

Aus der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. E. Gams

**Erfolgsvergleich zwischen  
Aortokoronarer Bypassoperation (ACB) und kombinierter  
Transmyokardialer LASER Revaskularisation (TMLR)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von

**Patrícia Diana Frank**

2009

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Michael Klein

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Günter Fürst

# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
2.1. Problemdarstellung.....	1
2.2. Koronare Herzkrankheit (KHK).....	3
2.2.1. Definition .....	3
2.2.2. Epidemiologie .....	3
2.2.3. Risikofaktoren .....	4
2.2.4. Äthiologie der KHK .....	6
2.2.5. Koronarinsuffizienz.....	8
2.2.5.1. Definition.....	8
2.2.5.2. Zusatzfaktoren .....	8
2.2.5.3. Formen.....	9
2.2.5.4. Schweregradeinteilung.....	10
2.2.6. Koronarstenose.....	10
2.2.7. Symptomatik der Angina pectoris .....	11
2.2.8. Therapie der KHK.....	13
2.3. Historie der Revaskularisation .....	17
2.4. Revaskularisation .....	21
2.4.1. direkte Revaskularisation .....	21
2.4.1.1. Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) .....	21
2.4.1.2. Aortokoronarer Bypass (ACB) .....	22
2.4.2. indirekte Revaskularisation .....	24
2.5. LASER .....	25
2.5.1. Definition .....	25
2.5.2. Funktionsprinzip des LASERs .....	25
2.5.3. LASER-Typen für die TMLR .....	26
2.5.3.1. CO <sub>2</sub> -Laser.....	27
2.5.3.2. Ho:YAG-Laser.....	27
2.5.3.3. Excimer-Laser.....	28
<b>3. Studie .....</b>	<b>29</b>
3.1. Ziel der Studie .....	29

3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	32
3.3. Patientenkollektiv .....	34
3.4. Präoperative Diagnostik .....	39
3.5. Operatives Vorgehen .....	42
3.6. perioperative Dokumentation .....	48
3.7. postoperative Versorgung .....	51
3.8. Nachuntersuchungen .....	55
3.9. Methoden der statistischen Datenauswertung .....	57
<b>4. Auswertung der Ergebnisse .....</b>	<b>58</b>
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>79</b>
<b>6. Fazit.....</b>	<b>93</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>95</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>109</b>
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>110</b>
<b>11. Abstract .....</b>	<b>111</b>
<b>12. Erklärung.....</b>	<b>113</b>

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung des Stenosegrads der Koronargefäße (präoperativ) ..... 37

Abb. 2: Anteil der 90-100%igen Stenosierungen an der gesamten Gefäßstenoseanzahl (vgl. Abb. 1)38

Abb. 3: Randomisationsvorgehen nach LASSO-Protokoll ..... 44

Abb. 4: Schematische Darstellung des Prinzips der TMLR (79) ..... 46

Abb. 5: Anordnung der Laserkanäle ..... 47

Abb. 6: Graphische Darstellung der Differenz der indirekten Kosten zwischen „ACB+TMLR“- und „TMLR-Gruppe“ (vgl. Tab. 12, Tab. 13)..... 49

Abb. 7: kardiovaskuläre Risikofaktorenaufteilung in den Vergleichsgruppen ..... 59

Abb. 8: Häufigkeitsverteilung Herzbezogener Voreingriffe und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen ..... 61

Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der modifizierten CCS-Klassifikation für Angina Pectoris im Verlauf der Studie (Patienten mit CCS Grad I-II präoperativ sind Ausschlusskriterien nach Studienprotokoll) ..... 63

Abb. 10:Häufigkeitsverteilung der NYHA-Klassifikation für Dyspnoe im Verlauf der Studie aufgeteilt in die Vergleichsgruppen ..... 65

Abb. 11:Unbewegliche Muskelbereiche (echokardiographisch festgestellt) im Verlauf der Studie; dargestellt im Verbunddiagramm in absoluten Anzahlen in den Vergleichsgruppen und im prozentualen Anteil ..... 66

Abb. 12: Ejektionsfraktionsvergleich im Verlauf der Studie ..... 68

Abb. 13: Graphische Darstellung der Tab. 25 – SAQ **Frage [3]: „Schmerzen in der Brust“** im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen ..... 72

Abb. 14:Graphische Darstellung der Tab. 26 – SAQ **Frage [4]: „Einnahme von Nitroglycerin“** im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen ..... 74

Abb. 15: Graphische Darstellung der Tab. 27 – SAQ **Frage [9]: „Einschränkung der Lebensfreude durch die Schmerzen“** im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen..... 76

Abb. 16:Graphische Darstellung der Tab. 28 – SAQ **Frage [10]: „Zufriedenheit mit diesen Schmerzen leben zu müssen“** im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen.....78

Abb. 17:Seattle Angina Fragebogen – Seite 1 ..... 95

Abb. 18:Seattle Angina Fragebogen – Seite 2 ..... 96

Abb. 19:Seattle Angina Fragebogen – Seite 3 ..... 97

Abb. 20:Ausrechnungsverfahren des Body Mass Index (BMI) ..... 98

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA)....	10
Tab. 2: Klassifikation der stabilen Angina pectoris (nach: Canadian Cardiovascular Society, CCS)..	12
Tab. 3: Technische Charakteristika der wichtigsten für die TMLR verwendeten Laser .....	27
Tab. 4: Häufigkeitsverteilung demographischer und medizinischer Grunddaten der Probanden .....	35
Tab. 5: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren (nach Studienprotokoll).....	35
Tab. 6: Häufigkeitsverteilung einiger Begleiterkrankungen (nach Studienprotokoll).....	36
Tab. 7: Häufigkeitsverteilung Herzbezogener Voreingriffe.....	36
Tab. 8: Häufigkeitsverteilung des Stenosegrads der Koronargefäße (präoperativ) und deren Lokalisation .....	37
Tab. 9: Häufigkeitsverteilung der intraoperativ als Bypass genutzten Gefäße.....	42
Tab. 10: Anzahl der Anastomosen (proximal und distal im Vergleich).....	43
Tab. 11: Laserspezifische intraoperative Daten (Bezug nehmend auf insgesamt n=20 gelaserte Patienten) .....	46
Tab. 12: Indirekte Kostenauflistung im Vergleich – Teil 1 (nach Studienprotokoll).....	49
Tab. 13: Indirekte Kostenauflistung im Vergleich – Teil 2 (nach Studienprotokoll).....	53
Tab. 14: Häufigkeit major adverse cardiac events (MACE) postoperativ (nach Studienprotokoll).....	54
Tab. 15: Aufteilung der Patienten in die Vergleichsgruppen .....	58
Tab. 16: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren (nach Studienprotokoll) und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen .....	58
Tab. 17: Häufigkeitsverteilung einiger Begleiterkrankungen (nach Studienprotokoll) und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen.....	60
Tab. 18: Häufigkeitsverteilung herzbezogener Voreingriffe und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen .....	60
Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der modifizierten CCS-Klassifikation für Angina Pectoris im Verlauf der Studie (Patienten mit CCS Grad I-II präoperativ sind Ausschlusskriterien nach Studienprotokoll) .....	62
Tab. 20: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Klassifikation für Dyspnoe im Verlauf der Studie .....	64
Tab. 21: Häufigkeitsverteilung unbeweglicher Muskelbereiche im Zeitverlauf (echokardiographisch erhoben nach Studienprotokoll) .....	66
Tab. 22: Durchschnittliche Ejektionsfraktion im Verlauf der Studie (echokardiographisch erhoben)..	68
Tab. 23: Durchführungshäufigkeit des Belastungs-EKGs im Verlauf der Studie .....	69
Tab. 24: Herzfunktion im Belastungs-EKG im Verlauf der Studie (nach Studienprotokoll).....	70
Tab. 25: Tabellarische Darstellung der SAQ – <b>Frage [3]: „Schmerzen in der Brust“</b> im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen .....	72
Tab. 26: Tabellarische Darstellung der SAQ – <b>Frage [4]: „Einnahme von Nitroglycerin“</b> im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen .....	74
Tab. 27: Tabellarische Darstellung der SAQ – <b>Frage [9]: „Einschränkung der Lebensfreude durch die Schmerzen“</b> im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen .....	76
Tab. 28: Tabellarische Darstellung der SAQ – <b>Frage [10]: „Zufriedenheit mit diesen Schmerzen leben zu müssen“</b> im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen .....	77
Tab. 29: Body Mass Index – Klassifikation (BMI).....	98

**Abkürzungsverzeichnis**

A.	Arteria
ACB	arteri coronarer Bypass
ACVB	Aorto-coronarer-venen-bypass
ACS	akutes Koronarsyndrom
aHTN	arterielle Hypertonie
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Isoenzym MB (Myokardtyp)
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm/ -kardiographie
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ESRD	end stage renal disease/ Endstadium der Nierenerkrankung
GP-IIb/IIIa-	Glykoprotein IIb/IIIa
HDL	high density lipoprotein
HLM	Herz-Lungen Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
Ho:YAG-Laser	Holmium:Yttrium-Aluminium-Granat-LASER
ICD	implantierbarer Cardioverter/ Defibrillator
i.v.	intravenös
J	Joule
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
Km	Kilometer
Kms	Kilometersekunde
LAD	left anterior descending $\cong$ RIVA
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LCA	linke Koronararterie
LDL	low density lipoprotein
LIMA	linke A. mammaria interna
LM	linker Hauptstamm

---

M	Mittelwert
M.	Muskulus
MACE	major adverse cardiac event
MI	Myokardinfarkt
mind.	mindestens
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
Op	Operation
PCI	perkutane Koronarintervention
PD	posterior descending (coronary) artery
PDL	left posterior descending (coronary) artery
PRIND	prolonged reversible ischemic neurological deficit
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
r	Radius
R	Strömungswiderstand
R.	Ramus
R.diag.	Ramus diagonales
R.marg.	Ramus marginales
RCA	A. coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior $\cong$ LAD
SAE	serious adverse event
SAQ	Seattle Angina Questionnaire/ Seattle Angina pectoris Fragebogen
SD	standard deviation
s.l.	sublingual
STEMI	ST-Streckenhebungs-Infarkt
Std.	Stunden
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TML	transmyokardialer LASER
TMLR	transmyokardiale LASER Revaskularisation
V.	Vena
W	Watt
Wo	Woche
ZVD	zentraler Venendruck

## 2. Einleitung

### 2.1. Problemdarstellung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist nach Schmerzerkrankungen, Tumorerkrankungen und arteriellen Verschlusskrankheiten weiterhin eine der häufigsten Erkrankungen der Industriebevölkerung. Zudem ist die chronische KHK sowie deren klinische Manifestation als akuter Myokardinfarkt (MI) oder Herzinsuffizienz mit 23% aller Todesursachen die häufigste Todesursache in Deutschland (133, 69). An den klassischen Risikofaktoren der KHK, Adipositas, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus, leidet ein Großteil der Erwachsenen der Industriebevölkerung.

Die Therapie der KHK, zusammengesetzt aus medikamentöser, interventioneller und chirurgischer Therapie, hat sich in den letzten Jahren entscheidend verbessert. Auf Grund von größerer Erfahrung, besserer Technik und weniger belastender Anästhesie, ist das perioperative Risiko deutlich gesunken. Das hat zur Folge, dass nun auch sehr alte Patienten und Patienten mit weiteren schweren Grunderkrankungen unter vertretbarem Risiko operabel geworden sind. Diese genannten Faktoren galten vor ein paar Jahren noch als Kontraindikation zur Durchführung von Extrakorporaler-Zirkulation (EKZ), die bei einer Aorto-Coronaren-Bypassoperation (ACB) notwendig ist (76). Ebenfalls werden nun Mehrfach- und Rezidivoperationen bei fortschreitender KHK immer häufiger durchgeführt (105).

Dennoch stößt die klassische direkte Revaskularisation in Form von perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und Aorto-Coronaren-Bypässen (ACB) immer wieder an ihre Grenzen. Therapierefraktäre Angina pectoris (AP) und Gefäße <1 mm Durchmesser sind mit diesen Methoden z.B. nicht therapierbar. Daher ist es wichtig alternative Therapien zu finden, diese zu testen und zu verbessern.

Die Transmyokardiale LASER Revaskularisation (TMLR) stellt eine solche Alternative dar. Sie zählt zu den indirekten Revaskularisationsverfahren. Durch sie hofft man Gewebe, das nur noch minimal durchblutet aber noch stoffwechselaktiv

ist, so genanntes „hibernating myocardium“ (überwinterndes Myokard), wieder zu durchbluten und so eine irreversible Ischämie und Narbenbildung zu verhindern.

Da jedoch über den pathophysiologischen Wirkmechanismus dieser Therapie noch nicht eindeutige Klarheit besteht ist es notwendig zu prüfen, ob dieser Therapieansatz einen langfristigen Vorteil gegenüber der PTCA und der ACB darstellt, oder ob die TMLR nur als Mittel letzter Wahl bei austerapiierter KHK zum Einsatz kommen sollte.

## 2.2. Koronare Herzkrankheit (KHK)

### 2.2.1. Definition

*Synonym: ischämische Herzkrankheit, Koronarinsuffizienz; engl.: ischemic heart disease, coronary artery disease (CAD)*

Atherosklerotisch bedingt kommt es zur Stenosierung der Herzkranzgefäße, was wiederum zu einem Missverhältnisses zwischen Sauerstoff(O<sub>2</sub>)bedarf und -angebot führt. Es kommt zur lokalen Unterversorgung des Herzmuskels, die zu einer akuten Ischämie und somit einem Herzinfarkt führen kann. Dieser kann stumm, also asymptomatisch oder klinisch hochsymptomatisch ablaufen, zu einer akuten Herzkreislaufkrise und bis zum Tod führen.

### 2.2.2. Epidemiologie

Die KHK ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache. Lebenszeitprävalenz in Deutschland war im Jahre 2004 für Männer 30% und für Frauen 15% (m:w = 2:1). Weltweit zeigt die Inzidenz eines Herzinfarkts geographische Unterschiede: Deutschland liegt dabei zusammen mit den USA im Mittelfeld mit ca. 300 Infarkten/100.000Menschen/Jahr (31, 32, 53, 54).

Die Erstmanifestation der KHK findet in den unterschiedlichsten Stadien statt. So zeigen 40% bei Erstmanifestationen Symptomatik einer Angina pectoris. Weitere 40% der KHK- Patienten werden jedoch erst durch einen Herzinfarkt auffällig und 20% sterben am KHK- bedingten plötzlichen Herztod, ohne das vorher je eine KHK auffällig oder diagnostiziert worden wäre (17). Das liegt u.a. daran, dass erst eine ca. 70-75%ige Strömungseinschränkung klinisch relevante Folgen hat, was von dem sog. Versorgungstyp des Gefäßes abhängt. Ist ein Gefäß überwiegender Versorgung betroffen, sind die Symptome natürlich dem entsprechend stärker, als wenn ein Gefäß geringerer Versorgung betroffen ist (32).

Die Letalität der KHK liegt mit 20 – 40% (NYHA-Klasse III und IV) sehr hoch (20, 21). Das Manifestationsalter liegt je nach Geschlecht im 4. – 5. Lebensjahrzehnt:

Männer  $\geq 45$  Jahre; Frauen  $\geq 55$  Jahre. Die deutlich frühere Inzidenz bei Männern lässt sich durch den kardialen Östrogenschutz bei der Frau erklären. Erst in der Menopause steigt das Risiko einer KHK bei Frauen deutlich, dann jedoch rapide an. Studien haben gezeigt, dass eine Substitution von Östrogen postmenopausal den langjährigen Schutz nicht aufrecht erhält (17).

### 2.2.3. Risikofaktoren

Risikofaktoren sind Umstände, die in Prädisposition und Umwelt, sowie der persönlichen Lebensführung liegen. Diese können, wenn vorhanden, zu einer erhöhten Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten führen. Man unterscheidet hierbei beeinflussbare von nicht beeinflussbaren Faktoren. Für jedes Krankheitsbild gibt es andere spezifische Risikofaktoren.

Für die KHK wurden diese erstmals während der FRAMINGHAM-Studie (1948) des National Heart Institutes entwickelt (42). Dabei zeigte sich auch, dass das Gesamtrisiko überproportional steigt, wenn mehrere Risikofaktoren gleichzeitig zusammen kommen. Bereits das Absenken eines einzigen Risikofaktors, z.B. des zu hohen Cholesterinwertes, kann das Gesamtrisiko immens senken. Das hat man ebenfalls in der 1994 publizierte „4S-Studie“ („Scandinavian Simvastatin Survival Study“) eindrucksvoll zeigen können (12): Allein durch die Gabe von Simvastatin, einem Cholesterinsenker, konnte die Morbidität um 31%, und die kardiale Mortalität von KHK-Patienten um 42% gesenkt werden.

Folgende Faktoren gelten als beeinflussbare. Man nenne sie auch „persönliche Charakteristika“. Dazu zählen (17, 148):

- Alter (Männer  $\geq 45$  Jahre; Frauen  $\geq 55$  Jahre)
- männliches Geschlecht (Östrogene haben bis zur Menopause eine koronarprotektive Wirkung bei Frauen)
- positive Familienanamnese von KHK oder anderen arteriellen Gefäßerkrankungen im jüngeren Alter (Männer  $< 55$  Jahre, Frauen  $< 65$  Jahre)
- bereits bekannte KHK oder arteriosklerotische Gefäßerkrankung

Beeinflussbare Risikofaktoren der KHK werden nochmals in biochemische bzw.

physiologische und lebensstilabhängige Charakteristika differenziert (17, 84):

1. Biochemische/ physiologische Charakteristika sind:

- aHTN
- erhöhtes Gesamt-(LDL-)Cholesterin
- niedriges HDL- Cholesterin
- erhöhte Triglyzeride
- Hyperglykämie/ DM
- Adipositas (metabolisches Syndrom)
- thrombogene Faktoren

2. Lebensstilabhängige Charakteristika sind:

- Ernährung: reich an gesättigten Fetten, Cholesterin und Kalorien
- Zigaretten rauchen (auch passiv rauchen)
- übermäßiger Alkoholgenuss
- körperliche Inaktivität
- emotionaler Stress (so genannte Typ A-Persönlichkeit)

Abgesehen von den o.g. sog. „klassischen Risikofaktoren“ gibt es weitere sog. „neue Risikoprädiktoren“ (84). Dazu zählen:

- erhöhtes Lipoprotein (a) (Lp[a])
- erhöhtes Homocystein
- erhöhtes Fibrinogen
- erhöhter Faktor VII
- erhöhter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)
- Östrogenmangel (postmenopausal)
- Hyperinsulinämie
- genetische Faktoren: familiäre Hypercholesterinämie (FH, LDL-Rezeptordefizienz)

#### 2.2.4. Äthiologie der KHK

Um die Äthiologie der KHK erklären zu können, muss man sich über die Entstehung der Atherosklerose im Klaren sein, da sie die pathophysiologische Grundlage einer KHK darstellt. Die „Response to injury“ Theorie von R. Ross aus dem Jahr 1977 (116-118) hat sich als Erläuterung zur Entstehung der Atherosklerose durchgesetzt und gilt bis heute als allgemein gültig.

Diese Theorie besagt, dass Noxen, durch o.g. Risikofaktoren bedingt, zu einer Schädigung des Koronarendothels führen. Unter Mitwirkung von Adhäsions-Glykoproteinen kommt es zur Anhaftung von Monozyten bzw. Makrophagen und T-Lymphozyten ans Endothel. Dieser Komplex wandert nun in die Intima ein, woraufhin Lipide akkumulieren. Makrophagen werden zu Schaumzellen und bilden, zusammen mit T-Zellen und glatten Muskelzellen, artherosklerotische Frühläsionen innerhalb der Intima, sog. „Fatty Streaks“. Diese bedingen weitere Zelleinwanderungen in die Intima, woraufhin die glatten Muskelzellen proliferieren und eine fibröse Matrix aus Kollagen und Proteoglykanen bilden. Unter Bildung einer fibrösfettigen Plaque kommt es zur weiteren Schädigung des Endothels, der sog. „Intermediärläsion“.

Auf Grund eines folgebefindlichen erhöhten Plasma-Katecholaminspiegels und einer unzureichenden Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), liegen zusätzliche Regulationsstörungen der koronaren Vasodilatation bzw. –konstriktion vor. Gesunde Koronarien können sich bei körperlicher Belastung mit Hilfe von NO-Reaktion an den glatten Muskelzellen kompensatorisch erweitern, was ein wichtiger Anpassungsmechanismus zur Sicherung der Koronarperfusion darstellt.

Auf Grund der Ablagerungen ist die Gefäßinnenwandoberfläche unregelmäßig, was zu einer weiteren Thrombozytenanlagerung und –aktivierung mit Freisetzung von Thromboxan (TXA<sub>2</sub>) und Serotonin führt. Wachstumsfaktoren werden aus Thrombozyten, Endothel, Makrophagen und glatten Muskelzellen freigesetzt. Es bildet sich ein sog. „fibromuskulärer Plaque“, der die komplexe Spätläsion des Gefäßendothels und somit eine weitere Zunahme der Lumeneinengung darstellt (112).

Es liegt somit eine Atherosklerose der Koronargefäße vor. Physikalisch führt eine Radiusreduktion des Gefäßes zu einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und somit zu einer Viskositätserhöhung. Diese ist proportional zum Strömungswiderstand, der sich somit ebenfalls erhöht. Zusätzlich wird der Widerstand direkt geometrisch über die Verringerung der Querschnittsfläche und des Radius erhöht. Der Strömungswiderstand (R) verhält sich somit, wie im Hagen-Poiseuilleschen Gesetz nach Hagen beschrieben, umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Rohrradius (r):  $R \sim r^{-4}$ .

Es kommt zur Reduzierung des arteriellen Blutflusses und somit der O<sub>2</sub>-Versorgung des durchbluteten Muskelareals. Das Herz muss durch eine höhere Pumpleistung versuchen, die Strömungsgeschwindigkeit konstant zu halten um einem O<sub>2</sub>-Defizit vorzubeugen. Zusätzlich wird der Radius des Gefäßes durch eine NO-gesteuerte Erschlaffung der glatten Muskelzellen der Koronarien vergrößert und somit der Widerstand gesenkt. Beide Kompensationsmechanismen sind auf Grund der vorhandenen koronaren Schädigungen nur begrenzt möglich, so dass es unter Belastung akut zu einem myokardialen O<sub>2</sub>-Mangel kommen kann.

Durch die dem Endothel angelagerten Plaques und die lokalen Intimaschäden kommt es im laminaren Blutfluss zu Turbulenzen. Es bilden sich turbulente Strömungen, die ebenfalls zu einem erhöhten Strömungswiderstand führen.

Auf Grund des erhöhten intraarteriellen Drucks, als Folge der erhöhten Pumpleistung gegen den erhöhten Strömungswiderstand, kommt es auf Dauer zu einem Intimaeinriss mit Folge einer Unterblutung der Plaques und in Folge dieser zu einer Thrombosierung. Dies kann zu einem kompletten Koronarverschluss führen. Man unterscheidet hierbei zwischen partiellem und komplettem artherosklerotischen Koronarverschluss. Bei einem partiellen Verschluss liegt klinisch eine instabile Angina pectoris vor. Bei komplettem Verschluss kommt es in Folge der fehlenden Versorgung zum Myokardinfarkt des jeweiligen Durchblutungsgebiets und einem lokalen Zelluntergang (148).

## 2.2.5. Koronarinsuffizienz

### 2.2.5.1. Definition

*Synonym: engl.: (congestive) heart failure (CHF)*

Unter Koronarinsuffizienz versteht man das im Myokard lokalisierte Missverhältnis zwischen  $O_2$  - Bedarf und  $O_2$  - Angebot. Durch diesen insgesamten  $O_2$  - Mangel bedingt kommt es zur lokalen Ischämie, die bis zum lokalen oder generalisierten MI führen kann. Leitsymptom der Herzinsuffizienz ist die Angina pectoris (AP) und Dyspnoe. Die Herzinsuffizienz stellt also kein Krankheitsbild, sondern ein Symptom verschiedener Ursachen dar.

### 2.2.5.2. Zusatzfaktoren

Zur Koronarinsuffizienz kommt es durch verschiedene Ursachen, die in extrakoronare Zusatzfaktoren und Koronarwiderstand erhöhende Faktoren unterteilt werden. Der Koronarwiderstand wiederum kann ebenfalls durch verschiedene Dinge erhöht sein. Hier sind vasale Hauptfaktoren von myokardialen Zusatzfaktoren zu unterscheiden.

Zu den vasalen Hauptfaktoren gehören Makroangiopathie, Mikroangiopathie, Koronarspasmus und die seltenen angeborenen Myokardbrücken. Die Makroangiopathie ist eine arteriosklerotisch bedingte Stenosierung der großen epikardialen Koronararterien, die in 90% der Koronarinsuffizienzen Hauptursache ist. Die Mikroangiopathie, auch „small vessel disease“ genannt, in 10% der Fälle ursächlich, zeigt ebenfalls die Symptomatik einer AP, jedoch ohne Stenosierung der großen epikardialen Koronararterien. Bedingt durch Diabetes mellitus (DM), Vaskulitiden und arterieller Hypertonie (aHTN), kommt es zur Mikroangiopathie der kleinen intramuralen Koronargefäße (8, 60).

Myokardiale Zusatzfaktoren, die zu einem erhöhten Koronarwiderstand führen, sind Herzhypertrophie, Kontraktionsinsuffizienz, bei der es zu einem erhöhten enddiastolischen Ventrikeldruck kommt, Hypertonie und Tachykardie.

Im Gegensatz dazu stehen die Extrakoronaren Zusatzfaktoren. Sie können kardial bedingt, wie z.B. durch Aortenklappenfehler oder Rhythmusstörungen oder extrakardial bedingt sein. Extrakardiale Ursachen können entweder zu erhöhtem  $O_2$  -

Bedarf, wie z.B. bei Fieber, Hyperthyreose oder körperlicher Arbeit, führen oder zu erniedrigtem O<sub>2</sub> - Angebot, wie das z.B. bei Anämie, Lungenerkrankungen, Schlaf-Apnoe-Syndrom, CO-Vergiftung oder in großen Höhen der Fall ist. Ein weiterer extrakardialer Zusatzfaktor zur Pathogenese der Herzinsuffizienz ist eine erhöhte Blutviskosität, wie sie z.B. bei Polyglobulie, Polysythaemia vera oder Hyperfibrinogenämie angreift. Drogen, z.B. Kokain, haben einen ähnlichen Effekt (60).

Ebenso kann jedoch ein akutes koronares Ischämiesyndrom in Form einer instabilen Angina pectoris oder eines akuten Myokardinfarkts auftreten ohne jemals eine vorausgehende Symptomatik gezeigt zu haben. Man hat sogar herausgefunden, dass die Hälfte der Patienten, die ihren ersten Myokardinfarkt haben, vorher keinerlei AP Symptomatik hatten (80, 81) (vgl. Kap.2.2.2).

Dennoch ist das Wichtigste, die Früh-„warn“-Symptome einer koronaren Herzkrankheit zu erkennen und dementsprechend so früh wie möglich zu behandeln, ebenso wie die Herausarbeitung der Risikofaktoren jedes einzelnen Patienten (148).

### 2.2.5.3. Formen

Man kann die Herzinsuffizienz nach pathophysiologischen Kriterien in verschiedene Formen der Herzinsuffizienz unterscheiden: die akute, die chronische, die globale Herzinsuffizienz, die isolierte Rechts- bzw. Linksherzinsuffizienz, und die systolische bzw. diastolische Herzinsuffizienz.

Unter akuter Herzinsuffizienz versteht man das oben bereits beschriebene Krankheitsbild.

Von chronischer Herzinsuffizienz spricht man, wenn bei bereits bestehender Herzinsuffizienz noch zusätzlich KHK-bedingt ein Infarkt ereignet eintritt.

Bei der initial isolierten Rechtsherzinsuffizienz ist ein sog. „Vorwärtsversagen“ das Problem. Z.B. durch eine Lungenembolie bedingt, wird der Blutausswurf in die arterielle Strombahn verhindert.

#### 2.2.5.4. Schweregradeinteilung

Die Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz kann unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden. Hierbei richtet man sich entweder nach den subjektiven Beschwerden des Patienten, wie z.B. bei der NYHA-Klassifikation (Grad I-IV) (vgl. Tab. 1), die Bezug nimmt auf die Symptome der Dyspnoe bzw. Alltagseinschränkungen. Durch die Klassifizierung werden die Angaben des Patienten objektivieren. Die jeweiligen Symptome des Patienten sind jedoch je nach zu Grunde liegender Ursache unterschiedlich, so dass es immer individuelle Abweichungen gibt.

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA)

Grad	Symptome
<b>I</b>	Keine subjektiven Beschwerden
<b>II</b>	Beschwerden bei stärkerer Belastung (z.B. Treppensteigen >2 Etagen)
<b>III</b>	Beschwerden bei leichter Belastung (z.B. Treppensteigen <2 Etagen)
<b>IV</b>	Beschwerden in Ruhe

(25, 26, 119, 120, 128)

Die andere Möglichkeit besteht darin, direkte objektive Messparameter, wie z.B. max. O<sub>2</sub> – Aufnahmekapazität, zentraler Venendruck (ZVD), Pulmonalkapillardruck und Herzzeitvolumen (HZV) in Ruhe vs. unter körperlicher Belastung (22), heran zu ziehen.

#### 2.2.6. Koronarstenose

Die Herzmuskulatur wird durch die Koronararterien mit O<sub>2</sub> – reichem Blut versorgt. Jede von ihnen hat ein spezifisches Versorgungsgebiet. Verteilt in der Bevölkerung sind die Versorgungsgebiete jedoch nicht immer identisch, sondern es gibt sog. verschiedene koronare Versorgungstypen. In 80% und somit am häufigsten ist der ausgeglichene (normale) Versorgungstyp vorhanden. Hierbei versorgt die linke Koronararterie (LCA) den linken Vorhof, die linke und einen Teil der rechten Kammerwand. Der Hauptstamm der LCA verzweigt sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA), der anterior bis zur Herzspitze zieht und den Ramus circumflexus (RCX), der zur Facies sternocostalis gelangt. Die rechte Koronararterie (RCA) zieht ebenfalls bis zur Herzspitze, allerdings posterior und

versorgt demnach den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und den Sinus-Knoten. Die Kammerscheidewand und der AV-Knoten werden meist von beiden Aa. coronariae versorgt (102).

Abhängig von der Zahl der sklerosierten Gefäße unterscheidet man zwischen einer sog. 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung, jeweils Bezug nehmend auf die RCA, RIVA und RCX. Des Weiteren unterscheidet man verschiedene Schweregrade der Koronarstenose abhängig von der prozentualen Querschnittsverminderung. Regionale Perfusionsstörungen werden meist erst ab einer Koronarstenose von >50% des Koronarlumens signifikant, wobei das stark vom Ausmaß der sich gebildeten Kollateralgefäße abhängt. Ab >75% Lumeneinengung spricht man von einer kritischen Stenose, da hier die Koronarreserve meist erschöpft ist und es zu einer belastungsabhängigen AP-Symptomatik kommt. Der Zeitpunkt des Symptomauftritts ist jedoch nicht nur abhängig von der Ausprägung der Kollateralgefäße, sondern auch vom jeweiligen Versorgungstyp. Ist ein Gefäß der überwiegenden Versorgung betroffen sind die Symptome stärker und treten früher auf (60).

#### 2.2.7. Symptomatik der Angina pectoris

Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris (AP), auch Stenokardie genannt. Belastungsabhängig, körperlich oder psychisch, kommt es zu einem ischämiebedingtem Engegefühl mit meist retrosternal lokalisiertem „Vernichtungsschmerz“, der i.d.R. in Ruhe oder nach Nitratmedikation innerhalb von 5-15 Minuten wieder aufhört. Oft strahlen die Schmerzen diffus in sog. „typische Lokalisationen“ aus: Brust(Thorakal)-, Oberbauch(Epigastrium)-, Unterkieferbereich od. linken Arm (59, 117).

Dagegen stehen die sog. „atypischen Beschwerden“: Schmerzen in der rechten Körperhälfte, thorakale „Stiche“, Belastungsdyspnoe, Übelkeit, ein genereller „Leistungsknick“ oder „Unwohlsein“. Bei Frauen sind solche atypischen Beschwerden häufiger zu finden. Die Gefahr besteht darin, dass Symptome dieser Art oftmals nicht als Anzeichen einer KHK erkannt werden und daher nicht ernst genug genommen werden.

Weiter ist bekannt, dass die AP-Schmerzen durch kalte Außentemperatur verstärkt werden. Ebenso kann es bei vollem oder geblähtem Magen zu AP-ähnlichen und damit verwechselbaren Schmerzen kommen. Dieses sog. „Roemheld-Syndrom“ kann somit auch bereits bestehende Symptome verstärken (65, 134).

Eine AP manifestiert sich wie gesagt i.d.R. bei kritischer Koronarstenose von >75% Querschnittsverminderung. Im AP-Anfall nimmt der Perfusionsdruck in der Koronararterie poststenotisch ab. Gleichzeitig steigt der enddiastolische Ventrikeldruck. Es kommt zu einer kritischen Durchblutungsstörung in der Innenschicht des Myokards und somit zu einer Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion.

In der Verlaufsform einer AP unterscheidet man, abhängig von der Beschwerdesymptomatik des Patienten, zwischen einer stabilen und einer instabilen AP. Von einer stabilen AP spricht man wenn sie unter Belastung auftritt und gut auf Nitrate anspricht. Die Canadian Cardiovascular Society (CCS) unterscheidet hierbei 4 verschiedene Grade (I-IV) der stabilen AP, je nach Belastbarkeit bis zum Auftreten der AP (vgl. Tab. 2):

Tab. 2: Klassifikation der stabilen Angina pectoris (nach: Canadian Cardiovascular Society, CCS)

CCS-Grad	Definition	Beispiele
CCS 1	Keine Angina bei normaler Belastung, Angina bei sehr hoher oder andauernder Anstrengung	Angina beim Schneeräumen, beim Dauerlauf
CCS 2	Geringe Einschränkung bei Normalen Tätigkeiten	Angina beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
CCS 3	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina beim An- und Ausziehen, längerem langsamen Gehen, leichter Hausarbeit
CCS 4	Angina bei jeder Belastung, auch Ruhebeschwerden	unterhalb der bei Grad III genannten Belastungen

(25, 26)

Ein stabiler Zustand kann jedoch jederzeit in einen instabilen übergehen. Dies ist v.a. nach Komplikationen wie Rhythmusstörungen, MI und Linksherzinsuffizienz der Fall, die häufig zu einem plötzlichen Herztod führen.

Die instabile AP gilt auch als Präinfarktsyndrom. Man unterscheidet die primäre (jede Erstangina) von der sekundär instabilen AP. Bei der sekundär instabilen AP ist eine zunehmende Dauer, Schwere und Häufigkeit der AP, als auch ein zunehmender Bedarf an antianginösen Medikamenten und das Auftreten in Ruhe signifikant.

#### 2.2.8. Therapie der KHK

Die Therapie der KHK besteht aus 4 Grundpfeilern:

1. konservative
2. medikamentöse
3. interventionelle
4. chirurgische Therapie

Die konservative Therapie der KHK, auch Basistherapie genannt, beinhaltet Lebensstil- und Ernährungsveränderungen. Dazu gehören Gewichtsreduktion, Steigerung der körperlichen Aktivität und des Herzkreislaufsystems durch regelmäßigen Ausdauersport und Abgewöhnung des Rauchens, soweit wie möglich auch Vermeidung des Passivrauchens. Des Weiteren ist nicht nur eine Reduktion der aufgenommenen Gesamtkalorien zu reduzieren, sondern auch die Zusammensetzung der Ernährung zu beachten. Vor allem ist auf fettarme Kost und eine Umstellung auf ungesättigte Fette (sog. „mediterrane Kost“) zu achten, die zu einer Gesamtsenkung der Fettwerte im Blut führen. All diese Maßnahmen werden auch als sog. Präventionsmaßnahmen zusammengefasst, die jedoch auch bei bereits bestehender KHK eine Besserung der Symptomatik zur Folge haben. Dies liegt v.a. daran, dass sie die Risikofaktoren, die damit assoziiert sind, und Risikokrankheiten wie z.B. arterielle HTN, Hypercholesterinämie, erhöhtes LDL oder Diabetes mellitus positiv beeinflussen. Das geht sogar soweit, dass nur durch o.g. konservative Therapien Risikofaktoren vollkommen behoben werden können.

Meist reicht die rein konservative Therapie alleine nicht aus, v.a. da nur wenige Patienten im Stande sind langfristig und effektiv die Lebensstiländerungen bei zu behalten. In diesen Fällen muss die KHK und ihre begleitenden Risikoerkrankungen erfolgreich medikamentös therapiert werden um Langzeitschäden und daraus folgende akute Krisen zu verhindern. Dazu gehört eine Blutdruckoptimierung und –

einstellung (Zielwert: 120/80 mmHg), eine individuelle Diabeteseinstellung durch Diät, orale Antidiabetiker oder Insulinverabreichung (HbA1C-Zielwert: <7,0% (37) und effektive Lipidsenkung durch Gabe von Cholesterinsynthesehemmer (meist Statin).

Die weitere medikamentöse Therapie der KHK richtet sich im akuten Anfall je nach dem vorliegenden Schweregrad (7), der sich von stabilen AP-Anfällen mit oder ohne ST-Elevation, bis über instabile Angina pectoris und MI mit oder ohne Q-Wellenveränderung erstreckt.

Bei einer stabilen AP besteht die Therapie vor allem aus Senkung des  $O_2$  – Bedarfs und Erhöhung des  $O_2$  – Angebot. Eine effektive Preload-, Afterload und Herzfrequenzsenkung vermindert die Herzarbeit und dass bedeutet Senkung des  $O_2$  – Verbrauches. Ebenso muss zu einer Erhöhung des  $O_2$  – Angebots beigetragen werden, indem der koronare Blutfluss verbessert wird. Dies ist am effektivsten zu realisieren, indem Vasospasmen beseitigt, eine Zunahme des koronaren Perfusionsdruckes und eine Thrombozytenstabilisierung erzeugt werden. Um o.g. zu erreichen, stellen  $\beta$ -Blocker und Nitrate in Kombination die Goldtherapie dar und verbessern akut die Symptomatik. Darüber hinaus hat man für die Gabe eines  $\beta$ -Blockers sogar eine drastische Besserung der weiteren Prognose feststellen können.

Basistherapie einer instabilen AP oder eines akuten MI, zusammengefasst als Akutes Koronarsyndrom (ACS), sind  $O_2$  – Gabe über Nasensonde, ASS i.v., Nitrat s.l., Morphin i.v.,  $\beta$ -Blocker und Heparin. Des Weiteren muss eine EKG-Überwachung und regelmäßige Herzenzymmessung durchgeführt werden.

Liegt ein ACS ohne ST-Elevation vor, so ist zusätzlich noch eine Clopidogrel – Verabreichung indiziert. Je nach Risikoeinschätzung, EKG- und Troponinverlauf sollte zusätzlich ein GP-IIb/IIIa-Antagonist verabreicht werden. Bei instabiler AP und non-Q-wave-Infarkt, also Vorliegen eines intramuralen Infarktes, konnte man durch Gabe eines solchen Antagonisten eine verminderte Sterblichkeit beobachten. Auf jeden Fall muss nach Verabreichung der Medikamente eine rasche Koronarangiographie in PTCA-Bereitschaft durchgeführt werden um die Stenose und die symptomatische Ischämie zu beheben. Ziel ist es, die vorübergehende postischämische Dysfunktion, das sog. „stunned myocardium“, zur symptomfreien

und komplettreversiblen Kontraktilität zurück zu führen.

Bei Vorliegen eines ACS mit ST-Elevation, i.S. eines akuten MI mit Q-wave-Infarkt, also einen transmuralen Infarkt, ist sofort, spätestens bis 12h nach Schmerzbeginn, eine Reperfusion des stenosierten Gefäßes, bzw. der Gefäße initiiert. Erste Wahl stellt dabei die primäre perkutane Koronarintervention (PCI) dar, vorausgesetzt ein Herzkatheter ist innerhalb von 90 min verfügbar. Hierbei ist eine kombinierte Stentimplantation immer besser als eine alleinige PTCA. Wenn ein Herzkatheter nicht zur Verfügung steht, ist die zweite Therapiewahl, eine systemische Fibrinolyse mit möglichst prästationärem Therapiebeginn, durchzuführen. Goldstandard ist dabei Alteplase in akzelerierter Gabe mit i.v. Heparin. Allerdings bietet auch die Fibrinolyse nur innerhalb der ersten 2h nach Symptombeginn einen Nutzen. Bei mehr als 12h postsymptomatisch stellt sie sogar ein höheres Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung dar und ist somit eine nicht in Kauf zu nehmende Gefahr.

In der Überlegung Lyse versus PTCA/ Stent im akuten MI ist primär immer eine PTCA/ Stent zu empfehlen. Da dies jedoch nur in kardiologischen Zentren durchführbar ist, kann diese Therapie nur wenigen Infarktpatienten angeboten werden. Wichtiger als der lange Transport ist immer eine schnelle Therapie.

Die chirurgische Therapie eines akuten MI stellt nie die erste Wahl dar. Erst nach Darstellung der Koronarstenosen in der PTCA und misslungener bzw. nicht ausreichender Stentimplantation wird eine anschließende, bzw. meist elektive Bypassoperation durchgeführt um die Stenosen, die Ischämien und die damit zusammenhängenden Anfälle langfristig zu vermindern oder gar zu verhindern.

Oftmals liegen jedoch auch chronische Ischämien ohne Infarktzeichen vor, die zu einer persistierenden ischämischen Dyfunktion, dem sog. „hibernating myocardium“ oder auch „Winterschlaf haltendes Myokard“ genannt, führen. Auch in diesem Fall kommt es nach Beseitigung der Ischämie durch Thrombolyse, PTCA und/oder Op zur Erholung der kontraktiven Funktion.

Bei Vorliegen des „hibernating myocardiums“ verspricht man sich, v.a. bei

besonders verengten und verkleinerten Koronargefäßen, einen großen Therapieerfolg bei Durchführung der TMLR. Diese Technik ermöglicht eine Therapie, wo PTCA/Stent und Bypass nicht greifen.

### 2.3. Historie der Revaskularisation

Die der Transmyocardialen LASER Revaskularisation zugrunde liegende Überlegung, Kanäle zu schaffen, die vom Ventrikel durchs Myokard ziehen und zur Verbesserung der Myokardperfusion führen, ist bereits relativ alt. Sie basiert auf histo-pathologischen Untersuchungen von Wearn et al. (146), die er bereits 1933 durchgeführt hat.

Damals beschrieben Wearn et al. (146) einen einzigartigen Aspekt der myokardialen Mikroanatomie, der im Vorhandensein von myokardialen Sinusoiden bestand. Sie stellen ein Netzwerk aus arterio-luminalen, arterio-arterialen, arterio-venösen und venös-luminalen Verbindungen verschiedener Größe und Struktur dar. Anhand von Reptilienherzen hatte Adam Christian Thebesius, ein deutscher Physiker, bereits 1708 Verbindungen zwischen den Koronarvenen und dem Myokard beschrieben. Es sind radiär angeordnete Spaltwerke, die bei Reptilien die entscheidende Rolle bei der Blutversorgung des Myokards spielen. Anders als beim Menschen, wird das Reptilienherz in der Systole und somit direkt aus dem Ventrikel versorgt. Das Blut wird aus dem Ventrikel in diese Sinusoide gepresst, die dann das Ventrikelmyokard perfundieren. In Anerkennung an die Entdeckung von Thebesius, werden diese Verbindungen „thebesische Venen“ genannt (41, 57). Die Koronarien sind im Reptilienherz von untergeordneter Rolle. Beim Menschen spielen diese „thebesischen Venen“ dagegen eine vernachlässigbare Rolle.

Kurz nach den Beschreibungen von Wearn et al. (125) begannen mehrere Forscher unterschiedlichste Methoden zu entwickeln, um die Sinusoide auch beim Menschen zur Myokardperfusion zu gebrauchen. Es wurde versucht, oxygeniertes Blut in die schwammartigen sinusoidalen Plexus zu bringen, um die Blutversorgung von ischämischen Myokardarealen wieder zu gewährleisten. Dies waren die ersten Revaskularisationsversuche und liegen nun bereits über 70 Jahre zurück.

1935 wurde dann die erste Kardiomyopexie am Menschen durchgeführt. C. S. Beck (13, 14) transplantierte damals einen Schwenklappen des M. pectoralis auf das aufgeraute Epikard, um so eine Kapillareinsprossung von dem Skelettmuskel in das ischämische Myokard zu ermöglichen. Weitere Eingriffe folgten, bei denen später

das Omentum majus sowie das Perikard verwendet wurde. Zusätzlich wurden durch unterschiedlichste Detergenzien entzündliche Reaktionen gesetzt (123). Klinisch konnte sich die Methode von Beck nicht durchsetzen, da sie nur von begrenztem Erfolg war.

1951 unternahm Vineberg (141, 142, 144) einen weiteren Versuch ischämisches Myokard zu revaskularisieren. In der nach ihm benannten „Vineberg-Methode“ implantierte er die A. mammaria interna (IMA) direkt in das ischämische Myokard. Diese Methode war sehr erfolgsversprechend, da im long-term Follow-up einiger Patienten eine Kollateralenbildung der nicht ligierten Interkostalarterien zu den ischämischen Myokardberzirken nachweisbar war (35, 143). Da jedoch kurz darauf die koronar-arteriale Bypass-Chirurgie (38, 107) ihren Durchbruch hatte, konnte sich die „Vineberg-Methode“ klinisch nicht etablieren. Sie wurde von der Bypass-Chirurgie regelrecht in den Schatten gestellt.

Weitere Versuche, oxygeniertes Blut direkt aus dem linken Ventrikel in die ischämischen Myokardareale zu leiten, wurden in Experimenten untersucht. Zu nennen sind Goldmann et al., die dazu beispielsweise die A. carotis als einen U-förmigen Graft benutzten (49) oder Massimo und Boffi, die T-förmige Schläuche in das Myokard nähten (91). Als Reaktion auf das akute mechanische Trauma kam es jedoch zu Fibrosierungsvorgängen, die zum baldigen Verschluss der Grafts und der Punktionskanäle führten (113). Das machte jegliche Hoffnungen auf diese Technik zunichte.

Ende des 19. Jhrd. wurde die extrakorporale Zirkulation (EKZ) entwickelt, die die Operationen am offenen Herzen überhaupt erst möglich machten. 1953 konnte Gibbon jr. nach Weiterentwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) erstmals einen erfolgreichen Eingriff am offenen Herzen durchführen (16, 40).

1968 gelang Favaloro et al. (38, 39, 107) dann der Durchbruch in der Revaskularisierung. Sie entwickelten den arteriocroronaren Bypass, bei dem sie die autologe V. saphena als Graft benutzten. Nun nahm man endgültig von den o.g. Methoden abstand. Der ACB hatte großen Erfolg und ist bis heute in verifizierter Form Goldstandard in der chirurgischen Therapie der KHK.

1950 stellte Sen et al. (126) dann das erste sog. indirekte Revaskularisationsverfahren vor, die transmurocardiale Nadelakkupunktur. Im Tierversuch wurden durch Nadelakkupunktur feine transmurale Kanäle gesetzt, die einen transmurocardialen Blutfluss ermöglichen sollten (113, 127, 128). Später wurde diese Technik auch beim Patienten durchgeführt. So berichten Hershey und White (55, 147) 1986 von einer erfolgreich durchgeführten transmurocardialen Nadelakkupunktur bei einem 61-jährigen Patienten mit therapierefraktärem Kammerflimmern auf Grund von kardialen Ischämien. Ende der 60er, bzw. Anfang der 70er Jahren wurde diese Methode von Walter (145) und Hoffmann (58) unabhängig von einander systematisch und umfangreich im akuten Ischämiemodell untersucht.

Anfang der 80er Jahre nahm Mirhoseini (95, 97, 101) diese derweilen in Vergessenheit geratene Technik wieder auf und verifizierter sie. Anders als Sen et al. (126) verwendete er zur Anlage der transmuralen Kanäle keine Akupunkturnadeln, sondern einen Laser. Dies verhinderte die Fibrosierung der Kanäle und somit deren vorzeitigen Verschluss, was ein entscheidender Vorteil gegenüber der Nadelakkupunktur darstellte. Umfassende tierexperimentelle Versuche folgten, die zu guten Ergebnissen führten. 1983 wurde die transmurocardiale LASER Revaskularisation (TMLR) erstmals an einem Patienten durchgeführt (96, 98-101). Man verwendete einen 80-Watt CO<sub>2</sub>-Laser und führte die TMLR elektiv in Kombination mit einer ACB-Operation durch. Diese Technik begann sich durchzusetzen. 1986 benutzten Okada et al. (110, 111) einen 60-90 Watt CO<sub>2</sub>-Laser um 6 Kanäle in das Herz eines Patienten zu schießen, das sich im Kammerflimmern befand.

Die Technik des CO<sub>2</sub>-Lasers wurde vorangetrieben, so dass man bald deutlich energiereichere Laser mit einer Leistung von bis zu 800 Watt benutzte. Da man nun die Herzwand in Bruchteil von Sekunden durchdringen konnte, waren Operationen auch am schlagenden Herzen möglich (28). Myokardbereiche, die nicht gebypassed werden konnten, wurden mit dem Laserstrahl penetriert. Dadurch entstanden kleine Kanäle die das Myokard reperfundierten. Während einer Behandlung wurden bis zu 20 Kanäle in offener Thoraxoperation im Myokard angelegt.

Seit 1995 hat sich die TMLR zunehmend zur alternativen Therapie von Patienten mit Koronarstenose entwickelt, die durch ACB-Operation und/ oder PTCA nicht erfolgreich therapierbar werden konnten. Weltweit wurde bis 1999 von über 4000 Fällen berichtet in denen TMLR am Patienten durchgeführt wurde (66).

## 2.4. Revaskularisation

Physiologisch spricht man von einer Wiedereinsprossung von Kapillaren, z.B. in infarziertes Gewebe. Es kommt zur Verbesserung der Durchblutung minderversorgter Gewebe.

Ziele der Revaskularisation sind Besserung der AP-Symptomatik, Senkung des (Re-) Infarkttrisikos und eine Verbesserung von Belastbarkeit und Prognose bei KHK.

Es gibt direkte und indirekte Revaskularisationsverfahren.

### 2.4.1. direkte Revaskularisation

Bei den direkten Verfahren werden die stenosierten oder verschlossenen bereits existierenden KoronargefäÙe wieder zum Durchfluss gebracht. Dazu gibt es zwei Verfahren: die perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA), bei der die Stenosen aufgedehnt werden, und der Aorto-Coronare-Bypass (ACB), bei dem die Koronarstenosen durch andere GefäÙe chirurgisch überbrückt werden. Die PTCA ist die weniger invasive der beiden Methoden.

#### 2.4.1.1. Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA)

Erstmals wurde die PTCA 1977 von A.Grüntzig (50) durchgeführt. Ziel der PTCA ist die Beseitigung kurzstreckiger GefäÙstenosen und -verschlüsse, die durch atherosklerotische Plaques hervorgerufen werden (vgl. Kap. 2.2.4). Das Prinzip der PTCA besteht in einer intravasalen GefäÙaufdehnung. Hierfür wird die linke A. femoralis punktiert. Über das „Seldinger-Verfahren“ wird nun ein Draht eingeführt, der unter Röntgensicht bis zur Stenose vorgeschoben wird. Über diesen sog. Führungsdraht wird nun ein Ballonkatheter in kollabiertem Zustand bis in den Bereich der Stenose oder kurzstreckigen Verengung vorgeschoben. Hier wird der Katheter platziert und der Ballon dann mit hohem Druck (ca. 8-12 atü) aufgedehnt, wodurch die Verengung oder Stenose aufgedehnt bzw. aufgesprengt wird. Dieses Verfahren nennt sich „Ballonkatherterdilatation“. Hierbei wird das GefäÙvolumen erweitert und die GefäÙinnenwand geglättet. Ggf. kombiniert man diesen Eingriff mit einer Thrombolyse. Oft setzt man anschließend an die Ballonkatheterisierung einen Stent ein. Dies ist eine selbstexpandierende, scherengitterartige endoskopisch oder radiologisch platzierbare Prothese aus verschiedenen Materialien, die sich nach

Implantation selbsttätig ausdehnt. Dies vermindert die Rezidivrate einer Restenose im Vergleich zur PTCA ohne Stentimplantation erheblich. Des Weiteren beseitigt ein Stent drohende Akutverschlüsse nach PTCA. Ebenso führt er zur Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit nach unzureichendem PTCA-Ergebnis. Anschließend an eine PTCA folgt in jedem Fall eine Antikoagulanzen-therapie zur Vermeidung einer Rethrombosierung (8, 112, 122).

Indikation für die PTCA sind 1- bis 2- Gefäßerkrankungen mit proximalen kurzstreckigen, gerade verlaufenden, signifikanten zentralen Stenosen von >70%. In 90-95% dieser Eingriffe ist ein unmittelbarer Erfolg zu verzeichnen. Besteht jedoch eine Hauptstammstenose der LCA so ist ein solcher Eingriff per PTCA zur Revaskularisierung nicht möglich. In diesem Fall ist eine Bypass-Operation indiziert (s.u.).

Komplikationen und somit mögliche Risiken der PTCA bestehen in Nachblutungen, Perforation, Thrombosierung, Embolie und Restenosierung. Im Falle einer Restenosierung ist eine erneute PTCA/ Stentimplantation möglich. Die Letalität bei der PTCA ist mit <0,5% bei stabiler AP und <1% bei instabiler AP sehr gering.

#### 2.4.1.2. Aortokoronarer Bypass (ACB)

Der Aortokoronare Bypass (ACB) ist ebenfalls ein direktes Revaskularisationsverfahren. Anders als bei der PTCA wird jedoch die Stenose jedoch nicht intravasal behoben, sondern mit Hilfe eines anderen Gefäßes von außen überbrückt, einem sog. „Bypass“. Dieses Verfahren wurde erstmals 1968 von Favaloro et al. (38) beschrieben und gilt heute in variiert Form als Gold-Standard.

Es wird eine mediane Sternotomie durchgeführt, das Perikard durch Längsspaltung eröffnet und die Herzlungenmaschine an Aorta ascendens und V. cava angeschlossen. Diese Extrakorporale Zirkulation (EKZ) dient zur Aufrechterhaltung des Blutkreislaufs des Patienten (11, 84). Die Herzlungenmaschine übernimmt sowohl die Pumpfunktion des Herzens als auch die Tätigkeit der Lunge, indem sie das Blut mit Sauerstoff anreichert und ihm Kohlendioxid entzieht. Manchmal wird die EKZ auch mit Port-Access-System über die Femoralgefäße mit einem

Ballonkatheter bis zur Aorta ascendens vorgeschoben. In jedem Fall wird anschließend eine Kardioplegie des Herzens durchgeführt.

In tiefer Hypothermie (28-32°C) oder wahlweise in Normothermie mit Kardioplegie wird nun mit Hilfe verschiedener Gefäßgrafts die Myokardrevaskularisierung begonnen. Dafür können sowohl Arterien als auch Venen verwendet werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Arterien, da sie höheren Druck gewohnt sind als Venen und dehnbarer und elastischer sind, mit dem hohen systolischen Druck am Herzen besser und länger funktionieren als z.B. Beinvenen. Daher wird meistens die linke A. mammaria interna (LIMA) ab Zwerchfell bis zum proximalen Ursprung freipräpariert und mit dem Ramus interventrikularis anterior (RIVA) des Herzens anastomosiert, da dieser den Hauptversorgungsast des linken Ventrikels darstellt und ein arterieller Graft den bestmöglichen Zufluss sichert. Die Offenheitsrate nach 5 Jahren beträgt hier 80-95% im Gegensatz zur venösen Offenheitsrate von 60-80% (106).

Meist reicht diese Anastomose auf Grund der Mehrgefäßerkrankungen nicht aus, so dass zusätzliche Grafts benötigt werden. Dafür wird die V.saphena magna aus dem Ober- oder Unterschenkel entnommen und als Graft benutzt. In einem solchen Fall spricht man von einem Aortocoronaren Venenbypass (ACVB). Alternativ wird manchmal auch die A. radialis als Graft verwendet. Häufig fehlt jedoch eine ausreichende Kollateralisierung durch die A. ulnaris, so dass dieses Gefäß nicht zur Verfügung steht.

Die Grafts werden distal der Stenose und an der Aorta ascendens End-zu-Seit oder Seit-zu-Seit anastomosiert und mit 7/0 Prollyprolenfäden angenäht. Dies kann einzeln oder sequenziell geschehen, also mehrere Anastomosen hintereinander mit demselben Gefäßgraft anastomosierend. Die proximalen Enden der Bypässe werden anschließend wieder am schlagenden Herzen, unter Abklemmung eines Teils der Aorta ascendens, an selbiger Festgenäht.

Nach dem Eingriff wird das Herz defibrilliert. Nach ausreichender Reperfusion und Wiedererwärmung kann die Herzlungenmaschine wieder abgestellt werden. Nach Einlegung von Thoraxdrainagen und Aufnähung von temporären

Schrittmacherdrähten folgt ein schichtweiser Verschluss und anschließender Sternotomie mit dauerhaft belassenden Drahtcerclagen.

Indikation für die ACB stellen Hauptstammstenosen, koronare 3-Gefäßerkrankungen mit Bypass-fähigen distalen Koronararterien und koronare 2-Gefäßerkrankungen mit Beteiligung des RIVA dar. Notfallindikationen sind Dilatations-Zwischenfälle, kardiogener Schock und frischer Infarkt. Postoperativ werden die Patienten 24 Std. intensivmedizinisch überwacht, da die Gefahr eines akuten Infarktes durch Reverschluß und Auftreten von HRST bestehen.

Eine weitere Problematik besteht im möglichen Auftreten des sog. „Dressler-Syndroms“. Hierunter versteht man ein Postmyokardsyndrom, welches aus Fieber, Perikarditis und Herzinsuffizienz besteht.

Die Letalität beträgt bei der ACB 1-3%, die v.a. bei Noteingriffen erhöht ist. In 8-16% der Fälle ist eine Reoperation nach 10 Jahren notwendig (106).

#### 2.4.2. indirekte Revaskularisation

Bei den Methoden der indirekten Revaskularisationsverfahren, wie bereits in Kap. 2.3 historisch beschrieben, konzentriert sich die Wissenschaft zurzeit auf die Transmyokardiale LASER Revaskularisation (TMLR). Weitere Verfahren können daher bei der Erörterung vernachlässigt werden.

Wie beschrieben stützt sich dieses Verfahren auf die Theorie der „Reptilisation des Herzens“ (105), bei der das Myokard die Blutversorgung direkt aus dem sich im Ventrikelhohlraum befindlichen Blut erhält und nicht erst über postventrikulär angeschlossene Koronararterien. Hierzu werden von außen am Ventrikel transmurale Mikrokanäle mit einem LASER vom Epikard bis zur endokardialen Oberfläche des Myokards angelegt.

## 2.5. LASER

### 2.5.1. Definition

LASER ist eine Abkürzung der englischen Bezeichnung „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“ (73) und bedeutet Lichtverstärkung durch Induzierte bzw. stimulierte Emission. Darunter versteht man den Übergangszustand, den ein Teilchen durch die Wechselwirkung mit einem anderen Photon vorübergehend einnimmt. Der Begriff wurde 1957 von Gordon Gould geprägt.

### 2.5.2. Funktionsprinzip des LASERS

Wenn Licht auf ein Atom trifft, wird ein Elektron in ein höheres Energieniveau gehoben. Dieser Vorgang nennt sich Absorption (74, 78). Die zugeführte Energie wird vorübergehend im Atom gespeichert, wodurch sich das Elektron im sog. angeregten Zustand befindet (92). Da das Elektron jedoch nach dem Zustand geringster Energie strebt, fällt es spontan, meist bereits nach Billionstel von Sekunden, wieder in seinen Grundzustand und somit in sein Ausgangsenergieniveau zurück. Dabei gibt es die absorbierte Energie in Form eines abgesandten Photon frei. Diesen Vorgang nennt man Emission. Man unterscheidet hierbei eine „spontane“ Emission, ohne Teilchenwechselwirkung von einer „stimulierten“ bzw. „induzierten“ Emission, bei der die Energieabgabe durch Wechselwirkung mit anderen Teilchen induziert wird, wie es beim Prinzip des LASERS der Fall ist (75). Hierbei trifft ein Photon auf ein schon angeregtes Atom, welches daraufhin in seinen Grundzustand zurück springt und dabei sowohl die eigene, als auch die Energie des aufgenommenen Photons in Form von zwei völlig identischen Lichtteilchen abgibt. Diesen Vorgang beschreibt man als Lichtverstärkung. Danach haben wir zwei Photone gleicher Farbe (monochrom) und gleicher Richtung (konvergent), die nahezu parallel zusammen weiterfliegen. Die Strahlung ist also stark kollimiert, wodurch der Laserstrahl auch über große Entfernungen vom Durchmesser konstant bleibt. Mit jedem weiteren Aufprallen dieser Photone auf andere Atome, wird die Anzahl der gleichartigen Lichtteilchen demnach geradezu lawinenartig vergrößert. (79, 129, 130). Durch die monochrome und konvergente Fortbildung dieser

Wellenzüge besitzen sie alle die gleiche Frequenz und stellen gegeneinander eine konstante Phasendifferenz dar. Dies nennt man „kohärent“ (68).

Voraussetzung für einen LASER ist also eine deutlich höhere Anzahl von angeregten Teilchen gegenüber sich im Grundzustand befindlichen zu erzeugen. Diesen Vorgang nennt man Besetzungsinversion. Dafür muss man jedoch kontinuierlich Energie von außen in die Atome pumpen, denn sonst würden nicht genügend Teilchen angeregt werden. Dies kann durch optische Energie (z.B. in Form einer Blitzlampe), aber auch durch elektrischen Strom (z.B. Gasentladung bei einer Neonlampe) oder durch eine chemische Reaktion (z.B. Fluoreszenz oder Lumineszenz) geschehen (33).

Um diesen Effekt noch zu verstärken werden mit Hilfe von Spiegeln die Photonen entlang einer Richtung durch die Atome hin und her gespiegelt. Diesen Mechanismus nennt man den Resonator. Der distal platzierte Spiegel ist dabei teilweise durchlässig, damit ein gewisser Teil der Photonen als Laserlicht ausgestrahlt werden kann. Durch die starke Bündelung und die Selbstverstärkung der Laserstrahlen im Resonator lassen sich sehr große Energiemengen auf sehr kleine Flächen fokussieren.

Es findet also „Lichtverstärkung durch stimulierte Strahlungsemission“ statt (129, 130).

Leistungsdichte und Einwirkzeit sind die hauptsächlichen Parameter eines Laserstrahls, die die Wirkung auf Gewebe beeinflussen. Die Leistungsdichte ergibt sich als Quotient aus Laserstrahlleistung und Strahlquerschnitt (29, 79, 107).

### 2.5.3. LASER-Typen für die TMLR

Nicht jeder LASER ist zur Durchführung der TMLR geeignet. Bislang wurde dafür wesentlich der CO<sub>2</sub>-Laser, der Ho:YAG-Laser und der Excimer-Laser eingesetzt. Diese unterscheiden sich in Bezug auf ihre technischen Charakteristika wesentlich von einander (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Technische Charakteristika der wichtigsten für die TMLR verwendeten Laser

	Excimer-Laser	Ho:YAG-Laser	CO <sub>2</sub> -Laser
Wellenlänge	308 nm	2.08 µm	10.6 µm
Lichtqualität	ultraviolett	infrarot	infrarot
Pulslänge	150 ns	600 µs	50 ms
Energie pro Puls [J]	0.02	2	40-80
Leistung [W]	0.8	10	800
Repetitionsrate [Hz]	<40	5	single shot
nekrotische Randzone/ Schadenszone	30-50µm	1mm	
Resultierender Kanaldurchmesser [mm]	0.5	01. Jan	1
Schockwellendruck [bar]	ca. 500	ca. 10	ca. 3
Schaden	hoch	gering	gering
Größe des LASERs	klein	klein	groß

(69 – erweitert)

### 2.5.3.1.CO<sub>2</sub>-Laser

Der CO<sub>2</sub>-Laser ist ein Gaslaser (4, 51, 79). (Gasentladung) Als Lasermedium wird ein Gemisch aus Helium, Stickstoff und CO<sub>2</sub> eingesetzt, wobei am Laserprozess direkt N<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Moleküle beteiligt sind. Helium dient zur Wirkungsgraderhöhung des Laserprozesses. Je nach Resonatorbedingungen können Laserlinien im Bereich von 9-11 µm entstehen. Für die TMLR wird Laserstrahlung mit einer Wellenlänge von 10,6 µm genutzt. Der technisch erreichte Wirkungsgrad ist mit 30% sehr hoch. Der Laser kann je nach Art der Ladung kontinuierlich oder gepulst betrieben werden. Für die Wellenlänge des CO<sub>2</sub>-Lasers von 10,6 µm sind die üblichen optischen Materialien wie Glas oder Quarz aufgrund ihrer hohen Absorption in diesem Wellenlängenbereich nicht benutzbar. Die Laserstrahlung kann daher nicht in flexible Fasern eingespeist und für die TMLR von endokardial benutzt werden.

### 2.5.3.2.Ho:YAG-Laser

Der Holmium:Yttrium-Aluminium-Granat-LASER (Ho:YAG-Laser) ist ein Festkörperlaser (4, 51, 79). Hierbei wird ein Trägerwerkstoff bzw. Wirtskristall mit Ionen eines fremden Stoffes dotiert, in diesem Fall Yttrium-Aluminium-Granat mit Holmium. Holmium stellt dabei das eigentliche aktive Medium dar und bildet mit Yttrium eine magnetische Verbindung. Um im aktiven Medium eine Energieaufnahme zu erreichen, müssen Elektronen ins obere Pumpniveau gehoben werden, was bei Festkörperlasern immer optisch, vorzugsweise durch Hochdruck-Blitzlampen. Der Ho:YAG-Laser kann im kontinuierlichen oder gepulsten Modus betrieben werden. Die abgegebene Wellenlänge ergibt sich aus der Energiedifferenz

zwischen oberem und unterem Pumpniveau. Sie liegt hier bei ca.  $2,12\mu\text{m}$  und ist somit problemlos in flexible Quarzfasern einkoppelbar. Dadurch ist eine endokardiale Nutzung möglich.

Vorteile dieses LASERs ist eine hohe Wärmeleitfähigkeit [ $\text{W}/(\text{Km})$ ,  $\text{J}/(\text{Kms})$ ], bestimmt durch die Geschwindigkeit, mit der sich die Erwärmung an einem Punkt durch das Gewebe ausbreitet. Hierbei ist eine schnelle Erhitzung des bestrahlten Bereichs möglich. Es kommt teilweise zur Verdampfung und teilweise werden Fragmente explosionsartig herausgeschleudert. Daraus ergibt sich eine hohe Festigkeit und eine geringe Absorption. Ein Nachteil besteht jedoch in den vergleichsweise deutlich höheren Kosten eines solchen LASERs.

#### 2.5.3.3. Excimer-Laser

Der Excimer-Laser ist ein Gaslaser (79, 87), der im Bereich von 157-351 nm, also im Ultraviolettbereich emittiert. Als aktives Medium wird ein Gemisch aus einem Edelgas (z.B. Argon, Krypton oder Xenon) und einem Halogen (Chlor oder Fluor) genutzt, wobei je nach Kombination verschiedene Wellenlängen emittiert werden. Die Edelgas-Halogen-Verbindungen werden auch als Dimere bezeichnet. Aus den Wörtern „Excited Dimer“ wurde die Bezeichnung ‚Excimer‘ gebildet. Der von uns verwendete Laser basierte auf Xenonchlorid als Lasergas und emittierte eine Strahlung mit einer Wellenlänge von 308 nm. Diese lässt sich zum Beispiel in eine flexible Quarzfaser einkoppeln.

Das Erzeugen eines myokardialen Kanals mit Hilfe eines Lasers erfolgt durch die Ablation von Gewebe. Diese ist die Folge des Aufbrechens von molekularen Bindungen innerhalb des Gewebes durch die eingestrahnten Photonen. Unterschiedliche Wellenlängen der Laserstrahlung führen dabei zu unterschiedlichen molekularen Mechanismen. So werden die Photonen von Infrarot-Laserstrahlung in erster Linie durch die im Gewebe vorhandenen Wassermoleküle absorbiert, während ultraviolette Laserstrahlung direkt von verschiedenen chemischen Bindungen absorbiert wird. Beide Mechanismen führen in unterschiedlichem Ausmaß zu verschiedenen Sekundäreffekten, wie dem Auftreten von Schockwellen, dem Entstehen freier Radikale oder zur Wärmebildung, die ihrerseits auf das umgebende Gewebe einwirken.

### 3. Studie

#### 3.1. Ziel der Studie

Gegenstand der „LASER supported Operations in CABG Patients Trial“ (LASSO-Studie bei ACB-Patienten) ist der Vergleich von Aorto-Coronarem-Bypass (ACB) mit anschließend durchgeführter Transmyokardialer Laserrevaskularisation (TMLR) vs. ohne TMLR.

Hauptzielpunkt dieser Studie ist das Auftreten von sog. major adverse cardiac events (MACE) innerhalb des 1. Jahres postoperativ.

Als MACE gilt (vgl. Studienprotokoll S. 9)

- Tod
- MI
- traumatischer Mitralklappenschaden
- durchgeführte PTCA
- erneuter ACB
- Schlaganfall/ TIA oder
- anderweitige Krankenhausaufenthalte.

Die klinische Relevanz der Kombination und Aufeinanderfolge solcher MACE begründet die Festlegung zum Hauptzielpunkt der Studie. Es ist ein eindeutiger und objektiver Parameter, der unabhängig vom Beobachter und einfach zu dokumentieren ist. Außerdem sind MACE nicht als Placeboeffekt zu kritisieren und halten daher Kritikern als primären Endpunkt stand.

Sekundäre Endpunkte der Studie sind (vgl. Studienprotokoll S. 9 f.)

1. Lebensqualität, im Sinne einer Beschreibung im Seattle Angina Fragebogen (SAQ),
2. Verbesserung der AP-Symptomatik, gemessen durch die modifizierte Canadian Cardiovascular Society (CCS) Grading Scale,
3. Belastungs-EKG,
4. Echokardiogramm und
5. Kosteneffektivität.

Zu 1. Die Lebensqualität ist ein Patienten zentrierter multifaktorieller Endpunkt. Der SAQ wird in der kardiovaskulären Forschung regelmäßig als weitgehend anerkannter Messparameter genutzt.

Zu 2. Der CCS – Score ist ein klinisch relevanter arztbezogener Parameter, der das Befinden des Patienten in Bezug auf seine AP-Beschwerden angibt. Er ist relativ objektiv, hängt jedoch von der Patienten spezifischen Beschreibung und der daraus resultierenden Einstufung des Arztes ab.

Zu 3. Das Belastungs-EKG ist ein standardisiertes Messverfahren, das die Leistungsfähigkeit des Patienten auswertet. Der Patient muss gemäß des Bruce-Protokolls ein Belastung-EKG auf dem Fahrrad absolvieren. Dafür werden zuvor alle Medikamente des Patienten abgesetzt, um einen realistischen Eindruck der Belastbarkeit des Patienten zu bekommen. Da das Ergebnis des Tests v.a. von der Ausdauer des Patienten abhängig ist und auch ein Placeboeffekt nicht auszuschließen ist, gilt dieser Parameter nur als sekundärer Endpunkt. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs des Belastungstest, wurde dieses begründend dokumentiert. In vielen Fällen war der Zustand des Patienten jedoch von vornherein so belastungskritisch, dass kein Belastungs-EKG abgeleitet wurde.

Zu 4. Das Echokardiogramm dient zur Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) und zur Darstellung ggf. akinetischer Bereiche des Herzens. Des Weiteren wird die Klappenfunktion beurteilt. Dieses Verfahren ist Untersucher und Geräte abhängig, gilt jedoch als nicht-invasives Verfahren der Wahl um die Herzleistung im Sinne der EF und die Kontraktilität des Herzens zu beurteilen und zu dokumentieren.

Zu 5. Um einen Unterschied in der Kosteneffizienz der Vergleichsgruppe zu ermitteln, werden folgende Aspekte dokumentiert und mit einander verglichen:

- Dauer der OP,
- Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation,
- Dauer der Beatmung,
- Gesamtlänge des Krankenhausaufenthaltes und

- Anzahl ggf. erneuter Aufnahmen im Krankenhaus während des Follow -up und deren Dauer.

All diese Punkte sind jedoch nur indirekte Parameter der entstehenden Kosten und können daher nur grob richtungweisend interpretiert werden.

### 3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Bestimmte Kriterien wurden festgesetzt um in die LASSO-Studie aufgenommen zu werden. Dies ist zur Standardisierung der Studie notwendig und ermöglicht eine bessere Beurteilung des Einflusses der gewünschten Parameter. Es wurden sowohl generell präoperativ zu erfüllende Einschlusskriterien festgelegt, als auch intraoperativ zu erfüllende (vgl. Studienprotokoll S.10 f.).

Generelle Einschlusskriterien sind:

- Patient  $\geq 18$  Jahre
- Klasse III – IV A/B/C Angina nach der modifizierten CCS Klassifikation
- EF  $\geq 25\%$
- Mind. 2-Gefäßerkrankung
- Eine ACB-Op ist indiziert und durchführbar

Intraoperatives Einschlusskriterium ist, dass mind. ein zusammenhängendes Gebiet des linken Ventrikels vorhanden sein muss, welches  $>5 \text{ cm}^2$  (und 30%) der linksventrikulären Wand umfasst und revaskularisiert werden müsste, aber nicht revaskularisiert werden kann. Nicht zu revaskularisierende Koronarien haben in der Angiographie eine Durchmesser von  $\leq 1,00 \text{ mm}$  und/oder sind schwer kalzifiziert und diffus erkrankt.

Ausschlusskriterien der LASSO-Studie sind generell:

- Bestehende Mitralklappeninsuffizienz  $>30\%$
- Z.n. ventrikulären Arrhythmien, die nicht durch Medikation beherrschbar sind und/oder Implantierbare Cardioverter Defibrillatoren (ICD) notwendig machen
- Notwendigkeit präoperativer mechanischer Unterstützung der Herzfunktion (z.B. intra-aortale Ballonpumpe (IABP))
- Notwendigkeit zusätzlicher Herzchirurgie (z.B. Klappenersatz)
- Notfalloperation (Op  $\leq 48$  Std. nach Aufnahme)
- Z.n. MI ( $\leq 1$  Woche)
- Nachweis eines muralen Thrombus
- Z.n. Herzoperationen ( $\leq 6$  Monate)

- Z.n. symptomatischen Erkrankungen der Karotiden (z.B. TIA, PRIND, Schlaganfall)
- erhöhte CK (>3-fach normal) bei Patienten mit instabiler AP
- Endstadium der Nierenerkrankung (ESRD) (Kreatinin >3,5 mg/dL)
- Dialysepflichtigkeit
- Begleitende aktive Chemotherapie
- Lebenserwartung  $\leq 2$  Jahre
- Klinisch aktive Infektion
- Unmöglichkeit einer Nachsorge wie im Protokoll spezifiziert
- Unmöglichkeit die valide Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zu geben

Als Drop out Kriterium gilt der Rückzug der Einwilligung in die Studie.

### 3.3. Patientenkollektiv

Die Auswahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, übernahm der verantwortliche Operateur, Herr Prof. Dr. med. Michael Klein. Anhand der o.g. verschiedenen Auswahlkriterien wurden 33 Männer und 7 Frauen, insgesamt also 40 Probanden in die LASSO-Studie aufgenommen (vgl. Tab. 4). Bei allen lag eine symptomatische 3-Gefäßerkrankung vor. Es wurden nur elektive Operationen durchgeführt.

Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 67,6 Jahre ( $\pm 8,9$  SD). Das Gewicht der Probanden, nach Body Mass Index (BMI)(vgl. Tab. 29, vgl. Abb. 20) kategorisiert, war bei den meisten übergewichtig bis adipös. Nur 7 der 40 (17,5%) wurden als normalgewichtig, 18 (45%) als übergewichtig und 14 (35%) als adipös eingestuft. Dabei ist zu bemerken, dass alle 7 Frauen als adipös eingestuft wurden.

Bei der Einteilung in die CCS-Klassifikation (vgl. Tab. 2) sind 36 der 40 Probanden (90%) in Klasse III, 4 (10%) in Klasse IV A. Alle weiblichen Probanden befinden sich in Klasse III.

Ähnlich gewichtet sieht es bei der NYHA-Klassifikation (vgl. Tab. 1) aus: 4 Probanden (10%) sind Klasse II, alle anderen 36 (90%) sind Klasse III. Wieder befinden sich alle Frauen in Klasse III.

Weiter ist zu bemerken, dass 36 der 40 Probanden (90%) bereits mind. einen Herzinfarkt erlitten haben, darunter alle weiblichen Probanden. Dennoch ist die echokardiographisch ermittelte Ejektionsfraktion (EF) in allen 40 Fällen mind.  $>30\%$  und in 22 Fällen (55%) sogar noch  $>50\%$ .

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung demographischer und medizinischer Grunddaten der Probanden

Patientendaten		Gesamt	M	W
Geschlecht		40	33	7
Alter (M+-SD)		67,6 (±8,9)	67,6 (±10)	68 (±1,4)
BMI	normalgewichtig	7	7	0
	übergewichtig	18	18	0
	Adipös	14	7	7
CCS	Klasse III	36	29	7
	Klasse IV A	4	4	0
NYHA	Klasse II	4	4	0
	Klasse III	36	29	7
3 - Gefäßerkrankung		40	33	7
alter MI	ja	36	29	7
	nein	4	4	0
EF	< 30 %	0	0	0
	30-50 %	18	14	4
	> 50 %	22	18	4

Das Studienprotokoll gibt vor, dass v.a. die klassischen Risikofaktoren (vgl. Kap. 2.2.3) beurteilt werden müssen (vgl. Tab. 5). Demnach haben 7 der 40 Probanden (17,5%) eine familiäre Prädisposition, 36 (90%) einen medikamentös therapierten aHTN und alle 40 eine Hyperlipidämie. 11 der 40 Probanden (27,5%) sind Raucher und weitere 11 (27,5%) haben einen bekannten DM.

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren (nach Studienprotokoll)

Risikofaktoren	Gesamt	M	W
familiäre Prädisposition	7	7	0
Hypertonus (therapiert)	36	29	7
Hyperlipidämie	40	33	7
Raucher	11	11	0
DM (bekannt)	11	4	5

Des Weiteren sind im Vergleich der Probanden verschiedene Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Auch hier gibt das Studienprotokoll vor, welche ins Besondere berücksichtigt werden sollen (vgl. Tab. 6, vgl. Studiendokumentation S.5). Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war bei 4 der 40 Probanden (10%) bekannt, ein DM bei 11 der 40 (27,5%), 4 davon (36%) insulinpflichtig. 29 der 40 Probanden (72,5%) haben zusätzlich zur koronaren 3-Gefäßerkrankung eine oder mehrere Arten von Gefäßverschlusserkrankungen. 36 der 40 Probanden (90%) haben bereits mind. einen MI erlitten, 14 Probanden (35%) sogar mehr als einen. Herzvitien

sind bei 26 der 40 Probanden (65%) vorbekannt. So haben 22 Patienten (55%) eine isolierte Mitralinsuffizienz, jedoch <30% (vgl. Ausschlusskriterien), und 4 Patienten (10%) ein kombiniertes. Eine bekannte Niereninsuffizienz lag bei 7 der 40 Patienten (17,5%) vor.

Tab. 6: Häufigkeitsverteilung einiger Begleiterkrankungen (nach Studienprotokoll)

<b>Begleiterkrankungen</b>		<b>Gesamt</b>	<b>M</b>	<b>W</b>
COPD		4	4	0
DM		11	4	5
Gefäßverschlusskrankheiten		29	22	7
akute Arrhythmie		7	7	0
alter MI	gesamt	36	29	7
	1	22	22	0
	>1	14	7	7
Herzvitien	gesamt	26	22	4
	Mitralinsuffizienz	26	22	4
	Aortenstenose	4	4	0
	Aorteninsuffizient	4	4	0
	Trikuspidalinsuffizienz	4	4	0
Niereninsuffizienz		7	7	0

Herzbezogene Voreingriffe gab es bereits bei 29 der 40 Probanden (72,5%) (vgl. Tab. 7). 22 von ihnen (55%) haben sich bereits in der Vorgeschichte einer PTCA unterzogen, wobei 7 dieser 22 Probanden (31,8%) mindestens ein Stent implantiert wurde. Einen ACB im Vorfeld haben 22 der 40 Probanden (55%) erhalten und sich somit bereits einer offenen Herzoperation unterziehen müssen. Bei mehr als der Hälfte der Probanden ist also mit erhöhtem Komplikationsrisiko zu rechnen, da die geplante ACB eine Reoperation darstellt. Der Kombination aus PTCA und ACB haben sich 11 der Patienten (27,5%) in der Vergangenheit bereits unterzogen.

Tab. 7: Häufigkeitsverteilung Herzbezogener Voreingriffe

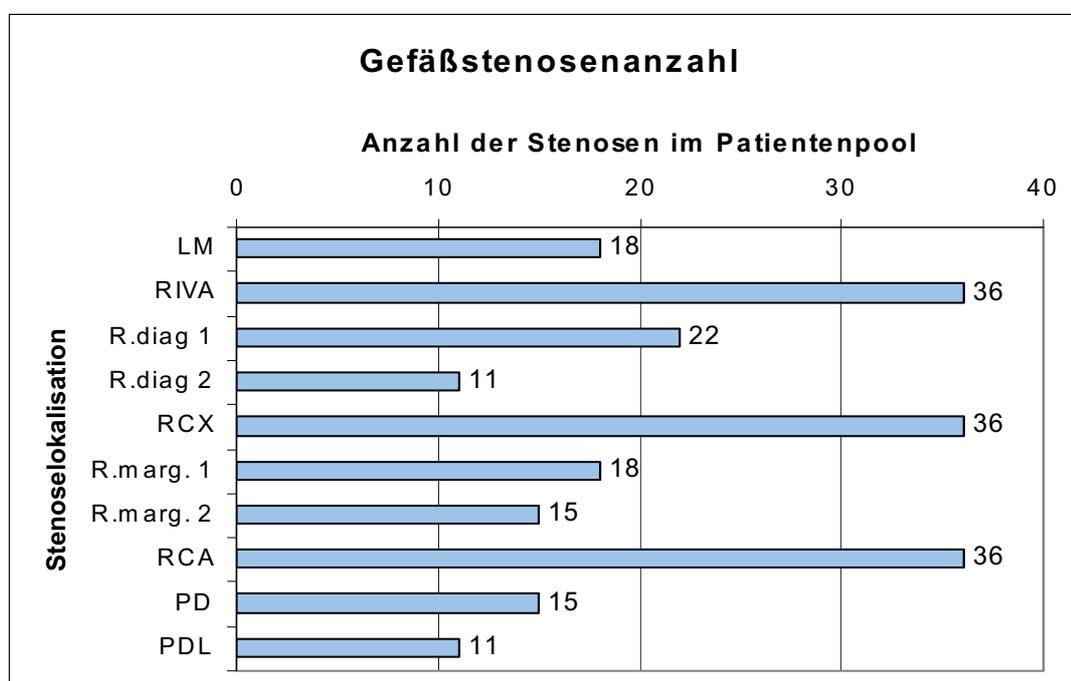
<b>Voreingriffe am Herzen</b>	<b>gesamt</b>	<b>M</b>	<b>W</b>
PTCA	22	18	4
ohne Stent	15	11	4
mit Stent	7	7	0
offene Herzoperationen	22	22	0
CABG	22	22	0
Klappen	0	0	0
PTCA + CABG	11	11	0

Bei allen 40 Probanden lag wie bereits gesagt, eine 3-Gefäßerkrankung und somit eine klare Indikation zur Bypassoperation vor (vgl. Kap.2.4.1.2). Bei 36 dieser 40 Probanden (90%) waren die Hauptäste (RIVA, RCX und RCA) betroffen (vgl. Tab. 8, Abb. 1, Abb. 2). Zusätzlich sind häufig noch Hauptstamm (LM), R.dig.1 und der R.marg.1 stenosierte.

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung des Stenosegrads der Koronargefäße (präoperativ) und deren Lokalisation

Stenosegrad %	Gesamt	kein	50	70	90	99	100
LM	18	22	4	6	4	0	4
RIVA	36	4	0	4	7	0	21
R.diag 1	22	18	4	0	14	0	4
R.diag 2	11	29	4	0	7	0	0
RCX	36	4	0	4	10	0	22
R.marg. 1	18	22	0	0	4	4	10
R.marg. 2	15	25	0	0	0	4	11
RCA	36	4	4	0	4	0	24
PD	15	25	0	0	0	0	15
PDL	11	29	0	0	0	0	11

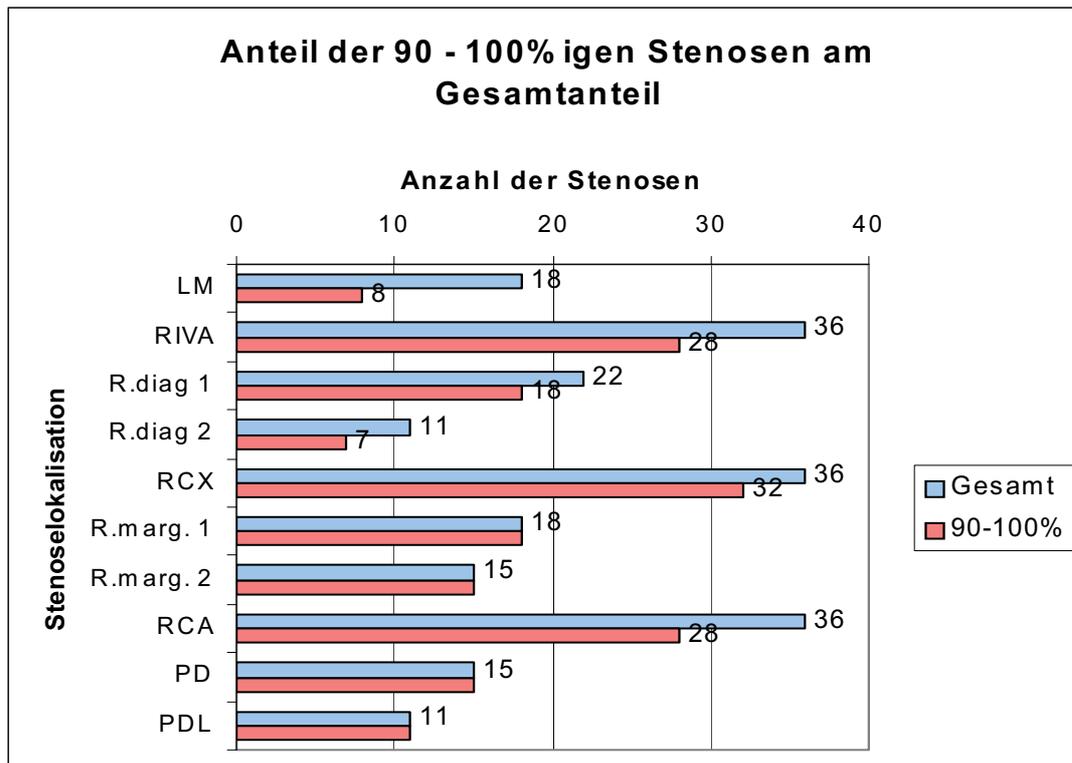
Abb. 1: Häufigkeitsverteilung des Stenosegrads der Koronargefäße (präoperativ)



Es zeigt sich, dass die meisten der vorhandenen Stenosen hochgradige (90-100%ige) Stenosen sind (vgl. Abb. 2). Beim RIVA (28 von 36 (78%)), RCX (32 von 36 (89%)) und RCA (28 von 36 (78%)) sind diese Stenosen besonders behandlungsbedürftig.

Beim LM sind nur 8 von 18 Probanden (44,4%) hochgradig betroffen. Aber umso schwerwiegender ist eine Hauptstammstenose im Vergleich zu allen anderen Koronararterienstenosen. Fast alle kleineren Versorgungsäste sind, wenn stenosiert, hochgradig bis vollständig stenosiert.

Abb. 2: Anteil der 90-100%igen Stenosierungen an der gesamten Gefäßstenoseanzahl (vgl. Abb. 1)



### 3.4. Präoperative Diagnostik

Um über den Ein- oder Ausschluss eines Patienten in die Studie entscheiden zu können werden alle Patienten eingehend vor der Operation untersucht. Anamnese incl. aller Risikofaktoren, körperlicher Befund und aktueller Medikamentenstatus werden erhoben. Vorhergehende PTCA mit oder ohne Stentimplantation oder gar frühere ACB- oder Vitien-Operationen werden erfragt. Studienbedingt darf innerhalb der letzten 6 Monate keine Herzoperation stattgefunden haben.

Um das aktuelle subjektive Befinden des Patienten einzuschätzen und festzuhalten, füllt der Patient den Seattle Angina Fragebogen (SAQ) aus (siehe Anhang Abb. 17, Abb. 18, Abb. 19). Dieser besteht aus drei Teilen, die unterschiedliche Aspekte des Krankheitsbefindens abfragen. Im ersten Teil geht es um die Bewertung der körperlichen Belastbarkeit. In einer 5-fachen Abstufung von „sehr eingeschränkt“ bis „überhaupt nicht eingeschränkt“ bewertet der Patient seine Möglichkeit verschiedene körperliche Aktivitäten unterschiedlichen Schwierigkeitsgrads, von sich anziehen, Hausarbeit verrichten bis zu Joggen oder schwere Dinge heben, durchführen zu können. Der zweite Teil des Bogens umfasst eine Verlaufseinschätzung über die letzten 4 Wochen. Gefragt wird, ob die Stärke und/oder die Häufigkeit der AP-Beschwerden zugenommen haben und ob daher häufiger Nitroglycerin verwendet werden musste. Im dritten Teil des SAQ wird die Behandlungszufriedenheit des Patienten („überhaupt nicht zufrieden bzw. überzeugt“ bis „vollkommen zufrieden bzw. überzeugt“) und dessen Lebensfreude und Sorgen abgefragt.

Anhand dieses Fragebogens wird der Patient sowohl einer CCS-Klassifikation (Grad I – IVA/B/C) nach AP-Symptomatik bzw. –Stabilität (vgl. Tab. 2), als auch einer NYHA-Klassifikation (Grad I – IV) nach belastungsabhängiger Dyspnoe (vgl. Tab. 1) zugeteilt. Patienten mit einem CCS-Grad von I und II werden nicht in die Studie aufgenommen, da ihre Symptomatik für diese invasive Therapie nicht umfangreich genug ist. Die Klassifikationseinteilungen ermöglichen eine standardisierte und untereinander vergleichbare Schweregradeinteilung der Patienten.

Als nächstes wird ein 12-Ton- und wenn möglich ein Belastungs-EKG (unmodifiziert nach BRUCE-Protokoll (Stufen von ca. 50 W über jeweils 3

Minuten)) durchgeführt. Dabei ist es wichtig zu dokumentieren, ob, wenn es zu einem frühzeitigen Abbruch der Belastungsaussetzung kommt diese kardiologisch bedingt ist. Es wird geschaut, ob Anzeichen eines frischen bzw. alten MI zu finden sind oder es zu belastungsabhängigen Veränderungen kommt. Für die Aufnahme in die Studie ist es wichtig, dass innerhalb der letzten 21 Tage vor der Operation kein MI stattgefunden hat.

Falls innerhalb des letzten Monats nicht geschehen, wird eine Echokardiographie durchgeführt. Hier wird besonderes Augenmerk auf die EF, die Mitralklappenfunktion und mögliche unbewegliche Myokardareale gelegt. Die EF muss mindestens 25% sein, sonst ist eine Aufnahme in die Studie nicht möglich (vgl. Einschlusskriterien). Ebenso stellt eine Mitralklappeninsuffizienz >30% einen Ausschluss dar (vgl. Ausschlusskriterien).

Als weitere präoperative Diagnostik wird ein Röntgenthoraxbild in zwei Ebenen gemacht. Dies geschieht um Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wie z.B. Stauungszeichen der Lunge, als auch größere Vitien, die eine Größen- bzw. Formveränderungen des Herzschattens zur Folge hätten, auszuschließen.

Ebenso wird ein Routinelabor abgenommen. Bei bekannter instabilen AP werden zusätzlich Creatinkinase (CK) und CK-MB bestimmt, was eine Stunde vor der Operation noch einmal wiederholt wird. Hierdurch soll ein frischer Infarkt gesehen bzw. ausgeschlossen werden.

Koronarangiographiedaten, die nicht älter als drei Monate sind, reichen zur präoperativen Einschätzung der Koronarveränderungen aus. Liegen diese Daten jedoch länger als drei Monate zurück, so muss eine erneute Angiographie durchgeführt werden um den aktuellen Koronarstatus erheben zu können. Um in die Studie aufgenommen zu werden muss mindestens eine 3-Gefäß-Erkrankung bestehen und zusätzlich mindestens eine Koronarverengung vorliegen, die einen Bypass notwendig, aber technisch nicht möglich macht (vgl. Einschlusskriterien). Nur in diesen Bereichen stellt die TMLR einen Vorteil gegenüber dem ACB dar und ermöglicht die Beurteilung einer möglichen Besserung durch LASER-Behandlung.

Anhand all dieser Untersuchungsergebnisse entscheidet der behandelnde Arzt nun, ob eine Aufnahme des Patienten in die Studie sinnvoll und möglich ist. Wenn ja, wird der Patient über die notwendige ACB-Operation, die Studie und die TMLR aufgeklärt und nach dessen Einwilligung in die LASSO CABG-Studie aufgenommen. Die Patienten werden darüber informiert, dass die endgültige Aufnahme in die Studie und die Durchführung der TMLR jedoch erst intraoperativ entschieden werden. Erst frühestens ein Jahr postoperativ darf der Patient auf eigenen Wunsch hin darüber informiert werden, ob er zusätzlich gelasert worden ist. Dies ist notwendig, um einen sog. Placeboeffekt auszuschließen, der durch das Wissen um die Therapie zustande kommen kann. Sowohl die Hoffnung auf den möglichen Erfolg einer neuen Behandlungsmethode, als auch die Enttäuschung diese womöglich nicht bekommen zu haben oder auch deren Beruhigung, kann das Outcome positiv bzw. negativ beeinflussen. Durch das Vorgehen einer Doppelblindstudie wird versucht diesen Faktor auszuschließen um einen besseren relativen Vergleich zwischen den beiden Therapien ermöglichen zu können.

### 3.5. Operatives Vorgehen

Bei jedem der Probanden wird eine ACB-Operation nach aktuellem medizinischem Standard durchgeführt (vgl. Kap. 2.4.1.2.). Während der Operation sucht der Operateur die Koronarien genau ab und unterteilt sie in „bypassbare“ und „nicht bypassbare“ Koronarien. Um in die Studie aufgenommen zu werden müssen verengte, therapiebedürftige, aber nicht bypassbare Koronarien vorliegen. Nur deren Versorgungsgebiete stellen eine Indikation für die TMLR dar und werden je nach Randomisierung auch dementsprechend therapiert. Die Entscheidung, ob gelasert wird oder nicht, geschieht dabei nicht intraoperativ nach medizinischen Gesichtspunkten, sondern bereits im Vorfeld doppelblind der Patientenummer zugelost, d.h. sowohl das Operationsteam als auch der Patient wissen im Vorfeld nicht ob eine LASER-Therapie stattfinden wird. Erst intraoperativ wird nach ACB-Anlage und Feststellung von nicht bypassfähigen stenosierten Gefäßen der Umschlag geöffnet und je nachdem weiter gehandelt.

Die ACB-Operation wird wie bereits beschrieben nach aktuellem Gold-Standard durchgeführt. Als Graftmaterial stehen verschiedene Gefäße zur Verfügung. Am Üblichsten ist es die LIMA in Kombination mit der V. saphena, teilweise auch mehrere Überbrückungen gleichzeitig darstellend, zu verwenden. Dies zeigt sich auch im Studienverlauf (vgl. Tab. 9). Bei 29 der 40 Probanden (72,5%) wurde die LIMA an die RIVA gesetzt. Da 22 der 40 Probanden (55%) bereits vor diesem Eingriff einen Bypass bekommen haben, ist es nicht verwunderlich, dass nicht bei allen die LIMA benutzt werden konnte. Anders sieht es bei der V. saphena aus. Diese konnte man bei fast allen (37 von 40 Probanden (92,5%)) verwenden, da bei dieser Zweitoperation die Vene des anderen Beins noch zur Verfügung stand. Vorausgesetzt, die Durchblutungsverhältnisse des Beins ließen dies zu. In 3 Fällen (7,5%) war dies nicht der Fall.

Tab. 9: Häufigkeitsverteilung der intraoperativ als Bypass genutzten Gefäße

	gesamt (n=40)	(%)	ACB (n=20)	(%)	ACB+TMLR (n=20)	(%)
LIMA	29	(72,5)	16	(80)	13	(65)
RIMA	0		0		0	
A. radialis	0		0		0	
V. saphena	37	(92,5)	20	(100)	17	(85)

Ein Gefäß, das gebypass wird, bildet mind. eine Anastomose zu dem Bypassgraft. Bei Nutzung der LIMA oder RIMA gibt es jeweils nur ein freies Ende, da das Gefäß nur distal durchtrennt und wieder angenäht wird. Die proximale Verbindung bleibt bestehen. Bei komplett abgetrennten Gefäßen, wie es bei der V. saphena der Fall ist, gibt es immer mind. 2 Anastomosen zu versorgen: eine proximale und eine bis mehrere distale Anastomosen (vgl. Tab. 9). Die distalen Anastomosen werden immer zuerst gesetzt. Von ihnen kann es pro Gefäß mehrere geben, da der Graft, wenn lang genug, auch mehrere nah beieinander liegende stenosierte Gefäße überbrücken kann. Ein Bypassgraft versorgt in diesem Fall also mehrere Koronargefäße und somit auch Durchblutungsgebiete des Herzens auf einmal. Die proximale Anastomose dagegen findet immer Anschluss an die Aortenwurzel. Hierüber werden der Bypass und das angeschlossene Versorgungsgebiet nun mit arteriellem Blut versorgt. Proximale Anastomosen gibt es also immer nur eine. Soweit mechanisch möglich und medizinisch sinnvoll werden alle notwendigen Bypässe gesetzt.

Proximal waren es in der Studie im Mittelwert 1,18 ( $\pm 0,75$  SD) (vgl. Tab. 10). Dem zu Folge reichte in den Meisten Fällen ein weiterer Graft in Kombination mit der nicht proximal anastomosierten LIMA, aus. Die notwendige Anzahl distaler Anastomosen bestätigt dies ebenfalls. Im Mittel wurden 2,18 ( $\pm 0,75$ ) distale Anastomosen gesetzt.

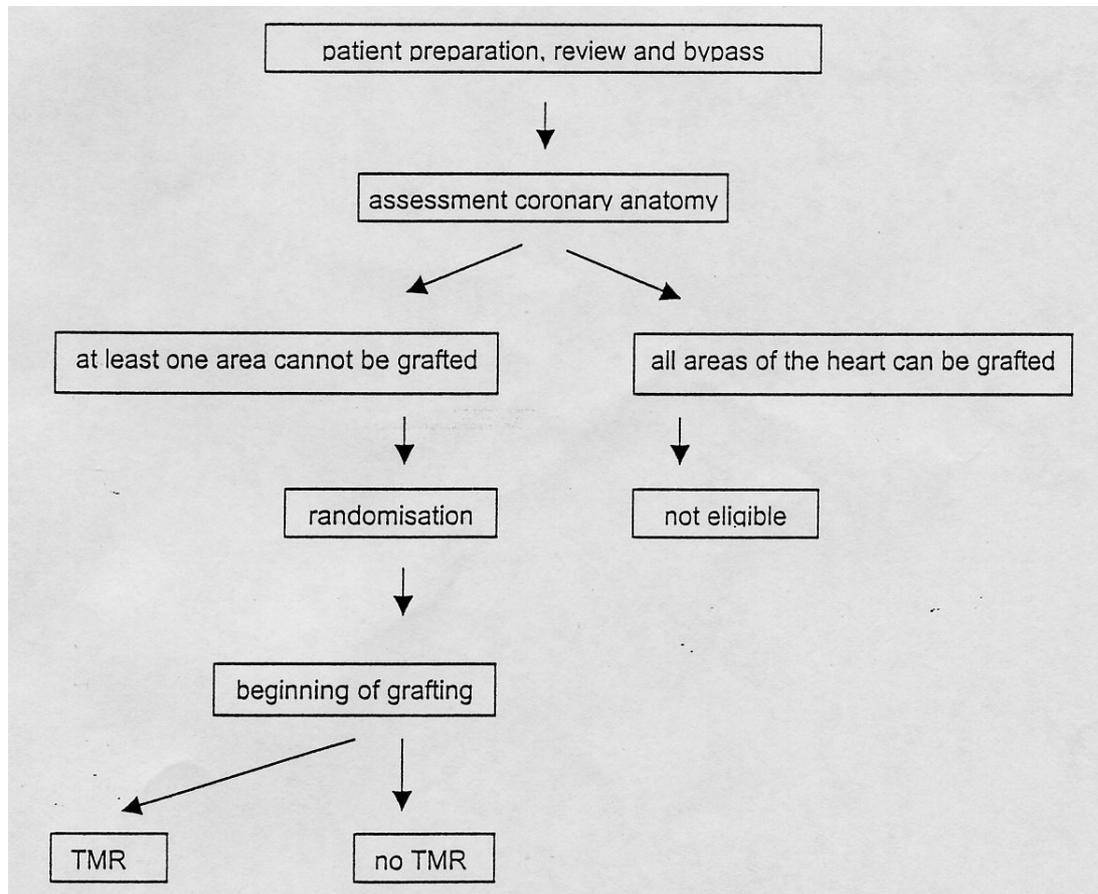
Tab. 10: Anzahl der Anastomosen (proximal und distal im Vergleich)

<b>A n z a h l</b>	<b>M</b>	<b><math>\pm</math> S D</b>
proximale Anastomosen	1,18	$\pm 0,75$
distale Anastomosen	2,18	$\pm 0,75$

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten jedoch auch Gefäße vorhanden sein, die nicht gebypass werden konnten. War dies der Fall, so wurde vor ACB-Anlage und ja nach gesundheitlichem Zustand des Probanden, der Umschlag mit der Zulosung geöffnet (vgl. Abb. 3). Erst jetzt erfährt der Operateur, ob der Proband noch zusätzlich gelasert werden soll und verfährt je nach Inhalt des Umschlages weiter: es folgt also in jedem Fall eine klassische ACB-Operation, in der alle technisch möglichen Bypässe gesetzt werden, und die entweder mit einer daran anschließenden TMLR in den nicht bypassbaren Bereichen des Ventrikelmyokards

kombiniert wird, oder die Operation, wie sonst an dieser Stelle üblich, beendet und ausgeleitet wird.

Abb. 3: Randomisationsvorgehen nach LASSO-Protokoll



©Klein,Campanella,Coordination Centre for Clinical Trials

Ebenso darf nach Öffnen des Umschlages nicht von dem vom Protokoll vorgehenden Prozedere abgewichen werden. Die Operation muss also wie bei Studienplanung vorrandomisiert stattfinden.

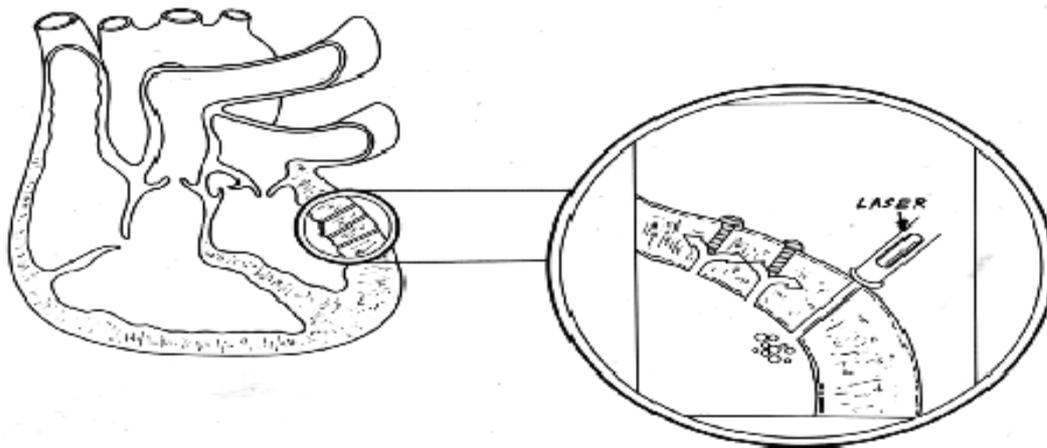
Die TMLR wird in der Wiedererwärmungsphase des Herzens durchgeführt. Um dies zeitlich zu ermöglichen, wird der Laser, noch während der Operateur die Bypässe setzt, bereits vorbereitet. Daher muss der Umschlag vor Durchführung des ACB geöffnet werden. Bei der LASER-Behandlung darf sich das Herz sowohl im schlagenden als auch im nicht schlagenden Zustand befinden. Gelasert werden jene Bereiche, die zuvor nicht gebypassed und somit noch nicht revaskularisiert werden konnten. Dabei ist zu beachten, dass sich die angrenzenden Versorgungsgebiete von

mit Bypassen versorgten Koronarien nicht mit gelaserten Mykardabschnitten überschneiden dürfen. Dies ist notwendig, damit später eine klare Unterscheidung zwischen dem Wirkungsgrad beider Revaskularisationsmethoden möglich ist. Um diese Differenzierung zusätzlich zu erleichtern, wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass der bzw. die gelaserten Bereiche mind. einem der drei freien Wandbereiche des linken Ventrikels entsprechen müssen: anteriore, posterolaterale oder posteriore Wand. Das Ventrikelseptum ist bei der Lasertherapie bewusst auszusparen, da das Risiko, innere Strukturen des Ventrikels zu verletzen, dabei deutlich erhöht ist.

Die TMLR darf erst nach Entfernung der Aortenklemme und anschließender Reperfusion des Herzens und der Koronarien begonnen werden. Der Operateur muss sich vergewissern, dass der linke Ventrikel maximal mit Blut gefüllt ist, da nur dann ein ausreichender Schutz der nicht freien Wand des Ventrikels, der Klappen incl. deren Halteapparate, als auch des Septums gegeben ist. Andernfalls könnte der Laser o.g. Strukturen versehentlich verletzen oder gar zerstören. Wenn während der Bypassoperation eine Entlüftung des Herzens vorgenommen wurde, sollte diese vor Nutzung des Lasers abgeschlossen bzw. unterbrochen werden, da nur so eine vollständige Blutfüllung der Herzbinnenräume zu gewährleisten ist.

Der Laser wird im ca. 90° Winkel direkt auf die Myokardwand aufgesetzt (vgl. Abb. 4) und durchdringt die gesamte Breite der Wand. Unabhängig von der aktuellen Herzfrequenz oder gar einem Flimmern des Herzens, wird der Laser mit einer Eigenfrequenz von 100 [Schlägen]/Min. und einer max. Energie von 25J gepulst. In Ausnahmefällen, wie z.B. einer besonders dicken Myokardwand oder einer dicken Fettschicht, die sich über den Ventrikel zieht, können Energien bis zu 40J verwendet werden, da sonst die Ventrikelwand nicht komplett penetriert werden könnte.

Abb. 4: Schematische Darstellung des Prinzips der TMLR (79)



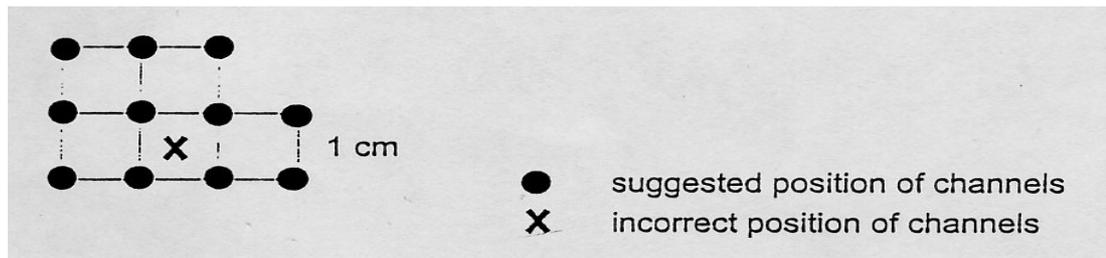
In unserer Studie wurde der LASER im Mittel mit einer Energie von 26,2 J ( $\pm 2,0$ ) benutzt (vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Laserspezifische intraoperative Daten (Bezug nehmend auf insgesamt n=20 gelaserte Patienten)

	T M L R	
Anzahl der Kanäle (M $\pm$ S D)	22,5	( $\pm 5,8$ )
Energie des Lasers (J) (M $\pm$ S D)	26,2	( $\pm 2,0$ )
Lokalität		
nur posterior		7
nur posteriolateral		7
posterior und posteriolateral		6

Die optimale Platzierung der Laserkanäle zueinander ist in einem Abstand von je 1cm in alle Richtungen. Dadurch ergibt sich ein Raster aus Quadraten, deren Ecken jeweils die Laserkanäle darstellen (vgl. Abb. 5). Pro gelasertem Ventrikelbereich müssen mindestens 10 Kanäle erstellt werden. Die genaue Anzahl der gelaserten Kanäle pro Patient werden im Laserprotokoll festgehalten. In der Studie wurden im Mittel insgesamt, 22,5 ( $\pm 5,8$ ) Kanäle gesetzt (vgl. Tab. 11). Dies beschreibt alle gelaserten Myokardbereiche zusammen. Bei insgesamt 14 der 20 gelaserten Probanden (70%) wurde jedoch jeweils nur ein Herzmuskelbereich gelasert: bei 7 die posteriore Wand und bei weiteren 7 die posterolaterale Wand. Bei 6 der 20 Probanden (30%) wurde dagegen sowohl die posteriore, als auch die posteriolateral Wand gelasert.

Abb. 5: Anordnung der Laserkanäle



©Klein,Campanella,Coordination Centre for Clinical Trials

Es ist durchaus üblich, dass es nach Anwendung des TML zur Blutung kommt. Diese wird durch Gabe von Protamin kontrolliert und gestillt. Zusätzlich kann eine großflächige manuelle Kompression des blutenden Myokardareals die Blutung zum Stoppen bringen. In Ausnahmefällen, in denen es zu stärkeren Blutungen kommen sollte, darf die Blutung mit Hilfe einer einfachen epikardialen Naht gestoppt werden.

Im Anschluss an den ACB bzw. die TMLR wird der Thorax wieder schichtweise verschlossen und der Patient auf die Intensivstation gebracht.

### 3.6. perioperative Dokumentation

Die Studie gibt vor, dass folgende Punkte perioperativ bei jedem Patienten dokumentiert werden müssen (vgl. Studienprotokoll S. 11):

#### 1. Behandlung:

- gesamte Zeit der Prozedur
- Anzahl, Lokalisation und Art des Bypasses
- Angabe des Gebiets, welches mit TML behandelt wurde (wenn durchgeführt)
- Anzahl gesetzter Kanäle mit TML (wenn durchgeführt)

#### 2. Sicherheit des Patienten

- Dauer an EKZ
- Intraoperative MACE (wenn aufgetreten)
- Verabreichung von Bluttransfusionen (wenn notwendig)
- Postoperative Verabreichung von unterstützenden Medikamenten (wenn notwendig)
- Gebrauch eines Schrittmachers (wenn notwendig)
- Postoperativer Herzrhythmus und Gebrauch von antiarrhythmischen Medikamenten (wenn notwendig)
- Dauer mechanischer Unterstützung (wenn notwendig)
- Postoperativer kardialer Status

#### 3. perioperative Behandlungen

- Beatmungszeit
- Aufenthaltsdauer auf Intensivstation
- Länge des Krankenhausaufenthaltes insgesamt
- Notwendigkeit von Medikamenten oder mechanischer Unterstützung postoperativ

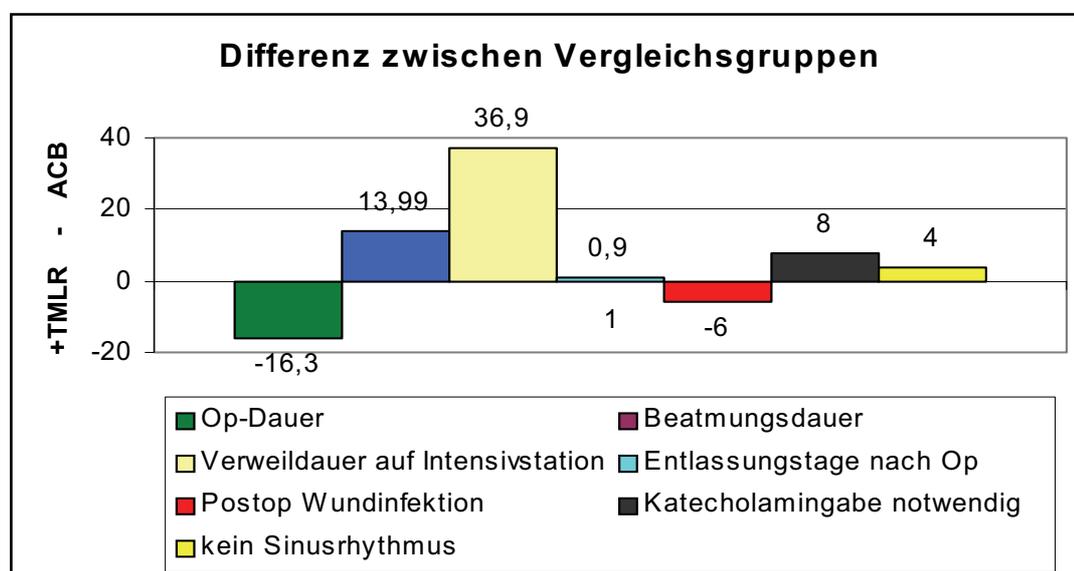
Aus den hier aufgelisteten Punkten lassen sich indirekt die entstehenden Kosten der beiden Verfahren ermitteln und miteinander vergleichen (vgl. Tab. 12, Tab. 13).

Wie erwartet ist die Op-Dauer bei den zusätzlich gelaserten Operationen länger, im Mittel allerdings nur um 16,3 Min. (vgl. Tab. 12, vgl. Abb. 6). Beatmungsdauer, Verweildauer auf Intensivstation und Verweildauer im Krankenhaus waren dagegen in dieser Gruppe reduziert. Die Beatmungsdauer war bei den Probanden ohne TMLR im Mittel sogar um 13,99 Std. verlängert. Damit korreliert auch die deutlich längere Verweildauer auf der Intensivstation (im Mittel 36,9 Std. länger). Dagegen steht die gleiche Sterbehäufigkeit postoperativ in den Vergleichsgruppen (1:1) (vgl. Tab. 14). Patienten, die zusätzlich gelasert wurden, konnten im Mittel knapp einen Tag (0,9) früher entlassen werden.

Tab. 12: Indirekte Kostenauflistung im Vergleich – Teil 1 (nach Studienprotokoll)

Kosten (M±SD)	ACB	n	ACB + TMLR	n	Differenz
Dauer der Op (min)	192,2 (±28,1)	20	208,5 (±33,6)	20	16,3>
Beatmungsdauer (h)	24,79 (±41,14)	20	10,8 (±2,21)	20	13,99<
Zeit auf Intensivstation (h)	63 (±94,67)	20	26,1 (±11,57)	20	36,9<
postoperativer Todesfall (n)	1 (±0)	20	1 (±0)	20	0
Entlassungstag nach Op (n)	11,53 (±2,41)	19	10,63 (±2,09)	19	0,9<

Abb. 6: Graphische Darstellung der Differenz der indirekten Kosten zwischen „ACB+TMLR“- und „TMLR-Gruppe“ (vgl. Tab. 12, Tab. 13)



Eine Erklärung für die häufigeren Komplikationen und den schlechteren postoperativen Verlauf in der „ACB-Gruppe“ konnten wir uns nicht geben. Allerdings muss man sagen, dass es in der „ACB-Gruppe“ zwei Fälle gab, die zu starken Verzerrungen der Ergebnisse führten. So verbrachte ein Patient z.B. 433 Std.

auf Intensivstation und ein zweiter 164 Std.. Ohne diese Ausreißer läge das Mittel dieser Gruppe bei 15,6 ( $\pm 3,4$ ) Std. Verweildauer auf Intensivstation, also deutlich weniger als in der gelaserten Vergleichsgruppe, die unter Berücksichtigung ihrer Ausreißer bei 22,56 ( $\pm 2,18$ ) Std. läge. Vergleichbares gilt für die Dauer der Ventilation: hier wurde ein Proband der „ACB-Gruppe“, welcher postoperativ verstarb, 199 Std. beatmet. Ohne diesen läge das Mittel bei 15,6 ( $\pm 3,4$ ) Std., also nur noch knapp 5 Std. oberhalb der „ACB+TMLR-Gruppe“.

### 3.7. postoperative Versorgung

Im Anschluss an die Operation werden die Patienten auf die Intensivstation gebracht. Hier wird, so bald wie möglich, die Extubation eingeleitet. Es ist festzuhalten, ob die Patienten zur Stabilisierung des Kreislaufs Katecholamine injiziert bekommen mussten. Es wird also dokumentierend unterschieden zwischen:

1. stabilen Kreislaufverhältnissen ohne Katecholamingabe,
2. Katecholamingabe in geringer Dosis notwendig,
3. stabilen Kreislaufverhältnissen nur unter hoher Katecholamindosis vorhanden und
4. selbst unter Verabreichung hoher Dosen Katecholamine „low output syndrome“.

Bei geringem kardialen Output kann die Verabreichung von Medikamenten oder gar die Nutzung von mechanischer Unterstützung, wie z.B. der IBAP notwendig sein.

Als hohe Dosen Katecholamine gelten nach Studienprotokoll folgende Einzeldosen:

Dopamin  $\geq 8 \mu\text{g}/\text{kgKG}$

Dobutamin  $\geq 6 \mu\text{g}/\text{kgKG}$

Epinephrin  $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{kgKG}$

Norepinephrin  $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{kgKG}$

oder die Kombination verschiedener Katecholamine, wobei Dopamin  $\geq 3 \mu\text{g}/\text{kgKG}$  gegeben wird.

Da in Stresssituationen die ventrikuläre Compliance reduziert ist und somit eine höhere Tendenz zu akutem Myokardinfarkt besteht, muss v.a. innerhalb der ersten 24h postoperativ versucht werden einen höheren linksventrikulären Füllungsdruck zu erzielen. Daher sollen so früh wie möglich Diuretika verabreicht werden. Jeder Patient erhält außerdem 75–100 mg ASS bzw. ggf. das therapeutische Äquivalent bei Aspirinkontraindikation. Bereits vorhandene mechanische Unterstützung soll so lange wie möglich und notwendig beibehalten werden.

Patienten mit instabiler AP sind meist länger intensivpflichtig. Suppressiva Medikamente wie Betablocker oder Kalziumkanalblocker dürfen daher innerhalb der ersten 48h postoperativ nicht verabreicht werden. Präoperativ genommene

antianginöse Medikamente sollten in Abhängigkeit des aktuellen Puls und Blutdrucks des Patienten, wieder verabreicht werden. Ein akuter postoperativer MI muss mit hohen Dosen Heparin, Nitraten und mechanischer Unterstützung therapiert werden. Wenn es dadurch nicht besser wird, muss gegebenenfalls postoperativ eine PTCA durchgeführt werden, was als serious adverse events (SAE) in der Studie dokumentiert und gemeldet werden muss (s.u.).

Ein geringer kardialer Output kann sich in den ersten Stunden postoperativ zu einem sekundären Myokardödem, einer erneuten Ischämie, einer Herztamponade oder verspäteter „chordal rupture“ entwickeln. Diese SAEs sollten frühest möglich durch Echokardiographie erkannt und umgehend therapiert werden.

Um einen vergleichbaren Krankheitsverlauf zu dokumentieren, werden alle 12, 24 und 48 Stunden postoperativ (jeweils +/-3h) der CK- und CK-MB-Wert des Patienten bestimmt und ein 12-Ton-EKG abgeleitet. Es wird geprüft, ob ein SAE oder gar ein MACE vorliegt. Zwei Probanden verstarben in diesem Zeitraum postoperativ.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes variiert je nach gesundheitlicher Stabilität des Patienten. Die Mindestverweildauer von 5 Tagen darf jedoch nach Studienprotokoll nicht unterschritten werden. Ist ein Krankenhausaufenthalt von mehr als 14 Tagen notwendig, so muss dies als SAE dokumentiert werden. Am Tag der Entlassung wird der Patient erneut eingehend untersucht. Es wird geschaut, ob Komplikationen jeglicher Art aufgetreten sind. Bestehende Nachblutungen oder Wundrandinfektionen werden dokumentiert. Ebenso das Auftreten von MACEs oder SAEs. Ein 12-Ton-EKG wird abgeleitet und ein Röntgenthorax in 2 Ebenen erstellt, um akute Herzveränderungen und deren Folgen auszuschließen. Die weiterführende Medikation des Patienten wird festgelegt und mit der präoperativen Medikation verglichen. Anschließend wird der Proband, je nach Befinden und gesundheitlichem Zustand, nach Hause oder in ein weiterführendes Krankenhaus, die Rehabilitation oder ein Pflegeheim entlassen/überwiesen. Keinem der Patienten wird zu diesem Zeitpunkt gesagt, ob er die TMLR zusätzlich erhalten hat.

Neben den in Tab. 12 aufgeführten Faktoren, die zusätzliche Kosten verursachen, sind postoperative Wundinfektionen, notwendige Verlegung in andere Krankenhäuser, postoperativ notwendige Gabe von Katecholaminen und ein instabiler Herzrhythmus postoperativ (vgl. Tab. 13) ebenfalls indirekte Kostenparameter.

Bei den Wundinfektionen sieht man eine klare Verteilung auf Seiten der gelaserten Gruppe. So waren alle 6 dokumentierten postoperativen Wundinfektionen bei sich in der „ACB+TMLR-Gruppe“ befindenden Patienten. In der „ACB-Gruppe“ traten keine Wundinfektionen auf. Bei den Entlassungen gab es keinerlei Gruppenunterschiede. In beiden wurden je 15 der 19 Probanden (79%) nach Hause entlassen und je 4 der 19 (21%) zur weiteren Genesung in ein anderes Krankenhaus verlegt. Bei der postoperativen hämodynamischen Stabilität sieht es eindeutig schlechter auf der nicht gelaserten Seite aus: hier mussten 8 der 19 (42,1%) gebypassten Probanden postoperativ Katecholamine bekommen, um eine hämodynamische Stabilität zu erreichen. In der zusätzlich gelaserten Gruppe musste dies keiner der 19 Probanden erhalten. Ebenso hatten alle gelaserten Probanden postoperativ einen Sinusrhythmus, wohingegen in der „ACB-Gruppe“ 4 der 19 Probanden (21%) postoperativ keinen hatten.

Tab. 13: Indirekte Kostenauflistung im Vergleich – Teil 2 (nach Studienprotokoll)

	<b>Gesamt (n=38)</b>	<b>ACB (n=19)</b>	<b>ACB+ TMLR (n=19)</b>	<b>Differenz</b>
postoperative Wundinfektionen	6	0	6	6>
Entlassung nach Hause	30	15	15	0
Entlassung in weiterführendes Krankenhaus	8	4	4	0
postop hämodynamisch stabil	30	11	19	8>
postop Katecholamine notwendig	8	8	0	8<
postop Sinusrhythmus vorhanden	38	15	19	4>

Ein weiterer wichtiger Vergleichsparameter postoperativ ist die Häufigkeit eines MACE. Hierbei gab es wie gesagt im postoperativen Verlauf keinen Gruppenunterschied. In beiden Vergleichsgruppen verstarb jeweils ein Proband vor möglicher Krankenhausentlassung (vgl. Tab. 12, Tab. 14). Die anderen Formen eines MACE (vgl. Studienprotokoll S.9, bzw. Kap. 3.1, Tab. 14) traten zu keinem Zeitpunkt des Studienverlaufs auf.

Tab. 14: Häufigkeit major adverse cardiac events (MACE) postoperativ (nach Studienprotokoll)

MACE		Gesamt		ACB		ACB + TMLR	
		W	M	W	M	W	M
Tod	postoperativ - 2	0	2	0	1	0	1
	6 Mo postoperativ - 8	0	8	0	1	0	7
MI		0	0	0	0	0	0
traumatische Mitralklappenschäden		0	0	0	0	0	0
PTCA		0	0	0	0	0	0
Schlaganfall/ TIA		0	0	0	0	0	0
Krankenhausaufenthalte		0	0	0	0	0	0
<b>Summe</b>		<b>0</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>8</b>

Es ist zu erwähnen, dass insgesamt 10 der 40 Probanden (25%) im gesamten Zeitraum der Studie verstorben sind (vgl. Tab. 14). Wie bereits erläutert starben 2 von ihnen direkt postoperativ. Die anderen 8 nach Entlassung, aber noch innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ und erschienen somit nicht mehr zur Nachuntersuchung.

### 3.8. Nachuntersuchungen

6 Monate und 12 Monate postoperativ (+/-14 Tage) werden alle Probanden erneut einbestellt und umfangreich nachuntersucht. Wie schon zuvor, findet eine körperliche Untersuchung mit Anamneseerhebung statt. Dabei wird v.a. festgehalten, ob sich der gesundheitliche Zustand seit der letzten Nachuntersuchung verändert hat oder ob es zu irgendwelchen Zwischenfällen kam. Alle Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte seit der letzten Einbestellung werden aufgelistet. Dabei ist wichtig, dass jeglicher kardial bedingter Krankenhausaufenthalt als MACE zu betrachten und als solcher zu melden ist. Krankenhausaufenthalte aus anderen Gründen sind als SAEs zu dokumentieren. Ebenso muss nach weiteren stattgefundenen SAEs oder MACEs wie nach Studienprotokoll definiert (vgl. Studienprotokoll S.9) gefragt werden, z.B. erneuter MI oder stattgefundener Schlaganfall.

Der Proband füllt bei jeder Nachuntersuchung den ihm schon bekannten Seattle Angina Fragebogen (SAQ) nach aktueller Einschätzung erneut aus. Dies macht einen langfristigen Verlaufsüberblick und eine Einschätzung des Therapieerfolgs möglich. In Anlehnung daran werden die Beschwerden des Probanden in die CCS- und NYHA-Klassifizierung eingeteilt. Diese Klassifikationseinteilung ermöglicht eine standardisierte und untereinander vergleichbare Schweregradeinteilung der Studienteilnehmer nach AP-Stabilität und belastungsabhängiger Dyspnoe, so dass ein direkter Beschwerdevergleich prä- zu direkt postoperativ, als auch im Verlauf der halbjährigen Nachuntersuchungen möglich ist.

Im Rahmen der körperlichen Nachuntersuchung werden ein Röntgenthorax, ein 12-Ton-EKG, ein Echokardiogramm und, wenn gesundheitlich möglich, ein Belastungs-EKG (nach Bruce-Protokoll) durchgeführt, befunden und mit den Voruntersuchungen verglichen. Hierbei ist wichtig zu beurteilen, ob eine Verschlechterung des Herzstatus seit der Operation, bzw. der letzten Nachuntersuchung zu beobachten ist.

Zuletzt wird noch der aktuelle Medikamentenstatus erhoben und ebenfalls mit den vorherigen Unterlagen verglichen. Es wird festgehalten, ob eine Dosis erhöht, erniedrigt oder beibehalten wurde und ob ein Medikament neu gegeben oder

komplett abgesetzt wurde. Dies zeigt indirekt das körperliche Befinden des Probanden an, bzw. ob er gut therapiert oder therapierefraktär ist.

Im Rahmen der 1-Jahres-Nachuntersuchung können die Probanden auf eigenen Wunsch hin erfahren, welche Operationstechnik damals bei Ihnen durchgeführt worden ist, ob sie also zusätzlich gelasert wurden. Diese Möglichkeit hat jedoch keiner der Studienteilnehmer in Anspruch genommen.

### **3.9. Methoden der statistischen Datenauswertung**

Die meisten Daten wurden auf Grund der geringen Probandenzahl als Anzahl in Absolutwerten mit prozentualem Anteil in Klammern angegeben. Dabei wurden zum Teil sowohl die Gruppen „männlich“ vs. „weiblich“, als auch die Gruppen „ACB“ vs. „ACB+TMLR“ miteinander verglichen. Für quantitative Messparameter wurden Mittelwert (M) und 95%-Standardabweichung (SD) ermittelt. Zur tabellarischen Darstellung wurden sowohl Excel- als auch Wordtabellen für Windows NT benutzt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Microsoft Excel für Windows NT in Form von gruppierten Balkendiagrammen, 3D explodierten Kreisdiagrammen, 3D gestapelten Säulendiagrammen, einem Verbunddiagramm und einem Höchst-Tiefst-Boxplots-Diagramm. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS Version 14 für Windows vorgenommen. Gruppenvergleiche wurden mit t-Tests bzw. Pearson's- $\chi^2$ -Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

#### 4. Auswertung der Ergebnisse

Wie gesagt wurden insgesamt 40 Probanden in die LASSO-Studie aufgenommen. Davon wurden, durch Vorrandomisierung entschieden (s.o.), 20 zusätzlich zum ACB mit TMLR therapiert (vgl. Tab. 15). Geschlechtlich war die Gruppe 13:7 [M:W] verteilt. In der Vergleichsgruppe (nur ACB) befanden sich ausschließlich männliche Probanden.

Tab. 15: Aufteilung der Patienten in die Vergleichsgruppen

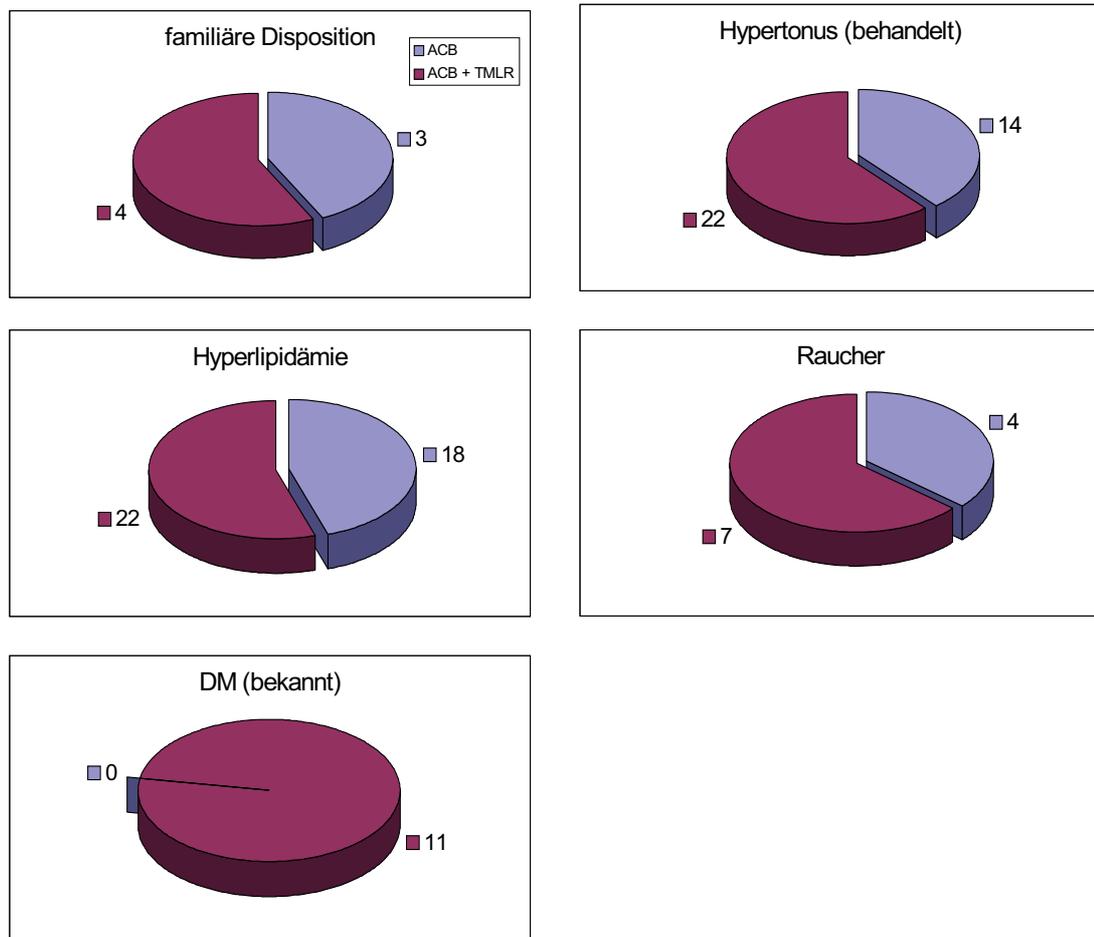
<b>Operationsmethodik</b>	<b>Gesamt</b>	<b>M</b>	<b>W</b>
nur ACB	20	20	0
ACB + TMLR	20	13	7

Die Risikofaktorenaufteilung in die Vergleichsgruppen hatte einen leichten Vorkommensüberhang zur „ACB+TMLR-Gruppe“ (vgl. Tab. 16, vgl. Abb. 7). Dies ist besonders in der Verteilung des Hypertonus (14:22 [ACB : ACB+TMLR]) und des Diabetes mellitus (0:11) zu beobachten.

Tab. 16: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren (nach Studienprotokoll) und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB + TMLR</b>
familiäre Disposition	7	3	4
Hypertonus (behandelt)	36	14	22
Hyperlipidämie	40	18	22
Raucher	11	4	7
DM (bekannt)	11	0	11

Abb. 7: kardiovaskuläre Risikofaktorenaufteilung in den Vergleichsgruppen



Ähnliches ist in der Verteilung der Begleiterkrankungen zu beschreiben (vgl. Tab. 17): Bis auf die Verteilung des COPD (4:0 [ACB:ACB+TMLR]) und der vorbekannten Herzvitien (16:10), ist eher eine Mehrverteilung in die „ACB+TMLR-Gruppe“ zu verzeichnen (DM 0:11; TIA 0:4; Gefäßverschlusskrankheiten 11:18; akute Arrhythmie 3:4, alter MI 14:22; >1 alten MI 4:10 und vorbestehende Niereninsuffizienz 3:4).

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung einiger Begleiterkrankungen (nach Studienprotokoll) und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen

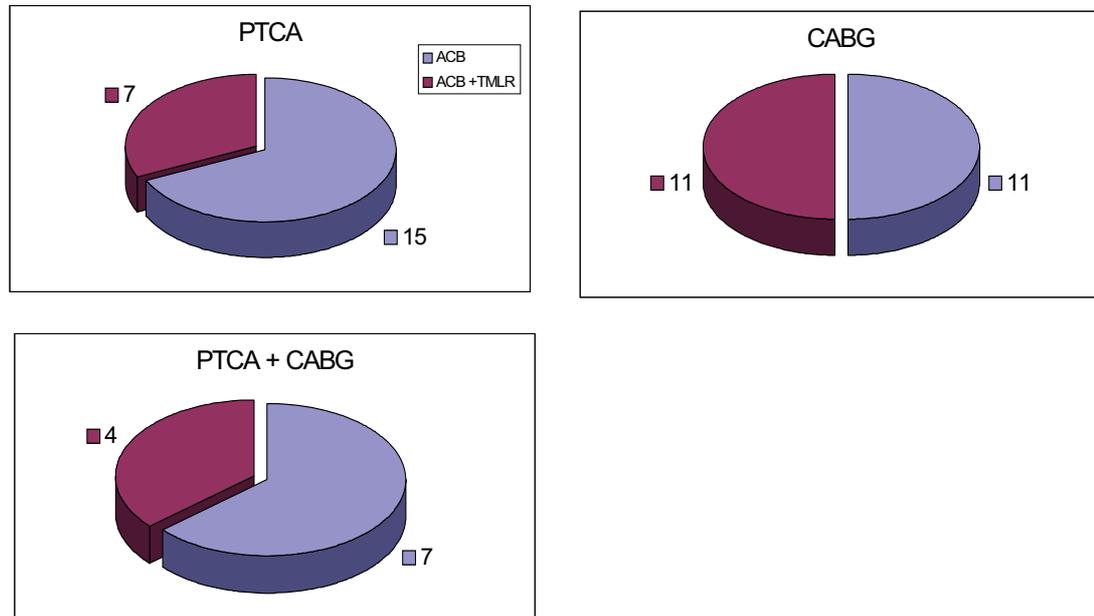
<b>Begleiterkrankungen</b>		<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB + TMLR</b>
COPD		4	4	0
DM		11	0	11
Schlaganfall/ TIA		4	0	4
Gefäßverschlusskrankheiten		29	11	18
akute Arrhythmie		7	3	4
alter MI	gesamt	36	14	22
	1	22	11	11
	>1	14	4	10
Herzvitien	gesamt	26	16	10
	Mitralinsuffizienz	26	16	10
	Aortenstenose	4	4	0
	Aorteninsuffizient	4	4	0
	Trikuspidalinsuffizienz	4	4	0
Niereninsuffizienz		7	3	4

Bei der Häufigkeitsverteilung der herzbezogenen Voreingriffe sieht es jedoch anders aus (vgl. Tab. 18, Abb. 8). Hier ist eher eine Gewichtung in Richtung der „ACB-Gruppe“ zu beobachten. So befinden sich 14 der 22 Probanden (64%), die sich bereits einer PTCA unterzogen haben, in der „ACB-Gruppe“, sowie alle 7 Patienten, die im Rahmen der PTCA bereits einen Stent eingesetzt bekommen haben. Die Gruppenverteilung der PTCA ohne Stent Patienten ist dagegen relativ ausgeglichen (7:8). Auch in der Kombinationsverteilung PTCA+ACB befinden sich 7 dieser 11 Probanden (63%) in der „ACB-Gruppe“. Die Gesamtverteilung der bereits durchgeführten ACB ist in den Vergleichsgruppen allerdings ausgeglichen (11:11).

Tab. 18: Häufigkeitsverteilung herzbezogener Voreingriffe und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen

<b>Voreingriffe am Herzen</b>	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB +TMLR</b>
PTCA	22	14	8
ohne Stent	15	7	8
mit Stent	7	7	0
offene Herzoperationen	22	11	11
ACB	22	11	11
Klappen	0	0	0
PTCA + ACB	11	7	4

Abb. 8: Häufigkeitsverteilung Herzbezogener Voreingriffe und deren Aufteilung in die Vergleichsgruppen



Interessante Dinge lassen sich in der Verteilung der Vergleichsgruppen in den CCS-Klassifikationsgraden beobachten (vgl. Tab. 19, vgl. Abb. 9). Präoperativ lassen sich 36 der 40 Probanden (90%) in Grad III einstufen und 4 der 40 (10%) in Grad IV A. Davon befinden sich alle der Grad IV A eingestuft Probanden in der „ACB-Gruppe“. Demnach besteht die „ACB+TMLR-Gruppe“ nur aus Grad III eingestuft Probanden. Grad I und II präoperativ eingestufte Probanden galten nach Studienprotokoll als Ausschlusskriterium, daher sind sie in der Studienpopulation nicht existent.

6 Monate postoperativ kann man beobachten, dass sich die Probanden um mindestens eine Gradeinteilung verbesserten: Es sind keine Grad IV A Einstufungen mehr existent, dafür aber Grad I (8 von 30 (27%)) und auch Grad II (11 von 30 (37%)) vertreten. Grad III hat sich von 36 von 40 (90%) auf 11 von 30 (37%) reduziert und auf Grad I und II verteilt. In Hinsicht auf die AP-Symptome ist also nach einem halben Jahr generell eine deutliche Symptombesserung um bis zu zwei Stufen zu verzeichnen. Hierbei ist differenziert zu vermerken, dass sich alle Patienten aus der „ACB-Gruppe“ um mind. eine Gradeinteilung verbessern, 7 der 18

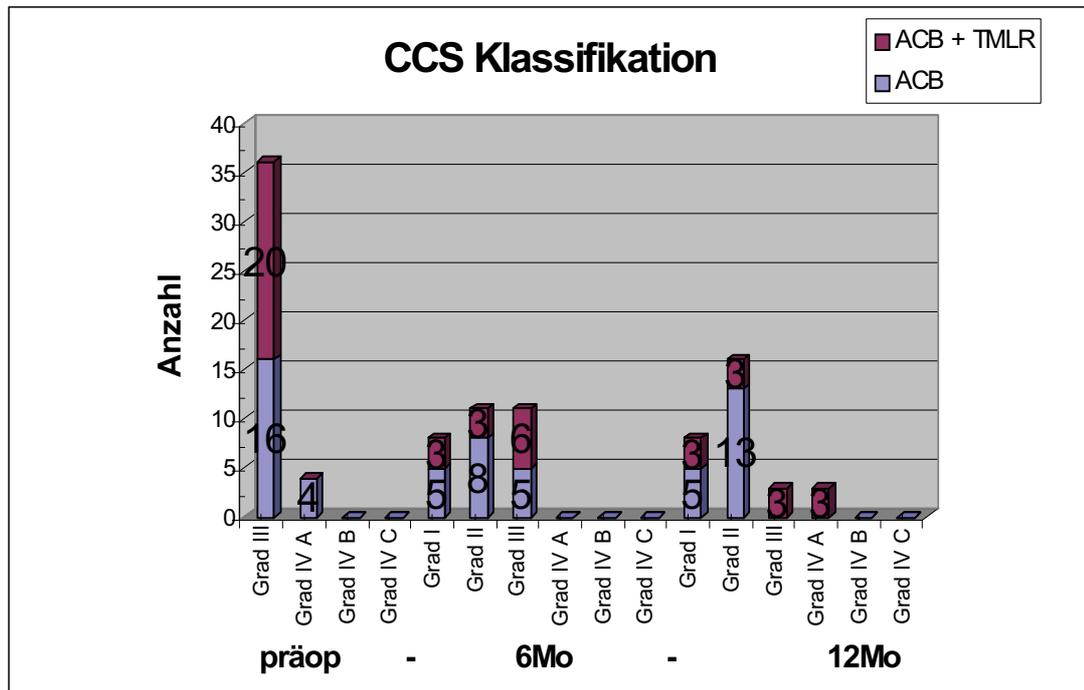
Probanden (39%) aus der „ACB+TMLR-Gruppe“ jedoch in der Grad III Einstufung stagnieren und sich daher nicht verbessern.

Eine deutliche Divergenz lässt sich auch in der Entwicklung nach einem Jahr beobachten: Probanden aus der „ACB-Gruppe“ verbessern sich im Verlauf sogar noch gegenüber der Untersuchung nach 6 Monaten. Alle 18 Probanden befinden sich mittlerweile in einer Grad I (4 von 18) oder II (11 von 18) Einteilung. Probanden der „ACB+TMLR-Gruppe“ verschlechtern sich dagegen eher oder bleiben gleich: war nach einem halben Jahr eine Verteilung über Grad I – III, mit einem Schwerpunkt auf III zu beobachten, so sind 3 der 6 Patienten aus der Grad III- Einteilung in die Grad IV A- Einteilung abgefallen. Es befinden sich nach einem Jahr also alle Probanden der „ACB-Gruppe“ in Grad I bzw. II, also durchweg gebessert, wogegen Probanden der „ACB+TMLR-Gruppe“ gleichmäßig verteilt in Grad I – IV A zu finden sind, also zum Zustand präoperativ teils verbessert, teils unverändert und teils verschlechtert sind.

Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der modifizierten CCS-Klassifikation für Angina Pectoris im Verlauf der Studie (Patienten mit CCS Grad I-II präoperativ sind Ausschlusskriterien nach Studienprotokoll)

<b>CCS Klassifikation</b>	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB + TMLR</b>
<b>präop</b>	<b>n=40</b>	<b>n=20</b>	<b>n=20</b>
Grad III	36	16	20
Grad IV A	4	4	0
Grad IV B	0	0	0
Grad IV C	0	0	0
<b>6 Mo postop</b>	<b>n=30</b>	<b>n=18</b>	<b>n=12</b>
Grad I	8	5	3
Grad II	11	8	3
Grad III	11	5	6
Grad IV A	0	0	0
Grad IV B	0	0	0
Grad IV C	0	0	0
<b>12 Mo postop</b>	<b>n=30</b>	<b>n=18</b>	<b>n=12</b>
Grad I	8	5	3
Grad II	15	13	3
Grad III	4	0	3
Grad IV A	0	0	3
Grad IV B	3	0	0
Grad IV C	0	0	0

Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der modifizierten CCS-Klassifikation für Angina Pectoris im Verlauf der Studie (Patienten mit CCS Grad I-II präoperativ sind Ausschlusskriterien nach Studienprotokoll)



Ähnlich stellt es sich in der Verteilung der NYHA-Klassifizierung dar (vgl. Tab. 20, Abb. 10). Präoperativ befinden sich 36 der 40 Probanden (90%) in Grad III, 4 (10%) in Grad II. Auch diesmal liegt das schlechtere Anfangsverhältnis eher auf Seiten der „ACB-Gruppe“, denn alle 4 Grad II Probanden befinden sich in der „ACB+TMLR-Gruppe“.

Nach 6 Monaten hat sich insgesamt der Großteil der Probanden um mindestens eine Einstufung verbessert. Von 36 der 40 Probanden (90%) bleiben 11 der 30 postoperativen Probanden (37%) unverändert im Grad III- Stadium. Davon ist der Anteil der „ACB+TMLR-Gruppe“ leicht erhöht (6:5) (vorher 16:20). Die Mehrheit der „ACB-Gruppe“ (13 von 18 (72%)) verbessert sich um eine Gradeinstufung. Bei der „ACB+TMLR-Gruppe“ ist die Verteilung eher 50:50%: 6 der 12 (50%) verbessern sich um einen (3 von Grad II auf Grad I, 3 von Grad III auf Grad II) und 6 der 12 (50%) bleiben unverändert in Grad III.

Nach 12 Monaten kommt es, ähnlich wie bei der CCS-Klassifikation, nur in der „ACB+TMLR-Gruppe“ zu Verschlechterungen. Alle 3 Probanden, die sich in Grad

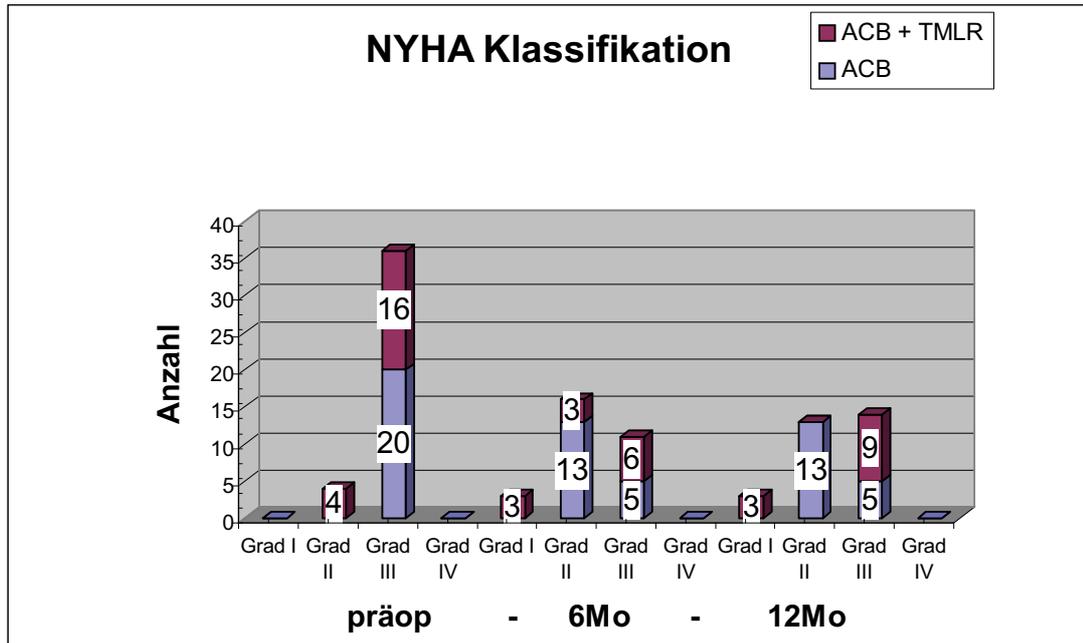
II befanden verschlechtern sich wieder in Grad III, so dass 9 der 12 Probanden (75%) nach 12 Monaten wieder im präoperativen Zustand sind. Allerdings verschlechtern sie sich auch nicht, wie es bei der CCS-Klassifikation teilweise der Fall war. In der „ACB-Gruppe“ gibt es keinerlei Veränderungen zu der 6 Monate Nachuntersuchung: Die Mehrheit (13 von 18 Probanden (72%)) befinden sich in Grad II, 5 von 18 (28%) in Grad III.

Insgesamt stellte sich die Dyspnoesyndromatik also präoperativ in der „ACB+TMLR-Gruppe“ besser dar, ein Jahr postoperativ jedoch in der „ACB-Gruppe“.

Tab. 20: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Klassifikation für Dyspnoe im Verlauf der Studie

<b>NYHA Klassifikation</b>	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB + TMLR</b>
<b>präop</b>	<b>n=40</b>	<b>n=20</b>	<b>n=20</b>
Grad I	0	0	0
Grad II	4	0	4
Grad III	36	20	16
Grad IV	0	0	0
<b>6 Mo postop</b>	<b>n=30</b>	<b>n=18</b>	<b>n=12</b>
Grad I	3	0	3
Grad II	16	13	3
Grad III	11	5	6
Grad IV	0	0	0
<b>12 Mo postop</b>	<b>n=30</b>	<b>n=18</b>	<b>n=12</b>
Grad I	3	0	3
Grad II	13	13	0
Grad III	16	5	9
Grad IV	0	0	0

Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Klassifikation für Dyspnoe im Verlauf der Studie aufgeteilt in die Vergleichsgruppen



Um die Herzfähigkeit zu objektivieren wurden präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ im Verlauf echokardiographische Untersuchungen an den Probanden durchgeführt. Dabei wurde v.a. Augenmerk auf die ggf. vorliegenden unbeweglichen Muskelbereiche und die Ejektionsfraktion (EF) des Herzens gelegt. Diese Parameter sagen effektiv etwas über die Pumpleistung des Herzens aus: zum einen über dessen Synchronisierung des Pumpablaufs, zum anderen über dessen Effizienz der Pumpleistung. Ebenso werden die Herzklappen in ihrer Funktion beurteilt.

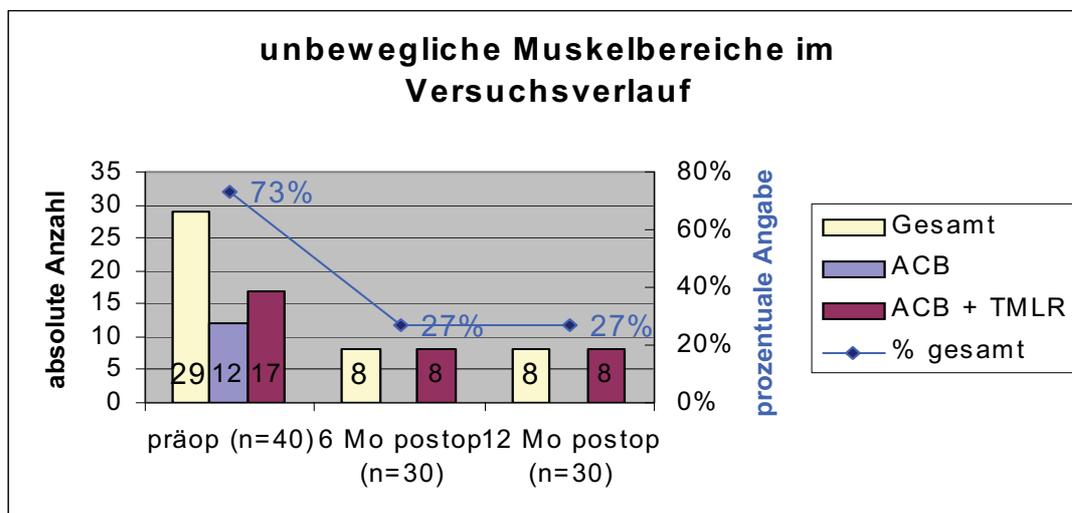
Insgesamt waren bei 29 der 40 Probanden (73%) präoperativ unbewegliche Muskelbereiche darstellbar (vgl. Tab. 21, Abb. 11). Das Herz ist also nicht fähig, sich im vollen Maße zu kontrahieren und eine volle Auswurfleistung zu erzielen. Da bereits 36 der 40 Probanden (90%) im Vorfeld mindestens einen Herzinfarkt erlitten haben (vgl. Tab. 6), 14 sogar mehr als einen, ist es überraschend, dass nur bei 29 Probanden ein unbeweglicher Muskelbereich darstellbar ist. Bei 7 Probanden ist also trotz durchgemachtem Herzinfarkt präoperativ keine Narbenbildung im Herzen sichtbar. Dies lässt sich ggf. durch erfolgreiche Revaskularisierungen durch PTCA und ACB im Vorfeld erklären.

Ähnliches lässt sich auch im Verlauf dieser Studie zeigen (vgl. Tab. 21, Abb. 11): alle 12 im Vorfeld lokalisierten unbeweglichen Muskelbereiche der in die „ACB-Gruppe“ randomisierten Probanden sind sowohl in der 6 Monate postoperativen, als auch in der 12 Monate postoperativen Echokardiographie nicht mehr darstellbar. Auch in der „ACB+TMLR-Gruppe“ ist eine deutliche Verbesserung der Muskelleistung zu erkennen. Präoperativ waren 17 der 20 Probanden (85%) betroffen, postoperativ nur noch 8 von 12 (67%) Probanden. Diese Besserung bestätigte sich auch noch in der postoperativen Nachsorge nach einem Jahr.

Tab. 21: Häufigkeitsverteilung unbeweglicher Muskelbereiche im Zeitverlauf (echokardiographisch erhoben nach Studienprotokoll)

Echokardiographie	Gesamt		ACB	ACB + TMLR
unbewegliche Muskelbereiche	n			
präop (n=40)	29	73%	12	17
6 Mo postop (n=30)	8	27%	0	8
12 Mo postop (n=30)	8	27%	0	8

Abb. 11: Unbewegliche Muskelbereiche (echokardiographisch festgestellt) im Verlauf der Studie; dargestellt im Verbunddiagramm in absoluten Anzahlen in den Vergleichsgruppen und im prozentualen Anteil



Insgesamt lässt sich also darstellen, dass im gesamten Probandenkollektiv die Muskelbeweglichkeit wieder zum Großteil zurück gewonnen werden konnte (von 73% auf 23% (vgl. Tab. 21, Abb. 11). Die Herzmuskelzellen waren dennoch noch nicht untergegangen, sondern nur undurchblutet aber mit Nährstoffen versorgt, sog. „sleeping myocard“. Eine andere Theorie besteht in der Möglichkeit, dass im

Rahmen der Reperfusion wieder neue Zellen aufgebaut werden konnten. In unserer Studie zeigte ich im Vergleich, dass dies bei nur gebypasssten Patienten mit häufigerer Wahrscheinlichkeit geschah. Ob die zusätzliche LASERtherapie zusätzlichen Schaden erzeugt, wodurch z.B. häufiger Narben und somit unbewegliche Muskelbereich postoperativ entstehen, ist dabei nicht ganz auszuschließen.

Zweiter Schwerpunkt in der echokardiographischen Untersuchung lag auf Ermittlung der EF (vgl. Tab. 22, vgl. Abb. 12). Der durchschnittliche Wert der Probanden lag bei 52,1% ( $\pm 11,3$ ) präoperativ. Hierbei ist zu vermerken, dass in der „ACB-Gruppe“ eher etwas schlechtere EFs (50%  $\pm 14,3$ ) und in der „ACB+TMLR-Gruppe“ eher etwas bessere EFs (53,8  $\pm 9,2$ ) verteilt waren.

6 Monate postoperativ hat sich die EF bei der Gesamtmenge der Teilnehmer um 6,9%-Punkte auf 59% ( $\pm 11,0$ ) verbessert. Diesmal ist der Output der „ACB+TMLR-Gruppe“ höher: hier konnten sich die Probanden sogar um 9%-Punkte auf 62,8% ( $\pm 3,2$ ) verbessern. Ebenso wird die Streurate immer niedriger, denn die SD sinkt von  $\pm 9,2$  auf  $\pm 3,2$  ab. Der Mittelwert der „ACB-Gruppe“ beträgt 55,3% ( $\pm 15,3$ ). Es findet also auch hier eine Verbesserung der EF statt, allerdings nur um 5,3%-Punkte und einer zusätzlichen Vergrößerung der SD.

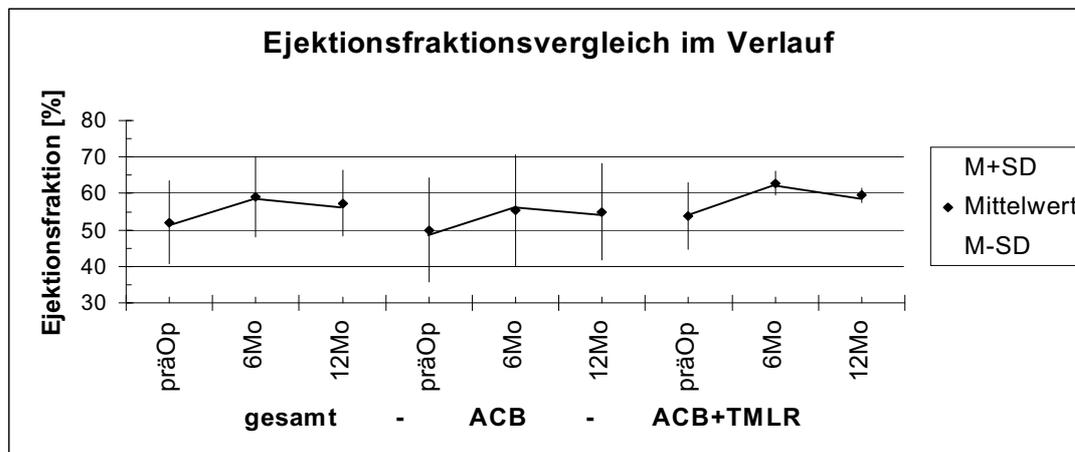
Nach 12 Monaten ist eine leichte Rückläufigkeit der EF im Verhältnis zur 6 Monate postoperativen Untersuchung zu erfassen: von 59% ( $\pm 11,0$ ) sinkt die EF im Mittelwert auf 57,3% ( $\pm 9,0$ ) ab, bleibt jedoch mit 5,2%-Punkten deutlich oberhalb der EF präoperativ. In der „ACB-Gruppe“ bleibt die EF im Verlauf von 6 auf 12 Monate postoperativ so gut wie gleich (Verschlechterung um 0,3%-Punkte). Dies sieht in der „ACB+TMLR-Gruppe“ jedoch anders aus. Hier sinkt die EF um 3,3%-Punkte von 62,8% ( $\pm 3,2$ ) auf 59,5% ( $\pm 2,1$ ) ab. Die SD bleibt dabei nahezu unverändert gering, so dass man ein relativ gleichmäßiges Absinken der EF annehmen kann. Allerdings ist die EF der „ACB+TMLR-Gruppe“ auch nach Absinken um 3,3%-Punkte höher als die EF der „ACB-Gruppe“ (59,5% vs. 55%) zum gleichen Zeitpunkt.

Tab. 22: Durchschnittliche Ejektionsfraktion im Verlauf der Studie (echokardiographisch erhoben)

Echokardiographie	Gesamt		ACB		ACB + TMLR	
Ejektionsfraktion % (M±SD)						
präop	52,1	(±11,3)	50	(±14,3)	53,8	(±9,2)
6 Mo postop	59	(±11,0)	55,3	(±15,3)	62,8	(±3,2)
12 Mo postop	57,3	(±9,0)	55	(±13,1)	59,5	(±2,1)

Zusammenfassend kann man sagen (vgl. Abb. 12), dass 6 Monate postoperativ eine deutliche Besserung der EF in allen Subgruppen nachweisbar war. Anschließend bleiben die EFs bei der „ACB-Gruppe“ im Jahresverlauf nahezu konstant, wobei sie bei der „ACB+TMLR-Gruppe“ verhältnismäßig zur 6-Monats-EF gruppenintern deutlich wieder absinken, wenn auch nicht unterhalb des Anfangswerts präoperativ. Dazu ist allerdings zu vermerken, dass die 6-Monatswerte der „ACB+TMLR-Gruppe“ von Anfang an so viel besser waren als die der „ACB-Gruppe“, dass nach 12 Monaten selbst nach deutlich stärkerer Verschlechterung der EF um 3,3%-Punkte (im Verhältnis zu 0,3%-Punkten in der Vergleichsgruppe) gruppenintern nach 12 Monaten die mittlere EF immer noch größer ist als die mittlere EF der „ACB-Gruppe“.

Abb. 12: Ejektionsfraktionsvergleich im Verlauf der Studie



Ein weiteres Untersuchungs- und somit Vergleichskriterium war das Belastungs-EKG. Hierbei sagt die Durchführbarkeit bzw. Nicht-Durchführbarkeit bereits etwas über den Gesundheitszustand und die aktuelle Belastbarkeit des Patienten aus (vgl. Tab. 23).

Präoperativ wurde das Belastungs-EKG nur bei 11 der 40 Probanden (27,5%) durchgeführt. 8 davon befanden sich in der „ACB-Gruppe“ (73%) und nur 3 (27%) in der „ACB+TMLR-Gruppe“. Die physische Belastbarkeit war in dieser Gruppe also präoperativ schlechter.

Die Probandenzahl der insgesamt durchgeführten Belastungs-EKG bleibt 6 Monate postoperativ gleich bleibend schlecht: nur 8 der 30 Probanden (27%) können einem Belastungs-EKG unterzogen werden. Allerdings liegt der Subgruppenschwerpunkt nun nicht mehr auf der Seite der „ACB-Gruppe“ sondern hat sich im Verhältnis 1:1 angeglichen: jeweils 4 der 8 Probanden kommen aus der „ACB-„ und der „ACB+TMLR-Gruppe“. In Bezug auf die Belastbarkeit scheint die Lasertherapie also eine eher vorteilhafte Wirkung zu haben.

Nach 12 Monaten hat sich die Belastbarkeit in beiden Gruppen deutlich gebessert. So konnte die Menge der belastbaren Probanden insgesamt fast um das 3-fache erhöht werden (von 8 auf 23 der 30 Probanden (77%)). Und ebenfalls bleibt die Verteilung in die Vergleichsgruppen ausgeglichen mit 11:12 (ACB:ACB+TMLR) Probanden.

Tab. 23: Durchführungshäufigkeit des Belastungs-EKGs im Verlauf der Studie

<b>Belastungs-EKG</b>	<b>Gesamt</b>		<b>ACB</b>		<b>ACB + TMLR</b>	
wurde durchgeführt						
präop	11	(n=40)	8	(n=20)	3	(n=20)
6 Mo postop	8	(n=30)	4	(n=18)	4	(n=12)
12 Mo postop	23	(n=30)	11	(n=18)	12	(n=12)
wurde nicht durchgeführt						
präop	29	(n=40)	12	(n=20)	17	(n=20)
6 Mo postop	23	(n=30)	11	(n=18)	12	(n=12)
12 Mo postop	8	(n=30)	4	(n=18)	4	(n=12)

Bei Durchführung des Belastungs-EKGs wurde nun differenziert geschaut, ob sich ein bestimmter Vitalparameter belastungsabhängig prä- gegen postoperativ deutlich unterscheidet (vgl. Tab. 24).

Dabei ist zu beobachten, dass der systolische arterielle Blutdruckwert, ähnlich wie die EF (vgl. Abb. 12) nach 6 Monaten eine Besserung um fast 10 mmHg erfährt, die anschließend bis zur 12-Monatsuntersuchung wieder deutlich sinkt, diesmal sogar

fast bis auf den Ausgangswert. Das verhält sich in den beiden Vergleichsgruppen jeweils ähnlich.

Der diastolische Blutdruckwert hingegen steigt insgesamt auch zur 12 Monate postoperativen Untersuchung noch leicht an, was er jedoch nur in der „ACB-Gruppe“ tut (vgl. Tab. 24).

Die mögliche Belastungsdauer prä- zu postoperativ steigt ebenfalls an. So konnten die Patienten der ACB-Gruppe präoperativ im Mittel 4 ( $\pm 1,4$ ) Minuten, 12 Monate postoperativ 4,2 ( $\pm 0,76$ ) Minuten belastet werden, was einer Steigerung um 5% entspricht. Noch bessere Ergebnisse konnten in der ACB+TMLR-Gruppe erzielt werden. Hier waren die Patienten präoperativ im Mittelwert 3 ( $\pm 0$ ) Minuten, postoperativ nach 12 Monaten 3,8 ( $\pm 1,0$ ) Minuten belastet worden. Das entspricht einer Leistungsverbesserung von 29,3%.

Tab. 24: Herzfunktion im Belastungs-EKG im Verlauf der Studie (nach Studienprotokoll)

Belastungs-EKG		Gesamt		n	ACB		n	ACB + TMLR		n
RR systolisch										
präop	MW ( $\pm$ SD)	183,3	( $\pm 5,8$ )	11	185	( $\pm 7,1$ )	8	180	( $\pm 6,2$ )	3
6 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	175	( $\pm 63,6$ )	8	220	( $\pm 0$ )	4	130	( $\pm 0$ )	4
12 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	185	( $\pm 31,9$ )	23	188,3	( $\pm 29,3$ )	11	181,7	( $\pm 40,7$ )	12
RR diastolisch										
präop	MW ( $\pm$ SD)	86,7	( $\pm 11,6$ )	11	80	( $\pm 0$ )	8	80	( $\pm 0$ )	3
6 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	95	( $\pm 21,2$ )	8	110	( $\pm 0$ )	4	100	( $\pm 0$ )	4
12 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	96,7	( $\pm 13,7$ )	23	96,7	( $\pm 15,3$ )	11	96,7	( $\pm 15,3$ )	12
HF										
präop	MW ( $\pm$ SD)	129	( $\pm 15,1$ )	11	136	( $\pm 12,7$ )	8	115	( $\pm 0$ )	3
6 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	102,5	( $\pm 24,8$ )	8	85	( $\pm 0$ )	4	120	( $\pm 0$ )	4
12 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	109,8	( $\pm 15,7$ )	23	98	( $\pm 13,8$ )	11	121,7	( $\pm 2,9$ )	12
Belastungsdauer										
präop	MW ( $\pm$ SD)	3,7	( $\pm 1,2$ )	11	4	( $\pm 1,4$ )	8	3	( $\pm 0$ )	3
6 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	3,5	( $\pm 0,7$ )	8	4	( $\pm 0$ )	4	3	( $\pm 0$ )	4
12 Mo postop	MW ( $\pm$ SD)	4	( $\pm 0,8$ )	23	4,2	( $\pm 0,76$ )	11	3,8	( $\pm 1,0$ )	12

Ein weiteres Messinstrument zum prä- und postoperativen Vergleich der Gesundheitssituation der Probanden ist der SAQ (vgl. Studienprotokoll bzw. Kapitel 3.4). Anders, als die bisher aufgeführten Messparameter, ist dieser v.a. subjektiver Natur. Die Patienten schätzen selbst ihr aktuelles Befinden und die Auftretenshäufigkeit bestimmter Situationen ein. Dieser wurde präoperativ, 6 und 12

Monate postoperativ erhoben und im Studienverlauf und innerhalb der Vergleichsgruppen miteinander verglichen.

Exemplarisch sollen nun einige zentrale Fragen dieses insgesamt 11 Fragen umfassenden Fragebogens aufgeführt und erörtert werden:

Frage [3] (vgl. Tab. 25, Abb. 13) beschäftigt sich mit dem durchschnittlichen Auftreten von „Schmerzen in der Brust“ innerhalb der jeweils vergangenen letzten 4 Wochen vor Beantwortung des Fragebogens. Präoperativ haben dabei 37 der 40 Probanden (92,5%) mind. 1x/Tag Schmerzen in der Brust angegeben, 15 von ihnen (37,5%) sogar mehr als 4x/Tag. Die restlichen 3 Probanden geben an, nur ca. 3x/Woche Schmerzen in der Brust zu empfinden. Sie wurden alle 3 in die „ACB+TMLR-Gruppe“ randomisiert.

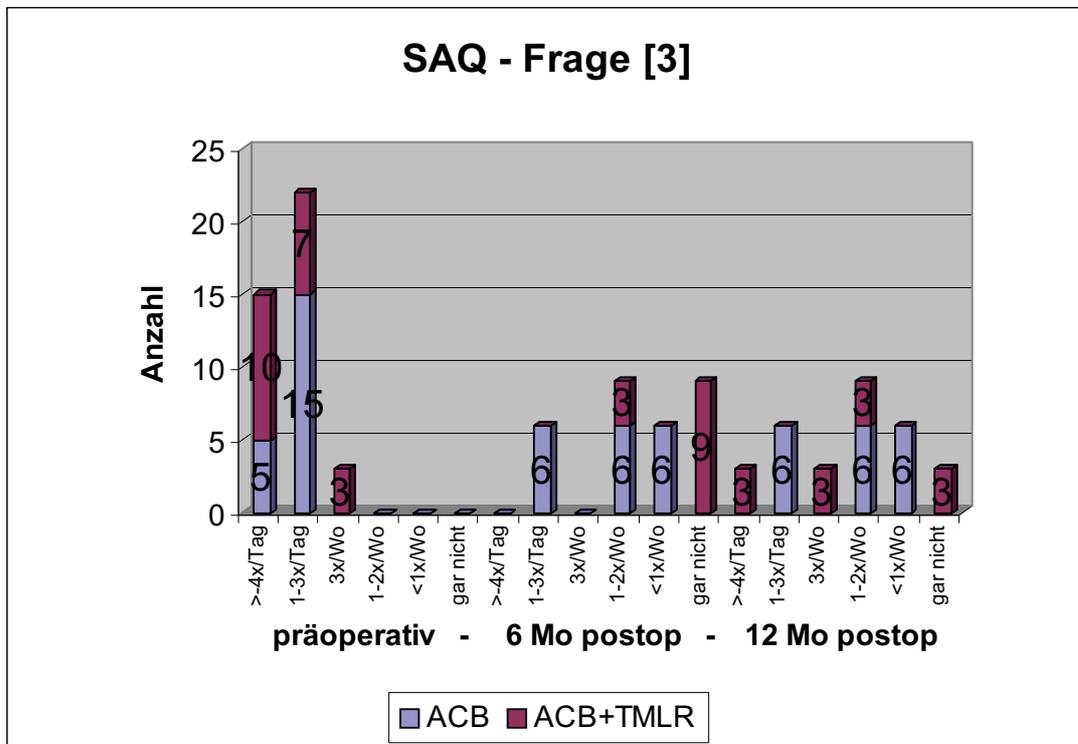
6 Monate postoperativ treten die „Schmerzen in der Brust“ bei allen Probanden deutlich seltener auf: Nur noch 6 der 30 Probanden (20%) haben täglich Schmerzen, und keiner häufiger als 3x/Tag. 9 Probanden haben 1-2x/Wo Schmerzen, 6 weniger als 1x/Wo und 9 Probanden geben an, keinerlei Schmerzen mehr zu haben. Bemerkenswert ist, dass sich alle diese 9 beschwerdefreien Probanden in der gelaserten Gruppe befinden.

12 Monate postoperativ verschlechtert sich die Symptomatik im Vergleich zur 6 Monate Nachuntersuchung deutlich, allerdings nur in der Lasergruppe. Die nicht gelaserten Patienten geben genau die gleiche Auftretenshäufigkeit wie nach 6 Monaten an, also durchweg eine Besserung zu präoperativ. Die gelaserten verschlechterten sich jedoch alle. Klagten 6 Monate postoperativ überhaupt nur 3 der 12 Probanden (25%) über Schmerzen, so sind es nun 9 (75%). Waren in der Voruntersuchung nur über max. 1-2x/Wo Schmerzen zu beklagen, so geben 3 Probanden an 3x/Woche Schmerzen zu haben und weitere 3 sogar mehr als 4x/Tag wieder Schmerzen zu empfinden, also so stark wie präoperativ (s.o.).

Tab. 25: Tabellarische Darstellung der SAQ – Frage [3]: „Schmerzen in der Brust“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen

	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB+TMLR</b>
<b>präoperativ</b>	(n = 40)	(n = 20)	(n = 20)
> -4 x/Tag	15	5	10
1-3 x/Tag	22	15	7
3 x/Wo	3	0	3
1-2 x/Wo	0	0	0
< 1 x/Wo	0	0	0
gar nicht	0	0	0
<b>6 Mo postop</b>	(n = 30)	(n = 18)	(n = 12)
> -4 x/Tag	0	0	0
1-3 x/Tag	6	6	0
3 x/Wo	0	0	0
1-2 x/Wo	9	6	3
< 1 x/Wo	6	6	0
gar nicht	9	0	9
<b>12 Mo postop</b>	(n = 30)	(n = 18)	(n = 12)
> -4 x/Tag	3	0	3
1-3 x/Tag	6	6	0
3 x/Wo	3	0	3
1-2 x/Wo	9	6	3
< 1 x/Wo	6	6	0
gar nicht	3	0	3

Abb. 13: Graphische Darstellung der Tab. 25 – SAQ Frage [3]: „Schmerzen in der Brust“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen



Anders sieht das Ergebnis zur Frage [4] aus (vgl. Tab. 26, vgl. Abb. 14), die sich mit der durchschnittlichen „Einnahme von Nitroglycerin“ innerhalb der jeweils vergangenen letzten 4 Wochen vor Beantwortung des Fragebogens beschäftigt. Hier gaben präoperativ insgesamt 19 der 40 Probanden (47,5%) an, >4x/Tag Nitroglycerin einnehmen zu müssen, 8 (20%) 1-3x/Tag und 13 (32,5%) immerhin noch 3x/Wo. Hierbei war eine schwerpunktmäßige Aufteilung in den Gruppen zu sehen: so wurden 14 der 19 genannten Vieleinnehmer in die „ACB+TMLR-Gruppe“ randomisiert und 10 der 13 Probanden, die nur 3x/Woche einnehmen mussten, in die „ACB-Gruppe“ eingeteilt. Präoperativ ging es den anschließend gelaserten Probanden also durchweg schlechter.

Dennoch war 6 Monate postoperativ festzustellen, dass alle 12 nachuntersuchten gelaserten Patienten gar keine Nitroglycerineinnahme mehr notwendig hatten (12 von 20 (60%)). 8 der ursprünglich 20 Probanden sind jedoch innerhalb selben Zeitraums verstorben, wie oben bereits erwähnt. Ein ähnlich gutes Ergebnis ist auch in der nicht gelaserten Gruppe zu vermerken. Hier geben ebenfalls 12 der ursprünglich 20 Probanden an, nicht mehr auf die Nitroglycerineinnahme angewiesen zu sein und 6 weitere Probanden dies nur noch weniger als 1x/Wo tun zu müssen. In dieser Gruppe sind nur 2 Probanden verstorben.

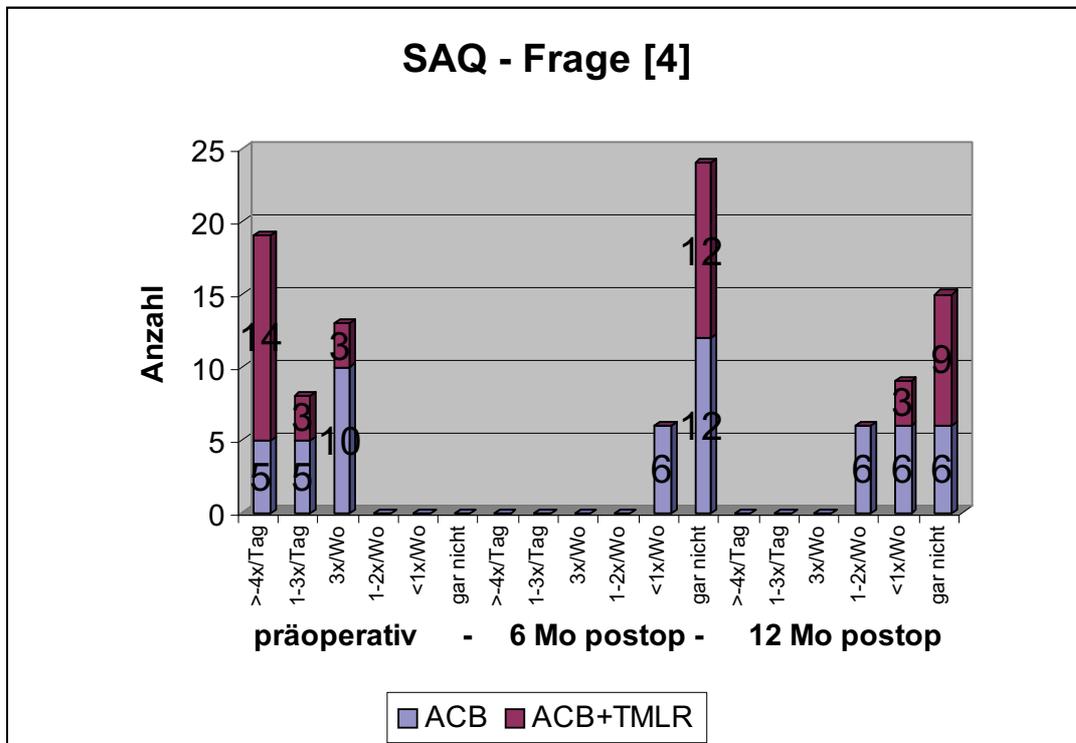
Im Verlauf des folgenden halben Jahres verschlechterte sich die Situation in beiden Vergleichsgruppen leicht. 3 der 12 beschwerdefreien Probanden (25%) der gelaserten Gruppe mussten nun doch wieder ab und zu Nitro einnehmen, allerdings immer noch <1x/Wo. In der nicht gelaserten Gruppe verhält es sich ähnlich. Bei 6 der 18 Probanden (33%) verschlechtert es sich jedoch auf bis zu 1-2x wöchentliche Einnahme, weitere 6 müssen nun <1x/Wo einnehmen und die restlichen 6 Probanden brauchen weiterhin keine Einnahme mehr.

In Frage [4] verhält es sich also anders als in Frage [3] (s.o.) relativ vergleichsgruppenhomogen und auch nach einem Jahr sind die Ergebnisse noch deutlich besser zu präoperativ.

Tab. 26: Tabellarische Darstellung der SAQ – Frage [4]: „Einnahme von Nitroglycerin“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen

	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB+TMLR</b>
<b>präoperativ</b>	(n = 40)	(n = 20)	(n = 20)
> -4 x/Tag	19	5	14
1-3 x/Tag	8	5	3
3 x/Wo	13	10	3
1-2 x/Wo	0	0	0
< 1 x/Wo	0	0	0
gar nicht	0	0	0
<b>6 Mo postop</b>	(n = 30)	(n = 18)	(n = 12)
> -4 x/Tag	0	0	0
1-3 x/Tag	0	0	0
3 x/Wo	0	0	0
1-2 x/Wo	0	0	0
< 1 x/Wo	6	6	0
gar nicht	24	12	12
<b>12 Mo postop</b>	(n = 30)	(n = 18)	(n = 12)
> -4 x/Tag	0	0	0
1-3 x/Tag	0	0	0
3 x/Wo	0	0	0
1-2 x/Wo	6	6	0
< 1 x/Wo	9	6	3
gar nicht	15	6	9

Abb. 14: Graphische Darstellung der Tab. 26 – SAQ Frage [4]: „Einnahme von Nitroglycerin“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen



Die weiteren Fragen des SAQ unterscheiden sich von den vorherigen Fragen insofern, als dass keine Fakten bzw. Auftretenshäufigkeiten abgefragt werden, sondern die Zufriedenheit und Lebenseinschränkung der Probanden erfasst werden soll.

Frage [9] (vgl. Tab. 27, vgl. Abb. 15) beschäftigt sich mit der persönlichen Bewertung, ob die empfundenen Schmerzen der jeweils letzten 4 Wochen die „Lebensfreude“ der Probanden „eingeschränkt“ hat. Bei allen Probanden war sie präoperativ in gewisser Weise eingeschränkt, bei 29 der 40 Probanden (72,5%) sogar „ziemlich“ bis „stark“ eingeschränkt. Nur 3 Probanden äußerten eine „kaum“ vorhandene Lebensfreudeneinschränkung. Zu bemerken ist, dass diese 3 alle in die zu lasierende Gruppe randomisiert wurde. Die sonstige Befindensverteilung ist innerhalb der Vergleichsgruppen homogen.

6 Monate postoperativ hat sich die Intensität der Lebenseinschränkung deutlich verringert: keiner der 30 Probanden (0%; vorher 21 von 40 (52,5%)) fühlt sich noch „stark“ eingeschränkt und nur 3 fühlen sich „ziemlich“ eingeschränkt. Diese 3 Probanden befinden sich alle in der gelaserten Gruppe. Gleichzeitig geben alle anderen gelaserten Patienten (9) an, nun „überhaupt nicht“ mehr in ihrer Lebensfreude eingeschränkt zu sein, also immerhin 75% dieser Gruppe.

In der „ACB-Gruppe“ verhält es sich da anders: hier empfindet der Großteil der Gruppe (12 von 18 (67%)) die Lebensfreude als „etwas“ eingeschränkt und nur 6 sind „überhaupt nicht“ eingeschränkt.

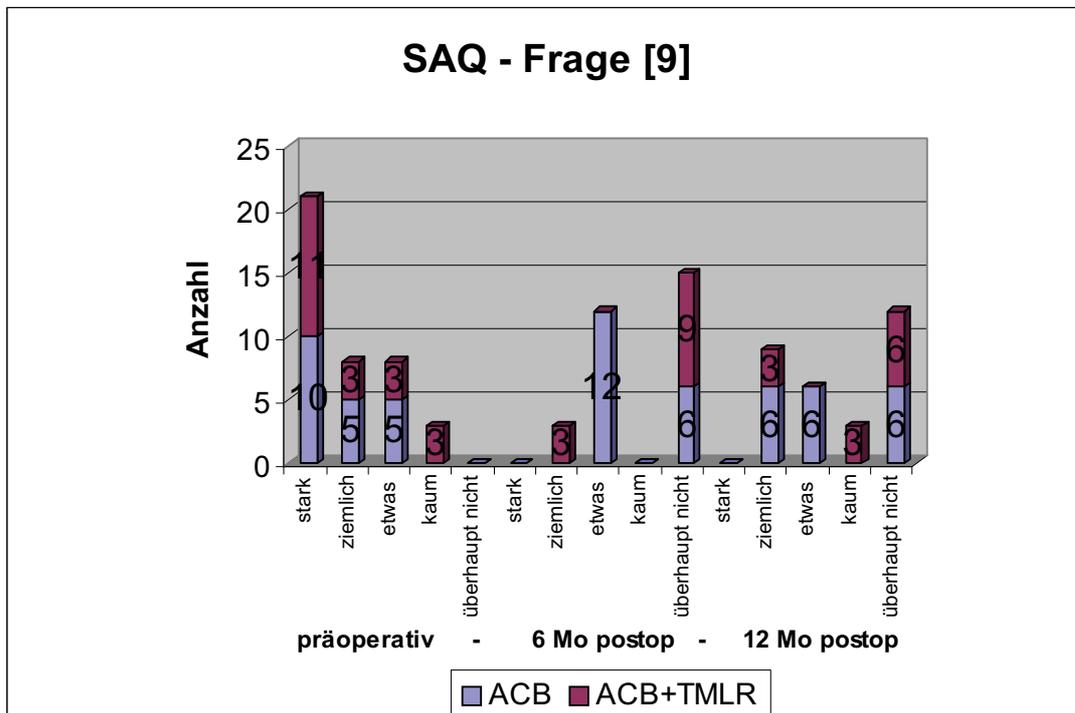
Anders als in den bisher dargestellten Verläufen, verschlechtern sich die 12 Monate postoperativen Ergebnisse nicht nur den Zustand der „ACB+TMLR-Gruppe“. Beinahe im Gegenteil: 6 der 18 Probanden (33%) der „ACB-Gruppe“ verschlechtern sich nämlich von „etwas“ eingeschränkt auf „ziemlich“ eingeschränkt, dagegen nur 3 der 12 Probanden (25%) der „ACB+TMLR-Gruppe“ von „gar nicht“ eingeschränkt auf „kaum“ eingeschränkt.

Dieses Ergebnis konnten wir uns nicht eindeutig erklären. Ein Placebo-Effekt kommt nicht in Frage, da keiner der Probanden weiß, ob er zusätzlich gelasert wurde oder nicht. Zu vermerken ist aber, dass die gelaserten Probanden ihre Lebensfreude durchweg geringer eingeschränkt empfanden.

Tab. 27: Tabellarische Darstellung der SAQ – Frage [9]: „Einschränkung der Lebensfreude durch die Schmerzen“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen

	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB+TMLR</b>
<b>präoperativ</b>	(n=40)	(n=20)	(n=20)
stark	21	10	11
ziemlich	8	5	3
etwas	8	5	3
kaum	3	0	3
überhaupt nicht	0	0	0
<b>6 Mo postop</b>	(n=30)	(n=18)	(n=12)
stark	0	0	0
ziemlich	3	0	3
etwas	12	12	0
kaum	0	0	0
überhaupt nicht	15	6	9
<b>12 Mo postop</b>	(n=30)	(n=18)	(n=12)
stark	0	0	0
ziemlich	9	6	3
etwas	6	6	0
kaum	3	0	3
überhaupt nicht	12	6	6

Abb. 15: Graphische Darstellung der Tab. 27 – SAQ Frage [9]: „Einschränkung der Lebensfreude durch die Schmerzen“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen



Eine weitere Frage zur Zufriedenheit der Probanden ist die Frage [10]: wie zufrieden wären Sie, wenn Sie in Ihrem weiteren Leben mit den derzeitigen Schmerzen leben müssten? (vgl. Tab. 28, vgl. Abb. 16). Präoperativ waren, wie man sich gut

vorstellen kann, alle 40 Probanden „überhaupt nicht“ mit der aktuellen Schmerzsituation zufrieden.

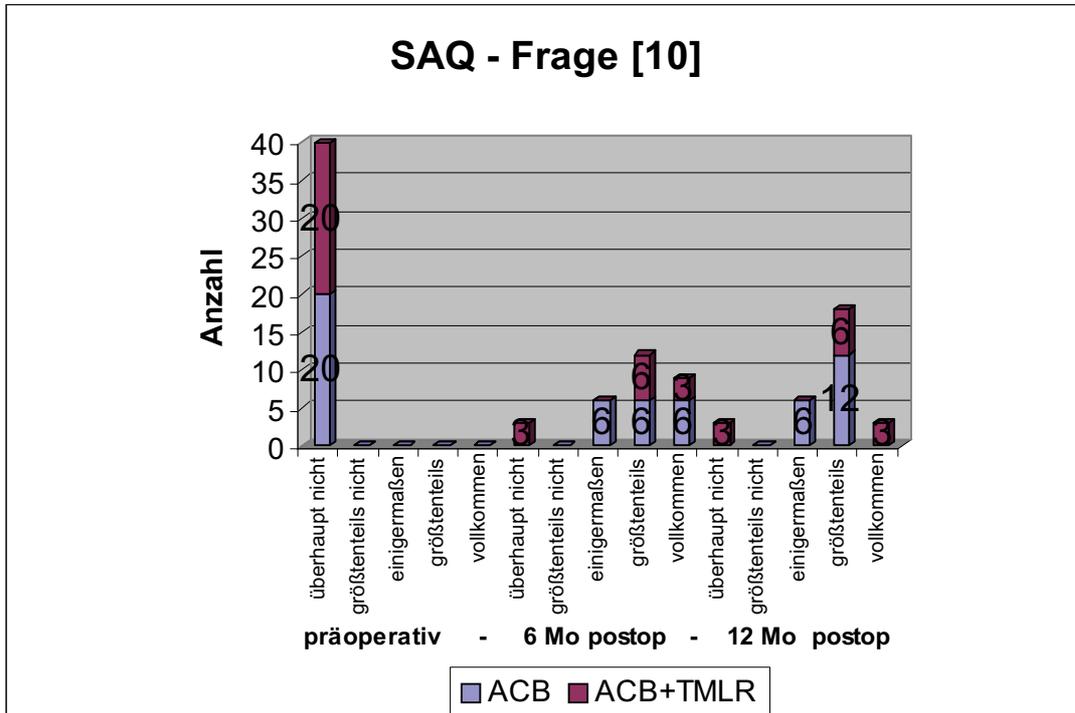
Das besserte sich in der 6 Monate postoperativen Befragung drastisch: nun waren nur noch 3 der 30 Probanden (10%) „überhaupt nicht“ damit zufrieden, mit den aktuellen Schmerzen weiter leben zu müssen. Alle 3 befanden sich in der gelaserten Gruppe. Die anderen gelaserten Probanden verteilten sich auf „größtenteils“ (6 von 12 (50%)) und „vollkommen“ (3 von 12 (25%)) zufrieden. Die nicht gelaserten Probanden verteilten sich dagegen gleichmäßig auf „einigermaßen“ (6 von 18 (33%)), „größtenteils“ (6 von 18 (33%)) und „vollkommen“ (6 von 18 (33%)) zufrieden. Insgesamt ist also eine deutliche Besserung der Beschwerden zu vermerken und die Toleranz, mit diesem auszukommen, ist zum größten Teil gegeben.

12 Monate postoperativ gibt es, diesmal in der gelaserten Gruppe, keinerlei Veränderungen. 6 der 18 Probanden (33%) der „ACB-Gruppe“ verschlechterten sich jedoch von „vollkommen“ zufrieden auf „größtenteils“ zufrieden. Dennoch bleiben die Ergebnisse durchweg deutlich besser im Vergleich zu präoperativ.

Tab. 28: Tabellarische Darstellung der SAQ – Frage [10]: „Zufriedenheit mit diesen Schmerzen leben zu müssen“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen

	<b>Gesamt</b>	<b>ACB</b>	<b>ACB+TMLR</b>
<b>präoperativ</b>	(n=40)	(n=20)	(n=20)
überhaupt nicht	40	20	20
größtenteils nicht	0	0	0
einigermaßen	0	0	0
größtenteils	0	0	0
vollkommen	0	0	0
<b>6 Mo postop</b>	(n=30)	(n=18)	(n=12)
überhaupt nicht	3	0	3
größtenteils nicht	0	0	0
einigermaßen	6	6	0
größtenteils	12	6	6
vollkommen	9	6	3
<b>12 Mo postop</b>	(n=30)	(n=18)	(n=12)
überhaupt nicht	3	0	3
größtenteils nicht	0	0	0
einigermaßen	6	6	0
größtenteils	18	12	6
vollkommen	3	0	3

Abb. 16: Graphische Darstellung der Tab. 28 – SAQ Frage [10]: „Zufriedenheit mit diesen Schmerzen leben zu müssen“ im Verlauf der Studie und aufgeteilt in die Vergleichsgruppen



## 5. Diskussion

Während bezüglich der pathophysiologischen Hintergründe der TMLR noch eine Reihe offener und kontrovers diskutierter Fragen verbleiben, kann die klinische Effizienz jedoch anhand der bisherigen Studien einschließlich der eigenen Ergebnisse sicher nachgewiesen werden.

Die ersten klinischen Ergebnisse wurden 1983 von Mirhoseini et al. (96) veröffentlicht, der die TMLR mit einem CO<sub>2</sub>-Laser in Kombination mit einer ACB einsetzte. Es folgten Berichte von Frazier et al. (43) und Cooley et al. (27), die in ihren Studien eindeutig signifikante Verbesserungen der AP-Beschwerdesymptomatik in der CCS-Skala nachweisen konnten. In der Studie von Frazier et al. (43) wurde die TMLR als alleinige Revaskularisationsmethode bei 21 Patienten mit symptomatischer KHK, die therapierefraktär gegenüber medikamentösen und interventionellen Therapieversuchen waren, eingesetzt. Der mittlere präoperative CCS-Score aller 21 Patienten war 3,70 ( $\pm 0,7$ ). Drei Monate nach erfolgtem Eingriff betrug der mittlere CCS-Score bei 15 nachuntersuchten Patienten 2,43 ( $\pm 0,9$ ) und nach 6 Monaten 1,7 ( $\pm 0,8$ ). Fünf Patienten verstarben und zwei Patienten mussten sich einer erneuten Revaskularisations-Operation unterziehen.

Eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik konnte auch von Hovarth et al. (63) verzeichnet werden. Er berichtet von über 200 Patienten, die im Rahmen einer multizentrischen Studie an acht verschiedenen Zentren innerhalb eines durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraumes von zehn Monaten nach TMLR als alleinige Revaskularisationsmaßnahmen klinisch kontrolliert wurden. Der klinische Erfolg war definiert als Verbesserung um mind. zwei Klassen in der CCS-Klassifikation. Dies traf auf 75% der nach drei, sechs und zwölf Monaten nachuntersuchten Patienten zu. Bei 56% der Patienten fand sich auch eine signifikante Reduktion des Medikamentenbedarfs.

Eine weitere Arbeitsgruppe am Escorts Heart Institute (138) beschreibt die Ergebnisse einer Studie bei der von insgesamt 116 Patienten 104 in Kombination mit einer ACB-Op behandelt wurden. Präoperativ waren 53% der Patienten der CCS-

Klasse III und 24% der Klasse IV zugeordnet worden. Am Ende des Untersuchungszeitraums von 12 Monaten gaben 91,6% der Patienten keine AP-Beschwerden mehr an.

In einer deutschen Studie untersuchten Moosdorf et al. (105) 134 Patienten, von denen 67 in Kombination mit einer gleichzeitigen Bypass-Anlage behandelt wurden. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten zeigte sich eine deutliche Verbesserung der AP-Symptomatik (CCS-Klassifikation) und der Belastbarkeit (NYHA-Klassifikation) um mind. zwei Klassen. Nach sechs Monaten fanden sich in der reinen TMLR-Gruppe 46% in den CCS-Klassen I und II und 54% in der CCS-Klasse III, während vor den Eingriffen je 50% den CCS-Klassen III und IV zugeordnet wurden. Nach kombinierten Eingriffen (TMLR+ACB) waren 56% der Patienten den CCS-Klassen I und II zuzuordnen, 33% der Klasse III und nur noch 11% der Klasse IV. Dies stellte eine deutliche Verbesserung zu präoperativ dar, wo 61% der CCS-Klasse III und 39% der Klasse IV zuzordnen waren. Es zeigte sich somit eine deutliche Besserung.

Nägele et al. (108, 109) berichten bei einer Gruppe von 19 Patienten von einem mittleren CCS-Score von 2,6 im Vergleich zu einem initialen Score von 3,3 im 3-Jahres-Follow-up. Andere Studien (85, 140) berichten sogar von einer sofortigen Verbesserung der CCS-Klasse beginnend in der frühen postoperativen Phase, während der Großteil der Arbeitsgruppen (2, 24, 27, 30, 34, 43, 46, 63, 64, 88, 90, 94, 124) eher eine allmähliche Verbesserung der AP-Klassifikation und Exercise-Toleranz beschreibt.

Weitere Arbeitsgruppen berichten nicht nur von einer Besserung der klinischen Symptomatik nach einer TMLR-Behandlung, sondern auch von einer Steigerung der körperlichen Belastbarkeit (2, 24, 27, 30, 43, 46, 94, 124, 140), einem verminderten Bedarf antianginöser Medikamente (30, 63, 64, 88, 124), einer verminderte Anzahl von Krankenhausaufenthalten auf Grund einer instabilen AP-Symptomatik (63, 64, 82, 88, 94, 124), sowie von einer verbesserten Lebensqualität (64, 88, 140). Diese eindeutigen Ergebnisse führten auch zu der Zustimmung der FDA in den USA (9).

Neben zahlreichen Einzelstudien wurden zur TMLR zwischen 1999 und 2000 die Ergebnisse von fünf größeren kontrollierten, randomisierten Vergleichs-

untersuchungen zwischen diesem Laserverfahren und der Fortsetzung der medikamentösen Therapie publiziert (3, 23, 124, 148). Diese Studienergebnisse haben den Stellenwert des Verfahrens in der Therapie der schwersten, diffusen Koronarsklerose definiert. Alle diese Studien haben jedoch ihre spezifischen Limitationen. So war in der US-amerikanischen CO<sub>2</sub>-Laser-Multicenterstudie (44) und in der Untersuchung zum Ho:YAG-Laser (3) unter bestimmten Umständen ein cross-over aus der Medikationsgruppe in die TMLR-Gruppe erlaubt, was in der Studie von Frazier mehr als die Hälfte aller initial für eine medikamentöse Therapie randomisierten Patienten betraf und die Auswertung der Daten erheblich komplizierte.

In fast idealer Übereinstimmung konnte in diesen Studien gezeigt werden, dass die TMLR zu einem erheblichen Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms und einer gesteigerten körperlichen Belastbarkeit zumindest im ersten postoperativen Jahr führt. Kontraktilitäts- und Perfusionsveränderungen konnten bei den operierten Patienten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Jones et al. haben 1999 ebenfalls Ergebnisse einer randomisierten Studie zwischen TMLR und Fortsetzung der medikamentösen Therapie veröffentlicht. Es scheint jedoch ein Teilkollektiv der multizentrischen Ho:YAG-Laser-Studie zu behandeln (71). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms bei gleichzeitigem Anstieg der physischen Leistungsfähigkeit im ersten postoperativen Jahr ausschließlich in der TMLR-Gruppe.

2007 veröffentlichte Zhao et al. (149) eine randomisierte multizentrische Studie, in der über 6 Jahre Patienten mit instabiler AP ähnlich wie bei unserer Studie entweder in die „TMLR+ACVB-Gruppe“ oder aber in die „TMLR-Gruppe“ eingeteilt wurden. Insgesamt wurden 80 Patienten in diese Studie aufgenommen. In beiden Gruppen zeigten sich deutliche Verbesserungen in den Parametern CCS, NYHA, Belastbarkeit und LVEF. Die CCS-Klassifikation sowie die Belastbarkeit verbesserten sich in der „TMLR+ACVB-Gruppe“ signifikant stärker als in der „ACVB-Gruppe“. Ebenso waren im Verlauf weniger wieder auftretende AP-Anfälle und somit auch weniger notwendige Re-ACVB, bzw. PCI-Eingriffe zu vermerken. Insgesamt zeigte sich nach kombinierter Therapie eine deutliche Besserung der AP-Symptomatik und der

Belastbarkeit der Patienten, jedoch keine funktionielle Verbesserung im Sinne einer Steigerung der LVEF.

Ähnlich gute Ergebnisse zeigten sich in einer 2002 bearbeiteten retrospektiven Studie an der Heinrich-Heine-Universität (35). Hier wurde ein kleines Patientenkollektiv von 15 männlichen, hochsymptomatischen Patienten selektioniert, bei denen neben den präoperativen routinemäßigen kardiologischen Untersuchungen eine komplette nuklearmedizinische Diagnostik (Myokardszintigraphie und PET) vorlag. Mit diesem Verfahren war bei allen Patienten präoperativ ein „hibernierendes“ (winterschlafendes) Myokard nachgewiesen. 11 Patienten wurden TMLR+ACB operiert, die anderen 4 nur gelasert. Im Verlauf der folgenden 18 Monate zeigten sich bei allen Patienten eine signifikante Verbesserung der AP-Symptomatik (CCS-Klassifikation) und der körperlichen Belastbarkeit (NYHA-Klassifikation), sowie eine signifikante Verminderung des antianginösen Medikamentenbedarfs. Eine zwei Wochen postoperativ durchgeführte Myokardszintigraphie in SPECT-Technik zeigte eine tendenzielle Verbesserung der Perfusionverhältnisse.

Letztes Jahr veröffentlichte Qu et al. (114) ihre Ergebnisse einer 5-jahres Langzeitstudie, in der die Langzeitergebnisse einer TMLR erfaßt wurden. 94 Patienten sind ca. 5,5 Jahre nach TMLR bezüglich CCS, NYHA, Rehospitalisierung, Lebensqualität und Kaplan Maier Überlebensrate beobachtet und befragt worden. Es zeigten sich gegenüber präoperativ deutliche Verbesserungen in der Lebensqualität, der CCS-, sowie der NYHA- Einstufung. 69% der Patienten hatten eine CCS-Verbesserung um mind. eine Stufe. Die NYHA-Einstufung verbesserte sich um ca. 0,6 Stufen. Die Überlebensrate lag bei 64%.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der oben genannten Studien fand sich bei den von uns behandelten Patienten ebenfalls eine deutliche Besserung bezüglich der AP-Symptomatik (CCS-Klassifikation) und der Belastbarkeit (NYHA-Klassifikation). 6 Monate postoperativ kann man beobachten, dass sich die Probanden um mindestens eine Gradeinteilung verbesserten. 12 Monate postoperativ verbesserten sich Probanden der „ACB-Gruppe“ sogar um zwei Gradeinteilungen. Probanden der

„ACB+TMLR-Gruppe“ hingegen sind teils verbessert, teils unverändert und teils sogar verschlechtert.

Trotz der eindeutigen Resultate bezüglich der klinischen Symptomatik gestaltet sich eine sichere und objektive Quantifizierung des LASER-effekts nach wie vor schwierig. Interessant ist in diesem Zusammenhang die bereits von Moosdorf zitierte amerikanische FDA-Studie (103), in der die Veränderungen der Perfusionsdefekte in der linksventrikulären freien Wand mit der Perfusion im Bereich des unbehandelten Septums verglichen wurden. 12 Monate nach der Operation stellte sich eine signifikante Verminderung der Perfusionsdefekte in der gelaserten freien Ventrikelwand dar. Im Septum dagegen zeigte sich, besonders nach drei und sechs Monaten, eine geringe Zunahme der Defekte. Erst nach 12 Monaten wurden wieder die Ausgangswerte erreicht. In vielen Diskussionen werden diese Ergebnisse als Ausdruck einer großen Streubreite der Meßmethode gedeutet, so dass auch die nachgewiesene Perfusionsverbesserung in den gelaserten Myokardarealen innerhalb dieser Streubreite als zweifelhaft interpretiert wird. Eine verminderte Aktivitätsaufnahme im Septumbereich in Relation zu der sicher nachgewiesenen vermehrten Nuklidanreicherung in der freien Ventrikelwand scheint jedoch von vernachlässigbarer Bedeutung zu sein.

Diegeler et al. (30) zeigten bei Patienten, bei denen eine Kombination aus TMLR und CABG durchgeführt wurde, eine Perfusionsverbesserung im Bereich der Bypass-Areale, jedoch keine in den gelaserten Myokardregionen.

Dem widerspricht van der Sloot et al. (132). Dieser zeigte in seiner Studie, dass TMLR zwar die AP-Symptomatik sowie die Lebensqualität deutlich verbessert, es jedoch nicht zu einer evidierten kardialen Perfusionsverbesserung bzw. einer Steigerung der myokardialen Funktion käme.

March (89), Hattler (52) sowie Dowling (34) berichten über operative Mortalitätsraten von 27%, 16% und 12% nach TMLR bei Patienten mit instabiler AP. Hattler verglich in seiner Studie den Einfluss der TMLR bei Patienten mit instabiler Angina (n=91) mit dem bei stabiler Symptomatik (n=76). Die Mortalitätsrate in der instabilen AP-Gruppe lag niedriger als in der stabilen Gruppe

(16% vs. 3%). Die 1-Jahres-Mortalität war hingegen statistisch kaum unterschiedlich (13% vs. 11%). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Allen et al. (3), der 132 stabile Patienten mit 46 instabilen Patienten verglich. Die perioperative Mortalität (5% vs. 9%) und die 1-Jahres-Mortalität (14% vs. 9%) waren statistisch ähnlich. Beide, Hattler und Allen, berichten jedoch von einer signifikanten Verbesserung der AP-Symptomatik in der Gruppe der instabilen Patienten nach TMLR, ähnlich der stabilen Patienten.

In Hinblick auf die Mortalität und Morbidität zeigten sich auch in unseren Untersuchungen sehr gute postoperative Ergebnisse.

Ähnlich wie in unserer „ACVB+TMLR-Gruppe“ berichtet die Mehrzahl der Studiengruppen, die das Ausmaß der ergometrischen Belastbarkeit nach TMLR untersucht haben, über deren signifikanten Anstieg nach der Operation (vgl. Tab. 24). Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die aktuelle ergometrische Belastbarkeit eines Patienten zahlreichen Einflussfaktoren ausgesetzt und starken Schwankungen unterworfen ist. Teilweise wird daher sogar gefordert, den Mittelwert aus jeweils zwei Belastungsuntersuchungen zu bilden, um die Validität der Ergebnisse zu erhöhen, was jedoch die Patienten erheblich belastet und nur in wenigen Studien praktiziert wurde.

In der kontrollierten randomisierten Untersuchung von Aaberge et al. (1) fand sich nach einem Jahr eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris unter physischer Belastung in der „TMLR-Gruppe“. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme, die Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung von 1 mm sowie auf das Doppelprodukt zwischen den beiden Gruppen. Aaberge und Krabatsch (79) bemerkten, dass Angina pectoris nach TMLR nur noch selten für den Abbruch der körperlichen Belastung verantwortlich ist, Dyspnoe dagegen immer häufiger.

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Arbeitsgruppen hat Schofield (124) 1999 die Empfehlung abgeleitet, die TMLR in der Behandlung von Patienten mit schwerster diffuser Koronarsklerose nicht weiter einzusetzen, da er die erzielten Verbesserungen hinsichtlich Angina und physischer Belastbarkeit nicht für klinisch

relevant hielt. Dies hat eine lebhafte Debatte ausgelöst, in der sich zahlreiche TMLR-Zentren zu Wort meldeten und den Ansichten von Schofield et al. widersprachen oder die Wertigkeit der gesamten Studie aufgrund von methodischen Unzulänglichkeiten in Frage stellten (56, 62, 83, 93, 104).

Ebenfalls kritisch siegt Frazier et al. (45) die Nutzung von TMLR: er schätzt die TMLR in seiner Studie als sicher ein, was sie besonders im Fall von Hochrisikopatienten nützlich macht. Dazu kommt, dass die TMLR v. a. bei nicht bypassbaren oder erneut zu revaskularisierenden Patienten Nutzen und Durchblutungssteigerung findet. Ob diese Ergebnisse aber signifikant seien, dass gilt es noch zu beweisen.

Die Mehrzahl der kardiochirurgischen Zentren, die TMLR-Operationen vornehmen, stimmen hinsichtlich der Indikationen und Kontraindikationen dahingehend überein, dass es sich um eine ultima-ratio-Maßnahme für Patienten mit schwerster KHK handelt, die anderweitig nicht erfolgreich behandelt werden können. Nur in der Frühphase des klinischen Einsatzes der TMLR wurde über die Möglichkeit der Laseroperation bei frühen Formen der KHK nachgedacht (86). Lediglich in der Studie von Raffa et al. (115) finden sich 34 Patienten, bei denen primär zwar eine Indikation für eine Bypassoperation und auch günstige Anschlussverhältnisse bestanden hatten, die sich aber selbst dafür entschieden hatten, zunächst eine TMLR durchführen zu lassen. Dagegen ist die Ansicht, dass die TMLR eine Alternative zur Re-ACVB-Operation darstellen könnte, eher die Ausnahme (140).

Auch Bridges et al. (19) kommen zu dem Ergebnis, dass die TMLR nur bei richtiger Indikationsstellung für einige selektierte Patienten die richtige Therapie darstellt. So zum Beispiel als Einzeltherapie bei Patienten mit instabiler AP und als Kombinationstherapie mit ACVB für ausgewählte Patienten, die nicht durch die Bypassoperation komplett revascularisiert werden konnten. Für diese stellt die TMLR eine neue Chance zu besserer Therapie und Outcome dar.

Die Mehrheit unserer TMLR-Patienten, aber auch der anderer Arbeitsgruppen, hat sich bereits einer oder mehrerer Bypass-Operationen unterzogen. Ein auffällig hoher Anteil an Patienten, für die die TMLR der erste operative Eingriff am Herzen

darstellte (sog. „virgin cases“), findet sich hingegen mit 87.4% in der Analyse von Agarwal et al. (2), ohne dass die Ergebnisse dabei auffällig von anderen publizierten Studien abweichen würden.

In dem Maße wie Erfahrungen mit der TMLR gesammelt wurden, kristallisierten sich zunächst auf rein empirischer Basis einzelne Subgruppen heraus, für die der Eingriff mit einer hohen Gefährdung bzw. geringeren Erfolgsaussichten verbunden ist. So gilt in letzter Zeit das Vorliegen von instabiler Angina pectoris in vielen TMLR-Zentren als Kontraindikation für den Eingriff, wobei dieser Zustand von den einzelnen Gruppen unterschiedlich definiert wird. Als Argument gegen eine TMLR bei den betroffenen Patienten wird zumeist die erfahrungsgemäß hohe Morbidität und Mortalität in dieser Subgruppe angeführt. Möglicherweise spielt dabei auch eine Rolle, dass einige diskutierte Effekte der TMLR wie die Induktion einer Neoangiogenese erst nach einigen Wochen wirksam werden.

Auch Hattler et al. (52) haben die TMLR bei Patienten mit instabiler Angina pectoris eingesetzt. Sie definierten diesen Zustand als dreimaliges Fehlschlagen des Versuches, Patienten mit Ruheangina von einer intravenösen antianginösen Medikation zu entwöhnen. Die perioperative Sterblichkeit betrug bei diesen Patienten 16% im Vergleich zu 3% bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, wohingegen sich weder die Erfolgsrate der TMLR hinsichtlich einer symptomatischen Verbesserung der Patienten, die in beiden Gruppen signifikant war, noch die 1-Jahressterblichkeit zwischen beiden Gruppen unterschied.

Einen ausschließlichen Ischämienachweis im Interventrikularseptum würden wir als relative Kontraindikation für eine TMLR betrachten, da es insbesondere mit dem CO<sub>2</sub>-Laser nicht ohne weiteres möglich ist, Kanäle im Septum anzulegen. Maass et al. (86) berichteten über die TMLR des Ventrikelseptums bei 5 Patienten. In zwei Fällen erfolgte die Laserbehandlung während einer gleichzeitig erfolgten Aneurysmektomie, zweimal über die Trikuspidalklappe nach Inzision des rechten Vorhofs und einmal anteroseptal durch Anpressen des rechten oder linken Ventrikels (86).

Sehr häufig besteht bei den Patienten mit diffuser koronarer Herzerkrankung noch die Möglichkeit, ein oder mehrere stenosierte Gefäße mit Bypass-Grafts zu revaskularisieren. In der Literatur finden sich daher zahlreiche Berichte über eine solche Kombinationsoperation aus ACVB und TMLR (5, 18, 30, 70, 129, 135-138, 140), die zumeist aus methodischen Gründen nicht zwischen TMLR-Effekten und ACVB-Effekten differenzieren konnten. Es liegen hingegen bislang nur wenige kontrollierte, randomisierte Studien zu einem möglichen Effekt einer adjuvanten TMLR vor.

Allen et al. (5) publizierten im Jahre 2000 die Ergebnisse einer größeren US-amerikanischen Multicenterstudie, bei der 263 Patienten, bei denen absehbar war, dass sie in mindestens einem Gefäßgebiet nicht mit Bypass-Grafts revaskularisiert werden können. Diese Patienten wurden dann randomisiert entweder einer „ACVB-Gruppe“ mit unvollständigem Revaskularisationsergebnis oder einer „ACVB+TMLR-Gruppe“ zugewiesen. Die adjuvante TMLR erfolgte dabei mit einem Ho:YAG-Laser. Die perioperative Sterblichkeit war in der „ACVB-Gruppe“ mit 7.6% signifikant höher als in der „ACVB+TMLR-Gruppe“. Auch benötigten letztere Patienten signifikant weniger Inotropika-Unterstützung und tendenziell seltener eine intraaortale Ballonpumpe. Die Autoren werteten dies als Hinweis auf einen Blutfluss durch die offenen Laserkanäle, der selbst im Falle einer späteren Okklusion zumindest in den ersten Tagen nach TMLR existent sein soll. Als Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse hatten die Patienten, die unvollständig revaskularisiert wurden und keine adjuvante TMLR erhielten gegenüber den kombiniert operierten Patienten ein 2,2-fach höheres Risiko, nach 12 Monaten verstorben zu sein, einen MI erlitten zu haben oder an Angina der CCS-Klasse III oder IV zu leiden. Die physische Leistungsfähigkeit stieg postoperativ in beiden Subgruppen signifikant an, während die mittlere CCS-Klasse in der „ACVB+TMLR-Gruppe“ nach 12 Monaten tendenziell niedriger war als in der ACVB-Gruppe (5).

Interessanterweise sah die Arbeitsgruppe des Bodensee-Herzzentrums in Kreuzlingen, die in Europa wohl über die umfangreichste Erfahrung mit der TMLR verfügt, bereits 1997 in der Gruppe der kombiniert operierten Patienten eine höhere perioperative Sterblichkeit als nach isolierter TMLR (11.8% vs. 9.7%) (140).

Eine ähnliche Studie wie wir führten auch Berishvili et al. (15) durch: es wurden zwei Studiengruppen („CABG- Gruppe“ und „CABG+TMLR-Gruppe“) über 5 Jahre nachuntersucht und miteinander verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede v.a. in der Perfusion des Myokards, in der Kontraktibilität des Herzens, in der physischen Belastbarkeit der Patienten, sowie deren Einstufung in die CCS-Klassifikation. Die Lebensqualität besserte sich maßgeblich und der notwendige Einsatz von Nitrateinnahme konnte gesenkt werden.

Ebenso führten Allen et al. (6) eine 5-Jahres-Studie durch. Hier wurde jedoch nicht TMLR im Vergleich zur Kombination mit CABG untersucht, sondern TMLR im Vergleich mit medikamentös therapierten Patienten. Es ging ausschließlich um Angina Klasse IV Patienten, die für alle anderen Therapiemöglichkeiten einer KHK bzw. AP kontraindiziert waren. Hierbei zeigte sich, dass eine deutlich größere Menge an Patienten aus der gelaserten Gruppe eine Besserung von 2 und mehr Angina pectoris Klassifikationsstufen erfuhren. Die Überlebensrate, gemessen im Kaplan Meier Index, zeigte einen signifikanten Unterschied von 10% zwischen den Gruppen (65%vs. 55%) zu Gunsten der gelaserten Patienten.

2007 versuchten Banerjee et al. (10) den verzögerten Effekt der TMLR auf die Nozizeptoren des Herzens zu bemessen. Dafür wurden zwei Gruppen mit je 17 Patienten einen Monat postoperativ miteinander verglichen: eine Gruppe bekam TMLR. Zusätzlich wurden intraoperativ die sinoaortischen sympathischen Fasern durchtrennt, sowie eine Vagotomie durchgeführt. Man wollte den Effektunterschied zwischen intrakoronar verabreichtem Bradikinin und iatrogen gesetzten transmuralen myokardialen Ischämien in Bezug auf die sympathischen Afferenzen vergleichen. Hierbei zeigte sich, dass die gelaserte Vorderwand ebenso wie die ungelaserte Hinterwand bei Ableitung der renalen sympathischen Fasern Impulse gleicher Intensität ableitbar waren. Zudem zeigte sich pathologisch, dass sowohl die Zellen in unmittelbarer Nähe des gelaserten Kanals, sowie in dessen Ferne, die Nervenzellen intakt waren. Dieser Befund widerspricht einer der Wirkungshypothesen der TMLR, nach der die Besserung der AP-Symptomatik auf Zerstörung und somit einer Denervierung der sympathischen Fasern durch den Laser beruht.

Eine weitere Studie hat versucht eine der anderen Wirkungshypothesen der TMLR nachzuweisen. 2005 untersuchten Hanjo et al. (61) die Hypothese, dass TMLR die Myokardperfusion verbessern würde. Dazu wurden in 6 zuvor nicht ischämischen Kaninchenherzen linksventrikulär Laserkanäle mit Holmium:YAG –Laser apliziert. Nach 8 Wochen hat man dann  $^3\text{H}$ -markiertes Demethylimipramin ( $^3\text{H}$ ]DMI) in den linken Vorhof injiziert. Digital Radiographisch wurden die Dichteanreicherungen im Kanal, in dessen Umgebung und in einem Testbereich gemessen. Dabei zeigte sich in der Umgebung des Kanals eine deutliche Abgrenzung zu den anderen Messpunkten: Dichtekonzentrationen waren hier stärker, der Koeffizient aus den Flussvariationen deutlich niedriger. Transmural zeigten sich dagegen in allen 3 Messbereichen keinerlei Unterschiede im Fluss, weswegen man von einem möglichen Remodeling der Mikrozirkulation und mit daraus folgender besserer Sauerstoffversorgung bzw. Oxygenierung des Myokards nach TMLR ausgeht.

Auch mit anderen kardialen Eingriffen als die ACVB ist die TMLR bereits kombiniert worden. So berichten Hughes et al. (67) über einen Patienten, bei dem sie über eine linke laterale Thorakotomie nach femoro-femoralem Anschluss der Herz-Lungenmaschine und systemischer Hypothermie von  $26\text{ }^\circ\text{C}$  bei Kammerflimmern die Mitralklappe ersetzten und anschließend eine TMLR der Posterolateralwand des linken Ventrikels vornahmen. Kalangos et al. (72) kombinierten eine TMLR mit einer partiellen Resektion des linken Ventrikels nach Batista bei einem Patienten im Endstadium der ischämischen Kardiomyopathie. Da sie postoperativ ein Verschwinden szintigraphischer Perfusionsdefekte und eine verbesserte systolische Ventrikelfunktion feststellten, halten sie einen solchen Kombinationseingriff bei der beschriebenen Patientengruppe für durchaus indiziert.

Daneben gibt es Berichte über Behandlungsstrategien, die eine PTCA gefolgt von einer chirurgischen TMLR umfassen (131). Insbesondere die PMR wird allerdings ohnehin sehr häufig mit einer PTCA kombiniert.

Iskandrian et al. (70) haben  $^{99\text{m}}$  Tc-Sestamibi-Szintigraphiebefunde eines Patienten publiziert, der bei koronarer Dreifäßerkrankung neben Bypass-Grafts auf den RIVA, den Diagonalast und einen Marginalast bei geringem distalen Runoff der RCA eine TMLR der linksventrikulären Hinterwand erhielt. Postoperativ war der

Patient nicht nur anginafrei und physisch signifikant stärker belastbar, sondern er zeigte auch einen vollkommen normalisierten Szintigraphiebefund, der präoperativ noch extensive Perfusionsdefekte in allen linksventrikulären Myokardarealen zeigte. Einen wirklichen Beweis, welchen Anteil daran die durchgeführte TMLR hatte, bleiben die Autoren jedoch schuldig.

Aktuellste Kombinationsmöglichkeiten sind TMLR+Stammzelltransplantation. Bereits 2004 erzielten Klein et al. (77) bemerkenswerte Erfolge an der Universität Düsseldorf. Anhand von 2 Fällen konnten Sie signifikante Wandbeweglichkeitsverbesserungen darstellen, nachdem die Patienten erstmals einer kombinierten Therapie aus TMLR und AC103+ Stammzellen unterzogen wurden. Getriggert durch die lokale inflammatorische Wirkung der TMLR, werden die Stammzellen zum Myokard gelockt und dort zur Differenzierung und Angiogenese angeregt.

2005 folgte Gowdak et al. (47) mit ähnlich durchschlagendem Erfolg bei einem 74-jährigen Patienten mit instabiler AP, der zusätzlich zur TMLR mit autologen Stammzellen therapiert wurde. Intraoperativ wurden 11 Laserkanäle gesetzt und anschließend ca. 5 ml ( $21,5 \times 10^6$ ) Zellen enthaltend) multifokal injiziert. Präoperativ zeigte sich in der kardialen Magnetresonanztomographie eine deutlich verminderte linksventrikuläre systolische Funktion sowie ein Ischämieareal. In der 6 Monate postoperativen Kontrolle zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Perfusionsdefekts sowie der linksventrikulären Kontraktilität.

Im letzten Jahr veröffentlichte die selbe Gruppe unter Gowdak (48) nun eine Studie mit Patienten, die an instabiler AP litten und auf Grund dieser für herkömmliche Therapien kontraindiziert waren. Alle 8 Patienten bekamen eine TMLR mit anschließenden multiplen Injektionen von zuvor gewonnenen und zentrifugierten autologen Stammzellen, die ins ischämische Myokard injiziert wurden. Postoperativ war nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik darstellbar. V.a. die AP-Klassifikation hatte sich um  $2,2 (\pm 0,2)$  Stufen verbessert.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in der Studie von Tse et al. (139). Hier werden die eine Gruppe von Patienten mit Katheter basiert perkutan gelasert, die andere Gruppe bekommt autologe präoperativ aufgearbeitete Stammzellen infiltriert. In der NYHA-

klassifikationseinteilung sowie der Frequenz neuauftretender AP-Anfälle, verbessern sich beide Gruppen im 3- und 6-Monats-Followup signifikant zu präoperativ, jedoch nicht im Ergebnis zu einander. Erst nach 18 Monaten stellt sich ein deutlicher Unterschied heraus: Die guten Resultate persistieren nur in der Stammzell-Gruppe. Diese Methode stellt sich hier somit als langfristig effizienter dar.

Die Auswertung unserer LASSO-Studie gibt Anlass dazu, dass eine zusätzliche TMLR im Rahmen von Bypassoperationen, die zu einer unvollständigen Revaskularisation des Herzens führen, zumindest vorübergehend sinnvoll und für den Patienten vorteilhaft ist. In der Literatur gibt es bislang nur wenigen Daten, die einen solchen Vorteil zu belegen scheinen.

Es bleibt daher die Frage offen, inwiefern durch deutlich engere Einschlusskriterien die TMLR einem Teil der Patienten vorenthalten wird, die möglicherweise von ihr profitieren können. Wichtig für den Erfolg der Therapie ist nicht per se das Vorhandensein einer stabilen AP oder eine noch ausreichende Venrikelfunktion, sondern der präoperative Nachweis einer chronischen Ischämie im Sinne eines hibernierenden Myokards mit ausgedehnter Kollateralenbildung, so dass mit einer Verbesserung der Durchblutung auch eine Regeneration des noch vitalen Myokards zu erwarten ist. Kritisch sollte die Indikation dennoch bei Patienten mit einer instabilen AP oder einem Präinfarktsyndrom gestellt werden. Bei diesen Patienten kann der operative Eingriff selbst aufgrund des Operationstraumas und eines konsekutiven Myokardödems primär zu einer weiteren kardialen Verschlechterung führen. Im Gegensatz zu direkten Revaskularisationsverfahren kann zudem nicht mit einer unmittelbaren Verbesserung der myokardialen Durchblutung in signifikantem Ausmaß gerechnet werden.

Dem gegenüber steht bei vielen dieser Patienten eine deutlich erhöhte Morbidität aufgrund teilweise schon präoperativ bestehender Begleiterkrankungen, die zu einem erschweren, prolongierten oder sogar letalem postoperativen Verlauf führen können. Zum anderen müssen Mortalität und Morbidität dieser Eingriffe in Vergleich zu bisher erhobenen Daten unter maximaler antianginöser Therapie gesetzt werden. Dabei müssen zukünftige Studien zum einen darauf abzielen, objektivable Befunde zu sichern, die neben den zweifellos in allen klinischen Berichten

dargestellten Verbesserungen der klinischen Symptomatik auch messbare, objektive Fakten enthalten. Es müssen hierbei noch weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden, um sichere Indikationskriterien zu erfüllen.

## 6. Fazit

Trotz der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte in der Behandlung der KHK durch sowohl medikamentöse als auch interventionelle (PTCA) und chirurgische Maßnahmen (ACB), verbleibt weiterhin eine Gruppe symptomatischer und aufgrund diffusester Veränderungen inoperabler Patienten, für die nach alternativen Therapieverfahren gesucht werden muss.

Als eine derartige Möglichkeit stellt sich in der letzten Zeit die TMLR dar, die mit Hilfe transmuraler Kanäle die regionale myokardiale Blutversorgung unabhängig vom Koronararteriensystem gewährleisten soll. Während internationale Arbeitsgruppen übereinstimmend von einer eindeutigen Verbesserung der klinischen Symptomatik berichten, ist der genaue Wirkmechanismus der TMLR-Methode bisher noch nicht eindeutig geklärt.

Im Rahmen dieser Arbeit soll bezüglich der Indikation der TMLR eine erneute klinische Validierung erarbeitet werden und die subjektiven vs. objektiven Messparameter des Befindens des Patienten herausarbeiten. Die Frage ist, ob es den Patienten postoperativ empfunden besser geht und/oder anhand von besseren Werten dies nachzuweisen ist. Im Rahmen einer randomisierten Langzeitstudie wurden daher in der Klinik für Herzthoraxchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40 hochsymptomatische Patienten (33 Männer und 7 Frauen) mit der Indikation zur zwingend notwendigen Koronarrevaskularisierung und dem Nachweis, dass nicht alle bypasspflichtigen, stenosierten Gefäße auch bypassfähig sind, in die LASSO-Studie aufgenommen. Insgesamt wurden 20 der 40 Probanden im Anschluss an die stattgehabte ACB-Operation zusätzlich gelasert. Die anderen 20 unterzogen sich einer isolierten ACB-Operation. Nicht zu bypassende Gefäße blieben dabei unbehandelt.

Im Verlauf der 6 Monate postoperativ zeigte sich bei allen Probanden eine deutliche Besserung der AP-Symptomatik (CCS-Klassifikation) und der körperlichen Belastbarkeit (NYHA-Klassifikation), sowie des subjektiven Empfindens der Lebensqualität. Hierbei ist jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den

Vergleichsgruppen zu beobachten. Häufig geht es den Probanden der „ACB+TMLR-Gruppe“ nach 6 Monaten im Vergleich zur „ACB-Gruppen“ ein wenig besser, was sich jedoch bis zu der Nachuntersuchung nach 12 Monaten wieder angeglichen hat. Allen ging es jedoch auch im Verlauf besser als präoperativ.

Diese Befunde sprechen in Übereinstimmung mit internationalen Studien für eine klinische Effizienz dieser Therapie innerhalb einer Gruppe schwerstkranker Patienten, v.a. wenn ggf. keine ACB-Operation möglich sein sollte, so kann die TMLR zumindest helfen. Die TMLR sollte jedoch nicht einer ACB-Operation vorgezogen werden. Anhand von weiteren prospektiven randomisierten Studien an noch größeren Patientenkollektiven muss in Zukunft die Funktion und Validität dieser Methode in der Behandlung der terminalen KHK weiter untersucht werden. Ebenso sollten Kombinationsmöglichkeiten mit Stammzelltherapien weiter verfolgt und kontrolliert werden, da sie bisher vielversprechende Ergebnisse in der Therapie der KHK aufweisen.

## 7. Anhang

Abb. 17: Seattle Angina Fragebogen – Seite 1

**Lasso-CABG-Trial**

Patienteninitialen: \_\_\_ / \_\_\_      Geburtsdatum: \_\_\_ / \_\_\_ / 19 \_\_\_

Patientennummer: \_\_\_ / \_\_\_

Datum an dem der Bogen ausgefüllt wurde: \_\_\_ / \_\_\_ / 200\_\_

Vor-OP      Nachsorge:  6 Monate  12 Monate  24 Monate  36 Monate

*Seattle Angina pectoris Fragebogen*

1. Im folgenden finden Sie eine Liste von Tätigkeiten, die man im Laufe der Woche oft ausführt. Obwohl es für Menschen mit mehreren gesundheitlichen Problemen manchmal schwierig ist, zu entscheiden, wodurch eine Einschränkung verursacht wird, möchten wir Sie bitten, die unten aufgeführten Tätigkeiten durchzugehen und anzugeben, wie sehr Sie durch Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris in den vergangenen 4 Wochen eingeschränkt wurden.

Kreuzen Sie bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen an

Tätigkeit	Sehr eingeschränkt	Ziemlich eingeschränkt	Mäßig eingeschränkt	Ein wenig eingeschränkt	Überhaupt nicht eingeschränkt	Aus anderen Gründen eingeschränkt oder nicht ausgeführt
Sich anziehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Im Hause auf ebenem Boden gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duschen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bergauf gehen oder einen Treppenabsatz steigen, ohne Halt zu machen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gartenarbeit, Staubsaugen oder Einkaufstaschen tragen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehr als 100 m in zügigem Tempo gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Laufen oder Joggen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1      © Copyright 1992, John Spertus, MD, MPH,  
Section of Cardiology, University of Missouri, Kansas City, 2301  
Holmes Street, Kansas City, MO 64108, USA.

Abb. 18: Seattle Angina Fragebogen – Seite 2

Tätigkeit	Sehr eingeschränkt	Ziemlich eingeschränkt	Mäßig eingeschränkt	Ein wenig eingeschränkt	Überhaupt nicht eingeschränkt	Aus anderen Gründen eingeschränkt oder nicht ausgeführt
Schwere Dinge wie z.B. Möbel heben oder bewegen oder Kinder hochheben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anstrengenden Sport treiben (z.B. Schwimmen, Tennis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Verglichen mit vor 4 Wochen, wie oft haben Sie Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris wenn Sie die für Sie anstrengendsten Tätigkeiten ausführen?

Ich habe Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris...

Viel öfter	Erwas öfter	Ungefähr gleich oft	Erwas seltener	Viel seltener
<input type="radio"/>				

3. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen im Durchschnitt Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris?

Ich hatte Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris...

4 mal am Tag oder häufiger	1-3 mal am Tag	3 mal pro Woche oder häufiger, aber nicht jeden Tag	1-2 mal in der Woche	Weniger als 1mal in der Woche	Nicht in den vergangenen 4 Wochen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Wie oft mußten Sie in den vergangenen 4 Wochen im Durchschnitt Nitroglycerin (Tabletten, -spray) nehmen, weil Sie Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris hatten?

Ich mußte Nitroglycerin ... nehmen

4 mal am Tag oder häufiger	1-3 mal am Tag	3 mal in der Woche oder häufiger, aber nicht jeden Tag	1-2 mal in der Woche	Weniger als 1mal in der Woche	Nicht in den vergangenen 4 Wochen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Wie lästig ist es Ihnen, Ihre Medikamente gegen Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris, wie verschrieben einzunehmen?

Sehr lästig	Ziemlich lästig	Mäßig lästig	Ein wenig lästig	Überhaupt nicht lästig	Mein Arzt hat mir keine Medikamente verschrieben
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				

2

© Copyright 1992, John Spertus, MD, MPH,  
Section of Cardiology, University of Missouri, Kansas City, 2301  
Holmes Street, Kansas City, MO 64108, USA.

Abb. 19: Seattle Angina Fragebogen – Seite 3

6. Wie überzeugt sind Sie davon, daß alles getan wird, was möglich ist, um Ihre Schmerzen in der Brust, Ihr Engegefühl in der Brust oder Ihre Anfälle von Angina pectoris zu behandeln?

Überhaupt nicht überzeugt	Größtenteils nicht überzeugt	Einigermaßen überzeugt	Größtenteils überzeugt	Vollkommen überzeugt
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Wie zufrieden sind Sie mit den Erläuterungen, die Ihr Arzt Ihnen zu Ihren Schmerzen in der Brust, Ihrem Engegefühl in der Brust oder Ihren Anfällen von Angina pectoris gegeben hat?

Überhaupt nicht zufrieden	Größtenteils nicht zufrieden	Einigermaßen zufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Wie zufrieden sind Sie insgesamt mit der derzeitigen Behandlung Ihrer Schmerzen in der Brust, Ihres Engegefühls in der Brust oder Ihrer Anfälle von Angina pectoris?

Überhaupt nicht zufrieden	Größtenteils nicht zufrieden	Einigermaßen zufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. Wie sehr haben Ihre Schmerzen in der Brust, Ihr Engegefühl in der Brust oder Ihre Anfälle von Angina pectoris in den vergangenen 4 Wochen Ihre Lebensfreude eingeschränkt?

Es hat meine Lebensfreude stark eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude ziemlich eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude etwas eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude kaum eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude überhaupt nicht eingeschränkt
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Wie zufrieden wären Sie, wenn Sie in Ihrem weiteren Leben mit Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfällen von Angina pectoris, so wie es jetzt ist, leben müßten?

Überhaupt nicht zufrieden	Größtenteils nicht zufrieden	Einigermaßen zufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Wie oft denken Sie daran oder machen Sie sich Sorgen darüber, daß Sie einen Herzinfarkt bekommen oder plötzlich sterben könnten?

Ich denke ununterbrochen daran oder mache mir ununterbrochen Sorgen	Ich denke oft daran oder mache mir oft Sorgen	Ich denke gelegentlich daran oder mache mir gelegentlich Sorgen	Ich denke selten daran oder mache mir selten Sorgen	Ich denke nie daran oder mache mir nie Sorgen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3 © Copyright 1992, John Spertus, MD, MPH,  
Section of Cardiology, University of Missouri, Kansas City, 2301  
Holmes Street, Kansas City, MO 64108, USA.

Abb. 20: Ausrechnungsverfahren des Body Mass Index (BMI)

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht}}{(\text{Körpergröße in } m)^2} \left[ \frac{kg}{m^2} \right]$$

Tab. 29: Body Mass Index – Klassifikation (BMI)

Klassifikation	M	W
<b>untergewichtig</b>	<20	<19
<b>normalgewichtig</b>	20-25	19-24
<b>übergewichtig</b>	25-30	24-30
<b>adipös</b>	30-40	30-40
<b>massiv adipös</b>	>40	>40

© nach DGE, Ernährungsbericht 1992

## 8. Literaturverzeichnis

- (1) AABERGE, L., ROOTWELT, K., BLOMHOFF, S., SAATVEDT, K., ABDELNOOR, M. FORFANG, K. (2002). Continued symptomatic improvement three to five years after transmyocardial revascularization with CO(2) laser: a late clinical follow-up of the Norwegian Randomized trial with transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol*; 5:15; 39(10):1588-93.
- (2) AGARWAL, R., AJIT, M., KURIAN, V., RAJAN, S., ARUMUGAM, S., CHERIAN, K. (1999). Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow up. *Ann Thorac Surg*; 67:432-436.
- (3) ALLEN, K., DOWLING, R., FUDGE, T., SCHOETTLE, G., SELINGER, S., GANGAHAR, D., et al. (1999). Comparison transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med*; 341:1029-1036.
- (4) ALLEN, K., SHAAR, C. (2000). Transmyocardial laser revascularization: surgical experience overview. *Semin Intervent Cardiol*; (5): 75-81.
- (5) ALLEN, K.B., DOWLING, R.D., DEL ROSSI, A.J., REALYVASWQUES, F., LEFRAK, E.A., PFEFFER, T.A., FUDGE, T.L., MOSTOVYCH, M., SCHUCH, D., SZENTPETERY, S., SHAAR, C.J. (2000). Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 119:540-549.
- (6) ALLEN, K.B., DOWLING, R.D., ANGELL, W.W., GANGAHAR, D.M., FUDGE, T.L., RICHENBACHER, W., SELINGER, S.L., PETRACEK, M.R., MURPHY, D. (2005). Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg*; 79(6):2200. Author reply 2200-2201.
- (7) Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) (2004). Koronare Herzkrankheit: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (1.Aufl.). ([http://www.akdae.de/35/76\\_KHK\\_2004\\_1Auflage.pdf](http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf)) (17.06.07)
- (8) AUER, J., BERENT, R., MAURER, E., MAYER, H., WEBER, T., EBER, B. (2001). Akute Koronarsynndrome- ein Update; Teil I&II. *Herz*; 26:99-118.
- (9) AULT, A. (1998). FDA backs heart laser for angina. *Lancet*; 351:1340.
- (10) BANERJEE, D.D., QUINN, M.S., MOHANTY, L.B., MINISI, A.J. (2007). Failure of chronic transmyocardial laser revascularization to alter cardiac nociceptive reflexes: implications for the treatment of angina pectoris. *Lasers Med Sci*; Jun2.
- (11) BAUMGARTNER, F., GHEISSARIE, A., CAPOUYA, E., PANAGIOTIDES, G., KATOUZIAN, A., YOKOYAMA, T. (1999). Technical Aspects of Total Revascularization in Off-Pump Coronary Bypass Via Sternotomy Approach. *Ann Thorac Surg*; 67:1653-8.
- (12) BDI-Rundschreiben: *Internationales Symposium „Crossing Boundaries in Treating Atherosclerosis“*, Florenz, 17.-18. April 1998 (1998). Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; 8/9-98:1f.
- (13) BECK, C. (1935). The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg*; 102:801-813.
- (14) BECK, C., TICHY, V. (1935). The production of collateral circulation of the heart. An experimental study. *Am Heart J*; 10:849-873.
- (15) BERISHVILI, I.I., SIGAEV, I.I. BOKERIIA, L.A. (2005). Transmyocardial laser revascularization of the myocardium. *Vestn Ross Akad Med Nauk*; 4:58-65.

- (16) BÖTTCHER, W., MERKLE, F., WEITKEMPER, H.-H. (2003). Historische Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses von der Idee bis zur klinischen Anwendung. Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V.. *Kardiotechnik*; 2.
- (17) BOKISCH, A., DARIUS, H., HEUSCH, G., HORT, W., EYER, J., et. al (2000). Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. In: Erdmann, E., editor. *Klinische Kardiologie*. Springer Verlag, Berlin; 295-326.
- (18) BORTOLOTTI, U., MILANO, A., PRATALI, S., DE CARLO, M. (1999). Simultaneous coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization through a small left thoracotomy. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*; 47:389-390.
- (19) BRIDGES, C.R., HORVATH, K.A., NUGENT, W.C., SHAHIAN, D.M., HAAN, C.K., SHEMIN, R.J., ALLEN, K.B., EDWARDS, F.H. (2004). The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg*; 77(4):1140-1141.
- (20) BUDDE, T., WICHTER, T., BREITHARDT, G. (2001). Herzinsuffizienz. In: Greten, H., Schettler, G. *Innere Medizin – Verstehen, Lernen, Anwenden*. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 92.
- (21) BUDDE, T., WICHTER, T., BREITHARDT, G. (2001). Herzinsuffizienz. In: Greten, H., Schettler, G. *Innere Medizin – Verstehen, Lernen, Anwenden*. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 94.
- (22) BUDDE, T., WICHTER, T., BREITHARDT, G. (2001). Herzinsuffizienz. In: Greten, H., Schettler, G. *Innere Medizin – Verstehen, Lernen, Anwenden*. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 95.
- (23) BURKHOFF, D., SCHMIDT, S., SCHULMAN, S., MYERS, J., RESAR, J., BECKER, L., et al. (1999). Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapie for treatment of refractory angina pectoris: A prospective randomised trial. *Lancet*; 354:885-890.
- (24) BURNS, S., SHARPLES, L.D., TAIT, S., CAINE, N., WALLWORK, J., SCHOFIELD, P.M. (1999). The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J*; 20:31-37.
- (25) CAMPEAU, L. (1996). Grading of angina pectoris. *Circulation*; 54:522-523.
- (26) CAMPEAU, L. (2002). The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*; 18:371-379.
- (27) COOLEY, D., FRAZIER, O.H., KARIPASAOGLU, K.A. (1996). Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month-follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 111:791-199.
- (28) CREW, J. (1991). Transmyocardial revascularization by CO<sub>2</sub>-laser. *Surg Technol Intern*; 1:236-8.
- (29) DECKELBAUM, L. (1994). Cardiovascular application of laser technology. *Laser Surg Med*; 15:315-341.
- (30) DIEGELER, A., SCHNEIDER, J., LAUER, B., MOHR, F.W., KLUGE, R. (1998). Transmyocardial laser revascularization using the Holium-YAG laser for treatment of end stage coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*; 13(4):392-397.
- (31) DILL, T., HAMM, W. (1997). Rotablation: Technik, Indikation, Ergebnisse. *Herz*; 22(6):291-8.

- (32) DILL, T., DIETZ, U., HAMM, W., KÜCHLER, R., RUPPRECHT, H., HAUDE, M., et al. (2000). A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J*; 21:1759-66.
- (33) DONGES, A. (2000). *Physikalische Grundlagen der Lasertechnik*. 2. Aufl. Heidelberg: Hüthig Verlag.
- (34) DOWLING, R., PETRACEK, M., SELINGER, S., ALLEN, K. (1998). Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation*; 98:II 73-II 76.
- (35) EFFLER, D., SONES, M., GROVES, L., SUAREZ, E. (1965). Myocardial revascularization by Vineberg's internal mammary implant-evaluation of postoperative results. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 50:1927-33.
- (36) EMAMI, M. (2002). Transmyokardiale LASER Revaskularisation (TMLR) – Indikation und klinische Ergebnisse unter Berücksichtigung nuklearmedizinischer Parameter.
- (37) ESHAGHIAN, S., HORWICH, T.B., FONAROW, G.C. (2006). An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J*; 151:91.
- (38) FAVALORO, R.G. (1968). Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: Operative technique. *Ann Thorac Surg*; 5:334-9.
- (39) FAVALORO, R.G., EFFLER, D.B., GROVES, L.K., FERGUSSEN, D.J.G., KIZADA, J.S. (1968). Double Internal Mammary Artery-Myocardial Implantation. *Circulation*; 37:549.
- (40) FISCHER, H.W., ALBERT, H., RIKER, W.L., POTTS, W.J. (1952). Successful experimental maintenance of life by homologous lungs and mechanical heart. *Annals of Surgery*; 136:475-484.
- (41) FISCHER, J. (1998). The History of Transmyocardial Revascularization. In: Klein, M., et al., editors. *TMLR Management of Coronary Artery Diseases*. Berlin: Springer Verlag; 111-121.
- (42) Framingham Heart Study: Profile of the Framingham Heart Study (2006). ([www.framingham.com/heart/profile.htm](http://www.framingham.com/heart/profile.htm)) (08.05.2007)
- (43) FRAZIER, O.H., COOLEY, D., et al. (1995). Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation*; 92(Suppl.II):II 58-II 65.
- (44) FRAZIER, O.H., MARCH, R.J., HORVATH, K.A. (1999). Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*; 341:1021-1028.
- (45) FRAZIER, O.H., TUZUN, E., EICHSTADT, H., BOYCE, S.W., LANSING, A.M., MARCH, R.J., SARTORI, M., KADIPASAOGLU, K.A. (2004). Transmyocardial laser revascularisation as an adjunct to coronary artery bypass grafting: a randomized, multicenter study with 4-year follow-up. *Tex Heart Inst J*; 31(3):231-239.
- (46) GASSLER, N., STUBBE, H. (1997). Clinical data and histological features of transmyocardial revascularization with CO<sub>2</sub> laser. *Eur J Cardiothorac Surg*; 12:25-30.
- (47) GOWDAK, L.H., SCHETTERT, I.T., ROCHITTE, C.E., LISBOA, L.A., DALLAN, L.A., CÉSAR, L.A., KRIEGER, J.E., RAMIRES, J.A., OLIVEIRA, S.A. (2005). Cell therapy plus transmyocardial laser revascularization for refractory angina. *Ann Thorac Surg*; 80(2):712-714.

- (48) GOWDAK, L.H., SCHETTERT, I.T., ROCHITTE, C.E., RIENZO, M., LISBOA, L.A., DALLAN, L.A., CESAR, L.A., KRIEGER, J.E., RAMIRES, J.A., DE OLIVEIRA, S.A. (2007). Transmyocardial laser revascularization plus cell therapy for refractory angina. *Int J Cardiol*; Jul 30.
- (49) GOLDMANN, A. (1956). Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricle. *J Thorac Surg*; 31:364-374.
- (50) GRÜNTZIG, A. (1978). Transluminal dilation of coronary-artery stenosis (letter). *Lancet*; 1:263.
- (51) GRUNDFEST, W., PAPAIOANNOU, T., SHI, W., SHEHADA, R., FISHBEIN, M., SCHWORZT, B., et al. (1998). Basic Scientific Considerations in TMR- In Vitro and In Vivo Studies. In: Klein, M., et al., editors. *TMLR Management of Coronary Artery Diseases*. Berlin: Springer Verlag: 131-142.
- (52) HATTLER, B., GRIFFITH, B., ZENATI, M., CREW, J., MIRHOSEINI, M., COHN, L., et al. (1999). Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. *Ann Thorac Surg*; 68:1203-1209.
- (53) HEROLD, G. (2004). Koronare Herzerkrankung. In: Herold, G., et al. *Innere Medizin 2004*. Köln: Herold Verlag; 195.
- (54) HEROLD, G. (2004). Koronare Herzerkrankung. In: Herold, G., et al. *Innere Medizin 2004*. Köln: Herold Verlag; 196.
- (55) HERSHEY, J., WHITE, M. (1969). Transmyocardial puncture revascularization: a possible emergency adjunct to arterial implant surgery. *Geriatrics*; 24.
- (56) HETZER, R., KRABATSCH, T. (1999). Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet*; 353:1706-7.
- (57) HOFFMANN, E., GEBHARDT, C.H., KISSELER, B. (1971). Morphologie der ventrikulocoronaren Anastomosen bei Herzen mit intaktem und pathologisch verändertem Coronargefäßsystem. *Langenbecks Arch. Chir.*; 328:180-200.
- (58) HOFFMANN, E., RINGLER, W., GEBHARD, C. (1967). Die Bedeutung ventrikulokoronarer Verbindungen für die Ausgleichversorgung des Herzmuskels bei Koronarsklerose. *Z Kreisl Forsch*; 56:1218-26.
- (59) HOLLDAK, K., GAHL, K. (1991). Auskultation und Perkussion. Inspektion und Palpation. 11.Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.
- (60) HOLMES, D., MEHTA, S., GEORGE, C., MARGOLIS, J., ISNER, J., et al. (1997). Excimer Laser Coronary Angioplasty: The New Approaches to Coronary Intervention (NACI) Experience. *Am J Cardiol*; 80(10A):99K-105K.
- (61) HONJO, O., ISHINO, K., MATSUMOTO, T., YAMAMOTO, S., ASAI, T., KOHMOTO, T., KAJIYA, F., SANO, S. (2005). Digital Radiographic Quantification of Myocardial Blood Flow Around a Transmyocardial Laser Channel in Rabbit Hearts. *Circ J*; 69: 488 – 492.
- (62) HORVATH, K.A., KADIPASAOGLU, K.A. (1999). Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet*; 353:1704-5.
- (63) HOVARTH, K., COHN, L., COOLEY, D. (1997). Transmyocardial laser revascularization: Results of a mult-center trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 113:645-654.

- (64) HOVARTH, K., MANNTING, F., CUMMINGS, N. (1996). Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 111:1047-1053.
- (65) HÜTING, J. (2005). Roemheld-Syndrom – Rhythmusstörungen durch Blähbauch. In: Hüting, J. *Cardiologie*. Bad Oeynhausen: Internet Froum GmbH. ([www.cardiologie.de/patient/krankheiten/weitere/roemheld.html](http://www.cardiologie.de/patient/krankheiten/weitere/roemheld.html)) (12.05.2007)
- (66) HUGHES, G.C., ABDEL-ALEEM, S., BISWAS, S.S., LANDOLFO, K.P., LOWE, J.E. (1999). Transmyocardial laser revascularization: experimental and clinical results. *Can J Cardiol*; 15(7):797-806.
- (67) HUGHES, G.C., DONOVAN, C.L., LOWE, J.E., LANDOLFO, K.P. (1998). Combined TMR and mitral valve replacement via left thoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery*; 65:1141-3.
- (68) HUNTER, J., DICON, J. (1985). Lasers in cardiovascular surgery-current status. *West J Med*; 142:506-510.
- (69) IQWIG - Berichtsplan V06-03: Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP KHK ([www.iqwig.de/download/V06-03\\_Berichtsplan\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung\\_fuer\\_das\\_DMP\\_KHK.pdf](http://www.iqwig.de/download/V06-03_Berichtsplan_Leitlinienrecherche-und-bewertung_fuer_das_DMP_KHK.pdf)) (10.05.2007)
- (70) ISKANDRIAN, A.E., SINK, J.D., VAN DECKER, W. (1998). Images in cardiovascular medicine. Improvement of myocardial perfusion after transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*;98:728-729.
- (71) JONES, J.W., SCHMIDT, S.E., RICHMAN, B.W., MILLER, C.C., SAPIRE, K.J., BURKHOFF, D., BALDWIN, J.C. (1999). Holmium:YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Annals of Thoracic Surgery*; 67:1596-601.
- (72) KALANGOS, A., SSCHWEIZER, A., LICKER, M., SEKORANJA, L., FAIDUTTI, B.(1999). Partial left ventriculectomy combined with transmyocardial laser revascularization. *Annals of Thoracic Surgery*; 68:1397-1399.
- (73) KARAMANOLIS, S. (1990). Praxis der Lasertechnik – Band I: Grundlagen, Lasertypen, Zubehör. Neubiberg bei München: Elektra Verlag; 8.
- (74) KARAMANOLIS, S. (1990). Praxis der Lasertechnik – Band I: Grundlagen, Lasertypen, Zubehör. Neubiberg bei München: Elektra Verlag; 20.
- (75) KARDIPASAOGLU, K.A., FRAZIER, O.H. (1999). Transmyocardial laser revascularization:effect of laser parameters on tissue ablation and cardiac perfusion. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*; 11(1):4-11.
- (76) KLEIN, M., DAUBEN, H., GAMS, E. (1998). *Transmyocardial laser revaskularisation: Clinical obseravations concerning the use of an Excimer laser system*. Berlin: Springer Verlag.
- (77) KLEIN, H.M., GHODSIZAD, A., BOROWSKI, A., SALEH, A., DRAGANOV, J., POLL, L., STOLDT, V., FEIFEL, N., PIECHARCZEK, C., BURCHARDT, E.R., STOCKSCHLÄDER, M., GAMS, E. (2004). Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in combination with TMLR. A novel therapeutic option for endstage coronary heart disease: report on 2 cases. *Heart Surg Forum*; 7(5):e416-419.
- (78) KNEUBÜHL, S. (2005). *Laser*. 6. Aufl. Wiesbaden: Teubner Verlag.

- (79) KRABATSCH, T. (2002). Untersuchungen zu klinischem Stellenwert und zugrundeliegenden Mechanismen der transmyokardialen Laserrevaskularisation. (<http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/krabatsch-thomas-2002-01-29/PDF/Krabatsch.pdf>) (01.05.07)
- (80) KRABATSCH, T., TAMBEUR, L., LIEBACK, E., SHAPER, F., HETZER, R. (1998). Transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 4:64-71.
- (81) KRABATSCH, T., TAMBEUR, L., LIEBACK, E., SCHÄFER, F., HETZER, R. (1998). Transmyocardial Laser Revascularization in the Treatment of Severe Diffuse Coronary Artery Diseases. In: Klein, M., et al., editors. *TMLR Management of Coronary Artery Diseases*. Berlin: Springer Verlag; 177-186.
- (82) LANDOLFO, C.K., LANDOLFO, K.P., HUGHES, G.C., COLEMAN, R., LOWE, J.E. (1999). Intermediate-term clinical outcome following transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Circulation*; 11:100:suppl19: II 128-133.
- (83) LANSING, A.M. (1999). Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet*; 353:1705.
- (84) LEE, J., ADELHADY, K., CAPDEVILLE, M. (2000). Clinical outcomes and resource usage in 100 consecutive patients after off-pump coronary bypass procedures. *Surgery*; 128(4):548-555.
- (85) LUTTER, G., SAURBIER, B., NITZSCHE, E., KLETZIN, F., MARTIN, J., SCHLENSAK, C., et al. (1998). Transmyocardial laser revascularization (TMLR) in patients with unstable angina and low ejection fraction. *Eur J Cardiothorac Surg*; 13(1):21-26.
- (86) MAAS, D. (1995). TMLR bei koronarer Herzkrankheit – Indikation, operative Technik und Taktik, klinische Resultate bei 152 Patienten. In: Krabatsch, T., Hetzer, R., editors. *Transmyokardiale Laserrevaskularisation – Stand und Ausblicke*. 11.ed. Landsberg: ecomed; 21-41.
- (87) MACK, C., MAGOVERN, C., HAHN, R., SANBORN, T., LANNING, L., KO, W., et al. (1997). Channel patency and neovascularization after transmyocardial revascularization using an excimer laser. *Circulation*; Suppl.II:II65-II69.
- (88) MARCH, R. (1999). 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.
- (89) MARCH, R., BOYCE, S., COOLEY, D., FONTANA, G., GRIFFITH, B., LANSING, A. (1997). Improved event-free survival following transmyocardial laser revascularization versus medical management in patients with unreconstructed coronary artery disease. The 77<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association of Thoracic Surgery; 94:(abstract).
- (90) MARCH, R., GUYNN, T. (1995). Cardiac allograft vasculopathy: the potential role for transmyocardial laser revascularization. *J Heart Lung Transplant*; 14:242-246.
- (91) MASSIMO, C., BOFFI, L. (1957). Myocardial revascularisation by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *J Thorac Surg*; 34:257-264.
- (92) MATISCHEK, R. (1994). Lasergrundlagen und Anwendung. (<http://www.sbox.tu-graz.ac.at/home/rainman>) (05.02.2007)
- (93) MC MURRAY, J. (1999). Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet*; 353:1704.
- (94) MILANO, A., PRATALI, S., TARTARINI, G., MARIOTTI, R., DE CARLO, M., PATERNI, G., et al. (1998). Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Ann Thorac Surg*; 65(3):700-704.

- (95) MIRHOSEINI, M., CAYTON, M. (1981). Revaskularisation of the heart by laser. *J Microsurg*; 2:253-260.
- (96) MIRHOSEINI, M., CAYTON, M., FISHER, J. (1983). Myocardial revascularization by laser: a clinical report. *Laser Surg Med*; 3:241-245.
- (97) MIRHOSEINI, M., CAYTON, M., MUCKERHEIDE, M. (1982). Transventricular revascularization by laser. *Laser Surg Med*; 2:187-198.
- (98) MIRHOSEINI, M., CAYTON, M., SHELGIKAR, S. (1988). New concepts in revascularization of the myocardium. *Ann Thorac Surg*; 45:415-420.
- (99) MIRHOSEINI, M., CAYTON, M., SHELGIKAR, S. (1990). Clinical and histological evaluation of laser myocardial revascularization. *Lasers Med Surg*; 9:73-8.
- (100) MIRHOSEINI, M., CAYTON, M., SHELGIKAR, S. (1994). Transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol*; 1A:484.
- (101) MIRHOSEINI, M., CAYTON, M., SHELGIKAR, S., FISHER, J. (1986). Clinical report: laser myocardial revascularization. *Laser Surg Med*; 6:459-461.
- (102) MOLL, K.J., MOLL, M. (1995). *Anatomie*. 14. Aufl. Neckarsulm/Lübeck/Ulm: Jungjohann Verlagsgesellschaft;389.
- (103) MOOSDORF, R. (1997). Transmyocardial Revascularization. *Z Kardiol*; 86:suppl.1.:115-124.
- (104) MOOSDORF, R. (1999). Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet*; 353:1705-6.
- (105) MOOSDORF, R., RYBINSKI, L., HOFFKEN, H., FUNCK, R.C., MAISCH, B. (1997). Transmyokardiale Laser Revaskularisation bei stabiler und instabiler Angina pectoris. *Herz*; 22(4):198-204.
- (106) MÜLLER, M., et al (2003). Chirurgie der Herzkranzgefäße. In: Müller, M., et al. *Chirurgie für Studium und Praxis*. 7. Aufl. Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 124-126.
- (107) MUELLER, R., ROSENGART, T., ISOM, O. (1997). The history of surgery for ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg*; 63:869-878.
- (108) NÄGELE, H., KALMAR, P., LÜBECK, M., et al. (1997). Transmyokardiale Laserrevaskularisation – Behandlungsoption der koronaren Herzerkrankung? *Z Kardiol*; 86:171-178.
- (109) NÄGELE, H., STUBBE, H., NIENABER, C., RÖDIGER, W. (1998). Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur Heart J*; 1525-1530.
- (110) OKADA, M., SHIMIZU, K., IKUTA, H., HORII, H., NAKAMURA, K. (1986). Alternative method of myocardial revascularization by laser: Experimental and clinical study. *Kobe J Med Sci*; 32:151-161.
- (111) OKADA, M., SHIMIZU, K., IKUTA, H., HORII, H., NAKAMURA, K. (1991). A new method of myocardial revascularization by laser. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 39:1-4.
- (112) PETER, K., NORDT, T., BODE, C. (2000). Therapeutische Inhibition von Thrombozyten im akuten Koronarsyndrom und bei Koronarintervention: Mechanismen und klinische Ergebnisse. *Z Kardiol*; 89(7):VII/60-VII/69.

- (113) PIFARRE, R., JASUJA, M.L., LYNCH, R.D., NEVILLE, W.E. (1969). Myocardial revascularisation by transmyocardial acupuncture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58:424-431.
- (114) QU, Z., ZHENG, J.B., ZHANG, Z.G. (2007). Single-center report of 5-year follow-up on 94 patients underwent transmyocardial laser revascularization. *Chin Med J (Engl)*; 120(22):1982-1985.
- (115) RAFFA, H., MEMON, F., JABBAD, H., MOINUDDIN, M., KAYALI, M.T., LANGER, J., RAMADAN, M., KUMAR, D., MAKAREM. H. (1996). Transmyocardial laser revascularization: Saudi experience. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*; 4:75-79.
- (116) ROSS, R. (1986). The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med*; 314:488-500.
- (117) ROSS, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature*; 362:801-809.
- (118) ROSS, R., GLOMSET, J., HARKER, L. (1977). Response to injury and atherogenesis. *American Journal of Pathologie*; 86:675-684.
- (119) RUBIN, L.J. (1993). ACCP Consensus Statement, Primary pulmonary hypertension. *Chest*; 104:236-250.
- (120) RUBIN, L.J. (1997). Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*; 336:111-117.
- (121) SAATVEDT, K., DRAGSUND, M., NORDSTRAND, K. (1996). Transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery*; 62:323-324.
- (122) SANTORO, G., BOLOGNESE, L. (2001). Coronary stenting and platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor blockade in acute myocardial infarction. *Am Heart J*; 141(2):S26-S35.
- (123) SCHILDT, P., STANTON, E., BECK, C. (1943). Communications between the coronary arteries produced by the application of inflammatory agents to the surface of the heart. *Ann Surg*; 118:34-45.
- (124) SCHOFIELD, P.M., SHARPLES, L.D., CAINE, N., BURNS, S., TAIT, S., WISTOW, T., et al. (1999). Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet*; 353(9152):519-524.
- (125) SEN, P.K. (1968). Studies in myocardial revascularisation. *Indian Journal of Medical Research*; 57:415-433.
- (126) SEN, P.K., UDWADIA, T., KINARE, S., PARULKAR, G. (1950). Transmyocardial acupuncture. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 50:181-189.
- (127) SEN, P.K., UDWADIA, T., KINARE, S., PARULKAR, G. (1965). Transmyocardial acupuncture: A new Approach to Myocardial Revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 50:181-189.
- (128) SEN, P.K., UDWADIA, T., KINARE, S., PARULKAR, G., DAULATRAM, J. (1968). Further studies in multiple transmyocardial acupuncture as a method of myocardial revascularization. *Surgery*; 64:861-870.
- (129) SIEGMANN, A.E. (1986). Lasers. *University Science Books*.
- (130) SILFVAST, W.T. (2004). Laser Fundamentals. *Cambridge University Press, Cambridge*. (2.Aufl.).

- (131) SIM, E.K., GRIGNANI, R.T., CHENG, A., LIM, T.T., LIM Y.T., SAW, H.S. (2000). Hybrid cardiac revascularisation surgery. *Singapore Medical Journal*; 41:36-8.
- (132) VAN DER SLOOT, J.A., HUIKESHOVEN, M., TUKKIE, R., VERBERNE, H.J., VAN DER MEULEN, J., VAN ECK-SMIT, B. L., VAN GEMERT, M.J., TIJSSEN, J.G., BEEK, J.F. (2004). Transmyocardial revascularization using an XeCl excimer laser: results of a randomized trial. *Ann Thorac Surg*; 78(3):875-881. Discussion 881-882.
- (133) Statistisches Bundesamt, Bericht über 2005, Veröffentlicht 15.09.2006 (www.destatis.de) (10.05.07)
- (134) STONE, G., MARCHENA, E., DAGEFORDE, D., FOSCHI, A., MUHLESTEIN, J., IVOR, M.C., et al. (1997). Prospective, randomized, multicenter comparison of laser-facilitated balloon angioplasty versus stand-alone balloon angioplasty in patients with obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*; 30(7):1714-21.
- (135) TREHAN, N. (1998). Clinical experience with TMLR sole application and TMLR combined with CABG. In: Krabatsch T, Hetzer R, editors. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 Aufl. Landsberg: ecomed; 50-9.
- (136) TREHAN, N., MISHRA, M., BAPNA, R., MISHRA, A., MAHESHWARI, P., KARLEKAR, A. (1997). Transmyocardial laser revascularisation combined with coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*; 12:276-84.
- (137) TREHAN, N., MISHRA, Y., MEHTA, Y., JANGID, D.R. (1998). Transmyocardial laser as an adjunct to minimally invasive CABG for complete myocardial revascularization. *Annals of Thoracic Surgery*; 66:1113-8.
- (138) TREHAN, N., MISHRA, M., KOHLI, V., MISHRA, A., JANGID, D., BAPNA, R. (1996). Transmyocardial laser revascularization as an adjunct to CABG. *Indian Heart J*; 48:381-388.
- (139) TSE, H.F., THAMBAR, S., KWONG, Y.L., ROWLINGS, P., BELLAMY, G., MC CROHON, J., BASTIAN, B., CHAN, J.K., LO, G., HO, C.L., PARKER, A., HAUSER, T.H., LAU, C.P. (2007). Comparative evaluation of long-term clinical efficacy with catheter-based percutaneous intramyocardial autologous bone marrow cell implantation versus laser myocardial revascularization in patients with severe coronary artery disease. *Am Heart J*; 154(5): 982.e1-6.
- (140) VINCENT, J.G., BARDOS, P., KRUSE, J., MAASS, D. (1997). 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(5):888-894.
- (141) VINEBERG, A. (1946). Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J*; 55(117):119.
- (142) VINEBERG, A. (1954). Clinical and experimental studies in the treatment of coronary artery insufficiency by internal mammary implant. *J Int. Coll Surg*; 22:503-518.
- (143) VINEBERG, A. (1975). Evidence that revascularization by ventricular-internal mammary artery implants increases longevity: twenty-four year, nine month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 70:381-397.
- (144) VINEBERG, A., MILLER, D. (1951). Internal mammary-coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Can Med Assoc J*; 64:204-210.
- (145) WALTER, P., HUNDESHAGEN, H.H., BORST, H.G. (1971). Treatment of acute myocardial infarction by transmural blood supply from the ventricular cavity. *European Surgical Research*; 3:130-8.

- (146) WEARN, J., METTIER, S., KLUMP, T., ZSCHIESCHE, A. (1933). The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of heart. *M Heart J*; 9:143-164.
- (147) WHITE, M., HERSHEY, J. (1968). Multiple transmyocardial puncture revascularization in refractory ventricular fibrillation due to myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg*; 6:557-563.
- (148) WOOD, D., DE BACKER, G., FAERGEMAN, O., GRAHAM, I. (1998). Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*; 19:1434-1503.
- (149) ZHAO, H., WAN, F., GUO, J.X., CHEN, Y., XIE, J.Y., YANG, W., ZHANG, P. (2006). Chronic effects of transmyocardial laser revascularization combined with off-pump coronary artery bypass (OPCAB) compared with OPCAB alone in patients with ischemic heart disease: a prospective multicenter follow-up study. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*; 34(8):710-713.

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt.....

.....Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Klein für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Studienprobanden in Eigenverantwortlichkeit zu betreuen. Außerdem danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung und Durchsicht dieser Arbeit und die stets hilfreichen Diskussionen.

.....meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich in jeder Hinsicht stets mit Rat und Tat unterstützt haben.

.....meinem Freund Jörg Spiegelberg, der mir Diskussionspartner war.

.....meinen Patienten, die mir die Motivation gaben zu promovieren und dieses Ziel zu erreichen.

## 10. Lebenslauf

### Angaben zur Person:

---

Name: Frank  
 Vorname: Patrícia Diana  
 Geburtsdatum: 01. Juli 1980  
 Geburtsort: Belo Horizonte/ Brasilien  
 Eltern: Dr.-Ing.Dipl.-Ing.Dieter Albert Frank, fr. Vorstand d. Firmen Thyssen/Krupp  
 Gabriela Charlotte Margarethe Frank, geb. Pörschke, Hausfrau und Mutter  
 Staatsangehörigkeit: deutsch  
 Familienstand: ledig

### Schulausbildung:

---

Aug 86 – Jul 90: Wilhelm-Busch-Grundschule, Ratingen-Hösel  
 Aug 90 – Mai 99: Suitbertus Gymnasium, Düsseldorf - Abitur im Mai 1999 (1,8)  
 Jul 96 – Jan 97: Concordia Lutheran Highschool, Ft. Wayne, Indiana, USA

### Studium:

---

Okt 99 – Dez 07: Heinrich-Heine-Universität (HHU), Düsseldorf  
 Physikum im Frühjahr 2003  
 2. Ärztlicher Abschnitt im Herbst 2007

### Praktisches Jahr:

---

1. Tertial (Chirurgie): Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),  
 Belo Horizonte, Brasilien  
 2. + 3. Tertial: Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf - Gerresheimer Krankenhaus Düsseldorf,  
 Wahlfach: Gynäkologie und Geburtshilfe

### Berufserfahrung:

---

Jan 08 – heute: Bethesda Krankenhaus Wuppertal, Wuppertal  
 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Chefarzt Prof.Dr.med. J.Hucke

### Arbeit an der Dissertation:

---

Betreuung der Nachuntersuchungen und Dokumentation dieser im Rahmen der LASSO-Studio an der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf unter Betreuung von Herrn Prof.Dr.med. Michael Klein.

Düsseldorf, den 16.09.2009

Patrícia Diana Frank

## 11. Abstract

Bei hochsymptomatischen oder nur bedingt bypassfähigen Patienten stellt die transmyokardiale LASER Revaskularisation (TMLR) allein oder in Kombination mit Aortokoronarer Bypassoperation (ACB) in der Theorie eine Alternative zur alleinigen ACB dar. Doch werden die Mortalität, die CCS-, die NYHA-Klassifikation, die Belastbarkeit, die EF, die Muskelkontraktilität und/oder die Schmerzen dadurch signifikant verbessert?

Hierzu wurden 40 hochsymptomatische Patienten (33 Männer und 7 Frauen) mit der Indikation zur zwingend notwendigen Koronarrevaskularisierung und dem Nachweis, dass nicht alle bypasspflichtigen, stenosierten Gefäße auch bypassfähig sind, in die LASSO-Studie aufgenommen. Präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, der Seattle Angina Fragebogen (SAQ) erhoben, körperliche Beschwerden des Probanden in die CCS- und NYHA-Klassifizierung eingeteilt, ein Echokardiogramm und, wenn gesundheitlich möglich, ein Belastungs-EKG (nach Bruce-Protokoll) durchgeführt. Bei allen Patienten ist dann eine ACB-Operation durchgeführt worden. Intraoperativ führte man, wie zuvor randomisiert entschieden, bei der Hälfte der Patienten zusätzlich eine TMLR durch.

Die Perioperative Mortalität war in beiden Vergleichsgruppen gleich, je 1/20 Fällen (5%). Bis 6 Monate postoperativ zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede. In der „ACB-Gruppe“ verstarben nur 1/19 Fällen (5,3%), in der „ACB+TMLR-Gruppe“ dagegen 7/19 Fällen (36,8%).

In der CCS-Klassifikation verbesserte sich die „ACB-Gruppe“ innerhalb von 6 Monaten in 13/20 Fällen (65%) um 1-2 Gradeinteilungen, nach 12 Monaten sogar um eine weitere Gradeinteilung (5/18 Fälle (27,8%)). In der „ACB+TMLR-Gruppe“ verbessern sich im selben Zeitraum dagegen nur 6/20 Fälle (30%) um 1-2 Gradeinteilungen und im Verlauf kommt es in 3/12 Fällen (25%) sogar zu einer Verschlechterung gegenüber präoperativ. Vergleichbare Verläufe sind in der NYHA-Klassifikation zu beobachten.

Die präoperativ in der Echokardiographie festgestellten unbeweglichen Muskelbereiche waren in der „ACB-Gruppe“ postoperativ und im Verlauf nicht mehr nachweisbar (0/12 Fälle), in der Vergleichsgruppe dagegen in 8/17 Fällen (47%). Die Ejektionsfraktion verbesserte sich in der „ACB-Gruppe“ um 5% (von 50% auf 55,3%) und blieb im Verlauf unverändert. In der „ACB+TMLR-Gruppe“ gab es nach 6 Monaten zwar eine Verbesserung um 9% (von 53,8% auf 62,8%), nach 12 Monaten ging sie jedoch wieder auf 59,5% zurück.

Die Belastbarkeit der Probanden nahm in beiden Gruppen zu, in der „ACB+TMLR-Gruppe“ jedoch deutlich stärker als in der „ACB-Gruppe“.

Die vom Patienten empfundenen Schmerzen nahmen ebenfalls in der „ACB+TMLR-Gruppe“ deutlich stärker ab als in der „ACB-Gruppe“. Im Verlauf bemerken jedoch nur Patienten der „ACB-Gruppe“ eine anhaltende Schmerzreduktion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TMLR die Belastbarkeit, die EF, sowie die Schmerzsymptomatik kurzzeitig gegenüber der ACB-Therapie verbessert. Dieser Effekt hält jedoch nicht einmal 12 Monate an. In Bezug auf Mortalität, CCS-, NYHA-Klassifikation und Kontraktilität unbeweglicher Muskelbereiche ist sie der klassischen Therapie eindeutig unterlegen.

## **12. Erklärung**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Dissertationsarbeit selbst verfasst und keine andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ich versichere, dass die vorliegende Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.