

Aus der Abteilung für Laboratoriumsmedizin
und Mikrobiologie des Allgemeinen Krankenhaus St. Georg
Leiter: Professor Dr. Dr. W. Stein

CORONARE BYPASSOPERATION MITTELS INTERMITTIERENDEM
CLAMPING: VERGLEICH VON ISCHÄMIEPARAMETERN MIT UND OHNE
VERWENDUNG DER A. MAMMARIA INTERNA

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Martin Staudt

aus Hamburg

Hamburg, 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 27. März 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. Dr. W. Stein

Korreferent: Prof. Dr. Ch. Wagener

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	3
1.1. Koronare Herzerkrankung.....	3
1.2. Geschichtlicher Hintergrund.....	4
1.3. Entwicklung der modernen Koronaren-Herzchirurgie	5
1.4. Problemstellung	8
1.5. Ziele der Arbeit.....	9
2. MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1. Patienten.....	11
2.2. Operatives Vorgehen.....	13
2.3. Verwendete Ischämieparameter.....	18
2.3.1. Creatin - Kinase (EC 2.7.3.2)	18
2.3.2. Creatin - Kinase, Isoenzym MB	18
2.3.3. Troponine	19
2.4. Verwendete Methoden	20
2.4.1. Creatin-Kinase	20
2.4.2. Creatin-Kinase, Isoenzym CK-MB	20
2.4.3. Troponin T.....	20
2.4.4. Troponin I.....	21
2.5. Studiensetting.....	21
3. BEFUNDE	23
3.1. Allgemeine perioperative Daten und Befunde	23
3.2. Zeitverlauf der einzelnen Ischämieparameter.....	26
3.2.1. Creatin-Kinase (CK).....	26
3.2.2. CK-MB (Creatin-Kinase Isoenzym MB)	29
3.2.3. Troponin T.....	31
3.2.4. Troponin I.....	34
3.3. Postoperative EKG-Veränderungen.....	36
3.4. Bewertung der Werte bei Patienten mit signifikanter Hauptstamm-Stenose	38

3.5. Bewertung der Ischämiezeit für die Fertigstellung von distalen Venen- und IMA-Anastomosen	39
3.6. Zusammenfassende Beschreibung der ermittelten Daten	41
4. DISKUSSION	43
5. ZUSAMMENFASSUNG	57
6. LITERATURVERZEICHNIS	58
ANLAGEN:	
DANKSAGUNG	61
CURRICULUM VITAE.....	62
ERKLÄRUNG	63

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzerkrankung

Die Koronare Herzerkrankung ist in den industrialisierten Ländern die am häufigsten zum Tode führende Erkrankung mit einer Prävalenz bei Männern im mittleren Alter von bis zu 20%. Von insgesamt 882.843 Sterbefällen 1996 entfielen 85.206 auf einen akuten Myokardinfarkt und 96.099 Sterbefälle auf sonstige ischämische Herzerkrankungen (Statistisches Jahrbuch 1998).

Epidemiologische Studien konnten folgende Risikofaktoren nachweisen:

Fettstoffwechselstörungen

arterieller Hypertonus

Nikotinabusus

Diabetes mellitus

Hyperurikämie

Hormonelle Faktoren (auch Antikonzeptiva)

Endogene Faktoren wie z.B. Persönlichkeitsstruktur und erbliche Belastung.

Begünstigt durch diese Risikofaktoren kommt es zu einer Lumeneinengung der Herzkranzgefäße, die schließlich ab einer Stenosierung von 50% (einer Querschnittsverminderung von 75% entsprechend) zu einem Herzinfarkt oder plötzlichem Herztod aufgrund von Herzrhythmusstörungen führen können. Die Mortalität beträgt bei einer Koronaren 3-Gefäßerkrankung oder bei Beteiligung des Hauptstamms der linken Koronararterie ca. 13% pro Jahr.

Therapeutisch kommt eine Medikation mittels Nitroverbindungen, β -Blockern und Calciumantagonisten in Frage. Deren ganz wesentliche Wirkung ist die Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs des Myocards. Nitrate und Calciumantagonisten reduzieren außerdem den Tonus der Koronararterien, Betablocker führen als weitere wesentliche Wirkung zu einer Verminderung der Kontraktilität des Myocards und der Herzfrequenz. Die perkutane transluminare coronare Angioplastie (PTCA) kann bei Patienten mit Koronarer Ein- oder

Zweigefäßkrankung mit proximal gelegenen, kurzstreckigen Stenosen in vielen Fällen zu einer deutlichen Beschwerdeabnahme führen. Neben der am häufigsten genutzten Methode der Ballondilatation wird in zunehmendem Maße auch die Rotationsangioplastie (Rotablation) und Laserangioplastie durchgeführt. Eine anschließende Stentimplantation kann zu einer Reduzierung der Rezidiv-Stenoserate nach PTCA beitragen.

Bei Vorliegen einer Hauptstammstenose der linken Koronararterie, einer koronaren Dreigefäßkrankung oder einer Ein- und Zweigefäßkrankung, welche medikamentös oder mittels oben genannter Kathetermethoden nicht ausreichend versorgt werden können, muß die Indikation zum operativen Eingriff gestellt werden.

1.2. Geschichtlicher Hintergrund

Lange Zeit galten Operationen am Herzen als schlichtweg unmöglich. Die Ära der Herzchirurgie begann wohl mit Ludwig Rehn, welchem es im September 1896 erfolgreich gelang, einen Herzriß zu versorgen.

Durch Sauerbruchs Entwicklung des Druckdifferenzverfahrens (Sauerbruch 1911) wurden in einer Unterdruckkammer mit herausgeführtem Kopf des Operierten erstmals Thoraxoperationen möglich. Dabei wurde ein Kollabieren der Lunge verhindert. Dieses Verfahren wurde später durch die Intubationsnarkose und die damit verbundene Überdruckbeatmung abgelöst.

Die erste invasive Herzdiagnostik gelang 1929 Werner Forßmann, der in einem Selbstversuch die erste röntgenkontrollierte Herz-Katheteruntersuchung durchführte. Dabei wurde es durch Einspritzen eines Kontrastmittels möglich, Herzinneses und Herzgefäße auf Röntgenschirmen sichtbar zu machen. Allerdings konnte der genaue Sitz von Verengungen der Kranzgefäße erst durch die selektive Coronarangiographie, welche F.M. Sones 1962 entwickelte, bestimmt werden.

Aufbauend auf Hypothermieversuchen von William Bigelow gelang es F.J. Lewis und H.C. Swan 1952 zum ersten Mal, angeborene Herzfehler unter Hypothermie unter Sicht am offenen Herzen zu operieren. Um jedoch Operationen von längerer Dauer unter Sicht am nichtschlagenden Herzen

durchführen zu können, war eine Vorrichtung, die sauerstoffbeladendes Blut ohne Herztätigkeit zirkulieren lassen kann, nötig. Nach vielen Jahren des Experimentierens gelang es zuerst John Gibbon 1953, einen Defekt am Herzen unter Verwendung einer von ihm maßgeblich entwickelten Herz-Lungen-Maschine zu verschließen. Wegen hoher Letalität verfolgte Gibbon seine Pioniertat nicht weiter und es sollte bis 1956 dauern, bis J.W. Kirklin über eine erfolgreiche Serie von Operationen mit einer verbesserten Herz-Lungen-Maschine berichtete.

Die extrakorporale Zirkulation war nur unter Einsatz von Heparin als Antikoagulanz möglich, welches G. Murray ca. 1950 routinemäßig im Bereich der Vascularchirurgie eingeführt hatte.

Die Gefäßchirurgie machte gleichfalls Fortschritte. Anfang dieses Jahrhunderts entwickelte Alexis Carrel eine Methode zum Verbinden von Gefäßen mittels Durchführung einer undurchlässigen Naht ohne Lumeneineingung, die sowohl auf Venen wie auch Arterien anwendbar ist. 1948 benutzte Kunlin ein Stück der Vena saphena magna um eine Einengung einer Beinarterie des gleichen Patienten zu umgehen, d.h. einen Bypass zu legen.

Optische Vergrößerungsinstrumente wurden erstmals Anfang der 20-er Jahre unseres Jahrhunderts von Nylen und Holmgren beschrieben. Holmgren entwickelte schließlich ein binokulares Gerät, welches zum Prototyp aller mikrochirurgischen Instrumente wurde. Unter deren Zuhilfenahme gelang es Donaghy und Jacobson 1964, die Zusammenführung kleiner Blutgefäße darzustellen.

1.3. Entwicklung der modernen Koronaren-Herzchirurgie

Im weiteren Verlauf dieses Jahrhunderts hat die Herzchirurgie rasante Fortschritte erfahren. Die wohl erste Bypass-Operation am Herzen, bei der ein Vena saphena magna-Segment als Bypassmaterial verwendet wurde, gelang D. Saviston 1962. Da sein Patient aber an einem perioperativ erlittenen Insult verstarb, berichtete er erst 1974 von seiner Technik. Über eine erste Serie von Bypassoperationen berichtete R. Favaloro (Cleveland) 1967, wobei als

Bypassmaterial ebenfalls Segmente der Vena saphena magna verwendet wurden.

In Deutschland wurden 1997 80253 dokumentierte herzchirurgische Eingriffe durchgeführt. Die Bypass-Operationen nahmen mit 57466 oder knapp 72% die überragende Stellung ein. Davon waren nur gut ein fünftel der Patienten Frauen (12591 / 22 %) (Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung Herzchirurgie bei der Ärztekammer Nordrhein 1998). Die Klinikletalität für in Deutschland operierte Patienten, die mit stabiler Angina pectoris-Symptomatik, normaler linksventrikulärer Funktion und unter elektiven Operationsvoraussetzungen sich der Operation stellen, beträgt zur Zeit ca. 1%. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten ist postoperativ beschwerdefrei.

Bei den 1997 in Deutschland durchgeführten Bypass-Operationen wurde in 76,4 % der Fälle die A. mammaria interna (IMA) links und in 5,4 % der Fälle die A. mammaria interna rechts als Bypassmaterial mitbenutzt.

Die Verwendung der IMA war nicht immer unstrittig unter Herzchirurgen. Nachdem zunächst Versuche mit der Implantation des Gefäßes direkt in das Myocard keine überzeugende Mehrdurchblutung des Myocards ergaben, führten Goetz und Kolessov erste erfolgreiche IMA-Bypässe zu Koronararterien in den 60-er Jahren durch (Goetz RH et al. 1961; Kolessov VI 1967).

Die regelmäßige Verwendung der IMA wurde aber meist abgelehnt, vorgezogen wurde die Bypassanlage mittels Segmenten der Vena saphena magna, da sie schnell und leicht zu gewinnen, immer ausreichend lang, nicht so delikats und verletzlich wie die IMA ist sowie ein größeres Kaliber hat und damit die chirurgische Technik vereinfacht. Studien in den letzten Jahren haben jedoch gezeigt, daß wenigstens 90% der IMA-Bypässe nach 10 Jahren noch durchgängig sind und das Auftreten von atherosklerotischen Veränderungen dieser Bypässe minimal ist (Ochsner JL 1982). Demgegenüber konnte gezeigt werden, daß sich bis zu 50% der Venen-Bypässe innerhalb der ersten 10 Jahre verschlossen hatten und bei den verbliebenen Venengrafts oftmals bis zu 70%-ige Stenosen vorlagen.

Das folgende Diagramm soll den prinzipiellen Verlauf der Öffnungsraten von Venen- und Mammariatransplantaten darstellen (Huddleston 1986):

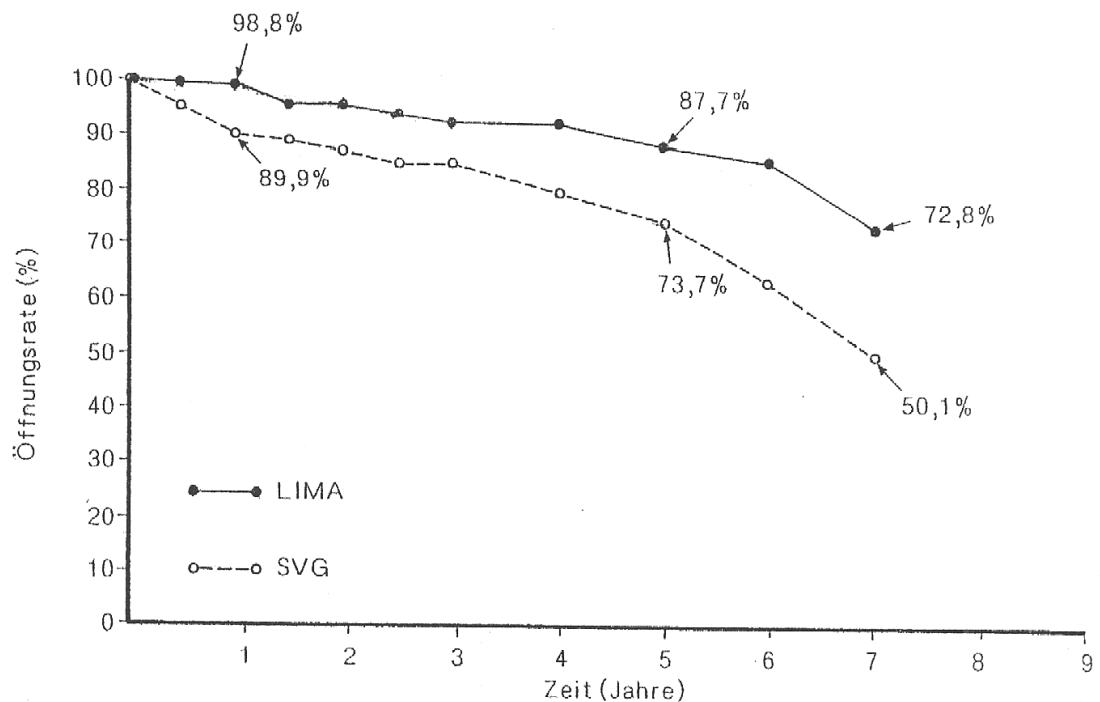


Abbildung 1

Erklärung zu Abb. 1: IMA: A. mammaria interna Bypasse
 SVG: V. saphena magna Bypasse

Auch bezüglich der Langzeitprognose Bypass-operierter Patienten konnte z.B. Loop 1985 in einer Studie zeigen, daß die Überlebensrate bei Patienten mit Koronarer Dreifäßerkrankung, die einen IMA-Bypass und zusätzliche Vena saphena-grafts erhielten, um 12% höher war als bei den Patienten, die nur mit Venengrafts revaskularisiert wurden. Außerdem war die Anzahl der Patienten, die postoperativ wegen kardialer Probleme oder Re-Operationen stationär behandelt werden mußten, in der Patientengruppe mit IMA deutlich erniedrigt (Loop 1985).

1.4. Problemstellung

Trotz der oben genannten, eindeutig für die Verwendung der IMA als primäres Bypassmaterial sprechenden Daten wurde die linke IMA bei dem hier analysierten Patientengut nur bei 25,2 % und die rechte IMA nur bei 0,3 % der Bypass-operierten Patienten verwendet. Dabei sind folgende Probleme bezüglich der Verwendung der IMA als Bypassmaterial zu nennen:

- **Krankheitsbedingte Probleme:** Die Präparation der IMA dauert in der Regel zwischen 10 bis 45 Minuten und erfolgt nach Sternotomie und Pericardiotomie. Patienten, bei denen sich in diesem Stadium der Operation Ischämiezeichen des Herzens ausbilden (z.B. ST-Streckenveränderungen, Herzrhythmusstörungen), müssen, sollte sich nicht eine sofortige medikamentöse Stabilisierung erzielen lassen, zügig an die Herz- Lungen-Maschine zwecks kardialer Entlastung angeschlossen werden. Eine anschließende weitere Präparation der IMA ist zwar prinzipiell möglich, wird in der Regel aber wegen einer dann stark verlängerten Bypasszeit mit allen sich daraus ergebenden möglichen negativen Folgen nicht durchgeführt.
- **Anatomische Probleme:** stellen sich insbesondere bei Frauen mit oftmals relativ kurzem Sternum, so daß die Länge der präparierten IMA zur Bypassversorgung der LAD nicht ausreicht. Bei Vorliegen eines Lungenemphysems kann sich die Lunge bei Inspiration und der bei Emphysem vermehrten Expansion zwischen den Abgang der IMA aus der A. subclavia und der Anastomose der IMA mit dem Koronargefäß vorwölben und somit Zug auf die Anastomose bringen. Dieses kann, insbesondere unter Beatmung, zu einem Ausriß der IMA und starker Blutung führen.
- **Operative Probleme:** Die Anastomosenerstellung zwischen IMA und Koronargefäß ist schwieriger als zwischen Venensegment und Koronararterie, da die IMA nach der Präparation noch proximal an der Thoraxwand angeheftet und somit nicht bei der Anastomosenerstellung dem Bedarf nach auf dem Herzen abgelegt werden kann. Die IMA liegt nicht als sauber präpariertes Gefäß, sondern eher als Teil eines Pedikels vor, wobei anhängendes Gewebe bei Anfertigung der Anastomosennaht stört. Weiter erschwerend kommt hinzu, daß viele Patienten sehr adipös sind, wobei oftmals auch das Herz von Fettgewebe umgeben ist und die zu

anastomosierenden Herzkranzgefäße zunächst mühevoll freipräpariert werden müssen.

- Peri-/Postoperative Probleme: Eine gefürchtete, wenngleich sehr seltene Nebenwirkung nach Verwendung der IMA als Bypassgefäß ist die Ausbildung von Gefäßspasmen, welche den Abgang von der Herz-Lungen-Maschine verzögern oder sogar lebensbedrohliche - in der Regel ischämisch bedingte - Herzrhythmusstörungen auslösen kann. Eine Therapie kann mit niedrig dosierten Calciumantagonisten oder im schlimmsten Fall nur durch Ersatz des IMA-grafts durch ein Venengraft erfolgen.

1.5. Ziele der Arbeit

Die einerseits in der Literatur beschriebene bessere Langzeitprognose von Patienten, die während einer Bypassoperation des Herzens eine IMA erhalten haben, steht also einer längeren OP-Zeit und einem möglicherweise höheren perioperativen Risiko gegenüber. Dabei stellt der perioperative 'Akute Myocardinfarkt' eine besonders gravierende Komplikation dar. In Deutschland waren 1997 im Rahmen der koronaren Herzchirurgie 3,72 % oder 2128 Patienten von dieser Komplikation betroffen (Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung Herzchirurgie bei der Ärztekammer Nordrhein 1998). Die vorliegende Arbeit untersucht Parameter bypassoperierter Patienten, die auf eine Schädigung des Myokardgewebes perioperativ hinweisen. Dafür wurden zwei Gruppen mit jeweils 30 Patienten gebildet und zwei verschiedene Vorgehensweisen der Myokardrevaskularisation miteinander verglichen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, mittels geeigneter Parameter Schädigungszeichen des Herzens perioperativ zu ermitteln und innerhalb der beiden Gruppen zu vergleichen. Kann eine nachgewiesene längere Lebensdauer des IMA-Bypasses die möglichen zusätzlichen Risiken der Operation bei Verwendung der IMA rechtfertigen? Kann die IMA-Bypassanlage ein Vorteil für den Patienten peri- und frühpostoperativ sein, da das Herz schon früher im Operationsverlauf zusätzliches Blut zugeführt bekommt? (Zu Details hierzu siehe bitte Punkt 2.2.: Operatives Vorgehen). Gibt es perioperativ

Enzymverläufe, die ein höheres perioperatives Operationsrisiko anzeigen ?
Außerdem sollte die Indikation zur Auswahl der Patienten, die eine IMA als Bypass erhalten haben, überprüft und ggf. angepaßt werden.

Bei allen im Rahmen dieser Studie operierten Patienten wurde als kardioprotektive Maßnahme das Verfahren des intermittierenden Clampings angewendet, im Gegensatz zu der sonst vielerorts üblichen Anwendung kardioplegischer Lösung (beide Verfahren werden im Verlauf dieser Arbeit ausführlich erklärt werden). Ein Vergleich der von uns gewählten Ischämieparameter sowie der von uns gewählten Patientenkollektive, wobei im Rahmen einer Myocardrevascularisation das Verfahren des intermittierenden Clampings angewendet wurde, ist bis heute nicht durchgeführt worden. Demzufolge sollen unsere Ergebnisse mit Studien verglichen werden, bei denen kardioplegische Lösung als Myocardprotektion zur Anwendung gekommen ist.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Untersucht wurden 60 Patienten mit einer operationsbedürftigen KHK, die zwischen November 1995 und Juni 1996 eine Myokard-revaskularisationsoperation erhalten haben. Operationsbedürftig im Rahmen dieser Studie meint Patienten mit einer Hauptstammstenose, einer koronaren 3-Gefäßerkrankung mit reduzierter linksventrikulären Funktion, einer koronaren 3-Gefäßerkrankung mit normaler linksventrikulären Funktion mit schwerer Angina pectoris oder deutlichem Ischämienachweis sowie Patienten mit koronarer 2-Gefäßerkrankung mit proximaler LAD-Stenose ohne PTCA-Möglichkeit. Sie wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

1. In der ersten Gruppe Patienten, deren Myocard mittels Venenbypassen allein revaskularisiert wurden (Gruppe 1, n=30).
2. In die zweite Gruppe wurden Patienten aufgenommen, die wenigstens mittels einer IMA, ggf mit zusätzlichen Venenbypassen revaskularisiert wurden (Gruppe 2, n=30).

Die Entscheidung, einen bestimmten Patienten entweder nur mittels Venenbypassen oder mit mindestens der IMA zu revaskularisieren, erfolgte präoperativ. Patienten, die vom Operationsablauf her Gruppe 2 zugeordnet waren, deren IMA aber dann nicht verwendungsfähig war, wurden von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Alle Patienten hatten präoperativ eine stabile Angina pectoris-Symptomatik. Ausschlußkriterien waren ein gesicherter Myokardinfarkt drei Monate präoperativ sowie eine instabile Angina pectoris-Symptomatik direkt präoperativ.

Alle Patienten einer Gruppe wurden der Reihenfolge der Operationen nach in die Studie aufgenommen. Da in unsere Klinik Patienten aufgrund der allgemeinen Gefäßsklerose in der Regel nur, wenn sie unter 70 Jahre alt sind, eine arterielle - also IMA - Bypassversorgung erhalten, war das mittlere Alter der Patienten in Gruppe 2 erwartungsgemäß niedriger. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion, die ein Maß für eine vorbestehende Myocardschädigung ist,

war in Gruppe 2 höher. Dieses allerdings vor dem Hintergrund von einer fast identischen Anzahl präoperativer EKG-Veränderungen beider Gruppen, welche geeignet sind, bereits bestehende Myocardschäden anzuzeigen (Q-Zacken, T-Negativierung, ST-Streckenveränderungen).

Ebenfalls praktisch gleich war die Anzahl der Patienten mit relevanter Hauptstammstenose (Stenosegrad des Gefäßlumens $\geq 50\%$). Es wurden nur Patienten mit Koronarer Zwei- oder Dreigefäßerkrankung in die Studie aufgenommen, wobei in Gruppe 2 die Dreigefäßerkrankungen leicht überwogen.

Die klinischen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

	Gruppe 1 (n=30)	Gruppe 2 (n=30)
mittleres Alter in Jahren (STD)	69,3 (7,2)	61,7 (6,5)
Geschlecht (M:F)	18:12	27:3
2-KHK	12	5
3-KHK	18	25
Hauptstammstenose ($\geq 50\%$)	6	7
Ejektionsfraktion in % (STD)	60,8 (15,3)	68,5 (10,1)
EKG-Veränderungen prä-OP (n)	20	23

Tabelle 1

2.2. Operatives Vorgehen

Die Prämedikation aller Patienten erfolgte mittels 1- 4 mg Rohypnol per os 90 Minuten vor Eintreffen im OP-Bereich. Die Vorbereitung erfolgte in der jeweiligen Einleitung des OP Saals:

- In Lokalanästhesie Kanülierung der linksseitigen Arteria radialis mit einer Argyle der Größe 20 G. Bei beidseitig negativem Allen-Test erfolgte die inguinale Kanülierung der Arteria femoralis. Damit erfolgte die Messung des peripheren oder zentralen Arteriendrucks sowie der Herzfrequenz über die Blutdruckpulsation.
- Bei allen Patienten wurde - ebenfalls in Lokalanästhesie - ein Pulmonalvenenkatheter (VIP Edwards) eingeschwenkt. Damit konnten rechter Vorhofdruck (RAP), pulmonalkapillärer Druck (PCWP), pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP), Herzzeitvolumen (HZV), Cardiac Index (CI), gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂), peripherer Gefäßwiderstand (TPR) sowie der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) gemessen bzw. berechnet werden.
- Nach Narkoseeinleitung Anlage einer Magensonde, eines Blasenkatheters sowie rektaler und pharyngealer Temperatursonden (letztere durch den Guedeltubus).

Die Narkoseeinleitung selbst erfolgte mittels Fentanyl 10 - 15 µg/kg Körpergewicht und Pancuronium 0,1 mg/kg Körpergewicht, gegeben nach der Hälfte der Fentanyl dosis. Als Hypnotikum wurde entweder Etomidate 0,2 mg/kg Körpergewicht oder Rohypnol 0,4 - 1,0 mg intravenös appliziert. Die Fortführung der Anästhesie erfolgte mit N₂O/O₂ im Verhältnis eins zu eins. Bei Patienten mit ausreichender Ventrikelfunktion Supplementierung der Anästhesie mit Isofluran 0,5 Volumenprozent. Zum Bypassbeginn erneute Gabe von Fentanyl 10 - 15 µg/kg Körpergewicht, Pancuronium 0,05 mg/kg Körpergewicht und Rohypnol 0,4 - 1,0 mg. Vor Kanülierung (siehe weiter unten) von Aorta und rechtem Vorhof ist mittels Heparinabgabe von 300 i.E./kg Körpergewicht das Blut ungerinnbar gemacht worden. Bei ACT-Werten <400 wird je nach Wirkung weiteres Heparin im Bolus von 5000 - 7500 i.E. nachgegeben.

Alle 60 an dieser Studie beteiligten Patienten haben eine standardmäßige Bypassoperation erhalten. Nach Hautschnitt und Längsthorakotomie des Sternums wurde nach ausführlicher Blutstillung und Präparation des Restthymus zunächst das Pericard eröffnet. Bei Patienten der Gruppe 2 wurde nunmehr die IMA vom Abgang aus der Arteria subclavia bis zum Processus xyphoideus präpariert. Dieses erfolgte im wesentlichen durch Abschieben der Pleura von der Thoraxwand und anschließende Präparation des Gefäßes. Dabei wird zunächst mit dem Elektrokauter beidseits der Arteria mammaria interna die Pleura inzidiert:

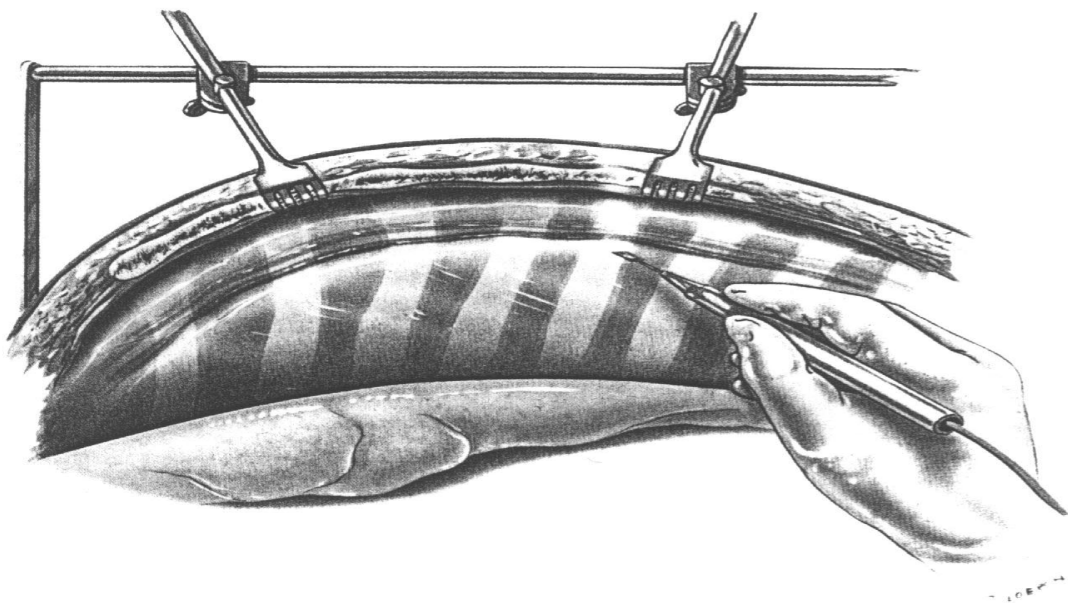


Abbildung 2

Ausgehend von der medial gelegenen Inzision wird dann die IMA von der Brustwand abpräpariert, wobei kleine Gefäßabgänge mittels Clips versorgt werden:

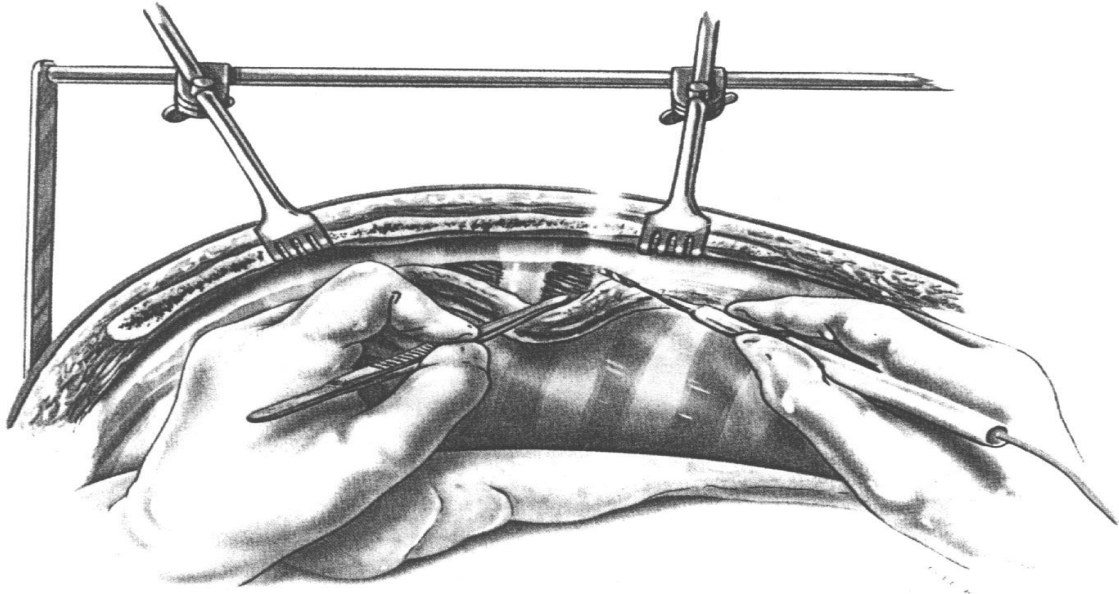


Abbildung 3

Nach Abschluß der Präparation sowie distaler Durchtrennung liegt die IMA in Form eines Pedikels, meist begleitet von einem Venengeflecht, als Bypassfähiges Gefäß vor:

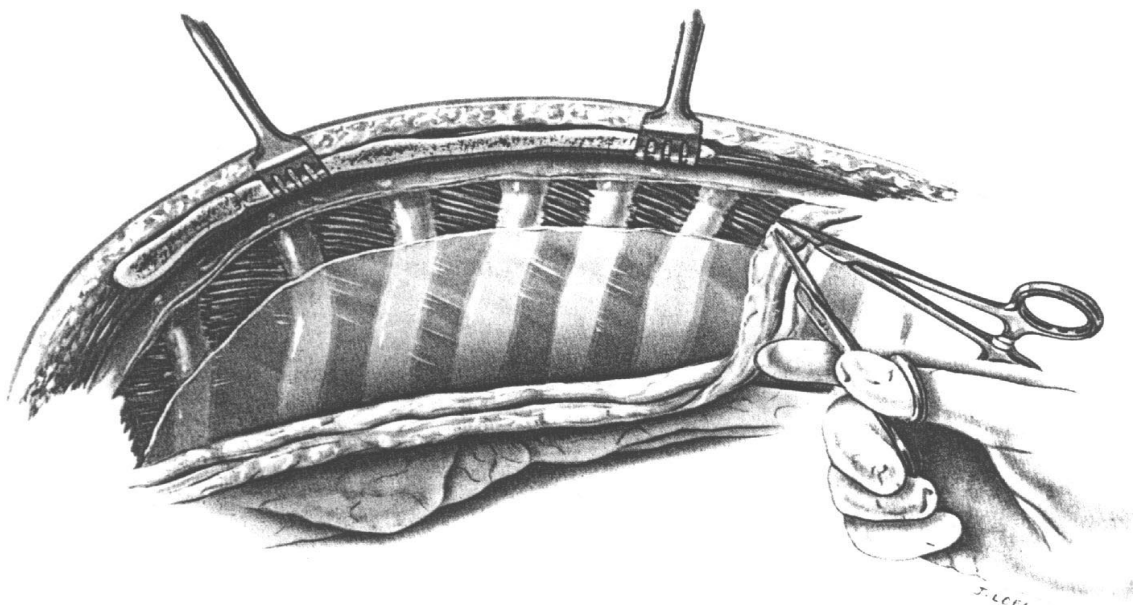


Abbildung 4

Die drei die IMA-Präparation illustrierenden Abbildungen sind dem Bericht 'CHANGING ROLE OF THE INTERNAL MAMMARY ARTERY IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING' von Delos M. Cosgrove III, MD (Cleveland, Ohio) und Alfred J. Tector, MD (Milwaukee, Wisconsin), bereitgestellt von der Firma Ethicon, entnommen

Nach abgeschlossener Präparation der IMA erfolgte wie bei Patienten der Gruppe 1 der Anschluß an die Herz- Lungen-Maschine (Sarns S-9000) mit der arteriellen Kanülierung im Bereich der Umschlagsfalte des Pericards der ventralen Aorta ascendens sowie venös mittels zweistufiger Kanüle in den rechten Vorhof und die Vena cava inferior.

Bei allen 60 Studienpatienten wurden Nicht-Heparin-beschichtete Kanülen der Firma Stöcker verwendet, die Aortenkanüle mit einem Außendurchmesser von 6,5 mm und die venöse Kanüle mit 36/50 French Innendurchmesser. Die Primärfüllung der Herz- Lungen-Maschine erfolgte standardmäßig mittels Ringer Lactat 1750 ml, 20 ml NaHCO₃ und 250 ml Gelafundin. Nach Sicherung aller Kanülen Start der Herz-Lungen-Maschine und nach Erreichen des errechneten Sollfluß von 100% (CI 2,4) erfolgte eine erste mäßiggradige Blutstromunterkühlung auf 30°C. Die Oxygenierung des Blutes erfolgte jetzt durch den Kapillaroxygenator der Herz-Lungen-Maschine, so daß die Beatmung über den Tubus durch den Anästhesisten eingestellt werden konnte. Zur Entlastung des linken Ventrikels wurde außerdem über die rechte obere Pulmonalvene ein Katheter über den linken Vorhof in den linken Ventrikel eingeführt. Nach seiner Sicherung weitere Blutstromunterkühlung auf knapp unter 27°C, wodurch in der Regel spontan Kammerflimmern ausgelöst wurde. Wenn dieses nicht spontan der Fall gewesen sein sollte, erfolgte eine elektrische Induktion von Kammerflimmern. Parallel zu den genannten operativen Tätigkeiten am Thorax wurde ein ausreichend langes Stück Vena saphena magna, welches als Bypassmaterial dienen sollte, präpariert. Bei Patienten der Gruppe 1 erfolgte nunmehr die Anfertigung aller Anastomosen zwischen Bypassmaterial (Venen) und zu versorgenden Koronargefäßen (sogenannte periphere Anastomosen). Bei jeder Anastomose erfolgte eine

Querabklemmung der Aorta, wobei die Aorta ascendens unterhalb der arteriellen Kanülierungsstelle für maximal 15 Minuten abgeklemmt wurde. Der Kardiotechniker hob während dieser Zeit die Blutstromtemperatur auf 30°C an, um die Rewarming-Zeit nach Fertigstellung aller Bypasse und damit die Bypasszeit kurz zu halten. Kurz vor Öffnung der Aortenklemme erneute Absenkung der Temperatur auf 27°C. Das (bei mehreren Anastomosen) so bezeichnete intermittierende Clamping nutzt die Ischämietoleranz des Herzens bei erniedrigter initialer Blutstromtemperatur, um die Anastomosen möglichst in Bluttrockenheit anfertigen zu können. Nach einer mindestens 5 minütigen hypothermen Zwischenperfusion erfolgte dann ggf. eine weitere Anastomose. Dieser Schritt der OP unterblieb bei der letzten peripheren Anastomose, vor dessen Fertigstellung bereits das Rewarming eingeleitet wurde. Zum Anfertigen der proximalen (aortalen) Anastomosen während des Rewarming wurde ein Teil der ventralen Aorta ascendens wiederum ausgeklemmt (Seitenausklammung) und nach entsprechender Anzahl von Stanzungen alle Bypasse aortal vernäht. Nach Feststellung der Bluttrockenheit, Erreichen einer Körperkerntemperatur von mindestens 34°C, Sicherstellung eines suffizienten Herzrhythmus (eventuell Terminierung des Kammerflimmerns mittels Defibrillation), Entfernung der Linksdrainage und Wiederaufnahme der Beatmung durch den Anästhesisten konnte das schrittweise Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine durch Reduzierung des Flow sowie der Thoraxverschuß erfolgen. Das Vorgehen bei Patienten der Gruppe 2 war weitgehend identisch, nur wurde hier nach Anlage aller distalen Anastomosen mit Venenmaterial, wie bei Gruppe 1 beschrieben, zunächst die Anastomose zwischen IMA und Koronararterie und erst dann die proximalen venösen Anastomosen gefertigt. Während der Anfertigungszeit der proximalen venösen Anastomosen wurde also bereits das Koronargefäßgebiet, an welches die IMA angeschlossen wurde, mit zusätzlichem Blut versorgt. Postoperativ wurden alle Patienten intensivmedizinisch überwacht und für einige Stunden nachbeatmet.

Dabei wurde folgende Basisdiagnostik der Hämodynamik durchgeführt (Angabe jeweils mit Normalwerten):

Herzfrequenz (HR):	70 - 90 Schläge/min
Arterieller Mitteldruck (AP):	70 - 100 mmHg
Rechter Vorhofdruck (RAP):	6 - 12 mmHg
Pulmonalkapillärer Druck (PCWP):	8 - 15 mmHg
Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP):	15 - 25 mmHg
Herzzeitvolumen (HZV):	> 4,0 l/min
Cardiac Index (CI):	> 2,5 l/min x m ²
Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂):	> 50 - 55 % bei Hb > 8,0 g/dl

Rechnerisch ermittelt und zur Therapieüberwachung eingesetzt wurden:

Peripherer Gefäßwiderstand (TPR):	800 - 1200 dyn sec cm ⁻⁵
Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR):	< 200 dyn sec cm ⁻⁵

2.3. Verwendete Ischämieparameter

2.3.1. Creatin - Kinase (EC 2.7.3.2)

Da die Creatin-Kinase sowohl bei Schädigungen der Herzmuskulatur, als auch bei Schädigungen der Skelettmuskulatur z.B. bei sportlicher Betätigung, Trauma, Muskelkrämpfe, i.m. Injektionen und sogar bei metastatischen Leber- und Magenerkrankungen sowie Darminfarkten (aufgrund der in ihnen vorkommenden CK-BB und MiMi Isoenzyme) erhöhte Werte zeigt, kann es nur als unspezifischer Marker für Herzmuskelschädigungen angesehen werden.

2.3.2. Creatin - Kinase, Isoenzym MB

CK-MB kommt anteilig mit ca. 1-3% im Skelettmuskel und mit einem Anteil von ca. 10-30% im Herzmuskel vor. Eine intra-op. Skelettmuskelverletzung, wie sie bei der Präparation der IMA entlang der Brustwand immer vorkommt, kann somit einen postoperativ bestimmten CK-MB-Wert verfälschen. Daraus folgt

eine reduzierte Spezifität der CK-MB-Bestimmung im Rahmen eines möglichen perioperativen Herzinfarktes. Aufgrund der Tatsache, daß die Halbwertszeit der CK-MB nur 12 Stunden beträgt und üblicherweise nach ca. 48 Stunden auf den Normalwert abgefallen ist, kann dieser Wert nur in einem sehr kurzen Fenster effektiv als Schädigungsparameter des Herzens verwendet werden.

2.3.3. Troponine

Troponine sind Regulatorproteine in der quergestreiften Muskulatur. Troponin T bindet den 3-Proteinkomplex (Troponin T, I und C) an Tropomyosin, wobei Tropomyosin in den Vertiefungen der Actinfilamente, die aus einer Doppelhelix bestehen, liegt. Es wird angenommen, daß Tropomyosin zur Stabilisierung des Actinfilaments dient und bei Ca-Einstrom seine Lage ändert, um die Interaktion von Myosin und Actin zu ermöglichen. Troponin I verhindert die Koppelung von Actin und Myosin, indem es die Actomyosin-ATPase hemmt. Mit Calcium gebundenes Troponin C reduziert die Inhibierung der Actin-Myosin Interaktion und wirkt somit entgegen dem Troponin I. Aufgrund der sehr festen Einbettung der Troponine in den kontraktilel Apparatur sind ihre Plasmaspiegel sehr niedrig. Aufgrund ihrer nach Myokardschädigung sehr schnellen (3-5h) und dann kontinuierlichen Freisetzung über mehrere Tage ist ein gewisser Cytosolspiegel anzunehmen (Katus et al. 1991). Dabei zeugt nach heutiger Annahme ein schneller, aber kurzer Troponinnachweis von geringerer, ein längerer, quasi plateauformiger Nachweis von Troponin von struktureller Disintegrität und somit irreversibler Schädigung der Myokardzelle. Troponin T hat drei Isoformen, die auch im Skelettmuskel nachgewiesen werden können. Immunassays, die auf polyklonalen Antikörpern beruhen, zeigten in der Regel eine Crossreaktivität von ca. 1-3% zwischen Herzmuskel- und Skelettmuskeltroponin T (Anderson PA et al.1991). Bei neueren Kits beträgt die Crossreaktivität deutlich unter 1%. Troponin I liegt nach heutigem Forschungsstand beim Menschen nur in Myocardzellen vor und ist daher bezüglich myokardialer Verletzungen hochspezifisch (Adams et al. 1994).

2.4. Verwendete Methoden

2.4.1. Creatin-Kinase

Die Aktivität der Creatin-Kinase wurde mittels Vitros CK-Analyseplättchen von Johnson und Johnson Clinical Diagnostics bestimmt, wobei während der Inkubation ein Farbstoff gebildet und die damit verbundene Veränderungsrate der Reflexionsdichte bei 670nm gemessen wird (Mehrpunkt-Kinetiktest) (Methodenbeschreibung Vitros CK-Analyseplättchen 1996). Der Test ist an der deutschen Standardmethode kalibriert (Bergmeyer et al. 1972).

2.4.2. Creatin-Kinase, Isoenzym CK-MB

Ebenfalls von Johnson und Johnson Clinical Diagnostics stammt das Analyseverfahren für das MB-Isoenzym der Creatin-Kinase. Es handelt sich um einen Test auf Basis des Immuninhibitionsverfahrens, wobei auch bei diesem während der Inkubation ein Farbstoff entsteht, dessen Reflexionsdichte bei gleicher Wellenlänge (670nm) gemessen wird. Bekanntermaßen bewirken die für die Probengewinnung verwendeten Litium-Heparin Blutsammelgefäße eine Verringerung der CK-MB-Ergebnisse um 2-4 U/l.

2.4.3. Troponin T

Troponin T wurde mittels des Troponin T STAT Elecsys® Immunoessays von Boehringer Mannheim gemessen. Er verwendet zwei monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen humanes kardiales Troponin T gerichtet sind. Diese bilden mit Troponin T einen Sandwichkomplex, welcher in der Inkubationsphase mittels Streptavidin-beschichteter Mikropartikel an eine Festphase gebunden wird. Nach Entfernung der ungebundenen Substanzen kann durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenz-Emission induziert und mittels Photomultiplier gemessen werden. Die Sensitivität des Tests beträgt 0,01ng/ml und die Spezifität durch die im Test verwendeten monoklonalen Antikörpern mit folgenden Kreuzreaktionen:

h-Skelettmuskel Troponin T: 0,001%, h-Skelettmuskel Tropomyosin 0,001%.
(h = humanes)

2.4.4. Troponin I

Der verwendete Troponin I Test ist durch Entwicklung von G. Bodor, S. Porter, Y. Landt und J. Ladenson entstanden (Bodor et al. 1992). Der Elisa Test verwendet monoklonale Antikörper der Maus und ist hoch spezifisch für kardiales Troponin I mit einer Kreuzreaktivität zu Skelettmuskel-Troponin I von <0,1%. In unserer Klinik wird die routinemäßige Testung von Troponin I zusätzlich zu Troponin T nicht mehr durchgeführt.

2.5. Studiensetting

Alle u.g. Blutentnahmen erfolgten durch direkte Punktion einer Vene, um Verdünnungseffekte wie z.B. bei Entnahme aus zentralvenösen Kathetern sicher auszuschließen. Weitere Infusionen am Abnahmeort lagen ebenfalls nicht vor. Die Blutentnahmen erfolgten in ein mit Litium-Heparinat gefülltes Standardblutentnahmeröhrchen und wurden sofort in unser Krankenhauslabor zur weiteren Analyse transportiert. Die Enzyme CK und CK-MB wurden zu jeder Zeit sofort, die Troponin-Werte bei nächtlichen Blutentnahmen nach Zentrifugieren und Einfrieren des Serums bei mindestens -17°C am darauffolgenden Tag bestimmt.

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Blutentnahmen wurden zu folgenden Zeiten durchgeführt:

1. Blutentnahme: 1 h prä-OP, noch vor Narkoseeinleitung
2. Blutentnahme: 0 h. Zeitpunkt der letzten Wiedereröffnung der Aorta nach Durchführung aller distaler Anastomosen, also bezogen auf Gruppe 1 vor Anlage der proximalen Anastomosen und bezogen auf Gruppe 2 nach Anfertigung der IMA-Anastomose und Freigabe der Perfusion durch die IMA

und vor Anlage der proximalen Anastomosen der ggf. zusätzlich gelegten Venenbypasse.

3. - 7. Blutentnahme: 6 h, 12 h, 24 h, 48 h und 72 h nach Zeitpunkt 0 h.

Zusätzlich zu den Blutentnahmen wurden präoperativ, einen Tag und 7 Tage postoperativ EKG's angefertigt und auf Veränderungen analysiert sowie alle postoperativen Besonderheiten, im speziellen Herzrhythmusstörungen oder verlängerte Intubationszeiten z.B. bei Gasaustauschstörungen dokumentiert.

3. Befunde

3.1. Allgemeine perioperative Daten und Befunde

Die mittlere Anzahl der angelegten Bypasse betrug für Gruppe 1: 2,6 und für Gruppe 2: 2,9 Bypasse. Die dafür notwendige Ischämiezeit im Rahmen der Anfertigung der distalen Anastomosen betrug für Patienten der Gruppe 1 21,2 und für Patienten der Gruppe 2 25,5 Minuten.

Bei Betrachtung der Ischämiezeit pro gefertigte distale Anastomose ergibt sich für die venösen Anastomosen bei Gruppe 1 eine mittlere Zeit von 8,15 Minuten und bei Gruppe 2 von 8,5 Minuten. Die IMA-Anastomose bei Patienten der Gruppe 2 war im Mittel mit 9,6 Minuten deutlich länger. Die Zeit der extrakorporalen Zirkulation (Bypasszeit) war in beiden Gruppen im wesentlichen gleich: 78,4 und 79,9 Minuten bezogen auf Gruppe 1 und 2.

Die wichtigsten Rahmen-OP-Daten sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

	Gruppe 1 (ohne IMA)	Gruppe 2 (mit IMA)
Mittlere Bypasszeit (min)	78,4	79,9
Mittlere Ischämiezeit (min)	21,2	25,5
Mittlere Anzahl der Bypasse (min-max)	2,6 (1-4)	2,9 (2-4)
Mittlere Ischämiezeit pro Venen-Anastomose	8,15	8,5
Mittlere Ischämiezeit pro IMA-Anastomose	---	9,6

Tabelle 2

In der folgenden Tabelle 3 sind alle postoperativ neu festgestellten EKG-Veränderungen aufgeführt.

Bei einem Patienten der Gruppe 2 (mit IMA) traten kombiniert eine neue T-Negativierung sowie ST-Streckenveränderung und bei einem zweiten Patienten

der gleichen Gruppe kombiniert neue Q-Zacken und eine T-Negativierung auf, so daß es bei insgesamt 7 Patienten der Gruppe 2 zu postoperativen EKG-Veränderungen gekommen war. In Gruppe 1 ist es nur bei 3 Patienten zu einer neuen T-Negativierung gekommen.

	Gruppe 1 (ohne IMA)	Gruppe 2 (mit IMA)
Q-Zacken	0	1
T-Negativierung	3	6
ST-Streckenveränderung	0	2

Tabelle 3

Die Rate der postoperativen Komplikationen war sehr gering. Die Klinikletalität beider Gruppen betrug 0%.

Die in der Tabelle 4 aufgeführten drei Patienten mit postoperativer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern konnten mittels Gabe eines Digitalispräparates und Verapamil in einen normfrequenten Sinusrhythmus überführt werden.

Zwei Patienten aus Gruppe 2 haben jeweils wenige Stunden nach Operationsende Kammerflimmern erlitten. Die zu diesem Zeitpunkt noch nachbeatmeten Patienten konnten bereits wenige Sekunden nach dem Rhythmusereignis mittels Defibrillation in einen Sinusrhythmus konvertiert werden.

Ein Patient aus Gruppe 1 mit Gasaustausstörung mußte aufgrund der pulmonalen Situation für insgesamt 6 Tage postoperativ intensivmedizinisch behandelt werden. Dabei zeigte sich die kardiale Situation zu jeder Zeit stabil.

Zwei Patienten erlittenen perioperative Insulte. Nach Ausschluß einer intracerebralen Blutung mittels CCT und anschließender therapeutischen Heparin-gabe zeigten sich die typischen klinischen Zeichen des erlittenen Insults bei beiden Patienten nach wenigen Tagen praktisch rückläufig. Eine bei Herzoperationen gefürchtete nicht-kardiale Komplikation ist die postoperative Darmatonie. Ischämisch bedingt sind sie sehr selten, aber mit hoher Letalität verbunden. Dabei scheint eine lange Bypasszeit mit einem größeren Risiko für früh postoperative abdominelle Probleme einher zu gehen (Simic et al. 1996). Bei dem in der Tabelle erwähnten Patienten aus Gruppe 2

handelte es sich um eine konservativ erfolgreich behandelte postoperativ verlängerte Darmatonie.

Eine Zusammenfassung der perioperativen Komplikationen kann der folgenden Tabelle 4 entnommen werden:

	Gruppe 1 (ohne IMA)	Gruppe 2 (mit IMA)
Tachyarrhythmia absoluta	2	1
Kammerflimmern	0	2
Gasaustauschstörung	1	0
Darmatonie	0	1
Insult	1	1
Klinikletalität	0	0

Tabelle 4

3.2. Zeitverlauf der einzelnen Ischämieparameter

3.2.1. Creatin-Kinase (CK)

CK-Werte, ohne IMA

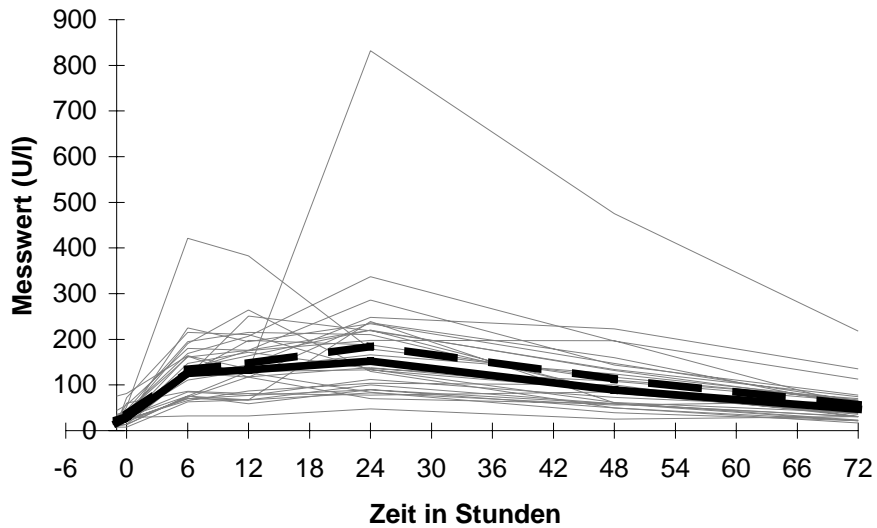


Abbildung 5

CK-Werte, mit IMA

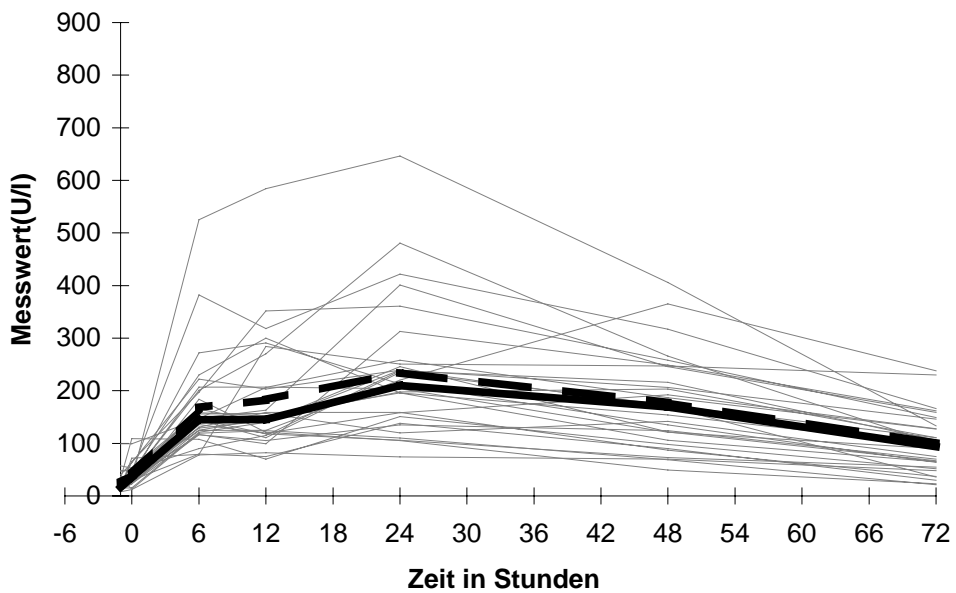


Abbildung 6

Legende zu Abbildungen 5 und 6:

Messwert: CK (Creatin-Kinase): Referenzbereich Männer: 10-80 U/l, Frauen: 10-70 U/l

_____ Patientenwertekurve

_____ Median

___ ___ Mittelwert

Nach einem Myokardinfarkt liegt das Maximum der Gesamt-CK im Serum in der Regel zwischen 16 - 36 h nach Ereignis vor. Eine Normalisierung tritt nach 3 - 6 Tagen ein.

Bis auf eine Ausnahme in der Gruppe ohne IMA hatten alle Studienpatienten einen pathologischen Gesamt-CK Wert zum Meßzeitpunkt 24h. Bei Meßzeitpunkt 48h fanden sich noch 19 pathologisch erhöhte Werte in Gruppe 1 und 26 in Gruppe 2. Bei 72h tritt in Gruppe 1 mit noch 3 Patienten mit pathologischen Werten praktisch der Ausgangszustand ein, während in Gruppe 2 noch 18 Patienten pathologische Gesamt-CK Werte haben. Dabei sind die gemessenen Werte im Mittel bei den Patienten, die Komplikationen während der Krankenhausaufenthaltsdauer hatten, nicht höher als bei den Patienten ohne Komplikationen. Statistisch ergeben sich für die Zeitpunkte 24, 48 und 72 h, bezogen auf die Höhe der gemessenen Werte, in beiden Gruppen signifikante Unterschiede. Diese lassen sich in sofern verstehen, als es bei der Präparation der IMA entlang der Brustwand auch immer zur Verletzung der Intercostalmuskulatur kommt, so daß auch CK-MM (Skelettmuskeltyp) in das Blut freigesetzt und im Rahmen der Gesamt-CK Bestimmung mit erfaßt wird.

Die folgende Tabelle faßt die o.g. Ergebnisse zusammen, wobei die statistischen Signifikanzen mittels Mann-Whitney Test ermittelt wurden:

Meßzeitpunkt	Gesamt-CK: Anzahl der pathologischen Werte in Klammern: Mittelwert (U/I)		Stat. Signifikanz
	Gruppe 1	Gruppe 2	
1 h präoperativ	0 (21)	1 (25)	nein
0	2 (33)	2 (41)	nein
6	21 (134)	29 (168)	nein
12	24 (147)	28 (183)	nein
24	29 (185)	30 (234)	$p \leq 0,05$
48	19 (113)	26 (177)	$p \leq 0,001$
72	3 (56)	18 (100)	$p \leq 0,001$

Tabelle 5

3.2.2. CK-MB (Creatin-Kinase Isoenzym MB)

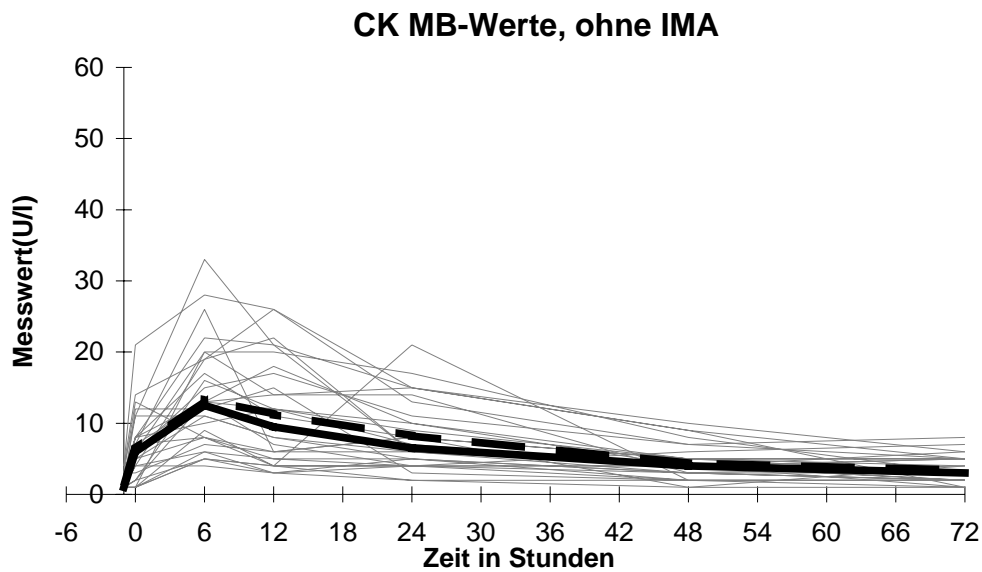


Abbildung 7

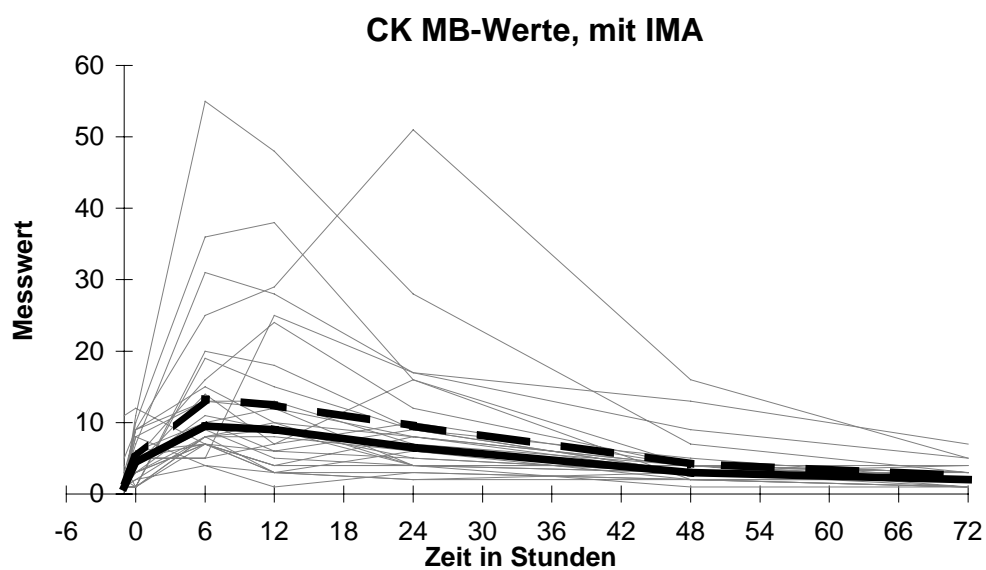


Abbildung 8

Legende zu Abbildungen 7 und 8:

Messwert: CK-MB (CK-Isoenzym MB): Referenzbereich: <10 U/l

_____ Patientenwertekurve

_____ Median

_____ Mittelwert

Das Isoenzym CK-MB hat sein Maximum ca. 12 - 18 Stunden nach abgelaufenem Myocardinfarkt. In der Regel wird ein CK-MB Anteil von >6% der

Gesamt-CK für den Nachweis eines Herzinfarkts gefordert. Werte größer als 20% der Gesamt-CK sind verdächtig durch andere CK Isoenzyme oder durch Makro-CK vorgetäuscht zu werden. Erhöhte CK-MB Werte finden sich im untersuchten Patientengut zum Zeitpunkt 6h nach OP nur bei 19 Patienten der Gruppe 1 und bei 15 Patienten der Gruppe 2. Bei 72h finden sich die CK-MB Werte aller Patienten wieder innerhalb des Normbereichs. Auch bei diesem Enzymwert findet sich keine Korrelation von bestimmten Werten des Enzyms zu Komplikationen peri- und postoperativ.

In folgender Tabelle findet sich eine Zusammenstellung der oben beschriebenen Daten.

Meßpunkt	Gesamt-CK-MB: Anzahl der pathologischen Werte in Klammern: Mittelwert (U/l)		Stat. Signifikanz
	Gruppe 1	Gruppe 2	
1 h präoperativ	0 (1,8)	1 (1,9)	nein
0	6 (6,3)	3 (5,1)	nein
6	19 (13,4)	15 (13,3)	nein
12	15 (11,2)	13 (12,4)	nein
24	11 (8,2)	8 (9,6)	nein
48	1 (4,4)	1 (4,2)	nein
72	0 (3,4)	0 (2,5)	nein

Tabelle 6

3.2.3. Troponin T

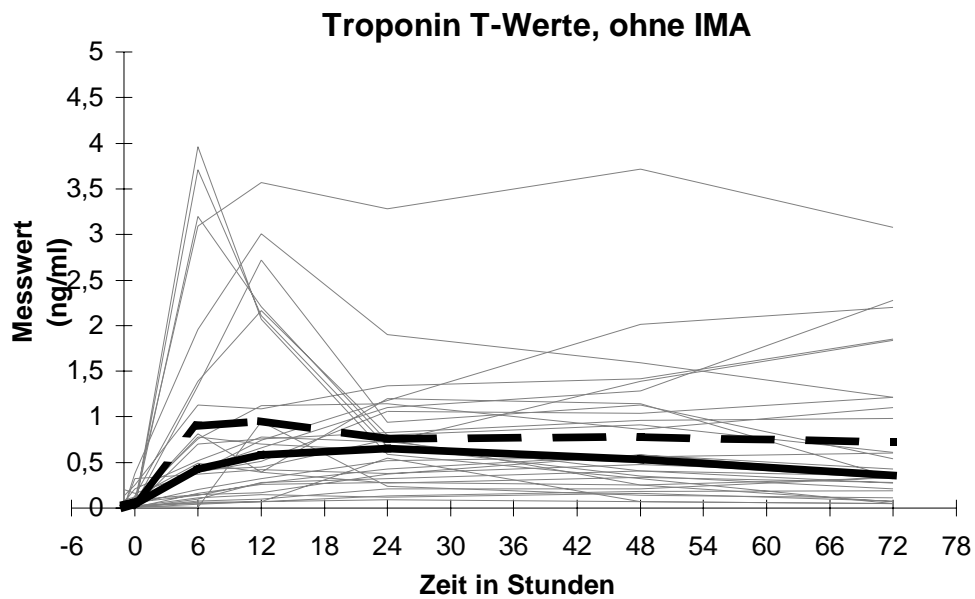


Abbildung 9

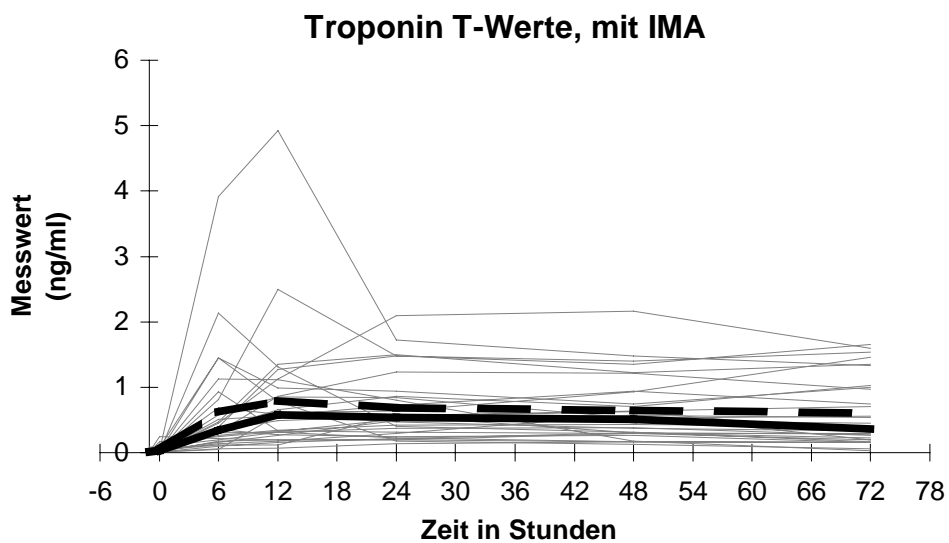


Abbildung 10

Legende zu Abbildungen 9 und 10:

Messwert: Troponin T: Referenzbereich: <0,1 ng/ml

_____ Patientenwertekurve

_____ Median

_____ Mittelwert

Troponin T steigt aufgrund des wahrscheinlich vorliegenden Cytosolspiegels (s.o.) nach Myokardinfarkt bereits nach ca. 3 Stunden an und ist noch bis ca. 2 - 3 Wochen später erhöht messbar. Bereits zum Zeitpunkt 6h haben 24 Patienten der Gruppe 1 und 27 Patienten der Gruppe 2 pathologische Troponin T-Konzentrationen. Bei 24h sind es entsprechend 29 und 30 und bei 72h entsprechend 25 und 28 Patienten. 5 Patienten der Gruppe 1 hatten im Verlauf der Messungen kontinuierlich ansteigende Werte, wobei 2 Patienten davon bereits pathologische Werte zum Meßzeitpunkt eine Stunde präoperativ hatten, ohne allerdings dafür ein klinisches Korrelat präoperativ zu zeigen, wie z.B. pectanginöse Beschwerden oder Dyspnoe. Einer der beiden letztgenannten Patienten hatte postoperativ eine neu aufgetretene T-Negativierung im EKG nachweisbar, der zweite Patient als Komplikation eine Tachyarrhythmia absoluta. Die drei anderen der 5 oben genannten Patienten der Gruppe 1 hatten sowohl klinisch einen völlig unauffälligen Verlauf als auch im postoperativen EKG keine Veränderungen nachweisbar gegenüber dem präoperativen EKG.

In Gruppe 2 zeigte sich eine noch deutlichere Dynamik der Troponin T Werte. Vor OP lagen alle Werte im Normbereich, zum Zeitpunkt 0 hatten 2 Patienten leicht erhöhte Troponin T-Werte (0,24 und 0,17), aber zum Zeitpunkt 6 Stunden postoperativ hatten bereits 27 Patienten pathologische Werte. Zum Zeitpunkt 24 und 48 h hatten alle Patienten pathologische Werte, gefolgt von 28 Patienten bei 72h.

Die Daten bezüglich Troponin T im Vergleich von Gruppe 1 zu Gruppe 2 zeigt zusammenfassend die folgende Tabelle:

Troponin T: Anzahl der pathologischen Werte in Klammern: Mittelwert (ng/ml)			
Meßzeitpunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Stat. Signifikanz
1 h präoperativ	2 (0,026)	0 (0,014)	nein
0	6 (0,079)	2 (0,041)	nein
6	19 (0,9)	27 (0,62)	nein
12	26 (0,95)	29 (0,79)	nein
24	29 (0,76)	30 (0,67)	nein
48	28 (0,78)	30 (0,64)	nein
72	25 (0,74)	28 (0,61)	nein

Tabelle 7

3.2.4. Troponin I

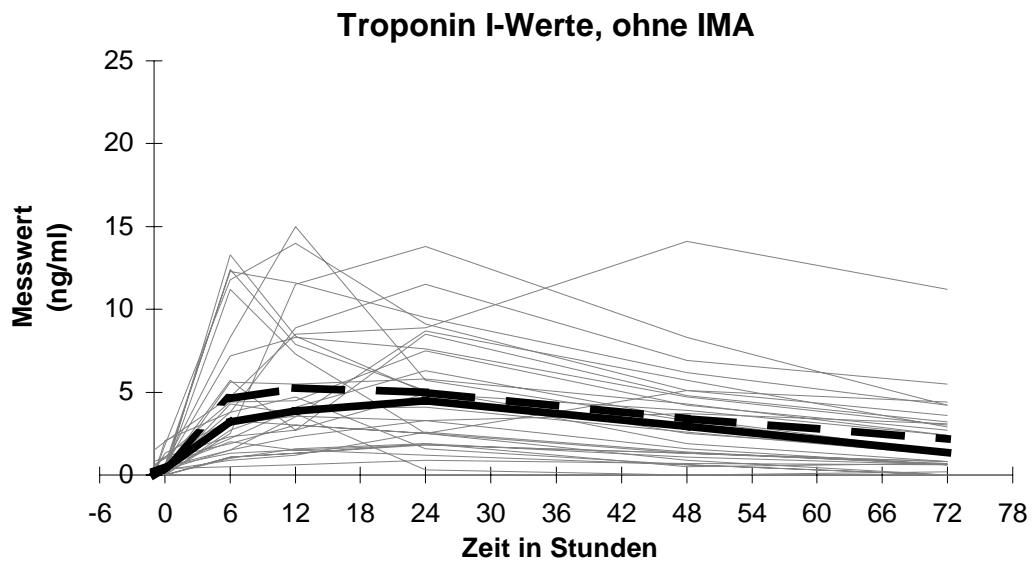


Abbildung 11

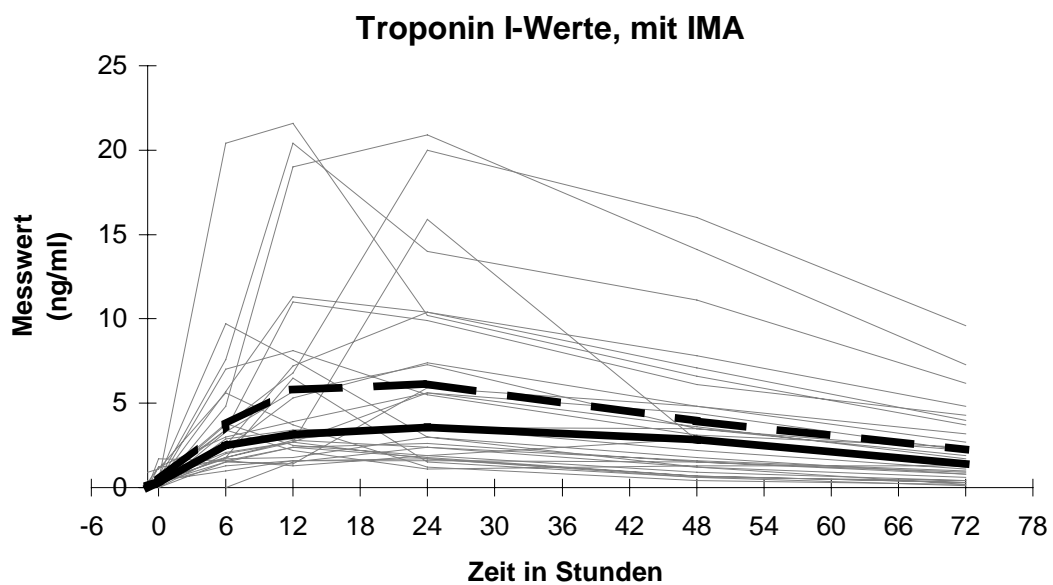


Abbildung 12

Legende zu Abbildungen 11 und 12:

Messwert: Troponin T: Referenzbereich:

_____ Patientenwertekurve

_____ Median

_____ Mittelwert

Troponin I kommt nach heutigem Wissensstand beim Menschen nur in Myocardzellen vor. Im Gegensatz zu den Verläufen von CK-MB und Troponin T hatte kein Studienpatient zum Zeitpunkt 6 Stunden postoperativ erhöhte Troponin I-Werte. Die maximale Anzahl pathologischer Werte wurde zu den Meßzeitpunkten 12 und 24 Stunden erreicht. In Gruppe 1 wiesen jeweils 22 Patienten und in Gruppe 2 21 bzw. 19 Patienten (bei 12 und 24 h) pathologische Troponin I-Werte auf. Zum Meßzeitpunkt 72 Stunden haben noch 11 Patienten der Gruppe 1 und 9 Patienten der Gruppe 2 pathologische Troponin I-Werte. Von den drei Patienten der Gruppe 2 mit den höchsten Troponin I-Werten (>20 ng/ml bei einem Referenzwert von 3,5 ng/ml) im Verlauf, hatten zwei Patienten eine Hauptstammstenose. Der dritte sowie einer der beiden Patienten mit Hauptstammstenose hatten postoperativ nachgewiesene EKG-Veränderungen. Eine Zusammenfassung zeigt die folgende Tabelle:

Meßzeitpunkt	Troponin I: Anzahl der pathologischen Werte in Klammern: Mittelwert (ng/ml)		Stat. Signifikanz
	Gruppe 1	Gruppe 2	
1 h präoperativ	0 (0,16)	0 (0,08)	nein
0	0 (0,56)	0 (0,43)	nein
6	18 (4,59)	16 (3,71)	nein
12	22 (5,26)	21 (5,8)	nein
24	22 (5,0)	19 (6,13)	nein
48	17 (3,4)	16 (3,95)	nein
72	11 (2,15)	9 (2,24)	nein

Tabelle 8

3.3. Postoperative EKG-Veränderungen

Wie unter 3. in Tabelle 3 gezeigt, hatten aus Gruppe 1 drei Patienten und aus Gruppe 2 sieben Patienten postoperative EKG-Veränderungen. Bei der statistischen Auswertung fanden sich für Patienten der Gruppe 2 hochsignifikante Unterschiede: Patienten, bei denen postoperative EKG-Veränderungen aufgetreten waren, wiesen auch die signifikant höheren Ischämieparameter auf.

Zum Zweck der weiteren statistischen Auswertung wurden nunmehr die beiden Meßzeiten untersucht, bei denen sich jeweils die meisten pathologischen Werte fanden. Für CK-MB waren es die Zeitpunkte 6 und 12 Stunden, für Troponin T 24 und 48 Stunden und für Troponin I 12 und 24 Stunden. Die Creatin-Kinase wurde nicht berücksichtigt.

Für Patienten der Gruppe 1 stellt die folgende Tabelle oben genannten Sachverhalt zusammenfassend dar:

Ischämieparameter und Meßzeitpunkt	Mittelwerte der Patienten der Gruppe 1		Signifikanz
	mit postoperativen EKG-Veränderungen (n=3)	ohne postoperative EKG-Veränderungen (n=27)	
CK-MB 6h	15,7	13,1	0,59
CK-MB 12h	9,3	11,4	0,64
Troponin T 24h	0,8	0,7	0,88
Troponin T 48h	0,7	0,8	0,82
Troponin I 12h	5,2	5,3	0,97
Troponin I 24h	5,5	4,9	0,79

Tabelle 9

Für Patienten der Gruppe 2 stellt die folgende Tabelle oben genannter Sachverhalt zusammenfassend dar:

Ischämie- parameter und Meßzeitpunkt	Mittelwerte der Patienten der Gruppe 2		Signifikanz
	mit postoperativen EKG-Veränderungen (n=7)	ohne postoperative EKG-Veränderungen (n=23)	
CK-MB 6h	24,1	10,0	0,002
CK-MB 12h	23,1	9,2	0,003
Troponin T 24h	1,3	0,5	0,000
Troponin T 48h	1,2	0,5	0,000
Troponin I 12h	10,5	4,4	0,01
Troponin I 24h	10,1	4,9	0,03

Tabelle 10

3.4. Bewertung der Werte bei Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose

Patienten mit Hauptstammstenose sind sowohl präoperativ als auch intraoperativ bis zur Freigabe der Perfusion durch die angelegten Bypässe besonders gefährdet. Die linke Koronararterie versorgt bei ausgeglichenem Koronarversorgungstyp bis auf einen kleinen Bezirk der anteroseptalen Wand und des Septums die gesamte linke Herzkammer. Ischämisch bedingte Herzrhythmusstörungen bei Narkoseeinleitung oder OP-Beginn können Reanimationsmaßnahmen oder den notfallmäßigen Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine notwendig machen. Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurde deshalb bei Vorliegen einer Hauptstammstenose in der Regel auf die Verwendung der IMA verzichtet. Um so wichtiger scheint die Analyse der Daten hinsichtlich der Auswirkung einer vorliegenden signifikanten Hauptstammstenose auf den Verlauf der Ischämieparameter zu sein. Signifikante Unterschiede im Verlauf der Ischämieparameter von Patienten mit oder ohne Hauptstammstenose konnten nicht ermittelt werden. In den folgenden beiden Tabellen sind die Auswertungen jeweils für die Gruppen 1 und 2 getrennt dargestellt:

Ischämie- parameter und Meßzeitpunkt	Mittelwerte der Patienten der Gruppe 1		Signifikanz
	mit Hauptstammstenose (n=6)	ohne Hauptstammstenose (n=24)	
CK-MB 6h	13,2	13,5	0,93
CK-MB 12h	12,7	10,9	0,60
Troponin T 24h	0,7	0,8	0,73
Troponin T 48h	0,7	0,8	0,71
Troponin I 12h	4,7	5,4	0,69
Troponin I 24h	5,5	4,9	0,71

Tabelle 11

Ischämieparameter und Meßzeitpunkt	Mittelwerte der Patienten der Gruppe 2		Signifikanz
	mit Hauptstammstenose (n=7)	ohne Hauptstammstenose (n=23)	
CK-MB 6h	21,6	10,8	0,02
CK-MB 12h	19,0	10,4	0,08
Troponin T 24h	0,9	0,6	0,18
Troponin T 48h	0,8	0,6	0,26
Troponin I 12h	8,8	4,9	0,11
Troponin I 24h	8,5	5,4	0,20

Tabelle 12

3.5. Bewertung der Ischämiezeit für die Fertigstellung von distalen Venen- und IMA-Anastomosen

Wie in Tabelle 2 gezeigt, beläuft sich die Gesamt-Ischämiezeit im Mittel für die Patienten in Gruppe 1 auf 21,2 und in Gruppe 2 auf 25,5 Minuten. Daraus ergab sich eine mittlere Ischämiezeit für alle distalen Anastomosen bei Gruppe 1 von 8,15 und für Gruppe 2 von 8,8 Minuten. Nach Aufschlüsselung der Ischämiezeit für Patienten der Gruppe 2 (n=30) für die Zeiten zur Erstellung von venösen und IMA-Anastomosen ergibt sich folgendes Bild:

Mittlere Ischämiezeit (min) aller Anastomosen der Gesamtoperation	Mittlere Ischämiezeit pro venöser Anastomose (min)	Mittlere Ischämiezeit für die IMA-Anastomose (min)
25,5	8,5	9,6

Tabelle 13

Bei Analyse der Daten, ob die Ischämiedauer bei der Erstellung der venösen Anastomosen Einfluß auf postoperative EKG-Veränderungen hat, ergeben sich keine relevanten Ergebnisse. Folgende Graphik zeigt die mittlere Anastomosenzeit zum Verhältnis der postoperativen EKG Veränderungen innerhalb der Studiengruppen:

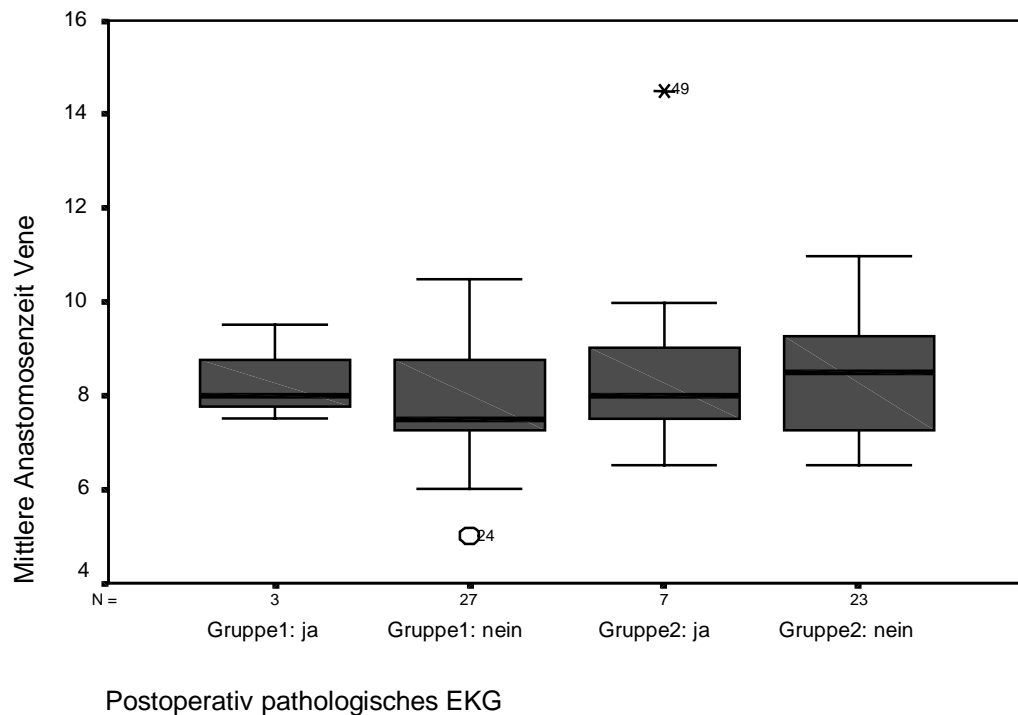


Abbildung 13

Abgesehen von einem nicht signifikanten Unterschied für die Dauer der Ischämiezeit für die Erstellung der IMA und der venösen Bypassanastomosen ist bei Betrachtung der IMA- Anastomosen in Gruppe 2 folgender Unterschied auffällig: Der Mittelwert der Ischämie- oder Anastomosenzeit für die Patienten mit postoperativen EKG Veränderungen beträgt 10,1 Minuten, für die Patienten ohne postoperativen EKG-Veränderungen nur 9,4 Minuten. Nur zwei der Patienten mit EKG Veränderungen hatten gleichzeitig auch eine Hauptstammstenose vorliegen.

Folgende Graphik zeigt die Ischämiezeiten der IMA- Anastomose in Bezug auf das Vorhandensein einer postoperativen EKG-Veränderung. Die Ischämiezeitenunterschiede sind bei einem $p=0,21$ nicht signifikant.

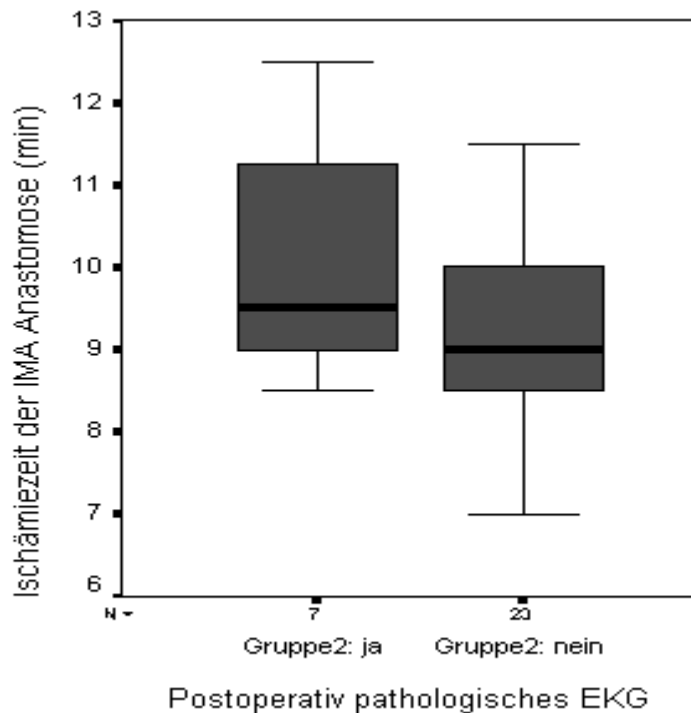


Abbildung 14

3.6. Zusammenfassende Beschreibung der ermittelten Daten

Praktisch alle untersuchten Patienten zeigten nach Bypassoperationen unter Zu-Hilfe-Nahme der Herz-Lungen-Maschine erhöhte Ischämieparameter, die aufgrund der gemessenen Höhe der Werte auf eine Herzmuskelschädigung hindeuteten. Nur bei insgesamt drei von dreißig Patienten der Gruppe 1 und bei sieben Patienten der Gruppe 2 waren diese Herzmuskelschäden postoperativ mittels EKG darstellbar. Nur in Gruppe 2 ließen sich die postoperativen EKG-Veränderungen mit der Höhe der Werte der Ischämieparameter signifikant korrelieren. Kein Patient hatte aufgrund von erhöhten Werten oder postoperativen EKG-Veränderungen klinisch gesehen einen Nachteil erlitten in

dem Sinne, daß eine längere intensivmedizinische Behandlung notwendig war, die Mobilisation verzögert und damit der Klinikaufenthalt verlängert war.

Das Vorliegen einer Hauptstammstenose bei Patienten, bei denen die IMA als Bypass verwendet wurde (Gruppe 2), hatte keinen signifikanten Einfluß auf den Verlauf der Ischämiewerte. Die Länge der Ischämiephase der Patienten aus beiden Gruppen während der Anastomosenerstellung sowohl für Venen- als auch für IMA-Anastomosen hatte keinen signifikanten Einfluß auf postoperative EKG-Veränderungen.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht den Verlauf von 4 unterschiedlich spezifischen Ischämieparametern bei 60 Patienten, die sich zwei unterschiedlichen koronaren Bypassoperation unterzogen haben. Die Hälfte der Patienten wurde mit aortokoronaren Venenbypassen versorgt und bilden Gruppe 1, die Patienten der Gruppe 2 erhielten mindestens eine IMA als Bypassgraft und zusätzlich mindestens einen aortokoronaren Venenbypass. Als Verfahren der Myocardprotektion wurde bei allen Patienten das intermittierende Clamping gewählt, welches bereits weiter oben ausführlich beschrieben wurde. Eine Studie, die speziell ein Patientengut vergleicht, welches entweder mit wenigstens einer IMA oder ausschließlich mit Venengrafts Bypass-versorgt wurde und bei dem als Myocardprotection das intermittierende Clamping genutzt wurde, liegt bislang nicht vor. Die als Myocardprotection angewendete intermittierende Ischämie wird nur noch in wenigen deutschen Herzzentren angewendet, weshalb der direkte Vergleich dieser mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich ist.

Aus rein praktischen Gründen hat das intermittierende Clamping entscheidende Vorteile: Die kardioplegische Lösung wird mittels Kanüle nach Stich durch die ventrale Aorta ascendens appliziert. Potentielle Risiken sind dabei eine Verletzung der gegenüberliegenden Aortenwand von der Gefäßinnenseite her sowie gegebenenfalls Probleme beim Verschluss der Einstichstelle. Vorgehensweisen, die beim intermittierenden Clamping nicht notwendig sind. Ein wesentlicher Nachteil des intermittierenden Clampings ist, daß für jede angefertigte distale Anastomose jeweils ein neues Clamping der Aorta notwendig ist. Hierbei kann es, insbesondere bei arteriosklerotisch veränderter Aortenwand zu Absprengungen von Partikeln kommen, welche dann zu embolischen Komplikationen führen können (z.B. Insulte). Entscheidende Vorteile des Verfahrens mit Kardioplegie sind die Asystolie des Myocards sowie die Möglichkeit, ohne die beim intermittierenden Clamping obligatorische Zwischenperfusion die nächste Anastomose durchführen zu können. Es liegen eine Vielzahl von Studien verschiedener Arbeitsgruppen vor, die sich mit der Sicherheit der verschiedensten kardioprotektiven Verfahren beschäftigt haben.

1986 zeigten z.B. Görlach et al. in einem Vergleich mit 120 Bypassoperierten Patienten, von deren Myocard vor und nach OP Feinnadelbiopsien entnommen wurden, daß Myocardzellen von Patienten, die mit dem Verfahren der intermittierenden Ischämie operiert wurden, elektronenmikroskopisch erhebliche strukturelle Zellschäden aufwiesen. Die Myocardzellen der mit Kardioplegie operierten Patienten wiesen nur leicht bis mittelgradige Strukturschäden auf (Görlach et al. 1986). Daraus wurde geschlossen, daß das Verfahren mit intermittierender Ischämie keine ausreichende Myocardprotektion erreichen kann und die Arbeitsgruppe forderte, dieses Verfahren nicht mehr einzusetzen. Im Gegensatz dazu stellten Taggart et al. 1994 mit dem nun zur Verfügung stehenden Ischämieparameter Troponin T bei normalen elektiven Bypassoperationen fest, daß die Troponinanstiege postoperativ bei Patienten mit intermittierender Ischämie und solchen mit Kardioplegie operierten keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (Taggart et al. 1994). Dabei war bereits ein Patient der Kardioplegiegruppe wegen diagnostiziertem perioperativen Infarkt von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen worden. In einem weiteren Vergleich untersuchten Anderson et al. Ischämieparameter-Unterschiede (Methoden: CK-MB und Troponin T) bei der Anwendung von entweder kalter Blutkardioplegie oder dem intermittierendem Clamping (Anderson JR et al. 1994). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Höhe der gemessenen Troponin T-Werte im Serum. Diese Beispiele belegen, daß es sich bei der hier durchgeführten Methode der Myocardprotektion um eine anerkannt wirksame Methode handelt. Ein weiterer Hinweis dafür ergibt sich aus den gemessenen Ischämieparametern bei Patienten mit Hauptstammstenose. In der Zusammenfassung der Ergebnisse wurde bereits erwähnt, daß die Tatsache des Vorliegens einer signifikanten Hauptstammstenose keinen Einfluß hat auf die Höhe der gemessenen Ischämieparameter. Die Hauptstammstenose ist deshalb als kritisch anzusehen, da sowohl beim Verfahren mit Kardioplegie die Kardioplegielösung über die bestehende Stenose des Stammes der linken Koronararterie intramyocardial verteilt werden muß, als auch beim intermittierenden Clamping, da beim Clamping die Ischämietoleranz der Myocardzellen genutzt wird. Diese Ischämietoleranz wird durch die bereits genannte fünf minütige Zwischenperfusion nach jedem Clamping aufs neue gewährleistet, indem

sauerstoffbeladenes Blut zum Myocard gelangt. Bei vorliegender Hauptstammstenose kann die geflossene Menge Blut zu klein sein und somit bei jeder weiteren Anastomose das Myocard zunehmend ischämisch geschädigt werden. Diese Studie zeigt allerdings, daß die gemessenen Ischämieparameter bei Patienten beider Gruppen mit oder ohne Hauptstammstenose keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Damit ist im Rahmen unserer maximalen Clamping- /Ischämiezeit von 15 Minuten und einer 5 minütigen Zwischenperfusion eine ausreichende Myocardprotection bei Vorliegen einer Hauptstammstenose beim Operationsverfahren mit intermittierendem Clamping belegt.

Alle Studienpatienten wurden unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien in der Reihenfolge der stationären Aufnahme und Operation in die Studie aufgenommen, wobei die Zuordnung zu einer Gruppe präoperativ, aber endgültig erst direkt postoperativ entsprechend der durchgeführten Operation erfolgte. So wurden Patienten, die ursprünglich in Gruppe 2 aufgenommen werden sollten und bei denen die IMA zwar präpariert aber nicht als Bypass verwendet wurde, von der weiteren Studienteilnahme und Auswertung ausgeschlossen. Dieses betraf insgesamt nur einen Patienten.

Ein Patienten-Match zwischen den beiden Gruppen fand nicht statt. Dieses hatte ein etwas älteres Patientengut in Gruppe 1 und eine unausgewogene Geschlechterverteilung in Gruppe 2 zur Folge. Da im untersuchten Patientengut in der Regel Patienten über 70 Jahre Alter kein IMA-Graft erhielten, entspricht diese Verteilung den realen Gegebenheiten.

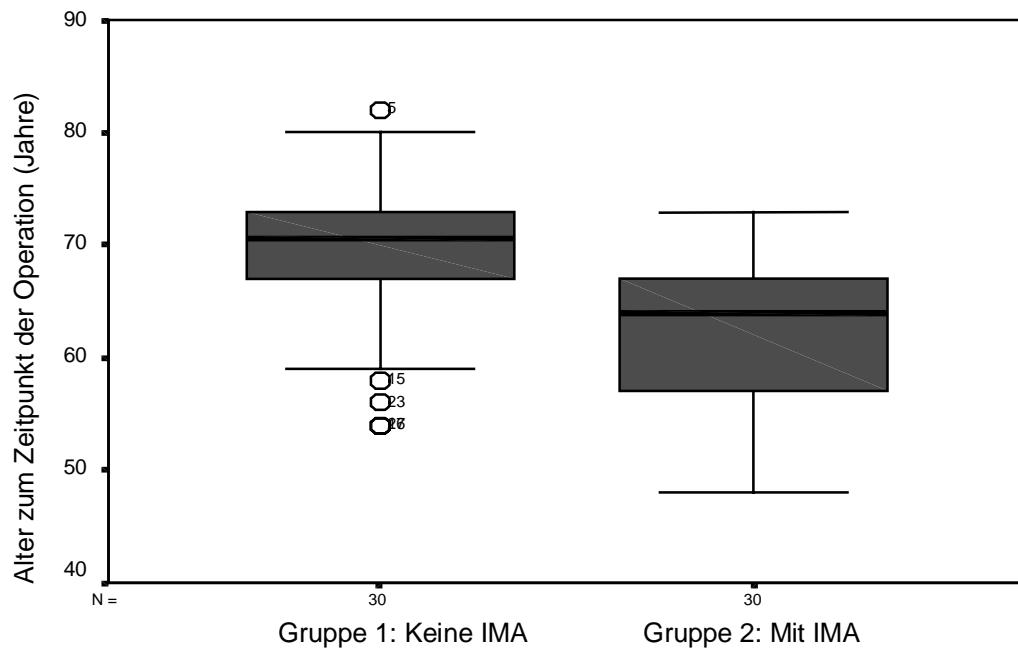


Abbildung 15

Ein signifikanter Unterschied ($p=0,05$) zwischen den beiden Gruppen bestand beim Parameter Ejektionsfraktion (EF). Zur Aufrechterhaltung der Vergleichbarkeit beider Gruppen sind Unterschiede der EF möglichst zu eliminieren, da die EF ein entscheidender Parameter für die perioperative Letalität und für die Langzeitergebnisse ist. Dabei galt eine EF von unter 35% aufgrund einer hohen postoperativen Komplikationsrate bis in die späten 70er Jahre hinein als Kontraindikation für eine aortokoronare Bypassoperation. Bezüglich der perioperativen Letalität bei einer EF kleiner 35% erbrachte die CASS-Studie (Aldermann et al. 1983) 6,9%, Hung ermittelte sogar 12% (Hung et al. 1980). Die Fünfjahresüberlebensrate fällt nach Ergebnissen der CASS-

Studie sowohl bei konservativer als auch nach Revaskularisationsoperation mit schlechter werdender EF ab, mit allerdings deutlichen Vorteilen für die Gruppe der Operierten. In der vorliegenden Studie hatten alle Patienten der Gruppe 1 eine EF von >35% und alle Patienten der Gruppe 2 eine EF von >47%. Keiner der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte also eine als schlecht zu bezeichnende EF, so daß keine großen Unterschiede der Ergebnisse zu erwarten waren.

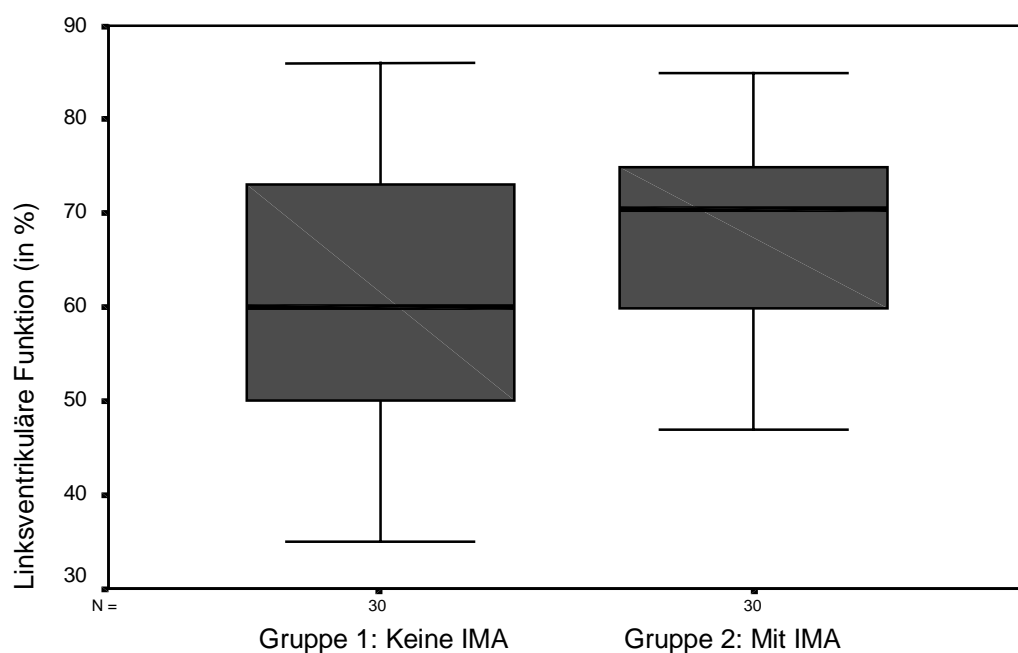


Abbildung 16

Alle bekannten Studien der letzten Jahre, welche die Analyse von Ischämieparametern zum Inhalt hatten, konnten nach Bypassoperationen, die mit Hilfe der Herz-Lungenmaschine durchgeführt wurden, eine postoperative Erhöhung dieser Werte bei praktisch allen operierten Patienten feststellen.

Von den in dieser Studie untersuchten Ischämieparametern ist die Creatin-Kinase, wie bereits weiter oben erwähnt, als unspezifisches Enzym bezüglich einer sicheren Schädigung der Myokardzellen zu werten. Die ermittelten Werte zeigen für die IMA Gruppe signifikant höhere Werte. Der Grund liegt in der an

der Thoraxwand verlaufenden IMA, bei deren Präparation eine Schädigung der intercostal gelegenen (Skelett-)Muskulatur nicht zu vermeiden ist. Somit ist ein erhöhter CK-Wert gegenüber der nicht-IMA Gruppe absolut im Rahmen der Erwartungen. Nach akutem Myokardinfarkt ist in der Regel der maximale Serumspiegel der Creatin-Kinase nach 26 Stunden zu erwarten. In der Gruppe 1 (ohne IMA) traten bei zwei Patienten zum Studienzeitpunkt 6 und 24 Stunden sehr viel höhere Werte als bei den anderen Studienteilnehmern der Gruppe 1 auf: 337 und 832 U/l bei einem Mittelwert aller Patienten von 185 U/l. Ein Meßfehler kann weitgehend ausgeschlossen werden, da auch die Folgewerte erhöht waren. Beide Patienten zeigten sowohl bei den CK-MB als auch bei den Troponinwertbestimmungen keine Auffälligkeiten und auch der jeweilige postoperative klinische Verlauf war bei beiden Patienten völlig unkompliziert. Desweiteren fanden sich bei beiden Patienten keine postoperativen EKG-Veränderungen, so daß die massiv erhöhten CK-Werte nicht von einer relevanten Myocardischämie stammen können. Über die Ursache kann letztlich nur spekuliert werden. Da allerdings der zeitliche Zusammenhang zur Operation besteht, kann z.B. eine Prellung bei der Lagerung des Patienten oder auch die Elektrokoagulation der Pectoralmuskulatur bei der Thoraxöffnung eine Rolle spielen. Anders stellt sich die Situation in der IMA-Gruppe dar. Nur ein Patient hatte einen auffälligen, plateauartigem Verlauf bei CK-Werten um 600 U/l (Mittelwert aller Patienten der Gruppe 2 bei 24h: 230U/l). Bei diesem Patienten lag eine Hauptstammstenose vor und auch das Troponin T und Troponin I zeigten zum Studienzeitpunkt 24h die höchsten in dieser Gruppe gemessenen Werte. Als Komplikation trat bei diesem Patienten noch in der frühpostoperativen Phase einmalig Kammerflimmern auf. Bei diesem speziellen Patienten zeigt die erhöhte CK also mit hoher Wahrscheinlichkeit das mit Hilfe der anderen Ischämieparameter bestätigte ischämische Geschehen bei diesem Patienten richtig an. Aufgrund der bekannten niedrigen Spezifität der Creatin-Kinase bezüglich Herzmuskelschädigungen soll hier allerdings nicht auf weitere Details eingegangen werden.

Bei den Kurvenverläufen der CK-MB der Gruppe 1 ist nur ein Kurvenverlauf auffällig. Bei diesem einen Patienten war es bei ansonsten sehr niedrigen gemessenen Enzymwerten bis max. 5 U/l zum Zeitpunkt 24 h plötzlich zu

einem Anstieg auf 21 U/l gekommen. Da die entsprechenden Troponin-Werte diesem Anstieg nicht entsprechend folgten und der Patient im postoperativen Verlauf völlig unauffällig war, muß hier von einem Meßfehler ausgegangen werden. Gestützt wird die Annahme eines Meßfehlers von der Erfahrung, daß im Rahmen einer Bypassoperation nur CK-MB Erhöhungen von mehr als 12 - 18 Stunden Dauer zusammen mit anderen Hinweisen für das Vorliegen eines perioperativen Infarktes sprechen (Lee und Goldmann 1986). Von 7 Patienten innerhalb der Gruppe mit IMA mit postoperativen EKG-Veränderungen zeigten 5 Patienten die höchsten CK-MB Werte (>20 U/l zum Zeitpunkt 6 oder 12 h) innerhalb des Untersuchungszeitraumes. Die anderen beiden Patienten mit postoperativen EKG-Veränderungen hatten normale CK-MB Werte, aber alle 7 Patienten hatten deutlich erhöhte Troponin-Werte. In der Gruppe ohne IMA hatte von drei Patienten mit postoperativen EKG-Veränderungen nur ein Patient über 3 Untersuchungszeiträume geringfügig erhöhte CK-MB Werte, ein Patient nur einen einzigen erhöhten Wert und der dritte Patient keine pathologischen CK-MB-Werte. Ein völlig anderes Bild ergab sich für diese drei Patienten bei den Troponin-Werten, wobei insbesondere das Troponin I erhöht war. Die Troponine sind also wesentlich sensitiver und spezifischer als die CK-MB (und natürlich die CK), eine Feststellung, welche sich mit allen vorliegenden Studien deckt (Mair, Puschendorf und Michel 1994). Über die eben genannte höhere Spezifität wird allerdings in letzter Zeit heftig diskutiert. Verschiedene Autoren berichten von nicht zusammenpassenden Werten von Troponin T und I bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Nierenversagen und bei Myopathien, welche keinen Anhalt für eine myocardiale Verletzung haben (Mair 1997). Es konnte gezeigt werden, daß es in chronisch geschädigter Skelettmuskulatur zu einer erneuten Freisetzung von Troponin T - wie schon in der fetalen Entwicklungszeit - kommen kann. Im Gegensatz dazu wird Troponin I nicht während der fetalen Entwicklung aus der Skelettmuskulatur freigesetzt. Bis heute hat es keinen einzigen Report über einen erhöhten Troponin I-Wert gegeben, außer bei Herzmuskelschäden.

In dieser Studie zeigen die Ischämieparameter-Verläufe bei den Troponinen 3 typische Verläufe, zu denen jeweils ca. ein Drittel der Patienten zugeteilt werden konnte:

1. Patienten, die im kompletten Untersuchungszeitraum nur leicht erhöhte pathologische Werte zeigen,
2. Patienten, die einen erwarteten Kurvenverlauf mit steilem Anstieg des Troponin und dann - gemäß ihrer Halbwertszeit - raschen Abfall zeigten und
3. Patienten, die im Mittel einen initial nicht so dramatischen Anstieg des Troponin wie die Patienten unter 2. zeigten, im Verlauf aber ein Plateau auf hohem, pathologischen Niveau und zum Teil sogar im Verlauf noch ansteigende Werte zeigten.

Interessanterweise zeigten in der Gruppe mit IMA alle 7 Patienten mit postoperativen EKG Veränderungen und in der Gruppe ohne IMA zwei von drei Patienten mit postoperativen EKG Veränderungen den unter 3. skizzierten Kurvenverlauf. Damit können bisherige Erkenntnisse gestützt werden, wonach es bei praktisch allen Bypassoperationen unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine einen initialen Peak der Troponine gibt, welcher sich aus im Cytosol befindlichem Troponin zusammensetzt und eine ischämische Myocardzellschädigung, aber keine Nekrose der Zellen anzeigt. Erst eine weitergehende Schädigung der Zelle führt dann zur Freisetzung von zusätzlichem Troponin in das Serum, welches an die Myofibrillen gebunden war und nur bei größeren ischämischen Schädigungen der Myocardzelle oder sogar Zelltod freigesetzt wird.

Der Patient aus Gruppe 1 mit postoperativen EKG Veränderungen (neue T-Negativierung), aber ohne Plateau der Troponinwerte, hatte den unter 2. geschilderten Kurvenverlauf.

Als Beispiel für die oben genannten Troponinwert-Verläufe soll folgendes Diagramm von einem Patienten dienen, dessen postoperatives EKG eine neue T-Negativierung aufwies.

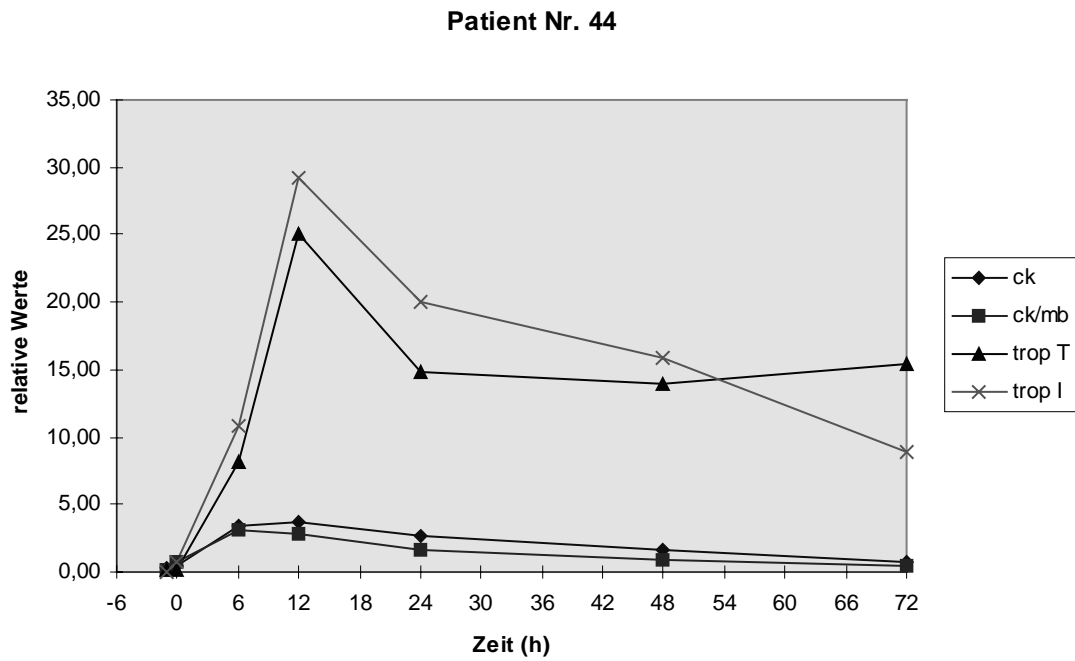


Abbildung 17

Im Gegensatz dazu im folgenden ein Diagramm von einem Patienten mit kardial völlig unkomplizierten und auch bezüglich der Ischämieparameter erwarteten Verlauf:

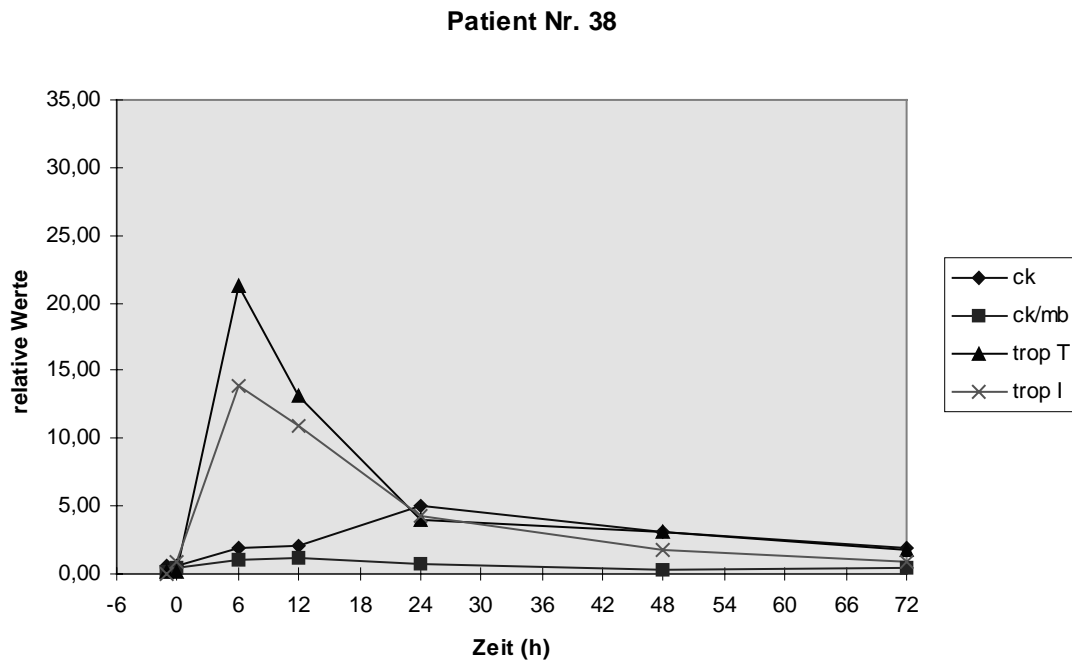


Abbildung 18

Beide Patienten entstammen der Gruppe 2 (mit IMA). Die Werteachse ist mit 'relative Werte' beschriftet, wobei die eigentlichen Meßwerte zum Zwecke der besseren Darstellung jeweils durch den obersten Referenzwert der Methode geteilt wurden.

Der Vollständigkeit wegen im folgenden ein Diagramm eines Patienten der Gruppe 1 mit wie oben geschildertem flachen Kurvenverlauf der untersuchten Ischämieparameter:

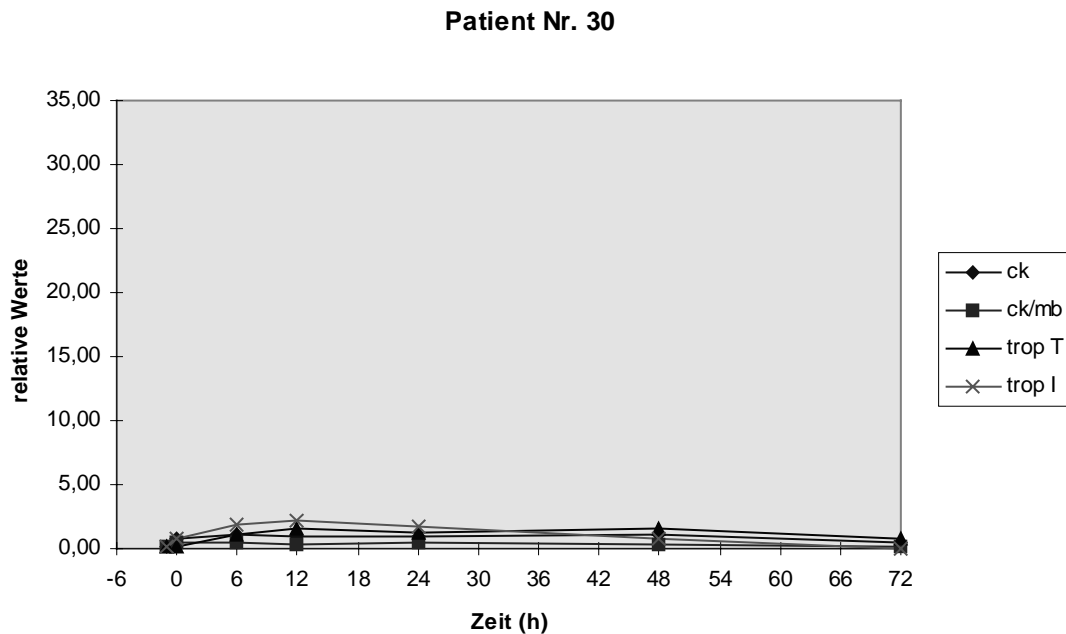


Abbildung 19

Nicht bestätigen können wir aus unseren Ergebnissen Erkenntnisse einer Studie von Mair et al., wonach Troponin I-Werte nach Bypassoperationen bei einem Peakwert von über 3,7 ng/ml oder >3,1 ng/ml 12 h nach OP oder > 2,2 ng/ml 24 h nach OP einen Myocardinfarkt mit hoher Wahrscheinlichkeit anzeigen (Mair, Larue et al. 1994). In unserer Studie zeigten die Patienten mit postoperativen EKG-Veränderungen maximale Troponin I-Werte von 4,3 - 8,7 ng/ml bei den Patienten der Gruppe 1 und 3,55 - 20,9 ng/ml in der Gruppe 2. Bei Studienpatienten ohne postoperative EKG-Veränderungen fanden sich folgende mittlere Troponin I-Werte in Gruppe 1: 5,0 ng/ml und Gruppe 2: 6,13 ng/ml.

Zu bedenken ist allerdings die bereits in der Einleitung genannte unterschiedliche Operationstechnik, die auch bei den Bypassoperationen der Patienten der Studie Mair gegenüber unseren operierten Patienten besteht: anstelle des von uns angewendeten intermittierenden Clamping wurde hier die Myocardprotektion mittels einer modifizierten St. Thomas Kardioplegielösung sowie mittels zusätzlicher topischer Kühlung des Myocards durchgeführt.

Gerade unter dem oben genannten Aspekt der elektronenmikroskopisch nachgewiesenen stärkeren Myocardschädigung bei intermittierendem Clamping könnten unsere im Mittel höheren Troponin I Werte prinzipiell ebenfalls ein Hinweis auf eine erhöhte Myocardschädigung sein und somit trotz unseres sehr guten klinischen Outcome der Patienten unsere Myocardprotektion disqualifizieren. Dieses vor dem Hintergrund, daß Sandony et al zeigen konnten, daß Troponin I sich sowohl als Marker für die Diagnose eines perioperativen Myocardinfarktes als auch zur Quantifizierung des Ausmaßes der myocardialen Schädigung eignet (Sandony et al. 1998). Nach den von Mair et al angewandten Kriterien hatten von 26 von dieser Gruppe elektiv operierten Patienten 4 einen perioperativen Myocardinfarkt, was einer Inzidens von ca. 15 Prozent ausmacht. Dabei war es allerdings nur bei einem dieser Patienten zu einem Q-Wave-Myocardinfarkt und bei 3 zu Non Q-Wave-Myocardinfarkten gekommen. Auch in einer Studie von Katus et al von 1991, in der 56 Patienten untersucht wurden, hatten 5 Patienten einen postoperativ durch neue Q-Zacken oder R-Reduktion nachgewiesenen perioperativen Myocardinfarkt, hier also mit einer Inzidens von ca. 9%. In unserem Patientengut traten lediglich bei einem Patienten neue Q-Zacken auf, aber 9 weitere Patienten hatten EKG-Veränderungen mit entsprechenden signifikanten Troponinwerterhöhungen gegenüber den Patienten ohne jegliche postoperativen EKG Veränderungen. Bei also sicherlich sehr großzügig gefaßten Einschlusskriterien ergibt sich eine Inzidens von knapp 17%. Auch diese Befunde deuten also eher auf eine reduziert wirksame Myocardprotection durch das intermittierende Clamping hin. Dieses aber immer unter dem weiter oben geschilderten Ergebnissen, dem postoperativen Outcome der Patienten, welches sich nicht von denen anderer Studien unterscheidet. Die letzten beiden Punkte zusammenfassend, kann unsere Methode der Myocardprotection als wirksam und effektiv angesehen werden, sowohl was die Höhe der Troponinwerte als auch was die Anzahl der neu aufgetretenen postoperativen EKG Veränderungen angeht, jeweils gemessen am klinischen frühpostoperativen Outcome der Patienten. In dieser Studie wiesen die Ischämieparameter beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Wohl aber erstaunt die Tatsache, daß in der Gruppe mit IMA sieben und in der Gruppe ohne IMA nur drei Patienten postoperative EKG Veränderungen haben. Wie schon erwähnt, wird der totalen

Ischämiezeit des Herzens während der Operation eine bedeutsame Rolle zugewiesen. Dabei wurde speziell bei der Myocardprotektion mittels kardioplegischer Lösung ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer der Aortenabklemmzeit und der intraoperativen Myocardschädigung festgestellt. Auch bei vermehrt vorliegenden postoperativen EKG-Veränderungen der Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 sind weder die im folgenden graphisch dargestellte Gesamt-Ischämiezeit und die Bypasszeit noch sind die einzelnen Ischämieparameter signifikant unterschiedlich. Lediglich im Bereich der Gesamt-Ischämiezeit läßt sich aus der Abbildung 20 eine geringfügig längere (aber wie eben erwähnte, nicht signifikante) mittlere Ischämiezeit ablesen.

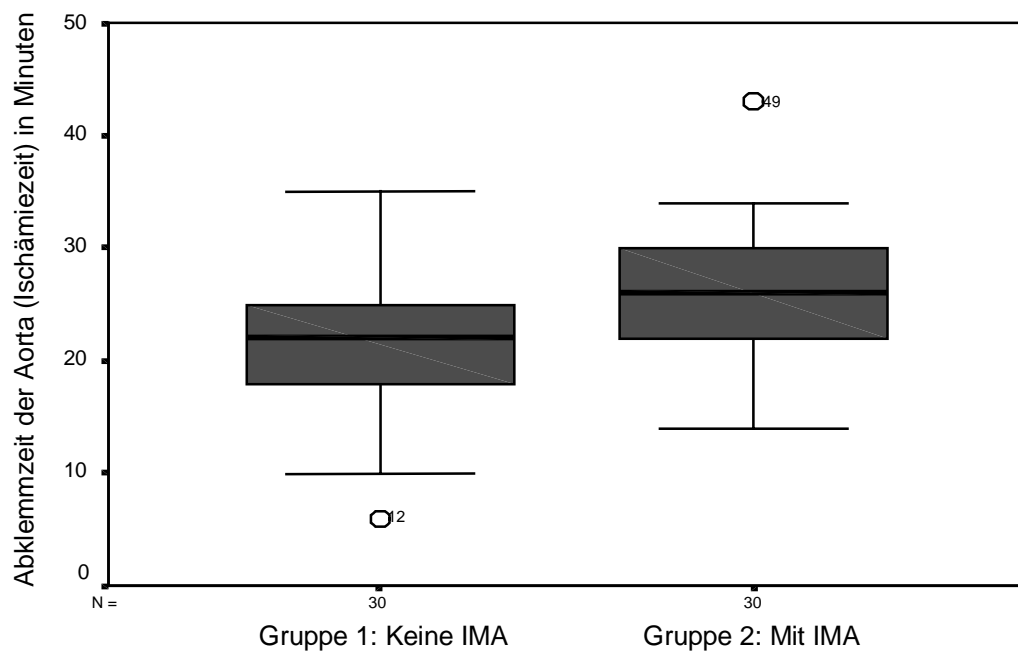


Abbildung 20

Für die Bypasszeit, also die Dauer der extracorporalen Zirkulation, ergibt sich folgende graphische Darstellung:

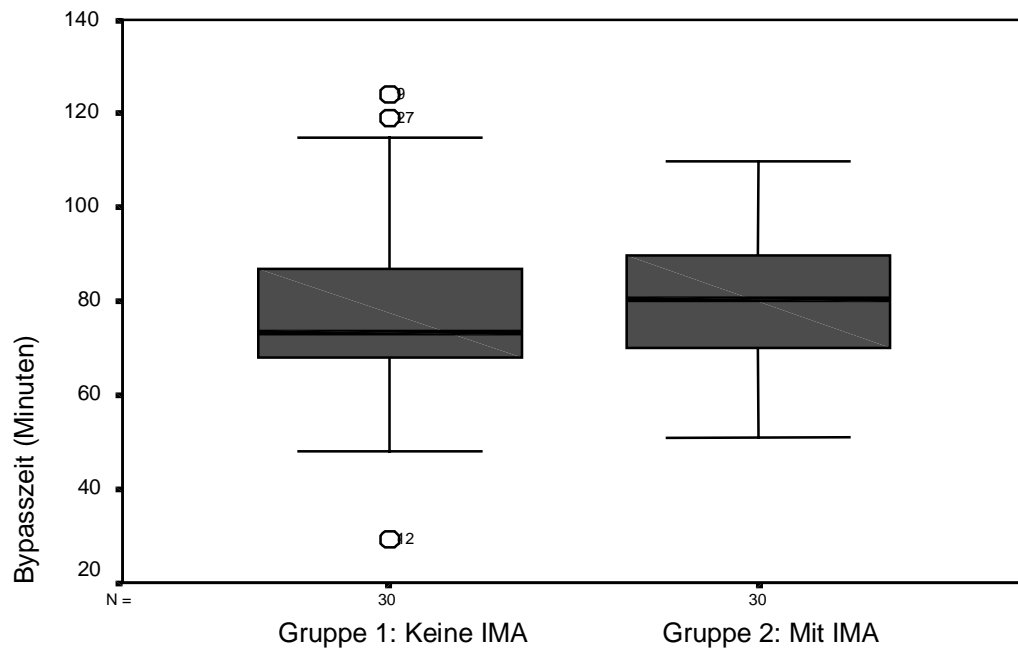


Abbildung 21

Der Grund für die erhöhte Rate an postoperativen EKG-Veränderungen in der Gruppe 2 lässt sich nicht mit statistisch signifikanten Zahlen erklären.

5. Zusammenfassung

Die koronare Bypassoperation, welche als Myocardprotektion das Verfahren des intermittierenden Clampings nutzt, hat gegenüber dem heute allgemein favorisierten Verfahren mit kardioplegischer Lösung seine Existenzberechtigung keinesfalls verloren. Diese Aussage spiegelt das hervorragende Outcome der in dieser Studie unter elektiven Bedingungen operierten Patienten wider. Praktisch alle Patienten haben im Rahmen einer Herzoperation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine nachweisbar erhöhte Werte von Ischämieparametern des Herzmuskels. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte nachgewiesen werden, daß es bei der Bypassoperation mit intermittierendem Clamping unter Einhaltung einer bestimmten Ischämiezeit pro Anastomose sowie einer entsprechenden Zwischenperfusion keine signifikanten Unterschiede in den Werten der gemessenen Ischämieparametern für Patienten, die mit oder ohne IMA bypassoperiert worden sind, gibt. Dieses gilt auch für die Erstellung der IMA-Anastomose, sofern sie innerhalb der maximalen Ischämiezeit von 15 Minuten erfolgt.

Es gibt nach Analyse der Daten keinen erkennbaren Grund, Patienten mit Hauptstammstenose der linken Coronararterie, sofern sie unter elektiven Bedingungen operiert werden und unter der Operation kardial stabil bleiben, nicht mit einem IMA-Bypass zu versorgen. Klinische peri- und frühpostoperative Vor- oder Nachteile des IMA-Bypass im Gegensatz zum Venenbypass sind bei unserem Operationsverfahren mit intermittierenden Clamping nicht erkennbar. Aufgrund der bereits in anderen Studien nachgewiesenen längeren Durchgängigkeit der IMA-Bypasse gegenüber der Venenbypasse sollte die Indikation zur Verwendung großzügig und keinesfalls entscheidend vom Alter abhängig gemacht werden.

Perioperativ bestehende ischämische Zustände des Myocards werden am sichersten mittels Troponinwert Bestimmungen diagnostiziert. Dabei weist ein plateauartiger Verlauf auf eine stärkere Ischämie und ggf. einen perioperativen Myocardinfarkt hin, was zu einem intensiveren postoperativen Monitoring führen sollte.

6. Literaturverzeichnis

Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS (1994) Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 330:670-674

Alerdmann EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M (1983) Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 68/4:785-795

Anderson JR, Hossein NM, Kallis P, Pye M, Holt DW, Murday AJ, Treasure T (1994) Comparison of two strategies for myocardial management during coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 58/3:768-773

Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD (1991) Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 69/5:1226-1233

Bergmeyer HU, Büttner H, Hillmann G, Kreutz FH, Lang H, Laue D (1972) Standard-Methode zur Bestimmung der Aktivität der Creatin-Kinase (CK). *J Clin Chem Clin Biochem* 10:185-186

Bodor G, Porter S, Landt Y, Ladenson J (1992) Development of Monoklonal Antibodies for an Assay of Cardiac Troponin-I and Preliminary Results in Suspected Cases of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 38/11:2203-2214

Görlach G, Scheld HH, Mulch J, Schaper J, Hehrlein FW (1986) Ultrastructure of the human myocardium after intermittent ischemia compared to cardioplegia. *Adv Exp Med Biol* 194:439-449

Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS (1961) Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 41/3:378-386

Huddleston CB, Stoney WS, Alford WC, Burrus GR, Glassford DM, Lea JW, Petracek MR, Thomas CS (1986) Internal mammary artery grafts: technical factors influencing patency. *Ann Thorac Surg* 42/5: 543-549

Hung J, Kelly DT, Baird DK, Hendel PN, Leckie BD, Grant AF, Uren RF (1980) Aorto-coronary bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79/5:718-723

Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W (1991) Intracellular Compartmentation of Cardiac Troponin T and Its Release Kinetics in Patients with Reperfused and Nonreperfused Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 67:1360-1367

Kolesov VI (1967) Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 54/4:535-544

Lee TH, Goldmann L (1986) Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med* 105/2:221-233

Loop FD (1985) CASS continued. *Circulation* 72/3:1-6

Mair J (1997) Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta* 257/1:99-115

Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B (1994) Use of Cardiac Troponin I to Diagnose Perioperative Myocardial Infarction in Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin Chem* 40/11:2066-2070

Mair J, Puschendorf B, Michel G (1994) Clinical significance of cardiac contractile proteins for the diagnosis of myocardial injury. *Adv Clin Chem* 31:63-98

Methodenbeschreibung Vitros CK-Analyseplättchen (1996) Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Kat.-Nr. 6800464, Rochester, NY 14650, USA

Ochsner JL (1982) Institutional variations influencing results: arterial versus venous grafts. *Circulation* 65/7(suppl 2):81-85

Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung Herzchirurgie bei der Ärztekammer Nordrhein, Düsseldorf, Stand 17.06.1998

Sadony V, Körber M, Albes G, Podtschaske V, Etgen T, Trösken T, Ravens U, Scheulen ME (1998) Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 13/1:57-65

Sauerbruch F, Schumacher ED (1911) *Technik der Thoraxchirurgie*. Springer, Berlin

Simic O, Strathausen S, Marquardt W, Heß W, Ostermeyer J (1996) Gastrointestinal complications after Cardiopulmonary Bypass. *J Kardiol (Special Edition)* 5/3:8

Statistisches Jahrbuch 1998 auf CD-ROM, Statistisches Bundesamt, 65180 Wiesbaden

Taggart DP, Bhusari S, Hopper J, Kemp M, Magee P, Wright JE, Walesby R (1994) Intermittent ischaemic arrest and cardioplegia in coronary artery surgery: coming full circle? *Br Heart J* 72/2:136-139

Danksagung

Meinem ehemaligen Oberarzt, Dr. med. O. Simic, danke ich für die Überlassung des Themas, meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Dr. W. Stein, danke ich für seine Hilfestellung und Geduld bei der Abfassung dieser Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich meinen ehemaligen Kollegen, insbesondere Dr. med. S. Geidel, die mich bei der Dokumentation der erhobenen Daten unterstützt haben.

Martin Staudt
Weidenallee 23
20357 Hamburg

Curriculum vitae

Geburtsdatum	04. Juni 1964 in Hamburg
Schulbildung	
Juli 1970 - Juni 1974	Katholische Schule Eberhofweg (Hamburg)
Juli 1974 - Juni 1976	Orientierungsstufe Grellkamp (Hamburg)
Juli 1981 - Juli 1982	Schulaufenthalt in Texarkana (Texas, USA), dabei Erlangung des High School Diploma
Juli 1976 - Juni 1984	Gymnasium Langenhorn (Hamburg)
Hochschulausbildung	
Okt. 1985 - Mai 1993	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
Arzt im Praktikum	
Juli 1993 - Dez. 1994	Chirurgische Abteilung des Marienkrankenhauses (Hamburg)
Assistenzarzt	
Jan. 1995 - Mai 1999	Herzchirurgische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg (Hamburg)
Seit Juni 1999	Internistische Weiterbildung im Compass-Rehabilitations-Centrum (Kiel)

ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....