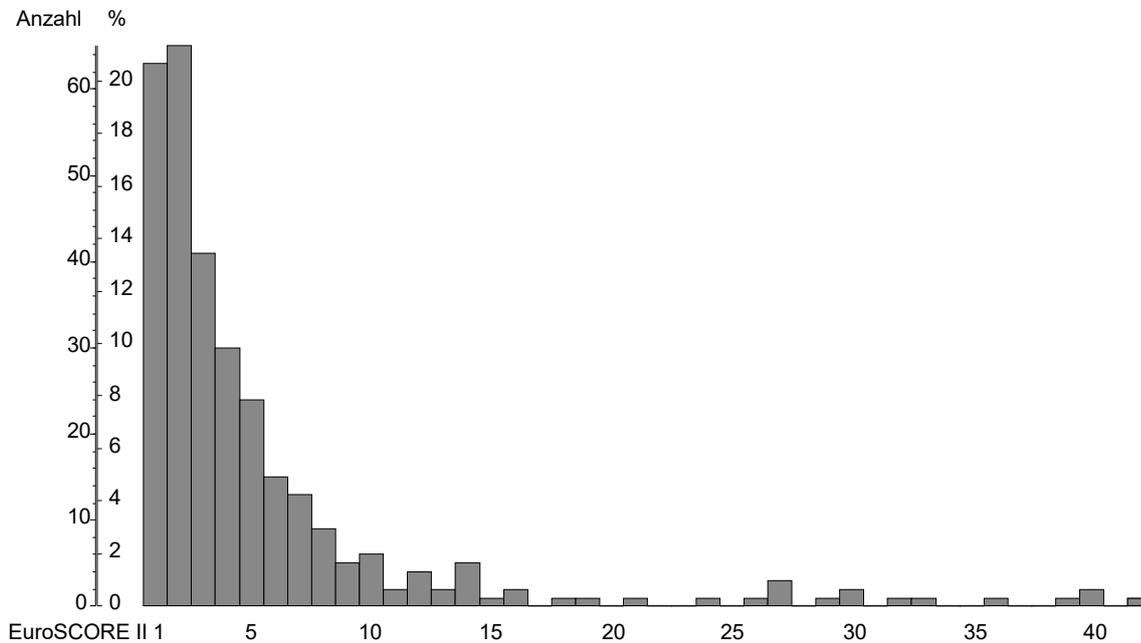
		Tod				p
		ja		nein		
		n	%	n	%	
kardiogener Schock	Ja	6	6,12	92	93,88	0,015*_{fy}
	nein	2	0,97	205	99,03	
Rethorakotomie	Ja	3	12,00	22	88,00	0,029*_{fy}
	nein	6	2,14	275	97,86	

Tab. 17: Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (ITS, n = 305) und postoperativ im Krankenhaus (KH, n = 306).

Aufenthaltsdauer	n	MW	ST	Median	68 %-CI		Min	Max
ITS [d]	305	3,353	5,002	1,897	0,884	4,853	0,375	56,75
KH [d]	306	11,049	9,553	9,000	7,000	13,000	0	140

Tab. 18: EuroSCORE II. Risiko der 30-Tage Mortalität nach Herzoperationen. n = 305.

	n	MW	ST	Median	68 %-CI	Min	Max
EuroSCORE II [%]	305	4,976	2,509	2,571	0,897 7,572	0,499	41,296

**Abb. 10:** EuroSCORE II [%]. 30-Tage Mortalität nach Herzoperationen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten n = 305.

3.4.1 Diabetesbefund und postoperative Befunde

Tendenziell hatten die Patienten mit einem kardiogenen Schock, einer Rethorakotomie oder einem neu aufgetretenem VHF höhere HbA1c-Werte als Patienten ohne diese Komplikationen. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant im Gegensatz zu den WHS ($p = 0,012^*$), dem MOV ($p = 0,013^*$), dem Tod ($p = 0,022^*$), dem ANV ($p = 0,04^*$) und dem vasodilatativem Schock ($p = 0,049^*$) als Komplikation, die mit signifikant höheren HbA1c-Werten einhergingen, wobei nur das MOV und der Tod als Komplikation einen HbA1c-Wert im Mittel $\geq 6,5\%$ aufzeigten. Der höchste HbA1c mit $7,3 \pm 1,3\%$ trat bei Patienten mit einem MOV auf. Die neun verstorbenen Patienten hatten einen signifikant höheren HbA1c als die lebend Entlassenen. Bei den reanimierten Patienten und den Patienten, die eine TIA oder einen Apoplex postoperativ erlitten, waren die HbA1c-Werte niedriger als bei Patienten ohne diese Komplikationen, jedoch ohne statistische Signifikanz (vgl. Tab. 19).

Tab. 19: HbA1c und Komplikationen. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Komplikation		HbA1c [%]			p
		n	MW	ST	
Wundheilungsstörungen (WHS)	Ja	94	6,441	0,982	0,012*
	nein	211	6,226	0,964	
Multiorganversagen (MOV)	Ja	7	7,271	1,300	0,013*
	nein	298	6,269	0,955	
Tod	Ja	9	6,889	1,024	0,022*
	nein	297	6,273	0,966	
akutes Nierenversagen (ANV)	Ja	148	6,407	1,054	0,04*
	nein	152	6,176	0,879	
vasodilatativer Schock (vasdS)	Ja	169	6,402	1,093	0,049*
	nein	136	6,156	0,783	
kardiogener Schock (kardS)	Ja	98	6,440	1,196	0,24
	nein	207	6,222	0,842	
Rethorakotomie (Reth)	Ja	25	6,364	1,331	0,5
	nein	281	6,285	0,936	
Reanimation (Rea)	Ja	12	6,233	0,975	0,58
	nein	294	6,294	0,973	
neu aufgetretene Neurologie	Ja	10	6,060	0,470	0,73
	nein	295	6,300	0,985	
neu aufgetretenes Vorhofflimmern	Ja	131	6,298	0,959	0,88
	nein	175	6,286	0,984	

Die NPG war nur tendenziell höher bei Patienten mit MOV, kardiogenem Schock, vasodilatativem Schock, dem Tod oder der Rethorakotomie als Komplikation. Bei Patienten mit WHS war die NPG (122 ± 37 mg/dl) signifikant höher als bei Patienten ohne diese Komplikation (112 ± 28 mg/dl, $p = 0,00075^{***}$), sowie Patienten mit einem ANV höhere NPG-Werte (118 ± 33 mg/dl) hatten als ohne ANV (112 ± 29 mg/dl, $p = 0,049^*$, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney). Reanimierte Patienten, Patienten mit neu aufgetretenem VHF oder neu aufgetretener TIA oder Apoplex hatten tendenziell niedrigere NPG-Werte als Patienten ohne diese Komplikationen, aber nicht signifikant niedrigere.

Je höher der EuroSCORE II, desto höher war der HbA1c ($\tau = 0,13$, $p = 0,0011^{**}$) und die NPG ($\tau = 0,12$, $p = 0,0026^{**}$).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen HbA1c und Zeit auf der ITS oder im KH ($\tau = 0,05$, $p = 0,22$, beides aus der Kendallschen Rangkorrelation).

Mithilfe der nichtparametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl als optimale Vorhersage der einzutreffenden Komplikation wurde festgestellt, dass sieben der zehn

Komplikationen nach HbA1c und NPG unterschieden werden konnten. Beim Vergleich der Gruppen mit und ohne Komplikation wurden jeweils Variablen ermittelt, hinsichtlich derer sich die Gruppen bereits in der bivariaten Statistik signifikant unterscheiden. Als Unterscheidungskriterien wurden bei der Komplikation Re thorakotomie, kardS, TIA/Apoplex, VHF, ANV, vasdS und WHS der HbA1c und die NPG ermittelt. Dabei ist die Anzahl der Patienten in den einzelnen Untergruppen zum Teil sehr klein, die Aussagekraft wird dadurch eingeschränkt. Nur die Komplikation Reanimation, Tod und MOV waren univariat, also nur vom HbA1c abhängig. Die nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl dient dazu, die Variablen herauszufiltern, die die größte diskriminatorische Bedeutung zur Unterscheidung zweier verschiedener Gruppen haben. Diese Diskriminanzanalyse erweist sich als besonders zuverlässig in ihrer Interpretation, da zur Durchführung keine Gaußverteilung vorausgesetzt wird und die aussagekräftigsten Parameter herausgefiltert werden. Die angegebenen Häufigkeiten entsprechen der Verteilung der verschiedenen Parameter auf die Patientenanzahl der vorliegenden Studie und dürfen nicht als individuelles Risikoprofil für einen Patienten gewertet werden bei dem die entsprechenden Parameter vorliegen.

Von den Patienten mit einem HbA1c $> 9,1$ % mussten 40 % postoperativ re thorakotomiert werden, bei den Patienten mit HbA1c $\leq 9,1$ % und NPG ≤ 97 mg/dl nur 10,84 %.

Bei einem HbA1c-Wert $\leq 8,9$ % und einer NPG von ≤ 92 mg/dl lag der Anteil der Patienten, die einen kardiogenen Schock postoperativ bekamen, bei 15,4 %. Dieser Anteil stieg auf 33,3 % an, wenn die NPG > 92 mg/dl betrug bei gleichem HbA1c-Wert. Bei Patienten mit einem HbA1c $> 8,9$ % lag der Anteil schon bei 75 %.

Bei einem HbA1c-Wert $\leq 8,1$ % und einer NPG von ≤ 214 mg/dl lag der Anteil der Patienten, die ein neues VHF postoperativ hatten, bei 41,96 %. Dieser Anteil stieg auf 68,75 % an, wenn der HbA1c $> 8,1$ % betrug bei gleicher NPG.

Bei einem HbA1c-Wert $\leq 5,9$ % und einer NPG von ≤ 101 mg/dl lag der Anteil der Patienten, die ein ANV postoperativ hatten, bei 35,14 %. Bei Patienten mit einem HbA1c $> 5,9$ % und einer NPG > 77 mg/dl lag der Anteil schon bei 57,23 %.

Von den Patienten mit einem HbA1c $> 5,6$ % und NPG > 89 mg/dl trat postoperativ bei 61,61 % ein vasodilatativer Schock auf, bei den Patienten mit HbA1c $\leq 5,6$ % und NPG ≤ 90 mg/dl nur bei 18,18 %.

Von den Patienten mit einem HbA1c > 5,4 % und NPG > 103 mg/dl trat postoperativ bei 42,77 % eine WHS auf. Bei 10 % kam es zu WHS bei einem HbA1c ≤ 5,4 % und einer NPG von > 103 mg/dl (vgl. Tab. 20).

Tab. 20: Nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl. Unterscheidung der beiden Gruppen mit und ohne Komplikation durch HbA1c und Nüchternplasmaglukose (NPG).

Nr.		%	mg/dl		Rethorakotomie	%
1	HbA1c	≤ 9,1	NPG	≤ 97	9 /83	10,84
2	HbA1c	≤ 9,1	NPG	> 97	14 /218	6,42
3	HbA1c	> 9,1			2 /5	40,00
Nr.		%	mg/dl		kardiogener Schock	%
1	HbA1c	≤ 8,9	NPG	≤ 92	6 /39	15,40
2	HbA1c	≤ 8,9	NPG	> 92	86 /258	33,30
3	HbA1c	> 8,9			6 /8	75,00
Nr.		mg/dl	%		neu aufgetretene Neurologie	%
1	NPG	≤ 268	HbA1c	≤ 8,3	46 /289	15,92
2	NPG	≤ 268	HbA1c	> 8,3	0 /15	0,00
3	NPG	> 268	HbA1c		1 /1	100,00
Nr.		mg/dl	%		neues Vorhofflimmern	%
1	NPG	≤ 214	HbA1c	≤ 8,1	120 /286	41,96
2	NPG	≤ 214	HbA1c	> 8,1	11 /16	68,75
3	NPG	> 214			0 /4	0,00
Nr.		%	mg/dl		akutes Nierenversagen	%
1	HbA1c	≤ 5,9	NPG	≤ 101	26 /74	35,14
2	HbA1c	≤ 5,9	NPG	> 101	31 /65	47,69
3	HbA1c	> 5,9	NPG	≤ 77	0 /2	0,00
4	HbA1c	> 5,9	NPG	> 77	91 /159	57,23
Nr.		%	mg/dl		vasodilatativer Schock	%
1	HbA1c	≤ 5,6	NPG	≤ 90	2 /11	18,18
2	HbA1c	≤ 5,6	NPG	> 90	23 /57	40,35
3	HbA1c	> 5,6	NPG	≤ 89	6 /13	46,15
4	HbA1c	> 5,6	NPG	> 89	138 /224	61,61
Nr.		%	mg/dl		Wundheilungsstörungen	%
1	HbA1c	≤ 5,4	NPG	> 103	1 /10	10,00
2	HbA1c	> 5,4	NPG	> 103	68 /159	42,77
3	HbA1c	≤ 5,2	NPG	≤ 103	2 /4	50,00
4	HbA1c	> 5,2	NPG	≤ 103	23 /132	17,42

Tendenziell erlitten Diabetiker häufiger Komplikationen (Rea, MOV, kardiogener und vasodilatativer Schock, VHF, Rethorakotomie, TIA oder Apoplex) als Patienten ohne DM. Die Inzidenz für den Tod war bei den Diabetikern höher mit 3,79 % (5 von 132 DM) als bei den NDM mit 2,3 % (4 von 174 NDM), aber nicht signifikant höher. Signifikant häufiger

hatten die Diabetiker WHS (40,46 % vs. 23,56 %, $p = 0,0016^{**}$) und ein ANV (59,06 % vs. 42,2 %, $p = 0,0038^{**}$, beides aus dem Chi-Quadrat-Test) als Patienten ohne DM. 53 der 131 DM und 41 der 174 NDM hatten WHS, sowie 75 von 127 DM und 73 von 173 NDM ein ANV aufwiesen.

HR-DM waren nur tendenziell am häufigsten vertreten unter den verstorbenen Diabetikern, sowie bei den Diabetikern mit einem MOV oder einem neu aufgetretenem VHF als Komplikation. Bei den Diabetikern mit einem vasodilatativen Schock konnte man folgende Tendenz beobachten: Je schlechter die Diabetesgruppe war, desto häufiger kam es zu einem vasodilatativem Schock. 60,38 % der HR-, 57,69 % der NT-, 53,33 % der ST- und 50 % der GT- DM hatten einen vasodilatativen Schock, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Zwischen den Diabetesgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,067$) in Bezug auf das ANV, jedoch in Bezug auf die WHS ($p = 0,011^*$, beides aus dem Chi-Quadrat-Test): 50 % der GT- (11 von 22 GT), 43,4 % der HR- (23 von 53 HR), 40 % der ST- (12 von 30 ST) und 26,92 % der NT-DM (7 von 26 NT) hatten WHS.

Tod und MOV traten tendenziell am häufigsten bei IDDM auf, gefolgt von Diabetikern mit OAD. Auch der vasodilatative Schock kam bei den IDDM tendenziell am häufigsten vor, jedoch bei Diätpatienten häufiger als bei DM mit OAD. Reanimiert wurden am häufigsten Diabetiker mit OAD vor IDDM und Diätpatienten, die wiederum am häufigsten ein neu aufgetretener TIA oder Apoplex aufwiesen. Neues VHF trat am häufigsten bei Diätpatienten auf, gefolgt von IDDM und DM mit OAD, wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren. Eine signifikante Häufigkeitsverteilung innerhalb der Diabetestherapiegruppen gab es beim ANV ($p = 0,0032^{**}$), kardiogenen Schock ($p = 0,011^*$), den WHS ($p = 0,012^*$) und der Rethorakotomie ($p = 0,026^*$). Die Inzidenz für ein ANV und für einen kardiogenen Schock war bei den IDDM am höchsten und bei denen mit OAD am niedrigsten. Die höchste Inzidenz für WHS und die Rethorakotomie hatten die DM mit OAD, gefolgt von den Diätpatienten (vgl. Tab. 21).

Tab. 21: Diabetestherapie und Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Test nach Mehta und Patel. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker.

	Diabetestherapie									
	nein (NDM)		keine Th.		Diät		OAD		Insulin	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
akutes Nierenversagen, p = 0,0032**										
ja	73	42,20	14	53,85	12	60,00	24	48,98	25	78,13
nein	100	57,80	12	46,15	8	40,00	25	51,02	7	21,88
kardiogener Schock, p = 0,011*										
ja	49	28,16	9	34,62	10	47,62	11	22,45	19	54,29
nein	125	71,84	17	65,38	11	52,38	38	77,55	16	45,71
Wundheilungsstörungen, p = 0,012*										
ja	41	23,56	7	26,92	9	42,86	23	46,94	14	40,00
nein	133	76,44	19	73,08	12	57,14	26	53,06	21	60,00
Rethorakotomie, p = 0,026*										
ja	13	7,47	1	3,85	3	14,29	8	16,00	0	0,00
nein	161	92,53	25	96,15	18	85,71	42	84,00	35	100,00
vasodilatativer Schock, p = 0,17										
ja	95	54,60	16	61,54	13	61,90	21	42,86	24	68,57
nein	79	45,40	10	38,46	8	38,10	28	57,14	11	31,43
Tod, p = 0,25 _{mp}										
ja	4	2,30	0	0,00	0	0,00	2	4,00	3	8,57
nein	170	97,70	26	100,00	21	100,00	48	96,00	32	91,43
Multiorganversagen, p = 0,37 _{mp}										
ja	3	1,72	0	0,00	0	0,00	2	4,08	2	5,71
nein	171	98,28	26	100,00	21	100,00	47	95,92	33	94,29
neu aufgetretenes Vorhofflimmern, p = 0,39										
ja	74	42,53	7	26,92	11	52,38	22	44,00	17	48,57
nein	100	57,47	19	73,08	10	47,62	28	56,00	18	51,43
neu aufgetretene Neurologie, p = 0,44 _{mp}										
ja	5	2,87	1	3,85	2	9,52	1	2,04	1	2,86
nein	169	97,13	25	96,15	19	90,48	48	97,96	34	97,14
Reanimation, p = 0,65 _{mp}										
ja	6	3,45	0	0,00	1	4,76	3	6,00	2	5,71
nein	168	96,55	26	100,0	20	95,24	47	94,00	33	94,29

Die Diabetiker hatten im Mittel einen höheren EuroSCORE II als die NDM. Die signifikant höchsten EuroSCORE II hatten die GT- und die HR-DM. Die höchsten Werte innerhalb der Therapiegruppen hatten die IDDM, wobei die Diätpatienten einen höheren EuroSCORE II hatten als die Patienten mit OAD (vgl. Tab. 22).

Tab. 22: EuroSCORE II und Diabetes. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. n = 305. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker.

		EuroSCORE II [%]			
		n	MW	ST	p
Diabetesgruppen	NDM	174	3,625	4,699	0,00010***
	NT	25	3,161	3,595	
	GT	23	8,128	10,814	
	ST	30	6,897	8,638	
	HR	53	7,808	10,135	
Diabetestherapie	nein (NDM)	174	3,626	4,699	0,00001***
	keine Therapie	26	3,066	3,526	
	Diät	21	8,611	9,891	
	Orale Antidiabetika	50	5,958	9,029	
	Insulin	35	9,466	10,658	

Nur tendenziell waren Diabetiker länger auf der ITS und im KH gelegen als Patienten ohne DM (ITS: $p = 0,095$, KH: $p = 0,64$, beides aus dem U-Test nach Mann und Whitney). Eine signifikante Häufigkeitsverteilung innerhalb der Diabetesgruppen ($p = 0,043^*$) und Diabetestherapiegruppen ($p = 0,012^*$) gab es in Bezug auf den ITS-Aufenthalt: Die HR-DM waren am längsten auf der ITS, sowie die IDDM. (vgl. Tab. 23).

Tab. 23: Diabetes und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS). p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 305. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker.

		ITS-Aufenthalt [d]			
		n	MW	ST	p
Diabetesgruppe	NDM	174	2,873	3,559	0,043*
	NT	26	2,194	1,651	
	GT	22	4,239	7,171	
	ST	30	3,700	4,238	
	HR	53	4,931	8,224	
Diabetestherapie	nein (NDM)	174	2,873	3,559	0,012*
	keine Therapie	26	2,732	2,962	
	Diät	21	4,077	4,706	
	Orale Antidiabetika	49	4,030	8,493	
	Insulin	35	4,815	5,767	

3.4.2 Präoperative Einflüsse

Patienten mit Vorerkrankungen hatten eine höhere Inzidenz für einen kardS als Patienten ohne Vorerkrankungen, während zwischen einem vasdS und den Vorerkrankungen keine

Assoziation beobachtet werden konnte. Patienten mit einer pHPT (55,77 % vs. 27,27 %, $p = 0,0001^{***}$), einer COPD (44,64 % vs. 29,32 %, $p = 0,03^*$) oder einer pAVK (44,44 % vs. 29,48 %, $p = 0,036^*$) als Vorerkrankung hatten signifikant häufiger einen kardS als Patienten ohne diese Vorerkrankungen. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer 1-GE (48 %), die einen kardS erlitten war signifikant höher als der Anteil der Patienten mit einer 3-GE (33,33 %, $p = 0,036^*$). Je schlechter die LVEF war, desto signifikant häufiger erlitten die Patienten einen kardS als Komplikation. Ab einer schlechten LVEF bekamen signifikant mehr Patienten einen kardS als keinen kardS (76,47 % vs. 23,53 %, $p < 0,00000005^{***}$, p aus dem Chi-Quadrat-Test). Die Patienten mit einem kardS hatten signifikant schlechtere LVEF-Werte im Mittel (47 ± 17 %) als die ohne kardS (57 ± 12 %, $p < 0,000005^{***}$, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney). Patienten mit einem NYHA-Grad \geq III erlitten signifikant häufiger einen kardS (50,85 % vs. 25,35 %, $p = 0,022^*$) und verstarben im KH (0 % vs. 6,78 %, $p = 0,013^*_{mp}$, p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) aus dem exakten Test nach Mehta und Patel) als Patienten mit NYHA-Grad $<$ III.

Patienten ohne pHPT oder ohne ACI-Stenose als Vorerkrankung hatten eine Todesrate von knapp 2 %. Die Todesrate stieg auf 7,6 % mit pHPT und auf 7,7 % mit ACI-Stenose in der Vorgeschichte, wobei die Mortalität nur bei Patienten mit ACI-Stenose signifikant höher lag als bei Patienten ohne ACI-Stenose (7,69 % vs. 1,97 %, $p = 0,049^*_{fy}$, p aus dem exakten Test nach Fisher und Yates).

Besonders häufig hat eine ACI-Stenose in der Vorgeschichte die Komplikationen beeinflusst, eine ACC-Stenose dagegen nie. Die ACI-Stenose führte signifikant häufiger zur Reanimation (11,54 % vs. 2,36 %, $p = 0,0074^{**}_{fy}$) und zur Rethorakotomie (15,38 % vs. 6,69 %, $p = 0,05^*_{fy}$). Auch war die Inzidenz an einem ANV zu erkranken für Patienten mit ACI-Stenose signifikant größer als für Patienten ohne eine ACI-Stenose (64 % vs. 46,4 %, $p = 0,022^*$, p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (fy) dem exakten Test nach Fisher und Yates). Eine ACI-Stenose führte außerdem zu längeren ITS-Aufenthalten (vgl. Tab. 24).

Tab. 24: Vorerkrankung und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS). p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. $n = 305$.

		ITS-Aufenthalt [d]			p(U)
		n	MW	ST	
ACI-Stenose	Ja	52	4,162	7,782	0,043*
	Nein	253	3,187	4,214	

Die pAVK (57,41 % vs. 39,68 %, $p = 0,017^*$), sowie die AP-Beschwerden (80,92 % vs. 19,08 %, $p = 0,035^*$, p aus dem Chi-Quadrat-Test) gingen signifikant häufiger mit einem neuen VHF einher als ohne diese Beschwerden.

Signifikant schlechtere GFR-Werte hatten die Patienten mit einem ANV (77 ± 28 ml/min vs. 89 ± 28 ml/min, $p = 0,00027^{***}$), mit neu aufgetretener Neurologie (57 ± 17 ml/min vs. 83 ± 29 ml/min, $p = 0,0016^{**}$), mit kardS (75 ± 29 ml/min vs. 85 ± 29 ml/min, $p = 0,0035^{**}$) und die im KH verstorben sind ($p = 0,023^*$, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney), als ohne diese Komplikationen. Die Verstorbenen hatten im Mittel eine GFR von 62 ± 21 ml/min, während die GFR der lebend Entlassenen 82 ± 29 ml/min betrug. Die schlechtesten präoperativen GFR-Mittelwerte mit 57 ± 17 ml/min hatten die Patienten mit einer neu aufgetretenen neurologischen Komplikation (Apoplex/TIA).

Diese Ergebnisse zeigten sich auch nach Testung der Nierenfunktion, wobei dialysepflichtige Patienten signifikant häufiger eine neurologische Symptomatik entwickelten ($p = 0,0036^{**}$ mp). Acht der neun Verstorbenen hatten eine mäßig bis schwer beeinträchtigte Nierenfunktion, diese Häufigkeitsverteilung war mit $p = 0,047^*$ mp signifikant (p aus dem exakten Test nach Mehta und Patel (mp)).

In der Kendallschen Rangkorrelation zeigte sich für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ein $\tau = -0,22$ mit $p < 0,000005^{***}$ und für den gesamten Krankenhausaufenthalt seit der Operation ein $\tau = -0,16$ mit $p = 0,00002^{***}$, d. h. je geringer die GFR, also schlechter die Nierenfunktion, war, desto länger war die ITS- und KH-Aufenthaltsdauer.

Tab. 25: Nierenfunktion und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS, $n = 304$) sowie postoperativ insgesamt im Krankenhaus (KH, $n = 305$). p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Nierenfunktion	n	MW	ST	p
ITS-Aufenthalt [d]				
normal	130	2,311	2,706	< 0,000005^{***}
mäßig	140	3,356	3,948	
schwer	29	7,530	11,248	
Dialyse	5	5,810	8,255	
KH-Aufenthalt [d]				
normal	130	10,462	12,092	0,0052^{**}
mäßig	140	11,000	6,142	
schwer	30	13,667	10,768	
Dialyse	5	12,200	5,167	

Auch nach Unterteilung der GFR in die Nierenfunktion fand sich dieser signifikante Unterschied, wobei dialyseabhängige Patienten kürzer auf der ITS und auch insgesamt kürzer im KH blieben als Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (vgl. Tab. 25). Eine nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl ergab als Grenzwert der GFR für ein späteres akutes Nierenversagen eine GFR ≤ 90 ml/min. Von den 182 Patienten mit einer GFR ≤ 90 ml/min trat postoperativ bei 57,69 % (n = 105) ein ANV auf, bei den 117 Patienten mit GFR > 90 ml/min nur noch bei 36,75 % (n = 43).

34 (11,15 %) aller Patienten hatten einen EuroSCORE II > 10 %, von denen 82,35 % vor dem 30. Tag nach OP lebend entlassen wurden. Den signifikant höchsten EuroSCORE II im Mittel hatten die verstorbenen Patienten, gefolgt von den Patienten mit neu aufgetretener Neurologie, einem kardS, vasdS und einem ANV (vgl. Tab. 26).

Tab. 26: EuroSCORE II und Komplikationen. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Komplikation		EuroSCORE II [%]			
		n	MW	ST	p(U)
kardiogener Schock	ja	97	8,538	9,047	<0,000005***
	nein	207	3,140	4,622	
akutes Nierenversagen	ja	148	5,466	6,839	0,00002***
	nein	151	4,106	6,672	
Tod	ja	9	18,986	14,383	0,00006***
	nein	296	4,550	6,350	
neu aufgetretene Neurologie	ja	10	16,776	14,363	0,00012***
	nein	294	4,457	6,088	
vasodilatativer Schock	ja	169	5,987	8,245	0,0037**
	nein	135	3,455	4,127	

3.4.3 Intraoperative Einflüsse

Nur das ANV ($p = 0,0000085^{***}$, vgl. Tab. 27) trat signifikant am häufigsten nach einer OPCAB auf. Wobei der stärkste signifikante Unterschied für das ANV zwischen mit und ohne HLM lag ($p = 0,000089^{***}$) und weniger zwischen OP mit und ohne Klappe ($p = 0,0005^{***}$, vgl. Tab. 28) lag. Signifikant häufiger bekamen Patienten nach einem Kombinationseingriff einen kardS ($p = 0,011^*$) und eine neurologische Komplikation ($p = 0,017^*$, vgl. Tab. 27), wobei sich der signifikante Unterschied eher auf die Unterscheidung mit oder ohne Klappe und weniger auf den Unterschied mit (CABG) oder ohne HLM (OPCAB, vgl. Tab. 28) bezieht.

Tab. 27: Operation und Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Operation. p aus dem Chi-Quadrat-Test. OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting.

	n	%	n	%	p
akutes Nierenversagen					
OP-Art	Ja		nein		
1. OPCAB	24	77,42	7	22,58	0,000085***
2. CABG	84	40,38	124	59,62	
3. Bypass und Klappe	40	65,57	21	34,43	
kardiogener Schock					
	Ja		nein		
1. OPCAB	9	27,27	24	72,73	0,011*
2. CABG	59	28,10	151	71,90	
3. Bypass und Klappe	30	48,39	32	51,61	
neu aufgetretene Neurologie					
	Ja		nein		
1. OPCAB	1	3,03	32	96,97	0,017*
2. CABG	3	1,43	207	98,57	
3. Bypass und Klappe	6	9,68	56	90,32	
vasodilatativer Schock					
Dringlichkeit	Ja		nein		
1. elektiv	85	49,42	87	50,58	0,053
2. dringlich	63	62,38	38	37,62	
3. Notfall	21	65,63	11	34,38	
kardiogener Schock					
	Ja		nein		
1. elektiv	47	27,33	125	72,67	0,066
2. dringlich	36	35,64	65	64,36	
3. Notfall	15	46,88	17	53,13	

Tab. 28: Reihenfolge paarweise Chi-Quadrat-Test, 3. mit 3.

	1. mit 2.	1. mit 3.	2. mit 3.
OP-Art und akutes Nierenversagen	0,000089***	0,24	0,0005***
OP-Art und kardiogener Schock	0,92	0,043*	0,0034**
OP-Art und neu aufgetretene Neurologie	0,44	0,42	0,0053**
Dringlichkeit und kardiogener Schock	0,15	0,032*	0,26
Dringlichkeit und vasodilatativer Schock	0,037*	0,89	0,74

Tendenziell konnte man auch beobachten, dass je dringlicher die Indikation war, desto häufiger kam es postoperativ zum vasdS und zum kardS, wobei der signifikante Unterschied nur durch die paarweise Chi-Quadrat-Testung festgestellt werden konnte.

Der signifikante Unterschied lag mit $p = 0,032^*$ zwischen elektiver und Notfall-Indikation (vgl. Tab. 28, s. Abb. 11) beim kardS und zwischen elektiver und dringlicher Indikation ($p = 0,037^*$, s. Abb. 12) beim vasdS.

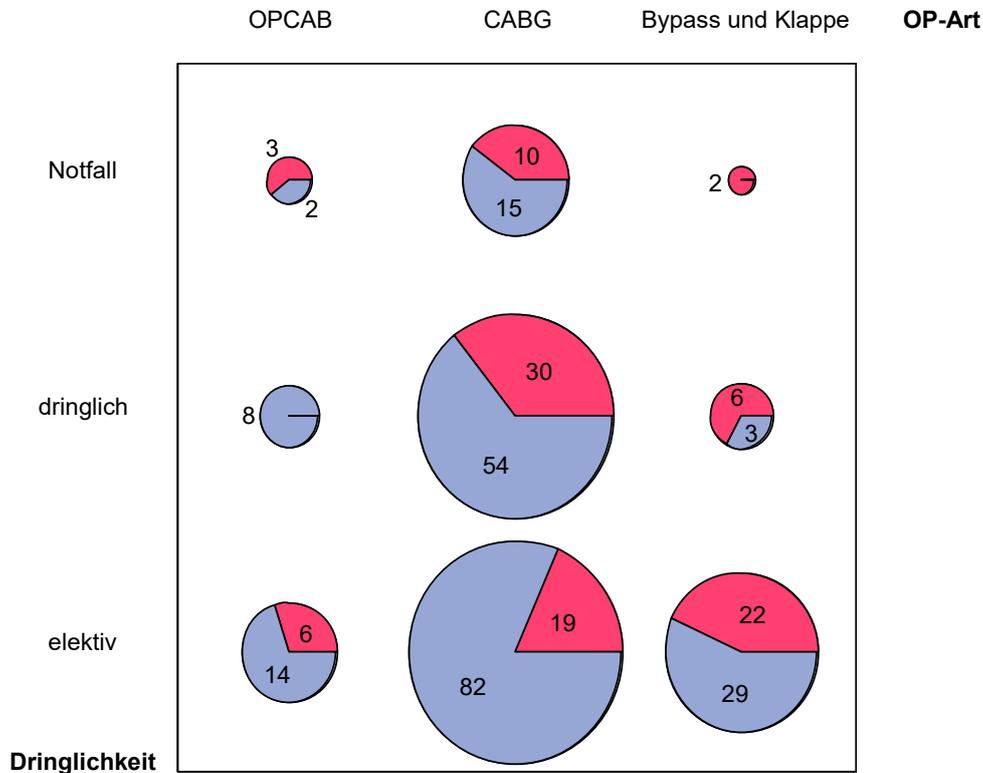


Abb. 11: Kardiogener Schock je nach Operationsart und Dringlichkeit. Die Kreise stellen die Zahl der Patienten dar. ■ = kardiogener Schock, ■ = kein kardiogener Schock. OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting.

Tab. 29: Dringlichkeit, Operationsart und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (KH) und auf der Intensivstation (ITS). OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

		N	MW	ST	p
		KH-Aufenthalt [d]			
Operationsart	OPCAB	33	10,576	6,851	0,00032***
	CABG	210	10,481	9,779	
	Bypass und Klappe	63	13,191	9,822	
		ITS-Aufenthalt [d]			
Dringlichkeit	Elektiv	172	3,213	5,666	0,028*
	Dringlich	101	3,541	4,096	
	Notfall	32	3,515	3,723	

Die Patienten, die einen Kombinationseingriff bekamen, blieben länger im KH als CABG- und OPCAB-Patienten. Patienten mit dringlicher Operationsindikation hatten im Mittel den längsten ITS-Aufenthalt, gefolgt von den Notfallpatienten (vgl. Tab. 29). Je länger die HLM-, OP- und X-Clamp-Dauer war, desto länger war auch der ITS- und KH-Aufenthalt (vgl. Tab. 30).

Tab. 30: Operationszeiten und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS) und im Krankenhaus (KH). HLM=Herzlungenmaschine, X-Clamp=Aorta-Abklemmzeit. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Korrelation der Operationszeiten mit		n	tau	p
ITS-Aufenthalt	HLM-Dauer	272	0,1551	0,00014***
	OP-Dauer	305	0,1182	0,0021**
	X-Clamp	265	0,0977	0,018*
KH-Aufenthalt	HLM-Dauer	273	0,1508	0,0002***
	X-Clamp	266	0,1370	0,00087***
	OP-Dauer	306	0,0898	0,019*

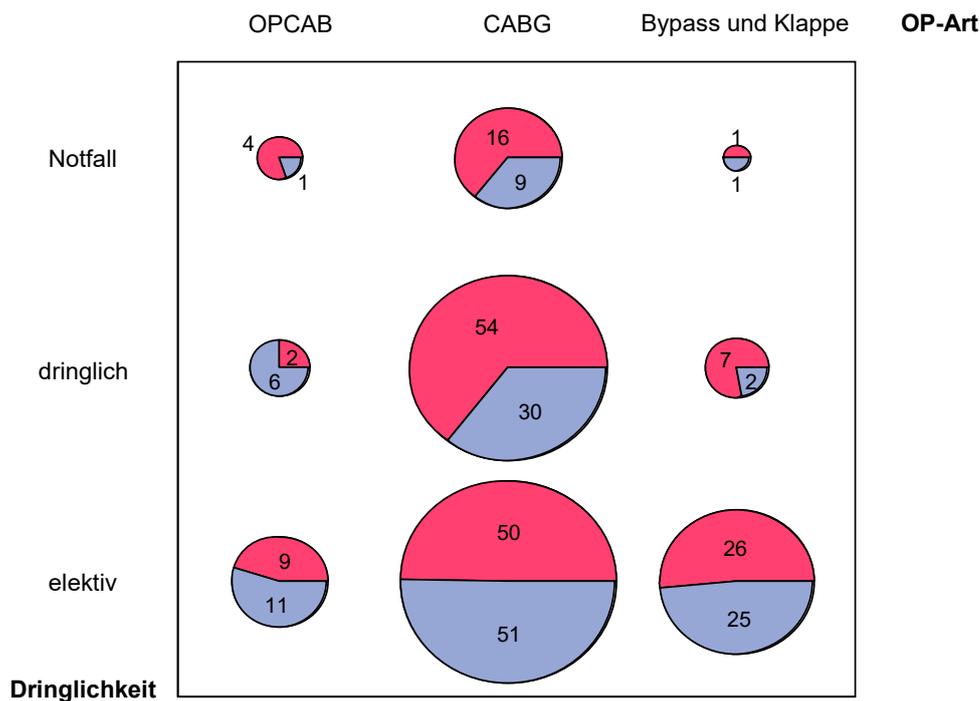


Abb. 12: Vasodilatativer Schock je nach Operationsart und Dringlichkeit. ■ = vasodilatativer und ■ = kein vasodilatativer Schock. OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting.

Die OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer waren signifikant mit den gleichen sechs Komplikationen assoziiert. Je länger die OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer war, desto häufiger kam es postoperativ zu diesen Komplikationen (vgl. Tab. 31).

Tab. 31: Operationszeiten und Komplikationen. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. HLM=Herzlungenmaschine, X-Clamp=Aorta-Abklemmzeit.

Komplikation		n	MW	ST	p(U)
OP-Dauer [min]					
vasodilatativer Schock	Ja	169	271,296	69,337	< 0,000005***
	Nein	136	235,228	47,173	
Multiorganversagen	Ja	7	346,571	75,248	0,00089***
	Nein	298	253,067	61,199	
kardiogener Schock	Ja	98	278,276	75,300	0,00091***
	Nein	207	244,295	53,031	
akutes Nierenversagen	Ja	148	267,709	67,694	0,0012**
	Nein	152	242,428	56,476	
Tod	Ja	9	329,333	85,173	0,0061**
	Nein	297	253,515	61,630	
neu aufgetretene Neuro	Ja	10	300,800	61,992	0,0064**
	Nein	295	253,668	62,544	
HLM-Dauer [min]					
kardiogener Schock	Ja	89	138,539	47,148	< 0,000005***
	Nein	183	106,311	35,183	
akutes Nierenversagen	Ja	124	129,355	45,381	0,00001***
	Nein	145	105,848	36,413	
neu aufgetretene Neuro	Ja	9	162,556	31,237	0,00025***
	Nein	263	115,293	41,712	
vasodilatativer Schock	Ja	154	125,331	45,361	0,0004***
	Nein	118	105,797	34,936	
Multiorganversagen	Ja	7	187,571	61,500	0,0014**
	Nein	265	114,989	40,099	
Tod	Ja	9	173,444	65,236	0,0052**
	Nein	264	115,367	40,582	
X-Clamp [min]					
akutes Nierenversagen	Ja	119	93,697	35,012	0,00003***
	Nein	143	76,510	27,664	
kardiogener Schock	Ja	85	94,929	33,894	0,00029***
	Nein	180	79,539	30,343	
neu aufgetretene Neuro	Ja	8	114,500	23,688	0,0016**
	Nein	257	83,541	32,090	
Multiorganversagen	Ja	7	125,143	37,485	0,0034**
	Nein	258	83,372	31,479	
vasodilatativer Schock	Ja	150	89,000	34,097	0,01*
	Nein	115	78,574	28,818	
Tod	Ja	8	113,250	35,951	0,02*
	Nein	258	83,694	31,805	

Je höher der EuroSCORE war, desto länger waren die OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer bei diesen Patienten (vgl. Tab. 32).

Tab. 32: EuroSCORE II und Operationszeiten. rho und p aus der Spearmanschen Rangkorrelation. HLM=Herzlungenmaschine, X-Clamp=Aorta-Abklemmzeit.

Korrelation von EuroSCORE II mit	n	rho	p
HLM-Dauer	272	0,3453	< 0,00005***
X-Clamp	265	0,2578	0,00002***
OP-Dauer	305	0,1423	0,013*

3.4.4 Multivariate Einflüsse

Inwieweit die signifikanten prä- und intraoperativen Parameter der HbA1c assoziierten Komplikationen in der univariaten Testung unabhängig voneinander waren, konnte durch eine multiple logistische Regressionsanalyse geklärt werden. Die logistische Regression dient dazu, den Einfluss verschiedener Parameter als Prädiktoren für eine Komplikation zu beschreiben. Einige prä- und intraoperative Parameter erbrachten eine signifikant höhere Inzidenz für das Merkmal Mortalität oder einer anderen Komplikation (siehe Zielgrößen). In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde die Signifikanz dieser Parameter untereinander auf ihre Wertigkeit hin untersucht und in der folgenden Tabelle dargestellt (vgl. Tab. 33), wobei sich nur wenige Parameter als valide unabhängige Risikofaktoren (Prädiktoren) erwiesen.

Folgende Parameter wurden getestet: Geschlecht, Alter, BMI, DM-Gruppen, DM-Therapie, HbA1c, NPG, VorOPs, Dyslipoproteinämie, COPD, aHPT, pHPT, pAVK, ACI-Stenose, ACC-Stenose, neurologische Vorerkrankung, PTCA, frischer MI, AP, LVEF, KHK, NYHA, GFR, Nierenfunktion, OP-, HLM-, X-Clamp-Dauer, OP-Art und -Dringlichkeit. Zunächst wurden für alle Parameter die Prädiktoren berechnet und bestimmt, ob diese signifikant sind. Dann wurden schrittweise alle nicht-signifikanten Prädiktoren eliminiert, so dass am Schluss nur noch signifikante Prädiktoren dargestellt werden, deren Odds Ratio (OR) den jeweiligen Einfluss auf das Risiko, die Komplikation zu entwickeln, beziffert. Zielgrößen der logistischen Regression:

1. Wundheilungsstörungen (WHS)
2. Multiorganversagen (MOV)
3. Status bei Entlassung (Tod)
4. akutes Nierenversagen (ANV)
5. vasodilatativer Schock (vasdS)
6. kardiogener Schock (kardS)

Die 2. und 3. Zielgröße der logistischen Regression konnte aufgrund einer zu kleinen Patientenzahl mit diesen Komplikationen nicht berechnet werden.

Tab. 33: Multiple logistische Regression für Wundheilungsstörungen (WHS), akutes Nierenversagen (ANV), vasodilatativer (vasdS) und kardiogener (kardS) Schock. HLM=Herzlungenmaschine, pHPT=pulmonaler Hypertonie.

Prädiktor	n	β	Str(β)	Odds Ratio	95 %-CI	p(chi)
WHS						
Basis	305	-1,964	0,474			
Nüchternplasma-glukose	305	0,010	0,004	1,0100	1,0023 1,0177	0,011*
ANV						
Basis	300	-5,812	1,009			
Alter	300	0,067	0,014	1,0690	1,0391 1,0998	< 0,0005***
HLM-Zeit	269	0,011	0,003	1,0110	1,0043 1,0178	0,001**
vasdS						
Basis	305	-2,732	0,588			
OP-Dauer	305	0,011	0,002	1,0107	1,0061 1,0152	< 0,001***
EuroSCORE	304	0,076	0,026	1,0786	1,0248 1,1353	0,004**
Vor-OPs	305	-1,609	0,802	0,2000	0,0416 0,9625	0,045*
kardS						
Basis	305	-2,993	0,503			
EuroSCORE	304	0,108	0,028	1,1138	1,0536 1,1775	< 0,001***
HLM-Zeit	272	0,016	0,004	1,0158	1,0082 1,0235	< 0,001***
pHPT	305	0,674	0,323	1,9611	1,0402 3,6972	0,037*
Dyslipoproteinämie	305	-0,552	0,281	0,5759	0,3322 0,9985	0,049*

Angegeben sind jeweils die signifikanten Parameter, die Anzahl der Patienten (n), bei denen der entsprechende Parameter erfasst wurde und β , anhand dessen Vorzeichen man erkennen kann, ob der Parameter das Risiko für die Erkrankung verstärkt (+) oder vermindert (-). Die Odds Ratio, die angibt, um wie viel das Risiko für das Auftreten der Komplikation vervielfacht wird, wenn der entsprechende Risikofaktor vorhanden ist. Der 95 %-Vertrauensbereich der Odds Ratio, der unter oder über eins liegen muss, da sonst die Odds Ratio nicht von eins verschieden ist und somit keinen Einfluss auf die Risikoerhöhung zeigt.

Die NPG erwies sich als valider unabhängiger Risikofaktor für eine WHS, das Alter und die Zeit an der HLM waren Risikofaktoren für ein ANV, wobei das Alter einen stärkeren

Einfluss als Risikofaktor hatte. Wenn Patienten voroperiert waren, hatten sie ein geringeres Risiko einen vasdS zu bekommen. Die OP-Dauer war ein Risikofaktor für einen vasdS. Die Risikofaktoren für einen kardS waren die Zeit an der HLM und die pHPT. Eine Dyslipoproteinämie verringerte das Risiko einen kardS zu erleiden.

Die Wirkungsstärke der einzelnen Risikofaktoren ergibt sich aus der Odds Ratio. Je höher die Odds Ratio, desto größer ist das Risiko für das Auftreten einer Komplikation nach Operation, wenn die Risikokategorie vorliegt. Die wichtigste Einflussgröße für einen kardiogenen Schock ist die pulmonale Hypertonie, die zu der größten Odds Ratio aller Risikofaktoren führt. Hat der Patient eine pHPT als Vorerkrankung, dann steigt sein Risiko für einen kardiogenen Schock im Vergleich zu einem Patienten ohne pHPT um das fast Zweifache, genauer um 96 % an.

4. Diskussion

Im klinischen Alltag stellt sich oft das Problem, dass sich Patienten mit erhöhten HbA1c-Werten zur elektiven CABG präsentieren. Eine allgemeingültige Empfehlung für diese prädisponierten Patienten existiert nicht und ob wirklich ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen besteht ist bis heute nicht vollständig geklärt. Im Folgenden werden die Endpunkte unserer Studie und ihre möglichen Ursachen in Bezug auf ihren Zusammenhang mit dem HbA1c, der Nüchternplasmaglukose, der Diabetes- und Diabetestherapiegruppe, sowie weiteren präoperativen und intraoperativen Prädiktoren diskutiert.

4.1 Multiorganversagen und Mortalität

Die Inzidenz des Multiorganversagens (MOV) war mit 2,29 % am kleinsten und führte bei 57,14 % der Patienten zum Tode. Patienten mit einem MOV hatten signifikant höhere HbA1c-Werte und die höchsten Mittelwerte der Studie mit $7,3 \pm 1,3$ % im Gegensatz zur Nüchternplasmaglukose (NPG), die bei den MOV-Patienten nur tendenziell höhere Werte aufwies. Auch hatten die Diabetiker (DM) häufiger als die Nichtdiabetiker (NDM), die HR-häufiger als die GT-DM und die IDDM häufiger als die DM mit OAD ein MOV wie auch in anderen Studien (Faritous et al., 2014; Knapik et al., 2011), jedoch ohne statistische Signifikanz. Sonst unterschieden sich Patienten mit einem MOV signifikant von den Patienten ohne MOV in ihren längeren Operationszeiten wie die OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer und in Bezug auf ihr Geschlecht, da mehr Frauen als Männer (6,33% vs. 0,88 %) ein MOV bekamen. Tendenzuell hatten Patienten, die eine MOV erlitten, häufiger eine ACI-Stenose, eine pulmonale Hypertonie (pHPT) und eine schlechtere Nierenfunktion mit einer geringeren glomerulären Filtrationsrate (GFR) in der Vorgeschichte. Auch andere Studien konnten diese Risikofaktoren für eine Organdysfunktion bis hin zum Tod identifizieren (Mebazaa et al., 2013). Die häufigsten Todesursachen unserer Studie war das Multiorganversagen mit 44,44 % und die Reanimation mit 33,33 %.

Die Mortalität der Studie lag bei 2,94 % und die Verstorbenen hatten signifikant höhere HbA1c-Werte. Dieses Ergebnis deckt sich mit vorherigen größeren retrospektiven und prospektiven Studien, die zeigen konnten, dass der HbA1c ein starker Prädiktor für die Mortalität und Morbidität im Krankenhaus nach einem Herzbybpass ist unabhängig von der Diabetesdiagnose (Halkos et al., 2008b; Hudson et al., 2010; Subramaniam et al., 2014).

Ein erhöhter HbA1c $\geq 8,6$ % verursachte z. B. eine vierfache Zunahme der Mortalität und eine signifikante Zunahme der renalen, zerebrovaskulären und infektiösen Komplikationen (Halkos et al., 2008b). Die Inzidenz für den Tod war bei den Diabetikern in unserer Studie höher mit 3,79 % (5/132) als bei den NDM mit 2,3 % (4/174), aber nicht signifikant höher und jeder Verstorbene hatte einen HbA1c > 6 %. Von den fünf verstorbenen Diabetikern waren vier schlecht bis sehr schlecht eingestellt (HR-DM) wie in anderen Studien auch (Sato et al., 2010), von denen drei wiederum IDDM waren. Diese Beobachtungen, sowie eine erhöhte NPG bei den Verstorbenen zeigten sich bei uns nur tendenziell aufgrund der geringen Inzidenz im Gegensatz zur folgenden größeren Studie, die eine erhöhte postoperative Mortalität bei Diabetikern und v. a. bei IDDM vor Diabetiker, die mit OADs behandelt wurden, feststellen konnte. Die meisten Patienten starben in dieser großen Studie an kardialen Ursachen, die anderen häufigen Todesursachen waren neurologische, pulmonale Erkrankungen und Infektionen. Im Vergleich zu Patienten ohne DM waren Infektionen bei Patienten mit DM, die mit Insulin behandelt wurden, häufiger die Todesursache, wobei eine Infektion im Krankenhaus als tiefe Brustbeininfektion, Beininfektion, Sepsis, Harnwegsinfektion oder Lungenentzündung von den Autoren definiert wurde. (Carson et al., 2002) Die Verstorbenen waren in unserer Studie signifikant älter, hatten längere Operationszeiten (längere OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer), waren mehr Frauen (7,5 % vs. 1,33 %), hatten häufiger eine ACI-Stenose, die höchsten NYHA-Grade von allen Komplikationen und eine schlechtere Nierenfunktion mit einer geringeren GFR, diese Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Studien. (Calafiore et al., 2001; Carson et al., 2002; Cleveland Jr et al., 2001; Luciani et al., 2003; Mack et al., 2004; Mebazaa et al., 2013; Rajakaruna et al., 2006; Singer et al., 1992; Thourani et al., 1999) Die Todesrate für Patienten ohne ACI-Stenose lag bei knapp 2 % und stieg auf 7,7 % an bei einer ACI-Stenose in der Vorgeschichte. Tendenziell hatten die Verstorbenen auch häufiger eine pulmonale Hypertonie. In wieweit die signifikanten Risikofaktoren unabhängig voneinander waren, konnte nicht durch eine multiple logistische Regressionsanalyse geklärt werden im Gegensatz zu anderen Studien (Halkos et al., 2008b), da die Inzidenz für das MOV und die Mortalität in unserer Studie zu gering war. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Diabetiker und vor allem insulinpflichtige Diabetiker höhere Mortalitätsraten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation aufwiesen als Patienten ohne Diabetes mellitus bzw. Diabetiker, die nicht mit Insulin

behandelt wurden. (Calafiore et al., 2003; Carson et al., 2002; Halkos et al., 2008a; Kannel und McGee, 1979b; Luciani et al., 2003; Thourani et al., 1999) Deshalb ist der IDDM ein starker Koeffizient zur Berechnung des EuroSCORE II und führt in unserer Studie zu den signifikant erhöhten EuroSCORE II-Werten der Diabetiker und v. a. der IDDM, wobei die GT-DM signifikant höhere Werte aufwies als die HR-DM. Es konnte wie auch in anderen Studien eine positive Korrelation zwischen dem EuroSCORE II und dem HbA1c, sowie der NPG nachgewiesen werden, d. h. je höher der HbA1c-Wert oder die NPG gemessen wurde, desto höher war die 30-Tage Mortalität nach der Herzoperation (Mebazaa et al., 2013). Darüber hinaus wurde von einer unabhängigen und signifikanten Erhöhung des 30-Tage Mortalitätsrisikos nach elektiver CABG um 53 % berichtet pro einprozentiger HbA1c-Zunahme ab einem HbA1c ≥ 6 % (Hudson et al., 2010). Der Median des EuroSCORE II unserer Studie lag bei 2,57 %, der Mittelwert bei $4,98 \pm 2,5$ %. Wie zu erwarten hatten die verstorbenen Patienten den signifikant höchsten EuroSCORE II im Mittel mit $18,99 \pm 14,38$ %, da der EuroSCORE die 30-Tage Mortalität nach einer Herzoperation anzeigen soll, gefolgt von Patienten mit einem neu aufgetretenem Apoplex oder TIA ($16,78 \pm 14,36$ %), mit einem kardiogenen Schock ($8,54 \pm 9,05$ %), mit einem vasodilatativem Schock ($5,99 \pm 8,25$ %) und mit einem ANV ($5,47 \pm 6,84$ %). Den dritthöchsten Wert hatten Patienten mit einem MOV ($15,55 \pm 15,03$ %), jedoch nicht signifikant. Der EuroSCORE II lässt also neben der 30-Tage Mortalität auch Prognosen zu über möglicherweise auftretende postoperative Komplikationen nach einer Herzbybypass-Operation.

Als Erklärung für eine erhöhte kardiale Mortalität bei Diabetikern wurde mehrfach der anatomische Aspekt der Krankheit (diffuse Koronarerkrankung, kleine betroffene Gefäße und diffuse Kalzifikationen) herangezogen mit Verringerung der koronaren Durchflussreserve in den Epikardarterien im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Dementsprechend zeigte sich eine reduzierte maximale koronare mikrovaskuläre Vasodilatation und eine erhöhte Beeinträchtigung der Regulierung des Koronarflusses in den myokardialen Widerstandsgefäßen als Reaktion auf einen submaximalen Anstieg des myokardialen Bedarfs bei Diabetikern. Die schädlichen Auswirkungen eines anhaltend erhöhten Glukosespiegels auf die Gefäßendothelzelle und die myokardialen Mikrogefäße mit geringem Widerstand bei Diabetikern können zu unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und einem verminderten Überleben bei Diabetikern nach aortokoronaren

Bypass beitragen. Noch dazu haben Patienten mit einem HbA1c $\geq 7\%$ (Alserius et al., 2008; Faritous et al., 2014; Halkos et al., 2008a; 2008b; Subramaniam et al., 2014) oder einem DM zum Zeitpunkt der Operation mehr Komorbiditäten oder eine fortgeschrittenere Herzerkrankung. Insbesondere Patienten, die eine Insulintherapie benötigen, zeigten in Langzeitstudien eine schwerere und umfangreichere Atherosklerose der Koronararterien, sowie eine erhöhte Prävalenz der Hauptstammstenose (Faritous et al., 2014) und der 3-GE mit mehr krankhaft verschlossenen Koronararterien pro Patient (McGinn et al., 2011; Szabó et al., 2002; Thourani et al., 1999), sowie häufiger eine $> 50\%$ ige Stenose der A. carotis, eine schlechtere LVEF (Alserius et al., 2008) und häufiger zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (Luciani et al., 2003; Rajakaruna et al., 2006). Dehydrierung und Elektrolytstörungen als Folge einer unkontrollierten Hyperglykämie können für einen Teil der erhöhten Mortalität und Morbidität verantwortlich sein, sowie der Gehalt an freien Fettsäuren, der nach einer größeren Operation erhöht ist und so die Herzfunktion unterdrücken, den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöhen und arrhythmogen wirken kann. Eine Hyperglykämie kann zu einer erhöhten Thrombozytenaktivität, zu einer gestörten Koagulation und fibrinolytischen Funktion, sowie zu Anomalien im Lipidstoffwechsel beitragen. (Carson et al., 2002) Es ist bekannt, dass ein chronisch erhöhter Glukosespiegel zu Myokardverletzungen führt, auch bei Patienten ohne Herzinsuffizienz oder ohne Diabetes mellitus, während eine intensive glykämische Kontrolle kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann, die wahrscheinlich durch koronare und nicht koronare Mechanismen verursacht werden. Darüber hinaus können höhere Glukosewerte eine abnormal erhöhte Konzentration zirkulierender freier Fettsäuren verursachen, die zu einer erhöhten myokardialen Aufnahme freier Fettsäuren und einer verminderten myokardialen Aufnahme von Glukose führt. Eine Hyperglykämie kann auch direkt eine Reihe von negativen Auswirkungen auf der Ebene der Myozyten hervorrufen, darunter fallen ein gestörter Kalziumstoffwechsel, die Apoptose und ein fortschreitender Umbau. (Mebazaa et al., 2013)

4.2 Wundheilungsstörungen und akutes Nierenversagen

Eine deutlich häufigere HbA1c assoziierte Komplikation waren dagegen die Wundheilungsstörungen (WHS), die eine Inzidenz von 30,82 % hatten, und das akute Nierenversagen (ANV) mit einer Inzidenz von 49,33 %. Bei Patienten mit WHS und ANV war sowohl der HbA1c, als auch die NPG signifikant höher als bei Patienten ohne diese

Komplikationen. Signifikant häufiger hatten die Diabetiker WHS und ein ANV im Vergleich zu den Nichtdiabetikern (NDM). Zwischen den Diabetesgruppen zeigte sich auch ein Unterschied, wobei die GT-DM tendenziell häufiger als die HR-DM ein ANV und signifikant häufiger WHS bekamen. Im Gegensatz zu größeren Studien, die ein schlechteres Outcome für HR-DM zeigen konnte (Gumus et al., 2013; Hudson et al., 2010; Sato et al., 2010; Subramaniam et al., 2014), wobei mehrere Studien die GT-DM mit einem HbA1c < 7 % und die HR-DM mit einem HbA1c \geq 7 % definierten (Alserius et al., 2008; Faritous et al., 2014; Halkos et al., 2008b). Es zeigte sich außerdem eine signifikante Häufigkeitsverteilung innerhalb der Diabetestherapiegruppen beim ANV und den WHS: Die Inzidenz für ein ANV war bei den IDDM am höchsten, gefolgt von den Diätpatienten und bei denen mit OAD am niedrigsten. Die höchste Inzidenz für WHS hatten jedoch die DM mit OAD, gefolgt von den Diätpatienten. Tendenziell hatten die Patienten mit WHS eine schlechterer Nierenfunktion und eine Mehrgefäß-KHK, die zur vollständigen Revaskularisation eine Verwendung von mehreren Grafts notwendig machte und deshalb von einem erhöhten Wundinfektionsrisiko auszugehen ist.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse unserer Studie konnte nur die Nüchternplasmaglukose (OR: 1,01) als unabhängiger Risikofaktor für die WHS identifiziert werden im Gegensatz zu anderen Studien, die den HbA1c als Prädiktor für tiefe sternale Wundinfektionen herausfand (Halkos et al., 2008b) oder den HbA1c und die NPG (Faritous et al., 2014). Diese Ergebnisse passen zu der Erkenntnis, dass eine Hyperglykämie die normalen physiologischen Reaktionen auf eine Infektion behindert und somit die Wundheilung beeinträchtigt. Durch eine enzymunabhängige Glykierung von Proteinen wie Immunglobulinen und C3-Komponenten, die dadurch inaktiviert werden und nicht mehr in der Lage sind sich an die Oberfläche der eindringenden Bakterien zu binden um sie zu bekämpfen. Auch glykiertes Kollagen mit einer erhöhten Kollagenaseaktivität und einem verringerten Kollagengehalt beeinträchtigt die Wundheilung. Es wurden auch mehrere Anomalien in der Leukozytenfunktion festgestellt, die durch den hyperglykämischen Zustand verursacht werden. (Carson et al., 2002) Dazu gehören Anomalien bei der Granulozytenadhäsion, eine beeinträchtigte Phagozytose, eine verzögerte Chemotaxis und verminderte bakterizide Kapazität. (Furnary et al., 1999) Einige Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen einer verbesserten Glukosekontrolle in der perioperativen Periode und niedrigeren Raten von

Wundinfektionen und Dehiszenz hin. (Carson et al., 2002; Rajakaruna et al., 2006) Patienten mit und ohne WHS unterschieden sich in unserer Studie nicht in Bezug auf die prä- oder intraoperativen Daten, obwohl in der Literatur eine Menge an Risikofaktoren aufgezählt werden wie z. B. das höhere Lebensalter, Adipositas, Diabetes mellitus, COPD, Niereninsuffizienz bzw. Dialyse, aber auch längere OP-, HLM- und X-Clamp-Zeiten, sowie die Notfallindikation (Alserius et al., 2008; Furnary et al., 1999; Szabó et al., 2002). Während der Verwendung der HLM durch die Hypothermie nimmt die Viskosität des Blutes zu, die Gerinnung und die Sauerstoffabgabe ins Gewebe ab (Larsen, 2011) und das Wundinfektionsrisiko steigt an. Durch die HLM kommt es außerdem zu einer inflammatorischen Reaktion, die zu postoperativen Infektionen führen kann (Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a; 2000b). Grundsätzlich verursachen u. a. ein geschwächtes Immunsystem, eine Minderdurchblutung im Operationsgebiet und eine unzureichende Sauerstoffsättigung im Blut Wundheilungsstörungen. (Peivandi et al., 2002) Verschiedene Studien, die Diabetiker und Patienten ohne Diabetes mellitus in Bezug auf ihr Outcome nach einer aortokoronaren Bypass-Operation verglichen, zeigten auch signifikant höhere Inzidenzen für postoperative WHS bei Diabetikern (Alserius et al., 2008), sowie eine höhere Inzidenz für renale Komplikationen (Gumus et al., 2013), die auf die diabetische Mikro- und Makroangiopathie zurückzuführen ist (Rajakaruna et al., 2006; Szabó et al., 2002). Diabetes mellitus hat sich als unabhängiger Risikofaktor für postoperative chirurgische Wundinfektionen mit einer zwei- bis fünfmal höheren Infektionsrate als die nichtdiabetische Bevölkerung etabliert, sodass eine Mediastinitis bei diabetischen Patienten nach chirurgischen Eingriffen am offenen Herzen die operative Mortalität um das Zwei- bis Dreifache erhöht. (Furnary et al., 1999) Jedoch gab es auch einige wenige Studien, die keinen signifikanten Unterschied im Outcome der Diabetiker und der Patienten ohne Diabetes mellitus fanden (Choi et al., 2005) bzw. der HR- und GT-DM (Tsuruta et al., 2011), wobei es sich bei diesen Studien um ausschließlich off-pump Operierte handelte. Andererseits wurden Diabetiker aufgrund ihrer Therapie in IDDM und nicht insulinpflichtige Diabetiker unterschieden, zeigte sich ein schlechteres Outcome für die IDDM (Luciani et al., 2003; Szabó et al., 2002).

Nach den univariaten Testungen in unserer Studie zählten das Alter, die ACI-Stenose und eine schlechtere Nierenfunktion mit einer geringeren GFR zu den präoperativen Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen (ANV). Durch die Diskriminationsanalyse

konnte ein GFR-Grenzwert von 90 ml/min ermittelt werden, unter diesem die Wahrscheinlichkeit für ein ANV signifikant anstieg. Je länger die Operation dauerte, sowie die HLM- und X-Clamp-Dauer war, desto häufiger bekamen die Patienten ein ANV. Mehr Patienten bekamen daher ein ANV, wenn sie zusätzlich an einer Herzklappe operiert wurden (Gumus et al., 2013), aber auch unter Verzicht der HLM im off-pump Verfahren (OPCAB), obwohl in vielen Studien die HLM als Ursache des ANV identifiziert wurde und auch in unserer Studie die HLM-Dauer höchst signifikant mit einem ANV assoziiert war. Möglicherweise lag es an den vielen Notfallpatienten, die als Hochrisiko-Patienten mit schlechter GFR off-pump operiert wurden und durch ihre schlechte präoperative Nierenfunktion postoperativ eher ein ANV entwickelten. Auch wurden Patienten mit einer Nierenarterienstenose eher OPCAB operiert aufgrund des erhöhten Risikos für ein ANV und eines Apoplexes. (Bucerius et al., 2004) Das Risiko für ein ANV war in unserer Studie nach der multivariaten logistischen Regressionsanalyse vom Alter (OR: 1,069) und der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) (OR: 1,011) abhängig wie auch in anderen Studien (Bucerius et al., 2004; Gumus et al., 2013; Haase-Fielitz et al., 2009; Rajakaruna et al., 2006).

Das akute Nierenversagen weist eine multifaktorielle Genese auf, die aus prä- und intraoperativen Risikofaktoren einzeln oder additiv verursacht wird. Zu den präoperativen Risikofaktoren zählen die Niereninsuffizienz (Gumus et al., 2013), hohes Alter, DM (Gumus et al., 2013), Insulinpflichtigkeit, arterieller Hypertonus, pAVK, Hämolyse und nephrotoxische Medikamenteneinnahme. (Bucerius et al., 2004; Fliser et al., 2012; Haase-Fielitz et al., 2009; Hudson et al., 2010; Luciani et al., 2003; Szabó et al., 2002) Vor allem die HLM selbst und ihre Anschlusszeit zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren (Cleveland Jr et al., 2001), da sie zu einer nicht pulsatilen Nierendurchblutung mit möglicherweise unzureichendem Nierenperfusionsdruck und zur systemisch inflammatorischen Reaktion führt. Beides kann u. a. ein ANV begünstigen (Athanasidou et al., 2004a; 2004b; Butler et al., 1993; Hudson et al., 2010; Mack et al., 2004; Ngaage, 2003). Unter Einsatz der HLM sind aber nicht nur der nicht pulsatile Blutfluss und die systemisch inflammatorische Reaktion problematisch, sondern auch die notwendige Hypothermie, Hämodilution, Proteindenaturierung und die sympathikoadrenerge Aktivität. Alle diese Faktoren führen letztlich zur Vasokonstriktion, die die GFR und den renalen Blutfluss reduzieren bei steigender Kalium-Ausscheidung mit folgender Hypokaliämie, die

zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Natürlich kann es auch durch ein kardiales Pumpversagen mit Kreislaufversagen zur kritischen Abnahme der Nierenperfusion und dadurch zum prärenalen akuten Nierenversagen kommen. (Bucerius et al., 2004)

4.3 Vasodilatativer und kardiogener Schock

Die häufigste detektierte Komplikation unserer Studie, der vasodilatative Schock mit einer Inzidenz von 55,41 % zeigte präoperativ signifikant höhere HbA1c-Mittelwerte bei den Betroffenen im Gegensatz zur NPG, die nur tendenziell höhere Werte aufwies. Auch bekamen mehr Diabetiker als NDM, mehr HR- als GT-DM und mehr IDDM als Patienten, die mit oralen Antidiabetika therapiert wurden, sowie Patienten mit einer schlechteren Nierenfunktion einen vasodilatativen Schock, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Patienten mit einem vasodilatativen Schock hatten signifikant längere Operationszeiten (OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer), waren älter und wurden eher dringlich als elektiv operiert. Der EuroSCORE II (OR: 1,079) und die OP-Dauer (OR: 1,011) konnten als unabhängige Risikofaktoren für einen vasodilatativen Schock identifiziert werden. Wenn Patienten voroperiert waren, schützte sie das vor einem vasodilatativen Schock (OR: 0,2). Die Voroperierten hatten gegenüber den nicht voroperierten Patienten eine 0,2-mal so große Chance, einen vasodilatativen Schock zu bekommen.

Durch die nichtenzymatische Glykierung von Proteinen im Serum und in der Basalmembran, sowie Lipiden kommt es zur Bildung von AGE/ALE-Produkten (advanced glycation/lipoxidation endproducts) bei Diabetikern. Daraufhin verdickt sich die Basalmembran und es kommt zur Mikro- und Makroangiopathie, welche die Gefäßelastizität herabsetzt und so zu einem größeren Bedarf an Vasokonstriktoren führt. (Gumus et al., 2013) Zusätzlich ist eine gestörte Endothelfunktion bei Diabetikern bekannt mit Gefäßentzündung und beschleunigter Atherogenese in Abhängigkeit von der Schwere der chronischen Hyperglykämie (Masla et al., 2011; Mebazaa et al., 2013; Subramaniam et al., 2014), die verstärkt zur postoperativen Vasodilatation führen kann (Thourani et al., 1999). Bei Vorliegen einer Polyneuropathie ist außerdem das Risiko für einen vasodilatativen Schock mit intraoperativer Hypotonie erhöht. In der Literatur wird im Gegensatz zur vorliegenden Studie die Inzidenz des vasodilatativen Schockes im Sinne einer katecholaminrefraktären Hypotension (Vasoplegie) nach einer Herzby-pass-Operation unter Zuhilfenahme einer Herz-Lungen-Maschine nur mit bis zu 10 % angegeben. Pathophysiologisch wird dieses Phänomen auch mit einer systemischen

Entzündungsreaktion (SIRS) in Verbindung gebracht. Da bei der Verwendung der HLM Zytokine und freie Radikale entstehen, könnte dies zu einer Aktivierung der Guanylatcyclase führen, welche ein Auslöser für die refraktäre Gefäßlähmung sein kann. (Groeben et al., 2005; Levin et al., 2004; Leyh et al., 2003) Es wurden unterschiedliche Pathomechanismen diskutiert von der Aktivierung von ATP-abhängigen Kaliumkanäle und dadurch erniedrigte freie Ca^{2+} -Ionenkonzentration über eine exzessive NO-Bildung bis hin zum Vasopressin-Mangel (Groeben et al., 2005; Haase-Fielitz et al., 2009). In vorliegender Studie könnte die höhere Inzidenz des vasodilatativen Schockes an der unscharfen Definition liegen, da als einziges Kriterium die Verwendung von Vasopressoren gewählt wurde im Gegensatz zu anderen Studien (Groeben et al., 2005; Levin et al., 2004; Leyh et al., 2003; Torgersen et al., 2010). Als Risikofaktoren für einen vasodilatativen Schock wird in der Literatur eine LVEF < 30 %, eine erhöhte Interleukin-6 Konzentration und eine Operationszeit > 94 min, wie in vorliegender Studie auch, angegeben (Weis et al., 2006).

Als weitere häufige Komplikation unserer Studie wurde der kardiogene Schock mit einer Inzidenz von 32,13 % erhoben. Der kardiogene Schock war am meisten von prä- und intraoperativen Parametern abhängig, jedoch nicht signifikant vom HbA1c und der NPG. Tendenziell bekamen Diabetiker vor NDM, GT-DM vor HR-DM und die voroperierten Patienten eher einen kardiogenen Schock. Die Inzidenz für einen kardiogenen Schock war bei den IDDM signifikant am höchsten, gefolgt von den Diätpatienten und bei denen mit OAD am niedrigsten. Je geringer, also schlechter, die LVEF war, und je länger die Operationszeiten (OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer) waren, desto häufiger erlitten die Patienten einen kardiogenen Schock als Komplikation. Die Patienten mit einem kardiogenen Schock waren außerdem signifikant älter, hatten häufiger eine pulmonale Hypertonie, eine schlechtere Nierenfunktion mit einer geringeren GFR, eine COPD, eine pAVK, einen NYHA-Grad \geq III und eine linke Hauptstammstenose (1-GE), gefolgt von Patienten mit einer 3-GE. Patienten nach einem Kombinationseingriff und mit einer Notfallindikation bekamen häufiger einen kardiogenen Schock. Unabhängige Risikofaktoren des kardiogenen Schockes waren die pulmonale Hypertonie (OR: 1,961), der EuroSCORE II (OR: 1,114) und die HLM-Zeit (OR: 1,016). Ein 96,1 % erhöhtes Risiko bzw. ein fast zweimal so hohes Risiko einen kardiogenen Schock zu erleiden hatten die Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie (pHPT) im Vergleich zu den Patienten ohne

pHPT. Dies ist keine Überraschung, da eine pulmonale Hypertonie wie sie z. B. bei Patienten mit COPD vorkommt zu einer chronischen Rechtsherzbelastung mit einer Herzinsuffizienz des rechten Ventrikels führen kann, sodass diese Patienten für einen kardiogenen Schock prädisponiert sind (Kastrup et al., 2007). Dagegen zeigte sich die Dyslipoproteinämie (OR: 0,576) als Schutzfaktor für diese Komplikation. Auch in anderen Studien konnte ein erhöhter BMI mit einer Dyslipoproteinämie ein Überlebensvorteil sein (Mebazaa et al., 2013).

Es sind die verschiedensten Ursachen für ein vasodilatatives und kardiogenes Kreislaufversagen nach einer Bypass-Operation beschrieben worden, allen voran der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (Biancari et al., 2007; Haase-Fielitz et al., 2009), die in unserer Studie bei jedem Kombinationseingriff zum Einsatz kam und daher auch zu langen Operationszeiten bei den Patienten führte. Einige Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz des kardiogenen Schockes mit erhöhtem Bedarf an positiv inotropen Medikamenten durch eine ungenügende Myokardprotektion mit folgender Myokardhypoxie, -ischämie und -nekrose, durch die systemisch inflammatorische Reaktion und die negativen Auswirkungen der Kardioplegie bei CABG-Patienten unter HLM (Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a; Calafiore et al., 2001; Gillies et al., 2005; Larsen, 2011). Durch die notwendige Hypothermie kommt es intraoperativ zur Zentralisation des Blutes und durch die Hämodilution, sowie Hypokaliämie zur intravasalen Hypovolämie (Kastrup et al., 2007). Gleichzeitig kommt es peripher zur Vasokonstriktion und dadurch steigt der periphere Gefäßwiderstand an. Durch das anschließende Erhöhen der Körperkerntemperatur und der dadurch verursachten Vasodilatation kommt es zur konsekutiven Hypotension (Haase-Fielitz et al., 2009). Wenn nun die Myokardprotektion während des kardioplegischen Herzstillstandes unzureichend war oder eine inkomplette Revaskularisation durchgeführt wurde, kann das Myokard ischämisch geschädigt worden sein und so seine Pumpleistung nicht suffizient erfüllen (Gillies et al., 2005; Kastrup et al., 2007). Durch infarzierte Myokardareale kommt es zur Dyskinesie mit erhöhter Wandspannung ohne den nötigen systolischen Blutdruck aufbauen zu können, um den Patienten von der HLM zu entwöhnen. Andererseits kann eine Herzbeutelamponade durch Einblutung in die Perikardhöhle zur exogenen Einschränkung der Pumpleistung führen mit Verminderung des Herzminutenvolumens und somit zum kardiogenen Schock. Eine verstärkte Blutungsneigung ist der

Heparinabgabe, aber auch der Traumatisierung der Blutbestandteile in der HLM geschuldet. Medikamentöse nicht beherrschbare Herzrhythmusstörungen z. B. durch Hypokalämie verursacht und nicht funktionierende Klappenprothesen oder unzureichend korrigierte Klappenfehler führen zu einer unzureichenden Pumpleistung des Herzens. (Kastrup et al., 2007) Weiter konnten andere Risikofaktoren wie in unserer Studie auch für den kardiogenen Schock identifiziert werden: Das weibliche Geschlecht bei über 70. Jährigen, ein LVEF $< 20\%$, eine linke Hauptstammstenose (1-GE), eine 3-GE, Not- und Re-Operationen, sowie der frische Myokardinfarkt (Rao et al., 1996; Szabó et al., 2002). Zusätzlich spielen auch noch die pulmonale und arterielle Hypertonie, ein erhöhter enddiastolische Druck, Kardiomyopathien und eine lange X-Clamp-Dauer eine Rolle (Cotrufo et al., 1980). Vor allem Patienten, die präoperativ eine schwergradige KHK mit einer linken Hauptstammstenose oder einer 3-GE aufweisen und damit eine sehr schlechte LVEF mit einem hohen NYHA-Grad \geq III haben, sind für einen kardiogenen Schock prädisponiert. Man kann außerdem von einem direkten myokardialen Effekt der Hyperglykämie ausgehen im Sinne eines Mediators, der entweder mit einer reduzierten Pumpfunktion einhergeht und so zu einem kardiogenen Schock bis hin zum MOV führen kann oder arrhythmogen wirkt bis hin zur notwendigen Reanimation (Mebazaa et al., 2013).

4.4 Reanimation und postoperative Neurologie

In unserer Studie betrug die Inzidenz der Reanimation 3,92 % und die der neu aufgetretene Neurologie 3,28 %. Es kam postoperativ häufiger zu einem Apoplex, als zu einer TIA. Bei Patienten, die reanimiert wurden oder einen Apoplex/TIA erlitten, fanden sich erniedrigte HbA1c- und NPG-Werte gegenüber den Patienten ohne diese Komplikation, jedoch ohne statistische Signifikanz. Tendenziell hatten mehr DM als NDM, besonders die GT- vor den HR-DM diese Komplikationen. Die Reanimierten wurden häufiger mit oralen Antidiabetika und die neurologisch Auffälligen häufiger diätetisch behandelt vor der Insulintherapie. Eine ACI-Stenose war signifikant mit einer Reanimation assoziiert. Störungen im Elektrolythaushalt wie z. B. eine Hypokaliämie können Herzrhythmusstörungen verursachen, die wiederum zu einem Kreislaufstillstand und einer notwendigen Reanimation führen. Auch die verschiedenen Schockformen, v. a. der kardiogene Schock führen zu einem Kreislaufversagen durch eine reduzierte Pumpleistung des Herzens. Die Hypokaliämie kann durch die Verwendung der HLM

(Cleveland Jr et al., 2001), aber auch medikamentös verursacht worden sein. Durch intra- und postoperative Insulingaben, um die stressbedingte postoperative Hyperglykämie zu therapieren, wird der Plasmaglukose- und Kaliumspiegel im Blut gesenkt, dadurch kann es bei Patienten mit schon erniedrigtem HbA1c- und NPG-Wert zu einer gefährlichen Hypokaliämie und -glykämie kommen. Zu bedenken ist weiter, dass die Nervenzellen insulinunabhängig Glukose aufnehmen, jedoch bei überhöhter Insulingabe der Konzentrationsgradient für Glukose zu klein ist und so der Glukosemangel neurotoxisch wirken kann, was einen Apoplex verstärkt. Hypoglykämien führen u. a. zur Zunahme der Blutgerinnung über den Faktor VIII, sowie zur Zunahme der Makrophagen- und Thrombozytenaktivität. Je länger die Operationszeiten dauerten und je schlechter die Nierenfunktion mit einer geringeren GFR war, desto signifikant häufiger kam es postoperativ in unserer Studie zum Apoplex/TIA. Auch waren die Patienten mit neurologischen Komplikationen signifikant älter und haben häufiger einen Kombinationseingriff erhalten.

Vorliegende Studie zeigt im Gegensatz zu vielen anderen Studien eine nur tendenzielle und nicht signifikant höhere Inzidenz für einen postoperativen Apoplex/TIA bei Diabetikern und sogar tendenziell erniedrigte NPG- und HbA1c-Werte, obwohl Diabetiker häufiger neurologisch vorerkrankt waren, vor allem die IDDM. Möglicherweise hätte hier eine größere Studienpopulation signifikante Ergebnisse erbracht wie sie in der Literatur zu finden sind. (Halkos et al., 2008b; Subramaniam et al., 2014; Szabó et al., 2002; Thourani et al., 1999) Vergleichbare präoperative neurologische Unterschiede zur vorliegenden Studie zwischen Diabetiker und Patienten ohne DM bzw. zwischen Insulinpflichtigen und nicht insulinpflichtigen Diabetikern fanden sich dafür in der Literatur häufiger. (Luciani et al., 2003; Singer et al., 1992; Thourani et al., 1999). Als weitere Risikofaktoren für einen postoperativen Apoplex/TIA sind in der Literatur zu finden: das weibliche Geschlecht, die arterielle Hypertonie, das Vorhofflimmern (Ascione et al., 2000a), der Myokardinfarkt, die Stenose der A. carotis, die zerebrale Vorerkrankung (TIA/Apoplex), längere OP-Zeiten und die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (Biancari et al., 2007; van Boven, 2000; Calafiore et al., 2001; Cleveland Jr et al., 2001). Unter Zuhilfenahme der HLM kann es während der Kanülierung zur Aortendissektion und während der Abklemmung zur Lösung von Kalkplaques und damit zu Kalk- und Thrombembolien kommen (van Boven, 2000; Larsen, 2011). Auch eine unvollständige Entlüftung der Schläuche, sowie ein zu niedriger

Blutspiegel im venösen Reservoir der HLM können zur Luftembolie führen (Larsen, 2011; Ziemer und Haverich, 2009). Durch die intrakardial liegende Saugdrainage und den Kardiotomiesauger kann es zur Re-Transfusion von Fetten, die im Operationsgebiet aufgesaugt wurden, kommen und damit zur Fettembolie (Brooker et al., 1998) und Erythrozytenschädigung (Larsen, 2011). Durch den Kontakt mit nicht epithelisierten Oberflächen und die Aktivierung von Komplementfaktoren, Makrophagen, Neutrophilen und Sekretion von Zytokinen (Ascione et al., 2000b; Butler et al., 1993; Ngaage, 2003) kann es zur Aggregation von Blutbestandteilen kommen, die wiederum einen Apoplex zur Folge haben können.

4.5 Vorhofflimmern und Rethorakotomie

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Komplikationen wurden das neu aufgetretene Vorhofflimmern (VHF, 42,81 %) und die Rethorakotomieinzidenz (8,17 %) erhoben. Die Prozentzahlen in den Klammern geben die Inzidenz der Komplikationen an, die mit tendenziell aber nicht signifikant höheren HbA1c-Werten einhergingen. Wobei das VHF zusätzlich mit tendenziell erniedrigten NPG-Werten einherging im Gegensatz zu den Rethorakotomierten und anderer Studien (Faritous et al., 2014). Die Patienten mit einem postoperativen VHF waren tendenziell häufiger Diabetiker als NDM, eher HR- vor GT-DM und wurden häufiger diätetisch eingestellt als medikamentös mit Insulin oder oralen Antidiabetika. Signifikant häufiger hatten diese Patienten AP-Beschwerden und eine pAVK in der Vorgeschichte beschrieben. Die Assoziation von erniedrigten Plasmaglukosewerte und VHF bei herzinsuffizienten Patienten ist in der Literatur bekannt und wird mit o. g. freien Fettsäuren und dem myokardialen Umbau in Verbindung gebracht (Mebazaa et al., 2013). Auch eine größere prospektive Studie konnte zeigen, dass ein $HbA1c \geq 7\%$ vor postoperativen VHF schützt (Halkos et al., 2008b).

Postoperatives VHF ist einer der häufigsten Komplikation nach einer Herzbybypass-Operation auch aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft und tritt in 20 – 40 % der Fälle auf. Einige Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz von kardialen Komplikationen wie postoperatives VHF (Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a; Athanasiou et al., 2004b) durch eine ungenügende Myokardprotektion mit folgender Myokardhypoxie, -ischämie und -nekrose, durch die systemisch inflammatorische Reaktion und die negativen Auswirkungen der Kardioplegie unter Verwendung der HLM (Ascione et al., 2000a; Larsen, 2011). In einer randomisierten Studie wurde der Einsatz der HLM im

Zusammenhang mit dem kardioplegischem Herzstillstand als der hauptsächlichste unabhängige Risikofaktor für postoperatives VHF gefunden, neben dem Bedarf an inotropen Medikamenten, sternale Wundinfektionen und der Länge des Krankenhausaufenthaltes. Die Autoren berichteten über ein 7-fach erhöhtes Risiko postoperativ ein VHF zu bekommen bei CABG-Patienten. Als mögliche Gründe für dieses Resultat wurden u. a. die Dauer der myokardialen Ischämie, die systemisch inflammatorische Reaktion und die negativen Auswirkungen der Kardioplegie der Vorhöfe und der Aortaabklemmung genannt. (Ascione et al., 2000a) Oberflächenkontakte in der HLM führen aber auch zur Denaturierung von Proteinen (Bachmann et al., 1975) und zur Schädigung von Thrombozyten (Hennessy et al., 1977), was zur Gerinnungsstörung mit verstärkter Blutungsneigung und Rethorakotomie führen kann (Ascione et al., 2000a; Choong et al., 2007; Cleveland Jr et al., 2001; Covino et al., 2001; Kirk et al., 2001; Larsen, 2011).

Die Rethorakotomierten waren signifikant häufiger DM, die mit oralen Antidiabetika therapiert wurden, vor den Diätpatienten und hatten eine ACI-Stenose. Tendenziell wurden die DM häufiger als die NDM, besonders die GT- häufiger als die HR-DM rethorakotomiert. Da die Indikation für eine Rethorakotomie vielfältig sein konnte von der Therapie der WHS mit VAC-Anlage, der postoperativen Nachblutung bis hin zur Perikardtamponade, sind die Risikofaktoren für eine Rethorakotomie sehr ähnlich zu den Risikofaktoren der WHS. In der Literatur wird die Rethorakotomie nach einer Herzby-pass-Operation mit einer Inzidenz von 2 – 6 % angegeben. (Choong et al., 2007)

4.6 Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer

Insgesamt wurden zehn Komplikationen, sowie die ITS- und KH-Aufenthaltsdauer als Endpunkte unserer Studie festgelegt. Tendenziell war die Aufenthaltsdauer auf der ITS und im KH länger, je höher der HbA1c war und bei den DM höher im Vergleich zu den NDM, jedoch ohne statistische Signifikanz im Gegensatz zu anderen Studien (Najafi und Goodarzynejad, 2012). Zum Beispiel waren Patienten mit einem HbA1c $\geq 7\%$ signifikant länger im Krankenhaus als Patienten mit einem HbA1c-Wert $< 7\%$ (Halkos et al., 2008b), die HR-DM (HbA1c $\geq 6,5\%$) waren signifikant länger auf der ITS (Subramaniam et al., 2014) als Patienten mit einem HbA1c $< 6,5\%$ und länger im KH als die NDM (Sato et al., 2010). Je höher der NPG-Wert bei Operationsbeginn in unserer Studie war, desto signifikant länger wurden die Patienten postoperativ auf der Intensivstation behandelt,

daher waren die HR- länger als die GT-DM und die IDDM länger als die Diätpatienten auf der ITS. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da die Diabetiker erst auf Normalstation verlegt werden konnten, wenn der Plasmaglukosewert, ggf. mit Hilfe von Insulin, im Normbereich war. Patienten mit einer ACI-Stenose waren außerdem signifikant länger auf der ITS. Je älter die Patienten waren, je geringer die GFR, also schlechter die Nierenfunktion und je länger die Operationszeiten (OP-, HLM- und X-Clamp-Dauer) waren (Haase-Fielitz et al., 2009; Najafi und Goodarzynejad, 2012), desto länger war auch der ITS- und KH-Aufenthalt, also die Genesungszeit der Patienten. Die postoperative Hospitalisation war bei Diabetikern (Haase-Fielitz et al., 2009; Szabó et al., 2002; Thourani et al., 1999) und vor allem bei IDDM (Carson et al., 2002; Luciani et al., 2003; Szabó et al., 2002) in vielen anderen Studien auch signifikant länger als bei Patienten ohne DM bzw. ohne Insulinpflichtigkeit.

Die Patienten mit dringlicher Operationsindikation hatten im Mittel den längsten ITS-Aufenthalt, gefolgt von den Notfallpatienten. Patienten, die einen Kombinationseingriff bekamen, blieben länger im KH als CABG- und OPCAB-Patienten. Auch andere Studien zeigten eine verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer (Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a; 2000b; Calafiore et al., 2001; Cleveland Jr et al., 2001; Puskas et al., 2005) und einen kürzeren ITS-Aufenthalt (Al-Ruzzeh et al., 2003; Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a; 2000b; Calafiore et al., 2001; Covino et al., 2001; Puskas et al., 2005) bei OPCAB-Patienten. Die postoperativen Komplikationen führten wie in anderen Studien auch zur Verlängerung des ITS- und KH-Aufenthaltes (Ascione et al., 2000a; Najafi und Goodarzynejad, 2012).

4.7 Interaktionseffekte

Folgende prä- und intraoperative Parameter führten zu einer starken Beeinflussung der HbA1 assoziierten Endpunkte unserer Studie, sodass sie hier nicht unerwähnt bleiben dürfen.

4.7.1 Alter

In die vorliegende Studie wurden 306 Herzbypass-Patienten eingeschlossen, davon 226 Männer (74 %) und 80 Frauen (26 %), wobei die Patienten hochsignifikant jünger waren als die Patientinnen. Dies ist damit zu erklären, dass Frauen häufiger untypische

Symptome der KHK aufweisen, sodass sich hier die Diagnose, aber auch die Therapie verzögert. Frauen klagen eher über vegetative Beschwerden wie z. B. starke Kurzatmigkeit, Oberbauchbeschwerden, nicht klar zu lokalisierenden Schmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, sowie Erbrechen. Die klassischen Symptome wie Angina pectoris mit thorakalen Schmerzen, die in Arme, Epigastrium, Schulterblätter, Hals oder Kiefer ausstrahlen, werden häufiger von Männern beschrieben. Außerdem treten die Arteriosklerose und ein akuter Myokardinfarkt bei Frauen ca. 10-15 Jahre später auf als bei Männern. (Löwel et al., 2002) Als ein weiterer Grund werden Östrogene als protektive Faktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen, indem sie die Blutgefäße elastisch halten und den Cholesterinspiegel regulieren. Dementsprechend ist bei Frauen erst nach dem Einsetzen der Menopause, und damit dem Wegfall der hormonellen Protektion, eine zunehmende Kalzifikation im kardiovaskulären System zu beobachten. Neben hormonellen und inflammatorischen Signalwegen wird die Rolle des X- und Y-Chromosoms bei der Kalzifikation untersucht. (Zhang et al., 2019) Lebensstilfaktoren spielen ebenfalls eine Rolle. Männer neigen oft dazu, einen ungesünderen Lebensstil zu führen, der mit einem höheren Risiko für eine KHK und eine frühere Herzbypassoperation verbunden ist.

In unserer Studie waren die Diabetiker signifikant älter als die Nichtdiabetiker wie in anderen Studien auch (Calafiore et al., 2003; Singer et al., 1992; Thourani et al., 1999). Außerdem waren die schlechten und sehr schlecht eingestellten (HR-DM) signifikant älter als die gut therapierten Diabetiker (GT-DM) und die IDDM im Mittel am ältesten vor den OAD- und den Diätpatienten. Je älter die Patienten waren, desto eher bekamen sie postoperativ Komplikationen und blieben länger auf der ITS, sowie im Krankenhaus. Im Gegensatz dazu und zu anderen Studien (Halkos et al., 2008b) war jedoch der HbA1c und die NPG in unserer Studie vom Alter unabhängig, sodass hier von einem Vorteil auszugehen ist den HbA1c und die NPG als Prädiktor zu verwenden.

4.7.2 Patientinnen

Bei der Interpretation der vorhergenannten univariaten Ergebnisse ist zu bedenken, dass der HbA1c in unserer Studie wie in der Literatur (Faritous et al., 2014; Halkos et al., 2008b; 2008a; Masla et al., 2011; Subramaniam et al., 2014) bei den Patientinnen signifikant höher war. So gingen auch in unserer Studie die geschlechtsassoziierten präoperativen

Risikofaktoren wie eine pHPT, eine schlechtere Nierenfunktion mit einer geringeren GFR und ein höherer NYHA-Grad, die wiederum zu einem schlechteren Outcome führten, mit signifikant höheren HbA1c-Werten einher.

Insgesamt war der Anteil an Frauen bei den Diabetikern signifikant höher als bei den Nichtdiabetikern (Singer et al., 1992; Szabó et al., 2002; Thourani et al., 1999). Noch dazu bekamen Frauen signifikant häufiger in unserer Studie eine Herzklappenoperation zur Bypass-Operation, sodass die Patientinnen längere Operationszeiten hatten und häufiger mit einer HLM operiert wurden. Sowohl die längeren Operationszeiten als auch die Verwendung der HLM führten ebenfalls zu einem schlechteren Outcome. Die positive Korrelation des BMIs mit dem HbA1c und der NPG konnte wie in anderen Studien nachgewiesen werden (Faritous et al., 2014; Hudson et al., 2010; Masla et al., 2011; McGinn et al., 2011; Singer et al., 1992). Je höher der HbA1c gemessen wurde, desto höher war der NYHA-Grad der Patienten. Ab einem NYHA-Grad III lag der HbA1c mit $6,7 \pm 1,2$ % über dem Normwert und am höchsten mit $6,9 \pm 1,1$ % bei einem NYHA-Grad IV. Diese Assoziation zeigte sich auch bei der NPG, obwohl diese unabhängig vom Geschlecht war, wobei Patienten mit NYHA-Grad III die höchsten Werte aufwiesen (125 ± 31 mg/dl), gefolgt vom NYHA-Grad IV mit 121 ± 33 mg/dl. Die positive Korrelation des NYHA-Grades mit dem HbA1c- und NPG-Wert ist über das Geschlecht, aber auch über den BMI zu erklären, da es sich um die subjektive Dyspnoe des Patienten bei der NYHA-Gradeinteilung handelt, die auch vom BMI und einer pulmonalen Hypertonie verschlechtert wird. Die Diabetiker, v. a. die GT-DM hatten signifikant häufiger einen NYHA-Grad \geq III als einen $<$ III im Gegensatz zu den NDM bzw. den HR-DM. Am häufigsten hatten IDDM einen NYHA-Grad von \geq III vor OAD- und Diätpatienten dieser Zusammenhang kann nicht auf einen Geschlechts- oder Altersunterschied innerhalb der Therapiegruppen begründet werden, da es keinen signifikanten Unterschied der Geschlechter innerhalb der Therapiegruppen gab und das Alter keinen signifikanten Einfluss auf den NYHA-Grad hatte. Ganz im Gegensatz zu älteren Studien (Calafiore et al., 2003; Szabó et al., 2002; Thourani et al., 1999).

4.7.3 Diabetiker

Bei den Diabetikern war der HbA1c signifikant höher, am höchsten bei IDDM, gefolgt von den Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika therapiert wurden. Diätpatienten hatten die

besten HbA1c- und NPG-Werte, aber schlechtere als die Patienten ohne DM. Mit einer Diät als Therapie waren die Diabetiker signifikant häufiger gut eingestellt (GT) im Vergleich zu Patienten mit einem IDDM, die am meisten zu den schlecht therapierten DM (ST) und Hochrisiko-DM (HR) gehörten. Die Diabetiker hatten häufiger eine neurologische Vorerkrankungen als die Patienten ohne DM, wobei eine TIA häufiger als ein Apoplex auftrat und HR-DM am häufigsten eine neurologische Vorerkrankung hatten. Sonst unterschieden sich die NDM und DM in präoperativen Risikofaktoren nicht. Einen präoperativen Apoplex und eine beidseitige ACI-Stenose hatten am häufigsten die GT-DM, wobei am ehesten die beidseitige ACI-Stenose zum präoperativen Apoplex geführt hat und nicht eine mögliche Hypoglykämie bei den gut therapierten Diabetikern. Präoperativ unterschieden sich die IDDM signifikant von den OAD durch ihre höhere Anzahl an TIA/Apoplex in der Vorgeschichte. Diätpatienten wiesen am wenigsten neurologische Vorerkrankungen auf. Die Diät- und die IDDM-Patienten hatten auch eine geringere GFR, also eine schlechtere Nierenfunktion.

In der Literatur wurde der präoperative Einfluss des weiblichen Geschlechtes, der pulmonalen Hypertonie, des NYHA-Grades und der Niereninsuffizienz auf das postoperative Outcome bereits mehrfach beschrieben, sodass diese präoperativen Risikofaktoren wie auch der Diabetes mellitus (Diagnose oder medikamentöse Behandlungsbedürftigkeit oder IDDM) u. a. in vielen Score-Systemen zur Risikostratifizierung zum Einsatz kommen. (Geissler et al., 2000; Nashef et al., 1999; 2012; Roques et al., 1999)

Die positive Korrelation des EuroSCORE II mit dem HbA1c, der NPG und der Diabeteseinstellung zeigt die Wichtigkeit des Diabetes mellitus als Risikofaktor für das postoperative Outcome bzw. die Relevanz unserer Studie. Wobei die höchsten EuroSCORE II die GT- vor den HR-DM aufwiesen, was sich auch signifikant in dem schlechteren Outcome der gut therapierten Diabetiker (GT-DM), aber auch der sehr schlecht Therapierten (HR-DM) zeigte, sodass von einer Übertherapie mit nachteiligen Effekten bei den GT-DM mit einem präoperativen HbA1c-Wert $< 6,5\%$ und einer NPG ≤ 120 mg/dl in unserer Studie auszugehen ist. So ist es auch erklärbar, dass die Diätpatienten einen höheren EuroSCORE-Mittelwert hatten und teilweise ein schlechteres postoperatives Outcome aufwiesen als die medikamentös eingestellten Diabetiker, obwohl die Diätpatienten signifikant häufiger nach unserer Studiendefinition gut eingestellt

waren. Halkos et al. zeigten, dass HR-DM definiert über einen HbA1c $\geq 7\%$ ein signifikant schlechteres renales und infektiöses Outcome hatten als die GT-DM mit einem HbA1c $< 7\%$ (Halkos et al., 2008b).

4.7.4 Herz-Lungen-Maschine (HLM)

In der Studie wurden 68,63 % der Patienten mit Hilfe einer HLM (CABG) und 10,78 % im off-pump Verfahren (OPCAB) operiert. Bei 20,59 % wurde die Bypass-Operation zusätzlich mit einem Herzklappeneingriff kombiniert. Diese prozentuale Verteilung der Operationsverfahren passt gut zu der Veröffentlichung der DGTHG für das Jahr 2010, die von 85,8 % CABG- und 14,2 % OPCAB-Operationen ausgehen (Funkat et al., 2014). Die IDDM wurden in vorliegender Studie signifikant häufiger off-pump operiert (31,43 %) und die Diabetiker mit oralen Antidiabetika erhielten häufiger einen Kombinationseingriff. Ein Kombinationseingriff ist ein längerer Eingriff mit mehr Komplikationen zusätzlich zu den HLM-Komplikationen. Daher ist ein Kombinationseingriff ein prognoseverschlechternder Bestandteil in verschiedenen Score-Systemen, wie z. B. im EuroSCORE (Geissler et al., 2000; Nashef et al., 1999; 2012; Roques et al., 1999). Die mittlere OP-Dauer der CABG war signifikant länger als die der OPCAB und am längsten bei den Kombinationseingriffen, die somit auch längere HLM- und X-Clamp-Zeiten aufwiesen, was dem Ausmaß der Operation geschuldet ist. Eine Ursache für die längeren Operationszeiten bei der CABG ist auch in der Operationsindikation zu finden: Je mehr Koronargefäße betroffen waren, desto eher wurde mit der HLM operiert wie auch in anderen Studien (Calafiore et al., 2001). Möglicherweise lag es aber auch an dem technisch aufwendigeren off-pump-Verfahren und der schwer zu erreichenden Hinterwand bei gleichzeitiger Stabilisation des Herzens oder an der koronaren Anatomie und des Arteriosklerosegrades, sowie an der Vorliebe des Operateurs eher mit der HLM zu operieren. Die signifikant längere OP-Dauer durch die Verwendung der HLM ist ein nicht unbedeutender Faktor, da die längere Operationszeit zu mehr Komplikationen und zu einem schlechteren Outcome führte und somit bei den OPCAB-Patienten von einer geringeren Operationsbelastung auszugehen ist (Covino et al., 2001). Die Operations-, HLM- und die X-Clamp-Dauer waren signifikant mit den gleichen sechs Komplikationen assoziiert (vgl. Tab. 31). Je länger die Operations-, HLM- und X-Clamp-Dauer war, desto häufiger kam es postoperativ zu einem Multiorganversagen, zum Tod, zum akuten Nierenversagen, zum vasodilatativen und

kardiogenen Schock, sowie zur neu aufgetretenen Neurologie und desto länger war auch der ITS- und KH-Aufenthalt. Dies ist mit der längeren Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zu erklären. Während der Kanülierung kann es zur Aortendissektion, Lösung von Kalkplaques (van Boven, 2000; Larsen, 2011), zur Luftembolie (Larsen, 2011; Ziemer und Haverich, 2009), zur Fettembolie (Brooker et al., 1998) und Erythrozytenschädigung (Larsen, 2011) kommen. Durch den Kontakt mit nicht epithelisierten Oberflächen und den starken Scherkräften in der HLM kann es zu einer systemisch inflammatorischen Reaktion mit einer Aktivierung von Komplementfaktoren, Makrophagen, Neutrophilen und Sekretion von Zytokinen (Ascione et al., 2000b; Butler et al., 1993; Ngaage, 2003) kommen und damit zur Aggregation von Blutbestandteilen. Die Denaturierung von Proteinen (Bachmann et al., 1975) und die Thrombozytenschädigung (Hennessy et al., 1977) können die Blutungsneigung verstärken (Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a; Kirk et al., 2001; Larsen, 2011). Insgesamt zeigten mehrere Studien eine erhöhte Mortalitätsrate nach Einsatz der HLM (Cleveland Jr et al., 2001; Mack et al., 2004) v. a. für Diabetiker (Calafiore et al., 2003) aufgrund der systemischen inflammatorischen Reaktion. Das sogenannte „priming volume“ der HLM ist eine zwei Liter isotone Flüssigkeit mit der die HLM gefüllt ist und die zur Hämodilution mit Hypokalämie und -kalziämie führt, sowie zur Senkung des kolloidosmotischen Druckes mit Ödemen bzw. Verminderung des intravasalen Volumens. Durch die Hypothermie steigt das Wundinfektionsrisiko an (Larsen, 2011). Einige Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz von kardialen Komplikationen wie postoperatives Vorhofflimmern (Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a; Athanasiou et al., 2004b) und den kardiogenen Schock (Larsen, 2011) mit erhöhtem Bedarf an positiv inotropen Medikamenten (Angelini et al., 2002; Ascione et al., 2000a) durch eine ungenügende Myokardprotektion und die negativen Auswirkungen der Kardioplegie bei CABG-Patienten (Ascione et al., 2000a; Larsen, 2011). Patienten mit einem besonderen Risikoprofil, wie beispielsweise fortgeschrittenes Alter, Niereninsuffizienz, pulmonale Vorerkrankungen oder Apoplexrisiko, sollten daher präferiert off-pump operiert werden (Al-Ruzzeh et al., 2003; Athanasiou et al., 2004b; Biancari et al., 2007; Covino et al., 2001; Puskas et al., 2005). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das OPCAB zu einer niedrigeren Mortalitäts- und Morbiditätsrate (Al-Ruzzeh et al., 2003; Angelini et al., 2002; Calafiore et al., 2001; Cleveland Jr et al., 2001; Mack et al., 2004; Puskas et al., 2005), einer geringeren inflammatorischen Reaktion und

weniger postoperativer Infektionen (Ascione et al., 2000b), sowie zur Reduzierung spezifischer Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, akutes Nierenversagen, Reanimation, Apoplex, Vorhofflimmern, Rethorakotomie aufgrund einer Nachblutung und ITS-Aufenthaltsdauer insbesondere bei Hochrisiko-Patienten führte (Al-Ruzzeh et al., 2003; Athanasiou et al., 2004b; Cleveland Jr et al., 2001; Mack et al., 2004; Puskas et al., 2005; Sedrakyan et al., 2006).

4.7.5 Graft-Material

Bei der Dokumentation intraoperativer Parameter wurden keine Informationen über das Graft-Material aufgenommen, obwohl einige Studien den Vorteil arterieller gegenüber venöser Grafts aufzeigten (Calafiore et al., 2003; Sergeant et al., 1998; Szabó et al., 2002). Auch gibt es Vorteile bei bilateralem (BIMA) gegenüber singulärem (SIMA) Einsatz der A. mammaria (thoracica) interna (IMA/ITA). Studien ergaben ein besseres Langzeitüberleben (Lytle et al., 2004), eine längere Freiheit von Tod (Guru et al., 2006) und eine längere Freiheit von Re-Operationen bei Patienten mit BIMA (Sabik III et al., 2006), wobei bei Diabetikern eine beidseitige Verwendung der IMA vermieden werden sollte aufgrund einer höheren Mediastinitisgefahr, wenn eine postoperative Hyperglykämie nicht ausreichend verhindert werden kann (Furnary et al., 1999).

4.8 Limitationen der Studie

Die knapp nicht signifikanten, aber tendenziellen Aussagen unserer Studie waren wohl durch die kleine, auf 306 begrenzte Patientenzahl, sowie durch die retrospektive Datenerfassung verursacht. Ein größeres Patientenkollektiv gäbe hier möglicherweise Aufschluss. Geschuldet einer mangelnden Datenlage blieben zeitliche Dynamik und koronar anatomische Zusammenhänge in vorliegender Arbeit unberücksichtigt. Alle erhobenen Daten basierten auf den Befunden der behandelnden Ärzte und wurden so in die Studie übernommen, eine fehlende oder fehlerhafte Datenerhebung ist dabei nicht auszuschließen. Auch muss erwähnt werden, dass den behandelnden Ärzten der HbA1c bekannt war und bei Patienten mit einem großen Apoplexrisiko wie z. B. einer höhergradigen Stenosierung der Karotiden, einer Porzellanaorta oder einer Nierenarterienstenose eher OPCAB, also ohne HLM operiert wurde.

Nur 89 von 306 Patienten (29,08 %) hatten einen erhöhten HbA1c $\geq 6,5$ %. Gleichzeitig war der HbA1c abhängig von Faktoren (vgl. Kapitel 4.7), die auch mögliche Ursache der definierten Endpunkte waren, was insgesamt die Aussagekraft der Ergebnisse unserer Studie schmälert. Allgemein haben die Endpunkte der Studie eine multifaktorielle Genese, die nicht ausschließlich auf den HbA1c zurückzuführen ist, was sich in der multiplen logistischen Regressionsanalyse bestätigte. Die Rangfolge des LVEF wurde zerstört durch zu viele geschätzte gute Pumpfunktionen, die einfach > 55 % angegeben wurden, sodass bei 58 Patienten eine LVEF von 55 % und bei 18 Patienten eine LVEF von 54 % dokumentiert wurde. Bei der Korrelation mit dem NYHA-Grad ist zu bedenken, dass bei 130 Patienten kein NYHA-Grad bestimmt wurde. Bei der Testung der präoperativen Daten wurde es versäumt vergleichbare Gruppen zu schaffen, um den Störfaktor Alter und das Geschlecht zu eliminieren. Der HbA1c ist physiologisch nicht bei Frauen höher als bei Männern. Auch nimmt der HbA1c-Wert physiologisch im Alter zu, was unberücksichtigt blieb. Es handelt sich also nicht um altersadjustierte Ergebnisse. Auch wurden die Diabetesgruppen zu eng gefasst und jeweils über zwei Bedingungen (HbA1c und NPG) definiert, sodass nur 17 Patienten der 30 schlecht therapierten Diabetiker (56,67 %) einen HbA1c $\geq 6,5$ % hatten. Die gut therapierten (GT)-Diabetiker wurden definiert über den HbA1c $< 6,5$ %, wobei dieser Wert ein größeres Hypoglykämierisiko hat, sowie ein höheres Aufkommen von Komplikationen zeigte, sodass eher von übertherapierten als gut therapierten Diabetikern auszugehen ist. Zusätzlich wurden die Schockformen über ein einziges Kriterium unscharf definiert.

Der EuroSCORE II berechnet die Wahrscheinlichkeit innerhalb 30 Tage nach der Herzoperation zu versterben. Vorliegende Studie untersuchte jedoch das Auftreten von Komplikationen nur innerhalb des Krankenhausaufenthaltes, der meistens unter 30 Tagen lag. Bei Verlegung in das Primärkrankenhaus, zur Frührehabilitation oder auf eine andere Station endete die Dokumentation der Komplikationen und die Entlassung zur Berechnung der Krankenhausaufenthaltsdauer wurde erfasst. Somit kam es zu keiner Überprüfung der Aussagekraft des EuroSCORE II nach 30 Tagen. Die Abweichung der Studienmortalität von dem EuroSCORE II ist aber auch durch eine zu oft fehlende NYHA-Einteilung zu erklären. Sowohl ein fehlender NYHA-Grad, als auch ein NYHA-Grad I ergaben im Score-System keine Punkte. Durch die Berechnung des EuroSCORE II kam es nicht nur bei der LVEF, sondern auch bei der GFR zur Gruppierung der Daten für eine

Nierenfunktionseinteilung. Diese Gruppierungen haben sehr viele Signifikanzen vermindert oder zerstört, sodass die GFR auch kontinuierlich verwendet wurde.

Bei der Dokumentation der Operationsart wurde nur die tatsächlich durchgeführte Operation erfasst, ein sogenanntes Cross-over von einer zur anderen Operationstechnik mit den jeweiligen Gründen wurde nicht erfasst. Zur besseren Vergleichbarkeit hätte man CABG- gegen OPCAB-Patienten testen können, da mit der Benutzung der HLM selbst viele Nachteile bzw. Komplikationen einhergehen und ein Kombinationseingriff ein größerer und damit längerer Eingriff mit mehr Komplikationen zusätzlich zu den HLM-Komplikationen darstellt. Ein optimiertes Studiendesign sähe außerdem vor, alle Operationen von einem einzelnen Operateur durchzuführen. Laut Operationsberichten und damit der Aussage des Operateurs wurden zwar alle Patienten komplett revaskularisiert, jedoch ohne eine postoperative angiographische Kontrolle. Die Koronarperfusion ist maßgeblich von der Koronaranatomie, der Beschaffenheit der Bypässe selbst und den Anastomosen abhängig. Die verfügbaren Daten ließen keine Quantifizierung dieser Parameter zu.

In unserer Studie wurden keine Informationen über intra-/postoperative Insulingaben oder Blutglukosemessungen dokumentiert, obwohl Insulin-Infusionsschemen angewendet wurden und es durch chirurgischen Stress zu intraoperativen Hyperglykämien kommt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2017; Masla et al., 2011; Sato et al., 2010; Subramaniam et al., 2014). Andere Studien konnten zeigen, dass jeder Patient nach einem Herzbybypass postoperativ signifikant höhere Insulindosen benötigte, auch bei den nicht insulinpflichtigen Diabetikern (Luciani et al., 2003). Somit kann keine Aussage über die postoperative glykämische Variabilität und dessen Einfluss auf das Outcome getroffen werden (Halkos et al., 2008b; Masla et al., 2011; Subramaniam et al., 2014). Intraoperativ kontinuierlich verabreichte Insulingaben, um den Plasmaglukose-Wert < 200 mg/dl zu halten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2017; Gumus et al., 2013; Hudson et al., 2010; Knapik et al., 2011) verringern deutlich das Risiko für Diabetiker Wundheilungsstörungen zu entwickeln (Szabó et al., 2002) und reduzieren die postoperative Mortalität und Komplikationen (Halkos et al., 2008a; 2008b). Daher ist intra- und postoperativ auf eine gute Einstellung des Diabetikers zu achten und engmaschige Kontrollen des Blutzuckers

zur Prävention nicht nur von WHS zu diskutieren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Furnary et al., 1999).

Eine postoperative notwendige Rethorakotomie wurde zwar dokumentiert, jedoch konnte die Indikation dafür die Therapie der WHS mit VAC-Anlage, Nachblutungen oder die Perikardtamponade sein, wobei operationspflichtige postoperative Nachblutungen mortalitätsprädiktiv sind (Choong et al., 2007).

Gastrointestinale und respiratorische Komplikationen, die auch das Outcome beeinflussen, wurden in diesem Kollektiv nicht mituntersucht. Infektionen wie Pneumonie, Harnwegsinfekte, katheterassoziierte Septikämie u. a. wurden ebenfalls nicht dokumentiert, obwohl eine Hyperglykämie die intravasculäre Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) fördert, was wiederum myokardiale oxidative Schäden entwickeln und beschleunigen oder Infektionen verstärken kann. (Covino et al., 2001; Faritous et al., 2014; Filsoufi et al., 2008; Ghosh et al., 2002; Gumus et al., 2013; Halkos et al., 2008b; Mack et al., 2004; Rajakaruna et al., 2006; Subramaniam et al., 2014)

Der Literaturvergleich mit anderen Studien ist im Allgemeinen schwierig, da schon innerhalb Europas, ja sogar innerhalb Deutschlands sich verschiedene präoperative Behandlungsstrategien etabliert haben und die chirurgische Qualität sehr unterschiedlich ist. Auch die vielseitigen Veränderungen der letzten Jahre machen einen Vergleich mit älteren Studien nicht einfacher (Alserius et al., 2008; Halkos et al., 2008b; Hudson et al., 2010; Knapik et al., 2011).

4.9 Ausblick

Die Frage, die sich auch nach unserer Studie stellt, ist, ob es sich lohnt die Operation bis zur Besserung des HbA1c-Wertes, der sich nur alle drei Monate ändert, zu verschieben oder ob es präventive Therapiemöglichkeiten gibt um die HbA1c assoziierten Komplikationen effektiv zu vermeiden (Knapik et al., 2011). Vorliegende Studie konnte zeigen, dass jede Komplikation, die mit dem HbA1c assoziiert ist, ab einem HbA1c $\geq 6,4$ % signifikant häufiger aufgetreten ist. Jedoch konnten keine HbA1c-Schwellenwerte für die Endpunkte unserer Studie definiert werden wie in anderen Studien. Halkos et al. (Halkos et al., 2008b) ermittelten einen HbA1c-Schwellenwert für die Sterblichkeit (Schwellenwert 8,6 %; OR: 4,41), das Nierenversagen (Schwellenwert 6,7 %; OR: 2,1), den Apoplex (Schwellenwert 7,6 %; OR: 2,23) und die tiefe Sternuminfektion (Schwellenwert 7,8 %;

OR: 5,29) aus ihrer großen prospektiven Studie. Eine andere Studie fand einen HbA1c-Schwellenwert von 5,9% für das Nierenversagen heraus und dass jeder einprozentige Anstieg vom HbA1c über 5,9 % das Risiko von Nierenkomplikationen um 23,6 % erhöht (Gumus et al., 2013). Die Literaturrecherche ergab weiter eine deutliche Assoziation von einem erhöhtem präoperativen HbA1c mit einem postoperativ schlechteren Outcome und eine starke Evidenz, dass ein guter HbA1c-Wert mit einem verbesserten chirurgischen Ergebnis assoziiert ist. Das obere Limit des HbA1c für elektiv geplante Operationen wird von der Deutschen Diabetes Gesellschaft mit $> 8,5 \%$ (nicht $> 8 - 9 \%$) angegeben. Wobei auch akute präoperative Entgleisungen der Blutglukosewerte $> 220 \text{ mg/dl}$ oder der NPG $> 180 \text{ mg/dl}$, die im HbA1c-Wert nicht zu erkennen sind, zum Verschieben einer elektiven Operation führen sollten. (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2017) Eine spezielle präoperative Diagnostik mit HbA1c- und GFR- Bestimmung zur Ermittlung der Folgeerkrankungen vor allem der Nierenfunktion ist auch bei den Nichtdiabetikern als obligat zu empfehlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2017; McGinn et al., 2011). Diabetiker sollten bestmöglich vor der Herzoperation eingestellt werden (Knapik et al., 2011), wobei die Therapieziele individualisiert je nach Patientenpräferenz nach Aufklärung, Alter und Komorbidität, sowie nach dem Abwägen zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme), als auch die Art der einzusetzenden Therapie ausführlich mit dem Patienten vor elektiver Herzoperation besprochen werden sollten. Laut aktueller Leitlinie soll zur Prävention von Folgekomplikationen bei Typ-2-Diabetikern im ambulanten Bereich ein HbA1c von $6,5 - 7,5 \%$ unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden. Eine Absenkung $< 6,5 \%$ wird nur empfohlen, wenn diese durch eine alleinige Änderung des Lebensstils oder durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist. Als Orientierungsgröße der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes gelten außerdem die Nüchternplasmaglukosewerte von $100 - 125 \text{ mg/dl}$. Chronisch erhöhte Plasmaglukosewerte ($> 200 \text{ mg/dl}$) sind mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert, vor allem perioperativ, da sie zu Hyperglykämien führen und damit zu Glukosurie,

Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten sowie nicht selten zur Hypoperfusion, sodass Wundheilungsstörungen und Infektionen begünstigt werden können. Perioperativ sollten daher in der Regel ein Plasmaglukosezielwert von 140 – 180 mg/dl angestrebt werden und ab Werten von > 180 mg/dl eine Insulintherapie begonnen werden. Werte < 110 mg/dl durch Medikamenteneinnahme sind wegen der Gefahr von Hypoglykämien zu vermeiden. (Gumus et al., 2013; Halkos et al., 2008b; Rajakaruna et al., 2006; Szabó et al., 2002) Aufgrund der Komplexität gibt es bis heute kein Standardprotokoll für die perioperative Betreuung dieser Patienten. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2017) Außerdem sollte es durch die erhöhte Mediastinitisgefahr bei Diabetikern zu einem singulärem (SIMA) gegenüber einem bilateralem (BIMA) Einsatz der A. mammaria (thoracica) interna (IMA/ITA) kommen. Ferner sollten Informationen zur Nierenfunktion, zum Vorliegen einer diabetesbedingten Mikroangiopathie sowie zu einer möglichen peripheren oder autonomen Neuropathie vorliegen. Die Stadien der Folgeerkrankungen wie z. B. der Niereninsuffizienz sind zu eruieren um ein mögliches akutes Nierenversagen zu verhindern. Wegen einer möglichen diabetischen Mikroangiopathie der Nierengefäße sollten potentiell nephrotoxischen Medikamenten vermieden werden und eine Flüssigkeitsbilanzierung stattfinden. Eine nephroprotektive medikamentöse Therapie ist anzustreben. Postoperative Blutzuckerbestimmungen sollten standardisiert erhoben werden zur Prävention von Wundheilungsstörungen. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2017)

Da Diabetiker häufiger neurologische Komplikationen als die NDM erleiden und die herznahen thorakalen Gefäße eher verkalkt sind, ist eine genaue Kenntnis des Verkalkungsgrades der Aorta ascendens und der Karotiden unerlässlich (van Boven, 2000; Calafiore et al., 2003; Rajakaruna et al., 2006). Daher kann die Durchführung einer präoperativen Thorax-Computertomographie oder einer transösophagealen Echokardiographie der Aorta in Erwägung gezogen werden (Biancari et al., 2007). Eine präoperative Evaluation der Karotiden mittels Doppler- oder Duplexsonographie ist grundsätzlich zu empfehlen.

5. Zusammenfassung

Die Fragestellung mit der sich unsere Studie befasst, lautet ob der HbA1c die Inzidenz von Mortalität und Morbidität, einschließlich Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer, nach einer aortokoronaren Bypass-Operation vorhersagen kann. Im Rahmen der vorliegenden klinisch-retrospektiven Studie wurde der präoperative HbA1c u. a. bei 306 CABG-Patienten gemessen und die postoperativen Komplikationen bis zur Krankenhausentlassung oder Verlegung, sowie die Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer erhoben. Es wurde gezeigt, dass folgende Komplikationen in absteigender Reihenfolge mit statistisch signifikant höheren HbA1c-Werten einhergingen (vgl. Tab. 19): Das Multiorganversagen (MOV), der Tod, die Wundheilungsstörungen (WHS), das akute Nierenversagen (ANV) und der vasodilatative Schock (vasdS). Diese Komplikationen traten statistisch signifikant häufiger ab einem HbA1c $\geq 6,4$ % auf. Die höchsten HbA1c-Mittelwerte $\geq 6,5$ % hatten nur die Patienten, die ein Multiorganversagen postoperativ bekamen oder verstorben sind. Tendenziell, aber nicht signifikant höhere HbA1c-Werte hatten Patienten, die einen kardiogenen Schock (kardS), eine Rethorakotomie (Reth) und ein Vorhofflimmern (VHF) nach der Operation aufwiesen, sowie die Patienten mit einer längeren Intensivstations- (ITS) und Krankenhausaufenthaltsdauer (KH) bis zur Entlassung oder Verlegung. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei reanimierten Patienten und bei Patienten, die einen Apoplex oder eine TIA postoperativ erlitten, niedrigere HbA1c-Werte als Patienten ohne diese Komplikationen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Komplikationen Multiorganversagen, Tod und Reanimation waren univariat, also nur vom HbA1c abhängig nach der Diskriminationsanalyse durch P. Dirschedl. Folgende Komplikationen waren bivariat, also vom HbA1c und der Nüchternplasmaglukose abhängig: Die Wundheilungsstörungen, der kardiogene Schock, das akute Nierenversagen, der vasodilatative Schock, die Rethorakotomie, das postoperative Vorhofflimmern und der postoperative Apoplex oder die TIA (vgl. Tab. 20).

Einige Parameter erbrachten in der multiplen logistischen Regressionsanalyse eine signifikant höhere Inzidenz für eine Komplikation und konnten so als unabhängige Risikofaktoren oder Schutzfaktoren (Prädiktoren) identifiziert werden. Der HbA1c gehörte nicht zu den unabhängigen Prädiktoren (vgl. Tab. 33). Die Nüchternplasmaglukose

(OR: 1,01) wurde als unabhängiger Risikofaktor für die Wundheilungsstörungen, das Alter (OR: 1,069) und die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) (OR: 1,011) für ein akutes Nierenversagen identifiziert. Der EuroSCORE II (OR: 1,079) und die OP-Dauer (OR: 1,011) waren unabhängige Risikofaktoren für einen vasodilatativen Schock und für einen kardiogenen Schock waren es die pulmonale Hypertonie (OR: 1,961), der EuroSCORE II (OR: 1,114) und die HLM-Zeit (OR: 1,016). Als Schutzfaktoren wurden Voroperation am Herzen mit Perikarderöffnung für einen vasodilatativen Schock (OR: 0,2), sowie die Dyslipoproteinämie (OR: 0,576) für einen kardiogenen Schock identifiziert.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Alter der Patienten. Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre) dar und ist nach Geschlecht getrennt. n = 306, w = weiblich, m = männlich. 31
- Abb. 2:** Body Mass Index (BMI) [kg/m²]. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten in den BMI-Gruppen dar. No = normalgewichtig, Üb = übergewichtig, AdI = Adipositas I, AdII = Adipositas II, perm = Adipositas permagna. 32
- Abb. 3:** Nierenfunktion gruppiert nach der GFR nach Cockcroft-Gault. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz von 305 Patienten dar. 34
- Abb. 4:** Operations- (p = 0,00083***), HLM-(Herzlungenmaschinen-, p < 0,000005***) und X-Clamp-(Aorta-Abklemm-, p < 0,000005***) Dauer, getrennt nach der Operationsart. ■ = Bypass und Klappe, ■ = Coronary Artery Bypass Grafting (CABG), ■ = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB). p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. 35
- Abb. 5:** Dringlichkeit der Operation, aufgeteilt nach Operationsart. Die Säulen in der linken Bildseite stellen die Zahl der Patienten und deren Prozentsatz, bezogen auf alle 306 Patienten dar. Die Säulen in der rechten Bildseite stellen den Prozentsatz der Patienten bezogen auf die jeweilige Dringlichkeit dar. ■ = Bypass und Klappe ■ = Coronary Artery Bypass Grafting (CABG), ■ = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB). 36
- Abb. 6:** Diabetesgruppen. Anzahl der Patienten. n = 306. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker. 37
- Abb. 7:** HbA1c der Diabetesgruppen. Boxplot. Die Linie innerhalb der Box bezeichnet den Median, die Box umfasst den 68 %-CI der Patienten und die Whiskers markieren die Spanne. Das graue Feld stellt den Normbereich dar. n = 306 Patienten. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker. 38
- Abb. 8:** Diabetestherapie. Anzahl der Patienten. n = 306. 38
- Abb. 9:** Postoperative Komplikationen. Die Säulen stellen die Zahl und den Prozentsatz der n = 306 Patienten dar. vasdS = vasodilatativer Schock, ANV = akutes Nierenversagen, VHF = Vorhofflimmern, kardS = kardiogener Schock, WHS = Wundheilungsstörungen

(■ = therapiebedürftig, ■ = kontrollbedürftig), Reth = Rethorakotomie, Rea = Reanimation (■ = tödlich, ■ = mit Erfolg), Neuro = neu aufgetretene Neurologie (■ = Apo, ■ = TIA), MOV = Multiorganversagen (■ = tödlich, ■ = nicht tödlich). 45

Abb. 10: EuroSCORE II [%]. 30-Tage Mortalität nach Herzoperationen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten n = 305. 47

Abb. 11: Kardiogener Schock je nach Operationsart und Dringlichkeit. Die Kreise stellen die Zahl der Patienten dar. ■ = kardiogener Schock, ■ = kein kardiogener Schock. OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting. 58

Abb. 12: Vasodilatativer Schock je nach Operationsart und Dringlichkeit. ■ = vasodilatativer und ■ = kein vasodilatativer Schock. OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting. 59

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Konservative Behandlung versus Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie (PTCA) und Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).	13
Tab. 2: Klassifizierung der Patienten ohne Diabetes mellitus anhand von HbA1c und der NPG (Nüchternplasmaglukose). NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte Diabetiker.	23
Tab. 3: Klassifizierung der Diabetiker anhand von HbA1c und der NPG (Nüchternplasmaglukose). GT = Guttherapierte, ST = Schlechttherapierte, HR = Hochrisiko.	24
Tab. 4: Vorbefunde. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. n = 306.	33
Tab. 5: Dringlichkeit und Operationsart. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Procente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Dringlichkeit. p aus dem Chi-Quadrat-Test. n = 306. CABG = Coronary Artery Bypass Grafting, OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting.	36
Tab. 6: Diabetestherapie und HbA1c. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 306 Patienten.	38
Tab. 7: Diabetestherapie und Diabeteseinstellung. Anzahl und Prozentsatz der 105 therapierten Patienten mit Diabetes mellitus. Die Procente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Therapie. p aus dem Chi-Quadrat-Test. n = 105.	39
Tab. 8: HbA1c und NYHA. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 130.	40
Tab. 9: HbA1c und die Nierenfunktion. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 305.	40
Tab. 10: Diabetesgruppen und Vorbefunde. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Procente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diabetesgruppe. p aus dem Chi-Quadrat-Test. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker.	41
Tab. 11: Diabetestherapie und Vorbefunde. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Procente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diabetestherapie. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Test nach Mehta und Patel. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker.	42

- Tab. 12:** Diabetestherapie und GFR. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n=305. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker. 43
- Tab. 13:** Diabetestherapie und Operationsart. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diabetestherapie. p aus dem Chi-Quadrat-Test. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker, OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting. 43
- Tab. 14:** Postoperative Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. 44
- Tab. 15:** Outcome der Patienten. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. ITS = Intensivstation. 45
- Tab. 16:** Komplikationen und Outcome. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Komplikationen. p aus dem exakten Test nach Fisher und Yates (fy). 46
- Tab. 17:** Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (ITS, n = 305) und postoperativ im Krankenhaus (KH, n = 306). 46
- Tab. 18:** EuroSCORE II. Risiko der 30-Tage Mortalität nach Herzoperationen. n = 305. 47
- Tab. 19:** HbA1c und Komplikationen. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. 48
- Tab. 20:** Nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl. Unterscheidung der beiden Gruppen mit und ohne Komplikation durch HbA1c und Nüchternplasmaglukose (NPG). 50
- Tab. 21:** Diabetestherapie und Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Test nach Mehta und Patel. OAD = Orale Antidiabetika, NDM = Nichtdiabetiker. 52
- Tab. 22:** EuroSCORE II und Diabetes. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. n = 305. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker. 53
- Tab. 23:** Diabetes und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS). p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. n = 305. NDM = Nichtdiabetiker, NT = Nichttherapierte-, GT = Guttherapierte-, ST = Schlechttherapierte-, HR = Hochrisiko-Diabetiker. 53
- Tab. 24:** Vorerkrankung und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS). p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. n = 305. 54

- Tab. 25:** Nierenfunktion und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS, n = 304) sowie postoperativ insgesamt im Krankenhaus (KH, n = 305). p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. 55
- Tab. 26:** EuroSCORE II und Komplikationen. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. 56
- Tab. 27:** Operation und Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der 306 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Operation. p aus dem Chi-Quadrat-Test. OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting. 57
- Tab. 28:** Reihenfolge paarweise Chi-Quadrat-Test, 3. mit 3. 57
- Tab. 29:** Dringlichkeit, Operationsart und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (KH) und auf der Intensivstation (ITS). OPCAB = off-pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. 58
- Tab. 30:** Operationszeiten und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS) und im Krankenhaus (KH). HLM=Herzlungenmaschine, X-Clamp=Aorta-Abklemmzeit. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation. 59
- Tab. 31:** Operationszeiten und Komplikationen. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney. HLM=Herzlungenmaschine, X-Clamp=Aorta-Abklemmzeit. 60
- Tab. 32:** EuroSCORE II und Operationszeiten. rho und p aus der Spearmanschen Rangkorrelation. HLM=Herzlungenmaschine, X-Clamp=Aorta-Abklemmzeit. 61
- Tab. 33:** Multiple logistische Regression für Wundheilungsstörungen (WHS), akutes Nierenversagen (ANV), vasodilatativer (vasdS) und kardiogener (kardS) Schock. HLM=Herzlungenmaschine, pHPT=pulmonaler Hypertonie. 62

8. Literaturverzeichnis

Adams HA, Baumann G, Gänsslen A, Janssens U, Knoefel W, Koch T, Marx G, Müller-Werdan U, Pape HC, Prange W, Roesner D, Standl T, Teske W, Werner G, Zander R, Schock I. Definitionen der Schockformen. in: *Lehrbuch Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2001. 140–143

Al-Ruzzeh S, Nakamura K, Athanasiou T, Modine T, George S, Yacoub M, Ilesley C, Amrani M. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. in: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003. 50–55

Alserius T, Anderson RE, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T. Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery. in: *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2008. 392–398

American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. in: *Diabetes Care*. 2003. s28–s32

Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. in: *The Lancet*. 2002. 1194–1199

Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT, Underwood MJ, Angelini GD. Predictors of Atrial Fibrillation After Conventional and Beating Heart Coronary Surgery A Prospective, Randomized Study. in: *Circulation*. 2000. 1530–1535

Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000. 1198–1204

Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Kumar P, Crossman M-C, Amrani M, Pepper JR, Del Stanbridge R, Casula R, Glenville B. Off-pump myocardial revascularization is associated

with less incidence of stroke in elderly patients. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. 745–753

Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O, Weerasinghe A, Al-Ruzzeh S, Purkayastha S, Pepper J, Amrani M, Glenville B, Casula R. Do off-pump techniques reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting? in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. 1567–1574

Bachmann F, McKenna R, Cole ER, Najafi H. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. I. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1975. 76–85

Biancari F, Mosorin M, Rasinaho E, Lahtinen J, Heikkinen J, Niemelä E, Anttila V, Lepojärvi M, Juvonen T. Postoperative stroke after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007. 169–173

van Boven W. The role of aortic clamp manipulation as a source of particulate emboli generation: risk factors and outcomes of the ICEM study group. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000. 1790

Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon Jr JW, Reboussin DM, Deal DD, Ghazi-Birry HS, Stump DA. Cardiomy Suction: A Major Source of Brain Lipid Emboli During Cardiopulmonary Bypass. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998. 1651–1655

Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Schmitt DV, Doll N, Falk V, Mohr FW. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. 1250–1256

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungseleitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage. Version 1. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019

Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 1993. 552–559

Calafiore AM, Di Mauro M, Contini M, Di Giammarco G, Pano M, Vitolla G, Bivona A, Carella R, D'Alessandro S. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: impact of the strategy on early outcome. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001. 456–462

Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Contini M, Vitolla G, Lorena Iacò A, Canosa C, D'Alessandro S. Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003. 144–154

Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. in: *Circulation*. 1976. 522–523

Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. in: *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. 418–423

Choi J-S, Cho KR, Kim K-B. Does Diabetes Affect the Postoperative Outcomes After Total Arterial Off-Pump Coronary Bypass Surgery in Multivessel Disease? in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005. 1353–1360

Choong CK, Gerrard C, Goldsmith KA, Dunningham H, Vuylsteke A. Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes. in: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007. 834–838

The NIDDK National Diabetes Information Clearinghouse, 2014: DCCT and EDIC: The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/> (Zugriffdatum: 19.11.2014)

Cleveland Jr JC, Shroyer ALW, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001. 1282–1289

Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. in: *Nephron*. 1976. 31–41

Committee TIE. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. in: *Diabetes Care*. 2009. 1327–1334

Cotrufo M, Arciprete P, Avitabile G, De Luca L, Piazza L, Scardone M. The preoperative evaluation of factors influencing low output syndrome in cardiac surgery (author's transl). in: *Giornale Italiano Di Cardiologia*. 1980. 393–398

Covino E, Santise G, Di Lello F, De Amicis V, Bonifazi R, Bellino I, Spampinato N. Surgical myocardial revascularization (CABG) in patients with pulmonary disease: beating heart versus cardiopulmonary bypass. in: *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2001. 23–26

Deutsche Diabetes Gesellschaft. Positionspapier zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus. 1. Auflage. Version 2. 2016, zuletzt geändert. 2017. 103

Faritous Z, Ardeshiri M, Yazdanian F, Jalali A, Totonchi Z, Azarfarin R. Hyperglycemia or High Hemoglobin A1C: Which One is More Associated with Morbidity and Mortality after Coronary Artery Bypass Graft Surgery? in: *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014. 223–228

Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Chikwe J, Adams DH. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. in: *Chest*. 2008. 713–721

Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global

Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. in: *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012. 4263–4272

Friesinger I, Gavin I. Diabetes and the cardiologists: a call to action. in: *Journal of the American College of Cardiology*. 2000. 1130–1133

Funkat A, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Schiller W, Gummert JF, Cremer J. Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. in: *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2014. 380–392

Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999. 352–360

Gebel E. The Start of Something Good: The Discovery of HbA1c and the American Diabetes Association Samuel Rahbar Outstanding Discovery Award. in: *Diabetes Care*. 2012. 2429–2431

Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Régnier F, Mehlhorn U, Südkamp M, de Vivie ER. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. in: *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000. 400–406

Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ. Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients. in: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002. 411–416

Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. in: *The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*. 2009. 197–200

Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery - a systematic literature review. in: *Critical Care*. 2005. 266–279

Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. in: *Circulation*. 1981. 1227–1234

Gonen B, Rubenstein AH. Haemoglobin A1 and diabetes mellitus. in: *Diabetologia*. 1978. 1–8

Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. in: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013. 650–655

Groeben H, Böttiger BW, Schäfer M, Heine J. Catecholamine-resistant hypotension - an update. in: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 2005. 412–418

Gumus F, Polat A, Sinikoglu SN, Yektas A, Erkalp K, Alagol A. Use of a Lower Cut-Off Value for HbA1c To Predict Postoperative Renal Complication Risk in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. in: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013

Guru V, Fremes SE, Tu JV. How many arterial grafts are enough? A population-based study of midterm outcomes. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006. 1021–1028

Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Lambert G, Matalanis G, Story D, Doolan L, Buxton B, Gutteridge G, Luft FC, Schunck W-H, Dragun D. Decreased Catecholamine Degradation Associates with Shock and Kidney Injury after Cardiac Surgery. in: *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. 1393–1403

Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, Kilgo P, Cooper WA, Morris CD, Guyton RA, Thourani VH. Elevated Preoperative Hemoglobin A1c Level is Associated With Reduced Long-

Term Survival After Coronary Artery Bypass Surgery. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008. 1431–1437

Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, Guyton RA, Thourani VH. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008. 631–640

Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin, 2011

Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. in: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013. 668–677

Hennessy VL, Hicks RE, Niewiarowski S, Edmunds LH, Colman RW. Function of human platelets during extracorporeal circulation. in: *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 1977. H622–H628

Hudson CCC, Welsby IJ, Phillips-Bute B, Mathew JP, Lutz A, Hughes GC, Stafford-Smith M. Glycosylated hemoglobin levels and outcome in non-diabetic cardiac surgery patients. in: *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2010. 565–572

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. in: *Circulation*. 1979. 8–13

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. in: *Diabetes Care*. 1979. 120–126

Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Große J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. in: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007. 347–358

Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. in: *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2012. S84–S87

Khaw K-T, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. in: *Current Opinion in Lipidology*. 2006. 637–643

Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee. in: *Diabetes Care*. 2009

Kirk KC, Aldridge RA, Sistino JJ, Zellner JL, Crumbley AJ, Kratz JM, Crawford FA, Reeves ST. Coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass: a comparison analysis. in: *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. 2001. 86–90

Knapik P, Cieśła D, Filipiak K, Knapik M, Zembala M. Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery. in: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011. 484–489

Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, EACTS Clinical Guidelines Committee, Sousa Uva M, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns R-J, Wagner H-O, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL, Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of

Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). in: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2014. 517–592

Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 8. aktualisierte u. überarb. Aufl. 2012. Berlin u. a.: Springer, 2011

Lavalard E, Szymezak J, Leroy N, Gillery P. [Evaluation of Variant II analyzer equipped with the new 270-2101 NU kit (Bio-Rad) for HbA 1c assay]. in: *Annales De Biologie Clinique*. 2009. 55–65

Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C, Clough RA, Braxton JH, Charlesworth DC, Weintraub RM, Hernandez F, Olmstead EM, Nugent WC, O'Connor GT, Ross CS. Effect of Diabetes and Associated Conditions on Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. in: *Circulation*. 2004. II-41-II-44

Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, Boullon FJ. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. 496–499

Leyh RG, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, Hagl C, Simon AR, Haverich A. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003. 1426–1431

Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A, Kuch B, Gostomzyk J, Koenig W. [Sex specific trends of sudden cardiac death and acute myocardial infarction: results of the population-based KORA/MONICA-Augsburg register 1985 to 1998]. in: *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2002. 2311–2316

Luciani N, Nasso G, Gaudino M, Abbate A, Glieca F, Alessandrini F, Girola F, Santarelli F, Possati G. Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients: a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short- and mid-term follow-up. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003. 1149–1154

Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The Effect of Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting on Survival During 20 Postoperative Years. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. 2005–2014

Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, Subramanian V. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004. 167–173

Masla M, Gottschalk A, Durieux ME, Groves DS. HbA1c and Diabetes Predict Perioperative Hyperglycemia and Glycemic Variability in On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Patients. in: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011. 799–803

McGinn JT, Shariff MA, Bhat TM, Azab B, Molloy WJ, Quattrocchi E, Farid M, Eichorn AM, Dlugacz YD, Silverman RA. Prevalence of Dysglycemia Among Coronary Artery Bypass Surgery Patients with No Previous Diabetic History. in: *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011. 104

Mebazaa A, Gayat E, Lassus J, Meas T, Mueller C, Maggioni A, Peacock F, Spinar J, Harjola V-P, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Tavazzi L, diSomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Noura S, Sato N, Parenica J, Deye N, Boukef R, Collet C, Van den Berghe G, Cohen-Solal A, Januzzi Jr. JL. Association Between Elevated Blood Glucose and Outcome in Acute Heart Failure: Results From an International Observational Cohort. in: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. 820–829

Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes Jr DR, Morel M, Dyck NV, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. in: *The Lancet*. 2013. 629–638

Najafi M, Goodarzynejad H. Determinants of Length of Stay in Surgical Ward after Coronary Bypass Surgery: Glycosylated Hemoglobin as a Predictor in All Patients,

Diabetic or Non-Diabetic. in: *The Journal of Tehran University Heart Center*. 2012. 170–176

Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). in: *European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999. 9–13

Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. in: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012. 734–745

Nathan DM. Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. in: *New England Journal of Medicine*. 1993. 1676–1685

Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The Clinical Information Value of the Glycosylated Hemoglobin Assay. in: *New England Journal of Medicine*. 1984. 341–346

Ngaage DL. Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science. in: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003. 557–570

Peivandi AA, Quinkenstein E, Dahm M, Kasper-König W, Kuroczynski W, Oelert H. Schwere sternale Wundkomplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen im Erwachsenenalter. in: *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2002. 163–175

Puskas J, Cheng D, Knight J, Angelini G, Decannier D, Diegeler A, Dillum M, Martin J, Ochi M, Patel N, Sim E, Trehan N, Zamvar V. Off-Pump versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis and Consensus Statement From The 2004 ISMICS Consensus Conference. in: *Innovations (Philadelphia, Pa.)*. 2005. 3–27

Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. in: *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 1968. 296–298

Rahbar S. The Discovery of Glycated Hemoglobin: A Major Event in the Study of Nonenzymatic Chemistry in Biological Systems. in: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. 9–19

Rajakaruna C, Rogers CA, Suranimala C, Angelini GD, Ascione R. The effect of diabetes mellitus on patients undergoing coronary surgery: a risk-adjusted analysis. in: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006. 802–810

Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996. 38–51

Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. in: *European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999. 816–822; discussion 822-823

Sabik III JF, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. in: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006. 90–98

Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The Association of Preoperative Glycemic Control, Intraoperative Insulin Sensitivity, and Outcomes after Cardiac Surgery. in: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010. 4338–4344

Schumacher M. *Methodik Klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. 3. überarb. Aufl. 2008. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008

Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-Pump Surgery Is Associated With Reduced Occurrence of Stroke and Other Morbidity as Compared With Traditional Coronary Artery Bypass Grafting A Meta-Analysis of Systematically Reviewed Trials. in: *Stroke*. 2006. 2759–2769

Sergeant PT, Blackstone EH, Meyns BP. Does arterial revascularization decrease the risk of infarction after coronary artery bypass grafting? in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998. 1–11

Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PWF, Evans JC. Association of HbA1c With Prevalent Cardiovascular Disease in the Original Cohort of the Framingham Heart Study. in: *Diabetes*. 1992. 202–208

Statistisches Bundesamt (Destatis), 2016: Todesursachen 2016. http://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html (Zugriffsdatum: 26.03.2019)

Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, Paryente-Wiesmann M, Hess P, Talmor D. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. in: *Anesthesia and Analgesia*. 2014. 277–287

Szabó Z, Håkanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002. 712–719

Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SSP, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. in: *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999. 1045–1052

Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, Jochberger S, Mayr V, Schmittinger CA, Lorenz I, Schmid S, Westphal M, Grander W, Luckner G. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. in: *Intensive Care Medicine*. 2010. 57–65

Tsuruta R, Miyauchi K, Yamamoto T, Dohi S, Tambara K, Dohi T, Inaba H, Kuwaki K, Daida H, Amano A. Effect of preoperative hemoglobin A1c levels on long-term outcomes for diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting. in: *Journal of Cardiology*. 2011. 181–186

Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça AD, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. in: *Intensive Care Medicine*. 1996. 707–710

Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. in: *Anaesthesia*. 2006. 938–942

Weiß C, Rzany B. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6. überarb. Aufl. 2013. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013

Zhang B, Miller VM, Miller JD. Influences of Sex and Estrogen in Arterial and Valvular Calcification. in: *Frontiers in Endocrinology*. 2019

Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009

9. Danksagung

Dem Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Treede danke ich herzlich für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Mehmet Özkur für die Idee zur Bearbeitung des Themas und für die freundschaftliche und hilfreiche Betreuung dieser Doktorarbeit. Mit seiner Geduld und seinen wertvollen Ratschlägen war er mir jederzeit eine verlässliche Stütze.

Mein spezieller Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Imme Haubitz für ihre unkomplizierte Unterstützung in statistischen Fragen und ihrer schier unendlichen Geduld.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Ehemann bedanken, ohne dessen zuverlässige und liebevolle Unterstützung mein Studium und diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wären.