

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. H. Einsele**

**Troponin-I-Freisetzung  
bei kardiochirurgischen Bypassoperationen  
mit und ohne Herz-Lungen-Maschine**

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

**vorgelegt von  
Michael Georg Hofmann  
aus Schweinfurt**

**Würzburg, Juli 2005**

**Referent: Prof. Dr. med. G. Inselmann**

**Korreferent: Prof. Dr. med. O. Elert**

**Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**Der Promovend ist Arzt**

**I n h a l t s v e r z e i c h n i s**

<b>I.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1 - 3</b>
<b>II.</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>4</b>
<b>III.</b>	<b>Methoden</b>	<b>5 - 12</b>
III.1.	Patienten	5
III.2.	Messverfahren	6 - 9
III.2.1.	Troponin-I	6
III.2.2.	Myoglobin	6 - 7
III.2.3.	CK	7 - 9
III.2.4.	CK-MB	9
III.4.	Das OP-Verfahren mit Herz-Lungen-Maschine	10 - 11
III.5.	Das OP-Verfahren ohne HLM (Off-Pump)	12
<b>IV.</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>13</b>
<b>V.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>14 - 25</b>
V.1.	Änderungen der untersuchten Nekroseparameter	17 - 25
V.1.1.	Troponin-I	17 - 20
V.1.2.	Myoglobin	21 - 22
V.1.3.	CK, CK-MB und CK-MB%	22 - 25
<b>VI.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>26 - 34</b>
<b>VII.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>35 - 37</b>
<b>VIII.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>38 - 48</b>

## I. Einleitung

Koronare-Bypass-Chirurgie unter Verwendung eines extrakorporalen kardiopulmonalen Bypasses ist eine etablierte und sichere Operationsmethode. Die extrakorporale Zirkulation und ein künstlicher Herzstillstand (Kardioplegie) ermöglichen es, Anastomosen an den Koronarien in einem bewegungslosen, blutfreien OP-Gebiet herzustellen. Trotzdem verbleiben charakteristische Krankheitserscheinungen meist durch eine Reaktion des gesamten Körpers auf die unphysiologischen Bedingungen einer extrakorporalen Zirkulation. Es kommt zu Interaktionen des Blutes mit den körperfremden Materialoberflächen der Herz-Lungen-Maschine. Dies führt zu einer Aktivierung des Komplementsystems und neutrophiler Granulozyten. Hieraus resultieren entzündliche Reaktionen.<sup>32</sup> Darüber hinaus hat die extrakorporale Zirkulation negative Effekte auf die Anzahl der Blutplättchen und auf deren Funktion.<sup>34</sup> Bei der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation unter Vollheparinisierung und nachfolgender Protamingabe zeigen sich vermehrt Blutgerinnungsstörungen mit verstärkten Nachblutungen. Zusätzlich führt das Verfahren der Aortenabklemmung und der Kardioplegie wahrscheinlich zu einer myokardialen Dysfunktion.<sup>51</sup> Das Myokard wird möglicherweise während der extrakorporalen Zirkulation nicht adäquat durchblutet. Funktionsstörungen des Ventrikelseptums wurden nach der Anwendung einer Kardioplegie beobachtet, die nach Bypassoperationen am schlagenden Herzen (Off-Pump) nicht aufgetreten sind.<sup>33, 52</sup> Die negativen Effekte des kardiopulmonalen Bypasses sind größtenteils gering und reversibel. Dennoch tolerieren Patienten mit signifikanten präoperativen Funktionseinschränkungen verschiedener Organsysteme diese schädlichen Effekte eventuell nur schlecht.

Schon 1967 führte Kolessov Bypassoperationen am schlagenden Herzen mit linksseitigem thorakalem Zugang durch.<sup>53</sup> Calafiore<sup>54</sup>, Buffolo<sup>56</sup> und Benetti<sup>55</sup> führten die Operationsmethode von Kolessov wieder ein und verfeinerten sie. Gleichzeitig wurden die Indikationen für Bypassoperationen ohne Herz-Lungen-Maschine erweitert.<sup>56</sup> Die Koronarchirurgie am schlagenden Herzen, ohne kardiopulmonalen

## I. Einleitung

---

Bypass, ist wahrscheinlich mit weniger Myokardschädigungen verbunden, als die konventionelle Herzchirurgie mit kardiopulmonalen Bypass. Jedoch ist fraglich, ob der notwendige lokale koronare Verschluss eine ischämischen Schädigung im warmen, metabolisch aktiven Herzen hervorruft. Einige Studien über Bypasschirurgie ohne eine extrakorporale Zirkulation haben Vorteile aufgezeigt. Die Morbidität und Mortalität war geringer, der Aufenthalt im Krankenhaus kürzer und mit geringeren Kosten verbunden. Bluttransfusionen sind seltener nötig und das Auftreten von perioperativen Myokardinfarkten ist seltener.<sup>28, 31, 33</sup>

Frühere Studien haben oft EKG-Veränderungen und die Freisetzung von Enzymen, wie Creatinkinase (CK) und das Isoenzym Creatinkinase-MB (CK-MB) sowie den prozentualen Anteil des CK-MB der gesamten CK (CK-MB %) und Myoglobin zur Bestimmung der Myokardschädigung verwendet. Der Wert dieser Marker bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen, ist durch die mangelnde Sensitivität von EKG-Veränderungen und Freisetzung von Enzymen aus nichtkardialen Gewebe begrenzt.<sup>57, 58, 59, 60, 61</sup>

Troponin ist ein in den dünnen Filamenten nur der quergestreiften Muskulatur enthaltenes Protein. Es besteht aus drei Untereinheiten. Troponin-T bindet die anderen Troponinformen an Tropomyosin, Troponin-C bindet  $Ca^{2+}$  (ähnlich dem Calmodulin) wodurch die Kontraktion eingeleitet wird. Troponin-I hemmt die Actin-Myosin-Wechselwirkung bei einer Muskelkontraktion. Troponin-I ist also eine inhibitorische Untereinheit, die die Calciumsensitivität des Troponin-C und damit die Wechselwirkung des Actin-Myosin-Komplexes steuert. Troponin-I wird kontinuierlich aus infarziertem Myokard freigesetzt. Erhöhungen der CK- und CK-MB-Freisetzung sind zuverlässige Indikatoren eines akuten Myokardinfarktes aber nicht zur Diagnostik von kardialen Mikronekrosen geeignet. Die postoperativ gemessenen Troponin-I-Konzentrationen können zur Beurteilung der Effizienz kardioprotektiver Maßnahmen (z.B. unterschiedlicher Operationstechniken) herangezogen werden. Von Troponin-I existieren drei Isoformen, nur eine ist herzspezifisch ohne Kreuzreaktionen mit den anderen beiden Isoformen.<sup>24, 63</sup>

## I. Einleitung

---

Die Unterschiede in der Aminosäuresequenz am N-terminalen Ende sind bei Troponin-I zwischen Myokard und quergestreifter Muskulatur weit ausgeprägter als bei Troponin-T oder CK und seinen Isoenzymen. Die Primärstruktur unterscheidet sich in insgesamt 30 Aminosäuren.<sup>13</sup>

Auf dieser Basis konnten myokardspezifische Antikörper gegen Troponin-I hergestellt werden, die mit den Troponinen der quergestreiften Muskulatur keine Kreuzreaktionen zeigen.<sup>39</sup> Mit diesen Antikörpern konnten entsprechende enzymimmunologische Bestimmungsmethoden erstellt werden. Troponin-I ist mit einer höheren kardiale Spezifität gegenüber der CK-MB überlegen. In der Sensitivität bezogen auf Myokardinfarkte sind beide Laborparameter hingegen ähnlich.<sup>39</sup>

Im Gegensatz zu den anderen Parametern<sup>61</sup> wurde Troponin-I bisher niemals bei Herzgesunden, Marathonläufern, Patienten mit Muskelerkrankungen oder Patienten die sich einer nichtkardialen Operation unterzogen nachgewiesen.<sup>21</sup> Troponin-T zeigte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Hämodialyse in einigen Fällen konstante Konzentrationserhöhungen, die bei Troponin-I nicht aufgetreten sind.<sup>37, 38</sup> Ebenso zeigt das Troponin-T in ca. 75% aller Patienten mit chronischen Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur (z.B. Morbus Duchenne) Konzentrationsanstiege im Gegensatz zu Troponin-I. Diese sind wahrscheinlich dadurch bedingt, dass Troponin-T bei diesen Erkrankungen von der quergestreiften Muskulatur reexprimiert wird, was im Gegensatz bei Troponin-I nicht auftritt.<sup>13, 36</sup> Somit ist Troponin-I bei Mikronekrosen des Myokards oder instabiler Angina pectoris ein sicherer biochemischer, myokardspezifischer Marker, mit besserer diagnostischer Sicherheit als Troponin-T, CK und CK-MB.<sup>13, 20</sup>

## II. Fragestellung

---

### **II. Fragestellung**

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Troponin-I-Freisetzung bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation (HLM-Methode) mit der Troponin-I-Freisetzung bei Herzoperationen am schlagenden Herzen ohne extrakorporale Zirkulation (Off-Pump-Methode) zu vergleichen. Dazu wurde die Freisetzung von kardialem Troponin-I mit CK, CK-MB und Myoglobin im Serum ermittelt.

Patienten mit Zeichen eines Myokardinfarkts vor oder innerhalb des Beobachtungszeitraums von 54 Stunden nach der Operation wurden in die Studie nicht aufgenommen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen.

### III. Methoden

---

#### **III. Methoden**

##### **III.1. Patienten**

Im Zeitraum vom 1. Juni 1998 bis 31. März 1999 wurden 48 Patienten der Universitätsklinik für Herz-Thorax-Chirurgie der Universität Würzburg mit koronarer Herzkrankheit (KHK) in die Untersuchung eingeschlossen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg geprüft und genehmigt. Alle Patienten wurden vor der Operation über das Studiendesign und das Vorgehen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Insgesamt 5 Patienten wurden nachträglich in der Studie nicht berücksichtigt, da bei ihnen peri- oder postoperativ Zeichen eines Myokardinfarktes auftraten. Dabei handelte es sich um 3 Patienten der Off-Pump-Gruppe und 2 Patienten der HLM-Gruppe.

Es wurden 43 Patienten mit unkompliziertem Verlauf vor, während und in den folgenden 54 Stunden nach elektiver Bypassoperation in der Studie untersucht. Die Messwerte der 5 nichtberücksichtigten Patienten sind nicht in die Auswertung eingegangen. Jedem Patienten wurden Blutproben aus einer zentralen Vene über einen Venekatheter mittels Starstedt-Monovette (9ml) entnommen. Die Entnahmen erfolgten vor Beginn der Operation sowie 3 Stunden, 19 Stunden, 30 Stunden und 54 Stunden nach der Bypassoperation.

Die Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme bei 4000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Danach wurde das Serum sofort abpipetiert und anschließend bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse eingefroren. Im Serum wurden folgende Parameter bestimmt: kardiales Troponin-I, Creatinkinase Aktivität (CK) einschließlich des Isoenzym CK-MB und Myoglobin.

### III. Methoden

---

#### **III.2. Messverfahren**

##### III.2.1. Troponin-I

**Testprinzip:** Troponin-I wurde mit einem kommerziellen antikörpergebundenen Test bestimmt. Hierbei wurde die Oberflächenfluoreszenz der Testmodulsignalschicht nach Anregung der fluoreszierenden Verbindungen gemessen.

Der untere Messbereich endete bei  $<0,500$  ng/ml, der obere bei  $>150$  ng/ml. Die Methode basiert auf einer Sandwich-Technik unter Gebrauch von monoklonalen Antikörpern gegen humanes kardiales Troponin-I. Das Molekulargewicht des Troponin-I beträgt 23500 Dalton.

##### III.2.2. Myoglobin

Myoglobin wurde durch einen immunologischen Trübungstest zur quantitativen in vitro Bestimmung in Humanserum gemessen. Er beruht auf dem Prinzip eines immunologischen Agglutinationstests mit Reaktionsverstärkung durch Latex.

Myoglobin, ein Hämoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 17800 Dalton, kommt vorwiegend in Zellen der quergestreiften Muskulatur sowie im Herzmuskel vor. Immunochemisch ist das Myoglobin aus beiden Muskelarten identisch. Aus einer Muskelschädigung resultiert somit eine Myoglobinämie. Bereits 1956 wurde erstmals über eine Myoglobinfreisetzung infolge eines Herzinfarktes berichtet.<sup>42</sup> Die Beurteilung der Myoglobinkonzentration des Plasmas ist für die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes von Bedeutung.<sup>46, 41</sup> Bei einer akuten Myokardinfarktzion kommt es aufgrund von Membranfunktionsstörungen der Muskelzellen zum Übertritt von Enzymen und anderen Proteinen in das Gefäßsystem. Myoglobin erscheint bereits 2 bis 4 Stunden nach Schmerzbeginn in erhöhten Konzentrationen im Blut. Es erreicht 3 bis 4 Stunden vor dem Anstieg anderer Enzyme (CK, CK-MB) pathologische Werte.

### III. Methoden

---

Maximalwerte des Myoglobins werden bereits nach 6 bis 9 Stunden nach dem Ereignis erreicht. Danach erfolgt ein rascher Konzentrationsabfall durch renale Elimination. Circa 24 Stunden nach dem Ereignis sind bereits wieder Normalwerte des Myoglobins erreicht.<sup>43</sup>

Nicht durch einen Herzinfarkt bedingte Myoglobinkonzentrationserhöhungen im peripheren Blut treten nach Schockzuständen, Muskelerkrankungen, Muskeltraumen, Reanimationen, Niereninsuffizienz oder extremen körperlichen Anstrengungen auf.<sup>44</sup>

Myoglobin ist nicht myokardspezifisch und somit lassen sich nur schwierig kardiale Mikronekrosen bei herzchirurgischen Eingriffen aufgrund der gleichzeitige Skelettmuskeltraumatisierung identifizieren.<sup>5</sup> Myoglobin transportiert und bindet reversibel Sauerstoff in Muskelzellen.

**Testprinzip:** Es wurde ein immunologischer Trübungstest der Firma Roche verwendet. In diesem wurde der Probe eine Pufferlösung zugegeben. Im zweiten Schritt erfolgt die Zugabe von Antikörper-Latex-Lösung. Die an die Latexpartikel gebundenen Myoglobinantikörper reagieren mit dem Myoglobinantigen aus der Probe unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Dieser Komplex wurde nach Agglutination turbidimetrisch gemessen.

Der Ablauf des Tests erfolgte nach Zugabe des Patientenserums automatisch in einem Standardanalysegerät Hitachi 717 im Labor der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg.

Die Messwerte sind in mg/l angegeben, der Messbereich liegt bei 3 bis 560 ng/ml, die analytische Nachweisgrenze (Sensitivität) beträgt 3 ng/ml. Der Normalbereich für Myoglobin lag zwischen 7,0 und 76,0 mg/l.

#### III.2.3. CK

Die Creatinkinase (CK) wurde unter Verwendung eines in vitro Tests zur quantitativen Bestimmung in Humanserum ermittelt. Die CK wurde durch Oxidation der Sulfhydrylgruppen im aktiven Zentrum rasch inaktiviert. Nach Zugabe von Acetylcystein kann das Enzym reaktiviert werden. Interferenzen durch

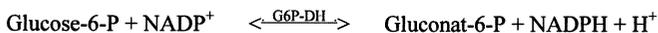
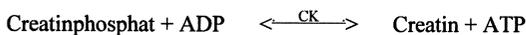
### III. Methoden

---

Adenylatkinase werden durch Zugabe von Diadenosinpentaphosphat und AMP vermieden.

Creatinkinase ist ein dimeres Enzym, welches in vier unterschiedlichen Formen auftritt: einem mitochondrialen Isoenzym sowie den zytosolischen Isoenzymen CK-MM (Muskel-Typ), CK-BB (Hirn-Typ) und CK-MB (Myokard-Typ). Die CK- und CK-Isoenzym-Aktivitätsbestimmungen dienen zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Myokardinfarkts sowie von Muskelerkrankungen. Bei Muskelschädigungen wie etwa bei einem akutem Myokardinfarkt wird CK aus zerstörten Herzmuskelzellen freigesetzt. Ein Anstieg der CK-Aktivität im Blut ist in frühen Fällen ca. 4 Stunden nach dem Ereignis festzustellen. Die CK-Aktivität durchläuft nach 12 bis 24 Stunden das Maximum und fällt nach 3 bis 4 Tagen wieder in den Referenzbereich ab. Eine Herzmuskelschädigung ist sehr wahrscheinlich, wenn die CK-Gesamtaktivität über 190 U/l, die CK-MB-Aktivität über 24 U/l (37°C) angestiegen ist und der Prozentuale CK-MB-Aktivitätsanteil 6% überschreitet.

**Testprinzip:** In dieser Studie wurde ein UV-Test der Firma Roche verwendet. In diesem wurde der Probe eine Puffer/Enzym/Coenzym-Lösung zugegeben. Im nächsten Schritt erfolgt die Zugabe von Puffer/Substrat-Lösung.



Bezogen auf äquimolare Mengen verläuft die Bildung von NADPH und Creatin mit der gleichen Geschwindigkeit. Die Geschwindigkeit der photometrisch gemessenen NADPH-Bildung ist der CK-Aktivität proportional.

Der Testablauf erfolgte nach Zugabe des Patientenserums in einem Standardanalysegerät Hitachi 717.

### III. Methoden

---

Die Messwerte sind in U/l angegeben, der Messbereich beträgt 2 bis 2300 U/l, die analytische Nachweisgrenze (Sensitivität) dieses Tests liegt also bei 2 U/l. Der Normalbereich des verwendeten Tests für CK liegt laut Herstellerangaben zwischen 0 bis 70 U/l.

#### III.2.4. CK-MB

Die CK-MB Isoenzymaktivität wurde durch einen in vitro Immunitest zur quantitativen Bestimmung in Humanserum bestimmt.

**Testprinzip:** Es wurde ein immunologischer UV-Test der Firma Roche verwendet. Hierbei wurde der Probe eine Puffer/Enzym/Coenzym/Antikörper-Lösung zugegeben. Im nächsten Schritt erfolgt dann die Zugabe von Puffer/Substrat-Lösung. Humanes CK-MB besteht aus zwei Untereinheiten, CK-M und CK-B, die beide ein eigenes aktives Zentrum besitzen. Durch einen polyklonalen Antikörper gegen CK-M wurde die katalytische Aktivität der CK-M Untereinheiten in der Probe (ohne Beeinflussung der CK-B Untereinheiten) zu 99,6% gehemmt. Die verbleibende CK-B Aktivität, die der Hälfte der CK-MB Aktivität entspricht, wurde analog zur CK Gesamtkativität nach der Methode CK NAC bestimmt. Da das Isoenzym CK-BB im Serum nur sehr selten vorkommt und sich die katalytische Aktivität der Untereinheiten CK-M und CK-B kaum unterscheiden, kann aus der gemessenen CK-B Aktivität durch Multiplikation mit dem Faktor 2 die katalytische Aktivität des Isoenzym CK-MB berechnet werden.

Der Testablauf erfolgte nach Zugabe des Patientensersums ebenfalls in einem Standardanalysegerät Hitachi 717.

Die Messwerte sind in U/l angegeben, der Messbereich beträgt 5 bis 1500 U/l, die analytische Nachweisgrenze (Sensitivität) dieses Tests liegt also bei 5 U/l. Der Normalbereich des verwendeten Tests für CK-MB liegt laut Herstellerangaben zwischen 0 bis 10 U/l.

### III. Methoden

---

#### **III.3. Das OP-Verfahren mit kardiopulmonalem Bypass (HLM)**

Die Operation mit kardiopulmonalem Bypass wurde, nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Benzodiazepinen, Opiaten und Muskelrelaxantien, durch eine mediane Sternotomie begonnen. Nach Gewinnung des Bypassmaterials bevorzugt aus den Venen der Unterschenkel oder Präparation der A. mammaria wurde der Patient für die Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses vorbereitet. Eine systemische Heparinisierung mit 500 U/kg Körpergewicht wurde durchgeführt und der kardiopulmonale Bypass durch Kanalisation der Aorta ascendens und der Vena cava unter systemischer Hypothermie, Hämodilution und einer definierten Perfusionsrate angelegt.<sup>2,5</sup>

Der kardiopulmonale Bypass wurde begonnen und der Patient durch einen nichtpulsatorischem Flow (2,0 – 2,5 l/m<sup>2</sup>/min) perfundiert. Zur Oxygenierung wurde ein Membranoxygenator verwendet (Bard HF 5700, Bard HF 5701) und der arterielle Mitteldruck wurde bei 60 – 65 mmHg gehalten. Während des kardiopulmonalen Bypasses wurden die Lungen mit einer hochfrequenten Jetbeatmung ventiliert (150/min, bei einem Volumen von 20 ml) um Dystelektasen vorzubeugen. Nach Abklemmen der Aorta proximal der Aortenkanüle wurde eine intermittierende Blutkardioplegie zum Schutz des Myokards und für den Herzstillstand verwendet. Die ersten zwei Drittel der Kardioplegielösung wurden antegrad verabreicht und durch kaliumangereichertes autologes Blut aufrechterhalten, das retrograd alle 20 Minuten in den Koronarsinuskatheder verabreicht wurde.<sup>2</sup>

Bei Hypothermie von 32 bis 34 Grad Celsius wurden die distalen Anastomosen der Venenbypässe und ggf. der Arteria mammaria interna, in der Reihenfolge ihrer Bedeutung hergestellt. Diese Gewichtung wurde auf der Basis der entsprechenden Koronarangiographiebefunde festgelegt. Nach der Fertigstellung der distalen Anastomosen wurde Kaltblutkardioplegielösung in die Aorta und die Venenbypässe perfundiert. Danach wurde die Klammer der Aorta ascendens entfernt und die proximalen Anastomosen an der Aorta unter tangentialer Abklemmung und myokardialer Perfusion genäht.<sup>5</sup>

### III. Methoden

---

Vorher wurde eine warme Reperfusion bei 37 Grad Celsius vor Lösung der Aortenklemme durchgeführt.<sup>2</sup> Die Lungen wurden wieder voll ventiliert, anschließend wurde Protamin vor der Entfernung der HLM-Kanülen verabreicht. EKG und Blutdruck wurden kontinuierlich überwacht und die Behandlung des Patienten wurde auf der Intensivstation weitergeführt.<sup>5</sup>

### III. Methoden

---

#### **III.4. Das OP-Verfahren ohne kardiopulmonalen Bypass (Off-Pump)**

Die Operation ohne kardiopulmonalem Bypass wurde, nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Benzodiazepinen, Opiaten und Muskelrelaxantien, nach einer mediane Sterniotomie durchgeführt. Nach Gewinnung des venösen Bypassmaterials bevorzugt aus den Venen der Unterschenkel oder der Präparation der A. mammaria wurde der Patient systemisch heparinisiert mit 500 U/kg Körpergewicht. Das Gerät zur Stabilisierung des Myokards (der Oktopus<sup>R</sup>), bestehend aus zwei Paddels mit Saugkappen an der Unterseite, wurde nach Perikardektomie auf der epikardialen Oberfläche des Herzens auf jeder Seite plaziert.<sup>2</sup> Das Gerät wurde am Operationstisch durch einen Gelenkarm befestigt. Eine Absaugereinheit wurde mit den Paddels verbunden und so bedient, dass an der epikardialen Oberfläche eine Saugleistung von 500-700 mmHg wirksam wurde und dabei die Regionen auf beiden Seiten der Koronararterie immobilisierte. Nähte wurden proximal und distal an den Seiten der Anastomose angebracht. Diese wurden dann sanft gestrafft um den Blutfluss in den Koronarien zu unterbrechen. Somit wurde die Bypassanlage in einem nahezu blutfreien Operationsfeld ermöglicht.<sup>2</sup> Nach Beendigung der distalen Anastomose wurden die Nähte wieder gelöst um den koronaren Blutfluss wieder freizugeben. Die proximale Anastomose wurde unter Verwendung einer Seitenklemme an der Aorta fertiggestellt.<sup>2</sup>

#### IV. Statistische Auswertung

---

#### **IV. Statistische Auswertung**

Alle Variablen wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung ausgedrückt. Zur vergleichbaren Quantifizierung der Ergebnisse wurden diese auf statistische Signifikanz hin mittels des T-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  galt als signifikant.

Zum Ergebnisvergleich wurde auch die Fläche unter der Kurve für die untersuchten Parameter in beiden Gruppen bestimmt und ebenfalls Signifikanzberechnungen mittels des T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  galt hierbei ebenfalls als signifikant.

## V. Ergebnisse

---

### V. Ergebnisse

Zuerst erfolgte die Darstellung der klinischen Charakteristika in Tabelle Nr.1 sowie eine Aufstellung der aufgetretenen Begleiterkrankungen in Tabelle Nr.2. Im weiteren erfolgt die zeitabhängige Darstellung der gemessenen Serumparameter für die beiden Patientengruppen.

**HLM-Gruppe:** Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit künstlichem Herzstillstand

**Off-Pump-Gruppe:** Bypassoperation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei schlagendem Herzen

Diese Ergebnisse wurden in den Abbildungen Nr.1 und Nr.2 sowie in den Tabellen Nr.3a bis Nr.7b dargestellt.

Tabelle Nr.1 Klinische Charakteristika

Parameter	HLM-Gruppe	Off-Pump-Gruppe
Patientenanzahl	33	10
Anzahl der Männer	26	10
Anzahl der Frauen	7	0
Durchschnittsalter, Jahre*	66,15 +/- 7,79	64,00 +/- 10,60
Patientenalter, Jahre	49 bis 79	43 bis 78
Anzahl der angelegten Bypässe pro Patient*	3,52 +/- 0,96	1,1 +/- 0,3
Ejektion Fraction %*	62,41 +/- 20,62	63,00 +/- 23,52
* Durchschnitt +/- Standardabweichung		

Tabelle Nr.2 Begleiterkrankungen

	HLM-Gruppe		Off-Pump-Gruppe	
stabile Angina pectoris	28		10	
instabile Angina pectoris	4		0	
Z.n. Myokardinfarkt	17		2	
Z.n. PTCA	5		2	
Z.n. Apoplex	1		0	
Z.n. GI-Blutung	1		0	
Vorderwandakinesie	1		0	
Mitralinsuffizienz	1		0	
Z.n. ACVB	1		0	
Morbus Reiter	0		1	
pAVK	1		1	
Morbus Werlhof	1		0	

## V. Ergebnisse

---

### V.1. Änderungen der untersuchten Nekroseparameter

#### V.1.1. Troponin-I

Messbereich: 0,0 – 150 ng/ml

Untere Nachweisgrenze: 0,500 ng/ml

Der Mittelwert des Troponin-I bei Patienten der HLM-Gruppe stieg 3 Stunden postoperativ von 0,8 +/- 1,1 ng/ml präoperativ auf 3,0 +/- 3,1 ng/ml an. 19 Stunden postoperativ lag der Wert bei 8,2 +/- 7,4 ng/ml und 30 Stunden postoperativ bei 8,2 +/- 12,9 ng/ml. 54 Stunden postoperativ zeigte sich ein Troponin-I-Wert von 5,6 +/- 9,7 ng/ml. (Tabelle 3a)

In der Off-Pump-Gruppe fand sich ein geringerer Troponin-I-Anstieg als in der HLM-Gruppe, welcher 19 Stunden postoperativ signifikant war. Bei den Patienten der Off-Pump-Gruppe zeigte sich ein Anstieg der Troponin-I-Werte von präoperativ 0,6 +/- 0,2 ng/ml auf 1,3 +/- 1,9 ng/ml 3 Stunden postoperativ. 19 Stunden postoperativ fand sich ein Troponin-I-Wert von 1,6 +/- 1,2 ng/ml und 30 Stunden postoperativ ein Wert von 2,1 +/- 2,4 ng/ml. 54 Stunden postoperativ zeigte sich ein Abfall des Troponin-I-Wertes auf 1,6 +/- 1,6 ng/ml. (Tabelle 3a)

Es ergab sich 19 Stunden postoperativ ein signifikant unterschiedlicher Troponin-I-Wert zwischen der Off-Pump- und der HLM-Gruppe. (Tabelle 3a)

Die Fläche unter der Kurve der Troponin-I-Konzentrationen war signifikant unterschiedlich und lag in der Off-Pump-Gruppe bei 7,172 +/- 6,447 und in der HLM-Gruppe bei 25,778 +/- 28,50 (Tabelle 3b).

Graphisch sind die Kurvenverläufe für Troponin-I in Abbildung Nr. 1 und 2 dargestellt.

## V. Ergebnisse

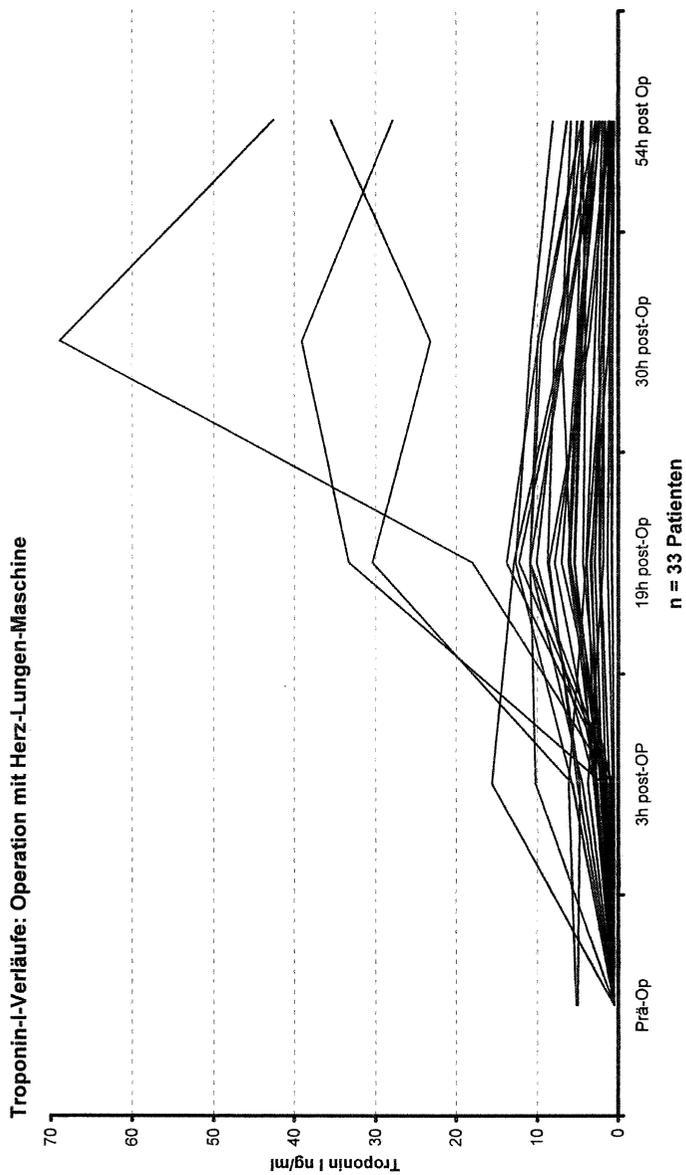


Abbildung Nr.1

V. Ergebnisse

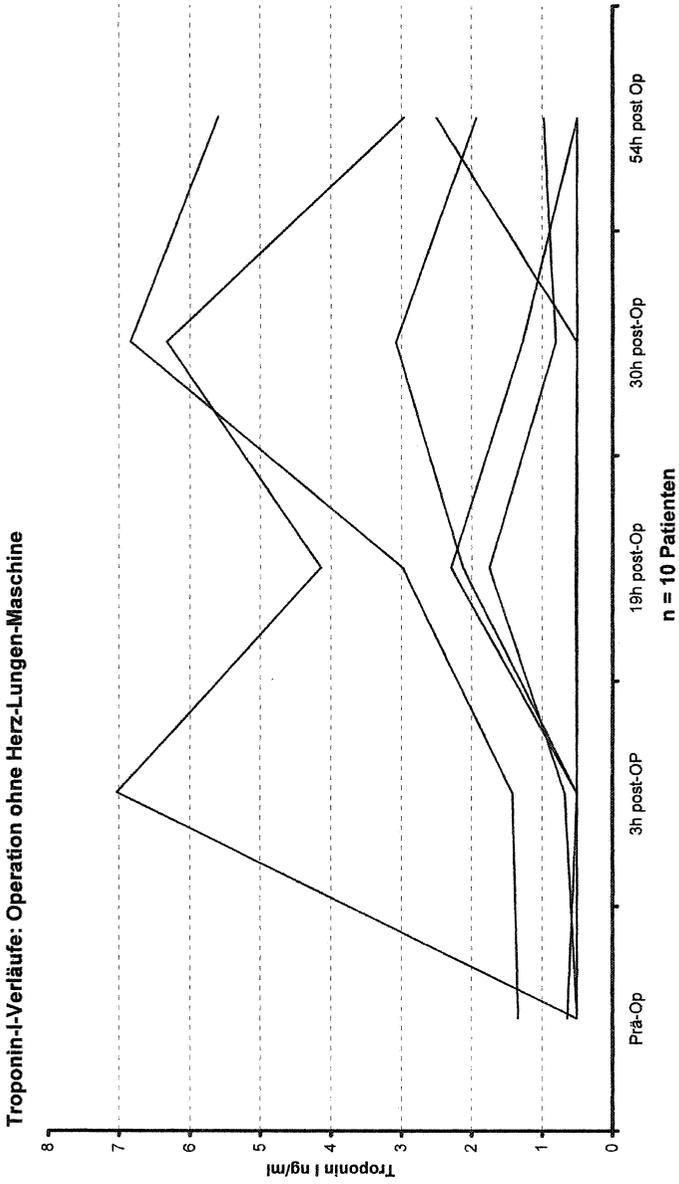


Abbildung Nr.2

## V. Ergebnisse

---

Normalbereich < 0,5 ng/ml	Prä operativ	3 Stunden post-Op	19 Stunden post-Op	30 Stunden post-Op	54 Stunden post-Op
Mittelwerte Off-Pump-Gruppe	0,598	1,263	1,58	2,084	1,647
Standardabweichung (Off-Pump)	+/- 0,251	+/- 1,942	+/- 1,23	+/- 2,376	+/- 1,587
Mittelwerte HLM-Gruppe	0,778	3,031	8,224	8,166	5,58
Standardabweichung (HLM)	+/- 1,094	+/- 3,049	+/- 7,358	+/- 12,928	+/- 9,77
Signifikanzen	nein	nein	ja	nein	nein
Off-Pump versus HLM	p = 0,611	p = 0,092	p = 0,007	p = 0,149	p = 0,216

Tabelle Nr.3a: Zeitabhängiger Verlauf der Troponin-I-Werte (ng/ml) der Off-Pump und HLM-Gruppe mit Signifikanzangaben

	Off-Pump-Gruppe	HLM-Gruppe	p-Wert
Troponin-I	7,172 +/- 6,447	25,778 +/- 28,5	<b>p = 0,049</b>

Tabelle Nr.3b: Fläche unter der Kurve für Troponin-I der Off-Pump- und HLM-Gruppe

## V. Ergebnisse

### V.1.2. Myoglobin

Bei Patienten der HLM-Gruppe fand sich 3 Stunden postoperativ ein Myoglobinanstieg von präoperativ 47,8 +/- 14,5 mg/l (bis 76 mg/l normal) auf 269,7 +/- 145,8 mg/l. 19 Stunden postoperativ war ein Anstieg auf 276,1 +/- 151,7 mg/l festzustellen. 30 Stunden postoperativ sank die Myoglobinkonzentration auf 253,1 +/- 167,5 mg/l und 54 Stunden postoperativ auf 179,5 +/- 213,4 mg/l (Tabelle 4a).

Bei den Patienten der Off-Pump-Gruppe kam es 3 Stunden postoperativ zu einem Myoglobinanstieg von präoperativ 72,4 +/- 43,6 mg/l auf 138,3 +/- 150,9 mg/l. (Tabelle 4a) Nach 19 Stunden fand sich ein Anstieg auf 328,1 +/- 267,9 mg/l und nach 30 Stunden auf 302,0 +/- 322,8 mg/l. Dieser sank 54 Stunden postoperativ auf 198,9 +/- 264,1 mg/l.

Präoperativ war ein signifikant höherer Myoglobinwert in der Off-Pump-Gruppe sowie 19 Stunden postoperativ ein signifikant höherer Myoglobinwert in der HLM-Gruppe nachweisbar. (Tabelle 4a)

Die Fläche unter der Kurve lag in der Off-Pump-Gruppe bei 1139,62 +/- 971,92 und in der HLM-Gruppe bei 1020,76 +/- 554,21 und war nicht signifikant unterschiedlich. (Tabelle 4b)

Normalbereich 7,0 – 76,0 mg/l	Präoperativ	3 Stunden post-Op	19 Stunden post-Op	30 Stunden post-Op	54 Stunden post-Op
Mittelwerte Off-Pump-Gruppe	72,39	138,26	328,08	302,04	198,85
Standardabweichung (Off-Pump)	+/- 43,564	+/- 150,875	+/- 267,87	+/- 322,754	+/- 264,074
Mittelwerte HLM-Gruppe	47,812	269,682	276,13	253,079	179,497
Standardabweichung (HLM)	+/- 14,52	+/- 145,836	+/- 151,786	+/- 167,553	+/- 213,387
Signifikanzen	ja	ja	nein	nein	nein
Off-Pump versus HLM	p = 0,007	p = 0,017	p = 0,438	p = 0,525	p = 0,813

Tabelle Nr.4a: Zeitabhängiger Verlauf der Myoglobinwerte (mg/l) der Off-Pump und HLM-Gruppe mit Signifikanzangaben

## V. Ergebnisse

---

	Off-Pump-Gruppe	HLM-Gruppe	p-Wert
Myoglobin	1139,62 +/- 971,92	1020,76 +/- 554,21	<b>p = 0,625</b>

Tabelle Nr.4b: Fläche unter der Kurve für Myoglobin der Off-Pump- und HLM-Gruppe

### V.1.3. CK, CK-MB und CK-MB%

Präoperativ war der CK-Mittelwert der HLM-Gruppe bei 16,5 +/- 6,3 U/l und stieg 3 Stunden postoperativ auf 174,5 +/- 81,5 U/l an. 19 Stunden postoperativ fand sich ein weiterer Anstieg auf 228,9 +/- 185,5 U/l. 30 Stunden postoperativ fiel der Mittelwert der CK leicht auf 214,3 +/- 138,6 U/l sowie 54 Stunden postoperativ auf 200,9 +/- 229,6 U/l (Tabelle 5a). Bei den Patienten der Off-Pump-Gruppe erfolgte ein postoperativer CK-Anstieg von 17,6 +/- 4,6 U/l präoperativ auf 71,2 +/- 42,7 U/l. 19 Stunden postoperativ betrug die CK 191,5 +/- 195,1 U/l und 30 Stunden postoperativ 198,3 +/- 153,3 U/l. 54 Stunden postoperativ war ein Rückgang auf 114,9 +/- 80,5 U/l zu verzeichnen.

Weiterhin zeigte sich in den Signifikanzberechnungen für die CK-Werte nur 3 Stunden postoperativ ein signifikant unterschiedlicher Wert zwischen den beiden Gruppen. Die weiteren CK-Werte waren nicht signifikant unterschiedlich. (Tabelle 5a).

Die Fläche unter der Kurve lag in der Off-Pump-Gruppe bei 593,5 +/- 436,21 und in der HLM-Gruppe bei 822,55 +/- 508,73 und war nicht signifikant unterschiedlich. (Tabelle 5b)

## V. Ergebnisse

---

Normalbereich bis 70 U/l	Präoperativ	3 Stunden post-Op	19 Stunden post-Op	30 Stunden post-Op	54 Stunden post-Op
Mittelwerte Off-Pump-Gruppe	17,6	71,2	191,5	198,3	114,9
Standardabweichung (Off-Pump)	+/- 4,587	+/- 42,684	+/- 195,153	+/- 153,339	+/- 80,478
Mittelwerte HLM-Gruppe	16,515	174,515	228,879	214,281	200,938
Standardabweichung (HLM)	+/- 6,306	+/- 81,527	+/- 185,503	+/- 138,648	+/- 229,576
Signifikanzen	nein	ja	nein	nein	nein
Off-Pump versus HLM	p = 0,616	p = 0,001	p = 0,585	p = 0,758	p = 0,255

Tabelle Nr.5a: Zeitabhängiger Verlauf der CK-Werte (U/l) der Off-Pump und HLM-Gruppe mit Signifikanzangaben

	Off-Pump-Gruppe	HLM-Gruppe	p-Wert
CK	593,5 +/- 436,21	822,55 +/- 508,73	<b>p = 0,206</b>

Tabelle Nr.5b: Fläche unter der Kurve für CK der Off-Pump- und HLM-Gruppe

Die Mittelwerte der CK-MB lagen in der HLM-Gruppe präoperativ bei 4,3 +/- 2,6 U/l und stiegen 3 Stunden postoperativ auf 19,8 +/- 8,8 U/l an. 19 Stunden postoperativ zeigte sich ein Abfall auf 15,9 +/- 15,9 U/l. Der Abfall setzte sich auch 30 Stunden postoperativ auf 10,3 +/- 5,2 U/l und 54 Stunden postoperativ auf 8,5 +/- 6,4 U/l fort (Tabelle 6a). In der Off-Pump-Gruppe war ebenfalls ein Anstieg der CK-MB zu verzeichnen. Ausgehend von einem präoperativen Mittelwert von 4,5 +/- 2,1 U/l stieg die CK-MB postoperativ auf 5,9 +/- 2,1 U/l. 19 Stunden postoperativ war sie auf 7,8 +/- 3,3 U/l, 30 Stunden postoperativ auf 8,5 +/- 3,8 U/l angestiegen. 54 Stunden postoperativ fiel die CK-MB schließlich auf 5,1 +/- 2,1 U/l ab. (Tabelle 6a)

## V. Ergebnisse

---

Überdies zeigte sich bei den CK-MB-Werten nur 3 Stunden postoperativ ein signifikant unterschiedlicher Wert zwischen den beiden Gruppen. Die weiteren CK-MB-Werte waren nicht signifikant unterschiedlich. (Tabelle 6a)

Die Fläche unter der Kurve war signifikant unterschiedlich und lag in der Off-Pump-Gruppe mit 31,76 +/- 8,97 niedriger als in der HLM-Gruppe mit 58,154 +/- 26,11. (Tabelle 6b)

Normalbereich bis 10 U/l	Prä-operativ	3 Stunden post-Op	19 Stunden post-Op	30 Stunden post-Op	54 Stunden post-Op
Mittelwerte Off-Pump-Gruppe	4,53	5,88	7,82	8,48	5,05
Standardabweichung (Off-Pump)	+/- 2,134	+/- 2,061	+/- 3,283	+/- 3,829	+/- 2,075
Mittelwerte HLM-Gruppe	4,282	19,785	15,864	10,256	8,538
Standardabweichung (HLM)	+/- 2,454	+/- 8,803	+/- 15,866	+/- 5,289	+/- 6,371
Signifikanz	nein	ja	nein	nein	nein
Off-Pump versus HLM	p = 0,775	p = 0,001	p = 0,122	p = 0,333	p = 0,098

Tabelle Nr.6a: Zeitabhängiger Verlauf der CK-MB-Werte (U/l) der Off-Pump und HLM-Gruppe mit Signifikanzangaben

	Off-Pump-Gruppe	HLM-Gruppe	p-Wert
CK-MB	31,76 +/- 8,97	58,154 +/- 26,11	<b>p = 0,003</b>

Tabelle Nr.6b: Fläche unter der Kurve für CK-MB der Off-Pump- und HLM-Gruppe

Der prozentuale CK-MB-Anteil war in beiden Gruppen annähernd gleich. In der HLM-Gruppe fiel er stetig von 28,3 +/- 13,2 % präoperativ auf 3 Stunden postoperativ 11,9 +/- 2,8 %, 19 Stunden postoperativ 7,3 +/- 2,2 %, 30 Stunden postoperativ 5,4 +/- 1,7 %. 54 Stunden postoperativ zeigte sich ein leichter Anstieg der CK-MB% auf 5,9 +/-

## V. Ergebnisse

---

2,3 % (Tabelle 7a). Der CK-MB% Wert der Off-Pump Patientengruppe fiel ebenfalls stetig von 30,1 +/- 17,5 % auf 3 Stunden postoperativ 11,3 +/- 5,9 %. 19 Stunden postoperativ betrug der Wert nur noch 5,9 +/- 2,1 %. 30 Stunden postoperativ zeigte sich dann ein leichter Anstieg auf 6,3 +/- 3,8 % und 54 Stunden postoperativ 6,6 +/- 4,1 %. (Tabelle Nr. 7a)

Es zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede in den CK-MB%-Werten zwischen den beiden Gruppen. (Tabelle 7a)

Die Fläche unter der Kurve lag in der Off-Pump-Gruppe bei 60,085 +/- 40,029 und in der HLM-Gruppe bei 58,618 +/- 20,846 und war nicht signifikant unterschiedlich. (Tabelle 7b)

	Prä-operativ	3 Stunden post-Op	19 Stunden post-Op	30 Stunden post-Op	54 Stunden post-Op
Mittelwerte Off-Pump-Gruppe	30,1	11,3	5,9	6,3	6,6
Standardabweichung (Off-Pump)	+/- 17,5	+/- 5,9	+/- 2,1	+/- 3,8	+/- 4,1
Mittelwerte HLM-Gruppe	28,3	11,9	7,3	5,4	5,9
Standardabweichung (HLM)	+/- 13,2	+/- 2,8	+/- 2,2	+/- 1,7	+/- 2,3
Signifikanzen	nein	nein	nein	nein	nein
Off-Pump versus HLM	p = 0,728	p = 0,626	p = 0,082	p = 0,291	p = 0,492

Tabelle Nr.7a: Zeitabhängiger Verlauf der CK-MB%-Werte der Off-Pump- und HLM-Gruppe mit Signifikanzangaben

	Off-Pump-Gruppe	HLM-Gruppe	p-Wert
CK-MB%	60,085 +/- 40,029	58,618 +/- 20,846	p = 0,878

Tabelle Nr.7b: Fläche unter der Kurve für CK-MB% der Off-Pump- und HLM-Gruppe

## VI. Diskussion

---

### VI. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass es deutliche Unterschiede in den postoperativen Troponin-I-Verläufen zwischen Koronarbypassoperationen mit Herz-Lungen-Maschine und Bypassoperationen am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine (Off-Pump-Methode) gibt. Der Troponin-I-Verlauf zeigte in der HLM-Gruppe einen deutlich höheren Troponin-I-Anstieg im gesamten untersuchten postoperativen Verlauf im Vergleich zu den Konzentrationsverläufen des Troponin-I in der Off-Pump-Gruppe. Die weiteren untersuchten Parameter CK, CK-MB und Myoglobin zeigten diese deutlichen Unterschiede in den Konzentrationsverläufen zwischen den beiden Gruppen, wahrscheinlich aufgrund des Gewebeschadens durch die Operation z.B. durch Muskelverletzung, Mediastinaleröffnung, Perikarderöffnung, nicht. In Bezug auf den prozentualen CK-MB-Anteil der beiden Gruppen lag sogar ein annähernd deckungsgleicher Verlauf vor.

Ascione et al.<sup>3</sup> verglichen in ihrer Studie die myokardialen Funktionen zwischen Bypassoperationen am schlagendem Herzen und unter Kardioplegie. Auch in ihrer Studie war eine konstant niedrigere Troponin-I-Freisetzung postoperativ in der Off-Pump-Gruppe im Vergleich zur HLM-Gruppe aufgefallen.<sup>3</sup> Die Konzentrationsverläufe von CK, CK-MB, CK-MB% sowie Myoglobin wurden in dieser Studie von Ascione nicht untersucht. Darüber hinaus wurde aber ein signifikant höherer Blutverlust und damit verbundener Bedarf an Bluttransfusionen in der HLM-Gruppe beobachtet. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation waren in der HLM-Gruppe signifikant länger.<sup>3</sup>

Auch Song Wan et al.<sup>25</sup> stellten in ihrer Studie eine signifikant niedrigere Troponin-I-Freisetzung in der Off-Pump-Gruppe im Vergleich zur HLM-Gruppe fest. In dieser Studie wurde überdies auch der Verlauf der CK-MB beobachtet. Die CK-MB Freisetzung war hierbei wie in der vorliegenden Arbeit in beiden Gruppen annähernd gleich.<sup>25</sup>

In Bezug auf die höhere Troponin-I-Freisetzung in der HLM Gruppe wurde ein Einfluss der Kardioplegiemethode diskutiert. Eine Studie von Simeone et al.<sup>8</sup> untersuchte die

## VI. Diskussion

---

Unterschiede in den Troponin-T-Anstiegen bei Warmblutkardioplegie im Vergleich zur Kaltblutkardioplegie bei Bypassoperationen. Es zeigte sich hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied in den Troponin-T-Anstiegen zwischen den beiden Kardioplegiemethoden.<sup>8</sup> Ein Vergleich mit einer Gruppe ohne Kardioplegie wurde in der Studie von Simeone et al.<sup>8</sup> jedoch nicht durchgeführt.

In einer Studie von Buffolo et al.<sup>28</sup> mit insgesamt 3679 Patienten wurden weitere Vorteile der Off-Pump Bypassoperation gezeigt. Jedoch waren die Patientengruppen dieser Studie unselektiert. Es wurden 539 Patienten der Off-Pump-Gruppe mit 3086 Patienten der HLM-Gruppe verglichen. Im Vergleich war dort die Mortalität in der Off-Pump-Gruppe mit 1,7% niedriger als in der HLM-Gruppe mit 3,8%.<sup>28</sup> Jedoch wurden im Durchschnitt in der Off-Pump-Gruppe nur 1,6 Bypässe angelegt, die durchschnittliche Bypassanzahl in der vorliegenden Arbeit lag in der Off-Pump-Gruppe bei 1,1 Bypässen. In der Studie von Buffolo<sup>28,29</sup> wurde des Weiteren eine signifikant niedrigere Komplikationsrate unmittelbar postoperativ in der Off-Pump-Gruppe, bezogen auf Arrhythmie, pulmonale Komplikationen und neurologische Komplikationen, beobachtet. Bei Infektionen, perioperativen Myokardinfarkten und Blutungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.<sup>28</sup> Die Entlassung aus der stationären Behandlung konnte früher erfolgen als in der HLM-Gruppe: durchschnittlich 6,2 Tage postoperativ in der Off-Pump-Gruppe, 10,3 Tage postoperativ in der HLM-Gruppe.<sup>28</sup> Die Autoren der Studie betrachteten nur ca. 19% aller Patienten für Bypassoperationen als potentielle Kandidaten für das Off-Pump-Verfahren, da diese Methode für die Mehrheit der Patienten mit LAD- und RCA-Stenosen nicht anwendbar war.<sup>28</sup>

Eine Studie von Carrier et al.<sup>49</sup> beschäftigte sich mit dem Troponin-T-Niveau bei Patienten mit Myokardinfarkt nach Koronarbybypassoperation. Es zeigte sich, dass eine große Anzahl von Patienten mit Troponinanstiegen im Serum über 3,4 µg/l bzw. 3,9 µg/l (Troponin-I) mehr kreislaufstabilisierende Medikamente und intraaortale Ballonpumpen in der Phase der Herz-Lungen-Maschinen-Entfernung benötigten als Patienten mit niedrigeren Troponinwerten. Patienten mit höheren Troponinwerten hatten überdies einen längeren stationären Aufenthalt und eine längere

## VI. Diskussion

---

intensivmedizinische Behandlungszeit.<sup>49</sup> Moderate Troponinerhöhungen spiegelten nach Meinung des Autors minimale reversible Myokardschäden wieder, die bei den meisten Patienten während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine auftraten.<sup>49</sup> Diese Aussage wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ebenfalls unterstützt. Die Ergebnisse der Studie von Carrier weisen des weiteren darauf hin, dass man Myokardschädigungen unter kardiopulmonalem Bypass unterschätzt, wenn diese nur anhand von EKG und CK-MB ohne Troponinbestimmung untersucht werden.<sup>49</sup>

In einer Studie von Mohr et al.<sup>30</sup> wurden Bypassreoperationen ohne kardiopulmonalem Bypass betrachtet. Der Autor sah als Vorteil der Bypassreoperation ohne Herz-Lungen-Maschine eine geringere Manipulation an der bereits durch den ersten Eingriff benutzten Aorta ascendens. Einen weiteren Vorteil sah er in der nicht notwendigen Aortakannülierung bzw. Aorta-cross-clamping. Das Risiko der Luftembolie und Mikroembolien durch Fibrinplättchen bei längerem Pumpeneinsatz wurde beseitigt.<sup>30</sup> Mohr et al. beschrieb ebenfalls eine Verringerung der durchschnittlichen stationären Behandlungszeit mit schnellerer Genesung der Patienten bei Bypassreoperationen ohne kardiopulmonalem Bypass.<sup>30</sup>

Wie in der vorliegenden Studie fanden auch Sunderdiek et al.<sup>48</sup> eine signifikante Troponin-I-Freisetzung bei klinisch unauffälligen Koronarbybassoperationen mit Herz-Lungen-Maschine. Als Ursache für diese Freisetzung ging er von einem reversiblen ischämischen Myokardschaden bei den von ihm untersuchten Patienten aus. Eine Off-Pump-Gruppe wurde jedoch von ihm nicht untersucht.<sup>48</sup>

Auch Bergsland et al.<sup>12</sup> verglichen in ihrer Studie Off-Pump- und HLM-Verfahren. Auch bei ihm lag die durchschnittliche Anzahl der Koronarbybässe in der Off-Pump-Gruppe mit nur 1,42 deutlich niedriger als in der HLM-Gruppe mit 3,39 Bypässe. Dies kam den Bypasszahlen in beiden Gruppen der vorliegenden Arbeit relativ nahe (1,1 zu 3,5). Die kardiovaskulären sowie andere Komplikationen waren bei seinen Untersuchungen in der HLM-Gruppe häufiger. Einen Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Gruppen zeigte sich jedoch nicht.<sup>12</sup>

Mariani et al.<sup>10</sup> sah in der Vermeidung eines kardiopulmonalen Bypasses mehrere positive Aspekte. Die Morbidität und Mortalität waren seiner Ansicht nach geringer, die

## VI. Diskussion

---

postoperative Genesung besser und die Komplikationsrate sowie die Kosten niedriger.<sup>10</sup> In Bezug auf das Risiko eines operationstechnisch bedingten Koronarverschlusses am schlagenden Herzen waren die Erfahrungen durch die PTCA interessant. In PTCA zeigte sich, dass das Myokard kurze Perioden mit Koronarverschlüssen tolerierte. Deshalb war nach Einschätzung von Mariani das Risiko eines Myokardschadens durch eine kurzzeitige chirurgische Koronarunterbindung unerheblich.<sup>10</sup>

In einer Studie von Harff et al.<sup>1</sup> begründete der Autor die aufgetretene erhebliche CK Erhöhung bei den Patienten mit A. mammaria interna Bypass mit einem größeren Gewebeschaden bedingt durch die Präparation der A. mammaria interna.<sup>1</sup> In der vorliegenden Arbeit war ebenfalls eine deutliche CK sowie CK-MB Erhöhung aufgetreten, die in der HLM wie auch in der Off-Pump-Gruppe annähernd gleich war. Die Ursache dieser erhöhten Freisetzung von CK und CK-MB dürfte auf den Gewebeschaden bedingt durch die Operation z.B. durch Muskelverletzung, Mediastinaleröffnung, Perikarderöffnung in beiden Gruppen zurückzuführen sein. Im weiteren vertrat Harff die Auffassung, dass das spezifische Troponin-T und CK-MB Masse in der Feststellung eines postoperativen Myokardinfarktes in der frühen postoperativen Phase nicht nützlicher seien als die klassischen Marker.<sup>1</sup>

In der vorliegenden Arbeit fanden sich jedoch deutliche Vorteile der Troponin-I-Bestimmung gegenüber anderen untersuchten Parametern wie CK, CK-MB und Myoglobin. Insbesondere die genauere Beurteilung der Myokardschäden durch das Troponin-I erschien als wesentlicher Vorteil. Bei den Troponin-I-Untersuchungen traten im Gegensatz zu den CK, CK-MB und Myoglobin-Verläufen keine erkennbaren Beeinträchtigungen durch den operativen Gewebeschaden auf. Durch das myokardspezifische Troponin-I konnten die unterschiedlichen Myokardreaktionen nach Off-Pump- und HLM-Operation deutlich dargestellt werden.

Penttilä et al.<sup>32</sup> nahmen in ihrer Untersuchung Stellung zu den Folgen des kardiopulmonalen Bypasses und der Kardioplegie. Interaktionen zwischen der Fremdoberfläche und dem Patientenblut führten nach seiner Auffassung zur Aktivierung des Komplementsystems und der neutrophilen Granulozyten mit daraus resultierender entzündlicher Reaktion.<sup>32, 4</sup> Auch die Operation selbst aktivierte seiner

## VI. Diskussion

---

Meinung nach das Komplementsystem, aber die C3a-Level stiegen am Anfang des kardiopulmonalen Bypasses dramatisch an und erreichten ihren Höchststand zum Ende des kardiopulmonalen Bypasses.<sup>32</sup> Als Antwort auf die extrakorporale Zirkulation traten Erhöhungen des IL-6 sowohl bei Membranoxygenatoren als auch bei Sprudeloxxygenatoren auf.<sup>32</sup> Des weiteren beeinflusste der kardiopulmonale Bypass nachteilig sowohl die Anzahl wie auch die Funktion der Blutplättchen.<sup>32, 4</sup> Ein unmittelbarer Abfall der Leukozytenzahlen mit Verlust der reifen Granulozyten trat am Anfang der extrakorporalen Zirkulation auf. Verursacht wurde dies durch die Verdünnung des Blutes oder die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten an die Proteinabsorptionsschicht des extrakorporalen Kreislaufs.<sup>32, 34</sup> Zusammenfassend sah Penttilä in seiner Studie die Veränderungen im myokardialen Metabolismus während der Bypassanlage (Off-Pump) als leicht und vorübergehend an. Diese Veränderungen im Myokardmetabolismus sah er ebenfalls als vergleichbar mit den Veränderungen die während PTCA mit kurzen Gefäßverschlüssen beobachtet wurden.<sup>4</sup>

Braun et al.<sup>50</sup> beschrieben in ihrer Studie die bereits mehrfach erwähnte entzündliche Reaktion hervorgerufen durch den kardiopulmonalen Bypass mit daraus resultierendem Multiorganversagen bei einigen Patienten.<sup>50</sup> Ebenso wurden Nachteile des Off-Pump-Verfahrens betrachtet wie Probleme in der Fertigstellung der koronaren Anastomose am schlagenden Herzen, ischämische Schädigung während des Verschlusses der zu anastomisierenden Koronarie und die kardiale Dislokation oder Kompression um eine ideale Darstellung des Hinterwandgefäße zu erreichen.<sup>50</sup> Bisher wurden in den meisten Institutionen Patienten mit 1-Gefäss-Erkrankungen für das Off-Pump-Verfahren ausgewählt. Daher müssen die Ergebnisse im Troponin-I-Verlauf im Vergleich mit der konventionellen On-Pump Bypassanlage, bei der meist mehr als 3 Gefäße behandelt werden und daher längere Operationszeiten vorliegen, mit einiger Zurückhaltung betrachtet werden.<sup>50</sup> Um eine eindeutigere Aussage über diesen Sachverhalt machen zu können sind große randomisierte Studien notwendig.

Prellwitz et al.<sup>14</sup> betrachteten in ihrer Arbeit die diagnostischen Vorteile der Troponine gegenüber anderen Parametern. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris wurden in ca. 39 bis 56% der Fälle erhöhte Troponin-T- und Troponin-I-Konzentrationen

## VI. Diskussion

---

gefunden, die Aktivität der CK und CK-MB zeigte hingegen nur bei ca. 6% der Patienten einen Anstieg.<sup>14</sup> Auch bei akutem Myokardinfarkt war die Sensitivität der Troponine signifikant höher als die Aktivitätssteigerung der CK und CK-MB.

Postoperativ konnte nach großen chirurgischen und orthopädischen Eingriffen kein Troponin-T-Konzentrationsanstieg nachgewiesen werden. Die Aktivitätssteigerung der CK betrug hingegen bis zu 720 U/l in diesen Fällen.<sup>14</sup> Die erhöhten CK- und CK-MB-Werte in der vorliegenden Arbeit könnten ebenfalls auf die akute Schädigung der quergestreiften Muskulatur durch den operativen Eingriff zurückgeführt werden, sie haben daher zur Beurteilung der Myokardschädigung im Gegensatz zum Troponin-I keine Aussagekraft.<sup>14</sup>

Auch in einer weiteren Arbeit von Prellwitz et al.<sup>13</sup> sahen die Autoren durch die Verteilung der Gesamt-CK und ihrer Isoenzyme in der quergestreiften und myokardialen Muskulatur ihre Aussagekraft beeinträchtigt. Posttraumatisch, postoperativ oder nach intramuskulären Injektionen war die CK- und CK-MB-Aktivität nicht mehr als biochemischer Marker einer myokardialen Schädigung verwertbar. Im Gegensatz dazu konnten von kardialen Troponinen (Troponin-T und Troponin-I) myokardspezifische Antikörper gegen Troponin-T und Troponin-I entwickelt werden, die mit den Troponinen der quergestreiften Muskulatur keine Kreuzreaktionen zeigten. Troponin-I stellte nach Meinung von Prellwitz bei klinischem Verdacht auf myokardiale Mikronekrosen oder instabile Angina pectoris einen sicheren biochemischen Marker dar.<sup>13</sup>

Frey et al.<sup>16</sup> vertraten in ihrer Arbeit ebenfalls die Auffassung, dass für den Nachweis von Mikronekrosen sowie zum Ausschluss eines Myokardinfarktes Troponine die Marker der Wahl darstellen. Die anderen laborchemischen Indikatoren einer akuten kardialen Ischämie waren seiner Meinung nach wenig spezifisch und deshalb von untergeordneter Bedeutung.<sup>16</sup> Bei 30% der Patienten mit Ruheangina konnten erhöhte Troponin-T-Spiegel gemessen werden, obwohl die kardialen Enzyme CK, CK-MB nicht signifikant erhöht waren. Es fanden sich also bei 30% der Patienten mit Ruheangina Hinweise für Mikronekrosen, die mit anderen diagnostischen Verfahren,

## VI. Diskussion

---

nicht nachgewiesen werden konnten.<sup>16</sup> Dieser Umstand erklärt die teilweise präoperativ erhöhten Troponin-I-Werte bei einigen Patienten der vorliegenden Arbeit.

Birdi et al.<sup>22</sup> fanden in ihrer Studie, dass die Troponin-I-Werte präoperativ der Off-Pump-Gruppe und der HLM-Gruppe unter der Nachweisgrenze lagen. In der HLM-Gruppe trat ein signifikanter Troponin-I-Anstieg 4 Stunden postoperativ auf. Der Spitzenwert wurde 12 Stunden postoperativ erreicht und die Troponin-I-Konzentration blieb bis 48 Stunden postoperativ höher als der präoperative Ausgangswert.<sup>22</sup> Diese Troponinwerte sind mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Erhöhte Troponin-I-Konzentrationen präoperativ, die in dieser Arbeit in 4 Fällen (2 Fälle in der HLM-Gruppe, 2 Fälle in der Off-Pump-Gruppe) auftraten, lassen sich mit Mikronekrosen z.B. in Folge einer Ruheangina erklären, die mit anderen Parametern nicht nachweisbar waren.<sup>16</sup> Es wurde auch 54 Stunden postoperativ noch eine deutliche Erhöhung der Troponin-I-Werte in Bezug auf die präoperativen Werte registriert. Auch in der vorliegenden Untersuchung blieb das Troponin-I in der Off-Pump-Gruppe im gesamten beobachteten postoperativen Verlauf deutlich niedriger als in der HLM-Gruppe. Birdi et al.<sup>22</sup> waren der Meinung, dass die ischämische Schädigung des Myokards, mit Troponin-I-Freisetzung nach Verschluss der LAD als Teil der Off-Pump-OP-Prozedur unbedeutend ist. Diese Troponin-I-Freisetzung war signifikant niedriger als die Troponin-I-Freisetzung nach globaler Myokardbeeinträchtigung bei konventioneller Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation.<sup>22</sup> Birdi et al. betrachteten in ihrer Studie jedoch nur den Verschluss der LAD. Es ist nicht geklärt, ob auch der vorübergehende Verschluss anderer Koronararterien in der Off-Pump-Prozedur andere Auswirkungen hat.

Pfister et al.<sup>31</sup> fanden in ihrer Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen der Mortalität der HLM- und der Off-Pump-Gruppe. In Bezug auf notwendige Bluttransfusionen benötigten die Patienten der Off-Pump-Gruppe weniger Transfusionen. Darüber hinaus zeigten sich in der Off-Pump Gruppe weniger häufig Syndrome mit reduzierter Auswurfleistung des Herzens.<sup>31</sup>

In einer Studie von Benetti et al.<sup>33</sup> fand sich eine ähnliche Geschlechtsverteilung wie in

## VI. Diskussion

---

der vorliegenden Untersuchung, dabei waren ebenfalls die Mehrzahl der operierten Bypasspatienten Männer.

Nathoe et al.<sup>26</sup> verglichen in ihrer Studie kardiale Ergebnisse und die Kosteneffektivität 1 Jahr nach On-Pump bzw. Off-Pump Bypasseingriffen. Hierbei ergab sich bei Patienten mit geringem Risiko eine höhere Kosteneffektivität der Off-Pump-Methode bei gleichem kardialem Ergebnis.<sup>26</sup> Jedoch waren hier die Patientengruppen in Bezug auf die Anzahl der angelegten Bypässe unterschiedlich.

Khan et al.<sup>15</sup> untersuchten in ihrer Studie die Rate der Bypassdurchgängigkeit sowie das klinische Ergebnis zwischen On-Pump und Off-Pump Bypassoperationen. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede in der mittleren postoperativen Krankenhausverweildauer zwischen den beiden Gruppen. Die Fläche unter der Kurve für die Troponin-T-Werte war in den ersten 72 Stunden in der On-Pump-Gruppe höher als in der Off-Pump-Gruppe, ein Ergebnis wie es auch in der vorliegenden Arbeit auftrat. In der Nachbeobachtungszeit nach 3 Monaten waren in der On-Pump-Gruppe von 130 Bypässen ein signifikant höherer Prozentsatz von 98% durchgängig (Offenheitsrate) im Vergleich zu 88% von 130 Bypässen in der Off-Pump-Gruppe.<sup>15</sup> Dies relativiert die Aussagekraft der Troponinverläufe bei den verschiedenen Operationsverfahren gegenüber der Offenheitsrate des angelegten Bypasses.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in der vorliegenden Untersuchung deutliche Unterschiede in den postoperativen Troponin-I-Verläufen zwischen Koronarbypassoperationen mit Herz-Lungen-Maschine und Bypassoperationen am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine (Off-Pump-Methode) gab. Die Troponin-I-Werte zeigten in der HLM-Gruppe einen deutlich höheren Anstieg im postoperativen Verlauf im Vergleich zu den Troponin-I-Werten der Off-Pump-Gruppe. Dies lässt auf eine geringere myokardiale Schädigung in der Off-Pump-Gruppe schließen. Ob dieses auf die postoperative Krankheitsprognose einen Einfluss hat, muss in weiteren Studien erforscht werden.

Die weiteren untersuchten Parameter CK, CK-MB und Myoglobin zeigten diese deutlichen Unterschiede in den Konzentrationsverläufen zwischen den beiden Gruppen, wahrscheinlich aufgrund des Gewebeschadens durch Muskelverletzungen und

## VI. Diskussion

---

Mediastinaleröffnung während der Operation nicht. Dies beeinträchtigt die Aussagekraft dieser Parameter in Bezug auf myokardiale Schädigungen in der peri- und postoperativen Phase.

## VII. Zusammenfassung

---

### **VII. Zusammenfassung**

In dieser Studie wurden der Troponin-I-Verlauf, sowie die Serumwerte von Myoglobin, CK und CK-MB prä- und postoperativ nach einem Bypasseingriff am Herzen untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine oder im sogenannten Off-Pump-Verfahren operiert. Bei den Patienten der Off-Pump-Gruppe wurde ebenfalls eine Koronarbypassoperation durchgeführt, jedoch am schlagenden Herzen ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine.

In der HLM-Gruppe wurden insgesamt 33 Patienten untersucht (26 Männer und 7 Frauen). In der Off-Pump-Gruppe wurden insgesamt 10 Patienten untersucht (10 Männer). Es gingen somit von 43 Patienten die Studiendaten ein. Bei den Patienten wurden Blutproben präoperativ, 3 Stunden, 19 Stunden, 30 Stunden und 54 Stunden postoperativ entnommen. Die Blutproben, wurden jeweils unmittelbar nach Entnahme zentrifugiert, anschließend wurde das Serum sofort abpipetiert und bei  $-20\text{ °C}$  bis zur Analyse eingefroren. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich jeweils auf den Vergleich zwischen Off-Pump-Gruppe versus HLM-Gruppe.

Es zeigten sich im Troponin-I-Verlauf Unterschiede in den beiden Patientengruppen. In der HLM-Gruppe trat ein höherer Troponin-I-Anstieg postoperativ auf. Bei nahezu gleichen präoperativen Werten (HLM  $0,8 \pm 1,1$  ng/ml, Off-Pump  $0,6 \pm 0,2$  ng/ml) zeigte sich bereits 3 Stunden postoperativ ein Anstieg des Troponin-I: HLM  $3,0 \pm 3,1$  ng/ml, Off-Pump  $1,3 \pm 1,9$  ng/ml (nicht signifikant). Der Troponin-I-Anstieg war 19 Stunden postoperativ signifikant unterschiedlich: HLM  $8,2 \pm 7,4$  ng/ml, Off-Pump  $1,6 \pm 1,2$  ng/ml. 30 Stunden postoperativ: HLM  $8,2 \pm 12,9$  ng/ml, Off-Pump  $2,1 \pm 2,4$  ng/ml (nicht signifikant). 54 Stunden postoperativ erreichte der Troponin-I-Wert der HLM-Gruppe  $5,6 \pm 9,7$  ng/ml, Off-Pump  $1,6 \pm 1,6$  ng/ml (nicht signifikant).

Die Unterschiede der Myoglobinkonzentrationsverläufe waren geringer ausgeprägt. Präoperativ lag die Myoglobinkonzentration der HLM-Gruppe noch signifikant unter der der Off-Pump-Gruppe (HLM  $47,8 \pm 14,5$  mg/l, Off-Pump  $72,4 \pm 43,6$  mg/l). Beide Gruppen zeigten 3 Stunden postoperativ einen Myoglobinkonzentrationsanstieg, der in der HLM-Gruppe signifikant höher war: HLM  $269,7 \pm 145,8$  mg/l, Off-Pump

## VII. Zusammenfassung

---

138,3 +/- 150,9 mg/l. 19 Stunden postoperativ zeigte sich in beiden Gruppen ein weiterer Anstieg der Myoglobinkonzentration: HLM 276,1 +/- 151,7 mg/l, Off-Pump 328,1 +/- 267,9 mg/l (nicht signifikant). 30 Stunden postoperativ zeigten beide Gruppen einen geringen Rückgang des Myoglobins: HLM 253,1 +/- 167,5 mg/l, Off-Pump 302,0 +/- 322,8 mg/l (nicht signifikant). 54 Stunden postoperativ: HLM 179,5 +/- 213,4 mg/l, Off-Pump 198,9 +/- 264,1 mg/l (nicht signifikant).

Die CK-Konzentrationen zeigten ebenfalls einen postoperativen Anstieg in beiden Gruppen. Präoperativ: HLM 16,5 +/- 6,3 U/l, Off-Pump 17,6 +/- 4,6 U/l (nicht signifikant), 3 Stunden postoperativ: HLM 174,5 +/- 81,5 U/l, Off-Pump 71,2 +/- 42,7 (signifikant) 19 Stunden postoperativ: HLM 228,9 +/- 185,5 U/l, Off-Pump 191,5 +/- 195,1 U/l (nicht signifikant). 30 Stunden postoperativ zeigte sich ein Abfall der CK-Konzentration: HLM 214,3 +/- 138,6 U/l, Off-Pump 198,3 +/- 153,3 U/l (nicht signifikant), der sich 54 Stunden postoperativ fortsetzte: HLM 200,9 +/- 229,6 U/l, Off-Pump 114,9 +/- 80,5 U/l (nicht signifikant).

Die Verläufe der CK-MB zeigten ebenfalls einen Anstieg. Präoperativ: HLM 4,3 +/- 2,6 U/l, Off-Pump 4,5 +/- 2,1 U/l (nicht signifikant), 3 Stunden postoperativ: HLM 19,8 +/- 8,8 U/l, Off-Pump 5,9 +/- 2,1 U/l (signifikant), 19 Stunden postoperativ: HLM 15,9 +/- 15,9 U/l, Off-Pump 7,8 +/- 3,3 U/l (nicht signifikant). 30 Stunden postoperativ: HLM 10,3 +/- 5,2 U/l, Off-Pump 8,5 +/- 3,8 U/l (nicht signifikant). Die CK-MB Konzentration sank 54 Stunden postoperativ in beiden Gruppen auf: HLM 8,5 +/- 6,4 U/l, Off-Pump 5,1 +/- 2,1 U/l (nicht signifikant).

Die Verlaufskurve der CK-MB% zeigte für beide Gruppen fast gleiche Konzentrationsverläufe ohne signifikante Unterschiede.

Die Flächen unter der Kurve der CK-MB und des Troponin-I zeigten signifikante Unterschiede. Die Fläche unter der Kurve für Troponin-I war in der Off-Pump-Gruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) kleiner im Vergleich zur HLM-Gruppe: 7,172 +/- 6,447 versus 25,778 +/- 28,50. Die Fläche unter der Kurve der CK-MB in der Off-Pump-Gruppe war ebenfalls signifikant ( $p < 0,05$ ) kleiner als in der HLM-Gruppe: 31,76 +/- 8,97 versus 58,154 +/- 26,11.

## VII. Zusammenfassung

---

Die Ergebnisse deuteten darauf hin, daß myokardiale Schädigungen, die durch Bypassoperationen verursacht werden beim Off-Pump-Verfahren geringer ausgeprägt sind als mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

**V I I I . L i t e r a t u r**

- 1 G.A. Harff, M.J.A. van den Bosch and J.P.A.M Schönberger:  
Influence of mammary artery as a bypass vessel on the results of seven  
biochemical assays after coronary artery bypass surgery.  
Ann. Clin. Biochem. 36: 180 – 188, 1999
  
- 2 T.W. Koh, G.S. Carr-White, A.C. DeSouza, F.D. Ferdinand, J. Hooper:  
Intraoperative cardiac Troponin-T release and lactate metabolism during  
coronary artery Surgery : comparison of beating heart with conventional  
coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass.  
Heart 81: 495 – 500, 1999
  
- 3 R. Ascione, C.T. Lloyd, W.J. Gomes, M. Caputo, A.J. Bryan, G.D. Angelini:  
Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial  
function in a prospective randomised study.  
Eur. J. Cardio. Thorac Surg. 15: 685 – 690, 1999
  
- 4 H.J. Penttilä, M.V.K. Lepojärvi, P.K. Kaukoranta, K.T. Kiviluoma:  
Myocardial metabolism and hemodynamics during coronary surgery without  
cardiopulmonary bypass.  
Ann. Thorac. Surg. 67: 683 – 688, 1999
  
- 5 G. Inselmann, K. Köhler, V. Lange, R. Silber, U. Nellessen:  
Lipid Peroxidation and cardiac Troponin-T release during routine cardiac  
Surgery.  
Cardiology 89: 124 – 129, 1998

## VIII. Literatur

---

- 6 M. Hendrikx, H. Jiang, H. Gutermann, J. Toelsie, D. Renard, A. Briers:  
Release of cardiac Troponin-I in antegrade crystalloid versus cold blood  
Cardioplegia.  
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 118: 452 – 459, 1999
- 7 J.L. Fellahi, P. Leger, E. Philippe, M. Arthaud, B. Riou, I. Gandjbakhch:  
Pericardial cardiac Troponin-I-release after coronary artery bypass grafting.  
Anesth. Analg. 89: 829 – 834, 1999
- 8 F. Simeone, B. Biagioli, A. Dolci, R. Favilli, P. Totaro, A. Marullo:  
The diagnostic and prognostic value of cardiac Troponin-T in bypass surgery.  
J. Cardiovasc. Surg. Torino 40: 211 – 216, 1999
- 9 A.M. Calafiore, G.D. Angelini, J. Bergsland, T.A. Salerno:  
Minimally invasive coronary artery bypass grafting.  
Ann. Thorac. Surg. 62: 1545 – 1548, 1996
- 10 M.A.Mariani, P.W. Boonstra, J.G. Grandjean, C. van der Schans, S. Dusseljee:  
Minimally invasive coronary artery bypass grafting with put cardiopulmonary  
Bypass.  
Eur. J. Cardio. Thoracic Surg. 11: 881 – 887, 1997
- 11 E.W.L. Jansen, P.F. Gründeman, C. Borst, F. Eefting, J. Diephuis, A. Nierich:  
Less invasive off-pump CABG using a suction device for immobilization: the  
octopus method.  
Eur. J. Cardio. Thoracic Surg. 12: 406 – 412, 1997

### VIII. Literatur

---

- 12 J. Bergsland, S. Hasnan, A.N. Lewin, J. Bhayana, T.Z. Lajos, T.A. Salerno:  
Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. An attractive  
alternative in high risk patients.  
Eur. J. Cardio. Thoracic Surg. 11: 876 – 880, 1997
- 13 W. Prellwitz, G. Hafner, H-J. Rupprecht, J. Meyer:  
Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit der Troponine.  
Med. Klin. 91: 336 – 342, 1996
- 14 W. Prellwitz:  
Die klinische Bedeutung der Konzentrationsbestimmung der Troponine.  
Dtsch. med. Wschr. 119: 1013 – 1015, 1994
- 15 N.E. Khan, A. de Souza, R. Mister, M. Flather, J. Clague, S. Davis. P. Collins:  
A Randomized Comparison of Off-Pump and On-Pump Multivessel Coronary-  
Artery Bypass Surgery.  
N. Engl. J. Med. 350: 21 – 28, 2004
- 16 N. Frey, M. Müller-Bardorff, H.A. Katus:  
The value of biochemical methods for detection of myocardial damage and risk  
assessment in chest pain patients.  
Z. Kardiol., Supplement 2, 87: 100 – 105, 1998
- 17 T. Luiz, K. Ellinger, A. Budde, C. Hechler, H. Klar, T. Riester:  
Preclinical evaluation of rapid assay for the qualitative detection of cardiac  
Troponin-T in EMS patients with acute myocardial ischemia.  
Z. Kardiol. 87: 267 – 275, 1998

VIII. Literatur

---

- 18 T. Münzer, Ch. Heim, W. Riesen:  
Cardiac Troponin-T in the diagnosis of perioperative myocardial reinfarction.  
*Anaesthesist* 45: 225 – 230, 1996
- 19 C. Heeschen, C.W. Hamm, B.U. Goldmann, R.H. Moeller, T. Meinertz:  
Kosteneffektivität eines Troponin-Schnelltests in der Notaufnahme.  
*Dtsch. med. Wschr.* 123: 1229 – 1234, 1998
- 20 J.E. Adams, G.S. Bodor, V.G. Davila-Roman, J.A. Delmez, F.S. Apple:  
Cardiac Troponin-I a marker with high specificity for cardiac injury.  
*Circulation* 88: 101 – 106, 1993
- 21 J-P. Etievent, S. Chocron, G. Toubin, Ch. Taberlet, K. Alwan, F. Clement:  
Use of cardiac Troponin-I as a marker of perioperative myocardial ischemia.  
*Ann. Thorac. Surg.* 59: 1192 – 1194, 1995
- 22 I. Birdi, M. Caputo, J.A. Hutter, A.J. Bryan, G.D. Angelini:  
Troponin-I-release during minimally invasive coronary artery surgery.  
*J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 114: 509 – 510, 1997
- 23 B.J. Harlan, A. Starr, F.M. Harwin:  
*Manual of Cardiac Surgery.*  
Springer-Verlag New York, Inc. Second Edition: 50 – 55, 1995
- 24 C. Larue, C. Calzolari, J-P. Bertinchant, F. Leclercq, R. Grolleau, B. Pau:  
Cardiac-specific immunoenzymometric assay of Troponin-I in the early phase  
of acute myocardial infarction.  
*Clin. Chem.* 39: 972 – 979, 1993

VIII. Literatur

---

- 25 S. Wan, M.B. Izzat, T.W. Lee, I.Y.P. Wan, N.L.S. Tang, A.P.C. Yim:  
Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine  
response and myocardial injury.  
*Ann. Thorac. Surg.* 68: 52 – 57, 1999
- 26 H.M. Nathoe, D. van Dijk, E.W.L. Jansen, W.J.L. Suyker:  
A Comparison of On-Pump and Off-Pump Coronary Bypass Surgery in Low-  
Risk Patients.  
*N. Engl. J. Med.* 348: 394 – 402, 2003
- 27 F.J. Benetti:  
Coronary artery bypass without extracorporeal circulation versus percutaneous  
transluminal coronary angioplasty: comparison of costs (letter).  
*J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 102: 802 – 803, 1991
- 28 E. Buffolo, J.C.S. Andrade, J.N.R. Branco, L.F. Aguiar, E.E. Riberio:  
Myocardial revascularization without extracorporeal circulation, Seven-year  
experience in 593 cases.  
*Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* 4: 504 – 508, 1990
- 29 E. Buffolo, L.R. Gerla:  
Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass though  
sterniotomie and minimally invasive procedure.  
*International Journal of Cardiology, Suppl.* 1, 62: 89 – 93, 1997
- 30 R. Mohr, Y. Moshkovitz, J. Gurevitch, F.J. Benetti:  
Reoperative coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass.  
*Ann. Thorac. Surg.* 63: 40 – 43, 1997

VIII. Literatur

---

- 31 A.J. Pfister, M.S. Zaki, J.M. Garcia, L.A. Mispireta, P.J. Corso, A.G. Qazi:  
Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass.  
Ann. Thorac. Surg. 54: 1085 – 1092, 1992
- 32 J. Butler, G.M. Rocker, S. Westaby:  
Inflammatory response to cardiopulmonary bypass.  
Ann. Thorac. Surg. 55: 552 – 559, 1993
- 33 F.J. Benetti, G. Naselli, M. Wood, L. Geffner:  
Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation,  
Experience in 700 patients.  
Chest 100: 312 – 315, 1991
- 34 R.C. Woodman, L.A. Harker:  
Bleeding Complications associated with cardiopulmonary bypass.  
Blood 76: 1680 – 1697, 1990
- 35 F.J. Benetti, M.A. Mariani, C. Ballester:  
Direct coronary surgery without cardiopulmonary bypass in acute myocardial  
Infarction.  
J. Cardiovasc. Surg. 37: 391 – 395, 1996
- 36 S. Kobayashi, M. Tanaka, N. Tamura, H. Hashimoto, S. Hirose:  
Serum cardiac Troponin-T in polymyositis/dermatomyositis.  
The Lancet 340: 726 – 727, 1992

VIII. Literatur

---

- 37 V. Bhayana, T. Gougoulas, S. Cohoe, A.R. Henderson:  
Discordance between results for serum Troponin-T and Troponin-I in renal disease.  
Clin. Chem. 41: 312 – 317, 1995
- 38 G. Hafner, B. Thome-Kromer, J. Schaube, I. Kupferwasser, W. Ehrental:  
Cardiac troponins in serum in chronic renal failure.  
Clin. Chem. 40: 1790 – 1791, 1994
- 39 G.S. Bodor, S. Porter, Y. Landt, J.H. Ladenson:  
Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac Troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction.  
Clin. Chem. 38: 2203 – 2214, 1992
- 40 G.S. Wagner, C.R. Roe, L.E. Limbird, R.A. Rosati, A.G. Wallace:  
The importance of identification of the myocardial specific isoenzym of creatine Phosphokinase (MB-form) in the diagnosis of acute myocardial infarction.  
Circulation 47: 263 – 269, 1973
- 41 A.P. Varki, D.S. Roby, H. Watts, J. Zatuchini:  
Serum myoglobin in acute myocardial infarction: A clinical study and review of the literature.  
Am. Heart J. 96: 680 – 688, 1978
- 42 A. Kiss, W. Reinhard:  
Über den Nachweis des Myoglobins im Serum und im Harn nach Herzinfarkt.  
Wien. klin. Wschr. 68: 154 – 155, 1956

VIII. Literatur

---

- 43 Y. Honda, T. Katayama:  
Detection of myocardial infarction extension or reattack by serum myoglobin radioimmunoassay.  
Int. J. Cardiol. 6: 325 – 335, 1984
- 44 H. Kaiser, K.W. Rumpf, U. Spaar, H. Kreuzer:  
Serum-Myoglobin: Klinisch-diagnostische Relevanz.  
Laboratoriumsblätter 34: 17 – 25, 1984
- 45 P. Grande, C. Christiansen, A. Pedersen, M.S. Christensen:  
Optimal diagnosis in acute myocardial infarction.  
Circulation 61: 723 – 728, 1980
- 46 H. Drexel, E. Dworzak, W. Kirchmair, M. Milz, B. Puschendorf, F. Dienstl:  
Myoglobinemia in the early phase of acute myocardial infarction.  
Am. Heart J. 105: 642 – 650, 1983
- 47 B.H. Bulkley, G.M. Hutchins:  
Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery.  
Circulation 56: 906 – 913, 1977
- 48 U. Sunderdiek, P. Feindt, E. Gams:  
Aortocoronary bypass grafting : a comparison of HTK cardioplegia vs. Intermittent aortic cross-clamping.  
Eur. J. Cardio-thoracic Surg. 18: 393 – 399, 2000

VIII. Literatur

---

- 49 M. Carrier, M. Pellerin, L.P. Perrault, B.Ch. Solymoss, L.C. Pelletier:  
Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery  
bypass grafting.  
Ann. Thorac. Surg. 69: 435 – 440, 2000
- 50 S.L. Braun, A. Barankay, D. Mazzitelli:  
Plasma Troponin-T and Troponin-I after minimally invasive coronary bypass  
surgery.  
Clin. Chem. 46: 279 – 281, 2000
- 51 S.E. Fremes, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle:  
Myocardial metabolism and ventricular function following cold potassium  
Cardioplegia.  
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 89: 531 – 546, 1985
- 52 C.W. Akins, C.A. Boucher, G.M. Pohost:  
Preservation of interventricular septal function in patients having coronary artery  
bypass grafts without cardiopulmonary bypass.  
Am. Heart J. 107: 304 – 309, 1984
- 53 V.I. Kolessov:  
Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina  
pectoris.  
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 54: 535 – 544, 1967
- 54 A.M. Calafiore, G.D. Giammarco, G. Teodori, G. Bosco:  
Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small  
thoracotomy without cardiopulmonary bypass.  
Ann. Thorac. Surg. 61: 1658 – 1665, 1996

VIII. Literatur

---

- 55 F.J. Benetti, C. Ballester:  
Use of thoracoscopy and a minimal thoracotomy, in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery, without extracorporeal circulation.  
J. Cardiovasc. Surg. 36: 159 – 161, 1995
- 56 E. Buffolo, A.J. Succi, L.E.V. Leao, C. Gallucci:  
Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass.  
Thorac. Cardiovasc. Surg. 33: 26 – 29, 1985
- 57 C.G.A. McGregor, A.L. Muir, A.F. Smith, H.C. Miller:  
Myocardial infarction related to coronary artery bypass graft surgery.  
Br. Heart J. 51: 399 – 406, 1984
- 58 R.V. Trask, J.J. Billadello:  
Tissue-specific distribution and developmental regulation of M and B creatine kinase mRNAs.  
Biochimica et Biophysica Acta 1049: 182 – 188, 1990
- 59 Swei H. Tsung:  
Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB.  
Am. J. Clin. Pathol. 75: 711 – 715, 1981
- 60 J.S. Tsung, S.S. Tsung:  
Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles.  
Clin. Chem. 32: 1568 – 1570, 1986
- 61 F.S. Apple, M.A. Rogers, W.M. Sherman, D.L. Costill:  
Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners.  
Clin. Chem. 30: 413 – 416, 1984

## VIII. Literatur

---

- 62 W.J. Johnson, R.W.P. Achor, H.B. Burchell, J.E. Edwards:  
Unrecognized myocardial infarction.  
Arch. Intern. Med. 103: 253 – 261, 1959
- 63 J. Mair, I. Wagner, B. Puschendorf, P. Mair, P. Lechleitner, F. Dienstl:  
Cardiac Troponin-I to diagnose myocardial injury.  
The Lancet 341: 838 – 839, 1993

## Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Inselmann für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, für die zahlreichen wertvollen Ratschläge und die freundliche Gesprächsbereitschaft während der Erstellung dieser Arbeit.

Des gleichen gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. O. Elert, Direktor der Herz-Thorax-Chirurgie der Universität Würzburg für die Übernahme des Korreferates, der es mir darüber hinaus ermöglichte, die erforderlichen Untersuchungen an der Herz-Thorax-Chirurgischen-Klinik durchführen zu können.

---

## Lebenslauf

---

**Persönliche Daten:** Name: Michael Hofmann  
geboren am: 02. März 1972 in Schweinfurt  
Familienstand: ledig

**Schulbildung:** 08/1978 - 07/1982 Grundschule in Schweinfurt  
09/1982 - 06/1992 Gymnasium in Gaibach; Abschluss:  
allgemeine Hochschulreife

**Zivildienst:** 08/1992 - 10/1993 Rettungsdienst des Malteser Hilfsdienstes  
Schweinfurt

**Studium:** 11/1993 – 05/2000 Humanmedizinstudium an der Julius-  
Maximilians-Universität Würzburg  
09/1995 Ablegen der Ärztliche Vorprüfung  
08/1996 Ablegen des ersten Abschnittes der  
Ärztlichen Prüfung  
03/1999 Ablegen des zweiten Abschnittes der  
Ärztlichen Prüfung  
05/2000 Ablegen des dritten Abschnittes der  
Ärztlichen Prüfung

**Klinische Tätigkeiten** 04/1999 - 08/1999 Erstes Tertial des praktischen Jahres in  
Chirurgie am Leopoldina Krankenhaus  
Schweinfurt  
08/1999 - 12/1999 Zweites Tertial des praktischen Jahres in  
Innere Medizin am Leopoldina Krankenhaus  
Schweinfurt

- 12/1999 - 03/2000 Drittes Tertial des Praktischen Jahres in  
Anästhesiologie am Universitätsklinikum  
AKH Wien
- 06/2000 – 10/2001 Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der  
chirurgischen Abteilung am St. Josef  
Krankenhaus Schweinfurt
- 11/2001 – 06/2002 Assistenzarzt der chirurgischen Abteilung  
am KKH Haßfurt
- 07/2002 – 06/2003 Assistenzarzt der Medizinischen Klinik II am  
Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
- 07/2003 – 06/2004 Weiterbildungsassistent für  
Allgemeinmedizin Praxis Dr. med. Schubert  
in Schweinfurt
- 07/2004 – 06/2005 Weiterbildungsassistent für  
Allgemeinmedizin Praxis Dr. med.  
Kuhlmann in Schweinfurt
- seit 07/2005 Weiterbildungsassistent für  
Allgemeinmedizin Praxis Stefan Schlicht in  
Schweinfurt

Schweinfurt, den 12. Juli 2005



---