

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

---

**Klinische Ergebnisse der transmyokardialen  
Laserrevaskularisation als alleiniges Therapieverfahren und in  
Kombination mit aorto-koronarer Bypassoperation**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
— Aus der Medizinischen Fakultät —

Vorgelegt von  
Sabine Keck  
aus Aurich

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Kraatz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ludger Karl Bahlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 06.11.2009

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

– Dekan der Medizinischen Fakultät –

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1.	Koronare Herzkrankheit	4
1.2.	Behandlungsarten	5
1.2.1.	Medikamentöse Therapie	5
1.2.2.	Katheterinterventionelle Verfahren	6
1.2.3.	Operative Verfahren	6
1.2.4.	Transmyokardiale Laserrevaskularisation	6
1.3.	Ziel der Studie	7
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>9</b>
2.1.	Patientenkollektiv	9
2.2.	Operationstechnik	13
2.3.	Operationsverfahren im Kollektiv	15
2.4.	Untersuchungsmethoden	18
2.5.	Statistische Methoden	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>20</b>
3.1.	Basisdaten	20
3.2.	Perioperative Daten	20
3.2.1.	30-Tage-Letalität	20
3.2.2.	Peri- und frühpostoperativer Verlauf	20
3.2.3.	Spätmortalität und -morbidity	21
3.2.4.	Gesamtletalität	23
3.2.5.	Spätpostoperativer Verlauf	23
3.2.6.	Pharmakologische Therapie	25
3.3.	Subgruppeneinteilung	26
3.3.1.	Einfluss der präoperativen Risikostratifizierung (EuroScore)	26
3.3.2.	Vergleich der reinen TMLR mit der Kombinationstherapie	29
3.3.3.	Einfluss der Anzahl der perfundierten Myokardareale	32
3.3.4.	Einfluss von Diabetes mellitus und Adipositas	36

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>37</b>
4.1.	Ergebnisse der Nachbeobachtung	40
4.1.1.	Gesamtkollektiv	40
4.1.2.	Einfluss der präoperativen Risikostratifizierung (EuroScore)	42
4.1.3.	Vergleich der reinen transmyokardialen Laserrevaskularisation mit der Kombinationstherapie	44
4.1.4.	Einfluss der Anzahl der perfundierten Myokardareale	45
4.1.5.	Einfluss von Diabetes mellitus und Adipositas	47
4.2.	Limitationen	47
4.3.	Perspektiven	48
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Anhänge</b>	<b>60</b>
7.1.	Tabellarische Darstellung der Verteilung der präoperativen Faktoren der Subgruppen	60
7.1.	Erhebungsbogen	62
7.1.	EuroScore	65
7.1.	CCS- und NYHA-Klassifikationen	66
7.1.	Erhobene Daten	67
7.1.	Abkürzungsverzeichnis	70
7.1.	Abbildungsverzeichnis	72
7.1.	Tabellenverzeichnis	73
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>75</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Koronare Herzkrankheit**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien. Sie kann über einen multifaktoriellen Prozess, der zur Myokardischämie führt, als Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, plötzlicher Herztod oder Herzinsuffizienz auftreten. Der Krankheitsverlauf kann klinisch stumm sein. Über ein Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf führt die Arteriosklerose zur Koronarinsuffizienz und diese zur Myokardischämie. Die Arteriosklerose bildet sich auf dem Boden eines Endothelschadens, der durch Druckschäden und Verwirbelungen (vor allem an Gefäßaufzweigungen), eine ungünstige Rheologie und lokalen Sauerstoffmangel entsteht. Ein solcher Endothelschaden begünstigt die Thrombozyten- und Monozytenanlagerung. Letztere wandern in die Intima ein und entwickeln sich zu Makrophagen, welche Lipide akkumulieren und zu Schaumzellen werden. Es kommt zu Thrombozytenaggregation und Mikrothrombenbildung. Thrombozyten und Makrophagen setzen Wachstumsfaktoren und Zytokine frei, die zu einer Proliferation der glatten Muskelzellen der Intima und des Bindegewebes führen und damit zur Bildung von sogenannten "atheromatösen Plaques" führen. An diese lagern sich Lipide, Kollagen und Proteoglykane an. Die Lumeneinengung durch stabile Plaques führt bei der chronischen koronaren Herzkrankheit mit stabiler Angina-pectoris-Symptomatik zur Behinderung des Blutflusses und damit zu einer reversiblen Myokardischämie. Bei Fortbestehen der schädigenden Einflüsse kommt es durch zunehmende Proliferation, Bindegewebsbildung und Lipidablagerung zur Entstehung vulnerabler Plaques. Diese besteht aus einer dünnen fibrösen Kappe, einem lipidreichen Kern und inflammatorischen Zellen. Bei einem akuten Koronarsyndrom kommt es zu einer Erosion oder Ruptur einer solchen vulnerablen Plaque mit Thrombus, was zu einem kompletten Gefäßverschluss führen kann [71, 110].

Für die Arteriosklerose sind Risikofaktoren 1. und 2. Ordnung bekannt. Risikofaktoren 1. Ordnung sind arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie (LDL-Cholesterin-, und Gesamtcholesterin-Konzentration erhöht, HDL-Cholesterin-Konzentration vermindert), Nikotinabusus, Diabetes mellitus,

Hyperfibrinogenämie und eine erhöhte Lipoprotein A-Konzentration. Risikofaktoren 2. Ordnung sind Adipositas, psychosozialer Stress, Hyperurikämie, orale Kontrazeption und genetische Prädisposition [62].

In den Industrieländern sind ischämische Herzkrankheiten und Herzinfarkt weiterhin die häufigsten Todesursachen [106].

## 1.2. Behandlungsarten

Für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit stehen medikamentöse, interventionelle und operative Methoden zur Verfügung.

Die Entscheidung über das jeweilige Behandlungskonzept richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Die Therapieziele sind Linderung der subjektiven Symptome (Angina pectoris, Belastungsverminderung, Herzrhythmusstörungen), Verlängerung der Lebenserwartung, Verminderung des Myokardinfarkttrisikos und die Erhöhung der Lebensqualität.

### 1.2.1. Medikamentöse Therapie

Mit der Behandlung der koronaren Herzkrankheit wird primär die Senkung der Ereignisrate (Myokardinfarkt, rezidivierende Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Revaskularisationen) angestrebt. Zusätzlich ist die Zielsetzung der antianginösen Therapie vor allem die Verbesserung der Belastungstoleranz sowie die Reduktion von ischämiebedingten Folgeerscheinungen. Für die antianginöse Therapie stehen vier Wirkstoffklassen zur Verfügung, die ein differenziertes Vorgehen erlauben und die wahlweise als Monotherapien oder in Kombination in der Therapie der stabilen Angina pectoris zur Anwendung kommen können:  $\beta$ -Blocker, Kalziumantagonisten, Nitrate und Molsidomin. Die Behandlung wurde in den letzten Jahren stark standardisiert durch die Vorgaben der American Heart Association (AHA) und der Deutschen Kardiologischen Gesellschaft. Weitere Medikamentengruppen wie zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer beziehungsweise AT1-Rezeptor-Antagonisten oder CSE-Hemmer besitzen zwar keine akuten, antiischämischen Wirkungen, verbessern jedoch langfristig die Prognose von Postinfarktpatienten und reduzieren das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse

in erster Linie durch eine Verhinderung der Progression der Arteriosklerose [24, 33, 98].

#### 1.2.2. Katheterinterventionelle Verfahren

Wenn unter maximaler antianginöser Medikation die Symptome persistieren, handelt es sich definitionsgemäß um eine refraktäre Angina pectoris. In diesem Fall kann eine ausreichende Perfusion des ischämischen Myokards mit Hilfe eines perkutanen katheterinterventionellen Verfahrens (PCI) oder eines aorto-koronaren Bypasses (ACB) wieder hergestellt werden. Eine Katheterintervention kann die Ballondilatation eines stenosierten Gefäßes, die Einlage eines Stents und eine Rotablation beinhalten [11, 89].

Seit einigen Jahren stehen auch medikamentenbeschichtete Stents – aus Metall, mit Polymeren oder anorganischen Verbindungen beschichtet oder nur aus Polymeren – zur Verfügung [34]. Diese vermindern durch Abgabe von Zytostatika und Immunsuppressiva die Restenoserate signifikant.

#### 1.2.3. Operative Verfahren

Wenn mit interventionellen Verfahren keine ausreichende Revaskularisation erreicht werden kann, ist eine Operation indiziert. Mit einem aorto-koronaren Bypass wird eine Koronararterienstenose durch ein autologes Vena-saphena-magna-Transplantat oder durch arterielle autologe Grafts überbrückt. Letztere, vor allem die A. mammaria interna (IMA), erreichen bessere Langzeitoffenheitsraten [51].

#### 1.2.4. Transmyokardiale Laserrevaskularisation

Wenn bei therapierefraktärer Angina pectoris die Koronararterien nicht für ein katheterinterventionelles Verfahren oder einen Bypass geeignet sind und genügend vitales Myokard vorhanden ist, ist dies nach vorliegender Studienlage [12, 30] eine Indikation für eine weitere Möglichkeit der operativen Behandlung, die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMLR), auch in Kombination mit aorto-koronarem Bypass, bei Vorliegen einer

linksventrikulären Ejektionsfraktion von über 25% und Zeichen einer reversiblen Ischämie in Perfusionsuntersuchungen.

Vor dem Hintergrund, dass das Myokard von Reptilienherzen ohne Koronararterien über kleine Kanäle im Herzmuskel direkt mit dem Blut aus dem linken Ventrikel versorgt wird, versuchten zuerst Beck [10, 109] 1935 und später Vineberg [109] eine indirekte Revaskularisation des Myokards (1954). 1957 implantierten Massimo und Boffi [78] ein t-förmiges Kunststoffröhrchen in die Herzwand, um sie mit oxygeniertem Blut zu versorgen. Sen et al. [99–101] entwickelten zwischen 1965 und 1969 die Technik der Nadel-Akupunktur des Myokards. Diese Methoden waren nicht erfolglos, aber sie konnten nicht mit den Ergebnissen der direkten Revaskularisationsmethoden mithalten, die durch die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine etabliert wurden.

Mirhoseini et al. [81, 83] konnten nach langjährigen Versuchen mit verschiedenen Lasern 1980 erstmals epithelialisierte und perfundierte, mit einem CO<sub>2</sub>-Laser in das Myokard eingebrachte Kanäle bei Hunden nachweisen und operierten 1983 den ersten Patienten mit dieser Methode am nicht schlagenden Herzen.

1986 setzten Okada et al. [90] einen 85W-CO<sub>2</sub>-Laser erfolgreich an einem schlagenden Herzen ein. Seit 1990 werden leistungsstarke 800W-CO<sub>2</sub>-Laser für die transmyokardiale Laserrevaskularisation am schlagenden Herzen verwendet [20, 82]. Diese Laser sind, wie auch die Excimer- und Holmium:Yttrium-Aluminium Garnet (YAG)-Laser, geeignet, mit minimaler thermischer Schädigung des umgebenden Gewebes Kanäle in den Herzmuskel einzubringen [22].

### 1.3. Ziel der Studie

Die transmyokardiale Laserrevaskularisation steht seit vielen Jahren in der weltweiten Diskussion. 1994 wurde sie auch in Deutschland aufgenommen, wo mehrere Zentren diese Methode einführten. Auch in Lübeck wird sie seit 1995 angewandt.

Hier wurden zwischen Oktober 1995 und Oktober 2001 106 Patienten behandelt. Vordringlich (in 62,3 % der Fälle) handelte es sich um kombinierte

Eingriffe, bei denen sowohl eine Laserung in nicht revaskularisierbaren Arealen als auch mindestens ein aorto-koronarer Bypass durchgeführt wurden.

Anhand dieser Patienten wurde die neue Methode evaluiert. Es handelt sich um ein hundertprozentiges Langzeit-Follow-up mit bis zu sieben Jahren Nachbeobachtungszeit.

Es wurden verschiedene Risikofaktoren im Zusammenhang mit den beiden unterschiedlichen Operationskonzepten (Kombinationseingriff und alleinige TMLR), mit der Anzahl der perfundierten Areale und mit dem präoperativen Risiko (berechnet nach EuroScore [86, 96]) auf ihren Einfluss auf Erfolge der Behandlung untersucht. Zu diesen Therapieerfolgen zählen kurzfristig eine verminderte Einsatzzeit der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) und eine kürzere Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie langfristig verminderte Angina-pectoris- und verminderte Dyspnoesyndromatik, reduzierter Medikamentenverbrauch, geringere Hospitalisierungen, seltenere erneute Eingriffe, seltenerer Tod aus kardialer Ursache. Außerdem wurde das Überleben in den einzelnen Gruppen untersucht und verglichen.

Das Ziel war die Bearbeitung der Frage, welche patienten- bzw. methodenkorrelierten Faktoren signifikante Auswirkungen auf die Mortalität und Morbidität der Patienten haben.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Zwischen Oktober 1995 und Oktober 2001 wurden 106 Patienten mit refraktärer Angina pectoris mit der Methode der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMLR) in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck operiert. Die Durchführung der TMLR wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt. Die Patienten willigten schriftlich in die Durchführung der Operation und der anfänglich kurzfristigen und anschließend jährlichen Nachuntersuchungen sowie in die anonymisierte Datenverarbeitung ein. Es liegt der Ethikantrag mit dem Aktenzeichen 017/97 vor.

Die Indikation für eine TMLR wurde bei Patienten gestellt, die bei Vorliegen einer schweren, diffusen koronaren Herzkrankheit unter maximaler antianginöser Therapie nicht beschwerdefrei und aufgrund ihrer koronaren Gefäßmorphologie weder katheterinterventionell noch bypasschirurgisch zu therapieren waren. Eine Kombinationsbehandlung mit Bypassanlage und TMLR wurde durchgeführt, wenn einzelne Koronarperforationsareale nicht grafftähig waren und damit eine inkomplette Revaskularisation erfolgt wäre.

Die präoperativ mit Herzkatheteruntersuchung, Echokardiographie und Thallium-Myokardszintigraphie erhobenen Befunde über vitales Myokard, induzierbare Ischämie und Morphologie der Koronararterien ergaben wichtige klinische Informationen für die Entscheidung, welche Revaskularisationsmethode für jedes Gefäß bzw. Koronarperforationsareal geeignet war. Diese mussten gegen das operative Risiko des Patienten abgewogen werden, welches vor allem von der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der arteriosklerotischen Beteiligung des übrigen Gefäßsystems und Begleiterkrankungen, besonders solcher der Atemwege, bestimmt wurde.

Das mittlere Alter der Patienten betrug  $65,0 \pm 8,0$  (39 bis 82) Jahre. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt.

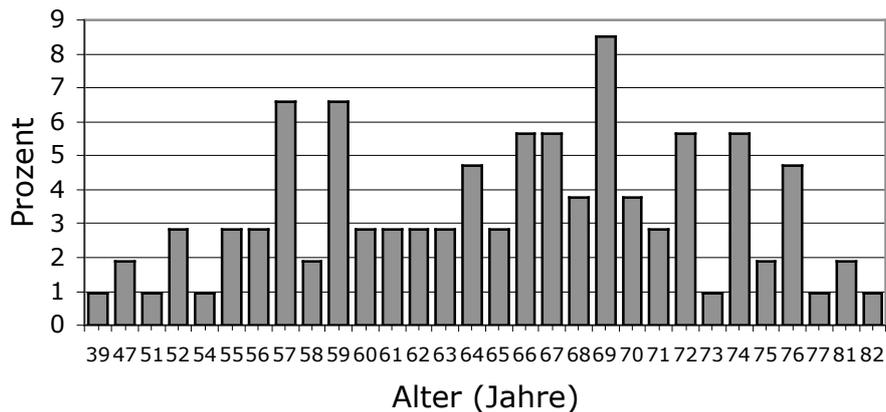


Abb. 1: Altersverteilung

79 aller Patienten waren männlich (74,5 %), 27 weiblich (25,5 %).

An Risikofaktoren lagen bei 34 Patienten (32 %) eine positive Familienanamnese bezüglich KHK, bei 47 (44 %) ein Nikotinabusus, bei 66 (62,3 %) eine Hyperlipidämie, bei 76 (71,7 %) eine Adipositas, bei 75 (70,8 %) eine arterielle Hypertonie und bei 29 Patienten (27,4 %) ein behandlungspflichtiger Diabetes mellitus vor.

101 Patienten (95,3 %) waren den CCS-Klassen 3 oder 4 zuzuordnen, 97 Patienten (91,5 %) den NYHA-Klassen 3 oder 4. Die CCS- und NYHA-Klassifikationen sind dem Anhang zu entnehmen.

75 Patienten (70,8 %) hatten während ihres Lebens mindestens einen Herzinfarkt, 25 (23,6 %) innerhalb der letzten 90 Tage vor der TMLR-Operation. Bei 42 Patienten (39,6 %) war präoperativ schon mindestens eine operative Myokardrevaskularisation und bei 19 (17,9 %) mindestens eine PTCA durchgeführt worden.

Bei 29 Patienten (27,4 %) lag eine koronare Ein-Gefäß-Erkrankung vor, bei 50 (47,2 %) eine Zwei-Gefäß-Erkrankung und bei 27 (25,5 %) eine Drei-Gefäß-Erkrankung.

Die Medikation umfasste Nitrate bei 84,9 % der Patienten, Molsidomin bei 53,8 %,  $\beta$ -Blocker bei 61,3 %, Kalziumantagonisten bei 43,3 %, ACE-Hemmer bei 65,1 %, Diuretika bei 29,2 %, Digitalis bei 9,4 %, Thrombozytenaggregationshemmer bei 69,8 %, Antiarrhythmika bei 3,8 %, Marcumar bei 6,6 %, Lipidsenker bei 41,5 %,  $\alpha$ -1-Blocker bei 1,9 % und orale Antidiabetika und Insulin bei 18,9 % der Patienten.

Die kardiovaskuläre Medikation ist in Abbildung 2 abzulesen.

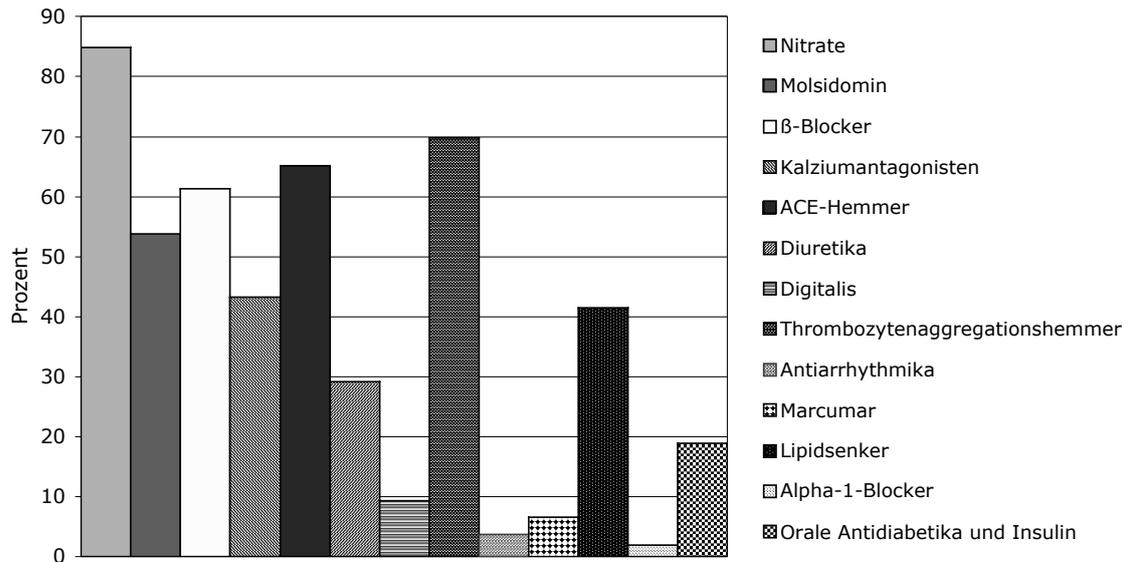


Abb. 2: Präoperative Medikation

Die Patienten wurden nach dem EuroScore in drei Risikogruppen eingeteilt. Bei diesem werden patientenrelevante Faktoren wie Alter, Geschlecht und weitere Diagnosen, kardiale Faktoren wie eingeschränkte Ejektionsfraktion und operationsrelevante Faktoren wie Notfallindikation unterschieden und mit ein bis drei Punkten bewertet [86, 96]. Maximal können 44 Punkte vergeben werden. 0–2 Punkte bedeuten ein niedriges Risiko, 3–5 Punkte ein mittleres und ab 6 Punkten ein hohes Risiko. Weitere Angaben zu diesem Risikostratifizierungs-System finden sich in Abschnitt 4.2.2.

Zwei Patienten (1,9 %) hatten demnach ein niedriges Operationsrisiko, 38 (35,8 %) ein mittleres und 66 (62,3 %) ein hohes Risiko. Die Punkte variierten zwischen zwei und 15, der Mittelwert lag bei sieben Punkten. Bei 70 Patienten (66,0 %) lag eine normale Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (>50 %) vor, bei 27 (25,5 %) eine mittelgradig eingeschränkte (30 %–50 %) und bei neun (8,5 %) eine schwer eingeschränkte (<30 %).

Eine detaillierte Darstellung der Verteilung der einzelnen Faktoren innerhalb der drei Risikogruppen ist in Tabelle 1 abgebildet.

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
<b>Patientenrelevante Faktoren (Punktwert)</b>			
<i>Alter</i>			
< 61 (0)	1,9 %	18,9 %	10,4 %
61–65 (1)	0 %	6,6 %	9,4 %
66–70 (2)	0 %	8,5 %	17,9 %
71–75 (3)	0 %	1,9 %	16,0 %
76–80 (4)	0 %	0 %	5,7 %
81–85 (5)	0 %	0 %	2,8 %
86–90 (6)	0 %	0 %	0 %
<i>Geschlecht</i>			
Männlich (0)	1,9 %	31,1 %	42,5 %
Weiblich (1)	0 %	4,7 %	19,8 %
COPD (1)	0 %	0,9 %	4,7 %
Extrakardiale Arterienerkrankung (2)	0 %	5,7 %	22,6 %
Neurologische Erkrankungen (2)	0 %	0,9 %	4,7 %
Re-Operation (3)	0 %	7,5 %	32,1 %
Niereninsuffizienz (2)	0 %	0 %	1,9 %
Akute Endokarditis (3)	0 %	0 %	0 %
Präoperativ Intensivpatient (3)	0 %	0 %	2,8 %
<b>Kardial relevante Faktoren (Punktwert)</b>			
Instabile Angina pectoris (2)	0 %	1,9 %	5,7 %
<i>Eingeschränkte Ejektionsfraktion</i>			
EF >50 % (0)	1,9 %	27,4 %	36,8 %
EF 30–50 % (1)	0 %	7,5 %	17,9 %
EF <30 % (3)	0 %	0,9 %	7,5 %
Frischer Myokardinfarkt (2)	0 %	3,8 %	19,8 %
Pulmonale Hypertonie (2)	0 %	0,9 %	0,9 %
<b>Operationsrelevante Faktoren (Punktwert)</b>			
Notfallindikation (2)	0 %	0,9 %	3,8 %
Kombinationseingriff (2)	1,9 %	35,8 %	62,3 %
Thorakaler Aorteneingriff (3)	0 %	0 %	0 %
Postinfarkt-Ventrikelseptumdefekt (4)	0 %	0 %	0 %

Tab. 1: Verteilung der Faktoren des EuroScore

Eine tabellarische Darstellung der Verteilung der Risikofaktoren in den einzelnen Subgruppen ist in den Tabellen 1–3 im Abschnitt 7.1. zu finden.

## 2.2. Operationstechnik

Die TMLR wurde am schlagenden Herzen durchgeführt; dadurch wurde der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) nicht notwendig, was gerade für diese Hochrisikopatienten (multimorbide Patienten mit schlechtem Koronarstatus) vorteilhaft war. Die Vorteile dieses Verfahrens gerade für Hochrisikopatienten wurden von Maggee et al. [74] und Sharony et al. [102] beschrieben.

In 45°-Rechtsseitenlagerung wurde eine links antero-laterale Thorakotomie durchgeführt.

In Abbildung 3 sind die Anatomie und der antero-laterale Zugang zum Herzen bei der TMLR schematisch dargestellt [40].

Inzisionslinie im fünften Interkostalraum  
als Zugang zur isolierten TMLR

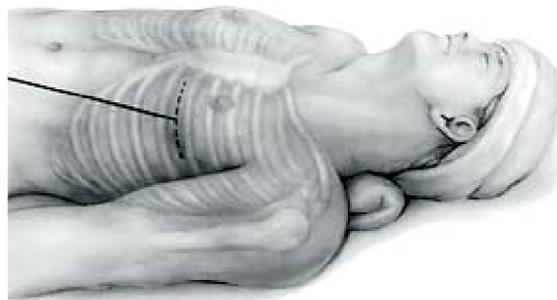


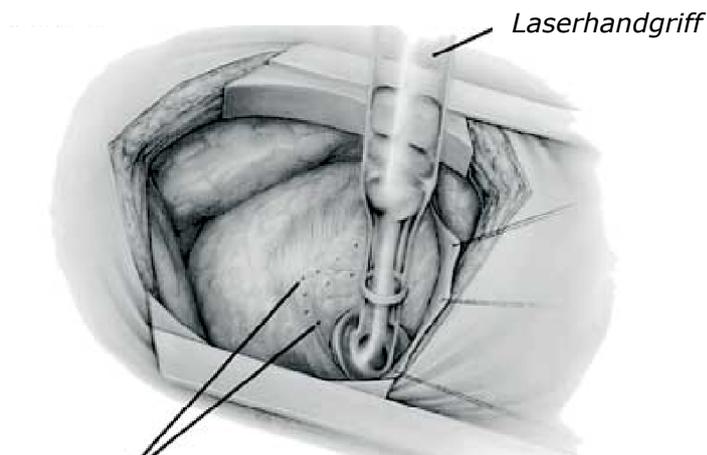
Abb. 3

Die Eröffnung des Perikards unter Schonung des Nervus phrenicus erfolgte nach Zurückdrängen der linken Lunge oder isolierter Rechtsseitenventilation mit einem Doppellumentubus. Für die Durchführung der TMLR wurde ein 800-Watt-CO<sub>2</sub>-Laser (PCL Medical Systems Inc., Franklin, MA, USA) verwendet.

Unter Aussparung der Gefäßbereiche wurden in einer Dichte von ca. einem Kanal pro Quadratzentimeter transmyokardiale Kanäle von etwa 1 mm Durchmesser mit dem Laser in das Myokard eingebracht. Die maximale Energie eines Einzelstrahls betrug 40 Joule für 50 ms. Sie erlaubt die trans-myokardiale Durchdringung mit einem Laserimpuls. Der Vorgang erfolgte EKG-getriggert am Ende der Diastole, um eine Laserung in der vulnerablen Phase des Herzens zu vermeiden. Eine komplette Penetration des Laserstrahls durch den Ventrikel wird durch die Ventrikelfüllung verhindert, da das intraventrikuläre Blut zu einer Vaporisierung des Energiestrahls führt. Durch eine intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE) wurde

der Vorgang kontrolliert. Dabei gilt der Nachweis von Vaporisierungsbläschen in der linken Herzkammer als sicheres Indiz für eine effektive transmyokardiale Laserung [19, 59]. Die Blutungen aus den Kanälen kamen nach kurzer Zeit spontan oder nach leichter Kompression zum Stillstand.

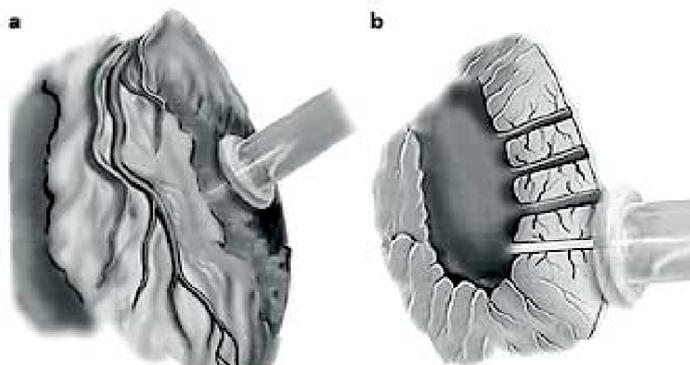
Die Abbildungen 4, 5a und 5b stellen schematisch die TMLR dar. Der Laserstrahl des CO<sub>2</sub>-Lasers gelangt über ein flexibles Spiegelsystem mit Handgriff zum Herzen.



Schematische Darstellung der TMLR am humanen Herzen. Direkter Aufsatz des Laserhandgriffs auf das Herz. Eingebrachte Laserkanäle im linken Ventrikel

Abb. 4

*Laserkanäle im linken Ventrikel*



Laserschuss durch das linksventrikuläre Myokard

Abb. 5a

Schnittbild der Laserkanäle, Myokarddurchblutung aus dem linken Cavum über die Laserkanäle mit Anschluss an das myokardiale Gefäßsystem, als frühes Funktionsprinzip der TMLR

Abb. 5b

Bei den Patienten, bei denen die TMLR in Kombination mit einer aorto-koronaren Bypassoperation durchgeführt wurde, erfolgte der Eingriff über eine mediane Sternotomie. Die Bypassoperation wurde unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Die Patienten wurden unter Verwendung

von aorto-koronaren Venenbypässen und der linken A. mammaria interna in üblicher Weise versorgt. Nach Fertigstellen der proximalen und distalen Anastomosen erfolgte am Ende der Reperfusionphase kurz vor Abgang von der Herz-Lungen-Maschine die Herzlasierung der nicht mit konventionellen Bypässen zu versorgenden Areale. Da unter Vollheparinisierung die Laserkanalblutungen nicht sistieren, wurde zügig nach Abgang von der HLM mit Protamin antagonisiert, so dass die Laserkanalblutungen nach kurzer Kompression oder im Einzelfall nach Umstechung zum Stehen kamen. Die Triggerungen erfolgten wie bei Patienten mit reiner Laserung. Es wurde auf eine entsprechende Ventrikelfüllung durch Volumenverschiebung mit der HLM geachtet, um eine Absorption der Laserenergie in der Blutsäule des Ventrikels sicher zu stellen. Blutstillung und Sternumverschluss entsprachen der konventionellen Bypassoperation.

Zur lokalen postoperativen Analgesie wurden alle Patienten perioperativ mit einem Pleurakatheter versorgt.

Die postoperative Überwachung erfolgte auf der Intensivstation für mindestens einen Tag. Anschließend wurden die Patienten bis zur Übernahme auf die Normalstation für einige Tage auf eine Intermediate-Care-Station verlegt.

Die medikamentöse Nachbehandlung während des stationären Aufenthaltes erfolgte nicht-standardisiert nach den üblichen Richtlinien mit Heparin und zeitgerechter Umstellung auf Marcumar, mit Thrombozytenaggregations-hemmern,  $\beta$ -Blockern, Diuretika und Nitraten.

### 2.3. Operationsverfahren im Kollektiv

Es wurden zwischen sieben und 44 Laserkanäle eingebracht. Der Median betrug 18, der Mittelwert  $21 \pm 10$ . Bei den Patienten, bei denen nur eine Laserung durchgeführt wurde, lag der Mittelwert der eingebrachten Laserkanäle bei  $30 \pm 7$ , der Median bei 30,5. Bei den kombinierten Eingriffen betrug der Mittelwert  $16 \pm 6$ , der Median 15,5.

Im Vorfeld wurde das Myokard nach den Versorgungsgebieten der großen Arterien — Ramus interventricularis anterior (left anterior descending artery – LAD), Ramus circumflexus sinister (circumflex branch of left coronary artery – Cx) und Arteria coronaria dextra (right coronary artery – RCA) — in drei Areale eingeteilt. Postoperativ wurde bei allen Patienten die Anzahl der offenen

Areale bestimmt. Die Offenheit wurde einerseits durch die der Operation vorangehende Koronarangiographie ermittelt, und andererseits wurden die während der Operation mit einem Bypass versorgten Areale als offen angenommen. In der Koronarangiographie wurde die Blutversorgung der einzelnen Areale als offen angesehen, wenn die Stenosierung der Hauptgefäße LAD, Cx und RCA bzw. derer Äste weniger als 75 % betrug.

Bei drei Patienten (2,8 %) wurde lediglich das Areal der LAD gelasert, bei weiteren drei nur das Areal der RCA und bei 24 (22,6 %) allein das der Cx. Bei einem Patienten (0,9 %) wurden die Areale von LAD und RCA, bei 17 (16,0 %) die Areale von LAD und Cx und bei 30 (28,3 %) die Areale von Cx und RCA gelasert. Alle Areale wurden bei 28 Patienten (26,4 %) mit Kanälen versorgt. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der gelaserten Areale.

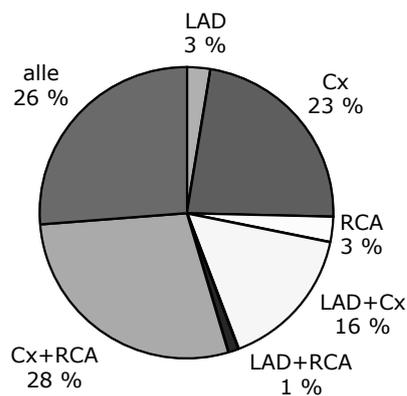


Abb. 6: Gelaserte Areale

Bei 40 Patienten (37,7 %) wurde eine reine Laserung durchgeführt, 66 der Patienten (62,3 %) wurden mit einem kombinierten Eingriff (TMLR und ACB) mit mindestens einem ACB behandelt. Diese Patienten erhielten mindestens einen ACB, 31 (29,2 %) nur oder zusätzlich einen IMA-Bypass. Die Anzahl der venösen und arteriellen Bypässe reichte von eins bis fünf, wobei 17,9 % der Patienten einen Bypass erhielten, 28,3 % zwei, 13,2 % drei, 1,9 % vier und 0,9 % fünf Bypässe. Der Mittelwert der angelegten venösen und arteriellen Bypässe beträgt zwei, ebenso der Median. Die Verteilung der Bypässe ist in Abbildung 7 dargestellt.

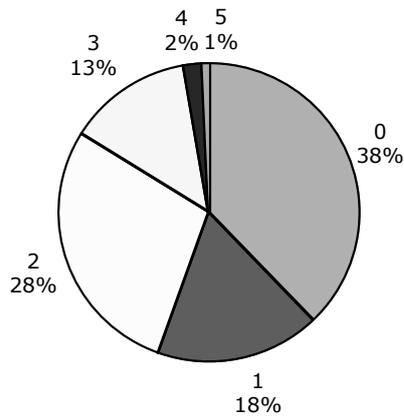


Abb. 7: Anzahl der Bypässe

Bei den TMLR-Eingriffen wurden immer zwei oder drei Gebiete gelasert, am häufigsten war letzteres bei 20 Patienten (50 %) der Fall, das Areal der Cx war bei allen Eingriffen betroffen. Bei den kombinierten Eingriffen kamen alle Areale einzeln oder in Kombination vor. Am häufigsten wurde in dieser Gruppe nur das Areal der Cx gelasert (24 Patienten, 36,4 % der Fälle). Lediglich bei sieben Patienten (10,6 %) wurde in dieses Areal kein Laserkanal eingebracht. Der Vergleich der gelaserten Areale in den unterschiedlichen Eingriffen ist in Abbildung 8 wiedergegeben.

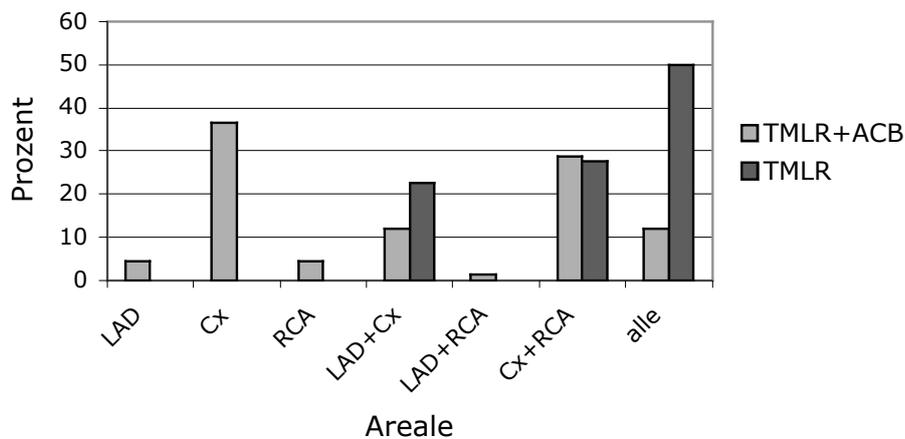


Abb. 8: Gelaserte Areale im Vergleich

#### 2.4. Untersuchungsmethoden

Alle Patienten wurden zur Verlaufskontrolle nach drei, sechs und zwölf Monaten und dann einmal pro Jahr bis zu sechs Jahre nach der Operation nachuntersucht. Nach einem Schema wurden eine eingehende Befragung zur Feststellung des subjektiven Befindens, des Auftretens von Angina pectoris und Dyspnoe und der Medikation sowie eine Echokardiographie, eine Myokardszintigraphie und eine Fahrradergometrie durchgeführt.

Retrospektiv wurden aus den vorliegenden Akten der einzelnen Patienten alle benötigten Daten prä-, peri- und postoperativ und zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten herausgesucht und in eine mit dem Statistik-Computerprogramm SPSS erstellte Tabelle eingefügt. Die Daten der einzelnen Nachbeobachtungsuntersuchungen wurden standardisiert nach dem Erhebungsbogen (siehe Anlage 7.2.) erhoben und übernommen.

Alle Patienten, die mindestens ein halbes Jahr nicht zur Nachbeobachtungsuntersuchung erschienen waren, wurden angerufen. Telefonisch wurden das subjektive Befinden, das Auftreten von Angina pectoris und Dyspnoe und die Medikation erfragt. Wenn die Patienten nicht persönlich erreichbar waren, wurden nach schriftlicher Ankündigung die Hausärzte telefonisch kontaktiert und über das Befinden und die Medikation bei der letzten Konsultation befragt. Auskunft über mögliche Todeszeitpunkte und die Todesursachen gaben sowohl die Akten als auch die Hausärzte und in wenigen Fällen am Telefon angetroffene Angehörige.

Die einzelnen erhobenen Daten sind im Anhang 7.5. ersichtlich.

## 2.5. Statistische Methoden

Mittelwerte und Standardabweichungen werden für kontinuierliche Daten im Text und in den Tabellen angegeben, sofern es nicht anders vermerkt ist. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten berichtet. Für sämtliche Vergleiche wurde ein p-Wert  $<0,05$  als statistisch signifikant betrachtet. Der Vergleich zwischen einzelnen Subgruppen für kategoriale Daten erfolgte mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher, für stetige Merkmale wurde der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Überlebenszeiten (unter Berücksichtigung aller Todesfälle bzw. Todesfällen aus kardialer Ursache) werden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Grafik dargestellt. Für die Gruppenvergleiche der Überlebenszeiten wurde der Log-Rang-Test verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms „SPSS 11 für Mac OS X“ (SPSS Inc.). Die graphische Darstellung wurde mit „Microsoft Excel X für Mac“ (Microsoft Corp.) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### 3.1. Basisdaten

Der Mittelwert des Zeitraums der Verlaufskontrolle betrug 55,1 Monate, der Median 63,7 Monate. Der kürzeste Beobachtungszeitraum der überlebenden Patienten betrug 1,2 Monate, der längste 83,4 Monate.

Die Nachbeobachtung ist zu hundert Prozent vollständig.

#### 3.2. Perioperative Daten

##### 3.2.1. 30-Tage-Letalität

Drei Patienten (2,8 %) starben innerhalb der ersten 30 Tage. Einer dieser Patienten starb intraoperativ, ein Patient starb fünf Tage und ein weiterer acht Tage postoperativ. Die Todesursachen waren linksventrikuläres Vorwärtsversagen, Bradyarrhythmie und kardiogener Schock. Somit handelte es sich in allen Fällen um kardial bedingte Todesfälle.

Alle innerhalb der ersten 30 Tage verstorbenen Patienten waren präoperativ in die CCS- und NYHA-Klasse 4 einzuordnen. Weitere Gemeinsamkeiten waren Übergewicht (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) und männliches Geschlecht.

##### 3.2.2. Peri- und frühpostoperativer Verlauf

Intraoperativ wurden 31 Patienten (29,2 %) mit einer IABP versorgt. Die Indikationsstellung hierfür erfolgte großzügig in Abhängigkeit vom Katecholaminbedarf des Patienten. Sie konnte im Median nach 26 Stunden wieder entfernt werden. Das Minimum der Einsatzzeit lag bei zwölf, das Maximum bei 120 Stunden. Sechs Patienten (5,7 %) mussten wegen Nachblutungen rethorakotomiert werden.

Die Patienten verbrachten zwischen einem und 35 Tagen auf der Intensivstation. Der Median lag hier bei zwei Tagen. Die Nachbeatmungszeit betrug im Median 10,5 Stunden. Minimum und Maximum lagen bei drei bzw. 240 Stunden.

Nach der Operation hielten sich die Patienten im Median noch sechs Tage auf der peripheren Station auf (Minimum drei, Maximum 35 Tage). Der Gesamtaufenthalt in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie betrug im Median neun Tage (Minimum vier, Maximum 35 Tage). 94 Patienten (88,4 %) begaben sich anschließend in eine stationäre Rehabilitation. Der Median des Aufenthaltes in ein entsprechenden Einrichtung betrug 28 Tage (Minimum sechs, Maximum 56 Tage).

Postoperativ erhielten 88,7 % der Patienten Thrombozyten-aggregationshemmer, 82,1 % Marcumar, 81,1 % Diuretika, 66 %  $\beta$ -Blocker, 49,1 % ACE-Hemmstoffe, Digitalis 43,4 %, 35,8 % Kalziumantagonisten, 28,3 % Nitrate und 20,8 % Molsidomin. Die Verteilung zeigt sich in Abbildung 9.

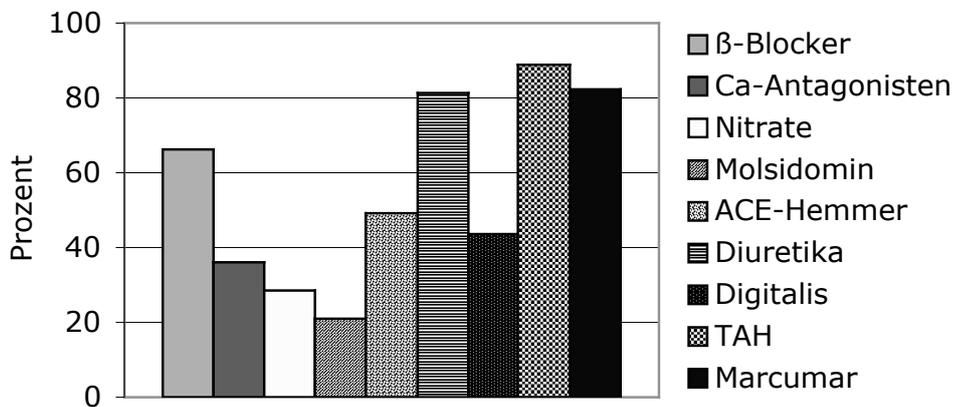


Abb. 9: Medikamente postoperativ

### 3.2.3. Spätmortalität und -morbidity

Später als 30 Tage nach der Operation verstarben im Beobachtungszeitraum insgesamt 26 Patienten (24,5 %). Bei 18 Patienten (17 %) wurde eine kardiale Todesursache angegeben, bei acht (7,5 %) eine nicht-kardiale. Details zu den Todesursachen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

	Häufigkeit	Prozent
<b>Kardiale Todesursachen</b>		
Herzinsuffizienz	9	8,5
Herzinfarkt	4	3,8
Ischämischer Hirninfarkt	3	2,8
Plötzlicher Herztod	2	1,9
<b>Nicht-kardiale Todesursachen</b>		
Multiorganversagen	2	1,9
Akutes Nierenversagen	2	1,9
Perforiertes Bauchaortenaneurysma	1	0,9
Lungenembolie	1	0,9
Verbluten bei Bauchaortenaneurysma-Operation	1	0,9
Hirnmassenblutung	1	0,9

Tab. 2: Todesursachen kardialer und nicht-kardialer Genese

Bei den schwer kardial vorerkrankten Patienten ist ein kardiogener Thrombus als Ursache für einen ischämischen Hirninfarkt nicht unwahrscheinlich, weshalb er hier als kardiale Todesursache gezählt wird. Bei neun Patienten (8,5 %) wurde im Verlauf der Beobachtungszeit eine PCI durchgeführt, vier Patienten (3,8 %) wurden mit mindestens einem weiteren ACB versorgt.

60 Patienten (56,6 %) waren im Beobachtungszeitraum, der im Median 63,7 Monate betrug, nach der TMLR-Operation nicht mehr aus kardiologischen Gründen hospitalisiert. Bei den übrigen Patienten lag der Median der Krankenhausaufenthalte aus kardiologischen Gründen bei zwei Tagen (Minimum ein Aufenthalt, Maximum zehn Aufenthalte). Die Anzahl der Krankenhaustage betrug im Median 18 Tage (Minimum zwei, Maximum 93 Tage) im Beobachtungszeitraum.

33 Patienten (31,1 %) waren nach der Operation aus nicht-kardiologischen Gründen im Krankenhaus. Diese Aufenthalte dauerten im Median 21 Tage (Minimum zwei, Maximum 135 Tage).

### 3.2.4. Gesamtletalität

Insgesamt verstarben 29 Patienten (27,4 %); 22 (20,8 %) aus kardialem und sieben (6,6 %) aus nicht-kardialem Grund. Die Überlebensrate nach 7 Jahren beträgt 76,4 bzw. 69,2 %. In Abbildung 10 ist dies ablesbar.

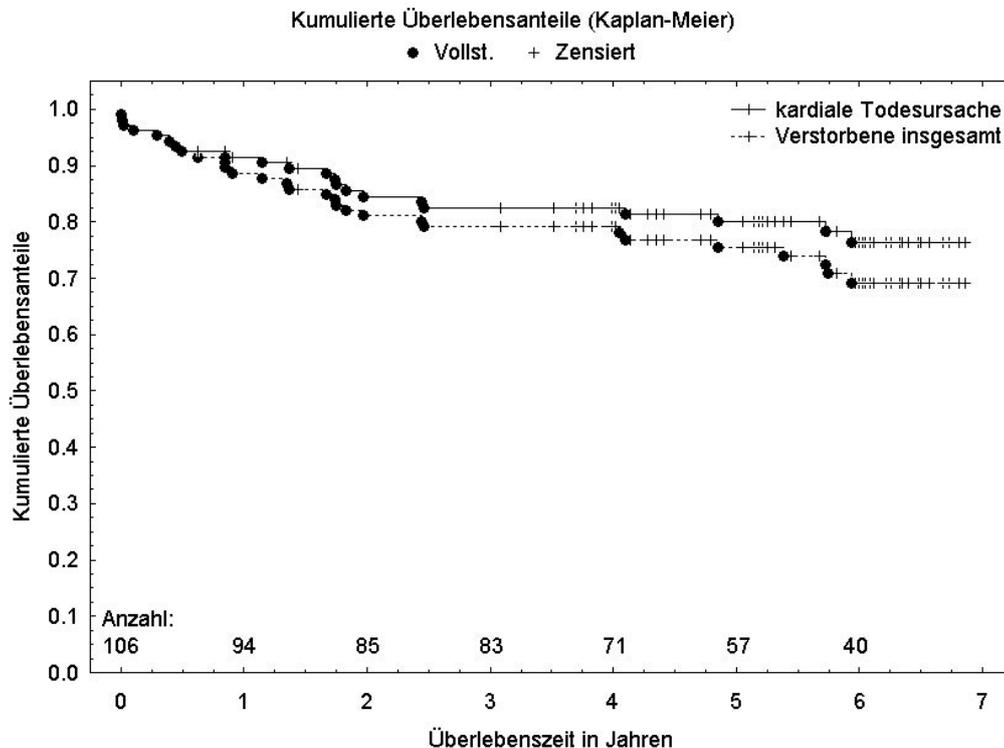


Abb. 10: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier

### 3.2.5. Spätpostoperativer Verlauf

Die Entwicklung der Dyspnoe-Symptomatik im Verlauf wurde anhand der NYHA-Klassifikation untersucht. Die NYHA-Klasse betrug präoperativ im Mittel  $3,2 \pm 0,6$ . Drei Monate nach der Operation verbesserte sich die mittlere NYHA-Klasse signifikant auf  $1,6 \pm 0,7$ . Im weiteren Verlauf schwankte dieser Mittelwert in nichtsignifikantem Rahmen. Präoperativ waren 7,6 % der Patienten in die NYHA-Klassen 1 und 2 einzuordnen. Bereits nach drei Monaten war eine signifikante Umverteilung mit 86,7 % der Patienten in diesen Klassen zu verzeichnen ( $p < 0,001$ ), nach fünf Jahren waren es 83,3 % in den Klassen 1 und 2, nach sieben Jahren waren es 81,3 %. Der Verlauf der Mittelwerte der NYHA-Klassen über die Zeit ist in Abbildung 11 dargestellt.

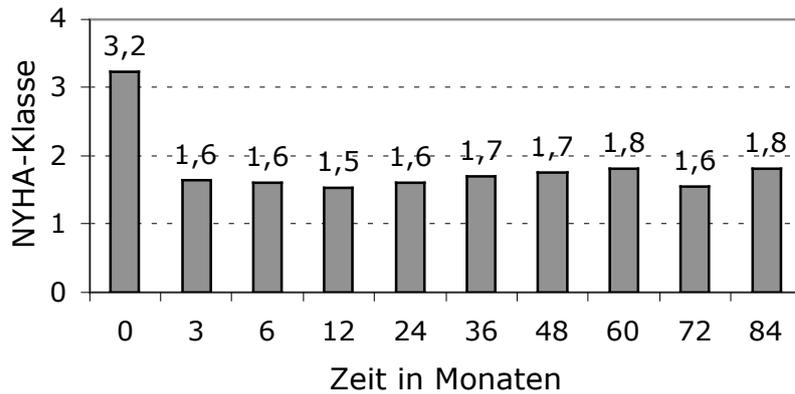


Abb. 11: Verlauf der NYHA-Klassen (Mittelwerte)

Anhand der CCS-Klassifikation wurde die Entwicklung der Angina-pectoris-Symptomatik im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums untersucht. Die Patienten wurden präoperativ im Mittel der CCS-Klasse  $3,3 \pm 0,6$  zugeordnet. Drei Monate nach der Operation verbesserte sich die mittlere CCS-Klasse signifikant auf  $1,5 \pm 0,7$ . Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums schwankte dieser Mittelwert in einem nichtsignifikanten Rahmen. Präoperativ waren 3,9 % der Patienten in die CCS-Klassen 1 und 2 einzuordnen. Bereits nach drei Monaten war eine signifikante Umverteilung mit 88,9 % der Patienten in diesen Klassen zu verzeichnen ( $p < 0,001$ ), nach fünf Jahren waren es 83,3 % in den Klassen 1 und 2, nach sieben Jahren waren es 87,6 %. Der Verlauf der Mittelwerte der CCS-Klassen ist in Abbildung 12 dargestellt.

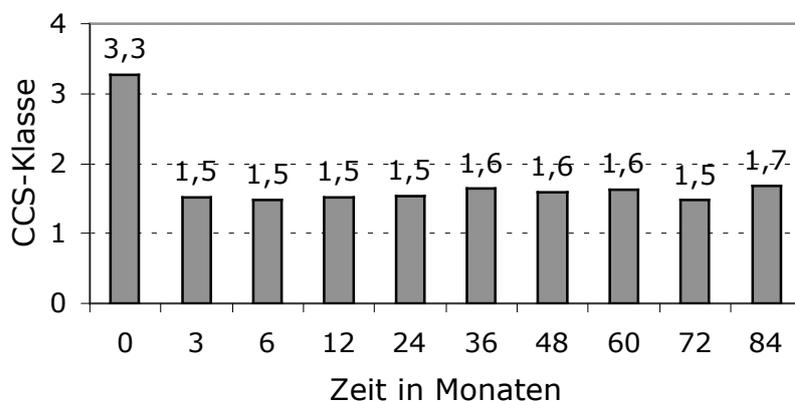


Abb. 12: Verlauf der CCS-Klassen (Mittelwerte)

### 3.2.6. Pharmakologische Therapie

Es wurde zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten die aktuelle Medikation der Patienten erfragt. In Abbildung 13 ist aufgeführt, wie viel Prozent der Patienten zu welcher Zeit ein jeweiliges Medikament einnahmen.

Eine statistische Auswertung dieser Daten ist bei der jeweils unterschiedlichen Gruppengröße nicht sinnvoll, es sind jedoch einige Trends erkennbar.

Es zeigt sich zum einen, dass der Verbrauch an Nitraten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit tendenziell zunahm. Eine tendenzielle Zunahme der ACE-Hemmer und der Lipidsenker im Verlauf ist auf eine stärkere Verbreiterung der Medikamente in den letzten Jahren zurück zu führen. Weiterhin ließ sich erkennen, dass tendenziell im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes der Einsatz oraler Antidiabetika und der Einsatz von Insulin anstiegen.

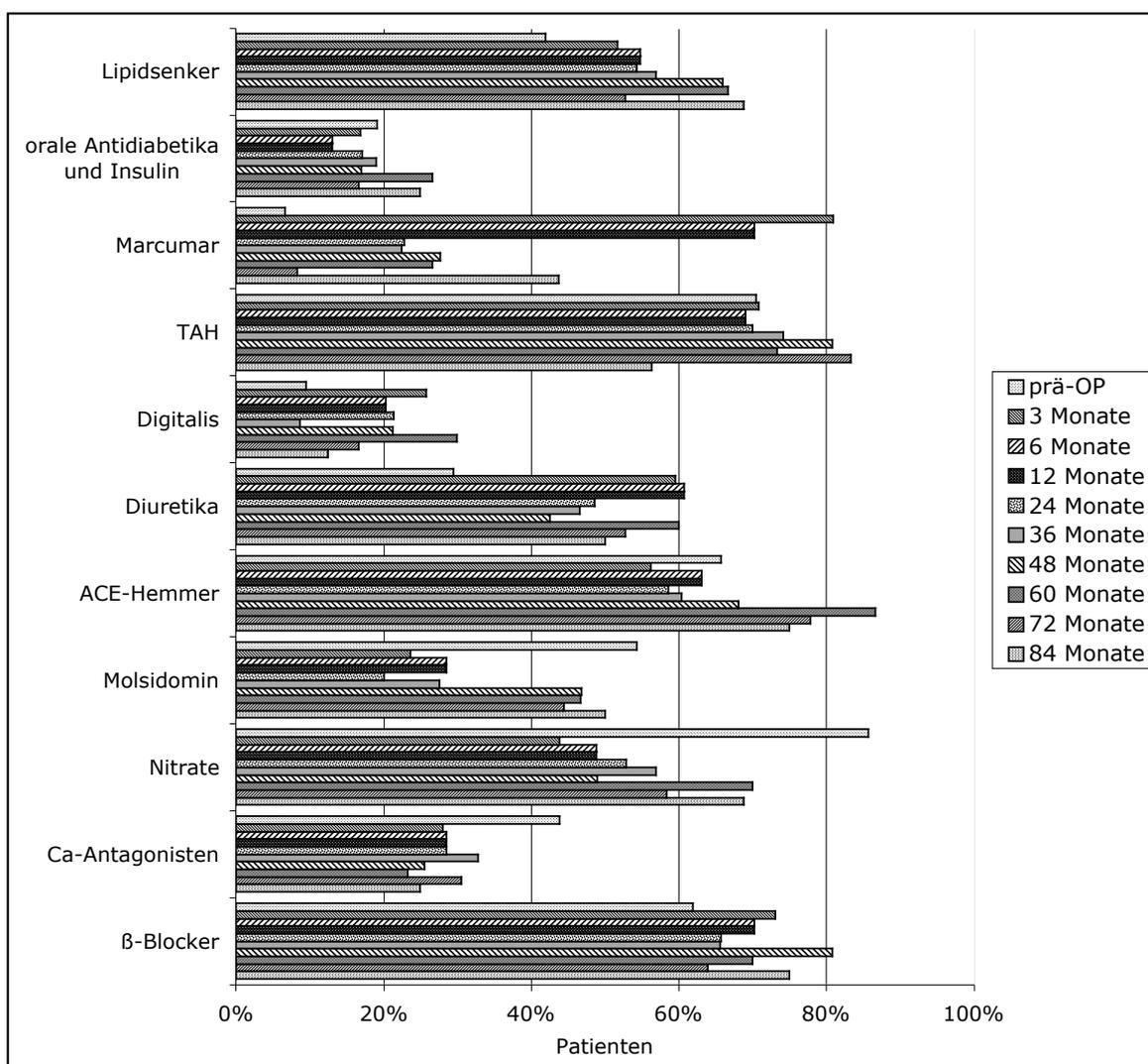


Abb. 13: Medikamente insgesamt

Als einen Teil der medikamentösen Therapie untersuchten wir die Untergruppe der spezifischen antianginösen Therapie bestehend aus  $\beta$ -Blockern, Kalziumantagonisten, Nitraten und Molsidomin. Auch hier ist eine statistische Auswertung aus genannten Gründen nicht sinnvoll.

Präoperativ bestand die Therapie am häufigsten aus einer Kombination von drei Medikamenten. Abbildung 14 zeigt tendenziell, dass zunächst ein Rückgang der Drei- und Vierfachkombinationen zu verzeichnen war, während die Ein- und Zweifachkombinationen anstiegen. Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung war eine tendenzielle Umkehrung dieser Verteilung zu sehen. Nach 84 Monaten war eine einfache antianginöse Therapie am häufigsten.

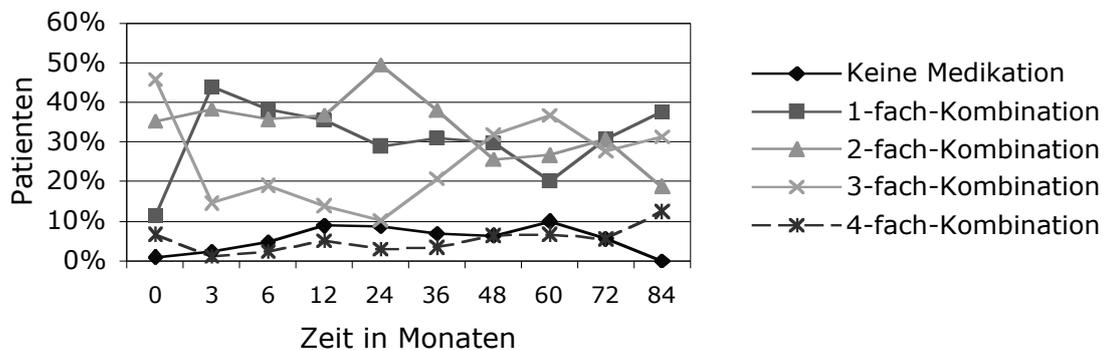


Abb. 14: Antianginöse Kombinationstherapie

### 3.3. Subgruppeneinteilung

Zum weiteren Vergleich der Patienten wurden diese in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Die Einteilungen und die Ergebnisse werden im Folgenden vorgestellt. Die Verteilung der präoperativen Faktoren ist im Anhang in den Tabellen 1–3 ersichtlich.

#### 3.3.1. Einfluss der präoperativen Risikostratifizierung (EuroScore)

Wie zuvor beschrieben, wurden die Patienten anhand unterschiedlicher präoperativer Faktoren und Komorbiditäten gemäß EuroScore einer Gruppe mit niedrigem, mittlerem oder hohem peri- bzw. postoperativem Risiko zugeordnet. Patienten mit niedrigem (EuroScore: 1–2 Punkte) und mittlerem

Risiko (EuroScore: 3–5 Punkte) wurden in einer Gruppe zusammengefasst (n=40) und im Folgenden mit der Gruppe der Patienten, die ein hohes Risiko gemäß EuroScore aufwiesen (6 Punkte und mehr; n=66), verglichen.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate insgesamt beträgt bei den Patienten beider Gruppen ca. 90 %. Die Wahrscheinlichkeit, sieben Jahre zu überleben, beträgt bei den Patienten der Gruppe mit mittlerem und niedrigem Risiko 72,2 % und bei den Patienten der Gruppe mit hohem Risiko 66,5 %. Insgesamt ergibt sich allerdings kein signifikanter Unterschied (p=0,7723).

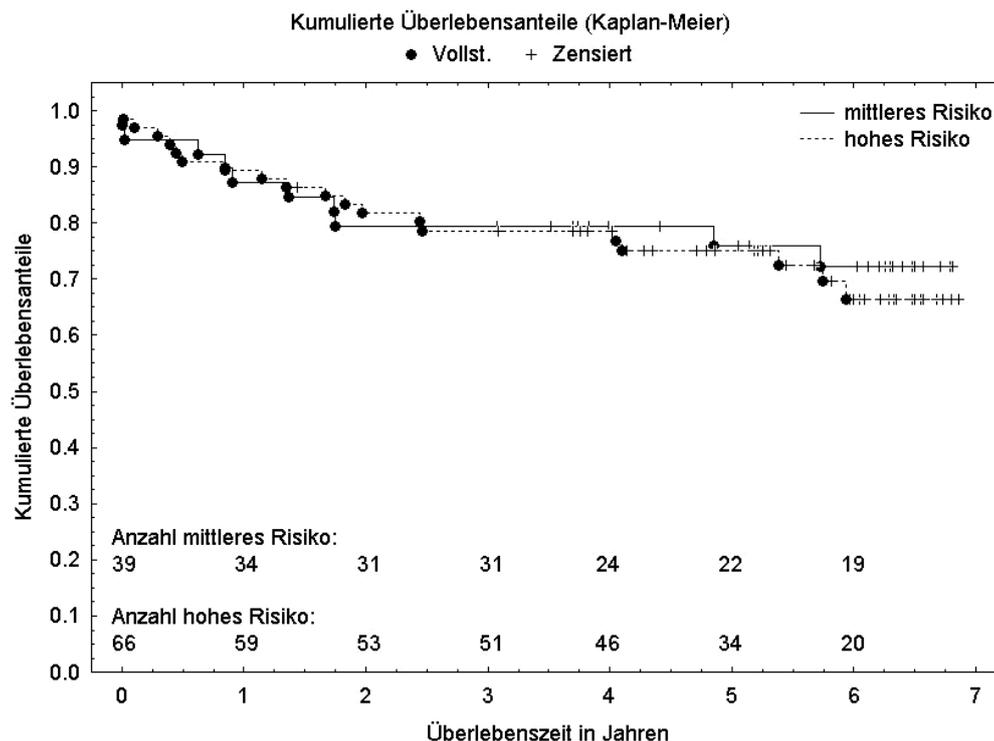


Abb. 15: Kumulatives Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in der Gruppe „EuroScore“

Die Ein-Jahres-Überlebensrate unter Berücksichtigung des Todes aus kardialer Ursache beträgt bei den Patienten der Gruppe mit mittlerem und niedrigem Risiko 98,4 % und in der Gruppe mit hohem Risiko 94,9 %. Die Wahrscheinlichkeit, sieben Jahre zu überleben, beträgt bei den Patienten der Gruppe mit mittlerem und niedrigem Risiko 78,6 % und bei den Patienten der Gruppe mit hohem Risiko 74,6 %. Auch dies ist kein signifikanter Unterschied (p=0,7391).

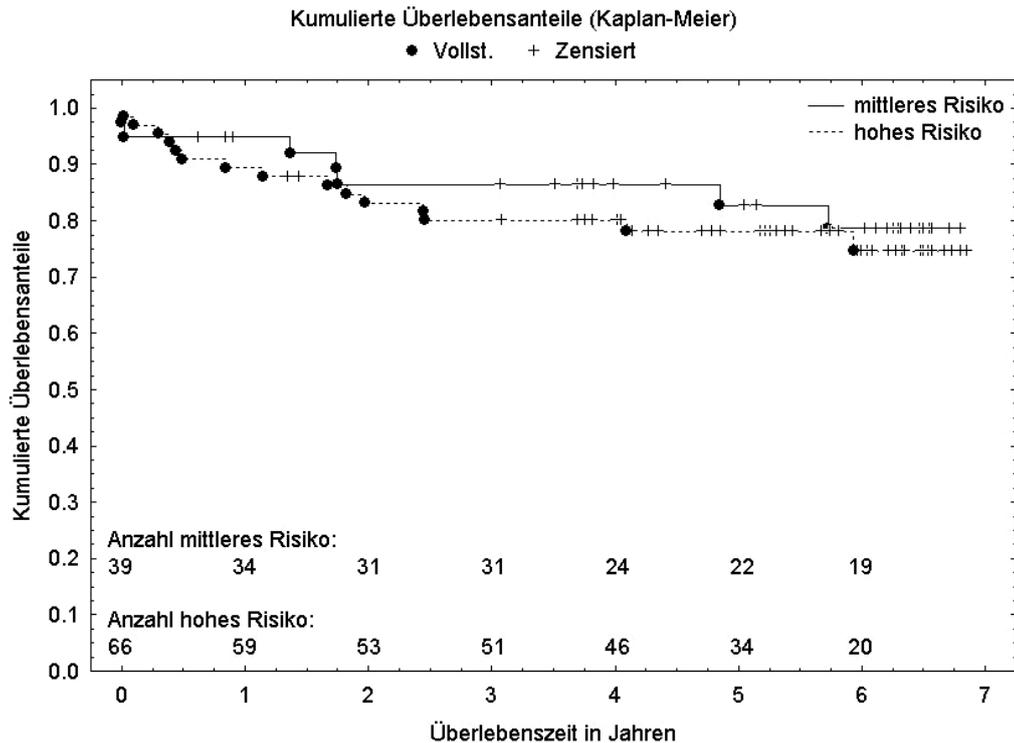


Abb. 16: Kumulatives Überleben unter Berücksichtigung kardialer Todesursachen nach Kaplan–Meier in der Gruppe „EuroScore“

Bezüglich des Einsatzes der IABP und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Die Patienten der Gruppe mit mittlerem und niedrigem Risiko hatten keine geringere Hospitalisationsrate aus kardiologischem Grund und sie wurden auch nicht seltener erneut operiert bzw. einem katheterinterventionellen Verfahren unterzogen.

Signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich der kardialen Beschwerdesymptomatik präoperativ ( $p=0,047$ ) und nach 36 Monaten ( $p=0,035$ ). Zu diesen Zeitpunkten hatten Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko signifikant weniger Angina pectoris als die Patienten mit hohem Risiko. Nach 48 Monaten bestanden keine signifikanten Unterschiede mehr.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dyspnoesymptomatik (gemessen anhand der NYHA–Klassifikation) bestand nur präoperativ.

### 3.3.2. Vergleich der reinen TMLR mit der Kombinationstherapie

Wie bereits erwähnt wurde bei 40 Patienten (37,7 %) eine reine Laserung durchgeführt, 66 der Patienten (62,3 %) wurden mit einem kombinierten Eingriff (TMLR und ACB) mit mindestens einem ACB behandelt.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate insgesamt beträgt bei den Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff 90,9 % und bei den Patienten der reinen TMLR-Gruppe 85 %. Die Wahrscheinlichkeit, sieben Jahre zu überleben, beträgt bei den Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff 76,1 % und bei den Patienten der reinen TMLR-Gruppe 59,6 %. Wenn zusätzlich eine aorto-koronare Bypassoperation durchgeführt wurde, zeigt sich ein Trend zu längerer Überlebenszeit, der sich statistisch nicht belegen lässt ( $p=0,1107$ ).

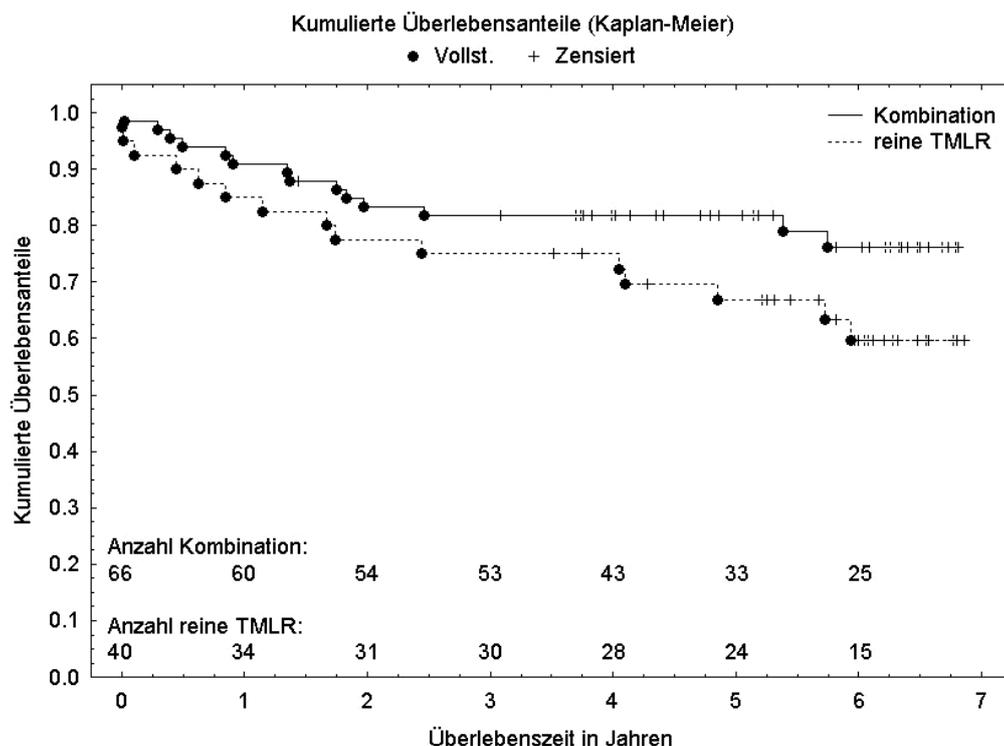


Abb. 17: Kumulatives Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in der Gruppe „Eingriffsarten“

Die Ein-Jahres-Überlebensrate unter Berücksichtigung des Todes aus kardialer Ursache beträgt bei den Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff 93,9 % und bei den Patienten der reinen TMLR-Gruppe 87,4 %. Die Wahrscheinlichkeit, sieben Jahre zu überleben, beträgt bei den Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff 85,9 % und bei den Patienten der reinen TMLR-Gruppe 63,6 %. Die Überlebenszeit ist also signifikant länger, wenn

zusätzlich zur Laserung auch eine aorto-koronare Bypassoperation durchgeführt wurde ( $p=0,0335$ ).

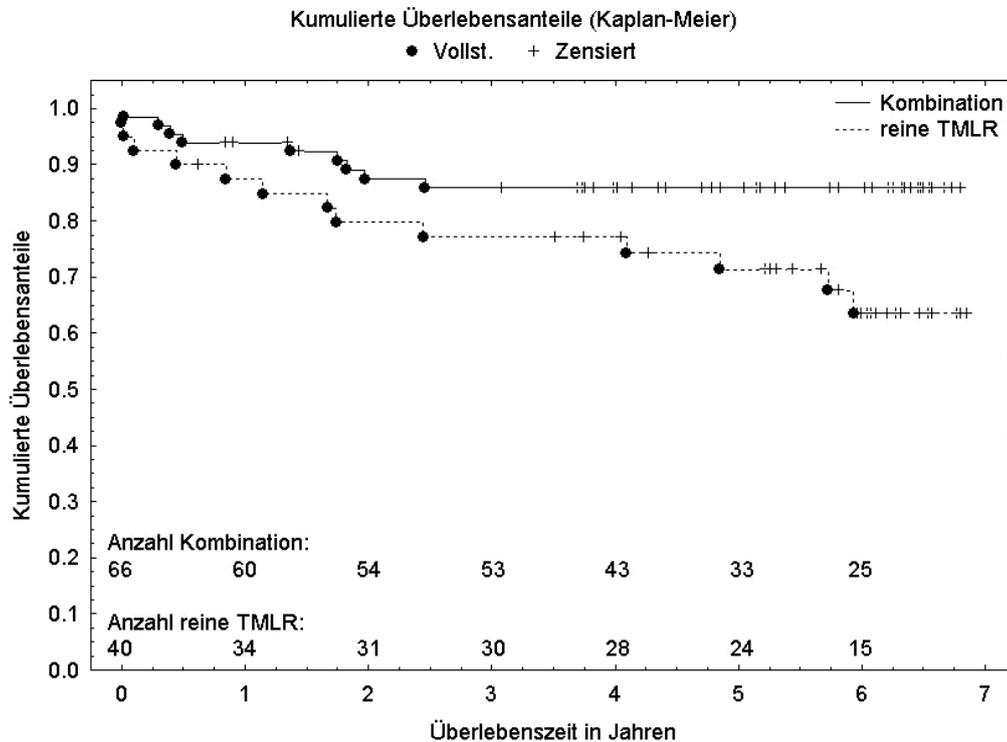


Abb. 18: Kumulatives Überleben unter Berücksichtigung kardialer Todesursachen nach Kaplan-Meier in der Gruppe „Eingriffsarten“

Der IABP-Einsatz in der kombinierten Gruppe ist signifikant seltener ( $p=0,058$ ). Bezüglich der Einsatzzeit der IABP und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation gab es keine signifikanten Unterschiede.

Es findet sich kein Anhalt dafür, dass sich die Häufigkeit oder die Dauer kardiologisch-bedingter Hospitalisationen zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden.

Gemessen an der CCS-Klassifikation hatten die Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff signifikant weniger Angina pectoris als TMLR-Patienten zwischen zwölf ( $p=0,03$ ), 24 ( $p=0,022$ ) und 36 Monaten ( $p=0,008$ ). Dies ist an unten stehenden Abbildungen zu sehen. Als Tendenz ist dies bereits nach sechs Monaten und auch noch nach 48 Monaten erkennbar.

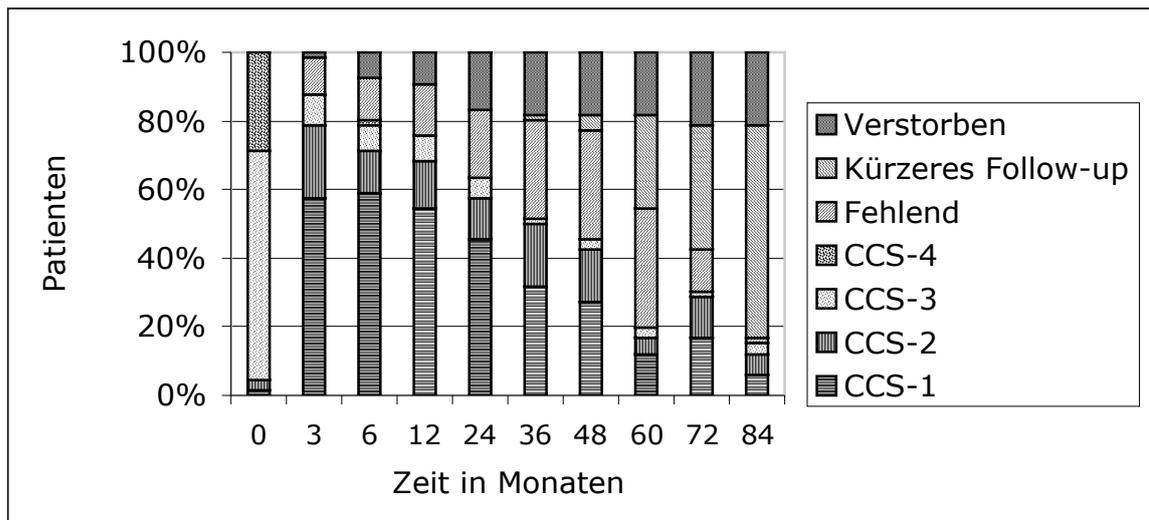


Abb. 19: CCS-Klassifikation (Kombinationseingriff)

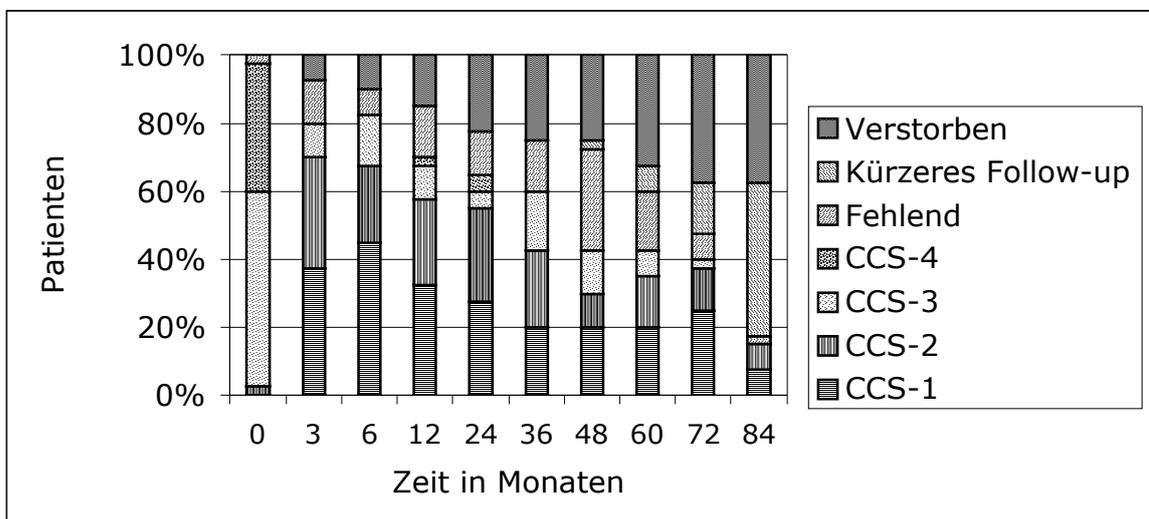


Abb. 20: CCS-Klassifikation (reine TMLR)

Die Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff hatten signifikant weniger Symptome einer Herzinsuffizienz (gemessen anhand der NYHA-Klassifikation) als die Patienten der reinen TMLR-Gruppe nach 36 ( $p=0,022$ ) und 48 Monaten ( $p=0,013$ ), wie in den folgenden Abbildungen dargestellt. Als Tendenz ist dies bereits nach 24 Monaten erkennbar.

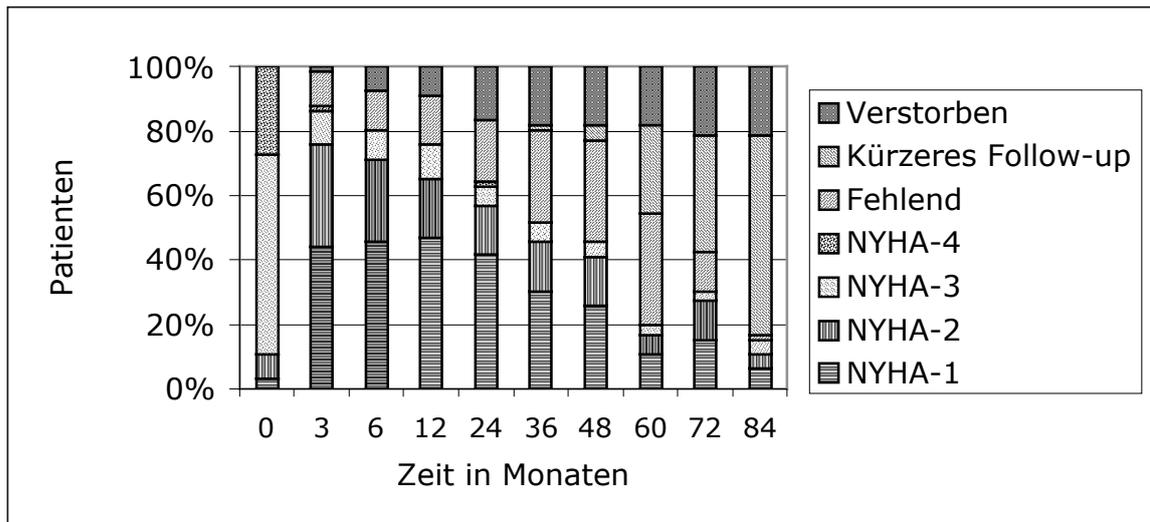


Abb. 21: NYHA-Klassifikation (Kombinationseingriff)

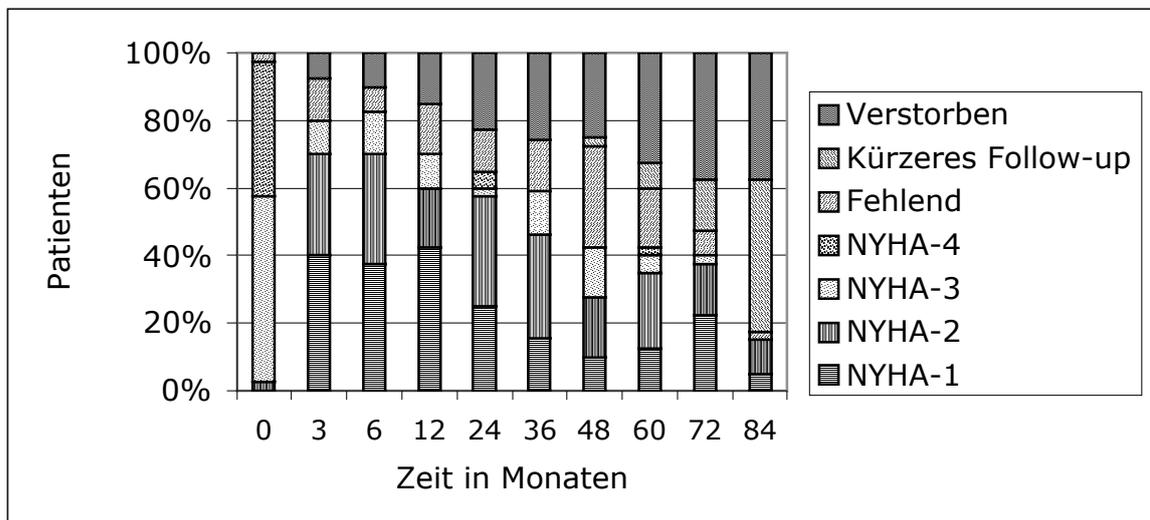


Abb. 22: NYHA-Klassifikation (reine TMLR)

### 3.3.3. Einfluss der Anzahl der perfundierten Myokardareale

Postoperativ wurde bei allen Patienten die Anzahl der perfundierten Areale bestimmt. Diese Areale wurden im Vorfeld nach den durch die Haupt-Koronargefäße – LAD, Cx und RCA – versorgten Myokardanteilen eingeteilt. Die Perfusion wurde einerseits durch die der Operation vorangehende Koronarangiographie ermittelt, andererseits wurden die während der Operation mit einem Bypass versorgten Areale als perfundiert angenommen. In der Koronarangiographie wurde die Blutversorgung der

einzelnen Areale als vorhanden angesehen, wenn die Stenosierung der Hauptgefäße LAD, Cx und RCA bzw. derer Äste weniger als 75 % betrug.

Insgesamt ist die Aussagefähigkeit dieser Einteilung jedoch fragwürdig, weil postoperativ keine Kontroll-Koronarangiographie durchgeführt wurde. Diese Maßnahme wäre medizinisch bei diesen Hochrisikopatienten nicht gerechtfertigt gewesen.

Bei 16 Patienten (15,1 %) waren postoperativ alle drei Areale perfundiert. Zwei Areale waren bei 51 Patienten (48,1 %) perfundiert, nur jeweils ein Areal bei 29 Patienten (27,4 %). Bei 17 dieser Patienten (16,0 %) handelte es sich hierbei um die LAD. Bei neun Patienten (8,5 %) war auch postoperativ kein Areal perfundiert. Die Verteilung ist in Abbildung 22 zu sehen.

Zum Vergleich der Gruppen wurden die Patienten mit keinem und die mit einem perfundierten Areal zusammengefasst. Dementsprechend umfasst diese Gruppe 38 Patienten.

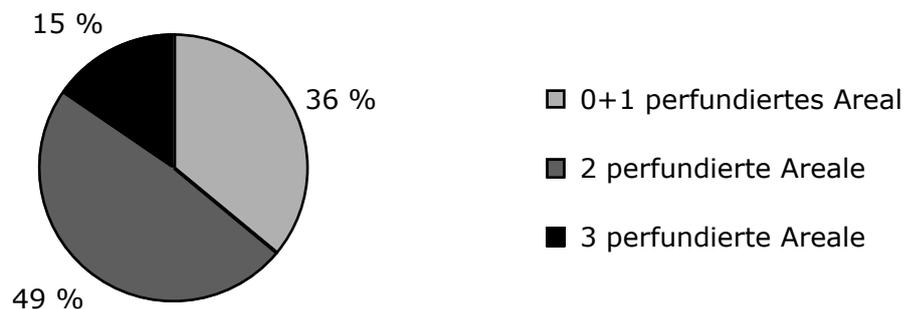


Abb. 23: Postoperativ perfundierte Myokardareale

Die Ein-Jahres-Überlebensrate insgesamt beträgt bei den Patienten der Gruppe mit 0 und 1 perfundierten Areal 84,6 %, bei den Patienten der Gruppe mit 2 perfundierten Arealen 91 % und bei den Patienten der Gruppe mit 3 perfundierten Arealen 90,2 %. Die Wahrscheinlichkeit, sieben Jahre zu überleben, beträgt bei den Patienten der ersten Gruppe lediglich 46,7 %, bei denen der zweiten Gruppe 82,4 % und bei den Patienten der dritten Gruppe 85,9 %. Diese Unterschiede sind signifikant ( $p=0,001$ ).

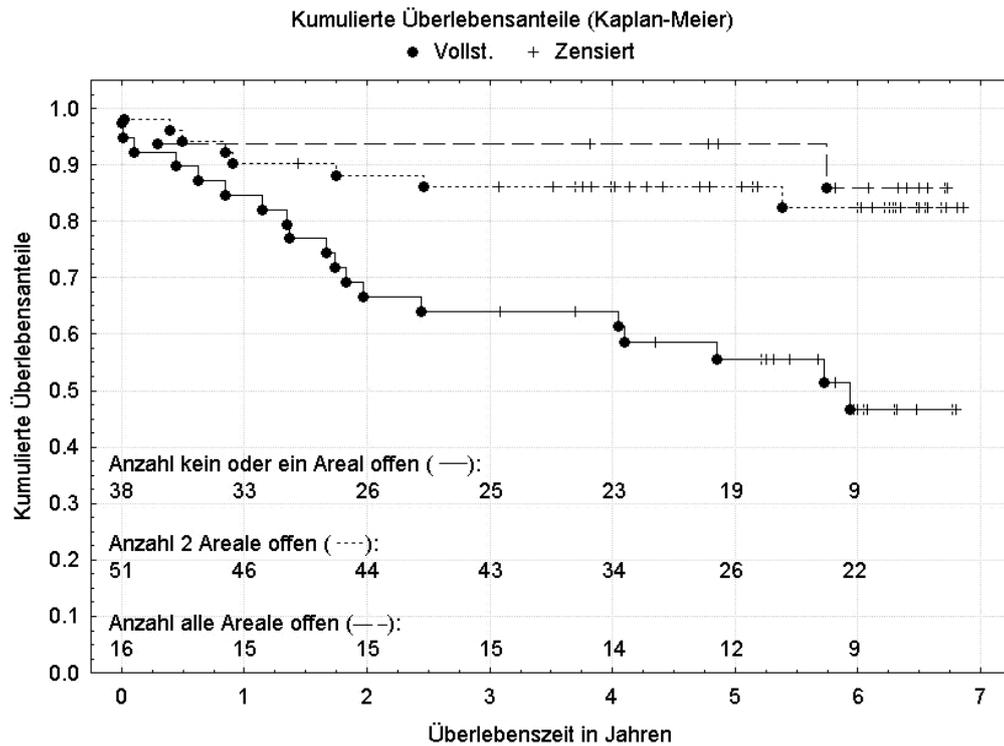


Abb. 24: Kumulatives Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in der Gruppe „Areale“

In der Gruppe mit keinem verschlossenen Areal gibt es keine Todesfälle mit kardialer Ursache. Die Ein-Jahres-Überlebensrate unter Berücksichtigung des Todes aus kardialer Ursache beträgt bei den Patienten der Gruppe mit 0 und 1 perfundierten Areal 87,1 % und bei den übrigen Patienten ca. 94 %. Die Wahrscheinlichkeit, sieben Jahre zu überleben, beträgt bei den Patienten der ersten Gruppe lediglich 51,8 %, bei denen der zweiten Gruppe 89,9 % und bei den Patienten der dritten Gruppe 93,8 %. Auch hier ergeben sich signifikante Unterschiede ( $p=0,004$ ).

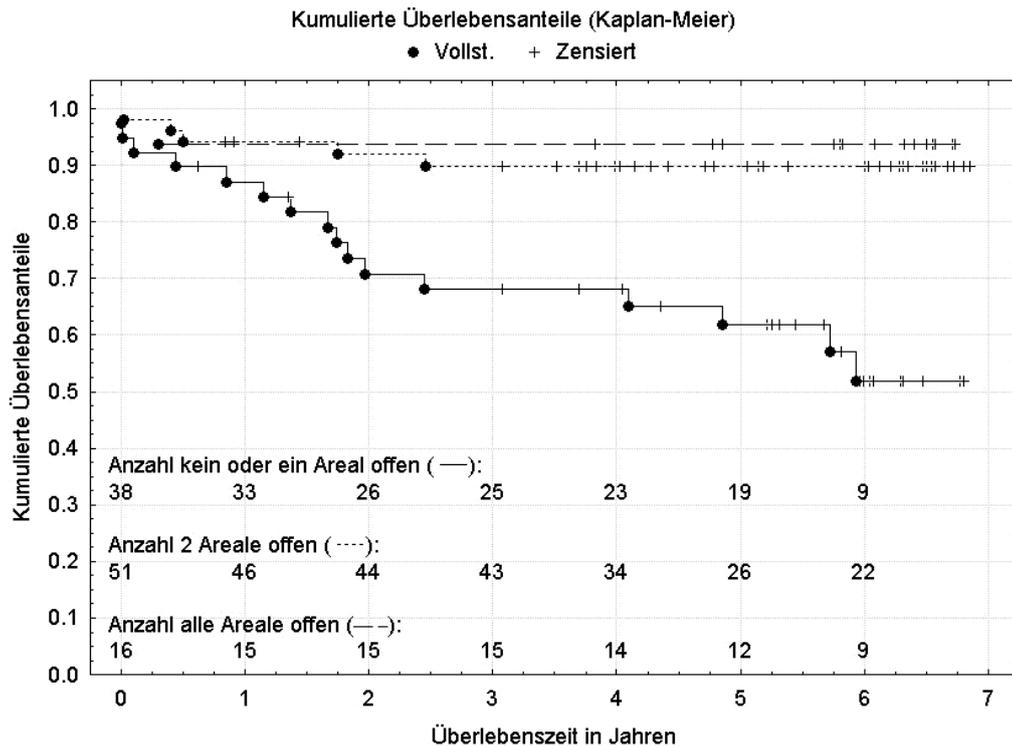


Abb. 25: Kumulatives Überleben unter Berücksichtigung kardialer Todesursachen nach Kaplan-Meier in der Gruppe „Areale“

Je mehr Areale offen waren desto seltener war der Einsatz einer IABP nötig ( $p=0,033$ ). Bezüglich der Einsatzzeit und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation gab es keine Unterschiede.

Die Patienten der Gruppe mit drei perfundierten Arealen hatten nicht weniger Krankenhausaufenthalte aus kardiologischem Grund und sie wurden auch nicht seltener erneut operiert bzw. einem katheterinterventionellen Verfahren unterzogen.

Ein signifikanter Unterschied bestand nur präoperativ bezüglich der Dyspnoesyndromatik ( $p=0,019$ ) und präoperativ ( $p=0,047$ ), nach 24 ( $p=0,022$ ) und nach 36 Monaten ( $p=0,035$ ) das Auftreten von Angina pectoris betreffend.

#### 3.3.4. Einfluss von Diabetes mellitus und Adipositas

Es findet sich kein Anhalt dafür, dass sich die Patienten mit und ohne Diabetes mellitus bezüglich der Einsatzzeit der IABP und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, des Überlebens, der Häufigkeit von kardialen Todesursachen, der Häufigkeit oder Dauer kardial-bedingter Hospitalisationen und der erneut notwendigen Operationen bzw. katheterinterventionellen Verfahren unterscheiden.

Auch bei adipösen Patienten (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) waren keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Einsatz der IABP, Dauer des Intensivstationsaufenthaltes, des Überlebens, der Häufigkeit kardialer Todesursachen, erneuter Hospitalisationen oder operativer oder interventioneller Eingriffe aus kardialen Grund im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten fest zu stellen.

#### **4. Diskussion**

Seit dem ersten Einsatz von transmyokardialer Laserrevaskularisation (TMLR) 1983 ist in der Literatur über mehr als 3000 Patienten berichtet worden. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um ein operatives Verfahren handelt, waren Doppelblindstudien unmöglich; es wurden aber viele retrospektive und prospektive, nicht randomisierte und einige prospektive, randomisierte Studien durchgeführt.

Die Mehrheit der behandelten Patienten hatte die gleichen Voraussetzungen wie die Patienten in dieser Studie (mindestens einen Herzinfarkt, mehrere verschiedene Revaskularisationsinterventionen, CCS-Klassen 3 und 4, nicht direkt revaskulisierbare Koronararterien und lebensfähiges Myokard).

In den retrospektiven und den nicht randomisierten Studien wurde die perioperative Mortalität der TMLR (bis zu 30 Tage nach der Operation) mit bis zu 20 % angegeben [46]. Neben den Lerneffekten durch zunehmenden Einsatz der Methode wurden mehrere Risikofaktoren für die perioperative Mortalität herausgefunden [14, 29, 50, 73, 107]. Hauptsächlich handelte es sich dabei um Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, signifikanten Mitralprolaps und das Nichtvorhandensein von wenigstens einem von einem durchgängigen Nativgefäß oder Bypass versorgten Myokardareal. Bei Ausschluss von Patienten mit diesen Risikofaktoren konnte die perioperative Mortalität auf ein Mittel von 3 % gesenkt werden [79]. In einer Studie mit Hochrisikopatienten wird von einer perioperativen Mortalität von 0 % berichtet, die auf den prophylaktischen Einsatz einer IABP zurückgeführt wird [73]. Es wurde allerdings nur ein kleines Kollektiv von 30 Patienten untersucht.

Weiterhin stellte sich heraus, dass der postoperative Einsatz von Diuretika, Acetylsalicylsäure, intravenösen Nitraten und  $\beta$ -Blockern und die schnelle Wiederaufnahme der präoperativen Medikation eine Verbesserung des Resultats bewirken könnten [47, 49, 50].

In fast allen der bisher durchgeführten Studien wurde von einem Rückgang der Angina pectoris berichtet, wobei sich ein Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr als Minimum für eine fundierte Aussage über den Langzeiteffekt als nötig erwiesen hat.

Die Verbesserung der Angina-pectoris-Symptomatik scheint ihren Höhepunkt nach sechs Wochen zu erreichen und für mindestens ein Jahr zu bestehen [42, 76, 85].

Außerdem wurde die TMLR mit verbesserter Lebensqualität [46], vermindertem Bedarf antianginöser Medikamente [14, 23, 46], selteneren Krankenhausaufenthalten aufgrund von instabiler Angina pectoris [44, 46] und verbesserter körperlicher Belastbarkeit [4, 15, 19, 23, 29, 31, 79, 108] assoziiert.

Die Resultate der Studien über postoperative Perfusion sind widersprüchlich. Einige Studien zeigten verbesserte Myokardperfusion durch Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) drei bis zwölf Monate nach der TMLR [19, 29, 31, 44, 46, 77]. Einige andere zeigten dagegen eine Verschlechterung beziehungsweise keine Veränderung [4, 23, 31, 79, 85, 95, 108]. Es ist die Vermutung geäußert worden, dass das Fortschreiten der Erkrankung in den Nativgefäßen und Bypassen diese Resultate erklären könne [49, 85]. Außerdem besteht der Verdacht, dass die derzeitigen bildgebenden Verfahren die widersprüchlichen Befunde zum Beispiel durch niedrige Auflösung beeinflussen [7, 54, 97], was möglicherweise durch die Verwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) verbessert werden könnte [65].

Auch die randomisierten Studien beschäftigten sich mit diesen Themen. In einer Studie zeigten sich signifikante Verbesserungen von Angina pectoris, körperlicher Belastbarkeit, Lebensqualität und kardiologisch bedingten Rehospitalisierungen in der TMLR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur medikamentös behandelt wurde, aber keine Unterschiede in der Myokardperfusion [7]. In einer anderen Studie dagegen wurde zusätzlich zu dem signifikant verbesserten subjektiven Befinden auch eine signifikante Verbesserung der Myokardperfusion im Gegensatz zur Kontrollgruppe gefunden [30]. Auch diese Resultate könnten von der unzureichenden Qualität der Bildgebungsverfahren beeinflusst sein.

Eine weitere Erklärung könnte der Placeboeffekt sein. Frühere Studien, die eine Ligatur der A. mammaria interna mit vorgetäuschten Operationen, bei denen nur ein Hautschnitt durchgeführt wurde, verglichen, berichteten bei beiden Verfahren eine ähnliche Verbesserung der

Angina-pectoris-Symptomatik sechs bis zwölf Monate nach der Operation wie sie bei der TMLR gefunden wird [18, 25].

Anders als für die TMLR als alleinige Therapie für die KHK im Endstadium sind viel versprechende Resultate für die Kombination mit ACB-Operationen gefunden worden. In einer blinden, randomisierten, kontrollierten Studie waren nach einem Jahr zwar die Angina-pectoris-Symptomatik und die körperliche Belastbarkeit in der Gruppe der kombinierten Eingriffe nicht besser als in denen der jeweiligen Einzeleingriffe, aber die perioperative Mortalität war geringer und das Überleben nach einem Jahr besser [6].

Als Wirkmechanismen werden drei Vorgänge diskutiert. Diese sind offene, perfundierte Kanäle, Denervierung des Myokards und Angioneogenese.

Die erste Hypothese besagt, dass die Myokardperfusion direkt durch das Strömen von oxygeniertem Blut vom linken Ventrikel durch die Kanäle verbessert wird. Erste Studien unterstützten diesen Ansatz [20]. Allerdings gibt es nun substantielle experimentelle [27, 28, 57, 58] und klinische postmortale Beweise des Gegenteils [13, 32, 61, 103]. Diese Studien zeigen, dass sich die Kanäle schon kurz nach der Operation mit nekrotischen und inflammatorischen Zelltrümmern anfüllen und nicht durchgängig bleiben sondern später vernarben. Studien über myokardiale Perfusion sofort nach der TMLR unterstützen diese Ergebnisse [36, 57, 58, 67, 84, 111].

Die umgehende Linderung der Angina pectoris, die in manchen klinischen Studien beobachtet wurde, kann möglicherweise durch Beschädigung epikardialer sympathischer Nervenfasern erklärt werden [29, 88]. Manche Studien [5, 63, 64] brachten Ergebnisse, die diese Hypothese unterstützten, in anderen aber war dies nicht zu finden [39, 80]. In diesem Bereich sind weitere Untersuchungen notwendig, um zu klären, worauf die Effekte der TMLR basieren.

Viele Studien berichteten von der Bildung neuer Kapillaren im Bereich der Laserkanäle. Durch die transmyokardiale Laserrevaskularisation werden vermehrt Botenstoff-Ribonukleinsäure (mRNA) für vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) [43], transformierender Wachstumsfaktor Beta (TGF- $\beta$ ) und basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF) [93] gebildet, die eine Rolle im angiogenetischen Prozess zu spielen scheinen. In anderen Studien wurde allerdings festgestellt, dass diese Zeichen von Angioneogenese eine unspezifische Reaktion auf Verletzung des Myokards sind [17, 75]. In

weiteren Studien muss untersucht werden, ob verstärkter Blutfluss in den Koronarien [48, 112], Verbesserung von Mikroperfusion [72] und regionaler Kontraktilität [45, 72], die in unterschiedlichen Studien auch noch nach zwei bis sechs Monaten nachgewiesen wurden, tatsächlich ein Resultat der Angiogeneese sind.

#### 4.1. Ergebnisse der Nachbeobachtung

##### 4.1.1. Gesamtkollektiv

In der Literatur wurde zu Beginn der TMLR die peri- bzw. frühpostoperative Mortalität (< 30 Tage) mit bis zu 20 % angegeben [46]. Neben einer gewissen Verbesserung durch Erfahrung wurden mehrere Faktoren mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Hierbei sind insbesondere Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, signifikante Mitralklappeninsuffizienz, das Fehlen mindestens eines durch eine native Koronararterie oder einen offenen Bypass geschützten vaskulären Areals zu nennen [14, 50, 73, 107]. Eine Senkung der perioperativen Mortalitätsrate auf im Mittel ca. 3 % ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien möglich [79]. Die perioperative Mortalitätsrate des vorgestellten Patientenkollektivs von 2,8 % entspricht somit den international publizierten Daten.

Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 27,4 % der Patienten; 20,8 % aus kardialen und 6,6 % aus nicht-kardialen Grund. Die hohe Sterblichkeit aus nicht-kardialer Ursache lässt sich mit der hohen Komorbidität der Patienten erklären. 62 % des Patientenkollektivs wurde nach dem präoperativen Risikostratifizierungssystem EuroScore der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet.

Sehr einheitlich wird in den klinischen TMLR-Observationsstudien, die ein Nachbeobachtungsintervall von mindestens 12 Monaten postoperativ beschreiben, über eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik (gemessen an der CCS-Klasse) berichtet [4, 15, 21, 26, 37, 66, 69]. Die Besserung der Symptome scheint ihren Spitzenwert nach 6 Monaten zu erreichen und mindestens ein Jahr lang anzuhalten.

Horvath et al. untersuchten die Entwicklung der Angina-pectoris-Symptomatik der Patienten und beobachteten eine signifikante Verbesserung der

CCS-Klasse von 3,7 präoperativ zu 1,6 im Verlauf der Nachbeobachtungszeit [42]. In unserem Patientenkollektiv betrug die CCS-Klasse präoperativ im Mittel 3,3. Drei Monate nach der Operation verbesserte sich die mittlere CCS-Klasse auf 1,5. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums schwankte dieser Mittelwert in nichtsignifikantem Rahmen. Präoperativ waren 3,9 % der Patienten in die CCS-Klassen 1 und 2 einzuordnen. Bereits nach drei Monaten war eine signifikante Umverteilung mit 88,9 % Prozent der Patienten in diesen Klassen zu verzeichnen ( $p < 0,001$ ), nach fünf Jahren waren es 83,3 % in den Klassen 1 und 2, nach sieben Jahren waren es 87,6 %. Eine Verbesserung um mindestens zwei Angina-Klassen wurde von der genannten Arbeitsgruppe als signifikant angesehen. Nach diesem Kriterium war nach sieben Jahren bei 56,3 % eine erfolgreiche Therapie der Angina pectoris zu verzeichnen; Horvath et al. berichteten über eine erfolgreiche Therapie der Angina pectoris bei 68 % der Patienten [42].

Diese Ergebnisse widersprechen denen von Nägele et al., die anhand einer relativ kleinen Studie mit 19 Patienten, bei denen der Ho:YAG-Laser angewandt wurde, postulierten, dass die TMLR nur zu einer kurzen Verbesserung der Angina pectoris führte, da sie zwar eine signifikante Verbesserung nach drei Monaten beobachtete, die aber im dreijährigen Nachbeobachtungszeitraum kontinuierlich wieder rückläufig war [85].

In unserer Studie betrug die NYHA-Klasse präoperativ im Mittel 3,2. Drei Monate nach der Operation verbesserte sich die mittlere NYHA-Klasse auf 1,6. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums schwankte dieser Mittelwert in unsignifikantem Rahmen. Präoperativ waren 7,6 % der Patienten in die NYHA-Klassen 1 und 2 einzuordnen. Bereits nach drei Monaten war eine signifikante Umverteilung mit 86,7 % Prozent der Patienten in diesen Klassen zu verzeichnen ( $p < 0,001$ ), nach fünf Jahren waren es 83,3 % in den Klassen 1 und 2, nach sieben Jahren waren es 81,3 %. Auch hier ist eine Verbesserung um zwei Klassen als signifikant anzusehen. Nach diesem Kriterium war nach fünf Jahren bei 55,6 % eine erfolgreiche Therapie der Dyspnoe zu verzeichnen, nach sieben Jahren war dies nur noch bei 43,8 % der Patienten zu beobachten.

Mehrere Arbeitsgruppen beschrieben eine verbesserte Lebensqualität nach TMLR [35, 108], die in dieser Studie jedoch nicht erhoben wurde. Weiterhin ist laut vorherigen Studien die transmyokardiale Laserrevaskularisation neben

einem reduzierten postoperativen Anteil an antianginöser Medikation [14, 23] auch mit einer verminderten Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris verbunden [44, 46].

Viele Observationsstudien beinhalten keine Vergleichsgruppe. Sechs bislang publizierte prospektiv randomisierte Studien untersuchten die Unterschiede zwischen TMLR und medikamentöser Therapie [2, 7, 14, 30, 54, 97]. Unterschiede hinsichtlich des Überlebens konnten nicht nachgewiesen werden. Allerdings war eine signifikante Überlegenheit der TMLR bezüglich der Verbesserung der Angina-pectoris-Symptomatik zu verzeichnen (Tabelle 3).

Autor	Patienten- zahl	Laser- typ	Patientenanteil (%) mit Verbesserung von mind. 2 CCS-Klassen TMLR vs. medika- mentöse Therapie (p-Wert)	Überlebensrate TMLR vs. medikamentöse Therapie (p-Wert)
Aberge et al. [2]	100	CO <sub>2</sub>	39 vs. 0 (p<0,01)	88 vs. 92% (ns)
Allen et al. [7]	275	Ho:YAG	76 vs. 32 (p<0,001)	84 vs. 89% (ns)
Burghoff et al. [14]	17	Ho:YAG	48 vs. 14 (p<0,001)	95 vs. 90% (ns)
Frazier et al. [30]	192	CO <sub>2</sub>	72 vs. 13 (p<0,001)	85 vs. 79% (ns)
Jones et al. [54]	86	Ho:YAG	Keine Angaben	Keine Angaben
Schofield et al. [97]	188	CO <sub>2</sub>	25 vs. 4 (p<0,001)	89 vs. 96% (ns)

Tab. 3: Vergleich bislang publizierter Studien über Unterschiede zwischen TMLR und medikamentöser Therapie

#### 4.1.2. Einfluss der präoperativen Risikostratifizierung (EuroScore)

Nägele et al. beschrieben eine Korrelation zwischen präoperativer linksventrikulärer Ejektionsfraktion und dem perioperativen Risiko [85]. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine transmyokardiale Laserrevaskularisation nicht durchgeführt werden sollte, wenn die Ejektionsfraktion präoperativ weniger als 40 % betrüge. Dieser Empfehlung können wir uns nicht bedingungslos anschließen, da die drei Patienten, die in unserer Studie

weniger als 30 Tage überlebten, präoperativ eine Ejektionsfraktion von mindestens 50 % aufwiesen. Das perioperative Risiko lässt sich nach unseren Beobachtungen nicht an der präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion festmachen.

Zur Prädiktion einer frühen Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten wurde 1999 von Nashef und Kollegen ein Risikostratifizierungs-System entwickelt [86]. Es fand unter dem Namen „EuroScore“ weite Verbreitung und Anwendung innerhalb der Herzchirurgie und beinhaltet neben neun patientenbezogenen Faktoren vier Faktoren, die den präoperativen klinischen Zustand des Patienten berücksichtigen, und vier Faktoren, die den Zeitpunkt und die Art des operativen Eingriffs einbeziehen. Anhand des EuroScore können Patienten in unterschiedliche Risikogruppen, nämlich niedriges Risiko (1–2 Punkte des Scores), mittleres Risiko (3–5 Punkte) und hohes Risiko (mehr als fünf Punkte), eingeteilt werden.

Anhand des EuroScores wurde in dem vorgestellten Patientenkollektiv ein möglicher Einfluss des unterschiedlichen Risikos auch im Hinblick auf die Spätmortalität, die ursprünglich nicht Ziel der Risikostratifizierung des EuroScores war, untersucht. Es besteht ein Trend zu längerem Überleben bei Patienten mit mittlerem und niedrigem Risiko im Gegensatz zu den Patienten mit hohem Risiko, der jedoch nicht signifikant ist. Ähnlich ist die Situation bei Betrachtung der kardialen Todesursachen.

Nach 36 Monaten hatten Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko signifikant weniger Angina pectoris als die Patienten mit hohem Risiko ( $p=0,035$ ), nach 48 Monaten ist dieser Unterschied nicht mehr signifikant.

Ein signifikanter Unterschied die Dyspnoesymptomatik betreffend lässt sich im Verlauf der Nachbeobachtung nicht nachweisen. Auch bezüglich des Einsatzes der IABP, der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, der weiteren Krankenhausaufenthalte aus kardiologischem Grund und der Re-Operationen bzw. erneuter katheterinterventioneller Verfahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Aus unseren Untersuchungen lässt sich demnach schließen, dass die Einschätzung des präoperativen Risikos mit dem EuroScore hinsichtlich der Langzeitmortalität und -morbidity bei der transmyokardialen Laserrevaskularisation nur bedingt aussagekräftig ist. Aufgrund der geringen

Fallzahlen in den einzelnen untersuchten Gruppen ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt.

#### 4.1.3. Vergleich der reinen TMLR mit der Kombinationstherapie

Für die transmyokardiale Laserrevaskularisation in Kombination mit koronarer Bypassversorgung als Therapie für die KHK im Endstadium wurden viel versprechende Ergebnisse publiziert. Peterson et al. veröffentlichten Ergebnisse der STS National Database von 2475 Patienten, die zwischen 1998 und 2001 einen Kombinationseingriff von TMLR und koronarer Bypassoperation erhielten [94]. Die perioperative Mortalität betrug 4,2 %. Die risikoadjustierte Mortalität war vergleichbar mit derjenigen von Patienten aus genannter Datenbank, die eine alleinige Bypassoperation erhielten.

Allen et al. verglichen in einer prospektiv randomisierten Multizenter-Studie die Kombinationstherapie mit alleiniger koronarer Bypassoperation unter Verwendung eines Holmium:YAG-Lasers bei 263 Patienten mit nicht anschlussfähigen myokardialen Segmenten in einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr [6]. Nicht bypassfähige Areale wurden entweder gelasert (in der Gruppe der Kombinationstherapie) oder nicht versorgt (in der Gruppe der alleinigen Bypassoperation). Die perioperative Mortalität war in der mit TMLR behandelten Gruppe signifikant niedriger (1,5 % versus 7,6 %). Sie beschrieben eine signifikant höhere Ein-Jahres-Überlebensrate (95 % versus 89 %) und ein geringeres Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen (major adverse cardiac events – MACE) bei Patienten, die einen Kombinationseingriff erhalten hatte und empfahlen daraufhin dieses Vorgehen. Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls von Horvath et al. beschrieben [41].

Einen Unterschied bezüglich des Auftretens von Angina pectoris im Verlauf fanden sie nicht.

In unserem Patientenkollektiv wurde gut ein Drittel der Patienten mit einer reinen Laserung behandelt, bei den übrigen Patienten wurde ein kombinierter Eingriff mit mindestens einem ACB durchgeführt.

Die perioperative Mortalität lag insgesamt bei 2,8 %. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug bei den Patienten mit einem Kombinationseingriff, der bei insgesamt 62,3 % des Gesamtkollektivs

durchgeführt wurde, 91 % und ist damit mit den Daten von Allen vergleichbar [6]. Die Wahrscheinlichkeit sieben Jahre zu überleben betrug 86 %. Es fand sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu längerer Überlebenszeit, wenn zusätzlich eine aorto-koronare Bypassoperation durchgeführt wurde (7-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit 60 %;  $p=0,1107$ ). Unter Berücksichtigung des Todes aus kardialer Ursache ist die Überlebenszeit in diesem Fall signifikant länger ( $p=0,0335$ ).

Nach zwölf ( $p=0,03$ ), 24 ( $p=0,022$ ) und 36 Monaten ( $p=0,008$ ) haben die Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff signifikant weniger Angina pectoris als TMLR-Patienten. Dies ist tendenziell bereits nach sechs Monaten und noch nach 48 Monaten erkennbar. Die Dyspnoesyndromatik ist bei den Patienten der Gruppe mit kombiniertem Eingriff nach 36 ( $p=0,022$ ) und 48 Monaten ( $p=0,013$ ) signifikant geringer ausgeprägt. Als Tendenz ist dies bereits nach 24 Monaten erkennbar. Die im Jahr 2004 von Allen et al. [8] publizierten weiteren Daten zeigen nach fünf Jahren weiterhin einen niedrigeren Angina-Score der Patienten mit einem Kombinationseingriff gegenüber Patienten mit alleiniger Bypassoperation ( $0,4\pm0,7$  versus  $0,7\pm1,1$ ;  $p=0,05$ ). Auch war der Anteil an Patienten mit einer schweren Angina-pectoris-Symptomatik deutlich niedriger nach zusätzlicher TMLR (CCS-Klasse 3/4: 0 % gegenüber 10 %,  $p=0,009$ ). Die Überlebensraten waren zwischen den Gruppen vergleichbar (ACB plus TMLR 76 % versus ACB allein 80 %,  $p=0,90$ ).

Der Einsatz der IABP ist in der kombinierten Gruppe geringer ( $p=0,058$ ). Bezüglich der Einsatzzeit der IABP und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, der weiteren Krankenhausaufenthalte aus kardiologischem Grund und der Re-Operationen bzw. erneuter katheterinterventioneller Verfahren gab es keine signifikanten Unterschiede.

Nach diesen Ergebnissen ist eine Kombination von TMLR und ACB tendenziell von Vorteil. Dies entspricht auch den Leitlinien der „Society of Thoracic Surgeons“ [12].

#### 4.1.4. Einfluss der Anzahl der perfundierten Myokardareale

Bereits im Jahre 2001 wurden erste Ergebnisse der Nachbeobachtung dieser Patienten veröffentlicht [59]. Es wurden Hinweise darauf gefunden, dass das

Überleben nach TMLR in Abhängigkeit von der Anzahl der perfundierten Myokardareale steht.

Für die Angina-pectoris-Symptomatik bestand dieser Zusammenhang lediglich für die ersten drei postoperativen Jahre. In diesem Zeitraum lagen bei den Patienten, bei denen ein oder mehrere Myokardareale perfundiert waren, weniger Angina-pectoris-Beschwerden vor. Die Hospital- und Spätmortalität wurde durch die Perfusion des Myokards durch native Gefäße oder koronare Bypassgefäße signifikant vermindert. In den Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigte sich deutlich der Einfluss der Koronarperfusion auf die Mortalität.

Vergleichbare Ergebnisse erzielten Burkhoff et al. [14].

Variablen, die das Überleben der Patienten beeinflussen könnten (z. B. präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Body-Mass-Index s. u.) hatten keine vergleichbare Prädiktion für das Überleben wie die Gruppeneinteilung nach dem Grad der Koronarperfusion [59]. Dies könnte ein Zeichen dafür sein, dass die TMLR selbst keine adäquate Koronarperfusion herstellen kann, wenn das Herz nicht zusätzlich von nativen Koronararterien oder Bypassgefäßen versorgt wird. Die Befunde von Burns et al. [95] wären so zu interpretieren, da hier die TMLR in PET-Untersuchungen keine Verbesserung der Myokardperfusion erzielte. Gegenteilige Aussagen wurden allerdings von Horvath et al. gemacht [44]. In der Diskussion des Wirkungsmechanismus der TMLR würden die eigenen Ergebnisse zur Theorie der Verbesserung der Kapillardurchblutung in ischämischen Arealen passen. Ohne erhaltene Perfusion der Areale durch die Koronarien ist der positive kapilläre Verteilungseffekt jedoch nicht ausreichend.

Zusammenfassend scheint es für die mittelfristige Prognose der Patienten nicht unwesentlich zu sein, mindestens ein Herzareal mit intakter nativer oder bypasschirurgischer Blutversorgung zusätzlich zur TMLR zu besitzen. Daraus folgt, dass auch bei der schweren Form der diffusen koronaren Herzkrankheit konventionelle Revaskularisationen unbedingt durchzuführen sind, und dass die vorteilhaften Möglichkeiten der Behandlung von Angina-pectoris-Beschwerden durch die TMLR nur zusätzlich angestrebt werden sollten.

#### 4.2.5. Einfluss von Diabetes mellitus und Adipositas

Eine Veröffentlichung von Krabatsch et al. beschrieb schlechtere Ergebnisse nach TMLR bezüglich der Entwicklung der Angina pectoris und der Ein-Jahres-Überlebensrate bei Diabetikern [60].

Unsere Studie bietet keinen Anhalt dafür, dass sich die Patienten mit und ohne Diabetes mellitus bezüglich der Angina-pectoris- und Dyspnoesymptomatik und des Überlebens signifikant unterscheiden. Auch die Häufigkeit der kardialen Todesursachen, der Einsatzzeit der IABP und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, die Häufigkeit oder Dauer kardial-bedingter Hospitalisationen und die erneut notwendigen Operationen bzw. katheterinterventionellen Verfahren betreffend finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Auch hier ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl unseres Kollektives und auch dessen der Gruppe Krabatsch et al. [60] eingeschränkt.

In dieser Studie wird ebenfalls ein geringeres Überleben im ersten postoperativen Jahr bei Patienten mit einem Body-Mass-Index unter 25 kg/m<sup>2</sup> beschrieben.

Unsere Untersuchungen ergeben diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Auch hinsichtlich der übrigen Aspekte finden sich keine Unterschiede. Lediglich nach drei Monaten haben die normalgewichtigen Patienten signifikant weniger Angina pectoris.

#### 4.3. Limitationen

Eine Limitation der Studie besteht darin, dass alle Patienten mit einer transmyokardialen Laserrevaskularisation behandelt wurden, und dass die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen relativ gering sind. Weiterhin gibt es keine Vergleichsgruppe und es handelt sich nicht um eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie.

Unsere Studie basiert allerdings mit 100 % Nachbeobachtung auf homogenen Kriterien für Studieneinschluss, Operation, perioperativer Behandlung und Nachbeobachtung.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass keine exakte Bestimmung der myokardialen Durchblutung mit einer szintigraphischen Technik oder einer Positronen-Emissions-Tomographie durchgeführt wurde. Da diese Untersuchungen nicht vorlagen, gingen wir davon aus, dass die Perfusion durch offene native Arterien oder Bypässe eine adäquate Blutversorgung der anatomisch zugehörigen Areale gewährleistet.

#### 4.3. Perspektiven

Außer den etablierten Methoden der Therapie der koronaren Herzkrankheit nach einem akuten Myokardinfarkt bzw. bei der chronischen instabilen Angina wie ACB-Operationen, PCI und medikamentöser Therapie gibt es neben der hier vorgestellten Methode der transmyokardialen Laserrevaskularisation mehrere experimentelle Ansätze. In verschiedenen Arbeitsgruppen wird die Wirksamkeit des Einsatzes von Stamm- oder Progenitorzelltherapie, Angiogenesefaktoren wie VEGF (als rekombinantes Protein oder als Transgen in einem Plasmid) in unterschiedlichen Kombinationen mit den etablierten Methoden und der TMLR untersucht.

In experimentellen Studien [53, 55, 91, 92] hat sich gezeigt, dass durch die Infusion von adulten Knochenmarkstammzellen (so genannte C133+ Zellen) die Neovaskularisierung verbessert und die Fibrosierung reduziert werden können und somit ein Verlust der linksventrikulären Funktion nach einem akuten Myokardinfarkt vermindert wird. Im Gegensatz zur bisherigen Therapiestrategie kann hierdurch eventuell sogar Myokardgewebe regeneriert werden. Es wurde auch gefunden, dass eine Infusion durch Stimulation mit Granulozytenkolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) gewonnener peripherer Blutstammzellen in Verbindung mit VEGF zu keiner Restitution des Infarktareals führt [87].

Assmus et al. [9] ziehen in einer Übersichtsarbeit über insgesamt acht erste klinische Untersuchungen den Schluss, dass neben Sicherheit und Machbarkeit einer intrakoronaren Therapie mit autologen Progenitorzellen eine ausgeprägte Besserung der linksventrikulären Funktion, der Herzgröße und der Vaskularisierung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit einer intrakoronaren Zelltherapie behandelt wurden, auftreten. Über Patienten mit chronisch-ischämischer Kardiomyopathie kann über die Verbesserung der

Kontraktilität derzeit noch keine valide Aussage getroffen werden, da die Fallzahlen in den einzelnen Studien unter zwanzig Patienten liegen. Ob durch eine intrakoronare Infusion von autologen adulten Progenitorzellen auch eine Reduktion von Morbidität und Mortalität erreicht werden kann, muss noch in derzeit in Planung befindlichen Studien untersucht werden.

Die Stimulation der Blutgefäßentwicklung z.B. mit VEGF hat gezeigt, dass hierdurch erreichte Angiogenese und das Wachstum der Kollateralgefäße zu einer Verbesserung der regionalen Durchblutung und der Erhaltung des Gewebes führen [3, 52]. Im Gegensatz zu diesen viel versprechenden Daten haben die ersten klinischen Studien [38, 56, 68, 104] jedoch keinen klaren Nutzen gezeigt. Blutgefäße, deren Wachstum durch die Überexpression eines einzigen Wachstumsfaktors stimuliert wurde, scheinen nicht die gleichen morphologischen und funktionellen Eigenschaften wie ausgewachsene Gefäße zu haben; sie sind unregelmäßig und instabil und können Hämangiome verursachen [70, 105]. Eine differenzierte Anwendung der neuen Therapieansätze bietet Möglichkeiten, deren Wirksamkeit im Einzelnen jedoch noch zu beurteilen ist.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden Daten einer zu 100 % vollständigen Nachbeobachtung über maximal sieben Jahre von 106 Patienten, die in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck mit einer transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMLR) behandelt wurden – 66 der Patienten in Kombination mit einer aorto-koronare Bypassoperation (ACB). Es erfolgte eine retrospektive Erhebung aller relevanten Daten prä-, peri- und postoperativ und zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten aus den vorliegenden Akten der einzelnen Patienten. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag präoperativ bei  $65 \pm 8$  Jahren. Die Beobachtungszeit betrug im Mittel 55,1 (max. 83,4) Monate. Die Mortalität betrug perioperativ 2,8 %, die Gesamtüberlebensrate nach sieben Jahren lag bei 76 %. Die Reduktion der anhand der CCS-Klassifikation bestimmten Angina-pectoris-Symptomatik, die in mehreren Publikationen früh-postoperativ deutlich wurde, setzt sich hier bis zu sieben Jahre postoperativ fort. In der Subgruppenanalyse zeigte sich zwischen den Patienten, die nach dem EuroScore ein niedriges bzw. mittleres Risiko aufwiesen kein signifikanter Vorteil bezüglich des Überlebens gegenüber der Gruppe mit hohem Risiko. Bis zu vier Jahren hatten sie jedoch eine signifikant geringere Beschwerdesymptomatik. In der Subgruppe, die mit einer TMLR in Verbindung mit einer ACB behandelt wurde, zeigte sich im Vergleich zur reinen TMLR ein nichtsignifikanter Trend zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit und weniger Beschwerden. In der Gruppe der Patienten, bei denen ein oder mehrere durch nicht stenosierte native Koronararterien oder durch suffiziente Bypässe perfundierte Myokardareale vorlagen, fanden sich eine höhere Überlebensrate sowie eine geringere Beschwerdesymptomatik als bei Patienten ohne ausreichende Perfusion. Die TMLR ist zusammenfassend eine mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko durchführbare alternative chirurgische Therapieoption bei konventionell ausbehandelten Patienten mit schwerer diffuser Koronarsklerose, die eine langfristige Reduktion der Beschwerdesymptomatik bewirkt.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th edition, 253–256, Little, Brown & Co, Boston, Mass., (1994)
2. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S, Geiran O, Abdelnoor M, Forfang K: Transmyocardial revascularization with CO<sub>2</sub> laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 35, 1170–1177 (2000)
3. Abo–Auda W, Benza RL: Therapeutic angiogenesis: review of current concepts and future directions. *J Heart Lung Transplant* 22, 370–382 (2003)
4. Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM: Transmyocardial laser revascularization: early results and 1–year follow–up. *Ann Thorac Surg* 67, 432–436 (1999)
5. Al–Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, Sawada SG, Zipes DP, Engelstein ED: Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 100, 135–140 (1999)
6. Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA, Fudge TL, Mostovych M, Schuch D, Szentpetery S, Shaar CJ: Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119, 540–549 (2000)
7. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, Angell WW, Petracek MR, Shaar CJ, O'Neill WW: Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 341, 1029–1036 (1999)
8. Allen KB, Dowling RD, Schuch DR, Pfeffer TA, Marra S, Lefrak EA, Fudge TL, Mostovych M, Szentpetery S, Saha SP, Murphy D, Dennis H: Adjunctive transmyocardial revascularization: five–year follow–up of a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 78, 458–465; discussion 458–465 (2004)
9. Assmus B, Schachinger V, Zeiher AM: Regenerative therapy in cardiology: how distant is it from reality? *Internist (Berl)* 47, 1177–1182 (2006)
10. Beck CS: The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg* 102, 801–813 (1935)
11. Bleese NM: Koronare Herzerkrankung: Interventionelle Kardiologie in Chirurgie. 4. Auflage, (Schumpelick V, Bleese NM, Mommsen U), 697, Enke Verlag, Stuttgart (1999)
12. Bridges CR, Horvath KA, Nugent WC, Shahian DM, Haan CK, Shemin RJ, Allen KB, Edwards FH: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 77, 1494–1502 (2004)
13. Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR: Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4 1/2 weeks. *Ann Thorac Surg* 61, 1532–1534; discussion 1534–1535 (1996)

14. Burkhoff D, Wesley MN, Resar JR, Lansing AM: Factors correlating with risk of mortality after transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 34, 55–61 (1999)
15. Burns SM, Sharples LD, Tait S, Caine N, Wallwork J, Schofield PM: The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 20, 31–37 (1999)
16. Campeau L: Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54, 522–523 (1976)
17. Chu VF, Giaid A, Kuang JQ, McGinn AN, Li CM, Pelletier MP, Chiu RC: Thoracic Surgery Directors Association Award. Angiogenesis in transmyocardial revascularization: comparison of laser versus mechanical punctures. *Ann Thorac Surg* 68, 301–307; discussion 307–308 (1999)
18. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA: An evaluation of internal–mammary–artery ligation by a double–blind technic. *N Engl J Med* 260, 1115–1118 (1959)
19. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, Wilansky S, Moore WH: Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve–month follow–up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111, 791–797; discussion 797–799 (1996)
20. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P: Transmyocardial laser revascularization. Anatomic evidence of long–term channel patency. *Tex Heart Inst J* 21, 220–224 (1994)
21. De Carlo M, Milano AD, Pratali S, Levantino M, Mariotti R, Bortolotti U: Symptomatic improvement after transmyocardial laser revascularization: how long does it last? *Ann Thorac Surg* 70, 1130–1133 (2000)
22. Deckelbaum LI, Isner JM, Donaldson RF, Laliberte SM, Clarke RH, Salem DN: Use of pulsed energy delivery to minimize tissue injury resulting from carbon dioxide laser irradiation of cardiovascular tissues. *J Am Coll Cardiol* 7, 898–908 (1986)
23. Diegeler A, Schneider J, Lauer B, Mohr FW, Kluge R: Transmyocardial laser revascularization using the Holium–YAG laser for treatment of end stage coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 13, 392–397 (1998)
24. Dietz R, Rauch B: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz– und Kreislaufforschung (DGK): In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz– und Kreislaufferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax–, Herz– und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiol* 92, 501–521 (2003)
25. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE: Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 5, 483–486 (1960)
26. Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL, Allen KB: Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 98, II73–75; discussion II75–76 (1998)

27. Fisher PE, Khomoto T, DeRosa CM, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D: Histologic analysis of transmural channels: comparison of CO<sub>2</sub> and holmium:YAG lasers. *Ann Thorac Surg* 64, 466–472 (1997)
28. Fleischer KJ, Goldschmidt-Clermont PJ, Fonger JD, Hutchins GM, Hruban RH, Baumgartner WA: One-month histologic response of transmural laser channels with molecular intervention. *Ann Thorac Surg* 62, 1051–1058 (1996)
29. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir M, Barasch E, Conger JL, Wilansky S, Moore WH: Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 92, II58–65 (1995)
30. Frazier OH, March RJ, Horvath KA: Transmural revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 341, 1021–1028 (1999)
31. Gassler N, Stubbe HM: Clinical data and histological features of transmural revascularization with CO<sub>2</sub>-laser. *Eur J Cardiothorac Surg* 12, 25–30 (1997)
32. Gassler N, Wintzer HO, Stubbe HM, Wullbrand A, Helmchen U: Transmural laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation* 95, 371–375 (1997)
33. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 107, 149–158 (2003)
34. Grube E, Gerckens U, Muller R, Bullesfeld L: Drug eluting stents: initial experiences. *Z Kardiol* 91 Suppl 3, 44–48 (2002)
35. Guleserian KJ, Maniar HS, Camillo CJ, Bailey MS, Damiano RJ, Jr., Moon MR: Quality of life and survival after transmural laser revascularization with the holmium:YAG laser. *Ann Thorac Surg* 75, 1842–1847; discussion 1847–1848 (2003)
36. Hardy RI, James FW, Millard RW, Kaplan S: Regional myocardial blood flow and cardiac mechanics in dog hearts with CO<sub>2</sub> laser-induced intramyocardial revascularization. *Basic Res Cardiol* 85, 179–197 (1990)
37. Hattler BG, Griffith BP, Zenati MA, Crew JR, Mirhoseini M, Cohn LH, Aranki SF, Frazier OH, Cooley DA, Lansing AM, Horvath KA, Fontana GP, Landolfo KP, Lowe JE, Boyce SW: Transmural laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. *Ann Thorac Surg* 68, 1203–1209 (1999)
38. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, Shah PK, Willerson JT, Benza RL, Berman DS, Gibson CM, Bajamonde A, Rundle AC, Fine J, McCluskey ER: The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation* 107, 1359–1365 (2003)
39. Hirsch GM, Thompson GW, Arora RC, Hirsch KJ, Sullivan JA, Armour JA: Transmural laser revascularization does not denervate the canine heart. *Ann Thorac Surg* 68, 460–468; discussion 468–469 (1999)

40. Horvath KA: Mechanisms and results of transmyocardial laser revascularization. *Cardiology* 101, 37–47 (2004)
41. Horvath KA: Transmyocardial Laser Revascularization. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 6, 53–59 (2004)
42. Horvath KA, Aranki SF, Cohn LH, March RJ, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Boyce SW, Lytle BW, Landolfo KP, Lowe JE, Hattler B, Griffith BP, Lansing AM: Sustained angina relief 5 years after transmyocardial laser revascularization with a CO<sub>2</sub> laser. *Circulation* 104, 181–84 (2001)
43. Horvath KA, Chiu E, Maun DC, Lomasney JW, Greene R, Pearce WH, Fullerton DA: Up-regulation of vascular endothelial growth factor mRNA and angiogenesis after transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 68, 825–829 (1999)
44. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, Kadipasaoglu K, Lansing A, Mannting F, March R, Mirhoseini MR, Smith C: Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113, 645–653; discussion 653–644 (1997)
45. Horvath KA, Greene R, Belkind N, Kane B, McPherson DD, Fullerton DA: Left ventricular functional improvement after transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 66, 721–725 (1998)
46. Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn LH: Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111, 1047–1053 (1996)
47. Hughes GC, Abdel-aleem S, Biswas SS, Landolfo KP, Lowe JE: Transmyocardial laser revascularization: experimental and clinical results. *Can J Cardiol* 15, 797–806 (1999)
48. Hughes GC, Kypson AP, St Louis JD, Annex BH, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Lowe JE, Landolfo KP: Improved perfusion and contractile reserve after transmyocardial laser revascularization in a model of hibernating myocardium. *Ann Thorac Surg* 67, 1714–1720 (1999)
49. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL: Diagnosis, incidence, and clinical significance of early postoperative ischemia after transmyocardial laser revascularization. *Am Heart J* 137, 1163–1168 (1999)
50. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL: Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events. *J Am Coll Cardiol* 33, 1021–1026 (1999)
51. Hung WC, Wu CJ, Yip HK, Fang CY, Hang CL, Chen SM, Chen MC, Yu TH, Wang CP, Hsieh YK: Percutaneous transluminal angioplasty to left internal mammary artery grafts: immediate and long-term clinical outcomes. *Chang Gung Med J* 30, 235–241 (2007)
52. Isner JM: Myocardial gene therapy. *Nature* 415, 234–239 (2002)
53. Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK, Goodell MA: Regeneration of ischemic cardiac muscle

- and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 107, 1395–1402 (2001)
54. Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC, 3rd, Sapire KJ, Burkhoff D, Baldwin JC: Holmium:YAG laser transmymocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg* 67, 1596–1601 (1999)
  55. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, Silver M, Ma H, Kearney M, Isner JM, Asahara T: Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 103, 634–637 (2001)
  56. Khurana R, Simons M: Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. *Trends Cardiovasc Med* 13, 116–122 (2003)
  57. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, DeRosa CM, Smith CR, Burkhoff D: Physiology, histology, and 2-week morphology of acute transmymocardial channels made with a CO<sub>2</sub> laser. *Ann Thorac Surg* 63, 1275–1283 (1997)
  58. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, Yano OJ, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D: Does blood flow through holmium:YAG transmymocardial laser channels? *Ann Thorac Surg* 61, 861–868 (1996)
  59. Kraatz EG, Misfeld M, Jungbluth B, Sievers HH: Survival after transmymocardial laser revascularization in relation to nonlasered perfused myocardial zones. *Ann Thorac Surg* 71, 532–536 (2001)
  60. Krabatsch T, Petzina R, Hausmann H, Koster A, Hetzer R: Factors influencing results and outcome after transmymocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 73, 1888–1892 (2002)
  61. Krabatsch T, Schaper F, Leder C, Tulsner J, Thalmann U, Hetzer R: Histological findings after transmymocardial laser revascularization. *J Card Surg* 11, 326–331 (1996)
  62. Krautzig S, Kurokowski V: Koronare Herzkrankheit, Ätiologie und Pathogenese in Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage, (Braun J, Renz-Polster H, Krautzig S), 68, Urban & Fischer Verlag, München, Jena (2004)
  63. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, Pogwizd SM, Saffitz JE, Schuessler RB, Sundt TM, 3rd: Transmymocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114, 883–889; discussion 889–890 (1997)
  64. Kwong KF, Schuessler RB, Kanellopoulos GK, Saffitz JE, Sundt TM, 3rd: Nontransmural laser treatment incompletely denervates canine myocardium. *Circulation* 98, II67–71; discussion II71–62 (1998)
  65. Laham RJ, Simons M, Pearlman JD, Ho KK, Baim DS: Magnetic resonance imaging demonstrates improved regional systolic wall motion and thickening and myocardial perfusion of myocardial territories treated by laser myocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 39, 1–8 (2002)
  66. Landolfo CK, Landolfo KP, Hughes GC, Coleman ER, Coleman RB, Lowe JE: Intermediate-term clinical outcome following transmymocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Circulation* 100, II128–133 (1999)

67. Landreneau R, Nawarawong W, Laughlin H, Ripperger J, Brown O, McDaniel W, McKown D, Curtis J: Direct CO<sub>2</sub> laser "revascularization" of the myocardium. *Lasers Surg Med* 11, 35–42 (1991)
68. Lederman RJ, Guttman MA, Peters DC, Thompson RB, Sorger JM, Dick AJ, Raman VK, McVeigh ER: Catheter-based endomyocardial injection with real-time magnetic resonance imaging. *Circulation* 105, 1282–1284 (2002)
69. Lee LY, O'Hara MF, Finnin EB, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, Okin PM, Isom OW, Rosengart TK: Transmyocardial laser revascularization with excimer laser: clinical results at 1 year. *Ann Thorac Surg* 70, 498–503 (2000)
70. Lee RJ, Springer ML, Blanco-Bose WE, Shaw R, Ursell PC, Blau HM: VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression. *Circulation* 102, 898–901 (2000)
71. Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111, 3481–3488 (2005)
72. Lutter G, Martin J, Dern P, Sarai K, Olschewski M, von Samson P, Burkle M, Beyersdorf F: Evaluation of the indirect revascularization method after 3 months chronic myocardial ischemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 18, 38–45 (2000)
73. Lutter G, Saurbier B, Nitzsche E, Kletzin F, Martin J, Schlensak C, Lutz C, Beyersdorf F: Transmyocardial laser revascularization (TMLR) in patients with unstable angina and low ejection fraction. *Eur J Cardiothorac Surg* 13, 21–26 (1998)
74. Magee MJ, Coombs LP, Peterson ED, Mack MJ: Patient selection and current practice strategy for off-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 108 Suppl 1, II9–14 (2003)
75. Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR: Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization. A nonspecific response to injury. *Circulation* 98, II62–65; discussion II66 (1998)
76. March RJ: Transmyocardial laser revascularization with the CO<sub>2</sub> laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 11, 12–18 (1999)
77. March RJ, Guynn T: Cardiac allograft vasculopathy: the potential role for transmyocardial laser revascularization. *J Heart Lung Transplant* 14, S242–246 (1995)
78. Massimo C, Boffi L: Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *J Thorac Surg* 34, 257–264 (1957)
79. Milano A, Pratali S, Tartarini G, Mariotti R, De Carlo M, Paterni G, Boni G, Bortolotti U: Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Ann Thorac Surg* 65, 700–704 (1998)
80. Minisi AJ, Topaz O, Quinn MS, Mohanty LB: Cardiac nociceptive reflexes after transmyocardial laser revascularization: implications for the neural hypothesis of angina relief. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122, 712–719 (2001)
81. Mirhoseini M, Cayton MM: Revascularization of the heart by laser. *J Microsurg* 2, 253–260 (1981)

82. Mirhoseini M, Cayton MM, Shegilkar S: Transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1A, 484 (1994)
83. Mirhoseini M, Fisher JC, Cayton M: Myocardial revascularization by laser: a clinical report. *Lasers Surg Med* 3, 241–245 (1983)
84. Mueller XM, Tevaeearai HH, Genton CY, Bettex D, von Segesser LK: Transmyocardial laser revascularisation in acutely ischaemic myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 13, 170–175 (1998)
85. Nagele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W: Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up [see comments]. *Eur Heart J* 19, 1525–1530 (1998)
86. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R: European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 9–13 (1999)
87. Norol F, Merlet P, Isnard R, Sebillon P, Bonnet N, Cailliot C, Carrion C, Ribeiro M, Charlotte F, Pradeau P, Mayol JF, Peinnequin A, Drouet M, Safsafi K, Vernant JP, Herodin F: Influence of mobilized stem cells on myocardial infarct repair in a nonhuman primate model. *Blood* 102, 4361–4368 (2003)
88. Oesterle SN, Reifart NJ, Meier B, Lauer B, Schuler GC: Initial results of laser-based percutaneous myocardial revascularization for angina pectoris. *Am J Cardiol* 82, 659–662, A656 (1998)
89. Oikawa Y, Yajima J, Kirigaya H, Nagashima K, Akabane M, Funada R, Matsuno S, Aizawa T: Acute and follow-up results using a new atherectomy catheter for proximal LAD lesions and influence on LCx ostium. *J Invasive Cardiol* 19, 10–11 (2007)
90. Okada M, Ikuta H, Shimizu K, Horii H, Nakamura K: Alternative method of myocardial revascularization by laser: experimental and clinical study. *Kobe J Med Sci* 32, 151–161 (1986)
91. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410, 701–705 (2001)
92. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P: Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 10344–10349 (2001)
93. Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman S, Dorfman J, Li CM, Philip A, Chiu RC: Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 66, 12–18 (1998)
94. Peterson ED, Kaul P, Kaczmarek RG, Hammill BG, Armstrong PW, Bridges CR, Ferguson TB, Jr.: From controlled trials to clinical practice: monitoring transmyocardial revascularization use and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 42, 1611–1616 (2003)
95. Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, Camici PG: Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 100, II134–138 (1999)

96. Roques F, Nashef SA, Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E, The Euro SSG: Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg* 18, 27–30 (2000)
97. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J: Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 353, 519–524 (1999)
98. Schrör K, Kelm M: Koronare Herzkrankheit in Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie. 11. Auflage, (Fülgraff D, Palm G, Lemmer B, Brune K), 244–255, Urban & Fischer Verlag, München, Jena (2001)
99. Sen PK: Studies in myocardial revascularization. *Indian J Med Res* 57, 415–433 (1969)
100. Sen PK, Daulatram J, Kinare SG, Udwadia TE, Parulkar GB: Further studies in multiple transmyocardial acupuncture as a method of myocardial revascularization. *Surgery* 64, 861–870 (1968)
101. Sen PK, Udwadia TE, Kinare SG, Parulkar GB: Transmyocardial Acupuncture: A New Approach to Myocardial Revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 50, 181–189 (1965)
102. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Galloway AC, Applebaum R, Ribakove GH, Culliford AT, Kanchuger M, Kronzon I, Colvin SB: Propensity case-matched analysis of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127, 406–413 (2004)
103. Sigel JE, Abramovich CM, Lytle BW, Ratliff NB: Transmyocardial laser revascularization: three sequential autopsy cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115, 1381–1385 (1998)
104. Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Dauerman H, Udelson JE, Gervino EV, Pike M, Whitehouse MJ, Moon T, Chronos NA: Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation* 105, 788–793 (2002)
105. Springer ML, Chen AS, Kraft PE, Bednarski M, Blau HM: VEGF gene delivery to muscle: potential role for vasculogenesis in adults. *Mol Cell* 2, 549–558 (1998)
106. Statistisches B: Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2004, (2006)
107. Tjomsland O, Aaberge L, Almdahl SM, Dragsund M, Moelstad P, Saatvedt K, Nordstrand K: Perioperative cardiac function and predictors for adverse events after transmyocardial laser treatment. *Ann Thorac Surg* 69, 1098–1103 (2000)
108. Vincent JG, Bardos P, Kruse J, Maass D: End stage coronary disease treated with the transmyocardial CO<sub>2</sub> laser revascularization: a chance for the 'inoperable' patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 11, 888–894 (1997)
109. Vineberg A: Clinical and experimental studies in the treatment of coronary artery insufficiency by internal mammary artery implant. *J Int Coll Surg* 22, 503–518 (1954)

110. Weber M, Hamm C: [Myocardial infarct and unstable angina pectoris: diagnostics and therapy]. *Internist (Berl)* 48, 399–410; quiz 411–392 (2007)
111. Whittaker P, Kloner RA, Przyklenk K: Laser-mediated transmural myocardial channels do not salvage acutely ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 22, 302–309 (1993)
112. Yamamoto N, Kohmoto T, Gu A, DeRosa C, Smith CR, Burkhoff D: Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmural laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 31, 1426–1433 (1998)

## 7. Anhänge

### 7.1. Tabellarische Darstellung der Verteilung der präoperativen Faktoren der Subgruppen

	0+1 Areal offen		2 Areale offen		alle Areale offen		p-Wert
	Mittelwert	95 %-Konf.intervall	Mittelwert	95 %-Konf.intervall	Mittelwert	95 %-Konf.intervall	
Alter	64,2	61,3–67,0	65,7	63,7–67,7	64,8	60,2–69,5	
BMI	27,2	26,0–28,3	27,5	26,6–28,4	28,5	26,8–30,3	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	p-Wert
Geschlecht (männlich)	30	76,9	36	70,6	14	87,5	0,377
1–Gefäß–KHK	0	0	22	43,1	7	43,8	
2–Gefäß–KHK	21	53,8	21	41,2	8	50	
3–Gefäß–KHK	18	46,2	8	15,7	1	6,2	
Präoperativ Herzinfarkt	30	76,9	31	60,8	14	87,5	0,069
Präoperativ ACB–OP	17	43,6	20	39,2	5	31,3	0,695
Präoperativ PTCA	5	12,8	13	25,5	2	12,5	0,245
Positive Fami–lienanamnese	15	53,6	17	40,5	2	22,2	0,26
Nikotinabusus	19	52,8	23	50	5	41,7	0,801
Hyperlipidämie	24	61,5	33	64,7	9	56,3	0,825
Adipositas	26	66,7	39	76,5	14	87,5	0,248
Arterieller Hypertonus	28	71,8	37	72,5	10	62,5	0,731
Diabetes mellitus	16	41	9	17,6	4	25	0,047
CCS–Klassen 3+4	36	92,3	50	100	15	93,8	
NYHA–Klassen 3+4	36	92,3	46	92	15	93,8	

Tabelle 4: Verteilung der präoperativen Faktoren in der Gruppe „Areale“

	ES niedrig+mittel		ES hoch		p-Wert
	Mittelwert	95 %-Konf.intervall	Mittelwert	95 %-Konf.intervall	
Alter	60,1	57,8–62,3	68	66,3–69,7	
BMI	28,6	27,5–29,6	26,9	26,1–27,6	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	p-Wert
Geschlecht (männlich)	35	87,5	45	68,2	0,035
1–Gefäß–KHK	15	37,5	14	21,2	
2–Gefäß–KHK	19	47,5	31	47	
3–Gefäß–KHK	6	15	21	31,8	
Präoperativ Herzinfarkt	26	65	49	74,2	0,38
Präoperativ ACB–OP	8	20	34	51,5	0,002
Präoperativ PTCA	7	17,5	13	19,7	0,779
Pos. Familienanamnese	16	47,1	18	40	0,647
Nikotinabusus	23	59	24	43,6	0,209
Hyperlipidämie	27	67,5	39	59,1	0,416
Adipositas	33	82,5	46	69,7	0,172
Arterieller Hypertonus	32	80	43	65,2	0,126
Diabetes mellitus	12	30	17	25,8	0,658
CCS–Klassen 3+4	38	95	63	96,2	0,509
NYHA–Klassen 3+4	35	87,5	62	95,4	0,695

Tabelle 5: Verteilung der präoperativen Faktoren in der Gruppe „EuroScore“

	TMLR		TMLR + ACB		p-Wert
	Mittelwert	95 %-Konf.intervall	Mittelwert	95 %-Konf.intervall	
Alter	64,6	61,8–67,3	65,3	63,4–67,2	
BMI	27,1	26,1–28,1	27,8	26,9–28,6	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	p-Wert
Geschlecht (männlich)	33	82,5	47	71,2	0,246
1–Gefäß–KHK	0	0	29	43,9	
2–Gefäß–KHK	20	50	30	45,5	
3–Gefäß–KHK	20	50	7	10,6	
Präoperativ Herzinfarkt	30	75	45	68,2	0,514
Präoperativ ACB–OP	25	62,5	17	25,8	
Präoperativ PTCA	10	25	10	15,2	0,305
Pos. Familienanamnese	15	53,6	19	37,3	0,235
Nikotinabusus	19	54,3	28	47,5	0,67
Hyperlipidämie	23	57,5	43	65,2	0,536
Adipositas	27	67,5	52	78,8	0,251
Arterieller Hypertonus	28	70	47	71,2	1
Diabetes mellitus	13	32,5	16	24,2	0,377
CCS–Klassen 3+4	38	97,4	63	95,5	
NYHA–Klassen 3+4	38	97,4	59	89,4	

Tabelle 6: Verteilung der präoperativen Faktoren in der Gruppe „Eingriffsarten“

7.2. Erhebungsbogen

Verlaufskontrolle nach TMLR

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

N3 O      N6 O      N12 O      N\_\_\_\_ O      Datum: \_\_\_\_\_

HA: \_\_\_\_\_ Adresse: \_\_\_\_\_

Kardiologe: \_\_\_\_\_ Adresse: \_\_\_\_\_

OP: \_\_\_\_\_ OP-Datum: \_\_\_\_\_

Risikofaktoren: RR: O D.m.\_\_\_: O HLP: O Nikotin: O Adipositas: O pos. FA: O

Diagnosen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Post-OP Verlauf:

Aktuell:

NYHA: 1 2 3 4                    CCS: 1 2 3 4

Ergometrie (Datum: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_):

Belastung: \_\_\_\_\_ Watt/ \_\_\_\_\_ Min.

Abbruch: Ausbelastung  AP  Dyspnoe  RR-Verhalten  \_\_\_\_\_

Rhythmusstörungen  ST-Veränderungen  \_\_\_\_\_

Musk. Erschöpfung  sonstiges  \_\_\_\_\_

Bemerkungen:

Szintigraphie (Datum: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_):

Belastung: \_\_\_\_\_ Watt/ \_\_\_\_\_ Min.                    Ruhe

Abbruch: Ausbelastung  AP  Dyspnoe  RR-Verhalten  \_\_\_\_\_

Rhythmusstörungen  ST-Veränderungen  \_\_\_\_\_

Musk. Erschöpfung  sonstiges  \_\_\_\_\_

Befund:

Echokardiographie (Datum: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_):

Befund:

Medikation: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Körperlicher Befund: Cor: \_\_\_\_\_  
Pulmo: \_\_\_\_\_  
RR: \_\_\_\_\_ mmHg Puls: \_\_\_\_\_/Min.  
Narben: \_\_\_\_\_  
Sonstiges: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Allgemeine Bemerkungen:

Procedere:

Arztbrief diktiert      Ja     Nein       Datum: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

### 7.3 EuroScore

**Patient:** \_\_\_\_\_ **OP-Datum:** \_\_\_\_\_

**Punkte:**

**Alter:** 61–65 (1) 66–70 (2) 71–75 (3) 76–80 (4) 81–85 (5) 86–90 (6)

**Geschlecht:** weiblich (1) \_\_\_\_\_

**COPD:** Langzeitanwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden (1) \_\_\_\_\_

**Extrakardiale Arterienerkrankung:** bei Vorliegen einer der folgenden Symptome/Erkrankungen: Claudicatio, A. carotis int. Verschluss oder Stenose >50 %, vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden (2) \_\_\_\_\_

**Neurologische Erkrankungen:** Erkrankungen, die die Fortbewegung oder den Alltagsablauf einschränken (2) \_\_\_\_\_

**Re-Operation:** vorangegangene Perikarderöffnung (3) \_\_\_\_\_

**Niereninsuffizienz:** präop. Kreatinin >200 mmol/l (2) \_\_\_\_\_

**Akute Endokarditis:** mit andauernder Antibiotikatherapie (3) \_\_\_\_\_

**Präoperativ Intensivpatient:** (eines oder mehrere aus folgenden, Punkte unabhängig von der Anzahl der Kriterien): Z.n. mechanischer Rea, Beatmung, präop. IABP, präop. katecholaminpflichtig, Nierenversagen, Oligurie <10 ml/h, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie (3) \_\_\_\_\_

#### **Kardial**

**Instabile Angina pectoris:** i.v. Nitro bis zur Narkoseeinleitung (2) \_\_\_\_\_

**Eingeschränkte Ejektionsfraktion:** EF 30 – 50 % (1) \_\_\_\_\_

EF <30 % (3) \_\_\_\_\_

**Frischer Myokardinfarkt:** <90 Tage (2) \_\_\_\_\_

**Pulmonale Hypertonie:** systol. PA >60 mm Hg (2) \_\_\_\_\_

#### **Operation**

**Notfallindikation:** OP sofort oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages (2) \_\_\_\_\_

**Kombinationseingriff:** kein isolierter ACB-Eingriff (2) \_\_\_\_\_

**Thorakaler Aorteneingriff:** (3) \_\_\_\_\_

**Postinfarkt-Ventrikelseptumdefekt:** (4) \_\_\_\_\_

**Summe:** \_\_\_\_\_

#### 7.4. CCS- und NYHA-Klassifikationen

##### CCS-Klassifikation [16]:

CCS 1: Keine pectanginösen Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung

CCS 2: Geringgradige Beeinträchtigung bei normalen körperlichen Aktivitäten

CCS 3: Erhebliche Beeinträchtigung bei normalen körperlichen Aktivitäten

CCS 4: Angina pectoris bei geringster körperlicher Belastung, Ruheschmerzen

##### NYHA-Klassifikation [1]:

NYHA 1: Keine Dyspnoe bei normaler körperlicher Anstrengung

NYHA 2: Geringgradige Beeinträchtigung bei normalen körperlichen Aktivitäten

NYHA 3: Erhebliche Beeinträchtigung bei normalen körperlichen Aktivitäten

NYHA 4: Dyspnoe bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

## 7.5. Erhobene Daten

OP-Datum

Größe

Gewicht

BMI

EuroScore

Alter

Geschlecht

COPD

Extrakardiale Arterienerkrankung

Neurologische Erkrankungen

Reoperation

Niereninsuffizienz

Akute Endokarditis

Präoperativ Intensivpatient

Instabile Angina pectoris

Einschränkung der Ejektionsfraktion

Frischer Myokardinfarkt

Pulmonale Hypertonie

Notfallindikation

Kombinationseingriff

Thorakaler Aorteneingriff

Postinfarkt-Ventrikelseptumdefekt

Risikofaktoren

Diabetes mellitus (insulinpflichtig)

Positive Familienanamnese

Nikotinabusus

Hyperlipidämie

Adipositas

Arterieller Hypertonus

### Vorerkrankungen

Präoperativ Herzinfarkt

Präoperativ ACB-OP

Präoperativ Katheterintervention

Nebendiagnosen

NYHA präoperativ

CCS präoperativ

### Präoperative Medikation

Kalzium-Kanal-Blocker

β-Blocker

Nitrate

Molsidomin

ACE-Hemmstoffe bzw. AT1-Rezeptor-Antagonisten

Diuretika

Digitalis

α-Rezeptor-Antagonisten

Thrombozytenaggregationshemmer

Marcumar

Antiarrhythmika

Orale Antidiabetika und Insulin

Lipidsenker

### Präoperative Untersuchungen

Fahrradergometrie

Echokardiographie

Myokardszintigraphie

Belastbarkeit während der Szintigraphie

Medikation während der Szintigraphie

### Operation und Aufenthalt

Anzahl der erkrankten Gefäße

Gelaserte Areale

Anzahl der eingebrachten Laserkanäle

Anzahl der ACB

Postoperativ offene Areale

Einsatz einer IABP

Einsatzzeit der IABP

Nachbeatmungszeit

Intensivtage

Aufenthaltstage

Aufenthaltsdauer postoperativ

Primäre Wundheilung

NYHA-Klasse postoperativ

CCS-Klasse postoperativ

Postoperative Medikation (s.o.)

Nachuntersuchung nach 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 Monaten (jeweils)

Datum

Status

NYHA-Klasse

CCS-Klasse

Medikation (s.o.)

Fahrradergometrie

Echokardiographie

Myokardszintigraphie

Belastbarkeit während der Szintigraphie

Medikation während der Szintigraphie

Follow-up

Krankenhaustage aus kardiologischem Grund

Anzahl der Krankenhausaufenthalte aus kardiologischem Grund

Krankenhaustage aus nicht-kardiologischem Grund

Anzahl der Krankenhausaufenthalte aus nicht-kardiologischem Grund

Postoperativ Katheterintervention

Postoperativ ACB-OP

Datum des letzten Kontaktes

Status

Todesdatum

Todesursache

## 7.6. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACB	Aorto–Coronary Bypass (aorto–koronarer Bypass)
ACE	Angiotensin converting enzyme
AHA	American Heart Association
AT1	Angiotensin–II–Rezeptor Typ 1
BFGF	Basic fibroblast growth factor (basischer Fibroblasten–Wachstumsfaktor)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CSE	Cholesterin–Synthese–Enzym
Cx	Circumflex branch of left coronary artery (Ramus circumflexus sinister)
DES	Drug–eluting Stents
EF	Ejektionsfraktion
EuroScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
G–CSF	Granulocyte–colony stimulation factor (Granulozytenkolonie stimulierender Faktor)
HDL–Cholesterin	High density lipoprotein–Cholesterin
HLM	Herz–Lungen–Maschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IMA	Internal mammary artery (Arteria mammaria interna)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior)
LDL–Cholesterin	Low density lipoprotein–Cholesterin
MACE	Major adverse cardiac event (schwerwiegendes kardiales Ereignis)
mRNA	Messenger ribonucleic acid (Botenstoff–Ribonukleinsäure)
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association

PCI	Percutaneous coronary intervention (perkutanes katheterinterventionelles Verfahren)
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale Koronarangioplastie)
RCA	Right coronary artery (Arteria coronaria dextra)
TEE	Transesophageal echocardiography (Transösophageale Echokardiographie)
TMLR	Transmyokardiale Laserrevaskularisation
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$ (transformierender Wachstumsfaktor $\beta$ )
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

## 7.7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung	10
Abb. 2: Präoperative Medikation	11
Abb. 3: Die Anatomie und der antero-laterale Zugang zum Herzen bei der TMLR	13
Abb. 4: Schematische Darstellung der TMLR am humanen Herzen	14
Abb. 5a: Laserschuss durch das linksventrikuläre Myokard	14
Abb. 5b: Schnittbild der Laserkanäle	14
Abb. 6: Gelaserte Areale	16
Abb. 7: Anzahl der Bypässe	17
Abb. 8: Gelaserte Areale im Vergleich	17
Abb. 9: Medikamente postoperativ	21
Abb. 10: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier	23
Abb. 11: Verlauf der NYHA-Klassen (Mittelwerte)	24
Abb. 12: Verlauf der CCS-Klassen (Mittelwerte)	24
Abb. 13: Medikamente insgesamt	25
Abb. 14: Antianginöse Kombinationstherapie	26
Abb. 15: Kumulatives Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in der Gruppe „EuroScore“	27
Abb. 16: Kumulatives Überleben unter Berücksichtigung kardialer Todesursachen nach Kaplan-Meier in der Gruppe „EuroScore“	28
Abb. 17: Kumulatives Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in der Gruppe „Eingriffsarten“	29
Abb. 18: Kumulatives Überleben unter Berücksichtigung kardialer Todesursachen nach Kaplan-Meier in der Gruppe „Eingriffsarten“	30
Abb. 19: CCS-Klassifikation (Kombinationseingriff)	31
Abb. 20: CCS-Klassifikation (reine TMLR)	31
Abb. 21: NYHA-Klassifikation (Kombinationseingriff)	32
Abb. 22: NYHA-Klassifikation (reine TMLR)	32
Abb. 23: Postoperativ perfundierte Myokardareale	33

Abb. 24: Kumulatives Gesamtüberleben nach Kaplan–Meier in der Gruppe „Areale“	34
Abb. 25: Kumulatives Überleben unter Berücksichtigung kardialer Todesursachen nach Kaplan–Meier	35
7.8. <u>Tabellenverzeichnis</u>	
Tabelle 1: Verteilung der Faktoren des EuroScore	12
Tabelle 2: Todesursachen kardialer und nicht–kardialer Genese	22
Tabelle 3: Vergleich bislang publizierter Studien über Unterschiede zwischen TMLR und medikamentöser Therapie	42
Tabelle 4: Verteilung der präoperativen Faktoren in der Gruppe „Areale“	60
Tabelle 5: Verteilung der präoperativen Faktoren in der Gruppe „EuroScore“	61
Tabelle 6: Verteilung der präoperativen Faktoren in der Gruppe „Eingriffsarten“	61

## **8. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Sievers, dem Leiter der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck für das Überlassen des Materials und vor allem meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. E. G. Kraatz für das interessante Thema und für die vielen freundlichen und hilfreichen Ratschläge.

Weiterhin danke ich Frau G. Dahmen vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik für die gelegentliche biometrische Beratung.

Ich danke Dr. med. Alexander Keck für die Unterstützung und die Korrektur der Arbeit.

Ein großer Dank gebührt meinen Eltern Christine und Dr. med. Wolfgang Seidemann, die mich während meines Studiums und darüber hinaus jederzeit mit Rat und Liebe zur Seite gestanden haben. Ihre unermüdliche Unterstützung ist für mich immer die größte Hilfe gewesen.

## 9. Lebenslauf

Sabine Keck, geb. Seidemann  
geb. am 09.09.1977 in Aurich



### Ausbildung:

1983—1987	Grundschule Hildesheim–Ochtersum
1987—1988	Kolleg St. Blasien
1988—1989	Orientierungsstufe Mörkenschule in Leer
1989—1994	Ubbo–Emmius–Gymnasium in Leer
1994—1995	Walter Murray Collegiate Institute in Saskatoon, Kanada im Rahmen eines Schüleraustauschprogrammes von Rotary International
1995—1997	Ubbo–Emmius–Gymnasium in Leer (Abitur)
1997—2000	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck (MUL)
2000—2001	Studium an der Universidad de Barcelona im Rahmen eines Austauschprogrammes der EU (ERASMUS)
2001—2004	Fortführung des Studiums an der MUL
07/2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2004	Approbation als Ärztin
seit 01/2001	Arbeit an einer Dissertation mit dem Thema „Klinische Ergebnisse der transmyokardialen Laserrevaskularisation als alleiniges Therapieverfahren und in Kombination mit aorto–koronarer Bypassoperation“ in der Klinik für Herz– und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck

### Klinische Erfahrung:

03/2000	Famulatur in der Pneumologischen Klinik der Hochgebirgsklinik Davos–Wolfgang, Schweiz
11/2000	Famulatur in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Hospital de Creu Roja in L´Hospitalet de Llobregat, Spanien
03/2001	Famulatur in der Klinik für Allgemein Chirurgie des Hospital de Creu Roja in L´Hospitalet de Llobregat, Spanien
08/2001	Famulatur in der Klinik für Innere Medizin des Hospital Español in Buenos Aires, Argentinien
03/2002	Famulatur in der Klinik für Anästhesie des St.–Gertrauden–Krankenhauses in Berlin
04/03—08/03	Erstes Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Chirurgie der Sana Klinik Lübeck bei PD Dr. med. Ch. Blöchle
08/03—10/03	Erster Teil des zweiten Tertials des Praktischen Jahres in der Medizinischen Klinik der Sana Klinik Lübeck bei

- PD Dr. med. S. Fetscher
- 10/03—11/03 Zweiter Teil des zweiten Tertials des Praktischen Jahres in der Medizinischen Klinik des Spital Uster, Schweiz bei Dr. med. M. Spiegel
- 12/03—03/04 Drittes Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Spital Zimmerberg, Horgen, Schweiz bei Dr. med. D. Behrens
- 08/04—01/06 Ärztin im Praktikum/Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin des Elisabeth-Krankenhauses in Essen bei Prof. Dr. med. G. Börsch
- 11/2005 Fachkunde im Strahlenschutz für das Fachgebiet Notfalldiagnostik
- 02/06—06/08 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik der Ruhr-Universität-Bochum im Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer bei Prof. Dr. med. W. Schmiegel
- 07/08—heute Assistenzärztin in der Klinik für Kardiologie des Marienhospitals Osnabrück bei Prof. Dr. med. T. Wichter