

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. R.Hetzer)

HABILITATIONSSCHRIFT

Myokardrevaskularisation bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

Die Bedeutung präoperativer myokardialer Vitalitätsdiagnostik für die Prognose postoperativer
linksventrikulärer Funktionsverbesserung

Zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Herzchirurgie

an der Medizinischen Fakultät Charite der Humboldt Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

vorgelegt von

Dr. med. Harald Hausmann

Habilitation: 26.02.2004

1. Gutachter: **Prof. Dr. R. Körfer**
Thorax und Kardiovaskularchirurgie
Herzzentrum Nordrhein-Westfalen
Georgstrasse 11
32545 Bad Oeynhausen

2. Gutachter: **Prof. Dr. R. E. Silber**
Herz- und Thoraxchirurgie
Universitätsklinik Halle
Ernst Grube Str. 40
06120 Halle/Saale

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Die ischämische Kardiomyopathie	9
1.2	Stunned Myocardium	12
1.2.1	Reperfusionsschaden durch Sauerstoffradikale	13
1.2.2	Störungen der zellulären Calciumhomöostase	14
1.3	„Hibernating Myocardium“	15
1.3.1	Definition und Entstehung des „Hibernating Myocardium“	15
1.3.2	Strukturelle Veränderungen im „Hibernating Myocardium“	17
1.3.3	Zelluläre Situation des „Hibernating myocardium“	18
1.3.4	Pathomechanismus des „Hibernating Myocardium“	19
1.3.5	Wie entsteht „Hibernating Myocardium“? Gibt es einen „Trigger“?	19
1.3.6	Remodeling im „Hibernating Myocardium“	21
1.3.7	Diagnose des „Hibernating Myocardium“	22
1.3.8	Therapie des „Hibernating Myocardium“	27
1.4	Ziel der Studie	32
1.4.1	Hypothesen	35
1.5	Ethikkommission	37
2	Methode	37
2.1	Patienten	38
2.2	Echokardiographie	42
2.2.1	Transthorakale Echokardiographie (TTE)	43
2.2.2	Transösophageale Echokardiographie (TEE)	43
2.2.3	Dobutamin Stressechokardiographie	44
2.2.4	Wandbewegungsscore	46
2.2.5	Klassifizierung der Zustandsformen des Myokards	47
2.2.6	Kontrastechokardiographie	47
2.2.7	Technische Ausrüstung im Echokardiographielabor	48
2.2.8	Abbruchkriterien der Stressechokardiographie	49
2.2.9	Nachbetreuung	49
2.3	Myokardszintigraphie	49
2.3.1	Gated-Myokard-Single Photon Emission Computer Tomography	50
2.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	54
2.5	Positronenemissionstomographie (PET)	60
2.6	Koronarangiographie	62

2.7	Elektrokardiogramm (EKG)	64
2.8	Operation	64
2.9	Biopsie	66
2.9.1	Untersuchung der histologischen Schnitte	67
2.9.1.1	Herzmuskelzellen	67
2.9.1.2	Fibrose	68
2.9.1.3	Endokard	70
2.9.1.4	Terminale Strombahn	70
2.9.1.5	Vitalitätskriterien	70
2.9.2	Ermittlung des Messumfanges der Zellflächen	71
2.9.3	Mikroskopie	72
2.10	Elektronenmikroskopie	73
2.11	Molekularbiologie	73
2.11.1	Isolation von Ribonukleinsäuren mit Mini-Prep-Kit	74
2.11.2	RNA Qualitäts- und Quantitätskontrolle kleinster Mengen mit Bioanalyzer und Biophotometer	74
2.11.3	Reverse Transkription	75
2.11.4	Quantitative Real-Time-Syber-Green-RT-PCR	76
2.11.5	DNA-Sequenzierung	77
2.11.6	Verwendete Primer	77
2.12	Statistik	78
3	Ergebnisse	79
3.1	Operationsergebnisse	80
3.1.1	Operationsletalität	80
3.1.2	Intraaortale Ballonpumpe (IABP)	80
3.1.3	Perioperativer Infarkt	80
3.1.4	Anzahl der Bypässe	81
3.1.5	Biopsiesegment	81
3.1.6	Zeit der totalen Ischämie (Klemmzeit) und Reperusionszeit	82
3.1.7	Herzrhythmusstörungen	82
3.1.8	Blutungskomplikationen	82
3.1.9	Wundheilungsstörungen	82
3.1.10	Langzeitverlauf	83
3.1.11	Vergleich der operativen Daten der „verbesserten“ (Gruppe I) und der „nicht verbesserten“ (Gruppe II) Patienten	84
3.2	Ergebnisse: Anamnese	85

3.2.1	Prä- und postoperative NYHA- und CCS- Klassifikation	87
3.3	Ergebnisse: EKG	91
3.4	Ergebnisse: Herzkatheter	92
3.5	Ergebnisse: Echokardiographie	94
3.5.1	Echokardiographie in Ruhe präoperativ	94
3.5.2	Präoperative Stressechokardiographie	97
3.5.3	Vergleich der präoperativen Echokardiographie in Ruhe zwischen den Gruppen I und II	98
3.5.4	Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Stressechokardiographie der Gruppen I und II	100
3.5.5	Postoperative Ergebnisse der Ruhe-Echokardiographie	103
3.5.6	Postoperative Belastungsechokardiographie	105
3.5.7	Vergleich der prä- und postoperativen Ruhe-Echokardiographie	105
3.5.8	Vergleich der prä- und postoperativen Stressechokardiographie	109
3.5.9	Vergleich der prä- und postoperativen Wandbewegungsscores	111
3.6	Ergebnisse: Myokardszintigraphie	112
3.6.1	Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Myokardszintigraphie in den Gruppen I und II	114
3.6.2	Vergleich der prä- und postoperativen Ergebnisse der Myokardszintigraphie	117
3.7	Ergebnisse: Magnetresonanztomographie (MRT)	118
3.7.1	Ergebnisse der präoperativen Ruhe-MRT	118
3.7.2	Präoperative Ergebnisse der Belastungs-MRT (27 Patienten)	119
3.7.3	Vergleich der präoperativen Ruhe-MRT Ergebnisse der Gruppe I und II	120
3.7.4	Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Stress-MRT in den Patienten Gruppen I und II	122
3.7.5	Ergebnisse der präoperativen Messungen des "Late-Enhancement" in den Gruppen I und II	124
3.7.6	Ergebnisse der postoperativen Ruhe-MRT Untersuchungen	126
3.7.7	Ergebnisse der postoperativen Belastungs-MRT Untersuchungen	127
3.7.8	Vergleich der Ergebnisse der prä- und postoperativen MRT-Untersuchungen	128
3.8	Ergebnisse: Positronenemissionstomographie (PET)	132
3.9	Methodenvergleich	134
3.10	Biopsieergebnisse: Lichtmikroskopie	138
3.10.1	Subjektive Beurteilung der Myokardproben	138
3.10.2	Objektive Beurteilung der Biopsieproben	144
3.11	Biopsieergebnisse: Elektronenmikroskopie	145

3.12	Ergebnisse: Molekularbiologie	148
4	Diskussion	152
4.1	Operative Ergebnisse	152
4.2	EKG-Analyse	155
4.3	Herzkatheter	155
4.4	Echokardiographie	156
4.5	Myokardszintigraphie	159
4.6	Magnetresonanztomographie (MRT)	161
4.7	Positronenemissionstomographie (PET)	162
4.8	Lichtmikroskopie	164
4.9	Elektronenmikroskopie	166
4.10	Molekularbiologie	168
5	Fazit	174
6	Literaturverzeichnis	175
7	Zusammenfassung	198

1 Einleitung

Patienten im Endstadium der koronaren Herzkrankheit (KHK), d.h. Patienten, die bereits einen oder mehrere Herzinfarkte erlitten haben und deren linksventrikuläre Funktion hochgradig eingeschränkt ist, haben sowohl bei konservativer als auch nach chirurgischer Therapie eine herabgesetzte Überlebenschance (1,2,3,4,5). Andererseits wurde in den vergangenen 10 Jahren aus einer ganzen Reihe von Studien für diese Patienten von einer verbesserten Prognose nach operativer Koronarrevaskularisation berichtet (6, 7, 8). So konnte nach chirurgischer Therapie eine Überlebensrate 5 Jahre nach der Operation von 83,2% erreicht werden (12). In der Coronary Artery Surgery Study (CASS) hingegen wurde bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von weniger als 35% nach konservativer Therapie von einer 5-Jahresüberlebensrate von nur 40% berichtet (13). In einer Metaanalyse zeigte Iskander eine Reduktion der Mortalität um 75% pro Jahr bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie nach Revaskularisation des vitalen Myokards in einem Gesamtkollektiv von 1029 Patienten. Keine Reduzierung der Mortalität konnte für Patienten nachgewiesen werden, bei denen eine Revaskularisation durchgeführt worden war, ohne dass ein Vitalitätsnachweis erfolgt war (161).

Die Abbildung 1 zeigt das Langzeitüberleben von 1751 Patienten mit KHK und $LVEF \leq 30\%$, die im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) von 1986 bis zum Jahr 2000 koronarrevaskularisiert worden sind (114). Bei allen Patienten war präoperativ entweder eine Myokardszintigraphie oder eine Echokardiographie zur Vitalitätsprüfung durchgeführt worden.

Entscheidende Bedeutung für die Indikation zur operativen Therapie hat also trotz langandauernder Ischämie der präoperative Nachweis von noch vitalem Myokard im Bereich der zu revaskularisierenden Areale (9, 10). Die Diagnose kann, neben der dargebotenen Klinik (Angina pectoris) der Patienten, durch die Myokardszintigraphie, die Echokardiographie, die Magnetresonanztomographie (MRT) und auch die Positronenemissionstomographie (PET) erfolgen (11). Sollte kein „revitalisierbares“ Myokard bei diesen Patienten nachgewiesen werden können und/oder die arteriosklerotischen Veränderungen an den Koronargefäßen soweit fortgeschritten sein, dass sich eine Bypassoperation ausschließt, sollte eine Herztransplantation erwogen werden (14).

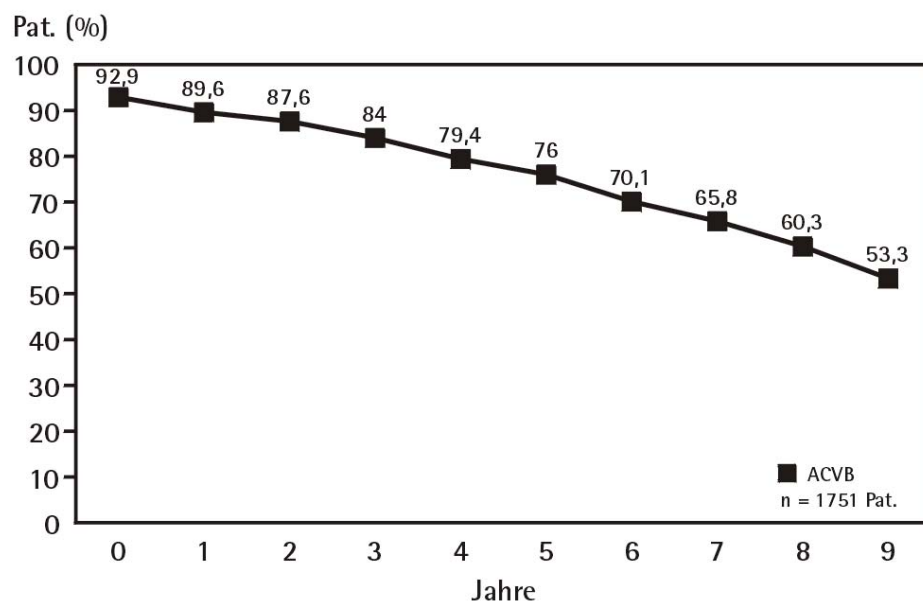


Abbildung 1: Von 1986 bis 2000 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin 1751 Patienten mit KHK und LVEF $\leq 30\%$ koronarrevaskularisiert. Die aktuarische Überlebensrate betrug nach 5 Jahren 76,0% und nach 9 Jahren 53,3% (114).

Bestehen absolute Kontraindikationen gegen eine Transplantation, bleibt nur die konservative Therapie. Die Aussagekraft der einzelnen für die Myokardvitalitätsbeurteilung zur Verfügung stehenden Methoden ist v.a. bei Patienten, die schon mehrere Infarkte erlitten haben, umstritten. Dieses überrascht nicht, gibt es zwar bei diesen Patienten über die morphologischen Grundlagen der so genannten „myokardialen Reserve“ (11) eine Reihe von Hypothesen, letztlich aber keine Klarheit. Es ist daher unumgänglich, bevor die Ziele einer Studie zu pathophysiologischen Mechanismen des ischämischen Myokards und seiner möglichen Diagnostik und Behandlung formuliert werden können, eine pathologisch anatomische Definition der ischämischen Kardiomyopathie zu geben und das potentiell reversibel ischämische Myokardversagen zu definieren.

1.1 Die ischämische Kardiomyopathie

Die Funktion des Myokards besteht in der Erzeugung von Muskelkraft, die das Herz im Blutkreislauf als Pumpe arbeiten lässt und damit das Blut im Kreislauf zirkulieren lässt. Die Energie bekommen das Myokard bzw. seine Zellen aus dem Blut, welches über die Koronararterien zum Myokard gelangt.

Kommt es zu einer Arteriosklerose dieser Gefäße mit der Ausbildung von hämodynamisch signifikanten Stenosen, besteht eine Ischämie im Myokard, die zunächst mit einer verminderten Leistung einhergeht. Diese Ischämien können zu strukturellen Veränderungen und auch zum Zelltod der Herzmuskelzelle führen. Je nach Größe und Lokalisation der infarzierten Areale können die klinischen Folgeerscheinungen gering bis gravierend ausfallen. Nach wiederholten Infarkten kann, meist beim Vorliegen multipler Koronararterienstenosen, eine linksventrikuläre Dysfunktion entstehen.

Obwohl es sich also um eine sekundäre Schädigung des Myokards mit konkreter Ätiologie handelt, wurde der Begriff „ischämische Kardiomyopathie“ 1970 von Burch und Mitarbeitern (15) eingeführt. Sie bezeichnen damit eine Dilatation des linken Ventrikels bei KHK, die zu einem kongestiven Herzversagen führt und nicht durch Herzklappenfehler, Aneurysmata der Ventrikel oder anderen Kardiomyopathien bedingt ist. Diese Definition ist nicht unumstritten, da nach Ansicht vieler Pathologen der Begriff der Kardiomyopathie den idiopathischen Erkrankungen des Herzmuskels vorbehalten bleiben sollten und die Spätfolgen einer fortgeschrittenen KHK als sekundäre Veränderungen beschrieben worden sind (16). Autopsiestudien haben gezeigt, dass die Ausbildung einer derartigen Kardiomyopathie nicht allein Folge von multiplen Infarkten im Myokard ist, sondern eher durch eine Kombination von Infarkten rezidivierender Ischämie und strukturellen Kompensationsmechanismen des Myokards ist. Dabei kommt es u.a. zur Erhöhung des Herzgewichtes, massiven Vergrößerung der linken Herzkammer und zum „Ausdünnen“ der Herzwände (17). Nach Knieriem (18) kommt der Erhöhung des Bindegewebsgehaltes im menschlichen Herzmuskel besondere Bedeutung für die Entstehung der Herzinsuffizienz zu. Das Nachlassen der Förderleistung des Herzens hat seine Ursache außer in biochemischen Veränderungen des Stoffwechsels, auch in dem gestörten Zusammenspiel von Muskelzellgefüge und Stützgewebsgitter. Dabei hat das Stützgewebe auch die Aufgabe, durch sein Gefäßsystem die Sauerstoff-Substratzufuhr zu gewährleisten und durch seine kollagenen Fasern mit ihrer hohen Zugfestigkeit auch den Tonus der Herzmuskulatur zu beeinflussen. Eine Vermehrung des Bindegewebes im Herzmuskel bedeutet daher einen relativen und/oder absoluten Verlust an kontraktile Substanz, an Elastizität, sowie eine Minderung des

Sauerstoffangebotes durch Verlängerung der Transitstrecke, und somit ein Verlust an Leistung.

Beim Versagen des chronisch – insuffizienten Herzens werden häufig nur geringe qualitative Veränderungen am Herzmuskel selbst gefunden. Das Versagen entsteht durch die Störung des quantitativen Verhältnisses von Muskulatur zum Bindegewebe. Linzbach (19) definierte das „kritische Herzgewicht“ von $500\pm 50\text{g}$ und zeigte die Grenze der harmonischen Herzmuskelhypertrophie auf. Knieriem (18) definierte entsprechend dem „kritischen Herzmuskelgewicht“ einen „kritischen Bindegewebsgehalt“ von annähernd $20\pm 5\%$. Dabei errechnete Knieriem die „kritische Schwelle“ beim linken Ventrikel durch seine höhere Belastung niedriger, bei ca. 15%. Die „kritische Schwelle“ beim rechten Ventrikel legte Knieriem entsprechend durch die physiologisch bedingte Fettgewebstdurchwachsung höher, bei etwa 25% Bindegewebe. Diese Angaben sind Mittelwerte. Bei groben Schwielen kann der Bindegewebsgehalt an einzelnen Herzmuskelproben Werte bis über 60% erreichen. Die histologischen Veränderungen in solchermaßen verändertem Myokard umfassen lokale Vernarbungen und interstitielle Fibrosierung. Elektronenmikroskopisch finden sich Kollagenablagerungen zwischen Kapillaren und Myofibrillen, sowie große Regionen angefüllt mit Glycogen, außerdem Ansammlungen von Fibroblasten und Makrophagen, Zellkernveränderungen mit Anzeichen der Apoptose (20).

Auf hämodynamischer Ebene kann eine Dilatation des linken Ventrikels mit einer Vergrößerung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina bei gleicher Ejektionsfraktion zeitweise zu einer Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens führen.

Die Entwicklung einer ischämischen Kardiomyopathie ist in der Regel ein Komplex aus verschiedenen ischämischen Vorgängen im Herzmuskel. Diese Vorgänge umfassen Infarkte und reversible Ischämien, wobei nach heutigem Kenntnisstand zwischen „Stunned Myocardium“ und „Hibernating Myocardium“ unterschieden wird. In einer wegweisenden Arbeit zeigte Tillisch bei Patienten mit nicht kontraktile Myokardarealen in 63% „Stunning“ gegenüber 37% „Hibernation“ (153). Beim gemeinsamen Auftreten dieser Phänomene gelingt eine hämodynamische vollständige Kompensation nicht mehr (21).

1.2 Stunned Myocardium

Das Phänomen des „Stunned Myocardium“, erstmals 1975 von Heynrickx (22, 23) erwähnt, beschreibt eine Dysfunktion des Myokards aufgrund von akuter Ischämie, die nach Reperfusion trotz reversibler Zellschäden und nahezu normalisierter Koronarperfusion, fortbesteht (24). Damals wurde das Phänomen nach Anlage von kurzfristigen Koronarokklusionen bei Hunden beobachtet. Kloner unterscheidet sechs Varianten:

1. Stunning nach einer einzelnen komplett reversiblen Episode regionaler Ischämie in vivo.
2. Stunning nach multiplen, vollständig reversiblen Episoden regionaler Ischämie in vivo.
3. Stunning nach einer sowohl teilweise reversiblen, als auch teilweise irreversiblen Phase regionaler Ischämie in vitro.
4. Stunning nach globaler Ischämie in vivo, z.B. beim kardioplegischen Herzstillstand.
5. Stunning nach Stressechokardiographie.

Die Pathogenese dieses Phänomens ist bis jetzt nicht vollständig geklärt, es wird aber angenommen, dass es sich um multifaktorielle Prozesse handelt, die zu Störungen komplexer Abläufe auf zellulärer Ebene führen. Die Erklärungsversuche stützen sich in der Literatur vor allem auf zwei Modelle (25), zum einen auf die Schädigung durch Sauerstoffradikale und zum anderen die Störung der zellulären Calciumhomöostase.

1.2.1 Reperfusionsschaden durch Sauerstoffradikale

Die Entstehung der Sauerstoffradikale in „Stunned Myocardium“ konnte sowohl mit der „Spin trapping-Technik“ (27), als auch durch aromatische Hydroxylierung nachgewiesen werden (28). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der Produktion von Sauerstoffradikalen auch zu einer Verbesserung der kontraktilen Funktionsstörung führte (27).

Die initiale Phase der Reperfusion scheint für den Reperfusionsschaden durch Sauerstoffradikale entscheidend zu sein. Studien, bei denen Antioxydantien entweder vor der Okklusion oder direkt vor der Reperfusion verabreicht wurden, zeigten eine Reduktion des myokardialen „Stunning“. Begann die Therapie mit Antioxydantien eine Minute nach der Reperfusion, so war diese ineffektiv (29).

Die antioxydative Therapie konnte das „Stunning“ jedoch nicht komplett aufheben, weshalb davon ausgegangen wird, dass das myokardiale Stunning zwei Ursachen hat: Die Ischämie und die Entstehung eines Reperfusionsschadens (30). Die Quelle der Sauerstoffradikalproduktion konnte noch nicht festgelegt werden. Untersuchungen von O Neill et al (31) und Bolli et al (32) ergaben, dass neutrophile Granulozyten am „Stunning“ nach reversibler Ischämie in vivo nicht beteiligt sind. Die ebenfalls diskutierte Xanthinoxidase kann aufgrund des

Auftretens von „Myocardial Stunning“ bei Lebewesen, die über dieses Enzym nicht verfügen, wahrscheinlich ausgeschlossen werden (33).

Auf welche Weise die Radikale zur Abnahme der Kontraktilität führen, ist zur Zeit noch unklar, da die Radikale aufgrund ihrer nicht spezifischen Angriffsweise potentiell alle Komponenten der zellulären Ebene beeinflussen können. So konnte nachgewiesen werden, dass Sauerstoffradikale mit einigen der Transportmechanismen des Sarkolemm, wie z.B. die Kalzium²⁺ ATPase (34), die Natrium²⁺ Kalium⁺ ATPase (35) und dem Natrium²⁺ Kalzium²⁺ Austauscher (36) interferieren können, was zu einem Anstieg des transsarkolemmalen Kalzium²⁺ Einstroms und somit zu einer Kalzium²⁺ Überladung der Zelle führt. So konnte experimentell bei vorübergehender Einwirkung von Sauerstoffradikalen eine verminderte Reagibilität der Myofilamente auf Kalzium²⁺ (37) und eine Beeinträchtigung der Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums gezeigt werden. Die verminderte Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium²⁺ wird von einigen Autoren teilweise auf Veränderungen des Troponin regulierenden Komplexes zurückgeführt (38). Sie wiesen eine partielle Proteolyse von Troponin I im „Stunned Myocardium“ nach und folgerten daraus, dass die langsame Erholung des gelähmten Myokards durch die Synthese neuer kontraktiler Proteine in den Myofilamenten bedingt sei.

1.2.2 Störungen der zellulären Calciumhomöostase

Messungen des freien zytosolischen Kalzium²⁺-Flusses in vitro ergaben normale oder sogar erhöhte Werte im „Stunned myocardium“ (39). In vivo gibt es bisher noch keine Möglichkeit das freie zytosolische Kalzium²⁺ zu messen (30). Andererseits gibt es in vitro klare Hinweise darauf, dass ein vorübergehender

Kalzium²⁺ Fluss in der frühen Reperfusionphase zur Pathogenese des „Stunned Myocardium“ nach globaler Ischämie beiträgt.

Untersuchungen in vivo an einzelnen, von Schweinen gewonnenen Myozyten, die sich durch reversible Ischämie im Zustand des „Stunned Myocardium“ befanden, konnten demonstrieren, dass die Kalzium²⁺ abhängige Dehnung deutlich abnahm, jedoch ohne die maximale Spannung zu lösen. Die Abnahme der Kalzium²⁺ Sensibilitäten tritt erst nach der Reperfusion auf, was die Theorie des Reperfusionsschadens zu unterstützen scheint (21).

Insgesamt kommt es zu einer Abnahme des Kalziumtransports und der Kalziumsensibilität. Welches biochemische Signal dafür verantwortlich ist, ist bis heute nicht bekannt.

1.3 „Hibernating Myocardium“

1.3.1 Definition und Entstehung des „Hibernating Myocardium“

Der Begriff „Hibernation“ ist der Zoologie entliehen und soll die adaptive Reduzierung des Energiebedarfes in einer Situation des verringerten Energieangebotes beschreiben. Die Relation zwischen Leistung und Masse des Myokard, die bei der Entwicklung des jungen Menschen zu erkennen ist und die auch im späteren Leben erhalten bleibt, ist bei Tieren, die einen Winterschlaf halten, nicht so eng. Das Herz bleibt zwar während des Winterschlafes ein tätiges Organ, sein Stoffwechsel sinkt aber doch auf ein Zehntel des Normalwertes ab; die Schlagfrequenz ist stark vermindert, die Leitung und Ausbreitung der Erregung

sind verlangsamt. Obwohl das Körpergewicht der Tiere während des Winterschlafes dauernd abfällt, verringert sich das Herzgewicht auch nach einer Schlafdauer von acht Monaten wenig. Die Muskelfasern sind nicht wesentlich verschmälert, und nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Siebenschläfern nimmt in den Herzmuskelzellen das Verhältnis zwischen Mitochondrien und Myofibrillen von 1,0 auf 0,7 ab. Bei den lethargischen Tieren haben die Mitochondrien sehr dicht gepackte Innenmembranen und bekommen dadurch ein „fibrinabdruckartiges“ Aussehen; die Anzahl ihrer Granula ist vermehrt, und zwar umso mehr, je länger der Winterschlaf dauert. Der Gehalt der Muskelzellen an Glycogen nimmt zu, die Golgi-Apparate sind vergrößert. Diese Befunde zeigen, dass sich die Strukturen der Herzmuskelzellen während des Winterschlafes nicht an den verringerten Stoffwechsel anpassen; das Myokard bleibt in einem Zustand der Bereitschaft, der den Belastungen einer - wenn auch nur vorübergehenden – plötzlichen Steigerung des gesamten Stoffwechsels auf das Fünfhundertfache beim Erwachen gewachsen ist (112).

Dies lässt sich auf das Myokard des Menschen in der Weise übertragen, dass auf einen verminderten koronaren Blutfluss das Myokard mit einer reduzierten Kontraktilität reagiert. Dies bedeutet, dass die verminderte Kontraktilität bei einem Energiedefizit durch eine Durchblutungsstörung ein aktiver Schutzmechanismus des Herzens ist, um so Integrität und Vitalität des Myokards während einer Ischämie im Wesentlichen zu erhalten (21). Der Unterschied zum wirklich winterschlafenden Tierherzen liegt darin, dass beim chronisch ischämischen Herzen des Menschen eine Reduzierung des Stoffwechsels stattfindet, in deren Folge es auch zu degenerativen Prozessen kommt. Parallel dazu finden eben auch adaptive Prozesse statt. Diamond war der erste, der das Wort „Hibernation“

im Zusammenhang mit einer Myokardischämie benutzte (40), doch ohne die Bedeutung seiner Beobachtungen im Tierversuch für die Klinik zu erkennen. Die systematischen Arbeiten von Rahimtoola, Braunwald und Rutherford und ihre Beobachtungen bei Patienten nach koronarchirurgischen Operationen mit einer postoperativen Erholung der Wandbewegungen der linken Herzkammer führten zu einer Verbreitung des Begriffes „Hibernation“ (41, 42).

1.3.2 Strukturelle Veränderungen im „Hibernating Myocardium“

Während beim „Stunning“ keine morphologischen Veränderungen im Myokard beobachtet werden, zeigt sich beim „Hibernating Myocardium“ im Elektronenmikroskop ein Verlust an Myofilamenten und eine Einlagerung von Glycogen ins Myokard (43). Die veränderte morphologische Situation hat zwei Konsequenzen:

1. ATP-Bildung und Lactat-Bildung stehen in direkter Beziehung zur neuen strukturellen Situation.
2. Die strukturellen Veränderungen können als temporäre und damit reversible Dedifferenzierung bewertet werden, da bei Beseitigung der Ursache eine Rückkehr zur strukturellen Ausgangssituation möglich ist, wie im Tiermodell (46) nachgewiesen wurde.

Es konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass eine Reduktion des Blutflusses, neben einer Reduktion der Kontraktilität des Myokards, eine Verminderung der Lactatproduktion und des ATP (Adenosintriphosphat) verursacht. Dies lässt schließen, dass die Herunterregulierung des Energiebedarfs mit dem

abnehmenden Angebot an Blut im Myokard schritt hält (44). Schulz et al berichteten, dass bei Vorhandensein einer Restdurchblutung (moderate Ischämie-ca. 25% der Ruhedurchblutung) ein solcher Zustand, einer paripassu reduzierten Durchblutung und systolischen Wandexkursion („Perfusion-Contraction-Matching“) ohne die Entwicklung irreversibler Schäden und bei Normalisierung energetischer Parameter, über Stunden aufrechterhalten werden kann („Hibernation“). Unterschreitet die Restdurchblutung des Myokards jedoch den Wert von 25%, so beginnt nach wenigen Minuten die irreversible Schädigung des Myokards („Myokardinfarkt“) (162).

1.3.3 Zelluläre Situation des „Hibernating myocardium“

Die offensichtlichen zellulären Veränderungen in den Myozyten sind der Verlust an Myofilamenten, die Desorganisation des Zytoskeletts (Zellanordnung) und die flächenhafte Einlagerung von Glycogen. Ferner wurde eine Zunahme der interstitiellen Fibrose in vielen Untersuchungen beobachtet (21, 121, 122, 123). Hinzu kommt eine Reduzierung des sarkoplasmatischen Retikulums (120).

Außerdem wurden verkleinerte und an der inneren und äußeren Membran veränderte Mitochondrien gesehen. Hier wird eine Reduzierung der oxidativen Phosphorylierung und der mitochondrialen Kreatinin-Kinase Aktivität angenommen, d.h. es kommt zu einem erheblichen Funktionsverlust der Energieproduzenten der Zelle, den Mitochondrien (21). Neben der im Interstitium beobachteten Zunahme der Fibrose, der extrazellulären Matrix und der Strukturproteine wie z.B. der Kollagene (46), wurde eine Reduzierung der kontraktilen Proteine Myosin, Titin und Actinin gefunden (21).

1.3.4 Pathomechanismus des „Hibernating Myocardium“

Während es beim „Stunning“ zu einem Anstieg an Kalziumgehalt in der Muskelzelle kommt, geht man davon aus, dass beim „Hibernating Myocardium“ der Kalziumgehalt gemäß einer geringeren „Nachfrage und Angebots – Situation“ ein immer geringeres Niveau erreicht. Dabei nimmt nicht nur der Kalziumtransport ab, sondern auch die Ansprechbarkeit der Zelle auf ein Kalziumangebot (45, 47). In einer Theorie zum Pathomechanismus des „Hibernating Myocardium“ wird davon ausgegangen, dass ein massiver pH-Abfall intrazellulär und im Interstitium, wie er bei einer kurzzeitigen totalen Myokardischämie auftritt, für die Entstehung von „Hibernation“ verantwortlich ist. Dieser pH- Abfall führt zu einer massiven Abnahme der Muskelarbeit und initiiert eine Balance zwischen Energieangebot und Energiebedarf (21).

Folgt man der oben beschriebenen „pH-Theorie“, so ist zum Auslösen von „Hibernation“ auch eine kurzzeitige totale Ischämie notwendig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dem chronischen Sauerstoffmangel zum einen, ein adaptiver Prozess, wie z.B. die Herunterregulation der regionalen Myokardkontraktion zum anderen, eine intra – und extrazelluläre Degeneration folgt. Das Ausmaß dieser Degeneration bestimmt den späteren Grad der Erholung der Myokardfunktion nach Revaskularisation (46). So beschrieb Shivalkar z.B. den Zusammenhang zwischen dem prozentualen Grad der Fibrosierung des Myokards und der späteren Wiederkehr der Funktion nach Operation (48).

1.3.5 Wie entsteht „Hibernating Myocardium“? Gibt es einen „Trigger“?

Man geht davon aus, dass eine initiale gravierende Reduktion, gefolgt von einer kontinuierlichen Reduktion des koronaren Blutflusses in das betroffene Myokardareal diese adaptiven Prozesse in den Herzmuskelzellen auslösen kann. In jedem Fall scheint eine Art „Triggerung“ zur Entwicklung von „Hibernating Myocardium“ notwendig zu sein. Das Fehlen einer solchen „Triggerung“, also eine initiale Episode einer schweren Ischämie mit metabolischen Veränderungen, gefolgt von einer kontinuierlich sich steigernden Ischämie, ist wohl die Erklärung, dass nicht alle Herzen bei Eintreten einer Ischämie ein „Hibernation“ entwickeln können (45). Welche Mechanismen genau dieser „Triggerung“ zugrunde liegen, ist bis heute unklar. Im Tierversuch ist das Phänomen „Hibernation“ nur schwer herzustellen. Menschliche Myokardproben, die als „Hibernating Myocardium“ charakterisiert sind, stellen eine Rarität dar. Das angenommene Risiko der Myokardprobengewinnung aus Herzen, die ohnehin schon stark funktionseingeschränkt sind, hat wohl Herzchirurgen bisher davon abgehalten, eine ausreichende Anzahl an Proben zu gewinnen. Antworten auf Fragen zu den Mechanismen der „Triggerung“ und folgender Adaptation lassen sich jedoch wahrscheinlich auf molekularer Ebene finden (119, 120). So ist bekannt, dass die Zellhypertrophie einen wichtigen zellulären Kompensationsmechanismus bei disseminiertem Zellverlust darstellt, wie er in „Hibernating Myocardium“ auftritt (20). Hypertrophieassoziierte Gene könnten daher eine wichtige Rolle spielen. In jedem Fall stellen die zum „Hibernating Myocardium“ führenden Umstände und die anhaltende Mangel durchblutung sowie die Aufrechterhaltung des „Hibernation“ selbst enorme Anforderungen an den Stresskompensationsapparat der Zellen. Hierbei könnten Hitzeschockgene, die für Eiweißreparaturen in der Zelle verantwortlich sind, eine herausragende Bedeutung haben. Ferner wurde in

„Hibernating Myocardium“ Apoptose beobachtet. Apoptoseassoziierte Gene könnten also weitere Zielgene einer molekularbiologischen Untersuchung von „Hibernating Myocardium“ sein (121, 122, 124).

1.3.6 Remodeling im „Hibernating Myocardium“

Der Begriff des “Remodeling” beschreibt die Veränderung der Herzkammer an einen durch Herzinfarkt erlittenen Verlust an funktionsfähigem Muskelgewebe. Dabei kommt es zur linksventrikulären Dilatation, einer Reorganisation der Kammerwandstrukturen, einer Hypertrophie der Herzmuskelzellen, einer Zunahme der Herzmuskelmasse und einem Anstieg der Wanddicke (exzentrische Hypertrophie) (49). Mechanische und humorale Faktoren verursachen diesen adaptiven Mechanismus. Beim Herzinfarkt wird die regionale Dysfunktion des Myokards mit ansteigender Wandspannung in Systole und Diastole dem linksventrikulären Remodeling zugeordnet. Chen et al zeigten, dass ein solches Remodeling des Ventrikels auch bei der Ausbildung von „Hibernation“ stattfindet.

Im Tiermodell (Schwein) konnte demonstriert werden, dass es bei chronischer Ischämie ohne Infarkt auch zu einem Remodeling kommt. Dazu wurde in seiner Untersuchung am Schwein eine Stenose des R. interventricularis anterior der linken Herzkranzarterie erzeugt, die einen Rest- Blutfluss von ca. 40% zuließ. Initial (ca. nach 15 min) kam es zur Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes, Abnahme der Wanddickenzunahme, Anstieg des enddiastolischen und endsystolischen Volumens und Abnahme der Muskelmasse. Nach 7 Tagen stieg

die LVEF wieder leicht an, die Muskelmasse nahm stark zu, die endsystolischen und enddiastolischen Volumina nahmen ebenfalls zu. Die diastolische/systolische Wanddickenzunahme war ebenfalls wieder gesteigert. Metabolisch nahm das Lactat zu und der pH transkoronar (arteriell/venös) ab. Nach 7 Tagen trat eine Normalisierung dieser Werte auf (50).

Frangogiannis et al (160) sprachen in einer kürzlich publizierten Arbeit dem aktiven „Remodeling“ im Interstium des „Hibernating Myocardium“ große Bedeutung zu. Sie fanden in Arealen mit „Hibernating Myocardium“, welches sich nach Revaskularisation wieder funktionell erholte, erhöhte Messwerte für SMem (embryonal isoform of smooth muscle myosin heavy chain), für welches tierexperimentell eine funktionelle Bedeutung bei der Aktivierung von Myofibroblasten und der Infarktzoneheilung nachgewiesen wurde. Fibroblastenaktivität ist charakteristisch für Wundheilung und ist assoziiert mit der Synthese von alpha-SMA (alpha-smooth muscle actin), welches ebenfalls erhöht in „hibernierenden“ Myokardarealen gefunden wurde, die nach Revaskularisation eine Erholung der Myokardfunktion zeigten. Ausserdem fanden sie in diesen Myokardregionen erhöhte Messwerte für das Glycoprotein Tenascin, welches normalerweise im Herzen nur in der embryonalen Wachstumsphase, bei dilatativer Kardiomyopathie und beim Myokardinfarkt gefunden wird. Zwei Wochen nach einem nicht reperfundierten Infarkt ist es nicht mehr nachweisbar. Den Nachweis dieses Proteins sahen die Autoren als einen Beweis für den aktiven Prozess im „Hibernating Myocardium“ an.

1.3.7 Diagnose des „Hibernating Myocardium“

Helfant et al berichteten 1974 von einer Katheteruntersuchung; mit der sie präoperativ regionale Verbesserungen der myocardialen Kontraktion nach Koronarrevaskularisation vorhersagen konnten. Sie gaben den Patienten während einer Ventrikulographie präoperativ Nitroglycerin sublingual. Diejenigen Segmente, die nach Gabe des Nitroglycerin eine Kontraktilitätssteigerung zeigten, verbesserten sich auch postoperativ. Hingegen zeigten sich die Segmente, die nach Nitroglyceringabe weiterhin akinetisch blieben, nach Revaskularisation auch nicht verbessert (62). Die verbleibende Vitalität im chronisch ischämischen Myokard von Patienten mit KHK kann heute mit der Myokardszintigraphie (Thallium oder Technetium), der Positronenemissionstomographie (PET) zur Messung von Perfusion und Metabolismus oder mit Hilfe der Echokardiographie und der Magnetresonananztomographie (MRT) bestimmt werden. Der Wert dieser Untersuchungen kann nur anhand der Prädiktion von funktioneller Erholung der regionalen Kontraktilität nach Revaskularisation und durch die Prognose der Patienten beurteilt werden (51, 52).

Thallium und Technetium Speicherungen sind abhängig vom myocardialen Blutfluss und von der Zellmembranintegrität. Ein signifikantes umgekehrt proportionales Verhältnis finden wir zwischen dem Ausmaß der Myokardfibrose und der Tracer Aufnahme in die Myokardzelle (53). Die Reversibilität von Wandbewegungsstörungen kann gut mit Hilfe der Thallium Szintigraphie vorhergesagt werden, v.a. mit einem Redistributions-Reinjektionsprotokoll (54).

Der positive Vorhersagewert für eine funktionelle myokardiale Erholung in Segmenten mit Thallium-Aufnahme wurde in einer Multi-Center Studie mit 69% angegeben. Der negative Vorhersagewert in Segmenten ohne Thallium-Aufnahme war 90% (51).

Die Vorhersagekraft der PET für die Reversibilität von Wandbewegungsstörungen ischämischen Myokards ist häufig beschrieben. Der positive prädiktive Wert für eine Myokarderholung bei einem mismatch zwischen ^{18}F FDG Aufnahme und myokardialen Blutfluss wird in der Literatur mit 82% und die negative Vorhersage einer Myokarderholung ohne mismatch mit 83% angegeben (51). Anfängliche PET-Untersuchungen mit Patienten mit KHK hatten verschiedene Muster von myokardialen Blutfluss, bestimmt mit N-13 Ammoniak und Glucosemetabolismus, dargestellt mit F-18 2-Desoxyglucose (FDG), erbracht. Regionale Verminderungen der N-13 Ammoniakkonzentrationen gingen einher entweder mit verminderter („match“), normaler oder gar gesteigerter („mismatch“) FDG-Aufnahme. Es wurde definiert; dass solche „Blutfluss – Metabolismus - matches“ irreversibel geschädigtes Myokard repräsentieren, während „Blutfluss - Metabolismus mismatches“ vitales Myokard anzeigen (60).

Die myocardiale inotropische Reserve ist der Schlüssel des Adaptionsprozesses „Hibernation“. Diese myokardiale Reserve kann mit Hilfe der Stressechokardiographie oder der Stressmagnetresonanztomographie identifiziert werden (55). Eine positive Kontraktilitätszunahme nach Gabe von Dobutamin präoperativ prädiziert eine funktionelle Erholung nach Revaskularisation (56). In einer Zusammenfassung von 15 Studien, die alle den prädiktiven Wert der Stressechokardiographie (SE) bei insgesamt 402 Patienten untersuchten, wurde eine positive Korrelation zwischen der funktionellen regionalen Myokarderholung nach Revaskularisation und der SE von 83% gefunden. Die „negativ Vorhersagekraft“ war 81% (51). Afridi et al zeigten bei Patienten, die eine percutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) erhalten hatten, dass Myokardsegmente, die bei der low-dose Dobutamin SE keine myokardiale Antwort

zeigten und bei höherer Dosierung des Dobutamin mit einer Abnahme der myokardialen Funktion reagierten, nach Revaskularisation eine Verbesserung in diesen Segmenten zeigten (57). Im direkten Vergleich der SE mit PET und der Thallium-Myokardszintigraphie zeigten sich große Übereinstimmungen bei der Identifikation von vitalem und nicht-vitalem Myokard (58). Wobei für die Prädiktion der funktionellen Myokarderholung die Echokardiographie die größere Spezifität zeigte und die Myokardszintigraphie die größere Sensivität. Gegenüber der PET zeigt die SE mehr falsch negative Vorhersagen (59) hinsichtlich funktioneller Myokarderholung.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist inzwischen als Goldstandard in der Darstellung morphologischer und funktioneller Veränderungen des Herzens etabliert. In den letzten Jahren hat sich jedoch eine besondere Rolle in der Vitalitätsdiagnostik herauskristallisiert. Nachdem frühere Ansätze noch die Wanddicke und systolische Wandverdickung als Kriterien herangezogen haben (158), hat sich durch Kontrastmittel-verstärkte MRT ein neuer Weg eröffnet. Es wird das Kontrastmittel Gadolinium gegeben und direkt das narbige Gewebe dargestellt, d.h. es erfolgt der direkte morphologische Nachweis der Narbe, da sich das Kontrastmittel vorwiegend im interstitiellen, fibrotischen Gewebe anreichert. Kim et al zeigten bei 40 Patienten, dass Myokardsegmente, die vor Revaskularisation ein so genanntes Hyperenhancement des Kontrastmittels zeigten, irreversibel geschädigt waren (61). In Kims Untersuchungen zeigten Segmente mit einer transmuralen Ausdehnung des Hyperenhancement von bis zu 25% eine postoperative Kontraktilitätsverbesserung in 60% der Fälle. Wurde präoperativ kein Hyperenhancement gemessen, so betrug die postoperative Erfolgsrate 80%. In Segmenten mit über 50% Hyperenhancement war die

postoperative Verbesserung der Kontraktilität in unter 20% der Segmente zu messen. Inzwischen ist eine Validierung der Ergebnisse mit SPECT und PET erfolgt, wobei aufgrund der deutlich höheren räumlichen Auflösung eine diagnostische Überlegenheit der MRT gegenüber den nuklearmedizinischen Verfahren beschrieben wurde (98). Spezifitätsprobleme ergeben sich lediglich in der Abgrenzung zu anderen Ursachen einer regionalen myokardialen Fibrose, die auch nach Myokarditis oder bei hypertrophischer Kardiomyopathie zu finden ist.

Tabelle 1: Auflistung einiger Studien aus der Vielzahl von Vergleichsstudien zur Diagnose von „Hibernating Myocardium“ aus den Jahren 1996 bis 2002.

Studie	Untersuchungs-Methoden	Jahr der Veröffentlichung	Anzahl der untersuchten Patienten	Sensivität/Spezifität
Baer (58)	PET Dobutamin- Echokardiographie	1996	30 42	96% / 69% 92% / 88%
Nagueh (156)	Kontrast- Echokardiographie Thallium-201- Szintigraphie Dobutamin- Echokardiographie	1997	18	89% / 57%
			18	91% / 43%
			17	91% / 66%
Maes (97)	Technetium-99m SPECT	1997	30	82% / 78%
Qureshi (54)	Thallium-201- Szintigraphie Dobutamin- Echokardiographie	1997	32	90% / 56%
			32	86% / 68%
Bax (11) (Zusammen- fassung mehrerer Studien)	PET Dobutamin- Echokardiographie	1997	332	88% / 73% 92% / 88%
Leoncini (157)	Dobutamin- Echokardiographie Dobutamin- Technetium-99m SPECT	2002	25	57% / 85%
				77% / 88%
Klein (98)	MRT („Late- Enhancement“)	2002	26	86% / 94%

1.3.8 Therapie des „Hibernating Myocardium“

Die Therapie des Hibernating Myocardium besteht in der Reperfusion des betroffenen Myokardareals. Die operative Myokardrevaskularisation wurde für Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion in den 80iger Jahren zur Standardtherapie (6, 7, 8, 9, 10, 13, 16, 63, 64). Das perioperative Risiko wurde dabei von einzelnen Arbeitsgruppen sehr unterschiedlich beschrieben.

Kaul et al berichteten von einer Operationsletalität (30 Tage) von 8%, die 5-Jahresüberlebensrate betrug 73% für Patienten mit einer LVEF < 20% (8). Allerdings waren in dieser Studie Patienten mit einem enddiastolischen Diameter von > 70mm ausgenommen, d.h. Patienten mit langandauernder Herzinsuffizienz und Ausbildung einer „ischämischen Kardiomyopathie“ waren ausgeschlossen.

Dreyfus hingegen konnte von einer Operationsletalität von nur 2% berichten. In dieser Studie war präoperativ eine PET durchgeführt worden, um vitales Gewebe im funktionsgestörten Herzmuskel nachzuweisen. Postoperativ konnte von einer Steigerung der LVEF von präoperativ 23% auf 39% berichtet werden (65).

Holmes et al verfolgten über 4 Jahre Patienten mit KHK und einer LVEF<45%, die eine PTCA erhalten hatten. Das Risiko während der Intervention war niedrig für diese Patienten. Die Sterberate während des Krankenaufenthaltes betrug 0,8%. Allerdings war die Infarkthäufigkeit mit 23% in dieser Patientengruppe während der Nachbeobachtungszeit signifikant höher als bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion nach PTCA (66) oder in chirurgisch therapierten Patientenkollektiven mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (12).

In der amerikanischen Coronary Artery Surgery Study berichtete Emond von einer 12-Jahresüberlebensrate von nur 21% für medikamentös therapierte Patienten mit einer LVEF < 35% (13).

Mit der Renaissance der so genannten „off – pump“ Chirurgie seit Mitte der 90ziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts, also der herzchirurgischen Operation ohne Einsatz einer Herz-Lungenmaschine und der Möglichkeit des temporären Herzstillstandes, beschäftigten sich einzelne Arbeitsgruppen auch mit dieser Operationstechnik bei der Revaskularisation von Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (67, 69). Allerdings wurde z.B. in der Arbeitsgruppe von Tugtekin et al (67) diese Technik auf Patienten beschränkt, bei denen nur eine Koronarchirurgie an der gut erreichbaren Vorderwand notwendig war. Eine weitere chirurgische Variante bietet die „on-pump/beating-heart“ Chirurgie, d.h. es wird zwar mit Einsatz der Herz-Lungenmaschine (HLM) operiert, aber ohne die Gabe einer Kardioplegie (68). Prifti et al verglichen die erzielten Ergebnisse mit dieser Technik mit Ergebnissen der konventionellen Koronarchirurgie, also der Operation mit Einsatz der HLM und der Gabe von Kardioplegie. Es wurde eine kalte Blutkardioplegie sowohl antegrad als auch retrograd gegeben. Prifti verglich zwei eigene Patientenkollektive, wobei das erste Patientenkollektiv, welches ohne Kardioplegie operiert worden war, kardial eine etwas ungünstigere Ausgangsvoraussetzung hatte (z.B. LVEF 24.8% vs. 26.2%, $p=0.006$). Die Operationsletalität (7% vs.10%, $p=NS$) und das Langzeitüberleben (5-Jahresüberlebensrate 73% vs.72%, $p=NS$) waren vergleichbar für beide Operationstechniken, allerdings trat in der zweiten Studiengruppe, welche mit Kardioplegie operiert worden war, häufiger ein perioperativer Infarkt auf. Es kam häufiger zur Entwicklung eines low cardiac output Syndroms (LCOS) und es kam

häufiger zum Nierenversagen. Die Rate an Blutungskomplikationen war ebenfalls höher. Prifti empfahl nach seinen Untersuchungen, Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit HLM, aber ohne Kardioplegie zu operieren (68). Moshkovitz et al berichteten von 75 Patienten mit einer LVEF<35%, die sie in der „off-pump“ Technik operierten. Dabei waren auch 6 Patienten, die im cardiogenen Schock zur Operation kamen. Die Operationsletalität betrug nur 2.7%. Allerdings mussten im Mittel nur 1.9 Koronar-Bypässe pro Patient angelegt werden, sodass hier von einer gewissen Selektion der Patienten ausgegangen werden muss (70). Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion leiden aber zumeist an einer schweren koronaren 3-Gefäßerkrankung, so dass eine mehrfach Revaskularisation durchgeführt werden muss (12, 16). Neben der Entwicklung „neuer“ Operationstechniken, oder eben der Renaissance „alter“ Techniken, hat sich die konventionelle Koronarchirurgie immer weiter verbessert. Dieses gilt sowohl für die Patientenselektion, die Operationstechnik und die intensive postoperative Betreuung, sodass das perioperative Risiko für diese Patienten weiter gesenkt werden konnte (71, 72). Das perioperative Risiko liegt heute zumeist unter 5%. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über die Entwicklung der Operationsletalität im DHZB für Patienten mit einer LVEF \leq 30%, die eine konventionelle Bypasschirurgie unter Einsatz der Herzlungen-Maschine und der Gabe von kristalloider Kardioplegie erhalten hatten.

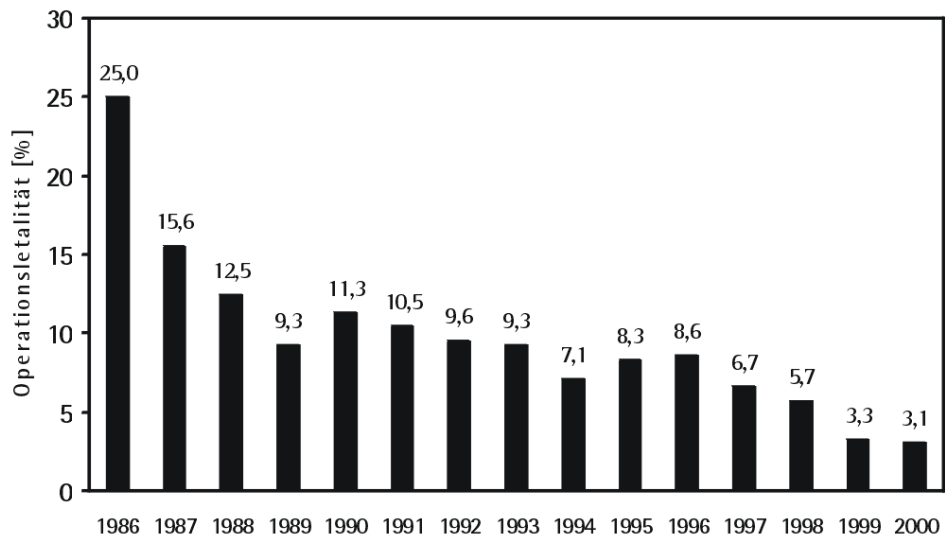


Abbildung 2: Operationsletalität pro Jahr von 1986 bis 2000 im DHZB von Patienten mit KHK und LVEF \leq 30%, die eine Koronarrevaskularisation erhielten. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1751 Patienten operiert (Abb.aus 114).

Viele Arbeitsgruppen sehen den größten Fortschritt in der Verwendung einer Blutkardioplegie anstatt der Gabe einer kristalloiden Kardioplegie. Entscheidende Pionierarbeiten sind auf diesem Gebiet von Buckberg und Beyersdorf geleistet worden (73). Die Diskussion über den Vorteil dieser Kardioplegieform ist jedoch noch nicht beendet. So berichteten Mickleborough et al von einer Operationsletalität von 3,8% bei 79 Patienten mit einer LVEF \leq 20 %, bei denen unter der Verwendung von Blutkardioplegie koronare Bypässe angelegt wurden (72). Trachiotis et al operierten 156 Patienten mit einer LVEF unter 25% mit Hilfe einer kristalloiden Kardioplegie. Sie berichteten von einer Operationsletalität von ebenfalls 3,8% (71). Große randomisierte Studien, die einen Vergleich der

verschiedenen Kardioplegieverfahren bei diesen Patienten gestatten, fehlen bisher.

Herzrhythmusstörungen der LOWN Klasse IIIa-V sind bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ein zusätzlicher prognostischer Faktor, da sie in dieser Patientengruppe häufiger auftreten, als bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion. Die Einbeziehung der Implantation von „Automatic Implantable Cardioverter Defibrillatoren“ (AICD) sowohl in die konservativ medikamentöse und in die kardiologisch interventionelle als auch in die chirurgische Therapie, hat die Prognose dieser Patienten daher verbessert (75, 76).

Hildebrandt et al deklarierten für Patienten mit KHK, einer LVEF $\leq 20\%$ und fehlender Angina Pectoris Symptomatik, die Herztransplantation als Therapie der Wahl (14). Auch wenn Hummel et al darin bestätigt werden können, dass die Herztransplantation mit ausgezeichneten Ergebnissen heute ein Routinetherapieverfahren geworden ist, so bleibt doch anzumerken, dass die Herztransplantation hinsichtlich der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz mit ca. 450 Transplantationen in Deutschland eine eher kasuistische Rolle einnimmt (74).

Die transmyokardiale Laserrevaskularisation spielt bei der Therapie von Patienten mit KHK und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion keine Rolle mehr, sie ist eher kontraindiziert (77, 78).

1.4 Ziel der Studie

Voraussetzung für den Erfolg der Therapieverfahren zur Behandlung von Patienten mit KHK und hochgradig eingeschränkter linksventrikulären Funktion, sieht man mal von der Herztransplantation ab, ist das Vorhandensein von vitalem Myokard, welches zwar funktionsgestört ist, aber durch Reperfusion reaktiviert werden kann. Der sicheren präoperativen Erkennung dieses Myokards kommt damit bei der Behandlung dieser Patienten eine Schlüsselrolle zu. Betrachtet man die lange Liste der publizierten Studien zum Thema „Hibernating Myocardium“, so wird deutlich, dass es keine Untersuchungen gibt, bei der die o.g. Diagnoseverfahren in ihrer Gesamtheit hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft auf Myokarderholung bei Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ überprüft worden wären (11). Zumeist ist die Klassifizierung „Narbe“ oder „Ischämie“ indirekt getroffen worden, indem nach Revaskularisation die funktionelle Erholung (z.B. mit der Echokardiographie), der Stoffwechsel (z.B. mit PET) und die Perfusion (z.B. mit der Myokardszintigraphie) betrachtet worden war. Eine genaue Aussage, welches diagnostische Verfahren letztlich „Hibernation“ erkennen kann, lässt sich nur mit Hilfe des morphologischen Korrelats treffen.

Die myokardialen Folgen sowohl morphologisch als auch funktionell nach akutem Koronararterienverschluss sind am Tiermodell von Hetzer (90) ausführlich untersucht worden. Im Tierexperiment ist jedoch die myokardiale Situation bei chronisch ischämischer Kardiomyopathie nur unzureichend modellierbar (21). Bis heute gibt es außer der nun vorliegenden Arbeit weltweit 6 Studien, bei denen eine linksventrikuläre Myokardbiopsie am Menschen während einer

Koronaroperation durchgeführt worden ist (46, 79, 80, 81, 82). Allerdings ist die Patientenauswahl in diesen Studien zu breit gestreut, d.h. es wurden sowohl Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF aufgenommen, als auch Patienten deren Herzfunktion nur gering eingeschränkt oder sogar normal war. So untersuchten Nagueh et al (79) 20 Patienten mit einer LVEF von 16-43%, Elsässer et al (46) 38 Patienten mit einer LVEF von 15-42%, Schwarz et al (80) 32 Patienten mit einer LVEF von 20-60% und Hennessy et al (81) 8 Patienten mit einer LVEF von 15-45%. Eine Bewertung der Ergebnisse der Biopsien innerhalb dieser Studien ist daher nur bedingt möglich, da die untersuchten Herzen eine unterschiedlich ausgeprägte KHK mit unterschiedlich weit fortgeschrittenen Veränderungen des Myokards aufwiesen. Für eine weitere Unterteilung hinsichtlich der LVEF innerhalb der Studien, waren die Probandenzahlen zu klein. In der Studie von Hennessy wurden zudem die Biopsien während des kardioplegischen Herzstillstandes entnommen, sodass diese Biopsien nur eingeschränkt mit den anderen Untersuchungen verglichen werden können (z.B. Zellgrößenbestimmung). Ferner wurden bei allen durchgeführten Biopsiestudien nur Myokardproben aus der Vorderwand der linken Herzkammer entnommen, so dass Erkenntnisse aus den übrigen Anteilen der Herzkammer nicht gewonnen werden konnten, bzw. Vergleiche zwischen unterschiedlichen Segmenten des linken Ventrikels nicht möglich waren.

Dakik et al (82) führten eine intraoperative Myokardbiopsie bei 21 Patienten mit einer präoperativen LVEF von im Mittel $41 \pm 13\%$ durch. In dieser Studie wurde präoperativ zur Erkennung von vitalem Myokard nur eine Myokardszintigraphie durchgeführt, sodass ein Methodenvergleich zwischen den einzelnen diagnostischen Methoden gar nicht vorgesehen war.

Ein solcher Methodenvergleich der verschiedenen Verfahren der „Myokardischämiediagnostik“ ist aber aus vielen Gründen dringend notwendig. Ein Grund ist, dass der so genannte „Goldstandard“ zur Diagnostik von ischämischen, funktionsgestörten Myokard, die PET, zu teuer ist, um sie bei allen Patienten mit hochgradig eingeschränkter ventrikulärer Funktion präoperativ durchzuführen. Außerdem kann die PET im klinischen Alltag nicht immer angewandt werden, da die Untersuchung eine gewisse Vorbereitungszeit braucht und so z.B. in Notfällen nicht zur Verfügung steht. Natürlich ist ein Positronen-Emissions- Tomograph auch nicht an jeder herzchirurgischen Klinik vorhanden, sodass hier sowieso alternative Verfahren gefragt sind. Ferner werden von den Einweisern in die herzchirurgischen Zentren die o.g. Methoden unterschiedlich favorisiert, sodass z.B. bei einem Patienten eine Myokardszintigraphie vorliegt, ein anderer Patient mit gleicher Überweisungsdiagnose den Befund einer MRT-Untersuchung mitbringt. Ein Methodenvergleich könnte zukünftig die Ergebnisse dieser Untersuchungen besser einschätzen und einordnen helfen und damit auch Kosten sparen.

Einige Untersucher aus den bisher vorliegenden Biopsiestudien aus menschlichem „Hibernating Myocardium“ kamen zu dem Schluss, dass der Ausbreitungsgrad der Fibrose im Myokard darüber entscheidet, ob eine funktionelle Erholung des betroffenen Areals nach Reperfusion stattfindet oder nicht. Ab einem Fibrosegrad von >20% des Myokards in einer Biopsie, schien eine funktionelle myokardiale Erholung unwahrscheinlich. Ist eine solche Unterscheidung auch möglich, wenn man nur Herzen mit einer $LVEF \leq 30\%$ betrachtet?

Ziel dieser Studie war es, die verschiedenen diagnostischen Methoden hinsichtlich ihrer Erkennung von „Hibernating Myocardium“ bei Patienten mit einer LVEF \leq 30% zu prüfen und zu vergleichen. Außerdem sollten die Ursachen dafür erforscht werden, dass einige dieser Herzen nach Revaskularisation sich funktionell wieder verbessern und andere nicht (83). Ließe sich zukünftig eine solche Unterscheidung präoperativ machen, wäre das Operationsrisiko besser einzuschätzen. Ferner wäre dann auch die Indikation zur Koronarrevaskularisation in Abgrenzung zur Herztransplantation klarer zu definieren.

1.4.1 Hypothesen

Zur genauen Definition der Ziele dieser Studie wurden von den Untersuchern Hypothesen formuliert.

- *„Hibernating myocardium“ kann morphologisch charakterisiert werden. Diese morphologischen Kennzeichen korrelieren offenbar mit Ergebnissen bildgebender Verfahren, sodass Veränderungen dieser Ergebnisse auch zu einer Veränderung des Myokards führen müssen.*
- *„Hibernating myocardium“ ist durch unterschiedlich starke Störungen der Myokardarchitektur gekennzeichnet, die im einzelnen aus Hypertrophie der Herzmuskelzellen, Fibrosen und Narben bestehen, wobei spezielle Anordnungen Herzmuskelzellen und Narben das eigentliche Korrelat sind. Chirurgische Revaskularisationsmaßnahmen befähigen derartiges Myokard wieder an geordneten Kontraktionsprozessen des Herzens teilzunehmen. Diese wiedergewonnene Fähigkeit ist morphologisch belegbar.*
- *Bisher ist unklar, ob und wenn ja, in welchem Umfang sich die Größe der Herzmuskelzellen bei Zuständen von „hibernating myocardium“ verändern.*

- *Aus diesem Grund soll geprüft werden, ob bei den Patienten der Studie eine Hypertrophie der Zellen vorliegt. Dieser Prüfung wird die hypothetische Vorstellung zugrunde gelegt, dass die Schwere der Einschränkung der Koronarreserve und der Grad der Hypertrophie der Herzmuskelzelle in enger Beziehung stehen.*
- *Wegen der besonderen morphologisch-funktionellen Konstellation des Myokards bei „Hibernation“ verbessern sich nach der Operation die globalen Funktionswerte für die linke Herzkammer, d.h. die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nimmt zu, das Herzschlagvolumen nimmt zu, das enddiastolische Volumen und das endsystolische Volumen nehmen ab.*
- *Vor der Operation kommt es während der Belastungsuntersuchung zu keiner Verbesserung der Wandkinetik des gesamten Ventrikels und des ausgewählten Biopsiesegmentes gegenüber der Ruheuntersuchung. Nach der Koronarrevaskularisation bessern sich die globale Funktion der linken Herzkammer und auch die regionale Myokardfunktion im Biopsiesegment.*
- *Bei Patienten mit KHK und hochgradig eingeschränkter LV-Funktion lässt sich „Hibernation“ vor Koronarrevaskularisation mittels Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie, (Positronenemissionstomographie) und Magnetresonanztomographie identifizieren. Die Ergebnisse der Methoden sind dabei vergleichbar.*
- *Molekularbiologisch lässt sich „Hibernating Myocardium“ diskriminieren*
- *„Hibernating myocardium“ besitzt u.a. eine nachweisbare Restexpression spezifischer myozytärer Genexpression.*

1.5 Ethikkommission

Zur Durchführung dieser Studie wurde die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Charite, Arbeitsausschuss 2, Vorsitzender Prof. Dr. Eichstädt auf dem Campus Virchow-Klinikum angerufen. Die Ethik-Kommission stimmte dem Studienvorhaben als ethisch vertretbar am 17.7.1999 zu. Die Aufklärung der Probanden fand mündlich und schriftlich durch den Prüfarzt statt. Das Einverständnis der Patienten musste schriftlich gegeben werden.

2 Methode

Es wurde im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2002 eine prospektive Studie im Deutschen Herzzentrum Berlin, Abteilung für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie und in der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin, Charite, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität Berlin durchgeführt. Es wurden vor einer Aortokoronaren Venen-Bypassoperation (ACVB) bzw. A.mammaria Implantation in das Koronarsystem präoperativ neben der routinemäßig durchgeführten Koronarangiographie und Elektrokardiographie, eine Echokardiographie, eine Myokardszintigraphie und eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Intraoperativ wurde vor der Revaskularisation eine Myokardbiopsie entnommen. Sechs Monate post operationem erfolgte dann eine Wiederholung der präoperativ durchgeführten Myokardfunktions- und Vitalitätsdiagnostik.

2.1 Patienten

Es wurden im Zeitraum Untersuchungszeitraum insgesamt 45 Patienten in die Studie aufgenommen. Nach den präoperativen Untersuchungen wurden vier Patienten wieder ausgeschlossen. Bei einem Patienten fand sich in allen Untersuchungen (PET, MRT, SPECT und Echokardiographie) kein Hinweis auf eine Myokardischämie, so dass kein Revaskularisationsziel vorhanden war. Bei drei Patienten war die LVEF > 30 %, sodass schließlich 41 Patienten in der Studie untersucht werden konnten. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei im Mittel $63,8 \pm 9,9$ Jahren. Der älteste Patient war 82 Jahre alt, der jüngste 36 Jahre. Zwei Patienten waren weiblich, 39 männlich. Bei stationärer Aufnahme der Patienten zur Operation wurden die Patienten hinsichtlich dem Schweregrad ihrer Herzinsuffizienz in die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (107) eingeteilt (s.Abb.3).

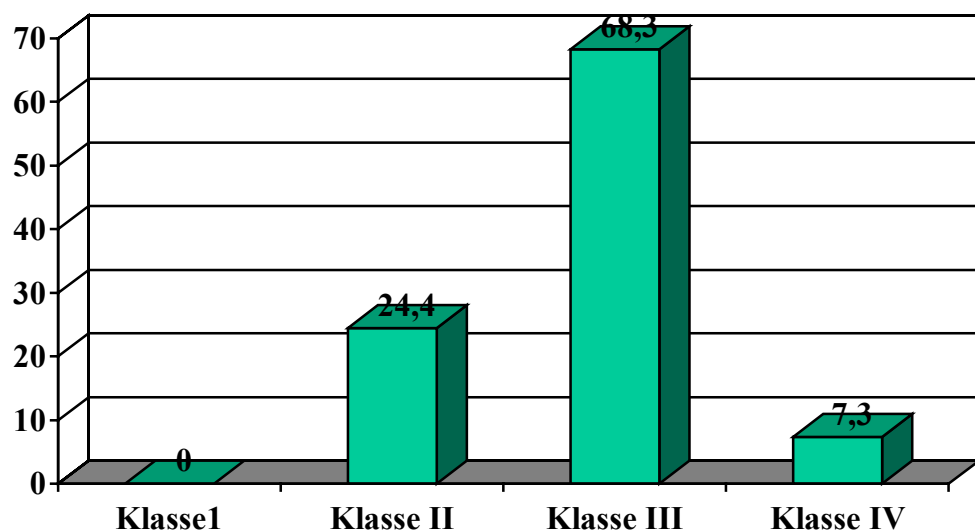


Abbildung 3: Präoperative NYHA-Klassifikation der 41 Studienpatienten: Klasse I = 0 Patienten; Klasse II = 10 Patienten (24,4%); Klasse III = 28 Patienten (68,3%); Klasse IV = 3 Patienten (7,3%). Die Säulen zeigen die Anzahl der Patienten in %.

Außerdem wurden die Patienten nach ihrer Angina Pectoris Symptomatik in die Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (108) eingruppiert (s.Abb.4).

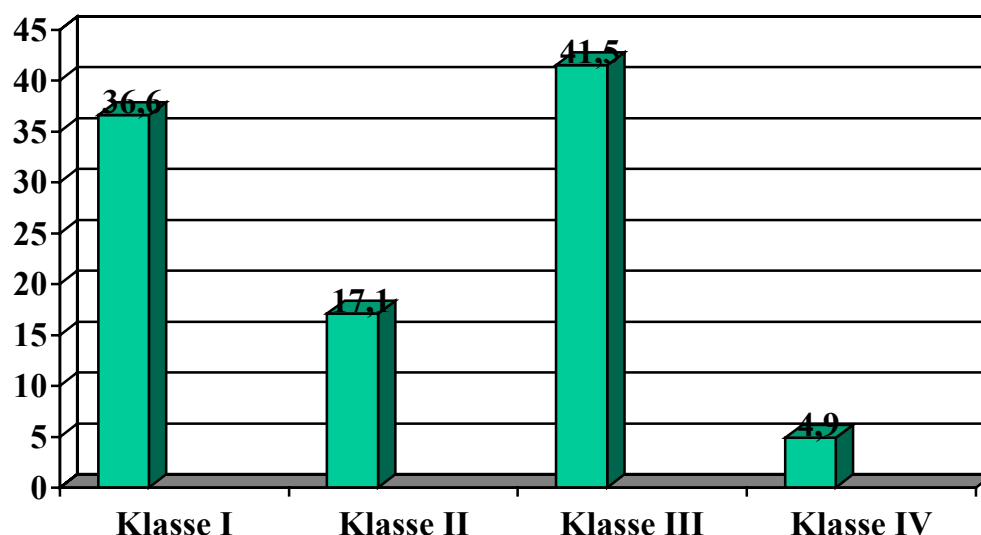


Abbildung 4: CCS-Klassifikation präoperativ: Klasse I = 15 Patienten (36,6%); Klasse II = 7 Patienten (17,1%); Klasse III = 17 Patienten (41,5%); Klasse IV = 2 Patienten (4,9%).

In der folgenden Tabelle sind die Altersverteilung, die kardialen Risikofaktoren, die anamnestisch festgestellte Anzahl der präoperativen Herzinfarkte und die präoperative Medikation der Studienpatienten aufgelistet.

Tabelle 2: Insgesamt wurden 41 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Altersverteilung, Anzahl der präoperativen Herzinfarkte, Geschlechtsverteilung, Anzahl der Ballondilatationen und Medikation.

Parameter	Anzahl der Patienten	%
Alter (Jahre)		
36 - 50	4	9,8
51 - 70	27	65,9
> 70	10	24,4
Geschlecht		

männlich	39	95,1
weiblich	2	4,9
Kardiale Risikofaktoren		
Hypertonie	32	78,0
Diabetes mellitus	24	58,5
Nikotin	28	68,3
Hypercholesterinämie	30	73,2
Anzahl der Herzinfarkte		
0	9	22,0
1	26	63,4
2	4	9,8
3	2	4,9
PTCA präoperativ	8	19,5
Medikation		
Diuretika	30	73,2
ACE-Hemmer	35	85,4
Nitrate	19	46,3
Ca-Antagonisten	14	34,1
β-Blocker	30	73,2

Die mittlere Anzahl an kardialen Risikofaktoren der Patienten betrug $2,7 \pm 0,9$. In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeit der vorhandenen kardialen Risikofaktoren in dem Studienkollektiv (41 Patienten) aufgelistet. Die Tabelle zeigt, dass 87% der Patienten mehr als einen Risikofaktor trugen.

Tabelle 3: Häufigkeit von kardialen Risikofaktoren (Nikotin, Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) bei 41 Patienten.

Anzahl der kardialen Risikofaktoren	Anzahl der Patienten	%
4	12	29,3
3	15	36,6
2	9	22,0
1	3	7,3
0	2	5,4

In der folgenden Tabelle sind alle Studienpatienten in der Reihenfolge ihrer Aufnahme dargestellt.

Tabelle 4: Die Tabelle zeigt alle Patienten der Studie. Patient Nr.3 wurde nicht operiert, da mit keiner Methode ein „Myokardischämie-Nachweis“ präoperativ gelang. Die Patienten 4,5 und 9 hatten präoperativ eine zu hohe linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in den Untersuchungen der Studie („falsch niedrige“ Bestimmung in der Herzkatheteruntersuchung) und mussten daher ausgeschlossen werden. Ihre ursprünglich bei Einweisung angegebene linksventrikuläre Funktion ist in der Tabelle in Klammern gesetzt.

Patienten- Nr.	Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der OP	Geschlecht	LVEF (%)	Während der Dauer der Studie verstorben: JA/NEIN Studienausschluss
1	75	männlich	28	JA
2	36	männlich	30	NEIN
3	72	<i>männlich</i>	13	<i>Von der Studie ausgeschlossen Nicht operiert/keine Ischämie</i>
4	51	<i>männlich</i>	40(30)	<i>Von der Studie ausgeschlossen: LVEF über 30%</i>
5	63	<i>männlich</i>	57(30)	<i>Von der Studie ausgeschlossen: LVEF über 30%</i>
6	68	männlich	20	NEIN
7	66	männlich	20	NEIN
8	72	männlich	24	JA
9	61	<i>männlich</i>	44(30)	<i>Von der Studie ausgeschlossen: LVEF über 30%</i>
10	68	männlich	30	NEIN
11	59	männlich	30	JA
12	60	männlich	30	NEIN
13	79	männlich	30	NEIN
14	82	männlich	30	NEIN
15	67	männlich	30	NEIN
16	50	männlich	20	NEIN
17	78	männlich	30	NEIN
18	56	männlich	15	NEIN
19	53	männlich	25	NEIN

20	64	männlich	15	NEIN
21	60	männlich	30	NEIN
22	61	männlich	30	NEIN
23	78	weiblich	30	JA
24	63	männlich	30	NEIN
25	70	männlich	30	NEIN
26	63	männlich	30	NEIN
27	62	männlich	20	JA
28	75	männlich	30	NEIN
29	68	männlich	27	NEIN
30	65	männlich	30	NEIN
31	60	männlich	30	NEIN
32	53	männlich	30	NEIN
33	42	männlich	25	NEIN
34	49	männlich	25	NEIN
35	52	männlich	15	NEIN
36	77	weiblich	30	NEIN
37	76	männlich	22	NEIN
38	70	männlich	30	NEIN
39	60	männlich	20	NEIN
40	65	männlich	30	NEIN
41	60	männlich	15	NEIN
42	63	männlich	30	NEIN
43	65	männlich	15	NEIN
44	67	männlich	25	NEIN
45	67	männlich	30	NEIN
Mittelwert	63,8±9,9		26,0±4,7	

2.2 Echokardiographie

Bei allen Studienpatienten wurde präoperativ eine Echokardiographie transthorakal (TTE) und transoesophageal (TEE) durchgeführt. Sechs Monate postoperativ wurden diese Untersuchungen wiederholt. In Anlehnung an die

Untersuchungen von Vanoverschelde et al (148) wurde ein Patient als „verbessert“ eingestuft, wenn die LVEF um mindestens 5% postoperativ in Ruhe gesteigert war, andernfalls wurde er als „nicht verbessert“ eingestuft. Die Patienten, die sich postoperativ „verbessert“ zeigten, wurden in die Gruppe I eingeteilt, diejenigen, die als „nicht verbessert“ eingestuft wurden, kamen in die Gruppe II. Anschließend wurden alle präoperativen Untersuchungsergebnisse der Gruppe I und II miteinander verglichen, um Prädiktoren für eine funktionelle kardiale Verbesserung bei Patienten mit KHK und $LVEF \leq 30\%$ nach Koronarrevaskularisation zu ermitteln.

2.2.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die TTE wurde 1-dimensional und 2-dimensional durchgeführt. Das 1-dimensionale M-Mode Verfahren hat ein extrem hohes Auflösungsvermögen entlang des Ultraschallstrahls (1000 Impulse/s) und bietet somit eine präzise Abbildung von Grenzflächen, die senkrecht zum einfallenden Ultrastrahl liegen (88). Das M-Mode Verfahren eignet sich zur Ermittlung von Wanddicken, intrakavitären Dimensionen und ihren Änderungen und zur Bestimmung von Wandbewegungen der Herzkammern. Die Sonde wurde im 3. und 4. Interkostal-Raum (ICR) links parasternal angesetzt. Mit der 2-dimensionalen Darstellung konnte das Herz räumlich korrekter dargestellt werden, durch variable Schallkopfstellung konnten verschiedene Schnittebenen gelegt werden. Das Auflösungsvermögen liegt bei 30-50 Bildern/s. Mit diesem Verfahren wurde z.B. der linksventrikuläre enddiastolische Diameter gemessen.

2.2.2 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Der Patient musste für die Untersuchung nüchtern sein. Die Untersuchung wurde

in Rachenanästhesie (Lokalanästhesie) durchgeführt. Die TEE erfolgte mittels eines am distalen Ende eines Endoskops angebrachten verkleinerten Schallwandlers vom unteren Anteil der Speiseröhre bzw. vom Magenfundus aus. Der Durchmesser des Schaftes betrug 9 mm, der Durchmesser des Transducer 13 mm. Mit der TEE gelingt v.a. eine bessere Beurteilung der Hinterwand der linken Herzkammer als mit der TTE. Die Stressechokardiographien (s. unter 2.2.3) wurden als TEE durchgeführt.

2.2.3 Dobutamin Stressechokardiographie

Bei Dobutamin handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Katecholamin, welches dosisabhängig, zuerst positiv inotrop, bei höheren Dosen positiv chronotrop wirkt. Es resultiert ein gesteigerter Sauerstoffbedarf des Myokards, so dass es im Perfusionsgebiet einer stenosierten Herzkranzarterie zu Wandbewegungsstörungen kommt. Wandbewegungs- und Wanddickenanalyse waren die Befunderhebungen des Dobutamin-Streßtestes. Außerdem wurde die LVEF unter maximal erreichter Belastung gemessen. Der unmittelbare Vergleich der Wandbewegung bzw. provozierte Wandbewegungsstörungen wurde durch die digitale Bildspeicherung möglich. EKG-getriggert konnte eine Bildschleife („cineloop“) aus 8 Bildern/Zyklus einer Herzaktion erstellt werden und auf dem Monitor EKG-synchronisierte Bildschleifen unterschiedlicher Belastungsstufen simultan wiedergegeben werden.

Der Nachweis von vitalem Myokard gelingt mit dieser Untersuchung folgendermaßen: In niedriger und hoher Dosierung kann bei Patienten mit chronischer KHK eine biphasische Antwort beim „Hibernating Myocardium“ festgestellt werden. Bei niedriger Dosierung ist eine vorübergehende

Wanddickenzunahme Ausdruck vitalen Myokards. Eine Kontraktionsabnahme unter Erhöhung der Dosis ist als Ischämie zu werten (85). Ein solches Segment im Myokard wurde als „Area of Interest“ beschrieben und intraoperativ später biopsiert (86, 87).

Die Dobutamin-Dosis wird Stufenweise erhöht:

Tabelle 5: Belastungsstufen während der Stressechokardiographie

Stufe 0	Startdosis	2,5 µg/kg/min
Stufe 1	Nach 3 min	5 µg/kg/min
Stufe 2	Nach 3 min	10 µg/kg/min
Stufe 3	Nach 3 min	15 µg/kg/min
Stufe 4	Nach 3 min	20 µg/kg/min

Segmentmodell und Ejektionfraktion

Die Einteilung des linken Ventrikels erfolgte in 12 Segmente nach einer Methode von Haas et al, modifiziert nach Hetzer (84). In allen 12 Segmenten wurde die Wandkinetik und im M-Mode die Wanddicken in Systole und Diastole gemessen.

Echo Protokoll Ischämie

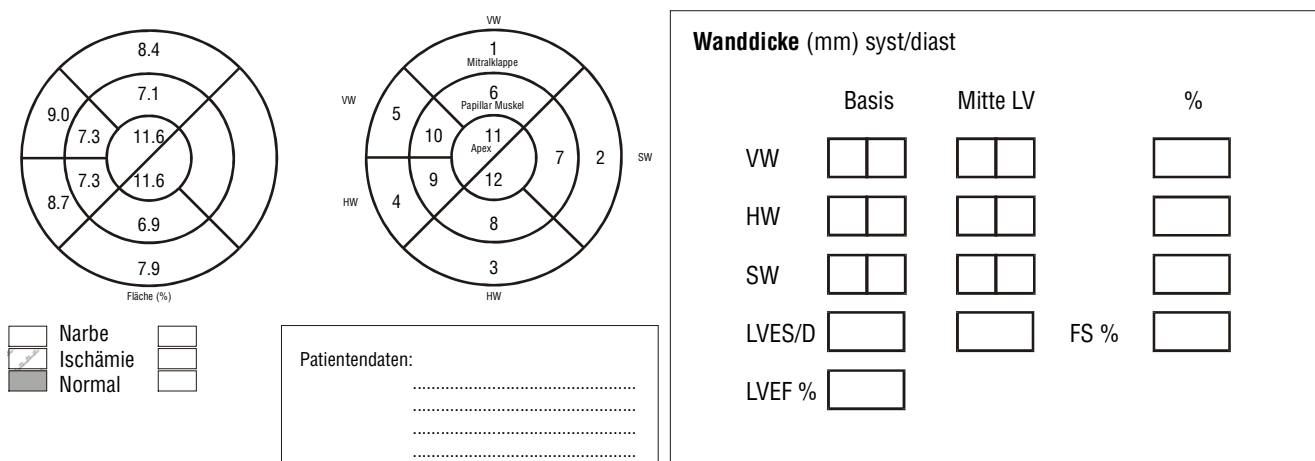


Abbildung 5: Patientenprotokoll der Echokardiographie: Es ist die Einteilung der 12 Segmente dargestellt, sowie deren Flächenanteil am gesamten Ventrikel in %. Der Untersucher bestimmte hier das Segment der „Area of Interest“.

Alle Messungen erfolgten in zwei Schnittebenen. Der erste Schnitt erfolgte als Querschnitt auf der Basisebene des linken Ventrikels, der zweite in der Mitte des linken Ventrikels auf Höhe der Papillarmuskeln. Es wurden die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameter gemessen. Ferner wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach „Simpson Rule“(83) bestimmt. Dazu wurden für die lange Achse zwei Aufnahmen im 4 und 5 Kammer-Blick erstellt. Die Enddiastole wurde definiert als die größte Fläche mit dem kürzesten Abstand zum Beginn des QRS-Komplexes im EKG und die Endsystole als die darauf folgende kleinste Ventrikelfläche. Die Auswurffraktion wurde aus der Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem Volumen berechnet, als Prozentsatz des enddiastolischen Volumens. Die Wandbewegungsanalyse erfolgte aus den standardisierten 2-dimensionalen Echogrammen (TEE und 4 Kammerübersicht im TTE).

2.2.4 Wandbewegungsscore

Die regionale Wandbewegung wurde nach einem Wandbewegungsscore in 6 Qualitäten klassifiziert.

Tabelle 6: Wandbewegungsscore für die segmentale Wandbewegungsanalyse

Wandbewegungsscore	Kinetik
0	Dyskinesie
1	Akinesie
2	Schwere Hypokinesie
3	Leichte Hypokinesie
4	Normokinesie
5	Hyperkinesie

2.2.5 Klassifizierung der Zustandsformen des Myokards

Das Myokard wurde nach dem segmentalen Wandbewegungsscore (WS) und nach der Wanddickenbestimmung in

- Normales Myokard
- Myokardnarbe
- Hibernating Myocardium
- Übergangsformen (Ischämie ohne Ausbildung von Hibernation oder Narbe)

unterteilt. Als „Area of Interest“ wurde das Ventrikelsegment bestimmt, welches die echokardiographischen Kriterien für die Klassifizierung „Hibernating Myocardium“ aufwies (s. Tabelle 5).

Tabelle 7: Die Zustandsformen des Myokards, bestimmt nach Wanddickenmessung und Wandbewegungsscore (WS), wurden vom Untersucher (Echokardiographie) definiert.

Normales Myokard	Enddiastolische Wanddicke >7mm	Systolische Wanddickenzunahme mind.: Hinterwand 40%; Vorderwand 50%	Normokinesie (WS 4)
Myokardnarbe	Enddiastolische Wanddicke ≤ 7mm	Keine systolische Wanddickenzunahme	Akinesie oder Dyskinesie (WS 0-1)
Hibernating Myocardium	Enddiastolische Wanddicke 7-10mm	Systolische Wanddickenzunahme von unter 20%	Schwere Hypokinesie oder Akinesie (WS 1-2)
Übergangsformen (Ischämien)	Wanddicke ≥ 7mm	Systolische Wanddickenzunahme 10-40%	Schwere oder leichte Hypokinesie (WS 2-3)

2.2.6 Kontrastechokardiographie

Das Kontrastmittel ermöglicht eine bessere Abgrenzung der Herzwände bzw. eine

bessere Abgrenzung des Endokards. Es wurde das Kontrastmittel Optison verwendet. Es besteht aus octafluorpropanhaltigen Mikrosphären aus hitzebehandelten Albumin vom Menschen, die in 1%igen Albuminlösungen vom Menschen suspendiert sind. Weitere Bestandteile von Optison sind Natriumchloridlösung N(2)-acetyl DL-Tryptophan, Octansäure, Natriumhydroxid und Wasser. Die empfohlene Dosierung beträgt 0,5-3,0 ml pro Patient. Die Gesamtdosis sollte 8,7ml nicht überschreiten. Das Kontrastmittel wird über eine periphere Vene injiziert. Die Resonanzfrequenzen der Mikrogasbläschen, aus denen das Ultraschallkontrastmittel besteht, liegen üblicherweise im Bereich der Frequenzen, die zur Ultraschalldiagnostik verwendet werden. Die Bläschen schwingen asymmetrisch und erzeugen dabei Resonanzfrequenzen, so genannte harmonische Oberschwingungen. Die Amplituden der harmonischen Frequenzen addieren sich zu der Amplitude der harmonischen Signale. Diese können mit „Harmonic Imaging“ gemessen werden. Im Vergleich zur herkömmlichen Echokardiographie ist der Unterschied zwischen Gewebesignalen und Kontrastsignalen bei Verwendung der harmonischen Frequenzen deutlich größer. Daher führt „Harmonic Imaging“ zu einer eindrucksvollen Verstärkung der Kontrastmittelsignale (89).

2.2.7 Technische Ausrüstung im Echokardiographielabor

- 2-dimensionales Echokardiographiegerät (Firma Aloka prosound SSD 5500) mit angeschlossenem Videorekorder
- Echokardiographiesonde für TEE (Firma Aloka)
- Computer zur digitalen Verarbeitung der abgeleiteten Echokardiogramme mit einem speziellen Software Programm für die Stressechokardiographie

- 6 bzw. 12 Kanal EKG mit 3 Kanal Monitor
- Blutdruckmessgerät
- Defibrillator
- Notfallwagen mit allen erforderlichen Gerätschaften und Medikamenten für eine kardio-pulmonale Reanimation

2.2.8 Abbruchkriterien der Stressechokardiographie

- Angina Pectoris
- EKG-Veränderungen: ST-Hebung oder Senkung um 0.2mm oder mehr
- Neu auftretende Herzrhythmusstörungen
- Erreichen der Ausbelastungsfrequenz $85\% \times (220 - \text{Alter})$
- Erreichte max. Dobutamindosis von 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Wenn in der Echokardiographie mehr als 2 Segmente Anzeichen einer neuen Ischämie zeigen

2.2.9 Nachbetreuung

Nach der Rachenanästhesie war für ca. 1 Stunde die Nahrungsaufnahme nicht erlaubt, um eine Aspiration zu vermeiden. Die Probanden wurden noch 30 Minuten überwacht.

2.3 Myokardszintigraphie

Präoperativ wurde eine Myokardszintigraphie (201-Thalliumchlorid) durchgeführt, wenn keine solche Untersuchung aus den letzten 6 Monaten vor der Operation

vorlag. Es wurde eine intravenöse Applikation von 85 Mbq ^{201}Tl -Chlorid in Ruhe mit einer SPECT-Acquisition nach 30 Minuten durchgeführt. Nach weiteren 60 Minuten erfolgte eine Injektion von ca. 250 Mbq $^{99\text{mTc}}$ -MIBI nach pharmakologischer Belastung mit Dobutamin in Analogie zur Stressechokardiographie; 30 Minuten später Durchführung der 2.SPECT-Acquisition ebenfalls an einer Dreikopf- Gammakamera (Multi-SPECT, Siemens; PowerMac Workstation mit ICON-Software Version 9.5-Siemens, Erlangen), 270 Grad, 6 Grad Winkelschritte, „Stepp and Schood Mode“. Die Aufnahmen wurden gemäß der Richtlinien der „American College of Cardiology/American Heart Association Task Force“ für die klinische Radionuklid-darstellung des Herzens durchgeführt (91).

2.3.1 Gated-Myokard-Single Photon Emission Computer Tomography

Die EKG-getriggerte myokardiale **Single Photon Emission Computer Tomography** (SPECT) erlaubt die gleichzeitige Erfassung von Perfusion, Pumpfunktion und Kontraktion in dreidimensionaler Technik. Es handelt sich um eine schichtweise Untersuchung. Mittels automatisierter Definition (Siemens GS Quant) des Endokards in den zentralen vertikalen und horizontalen Längsschnitten zum Zeitpunkt der Enddiastole und der Endsystole nach vorangegangener manueller Schnittlegung in den vertikalen und horizontalen Langachsenschnitten und retrospektiver EKG-Triggerung der Rohdaten (Siemens ICON 9.5) können sowohl das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen bestimmt werden. Als abgeleitete Funktionsparameter lassen sich dann das Schlagvolumen und die Austreibungsfraktion (LVEF) berechnen. Dazu wurde das computergestützte Programm GS-Quant (Siemens, Erlangen, Germany) verwendet (92). Der prozentuale Nuklid-uptake wurde mit der Emory Cardiac Toolbox, Version 1.0

(Siemens and Emory University, Atlanta, Georgia, USA) bestimmt (93). Es wurde das schwach-radioaktive Nuklid intravenös gespritzt, das sich dann entsprechend der Durchblutung im Herzmuskel anreichert. Die verwendete 3-Kopf Gammakamera (Siemens MultiSPECT) rotierte dann in Intervallen von 20 (Ruhe) bis 45 Sekunden (Belastung) um den Patienten herum. Computergestützt wurde die Radioaktivität des Myokards gemessen. Dabei wurde analog zu den echokardiographischen Untersuchungen das 12-Segmentmodel benutzt (s.2.2.4). Der Nuklid-uptake jedes Segmentes wurde mit dem Segment mit dem höchsten uptake verglichen. In einer Modifikation der Studie von Nagueh et al wurde ein maximaler uptake von $\geq 50\%$ unter Belastung und das Fehlen eines Thallium-Speicherdefektes als beweisend für Vitalität erachtet (79). Thallium-Speicherdefekte von mehr als 50% der Fläche eines Segmentes klassifizierten dieses als myokardiale Narbe, genau wie ein Technetium uptake von $< 50\%$ in einem Segment (54).

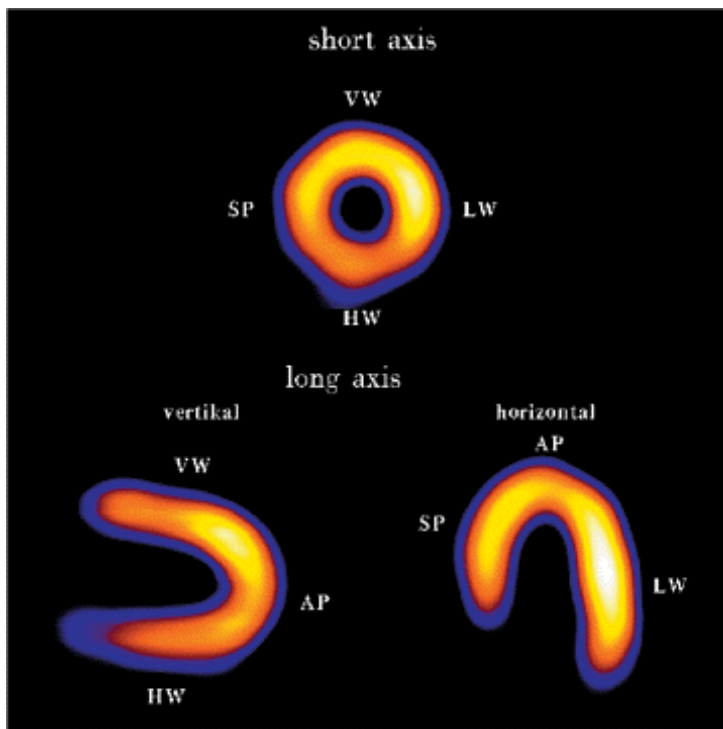


Abbildung 6: Myokardszintigraphie am gesunden Herzen: Gezeigt sind drei einzelne Schichten. „short axis“ bezeichnet einen Schnitt senkrecht zur Herzlängsachse (Klappenebene-Apex), „long axis“ parallel zur Herzlängsachse. (VW: Vorderwand; SP: Septum; LW: laterale Wand; HW: Hinterwand; AP: Apex=Herzspitze).

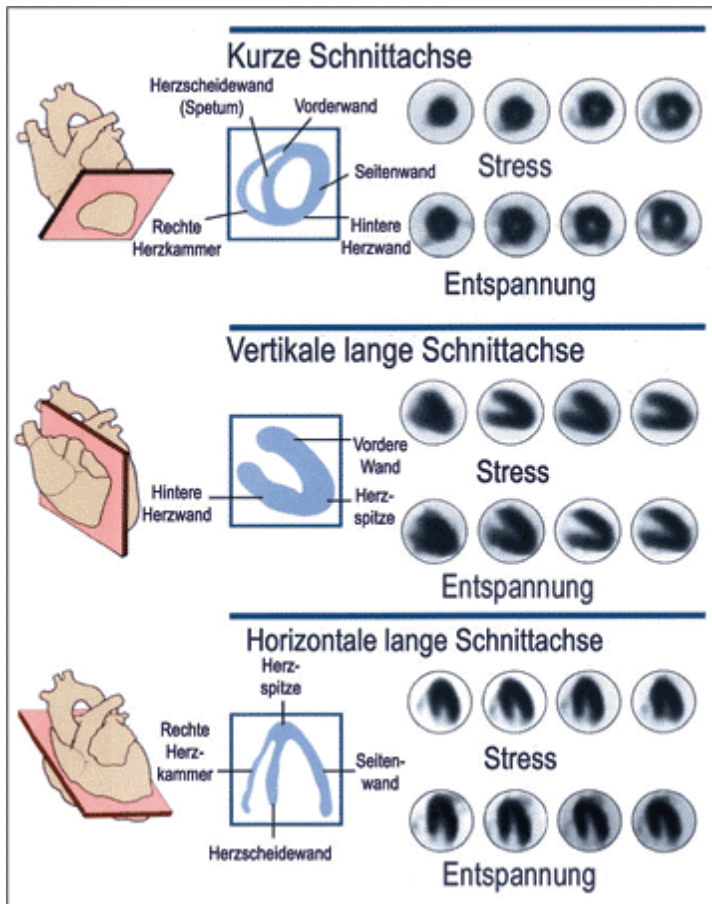


Abbildung 7: Schnittebenen der Myokardszintigraphie.

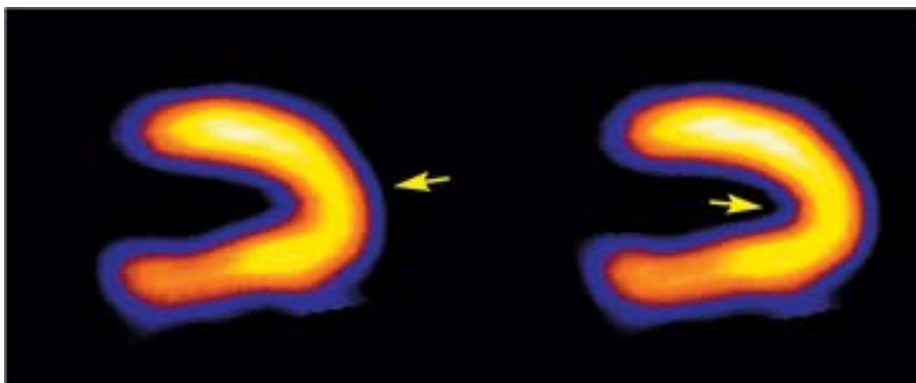


Abbildung 8: Myokardszintigraphie eines 62 Jahre alten Patienten mit KHK. Aufnahme nach Injektion des Nuklids Tc-99m MIBI in Ruhe (gelbe Pfeile markieren die Herzspitze).

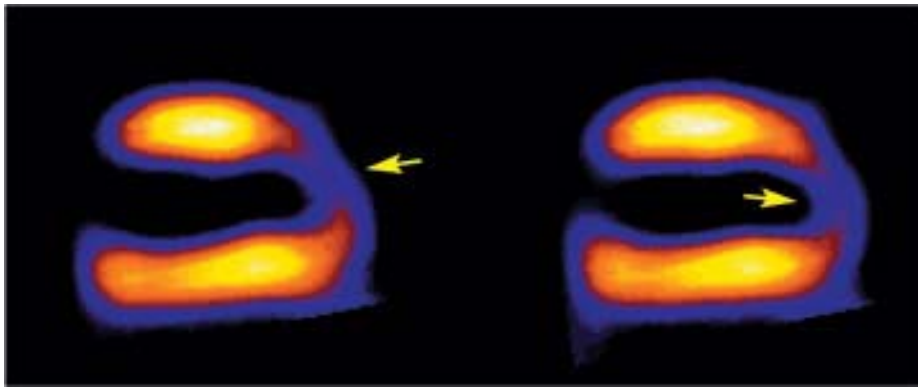


Abbildung 9: Myokardszintigraphie unter Belastung bei dem gleichen Patienten wie in der Voraufnahme. Deutlich ist der Speichdefekt in der Herzspitze (gelbe Pfeile) zu erkennen.

Nach Messung des Nuklid-uptakes der einzelnen Segmente wurde ein Vitalitätsscore nach Pagley et al berechnet (94).

Tabelle 8: Vitalitätsscore für Thallium-Szintigraphie nach Pagley

Vitalität	uptake	Scorepunkte
Normal	> 75%	2
Milder Defekt	50 - 75%	1
Schwerer Defekt	< 50%	0

2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT – Untersuchung wurde im Anschluss an die Myokardszintigraphie, spätestens im zeitlichen Abstand von 48 Stunden durchgeführt. Sie erfolgte an einem MR-Tomographen mit 1.5 Tesla Feldstärke (Gyrosan ACS-NT, Philipps, Niederlande). An dem zuletzt genannten Gerät ist eine Perfusionsmessung mit einer zeitlichen Auflösung von 1-2 Bildern pro Herzschlag in 3 Schichten a 10mm möglich, so dass im Kurzachsenschnitt die Herzbasis, Papillarmuskelregion und der Apex beurteilt werden konnten (Dauer ca. 20 Sekunden Atemanhalten). Der Patient lag während der gesamten Untersuchung in Rückenlage. Die

Untersuchungen erfolgten EKG getriggert unter Verwendung einer Oberflächenspule, die auf den Brustkorb des Patienten gelegt wurde, um das Signal/Rauschverhältnis im Vergleich zur Körperspule zu verbessern.

Zur Überwachung stand im MRT neben einer 1-Kanal Brustwand EKG-Ableitung, die auch zur Triggerung des MR-Impulses verwendet wurde, ein Pulsoxymeter und eine Einheit zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung zur Verfügung. Außerdem erfolgte vor der Untersuchung, nach der Untersuchung sowie beim Auftreten von pektanginösen Beschwerden des Patienten die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs. Die EKG-Ableitung war außerhalb des Scanners im Untersuchungsraum auf der Untersuchungsliege jederzeit möglich. Die Kommunikation zwischen Untersucher und Patient wurde über eine Gegensprechanlage hergestellt. Über eine Videoanlage bestand Sichtkontakt zum Probanden während der Untersuchung.

In Analogie zur Beurteilung der Myokardperfusion und Wandkinetik in der Stressechokardiographie und der Myokardszintigraphie, wurden für die dynamische Untersuchung 12 Segmente untersucht. Zur Beurteilung der Wandkinetik konnten während der pharmakologischen Belastung von 4 Minuten drei Schichten zu 10 mm in der kurzen Achse (2-Kammerblick) und eine Schicht in der langen Achse (4-Kammerblick) untersucht werden. In der Ruhephase wurden bis zu 12 Kurzachsenschnitte mit 2-Kammerblick erstellt. Die Perfusionsmessung konnte z.Zt. als „first pass“ Untersuchung mit einer hohen zeitlichen Auflösung von ca. zwei Bildern pro Herzschlag nur in einer Schicht durchgeführt werden, weshalb dies nur am Ort der Minderspeicherung in der Szintigraphie bzw. an der Stelle der Biopsieentnahme durchgeführt wurde. Das hierzu verwendete Kontrastmittel-Gadolinium DTPA (Schering) für MRT ist seit Jahren erprobt und auf dem Markt

für jedermann erhältlich und für die Indikation „Darstellung von geschädigtem Myokard“ zugelassen. Es wurde eine Kontrastmittelkonzentration von 0.05mmol/kg angestrebt. Die Aufnahmedauer betrug ca. 100 ms pro Bild. Die Akquisition wurde auf die Enddiastole getriggert. Die MR-Ventrikulometrie und Wandbewegungsanalyse erfolgte in Ruhe mit einer schnellen Gradientenechosequenz in 5 mm Schichtdicke im „multislice multiphase“ Verfahren unter Verwendung von retrospektivem gating, um Bilder über den gesamten Herzzyklus mit einer minimalen zeitlichen Auflösung von 50 ms zu erhalten. Durch manuelles Umfahren des Endokards zum Zeitpunkt der Enddiastole und –systole, Multiplikation mit der Schichtdicke und Summation der Schichtvolumina konnten Ventrikelvolumina, das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion bestimmt werden.

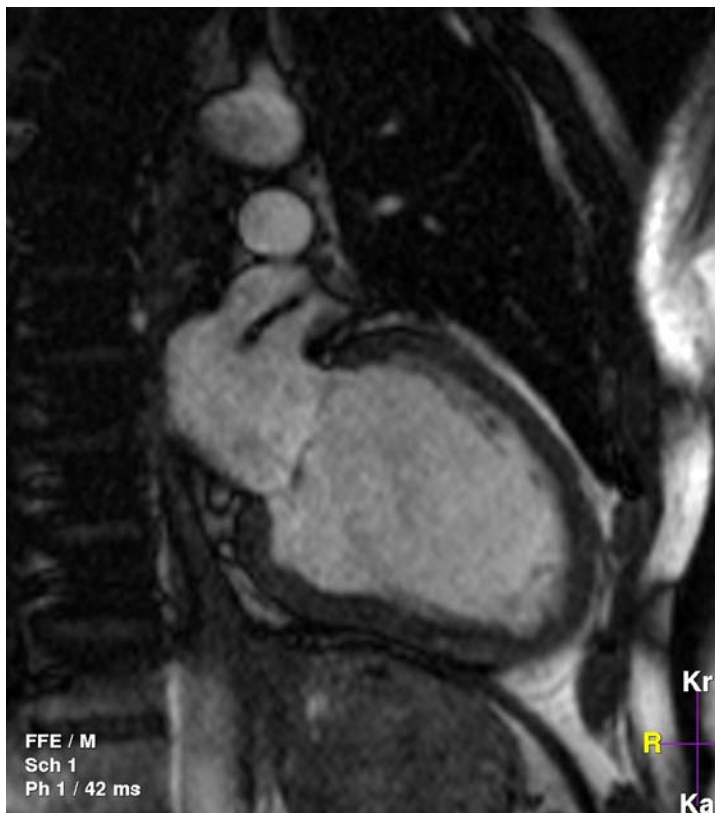


Abbildung 10: MRT-Zweikammerblick

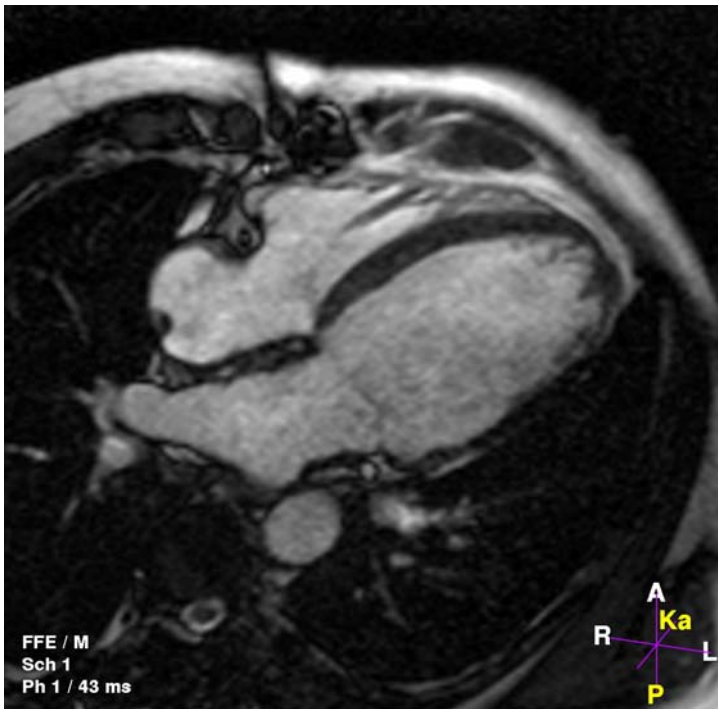


Abbildung 11: MRT-Vierkammerblick

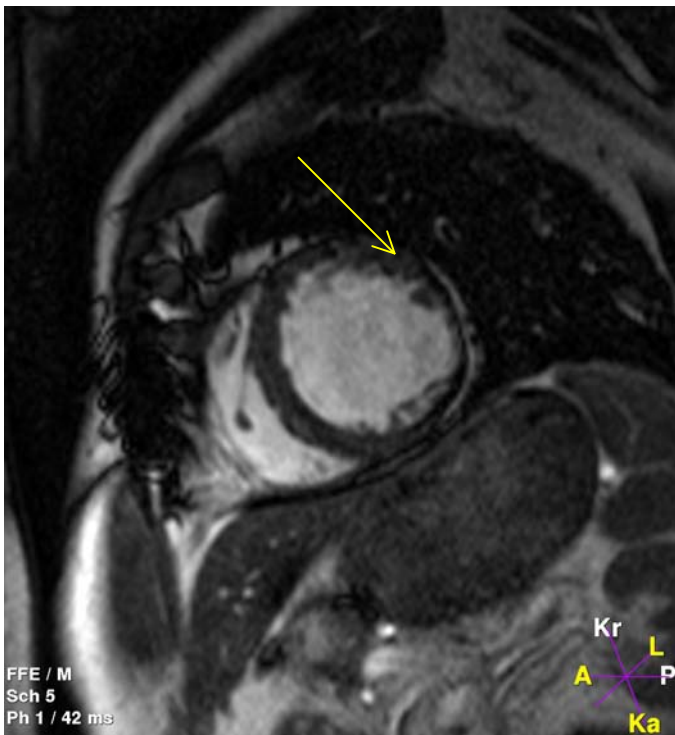


Abbildung 12: MRT-Kurzachsenschnitt (gelber Pfeil: laterale Myokardnarbe)

Eine Wandbewegungsanalyse über den gesamten Herzzyklus war in Ruhe möglich und wurde nach derselben Score durchgeführt, der auch in der Echokardiographie benutzt worden war (2.2.5).

Für die Bestimmung des „late enhancement“ erfolgten „inversion recovery“-Sequenzen 20 Minuten nach Gabe von 0,2 mmol/kg/KG GdDTPA intravenös in den gleichen Ebenen wie bei der Stressmagnetresonanztomographie.

Die Quantifizierung des „late enhancement“ erfolgte mit dem Amira System (Version 2.3 Konrad – Zuse –Zentrum, Berlin). Der Untersucher des „late enhancement“ wurde gegenüber den Untersuchern der Wandbewegungsanalyse und Wanddickenmessung „geblindet“. Wenn 20 Minuten nach Gabe des Gadolinium DTPA die Signalintensität in $\geq 50\%$ der Fläche eines Segmentes zunahm („late enhancement“), wurde dieses Segment als Narbe klassifiziert, gemäß der Vorstellung von Lauerma (95), dass hier der extrazelluläre Raum signifikant vergrößert ist. Eine Zunahme der Signalintensität wurde registriert wenn diese 2 Standardabweichungen über der mittleren Signalintensität aller Segmente lagen. Nach Kim et al, ist hier eine Verbesserung der Kontraktilität nach Revaskularisation nicht mehr zu erwarten (61). Dieses galt es auch an unseren Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ zu prüfen.

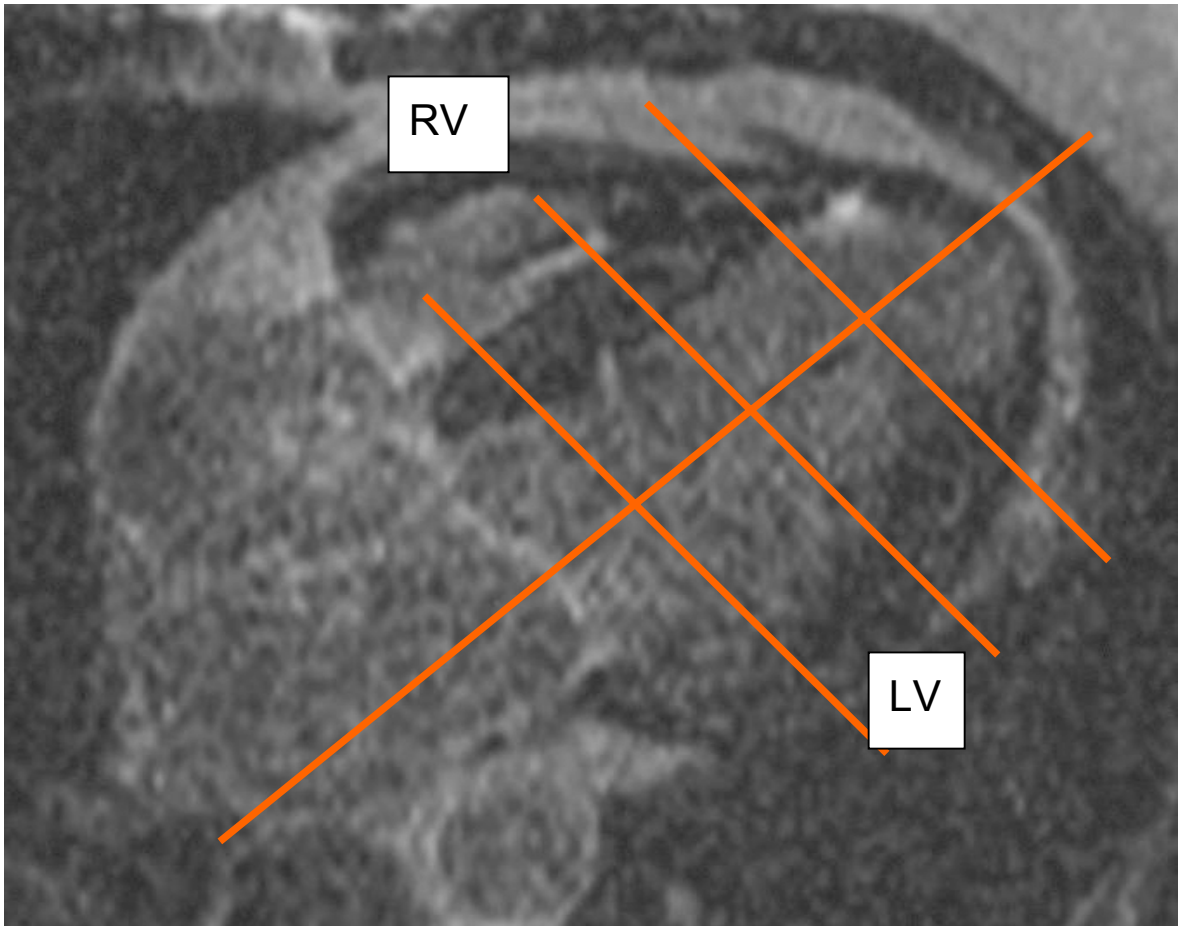


Abbildung 13: MRT-Vierkammerblick: Achsenschnitte der MRT-Untersuchungen (RV: Rechter Ventrikel, LV: Linker Ventrikel)

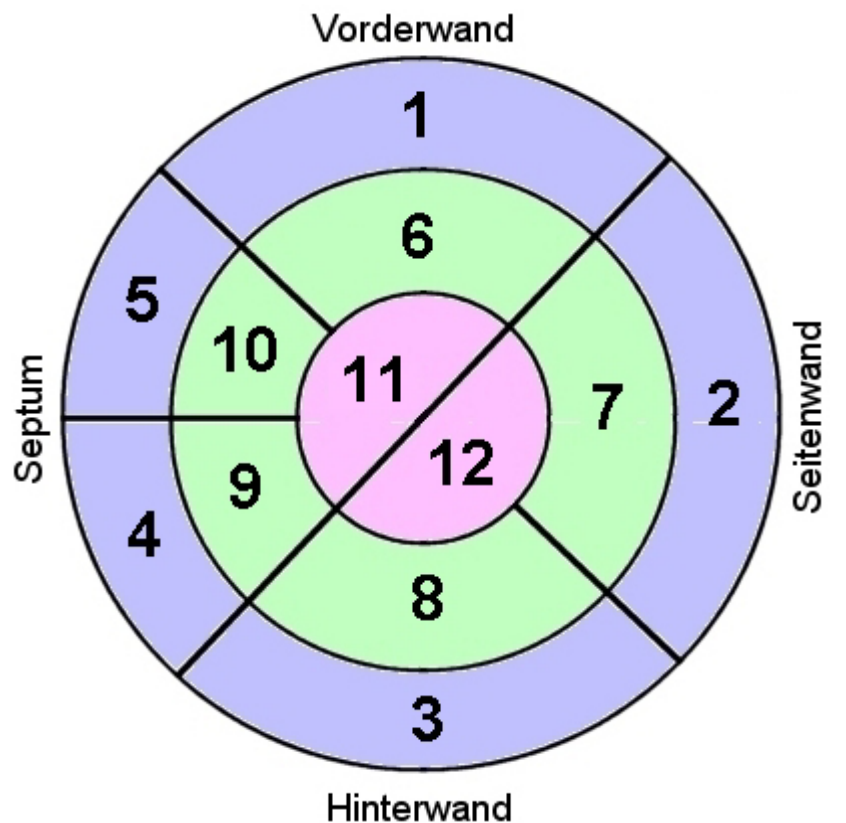


Abbildung 14: Segmenteinteilung in der MRT analog der Einteilung in der Echokardiographie: 1 Vorderwand-Basis, 2 Seitenwand-Basis, 3 Hinterwand-Basis, 4+5 Septum-Basis, 6 Vorderwand-Mitte, 7 Seitenwand-Mitte, 8 Hinterwand-Mitte, 9+10 Septum-Mitte, 11+12 Apex

2.5 Positronenemissionstomographie (PET)

Zur Beurteilung der Vitalität von Myokard ist nicht nur die Durchblutung des Herzmuskels für die genaue Diagnose von Bedeutung, sondern auch seine Versorgung mit Nährstoffen. Um diese sichtbar zu machen, muss man den Zuckerstoffwechsel im Muskelgewebe darstellen. Gegenüber gut durchbluteten, gesundem Myokard ändert sich die Glukose-Aufnahme (Glukose = Traubenzucker) im geschädigten Herzmuskelgewebe deutlich.

Am besten für die Darstellung der Nährstoffversorgung des Herzmuskels geeignet ist die Positronen-Emissions-Tomographie – kurz PET. Bei diesem Verfahren wird dem Patienten eine geringfügig modifizierte, radioaktiv markierte Form des

Traubenzuckers injiziert – das sogenannte FDG (Fluordesoxyglucose) –, die sich – abhängig von der Nährstoffaufnahme – in den Herzmuskelzellen anreichert (60).

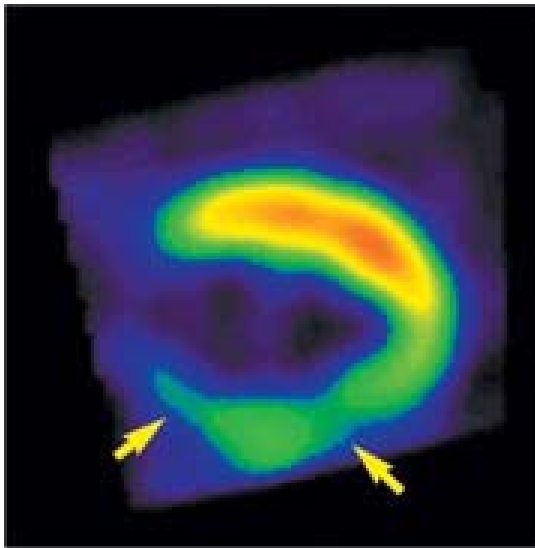


Abbildung 15: Myokardszintigraphie eines 55jährigen Patienten nach einem Hinterwandinfarkt. Die reduzierte Durchblutung (gelbe Pfeile) ist gut zu sehen.

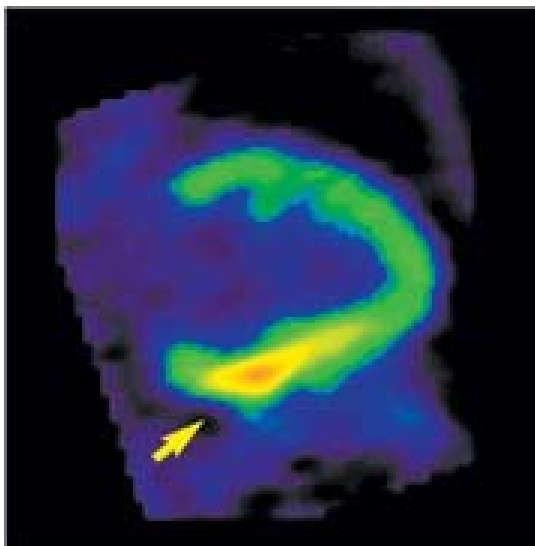


Abbildung 16: FDG-PET des gleichen Patienten wie in Abb.8, deutlich ist zu sehen (gelber Pfeil), dass gerade in den weniger durchbluteten Anteilen der Stoffwechsel erhöht ist. Hier spricht man von einem sogenannten Mismatch-Verhältnis. Die beiden Befunde scheinen sich zu widersprechen. Eine solche Befundkonstellation spricht für „Hibernating Myocardium“, welches von einer Revaskularisation profitieren könnte.

Misst man mit der PET-Kamera von außen die Verteilung des FDG im Herzmuskel, sind die gesunden Herzmuskelanteile kräftig „angefärbt“. Geschädigte Herzmuskelanteile weichen dagegen in ihrer FDG-Anreicherung und damit in ihrer Darstellung im PET-Bild deutlich davon ab. Sind einzelne Bereiche des Herzmuskels überhaupt nicht „angefärbt“ zu sehen, liegt hier Narbengewebe vor, das beispielsweise nach einem Herzinfarkt zurückbleiben kann.

Die PET wird zwar heute in der Literatur als „Goldstandard“ der Myokardvitalitätsdiagnostik beschrieben (58, 60, 96, 97, 98), dieses trifft jedoch für den „klinischen Alltag“ nicht zu. Das Verfahren ist zu teuer und in seiner Vorbereitung zeitlich für eine einzelne Untersuchung zu aufwendig, sodass es z.B. bei der Diagnostik bei Notfall-Patienten (mit akutem Koronarsyndrom) keine Bedeutung finden kann. Wir setzten die PET in unserer Studie entsprechend dem Verfahren im klinischen Alltag nur ein, wenn alle anderen Diagnoseverfahren (Echokardiographie, MRT, Szintigraphie -SPECT) einen negativen Befund hinsichtlich Myokardvitalität auswiesen oder ein größeres Areal der linken Herzkammer als Narbe ausgewiesen wurde, wohingegen die vitalen Bezirke eher als klein beschrieben worden waren. Damit konnten einige PET Untersuchungen kasuistisch mit den anderen Ischämie-Diagnoseverfahren verglichen werden.

2.6 Koronarangiographie

Alle Patienten wurden zur Operation mit dem Befund einer Koronarangiographie überwiesen. Aus der Laevokardiographie wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt (99). Patienten mit einer LVEF > 30 % wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Aus der Koronarangiographie wurde, neben der Befundung der koronaren Stenosen, ein Koronarscore berechnet, der den

Schweregrad der Arteriosklerose der Koronarien, deren Größe und Adaption in Form von Kollateralbildungen beschreibt (16).

Tabelle 9: Koronarscore (1-3) nach Kleikamp (16)

Revaskularisationsmöglichkeit	Durchmesser der Gefäße	Gefäßbeschaffenheit
1 = gut	> 2,0 mm	Proximale Stenosen oder über Kollateralen aufgefüllte periphere Gefäßabschnitte jeweils ohne weitere distale Stenosen
2 = mäßig	> 1,5 mm	Wie 1, jedoch mit unterkritischen distalen Stenosen
3 = schlecht	≤ 1,5 mm	Proximale und distale Stenosen, rekanalisierte und skelettierte Gefäße

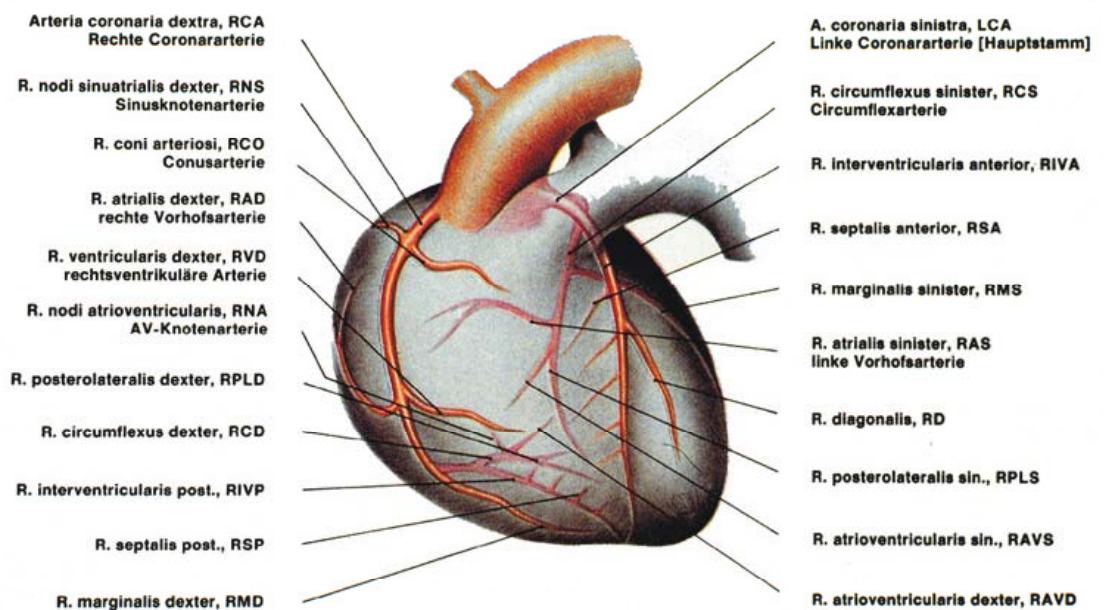


Abbildung 17: Nomenklatur der Koronararterien wie sie in dieser Studie bei der Auswertung der präoperativen Koronarangiographien angewendet worden ist (Abb. aus 115).

2.7 Elektrokardiogramm (EKG)

Bei allen Probanden wurde bei stationärer Aufnahme zur Operation ein 12 Kanal Ruhe-EKG geschrieben. Dieses wurde von einem erfahrenen Kardiologen, der die Ergebnisse der Untersuchungen der Ischämie-Diagnostik (MRT, Szintigraphie, Echokardiographie, ggf. PET) nicht kannte, befundet. Dabei wurden Herzrhythmusstörungen, Blockbilder, Zeichen eines Infarktes („q“, R-Verlust) oder ST-Streckenveränderungen (Ischämie in der „Area of interest“) in die Bewertung aufgenommen (100).

2.8 Operation

Alle Operationen wurden von mir am Deutschen Herzzentrum Berlin vorgenommen. Die Eingriffe erfolgten elektiv. Voraussetzung für die Akzeptanz zur Revaskularisation war außer der notwendigen Compliance des Patienten (s.1.5), allgemeine Operationsvoraussetzungen (ausreichende Lungenfunktion etc.), die Möglichkeit eines Gefäßanschlusses distal der Hauptstenosen, welche sich in der Angiographie erkennen ließen. Es wurde im Wesentlichen nach dem Verfahren wie es Jamieson und Lytle (101, 102) beschrieben haben operiert. Der Patient lag in Rückenlage und befand sich in Intubationsnarkose (103). Die Operation begann mit dem medianen Hautschnitt über dem Sternum, es folgte die Längssternotomie und die y-förmige Eröffnung des Perikardbeutels. Gleichzeitig wurde von einem zweiten Chirurgen die Vena saphena magna der unteren Extremität entnommen und zur Bypassanastomosierung präpariert (106). Parallel erfolgte die Präparation der A. mammaria, die anschließend mit Papaverin behandelt wurde (104). Nach Heparin-gabe wurde die Aorta ascendens kanüliert und ein Zweistufenkatheter über den rechten Vorhof in die untere Hohlvene zur venösen Drainage eingeführt.

Es erfolgte der Anschluss an die Herzlungenmaschine (HLM) und der Beginn der extrakorporalen Zirkulation. Danach wurde ein „Linksvent-Katheter“ über die rechte obere V. pulmonalis durch den linken Vorhof, transmitral in den linken Ventrikel eingelegt. Über diesen Katheter wurde nun zur Entlastung des linken Herzens kontinuierlich gesaugt. Anschließend wurde die Biopsie in der „Area of interest“, welche zuvor mit der Echokardiographie bestimmt worden war, entnommen. Nach der Entnahme der drei Biopsien (Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie, Molekularbiologie) wurden die Stanzlöcher mit einer 5.0 Prolene Naht mit Hilfe von Perikardpatches verschlossen. Es wurde auf 32°C Körperkerntemperatur gekühlt, die Aorta ascendens ausgeklemmt und Kardioplegie in die Aortenwurzel gegeben. Außerdem wurde das Herz mit Eiswasser gekühlt. Es wurde eine magnesiumreiche, kristalloide Kardioplegie verwendet. Es folgte die Inspektion der Koronarien und das Aufsuchen von bypassfähigen Gefäßabschnitten. Die Koronararterien wurden durch Längsschnitt eröffnet und End-zu-Seit mit dem distalen Ende des Venengrafts anastomosiert. Bei der fortlaufenden Nahttechnik wurde eine 7.0 oder 8.0 Prolene Naht verwendet. Sobald eine distale Anastomose gefertigt war, wurde Kardioplegie über diesen Bypass ins Koronarsystem infundiert. Zuletzt wurde die A. mammaria, zumeist auf den R. interventrikularis anterior (RIVA) anastomosiert und der Blutfluss sofort freigegeben.

Mit der Fertigstellung der Anastomosierung wurde das Herz orthograd entlüftet und die Aortenzirkulation freigegeben. Nachdem das Herz seinen Eigenrhythmus wieder aufgenommen hatte, wurde die Aorta ascendens tangential ausgeklemmt und es wurden kreisrunde Öffnungen entsprechend der Anzahl der Venengrafts in die Aortenwand gestanzt. Hier wurden die proximalen Anastomosen der

Venenbrücken mit fortlaufenden 6.0 Prolene in offener Nahttechnik angelegt. Nach Einlegen eines linksatrialen Druckkatheters, Entfernen des „Linksvent“ und ausreichender Wiederaufwärmung konnte dann von der HLM abgegangen werden. Es folgten Dekanülierung, Protamingabe und Blutstillung. Anschließend wurden Wunddrainagen gelegt und das Sternum mit 8 Stahldrähten verschlossen. Die Operation endete mit den Hautnähten an Thorax und unterer Extremität.

2.9 Biopsie

Alle Biopsien wurden im Arbeitsbereich „Herzpathologie“, Leiter: Prof. Dr. R. Meyer, bearbeitet und ausgewertet. Die Biopsie wurde mit einer 20mm langen, „true-cut“-Biopsienadel nach HLM -Anschluss und vor Kardioplegiegabe durchgeführt (79).

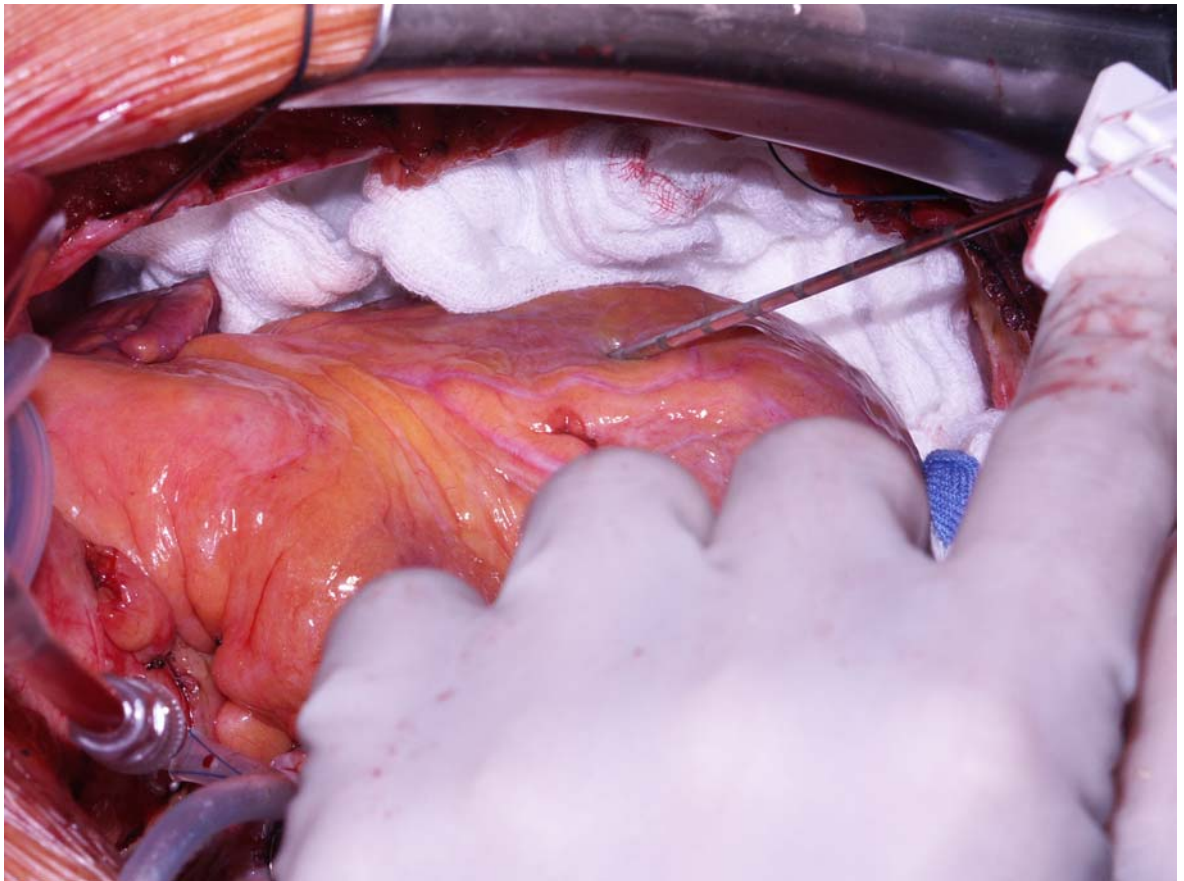


Abbildung 18: Biopsieentnahme an der Vorderwand der linken Herzkammer am schlagenden Herzen vor Gabe der kardioplegischen Lösung.

Die drei Proben (s.2.8) wurden in 8%iges, neutral-gepuffertes Formalin, in Glutaraldehyd und tiefgefroren in flüssigen Stickstoff gebracht. Für lichtmikroskopische Untersuchungen wurden HE-Färbungen (Hämatoxylin-Eosin) und Domagk-Färbungen angefertigt (130).

2.9.1 Untersuchung der histologischen Schnitte

Die histologischen Schnitte wurden nach gleichem Standard untersucht und in einem Befundbericht dokumentiert.

2.9.1.1 Herzmuskelzellen

Folgende Parameter wurden bewertet:

- Größe

- Verteilung der Größenklassen
- Kerne
- Lipofuszinose

Tabelle 10: Größenklassen der Herzmuskelzelle

Klasse	Morphologie	Durchmesser
I	Keine Hypertrophie	bis 15 µm
II	Geringe Hypertrophie	15,1-17 µm
III	mittelgrosse Hypertrophie	17,1-19 µm
IV	Starke Hypertrophie	≥19,1 µm

Die Festlegung auf eine dieser Kategorien bedeutet, dass die große Mehrzahl der Herzmuskelzellen sich in einer Richtung verändert. Sollte eine solche Festlegung nicht möglich gewesen sein, so wurde zwischen den hauptsächlich vorkommenden Größenklassen unterschieden. Für die Beurteilung und Beschreibung wurde immer die größere Klasse der Hypertrophie verwandt. War auch eine solche Entscheidung nicht möglich, wurden die Extreme der vorkommenden Größenklassen dokumentiert. Es bestand dann eine Störung der Myokardzellarchitektur.

2.9.1.2 Fibrose

Die Fibrose wurde nach folgenden Gesichtspunkten unterschieden:

- Art der Fibrose
- Ausprägung der Fibrose
- Quantität der Fibrose
- Immunhistologische Charakterisierung der Fibrose

- Morphometrische Bestimmung des Ausmaßes der Fibrose

Bei der Art der Fibrose wird unterschieden:

- Keine Fibrose
- Perivasale Fibrose
- Interstitielle Fibrose
- Perivasale und interstitielle Fibrose=diffuse Fibrose

Bei der Ausprägung wurde zwischen örtlich und diffus unterschieden. Diese Unterscheidung betraf den Befall der Probe, d.h. ob die Fibrose in der gesamten Probe oder nur in Teilen nachweisbar war. Weiterhin wurde ausgewiesen, ob sich aus einer Fibrose eine Narbe entwickelte oder ob unabhängig von der Fibrose Narben bestanden. Ausserdem wurde das Vorkommen von Pseudoseptierung geprüft, d.h. ob durch die Fibrose eine Separierung der Herzmuskelzellen bzw. von Gruppen von Herzmuskelzellen erfolgt war. Bei der immunhistologischen Charakterisierung wurden die Subtypen der Kollagene bestimmt und ggf. ihr Anteil ausgemessen. Gegenwärtig werden die Subtypen III und V bestimmt. Bei der morphometrischen Bestimmung erfolgte mittels einer automatisierten Mikroskopbildauswertung, entwickelt von Dipl. Ing. T. Betz, Karl Zeiss und von Prof. Dr. R. Meyer (Deutsches Herzzentrum Berlin), die Bestimmung des Anteils des Bindegewebes aber auch anderer Strukturelemente am gesamten Material . Das Ausmaß der Fibrose und die Relation zwischen Fibrose und Narben wurden durch Einsatz der automatisierten Mikroskopbildauswertung reproduzierbar vermessen und als File abgelegt.

2.9.1.3 Endokard

Es wurden folgende Veränderungen unterschieden:

- Kein Endokard
- Unauffälliges Endokard
- Verdicktes Endokard (Ausmaß, Verteilung, Qualität)

2.9.1.4 Terminale Strombahn

- Keine beurteilungsfähige terminale Strombahn
- Unauffällige Strombahn
- Entzündliche Beteiligung der terminalen Strombahn
- Wandverdickte terminale Strombahn „small vessel disease“

2.9.1.5 Vitalitätskriterien

- Erhöhung der Fibrose über die kritische Menge von 15-25Vol% für das Myokard des linken Ventrikels (18).
- Anteil an Myokard, wobei der Volumenanteil an regelhaft strukturiertem Myokard 40Vol% nicht unterschreiten darf.
- Nachweis von Myokardarchitekturstörungen.
- Nachweis von Herzmuskelzellen mit akuter oder subakuter Ischämie

Aus diesen vier Parametern wurde dann über einen Score die Vitalität des Myokards abgeschätzt (105). Zum Abschluss erfolgte in Form der Diagnose und des Kommentars eine Bewertung aller Befunde.

2.9.2 Ermittlung des Messumfanges der Zellflächen

Um einen statistisch aussagekräftigen Messumfang zu ermitteln, wurde die folgende „Versuchspolitik der kleinen Schritte“ angewendet:

Von jeweils drei Messungen wurde Mittelwert (X) und Standardabweichung (S) berechnet. Dann wurde diese Population um jeweils drei weitere Messwerte erweitert, erneut X und S errechnet, und dieser Vorgang der Messung und der statistischen Berechnung so lange erweitert, bis sich X und S nicht mehr entscheidend änderten. Dieses Ziel wurde erreicht, indem der Quotient aus Standardfehler des Mittelwertes und Standardabweichung den Wert 0,10 erreichte. Dieser Rechenwert wurde nach 69 Messungen erreicht.

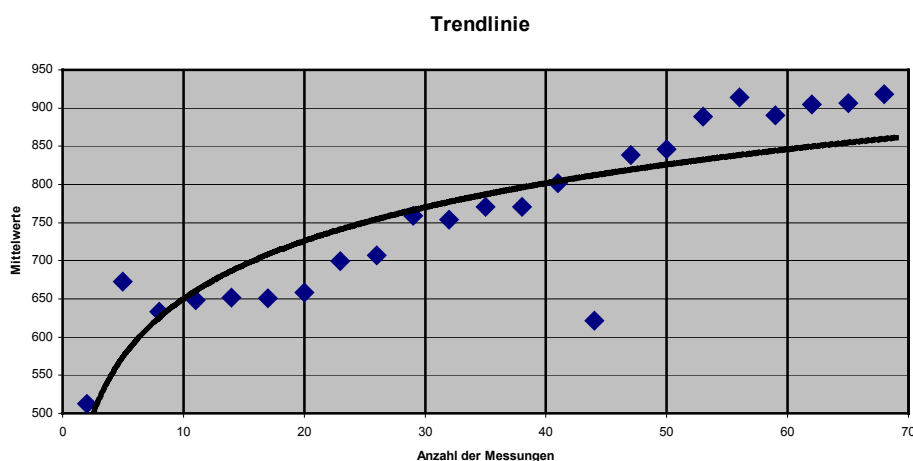


Abbildung 19: Ermittlung des Messumfanges für die Bestimmung der Zellflächen.

2.9.3 Mikroskopie

Die Ermittlung der Herzmuskelzellen erfolgte an runden oder ovalen Querschnitten mit Kern. Dazu wurde ein halbautomatisiertes Bildverarbeitungssystem der Firma Zeiss verwendet, wobei ein Gerätesystem benutzt wurde, bestehend aus Mikroskop (Zeiss, Axioskop) und Videokamera (Sony Color Video, Typ 3CCD). Die ausgewählten Objekte wurden mit der Computermaus markiert. Mittels eines in der Meßsoftware KS 400 Release 3,1 eingeschlossenen Tools (KPR; entwickelt von Dipl. Ing. T.Betz und Prof. Dr. R. Meyer, Deutsches Herzzentrum Berlin) erfolgte die Messung. Dazu wurde eine 200fache Gesamtvergrößerung gewählt.

Innerhalb dieser definierten Objekte können die gezählten Pixel über eine Kalibrierung automatisch in Flächen, d. h. μm^2 umgerechnet werden. Die so gewonnenen Daten konnten dann in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft) überführt und dort verarbeitet werden.

Dieses halbautomatische Verfahren erfordert allerdings zwei Bedingungen:

1. dürfen nur runde bis ovale Querschnitte erfasst werden und
2. muss sich innerhalb jedes Herzmuskelzellanschnittes eine Herzmuskelkernstruktur darstellen lassen.

Insgesamt wurden 2507 Herzmuskelzellen nach ihrer Größe vermessen. Retrospektiv wurden dann die Werte der Patientengruppe I (mit postoperativer Verbesserung der linksventrikulären Funktion) oder der Gruppe II (ohne postoperative linksventrikuläre Verbesserung) zugeteilt. Anschließend wurden für jede Gruppe Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten berechnet, um sie statistisch vergleichen zu können.

2.10 Elektronenmikroskopie

Biopsieproben für elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden ab der Patientenummer 29 abgenommen. Diese Proben wurden in 2%igem Glutaraldehyd fixiert und zur weiteren Beurteilung und Untersuchung dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin (Fr. Prof. Dr. Stoltenburg) übergeben.

An mit Toluidin-Blau gefärbten Semidünnschnitten (Schnittdicke 1 µm) wurde zunächst lichtmikroskopisch orientierend eine Beurteilung vorgenommen, anschließend ultra-dünne Schnitte mit Uranyl-Acetat und Lead-Citrat angefärbt und in einem Elektronenmikroskop Typ „Zeiss EM 10“ (Zeiss, Oberkochen, Deutschland) beurteilt und photographisch dokumentiert. Die Photodokumentation erfolgte auf einem speziellen „Electron Image Film-SO 163 Estar Thick Base“ (Eastman-Kodak, Rochester, NY, USA) (113). Die elektronenmikroskopische Beurteilung konzentrierte sich auf folgende Strukturen:

1. Aufbau der Myofibrillen
2. Anzahl, Größe und Verteilung der Mitochondrien
3. Menge und Verteilung von Glycogen

2.11 Molekularbiologie

Als Vergleichsgruppen zu den Studienpatienten wurden gleichartige

Untersuchungen an Myokardproben von abgelehnten Spendern zur Herztransplantation (sogenannte „Normalgruppe“) und Myokardproben explantierter Herzen (sogenannte „Domino-Herzen“) im Endstadium der Koronaren Herzkrankheit herangezogen.

Aus der eigentlichen Ischämie studie wurden von 20 Patienten Proben verwendet. Alle Proben wurden unmittelbar nach Entnahme in flüssigem Stickstoff eingefroren und darin bis zur Aufarbeitung aufbewahrt.

Die molekularbiologischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. med. Reinhard Pregla am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt.

2.11.1 Isolation von Ribonukleinsäuren mit Mini-Prep-Kit

Die Gesamt-RNA wurde aus den Gewebeproben mittels Qiagen Mini-Prep Kits (Qiagen, Hilden, Deutschland) entsprechend dem Protokoll des Herstellers isoliert. Die tiefgekühlten Proben wurden dazu vorher in Lysepuffer mittels Ultraturrax homogenisiert.

2.11.2 RNA Qualitäts- und Quantitätskontrolle kleinster Mengen mit Bioanalyser und Biophotometer

Eine herkömmliche Kontrolle der RNA-Güte mittels Agarose-Gelelektrophorese ist bei Präparationen aus Herzmuskelbiopsien aufgrund der zu geringen Ausbeute nicht möglich. Diese erfolgte daher mittels Kapillarelektrophorese in einem Bioanalyser der Firma AGILENT (Agilent Technologies Inc., Böblingen, Deutschland). Durch die Messung mit einem Biophotometer (Eppendorf, Hamburg, Deutschland, OD 260/280 nm) wurde die Ausbeute bestimmt.

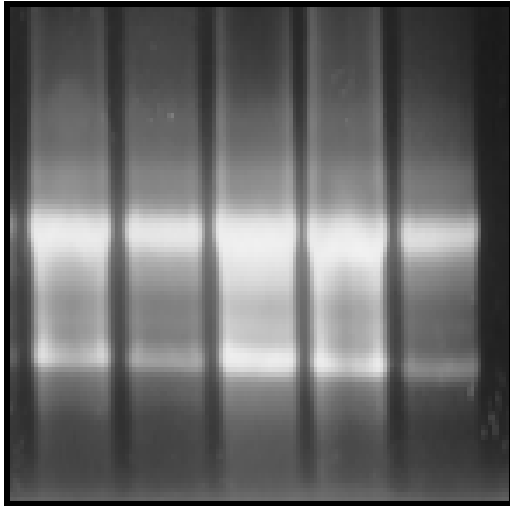


Abbildung 20: Agarosegelelektrophorese (1,2% Agarose, Färbung mit Ethidium-Bromid)-UV-Fluoreszenz-Photographie): RNS hoher Qualität, die 28S Bande ist ca. doppelt so stark wie die 18S-RNS-Bande

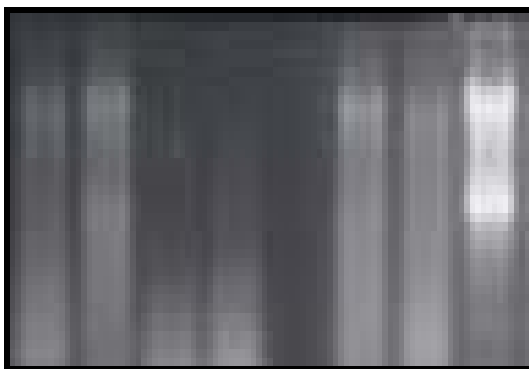


Abbildung 21: Agarosegelelektrophorese (1,2% Agarose, Färbung mit Ethidium-Bromid)-UV-Fluoreszenz-Photographie): RNS-Abbau in den ersten 7 Proben, die charakteristische Doppelbande ist einem Schmier gewichen.

2.11.3 Reverse Transkription

Zur Erst-Strang-cDNA-Synthese wurde die RNA der Einzelproben mittels Superskript 2 (RT-Kit, GIBCO-BRL, Großbritannien) entsprechend den Herstellerangaben unter Verwendung eines Biometra Thermocyclers (T-Gradient, Biometra, Deutschland) umgeschrieben. Dazu wurden Random-Hexamer-Primer

der Firma Roche (Mannheim, Deutschland) verwendet.

2.11.4 Quantitative Real-Time-Syber-Green-RT-PCR

Die Messungen wurden mit dem PCR-System (Polymerase-Kettenreaktion/Polymerase-Chainreaction) Gene-Amp-5700 (PE Applied Biosystems) durchgeführt. Unter Verwendung des vom Hersteller für das Gerät empfohlenen SYBR-Green Core Reagent Kits (Perkin Elmer) wurde das PE-Standard-PCR Protokoll (50°C 2 min [AmpEraseUNG-Reaktion], 95°C 10 min ["hot start-PCR" mit Ampl Taq Gold Polymerase, Perkin Elmer], dann 40 Zyklen 95°C 15 sec gefolgt von 1 min 60°C) angewendet. Für jede Probe wurden Vierfachbestimmungen gefahren. Als Kontaminationschutz vor vorangegangenen PCR-Reaktionen wurde ein dUTP-haltiger dNTP-Mix verwendet und eine AmpErase-UNG Reaktion eingeschlossen. Die Reaktionsspezifität wurde mit einer Schmelzkurve verifiziert.

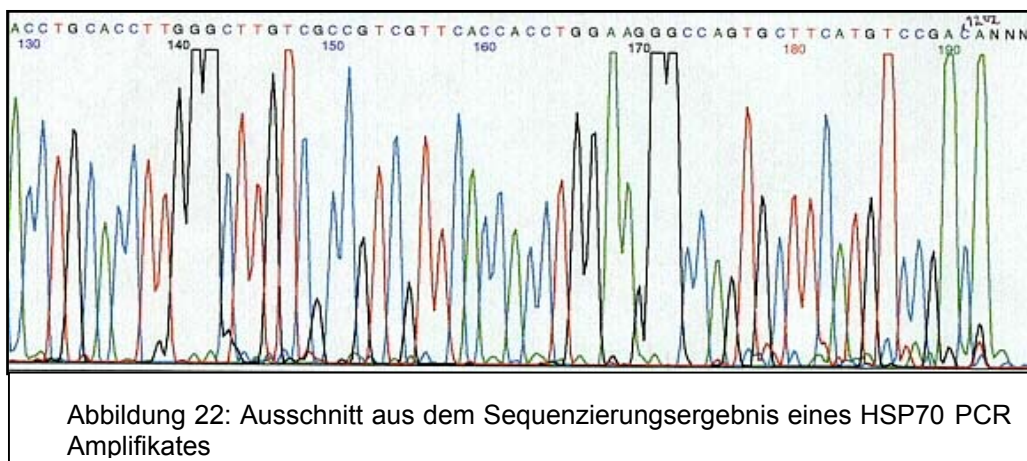
Um eine quantitative Auswertung einer RT-PCR durchführen zu können, wird ein Treshholdwert der SYBR-Green Leuchtstärke gewählt, bei dem alle vermessenen Proben in einem linearen PCR-Bereich liegen. Dies ist durch die Onlinedokumentation des Cyclers problemlos möglich und stellt den eigentlichen Vorteil der „Real Time PCR“ gegenüber der althergebrachten „Endpunkt PCR“ dar.

Die Zielgenergebnisse wurden auf die Expression des Haushaltsgens Glycerolaldehyd 3-Phosphat Dehydrogenase (GapDh) unter Anwendung der delta-delta-ct-Methode normalisiert, nachdem zuvor in einem Effizienzexperiment eine 100%ige Amplifikation für alle Gene nachgewiesen wurde.

2.11.5 DNA-Sequenzierung

Um die Richtigkeit der Amplifikate aus der RT-PCR zweifelsfrei festzustellen, wurde neben der Schmelzkurvenanalyse zusätzlich eine Sequenzierung des PCR-Produktes durchgeführt.

Am automatischen DNS-Sequenzierer (Perkin Elmer, Langen, Germany) wurde die DNS-Sequenz nichtradioaktiv analysiert. Die Reaktion wurde nach Angabe des API-PRISM™ DYE TERMINATOR CYCLE SEQUENCING READY REACTION KIT mit einer Ampli-Taq-DNS-Polymerase unter Einbau fluoreszenzmarkierter Didesoxynucleotide durchgeführt.



2.11.6 Verwendete Primer

Tabelle 11: Verwendete Primer dieser Studie.

Primer	Sequenz
BAX forward primer	5'-CAGACTCCCCCGAGAGG-3'
BAX reverse primer	5'-TCAGTTCGGCACCTTGG-3'
BAK forward primer	5'-CCACCAGCCTGTTTGAGAGTG-3'
BAX reverse primer	5'-GGCCATGCTGGTAGACGTG-3'

BCL-XL forward primer	5'-AACGCTTCAACCGCTGGTT-3'
BCL-XL reverse primer	5'-GAGTGGATGGTCAGTGTCTGGTC-3'
MMP2 forward primer	5'-TGGACAACCTATCCCATGAAA-3'
MMP2 reverse primer	5'-TCCAGGTTTCGCTTCTCGAAA-3'
MMP12 forward primer	5'-GTCCCCGATCTCCATCATTTC-3'
MMP12 reverse primer	5'-TCCTCACGGTTCATGTTTCAGG-3'
MMP13 forward primer	5'-ACTACCATCCTACAAATCTCGCG-3'
MMP13 reverse primer	5'-TTTGCCAGTCACCTCTAAGCC-3'
TIMP2 forward primer	5'-GCAATGCAGATGTATGGATCAGG-3'
TIMP2 reverse primer	5'CTCATACTGGATCCTCTTGATAGGG-3'
CnA alpha forward primer	5'-TGTTCATACTTCTACAGTTACCCGGC-3'
CnA alpha reverse primer	5'-CCTGTACATGCGGTACCCTGC-3'
CnA beta forward primer	5'CAAAGTGCCACAGTTGAGGC-3'
CnA beta reverse primer	5'ATCCATATCCAAACCCTTTGCC-3'
CnB forward primer	5'-AGAAATTGAGGTTTGCTTTCCG-3'
CnB reverse primer	5'-TCCCACCATCTTTTTGTGGATAT-3'
HSP70-1 forward primer	5'-GCGTGTATTTCCGCGTGAA-3'
HSP70-1 reverse primer	5'-TGTGATGACACCCTTTCTTCCA-3'
HSP70-2 forward primer	5'-TTTGTAGTGTTCGCAAGCA-3'
HSP70-2 reverse primer	5'-ACTGCCACCTTCTGTACGAGTTT-3'
HSP27 forward primer	5'-TCCCTGGATGTCAACCACTTC-3'
HSP27 reverse primer	5'-GCGTGTATTTCCGCGTGAA-3'
HSP70HOM forward primer	5'-GCCAAGATGGATAAGGCTAAAATC-3'
HSP70HOM reverse primer	5'-CCCATATGCTACGGCCTCAT-3'
IL1 forward primer	5'-GGTGGTAGTAGCAACCAACGG-3'
IL1 reverse primer	5'-TCTGAGTCATTGGGCGATGGC-3'

2.12 Statistik

Alle Untersuchungsdaten wurden in der Studienzentrale des Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) in eine für diese Studie eingerichtete Datenbank von

Frau Elke Wenzel eingegeben. Für die Auswertung wurden die statistischen Programmpakete SAS und SPSS angewendet (116). Von quantitativen Merkmalen wurden Median und Quartale bzw. Mittelwert und Standardfehler angegeben. Qualitative Größen wurden durch Häufigkeiten und Prozentangaben beschrieben.

Der Vergleich der qualitativen Parameter vor und nach der Behandlung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Zum Vergleich der „verbesserten“ (Patienten der Gruppe I) mit den „nicht verbesserten“ (Patienten der Gruppe II) Patienten wurde der Mann-Whitney- U-Test herangezogen (Snedecor&Cochran, 117).

Für den Vergleich von Proportionen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Exact-Test angewendet. Im Fall von abhängigen Proportionen erfolgte die Analyse mittels McNemar-Test (Agresti, 118). Alle statistischen Berechnungen wurden von der Dipl. Mathematikerin Frau Julia Stein am DHZB vorgenommen.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei 0,05 angesetzt.

3 Ergebnisse

Im Ergebnisteil werden die operativen Ergebnissen und die Ergebnisse der prä- und postoperativen Untersuchungen aller Studienpatienten dargestellt. Außerdem werden alle präoperativen Parameter und Messergebnisse der postoperativ „verbesserten“ (Gruppe I) Patienten mit den postoperativ „nicht verbesserten“ (Gruppe II) verglichen (s. Methode/Echokardiographieergebnisse).

3.1 Operationsergebnisse

3.1.1 Operationsletalität

Von den 41 operierten Patienten dieser Studie verstarb eine Patientin am 2. postoperativen Tag nach Auftreten einer Pneumonie und Entwicklung einer Sepsis, in deren Folge es zum Kreislaufversagen kam. Damit berechnete sich die Operationsletalität auf 2,4%. Die Patientin war perioperativ kardial und hämodynamisch völlig stabil gewesen.

3.1.2 Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Eine IABP wurde in 3 Fällen (7,3%) zum Abgang von der Herz-Lungenmaschine implantiert. Die Indikation wurde nach unseren eigenen Richtlinien gestellt (109). Der IABP-Score (110, 111) betrug eine Stunde nach Funktionsaufnahme der Pumpe bei allen 3 Patienten 0 Punkte. Bei einem Patienten konnte die IABP nach erfolgreicher Entwöhnung und Kreislaufferholung am 2. postoperativen Tag explantiert werden. Bei den beiden anderen Patienten gelang dies am 3. postoperativen Tag. Alle 3 Patienten hatten in der Folge einen völlig komplikationslosen Verlauf.

3.1.3 Perioperativer Infarkt

Ein perioperativer Infarkt trat nicht auf. Die Gesamt-Creatinkinase (CK) berechnete sich im höchsten Messwert bei allen operierten Patienten im Mittel auf 221 ± 25 U/l und die herzspezifische Creatininkinase (CKMB) auf im Mittel $19,8 \pm 3,31$ U/l postoperativ. Es wurde weder im EKG noch in der Echokardiographie bei allen 41 Patienten ein perioperativer Infarkt registriert.

3.1.4 Anzahl der Bypässe

Es wurden 33 Patienten (80,5%) komplett und 8 Patienten (19,5%) inkomplett revaskularisiert. Der Grund war in allen Fällen eine fehlende Anschlussmöglichkeit an einem stenosierten bzw. verschlossenen Gefäßast, sodass die Bypassanlage nicht möglich war. Diese 8 Patienten hatten, verglichen mit den komplett revaskularisierten Patienten, einen unauffälligen perioperativen Verlauf.

Insgesamt wurden im Mittel $3,2 \pm 0,1$ (1-4) Bypässe pro Patient angelegt. Dabei erhielten 34 Patienten (82,9%) die linke A.mammaria als Bypass und 2 Patienten (4,9%) die rechte A.mammaria im Koronarsystem anastomosiert. Die übrigen Bypassanlagen erfolgten unter Verwendung der V.saphena magna.

3.1.5 Biopsiesegment

Das Segment 6 (Vorderwand/Mitte) wurde in 26 Fällen biopsiert, das Segment 8 (Hinterwand) in acht Fällen, bei drei Patienten das Segment 7 (Seitenwand/Mitte), einmal das Segment 2 (Seitenwand/Basis) und dreimal das Segment 1 (Vorderwand/Basis). Der R.interventricularis anterior (RIVA) war in 29 Fällen das Versorgungsgefäß der Area of interest. Einmal versorgte das Biopsiesegment der 1.Diagonalast (D1), in fünf Fällen der 1.Marginalast (M1) und sechs Fällen die rechte Kranzarterie (RCA). In jedem Fall gelang die Revaskularisation des Biopsiesegmentes („Area of interest“). Bei 27 Patienten wurde die linke A.mammaria zur Revaskularisation für das Zielgefäß in der „Area of interest“ verwendet. In einem Fall wurde die rechte A.mammaria anastomosiert und in 13 Fällen wurde das Versorgungsgefäß der „Area of interest“ mit einem Venengraft versorgt.

3.1.6 Zeit der totalen Ischämie (Klemmzeit) und Reperfusionzeit

Die Zeit der totalen Ischämie, auch Klemmzeit oder Kardioplegiezeit genannt, betrug im Mittel $56,1 \pm 2,7$ Minuten. Die Reperfusionzeit berechnete sich auf ein Mittel von $50,3 \pm 3,4$ Minuten.

3.1.7 Herzrhythmusstörungen

Postoperativ trat bei 22 Patienten Vorhofflimmern auf. Bei 18 Patienten konnte dieses, vor Verlegung in eine weiterbehandelnde Klinik, wieder in einen Sinusrhythmus konvertiert werden.

3.1.8 Blutungskomplikationen

Bei einem Patienten (2,4%) trat unmittelbar postoperativ eine Blutung auf, die eine Rethorakotomie notwendig machte. Es wurde eine Blutungsquelle im Bereich des Jugulums (Vene) gefunden. Die Blutung wurde gestillt, der Patient hatte dann einen völlig normalen Verlauf. Vier Patienten mussten bei stärkerem Blutverlust postoperativ (>500ml) Transfusionen erhalten. Insgesamt war der Anteil (9,8%) der Patienten, die perioperativ transfundiert werden mussten, gering.

3.1.9 Wundheilungsstörungen

Eine Sternumdehiscenz trat in einem Fall auf, welche durch eine Reverdrahtung restabilisiert werden musste. Allerdings kam es nicht zur Ausbildung einer Mediastinitis. Der Patient war zum Zeitpunkt der Operation 76 Jahre alt, leidet an einem Diabetes mellitus und hat ein myelodysplastisches Syndrom. Nach der Sternumrevision kam es zur Mobilisation des Patienten. Nach vier Wochen konnte der Patient nach Hause entlassen werden.

Ein Patient (Nr.27), 62 Jahre alt, hatte eine schwere Wundheilungsstörung an der

unteren Extremität an der Venenentnahmestelle. Dieser Patient litt seit mehreren Jahren an einem schweren insulinpflichtigen Diabetes mellitus und an einer Niereninsuffizienz. Trotz plastischer operativer Maßnahmen (Hauttransplantation) gelang eine vollständige Heilung bis zum Tod des Patienten (7 Monate nach der Bypassoperation) nicht. Die Todesursache war eine Pneumonie.

3.1.10 Langzeitverlauf

Die Zeit der Nachbeobachtung betrug 6-36 Monate. Vier Patienten verstarben während des Nachbeobachtungszeitraumes. Ein Patient verstarb an einem Hirninfarkt. Zwei Patienten verstarben am „plötzlichen Herztod“ vier und dreizehn Monate postoperativ. Ein Patient gehörte der Gruppe I an, der andere Patient konnte nicht zugeteilt werden, da postoperativ die echokardiographische Nachuntersuchung noch nicht erfolgt war. Eine Sektion wurde von den Angehörigen abgelehnt.

Der vierte Patient verstarb an einer Pneumonie, nachdem es an der Saphenektomiewunde zu einer Wundheilungsstörung gekommen war (s.o.).

3.1.11 Vergleich der operativen Daten der „verbesserten“ (Gruppe I) und der „nicht verbesserten“ (Gruppe II) Patienten

Tabelle 12: Die operativen Parameter der Patienten der Gruppe I und II wurden verglichen und auf signifikante Unterschiede analysiert.

Parameter	Messwert	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
Lima	Ja	18 (78,3%)	14 (100%)	
	Nein	5 (21,7%)	0	> 0,05 n.s.
Lima Anschlussgefäß	Riva	17 (73,9%)	7 (50,0%)	
	D1	1 (4,3%)	7 (50,0%)	<0,05 s.
Komplette Revaskularisation	Ja	18 (78,3%)	11 (78,0%)	
	Nein	5 (21,7%)	3 (21,4%)	>0,05 n.s.
Biopsiesegment	1	2 (8,7%)	0	
	2	0	1 (7,1%)	
	6	15 (65,2%)	9 (64,3%)	
	7	2 (8,7%)	0	
	8	4 (17,3%)	4 (28,6%)	>0,05 n.s.
Grafttyp/ Biopsiesegment	Lima	15 (65,2%)	7 (50,0%)	
	Rima	1 (4,3%)	1 (7,1%)	
	Vene	7 (30,4%)	6 (42,9%)	> 0,05 n.s.
Anschlussgefäß/ Biopsiesegment	Riva	18 (78,3%)	8 (57,1%)	
	D1	1 (4,3%)	0	

	M1	0	5 (35,7%)	
	RCA	4 (17,4%)	1 (7,1%)	< 0,05 s.
Klemmzeit (min.)	Mittelwert	56,6±20,3	56,9±9,1	>0,05 n.s.
Reperfusionzeit (min.)	Mittelwert	53,3±27,4	47,5±9,2	>0,05 n.s.
CK (U/l)	Mittelwert	195±102	219±119	>0,05 n.s.
CKMB (U/l)	Mittelwert	14,2±8,6	21,5±10,5	>0,05 n.s.

Riva: R.interventricularis anterior; D1: 1.Diagonalast; M1: 1.Marginalast; RCA: Rechte Koronararterie; Lima: linke A.mammaria; Rima: rechte A.mammaria; Vene: Vena saphena magna; s: signifikant; n.s.: nicht signifikant

Die Tabelle 12 zeigt, dass postoperativ die linksventrikuläre Funktion v.a. von Patienten gebessert war, deren „Area of Interest“ im Bereich der Vorderwand lag, sodass das versorgende Koronargefäß der R. interventricularis anterior war und die eine Anastomosierung der linken A.mammaria auf dieses versorgende Gefäß erhalten hatten.

3.2 Ergebnisse: Anamnese

Die Daten aus der Anamnese der Studienpatienten (s. 2.1.Patienten) wurden ebenfalls auf ihren Vorhersagewert für eine funktionelle Verbesserung nach Koronarrevaskularisation geprüft. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den Vergleich der Gruppen I und II der Studie (s. Methode 2.2). Die Tabelle zeigt, dass zwischen den Patienten, die postoperativ eine funktionelle Verbesserung der linken Herzkammer zeigten (Gruppe I), und denen, die diese Verbesserung postoperativ nicht aufwiesen (Gruppe II), präoperativ kein signifikanter klinischer Unterschied bestand.

Tabelle 13: Statistische Analyse aus den Daten der Anamnese der Gruppe I verglichen mit den Daten der Gruppe II.

Parameter	Messwert	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
NYHA – Klasse	II	5 (21,7%)	5 (35,7%)	
	III	18 (78,3%)	8 (57,1%)	
	IV	0	1 (7,1%)	>0,05 n.s.
CCS – Klasse	I	8 (34,8%)	6 (42,9%)	
	II	5 (21,7%)	2 (14,3%)	
	III	10 (43,5%)	5 (35,7%)	
	IV	0	1 (7,1%)	>0,05 n.s.
Hypertonie	Nein	4 (17,4%)	3 (22,4%)	
	Ja	19 (82,6%)	11 (78,6%)	>0,05 n.s.
Diabetes mellitus	Nein	10 (43,5%)	5 (35,7%)	
	Tabletten	4 (17,4%)	3 (21,4%)	
	Insulin	9 (39,1%)	6 (42,9%)	>0,05 n.s.
Nikotin	Nein	7 (30,4%)	4 (28,6%)	
	Ja	16 (69,6%)	10 (71,4%)	>0,05 n.s.
Hyperlipidämie	Nein	6 (26,1%)	2 (14,3%)	
	Ja	17 (73,9%)	12 (85,7%)	>0,05 n.s.
Anzahl der Infarkte	0	5 (21,7%)	4 (28,6%)	
	1	16 (69,6%)	7 (46,2%)	
	2	2 (8,7%)	2 (14,3%)	
	3	0	1(7,1%)	>0,05 n.s.
PTCA	Nein	19(82,6%)	11(88,6%)	
	Ja	4(17,4%)	3(21,4%)	>0,05 n.s.
Diuretika	Nein	7(30,4%)	3(21,4%)	
	Ja	16(69,6%)	11(88,6%)	>0,05 n.s.
ACE-Hemmer	Nein	4(17,4%)	1(7,1%)	
	Ja	19(82,6%)	13(92,9%)	>0,05 n.s.
Nitrate	Nein	13(56,5%)	5(35,7%)	
	Ja	10(43,5%)	9(64,3%)	>0,05 n.s.

Ca ²⁺ -Antagonisten	Nein	15(65,2%)	9(64,3%)	
	Ja	8(34,8%)	5(35,7%)	>0,05 n.s.
β-Blocker	Nein	5(21,7%)	4(28,6%)	
	Ja	18(78,3%)	10(71,4%)	>0,05 n.s.

3.2.1 Prä- und postoperative NYHA- und CCS- Klassifikation

Beim Vergleich der prä- und postoperativen NYHA- bzw. CCS-Klassifikationen wurden nur die 37 Patienten betrachtet, die postoperativ auch nachverfolgt werden konnten. Dabei zeigten sich nach den Echokardiographiekriterien 23 Patienten als „gebessert“ (Gruppe I) und 14 als „nicht gebessert“ (Gruppe II) (s.3.5.). In den folgenden Diagrammen (s.3.2.1) werden die Gruppen I und II hinsichtlich ihrer NYHA- und CCS-Klassifikation verglichen. Hier ergab sich weder präoperativ (grüne Diagrammsäulen) noch postoperativ (violette Diagrammsäulen) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Postoperativ kam es zu einer signifikanten klinischen Verbesserung in beiden Gruppen. Die Beurteilung erfolgte sechs Monate postoperativ.

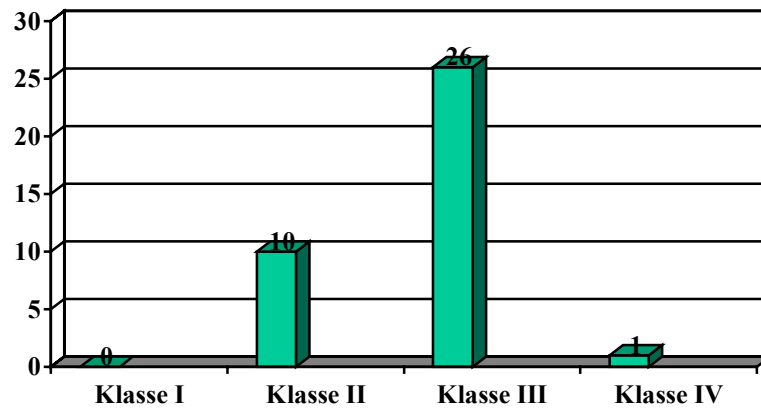


Abbildung 23: Präoperative NYHA-Klassifikation der Gruppen I + II (37 Patienten).

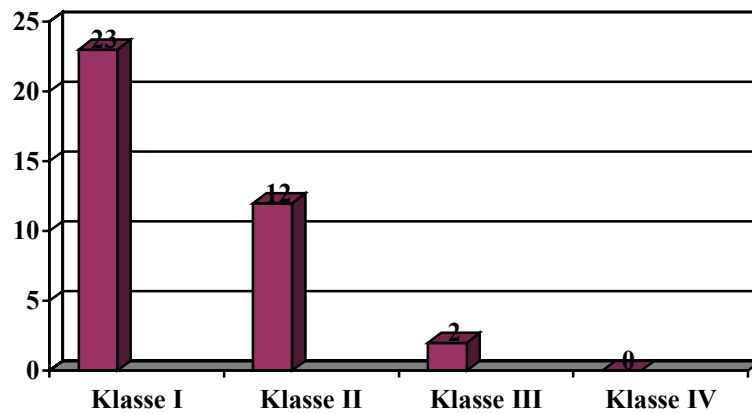


Abbildung 24: Postoperative NYHA-Klassifikation der Gruppen I + II (37 Patienten).

In den folgenden Abbildungen werden die Einteilungen in die NYHA- und CCS-Klassifikation für die Patientengruppen I+II getrennt betrachtet.

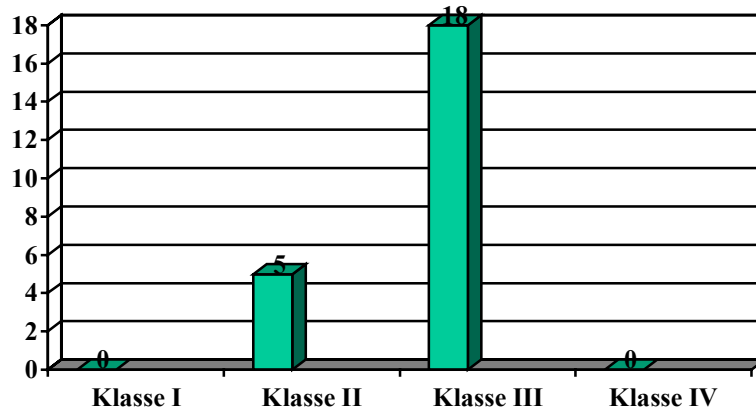


Abbildung 25: Präoperative NYHA-Klassifikation der Gruppe I (23 Patienten)

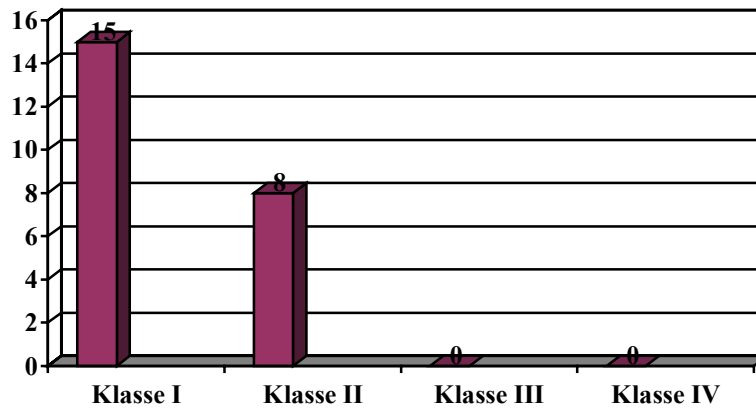


Abbildung 26: Postoperative NYHA-Klassifikation der Gruppe I (23 Patienten).

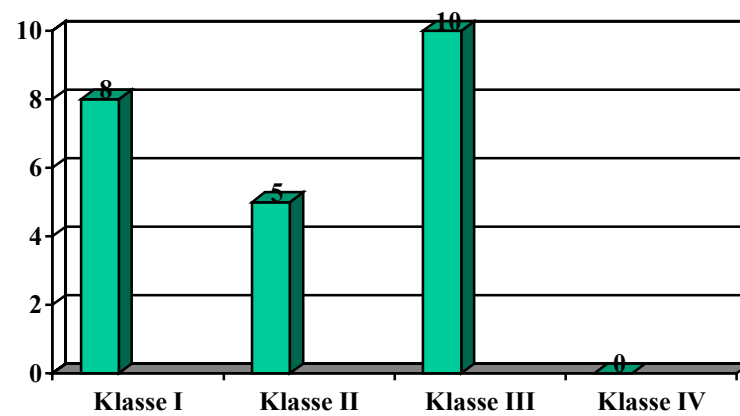


Abbildung 27: Präoperative CCS-Klassifikation der Gruppe I (23 Patienten).

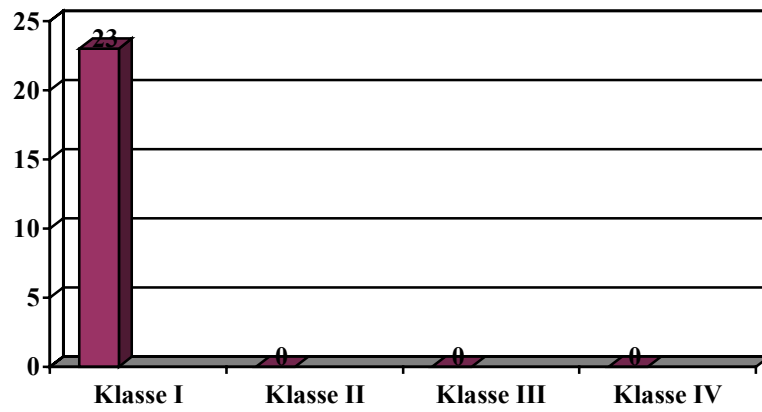


Abbildung 28: Postoperative CCS-Klassifikation der Gruppe I (23 Patienten).

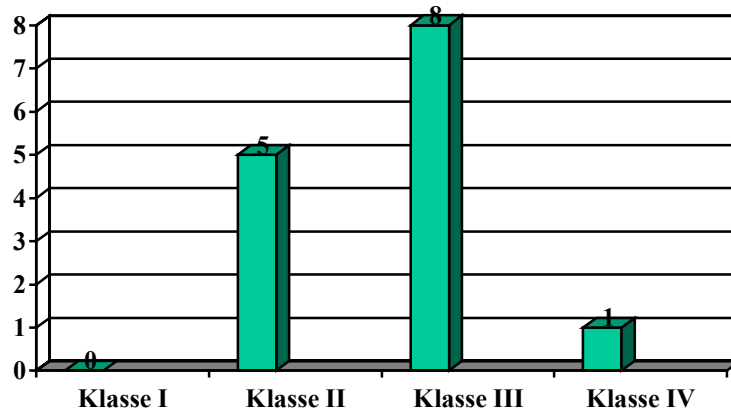


Abbildung 29: Präoperative NYHA-Klassifikation der Gruppe II (14 Patienten)

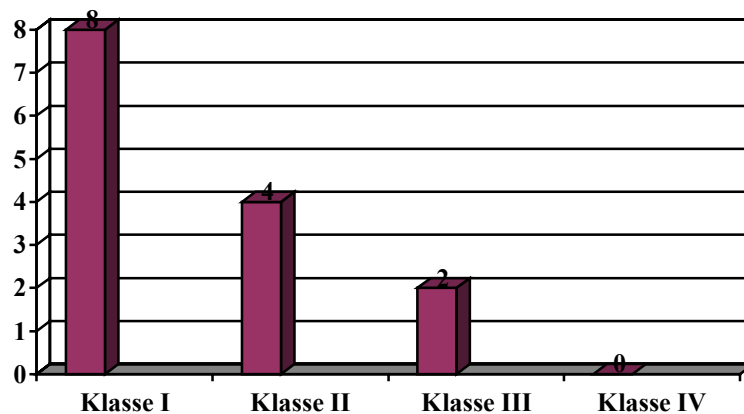


Abbildung 30: Postoperative NYHA-Klassifikation der Gruppe II (14 Patienten).

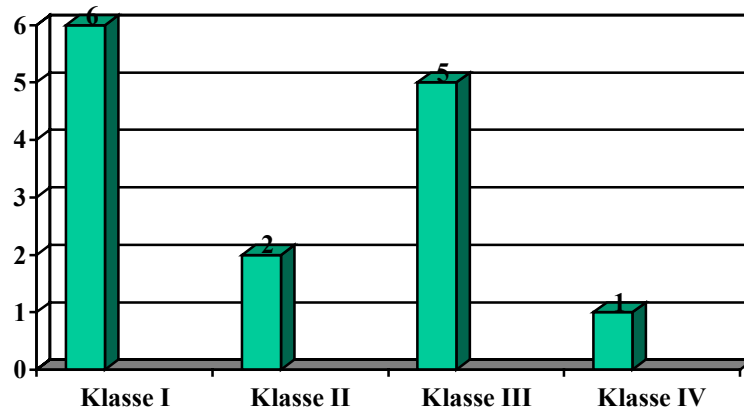


Abbildung 31: Präoperative CCS-Klassifikation der Gruppe II (14 Patienten).

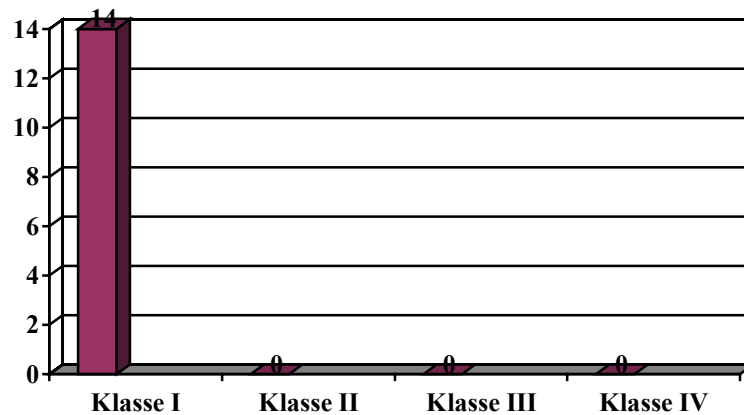


Abbildung 32: Postoperative CCS-Klassifikation der Gruppe II (14 Patienten).

3.3 Ergebnisse: EKG

In dem präoperativen EKG zeigten 35 (85,4%) der 41 Patienten einen Sinusrhythmus, 6 Patienten Vorhofflimmern. Ein „Q“ wurde bei 21 Patienten (51,2%) gesehen. Einen Schenkelblock konnte man bei 8 Patienten (19,5%) nachweisen. Eine Veränderung der ST-Strecke wurde bei 12 Patienten (29,3%) festgestellt. Ein Patient zeigte eine AV-Blockierung. Einen signifikanten R-Verlust wurde bei 7 Patienten (17,1%) gesehen. Die Ergebnisse der EKG-Auswertung wurden für die Gruppe I und Gruppe II getrennt betrachtet und hinsichtlich

signifikanter Unterschiede in den beiden Gruppen statistisch geprüft.

Tabelle 14: EKG – Analyse für die Patienten der Gruppe I und II. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den EKG Befunden der beiden Gruppen.

Parameter	Messwert	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
Rhythmus	Sinus	19 (82,6%)	12 (85,7%)	
	Vorhofflimmern	4 (17,4%)	2 (14,3%)	>0,05 n.s.
„Q“ über der Wand des Biopsiesegmentes	Nein	15 (65,2%)	5 (35,7%)	
	Ja	8 (34,8%)	9 (64,3%)	>0,05 n.s.
„R“ Verlust über der Wand des Biopsiesegmentes	Nein	18 (78,3%)	12 (85,7%)	
	Ja	5 (21,7%)	2 (14,3%)	>0,05 n.s.
„ST“-Veränderung über der Wand des Biopsiesegmentes	Nein	17 (73,9%)	10 (71,4%)	
	Ja	6 (26,1%)	4 (28,6%)	>0,05 n.s.
Schenkelblock	Nein	19 (82,6%)	10 (71,4%)	
	Links	1 (4,4%)	3 (21,4%)	
	Rechts	3 (13,0%)	1 (7,1%)	>0,05 n.s.
AV-Block	Nein	22 (95,7%)	14 (100%)	
	Ja	1 (4,4%)	0	>0,05 n.s.

Einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe I und der Gruppe II ließ sich aus dem präoperativen Ruhe-EKG nicht ableiten.

3.4 Ergebnisse: Herzkatheter

Die Befunde aus der präoperativen Herzkatheteruntersuchung (Angiographie, Laevokardiographie) wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede retrospektiv in den Gruppen I und II untersucht. Patienten mit einem Koronarscore von III nach

Kleikamp (16) zeigten postoperativ signifikant häufiger keine funktionelle Verbesserung der linken Kammerfunktion.

Tabelle 15: Statistische Analyse der Daten der Herzkatheteruntersuchung der Gruppen I und II.

Parameter	Messwert	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
Erkrankte Gefäßsysteme	2	7 (30,4%)	1 (7,1%)	
	3	16 (69,6%)	13 (92,9%)	>0,05 n.s.
LVEF (%)	Mittelwert	25,7±5,6	27,0±5,5	>0,05 n.s.
Hauptstammstenose	Nein	14 (60,9%)	9 (64,3%)	
	Ja	9 (39,1%)	5 (35,7%)	>0,05 n.s.
Ramus interventrikularis-Stenose	Verschluss	6 (26,1%)	5 (35,7%)	
	99%	8 (34,8%)	0	
	75-98%	5 (21,7%)	6 (42,9%)	
	50-74%	3 (13,0%)	3 (21,4%)	
	keine	1 (4,4%)	0	>0,05 n.s.
Ramus circumflexus-Stenose	Verschluss	4 (17,4%)	6 (42,9%)	
	99%	2 (8,7%)	3 (21,4%)	
	75-98%	8 (34,8%)	4 (28,6%)	
	50-74%	4 (17,4%)	0	
	keine	5 (21,7%)	1 (7,1%)	>0,05 n.s.
Rechte Kranzarterie Stenose	Verschluss	10 (43,5%)	11(78,6%)	
	99%	2 (8,7%)	1 (7,1%)	
	75-98%	6 (26,1%)	1 (7,1%)	
	50-74%	4 (17,4%)	1 (7,1%)	
	Keine	1 (4,4%)	0	>0,05 n.s.
Koronarer Versorgungstyp	Links	6 (26,1%)	0	
	Rechts	8 (34,8%)	5 (35,7%)	
	Intermediär	9 (39,1%)	9 (64,3%)	>0,05 n.s.
Koronarklassifikation nach Kleikamp (16)	I	18 (78,3%)	5 (35,7%)	
	II	3 (13,0%)	5 (35,7%)	

	III	2 (8,7%)	4 (28,6%)	<0,05 s.
Mehrere Koronarverschlüsse	Nein	18 (78,3%)	7 (50,0%)	
	Ja	5 (21,7%)	7 (50,0%)	>0,05 n.s.

3.5 Ergebnisse: Echokardiographie

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der prä- und postoperativen Echokardiographie dargestellt. Dabei wurden die funktionellen Parameter prä- und postoperativ verglichen. Außerdem wurden die Ergebnisse der präoperativen Untersuchungen der Patienten der Gruppe I mit denjenigen der Gruppe II verglichen und die einzelnen Parameter auf ihren prädiktiven Wert für die Voraussage der funktionellen linksventrikulären Verbesserung durch die Bypassoperation geprüft.

3.5.1 Echokardiographie in Ruhe präoperativ

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Ergebnisse der präoperativen Echokardiographie in Ruhe.

Tabelle 16: Messergebnisse der präoperativen Echokardiographie in Ruhe (41 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
LVEF (%)	26,6±1,1	15-40
LVEDD (mm)	64,0±1,3	49-91
LVES (mm)	54,3±1,5	32-76

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LVESD: Linksventrikulärer Endsystolischer Diameter; SD: Standardabweichung

Tabelle 17: Wanddickenmessungen in der präoperativen Echokardiographie in Ruhe (41 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
Segment 1 diast.(mm)	10,4±0,3	6-14

Segment 1 syst.(mm)	12,7±0,4	7-20
Segment 2 diast.(mm)	9,7±0,4	4-14
Segment.2.syst.(mm)	12,6±0,6	4-18
Segment 3 diast.(mm)	8,4±0,3	3-14
Segment 3 syst.(mm)	11,2±0,5	3-18
Segment 6 diast.(mm)	9,0±0,4	3-14
Segment 6 syst.(mm)	10,5±0,5	4-18
Segment 7 diast.(mm)	9,3±0,3	6-13
Segment 7 syst.(mm)	11,7±0,4	6-17
Segment 8 diast.(mm)	8,2±0,3	3-12
Segment 8 syst.(mm)	9,6±0,4	3-17
“Area of Interest” diast.(mm)	9,2±0,3	6-13
“Area of Interest” syst.(mm)	11,0±0,4	6-18
“Area of Interest” Wanddickenzunahme (%)	19,6±2,8	0-30

Diast.:Diastole; systol.:Systole;SD:Standardabweichung

Die Tabelle zeigt, dass in keinem Segment die Wanddicke im Mittel unter 7 mm (kritische Grenze für Vitalität, Narbe) lag, auch wenn natürlich bei allen Patienten narbige Ventrikelsegmente gesehen wurden (beachte Spannbreite).

Tabelle 18: Herzfrequenz und Blutdruck während der präoperativen Echokardiographie in Ruhe (41 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
Herzfrequenz (Schläge/min)	79±3	56-140
RR syst.(mmHg)	128±4	82-195
RR diast.(mmHg)	73±2	53-107

RR syst.: Blutdruck in der Systole; RR diast.:Blutdruck in der Diastole.

Tabelle 19: Wandbewegungsscore in der „Area of Interest“ bestimmt in der präoperativen Echokardiographie in Ruhe (41 Patienten).

Parameter	Score	Anzahl der Patienten	%
Wandbewegungsscore	0	5	12,2
	1	36	87,8

0=Dyskinesie; 1= Akinesie



Abbildung 33: Transoesophageale echokardiographische Darstellung einer Vorderwandnarbe des linken Ventrikels (schwarzer Pfeil).

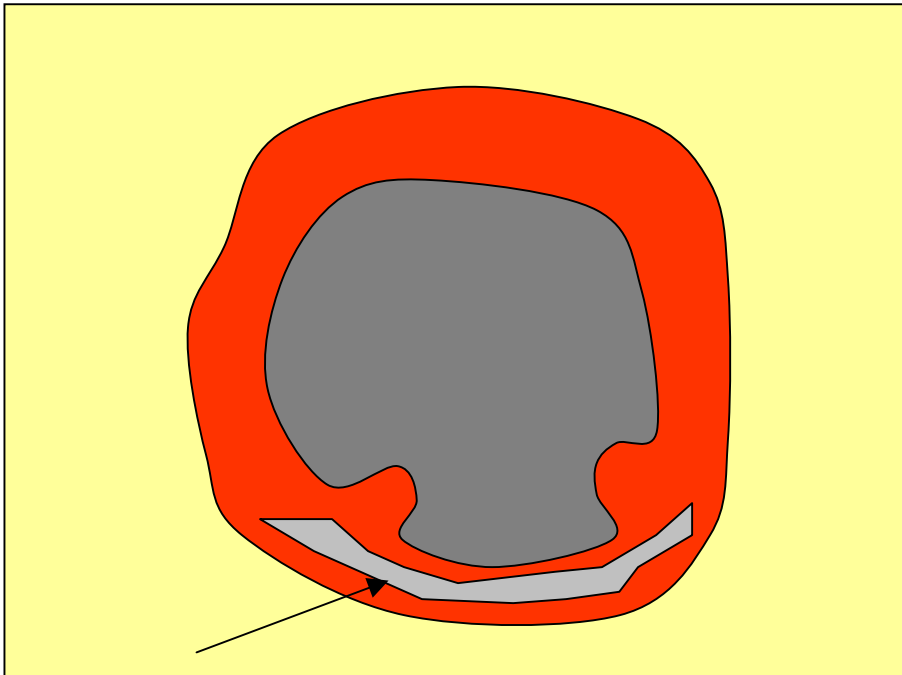


Abbildung 34: Schematische Darstellung der Abbildung 19 mit Darstellung der Vorderwandnarbe (schwarzer Pfeil).

3.5.2 Präoperative Stressechokardiographie

Präoperativ konnte bei 33 Patienten eine Stressechokardiographie durchgeführt werden (s. Abbruch- bzw. Ausschlusskriterien unter 2.2.9)

Tabelle 20: Messergebnisse der präoperativen Stressechokardiographie (33 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
LVEF (%)	33,5±2,0	20-50
Belastungsstufe	1,8±0,9	0-4

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SD: Standardabweichung

Tabelle 21: Wanddickenmessung in der „Area of Interest“ in der präoperativen Stressechokardiographie (33 Patienten) unter maximaler Belastung.

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
„Area of Interest“ diast.(mm)	9,2±0,3	6-12
„Area of Interest“ syst.(mm)	10,8±0,4	6-17
„Area of Interest“ Wanddickenzunahme (%)	17,3±3,7	0-70

Tabelle 22: Wandbewegungsscore während der präoperativen Stressechokardiographie in der "Area of Interest" zum Zeitpunkt der höchsten Belastung (33 Patienten).

Parameter	Score	Anzahl der Patienten	%
Wandbewegungsscore	0	11	33,3
	1	8	24,2
	2	14	42,4

0=Dyskinesie; 1=Akinesie; 2=schwere Hypokinesie

3.5.3 Vergleich der präoperativen Echokardiographie in Ruhe zwischen den Gruppen I und II

Die Ergebnisse der Ruhe-Echokardiographie wurden auf ihre Vorhersagekraft für eine postoperative Verbesserung der linksventrikulären Funktion geprüft. Dabei wurde deutlich, dass aus der präoperativen Ruhe-Echokardiographie allein eine Vorhersage zur möglichen funktionellen Verbesserung nach Koronarrevaskularisation nicht gelingen kann. Ein signifikanter Unterschied bei einem der Ventrikelfunktionsparameter oder Wanddicken der linken Herzkammer konnte in diesem Zusammenhang nicht gefunden werden.

Tabelle 23: Vergleich der präoperativen echokardiographischen Messungen in Ruhe der Gruppe I mit der Gruppe II.

Parameter	Gruppe I, 23 Patienten	Gruppe II, 14 Patienten	P
LVEF (%)	26,8±1,6	27,1±1,8	> 0,05 n.s.
LVEDD (mm)	61,0±1,9	60,1±2,2	> 0,05 n.s.
LVESD (mm)	54,1±2,1	56,7±2,4	> 0,05 n.s.
Wanddicke "Area of Interest" diast. (mm)	9,2±0,4	9,2±0,6	> 0,05 n.s.
Wanddicke "Area of Interest" syst. (mm)	11,1±0,6	10,6±0,8	> 0,05 n.s.

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Diameter.

Tabelle 24: Vergleich der Wanddicken in den Segmenten 1,2,3,6,7,8 der Gruppen I und II gemessen in der präoperativen Ruhe-Echokardiographie.

Segment	Anzahl der Patienten	Wanddicke (mm) Gruppe I, 23 Patienten	Wanddicke (mm) Gruppe II 14 Patienten	P
Diast. 1	37	10,3±0,4	10,7±0,5	>0,05 n.s.
Syst. 1	37	12,4±0,7	13,3±0,6	>0,05 n.s.
Diast. 2	37	10,0±0,4	9,1±0,6	>0,05 n.s.
Syst. 2	37	12,8±0,6	12,2±1,0	>0,05 n.s.
Diast. 3	37	8,8±0,5	7,8±0,7	>0,05 n.s.
Syst. 3	37	11,5±0,7	10,2±1,1	>0,05 n.s.
Diast. 6	37	8,6±0,6	9,8±0,6	>0,05 n.s.
Syst. 6	37	10,0±0,8	11,4±0,8	>0,05 n.s.
Diast. 7	37	9,7±0,4	8,8±0,5	>0,05 n.s.
Syst. 7	37	11,8±0,6	11,2±0,9	>0,05 n.s.
Diast. 8	37	8,6±0,4	7,4±0,6	>0,05 n.s.
Syst. 8	37	9,7±0,5	9,0±0,9	>0,05 n.s.

Tabelle 25: Vergleich des Wandbewegungsscore in der Area of Interest der Gruppen I und II während der präoperativen Ruhe-Echokardiographie

Wandbewegungs-Score	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
0	2	3	
1	11	6	
2	10	5	>0,05 n.s.

Tabelle 26: Herzfrequenz und Blutdruck unterschieden sich während der präoperativen Ruhe-Echokardiographie in den Gruppen I und II nicht.

Parameter	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
Herzfrequenz (Schläge/min)	87±4	96±4	> 0,05 n.s.
RR syst.(mmHg)	130±6	122±7	> 0,05 n.s.
RR diast. (mmHg)	76±3	70±3	> 0,05 n.s.

3.5.4 Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Stressechokardiographie der Gruppen I und II

Die Ergebnisse der präoperativen Stressechokardiographie wurden zwischen den Gruppen I und II verglichen. Die Ergebnisse zeigen die folgenden Tabellen. Es wird deutlich, dass diejenigen Patienten, die sich postoperativ funktionell gebessert zeigten (Gruppe I), unter Dobutamin-Belastung eine deutlich stärkere Wanddickenzunahme in der „Area of Interest“ aufwiesen. Außerdem kam es zu einem deutlichen Anstieg des Wandbewegungsscores in dieser Patientengruppe während der Stressechokardiographie. Damit lassen sich diejenigen Patienten, die von der Koronarrevaskularisation auch mit einer signifikanten Verbesserung einer linksventrikulären Funktion profitieren, von denen präoperativ diskriminieren, die nicht mit einer Funktionsverbesserung postoperativ profitieren.

Tabelle 27: Vergleich der Messergebnisse der Stressechokardiographie präoperativ der Gruppen I und II jeweils gemessen in der höchsten Belastungsstufe des einzelnen Patienten.

Parameter	Gruppe I 20 Patienten	Gruppe II 13 Patienten	P
LVEF (%)	34,4±2,8	33,6±2,8	> 0,05 n.s.
Belastungsstufe	1,6±0,2	1,4±0,3	> 0,05 n.s.
Wanddickenzunahme (%) in der Area of Interest	19,7±4,8	6,1±3,4	< 0,05 s.
Wanddicke „Area of Interest“ diast.(mm)	9,2±0,4	9,6±0,7	> 0,05 n.s.
Wanddicke „Area of Interest“ syst.(mm)	11,0±0,7	10,2±0,9	> 0,05 n.s.

Tabelle 28: Wandbewegungsscore in der „Area of Interest“ präoperativ in den Gruppen I und II in der Stressechokardiographie.

Wandbewegungs-Score	Gruppe I 20 Patienten	Gruppe II 13 Patienten	P
0	0	3	
1	4	4	
2	15	3	
3	1	0	<0,05 s

Tabelle 29: Vergleich des Wandbewegungsscore in der Area of Interest der Patienten der Gruppe I während der präoperativen Ruhe-Echokardiographie und der präoperativen Stress-Echokardiographie

Wandbewegungsscore	Präop. Ruhe-Echokardiographie Gruppe I 20 Patienten	Präop. Stress-Echokardiographie Gruppe I 20 Patienten	p
0	3	1	
1	9	3	
2	8	14	
3	0	2	
4	0	0	<0,05 s.

Die gleiche Wandbewegungsanalyse wurde auch für drei Referenzsegmente (Vorderwand/Basis-Segment 6; Seitenwand/Basis-Segment 7; Hinterwand/Basis-Segment 8) durchgeführt. Hier ließ sich keine signifikante Zunahme des Wandbewegungsscores während der Belastungsuntersuchung messen. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die „Myokardiale Reserve“ in der „Area of Interest“ befand, was schließlich die richtige Bestimmung und Zuordnung des jeweiligen Segmentes jedes einzelnen Patienten als „Area of Interest“ bestätigte.

Tabelle 30: Vergleich des Wandbewegungsscore in der Area of Interest der Patienten der Gruppe II während der präoperativen Ruhe-Echokardiographie und der präoperativen Stressechokardiographie.

Wandbewegungsscore	Präop. Ruhe-Echokardiographie Gruppe II 13 Patienten	Präop. Stress-Echokardiographie Gruppe II 13 Patienten	p
0	3	4	
1	7	4	
2	2	3	
3	1	1	
4	0	1	>0,05 n.s.

In der Gruppe II wurde auch eine Wandbewegungsanalyse in den drei o.g. Referenzsegmenten durchgeführt, die genau wie in der „Area of Interest“ keine signifikante Änderung zwischen der Ruhe- und Belastungsuntersuchung ergab, d.h. im Gegensatz zur Gruppe I ließ sich in Gruppe II kein Segment mit einer „Myokardialen Reserve“ bestimmen.

In der folgenden Tabelle wird der Blutdruck und die Herzfrequenz der Gruppen I und II während der Belastungsuntersuchung verglichen. Ein Unterschied ist hier nicht festzustellen.

Tabelle 31: Herzfrequenz und Blutdruck während der präoperativen Stressechokardiographie im Vergleich der Gruppen I und II.

Parameter	Gruppe I 20 Patienten	Gruppe II 13 Patienten	P
Herzfrequenz (Schläge/min)	88±4	96±8	> 0,05 n.s.
RR syst.(mmHg)	130±9	122±10	> 0,05 n.s.
RR diast.(mmHg)	76±4	70±6	> 0,05 n.s.

3.5.5 Postoperative Ergebnisse der Ruhe-Echokardiographie

Postoperativ konnten 37 Patienten echokardiographisch nachuntersucht werden.

In der folgenden Abbildung ist mit Hilfe der Kontrastmittelgabe die postoperative Verbesserung der linksventrikulären Funktion echokardiographisch deutlich demonstriert.

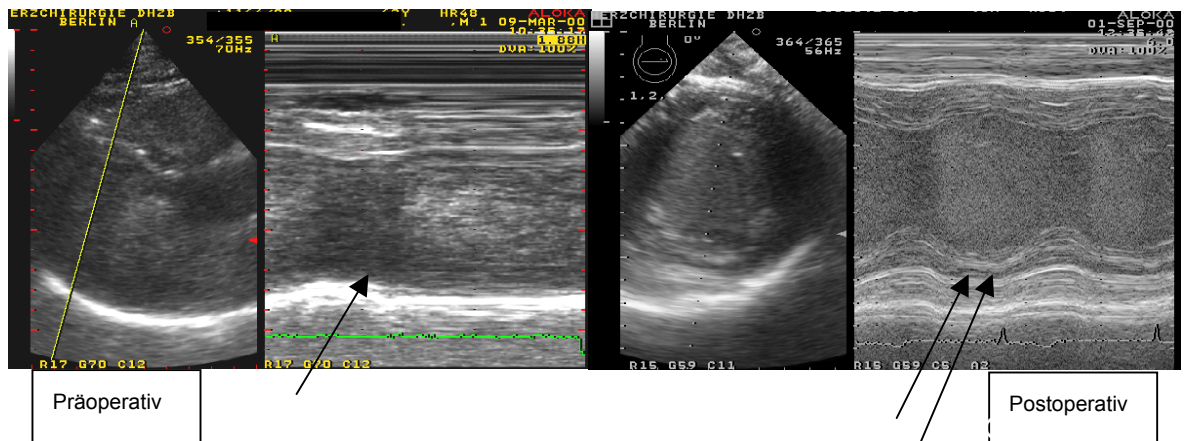


Abbildung 35: Prä- und postoperative echokardiographische Untersuchung mit Kontrastmittel. Im M-Mode ist deutlich die schwere Wandbewegungsstörung präoperativ der Vorderwand zu sehen (einzelner schwarzer Pfeil), postoperativ ist dann die deutliche Verbesserung der Wandkinetik (schwarzer Doppelpfeil) zu erkennen.

Postoperativ kam es zu einer signifikanten Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Der Vergleich der prä- und postoperativen Ergebnisse der Echokardiographie ist in den Abbildungen 36-39 dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse der postoperativen Echokardiographie in Ruhe (37 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
LVEF (%)	36,1±1,4	20-55
LVEDD (mm)	60,6±8,9	43-80
LVESD (mm)	51,3±9,9	32-67

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Diameter.

Tabelle 33: Ergebnisse der Wanddickenmessung in der postoperativen Ruhe-Echokardiographie (37 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
Segment 1 diastol.(mm)	10,1±0,4	6-14
Segment 1 systol.(mm)	12,8±0,5	8-17
Segment 2 diastol.(mm)	10,3±0,3	6-14
Segment 2 systol. (mm)	13,8±0,5	7-19
Segment 3 diastol.(mm)	8,9±0,5	4-14
Segment 3 systol.(mm)	12,4±0,7	4-18
Segment 6 diastol.(mm)	8,7±0,5	3-14
Segment 6 systol.(mm)	10,7±0,6	3-16
Segment 7 diastol. (mm)	9,8±0,3	6-14
Segment 7 systol. (mm)	13,4±0,5	7-18
Segment 8. diastol.(mm)	8,6±0,4	3-13
Segment 8 systol.(mm)	11,6±0,7	3-18
“Area of Interest” diastol.(mm)	9,2±0,4	4-14
“Area of Interest” systol. (mm)	12,0±0,6	4-19
Wanddickenzunahme “Area of Interest” (%)	31,3±4,7	0-100

Tabelle 34: Herzfrequenz und Blutdruck während der postoperativen Ruhe-Echokardiographie 37 Patienten.

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
Herzfrequenz (Schläge/min)	77±3	56-120
RR systol. (mmHg)	135±4	86-194
RR diastol. (mmHg)	77±2	55-97

3.5.6 Postoperative Belastungsechokardiographie

Tabelle 35: Ergebnisse der postoperativen Stressechokardiographie (37 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
LVEF (%)	36,1±1,4	20-55
Belastungsstufe	1,8±0,9	0-4
Wanddicke „Area of Interest“ diastol.(mm)	9,2±0,4	5-13
Wanddicke „Area of Interest“ systol.(mm)	13,6±0,8	7-20
Wanddickenzunahme „Area of Interest“ (%)	49,4±38,7	0-160

Tabelle 36: Herzfrequenz und Blutdruck während der postoperativen Stressechokardiographie (37 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
Herzfrequenz (Schläge/min)	86±17	59-134
RR systol. (mmHg)	148±27	105-199
RR diastol. (mmHg)	77±14	50-109

3.5.7 Vergleich der prä- und postoperativen Ruhe-Echokardiographie

Tabelle 37: Wanddickenmessungen prä- und postoperativ in der Area of Interest während der Ruhe-Echokardiographie.

Parameter	Anzahl der Patienten	Präoperativer Messwert	Postoperativer Messwert	P
Wanddicke diast.(mm)	37	9,2±0,3	9,2±0,4	>0,05 n.s.
Wanddicke syst.(mm)	37	11,1±0,5	12,0±0,6	>0,05 n.s.
Wanddickenzunahme (%)	37	20,7%±3,6	30,4%±4,6	>0,05 n.s.

Tabelle 38: Wanddicken der Segmente 1,2,3,6,7,8 gemessen in der prä- und postoperativen Ruhe-Echokardiographie.

Segment	Anzahl der Patienten	Präoperativer Messwert	Postoperativer Messwert	P
Diast. 1	37	8,7±0,4	10,1±0,4	>0,05 n.s.
Syst. 1	37	11,1±0,4	12,8±0,5	>0,05 n.s.
Diast. 2	37	8,5±0,3	10,3±0,3	>0,05 n.s.
Syst. 2	37	10,7±0,5	13,8±0,5	<0,05 n.s.
Diast. 3	37	8,3±0,3	8,9±0,5	>0,05 n.s.
Syst. 3	37	9,8±0,5	12,4±0,7	>0,05 n.s.
Diast.6	37	7,4±0,4	8,7±0,5	>0,05 n.s.
Syst.6	37	10,5±0,6	10,7±0,6	>0,05 n.s.
Diast.7	37	8,2±0,4	9,8±0,3	>0,05 n.s.
Syst. 7	37	10,8±0,6	13,4±0,6	<0,05 n.s.
Diast. 8	37	8,2±0,3	8,6±0,4	>0,05 n.s.
Syst. 8	37	9,6±0,5	11,6±0,7	<0,05 n.s.

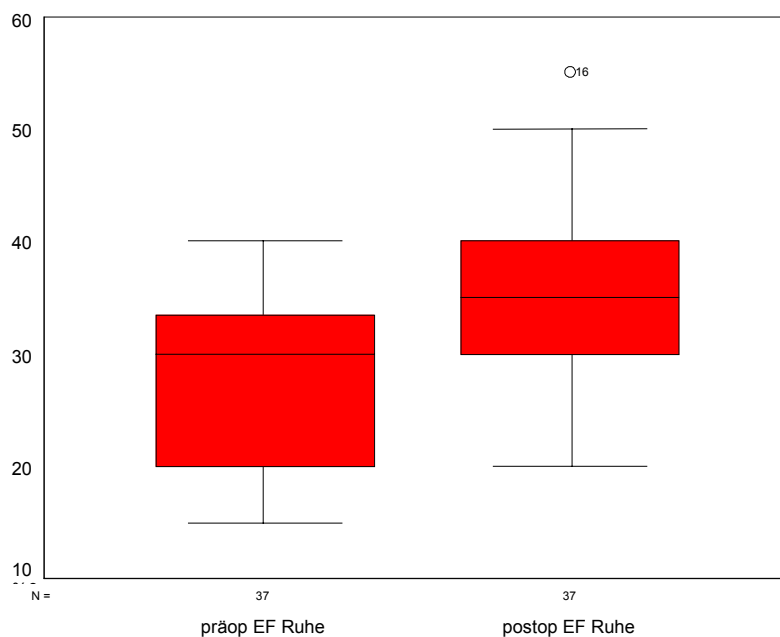


Abbildung 36: Vergleich der echokardiographischen prä- und postoperativen LVEF(%) in Ruhe (27,3%vs.36,1%;p<0,01).

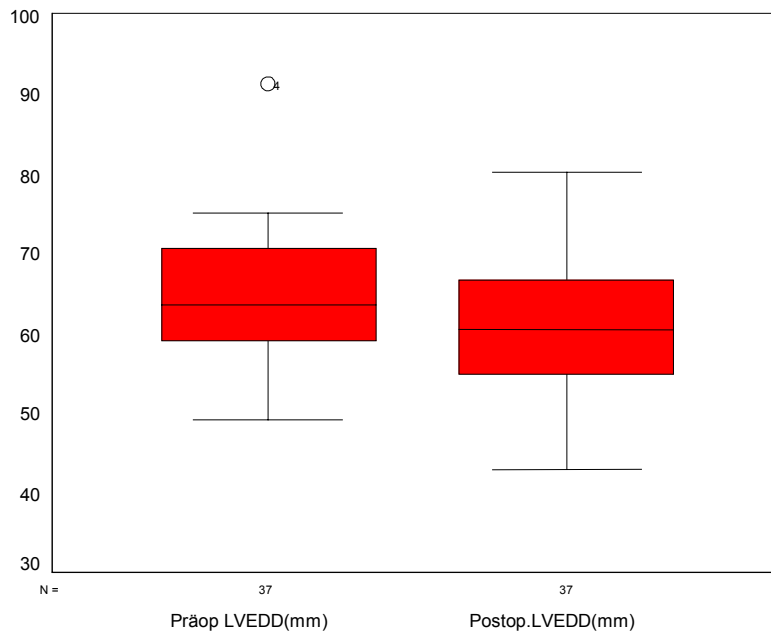


Abbildung 37: Vergleich prä- und postoperativer linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) in Ruhe (64,8%vs.60,4;p<0,01).

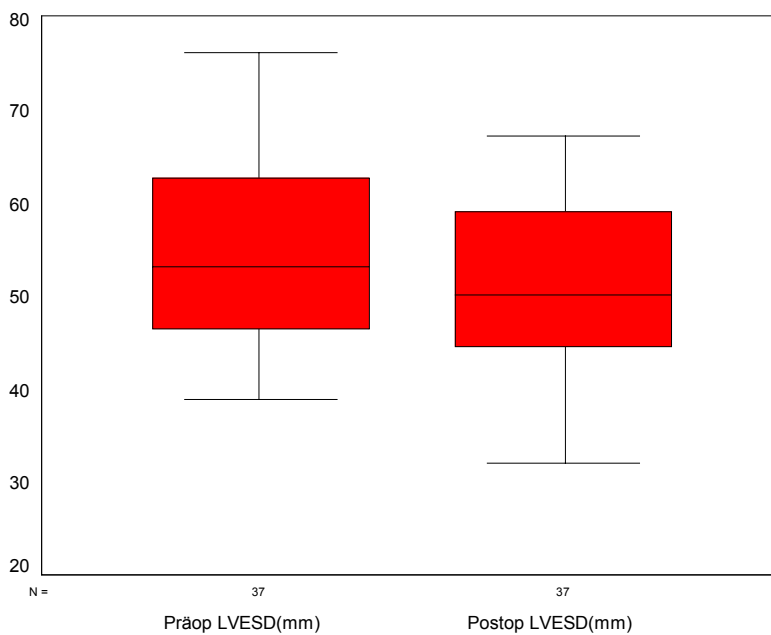


Abbildung 38: Vergleich prä- und postoperativer linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD) in Ruhe (54,7vs.51,3,p>0,05).

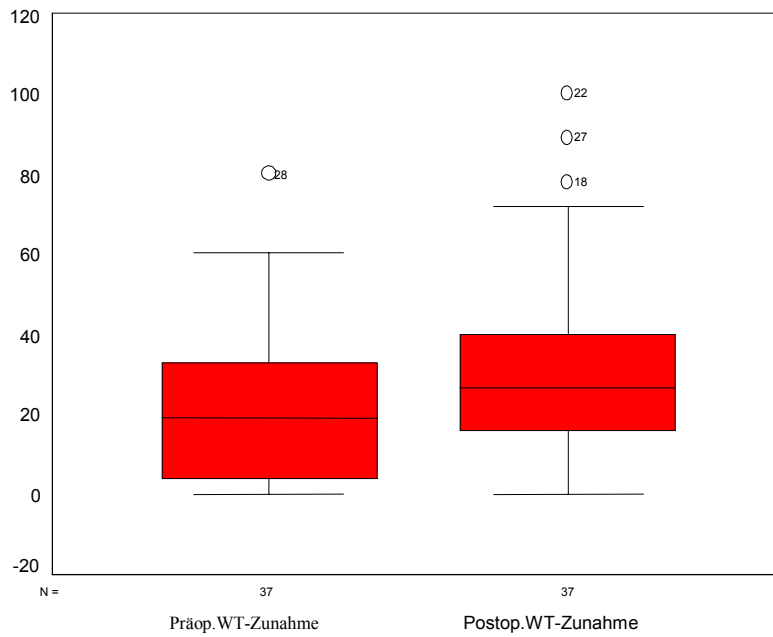


Abbildung 39: Wanddickenzunahme (WT) (%) in der „Area of Interest“ in der Ruhe-Echokardiographie prä- und postoperativ (18,5%vs.31,3%; $p>0,05$).

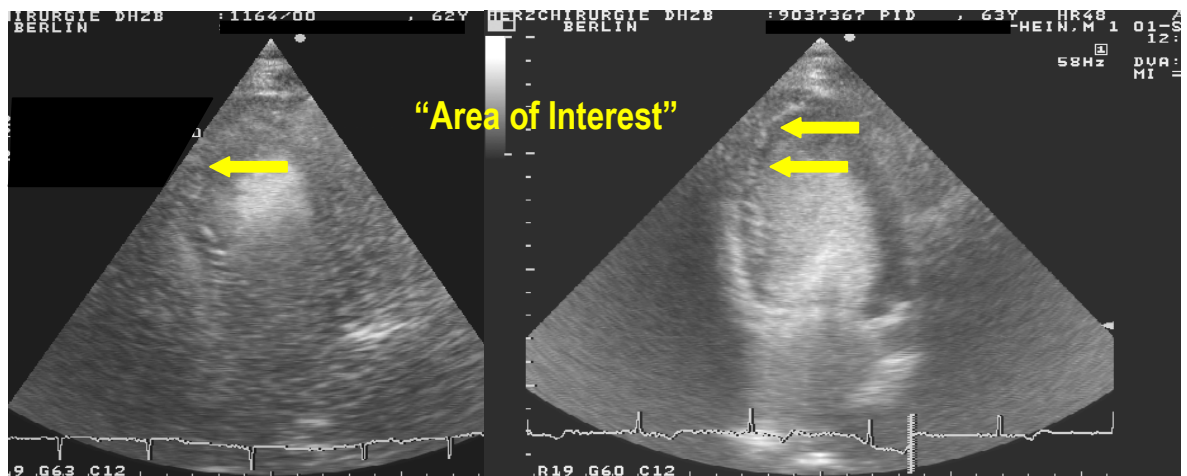


Abbildung 40: Prä- und postoperative kontrastechokardiographische Darstellung der „Area of Interest“. Deutlich ist die stärkere Kontrastierung (Doppelpfeil) auf der rechten Seite in dem postoperativen Ultraschallbild zu erkennen (linke Seite: präoperative Untersuchung).

3.5.8 Vergleich der prä- und postoperativen Stressechokardiographie

In den folgenden Tabellen werden die prä- und postoperativen (6 Monate postoperativ) Ergebnisse der Echokardiographie unter Dobutamin-Belastung dargestellt. Es konnten 27 Patienten verglichen werden.

Tabelle 39: Wanddickenmessungen prä- und postoperativ in der Area of Interest während der Stressechokardiographie.

Parameter	Anzahl der Patienten	Präoperativer Messwert	Postoperativer Messwert	p
Wanddicke diast.(mm)	27	9,4±0,3	9,2±0,4	>0,05 s.
Wanddicke syst.(mm)	27	10,9±0,6	13,6±0,8	<0,01 s.
Wanddickenzunahme (%)	27	15,3±4,5	49,4±7,8	<0,01 s.

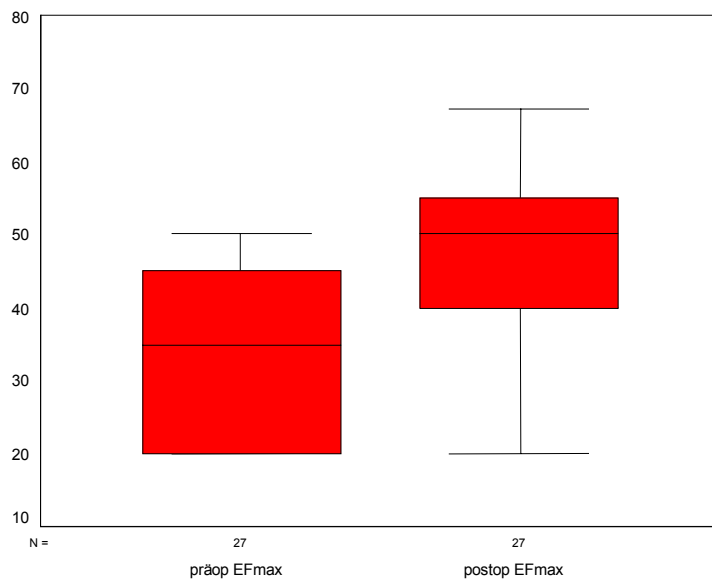


Abbildung 41: Prä- und postoperative Messung der LVEF(%) zum Zeitpunkt der höchsten Belastung während der Stressechokardiographie (33,1%vs.46,6%;p<0,05).

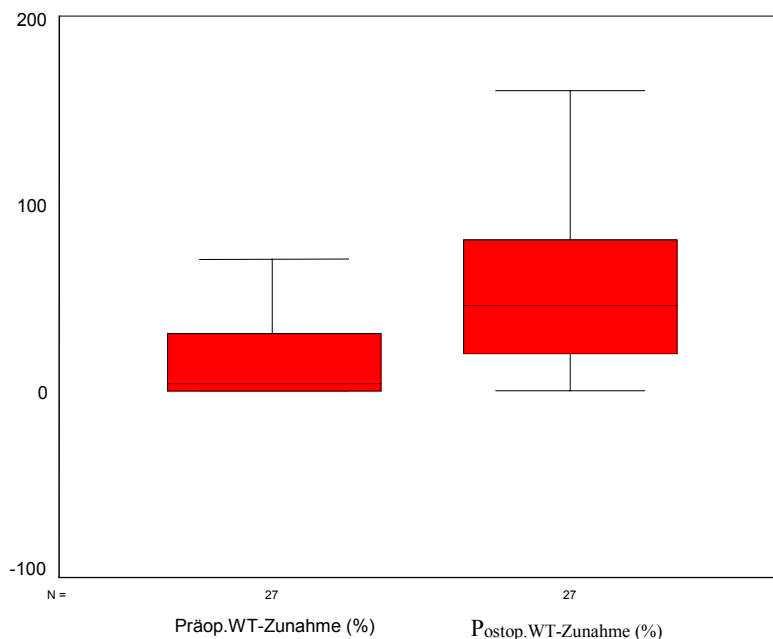


Abbildung 42: Vergleich der prä- und postoperativen Wanddickenzunahme (WT) (%) in der „Area of Interest“ während der Stressechokardiographie zum Zeitpunkt der höchsten Belastung (15,3%vs.49,4%; $p < 0,01$).

Postoperativ wurde in der Belastungsechokardiographie eine deutlich verbesserte Funktion gemessen. Sowohl die LVEF war signifikant gebessert, als auch die systolische Wanddickenzunahme in der „Area of Interest“, was letztlich ein deutlicher Vitalitätsbeweis ist und indirekt zeigt, dass die Revaskularisation die ischämischen Herzmuskelareale erreicht hat. Dies konnte postoperativ mit Hilfe der Myokardszintigrafie auch direkt gezeigt werden (s. Kapitel 3.6 Ergebnisse: Myokardszintigraphie).

3.5.9 Vergleich der prä- und postoperativen Wandbewegungsscores

Tabelle 40: Vergleich des Wandbewegungsscore in der „Area of Interest“ der Patienten der Gruppe I in der Ruhe-Echokardiographie prä- und postoperativ.

Wandbewegungs-Score	Präop. Ruhe-Echokardiographie Gruppe I 23 Patienten	Postop. Ruhe-Echokardiographie Gruppe I 23 Patienten	P
0	3	1	
1	12	1	
2	8	10	
3	0	11	
4	0	0	<0,01 s.

Tabelle 41: Vergleich des Wandbewegungsscore in der „Area of Interest“ der Patienten der Gruppe II während der Ruhe-Echokardiographie prä- und postoperativ.

Wandbewegungs Score	Präop. Ruhe-Echokardiographie Gruppe II 14 Patienten	Postop. Ruhe-Echokardiographie Gruppe II 14 Patienten	P
0	3	3	
1	10	6	
2	1	5	
3	0	0	
4	0	0	>0,05 n.s.

Tabelle 42: Vergleich des Wandbewegungsscore in der „Area of Interest“ der Patienten der Gruppe I in der prä- und postoperativen Stress-Echokardiographie.

Wandbewegungs Score	Präop. Stress-Echokardiographie Gruppe I 19 Patienten	Postop. Stress-Echokardiographie Gruppe I 19 Patienten	P
0	1	0	
1	2	0	
2	14	1	
3	2	4	
4	0	14	p<0,001

Der Wandbewegungsscore zeigt eindeutig, dass sich postoperativ die Kinetik in der „Area of Interest“ zwischen den beiden Gruppen deutlich unterschied. Während in der Gruppe I in 14 Fällen wieder eine Normokinesie gemessen wurde, so wurde in der Gruppe II in keinem Fall eine Normokinesie gesehen (s. Tabelle 42 und 43).

Tabelle 43: Vergleich des Wandbewegungsscore in der Area of Interest der Patienten der Gruppe II in der prä- und postoperativen Stress-Echokardiographie.

Wandbewegungs Score	Präop. Stress Echokardiographie Gruppe II 8 Patienten	Postop. Stress Echokardiographie Gruppe II 8 Patienten	P
0	2	3	
1	3	2	
2	3	3	
3	0	0	
4	0	0	p>0,05 n.s.

3.6 Ergebnisse: Myokardszintigraphie

Eine Myokardszintigraphie konnte präoperativ bei 32 Patienten durchgeführt werden. Die Tabelle 44 zeigt, dass ein „Perfusions-uptake“ von 50%, welcher als kritische Grenze für Vitalität im Myokard gilt, im Mittel nur in einem Segment unterschritten wurde.

Tabelle 44: Präoperative Ergebnisse der Myokardszintigraphie (32 Patienten).

Parameter	Mittelwert/SD	Spannbreite
LVEF (%)	28,6±1,7	15-50
LVEDV (ml)	243,3±16,5	81-449

LVESV (ml)	180,6±15,3	45-382
Summe des Pagley Score (12 Segmente)	14,2±0,7	6-20
Perfusion (%) in Segment 1	73,7±2,4	41-97
Perfusion (%) in Segment 2	76,9±3,3	26-97
Perfusion (%) in Segment 3	45,3±2,8	21-80
Perfusion (%) in Segment 4	64,1±2,7	27-91
Perfusion (%) in Segment 5	70,4±2,9	29-99
Perfusion (%) in Segment 6	70,5±3,7	16-99
Perfusion (%) in Segment 7	79,6±3,5	33-96
Perfusion (%) in Segment 8	52,7±3,0	27-86
Perfusion (%) in Segment 9	77,1±2,7	32-98
Perfusion (%) in Segment 10	77,1±2,8	44-93
Perfusion (%) in Segment 11	67,0±3,6	24-93
Perfusion (%) in Segment 12	59,3±2,3	32-77
Perfusion (%) in der Area of Interest	67,6±3,6	27-99

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen

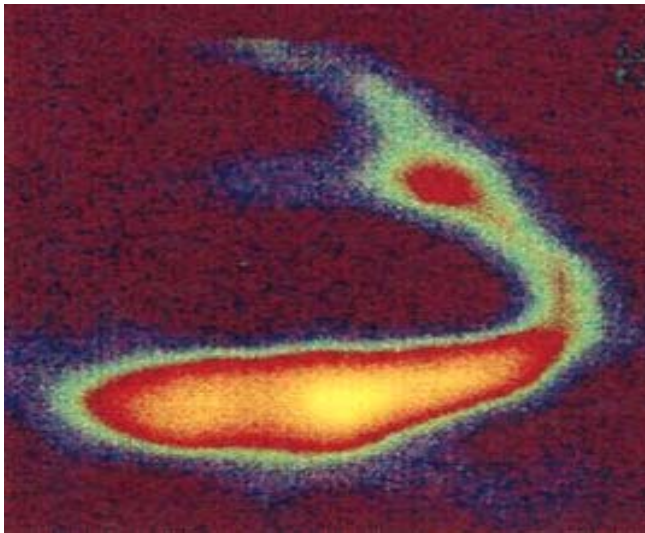


Abbildung 43: Darstellung eines großen Speicherdefektes in der Vorderwand (Narbe) mit Hilfe der Thallium-201 Myokardszintigraphie

3.6.1 Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Myokardszintigraphie in den Gruppen I und II

Bei 20 Patienten der Gruppe I und bei 10 Patienten der Gruppe II waren präoperativ Myokardszintigraphien durchgeführt worden. Ihre Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle verglichen. In allen Fällen der beiden Patientengruppen gelang mit der Myokardszintigraphie ein Ischämienachweis. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen wurde jedoch nicht gefunden. Somit gelang es mit dieser Methode nicht, einen prädiktiven Unterschied zwischen den Patienten aufzuzeigen. Auch unter Anwendung des Pagley-Scores gelang es nicht zwischen den Patienten zu unterscheiden, bei denen postoperativ eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion gemessen wurde, gegenüber denjenigen, bei denen diese Funktionsverbesserung nicht gesehen wurde.

Tabelle 45: Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Myokardszintigraphie in den Gruppen I und II.

Parameter	Gruppe I 20 Patienten	Gruppe II 10 Patienten	P
LVEF (%)	28,6±6,8	28,2±9,7	> 0,05 n.s.
LVEDV (ml)	235,6±91,1	256,0±82,4	> 0,05 n.s.
LVESV (ml)	182,7±72,0	175,7±80,3	> 0,05 n.s.
Summe des Pagley Score (12 Segmente)	13,7±0,6	13,3±0,7	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 1	72,2±10,9	74,2±9,4	>0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 2	78,3±10,1	72,0±17,2	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 3	48,4±14,0	37,4±8,2	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 4	65,1±12,6	60,9±13,4	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 5	69,7±8,1	71,8±9,4	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 6	68,3±13,8	72,1±12,5	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 7	79,2±10,5	78,6±9,8	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 8	55,3±12,0	46,8±9,2	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 9	78,0±9,6	73,7±10,4	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 10	76,7±8,1	76,4±8,7	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 11	63,4±7,1	71,1±6,7	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) Segment 12	57,0±9,1	61,4±7,9	> 0,05 n.s.
Perfusion (%) in der Area of Interest	69,4±7,8	61,5±9,2	> 0,05 n.s.

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen.

Tabelle 46: Vergleich des Pagley Scores der Myokardszintigraphie präoperativ in den 12 Segmenten der linken Herzkammer in den Gruppen I und II.

Segment	Messwert Pagley Score	Gruppe I 20 Patienten	Gruppe II 10 Patienten	P
Segment 1	0	2	0	
	1	9	4	
	2	9	6	> 0,05 n.s.
Segment 2	0	2	2	
	1	2	4	
	2	16	4	> 0,05 n.s.
Segment 3	0	12	9	
	1	6	1	
	2	2	0	
Segment 4	0	4	2	> 0,05 n.s.
	1	11	6	
	2	5	2	> 0,05 n.s.
Segment 5	0	3	1	
	1	9	5	
	2	8	4	> 0,05 n.s.
Segment 6	0	3	2	
	1	8	3	
	2	9	5	> 0,05 n.s.
Segment 7	0	3	1	
	1	3	4	
	2	14	6	> 0,05 n.s.
Segment 8	0	7	7	
	1	11	3	
	2	2	0	> 0,05 n.s.
Segment 9	0	0	2	
	1	8	3	
	2	12	5	> 0,05 n.s.
Segment 10	0	1	2	
	1	8	2	
	2	11	6	> 0,05 n.s.
Segment 11	0	4	3	

	1	11	2	
	2	5	5	> 0,05 n.s.
Segment 12	0	7	1	
	1	12	8	
	2	1	1	> 0,05 n.s.
Area of Interest	0	4	4	
	1	8	3	
	2	8	3	> 0,05 n.s.

Pagley Score: 0 = schwerer Defekt (uptake < 50%); 1 = milder Defekt (uptake 50-75%); 2 = normal (uptake > 75%).

3.6.2 Vergleich der prä- und postoperativen Ergebnisse der Myokardszintigraphie

Es konnten 20 Patienten mit der Myokardszintigraphie nachuntersucht werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Postoperativ wurde eine signifikant verbesserte LVEF gemessen, das linksventrikuläre endsystolische Volumen war reduziert und sowohl die Perfusion, als auch der Pagley Score war signifikant verbessert. Dieses Untersuchungsergebnis zeigt, dass sowohl die Durchblutung in der „Area of Interest“, als auch in den übrigen Segmenten (Anstieg der Summe des Pagley Scores in den 12 Segmenten) durch die Koronarrevaskularisation verbessert werden konnte. Diese Verbesserung der Durchblutung ließ sich mit der Myokardszintigraphie erfassen (s. Tabelle 47).

Tabelle 47: Prä- und postoperativer Vergleich der Ergebnisse der Myokardszintigraphie (20 Patienten).

Parameter	Präoperativ	Postoperativ	P
LVEF (%)	28,4±2,5	34,8±3,7	< 0,05 s.
LVEDV (ml)	243,2±16,5	240,7±23,7	> 0,05 n.s.
LVESV (ml)	180,6±15,3	165,8±21,6	< 0,05 s.
Perfusion in der Area of Interest (%)	57,6±3,6	68,6±3,6	< 0,05 s.
Summe der Pagley Scores in den 12 Segmenten	14,2±0,7	16,3±1,1	< 0,01 s.

LVEF: Linksventrikulärer Ejektionsfraktion; LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: Linksventrikuläres endsystolische Volumen.

Ferner kann gefolgert werden, dass die Myokardszintigraphie präoperativ die „Area of Interest“ richtig als vital klassifiziert hat.

3.7 Ergebnisse: Magnetresonanztomographie (MRT)

Von den 41 Studien-Patienten konnten 32 mit der MRT untersucht werden (s. Methodenkapitel 2.4.)

3.7.1 Ergebnisse der präoperativen Ruhe-MRT

Tabelle 48: Präoperative Ergebnisse der Ruhe-MRT (32 Patienten).

Parameter	N	Mittelwert	SD	Spannbreite
LVEF (%)	32	24,2	1,5	1,7-40,2
LVEDV (ml)	32	229,9	12,8	102,6-375,2
LVESV (ml)	32	175,8	11,6	79,4-368,7
LVHSV (ml)	32	54,1	4,2	6,4-107,1
LV-Masse (g)	32	158,6	8,2	70,9-248,4

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: Linksventrikuläres endsystolische Volumen; LVHSV: Linksventrikuläres Schlagvolumen.

Tabelle 49: Ergebnisse der Wanddickenmessung in der „Area of Interest“ aus der präoperativen Ruhe-MRT

Parameter	N	Mittelwert	SD	Spannbreite
Wanddicke in der Area of Interest diast. (mm)	32	7,9	0,4	3,0-14,2
Wanddicke in der Area of Interest syst. (mm)	32	10,5	0,6	3,7-18,8
Wanddickenzunahme in der Area of Interest (%)	32	31,2	4,2	-7 – 81,5

3.7.2 Präoperative Ergebnisse der Belastungs-MRT (27 Patienten)

Tabelle 50: Ergebnisse der präoperativen Belastungs-MRT (27 Patienten)

Parameter	N	Mittelwert	SD	Spannbreite
LVEF (%)	27	28,8	1,9	13,0-51,0
LVEDV (ml)	27	221,8	11,7	108,0-355,0
LVESV (ml)	27	158,4	9,8	80,0-269,0
LVHSV (ml)	27	61,0	5,5	10,0-125,0
LV-Masse (g)	27	161,0	11,2	75,0-300,0

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVHSV: Linksventrikuläres Herzschlagvolumen

Tabelle 51: Präoperative Wanddickenmessung in der Area of Interest während der Stress-MRT (27 Patienten).

Parameter	N	Mittelwert	SD	Spannbreite
Wanddicke in der Area of Interest diast. (mm)	27	8,4	0,5	4,0-13,2
Wanddicke in der Area of Interest syst. (mm)	27	10,6	0,8	4,5-19,2
Wanddickenzunahme in der Area of Interest (%)	27	28,3	28,3	-52,9-114,4

3.7.3 Vergleich der präoperativen Ruhe-MRT Ergebnisse der Gruppe I und II

Die Messungen in der präoperativen Ruhe-MRT ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen I und II. Eine präoperative Vorhersage, welcher Patient postoperativ eine Funktionsverbesserung der linken Herzkammer zeigte, ließ sich mit dieser Methode nicht machen.

Tabelle 52: Ergebnisse des Vergleiches der Gruppen I und II in der präoperativen Ruhe-MRT (Hämodynamik).

Parameter	Patientenzahl: Gruppe I/ Gruppe II	Gruppe I 20 Patienten	Gruppe II 10 Patienten	P
LVEF (%)	20/10	23,2±1,9	25,1±2,6	>0,05 n.s.
LVEDV (ml)	20/10	233,0±17,0	215,0±22,4	>0,05 n.s.
LVESV (ml)	20/10	181,5±16,4	161,4±17,4	>0,05 n.s.
HSV (ml)	20/10	51,6±5,1	53,7±7,8	>0,05 n.s.
LV-Masse (g)	20/10	153,4±11,0	168,2±14,4	>0,05 n.s.

Tabelle 53: Ergebnisse des Vergleiches der Gruppen I und II in der präoperativen Ruhe-MRT (Wanddicken in der Area of Interest)

Parameter	n Gruppe I/ Gruppe II	Gruppe I 20 Patienten	Gruppe II 10 Patienten	P
Wanddicke in der Area of Interest diast. (mm)	20/10	7,6±0,6	8,5±0,6	> 0,05 n.s.
Wanddicke in der Area of Interest syst. (mm)	20/10	10,1±0,9	11,1±0,8	>0,05 n.s.
Wanddickenzunahme in der Area of Interest (%)	20/10	31,2±5,4	29,5±7,7	>0,05 n.s.

Tabelle 54: Ergebnisse des Vergleiches der Gruppen I und II in der präoperativen Ruhe-MRT Untersuchung (Wanddicken in den Segmenten 1-6).

Segment	Wanddicke (mm) Gruppe I 20 Patienten	Wanddicke (mm) Gruppe II 10 Patienten	P
Segment 1 diast.	8,3±0,4	9,8±0,8	>0,05 n.s.
Segment 1 syst.	10,9±0,6	11,6±0,8	>0,05 n.s.
Segment 2 diast	8,5±0,4	8,7±0,7	>0,05 n.s.
Segment 2 syst.	10,8±0,6	10,9±0,9	>0,05 n.s.
Segment 3 diast.	8,6±0,5	8,1±0,6	>0,05 n.s.
Segment 3 syst.	10,1±0,6	9,2±0,7	>0,05 n.s.
Segment 4 diast.	10,1±0,5	10,3±0,3	>0,05 n.s.
Segment 4 syst.	11,2±0,4	10,3±0,3	>0,05 n.s.
Segment 5 diast	10,1±0,6	9,7±0,6	>0,05 n.s.
Segment 5 syst.	11,5±0,6	10,9±0,6	>0,05 n.s.
Segment 6 diast.	7,1±0,5	8,7±0,5	>0,05 n.s.
Segment 6 syst.	9,6±0,8	11,5±0,7	>0,05 n.s.

Tabelle 55: Ergebnisse des Vergleiches der Gruppen I und II in der präoperativen Ruhe-MRT Untersuchung (Wanddicken in den Segmenten 7-12).

Segment	Wanddicken (mm) Gruppe I 20 Patienten	Wanddicken (mm) Gruppe II 10 Patienten	P
Segment 7 diast.	8,0±0,5	8,7±0,7	>0,05 n.s.
Segment 7 syst.	10,5±0,8	11,4±0,9	>0,05 n.s.
Segment 8 diast.	8,3±0,5	8,5±0,7	>0,05 n.s.
Segment 8 syst.	10,8±0,7	10,8±0,8	>0,05 n.s.
Segment 9 diast.	9,8±0,5	8,5±0,7	>0,05 n.s.
Segment 9 syst.	11,8±0,7	12,4±0,7	>0,05 n.s.
Segmt. 10 diast.	8,7±0,5	9,8±0,4	>0,05 n.s.
Segmt. 10 syst.	10,7±0,7	11,6±0,7	>0,05 n.s.
Segmt. 11 diast.	7,7±0,4	8,7±0,4	>0,05 n.s.
Segmt. 11 syst.	9,6±0,6	11,6±0,6	>0,05 n.s.
Segmt. 12 diast	7,7,±0,4	8,8±0,6	>0,05 n.s.
Segmt. 12 syst.	9,8±0,6	11,4±0,6	>0,05 n.s.

3.7.4 Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Stress-MRT in den Patienten Gruppen I und II

Tabelle 56: Vergleich der Ergebnisse der Gruppen I und II in der präoperativen Stress-MRT.

Parameter	N Gruppe I/ Gruppe II	Gruppe I 17 Patienten	Gruppe II 7 Patienten	P
LVEF (%)	17/7	27,5±2,1	30,6±4,9	>0,05 s.
LVEDV (ml)	17/7	226,7±15,2	202,1±22,5	>0,05 s.
LVESV (ml)	17/7	164,2±12,1	141,9±20,6	>0,05 s.
LVHSV (ml)	17/7	62,6±6,9	53,0±10,7	>0,05 s
LV-Masse (g)	17/7	151,8±13,5	175,6±24,8	>0,05 s

Tabelle 57: Vergleich der Ergebnisse der Gruppen I und II in der präoperativen Stress-MRT (Wanddicken in der Area of Interest).

Parameter	N Gruppe I/ Gruppe II	Gruppe I 17 Patienten	Gruppe II 7 Patienten	P
Wanddicke in der Area of Interest diast. (mm)	17/7	7,7±0,6	10,1±0,6	<0,05 s.
Wanddicke in der Area of Interest syst. (mm)	17/7	9,8±1,0	12,2±1,0	>0,05 n.s
Wanddickenzunahme in der Area of Interest(%)	17/7	30,0±10,7	22,2±8,6	>0,05 n.s.

Patienten, die postoperativ eine funktionelle Verbesserung zeigten, hatten präoperativ in der Diastole in der „Area of Interest“ eine signifikant dünnere Wanddicke als Patienten, die diese Verbesserung nicht zeigten.

In den Tabellen 57-59 werden die Ergebnisse der Wanddickenmessungen der präoperativen Stressechokardiographie zwischen den Gruppen I und II verglichen. Entsprechend den Ergebnissen des Wanddickenvergleiches der „Area of Interest“

findet sich ein signifikanter Unterschied der Wanddicke in der Diastole in Segment 6 (Vorderwand), da dieses Segment auch zumeist das Wandsegment der „Area of Interest“ war. Die Wanddickenzunahme war dann mit $43,6 \pm 9,1\%$ in Segment 6 der Gruppe I gegenüber $33,2 \pm 7,0\%$ in Segment 6 der Gruppe II signifikant unterschiedlich. Für die anderen 11 Segmente bestand ein signifikanter Unterschied der Wanddickenzunahme in der Stress-MRT Untersuchung nicht.

Damit hatte die MRT die in der Echokardiographie als „Area of Interest“ definierten Myokardregionen auch als „vital“ klassifiziert.

Tabelle 58: Ergebnisse des Vergleiches der Gruppen I und II in der präoperativen Stress-MRT Untersuchung (Wanddicken Segmente 1-6)

Segment	Wanddicken (mm) Gruppe I 17 Patienten	Wanddicken (mm) Gruppe II 7 Patienten	P
Segm. 1 diast.	8,9±0,6	9,2±0,7	>0,05 n.s.
Segm. 1 syst.	10,8±0,5	11,1±0,7	>0,05 n.s.
Segm. 2 diast.	8,8±0,6	8,4±0,9	>0,05 n.s.
Segm. 2 syst.	11,2±0,8	11,2±1,1	>0,05 n.s.
Segm. 3 diast.	8,2±0,5	7,2±1,2	>0,05 n.s.
Segm. 3 syst.	9,7±0,8	9,0±1,3	>0,05 n.s.
Segm. 4 diast.	9,4±0,5	9,4±1,0	>0,05 n.s.
Segm. 4 syst.	10,0±0,7	9,2±1,2	>0,05 n.s.
Segm. 5 diast.	10,2±0,7	10,8±0,9	>0,05 n.s.
Segm. 5 syst.	10,4±0,9	10,7±0,9	>0,05 n.s.
Segm. 6 diast.	7,4±0,6	9,9±0,6	<0,05 s.
Segm. 6 syst.	10,5±1,1	13,0±0,8	>0,05 n.s.

Tabelle 59: Ergebnisse des Vergleiches der Gruppen I und II in der präoperativen Stress-MRT Untersuchung (Wanddicken in den Segmenten 7-12)

Segment	Wanddicken (mm) Gruppe I 17 Patienten	Wanddicken (mm) Gruppe II 7 Patienten	P
Segm. 7 diast.	7,8±0,5	9,4±0,9	>0,05 n.s.
Segm. 7 syst.	11,4±1,1	9,4±0,9	>0,05 n.s.
Segm. 8 diast.	8,6±0,6	9,6±0,8	>0,05 n.s.
Segm. 8 syst.	10,5±0,9	11,9±1,7	>0,05 n.s.
Segm. 9 diast.	10,3±0,6	12,2±1,0	>0,05 n.s.
Segm. 9 syst.	11,7±0,8	14,1±1,7	>0,05 n.s.
Segm. 10 diast.	8,7±0,7	10,4±0,9	>0,05 n.s.
Segm. 10 syst.	11,5±0,8	14,3±1,2	>0,05 n.s.
Segm. 11 diast.	7,9±0,6	9,3±0,8	>0,05 n.s.
Segm. 11 syst.	10,1±1,0	12,9±1,2	>0,05 n.s.
Segm. 12 diast.	7,6±0,6	9,6±1,3	>0,05 n.s.
Segm. 12 syst.	10,3±1,0	13,9±1,4	>0,05 n.s.

3.7.5 Ergebnisse der präoperativen Messungen des „Late-Enhancement“ in den Gruppen I und II

Tabelle 60: Präoperativ konnte bei 32 Patienten das „Late-Enhancement“ bestimmt werden. Die Tabelle zeigt einen Vergleich der Messergebnisse zwischen den Gruppen I und II im Segment der höchsten „Late Enhancement“ Bestimmung und den Gesamtanteil an „Late Enhancement“ in Bezug zur Fläche der linken Herzkammer.

Parameter	Late-Enhancement (%) Gruppe I 22 Patienten	Late-Enhancement (%) Gruppe II 10 Patienten	P
Segment mit dem höchsten „Late Enhancement“	41,8±35,8	71,6±18,3	<0,05 s.
Anteil der Fläche mit „Late Enhancement“ an der Gesamtfläche des linken Ventrikels	16,7±21,6	27,4±14,4	<0,05 s

In beiden Gruppen wurde bei jedem Patienten das Segment mit dem höchsten

„Late Enhancement“ bestimmt. Im Mittel war das „Late Enhancement“ signifikant höher in der Gruppe II als in der Gruppe I. Ausserdem wurde die Fläche der linken Herzkammer bestimmt, in der ein „Late Enhancement“ gemessen wurde und in Bezug zur Gesamtfläche des linken Ventrikel gesetzt. In Gruppe II war der Anteil signifikant höher als in Gruppe I.

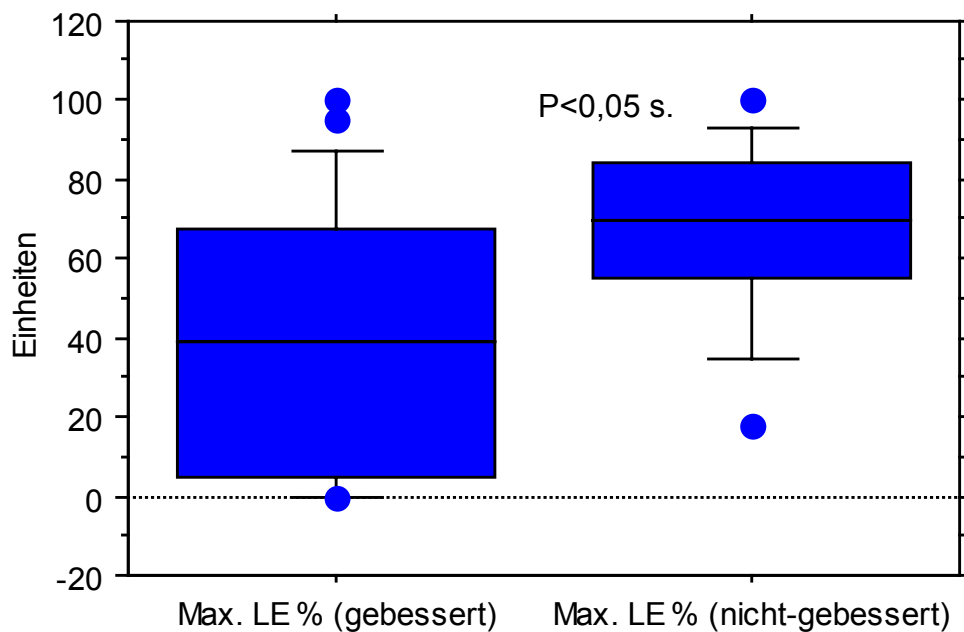


Abbildung 44: Vergleich des Late-Enhancement im Segment der höchsten „Late Enhancement“ Bestimmung präoperativ zwischen den Gruppen I (gebessert) und Gruppe II (nicht-gebessert). Die Messwerte sind in der Tabelle 60 angegeben.

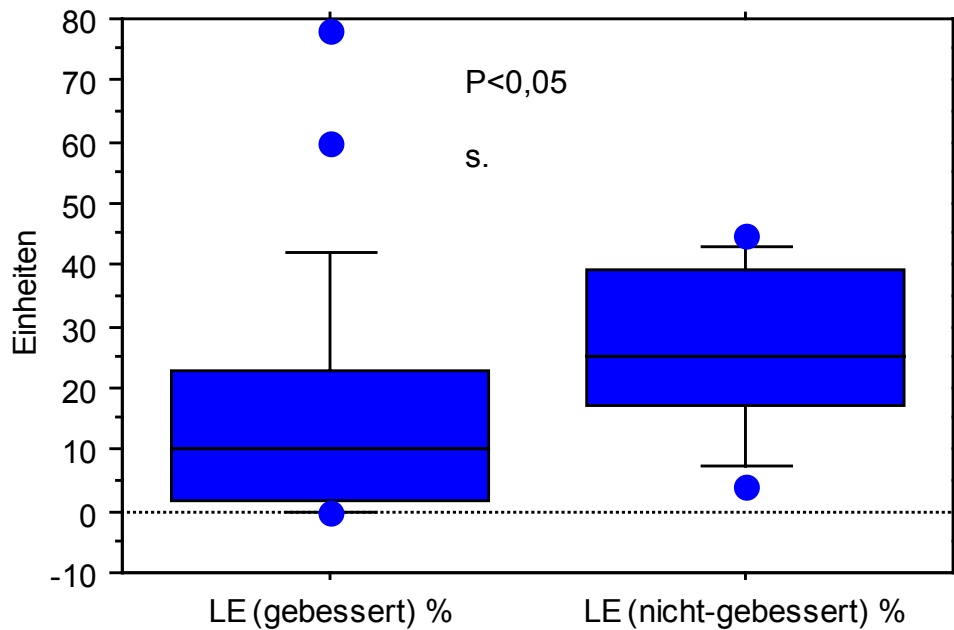


Abbildung 45: Vergleich des „Late-Enhancement“ (LE) präoperativ in allen 12 Segmenten zwischen den Gruppen I (gebessert) und der Gruppe II (nicht gebessert) im Vergleich zur Gesamtfläche des linken Ventrikels. Die Messwerte sind in der Tabelle 60 angegeben.

3.7.6 Ergebnisse der postoperativen Ruhe-MRT Untersuchungen

Tabelle 61: Ergebnisse der postoperativen Ruhe-MRT (20 Patienten)

Parameter	N	Mittelwert	SD	Spannbreite
LVEF (%)	20	26,4	2,1	7-39
LVEDV (ml)	20	212,7	19,6	35-445
LVESV (ml)	20	164,5	17,2	93-412
LVHSV (ml)	20	54,1	4,1	14-85
LV-Masse (g)	20	142,1	11,5	68-254

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVHSV: Linksventrikuläres Herzschlagvolumen

Tabelle 62: Ergebnisse der postoperativen Ruhe-MRT (Wanddickenmessung in der Area of Interest).

Parameter	N	Mittelwert	SD	Spannbreite
Wanddicke in der Area of Interest diast.(mm)	20	7,7	0,4	5,4-11,1
Wanddicke in der Area of Interest syst.(mm)	20	9,1	0,4	5,4-13,3
Wanddickenzunahme in der Area of Interest (%)	20	20,8	5,4	-3,1-74,4

3.7.7 Ergebnisse der postoperativen Belastungs-MRT Untersuchungen

Tabelle 63: Ergebnisse der postoperativen Belastungs-MRT (17 Patienten).

Parameter	n	Mittelwert	SD	Spannbreite
LVEF (%)	17	34,2	3,6	8-70
LVEDV (ml)	17	203,1	18,3	84-379
LVESV (ml)	17	136,9	13,9	49-348
LVHSV (ml)	17	60,0	5,4	31-97
LV-Masse (g)	17	140,6	13,7	80-284

Tabelle 64: Ergebnisse der postoperativen Belastungs-MRT: Wanddickenmessung in der Area of Interest (17 Patienten).

Parameter	n	Mittelwert	SD	Spannbreite
Wanddicke in der Area of Interest diast.(mm)	17	7,9	0,4	5,1-10,8
Wanddicke in der Area of Interest syst.(mm)	17	10,1	0,7	5,8-16,8
Wanddickenzunahme in der Area of Interest (%)	17	32,4	9,1	-9,1-122,6

Postoperativ kam es in der MRT nur zu einer signifikanten Verbesserung in den Belastungsuntersuchungen. Dabei stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) signifikant an und das endsystolische linksventrikuläre Volumen (LVESV) war signifikant reduziert. Die Ergebnisse sind unter 3.7.8 dargestellt.

3.7.8 Vergleich der Ergebnisse der prä- und postoperativen MRT-Untersuchungen

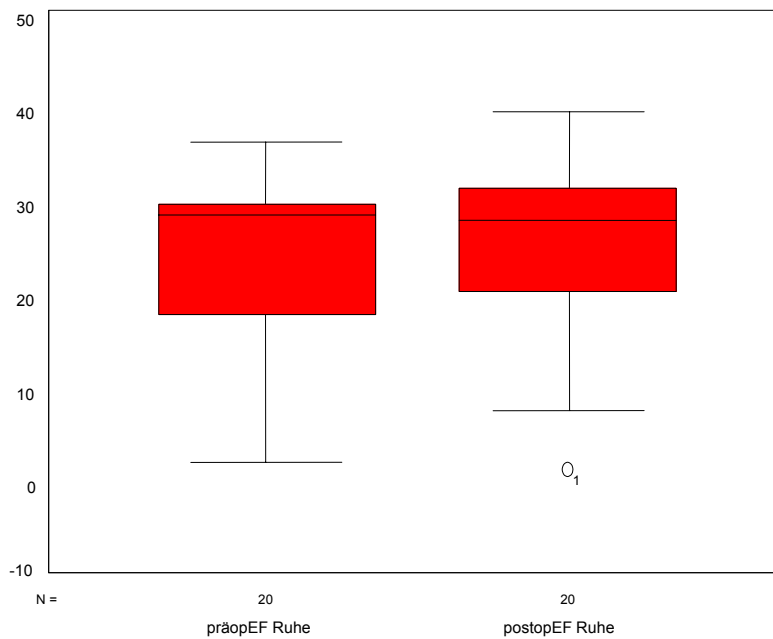


Abbildung 46: Vergleich der präoperativen und der postoperativen LVEF gemessen in der Ruhe-MRT ($24,3 \pm 2,1\%$ vs. $26,4 \pm 2,1\%$; $>0,05$ n.s.).

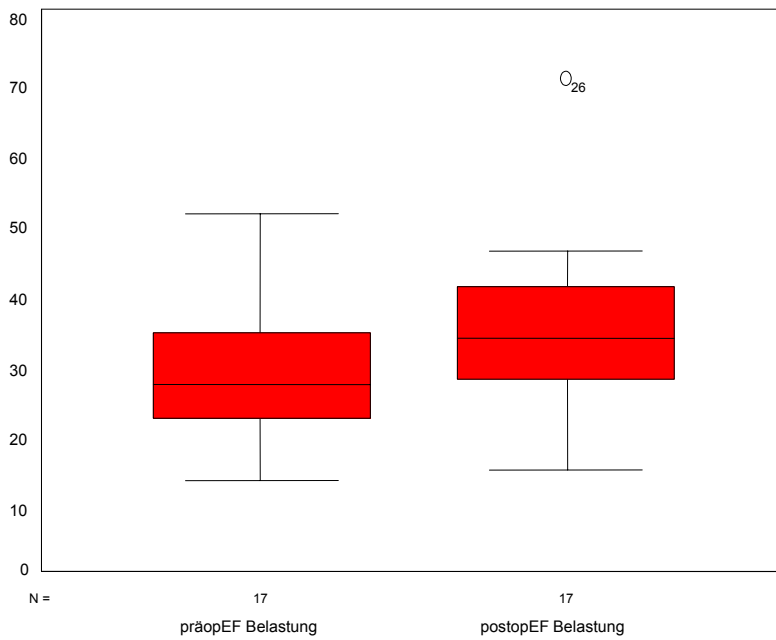


Abbildung 47: Vergleich der präoperativen und postoperativen LVEF gemessen in der Belastungs-MRT ($27,9 \pm 2,8\%$ vs. $34,2 \pm 3,6\%$; $< 0,05$ s.)

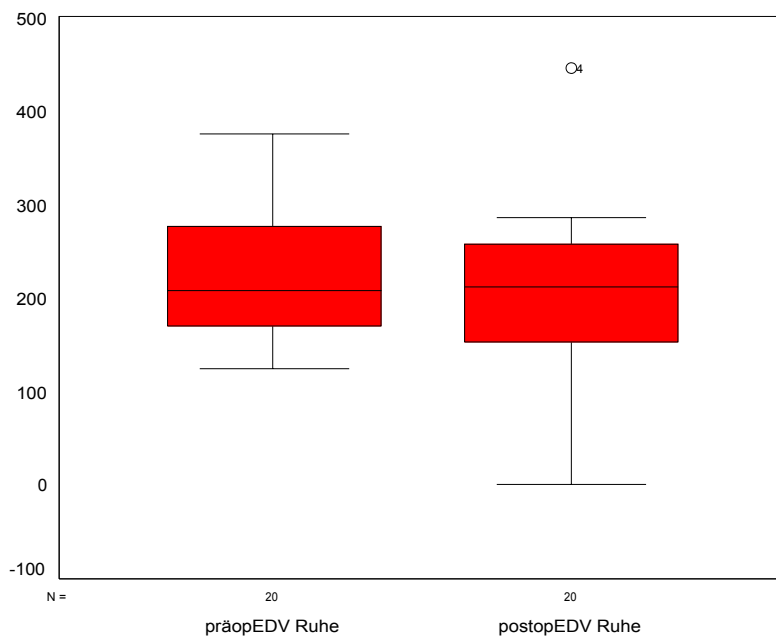


Abbildung 48: Vergleich der präoperativen und postoperativen LVEDV gemessen in der Ruhe-MRT ($211,6 \pm 18,4$ ml vs. $212,7 \pm 19,6$ ml; $> 0,05$ n.s.)

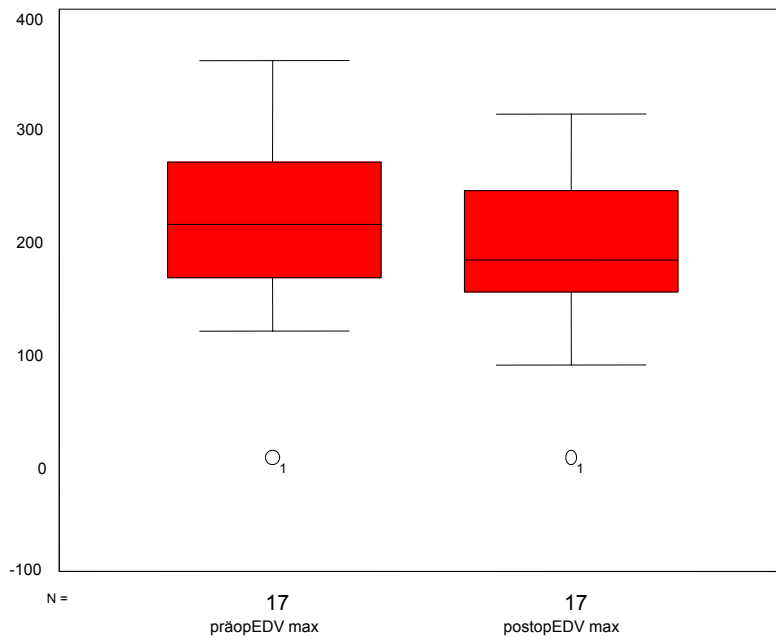


Abbildung 49: Vergleich des prä- und postoperativen LVEDV in der Belastungs-MRT (219,4±17,4ml vs. 203±18,3ml;>0,05 n.s.)

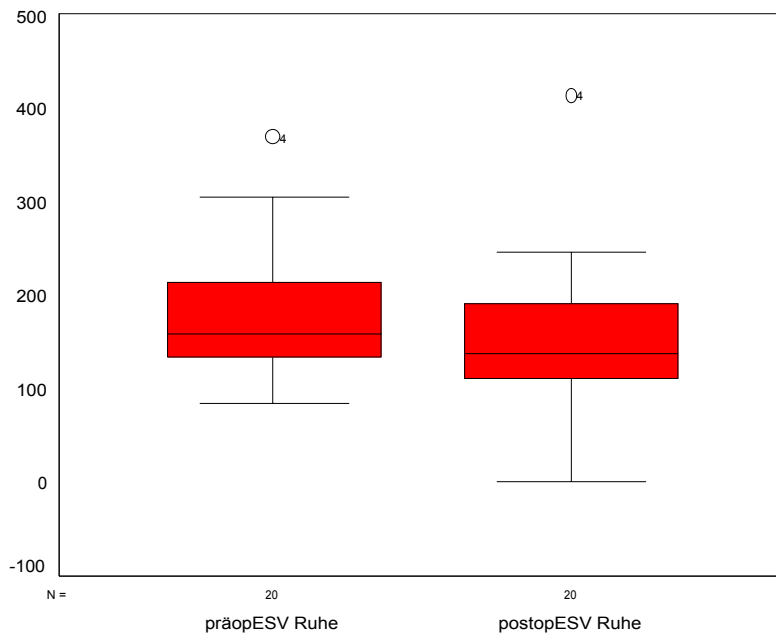


Abbildung 50: Vergleich des prä- und postoperativen LVESV in der Ruhe-MRT (178,9±17,4ml vs. 164,5±17,2ml;p>0,05 n.s.)

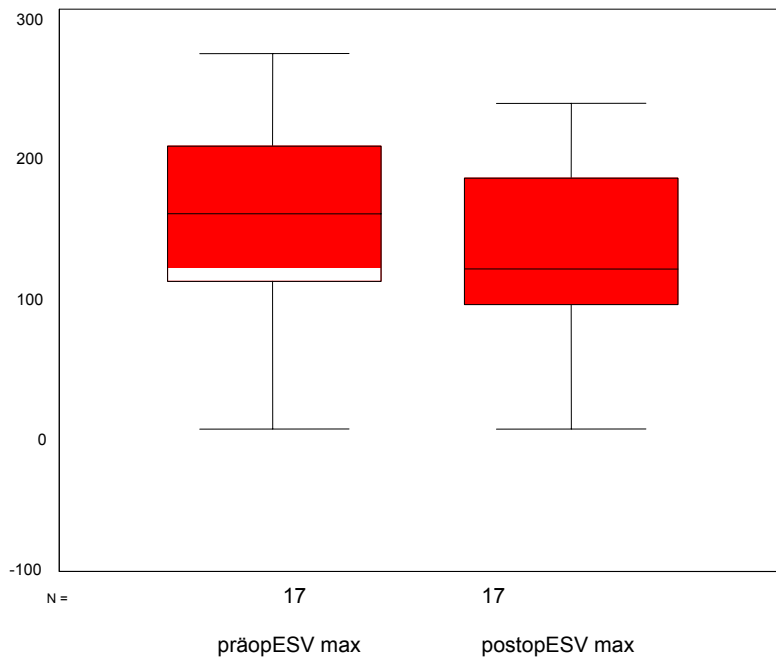


Abbildung 51: Vergleich des prä- und postoperativen LVESV in der Belastungs-MRT (159,0±15,6ml vs. 136,9±13,9ml; p<0,05 s.)

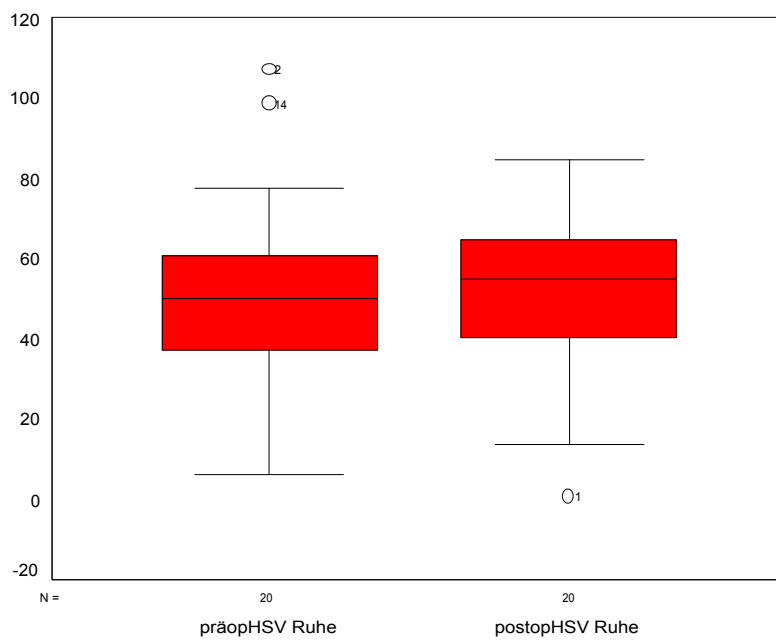


Abbildung 52: Vergleich des prä- und postoperativen LVHSV in der Ruhe-MRT (52,7±5,5ml vs. 54,1±4,1ml; p>0,05 n.s.)

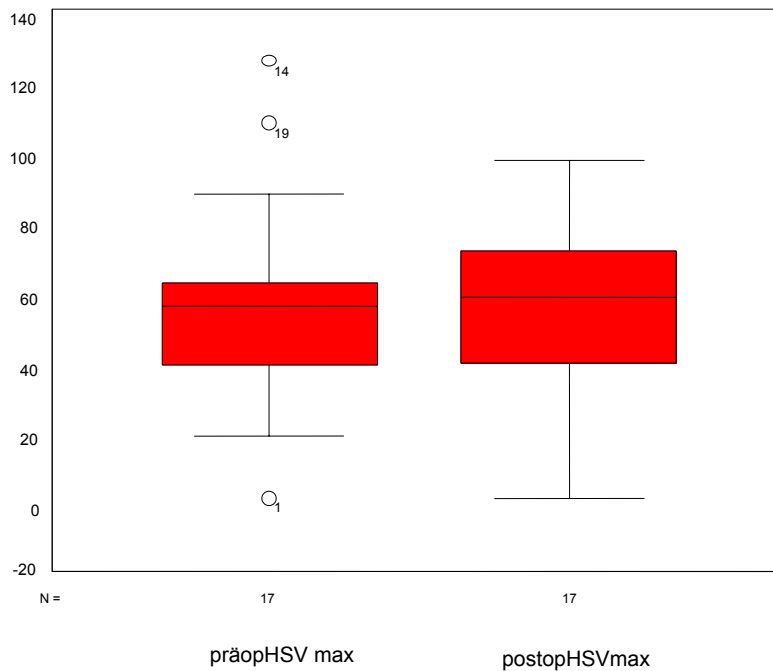


Abbildung 53: Vergleich des prä- und postoperativen LVHSV in der Belastungs-MRT ($58,5 \pm 7,2$ ml vs. $60,0 \pm 5,4$; $p > 0,05$ n.s.)

Auch wenn die Ruhe-MRT prä- und postoperativ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der linksventrikulären Funktion zeigen konnte, so konnte dann unter Belastung die verbesserte linksventrikuläre Funktion mit Hilfe der MRT auch demonstriert werden.

3.8 Ergebnisse: Positronenemissionstomographie (PET)

Die PET kam in dieser Studie nur in sechs Fällen zur Anwendung, bei denen nach Durchführung der Echokardiographie, der MRT und der Myokardszintigraphie die Myokardvitalitätsdiagnostik geprüft werden sollte. Die Ergebnisse sind in der

folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 65: Ergebnisse der präoperativen PET. Die Tabelle zeigt in der letzten Spalte, ob die Patienten postoperativ nach der echokardiographischen Untersuchung funktionell als gebessert (Gruppe I) oder nicht-gebessert (Gruppe II) eingestuft wurden.

Patienten-Nr.	Segment der „Area of Interest“	Vitalitätsbeurteilung in der PET	Operiert: JA/NEIN	Gruppen Einteilung postoperativ: Gruppe I / Gruppe II
3	6	Avital/Narbe	NEIN	nicht operiert
26	5	Avital/Narbe	JA	Gruppe I
32	6	vital	JA	Gruppe I
35	6	vital	JA	Gruppe I
41	6	vital	JA	Gruppe I
42	6	vital	JA	Gruppe I

Bei Patientin-Nr.26 wurde die Indikation zur präoperativen PET gestellt, nachdem in der Echokardiographie (Vitalität) und in der MRT (Narbe) widersprüchliche Ergebnisse gefunden worden waren. Die PET ergab dann in Übereinstimmung mit der MRT die Diagnose „Narbe“ in der „Area of Interest“. Wir entschieden uns jedoch nach dem Echokardiographiebefund zur Operation. Die Operation verlief komplikationslos und 6 Monate postoperativ zeigte sich eine funktionelle Verbesserung in der „Area of Interest“ und eine Verbesserung der globalen LVEF von präoperativ 30% auf postoperativ 35%. Die intraoperativ entnommene Myokardbiopsie zeigte eine starke Hypertrophie von Myokardzellen und einen Fibroseanteil von 17%, damit wurde allerdings die kritische Vitalitätsgrenze von 15-25% (18) gerade erreicht.

3.9 Methodenvergleich

Retrospektiv wurde ein Methodenvergleich der verschiedenen Untersuchungsverfahren (Herzkatheter, Echokardiographie, MRT, Myokardszintigraphie) für die Parameter, die mit jeweils zwei oder mehr Verfahren erfasst wurden, durchgeführt.

Tabelle 66: Vergleich der präoperativen Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mit den 4 angewandten Messmethoden in Ruhe: Herzkatheter, Echokardiographie, Myokardszintigraphie, Magnetresonanztomographie (s.Abb.54).

LVEF(%) Herzkatheter	LVEF(%) Echokardiographie	LVEF(%) Szintigraphie	LVEF(%) Magnetresonanztomographie	P
25,0	26,0	29,8	25,3	>0,05 n.s.
SD 1,2	SD 1,6	SD 2,1	SD 1,3	

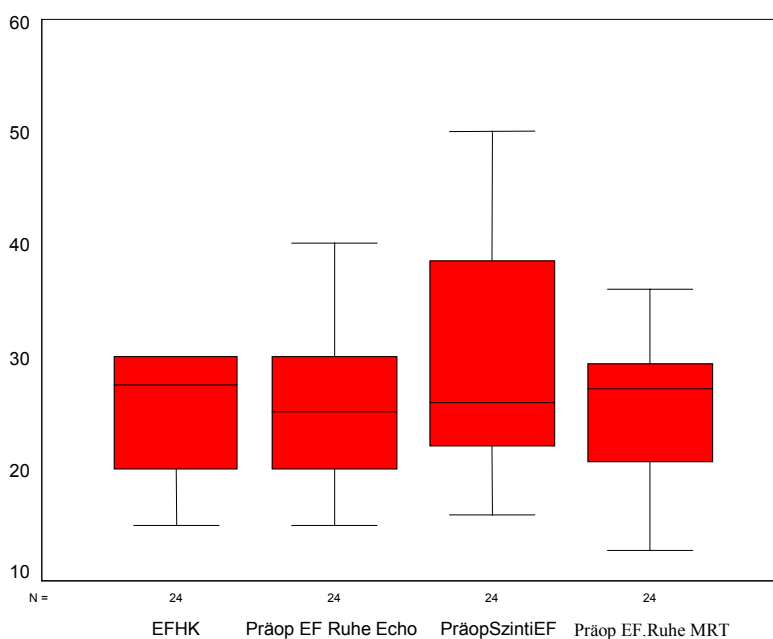


Abbildung 54: Vergleich der präoperativen LVEF (%) in Ruhe gemessen mit Herzkatheter (EFHK), Echokardiographie (Präop EF Ruhe Echo), Myokardszintigraphie (PräopSzintiEF) und Magnetresonanztomographie (Präop EF Ruhe MRT).

Die Messung der mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ergab in allen 4 Methoden keine signifikante Differenz. Die Myokardszintigraphie zeigte

eine größere Streubreite der Messergebnisse als die anderen Methoden.

Tabelle 67: Vergleich der Messungen der LVEF präoperativ unter maximaler Belastung mit den 3 Methoden: Echokardiographie, Myokardszintigraphie und MRT (s.Abb.55).

LVEF(%) Echokardiographie	LVEF(%) Szintigraphie	LVEF(%) Magnetresonanztomographie	P
31,8	29,4	30,6	p>0,05 n.s.
SD 2,5	SD 2,3	SD 2,2	

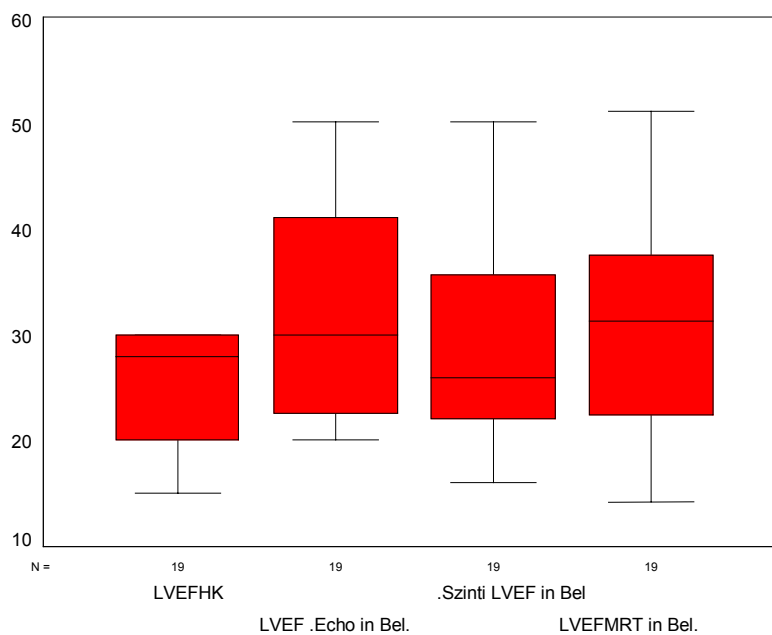


Abbildung 55: Vergleich der LVEF (%) unter Belastung präoperativ. Für die LVEF im Herzkatheter lag keine Belastungsuntersuchung vor, hier wurde die Ruhe-LVEF eingetragen. (Präop LVEF Bel.Echo: LVEF aus der präoperativen Stressechokardiographie; Bel.Szinti LVEF: LVEF aus der präoperativen Stressszintigraphie; Präop LVEF Bel.MRT: LVEF aus der präoperativen Stress-MRT Untersuchung)

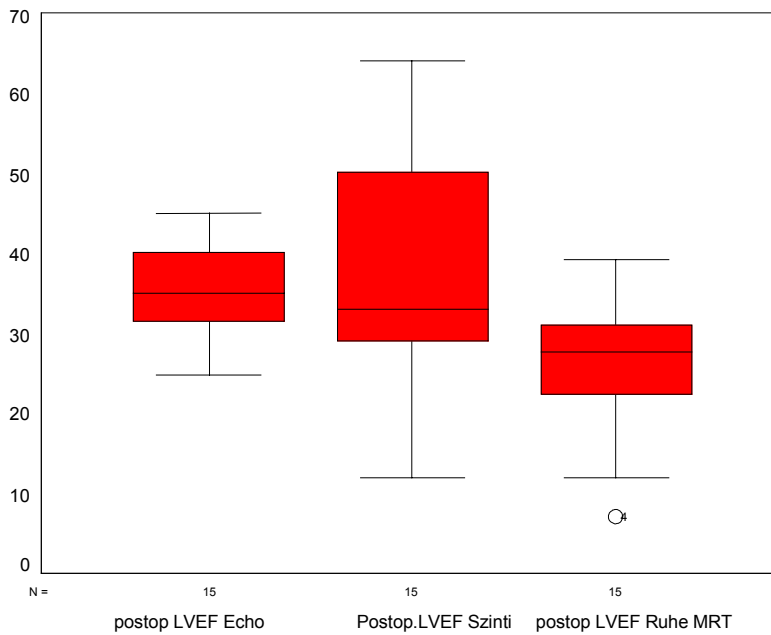


Abbildung 56: Postoperativer Vergleich der Ruhe-LVEF (%) gemessen mit der Echokardiographie (postop LVEF Echo, $37,5 \pm 1,7\%$), der Myokardszintigraphie (Postop. LVEF Szinti, $34,9 \pm 4,1\%$) und der MRT (postop LVEF Ruhe MRT, $26,4 \pm 2,2\%$). Der Unterschied der LVEF zwischen den Ergebnissen aus der Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie war statistisch signifikant ($p < 0,05$ s.)

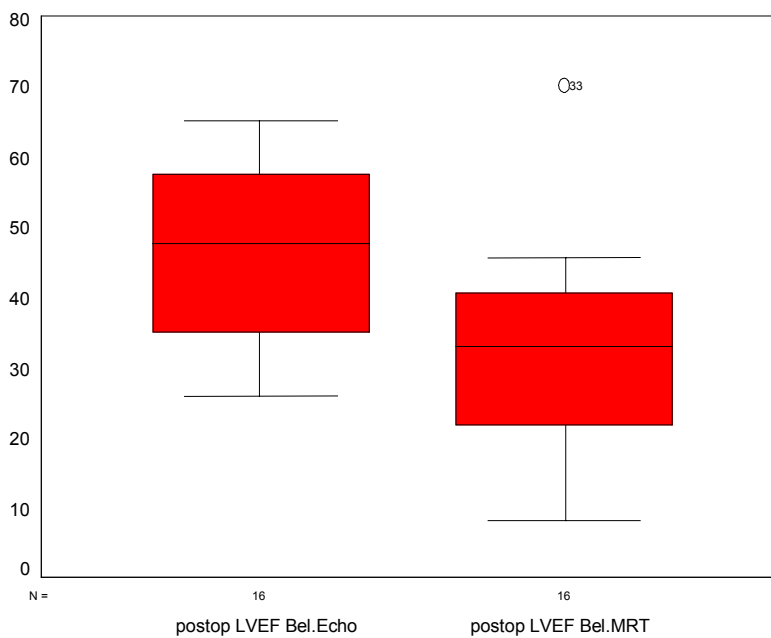


Abbildung 57: Vergleich der postoperativen LVEF (%) unter Belastung, gemessen mit der Echokardiographie ($46,0 \pm 3,1$) und der MRT ($32,6 \pm 3,7$) ($p < 0,05$ s.).

Tabelle 68: Vergleich der Wanddickenmessungen in der Ruhe-MRT und in der Ruhe-Echokardiographie in den Segmenten 1,2,3,6,7,8 (32 Patienten).

Segment	Wanddicke (mm) Ruhe-MRT präop 32 Patienten	Wanddicke (mm) Ruhe-Echo präop 32 Patienten	Wanddicken- Differenz (mm) Echo - MRT	P
Segm. 1 diast.	8,7±0,4	10,5±0,3	1,8	>0,05 n.s.
Segm. 1 syst.	11,1±0,4	12,8±0,5	1,7	>0,05 n.s.
Segm. 2 diast.	8,5±0,3	9,6±0,3	1,1	>0,05 n.s.
Segm. 2 syst.	10,7±0,5	12,4±0,5	1,7	>0,05 n.s.
Segm. 3 diast.	8,3±0,3	8,4±0,5	0,1	>0,05 n.s.
Segm. 3 syst.	9,8±0,5	10,9±0,7	1,2	>0,05 n.s.
Segm. 6 diast.	7,6±0,4	9,0±0,5	1,4	>0,05 n.s.
Segm. 6 syst.	10,2±0,6	10,6±0,6	0,4	>0,05 n.s.
Segm. 7 diast.	8,2±0,4	9,2±0,3	1,0	>0,05 n.s.
Segm. 7 syst.	10,8±0,6	11,5±0,5	0,7	>0,05 n.s.
Segm. 8 diast.	8,3±0,4	8,1±0,4	0,2	>0,05 n.s.
Segm. 8 syst.	10,7±0,5	9,5±0,5	-1,2	>0,05 n.s.

Tabelle 69: Vergleich der Wanddickenmessungen in der postoperativen Ruhe-MRT und in der postoperativen Ruhe-Echokardiographie in den Segmenten 1,2,3,6,7,8 (19 Patienten).

Segment	Wanddicke (mm) Ruhe-MRT postop. 19 Patienten	Wanddicke (mm) Ruhe-Echo postop. 19 Patienten	Wanddicken- Differenz (mm) Echo - MRT	P
Segm. 1 diast.	8,6±0,4	10,4±0,6	1,8	>0,05 n.s.
Segm. 1 syst.	10,8±0,4	12,9±0,6	2,1	<0,05 s.
Segm. 2 diast.	8,1±0,5	10,2±0,3	2,1	<0,05 s.
Segm. 2 syst.	10,3±0,7	14,1±0,6	3,8	<0,05 s.
Segm. 3 diast.	7,9±0,4	8,7±0,7	0,8	>0,05 n.s.
Segm. 3 syst.	9,5±0,7	12,5±0,9	2,9	<0,05 s.
Segm. 6 diast.	7,6±0,4	8,9±0,6	1,3	>0,05 n.s.
Segm. 6 syst.	9,5±0,5	10,8±0,7	1,3	>0,05 n.s.
Segm. 7 diast.	7,7±0,4	9,9±0,4	2,2	<0,05 s.
Segm. 7 syst.	9,5±0,6	13,4±0,6	3,9	<0,01 s.
Segm. 8 diast.	7,9±0,3	8,3±0,6	0,4	>0,05 n.s.
Segm. 8 syst.	9,9±0,6	11,4±0,4	1,5	<0,05 s.

Der Vergleich Wanddickenmessung zwischen der präoperativen MRT und der Echokardiographieuntersuchung zeigten keinen signifikanten Unterschied. Postoperativ kam es jedoch v.a. bei der systolischen Wanddickenmessung zu erheblichen Unterschieden. Eine Erklärung hierfür ist sicher, dass die beiden Untersuchungen postoperativ nicht genau zum gleichen Zeitpunkt erfolgen konnten, so dass der Grad der myokardialen Erholung nach der koronaren Revaskularisation unterschiedlich weit fortgeschritten war.

3.10 Biopsieergebnisse: Lichtmikroskopie

Von den 41 Biopsieproben waren 40 auswertbar (97,6%). Bei einer Probe (Patient Nr. 8) war es bei Fixierung und Konservierung der Myokardprobe zu einem Kälteschaden gekommen. Der Fibroseanteil in den Proben betrug im Mittel $13,8 \pm 6,9\%$, der Narbenanteil $28,0 \pm 17,3\%$. In der folgenden Tabelle werden die Befunde der pathologischen Veränderungen der 40 Proben dargestellt.

3.10.1 Subjektive Beurteilung der Myokardproben

Tabelle 70: Befunde der Lichtmikroskopie aus 40 Myokardproben aus der „Area of Interest“

Parameter	Messwert	Anzahl der Patienten	%
Hypertrophie der Herzmuskelzelle	Keine Hypertrophie bis $15\mu\text{m}$	1	2,5
	Geringe Hypertrophie bis $17\mu\text{m}$	19	47,5
	Starke Hypertrophie $> 19\mu\text{m}$	20	50,0
Kaliberunregelmäßigkeiten der Herzmuskelzellen	Keine	1	2,5
	Gering	11	27,5
	Stark	16	40,0

	Störung der Struktur	12	30,0
Zellkernvergrößerung	Keine	0	0
	Gering	7	17,5
	Stark	33	82,5
Fibroseausprägung	Nicht befundbar	4	10,0
	Örtlich	3	7,5
	Diffus	33	82,5
Endokard	Nicht vorhanden	16	40,0
	Unauffällig	8	20,0
	Verdickt	16	40,0
Akute Veränderungen	Keine	37	92,5
	JA	3	7,5
Gefäße	Endothelzellen unauffällig, Wand nicht verdickt	9	22,5
	Endothelzellen verändert und/oder Wände verdickt	31	77,5
Fibrosefläche	13,8%±6,9%	40	100%
Narbenfläche	28,0%±17,3%	40	100%

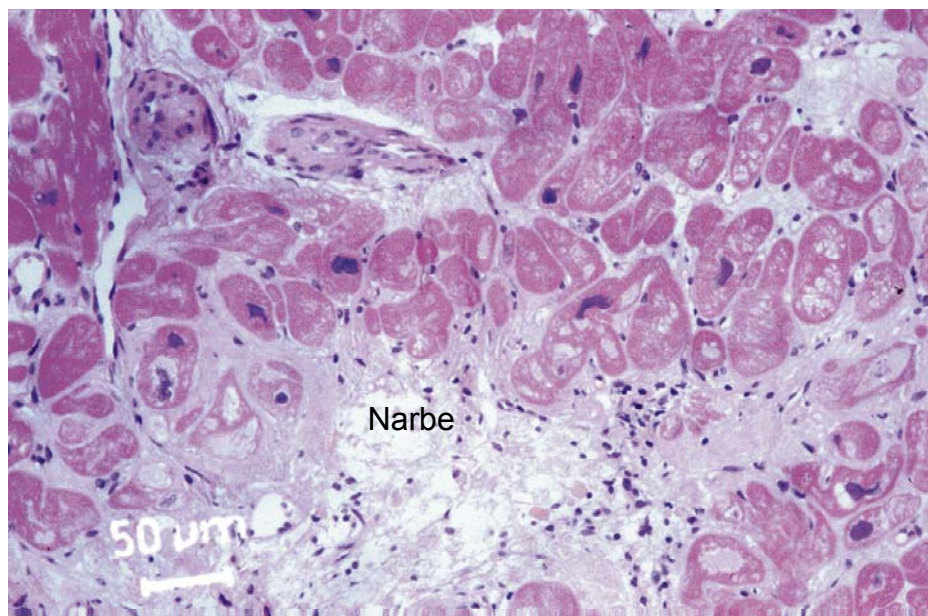


Abbildung 58: Muskuläre Hypertrophie und Myokardnarben. -Biopsie „Area of Interest“ eines Patienten der Gruppe II (HE, 200x).

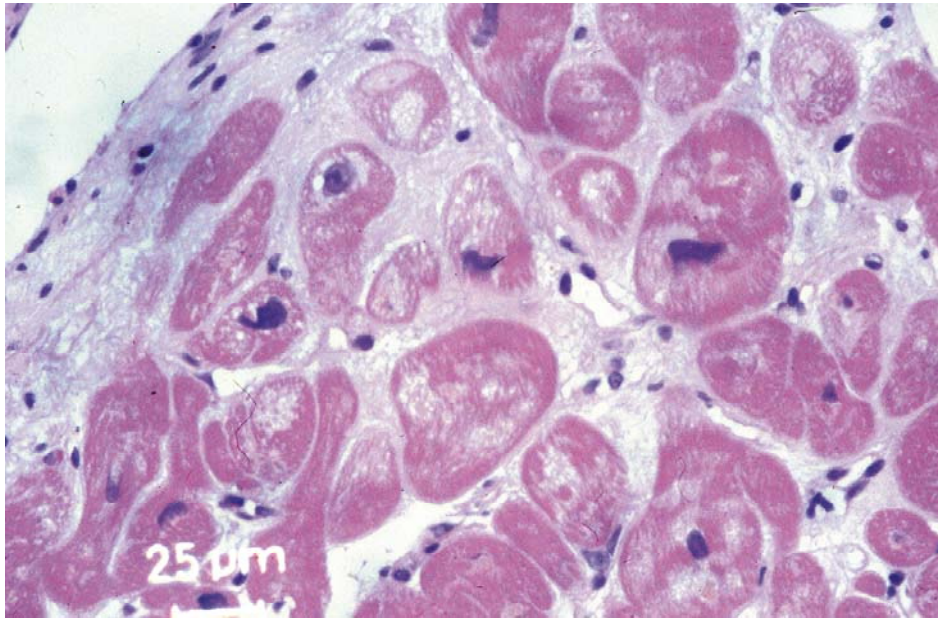


Abbildung 59: Muskuläre Hypertrophie und starke Fibrose, (HE, 400x).

Fibrose und Muskelzellhypertrophie wurde bei allen Patienten gefunden, unabhängig von der Tatsache, ob postoperativ eine Funktionsverbesserung der linken Herzkammer zu messen war oder nicht (s. die folgenden Tabellen).

Die Befunde der Lichtmikroskopie wurden für die Gruppe I und Gruppe II der Studie getrennt betrachtet und hinsichtlich signifikanter Unterschiede statistisch analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in den folgenden Tabellen gelistet.

Tabelle 71: Vergleich der lichtmikroskopischen Messergebnisse aus den Myokardbiopsien der Gruppen I und II.

Parameter	Messwert	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
Hypertrophie der Herzmuskelzelle	Keine Hypertrophie, bis 15 µm	1(4,3%)	0	
	Geringe Hypertrophie, bis 17µm	6(26,1%)	12(85,7%)	
	Starke Hypertrophie, > 19 µm	16(69,6%)	2(14,3%)	< 0,05 s.
Kaliberunregelmäßigkeiten der Herzmuskelzellen	Keine	1(4,3%)	0	
	gering	10(43,5%)	0	
	Stark	4(17,4%)	10(71,4%)	
Zellkernvergrößerung	Keine	0	0	
	Gering	5(21,7%)	2(14,3%)	
	Stark	18(78,3%)	12(85,7%)	>0,05 n.s.
Fibroseeausprägung	Nicht befundbar	1(4,3%)	1(7,1%)	
	Örtlich	2(8,7%)	1(7,1%)	
	Diffus	20(87,0%)	12(85,7%)	>0,05 n.s.
Endokard	Nicht vorhanden	9(39,1%)	5(35,7%)	
	unauffällig	5(21,7%)	3(21,4%)	
	Verdickt	9(39,1%)	6(42,9%)	>0,05 n.s.
Akute Veränderungen	keine	22(95,7%)	12(85,7%)	
		1(4,3%)	2(14,3%)	>0,05 n.s.
Gefäße	Endothelzellen unauffällig, Wand nicht verdickt	4(17,4%)	5(35,7%)	
	Endothelzellen verändert und/oder Wand verdickt	19(82,6%)	9(64,3%)	>0,05 n.s.
Fibrosefläche	%	11,7±4,4	14,7±1,9	>0,05 n.s.
Narbenfläche	%	28,8±19,8	27,4±11,7	>0,05 n.s.

Patienten, die postoperativ eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion aufwiesen hatten eine stärkere Hypertrophie ihrer Herzmuskelzellen in der „Area of Interest“ und einen geringeren Grad der Zerstörung ihrer Myokardzellarchitektur.

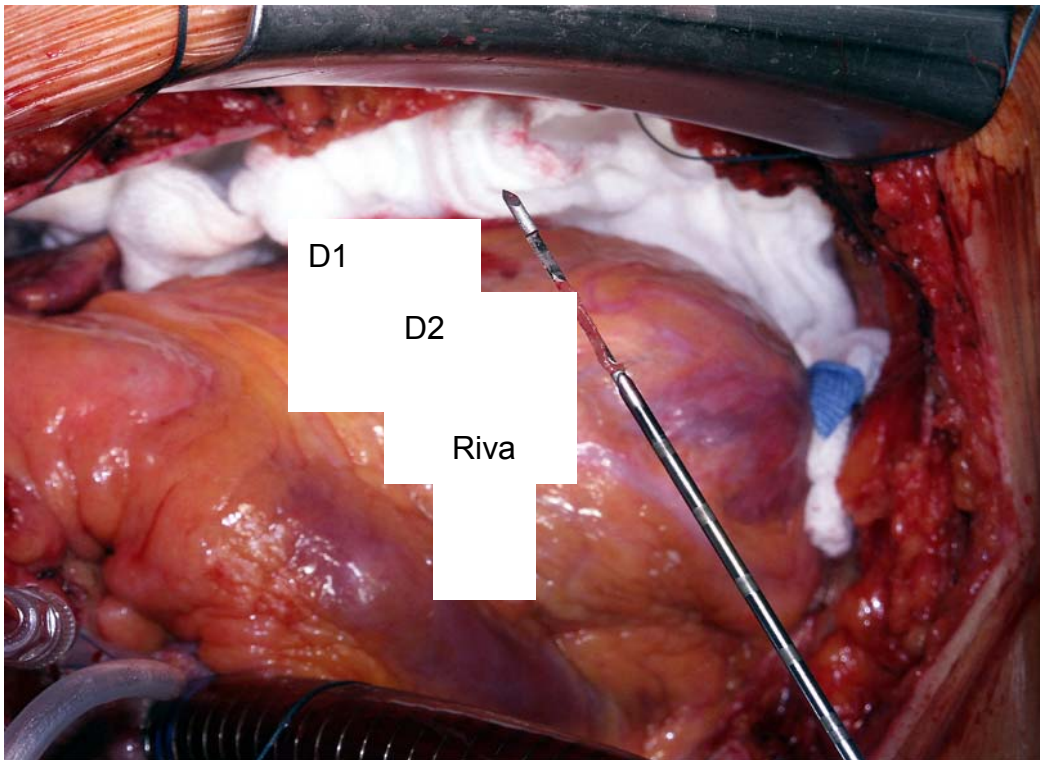


Abbildung 60: Biopsiestanze aus der Vorderwand des linken Ventrikels (D1: 1.Diagonalast; D2: 2.Diagonalast; Riva: R.interventricularis anterior).

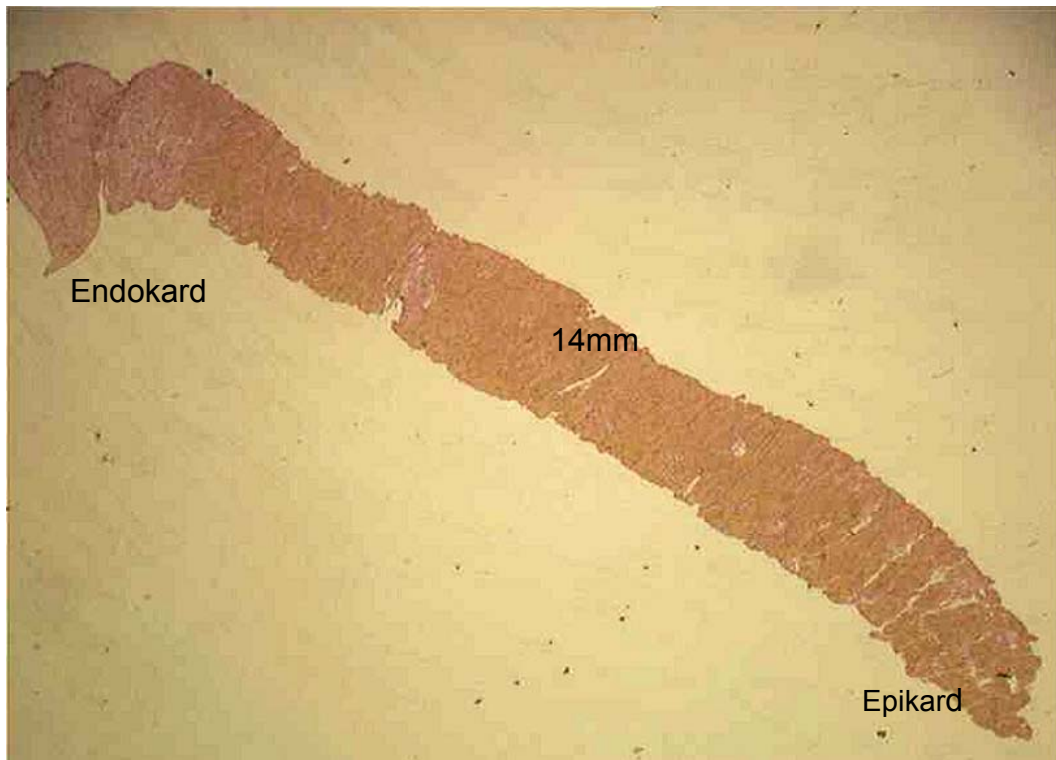


Abbildung 61: Transmyokardialer Myokardbiopsieprobe, linker Ventrikel (Domagk, 16x). Länge der Probe: 14 mm.

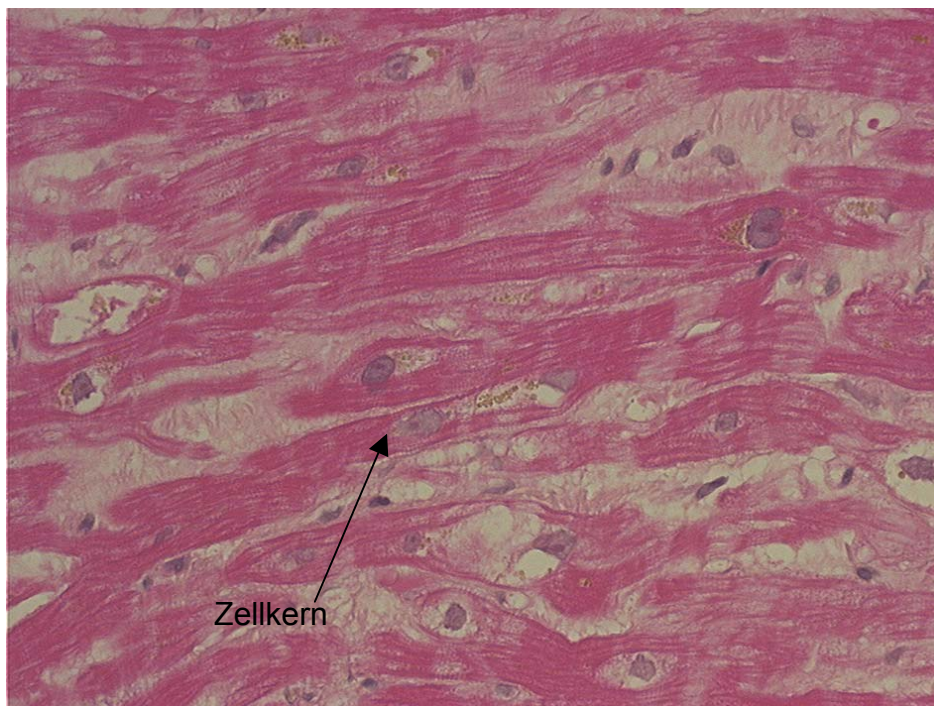


Abbildung 62: Stark hypertrophierte Herzmuskelzellen. (Biopsie aus der „Area of Interest“ eines Patienten der Gruppe I (HE, 200x))

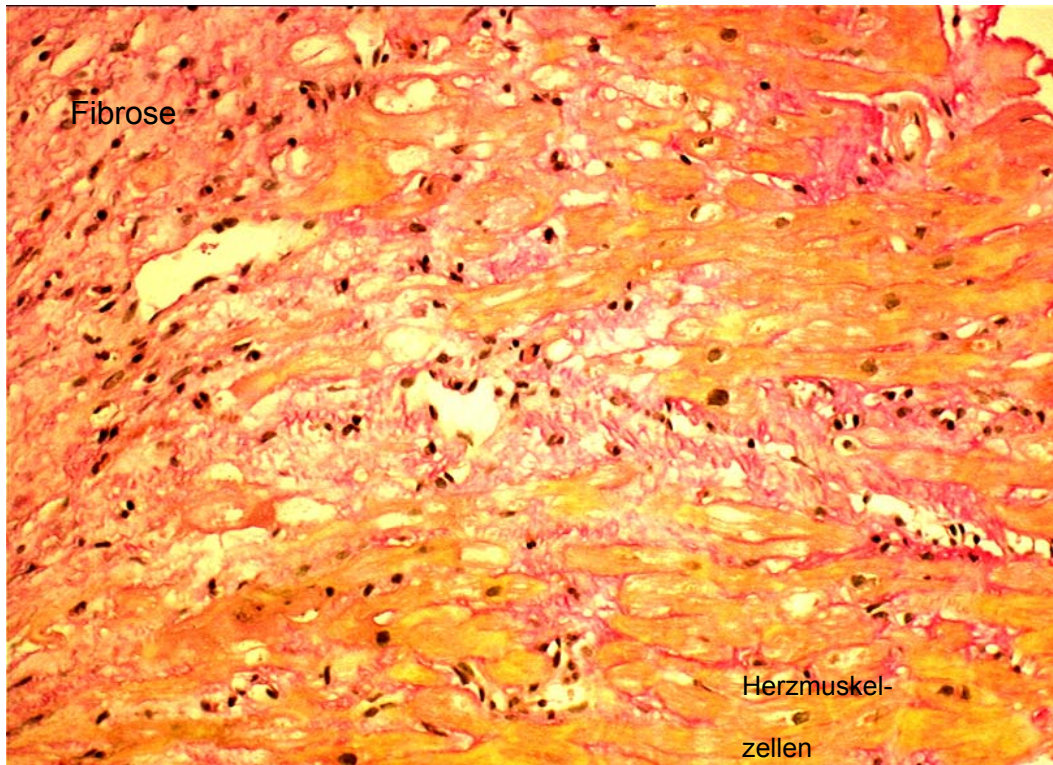


Abbildung 63: Gering hypertrophierte Herzmuskelzellen, starke Fibrose und mäßig zellreiche Narben (Biopsie aus der „Area of Interest“ eines Patienten Gruppe II)(Domagk, 100x).

3.10.2 Objektive Beurteilung der Biopsieproben

Tabelle 72: Vergleich der Messergebnisse aus der Lichtmikroskopie zwischen den Gruppen I und II. Gemessen wurde neben der Herzmuskelzellgröße auch das Kern-Plasma Verhältnis. Die Fibroseausdehnung wurde auch in Relation zum Body Maß Index und zur Body Surface Area (BMI und BSA) gesetzt.

Parameter	Messwert	Gruppe I 23 Patienten	Gruppe II 14 Patienten	P
Zellgröße	X μm^2	1042,34	1026,24	>0,05 n.s.
Standardabweichung	SD	304,17	414,28	>0,05 n.s.
Variationskoeffizient	SD:X	0,31	0,41	<0,05 s.
Kern-Plasma-Relation	Flächenverhältnis	0,040	0,045	>0,05 n.s.
Zelldurchmesser	μm	35,82	35,48	>0,05 n.s.
Verhältnis Fibroseausdehnung	Fibrose%:Zellgröße (Faktor 1)	0,0154	0,0138	>0,05 n.s.

zur Zellgröße	(Faktor 1)			
Verhältnis Zellgröße zur Fibroseausdehnung	Zellgröße:Fibrose% (Faktor 2)	0,1234	0,1250	>0,05 n.s.
„Body-Surface-Area“	BSA	1,99	1,93	>0,05 n.s.
„Body-Mass-Index“	BMI	26,75	25,93	>0,05 n.s.
F1:BSA		0,0075	0,0071	>0,05 n.s.
F2:BSA		0,0623	0,0614	>0,05 n.s.
F1:BMI		0,0006	0,0005	>0,05 n.s.
F2:BMI		0,0047	0,0045	>0,05 n.s.

Der signifikant unterschiedliche Variationskoeffizient der Zellgröße ist Ausdruck von inhomogenen Verteilungen der einzelnen Klassen hypertropher Herzmuskelzellen und demonstriert, dass die einzelnen Patienten sehr unterschiedlich in der Ausprägung der Hypertrophie ihrer Myokardzellen reagieren. Er unterstützt den Eindruck der subjektiven Auswertung.

3.11 Biopsieergebnisse: Elektronenmikroskopie

Es waren von 17 Patienten der Studie Proben für die Elektronenmikroskopie abgenommen worden. Davon konnten 16 ausgewertet werden.

Alle Proben zeigten eine vermehrte Einlagerung von Glycogen und eine erhöhte Anzahl an Mitochondrien. Die Cristae mitochondrales waren in ihrer Dichte ebenfalls in allen Fällen erhöht. Riesenmitochondrien wurden nicht gesehen. Apoptose wurde in 2 Fällen gesehen (Patient Nr. 31 und Patient Nr. 39). Ein Patient gehörte zu den postoperativ „verbesserten“ (Gruppe I) und der andere zu den „nicht verbesserten“ Patienten (Gruppe II). Eine Vermehrung des sarkoplasmatischen Retikulums wurde in 5 Fällen gesehen. In 2 Fällen handelte es sich um Patienten der Gruppe II, in 3 Fällen um Patienten der Gruppe I.

Elektronenmikroskopisch ließen sich die Biopsieproben der Patienten der Gruppe I nicht von den Proben der Patienten der Gruppe II unterscheiden.

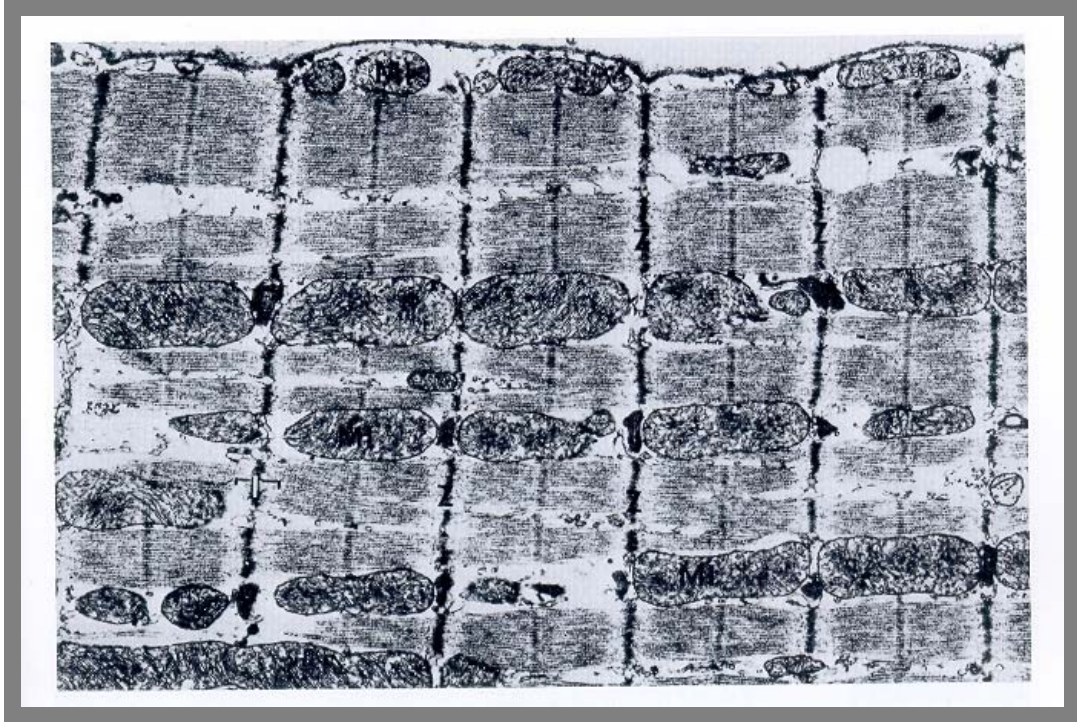


Abbildung 64: Elektronenmikroskopische Darstellung von normalen Myofibrillen mit regelrecht strukturierten Mitochondrien Populationen (10000x).



Abbildung 65: Herzmuskelzelle mit stark reduziertem Myofibrillenanteil und Glycogeneinlagerung. Die Mitochondrien sind vermehrt und die Christae mitochondrales verdickt. (primär, 5.000x).

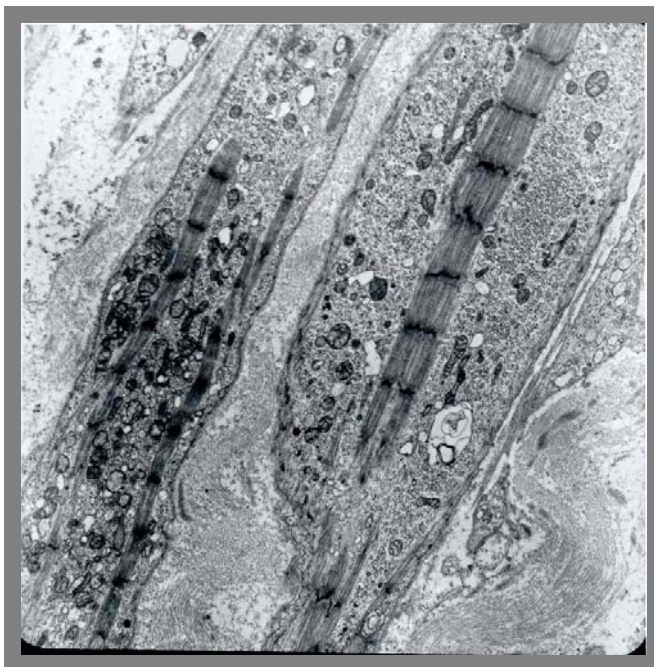


Abbildung 66: Verlust von Myofilamenten und Desorganisation des Zytoskeletts sowie vermehrten Glykogengranula (primär, 10.000x).

3.12 Ergebnisse: Molekularbiologie

Für folgende Gene konnte mit dem vorhandenen Probenausgangsmaterial eine qualitativ auswertbare PCR durchgeführt werden:

1. Aus der Klasse der apoptoseassoziierten Gene für BAX, BAK und BCL-XL.
2. Aus der Gruppe der Matrixmetalloproteasen für MMP2, 12, 13 und den Tissue-Inhibitor der Matrixmetalloprotease 2 (TIMP2).
3. Von den Hypertrophiegenen für Calcineurin A alpha und Calcineurin A beta sowie Calcineurin B
4. Aus der Gruppe der Stressgene für die Hitzeschockproteine HSP 70-1, HSP 70-2 und HSP 27
5. Außerdem für Interleukin 1.

Innerhalb der ersten Gruppe, der apoptoseassoziierten Gene war das proapoptotische BAK in den Proben aus „Hibernating Myocardium“ signifikant geringer expremiert ($0,5 \pm 0,1$ versus $1,0 \pm 0,1$ der Proben der „Normalgruppe“, welche aus den abgelehnten Spenderherzen zur Herztransplantation gebildet worden waren, $p=0,001$). In den Proben der explantierten Empfänger-Herzen (Endstadium KHK) dagegen war dieses Gen gegenüber den „Normalgruppe“-Proben sogar höher expremiert ($1,4 \pm 0,2$).

Ebenfalls bei der Expression des proapoptotischen BAX kam es in den Hibernationproben zu einer relativen Absenkung auf etwa 80% des Normalniveaus ($P=0,004$), wohingegen sich in den Endstadium KHK Proben im Durchschnitt zumindest eine Tendenz in Richtung Erhöhung um 10% gegenüber den Proben aus normalem Myokard andeutete.

Deutlicher war eine solche Erhöhung der Expressionsmessung in den Endstadium KHK Proben beim antiapoptotischen BCL-XL. Hier war die durchschnittliche Expression 1,5 fach stärker als im Vergleichsgewebe der Kontrollherzen. Der Anstieg bei den Hibernation-Proben ($1,2 \pm 0,2$ vs. $1,0 \pm 0,2$ der Kontrolle) war nicht signifikant.

Betrachtet man nun jedoch innerhalb der Proben aus „Hibernating Myocardium“ separat solche Patienten, die sich postoperativ gebessert haben (Anstieg der LVEF um mind. 5%, n=9) bzw. jene ohne postoperative Verbesserung der linksventrikulären Funktion (n=11) und vergleicht diese mit den Kontrollproben (normale Herzen) und den Proben der Endstadium KHK Herzen, ergibt sich ein anderes Bild:

Für BCL-XL findet man einen signifikanten Anstieg in Proben von Patienten ohne Verbesserung ($1,34 \pm 0,1$ vs. $1,0 \pm 0,1$) gegenüber den Messwerten aus Proben mit normalem Myokard und auch gegenüber den Messwerten aus Myokardproben der Patienten mit anschließender linksventrikulärer Verbesserung ($1,34 \pm 0,1$ vs. $1,0 \pm 0,1$). Keinen signifikanten Unterschied findet man für BCL-XL wenn man die „nicht verbesserten“ (Gruppe II) mit den Endstadium KHK Herzen ($1,34 \pm 0,1$ vs. $1,50 \pm 0,3$) vergleicht. Bei BAX und BAK ergibt die Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 73: Vergleich der Expression apoptoseassoziiierter Gene in „Hibernating Myocardium“ und „Endstadium-KHK“ gegenüber in normalem Myokard. Die unterschiedlichen Expressionen für BAK und BAX sind signifikant.

Patientengruppe der Probengewinnung	Proapoptotisch BAK	Proapoptotisch BAX	Antiapoptotisch BCL-XL
„Normalgruppe“ 12 Proben	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1
„Hibernating Myocardium“ 20 Proben	0,5±0,1*	0,8±0,1**	1,2±0,1
„Endstadium-KHK“ 8 Proben	1,4±0,2*	1,1±0,1**	1,5±0,3
P	0,001 s.*	0,004 s.**	>0,05 n.s.

Tabelle 74: Vergleich der Genexpression für das antiapoptotische Gen BCL-XL zwischen den Patienten der Gruppe I und II. Der Expressionsunterschied ist statistisch signifikant (p<0,05).

Gen	Gruppe I 9 Patienten	Gruppe II 11 Patienten	„Normalgruppe“ 12 Proben	„Endstadium-KHK“ 8 Proben
Antiapoptotisches BCL-XL	1,0±0,1*	1,34±0,1*	1,0±0,1	1,5±0,3
p		*<0.05		

Für die Gruppe der Matrixmetalloproteinasen, die für den Abbau der Proteine verantwortlich sind, inklusive TIMP2 findet sich ein Anstieg der MMP 13 Expression bei den Endstadium-KHK Proben auf das Doppelte (2,1fach gegenüber den Proben aus normalem Myokard) im Gegensatz zu den Proben aus „Hibernating Myocardium“, bei denen MMP 13 kaum exprimiert wurde (0,1fach gegenüber den Proben aus normalem Myokard). Ebenso ist im „Hibernating Myocardium“ praktisch keine MMP2 Expression zu finden. Bei Endstadium-KHK ist sie auf ca. 60% herabreguliert. Anders TIMP 2: In den Proben des „Hibernating Myocardium“ steigt die Expression fast auf das Dreifache (2,9±0,2 vs. Proben aus normalem Myokard, p=0,003) und bei Endstadium-KHK etwa auf das 1,6 fache.

Eine Subgruppenanalyse der Studienpatienten hinsichtlich der Prognose zur postoperativen linksventrikulären Verbesserung ergibt keine signifikanten Unterschiede.

In der Gruppe der Hypertrophiegene findet sich eine signifikante Hochregulation für die CNA Beta Expression sowohl im „Hibernating Myocardium“ als auch in den Proben der Endstadium-KHK gegenüber Kontroll-Proben aus der „Normalgruppe“. In beiden Gruppen ist CNA Beta etwa eineinhalbmal so hoch exprimiert wie in den Kontroll-Proben aus normalem Myokard. Dieses bestätigt die Ergebnisse der Zellgrößenmessung aus der Lichtmikroskopie. Keine signifikante Veränderungen zeigen sich für CNA Alpha oder CNB.

Bei den Stressgenen, die für die Eiweißreparatur verantwortlich sind, ist HSP 70-2 deutlich und signifikant höher exprimiert, in „Hibernating Myocardium“ auf das etwa Vierfache und in den Endstadium KHK-Proben sogar auf das Sechsfache (Hibernating Myocardium: $3,8 \pm 1,4$; Endstadium-KHK: $6,3 \pm 2,2$). Die anderen untersuchten Stressgene zeigten keine signifikanten Änderungen im Expressionsniveau.

Das proinflammatorische Interleukin 1 und die makrophagenspezifische Matrixmetalloprotease 12 waren in den Proben aus „Hibernating Myocardium“ geringer exprimiert als in den Proben aus den explantierten Endstadium KHK- Herzen. Interleukin 1 war im „Hibernating Myocardium“ signifikant gegenüber den Kontroll-Proben (0,2fach; $p=0.03$, s.) aus der „Normalgruppe“ und gegenüber den Proben aus den Herzen mit Endstadium-KHK herabreguliert (0,01fach vs. Endstadium-KHK, $p=0,002$ s.). Die Matrixmetalloprotease 12 war bei den Proben

aus „Hibernating Myocardium“ mit 10% nur leicht erhöht, während die Hochregulation bei den „Endstadium-KHK“-Proben 60% betrug.

4 Diskussion

4.1 Operative Ergebnisse

Die Frühletalität in dieser Studie betrug 2,4%. Beim Vergleich mit anderen Studien ergeben sich durchweg höhere Werte für die Frühletalität. So berichtete Dreyfus et al. von einer Frühsterblichkeit von 9,3% (9), Van Meter et al. von 5 % (126) und Olsen et al. von 9,7% (127). Das Ergebnis ist schließlich vergleichbar mit Resultaten neuerer Studien, die mit gleicher Operationstechnik (unter Verwendung von kristalloider Kardioplegie) durchgeführt worden sind, wie in der Studie von Trachiotis et al (71), in der von einer Frühletalität von 3,8% berichtet wurde oder von Studien, bei denen die „off-pump“ Technik zur Anwendung kam, wie in der Arbeit von Moshkovitz et al, die eine Operationsletalität von 2,7% beschreiben konnten. Eine Aussage welche Operationstechnik („on-pump“ vs. „off-pump“) oder welche Kardioplegie nun für die Operation dieser Patienten die besten Ergebnisse verspricht, liegt nicht vor (s. Kapitel 1.3.8). Wenn man allerdings bedenkt, dass die eine perioperativ verstorbene Patientin in dieser Studie (mit kristalloider Kardioplegie) an einer „nicht-kardialen“ Komplikation verstarb, nämlich an einer Pneumonie, so ist das Ergebnis, welches in dieser Studie erreicht werden konnte, im Grunde nicht mehr zu verbessern.

Andere Komplikationen wie z.B. ein perioperativer Infarkt traten überhaupt nicht

auf. Dieses war natürlich wichtig zu erreichen, wollte man das funktionelle Ergebnis der Operation, d.h. die postoperative Ejektionsfraktion richtig einordnen. Perioperative Myokardinfarkte hätten die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse der präoperativen Funktions- und Ischämiediagnostik im Hinblick auf eine Prognosestellung, welcher Patient postoperativ auch mit einer funktionellen Verbesserung der linken Herzkammer profitieren würde, unmöglich gemacht. Ein perioperatives „low output Syndrom“ trat ebenfalls sehr selten auf, sodass die Implantationsrate einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) mit 7,3% in diesem Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion auch sehr gering war. Der IABP-Score dieser drei Patienten war „0“ (110) und nach erfolgreicher Explantation der IABP kam es in allen drei Fällen zu einem völlig normalen Verlauf.

Zwei Patienten verstarben während des Nachbeobachtungszeitraums am „plötzlichen Herztod“. Ein Patient war postoperativ der Gruppe I zugeordnet, bei dem anderen war noch keine Funktionsmessung der linken Herzkammer erfolgt, sodass er keiner Gruppe zugeteilt werden konnte. Da leider eine Sektion in beiden Fällen von den Angehörigen abgelehnt wurde, kann keine Aussage zu den Todesursachen gemacht werden. Eine postoperative Herzrhythmusstörung ist in beiden Fällen nicht dokumentiert. Ob ihr Tod durch die Implantation eines Defibrillators hätte verhindert werden können, bleibt Spekulation.

Der Anteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus betrug 58,5%. Die Inzidenz an Wundheilungsstörungen betrug 4,8 % (2 Patienten). Bei einer Wundheilungsstörung handelte es sich um eine Infektion an der

Saphenektomienarbe, in dem anderen Fall um ein instabiles Sternum, welches nach Reverdrahtung eine gute Heilung zeigte. Eine Mediastinitis trat bei keinem Patienten auf. In jüngerer Vergangenheit publizierte Ergebnisse (128) beschrieben wesentlich höhere Raten an Wundinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus, die eine operative Koronarrevaskularisation erhalten hatten.

Bei dem Patienten der eine schwere Infektion an der Saphenektomienarbe erlitt, war seit vielen Jahren ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus bekannt. Es ist sicherlich zu diskutieren, ob hier bei schwerem Diabetes mellitus, die Verwendung der A.radialis anstatt der V.saphena magna als Bypass-Graft einen Vorteil gebracht hätte. Der Patient hatte präoperativ allerdings einen unauffälligen peripheren Pulsstatus.

Genau wie in vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit niedriger linksventrikulärer Ejektionsfraktion, die präoperativ hinsichtlich ihrer Herzinsuffizienz zumeist in die NYHA-Klasse III eingeteilt worden waren, postoperativ in die Klassen I und II zurückgestuft werden konnten (1, 5, 6, 8). Ferner wurden auch unsere früheren Beobachtungen bestätigt, dass bei ca. zwei Drittel der Patienten postoperativ eine signifikante Verbesserung der LVEF zu messen ist und bei einem Drittel nicht (83). Dabei zeigte sich, dass Patienten deren Versorgungsgefäß der „Area of Interest“ der RIVA war und die dann eine Bypassversorgung dieses Koronargefäßes mit der A.mammaria erhielten, postoperativ häufiger eine funktionelle Verbesserung der LV-Funktion zeigten, als Patienten, deren Anschlussgefäß im Biopsiesegment z.B der M1 der A.circumflexa oder der RIVP der rechten Herzkranzarterie war. Dieses ist bisher noch von keinem Untersucher gezeigt worden und bedarf der Prüfung an einem größeren Patientenkollektiv.

Symptomatisch waren sechs Monate nach der Operation nahezu alle Patienten gebessert, dies zeigte die Einteilung in die NYHA- und CCS-Klassifizierung. Dabei kam es zu einer subjektiven Besserung auch der Patienten der Gruppe II, bei denen postoperativ keine signifikante Besserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion gemessen worden war. Dies deckte sich mit Beobachtungen, die wir schon in früheren Studien gemacht hatten (12, 83).

4.2 EKG-Analyse

Die präoperative EKG-Analyse zeigte über der Ventrikelwand, in der die „Area of Interest“ echokardiographisch diagnostiziert wurde, ein „Q“ in 51,2% und einen „R-Verlust“ in 17,1% der in dieser Studie operierten Fälle. Da später in der „Area of Interest“ in der Myokardbiopsie in allen Fällen vitales Gewebe gefunden wurde, ist sicherlich die Bedeutung des „Q“ aus der EKG-Analyse neu zu überdenken, d.h. dass einem „Q“ im EKG in jedem Fall eine Myokardnarbe, die nicht mehr revitalisierbar ist, zuzuordnen ist, muss in Frage gestellt werden (12). Tillisch et al kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Regionen in denen das EKG präoperativ ein „Q“ beschrieb, zeigten nach chirurgischer Revaskularisation in einer Radionuklid-Szintigraphie wieder normale Wandkinetik (153). Eine Unterscheidung hinsichtlich der Frage, welcher Patient postoperativ eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion zeigte, war aus dem EKG nicht abzulesen gewesen.

4.3 Herzkatheter

Kleikamp hatte in seiner Arbeit das Ausmaß der Koronarsklerose mit einem selbst entwickelten Score erfasst und eine Korrelation zwischen dem Score und dem operativen Risiko herstellen können (16). Der Score wurde in dieser Studie ebenfalls angewendet und zeigte eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit der

verbesserten postoperativen linksventrikulären Funktion bei Patienten der Klasse II und III gegenüber Patienten der Klasse I. Patienten mit diffuser Koronararteriosklerose und kleinkalibrigen Koronararterien zeigten postoperativ signifikant häufiger keine Besserung. Dies ist nicht verwunderlich, da die Koronarrevaskularisation die eigentliche Therapie war und bei diffuser Sklerose der Anschluss und der spätere Blutabfluss („run-off“) entsprechend eingeschränkt war. Innerhalb des Studienkollektivs war die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion für den Ausgang und die spätere postoperative Funktionsbesserung nicht von prognostischer Bedeutung. Dieses stimmt mit Beobachtungen überein, die wir schon in früheren Studien gemacht haben (114). Prognostisch wichtig sind der Koronararterienbefund und das dazugehörige „zu verbessernde“ Myokardareal.

4.4 Echokardiographie

Gegenüber der Myokardszintigraphie hat die Echokardiographie (low-dose Dobutamin) bei der Identifizierung von myokardialen Ischämien zunehmend an Bedeutung in den letzten Jahren gewonnen (51, 147). Dabei wird die sogenannte „myokardiale Reserve“ erfasst, d.h. Myokardsegmente, die in der Ruhe-Untersuchung akinetisch oder schwer hypokinetisch sind und unter Dobutamingabe eine Verbesserung ihrer Wandbewegung zeigen, werden als vital erkannt und können von einer Revaskularisation profitieren (52, 59). Cheirif et al beschrieben die beiden Echokardiographieverfahren zur Erfassung von myokardialer Vitalität (150), die Dobutamin-Stressechokardiographie und die Kontrastechokardiographie. „Hibernating Myocardium“ zeigt unter niedriger

Dobutamingabe zunächst eine Kontraktilitätszunahme und bei höherer Dosierung eine Kontraktilitätsabnahme, da der Blutzufuß durch signifikante Stenosen reduziert ist. Bei der Kontrastechokardiographie wird durch den Durchfluß von „Micro-Bubbles“ das noch vitale Gewebe kontrastiert. Diese Verfahren wurden in dieser Studie ebenfalls angewandt und damit konnten auch diejenigen Patienten, bei denen eine postoperative Verbesserung ihrer LV-Funktion zu beobachten war, retrospektiv von denen, die diese Verbesserung nicht zeigten, unterschieden werden. Cheirif hatte noch Zweifel, ob wirklich „Hibernation“ mit der Dobutamin-Echokardiographie identifiziert worden war. Diese Zweifel bestehen nach dieser Studie nicht mehr, da dies durch das morphologische Korrelat eindeutig belegt worden ist.

Ferner wurde mit der Echokardiographie eine Wanddickenmessung durchgeführt, wie sie in der Koronarchirurgie präoperativ im Deutschen Herzzentrum Berlin klinischer Standard ist (114). Dabei gelang die Identifikation von viablem Myokard. Eine Unterscheidung hinsichtlich des postoperativen linksventrikulären funktionellen Profits der Patienten konnte jedoch mit dieser Methode nicht gelingen. Schließlich bleibt zu fragen, was letztlich das morphologische Korrelat der signifikant gesteigerten postoperativen systolischen Wanddickenzunahme ist, die in der vorliegenden Studie in der Echokardiographie dokumentiert wurde. Nach Vorstellungen aus der Physiologie ist es die systolische Kontraktionszunahme und damit ein dichteres Überschneiden der Myofibrillen der Herzmuskulatur (149). Welche Rolle dabei vielleicht auch das Anfüllen von Blutkapillaren spielt, die zuvor im ischämischen Zustand kollabiert waren, ist letztlich heute noch ungeklärt.

Shimoni et al konnten in einer kürzlich publizierten Studie mit der Kontrast-Echokardiographie den Zusammenhang zwischen der Dichte an Micro-Gefäßen

und der funktionellen Erholung des Myokards nach Koronarrevaskularisation nachweisen. Dazu führten sie bei 20 Patienten nach Kontrast-Echokardiographie und Messung der Flussgeschwindigkeiten in diesen Gefäßen eine intraoperative Myokardbiopsie durch (159). Der Nutzen dieser Methode muss erst in weiteren Studien geprüft werden.

Die postoperative Wanddickenzunahme in der Stressechokardiographie ist gegenüber den präoperativen Messungen in dieser Studie jedenfalls signifikant erhöht.

Die Echokardiographie hat den Vorteil, dass sie zu jeder Zeit durchführbar ist, so z.B. auch intraoperativ (TEE). Dadurch kann bei dem Vorliegen z.B. einer präoperativen Echokardiographie eine absolut vergleichbare Untersuchung intraoperativ durchgeführt werden, sollte dies bei Komplikationen, wie z.B. einem low-output Syndrom nach Abgang von der Herzlungenmaschine, notwendig sein. Die Veränderungen bezogen auf den präoperativen Vorbefund sind dann sofort erfassbar und können wenn notwendig noch intraoperativ eventuell korrigiert werden. Dieses ist mit allen anderen Verfahren der Myokardischämiediagnostik nicht möglich (s.u.). Einschränkungen, wie sie z.B. bei der MRT bestehen, dass Patienten mit Herzschrittmacher oder Patienten mit einem AICD nicht untersucht werden können, bestehen bei der Echokardiographie nicht. Dieses ist v.a. bei Koronarpatienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion von Bedeutung, da hier die Anzahl der Schrittmacherträger sehr hoch ist (75, 76). So konnten in unserer Studie neben zwei Patienten, die wegen Klaustrophobie mit der MRT nicht untersucht werden konnten, sieben weitere Patienten wegen des Tragens eines Herzschrittmachers nicht untersucht werden. Zudem ist die Echokardiographie erheblich billiger. Der Nachteil der Echokardiographie ist die

größere Abhängigkeit von der Erfahrung und dem Können des Untersuchers. Damit ist die Reproduzierbarkeit durch einen anderen Untersucher deutlich gegenüber den Verfahren der Radiologie bzw. Nuklearmedizin eingeschränkt.

Immerhin wurde in der Vitalitätsdiagnostik des Myokards zwischen der Echokardiographie auf der einen Seite und der MRT, PET und Myokardszintigraphie auf der anderen Seite bis auf einen Fall (s. Kapitel 3.8) kein Unterschied festgestellt. Auch die präoperativen Messergebnisse der linksventrikulären Funktionsparameter unterschieden sich nicht. Die Myokardszintigraphie zeigte allerdings eine höhere von den anderen Methoden abweichende Streuung der Messwerte.

4.5 Myokardszintigraphie

Die Thallium-Myokardszintigraphie ist eine etablierte Methode in der Myokard-Vitalitätsdiagnostik. Ihre Vorteile sind die relativ niedrigen Kosten und ihre weite Verbreitung und damit auch verbunden eine große Erfahrung in der Interpretation der Untersuchungsergebnisse (52). Da die Aufnahme des Nuklids in die Herzmuskelzelle ein aktiver Prozess ist, wird neben der Myokardperfusion auch die Zellintegrität untersucht. In der Literatur wird für diese Untersuchungsmethode eine Sensivität von 86% angegeben, die Spezifität beträgt allerdings nur 47% (11). Daraus folgt, dass häufig die Thallium-Szintigraphie das Potential zur Myokarderholung überschätzt. Hinsichtlich der Spezifität bei der Erkennung der sogenannten „myokardialen Reserve“ wurde in einigen Studien ein Vorteil der Dobutamin-Echokardiographie gegenüber der Myokardszintigraphie gesehen (54, 151). Dilsizian et al empfahlen für die Identifizierung von „Hibernation

Myocardium“ mit der Thallium-Myokardszintigraphie ein Untersuchungsschema, dass ebenfalls eine Dobutamingabe (Stress-Redistribution-Reinjection-Imaging) vorsah, mit dem dann auch eine höhere Spezifität der Untersuchung zu erreichen war (52).

Dieses „Stress-Schema“ kam auch in unserer Studie zur Anwendung. Zwar wurde in allen Segmenten der „Area of Interest“, welche in der Echokardiographie als vital diagnostiziert worden war, auch in der Thallium-Myokardszintigraphie Vitalität nachgewiesen, was schließlich durch die intraoperative Myokardbiopsie bestätigt wurde, eine Identifizierung des Potentials zur globalen linksventrikulären Funktionserholung gelang jedoch nicht. Immerhin konnte demonstriert werden, dass es postoperativ bei den 20, mit dieser Methode untersuchten Patienten, zu einer signifikanten Verbesserung der LVEF kam, das linksventrikuläre endsystolische Volumen im Mittel um 15 ml gesenkt war und nicht nur die „Area of Interest“, sondern auch der übrige Ventrikel (Pagley Score, 94) signifikant besser durchblutet war. Die Senkung des endsystolischen Volumens (LVESV) spricht schon für eine Verbesserung der globalen LV-Funktion, setzten doch Vanoverschelde et al die Grenze für eine globale Verbesserung bei einer Abnahme des LVESV auf 10 ml (148). Die Diskussion um die Möglichkeiten der Myokardszintigraphie bleibt aber aktuell, so zeigten Medrano et al eine gute Korrelation zwischen einer Myokardszintigraphie und einer Autopsie hinsichtlich der Fibroseausbreitung und Vitalität im Myokard von Patienten im Endstadium der KHK, die transplantiert worden waren (152). Leoncini et al publizierten eine Studie, in der sie 25 Patienten präoperativ mit der Dobutamin-Echokardiographie und der Dobutamin-Technetium 99m Myokardszintigraphie (SPECT) untersuchten. Sie fanden eine höhere Sensivität und Spezifität der SPECT (157), wenn auch bei

dieser Untersuchung eine Dobutamin-Gabe erfolgte.

4.6 Magnetresonanztomographie (MRT)

Nagel et al publizierten 1999 eine Studie in der sie zeigten, dass die Dobutamin-Stressmagnetresonanztomographie der Dobutamin-Stressechokardiographie bei der Erkennung von stressinduzierten Wandbewegungsstörungen bei Verdacht auf KHK deutlich überlegen ist (154). Dabei wurde betont, dass v.a. die Bildqualität entscheidend für die Präzision der Auswertung der Untersuchungen ist. Diesem Umstand wurde in unserer Studie Rechnung getragen und die Echokardiographie auch als TEE durchgeführt. Außerdem wurde immer mit und ohne Kontrastmittelgabe untersucht. Damit bestand sicherlich kein signifikanter Unterschied in der Qualität der Echokardiographie zur MRT. Es wurden dann in beiden Verfahren präoperativ vergleichbare Messergebnisse sowohl der funktionellen Parameter wie der LVEF, als auch der Wanddickenbestimmung gefunden. Ein gewisser Unterschied wird beim Methodenvergleich immer vorhanden sein, da die Untersuchungen nie ganz zeitgleich durchgeführt werden können. Die zweimalige Dobutaminbelastung von Patienten mit „Hibernating Myocardium“, hochgradigen Koronarstenosen und einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion bedarf einem gewissen zeitlichen Abstand. Er lag in der Studie von Nagel et al bei im Mittel 14 Tagen, in unserer Studie hingegen präoperativ nur bei 4 Tagen. Dies ist sicher auch der hohen Motivation und Compliance unserer Patienten zu verdanken. Postoperativ war dann diese Übereinstimmung der Messergebnisse der MRT und der Echokardiographie nicht mehr nachzuweisen. Dies ist aber nicht verwunderlich, da

die Messungen postoperativ weiter zeitlich auseinander lagen. Eine engere zeitliche Zusammenlegung der Untersuchungen war nicht mehr zu erreichen. Dies lag daran, dass die Compliance und Motivation der Patienten nach gut überstandener Operation nachließ. Damit war der Grad der myokardialen Erholung bei den einzelnen Untersuchungen unterschiedlich. Dies erklärt die differierenden Messergebnisse.

Die MRT unter Anwendung der Messung des „Late-Enhancement“ („Hyperenhancement“) bietet ein weiteres diagnostisches Verfahren, um vitales von nicht-vitalem Myokard zu unterscheiden. Dies wurde in den Studien von Kim und Wu gezeigt (61, 155). Es ist uns dann auch gelungen mit dieser Methode die Patienten, die sich funktionell postoperativ gebessert zeigten, von denen zu unterscheiden, die diese Verbesserung nicht aufwiesen.

Aus den Ergebnissen dieser Studie ist abzuleiten, dass sowohl mit der MRT als auch mit der Echokardiographie „Hibernating Myocardium“ diagnostiziert werden kann. Darüber hinaus kann mit beiden Methoden präoperativ eine relevante Prognose für die funktionelle Verbesserung der linken Herzkammer durch die Revaskularisation gestellt werden. Ein Vergleich der Sensivität und Spezifität der einzelnen Methoden war in dieser Studie nicht vorgesehen, da die „Area of Interest“ als vital definiert war, d.h. es sollten auch nur vitale Regionen verglichen und biopsiert werden.

4.7 Positronenemissionstomographie (PET)

Tillisch et al konnten bereits 1986 zeigen, dass bei einem Patientenkollektiv mit einer präoperativen LVEF von im Mittel 30%, bei denen in einer präoperativen F-

18FDG-PET in zwei oder mehr linksventrikulären Myokardsegmenten mit Bewegungsstörungen Vitalität diagnostiziert worden war, nach Koronarrevaskularisation die LVEF auf im Mittel 45% angestiegen war (53). Die PET entwickelte sich dann zum „Gold-Standard“ der Diagnose von chronisch ischämischen Myokard (58, 60). Es gibt heute sicherlich Kliniken, in denen die PET als Routineverfahren zur Diagnostik von „Hibernation“ durchgeführt wird (16). Dies ist jedoch in den meisten herzchirurgischen Einrichtungen nicht möglich. Die Untersuchung wäre bei der immer weiter steigenden Anzahl von Patienten mit einer LVEF < 30%, die zur Operation kommen, auch viel zu teuer (114). Immerhin beträgt der Anteil dieser Patienten an der Gesamtzahl der jährlichen Koronaroperationen z.B. im Deutschen Herzzentrum Berlin schon 10% (von ca. 2000 Koronaroperationen jährlich). Zweihundert oder mehr PET Untersuchungen allein in unserer Klinik wären aber bei der gegenwärtigen Finanzsituation im Gesundheitswesen nicht bezahlbar und für die Klinik bei dem gegenwärtigen Stand der Vergütungen finanziell nicht durchführbar. Aus diesem Grund wurde die PET in dieser Studie auch nicht als Routineverfahren in die Untersuchungen aufgenommen. Das Ziel dieser Studie war eine praxisnahe Analyse dieser Patientengruppe und ihrer Therapie mit dem Ziel, klinische Erkenntnisse zu gewinnen, die später v.a. bei der Indikationsstellung zur Operation Berücksichtigung finden können. In fraglichen Fällen, d.h. in den Fällen, wo der „Ischämienachweis“ nicht mit den Methoden Echokardiographie, MRT und Myokardszintigraphie gelingt, kann dann eine PET durchgeführt werden. Folgerichtig wurden in unserer Studie auch nur sechs PET Untersuchungen durchgeführt. In einem Fall war das Ergebnis der Untersuchung übereinstimmend mit den anderen Untersuchungen negativ, sodass von einer Operation abgesehen

wurde. In einem anderen Fall wurde die Indikation zur Durchführung einer PET gesehen, nachdem in der MRT im Gegensatz zur Echokardiographie keine Ischämie gesehen wurde. Dennoch entschlossen wir uns zur Operation. Es ist bemerkenswert, dass dann trotz des negativen PET-Befundes in der Biopsie vitales Gewebe gefunden wurde und die LVEF des Patienten postoperativ immerhin um 5% gestiegen war.

4.8 Lichtmikroskopie

Eine Hypertrophie der Myokardzellen war mit Ausnahme einer einzigen Probe bei allen Untersuchungen gefunden worden. Dieses deckt sich sehr gut mit den Ergebnissen der Genexpressionsmessung aus den Myokardproben, da man dort eine Hochregulation der für die Hypertrophie verantwortlichen Gene (CNA-Beta Expression) fand. In allen Proben dieser Studie wurde auch eine pathologisch erhöhte Fibrose gefunden. Nagueh et al beschrieben eine Korrelation zwischen dem Fibroseanteil und der Möglichkeit der postoperativen funktionellen Erholung der linken Herzkammer. Dabei beschrieben sie eine Fibroseausdehnung von 0 - 7,4% (im Mittel 7,4%) bei den Patienten mit postoperativer funktioneller Erholung und von 5,3 - 51,5% (im Mittel 20%) bei den Patienten ohne diese postoperative Erholung. Wenn man bedenkt, dass man in normalem, gesunden Myokard einen Fibroseanteil von bis zu 7 % findet (18), so muß stark angezweifelt werden, dass die Patientengruppe aus der Studie von Nagueh et al, die sich verbessern liess postoperativ, überhaupt „Hibernating Myocardium“ aufwies. Es stellt sich die Frage, ob diese Myokardproben hinsichtlich des Phänomens „Hibernation“ nicht ungeeignet waren. Schwarz et al untersuchten den Zeitfaktor, also die Länge des

Zeitraums in dem die myokardiale Ischämie bestand und dessen Einfluss auf die morphologischen Veränderungen des Herzmuskels (80). Dazu führten sie bei 32 Patienten mit KHK während einer Koronarrevaskularisation eine linksventrikuläre Myokardbiopsie durch. Sie bildeten drei Patientengruppen. In der ersten Gruppe mit „subacute Hibernation“ wurde die Dauer des Zustandes „Hibernation“ auf < 50 Tage festgelegt. Die mittlere LVEF in dieser Gruppe berechnete sich präoperativ auf 50%. In der zweiten Gruppe wurde die Zeitspanne auf mehr als 50 Tage festgelegt, die mittlere LVEF betrug 37%. In der dritten Untersuchungsgruppe lag die Zeitspanne bis zur Operation bei mehr als 6 Monate. Die LVEF dieser Gruppe war im Mittel mit 40% angegeben. Die subendokardiale Fibrose berechnete sich in Gruppe I auf 21,4%, in Gruppe II 39,1% und in Gruppe III 41,9%. Die Höhe der subendokardialen Fibroseanteile in den Biopsien der Gruppe I war im Vergleich zu den Messergebnissen in den beiden anderen Gruppen signifikant niedriger. Postoperativ wurde dann die größte funktionelle Erholung der linken Herzkammer in der Gruppe I gemessen. Dieses Ergebnis ist natürlich nicht überraschend. Es muß allerdings bezweifelt werden, dass es sich bei den Patienten der Gruppe I überhaupt um Patienten mit „Hibernating Myocardium“ handelte oder nicht viel mehr um Patienten mit „Stunned Myocardium“, wenn man die Definitionen und Untersuchungsergebnisse in der Literatur betrachtet (20, 21). Die Frage, welche Patienten mit „Hibernating Myocardium“ postoperativ eine Verbesserung ihrer LV-Funktion zeigen, konnte mit diesem Studienansatz nicht beantwortet werden. Die zeitliche Festlegung des Beginns von „Hibernation“ ist zumindest umstritten. Ein Verfahren zur zeitlichen Einordnung dieses Beginns ist nicht existent. Damit ist die Gruppeneinteilung in dieser Studie auch zu diskutieren.

In der vorliegenden Studie konnte bei der subjektiven lichtmikroskopischen

Beurteilung der Myokardproben ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I („verbesserte“ Patienten) und II („nicht-verbesserte“ Patienten) gefunden werden. Patienten der Gruppe I zeigten eine signifikant stärkere Hypertrophie der Herzmuskelzellen als Patienten der Gruppe II. Ferner wurde bei Patienten der Gruppe II eine stärkere Formveränderung der Herzmuskelzellen (Kaliberunregelmäßigkeiten) gesehen. In der objektiven Messung konnte nach mehr als 2000 Messungen dieses Ergebnis zwar nicht direkt bestätigt werden, der Variationskoeffizient ist jedoch in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Einen Unterschied in der Verteilung der myokardialen Fibrose in den einzelnen Muskelschichten (Endokard, Mittelschicht, Epikard) wurde nicht gesehen.

4.9 Elektronenmikroskopie

Elsässer et al untersuchten 38 Patienten mit KHK und einer mittleren LVEF von 23,6%, die eine Koronarrevaskularisation erhielten. Drei Monate postoperativ konnten sie eine LVEF von im Mittel 48% bei ihren Patienten messen. Patienten mit Herzschrittmachern, Defibrillatoren oder einem perioperativen Myokardinfarkt waren ausgeschlossen (20). Intraoperativ wurde eine linksventrikuläre Myokardbiopsie durchgeführt. Retrospektiv wurden dann die lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen und die molekularbiologischen Ergebnisse, die sich auf die Messung der mRNA und die Bestimmung von kontraktilen zytoskelettalen Proteinen beschränkte, mit der postoperativen funktionellen Verbesserung der Herzen korreliert. Dabei wurden hinsichtlich der Myokardzelldegeneration drei Stufen unterschieden. In der ersten Stufe wurde ein beginnender Verlust von kontraktilen Material und eine „leichte Fibrose“ (im Mittel 16,8%) beschrieben.

Apoptose war in diesem Stadium nicht erkennbar. In der zweiten Phase wurde ein Verlust der Myofilamente und der kontraktiven zytoskelettalen Proteine gesehen. Der Grad der Fibrose berechnete sich auf 34,8% im Mittel und der Gehalt an mRNA war ein wenig reduziert. Im Stadium drei war der Verlust an kontraktiven Proteinen noch weiter fortgeschritten, die mRNA für Myosin und Alpha-Actinin war signifikant reduziert, aber für Fibronectin und Kollagen erhöht. Der Grad der Fibrose wurde mit im Mittel 57,5% gemessen und Apoptose beobachtet. Postoperativ wurde für Patienten mit „Hibernation“ im morphologischen Stadium I eine LVEF von im Mittel 58,8% gemessen, im Stadium II von 45,6% und im Stadium III von 25,3%. Diese Ergebnisse sind sicherlich überraschend, betrachtet man die hohe Fibroseausbreitung im Stadium II und III und bedenkt, dass für die linke Herzkammer der kritische Bereich für Vitalität bereits bei 15-25% erreicht ist (18). Die Frage, die sich hier stellt, ist, ob diese postoperative funktionelle globale Verbesserung nicht durch die Revaskularisation anderer ischämischer Regionen dieser Herzen zu Stande gekommen ist. Genau wie in unseren Proben wurden in der Elektronenmikroskopie auch eine vermehrte Einlagerung von Glykogen und eine Erhöhung der Anzahl an Mitochondrien gesehen. Apoptose wurde in unseren Untersuchungen nur in zwei Fällen gesehen. Dieses Ergebnis entspricht unserem Vorhaben, zwar funktionell eingeschränktes („Hibernating Myocardium“) aber vitales Gewebe untersuchen zu wollen. Elektronenmikroskopisch ließen sich die postoperativ „verbesserten“ von den „nicht-verbesserten“ Patienten unserer Studie nicht unterscheiden.

Schließlich stellt sich die Frage, warum es bei gleichem pathomorphologischem Substrat nach koronarer Revaskularisation bei zwei Drittel der Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Funktion kommt und bei einem

Drittel nicht? Dazu gibt es zwei Theorien, entweder kommt es nach Revaskularisation zu einer Aktivierung von funktionslosen, kollabierten Blutgefäßen der terminalen Strombahn im Areal des „Hibernating Myocardium“, oder es kommt zu einer Neoangiogenese. Die Richtigkeit derartiger Hypothesen ist nur durch Kontrollbiopsien sechs bis zwölf Monate nach dem operativen Eingriff zu klären.

4.10 Molekularbiologie

Auch wenn man seit längerem das Potential der Revaskularisation von „Hibernating Myocardium“ zur Herzerholung und Wiederherstellung einer normalen Ventrikelfunktion chronisch ischämischer Herzen kennt (131), sind die molekularen Mechanismen, die dem so genannten „Winterschlaf“ einzelner Herzmuskelareale zugrunde liegen, nur wenig verstanden (132, 160).

Um ein wenig Licht in das Dunkel der komplexen molekularen Prozesse dieses sehr speziellen Zellzustandes zu tragen und eventuell Prognosemarker für das Schicksal der ruhenden Kardiomyocyten zu entdecken, beschäftigte sich diese Studie mit dem Expressionsstatus verschiedener Klassen von Genen. Wir untersuchten apoptose-, zellstress-, matrix- und hypertrophieassoziierte Messenger-RNA-Expression bekannter Gene in Biopaten aus echokardiographisch als „Hibernating Myocardium“ klassifizierten Muskelarealen. Im Vergleich mit der Genexpression in Normalmyokard und in Proben von Herzen im Endstadium einer ischämischen Kardiomyopathie gelang es uns zu zeigen, dass einzelne Mitglieder der genannten Genfamilien spezifisch reguliert sind und damit dem besonderen Gewebezustand Rechnung tragen und ihn als solches

identifizierbar machen.

Dieser Zustand ist unter Einbeziehung ganzer pathophysiologischer Kategorien fein moduliert. So konnte gezeigt werden, dass der Grad der morphologischen Veränderungen, wie Fibrose und degenerativer Gewebeumbau, aber auch das Maß der funktionellen Erholung nach einer chirurgischen Revaskularisation abhängig sind von der Lage und Schwere der Minderperfusion, die dem „Winterschlaf“ vorausgeht (79, 122). Ebenfalls fand man in chronisch ischämischen dysfunktionalen Myokard eine regionale Hochregulation kardioinhibitorischer Zytokine aber auch eine Zunahme der Alpha-Rezeptor- bzw. Runterregulation der Beta-Rezeptordichte (133). Neben solchen Studien über die dem Phänomen „Hibernation“ zugrunde liegenden molekularen Mechanismen, zeigen die hier vorgestellten Ergebnisse erstmals eine differenzierte Regulation einer ganzen Reihe von Genen aus den Familien der Hypertrophie-, Apoptose-, Matrix- und Stressgene.

Für lange Zeit wurde lediglich tierexperimentell die Beteiligung einiger dieser Gene an der Steuerung des „Winterschlafzustandes des Myokards“ (134) belegt.

Für Erkrankungen des menschlichen Herzens, z.B. dem Myokardinfarkt, konnte jedoch jüngst die potentielle Rolle apoptoseassoziiierter Gene in verschiedenen Studien demonstriert werden (135, 136). Unsere Ergebnisse belegen erste direkte Hinweise auf die Beteiligung einer Reihe apoptoseassoziiierter Gene (BAK, BAX, BCL-XL) bei „Hibernating Myocardium“ des menschlichen Herzens. Die signifikant geringere Expression der proapoptotischen Gene BAK und BAX in den untersuchten Biopsien könnte man als eine Verlagerung des Gleichgewichts der pro- und antiapoptotischen Faktoren zugunsten eines Schutzes vor dem

programmierten Zelltod deuten. Dieser Eindruck würde gut zu dem postulierten Gedankenkonstrukt passen, dass „Hibernation“ mit einem – trotz ungünstiger Versorgungslage – Erhalt der ursprünglichen Gewebe- und Zellstruktur gleichsetzt. (Quasi im Warten auf eine wiedereinsetzende Blutperfusion.) Wie o.g. fanden vergleichbare Untersuchungen im Tierexperiment statt, wobei in einem Schweineherz mit Northern Blots keine signifikanten Veränderungen der BAK bzw. BCL-XL Regulation nachweisbar waren. Hier muß allerdings auch einschränkend gesagt werden, dass eine akute Ischämie im Tiermodell gut zu rekonstruieren ist, eine chronische hingegen, eigentlich über Monate bestehende Ischämie wie bei „Hibernating Myocardium“, jedoch wahrscheinlich nur sehr unvollständig (90).

Überraschend war die Subgruppenanalyse („verbesserte“ vs. „nicht verbesserte“ Patienten) der Studiengruppe hinsichtlich der Prognose für eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion postoperativ. Vergleich man die Patienten die langfristig von der Revaskularisation profitiert hatten mit denen, bei denen sich keine relevante linksventrikuläre Pumpfunktionsverbesserung messen ließ, gab es zwar keine Unterschiede hinsichtlich der Expression des proapoptotischen BAK und BAX, aber die BCL-XL-Expression war in beiden Gruppen verschieden. Gegenüber den Normalherzen und dem Myokard der sich verbessernden Herzen war in den nicht von der Operation profitierenden Herzen ein signifikanter Anstieg der antiapoptotischen BCL-XL-Expression nachweisbar. Damit ist der Expressionsstatus der sich verbessernden Herzen hinsichtlich des BCL-XL-Genes dem Normalzustand ähnlicher im Unterschied von den hierin abweichenden, sich trotz vergleichbarem physikalischen Reperfusionsergebnis nicht verbessernden, „hibernierenden“ Myokard. Dies ist im Gegenteil dem Expressionsstatus der

Endstadium-KHK-Herzen vergleichbar und könnte auf ein Stadium des „Winterschlafs“ hinweisen, das den „Point of no return“ überschritten hat.

Im Zusammenhang mit gezeigten morphologischen Umstrukturierungen der Mitochondrienarchitektur (137), weist die Induktion des mitochondrienassoziierten BCL-XL-Genes auf eine potentielle Rolle mitochondrialer Proteine im Zell/ bzw. Stoffwechselstatus der „Hibernating Myocardium“ hin. Dies steht in einem guten Zusammenhang mit den elektronenmikroskopisch gemachten Beobachtungen der Veränderungen der Mitochondrien (21).

Weiterhin haben wir uns mit der Familie der Matrixmetalloproteinasen (inklusive dem Gewebsinhibitor für MMP2) beschäftigt. Hier konnte im „Hibernating Myocardium“ im Gegensatz zu den Messungen in den Proben der Endstadium-KHK eine signifikant geringere Expression der MMP13 und MMP2 gemessen werden. Dieses könnte über eine supprimierte Translation der entsprechenden matrixdestabilisierenden Proteasen in Hibernationsmyokardarealen zur beobachteten geringeren Matrixdegeneration gegenüber Endstadium-KHK beitragen. Passend dazu war das protektive TIMP2-Gen überexprimiert. Das bedeutet, es werden im „Winterschlafzustand“ nicht nur kaum noch Matrixmetalloproteinasen „in Auftrag gegeben“ (RNA downregulation) sondern auch noch vorhandene (in diesem Falle MMP2) MMP-Proteine inhibiert. Damit ist ein optimaler Schutz der Zellstrukturen gewährleistet.

Zwar haben bisher keine anderen Experimentatoren über den Zusammenhang der MMP-Expression mit „Hibernation“ berichtet, aber passend zu anderen Studien, die die Rolle der MMP's bei verschiedenen Formen von Herzerkrankungen, so auch der Koronaren Herzkrankheit in ihrem Endstadium (138), untersucht haben,

fanden wir eine höhere Expression für MMP12 und 13 in den Myokardproben der Endstadium-KHK-Gruppe

Ein wichtiger Bestandteil der Antwort der Zelle auf innere Verletzungen (wie z.B. Ischämie- und Reperfusionsschäden) ist die modulierte Expression von Hitzeschockproteinen, die zu einer diversen Gruppe induzierbarer und konstitutiver Stressproteine gehören (139), sind sie doch für die Eiweißreparatur verantwortlich. Das 70 kDa Hitzeschockprotein (HSP70) ist ein Schutzmolekül der Myokardprotektion bei Ischämie/Reperfusionstress (140). Es wird durch zwei unterschiedliche Gene kodiert, die zur Herstellung eines identischen Proteins führen (141). Wir fanden eine verstärkte Expression von HSP70-2 aber relativ konstantem Level von HSP70-1 sowohl im „Hibernating Myocardium“ als auch in den Proben der Herzen im Endstadium der KHK. Dies zeigt eine differentielle Regulation von HSP70-1 und 2. Dieses an sich interessante Faktum wurde bereits in anderen Studien beschrieben (142). Wie dort geschlussfolgert wurde, stellt möglicherweise HSP 70-2 das sensiblere Gen für milden oder auch chronischen Stress dar, während HSP70-1 die Akutantwort auf eine plötzliche schwere Schädigung ist. Unsere Ergebnisse des Anstiegs der HSP70-Expression werden von Befunden anderer Untersucher, z.B. im Schweinemodel (143) gestützt, die bei „Hibernation“ ebenfalls eine Induktion beobachteten. Warum die Hitzeschockproteine selbst während eines zellulären Stresszustands weiterhin translatiert werden, da sonst die Translation allgemein gehemmt wird, ist nicht geklärt (163).

Zusammen mit moderaten Veränderungen der Morphologie finden sich im

„Hibernating Myocardium“ Zeichen für Hypertrophie (121). Da Calcineurin, eine Ca²⁺ / Calmodulinabhängige Proteinphosphatase kardiale Hypertrophie auslösen kann (144) prüften wir den Genexpressionsstatus. Das Protein besteht aus der katalytischen Untereinheit Calcineurin A und der Ca-bindenden Untereinheit B. CNA wird leicht variiert von mindestens drei Genen kodiert (alpha, beta, gamma). Der von uns beobachtete erhöhte Expressionsstatus von CNA-beta sowohl im Myokard der Herzen im Endstadium der KHK als auch in „Winterschlafmyokard“ deutet darauf hin, dass wie bei einer ganzen Reihe von Herzerkrankungen dieses Schlüsselsignalmolekül in beiden Zuständen eine Rolle spielt und wahrscheinlich mit ursächlich für die histologisch beobachtete Hypertrophie ist.

Einer der potentesten proinflammatorischen Mediatoren, der bei der Ischämie-Reperfusion-Verletzung des Myokards eine Rolle spielt, ist das Frühphasezytokin Interleukin 1(145). Während wir bei Hibernation eine Suppression mit wahrscheinlich kardioprotektivem Effekt beobachteten, war die Expression in Proben von Herzen im Endstadium der KHK deutlich erhöht. Passend hierzu fand sich in eben jenen Proben ebenfalls eine verstärkte Expression der makrophagenspezifischen MMP12, die wiederum in den Proben des „Hibernating Myocardium“ unverändert blieb.

Bereits früher wurde eine therapeutische Unterdrückung der Interleukin 1-Expression vorgeschlagen, da in Rattenherzen gezeigt werden konnte, dass die Überexpression von Interleukin1-Rezeptorantagonisten einen kardioprotektiven Effekt gegen Ischämie-Reperfusion-Verletzungen mit einhergehender verminderter Apoptoseanfälligkeit bewirkte (146).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit den durchgeführten Untersuchungen eine differenzierte und spezifische Genexpression verschiedener Genklassen sowohl in „hibernierendem“ als auch im Myokard der Endstadium KHK gezeigt werden konnte.

Die gezeigte Beziehung des Genexpressionsstatus im „Hibernating Myocardium“ und der postoperativ möglichen Verbesserung der linksventrikulären Funktion kann zukünftig ein wichtiger Faktor bei der Prognose einer möglichen operativen Therapie werden und die Auswahl der Verfahrensweise, also z.B. Koronarrevaskularisation oder Herztransplantation beeinflussen.

5 Fazit

Dies ist die erste Studie mit Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei der nicht nur aus der Vorderwand der linken Herzkammer, sondern auch aus der lateralen, inferioren und posterioren Wand eine Myokardbiopsie gewonnen wurde. Außer dieser Studie gibt es weltweit noch sechs Studien bei denen jeweils nur aus der Vorderwand der linken Herzkammer eine Myokardprobe entnommen wurde (46, 79, 80, 81, 82, 160). Damit ist es in dieser Studie erstmalig gelungen, die Bedeutung der Lokalisation des Myokardareals mit „Hibernation“ für eine mögliche globale funktionelle Erholung der linken Herzkammer nach Koronarrevaskularisation zu demonstrieren. Außerdem ist es gelungen Genexpressionen aus „Hibernating Myocardium“ zu messen und Gene zu isolieren, die für den „Erhalt“ der Herzmuskelzelle verantwortlich sind, d.h. es konnten molekularbiologischen Grundlagen der „Triggerung“ für „Hibernating Myocardium“ dargestellt werden.

Ferner können erstmalig aus den Untersuchungen der myokardialen Vitalitätsdiagnostik Kriterien vorgestellt werden (s. nachfolgende Tabelle), welche es präoperativ erlauben, eine Prognose zu stellen, welcher Patient mit einer LVEF $\leq 30\%$ von einer operativen Koronarrevaskularisation mit einer globalen Funktionsverbesserung der linken Herzkammer postoperativ profitieren wird.

Die Beachtung der morphologischen und molekularbiologischen Kriterien ist natürlich nur durch die präoperative Gewinnung von „Hibernating Myocardium“ durch eine Biopsie via Herzkatheter möglich. Die Durchführbarkeit einer solchen invasiven Diagnostik steht nach dieser Arbeit zur Diskussion.

Tabelle 75: Präoperativ erfassbare Kriterien zur Prognosestellung einer Verbesserung der LVEF nach koronarer Revaskularisation bei Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$.

Anstieg der LVEF $\geq 5\%$ postoperativ	Kein Anstieg der LVEF $\geq 5\%$ postoperativ
„Area of Interest“ im Versorgungsgebiet des R.interventricularis anterior	„Area of Interest“ nicht im Versorgungsgebiet des R.interventricularis anterior
A.mammaria Anastomose auf den R.interventricularis anterior	A.mammaria Anastomose nicht auf den R.interventricularis anterior
Kaliber der Koronarien $> 2,0$ mm und keine diffuse Sklerose und gute Darstellung der peripheren Gefäßabschnitte der stenosierten Gefäße über Kollaterale (Kleikamp I)	Kaliber der Koronarien $\leq 2,0$ mm, diffuse Sklerose, wenig Kollaterale (Kleikamp II + III)
Wandbewegungszunahme in der Stressechokardiographie in der „Area of Interest“	Keine Wandbewegungszunahme in der Stressechokardiographie in der „Area of Interest“
Diastolisch/systolische Wanddickenzunahme $> 15\%$ in der „Area of Interest“ während der Stressechokardiographie	Diastolisch/systolische Wanddickenzunahme $\leq 15\%$ in der „Area of Interest“ während der Stressechokardiographie
Anteil des „Late-Enhancement“ an der Gesamtfläche des linken Ventrikels gemessen in der Magnetresonanztomographie $< 20\%$	Anteil des „Late-Enhancement“ an der Gesamtfläche des linken Ventrikels gemessen in der Magnetresonanztomographie $\geq 20\%$
Starke Zellhypertrophie im „Hibernating Myocardium“ von $> 19\mu\text{m}$	Geringere Zellhypertrophie im „Hibernating Myocardium“ von $\leq 17\mu\text{m}$
Kaliberunregelmäßigkeiten der Myokardzellen eher gering	Kaliberunregelmäßigkeiten der Myokardzellen eher hoch
Anti-apoptotisches Gen BCL-XL niedrig expremiert (vergleichbar mit normalem Myokard)	Anti-apoptotisches Gen BCL-XL hochgradig expremiert

6 Literaturverzeichnis

1. Pigott JD, Kouchoukos N, Oberman A : Late results of medical and surgical therapy for patients with coronary artery disease and depressed ejection fraction. *Circulation*. 1982, *66(Suppl.II)*, S.220.
2. Hammermeister KE, Kennedy JW: Predictors of surgical mortality in patients undergoing direct myocardial revascularization. *Circulation*. 1979, *50*, S.112-120.
3. Zubiato P, Key JH, Mendez AM: Myocardial revascularization for patients with drastic impairment of function of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977, *73*, S.84-90.
4. The Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987, *316*, S.1449-1453.
5. Hausmann H, Warnecke H, Ennker J, Topp H, Schiessler A, Hempel B, Friedel N, Schmitt D, Hetzer R: Survival predictors in patients with a left ventricular ejection fraction of 10-30% receiving a coronary bypass:analysis of preoperative variables. *Cardiovasc Surg*. 1993, *5*, S.558-562.
6. Hausmann H, Ennker J, Topp H, Schüler S, Schiessler A, Hempel B, Friedel N, Hofmeister J, Hetzer R : Coronary artery bypass grafting and heart transplantation in end-stage coronary artery disease. *J Card Surg*. 1994, *9*, S.77-84.
7. Alderman EL, Fisher L, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M: Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (Cass). *Circulation*. 1983, *68*, S.785-795.

8. Kaul TK, Agnihotri A K, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA, Jones CR: Coronary artery bypass grafting in patients with an ejection fraction of twenty percent or less. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996, *111*, S.1001-1012.
9. Dreyfus G, Duboc D, Blasco A, Dubois C, Brodaty D, Chatel D, de Lentdecker PH, Bachet J, Goudot B, Piquis A, Guilmet D: Coronary surgery can be an alternative to heart transplantation in selected patients with end-stage ischemic heart disease. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1993, *7*, S.482-488.
10. Hausmann H, Warnecke H, Ennker J, Schiessler A, Hempel B, Topp H, Schüler S, Hetzer R: Koronarrevaskularisation im Endstadium der KHK in Abhängigkeit von Myokardvitalitätsprüfung. *Helv chir Acta.* 1991, *58*, S.495-501.
11. Bax J J, Wijns W, Cornel J H, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM: Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. *J Am Coll of Cardiol.* 1997, *30*, S.01451-146.
12. Hausmann H, Topp H, Siniawski H, Holz S, Hetzer R: Decision-Making in end-stage coronary artery disease: Revascularization or heart transplantation?. *Ann Thorac Surg .* 1997, *64*, S.1296-1302.
13. Edmond M, Mock LD, Holmes DR, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip III T: Long-term survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation.* 1994, *90*, S.2645-2657.
14. Hildebrandt A, Reichenspurner H, Reichart B: Heart transplantation-the

treatment of choice for patients with endstage ischaemic heart disease.

Thorac Cardiovasc Surgeon. 1989, 37, S.37-41.

15. Burch G, Giles T, Colcolough H: Ischemic cardiomyopathy. Am Heart J. 1970, 79, S.291-292.
16. Kleikamp G: Diagnostische und therapeutische Aspekte der operativen Myokardrevaskularisation der reversiblen linksventrikulären Dysfunktion. Band Habilitationsschrift. Ruhr-Universität Bochum, 1999. S.36-69.
17. Schuster E, Bulkley B: Ischemic Cardiomyopathy: A clinicopathologic study of fourteen patients. Am Heart J. 1980, 100, S.506-512.
18. Knieriem HJ: Über den Bindegewebsgehalt des Herzmuskels des Menschen. Archiv für Kreislaufforschung. 1964, 44, S.231-258.
19. Linzbach AJ: Herzhypertrophie und kritisches Herzgewicht. Klin Wschr. 1948, 23, S.459-463.
20. Elsässer A, Schlepper M, Klövekorn WP, Cai WJ, Zimmermann R, Müller KD, Strasser R, Kostin S, Gagel C, Münkler B, Schaper W, Schaper J: Hibernating myocardium. Circulation. 1997, 96, S.2920-2931.
21. Heusch G: Hibernating myocardium. Physiological Reviews. 1998, 78, S.1055-1085.
22. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko RW, Vatner JF: Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest. 1975, 56, S.978-985.
23. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged postischemic ventricular dysfunction. Circulation. 1982, 66, S.1146-1149.

24. Bolli R: Stunning. *Circulation*. 1990, 82, S.723-738.
25. Hess ML, Kukreja RC: Myocardial stunning. *J Card Surg*. 1994, 9, S.382-386.
26. Bolli R: Myocardial stunning in man. *Circulation*. 1992, 86, S.1671-1691.
27. Bolli R, Zughuib, Li XY, Tang XL, Sun JZ, Triana JF, McCay PB: Recurrent ischemia in the canine heart causes recurrent bursts of free radical production that have a cumulative effect on contractile function: a pathophysiological basis for chronic myocardial "stunning". *J Clin Invest*. 1995, 96, S.1066-1084.
28. Sun JZ, Kaur H, Halliwell B, Li XY, Bolli R: Use of aromatic hydroxylation of phenylalanine to measure production of hydroxyl radicals after myocardial ischemia in vivo: direct evidence for a pathogenic role of the hydroxyl radical in myocardial stunning. *Circ Res*. 1993, 73, S.534-549.
29. Bolli R, Jeroudi MO, Aruoma OJ, Halliwell B, Lai EK, McCay: Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial stunning is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res*. 1989, 65, S.607-622.
30. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlieb B, Braunwald E: Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning. *Circulation*. 1998, 97, S.1848-1867.
31. O'Neill PG, Charlat ML, Michael LH, Roberts R, Bolli R: Influence of neutrophil depletion on myocardial function and flow after reversible ischemia. *Am J Physiol*. 1989, 256, S.341-351.
32. Bolli R: Role of neutrophils in myocardial stunning after brief ischemia: the end

- of a six-year-old-controversy (1987-1993). *Cardiovasc Res.* 1993, 27, S.728-730.
33. Sun JZ, Tang XL, Park SW, Qiu Y, Turrens JF, Bolli R: Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest.* 1996, 97, S.562-576.
34. Kaneko J, Beamish H, Dhalla NS: Depression of heart sarcolemmal Ca²⁺-pump activity by oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1989, 256, S.368-374.
35. Kim S, Akera T: O₂ free radicals: cause of ischemia reperfusion injury to cardiac Na⁺-K⁺ATPase. *Am J Physiol.* 1987, 252, S.252-257.
36. Reeves JP, Bailey CA, Hale CC: Redox modification of sodium-calcium exchange activity in cardiac sarcolemmal vesicles. *J Biol Chem.* 1986, 261, S.4948-4955.
37. Gao WD, Liu Y, Marban E: Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle: implications for the mechanism of stunned myocardium. *Circulation.* 1996, 94, S.2597-2604.
38. Gao W, Atar D, Liu Y, Perez MT, Murphy G, Marban E: Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res.* 1997, 80, S.393-399.
39. Kusuoka H, Koretsune Y, Chacko VP, Weisfeld ML, Marban E: Excitation-contraction coupling in postischemic myocardium: does failure of activator Ca²⁺ transients underlie stunning?. *Circ Res.* 1990, 66, S.1268-1276.
40. Diamond GA, Forrester JS, De Luz PL, Wyatt HL, Swan HJC:

Postextrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation.
Am Heart J. 1978, 95, S.204-209.

41. Rahimtoola SH: Coronary bypass surgery for chronic angina-1981. Circulation. 1982, 65, S.225-241.
42. Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. Am Heart J. 1989, 117, S.211-221.
43. Chen C, Chen L, Fallon JT, Ma L, Li L, Bow L, Knibbs D, McKay R, Gillam LD, Waters DD: Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion. A pig model of myocardial hibernation. Circulation. 1996, 94, S.507-516.
44. Arai AE, Grauer SE, Anselone CG, Pantley GA, Bristow JD: Metabolic adaption to a gradual reduction in myocardial blood flow. Circulation. 1995, 92, S.244-252.
45. Heusch G, Ferrari R, Hearse DJ, Ruigrok TJC, Schulz R: "Myocardial Hibernation": questions and controversies. Cardiovasc Res. 1997, 36, S.301-309.
46. Chiariello M, Perrone-Filardi P, Ambrosio G: Hibernating and Stunned Myocardium. Cardioscience. 1993, 4, S.63-68.
47. Bakker A, Thone F, Borgers M, Jacob W: Contact sites between the inner and outer mitochondrial membranes in stunned versus hibernating myocardium. Cardiovasc Pathol. 1995, 4, S.195-202.
48. Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma J, Scheys I, Nuyts J, Mortelmans L, Flameng W: Only hibernating myocardium invariably shows early recovery

after coronary revascularization. *Circulation*. 1996, *94*, S.308-315.

49. Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990, *81*, S.1161-1172.
50. Chen C, Ma L, Dyckman w, Santos F, Lai T, Gillam L, Waters DD: Left ventricular remodeling in myocardial hibernation. *Circulation*. 1997, *96(suppl II)*, S.46-50.
51. Bonow RO: Identification of viable myocardium. *Circulation*. 1996, *94*, S.2674-2680.
52. Dilsizian V, Bornow RO: Current diagnostic technique of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation*. 1993, *87*, S.1-20.
53. Medrano R, Lowry RW, Young D, Weilbaecher DG, Michael LH, Afridi I, He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS: Assessment of myocardial viability with ^{99m}Tc sestamibi pathological study. *Circulation*. 1996, *94*, S.1010-1017.
54. Qureshi U, Nagueh SF, Afridi I, Vaduganathan A, Blaustein A, Verani MS, Winters WL, Zoghbi WA, : Dobutamine echocardiography and quantitative rest-redistribution ²⁰¹Tl tomography in myocardial hibernation. Relation of contractile reserve to ²⁰¹Tl uptake and comparative prediction of recovery function. *Circulation*. 1997, *95*, S.626-635.
55. Chen C, Li L, Chen JV, Preda MH, Chen MH, Fallon ST, Weyman AE, Waters D, Gillam L: Incremental doses of dobutamine induce a biphasic response in dysfunctional left ventricular regions subtending coronary stenoses.

Circulation. 1995, 92, S.756-766.

56. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, Fioretti PM, Van Lingen A, Reijs EM, Boersma E, Teule GJJ, Visser CA: Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201SPECT, thallium 201 stress reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1996, 28, S.558-564.
57. Afridi I, Qureshi U, Kopelen HA, Winters WL, Zoghbi WA: Serial changes in response of hibernating myocardium to inotropic stimulation after revascularization: a dobutamine echocardiographic study. J Am Coll Cardiol. 1997, 30, S.1233-1240.
58. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Horst M, de Vivie ER, Schicha H, Erdmann E, Sechtem U: Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. J Am Coll Cardiol. 1996, 28, S.60-69.
59. Pagano D, Bonser GA, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG: Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischaemic heart failure. Heart. 1998, 79, S.281-288.
60. Armbrecht JJ, Schelbert HR: Myokardischämie und klinische Anwendung der Positronenemissionstomographie. Der Nuklearmediziner. 1989, 12, S.93-107.

61. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke F, Bonow RO, Judd RM: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000, **343**, S.1445-1453.
62. Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldmann MS, Trout RG, Banka VS: Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with postcoronary bypass ventriculography. *Circulation.* 1974, **50**, S.108-113.
63. Shearn DC, Brent BN: Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Med.* 1986, **80**, S.405-411.
64. Freeman AP, Walsh WF, Giles RW, Choy D, Newman DC, Horton DA: Early and long term results of coronary artery bypass grafting with severely depressed left ventricular performance. *Am J Cardiol.* 1984, **54**, S.749-759.
65. Dreyfus G, Duboc D, Blasco a, Vigoni F, Dubois C, Brodaty D, de Lendecker P, Bachet J, Goudot B, Guilmet D : Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: Benefits of coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1994, **57**, S.1402-1408.
66. Holmes DR, Detre K, Williams DO, Kent K, King S, Yeh W, Steenkiste A: Long term outcome of patients with depressed left ventricular function undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993, **87**, S.21-29.
67. Tugtekin SM, Gulielmos V, Cichon R, Kappert U, Matschke K, Knaut M, Schüler S: Off-pump surgery for anterior vessels in patients with severe dysfunction of the left ventricle. *Ann Thorac Surg.* 2000, **70**, S.1034-1036.

68. Prifti E, Bonacchi M, Giunti G, Frati G, Proietti P, Laecche M, Salica A, Sani G, Brancaccio G: Does On-Pump/Beating - Heart Coronary Artery Bypass Grafting offer better Outcome in end-stage coronary artery Disease patients. *J Card Surg.* 2000, *15*, S.403-410.
69. Spooner TH, James CH, Rym J: A two year, three institution experience with Medtronic Octopus: systemic off-pump surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999, *68*, S.1478-1481.
70. Moshkovitz Y, Sternik L, Paz Y, Gurevitch J, Feinberg MS, Smolinsky AK, Mohr R: Primary coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass in impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 1997, *63*, S.44-47.
71. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, Jones EL, Guyton RA, Craver JM: Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 1998, *66*, S.16-32-1639.
72. Mickleborough LL, Maruyama H, Takagi Y, Mohamed S, Sun Z, Ebiszaki L: Results of Revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *circulation.* 1995, *92(Suppl II)*, S.73-79.
73. Beyersdorf F, Buckberg GD: Myocardial protection during surgical intervention. *Texas Heart Institute Journal.* 1992, *19*, S.26-40.
74. Hummel M, Warnecke H, Schüler S, Hempel B, Spiegelsberger S, Hetzer R: Therapie der terminalen Herzinsuffizienz durch Herztransplantation. *Klin Wochenschr.* 1991, *69*, S.495-505.
75. Lawrie GM, Griffin JC, Wyndham CRC: Epicardial implantation of the

automatic implantable defibrillator by left subcostal thoracotomy. *Pace*. 1984, 7, S.1370-1374.

76. Cannom DS, Winkle RA: Implantation of the automatic implantable cardioverter defibrillator (AICD): practical aspects. *Pace*. 1988, 9, S.793-809.
77. Horvath DA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, Kadipasaoglu K, Lansing A, Mannting F, March R, Mirhoseini MR, Smith C: Transmyocardial laser revascularization: Results of a multicenter trial with myocardial laser revascularization used as sole therapy for endstage coronary artery disease. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 1997, 113, S.645-654.
78. Krabatsch T, Petzina R, Hausmann H, Koster A, Hetzer R: Factors influencing results and outcome after transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2002, 73, S.1888-1892.
79. Nagueh SF, Mikati I, Weilbaecher D, Reardon MJ, Al-Zaghrini GJ, Caela D, He ZX, Letsou G, Noon G, Howell JF, Espada R, Verani MS, Zoghbi WA: Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation*. 1999, 100, S.490-496.
80. Schwarz ER, Schoendube FA, Kostin S, Schmiedtke N, Schulz G, Buell U, Messmer BJ, Morrison J, Hanrath P, Dahl J: Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1998, 31, S.1018-1026.
81. Hennessy T, Diamond P, Holligan B, O'Keane C, Hurley J, Codd M, McCarthy

- C, McCann H, Sugrue D: Correlation of myocardial histologic changes in hibernating myocardium with dobutamine stress echocardiographic findings. *Am Heart J.* 1998, *135*, S.952-959.
82. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, Espada R, Weilbaecher DG, He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS: Assessment of myocardial viability with ^{99m}Tc-Sestamibi Tomography before coronary bypass graft surgery. *Circulation.* 1997, *96*, S.2892-2898.
83. Hausmann H, Topp H, Warnecke H, Ennker J, Schiessler A, Hempel B, Schüler S, Hetzer R: Wandbewegungsanalyse der linken Herzkammer bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Ejektionsfraktion 10-30% vor und nach Koronarrevaskularisation. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 1992, *6*, S.5-10.
84. Haas F, Augustin N, Schwaiger M, Sebening F: Die Rolle der Positronenemissionstomographie (PET) in der Diagnostik bei Patienten mit KHE und stark eingeschränkter LV-Funktion. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995, *43*, S.51-56.
85. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA: Dobutamine echocardiography in myocardial hibernating: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation.* 1995, *91*, S.663-670.
86. Voller H, Nixdorff U, Flachskamp FA: Assessment of myocardial vitality with dobutamine echocardiography: current review. *Z Kardiol.* 2000, *89*, S.921-931.

87. Nixdorff U: Stress echocardiography. *Z Kardiol.* 2000, *89*, S.75-85.
88. Völler H, Flachskampf FA: *Angewandte Echokardiographie. Band 1.* Darmstadt, Steinkopff, 2000. S.35-50. 3-7985-1201-9.
89. Becher H, Tiemann K: Verbesserung der Endokardererkennung mittels modifizierter transthorakaler Echokardiographie unter Verwendung der zweiten harmonischen Schwingungen (Tissue Harmonic Imaging). *Herz.* 1998, *23*, S.467-473.
90. Hetzer R: Experimentelle und klinische Beiträge zum Thema der chirurgischen Reperfusion des ischämischen Myokardinfarktes. Band Habilitationsschrift. Medizinische Hochschule Hannover, 1979. S.10-68.
91. ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. *JACC.* 1995, *25*, S.521-547.
92. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HAT, van Train KF, Berman DS: Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 1995, *36*, S.2138-2147.
93. Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols KJ, DePuey G, Pettigrew RI, Garcia EV: Left ventricular function and perfusion from gated SPECT images:an integrated method. *J Nucl Med.* 1999, *40*, S.650-659.
94. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimble LW, Ragosta M: Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation.* 1997, *96*, S.793-800.
95. Lauerma K, Niemi P, Hänninen H, Janatuinen T, Voipio-Pulkki LM, Knuuti J,

- Toivonen L, Mäkela T, Mäkijärvi MA, Aronen HJ: Multimodality MR Imaging Assessment of myocardial viability: Combination of first pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with FDG PET-Initial Experience. *Radiology*. 2000, 217, S.729-736.
96. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL: Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1991, 83, S.26-37.
97. Maess AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, de Werf F, Ausma JJ, Sergeant P, Mortelmans LA: Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. *J Am Coll Cardiol*. 1997, 98, S.62-68.
98. Klein C, Nekolla SG, Bengel F, Momose M, Sammer A, Haas f, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M: Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002, 105, S.162-167.
99. Dodge HT, Sheehan FH, Stewart DK: Estimation of ventricular volume, fractional ejected volumes, stroke volume, and quantitation of regurgitant flow. Hrsg.: Just H, Heintzen PH: *Angiography*. Band 1. 1. Berlin, Springer, 1986. S.99-128. 3-540-16562-2.
100. Wehr M: *Praktische Elektrokardiographie und Elektrophysiologie des Herzens*. Band 1. 2.Auflage.. Stuttgart/Jena, Gustav Fischer, 1994. S.23-73. 3-437-00768-8.
101. Jamieson SW: Aortocoronary saphenous vein bypass grafting. Hrsg.: Dudley

- H, Carter D: Operative Surgery. Band Cardiac Surgery. 4th edition. St.Louis/London, Mosby & Butterworths, 1986. S.454-471. 0-407-00651.
102. Lytle BW, Loop FD: Internal mammary artery to coronary artery bypass grafting. Hrsg.: Dudley H, Carter D: Operative Surgery. Band Cardiac Surgery. 4th edition. St.Louis/London, Mosby & Butterworths, 1986. S.471-481. 0-407-00651.
103. Larsen R: Anästhesie. Band 1. 2.Auflage. München, Urban & Schwarzenberg, 1987. S.552-598. 3-541-11002-3.
104. Hausmann H, Photiadis J, Hetzer R: Blood flow in the internal mammary artery after the administration of papaverine during coronary artery bypass grafting. Tex Heart Inst J. 1996, 23, S.279-283.
105. Caesar R: Pathologie des Herzens. Hrsg.: Remmele W: Ischämische Herzkrankheit. Band 1. Berlin, Springer, 1998. S.177ff.. 34-56-0007.
106. Hausmann H, Merker HJ, Hetzer R: Pressure controlled preparation of the saphenous vein with papaverine for aortocoronary venous bypass. J Card Surg. 1996, 11, S.155-162.
107. Griebenow R, Kaufmann W: Herzinsuffizienz. Hrsg.: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD: Lehrbuch der Inneren Medizin. Band 1. 2.Auflage.. Stuttgart/New York, Thieme Verlag, 1987. S.2-11. 3-13-624302-1.
108. Campeau L: Grading of angina pectoris. Circulation. 1976, 54, S.522-531.
109. Hausmann H, Potapov EV, Loebe M, Koster A, Siniawski H, Lenßen K, Hetzer R: Prognosestellung nach Implantation der intraaortalen

- Ballonpumpe in der Herzchirurgie. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir.* 1999, *13*, S.249-254.
110. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, Kukucka M, Sodian R, Kuppe H, Hetzer R: Prognosis after implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation.* 2002, *106*, I-203-206.
111. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Siniawski H, Kukucka M, Loebe M, Krabatsch T, Sodian R, Yeter R, Kuppe H, Hetzer R: Predictors of Survival 1 hour after implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery. *J Card Surg.* 2001, *16*, S.72-77.
112. Meessen H, Poche R: Pathomorphologie des Myokard. Hrsg.: Bargmann W, Doerr W: *Das Herz des Menschen.* Band 2. 1.Auflage. Stuttgart, Thieme, 1963. S.704-705.
113. Elsässer A, Schaper J: Hibernating myocardium: adaption or regeneration? . *Basic Res Cardiol.* 1995, *90*, S.47-48.
114. Hausmann H, Siniawski H, Meyer R, Amthauer H, Gutberlet M, Felix R, Sodian R, Krabatsch T, Koster A, Kukucka M, Kuppe H, Hetzer R: Koronarbypassoperation bei hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion. *Dtsch med Wochenschr.* 2002, *127*, S.2503-2507.
115. Kaltenbach M, Spahn F: Coronarographic nomenclature and typology of human coronary arteries. *Z Kardiol.* 1975, *64(3)*, S.193-202.
116. Cary NC: *SAS User`s Guide. Statistics and Basics.* Band I. 5th Edition. New York, SAS Institute INC, 1985. S.956-1012.

117. Snedecor GW, Cochran WG: Statistical Methods. Band I. 8th Edition. Des Moines, Iowa State University Press, 1989.
118. Agresti A: Categorical Data Analysis. Band I. New York, John Wiley&Sons, 1990.
119. Ausma J, van Eys GJ, Broers JL, Thone F, Flameng W, Ramaekers FC, Borgers M: Nuclear lamin expression in chronic hibernation myocardium in man. *J Mol Cell Cardiol* . 1996, 28, S.1297-305.
120. Ausma J, Furst D, Thone F, Shivalkar B, Flameng w, Weber K, Ramaekers F, Borgers M: Molecular changes of titin ventricular dysfunction as a result of chronic hibernation. *J Mol Cell Cardiol*. 1995, 27, S.1203-12.
121. Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, Althoefer C, Grohmann B, Schoendube F, Sheehan FH, Uebis R, Buell U, Messmer BJ, Schaper W, Hanrath P: Myocyte degeneration and cell death in hibernation human myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1996, 27, S.1577-85.
122. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, Bol a, Melin JA: Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted colateral-dependent myocardium. *Circulation*. 1993, 87, S.1513-23.
123. Gunning MG, Chua TP, Harrington D, Knight CJ, Burmann E, Pennell DJ, Pepper J, Fox K, Underwood SR: Hibernating myocardium:clinical and functional response to revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997, 11, S.1105-12.
124. Heusch G, Schulz R: The biology of myocardial hibernation. *Trends*

Cardiovasc Med. 2000, 10, S.108-14.

125. Borgers M, Ausma J: Structural aspects of the chronic hibernating myocardium in man. *Basic Res Cardiol.* 1995, 90, S.44-6.
126. Van Meter CH, Smart FW, Ventura HO, Stapelton DD, Cassidy C, deGruiter H, Ochsner JL: High-risk surgery as an alternative to transplantation. *Texas Heart Institute Journal.* 1994, 21, S.302-304.
127. Olsen PS, Kassies E, Niebuhr-Jørgensen U: Coronary artery bypass surgery in patients with severe leftventricular dysfunction. *Thorac cardiovasc Surgeon.* 1993, 41, S.118-120.
128. Gummert JF, Barten MJ, Hans C, Kluge M, Doll N, Walther T, Hentschel B, Schmitt DV, Mohr FW, Diegeler A: Mediastinitis and Cardiac Surgery-an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardio Surg.* 2002, 50, S.87-91.
129. Klinge R: *Das Elektrokardiogramm.* 5.. Stuttgart, Thieme-Verlag, 1987. S.217-270. 3-13-554005-7.
130. Leonhard H: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.* Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie. Band 3. 6.. Stuttgart, Thieme-Verlag, 1981. S.4-71. 3133715062.
131. Gheorghiade M, Bonow RO: Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation.* 1998, 97, S.282-9.
132. Schulz r, Heusch G: Hibernating myocardium. *Circulation.* 2000, 84, S.587-94.
133. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Nagueh SF, Shimoni S, Verani MS, Keng F,

- Reardon MJ, Letsou GV, Howell JF, Zoghbi WA: Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: a possible mechanism of depressed myocardial function. *Circulation*. 2000, *102*, S.2599-606.
134. Bartling B, Hoffmann J, Holtz J, Schulz R, Heusch G, Darmer D: Quantification of cardioprotective gene expression in porcine short-term hibernating myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 1999, *31*, S.147-58.
135. Abbate B, Melfi R, Patti G, Baldi F, D'Àmbrosio A, Manzoli a, Baldi A, Di sciasio G: Apoptosis in recent myocardial infarction. *Clin Ter* . 2000, *151*, S.247-51.
136. Abbate a, Biondi-Zoccai GG, Baldi A: Pathophysiologic role of myocardial apoptosis in post-infarction left ventricular remodeling. *J Cell Physiol*. 2002, *193*, S.145-53.
137. Gunning MG, Kaprielian RR, Pepper J, Pennell DJ, Sheppard MN, Severs NJ, Fox KM, Underwood SR: The histology of viable and hibernating myocardium in relation to imaging characteristics.. *J Am Coll Cardiol*. 2002, *39*, S.428-35.
138. Reinhardt D, Sigusch HH, Hensse J, Tyagi SC, Korfer R, Figulla HR: Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart*. 2002, *88*, S.525-30.
139. Schimke I, Lutsch G, Schernes U, Kruse I, Dubel HP, Pregla R, Hummel M,

- Meyer R, Stahl J: Increased level of HSP27 but not of HSP72 in human heart allografts in relation to acute rejection. *Transplantation*. 2000, *70*, S.1694-7.
140. Jayakumar J, Suzuki K, Sammut IA, Smolenski RT, Khan M, Latif N, Abunasra H, Murtuza B, Amrani M, Yacoub MH: Heat shock protein 70 gene transfection protects mitochondrial and ventricular function against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2001, *104*, S.I303-7.
141. Akcetin Z, Pregla R, Darmer D, Heynemann H, Haerting J, Bromme HJ, Holtz J: During ischemia reperfusion in rat kidneys, heat shock response is not regulated by expressional changes of heat shock factor 1. *Transpl Int*. 2000, *13*, S.297-302.
142. Akcetin Z, Pregla R, Darmer D, Heynemann H, Haerting J, Bromme HJ, Holtz J: Differential expression of heat shock proteins 70-1 and 70-2 mRNA after ischemia-reperfusion injury of rat kidney. *Urol Res*. 1999, *27*, S.306-11.
143. Fallavollita JA, Jacob S, Young RF, Canty JM jr.: Regional alterations in SR Ca(2+)-ATPase, phospholamban, and HSP-70 expression in chronic hibernating myocardium. *Am J Physiol*. 1999, *277*, S.H1418-28.
144. Molkenin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, Grant SR, Olsen EN: A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell*. 1998, *93*, S.215-228.
145. Baumgarten G, Knuefermann P, Mann DL: Cytokines as emerging targets in the treatment of heartfailure . *Trends Cardiovasc Med*. 2000, *10*, S.216-23.
146. Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT, Sammut IA, Suzuki N, Kaneda Y,

Yacoub MH: Overexpression of Interleukin 1 receptor antagonist provides cardioprotection against ischemia-reperfusion injury associated with reduction in apoptosis. *Circulation*. 2001, *104*, S.1308-13.

147. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi C, Crisci T, Salvatore M, Chiariello M: Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. *Circulation*. 1996, *94*, S.2712-2719.
148. Vanoverschelde JLJ, Gerber BL, Hondt AM, De Kock M, Dion r, Wijns W, Melin JA: Preoperative selection of patients with severely impaired left ventricular function for coronary revascularization. *Circulation*. 1995, *92*, S.II-37-II-44.
149. Bullock J, Boyle J, Wang M, Ajello RR: *Physiology*. 1. New York, John Wiley&Sons, 1984. S.93-137. 047109627-X.
150. Cheirif J, Meza M, Murgu JP: Dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography. *Tex Heart Inst J*. 1995, *22*, S.33-9.
151. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel IK, Katsiyannis PT: Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine: implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1995, *91*, S.990-998.
152. Medrano R, Lowry RW, Young W, Weilbraecher DG, Lloyd M, Afridi I, He ZX, Mahmarian JJ, Verani M: Assessment of myocardial viability with Tc Sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. *Circulation*. 94,

1996, S.1010-1017.

153. Tillisch J, Brunken R, Marshall R: Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med . 1986, 314, S.884-8.
154. Nagel E, Klein C, Schneider U, Frantz E, Ellmer a, Bocksch W, Dreysse S, Fleck E: Einfluß der Bildqualität auf die Genauigkeit der nichtinvasiven Ischämiediagnostik mit der Dobutamin-Streßmagnetresonanztomographie im Vergleich zur Dobutamin-Streßechokardiographie. Z Kardiol. 1999, 88, S.622-30.
155. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ: Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. Lancet. 2001, 357, S.21-28.
156. Nagueh SF, Vaduganathan P, Ali N, Blaustein A, Verani MS, Winters WL, Zoghbi WA: Identification of hibernating myocardium:Comparative accuracy of myocardial contrast echocardiography, rest-redistribution thallium-201 tomography and dobutamine echocardiography. JACC. 1997, 29, S.985-93.
157. Leoncini M, Sciagra R, Bellandi F, Maioli M, Sestini S, Marcucci G, Coppola A, Frascarelli F, Mennuti A, Dabizzi RP: Low-dose dobutamin nitrate-enhanced technetium99m sestamibi gated SPECT versus low-dose dobutamine echocardiography for detecting reversible dysfunction in ischemic cardiomyopathy. J Nucl Cardiol. 2002, 9(4), S.402-6.
158. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, Erdmann E: Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile

recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1998, 31, S.1040-8.

159. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Quinones MA, Espada R, Letsou GV, Lawrie GM, Winters WL, Reardon MJ, Zoghbi WA: Microvascular structural correlates of myocardial contrast echocardiography in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the assessment of myocardial hibernation. *Circulation.* 2002, 106(8), S.950-6.
160. Frangogiannis NG, Shimoni S, Chang SM, Ren G, Dewald O, Gersch C, Shan K, Aggeli C, Reardon M, Letsou GV, Espada R, Ramchandani M, Entman ML, Zoghbi WA: Active interstitial remodeling: an important process in the hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2002, 39(9), S.1468-74.
161. Iskander S, Iskandrian AE: Prognostic utility of myocardial viability assessment. *Am J Cardiol.* 1999, 83, S.696-702.
162. Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE: Development of short-term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation.* 1993, 88, S.684-95.
163. Muckenthaler M, Preiss T: Mechanismen der Translationskontrolle in Eukaryonten. Hrsg.: Ganten D, Ruckpaul K: *Grundlage der Molekularen Medizin.* Band 1. 2. Berlin, Springer Verlag, 2003. S.152-180. 354043207-8.

7 Zusammenfassung

Faktoren, die die funktionelle Erholung von „Hibernating Myocardium“ beeinflussen, werden gegenwärtig untersucht. Von März 2000 bis März 2003 wurden 41 Patienten mit KHK und einer Ejektionsfraktion $\leq 30\%$, die eine chirurgische Koronarrevaskularisation erhielten, untersucht. Präoperativ wurde eine transösophageale Echokardiographie, eine Myokardszintigraphie und eine Magnetresonanztomographie mit und ohne Dobutamin-Stressbelastung durchgeführt. Mit diesen Untersuchungen wurde „Hibernating Myocardium“ („Area of Interest“) identifiziert und intraoperativ in diesen Arealen eine linksventrikuläre Myokardbiopsie vor Anlage der Bypässe entnommen. Die Operationsletalität betrug 2,4%. 37 Patienten konnten nach 6 Monaten nachuntersucht werden. Es wurden die gleichen Untersuchungen zur Myokardfunktionsdiagnostik durchgeführt, die auch präoperativ vorgenommen worden waren. 23 Patienten zeigten in der Echokardiographie eine Steigerung der linkventrikulären Ejektionsfraktion von $\geq 5\%$ (Gruppe I). Bei 14 Patienten war eine solche Steigerung nicht zu beobachten (Gruppe II). Im Gegensatz zu den Messungen in der Gruppe II wurde während der präoperativen Stress-Echokardiographie in der Gruppe I eine signifikante Wanddickenzunahme in der „Area of Interest“ gemessen. Ausserdem war die Ausdehnung des „Hyperenhancement“ in der präoperativen Magnetresonanztomographie in Gruppe I signifikant geringer als in der Gruppe II. Patienten deren „Area of Interest“ im Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior lag, zeigten häufiger eine globale Verbesserung der linkventrikulären Funktion 6 Monate postoperativ, als Patienten deren „Area of Interest“ in der Seiten- oder Hinterwand lagen. Die Biopsien zeigten wesentlich stärkere Hypertrophien der Myokardzellen in Gruppe I als in Gruppe II. Pro-

apoptotische Gene wie BAK oder BAX waren in beiden Gruppen gegenüber normalem Myokard geringer expremiert. In der Gruppe II war das anti-apoptotische Gen BCL-XL signifikant höher expremiert als in Gruppe I.

Die Untersuchungen zeigen, dass mit Hilfe der Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie sich die funktionelle Erholung von „Hibernating Myocardium“ nach Koronarrevaskularisation vorhersagen lässt. Eine genetische „Triggerung“ dieser Erholung scheint nach diesen Untersuchungen vorhanden zu sein.