

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. R. Leyh

**Auswirkung unterschiedlicher Venenentnahmetechniken bei aorto-coronaren
Bypass-Operationen auf die Integrität des Endothelzellverbandes**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Harald Wolfgang Huber
aus Würzburg

Würzburg, 2014



Referent: Prof. Dr. med. R. Leyh
Korreferent: PD. Dr. med. U. Lorenz
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2015

Der Promovend ist Arzt

Gewidmet

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1.	Einleitung und Problemstellung	
1.1	Einleitung	1
1.1.1	Koronare Herzkrankheit (KHK)	1
1.1.2	Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit	3
1.1.3	Therapie der Koronaren Herzkrankheit	4
1.2	Bypassoperation bei koronarer Herzkrankheit	5
1.3	Techniken der Venenentnahme und Konservierung der Venen	5
1.4	Endothel	6
1.5	Fragestellung	8
2.	Material und Methodik	10
2.1	Patienten	10
2.2	Versuchsablauf	10
2.3	Venenentnahmetechniken	11
2.4	Präparation und Fixierung der Venenpräparate	13
2.5	Mikroskopische Untersuchung	13
2.6	Statistik	14
3.	Ergebnisse	15
3.1	Klinische Parameter	15
3.2	Lichtmikroskopische Untersuchungsergebnisse	20
3.3	Zeitliche Meßdaten	27
4.	Diskussion	31
5.	Zusammenfassung	34
6.	Literaturverzeichnis	36
7.	Anhang	45

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACT	Activated Clotting Time
BMI	Body Mass Index [= Gewicht[kg]/Größe[m] ²]
°C	Grad Celsius
cm	Centimeter
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IE	Internationale Einheiten
KHK	Koronare Herzkrankheit
kg	Kilogramm
m	Meter
mm	Millimeter
min	Minuten
ml	Milliliter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Percutane Transluminale Coronare Angioplastie
PCI	Percutane Coronar-Intervention
sec	Sekunden
SYNTAX-Studie	Synergie between PCI with Taxus and Cardiac Surgery
Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolett

Einleitung

1.1 Einleitung

1.1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Erkrankungen des Kreislaufsystems stellen als so genannte Zivilisationserkrankung in Deutschland, wie in allen westlichen Industrieländern, die häufigste Todesursache dar[Schmailzl4]. Hierbei ist die koronare Herzerkrankung (KHK) führend. Die KHK führt durch stenosierende Veränderungen der Herzkranzgefäße (Koronararterien) zur Koronarinsuffizienz. Als Folge entsteht ein Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf des Myokards und dem Angebot durch die arterielle Blutversorgung. Das klinische Leitsymptom der akuten Koronarinsuffizienz ist die Angina pectoris.

Nicht immer muß es hierbei zu Symptomen wie der Angina pectoris kommen. Einengungen unter 50% des Gefäßinnendurchmessers verlaufen in der Regel beschwerdefrei. Erst höhergradige Einengungen führen typischerweise zu Angina pectoris mit oder ohne Ausstrahlung oder zu uncharakteristischen Symptomen. Eine funktionelle Klassifizierung der Angina pectoris wurde durch die Canadian Cardiovascular Society, CSS vorgenommen und in die Stadien I bis IV unterteilt. Eine ähnliche Stadieneinteilung für die Herzinsuffizienz erfolgte durch die New York Heart Association (NYHA):

Stadium I	Keine Beschwerden bei normaler körperlicher Belastungsfähigkeit
Stadium II	Beschwerden bei stärkerer Belastung
Stadium III	Beschwerden bei geringer Belastung
Stadium IV	Beschwerden in Ruhe

Anfänglich treten Beschwerden unter körperlicher Belastung und bei psychischem Stress auf. Infolge einer gesteigerten Leistung benötigt der Herzmuskel mehr Blut und somit mehr Sauerstoff als die erkrankten Herzkranzgefäße liefern können. Mit Stenoseprogredienz treten Beschwerden in Ruhe auf. Allerdings können bei Patienten mit einer diabetischen Neuropathie die Beschwerden auch gänzlich fehlen. Hier können unter Umständen erst Anzeichen einer Herzschwäche auf eine KHK hindeuten. Bei Männern wird nicht selten ein akuter Myokardinfarkt als Manifestation der KHK beobachtet.

Einleitung

Beim spontanen vollständigen Verschluss einer Koronararterie droht ein Myocardinfarkt [48]. Falls nicht umgehend eine Rekanalisation des erkrankten Gefäßes erreichbar ist, droht myocardiale Ischämie und Nekrose. Beträgt bei einer koronaren Eingefäßerkrankung die jährliche Mortalität 3 bis 4 %, so ist sie bei der Dreigefäßerkrankung mit 10 bis 13 % signifikant höher. Eine Hauptstammstenose der linken Kranzarterie steig die Mortalität bis auf 30%. Das Risiko für eine KHK verhält sich zwischen Männern und Frauen 2 bis 3 zu 1.

Bezüglich der Pathogenese wird zwischen einer Makro- und einer Mikroangiopathie unterschieden. Im Rahmen der KHK liegt der Anteil der Makroangiopathie bei 90%. Es handelt sich hierbei um eine stenosierende Arteriosklerose der großen epicardialen Herzkranzgefäße. Die Stenosen entstehen durch Atherome oder Plaques. Für deren Entstehung sind mehrere Risikofaktoren verantwortlich (Tabelle 1). Das Aufbrechen eines langsam gewachsenen atheromatösen Plaques, die Plaqueruptur, kann durch Thrombenbildung zu einem akuten Gefäßverschluss führen und somit einen akuten Herzinfarkt hervorrufen [48].

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wesentlichen Risikofaktoren der KHK:

Unbeeinflussbare Faktoren	Beeinflussbare Faktoren	Beeinflussbare Faktoren
	1.Ordnung	2. Ordnung
Familiäre Disposition	Fettstoffwechselstörung	Übergewicht
Alter	Hyperfibrinogenämie	Bewegungsmangel
Männliches Geschlecht	Zigarettenrauchen	Emotionaler Stress
	Arterielle Hypertonie	Depression
	Diabetes mellitus	Hyperuricämie

Tabl. 1: Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit, nach [27]

Bei der Mikroangiopathie (Small Vessel Disease) der intramuralen kleinen Koronargefäße stehen ursächlich die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und Vasculitiden im Vordergrund. Angiographisch sind in den großen Koronargefäßen keine Stenosen nachweisbar.

Einleitung

1.1.2 Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit

Die Anamnese typischer Angina-pectoris-Anfälle macht die Diagnose einer KHK wahrscheinlich. Ihr Fehlen schließt eine KHK jedoch nicht aus, da mehr als 50% aller Ischämien beschwerdefrei verlaufen [48,49].

Auch bei einer schweren KHK zeigt das Ruhe-EKG in nur in 50% der Fälle pathologische ST-Streckenveränderungen. Auch ein laborchemisch nachgewiesener Infarkt kann ohne EKG-Veränderungen verlaufen.

In einem Belastungs-EKG sind für eine Myokardischämie spezifische und unspezifische Veränderungen der ST-Strecke sowie Rhythmusstörungen typisch. Aber auch hier ist bei KHK ein unauffälliger Befund möglich.

Im Rahmen einer Belastungsechocardiographie lassen sich infolge einer belastungsinduzierten Myocardischämie systolische Wandbewegungsstörungen nachweisen. Sensitivität und Spezifität liegen hier bei 90%.

Radiologisch können sich die Auswirkungen einer ischämiebedingten Herzinsuffizienz zeigen. So sind im herkömmlichen Röntgenbild des Thorax Pleuraergüsse und eine vergrößerte Herzsilhouette nachweisbar. [49].

Unter gewissen Gesichtspunkten, zum Beispiel zur Differenzierung zwischen Narben nach einem Infarkt und ischämischen Arealen stehen nuklearmedizinische Methoden zur Verfügung. Hier stehen die Myokardperfusionsszintigraphie, die Radionuklidventrikulographie (RNV), die Single-Photonen-Emissionstomographie (SPECT) und die Positronenemissionstomographie (PET) zur Verfügung. Die Elektronenstrahltomographie erlaubt die Beurteilung größerer Koronararterien. Mit der Verfeinerung radiologischer Techniken werden wahrscheinlich auch die Computertomographie (Cine-CT) und die Magnetresonanztomographie in Zukunft ihren Beitrag leisten. Mittels MRT und PET besteht die Möglichkeit zur Funktionsdiagnostik und Analyse des Myocardstoffwechsels. [27, 46]

Seit ihrer Einführung hat sich die Coronarangiographie (Linksherzkatheter-Untersuchung) hat sie sich zum Goldstandard in der Diagnostik der KHK etabliert. [47] Hierbei wird in Seldinger-Technik ein Katheter, meist über die Leiste (Arteria femoralis: Judkins-Technik) seltener über den Arm (Arteria brachialis: Sones-Technik), in die Aorta vorgeschoben. Mittels Kontrastmittel lassen sich dann die Herzkranzgefäße an ihrem Abgang in Höhe der Aortenwurzel unter Durchleuchtung darstellen. Im Jahre 2003 wurden in Deutschland an insgesamt 535 Linksherzkatheter-Messplätzen für

Einleitung

Erwachsene 655 512 Untersuchungen durchgeführt. Das entspricht einer Zunahme von 1,4% im Vergleich zum Vorjahr. [47].

Die Koronarangiographie verbindet die Diagnostik mit der Möglichkeit zur interventionellen Therapie. So kann im Falle eines akuten Infarktes in der selben Angiographie-Sitzung eine diagnostizierte Stenose direkt durch Angioplastie und ggf. durch Implantation einer Gefäßbrücke, dem sog. Stent behandelt werden.

1.1.3 Therapie der Koronaren Herzkrankheit

Für die Behandlung der KHK stehen drei grundsätzliche Wege zur Verfügung, die je nach Ausprägung der Erkrankung und Zustand des Patienten beliebig kombinierbar sind. Kausal steht die Elimination der Tabelle 1 genannten Risikofaktoren einer Arteriosklerose im Vordergrund.

Konservativ kommen für eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie Nitrate, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Beta-Rezeptor-Blocker, Calciumantagonisten und CSE-Hemmer in Frage. Interventionell besteht die Möglichkeit im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine percutane transluminale Angioplastie (PTCA) mit oder ohne einer Stenteninlage durchzuführen. Der Einsatz eines Gefäß-Stents (zum Teil Drug diluting Stents) kann bei rigiden oder elastischen Stenosen und Dissektionen zur Stabilisation führen. Optische Fasern von 50 µm können durch Abgabe von Laserenergie eine direkte Abtragung von atherosklerotischer Plaques ermöglichen. Auch bei einer mechanischen Atherektomie wird im Gegensatz zur Ballonangioplastie das Plaquematerial nicht umverteilt, sondern eliminiert. Verschiedene Katheterdesigns wurden hierzu entwickelt: seitlich schneidend (direktional), thrombendiv (extrahierend), und abrasiv (rotierend).

Wenn höhergradige Stenosierungen für eine PTCA nicht geeignet sind oder Stenosen des Hauptstammes der linken Kranzarterie oder an der Bifurkation vorn Ramus interventricularis anterior und Ramus circumflexus vorliegen, dann ist eine operative Revascularisation im Sinne einer Herzbypassoperation indiziert. [47]

Die SYNTAX-Studie zeigt, dass langfristig eine deutlich höhere Überlebensrate und eine bessere Lebensqualität nach einer Bypass-Operation bei einer 3-Gefäß-Erkrankung mit Hauptstammstenose und Diabetes mellitus gegenüber einer PCI bestehen. [39, 54]

Einleitung

1.2 Bypassoperation bei koronarer Herzkrankheit

Die Bypassoperation (Koronarrevaskularisation) ist die weltweit am häufigsten durchgeführte Operation am Herzen. Patienten mit einer koronaren Zwei- und Drei-Gefäßerkrankung und gelegentlich einer komplexen Ein-Gefäßerkrankung profitieren von einem derartigen Eingriff. Die Operationen erfolgen mit oder ohne Einsatz einer Herz-Lungenmaschine. Im Prinzip erfolgt eine Überbrückung der Koronarstenose durch ein anderes Gefäß. In Deutschland wurden 2001 laut Herzbericht fast 90.000 Bypass- und Herzklappenoperationen vorgenommen. [10]

Obwohl die Zahl der verwendeten Arteriengrafts (Arteria thoracica interna (früher: Arteria mammaria), Arteria radialis und sehr selten auch die Arteria gastroepiploica, Arteria epigastrica inferior) stetig wächst, ist die Verwendung von Venen insbesondere der Vena saphena magna aber auch der Vena saphena parva nach wie vor etabliert. Möglich, aber höchst selten ist ferner der Einsatz autogener modifizierter Venentransplantate.

Es ist bekannt, dass die als Bypass eingesetzten Venen, durch Anschluss an das arterielle System deutliche histologisch nachweisbare Veränderungen erfahren. Diese reichen von Endothelschädigungen mit fibröser Verdickung der Intima und Fetteinlagerung bis zu Fibrose der Tunica media und Tunica adventitia und Nekrose [18, 25]. Ursächlich für eine fibröse Intimaproliferation könnte als Stimulus für eine Fibroblastenaktivierung die Fibrinablagerung im Rahmen des operativen Traumas sein. [53] Die Folge ist eine relativ hohe Stenosierungsrate bis hin zum funktionellen Verlust des Venengrafts [29]. So stenosieren im ersten Jahr deutlich mehr Venen als Arterien (13% gegenüber 6%). Insbesondere eine initiale Schädigung des Endothelzellverbandes und der Media der Venen während der Entnahme und Lagerung bis zur Implantation könnte hierbei eine große Rolle spielen. Nach einer Endothelzellschädigung kommt es über den Ausfall mehrerer Mediatoren zur Aktivierung von Thrombozyten und zur Intimahyperplasie schließlich zu einer Stenose. [26, 42]

1.3 Techniken der Venenentnahme und Konservierung der Venen

Nebst einer konventionellen Technik mit Eröffnung des Beines entlang der Vena saphena magna haben sich auch minimal-invasive und endoskopische Techniken etabliert. Hierzu stehen verschiedene Systeme für eine tunnelförmige Präparation zur Verfügung. Als Indikation für diese aufwendigere Operationsmethode wird nebst eines

Einleitung

kosmetischen Ergebnisses vor allem die Reduktion von postoperativem Schmerz und Wundheilungsstörungen gesehen. Das Risiko hierfür ist bei Patienten mit Hauterkrankungen, ödematösen und adipösen Beinen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, chronisch venöser Insuffizienz und Diabetes mellitus erhöht. Gerade diese Nebendiagnosen finden sich in erhöhtem Maße bei KHK-Patienten. [4, 5, 6, 7, 9, 12, 41]

Bei der konventionellen Venenentnahme wird die Haut oberhalb des Malleolus medialis eröffnet. Der Schnitt wird entlang der Vena saphena magna an der hinteren Tibiakante fortgeführt. Nach Durchtrennung des subcutanen Fettgewebes sowie das die Vene umgebenden Bindegewebes werden unter Schonung des begleitenden Nervs die Venenabgänge doppelt ligiert und durchtrennt. Nach Freilegung der erforderlichen Graflänge erfolgt eine proximale und distale Ligatur der Vene, gefolgt von der Entnahme. Am distalen Ende wird zur Spülung der Vene eine Kanüle eingebracht und fixiert. Bis zu ihrer Verwendung als Bypassgefäß wird die entnommene Vene in unserer Klinik in heparinierter Lösung bzw. Patientenblut gelagert.

Bei der minimal-invasiven Venenentnahme wird ebenso oberhalb des Malleolus medialis die Haut über 3 bis 6 cm incidiert. Nach Darstellung der Vene wird das spatelförmige Instrument des SaphLITE-Systems (Teleflex Medical, Triangle Park, NC, USA) unter der Haut entlang dem Gefäßverlauf appliziert und die Vene weiter mit entsprechendem Instrumentarium freipräpariert. 1999 wurde eine minimalinvasive Venenentnahme in Brückentechnik mit einem Retraktor für Brustoperationen, der dem SaphLITE sehr ähnlich ist, entwickelt [40]. Greenfield berichtet 2001 mit sehr positiven Daten über den SaphLITE Retraktor und die Wundheilung [24].

1.4 Endothel

Blutgefäße haben im Allgemeinen einen dreischichtigen Aufbau, der in der Ausgestaltung variiert. Die Innenschicht (Tunica interna = Intima) besteht aus einem einschichtigen, extrem flachen Epithel (Endothel) mit einer fenestrierten Basalmembran und Bindegewebe als trennende Ebene zur Mittelsicht. Die Media enthält glatte Muskelzellen, die innen longitudinal und weiter außen zirkulär mit Kollagen und

Einleitung

elastischen Fasern angeordnet sind. Es folgt eine bindegewebige Außenschicht (Tunica externa = Adventitia). [34]

Der Aufbau der Venen, die überwiegend als Bypassgraft herangezogen werden, entspricht mit einigen Unterschieden dem der Arterien vom muskulären Typ. Die einzelnen Schichten sind jedoch wesentlich dünner, aufgrund des geringeren Blutdrucks lockerer und mit mehr Bindegewebe durchsetzt. Die Außenschicht ist die kräftigste Schicht der Venenwand. Von ihr strahlen Bindegewebszüge in die Nachbargewebe ein. Viele Venen werden dadurch offen gehalten. Aufgrund des hydrostatischen Druckes ist die Muskelschicht der Beinvenen stärker als die der Armvenen. Unterhalb der Herzklappenebene weisen Venen regelmäßig Venenklappen auf. Es sind Endothelfalten, die durch kollagene Fasergeflechte versteift werden und den retrograden Rückstrom des Blutes verhindern sollen. Deshalb ist bei der Verwendung von Venen als Bypassgraftmaterial strikt auf die Einhaltung der Flußrichtung zu achten. [34]

Das Endothel ist eine einschichtige Zellschicht, die vasoaktive Substanzen zur Regulation des Gefäßtonus und der Blutgerinnung freisetzt.

So finden sich bei einer koronaren Hypertension durch Vasokonstriktion Veränderungen des Renin-Angiotensin-Systemes in der Gefäßwand. Vasokonstriktoren wie Angiotensin II, Vasopressin, Platelet-derived growth factor (PDGF) und der epidermale Wachstumsfaktor sind gleichzeitig Wachstumsfaktoren des glatten Gefäßmuskels und somit Agonisten einer Hypertrophie, sowohl der Gefäßwand wie auch des Herzmuskels. Teilweise greifen sie auch in die Funktion der Thrombozyten ein. In einem gesunden Endothel sorgen Vasodilatoren zur Anpassung des Lumens der Arterien und Arteriolen an den Blutfluß.

Ist das Endothel jedoch unter anderem durch artherosklerotische Plaques beschädigt oder gar zerstört, kann die Produktion von Endothelium-derived relaxing faktor (EDRF) beeinträchtigt sein und dadurch eine Konstriktion der den Plaque benachbarten Koronararterienregionen auslösen. Darüber hinaus führt ein schleichender Endothelschaden wie er beim Hypertonus, bei einer Hyperlipidämieform, bei der Reperfusion nach Ischämie und bei nach mechanischem Trauma regenerierendem Endothel zu finden ist, zu einer verminderten NO-Freisetzung. Dieses führt wiederum zur Aktivierung von Thrombozyten und zur Freisetzung von Endothelin, einem Vasokonstriktor, was vermutlich zu einer weiteren Verschlechterung der Situation führt.

Einleitung

Pathologische Veränderungen der Anzahl und Funktion der Low-density-Lipoprotein (LDL)-Rezeptoren sowie der Apolipoproteine (High-density-Lipoprotein = HDL) sind ursächlich an der Entstehung der Arteriosklerose beteiligt. [45, 48]

Unterschiedliche Techniken der Saphenektomie müssten daher die Venenintegrität und vor allem das Endothel beeinflussen.

1.5 Fragestellung

Um den Erfolg der aorto-coronaren Herz-Bypass-Operation zu verifizieren, sind die Langzeitoffenheitsraten der Bypassgrafts von klinischer Relevanz. Im Vordergrund einer Prophylaxe der Restenosierung liegt die Minimierung oder gar die Elimination der bekannten Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit [37].

Die Offenheitsrate (patency rate) der Bypasses im zeitlichen Verlauf wurde in verschiedenen Studien untersucht. Liefern sie auch unterschiedliche Zahlen, so liegt bei allen übereinstimmend eine hohe Verschlußrate von 10 bis 20% im ersten Jahr vor. Im weiteren Verlauf reduziert sich dann die Rate auf etwa 3% pro Jahr. [26, 42]

Entscheidend für die Verbesserung der Langzeitergebnisse einer Myocardrevascularisierung könnte die Reduktion von Bypassgraftveränderungen schon in der Frühphase, nämlich im Rahmen des operativen Eingriffes selbst sein. Hier ist eine schonende Venenentnahme mit geeigneter Konservierung des Grafts zum Erhalt des Endothels maßgebend. [1, 35, 44] Eine weitgehende No-touch-Präparation, wie sie in unserer Klinik generell angewandt wird, entspricht einer guten postoperativen Integrität des Endothels mit Erhalt der metabolischen Funktion. [58] Durch Zug an der Vene im Rahmen einer minimal-invasiven Operation kommt es hingegen zu einer Beeinträchtigung der endothelialen Funktion [14]. Patienten mit Risikofaktoren für eine Wundheilungsstörung wie Diabetes mellitus und Fettleibigkeit profitieren von einer endoskopischen Saphenektomie [12]. Ein zeitgleich zu unserer Studie durchgeführter Vergleich des SaphLITE Systems mit der konventionellen Technik zur Venenentnahme zeigte eine Reduktion der Wundheilungsstörungen am Bein, einen Erhalt der Venenstrukturintegrität und eine akzeptable Operationszeit. [60]

Geschädigtes Endothel aktiviert Thrombozyten und begünstigt den Frühverschluß des Bypasses. Sowohl die Ischämie infolge der Lagerungszeit, wie auch eine unterschiedliche Zusammensetzung und Temperatur des Lagerungsmittels spielen hier

Einleitung

eine bedeutende Rolle. Eine prolongierte Ischämie wirkt sich dabei negativ auf die Integrität und die Funktionalität der Endothelzellen aus.

[3, 51, 55, 56, 59]

Gegenstand dieser Arbeit soll die Untersuchung von verschiedenen Entnahmetechniken sein. Die Integrität des Endothelzellverbandes soll hierbei mikroskopisch untersucht und analysiert werden. Der Nachweis von Endothelzellschäden soll in dieser Arbeit die Güte unterschiedlicher Saphenektomietechniken bewerten.

Material und Methoden

2. Material und Methodik

2.1 Patienten

Die Studie wurde mit Genehmigung der örtlichen Ethikkommission an der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Würzburg unter ehemaliger Leitung von Prof. Dr. O. Elert durchgeführt. Insgesamt konnten 29 Patienten in die Studie unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki eingeschlossen werden, die sich einer elektiven Koronarrevaskularisation unterzogen.

Im Zeitraum Mai 2002 bis März 2004 wurden Patienten in einem mittleren Alter von 61,6 Jahre (Spannweite 44 bis 80 Jahre) eingeschlossen. Die Auswahl erfolgte unabhängig vom Geschlecht. Ausschlusskriterien waren ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie manifeste Gefäßerkrankungen außerhalb des Herzens, insbesondere eine periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Für die Studienteilnahme wurden die Patienten aufgeklärt, eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anhang) dokumentierte die umfassende Patientenaufklärung. Die Aufklärung erfolgte am Vortag der Operation. Die Aufklärung informierte über die Fragestellung und den Ablauf der Studie sowie über die Gewährleistung des Datenschutzes und die Freiwilligkeit der Teilnahme.

2.2 Studienablauf

Nach schriftlicher Einwilligung wurden die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechend des Randomisationsplans in eine von drei Gruppen G1 bis G3, die in Kapitel 2.3 genauer erläutert werden, eingeteilt. Diese unterschieden sich hinsichtlich der Venenentnahmetechnik und der Lagerungszeit der Vena saphena magna. An der Venenentnahme musste ein an der Studie beteiligter Arzt teilnehmen.

Im Normalfall wird die erforderliche Venenlänge für einen aorto-coronaren Bypass unter Berücksichtigung einer gewissen Sicherheitsreserve abgeschätzt. Meist bleibt ein Reststück von wenigen Zentimetern übrig. In der Studie war daher nicht mit einer studienbedingten Ausweitung der Venenentnahme zu rechnen. In allen Gruppen wurden zwei 0,5 bis 1 cm lange Venenstücke zur Untersuchung der Endotheloberfläche verwendet. Das erste Venenstück, Präparat A, wurde nach Freilegung des Gefäßes distal im Bereich des Malleolus medialis entnommen. Es handelt sich um die unbehandelte Vene. Anhand des damit erhobenen Ausgangsbefundes sollte die Veränderung zum Befund von Präparat B dokumentiert werden. Dieses Präparat B wurde unmittelbar vor

Material und Methoden

der proximalen, aortalen Anastomose des ersten Venengrafts gewonnen. Es unterschied sich von Präparat A hinsichtlich der Auswirkung der Entnahmetechnik und dem Unterschied hinsichtlich keiner oder einer Lagerung. So wurden die Venen entweder in situ belassen und weiterhin physiologisch antegrad perfundiert oder nach Ende der Präparation abgesetzt und bis zur Verwendung extrakorporal in heparinisiertem Patientemblut gelagert. Die genaue Beschreibung erfolgt in 2.3 Venenentnahmetechniken.

Die Operation wurde nach internationalem Standard einer Herz-Bypass-Operation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine als extrakorporale Zirkulation durchgeführt. Der sichere und ungestörte Operationsablauf wurde durch die Studie nicht behindert oder verändert.

Nach sterilem Abdecken des Patienten in Intubationsnarkose wurde der Thorax durch eine mediane Sternotomie eröffnet. Simultan wurde mit der Venenentnahme aus den Beinen begonnen. Wie bereits beschrieben wurde das Präparat A vom distalen Ende gewonnen. Parallel erfolgte die Präparation der Arteria thoracica interna links zur arteriellen Revascularisation des Ramus interventricularis anterior. Zur Antikoagulation erhielten die Patienten 450 IU pro kg Körpergewicht Heparin intravenös. Als Zielwert der Gerinnungshemmung galt eine ACT (activated coagulation time) von über 400 Sekunden. Anschließend wurde die HLM in üblicher Weise angeschlossen. Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wurden bei Herzstillstand die coronaren Anastomosen angelegt. Vor der proximalen, aortalen Anastomose wurde das Präparat B der betreffenden Vene asserviert. Die Operation wurde in üblicher Weise beendet.

Während der Operation wurden die relevanten Zeitpunkte bezüglich der Venenentnahme auf einem klinikeigenen Dokumentationsbogen erfasst. Es wurden der Beginn des Hautschnitts sowie die Zeitpunkte der Entnahme von Präparat A und B festgehalten.

2.3 Venenentnahmetechniken

2.3.1. Studiengruppe G1: Konventionelle Venenentnahme mit Lagerung

Nach Hautschnitt am Bein entlang des Verlaufs der Vena saphena magna erfolgt deren Präparation mit Entnahme. Hierbei wird am distalen Ende das Präparat A mit einer Gefäßschere abgeschnitten. Das Venenstück wird in einem Probengefäß, das mit ca. 5

Material und Methoden

ml heparinisiertem Patientenblut gefüllt ist, umgehend der weiteren Bearbeitung zugeführt. Es wird von einer Medizinisch-Technischen Angestellten (MTA) abgeholt. Danach wird das Gefäß mit einer Kanüle versorgt, darüber leicht mit heparinisiertem Blut des Patienten aufgedehnt und darin bis zur Implantation bei Raumtemperatur gelagert. Das Präparat B wird kurz vor Anlage der aortalen Anastomose nach Entfernung der Kanüle entnommen. Es wird ebenfalls mit einer Gefäßschere abgeschnitten. Dabei ist darauf zu achten, dass die Innenseite des Venenstücks nicht mit der Kanüle in Berührung kam. Auch dieses Präparat wird vor einer MTA und weiterbehandelt.

Die Venenentnahme wurde durch Ärzte, die an der Studie beteiligt waren, insbesondere Dr. med. A. Renner und Oberarzt Dr. med. V. Lange durchgeführt.

Studiengruppe G2: Konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ bis zur Implantation

Entsprechend der Gruppe 1 wird die Vene zunächst freigelegt, dann aber in ihrem Gefäßbett belassen, um eine permanente physiologische Perfusion zu gewährleisten. Die Entnahme der Vene und die Gewinnung von Präparat A erfolgen erst kurz vor der coronaren Anastomose. Der weitere Ablauf entspricht dem der Gruppe 1.

Studiengruppe G3: Minimal-invasive Venenentnahme

Die Venenentnahme erfolgt unter Zuhilfenahme eines minimal-invasiven Venenentnahmesystemes SaphLITE der Firma Genzyme Biosurgery (Mississauga, Ontario, Canada). Eine bessere postoperative Wundheilung mit weniger Schmerz wurde damit bereits dokumentiert. [BlackCampell, GreenfieldWitworth]. Das Verfahren wurde bereits vor der Studie in unserer Klinik etabliert. Mit der Anwendung war Oberarzt Dr. med. V. Lange vertraut. Ein Lernprozess konnte damit ausgeschlossen werden.

Nach einem kurzen Hautschnitt und Darstellung des Gefäßes wird das Präparat A gewonnen. Danach wird das spatelförmige Instrument mit integriertem Kaltlicht in das Subcutangewebe eingeführt und die Vene unter direkter Sicht mit langen Arbeitsgeräten freigelegt und präpariert. Abschließend erfolgt die Lagerung des entnommenen Gefäßes sowie das weitere Verfahren wie bei der Gruppe 1.

Material und Methoden

2.4 Präparation und Fixierung der Venenpräparate A und B

Die entnommenen Präparate werden jeweils in Probengefäße mit heparinisiertem Blut des Patienten (Heparin: Liquemin N, Hoffmann-La-Roche, Deutschland) gelegt und bei Raumtemperatur umgehend aus dem Operationssaal in das Labor gebracht. Hier werden die Gefäßsegmente longitudinal mit einer feinen Gefäßschere aufgeschnitten und vorsichtig mit einer physiologischen Natriumchloridlösung 0,9% (B. Braun Melsungen AG, Deutschland) abgespült, um anhaftende Blutbestandteile zu entfernen. Das Probenstück wird mit der Endothelschicht nach oben auf einen Objektträger (Langenbrinck, Deutschland) aufgebracht. Die Probe wird dann über 1 Minute mit 5 ml einer 1%-igen Silbernitratlösung (Roth, Karlsruhe, Deutschland) gefärbt. Dies stellt eine häufig angewandte Methode zur Beurteilung des Endothelverbandes dar. [Jeanmart] Danach wird das Venenstück mit destilliertem Wasser (Aqua injectabilia: Delta-Pharma GmbH, Pfullingen, Deutschland) abgespült. Anschließend erfolgt für 5 min eine Aktivierung unter einer UV-Lampe (Waldmann, SOL 204, Nr. 600352, Deutschland) mit einem Abstand von 30 cm. Zum Schluss wird die Probe im Dunkeln durch Beträufeln mit isotoner Natriumchloridlösung gegen Austrocknung geschützt und mit einem Deckglas 24 x 24 mm (Knittel Gläser, Deutschland) versehen. Eine Lagerung sowie eine Verwendung einer Konservierung wurden bewusst vermieden, da hierdurch ebenfalls Veränderungen/Schäden des Endothels beschrieben sind. [16, 59]

2.5 Mikroskopische Untersuchung

Zur Quantifizierung der Endothelschädigung werden die gefärbten Venenproben durchlichtmikroskopisch mit 25-facher Vergrößerung und einer Farbkamera (RGB) in x-y Richtung gescannt. Hierbei werden bei jeder Probe 30 Bildszenen mit je 512 x 512 Pixel angefertigt und ausgewertet. Aus den Rot- und Grünkanälen der Farbbilder werden Endothelzellmasken bestimmt und die Anzahl der in Form und Größe erkennbaren sowohl vollständigen, wie auch unbeschädigten Endothelzellen ermittelt. Somit werden bei den oben genannten 30 Bildszenen mit der hier angewandten Aufnahmetechnik 2 mm² pro Bild der Gesamtfläche jedes Präparates gemessen und mit dem Computer bildanalytisch ausgewertet. Der Anteil der als intakt bewerteten Endothelzellen stellt ein Maß für die Qualität der Venenprobe dar.

Material und Methoden

2.6 Statistik

Die Existenz statistisch bedeutsamer Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit dem Kruskal-Wallis-ANOVA überprüft (Statistiksoftware: STATISTICA 6.0). Beim Vorliegen signifikanter globaler Unterschiede wurde zur Lokalisation möglicher Effekte zwischen den Gruppen Mann-Whitney U-Tests durchgeführt.

Von statistisch signifikanten Unterschieden wird bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ ausgegangen. Auf eine Adjustierung des α -Fehlerniveaus wurde wegen des explorativen Charakters der Untersuchung verzichtet.

Alle Daten wurden in die Datenbank unter Berücksichtigung des Datenschutzes verschlüsselt eingegeben. Rückschlüsse auf patienteneigene Daten wie Name, Vorname, Geburtsdatum und Erkrankung sind somit nicht möglich.

Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Parameter

In die vorliegende Studie wurden prospektiv randomisiert 29 Patienten, die für eine coronare Revaskularisation anstanden und die sich präoperativ schriftlich mit der Untersuchung einverstanden erklärt hatten, aufgenommen.

3.1.1 Demographie

Die Patienten waren in 97% der Fälle männlich (28 Probanden). Es fand sich lediglich eine Patientin (3%, Gruppe G2). Im Durchschnitt waren sie $61,55 \pm 9,95$ Jahre alt. 27 Probanden standen an für eine singuläre Herz-Bypass-Operation (93,1%) und 2 für einen Kombinationseingriff (6,9%) mit einem Aortenklappenersatz auf der einen und einer Entkalkung des rechtscoronaren Aortenklappensegels auf der anderen Seite.

3.1.2 Präoperative Untersuchungsergebnisse

Die anamnestischen Ergebnisse inklusive der kardiovaskulären Risikofaktoren werden in Tabelle 2 zusammengefasst. Eine medikamentös bewertungswürdige arterielle Hypertonie wurde bei allen Patienten gefunden. Alle bis auf einen Patient in Gruppe 2 litten unter Hyperlipoproteinämie und wurden mit Lipidsenkern therapiert.

Es findet sich eine ähnliche Verteilung hinsichtlich Alter, Gewicht, BMI und Myocardinfarkt in der Vorgeschichte. Während in der Gruppe G3 kein Patient mit einem Diabetes mellitus vorhanden war, entfielen jeweils 3 Probanden in den Gruppen G1 und G2. Auch befand sich kein Patient mit einer vorausgegangenen PCI in der Gruppe G3, dafür jeweils 2 Patienten in den Gruppen G1 und G2.

Ergebnisse

Gruppe	G1	G2	G3	G1 bis G3
Anzahl Patienten	11	9	9	29
Alter [Jahre]	64,36 ± 10,55	57,78 ± 8,24	61,89 ± 10,59	61,55 ± 9,95
Gewicht [kg]	85,8 ± 16,3	82,1 ± 10,6	80,7 ± 17,8	83,1 ± 14,3
BMI	29,4 ± 5,1	28,2 ± 3,5	27,3 ± 5,1	28,4 ± 4,59
Diabetes mellitus	3 (27,3%)	3 (33,3%)	0	6 (20,7%)
DM1	1 (9,1%)			1 (3,5%)
DM2	1 (9,1%)	3 (33,3%)		4 (13,8%)
DM3	1 (9,1%)			1 (3,5%)
Myocardinfarkt in der Vorgeschichte	3 (27,3%)	3 (33,3%)	4 (44,4%)	10 (34,5%)
PTCA in der Vorgeschichte	2 (18,2%)	2 (22,2%)	0	4 (13,8%)

Tabelle 2: Demographische Daten der unterschiedlichen Studienkollektive

Anmerkungen: Alter in Jahren als Mittelwert ± Standardabweichung,
 Diabetes mellitus: DM1 = diätisch eingestellt, DM2 = orale Medikation,
 DM3 = Umstellung auf Insulin während des stationären Aufenthaltes

Bei einem Patienten mit Diabetes mellitus II und oraler Medikation fanden sich postoperativ deutlich erhöhte Blutzuckerwerte, so dass er auf eine Therapie mit Insulin umgestellt wurde. Ein Patient in G3 mußte im Rahmen seines Myocardinfarktes mit Kammerflimmern reanimiert werden und bekam 8 Monate vor der Herz-Bypass-Operation einen implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt.

3.1.3 Intraoperative Untersuchungsergebnisse

Die Anzahl der Bypasses pro Operation war von der individuellen Koronarmorphologie abhängig. Es wurden Coronararterien versorgt, die einer signifikanten Stenosierung unterlagen.

Aufgrund der längeren Offenheitsrate von arteriellen Grafts werden jüngere Patienten üblicherweise neben der verwendeten linken inneren Brustwandarterie auch mit einem

Ergebnisse

Bypass aus der Arteria radialis versorgt. In der Gruppe G 2 finden sich 2 dieser Patienten. Sie waren zum Operationszeitpunkt 51 bzw. 55 Jahre alt.

Die Anzahl der jeweiligen Eingriffe werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Gruppe	G1	G2	G3	G1 bis G3
Venöse Grafts pro Patient	2,36 ± 0,67	1,89 ± 1,05	2,78 ± 0,67	2,35 ± 0,86
Arterielle Grafts pro Patient	0,91 ± 0,30	1,22 ± 0,44	1,00 ± 0	1,04 ± 0,33
Alle Grafts pro Patient	3,27 ± 0,65	3,11 ± 0,93	3,78 ± 0,67	3,38 ± 0,78
Sonstige Eingriffe	2	1	0	3

Tabelle 3: Differenzierung der Bypassversorgung und Erweiterung der Operation

In den Gruppen G1 und G2 erhielt jeweils ein Patient einem Eingriff an der Aortenklappe. Zum einen wurde ein Ersatz mittels biologischer Klappenprothese bei kombiniertem Vitium mit führender Stenose vorgenommen (G1), zum anderen wurde eine Inspektion der Aortenklappe mit Entkalkung des rechtskoronaren Segels durchgeführt (G2).

Ergebnisse

3.1.4 Postoperative Komplikationen

Wundheilungsstörung

Lediglich in G2 zeigte sich eine postoperative Wundheilungsstörung am Unterschenkel. Als Risikofaktor hierfür wies der Patient einen oral eingestellten Diabetes mellitus IIb auf. Ein konservatives Vorgehen war dabei ausreichend. Hier muß betont werden, dass die Untersuchung auf Wundheilungsstörungen nach einer konventionellen und einer minimal invasiven Venenentnahmetechnik Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen ist und nicht Gegenstand dieser Arbeit war. Hier wurde jedoch auf eine detaillierte Auswertung verzichtet.

Vorhofflimmern

Diese Rhythmusstörung ging zum Teil mit einer Tachyarrhythmia absoluta einher und konnte medikamentös, frequenzkontrolliert wieder in einen stabilen Sinusrhythmus überführt werden. In G1 und G3 waren davon jeweils 1 Patient und in G2 2 Patienten betroffen.

Pericarderguß

In allen 3 Gruppen hatten jeweils 2 Patienten ein Postcardiotomiesyndrom. Bis auf einen Mann in G1, der operativ entlastet werden musste, hatte eine antiphlogistische Therapie Erfolg. Zusätzlich wies ein Patient aus G1 einen hämorrhagischen Pericarderguß im Rahmen einer Antikoagulation mit Marcumar nach Aortenklappenersatz auf. Auch er musste operativ versorgt werden.

Sternuminstabilität

Der mit 80 Jahren älteste Patient entwickelte am 9. postoperativen Tag eine Sternuminstabilität, so dass eine Refixation durchgeführt werden musste. Für eine Mediastinitis gab es keinen Anhalt. Ursächlich kommt eine Osteoporose in Frage.

Ergebnisse

Plexusläsion

Je ein Patient in G1 und G3 zeigten eine vermutlich lagerungsbedingte Plexusläsion am Arm.

Perioperativer Myocardinfarkt

Ein Patient der Gruppe G1 erhielt bei myocardialem Versagen noch intraoperativ eine extrakorporale Membranoxigenierung. Er zeigte intraoperativ eine schwere Arteriosklerose der Aorta ascendens. Daher erfolgte die Koronarrevaskularisation im Beating-Heart-Verfahren unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation. Der Gefäßstatus der nativen Coronararterien war von einer diffus ausgeprägten Coronarsklerose bestimmt. Nach Revascularisation und Verschluss des Sternums entwickelte sich eine Kreislaufdepression, welche eine sofortige Revision erforderlich machte. In erneuter extrakorporaler Zirkulation zeigten sich alle Bypasses kompetent. Unter stabilen Kreislaufverhältnissen konnte die Operation beendet werden. Beim Ausschleusen kam es jedoch erneut zu einem Kreislaufeinbruch und Ischämiezeichen im EKG. Unter Verdacht auf einen ablaufenden Myocardinfarkt wurde ein temporäres Kreislaufunterstützungssystem über die Leistengefäße implantiert, was eine kurzfristige Stabilisierung ergab. Am zweiten postoperativen Tag verstarb der Patient unter differenzierter Katecholamintherapie im Multiorganversagen als Folge eines perioperativen Infarktes.

Krankenhaussterblichkeit

Insgesamt starben 2 Studienpatienten während des Klinikaufenthaltes. Ein Mann (G1) erlitt einen perioperativen Myocardinfarkt. Trotz mechanischem Kreislaufunterstützungssystem und differenzierter Katecholamintherapie erlag er am 2. postoperativen Tag (s. o.).

Ein weiterer Patient (G3) erlitt nach komplikationslosem Verlauf am 10. postoperativen Tag ein akutes Abdomen. Es kam zu einer Laparotomie-pflichtigen Peritonitis aufgrund einer akuten Cholecystitis. Im weiteren Verlauf zeigte sich unter einem septischen Bild ein Multiorganversagen gefolgt vom Exitus letalis am 13. postoperativen Tag (nach Ersteingriff).

Ergebnisse

3.2 Mikroskopische Untersuchung

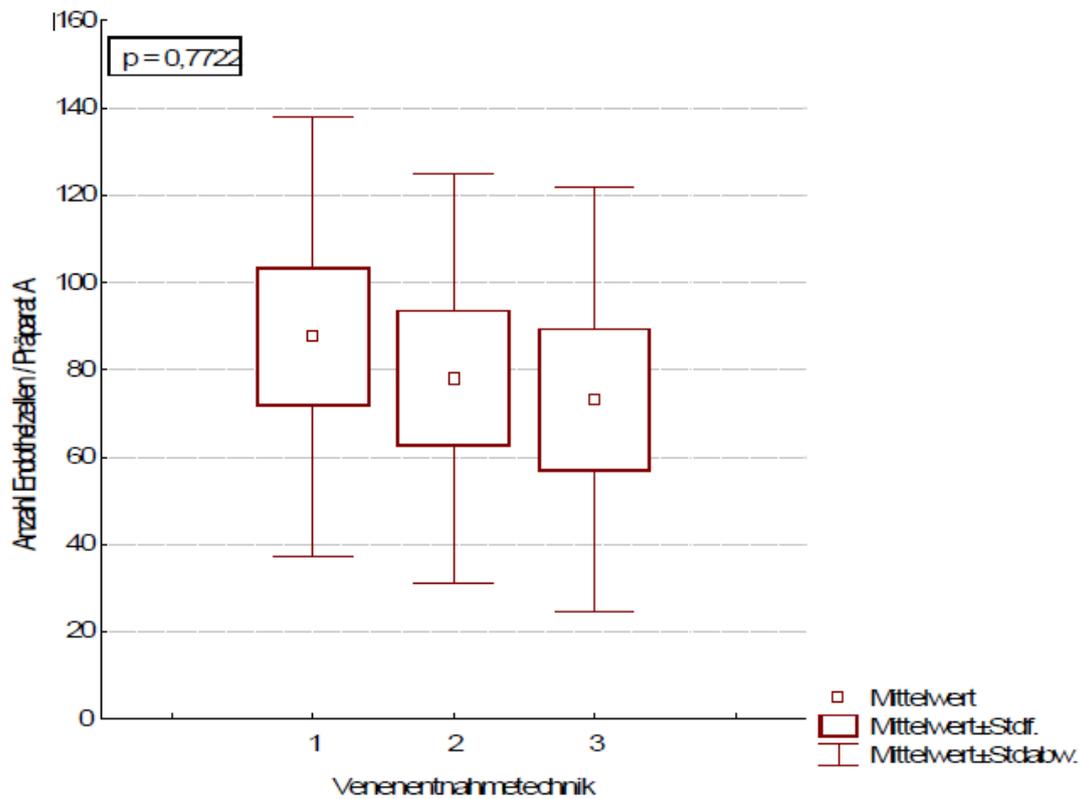
Nach der Färbung der Präparate mit Silbernitrat wurden die Venenstücke lichtmikroskopisch untersucht. Die Auswertung erfolgte nach dem in Kapitel 2.5 beschriebenen Protokoll. Analysiert wurden die intakten Endothelzellen hinsichtlich ihrer Anzahl pro Präparat, der Gesamtfläche pro Präparat und als Fläche einer Endothelzelle.

3.2.1 Anzahl der Endothelzellen pro Präparat

In Präparat A (Baseline) ist die Anzahl der Endothelzellen in den Gruppen G1 bis G3 gleich. (Graphik 1). In Gruppe G2, bei der die Vene bis zu ihrer Entnahme in situ belassen wurde und physiologisch im venösen Kreislauf verblieb, erfolgte die Gewinnung von das Präparat A im Vergleich zu den übrigen Gruppen Protokoll-abhängig später, ohne dass dies einen statistisch Nachweisbaren Einfluss auf den Ausgangswert nahm.

Im Versuchsgruppen-abhängigem Teil der Untersuchung (Präparat B) mit Probengewinnung vor der aortocoronaren Anastomose, besteht ein Trend zu statistischer Signifikanz ($p = 0,12$; Graphik 2). In diesem Zusammenhang ist in Gruppe G2 der Mittelwert für die intakten Endothelzellen tendenziell höher als in den beiden anderen Gruppen (G1, G3). In der Gruppe G2, in der die Vene bis zu Ihrer Verwendung in situ belassen wurde zeigt sich ein geringfügig höherer Wert erhaltener Endothelzellen pro Präparat.

Ergebnisse



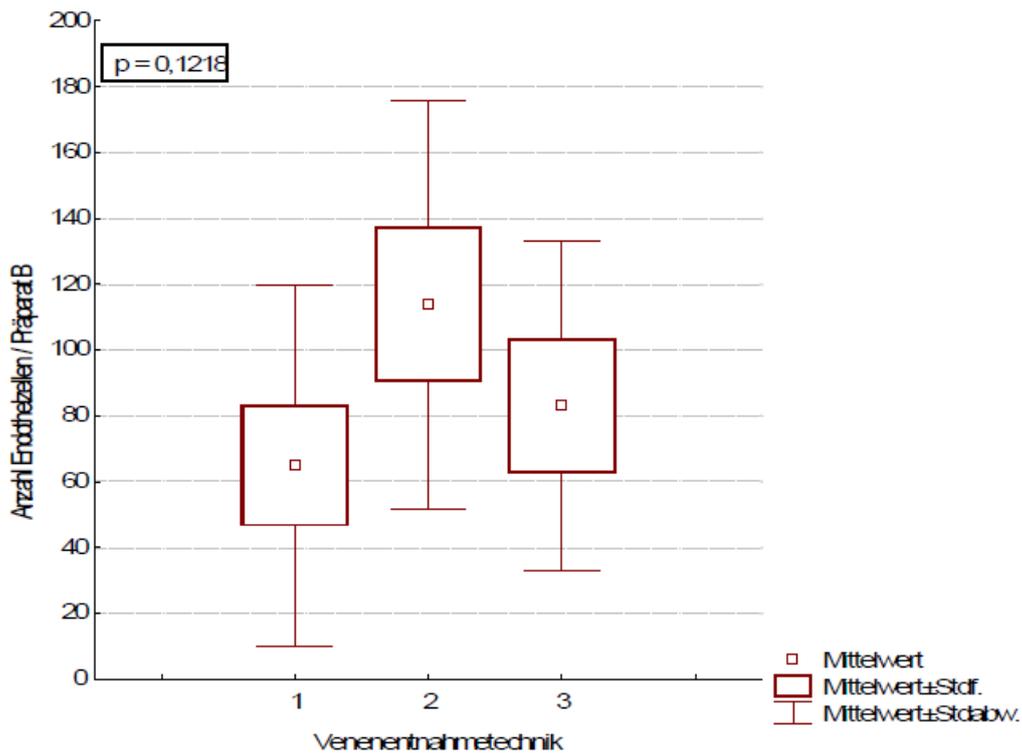
Graphik 1: Anzahl der Endothelzellen pro Präparat A

Venentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venentnahme mit Lagerung

Venentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venentnahme mit Belassen der Vene in situ

Venentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venentnahme mit dem SaphLITE-System

Ergebnisse



Graphik 2: Anzahl der Endothelzellen pro Präparat B

Venentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venentnahme mit Lagerung

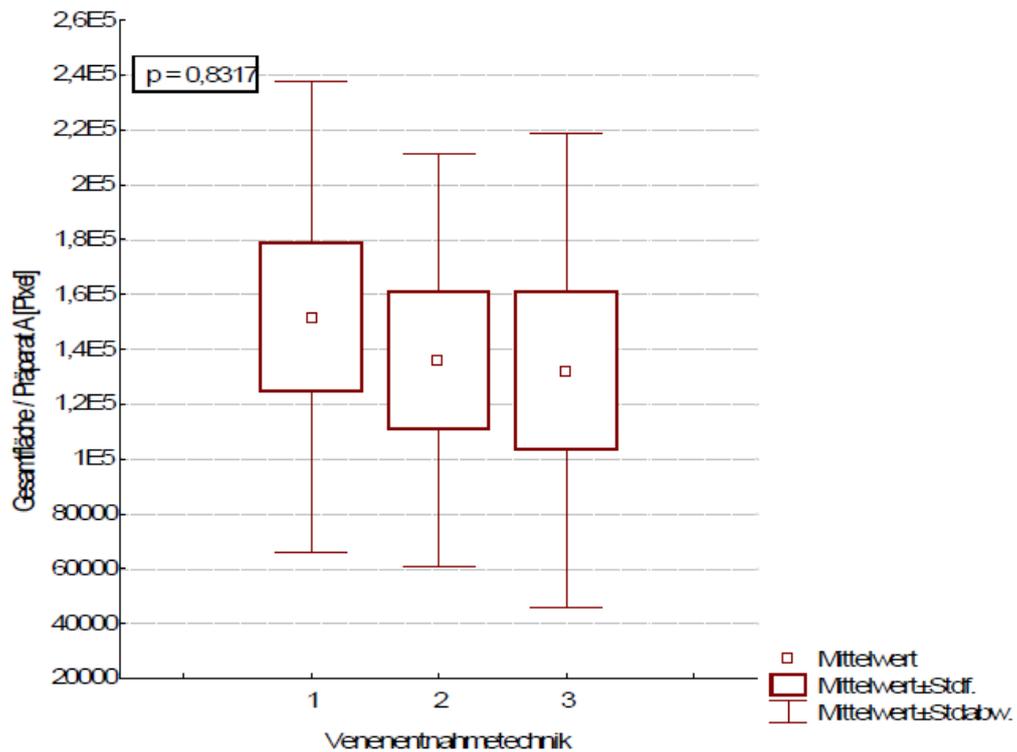
Venentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venentnahme mit Belassen der Vene in situ

Venentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venentnahme mit dem SaphLITE-System

Gesamtfläche der intakten Endothelzellen

Die Gesamtfläche intakter Endothelzellen in der Nullmessung (Präparat A) schloss statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamtfläche intakter Endothelzellen weitestgehend aus ($p > 0,7$). In der Versuchsgruppen-abhängigen Messung (Präparat B) wurde in der Gruppe mit in-situ belassener Vene nach Präparation (G2) eine am besten erhaltene Gesamtfläche intakter Endothelzellen dokumentiert. Die Endoskop-gestützte Saphenektomie (G3) konnte im Vergleich zum Standardverfahren (G1) eine marginale Verbesserung der Endothelprotektion erzielen. Unterschiede zwischen den Gruppen erzielen einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0189$).

Ergebnisse



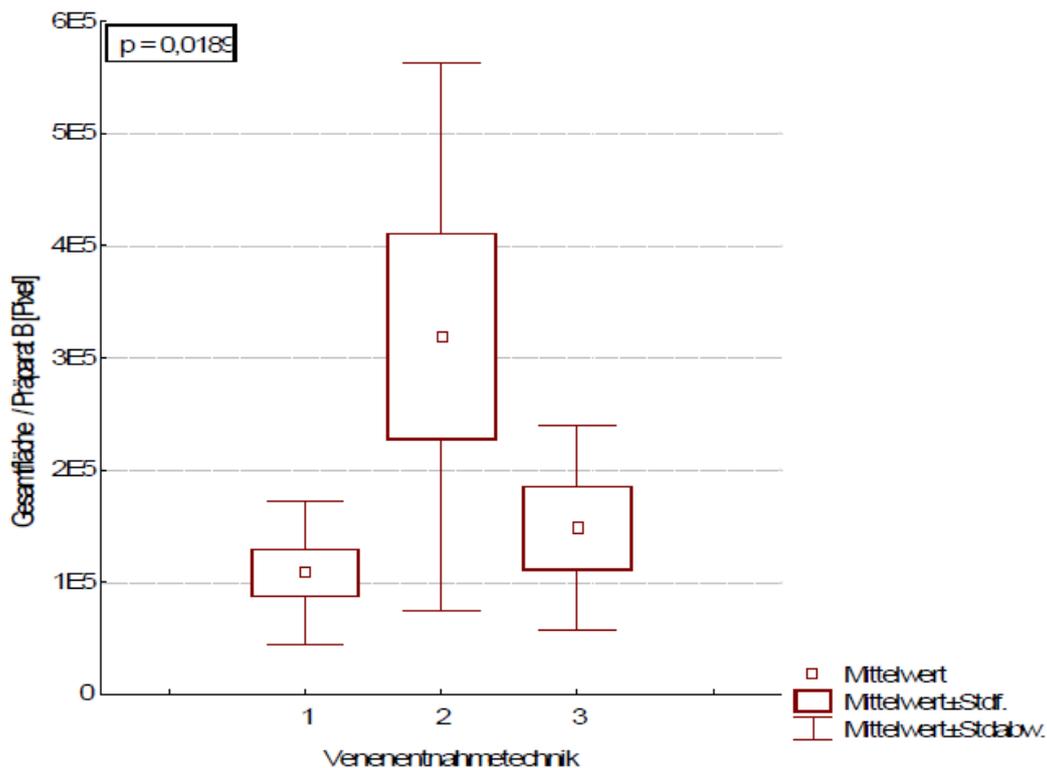
Graphik 3: Gesamtfläche aller intakten Endothelzellen pro Präparat A

Venentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung

Venentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ

Venentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

Ergebnisse



Graphik 4: Gesamtfläche aller intakten Endothelzellen pro Präparat B

Venenentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung

Venenentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ

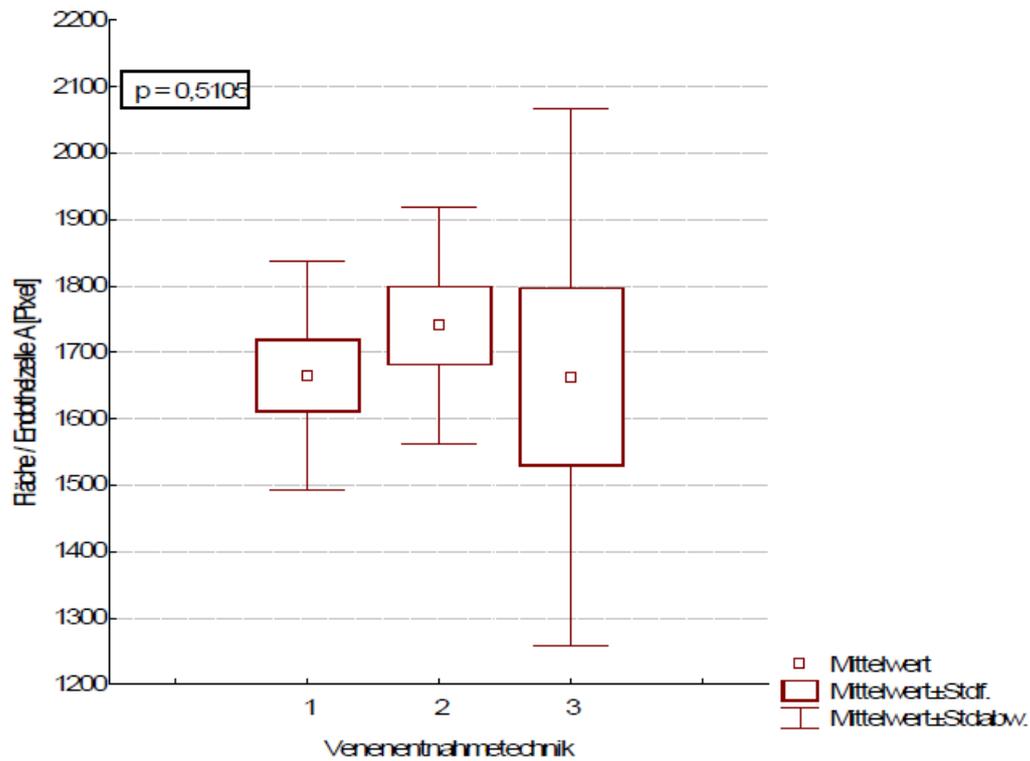
Venenentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

E5: Faktor 10.000

Fläche einer Endothelzelle

Hinsichtlich der Nullmessung (Präparat A) bestehen nahezu gleiche Startbedingungen ($p > 0,5$). Die Fläche einer intakten Endothelzelle ist in allen 3 Gruppe nahezu gleich und misst im Mittel annähernd 1700 Pixel. Beim zweiten Teil der Untersuchung sind die Ergebnisse von G2 und G3 mit geringer Streubreite homogen. Die Messwerte unterscheiden sich nicht von den Ausgangsdaten (Präparat A). Bei Präparat B ist in Gruppe G1 der Mittelwert der Fläche einer intakten Endothelzelle deutlich höher als in den korrespondierenden Versuchsgruppen (Graphik 6).

Ergebnisse



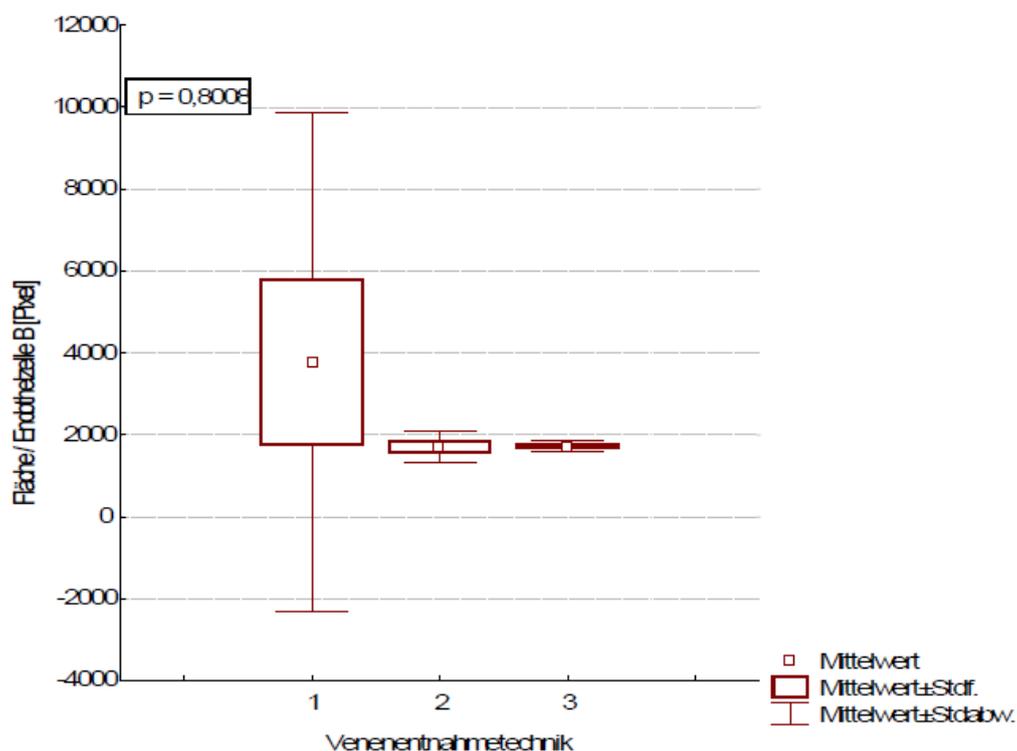
Graphik 5: Fläche einer Endothelzelle in Präparat A

Venentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung

Venentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ

Venentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

Ergebnisse



Graphik 6: Fläche einer Endothelzelle in Präparat B

Venentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung

Venentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ

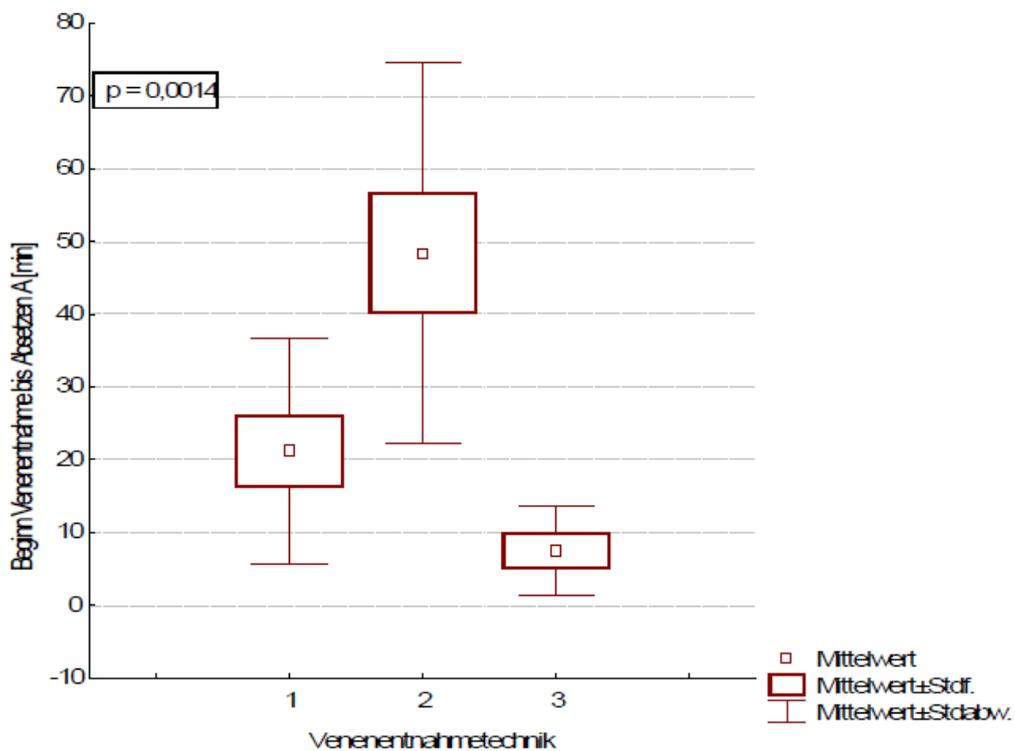
Venentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

3.3 Zeitliche Messdaten

Intraoperativ wurden mehrere Zeitpunkte notiert. Mit dem Hautschnitt beginnt die Venenentnahme. In der Gruppe G3 mit der minimal-invasiven Entnahmetechnik wurde das Präparat A früh entnommen, um die Ausgangsqualität des Endothels zu dokumentieren. Der Zeitpunkt bei G2 ist entsprechend größer, da hier das das Präparat A erst kurz vor der Entnahme der bislang in-situ belassenen und perfundierten Vene abgetrennt wurde. (Graphik 7). In allen 3 Gruppen ist dann aber die verstrichene Zeit von Beginn der Venenentnahme bis zum Abtrennen von Präparat B nahezu identisch. Hieraus ist ersichtlich, dass die unterschiedlichen Methoden zu keiner Verzögerung des operativen Gesamtablaufes führen (Grafik 8). Vielmehr verkürzt sich von G1 bis G3 die Lagerungszeit, ohne dabei eine Signifikanz ($p = 0,598$) aufzuweisen (Graphik 9). Die Zeitspanne zwischen Absetzen von Präparat A und B ist in den einzelnen Gruppen aus

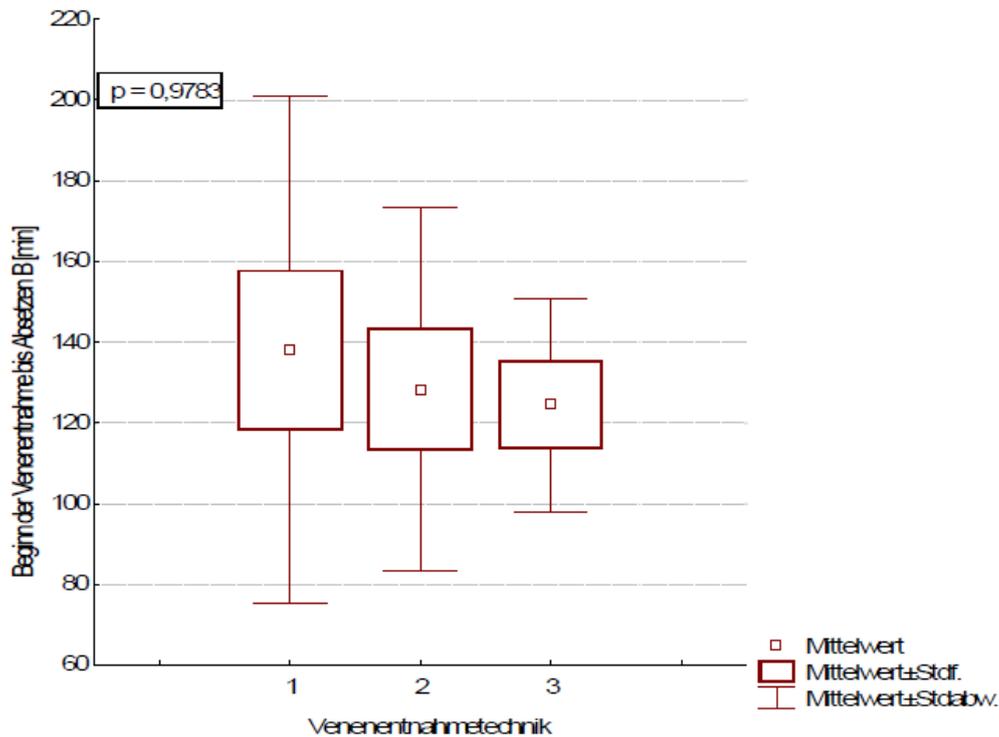
Ergebnisse

den zuvor genannten Gründen nicht homolog; die Untersuchung weist aber keine Signifikanz auf. Auch hier ist der unterschiedliche Beginn der Abtrennung von Präparat A als ursächlich anzusehen (Graphik 10).



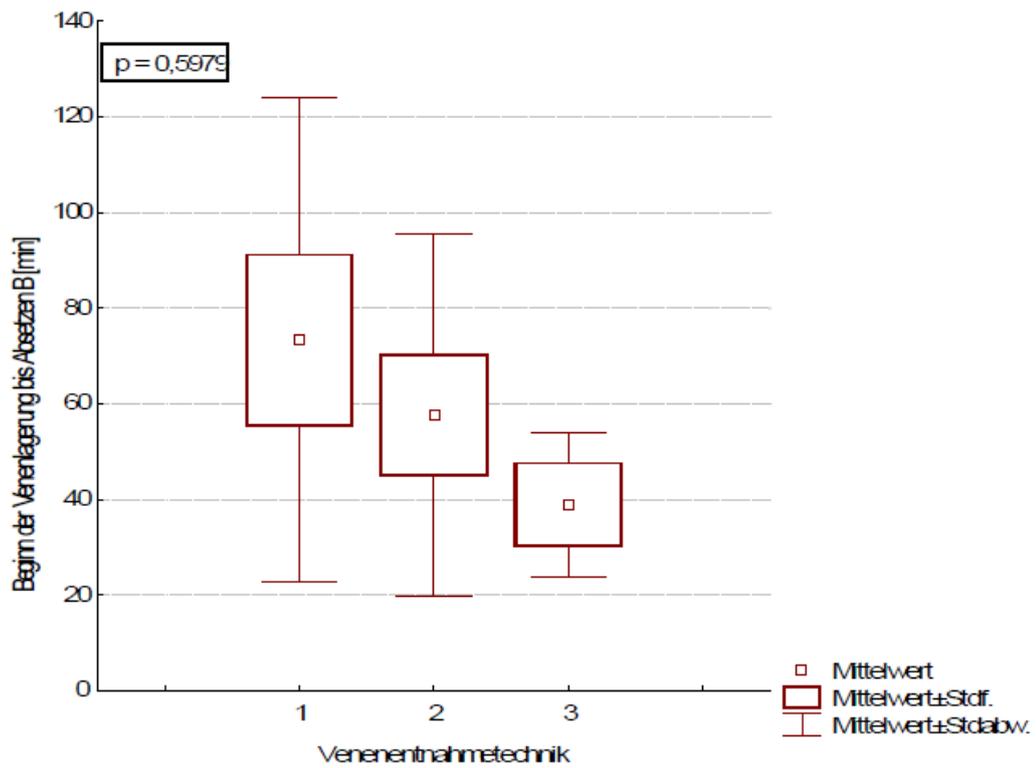
Graphik 7: Zeit von Beginn der Venenentnahme bis zum Absetzen von Präparat A
Venenentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung
Venenentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ
Venenentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

Ergebnisse



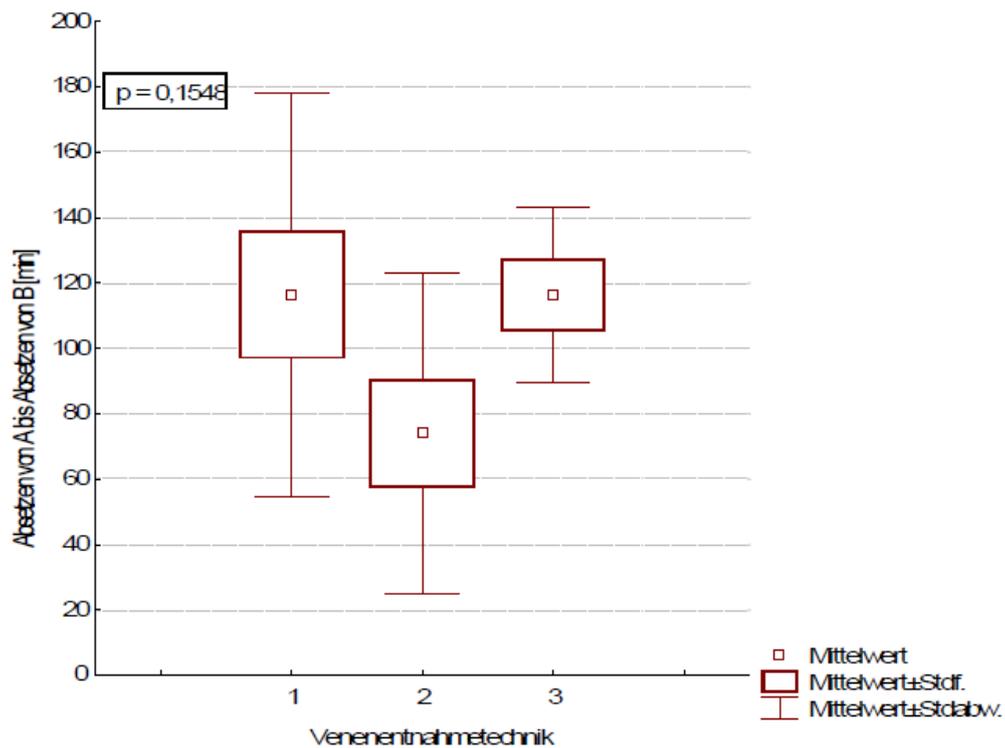
Graphik 8: Zeit von Beginn der Venenentnahme bis zum Absetzen von Präparat B
Venenentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung
Venenentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ
Venenentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

Ergebnisse



Graphik 9 : Zeit von Beginn der Venenlagerung bis zum Absetzen von Präparat B
Venenentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung
Venenentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ
Venenentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

Ergebnisse



Graphik 10: Zeit zwischen dem Absetzen der Präparate A und B

Venenentnahmetechnik 1: Gruppe G1: konventionelle Venenentnahme mit Lagerung

Venenentnahmetechnik 2: Gruppe G2: konventionelle Venenentnahme mit Belassen der Vene in situ

Venenentnahmetechnik 3: Gruppe G3: Minimal invasive Venenentnahme mit dem SaphLITE-System

Diskussion

4. Diskussion

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts forschten Carrel und Guthrie erfolgreich experimentell mit der Vena saphena magna als Bypassgefäß. Als Lexer 1906 ein Venensegment verwandte, um ein posttraumatisches Aneurysma der Arteria axillaris zu überbrücken, zeigte sich auch erstmalig eine Konsequenz einer Schädigung der Intima und deren Endothelzellen. In der Autopsie fand sich im Bereich der vorangegangenen Gefäßklemmung ein nicht-okkludierender Thrombus an der Arterieninnenseite.

Nach Entwicklung der selektiven Coronarangiographie mit Kontrastmittel und einer erfolgreichen Antikoagulation mit Heparin entwickelte Sabiston im Jahr 1962 die erste coronararterielle Bypass-Versorgung. Deren Technik wurde von Garret und Favaloro 1964 weiterentwickelt und verfeinert. Trotz intensiver Arbeit an dieser Technik wurden hohe Verschlusßraten der Bypassgefäße beobachtet. Man ging hierbei damals von einer Reaktion auf die operationsbedingte Schädigung des Endothels oder der Gefäßwand aus. [15, 20, 23] Bei großen Coronararterien und klein-kalibrigen Venenbypasses ist die Offenheitsrate am größten. [52]

Fabricius konnte im Jahr 2000 in einer histologischen Studie zwischen 2 endoskopischen Techniken und der konventionellen Entnahmeart bei 30 Patienten je Gruppe keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Venenqualität nachweisen. 89,3 % beziehungsweise 89,7% gegenüber 86,6% (Kontrollgruppe) der Proben wiesen durch visuelle Analyse keine Endothelveränderungen auf. [19] Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Meyer bei 9/5 Patienten [38] Bezüglich einer Endothelablösung ist das Ergebnis zwischen einer getunnelten gegenüber einer offenen Venenentnahme nach Tran besser. [57]

In der klinischen Praxis stehen der Offenheitsrate der Vena saphena magna-Bypasses im arteriellen Kreislauf drei Verschlusßraten, eingeteilt nach zeitlichem Verlauf, gegenüber: die Frühverschlüsse (0 bis 30 Tage), die Kurzzeitverschlüsse (30 Tage bis 2 Jahre) und die Langzeitverschlüsse (> 2 Jahre). Obwohl bereits 1994 über eine video-assistierte Venenentnahme berichtet wurde, fehlten lange Langzeitergebnisse bezüglich der Offenheitsrate [6, 33]. Nach 6 Monaten war hier die Offenheitsrate im Rahmen einer Kontroll-Angiographie bei Zustand nach minimal-invasiver Venenentnahme und offener Technik mit je 100 Patienten gleich gut [61]. Anhand einer Kontrolle mittels

Diskussion

Computertomographie waren nach $3,74 \pm 0,65$ Jahren bei 51/50 Patienten die Offenheitsraten vergleichbar oder sogar besser. Von 131 Bypasses, die durch minimal-invasive Venenentnahmen gewonnen wurden, waren 122 offen, 2 stenotisch und 6 verschlossen. In der Kontrollgruppe lagen dieselben Zahlen vor. [17]

Black konnte mit je 40 Patienten belegen, dass bezüglich der minimalinvasiven Technik gegenüber der konventionellen Venenentnahme sowohl die Funktion der glatten Gefäßmuskulatur, wie auch die Funktion des Endothels ohne größere schwerwiegende Effekte einhergehen. [8] Dieses Ergebnis über die Funktionalität geht weiter, als die reine deskriptive Beschreibung der Endothelmorphologie. Das Ausmaß eines intraoperativ auftretenden Gefäßspasmus geht gleichsinnig mit einer Endothelschädigung einher. [57] Auch treten bei der endoskopischen Venenentnahme vermehrt inflammatorische Prozesse auf, die auf die Manipulation zurückgeführt werden. [32]

An der Duke University, USA konnte nachgewiesen werden, daß 12 bis 18 Monate nach einer Bypass-Operation bei der endoskopischen Venenentnahme mehr Verschlüsse der venösen Bypasses (46,7%) auftreten als nach einer offenen Venenentnahme (38,0%, $P < 0,001$). Nach 3 Jahren zeigten die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich höherer Todesrate, Herzinfarkt oder erneuter Revascularisation ebenfalls einen signifikanten Unterschied. [36]

Die bei uns auffällig schlechten Ergebnisse nach einer Lagerung führen wir auf Ischämie und oxydativen Stress in der Reperfusionphase zurück. Studien bezüglich eines Lagerungsschadens konnten darstellen, daß Unterschiede hinsichtlich Temperatur, pH-Wert, Osmolarität und Pufferfähigkeit entscheidend sind. [62] Nachdem wir patienteneigenes Blut bei Raumtemperatur verwandt haben, ergibt sich hier kein Anhaltspunkt für einen schädlichen Einfluß. Bemerkenswert ist jedoch, dass nach Isolation der Venen mit Entfernung der versorgenden Vasa vasorum die Auswirkungen bezüglich Ischämie und oxydativen Stress in den Gruppen G2 und G3 nicht untersucht werden können, da die Grafts zu dem Zeitpunkt bereits implantiert sind. Dies können nun nur im Tierversuch geklärt werden, in wie weit im zeitlichen Verlauf auch Veränderungen der implantierten Venenstücke auftreten.

Wundheilungsstörungen und Operationszeit:

Lediglich in G2 trat bei uns eine Wundheilungsstörung am Bein auf. Der Patient hatte als Risikofaktor einen oral eingestellten Diabetes mellitus IIb. Die Vene wurde bis zur

Diskussion

Verwendung in situ belassen und natürlich sowie antegrad perfundiert. Eine längere Offenheit der Wunde kann zu Wasserverlust des Gewebes und zu Kontamination führen. Beides sind Faktoren, die eine Wundheilungsstörung begünstigen.

Der Einsatz minimalinvasiver und endoskopischer Methoden wurde entwickelt, um die chirurgische Beeinträchtigung des Patienten zu minimieren. Ferner sollen minimal-invasive ein verbessertes kosmetisches Ergebnis zur Zufriedenheit des Patienten bei kleinerer Wundfläche ermöglichen. In diesem Zusammenhang sollen Wundinfektionen reduziert werden. Beispielsweise konnte sich im Bereich der Allgemeinchirurgie die endoskopische Cholecystektomie mittlerweile zum Goldstandard etablieren. Greenfield zeigte, dass im Rahmen der Saphenaentnahme die Wundheilung und der postoperative Schmerz günstig durch das SaphLITE-System beeinflusst wurden. In diesem Zusammenhang zeigte er auch, dass dabei die Operationszeit nicht nennenswert verlängert war. [24] Nach Feyrer ergab die Verwendung des SaphLITE ein verbessertes kosmetisches Ergebnis verglichen mit dem Standardverfahren. Die SaphLITE-Methode ist leicht und schnell erlernbar und ist bei geringer Komplikationsrate für einen Routineeinsatz geeignet. [22] Bei geschultem Personal ist die Operationszeit bei endoskopischer Technik im Vergleich zur offenen Saphenektomie nicht verlängert. Andere Autoren beschreiben sogar eine wesentlich verkürzte Eingriffszeit am Bein an. [21, 30] Dennoch ist das Erlernen der Technik und der Eingriff durch ungeübtes Personal (< 3 endoskopische Operationen pro Monat) mit einem höherem Anteil an Spätschäden am Gefäß verbunden. Normalerweise kommt es in der ersten postoperativen Woche zu einem positiven Umbau (Remodeling) des Venengrafts, der durch die zuvor genannten Voraussetzungen reduziert wird. [31] Ein direkter Vergleich mit dem von uns verwandten SaphLITE-System und einem endoskopischen System (Ethicon CardioVations Clearglide) bestätigte eine gleich sichere Entnahmemöglichkeit der Vena saphena magna. Beim SaphLITE-System sind zwar zwangsläufig die Hautincisionen länger und häufiger, die Operationszeit länger; der Kostenfaktor ist aber ungleich günstiger [50].

Zusammenfassung

5. Zusammenfassung

Die vorgestellte Arbeit analysiert an 29 Patienten die Integrität des Endothelzellverbandes der V. saphena magna in Abhängigkeit von drei unterschiedlichen, etablierten Entnahmetechniken im Rahmen einer Herz-Bypass-Operation. Darüber hinaus wird die Frequenz von Sekundärkomplikationen erfasst. Ein chirurgisch induzierter Endothelzellschaden beeinträchtigt die Offenheitsrate von Bypassgefäßen.

Die minimal-invasive Operationsmethode soll neben einer schonenden Gefäßgewinnung eine reduzierte Frequenz von Wundheilungsstörungen bei einem kosmetisch verbesserten Ergebnis sowie verminderte postoperative Schmerzen nach der Venenentnahme ermöglichen. Diese Vorteile dürfen nicht zu Ungunsten der Bypassqualität bzw. eines verschlechterten Langzeitergebnis erzielt werden.

Mittels lichtmikroskopischer Untersuchung von Venenproben konnten wir nachweisen, dass die minimal-invasive Entnahmetechnik mit dem SaphLITE-System zu keiner vermehrten Endothelschädigung gegenüber einer konventionellen Operationsmethode mit physiologischer Perfusion führt. Ursächlich hierfür erachten wir ein schonendes Vorgehen durch Verwendung von SaphLITE.

Unsere Daten decken sich in hervorragender Weise mit Ergebnissen vorausgegangener Studien. Eine marginal verlängerte Entnahmezeit wirkt sich in der Gruppe mit der minimalinvasiven Technik nicht auf den gesamten Operationsablauf aus.

Eine längere Lagerung der V. saphena magna in heparinisiertem Patientenblut bei Raumtemperatur nach Standardentnahme führt hingegen im Vergleich mit der zu einem nachweislich stärkeren Endothelschaden. Diese Praktik mit einer frühen Entnahme sollte demzufolge vermieden werden.

In allen Gruppen kam es zu keinen Wundheilungsstörungen am Bein, die einer chirurgischen Intervention bedurften.

Zusammengefasst bietet das SaphLITE System eine sichere Lösung zur minimal invasiven Venengewinnung zur coronaren Bypassversorgung an. Bei geringfügig verlängerten Prozedurzeiten konnte das System etwas überdurchschnittliche Protektionsergebnisse erzielen. Die Studie konnte keine SaphLITE-bedingten Komplikationen nachweisen.

Literaturverzeichnis

6. Literaturverzeichnis

[1] Angelini G D, Bryan A J, Williams H M, Morgan R, Newby A C: Distension promotes platelet and leukocyte adhesion and reduces short-term patency in pig arteriovenous bypass grafts.

J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 433 – 439

[2] Asada H, Sasajama T, Inaba M, Akasaka N, Uchida H, Haga M: Venous blood flow through vein grafts before harvesting minimizes endothelial cell desquamation immediately after implantation.

J Cardiovasc Surg 2004; 45(2): 139

[3] Athanasiou N, Allen S, Paniagua R, et al.: Altered endothelial and smooth muscle cell reactivity caused by University of Wisconsin preservation solution in human saphenous vein.

J Vasc Surg 1997; 25: 713 – 21

[4] Athanasiou T, Aziz O, Al-Ruzzeh S, Philippidis P, Jones C, Purkayastha S, Casula R, Glenville B: Are wound healing disturbances and length of hospital stay reduced with minimal invasive vein harvest? A meta-analysis.

Eur J cardiothorac Surg 2004; 26(5): 1015 – 1026

[5] Athanasiou T, Aziz O, Skapinakis P, Perunovic B, Hart J, Crossman M-C, Gorgoulis V, Glenville B, Casula R: Leg wound infection after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis comparing minimal invasive versus conventional vein harvesting.

Ann Thorac Surg 2003; 76(6): 2141 – 2146

[6] Aziz O, Athanasiou T, Darzi A: Minimally invasive conduit harvesting: a systematic review.

[7] Black E A, Campbell R K, Channon K M, Ratnatunga C, Pillai R: Minimal invasive vein harvesting significantly reduces pain and wound morbidity.

Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22(3): 381 – 386

Literaturverzeichnis

[8] Black E A, Guzik T J, West N E j, Campbell K, Pillai R, Ratnatunga C, Channon K M: Minimally Invasive Saphenous Vein Harvesting: Effects on Endothelial and Smooth Muscle Funktion.

Ann Thorac Surg 2001: 71: 1503 - 1507

[9] Botindo J M, Daggett W M, Torchiana D F, Akins C W, Hilgenberg A D, Vlahakes G J, Madsen J C, MacGillivray T E, Agnihotri A K: Endoscopic versus open saphenous vein harvest: a comperison of postoperative wound complications.

Ann Thorac Surg 2002: 73(2): 523 - 528

[10] Bruckenberger E: Herzbericht2001 mit Transplantationschirurgie. 2001: 1 - 174

[11] Cable D G, Dearani J A, Pfeifer E A, Daly R C, Schaff H V: Minimally invasive saphenous vein harvesting: endothelial integrity and early clinical results

Ann thorac Surg 2000: 66: 139 – 143

[12] Carpino P A, Khabbaz K R, Bojar R M, Rastegar H, Warner K G, Murphy R E, Payne D D: Clinical benefits of endoscopic vein harvesting in patients with risk factors for saphenectomy wound infektions undergoing coronary artery bypass grafting.

J Thorac Cardiovasc Surg 2000: 119(1): 69 - 76

[13] Crouch J D, O’Hair D P, Keuler J P, Barragry T P, Werner P H, Kleinman L H: Open versus endoscopic saphenous vein harvesting: wound complications and vein quality.

Ann Thorac Surg 1999: 68(4): 1513 - 1516

[14] Cook R C, Crowley C M, Hayden R , Gao M, Fedoruk L, Lichtenstein S V, van Breemen C: Traction injury during minimally invasive harvesting of the saphenous vein is associated with impaired endothelial function.

J Thorac Cardiovasc Surg 2004: 127(1): 65 – 71

[15] Davies M G, Hagen P-O: Pathophysiology of Vein Graft Failure: A Review

Eur J Vasc Endovasc Surg 1995: 9: 7 - 18

Literaturverzeichnis

[16] Davis M, Hagen P: Influence of perioperative storage solutions on long-term vein graft function and morphology.

A Vasc Surg 1994; 8(2): 150 - 157

[17] Davis Z, Garber D, Clark S, Roth H, Bufalino V, Budoff M J, Mao S, Jacobs H K. Long-term patency of coronary grafts with endoscopically harvested saphenous veins determined by contrast-enhanced electron beam computed tomography.

J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127 : 823 - 828

[18] Dries D, Mohammad S F, Woodward S C, Nelson R M: the influence of harvesting technique on endothelial preservation in saphenous veins.

J Surg Res 1992; 52(3): 219 – 25

[19] Fabricius A M, Diegeler A, Doll N, Weidenbach H, Mohr F W: Minimal invasive saphenous vein harvesting techniques: morphology and postoperative outcome

Ann thorac Surg 2000; 70: 473 – 478

[20] Favaloro R G: Saphenous vein autograft replacement of severe sequential coronary artery occlusion. Operative technique

Ann Thorac Surg 1968; 5: 334 – 339

[21] Felisky C D, Paull D L , Hill M E, Hall R A, Ditkoff M, Campbell W G, Guyton S W: Endoscopic greater saphenous vein harvesting reduces the morbidity of coronary artery bypass surgery

Am J Surg 2002; 183: 576 - 579

[22] Feyrer R, Seitz T, Strecker T, Purbojo A, Fischlein T, Weyand M, Harig F: Minimally invasive vein harvesting with the SaphLITE Retractor System: is it really better?

Heart Surg Forum 2006; 9(1): E511 - 514

Literaturverzeichnis

[23] Garrett H E, Dennis E W, DeBakey M E: Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: Seven year follow up.

JAMA 1973: 223: 792 - 794

[24] Greenfield G T, Whitworth W A, Tavares L L, et al. Minimally invasive vein harvest and wound healing using the SaphLITE Retractor System.

Ann thorac Surg 2001: 72: 1046 - 9

[25] Gundry S R, Jones M, Ishihara T, Ferrans V J: Intraoperative trauma to human saphenous veins: scanning electron microscopic comparison of preparation techniques.

Ann Thorac Surg 1980: 30(1): 40 – 7

[26] Hellige G: Koronare Herzkrankheit von A bis Z. Medicon. München. 1996

[27] Herold G: Innere Medizin 2006. Köln. 2005

[28] Jeanmart H, Perrault L P, Desjardins N, Chavanon O, Carrier M, Fonger J D: Arteriel Balloon Catheter: A new atraumatic device for dilatating arteriel grafts.

Ann Thorac Surg 2001: 72: 810 - 816

[29] Johnson W D, Flemma R J, Lepley D Jr.: Determinations of blood flow in aortic – coronary saphenous vein bypass grafts.

Arch Surg 1970: 101(6): 806 - 10

[30] Kiaii B, Moon B C, Massel D, Langlois Y, Austin T W, Willoughby A, Guiraudon C, Howard C R, Guo L R: A prospective randomized trial of endoscopic versus conventional harvesting of the saphenous vein in coronary artery bypass surgery.

J Thorac Cardiovasc Surg 2002: 123: 204 – 212

[31] Kiani S, Desai P H, Thirumvalavan N, Kuria D J, Flynn M M, Zhao X Q, Poston R S: Endoscopic Venous Harvesting by inexperienced Operators Compromises Venous Graft Remodeling.

Ann Thorac Surg 2012: 93: 11 - 18

Literaturverzeichnis

[32] Khaleel M S, Dorheim T A, Duryee M J, Durbin H E, Bussey W D, Garvin R P, Klassen L W, Thiele G M, Anderson D R: High-Pressure Distention of the Saphenous Vein During Preparation Results in Increased Markers of Inflammation: A Potential mechanism for Graft Failure.

Ann Thorac Surg 2012; 93: 552 - 558

[33] Lumsden A B, Eaves F F, Ofenloch J C, Jordan W D: Subcutaneous, video-assisted saphenous vein harvest: report of the first 30 cases

Cardiovasc Surg 1996; 4(6): 771 - 776

[34] Lippert H: Lehrbuch Anatomie. 3. Auflage. Urban und Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore. 1993: 39 – 42

[35] LoGerfo F W, Quist W C, Cantelmo N L, Haudenschild C C: Integrity of vein grafts as a function of intimal and medial preservation.

Circulation 1983; 68 (Suppl II): 117 – 124

[36] Lopes R D, Hafley G E, Allen K B, Ferguson T B, Peterson E D, Harrington R A, Mehta R H, Gibson C M, Mack M J, Kouchoukos N T, Califf R M, Alexander J H: Endoscopic versus Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery.

N Engl J Med 2009; 361: 235 - 244

[37] Lytle B W: Prolonging patency – choosing coronary bypass grafts.

N Engl J Med 2004; 351; 22: 2262 – 2264

[38] Meyer D M, Rogers T E, Jessen M E, Estrera A S, Chin A K: Histologic evidence of the safety of endoscopic saphenous vein graft preparation

Ann Thorac Surg 2000; 70: 487 – 491

[39] Mohr F, Redwood S, Venn G, Colombo A, Mack M, Kappetein P, Morice M-C, Holmes D, Feldman T, Stahle E, Dawkins K, Serruys P: TCT-43 Final Five-year Follow-up of the SYNTAX Trial: Optimal Revascularisation Strategy in Patients with Three-vessel Disease

J Am Coll Cardiol 2012; 60 Suppl B 13

Literaturverzeichnis

[40] Newman R V, Lammle W G: Minimally Invasive Vein Harvest: New Techniques With Old Tools.

Ann Thorac surg 1999: 67: 571 – 572

[41] Olsen M A, Sundt T M, Lawton J S, Damiano R J, Hopkins-Broyles D, Lock-Buckley P, Fraser V J: Risk factors for leg harvest surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery.

J Thorac Cardiovasc Surg 2003: 126(4): 992 – 999

[42] Reichart B. Kliner W: Herz und thorakale Gefäße. Aus: Berchtold R. Hamelmann H. Peiper HJ. Trentz O: Chirurgie. Urban und Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore. 1994: 719-754

[43] Sabik III J F, Lytle B W, Blackstone E H, Houghtaling P L, Coscrove D M: Comparison of Saphenous Vein and Internal Thoracic Artery Graft Patency by Coronary System.

Ann Thorac Surg 2005: 79: 544 - 551

[44] Schlitt A, Pruefer D, Buerke, Russ M, Dahm M, Oelert H, Werdan K, Buerke M: Neutrophil adherence to activated saphenous vein and mammary endothelium after graft preparation.

Ann Thorac Surg 2006: 81: 1262 – 1268

[45] Schmailzl KJG. Braunwald E: Zellular- und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen. Aus: Schmailzl KJG: Harrisons Innere Medizin. Band 1. Blackwell Wiss.-Verl.. Berlin-Wien u. a.. 1995: 1124-1130.

[46] Schmailzl KJG. Come PC. Lee RT. Braunwald E: Nichtinvasive Methoden der Herzuntersuchung. Aus: Schmailzl KJG: Harrisons Innere Medizin. Band 1. Blackwell Wiss.-Verl.. Berlin-Wien u. a.. 1995: 1148-1162.

[47] Schmailzl KJG. Grossmann W. Baim DS: Diagnostische Herzkatheterisierung und Angiographie. Aus: Schmailzl KJG: Harrisons Innere Medizin. Band 1. Blackwell Wiss.-Verl.. Berlin-Wien u. a.. 1995: 1162-1168.

Literaturverzeichnis

[48] Schmailzl KJG, Pasternak RC, Braunwald E: Myokardinfarkt. Aus: Schmailzl KJG: Harrisons Innere Medizin. Band 1. Blackwell Wiss.-Verl.. Berlin-Wien u. a.. 1995: 1253-1265.

[49] Schmailzl KJG, Selwyn AP, Braunwald E: Ischämische Herzerkrankung. Aus: Schmailzl KJG: Harrisons Innere Medizin. Band 1. Blackwell Wiss.-Verl.. Berlin-Wien u. a.. 1995: 1265-1274.

[50] Schultz S C, Stapelton D, D'Ambra P, Loftis C, Wahrmann C, Ebra G: Prospective randomized study comparing the Teleflex Medical SaphLITE Retractor to the Ethicon CardioVations Clearguide Endoscopic System.
J Cardiothorac Surg 2006; 1: 24. 1-7

[51] Sellke F W, Boyle E M Jr, Verrier E D: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the pathophysiology of vasomotor dysfunction.
Ann Thorac Surg 1996; 62: 1222 – 8

[52] Shah P J, Gordon I, Fuller J, Seevanayagam S, Rosalion A, Tatoulis J, Raman J S, Buxton B F: Factors affecting saphenous vein graft patency: Clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999.
J thorac and Cardiovasc Surg 2003; 126: 1972 - 1977

[53] Spray T L, Roberts W C: Changes in saphenous veins used as aortocoronary bypass grafts.
Am Heart J 1977; 94(4): 500 – 16

[54] Serruys P W, Morrice M-C, Kappetein P, Colombo A, Holmes D R, Mack M J, Stahle E, Feldmann T E, van den Brand M, Bass E J, Van Dyck N, Leadly K, Dawkins K kD, Mohr F W: Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease.
N Engl J Med 2009; 360: 361 - 972

Literaturverzeichnis

[55] Thatte H S, Biswas K S, Najjar S F, BirJiniuk V, Crittenden M D, Michel T, Khuri S F: Multi-photon microscopic evaluation of saphenous vein endothelium and its preservation with a new solution, GALA.

Ann Thorac Surg 2003: 75: 1145 – 52

[56] Thatte H S, Khuri S K: The coronary artery bypass conduit: I. Intraoperative endothelial injury and its implication on graft patency.

Ann Thorac Surg 2001: 72: 2245 – 52

[57] Tran H M, Paterson H S, Meldrum-Hanna W, Chard R B. Tunnelling versus open harvest technique in obtaining venous conduits for coronary bypass surgery.

Eur J Cardio thorac Surg 1998: 14: 602 - 606

[58] Tsui J C, Souza D S, Filbey D, Bomfim V, Dashwood M R: Preserves endothelial integrity and nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested by a ‘no-touch’ technique.

Br J Surg 2001: 88(9): 1209 - 15

[59] Wagner R: Intimal protection of bypass-veins during intraoperative storage in blood or Euro-Collins solution: the role of medium, temperature and time.

J Thorac Cardiovasc Surg 1990: 38: 151 – 6

[60] Wang S, Tang H, Wilkinson V, Lukat T, Gelfand E T, Koshal A, Modry D L, Mullen J C, Hao C, Finegan B A: Saphenous vein harvest with SaphLITE System versus conventional technique: a prospective, randomized study.

Ann Thorac Surg 2005: 79: 2018 – 23

[61] Yun K L, Wu YX, Aharonian V, Mansukhani P, Pfeffer T A, Sintek C F, Kochamba G S, Grunkemeier G, Khonsari S: Randomized trial of endoscopic versus open vein harvest for coronary artery bypass grafting: six-month patency rate

J Thorac Cardiovasc Surg 2005: 129: 496 - 503

Literaturverzeichnis

[62] Zerkowski H, Knocks M, Konerding M, Doetsch N, Roth G, Hakim K, Reidemeister J: Endothelial damage of the venous graft in the CABG. Influence of the solution used for storage and rinsing on the endothelial function.

Eur J Cardio-thorac Surg 1993; 7: 376 - 382

Anhang

7. Anhang

Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

PATIENTENAUFKLÄRUNG

Sehr geehrte Patientin,

sehr geehrter Patient,

Sie wurden gefragt, ob Sie an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilnehmen wollen. In einem persönlichen Gespräch wurden Sie bereits über den Inhalt und die Bedeutung dieser Untersuchung aufgeklärt. Dieses Merkblatt soll die wesentlichen Punkte des Aufklärungsgesprächs für Sie zusammenfassen.

Die Teilnahme ist grundsätzlich freiwillig, und sie können diese jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass Sie hierdurch Nachteile in Kauf nehmen müssten, widerrufen. In diesem Fall wird bei Ihnen unsere normale Behandlung durchgeführt. Dasselbe gilt auch für den Fall, dass Sie von vornherein nicht an dieser Untersuchung teilnehmen wollen.

Bei Ihnen ist die Durchführung einer Herz-Bypass-Operation geplant. Bei diesen Operationen ist die Vene aus dem Bein das am häufigsten verwendete Bypassmaterial. Die Entnahme dieser Beinvene kann über verschiedene Entnahmetechniken erfolgen. Hinsichtlich der Komplikationsmöglichkeiten (Nachblutung, Sensibilitätsstörungen, Lymphabflußstörung) und deren Häufigkeit des Auftretens bestehen zwischen den beschriebenen Venenentnahmetechniken keine Unterschiede.

Mit der an unserer Klinik laufenden Studie soll die Frage beantwortet werden, inwieweit es bei diesen Venenentnahmetechniken zu Veränderungen an der inneren Gefäßwand kommt. Stärkere Veränderungen der Gefäßwand sind möglicherweise mit einer eingeschränkten Langzeitoffenheitsrate des Bypasses verbunden.

Üblicherweise wird mit einem durchgehenden Hautschnitt die Beinvene sauber freigelegt, entnommen und bis zum Anschluß an das Herz in Patientenblut gelagert. In

Anhang

der vorliegenden Studie sollen nun zwei weitere Entnahmetechniken zum Einsatz kommen, die sich nur durch die Art der Freilegung der Vene und / oder der Lagerung derselben bis zum Anschluss an das Herzkranzgefäß unterscheiden. Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie vorausgesetzt, wird über ein Zufallsverfahren ermittelt, welche Venenentnahmetechnik bei Ihnen angewandt wird. Für die Untersuchungen, die insbesondere die innerste Zellauskleidung der Venen, das Endothel, zur Darstellung bringen – sind nur ca. 2 cm Vene erforderlich.

Durch die Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung helfen sie uns, eine Optimierung der Venenentnahmetechnik zu erzielen.

Alle Ergebnisse und Informationen aus unseren Untersuchungen werden streng vertraulich und anonym behandelt. Ihre persönlichen Daten werden nur in anonymisierter Form gespeichert und verarbeitet. Im Übrigen werden die datenschutzrechtlichen Bestimmungen eingehalten.

Sollten von Ihrer Seite aus noch Fragen offen geblieben sein, so wenden Sie sich bitte an die studienbetreuenden Ärzte, Herrn OA Dr. Hopp, Herrn Dr. Renner oder Herrn Dr. Lange. Sie stehen Ihnen für alle Fragen jederzeit zur Verfügung.

Wir möchten nochmals darauf hinweisen, da die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und jederzeit widerrufen werden kann.

Sollten sie sich zur Teilnahme an der Studie entschlossen haben, so bitten wir Sie um Erteilung Ihrer schriftlichen Einwilligung.

Anhang

Einverständniserklärung

Zur Teilnahme an einer prospektiven, randomisierten Studie der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Würzburg.

Name:

Geb. am:

Ich erkläre mich bereit, an der Studie zur Auswirkung unterschiedlicher Venenentnahmetechniken bei aorto-coronarer Bypass-Operation auf die Integrität des Endothelzellverbandes teilzunehmen.

Durch meine Unterschrift bestätige ich, dass ich mich freiwillig zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt habe, nachdem ich über Wesen, Tragweite und Bedeutung meiner Teilnahme an dieser Studie aufgeklärt wurde.

Ich habe das Recht, jederzeit meine Teilnahme ohne Angabe von Gründen und ohne dass mir hierdurch ein Nachteil entsteht zu widerrufen.

Würzburg, den

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Anhang

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. Leyh

danke ich herzlich für die Übernahme des von Prof. Dr. med. O. Elert überlassenen Themas nach dessen Krankheit und Emeritierung.

Herrn PD Dr. med. S. P. Sommer

danke ich für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Frau Petra Hauck und Frau Renate Wahn, MTA der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie

danke ich herzlich für die Entgegennahme und Aufarbeitung des Probenmaterials.

Herrn Dr. Harms, Institut für Virologie

danke ich herzlich für die zur Verfügungstellung des Durchlichtmikroskopes.

Herrn Dr. rer. medic., Dipl. psych. J. H. Krannich

danke ich für die freundliche und hilfsbereite Einführung in die statistische Ausarbeitung.

Besonderer Dank gebührt den Kollegen, die die Proben entnommen haben.

Ich möchte mich selbstverständlich auch bei allen Patienten bedanken. Sie haben mit ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie mit Überlassung eines Venenstücks die Arbeit erst möglich gemacht.

Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Huber, Harald Wolfgang
Geburtsdatum, -ort: XX.XX.XXXX
Anschrift: XXX
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

09/1976 – 07/1980 Grundschule (Neuburg a. d. Kammel; ab 12/1979 Maria-Theresia-Grundschule, Günzburg)
09/1980 – 06/1990 Dossenberger-Gymnasium, Günzburg mit Abschluß
Abitur

Studium

03/1993 – 11/1999 Studium der Humanmedizin (LMU München)
03/1995 Ärztliche Vorprüfung
03/1996 Erster Abschnitt Ärztliche Prüfung (LMU München)
09/1998 Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung (LMU München)
10/1998 – 9/1999 Praktisches Jahr
11/1999 Ärztliche Prüfung
08/2001 Approbation als Arzt (Regierung von Oberbayern)

Ärztliche Tätigkeit

12/1999 – 02/2000 Arzt im Praktikum an der Herzkl. am Augustinum, München,
Direktor: Prof. Dr. B. Reichart
05/2000 -07/2001 Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Würzburg,
Direktor: Prof. Dr. O. Elert
Ab 08/2001 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Würzburg

Anhang
