

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Evaluation eines externen Vena saphena magna Meshs zur
potenziellen Verbesserung der Offenheitsrate
aortokoronarer Bypässe anhand laborchemischer
Parameter und computertomographischer Untersuchungen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Anja Reinsdorf
aus Berlin

Kiel 2016

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Tim Attmann

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Ole Broch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 03.02.2017

gez.: Prof. Dr. med. Johann Roeder

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Koronare Herzkrankheit	7
1.2 Behandlungsmöglichkeiten der koronaren Herzkrankheit	7
1.2.1 Bypassoperation	8
1.2.1.1 Arterieller versus venöser Bypass	8
1.2.1.2 Neue Ansätze in der Bypasschirurgie	10
1.2.1.3 eSVS [®] Mesh	10
1.2.1.4 Durchführung der Bypassoperation	11
1.3 Fragestellung	12
2 Methoden	13
2.1 Studienprotokoll	13
2.1.1 Patientenkollektiv	14
2.1.1.1 Einschlusskriterien	14
2.1.1.2 Ausschlusskriterien	14
2.2 Interne Fall-Kontroll-Studie	15
2.3 Operationsverlauf zur eSVS [®] Mesh-Implantation	15
2.3.1 Venenentnahme	15
2.3.2 Größenmessung	16
2.3.3 Vorbereitung der eSVS [®] Mesh-Implantation	16
2.3.4 eSVS [®] Mesh-Implantation	17
2.4 Parameter	20
2.4.1 CT-Angiographie	20
2.4.2 Laborparameter	20
2.4.3 Operationszeiten	20
2.5 Statistische Auswertung	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Postoperativer Verlauf	21
3.1.1 Komplikationen	21
3.1.1.1 Patient 4	21
3.1.1.2 Patient 8	22

3.2	Parameter	23
3.2.1	Ergebnisse der CT-Angiographie	23
3.2.1.1	Gesamtergebnisse der CT-Untersuchungen	24
3.2.1.2	Patient 1	25
3.2.1.3	Patient 2	26
3.2.1.4	Patient 3	27
3.2.1.5	Patient 6	29
3.2.1.6	Patient 9	30
3.2.2	Laborergebnisse	32
3.2.2.1	Ergebnisse der Entzündungsparameter (CRP)	32
3.2.2.2	Ergebnisse der Ischämieparameter (CK und CK-MB)	33
3.2.2.2.1	CK-Werte	33
3.2.2.2.2	CK-MB-Werte	33
3.2.3	Operationszeiten	34
3.2.3.1	Gesamte Operationsdauer	34
3.2.3.2	Extrakorporale Zirkulationszeit	35
3.2.3.3	Klemmzeit	36
4	Diskussion	37
4.1	Studienprotokoll	38
4.1.1	Meshgröße	39
4.1.2	Fibrinkleber	40
4.2	Parameter	40
4.2.1	CT-Angiographie	40
4.2.2	Laborparameter	41
4.2.2.1	Entzündungsparameter	41
4.2.2.2	Ischämieparameter	42
4.2.3	Operationszeiten	43
4.3	Komplikationen	44
4.4	Limitationen	46
4.5	Ausblick	46
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	50

Danksagung	56
Lebenslauf	57
Veröffentlichung	58

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
ATP	Adenosintriphosphat
BÄK	Bundesärztekammer
CABG	aortokoronare Bypassoperation (coronary artery bypass graft)
CCAB	conventional coronary artery bypass
CK	Creatinkinase
CK-MB	Muscle Brain type Creatinkinase
CX	Zirkumflexarterie (R. circumflexus)
DES	medikamentös beschichteter Stent (drug eluting stent)
IABP	intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LIMA	linke Arteria mammaria interna
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
OPCAB	off-pump coronary artery bypass
PCI	perkutane Koronarintervention
POCD	postoperatives kognitives Defizit
QC	Querschnittsfläche
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	rechte Koronararterie (Arteria coronaria dextra)
RIVA	Ramus interventricularis anterior
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VSM	Vena saphena magna
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK), auch als ischämische Herzkrankheit bezeichnet, ist charakterisiert durch atherosklerotische Veränderungen entlang der Herzkranzgefäße. Durch stenotische Alterationen entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, das in eine regionale Myokardischämie mündet. Betroffene Herzmuskelareale werden nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Patienten klagen häufig über Angina pectoris, das Leitsymptom der KHK, das sich durch retrosternale Schmerzen, die sich in den linken Arm, aber auch in andere Areale projizieren können, äußert. Die ischämische Herzkrankheit kommt sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch vor. Bei der asymptomatischen Form spricht man auch von einer stummen Ischämie. Zu den Folgen der KHK zählen u. a. Herzinfarkte, Herzinsuffizienzen, Herzrhythmusstörungen sowie der plötzliche Herztod.

In der westlichen Welt stellt die ischämische Herzkrankheit die häufigste Todesursache dar. Das Statistische Bundesamt veröffentlichte, dass im Jahr 2013 in Deutschland 73.176 Menschen an einer chronisch ischämischen Herzkrankheit verstarben (64). Von prognostischer Bedeutung sind vor allem die beeinflussbaren Risikofaktoren der einzelnen Personen. Zu ihnen zählen u. a. arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Adipositas und Bewegungsmangel. Eine positive Familienanamnese, hohes Lebensalter, männliches Geschlecht und ein niedriger sozioökonomischer Status sind Risikofaktoren, die man als nicht beeinflussbar kategorisiert.

1.2 Behandlungsmöglichkeiten der koronaren Herzkrankheit

Im Laufe der letzten Jahrzehnte etablierten sich verschiedene Ansätze, um die KHK zu therapieren – die medikamentöse Therapie und die Revaskularisationstherapie. Bei der medikamentösen Therapie kommen in der Regel Nitrate, Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker und Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), wie Hemmstoffe des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE-Hemmer) und AT1-Rezeptor-Antagonisten zum Einsatz. Zusätzlich empfiehlt die Bundesärztekammer (BÄK) eine jährliche Gripeschutzimpfung (7). Im Zuge der Revaskularisationstherapie findet die perkutane Koronarintervention (PCI) unter Verwendung eines in der Regel medikamentös beschichteten Stents (DES) oder die aortokoronare Bypassoperation (CABG) Anwendung. Bei einer stabilen KHK im Initialstadium kann auf invasive Maßnahmen verzichtet werden, da die PCI gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie keine Vorteile aufweist (65, 69). Besteht

allerdings eine koronare Mehrgefäßerkrankung, sollte auf die Bypassoperation zurückgegriffen werden, da sie durch eine verringerte Mortalität, Herzinfarkt- und Schlaganfallrate gekennzeichnet ist (40, 46). Bei weniger komplexen Eingriffen etablierte sich die PCI als erfolgversprechende Variante (40). Im Falle von linkskoronaren Hauptstammstenosen größer gleich 50 %, Mehrgefäßerkrankungen mit proximalen Stenosen über 70 % und einer proximalen Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA) größer gleich 70 % empfiehlt die BÄK revaskularisierende Maßnahmen zu realisieren (7). Gleiches gilt bei Patienten mit nicht medikamentös beherrschbaren Eingefäßerkrankungen ohne RIVA-Stenosen sowie bei Personen, die das 75. Lebensjahr überschritten haben und trotz medikamentöser Therapie eine anhaltende Symptomatik präsentieren (7). Auch bei Dreigefäßerkrankungen wird die aortokoronare Bypasschirurgie favorisiert (7).

1.2.1 Bypassoperation

Im Zuge der Bypassoperation wird ein Umgehungskreislauf zur Überbrückung eines stenosierten Areals des Herzkranzgefäßes konstruiert. Dabei werden die distal der Stenose liegenden Abschnitte des Myokards über ein zusätzliches Gefäß mit ausreichend Blut versorgt. Der Erfolg dieser Revaskularisationsmaßnahmen soll möglichst lang anhalten. Es werden hohe Offenheitsraten angestrebt; diese präsentieren sich statistisch gesehen bei den verschiedenen Bypassmaterialien unterschiedlich.

1.2.1.1 Arterieller versus venöser Bypass

Als Bypassmaterial stehen verschiedene körpereigene Gefäße zur Verfügung. Zur Überbrückung kann sowohl auf Venen als auch auf Arterien zurückgegriffen werden.

In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden zunächst die Vena saphena magna (VSM) und die linke Brustwandarterie für Bypässe verwendet (24, 26, 42). Carpentier et al. widmeten sich in ihrer Studie der Radialarterie und bewirkten in den 1970ern die Anerkennung der Arteria radialis als potenzielles Gefäß für aortokoronare Bypässe (9). Folglich wurde der arteriellen Revaskularisationstherapie zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt. Über die Jahre hinweg etablierten sich die V. saphena magna, die A. thoracica interna dextra und sinistra, die A. radialis und die A. gastroepiploica als potenzielle Bypassgefäße (2, 27).

Vor diesem Hintergrund wurden im Laufe der letzten 50–60 Jahre zahlreiche Studien entworfen, um herauszufinden, auf welches Gefäß bei der Myokardrevaskularisation zurückgegriffen werden sollte, auf die V. saphena magna oder besser auf arterielle Gefäße, wie die A. radialis oder die Brustwandarterien. Die Ergebnisse sind noch immer nicht eindeutig. Einige dieser Studienresul-

tate werden im Folgenden präsentiert.

Die Arbeitsgruppe von Hayward und die Gruppe von Hata konnten keine signifikanten Unterschiede in den Offenheitsraten zwischen Arterien und Venen feststellen (32, 33). Unter Berücksichtigung von 35 Studien kam die Forschungsgruppe von Athanasiou zu dem Ergebnis, dass mittel- und langfristig signifikant höhere Durchlässigkeitsraten mit der Radialarterie erzielt werden können (5). Auch Collins et al. und Deb et al. haben in ihren Studien einen mittel- und langfristigen Vorteil der Radialarterie gegenüber der V. saphena magna nachgewiesen (12, 16). Herausragende Offenheitsraten führten zu einem Trend in Richtung multipler arterieller Revaskularisation (11, 27, 30, 75). Die beachtlichen Offenheitsraten der A. radialis sind sowohl an die Größe als auch an den Stenierungsgrad der Zielgefäße gebunden. Mittel- bis geringgradige Stenosen, ein schlechter Abstrom oder starke Konkurrenzflüsse können mit erhöhten Verschlussraten und ungünstigen Prognosen einhergehen (17, 32, 49, 53). Diese Erkenntnisse, aber auch andere Probleme, wie z. B. die Arterioskleroseentwicklung mit progredienter Intimaverdickung im zunehmenden Alter, sind dafür verantwortlich, dass die Vena saphena magna noch immer sehr häufig in der Bypasschirurgie Verwendung findet (57, 58). Dank ihrer einfachen Präparier- bzw. Beschaffbarkeit und ihrer großen Länge ist die V. saphena magna optimal zur Revaskularisation sämtlicher einen Bypass benötigender Koronarien geeignet. Desai et al. leiteten eine Studie, bei der die Verschlussraten der Radialarterie und der Vena saphena magna nach acht bis zwölf Monaten verglichen wurden. Dabei wurde festgestellt, dass 13,6 % der VSM-Transplantate bereits nach einem Jahr verschlossen waren (17). Ursachen für solch beachtliche Verschlussraten der VSM wurden bereits mehrfach beschrieben. Laut den Ergebnissen der Forschungsgruppe von Hess besteht u. a. ein Zusammenhang zwischen der endoskopischen Venenpräparation und den hohen Verschlussraten. Es wird vermutet, dass es während der Venenentnahme zu Irritationen im Bereich des Endothels kommen kann. Dies kann in entzündliche Veränderungen mit Thrombusbildungen münden (34). Des Weiteren sind Venen für das venöse Niederdrucksystem konzipiert und unterscheiden sich in ihren Wandeigenschaften von Arterien. Werden sie in das arterielle Hochdrucksystem eingesetzt, können Frühverschlüsse entstehen. Die hohen Drücke können in Venendegenerationen münden, folglich kann daraus eine Verletzung des Endothels und die Bildung von Intimahyperplasie mit Thrombosen oder akuten Verschlüssen resultieren (19, 31). Zusätzlich können aufgrund von Größendiskrepanzen zwischen dem Venentransplantat und der Koronarie turbulente Blutflüsse entstehen. Sowohl lokale Intimahyperplasie als auch ein erhöhtes Verschlussrisiko können damit einhergehen (47).

Letztendlich überzeugte v. a. der Bypass zwischen der linken Arteria mammaria interna (LIMA) und dem RIVA schon sehr früh mit hohen Offenheitsraten und ist heutzutage zum Goldstandard in der invasiven Therapie der Dreifäßerkrankungen geworden. Über das optimale Graft zur Versorgung der anderen beiden Hauptäste wird noch immer kontrovers diskutiert. Zusätzlich werden in Studien einige neue Ansätze untersucht. Diese werden im folgenden Abschnitt präzisiert.

1.2.1.2 Neue Ansätze in der Bypasschirurgie

Zur Vermeidung der bereits erwähnten potenziellen Risiken versuchten einige Wissenschaftler über andere Wege die Verschlussrate der Bypassgefäße, v. a. der Vena saphena magna, zu reduzieren. Ein neuer Ansatz liegt bspw. in der Gentherapie. Das Ziel besteht darin, über Transfektion der Intimahyperplasie und Arterioskleroseentwicklung entgegenzuwirken. Momentan ist die Gentherapie mit zahlreichen Risiken behaftet und offeriert noch keine sichere Methode zur Verlängerung der Offenheit von Bypässen (3, 21, 60).

Die Verwendung von externen Stents stellt einen weiteren Ansatz für die Lösung des Problems dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass der plötzlich hohe arterielle Druck zu einer Überdehnung der dünnwandigen Vene führen kann und dies degenerative Prozesse und letztendlich eine Arterioskleroseentwicklung zur Folge haben kann (19, 31). Mittels des externen Unterstützungssystems kann die Vene langfristig und gleichmäßig an die hohen arteriellen Druckverhältnisse adaptieren (4, 39, 66).

1.2.1.3 eSVS® Mesh

Auch die amerikanische Firma Kips Bay Medical beschäftigt sich mit der Idee von externen Stents. Ihr erstes Produkt ist das eSVS® Mesh, ein externes VSM-Mesh, das bei der Bypassoperation verwendet werden kann. Das VSM-Mesh besteht aus einem tubulären, flexiblen, vermaschten Netz aus Nitinoldraht, das ähnlich wie ein Strumpf über das für den Bypass benötigte Stück der V. saphena magna gestülpt wird. Auf Abbildung 1 ist das Mesh dargestellt. Das Produkt erhielt 2010 seine CE-Kennzeichnung und ist seitdem auf dem europäischen Markt erhältlich. Ziel der Anwendung des Meshs ist es, die Durchlässigkeit von venösen Bypässen zu verbessern und einer frühzeitigen Restenosierung entgegenzuwirken. Zunächst wurden externe Nitinolstrümpfe bei Tierexperimenten erprobt. Dabei wurde belegt, dass ein externes Mesh durch eine optimale Konstriktion der Vene vorbeugend bei der Entstehung von Intimahyperplasie wirken kann (52, 76, 77). Erste Untersuchungen an Menschen wurden 2008/2009 unter Leitung der Firma Kips Bay Medical realisiert. Dabei handelte es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, die in sieben verschiedenen Studienzentren durchgeführt wurde. Insgesamt nahmen 90 Patienten an der Studie teil. Auch die Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-

Holstein (UKSH), Campus Kiel, partizipierte an dieser Studie. Auf Basis dieser Studie erhielt das eSVS[®]Mesh im Mai 2010 seine Zulassung auf dem europäischen Markt. Aufgetretene Fehler wurden analysiert und bestmöglich behoben, sodass die Firma Kips Bay Medical 2011 in sechs weiteren Zentren eine neue randomisierte, prospektive Post-Marketing-Studie organisierte, um die Durchlässigkeitsraten von VSM-Bypässen ohne und mit dem eSVS[®]Mesh zu vergleichen. Die vorliegende Dissertationsschrift beschreibt die im UKSH, Campus Kiel, erhobenen Ergebnisse.

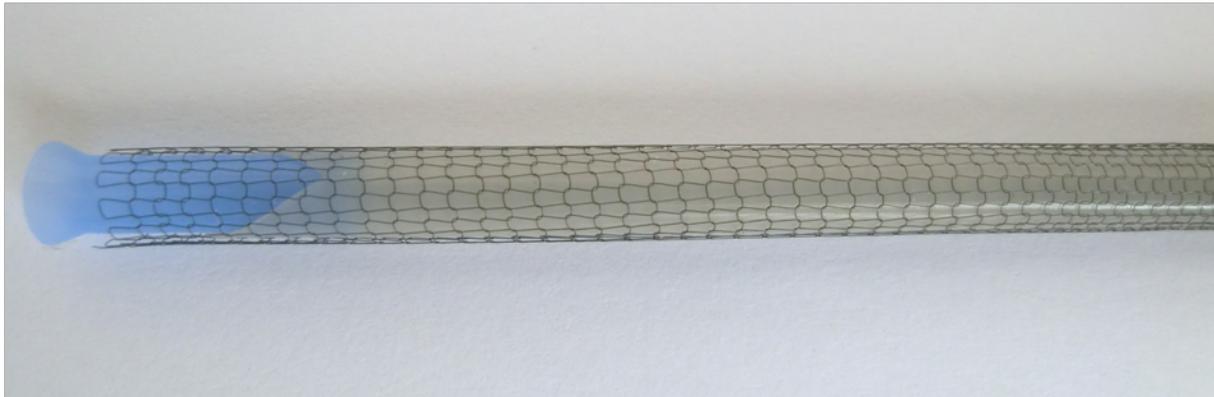


Abbildung 1: eSVS[®]Mesh

1.2.1.4 Durchführung der Bypassoperation

Ist im Rahmen einer KHK eine Bypassoperation indiziert, muss der Operateur zunächst entscheiden, welches Gefäß er für die Bypassanlage verwenden möchte. Die Präparation des jeweiligen Gefäßes sollte ohne Schädigung durchgeführt werden. Für die Präparation der Vena saphena magna gibt es verschiedene Techniken – die offene Technik, die Brückentechnik und die endoskopische Technik. Die Frage, welche dieser Varianten die beste ist, ist disputabel, denn letztendlich bietet jede einzelne Vor- und Nachteile (44). 2006 veröffentlichte Souza et al. eine neue vielversprechende Präparationsvariante, bei der die VSM durch die „No-Touch“-Technik mit umgebenem Gewebe entnommen wird. Hierbei wurden vergleichbare Offenheitsraten bei aortokoronaren VSM-Bypässen mit der „No-Touch“-Technik und Bypässen zwischen der LIMA und dem RIVA dokumentiert (63).

Nach der Gefäßpräparation wird der Brustkorb eröffnet, sodass ein uneingeschränkter Zugang zum Herz gewährt wird. Folgend bieten sich zwei Möglichkeiten: einerseits die Operation am schlagenden Herzen, das OPCAB-Verfahren (off-pump coronary artery bypass), und andererseits die konventionelle Operation während eines kardioplegischen Herzstillstandes unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine, das sogenannte CCAB-Verfahren (conventional coronary artery bypass). Beide Varianten weisen eine vergleichbare Langzeitüberlebensrate auf (50, 54). Im Falle hämodynamischer Instabilitäten während der OPCAB-Operation kann in die konventionelle

Methode übergegangen werden.

Die Bypässe werden nun entsprechend der üblichen Vorgehensweisen angelegt (13). Zuletzt werden sowohl der Thorax als auch die entstandenen Wunden verschlossen.

1.3 Fragestellung

Dass eine Intimahyperplasie mittels der entsprechend angepassten Konstriktion der Vene vermieden werden kann, wurde bereits mehrmals in Tier- und Humanexperimenten nachgewiesen (25, 37, 52, 73, 76, 77).

Ziel dieser Studie ist es, die Offenheitsrate von VSM-Bypässen, die mit dem modifizierten eSVS[®]Mesh versorgt werden, nach drei bis sechs Monaten zu bestimmen. Dies erfolgt mit Hilfe der computertomographischen Angiographie (CT-Angiographie). Dabei sollen speziell Aussagen ermittelt werden zur Fragestellung, ob die Häufigkeit von Intimahyperplasie und resultierenden Restenosen innerhalb der ersten Monate sinkt. Zusätzlich soll erfasst werden, wie der Körper auf das externe Meshgraft reagiert, d. h. ob es im Körper zu verstärkten Entzündungsreaktionen oder zu verstärkten Myokardschäden kommt. Da sowohl für den Herzchirurgen als auch für den Patienten die Länge der OP eine bedeutende Rolle spielt soll ebenfalls untersucht werden, welchen Einfluss die Anwendung des eSVS[®]Mesh auf die OP-Dauer hat.

Um diese Fragen zu beantworten, werden im Rahmen dieser Dissertationsarbeit die Ergebnisse der CT-Untersuchungen nach drei bis sechs Monaten, als auch die relevanten Laborparameter und Operationszeiten evaluiert.

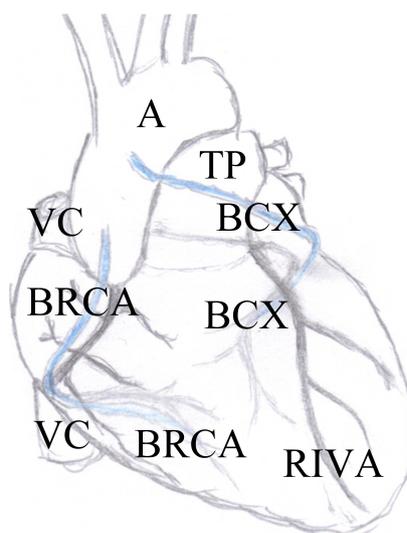
2 Methoden

Diese Arbeit entstand in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am UKSH, Campus Kiel, ärztlicher Direktor Prof. Dr. Cremer, unter Leitung von PD Dr. Tim Attmann. Die erhobenen Ergebnisse wurden am 10.02.2014 bei der 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vorgestellt. Es liegt ein Ethikvotum vom 20.07.2011 mit dem Aktenzeichen B 262/11 der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor.

2.1 Studienprotokoll

Die randomisierte, kontrollierte, prospektive eSVS[®]Mesh Post-Marketing-Studie wurde von der Firma Kips Bay Medical Inc. initiiert. Das Bestreben lag darin, eine weltweit multizentrische Studie mit bis zu 200 Probanden, die einen VSM-Bypass im Bereich der rechten Koronarie (RCA) und der Zirkumflexarterie (CX) auf Grund einer KHK benötigen, zu realisieren. Im Verlauf der Bypassoperation wurde jeweils eine der beiden Koronarien mit einem von einem eSVS[®]Mesh versehenen Bypass versorgt, die andere erhielt einen VSM-Bypass ohne das externe Mesh. Vor diesem Hintergrund lag das Ziel darin, die Offenheitsraten der Bypässe nach drei bis sechs Monaten mittels einer computertomographischen Auswertung zu evaluieren.

In Abbildung 2 ist sowohl ein Bypass zur RCA, als auch zur CX skizziert. Die Bypässe sind dabei blau gekennzeichnet. Sie verlaufen von der Aorta aus auf die Seiten- bzw. Hinterwand des Myokards.



A: Aorta

TP: Truncus pulmonalis

VC: Vena cava

RIVA: Ramus interventricularis anterior

BCX: Bypass zur CX

BRCA: Bypass zur RCA

Abbildung 2: Bypass (blau) zur RCA und zur CX

2.1.1 Patientenkollektiv

Zwischen dem 26.07.2011 und dem 20.02.2012 wurden am UKSH, Campus Kiel, zehn Patienten in die eSVS[®]Mesh Post-Marketing-Studie eingeschlossen. Geeignet für eine Teilnahme waren Erwachsene, die zum Zeitpunkt des Screenings die in Abschnitt 2.1.1.1 aufgelisteten Einschlusskriterien erfüllten. Des Weiteren durften keine der unter 2.1.1.2 aufgeführten Ausschlusskriterien vorliegen. Die Patienten wurden umfangreich über die Studie und deren Risiken aufgeklärt und unterschrieben anschließend eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

2.1.1.1 Einschlusskriterien

Patienten, die den nachfolgenden Kriterien entsprachen, konnten in die Studie eingeschlossen werden:

- Der/die Patient/in kann eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.
- Ein VSM-Bypass auf die RCA oder CX ist aufgrund einer KHK indiziert.
- Die eSVS[®]Mesh-Implantation kann entsprechend den Vorgaben durchgeführt werden.
- Der externe Durchmesser der VSM liegt zwischen 3,6–7 mm.
- Die doppelte Wanddicke der VSM ist kleiner als 1,4 mm.

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

Lag bei den Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien vor, durften diese Patienten nicht an der Studie teilnehmen:

- Der/die Patient/in kann nicht sein schriftliches Einverständnis geben.
- Der/die Patient/in hat eine Infektion oder den Verdacht auf eine Infektion im Operationsgebiet.
- Der/die Patient/in hat eine Allergie gegen Nitinol und dessen Bestandteile (Nickel, Titan).
- Der/die Patient/in hat einen implantierten Defibrillator.
- Die eSVS[®]Mesh-Implantation kann nicht entsprechend den Vorgaben durchgeführt werden.
- Es fehlen angemessene Zielgefäße.
- Die VSM entspricht nicht den Größenvoraussetzungen (externer Durchmesser der VSM von 3,6–7 mm und doppelte Wanddicke kleiner als 1,4 mm).
- Der/die Patient/in verträgt die normale, übliche postoperative Medikation nicht.
- Der/die Patient/in kann bzw. möchte an den Nachuntersuchungen nicht teilnehmen.

2.2 Interne Fall-Kontroll-Studie

Zur zusätzlichen Analyse der Mesh-Bypässe wurde eine interne Fall-Kontroll-Studie erhoben. Über die CT-Ergebnisse hinaus wurden verschiedene andere Parameter (siehe Abschnitt 2.5) der Mesh-Patienten erfasst. Jedem Patienten wurde ein Vergleichspatient zugeordnet. Die Vergleichspatienten wurden entsprechend folgender Kriterien ausgewählt:

- Alter
- Geschlecht
- EuroSCORE
- Lokalisation der eingesetzten Bypässe
- Anzahl der eingesetzten Bypässe
- operierender Herzchirurg

2.3 Operationsverlauf zur eSVS® Mesh-Implantation

Die Operationen wurden in den Sälen der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UKSH, Campus Kiel entsprechend der dort üblichen Weise unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine und während eines kardioplegischen Herzstillstands durchgeführt.

2.3.1 Venenentnahme

Die Vena saphena magna wurde entsprechend der gängigen Methoden entnommen. In der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UKSH, Campus Kiel kam hierbei die Brückentechnik zum Einsatz. Nach der Inspektion und Entnahme der VSM fand die Randomisierung statt. In einem Umschlag, der nach der Venenentnahme geöffnet wurde, waren die Details zur Randomisierung fixiert. Zunächst wurde nach dem Zufallsprinzip die Positionierung des Meshs auf den Abschnitt der VSM bestimmt. Das Mesh wurde entsprechend der Vorgaben auf das distale oder proximale Segment der Vene platziert. Des Weiteren wurde die Lokalisation zur Anlage des Mesh-Bypasses am Myokard durch die Vorgaben im Umschlag festgelegt. Der Mesh-Bypass wurde von der Aorta aus entweder mit der CX oder mit der RCA anastomosiert. Danach wurde die Vene proximal mittels einer Kopfkantüle kanüliert. Anschließend wurde die Vene auf die gewünschte Länge zugeschnitten und mit Natrium-Heparinlösung gespült. Folgend wurden die Seitenäste der VSM mit 7-0-Prolene® ligiert. Nachdem alle Seitenäste verschlossen waren, wurde die Vene befüllt und der sichere Verschluss der Nähte überprüft. Nachfolgend wurden die verbliebenden Luft- und Flüssigkeitsrückstände vorsichtig aus der Vene entfernt. Im Falle einer Undichtigkeit wurde diese mittels einer 7-0-Prolene®-Naht verschlossen.

2.3.2 Größenmessung

In einer Versandtasche befand sich eine Schablone, mit deren Hilfe die Größenmessung durchgeführt wurde (siehe Abbildung 3). Zunächst wurden Flüssigkeits- und Luftrückstände aus der Vena saphena magna entfernt. Hiernach fand die Doppelwanddickenmessung entlang der Vene statt. Dafür wurde die entleerte Vene in die 2x-Wall-Spalte geschoben. Im Fall, dass eine Vene nicht in die Spalte passte, konnte diese Vene nicht mit dem Mesh überzogen werden. War die Doppelwanddickenprüfung erfolgreich, wurde das Ende der Vene mit einem Bulldog-Klemmchen verschlossen und die Vena saphena magna bis zur vollständigen Entfaltung mit Flüssigkeit befüllt. Nun fand die Größenbestimmung des Meshs statt. Dafür wurde die entfaltete Vene in die verbliebenen vier Spalten der Messschablone geschoben. Die kleinste Spalte, in die das Gefäß ohne Deformationen hineinpasste, gab die passende Größe für das Mesh an. Hatte die Vene im kleinsten Fach keinen Wandkontakt oder wurde sie selbst in der letzten Spalte deformiert, konnte sie nicht für das Mesh genutzt werden.



Abbildung 3: Messschablone

2.3.3 Vorbereitung der eSVS® Mesh-Implantation

Nach der Größenbestimmung wurde die restliche Flüssigkeit aus dem Lumen entfernt. Anschließend wurde das distale Ende der Vene mit einer Naht ligiert, wobei ein Nahtende, das die Länge des Abgaberöhrchens überschritt, erhalten blieb. Nun wurden die Enden des Meshs in Richtung Mitte des Abgaberöhrchens geschoben. Das verbliebende Nahtende wurde an ein Schlingeninstrument gehakt und die Naht durch die Öffnung des Abgaberöhrchens gezogen. Daraufhin wurden die Innenseite des Abgaberöhrchens und die Vene mit heparinisierte Lösung befeuch-

tet. Die Vene wurde straff gezogen, sodass das Abgaberöhrchen mit dem aufgeweiteten Ende und dem Mesh über die befeuchtete Vene und die Kanülenspitze geschoben werden konnte. Im Bereich der Kanülenspitze wurde das Mesh mit einer Naht an die Vene und Kanüle fixiert. Das Abgaberöhrchen wurde anschließend zurück gezogen, wodurch das Netz auf der Vene zum Liegen kam. Danach wurde das distale Ende mittels eines Bulldog-Klemmchens verschlossen und das Venentransplantat mit Natrium-Heparinlösung entfaltet, sodass ein enger Kontakt zum Mesh hergestellt werden konnte. Anschließend wurde die vollständige Oberfläche getrocknet und mit Fibrinkleber (Tissucol®) besprüht. Der Fibrinkleber sollte eine gleichmäßige, dünne Schicht bilden. Dieser musste drei bis fünf Minuten einwirken, bis er vollständig getrocknet war.

2.3.4 eSVS® Mesh-Implantation

Nachdem der Fibrinkleber getrocknet war, wurden die Enden der Vene passend zum Zielgefäß zugeschnitten und ein weiteres Mal gespült. Folgend wurde das Transplantat entsprechend der üblichen Techniken zunächst an die Zielkoronarie und später an die Aorta genäht, wobei jeweils die ersten Maschen des Meshs mit in die Naht integriert werden mussten. Sodann wurde das VSM-Mesh soweit gekürzt, dass es ohne Spannung und Verdrehung zur Aorta verlaufen konnte. Das proximale Ende wurde über einen ca. 90° Winkel mit einer kleinen Ferse an die Aorta ascendens mit 6-0-Prolene® genäht. Dabei war darauf zu achten, dass die Öffnung etwa 20% größer ist als die Öffnung der Aorta, um einer Lumeneinengung in diesem Bereich vorzubeugen. Abbildung 4 illustriert den fertigen Mesh-Bypass während das Herz noch an der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen war. Abbildung 5 zeigt eine Nahaufnahme des Mesh-Bypasses. Der weitere OP-Verlauf entsprach der üblichen Weise. Der Patient wurde postoperativ auf die Intensivstation verlegt.

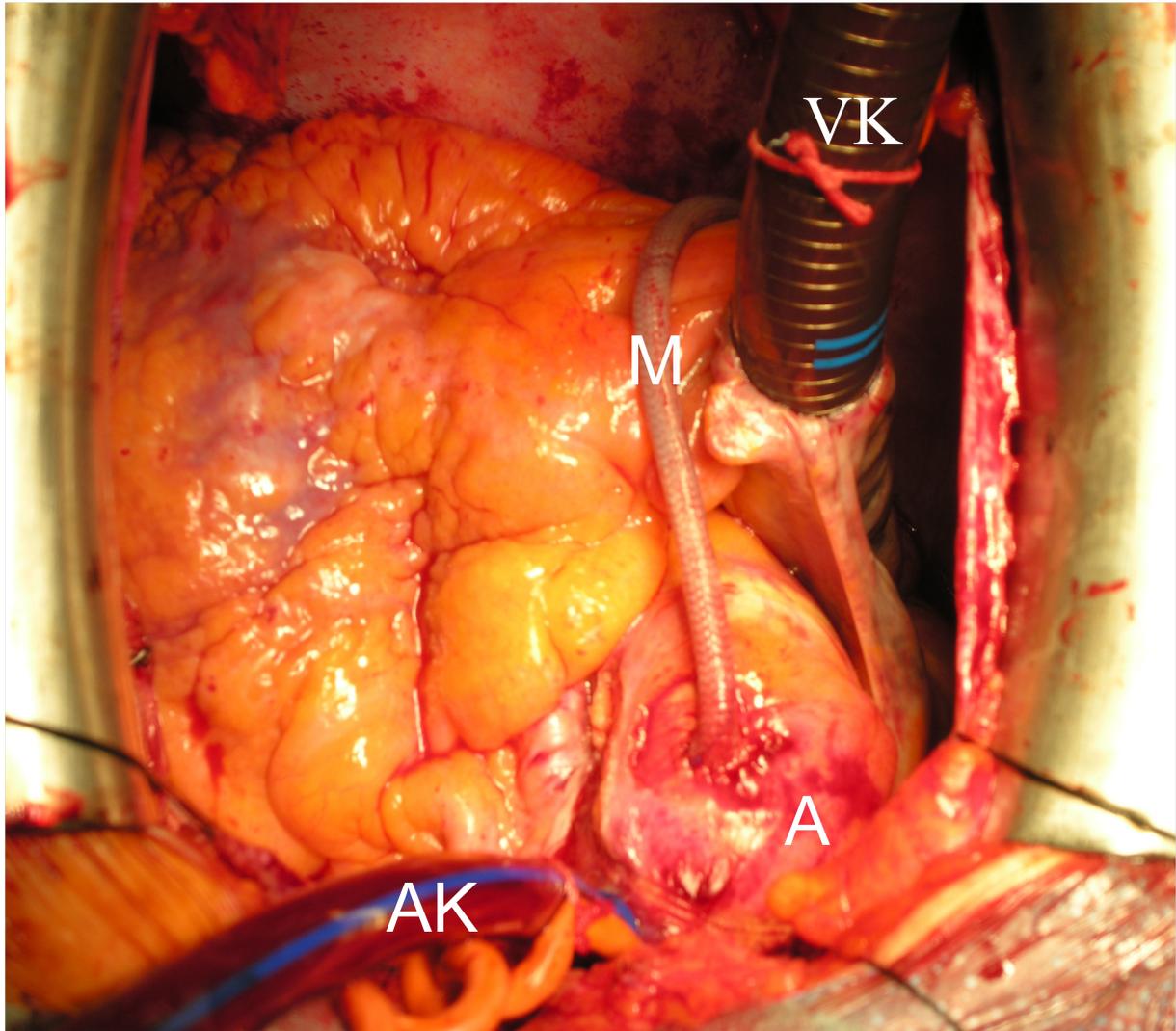


Abbildung 4: Aufnahme des mit dem Mesh überzogenen Bypasses während der OP. Der Mesh-Bypass (M) geht von der Aorta (A) ab und verläuft zur RCA. Zusätzlich ist die venöse (VK) und arterielle (AK) Kanüle der Herz-Lungen-Maschine dargestellt.

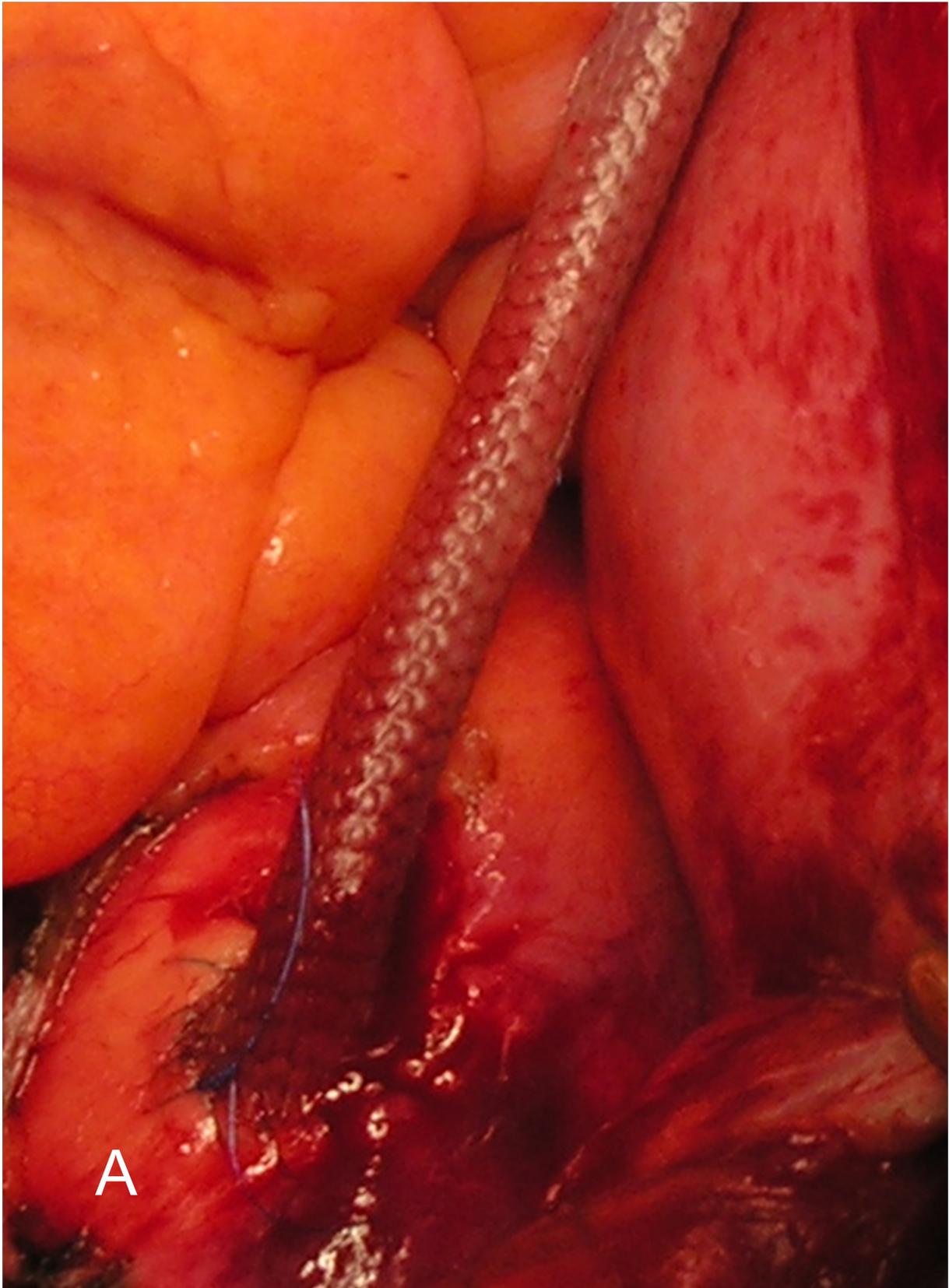


Abbildung 5: Nahaufnahme des Mesh-Bypasses mit Darstellung der Anastomose zur Aorta (A).

2.4 Parameter

Zur Evaluation des Mesh-Bypasses wurden verschiedene Parameter herangezogen. Sowohl die prä- und postoperativen Laborparameter als auch die intraoperativen OP-Zeiten wurden zu Vergleichszwecken dokumentiert. Zusätzlich wurden die postoperativen CT-Ergebnisse evaluiert, um anschließend die Durchlässigkeit der Mesh-Bypässe mit den Kontroll-Bypässen vergleichen zu können.

2.4.1 CT-Angiographie

Drei bis sechs Monate postoperativ wurde zur Evaluation der Bypässe eine CT-Angiographie veranlasst. Dabei kam das SOMATOM Sensation CT der Marke Siemens, ein 64-Schichten-CT-System, zum Einsatz.

2.4.2 Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden erhoben:

- CK und CK-MB zur Evaluation von Myokardschäden
- CRP zur Bestimmung der Entzündungsreaktion

2.4.3 Operationszeiten

Folgende Operationszeiten wurden sowohl von den Mesh-Patienten als auch von den Vergleichspatienten aufgenommen:

- Operationsdauer
- extrakorporale Zirkulationszeit (Bypasszeit)
- Klemmzeit

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde unter Beratung von Dipl. Math. Oliver Vollrath, Institut für Medizinische Informatik und Statistik des UKSH, Campus Kiel ausgearbeitet. Zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede in den hier erhobenen Ergebnissen wurden mit Hilfe des Programms SPSS 15.0 für Windows der Mann-Whitney-U-Test und eine zweifaktorielle Anova (1. Faktor: „Zeitpunkte“, 2. Faktor: „OP-Gruppe“) mit Messwiederholungen auf dem Faktor „Zeitpunkte“ genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgesetzt. Alle in dieser Arbeit aufgeführten Tabellen und Grafiken wurden mit Microsoft Office Excel 2007 und SPSS 15.0 für Windows erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Postoperativer Verlauf

Bei allen zehn gescreenten Probanden konnte die Operation komplikationslos durchgeführt werden. Es wurden summa summarum 11 arterielle und 23 venöse Bypässe mittels des CCAB-Verfahrens gelegt. Fünf Patienten erhielten den Mesh-Bypass auf die RCA, die übrigen fünf Patienten bekamen den Mesh-Bypass auf die CX. Zusätzlich erhielten alle Probanden einen Bypass zwischen der LIMA und dem RIVA. Durch intraoperative Strömungsmessungen wurde die Durchlässigkeit der Bypässe verifiziert.

3.1.1 Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: postoperative Komplikationen

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pleuraerguss	x				x					
Vorhofflimmern	x	x							x	x
Vorhofflattern					x					
AV-Block I°										x
Temporäre ST-Hebungen						x				
Myokardinfarkt								x		
Hämoglobinabfall			x	x						x
Pneumonie				x						
POCD				x						

3.1.1.1 Patient 4

Patient 4 wurde trotz zahlreicher Vorerkrankungen in die Studie eingeschlossen. Hierbei handelte es sich um einen dringlichen Eingriff aufgrund eines Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkts (NSTEMI). Präoperativ traten bei dem Patienten bereits unklares Fieber, eine instabile Angina pectoris, eine Linksherzdekompensation im Zuge eines Myokardinfarktes an der Vorderwand und eine kompensierte Niereninsuffizienz auf. Des Weiteren bestand bei dem Patienten ein Nierenzellkarzinom, woraufhin 2006 eine rechtsseitige Tumornephrektomie stattfand. Gleichzeitig waren präoperativ bereits Lungenmetastasen aus dem Nierenzellkarzinom vorhanden. Sie wurden mittels einer Chemotherapie behandelt.

Die Bypassoperation verlief komplikationslos. Postoperativ blieb der Patient für sieben Tage auf der Intensivstation. Präoperativ abgenommene Blutkulturen und der radiologische postoperative Befund stellten die Diagnose einer Bronchopneumonie. Sie wurde antibiotisch behandelt. Zusätzlich entwickelte sich postoperativ ein ausgeprägtes postoperatives kognitives Defizit (POCD). Aufgrund der schlechten Nierenfunktionswerte war eine kontinuierliche Hämodialyse notwendig. Kardial zeigte sich der Patient nach der Operation stets stabil bei normofrequentem Sinusrhythmus und guter zentralvenöser Sättigung.

3.1.1.2 Patient 8

Beim achten Patienten trat postoperativ ein Myokardinfarkt auf. Er blieb aufgrund erhöhter postoperativer CK- und CK-MB-Konzentrationen für fünf Tage auf der Intensivstation. Angesichts der erhöhten kardialen Ischämieparameter wurde die Indikation zu einer Koronarangiographie gestellt. Dabei stellten sich sowohl die Anastomosen als auch die Bypässe als eröffnet dar. In Abbildung 6 ist der Mesh-Bypass von der Aorta zur rechten Koronararterie illustriert. Durch die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) gelang die Stabilisierung des Patienten, der zwölf Tage postoperativ ohne weitere Probleme entlassen werden konnte.

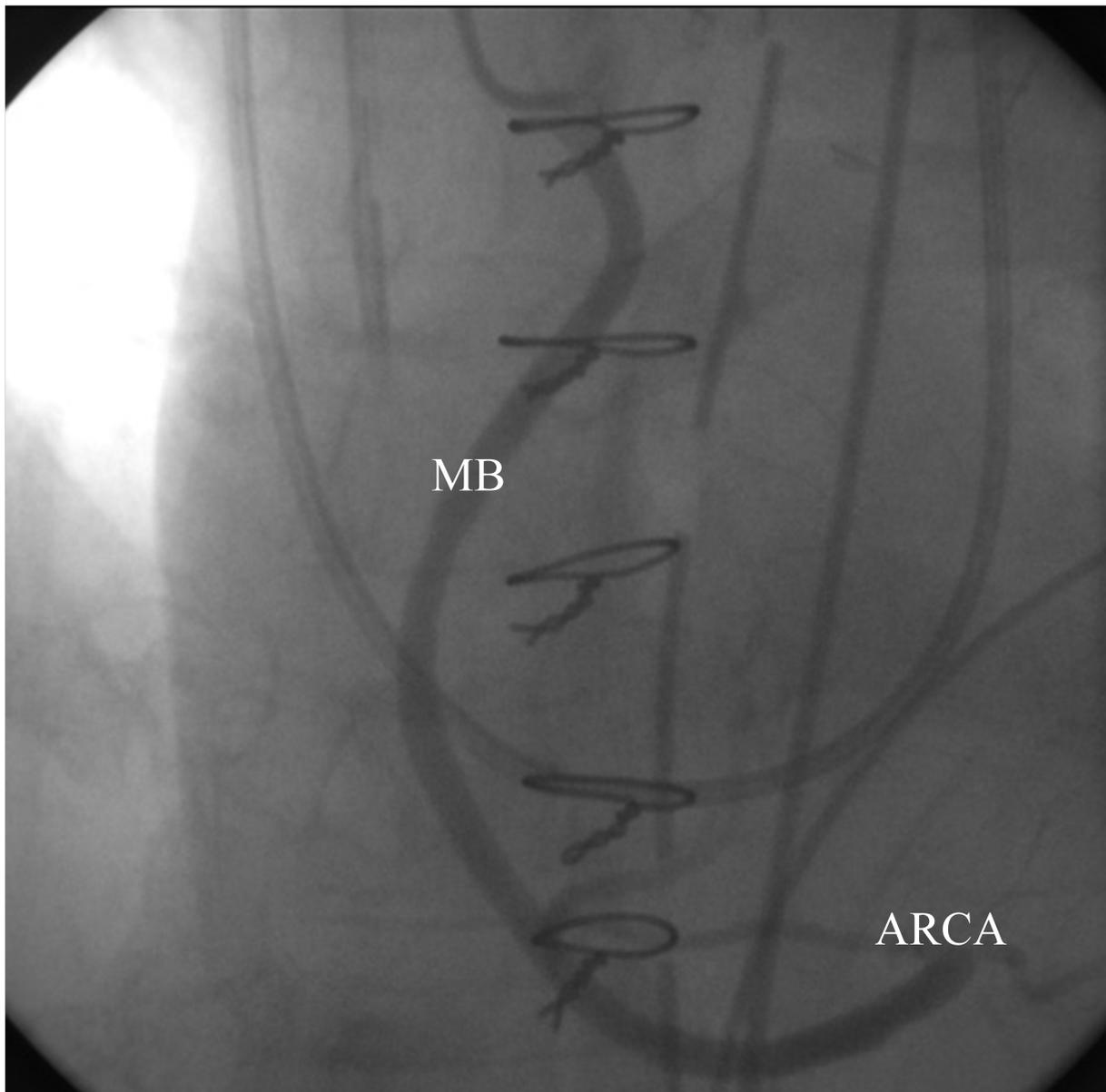


Abbildung 6: Aufnahme der Koronarangiographie von Proband 8 am ersten postoperativen Tag. Es ist der eröffneten Mesh-Bypasses (MB) zur RCA abgebildet. Die Anastomose (ARCA) zur rechten Koronarie ist regelrecht.

3.2 Parameter

3.2.1 Ergebnisse der CT-Angiographie

Fünf Patienten nahmen an der computertomographischen Nachuntersuchung teil (Follow-up 50%). Ein Patient ist in dem Zeitraum zwischen OP und Nachuntersuchung an einer nicht mit dem Mesh-Bypass verbundenen Ursache verstorben. Die ausstehenden vier Patienten wollten aus persönlichen Gründen nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen. Bei allen Patienten wurde zusätzlich zu dem Mesh- und Kontroll-Bypass ein LIMA-Bypass auf den RIVA durchgeführt.

Dieser präsentierte sich bei allen Patienten als durchlässig.

3.2.1.1 Gesamtergebnisse der CT-Untersuchungen

Nach einer zusammenfassenden Betrachtung der Ergebnisse der postoperativen CT-Untersuchungen präsentierte sich keines der Mesh-Bypässe als unauffällig. Abbildung 7 zeigt, dass 40 % der Mesh-Bypässe verschlossen und 60 % entlang ihres Verlaufs teilweise thrombosiert waren. In Abbildung 8 kann im Gegensatz dazu die Auswertung der CT-Ergebnisse der Kontroll-Bypässe gesehen werden. Hierbei waren 60 % der Bypässe unauffällig, 20 % teilthrombosiert und 20 % verschlossen.

CT-Ergebnisse der Meshgraft-Bypässe

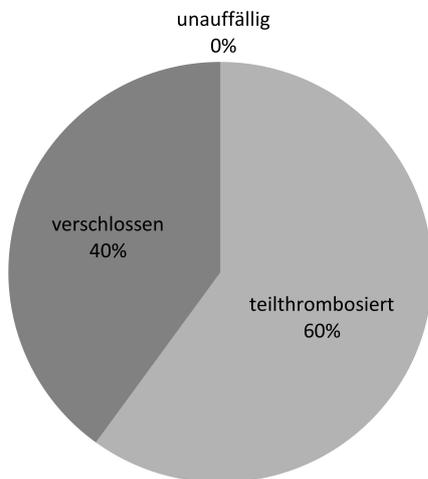


Abbildung 7: CT-Ergebnisse der Mesh-Bypässe

CT-Ergebnisse der Kontroll-Bypässe

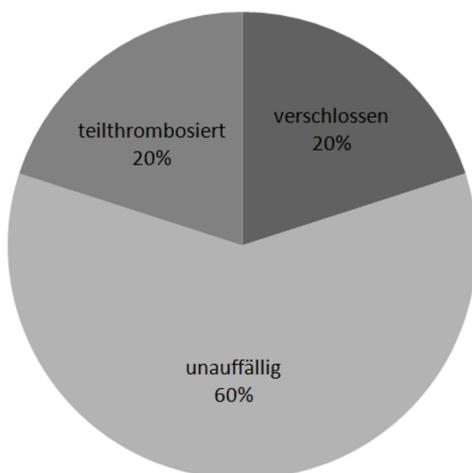


Abbildung 8: CT-Ergebnisse der Kontroll-Bypässe

Tabelle 2 stellt die verwendeten Meshgrößen und die CT-Ergebnisse der einzelnen Patienten dar. In dem Patientenkollektiv kamen nur Meshs der Größe 3,5 mm und 4,0 mm zum Einsatz. Die beiden verschlossenen Meshs hatten einen Durchmesser von 3,5 mm. Ihre Kontrollen wurden als unauffällig befundet.

Tabelle 2: CT-Ergebnisse mit verwendeten Meshgrößen

Patient	Meshlage	Kontrolle	Mesh	Meshgröße
1	CX	teilthrombosiert	teilthrombosiert	4,0 mm
2	RCA	verschlossen	teilthrombosiert	3,5 mm
3	RCA	unauffällig	verschlossen	3,5 mm
6	RCA	unauffällig	teilthrombosiert	4,0 mm
9	RCA	unauffällig	verschlossen	3,5 mm

3.2.1.2 Patient 1

Dieser Patient erhielt den Mesh-Bypass auf die CX, sodass der Bypass auf der RCA als Kontrolle diente. Abbildung 9b zeigt ein Schnittbild des Herzens, auf dem der Bypass zur CX zu erkennen ist. Der rot umkreiste Abschnitt entspricht dem Mesh-Bypass kurz nach dem Abgang von der Aorta ascendens. Die CT-Ergebnisse ergaben das Vorhandensein von wandnahen Thrombenmaterial im Meshgraft. Dies lässt sich innerhalb der roten Markierung erkennen. Es fielen vor allem hochgradige Verengungen im proximalen und distalen Bereich auf. Des Weiteren präsentierte sich eine hochgradige Stenose im Bereich der distalen Anastomose. Auch der Kontroll-Bypass war teilweise thrombosiert und wies im proximalen Bereich eine hochgradige Stenose auf. Sie ist mit dem roten Kreis auf Abbildung 10b markiert.

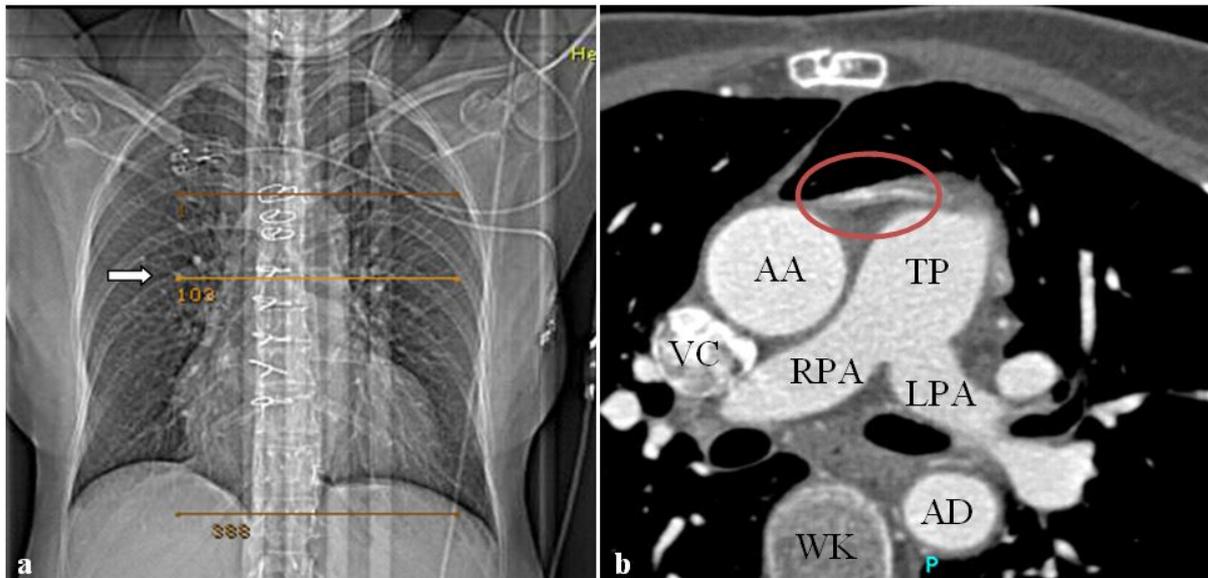


Abbildung 9: CT-Aufnahme. Thoraxübersichtsaufnahme (a) mit Darstellung des Bypasses auf die CX (roter Kreis) in der mit dem Pfeil markierten Schnittebene (b). (AA: Aorta ascendens, AD: Aorta descendens, TP: Truncus pulmonalis, LPA: linke Pulmonalarterie, RPA: rechte Pulmonalarterie, VC: Vena cava, WK: Wirbelkörper)

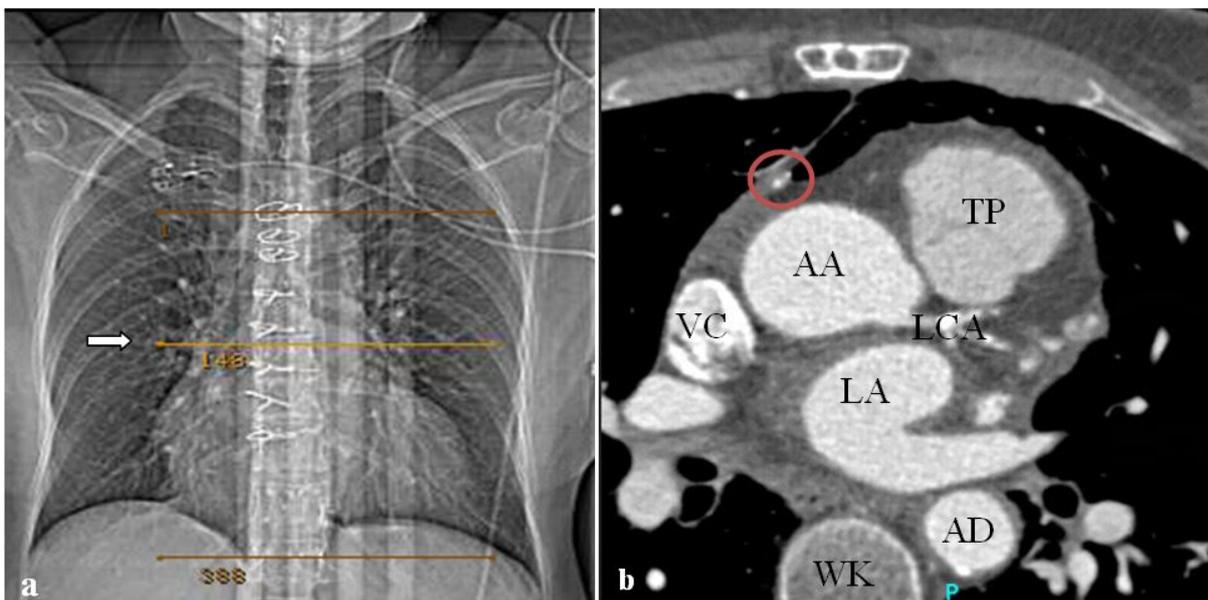


Abbildung 10: CT-Aufnahme. Thoraxübersichtsaufnahme (a) mit Darstellung des Bypasses auf die RCA (roter Kreis) in der mit dem Pfeil markierten Schnittebene (b). (AA: Aorta ascendens, AD: Aorta descendens, TP: Truncus pulmonalis, LA: linker Vorhof, VC: Vena cava, WK: Wirbelkörper, LCA: linke Koronararterie)

3.2.1.3 Patient 2

Abbildung 11 stellt eine 3D-Rekonstruktion des Herzens mit den angelegten Bypässen dar. Patient 2 bekam das Mesh auf den Bypass zur RCA platziert. Der blaue Pfeil stellt den Verlauf

des Mesh-Bypasses dar. Der Bypass zur CX diente als Kontrolle. Im Meshgraft präsentierten sich im gesamten Verlauf Wandverdickungen, die optisch zirkulären Thromben ähnelten und auf ein teilthrombosiertes Mesh-Implantat hinwiesen. Im proximalen und mittleren Drittel zeigten sich mehrere Artefakte, was die Beurteilbarkeit der CT-Bilder stark einschränkte. Im Bereich der Anastomosen fielen keine Verengungen auf. Der Bypass auf die CX dagegen war direkt nach dem Abgang von der Aorta verschlossen. Dies ist durch den roten Kreis in Abbildung 11 markiert.

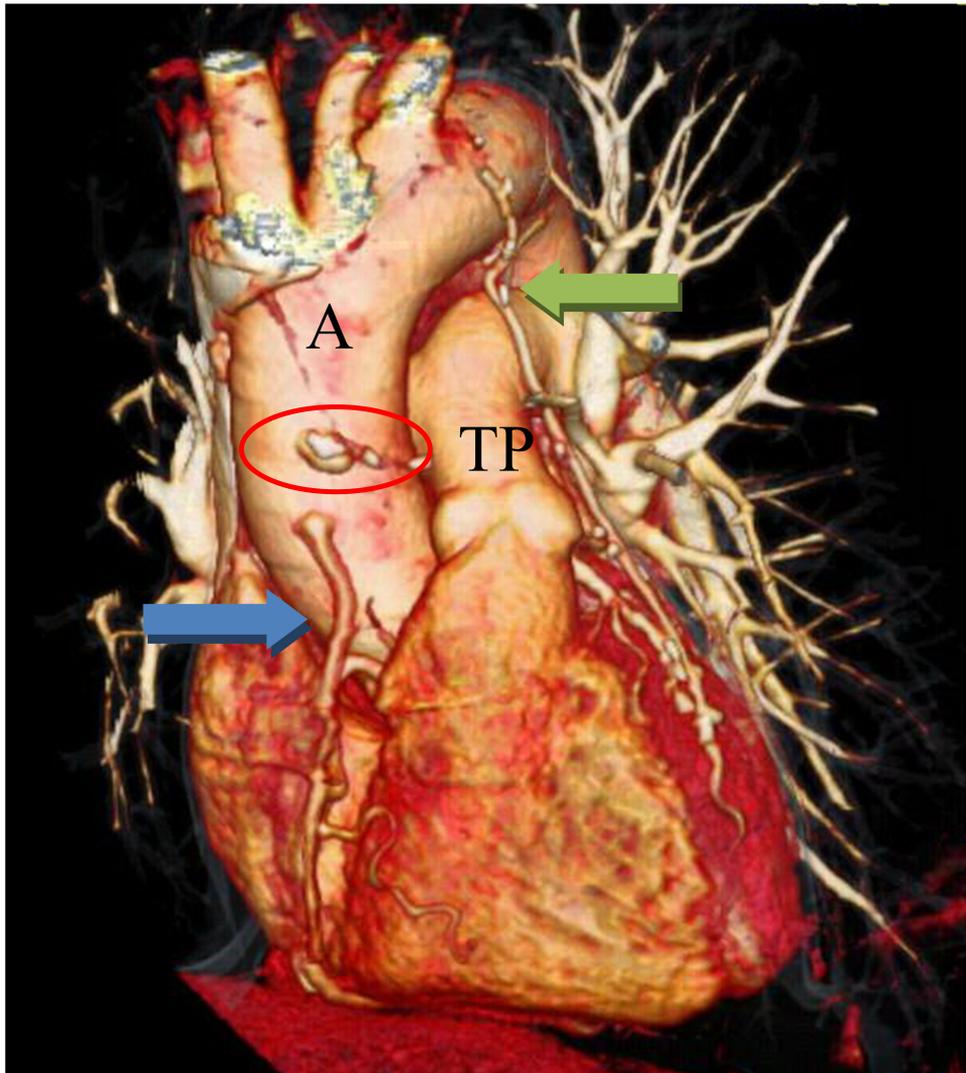


Abbildung 11: 3D-Rekonstruktion des Herzens mittels CT. Dargestellt ist die Aorta (A) mit den beiden Bypassen (rote Umrandung und blauer Pfeil). Zusätzlich sieht man den Truncus pulmonalis (TP), über den der LIMA-Bypass (grüner Pfeil) auf den RIVA verläuft.

3.2.1.4 Patient 3

Das Mesh wurde bei diesem Patienten auf den Bypass zur RCA lokalisiert, wodurch der Bypass zur CX als Kontrolle diente. Der blaue Pfeil auf Abbildung 12 stellt den RCA-Bypass, auf dem das Mesh lokalisiert ist, dar. Dieser präsentierte sich im CT verschlossen. Auf den Abbildungen

12 und 13 ist der Abgang des Bypasses auf die CX mit einem roten Pfeil markiert. Dieser ist in dem dargestellten Bereich in Abbildung 13 offen. Mittels Abbildung 13 kann der Verlauf des CX-Bypasses weiter nachvollzogen werden. Die CT-Untersuchungen wiesen einen vollständig offenen Kontroll-Bypass nach.

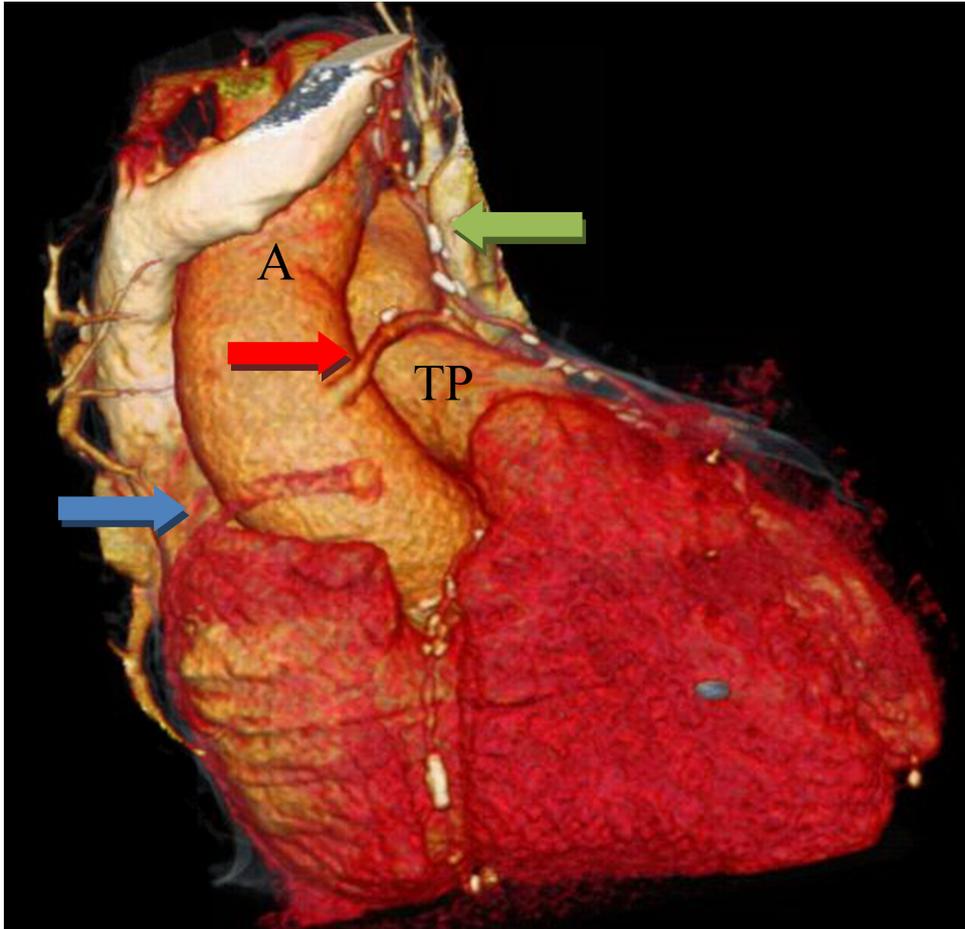


Abbildung 12: 3D-Rekonstruktion des Herzens mittels CT. Dargestellt ist die Aorta (A) mit dem CX-Bypass (roter Pfeil) und dem Mesh-RCA-Bypass (blauer Pfeil). Zusätzlich ist der Truncus pulmonalis (TP), über den der LIMA-Bypass (grüner Pfeil) auf den RIVA verläuft, dargestellt.

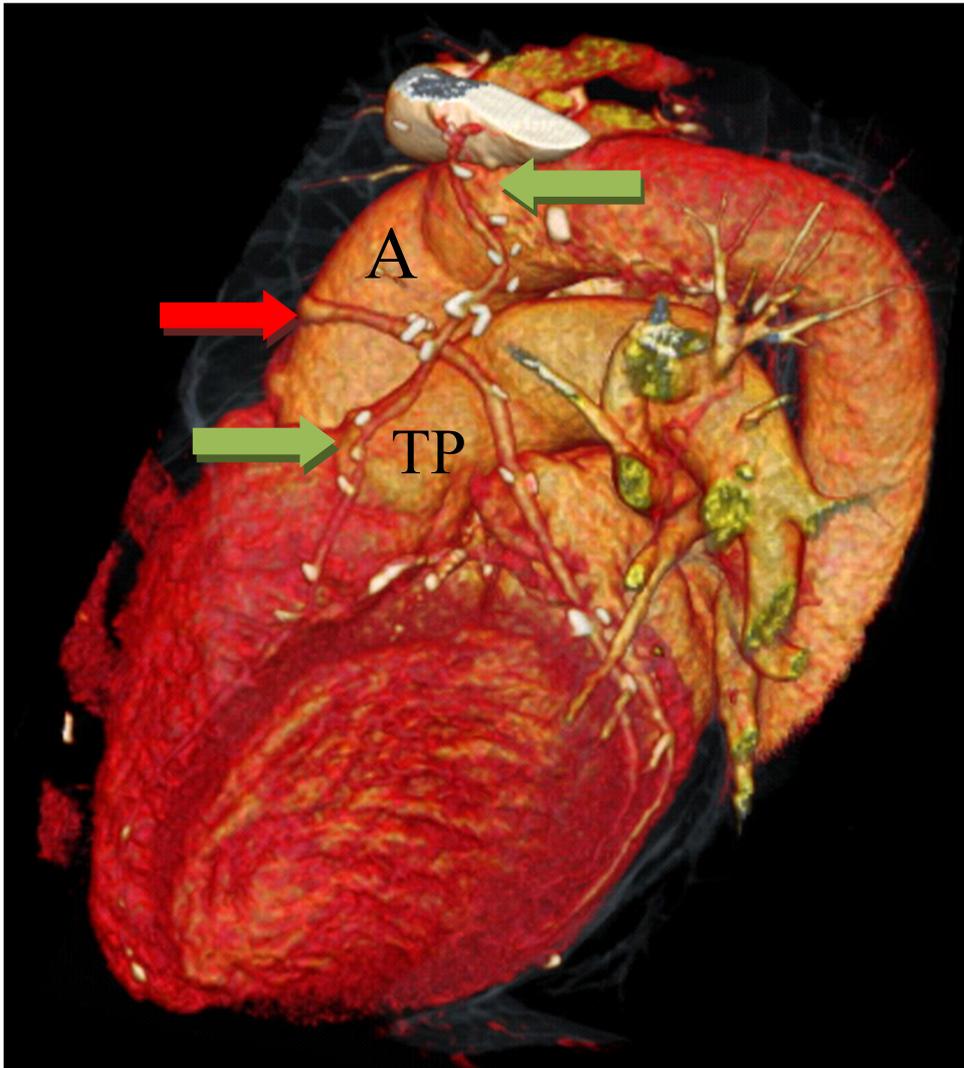


Abbildung 13: 3D-Rekonstruktion des Herzens mittels CT. Dargestellt ist die Aorta (A) mit dem CX-Bypass (roter Pfeil) und der Truncus pulmonalis (TP), über den der LIMA-Bypass (grüner Pfeil) auf den RIVA verläuft.

3.2.1.5 Patient 6

Der sechste Patient erhielt sein Meshgraft auf die RCA. Der Bypass auf die CX diente in diesem Fall zum Vergleich. In Abbildung 15 ist die Anastomose zwischen dem Mesh-Bypass und der Aorta dargestellt. Hier zeigte sich eine regelrechte Anastomose, die offen war. Das CT wies im weiteren Verlauf einen dickwandigen Mesh-Bypass mit flauen Kontrasten nach, sodass differentialdiagnostisch auf thrombotische Auflagerungen entlang der Wand geschlossen werden konnte. Demnach wurde das Meshgraft als teilthrombosiert klassifiziert. Der Kontroll-Bypass ist in Abbildung 14 umkreist. Auf diesem Bild ist deutlich zu erkennen, dass sich keine Stenosen in diesem Abschnitt des Bypasses befanden. Nach Betrachtung des weiteren Verlaufs zeigten sich regelrechte Kontraste, demnach wurde der Bypass als offen kategorisiert.

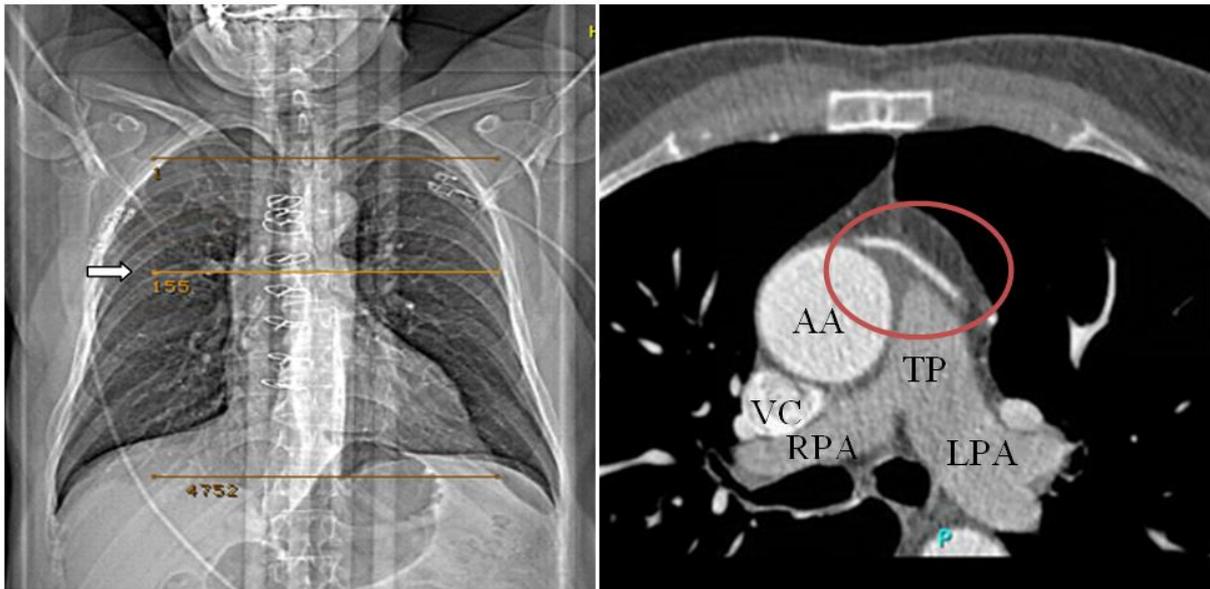


Abbildung 14: CT-Aufnahme. Thoraxübersichtsaufnahme (a) mit Darstellung des Bypasses auf die CX (roter Kreis) in der mit dem Pfeil markierten Schnittebene (b). (AA: Aorta ascendens, TP: Truncus pulmonalis, LPA: linke Pulmonalarterie, RPA: rechte Pulmonalarterie, VC: Vena Cava)

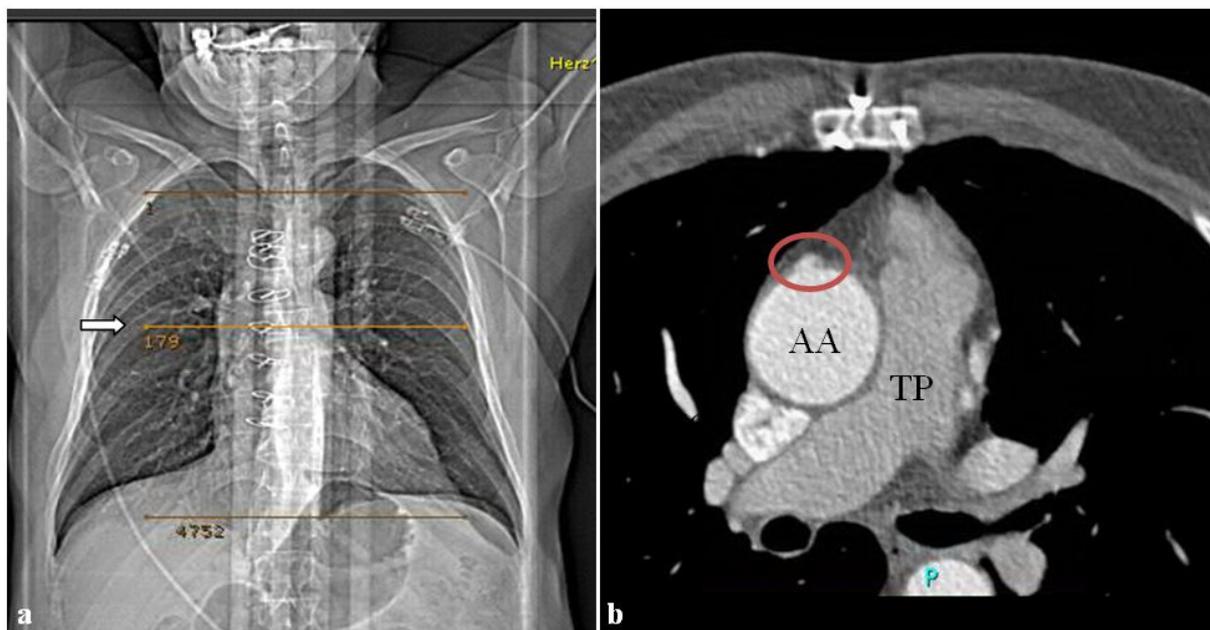


Abbildung 15: CT-Aufnahme. Thoraxübersichtsaufnahme (a) mit Darstellung der Anastomose zwischen Aorta und dem Bypass auf die RCA (roter Kreis) in der mit dem Pfeil markierten Schnittebene (b). (AA: Aorta ascendens, TP: Truncus pulmonalis)

3.2.1.6 Patient 9

Dieser Patient bekam das Meshgraft auf die RCA platziert und erhielt den Kontroll-Bypass von der Aorta auf die CX. Mittels Abbildung 16 wird ein Teilabschnitt des Bypasses auf die CX

sichtbar. Es präsentierte sich ein durchlässiger Kontrollbypass ohne erkennbare Teilthrombosierungen. In Abbildung 17 ist die Anastomose zwischen der Aorta und dem Mesh-Bypass auf die RCA illustriert. Bereits hier wirkt der Bypass stenotisch verändert. Die CT-Resultate ergaben im weiteren Verlauf einen verschlossenen Mesh-Bypass.

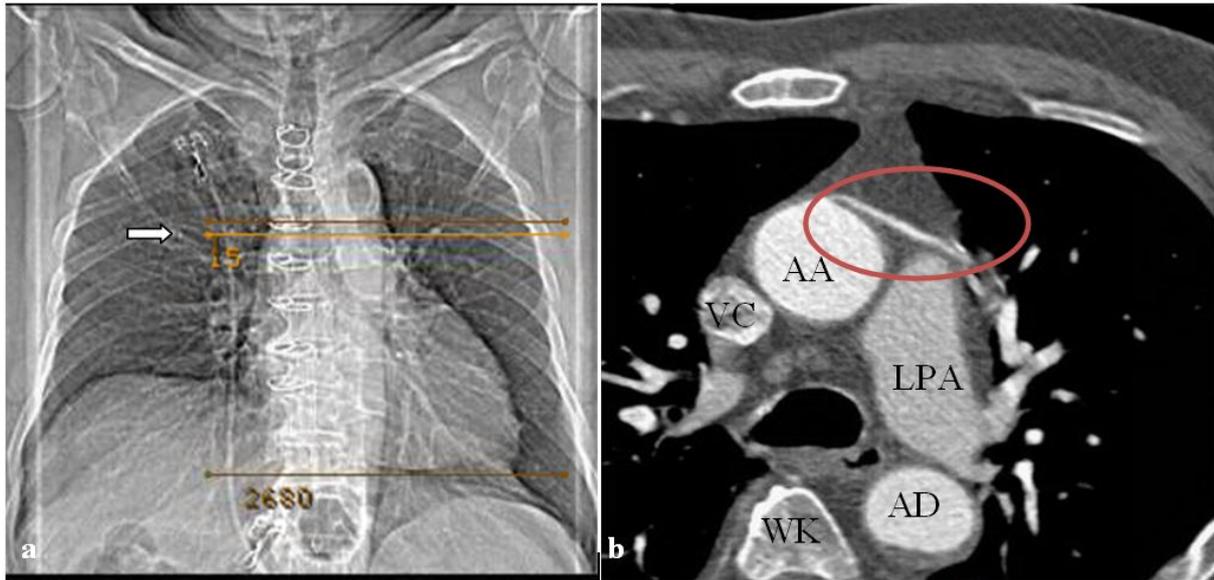


Abbildung 16: CT-Aufnahme. Thoraxübersichtsaufnahme (a) mit Darstellung des Bypasses von der Aorta ascendens auf die CX (roten Umrandung) in der mit dem Pfeil markierten Schnittebene (b). (AA: Aorta ascendens, AD: Aorta descendens, LPA: linke Pulmonalarterie, VC: Vena cava, WK: Wirbelkörper)



Abbildung 17: CT-Aufnahme. Thoraxübersichtsaufnahme (a) mit Darstellung der Anastomose zwischen Aorta und dem Bypass auf die RCA (roten Umrandung) in der mit dem Pfeil markierten Schnittebene (b). (AA: Aorta ascendens, AD: Aorta descendens, RPA: rechte Pulmonalarterie, LCA: linke Koronararterie, VC: Vena cava, WK: Wirbelkörper)

3.2.2 Laborergebnisse

3.2.2.1 Ergebnisse der Entzündungsparameter (CRP)

Die durchschnittlichen CRP-Werte der Mesh- und Vergleichspatienten sind in Abbildung 18 dargestellt. Präoperativ lagen die CRP-Werte in der Mesh-Gruppe bei $20,4 \pm 51,57$ mg/l, die der Kontrollgruppe lagen bei $9,69 \pm 22,85$ mg/l. Postoperativ stiegen die CRP-Werte an, so dass am zweiten Tag nach der OP in beiden Gruppen ein Peak erreicht wurde. Dieser lag in der Mesh-Gruppe bei $199,03 \pm 60,48$ mg/l und in der Kontrollgruppe bei $179,73 \pm 68,84$ mg/l. Anschließend zeigte sich in beiden Gruppen ein stetiger Abfall der CRP-Werte bis zur Entlassung. Unter Verwendung einer zweifaktoriellen Anova (1. Faktor: „Zeitpunkte“, 2. Faktor: „OP-Gruppe“) mit Messwiederholungen auf dem Faktor „Zeitpunkte“ ließen sich keine Interaktionen feststellen. Demzufolge haben sich im prä- und postoperativen Verlauf der mittleren CRP-Werte beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,366$) ergeben.

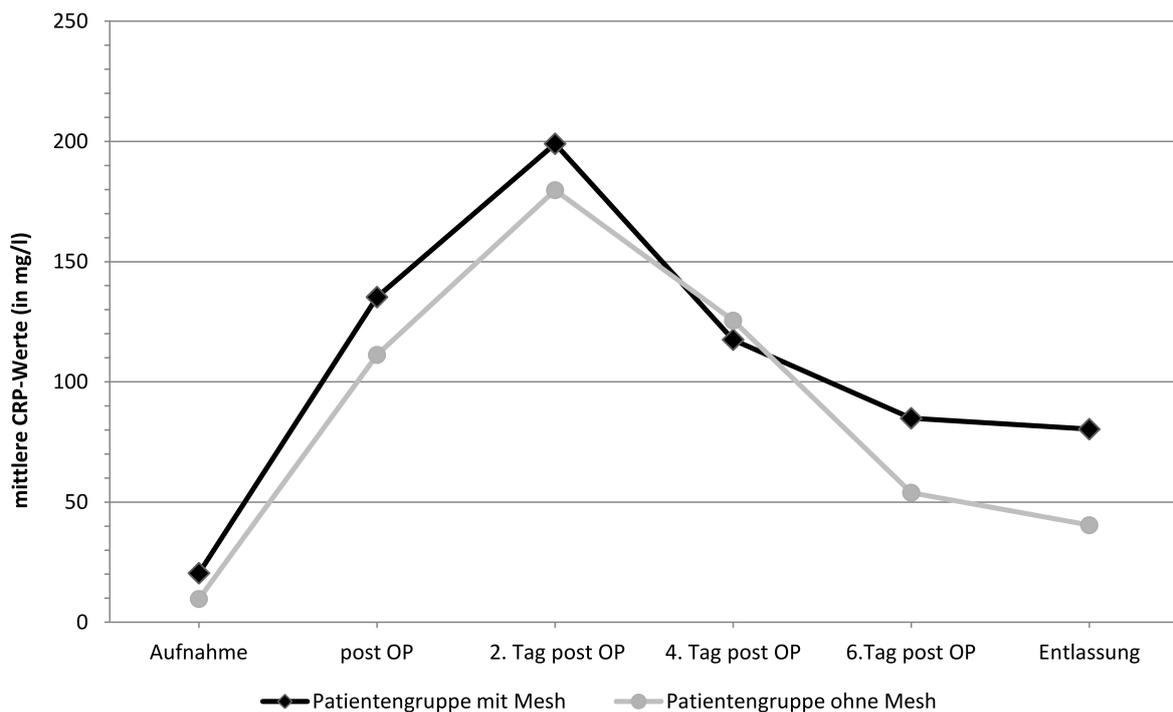


Abbildung 18: mittlere CRP-Werte der Mesh- und Vergleichsgruppe

3.2.2.2 Ergebnisse der Ischämieparameter (CK und CK-MB)

3.2.2.2.1 CK-Werte

Abbildung 19 stellt den prä- und postoperativen Verlauf der mittleren CK-Werte der Studien- und Vergleichspatienten während des Klinikaufenthaltes dar. Die präoperativen durchschnittlichen CK-Werte lagen in der Mesh-Gruppe bei $199,5 \pm 159,62$ U/l und in der Vergleichsgruppe bei $185,5 \pm 288,24$ U/l. Postoperativ stiegen die Werte. Ein Peak wurde 24 Stunden nach der Operation erreicht. Er lag bei der Mesh-Gruppe bei $820,4 \pm 740,35$ U/l, bei der Vergleichsgruppe dagegen im Bereich von $456,3 \pm 271,74$ U/l. Bis zur Entlassung sanken die Ischämieparameter auf mittlere Entlassungswerte von $116,4 \pm 93,1$ U/l bei den Studienteilnehmern und $64,7 \pm 48,75$ U/l bei den Vergleichspatienten. Mit Hilfe einer zweifaktoriellen Anova (1. Faktor: „Zeitpunkte“, 2. Faktor: „OP-Gruppe“) mit Messwiederholungen auf dem Faktor „Zeitpunkte“ wurde die Signifikanz im prä- und postoperativen Verlauf der mittleren CK-Werte untersucht. Hierbei stellte sich kein signifikanter Gruppeneffekt ($p = 0,351$) heraus.

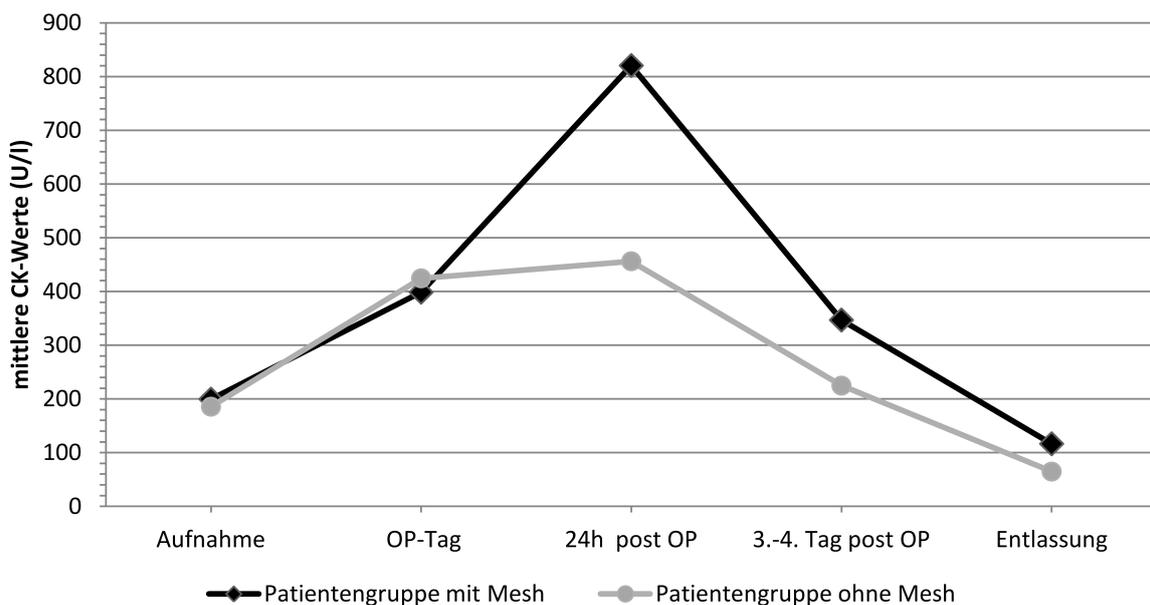


Abbildung 19: mittlere CK-Werte der Mesh- und Vergleichsgruppe

3.2.2.2.2 CK-MB-Werte

Die während des Klinikaufenthaltes dokumentierten mittleren CK-MB-Werte sind in Abbildung 20 dargestellt. Bei Aufnahme lag der mittlere CK-MB-Wert in der Mesh-Gruppe bei $10,62 \pm 15,08$ U/l, der der Kontrollgruppe dagegen bei $4,51 \pm 9,56$ U/l. Ein mittlerer Peak mit $44,95 \pm 24,16$ U/l bei der Mesh-Gruppe und $29,09 \pm 14,79$ U/l bei der Kontrollgruppe wurde am Abend des Operationstages erreicht. Es wurde ein Abfall der Werte bis zum Entlassungstag

beobachtet. Die mittleren Entlassungswerte lagen bei $6,56 \pm 10,17$ U/l in der Studiengruppe und $0,91 \pm 2,88$ U/l im Vergleichskollektiv. Unter Verwendung einer zweifaktoriellen Anova (1. Faktor: „Zeitpunkte“, 2. Faktor: „OP-Gruppe“) mit Messwiederholungen auf dem Faktor „Zeitpunkte“ ließen sich im prä- und postoperativen Verlauf der mittleren CK-MB-Werte signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) feststellen.

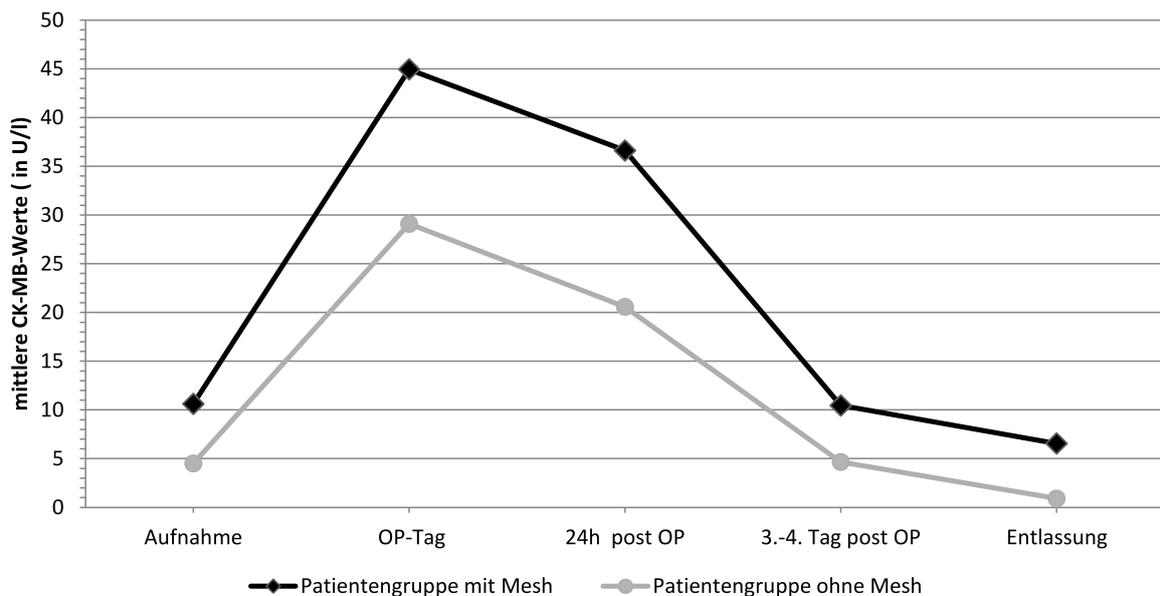


Abbildung 20: mittlere CK-MB-Werte der Mesh- und Vergleichsgruppe

3.2.3 Operationszeiten

3.2.3.1 Gesamte Operationsdauer

Die mittlere Operationsdauer betrug in der Mesh-Gruppe $268,6 \pm 27,59$ Minuten, während in der Kontrollgruppe Operationszeiten von $198,6 \pm 29,82$ Minuten ermittelt wurden. Abbildung 21 stellt die Verteilung der Zeiten mittels eines Box-Whisker-Plots dar. Es zeigte sich bei der Mesh-Gruppe als auch bei den Vergleichspatienten eine linksschiefe Verteilung. Unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden.

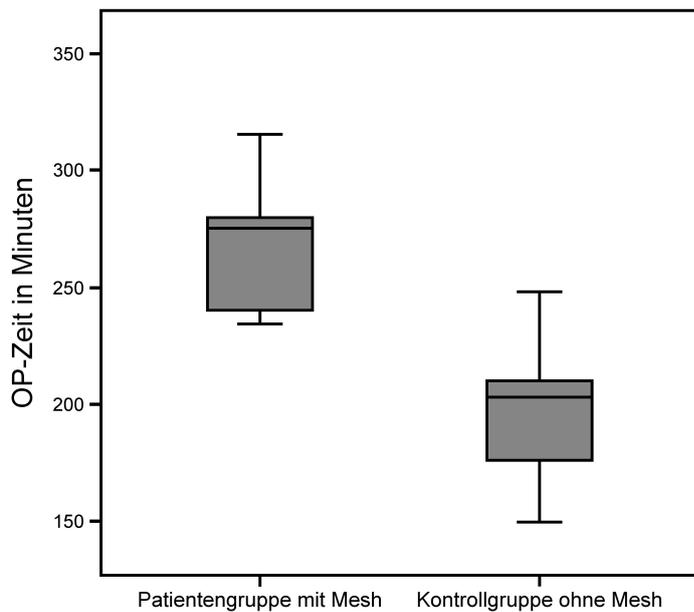


Abbildung 21: Verteilung der Operationszeiten in der Studien- und Kontrollgruppe

3.2.3.2 Extrakorporale Zirkulationszeit

Des Weiteren wurde die extrakorporale Zirkulationszeit (Bypasszeit) ermittelt. Dabei lag die durchschnittliche Zeit in der Mesh-Gruppe bei $109,4 \pm 21,67$ Minuten, in der Kontrollgruppe dagegen bei $91,7 \pm 16,22$ Minuten. In Abbildung 22 ist ein Box-Whisker-Plot mit der Verteilung der dokumentierten Werte zu den Bypasszeiten illustriert. Im Patientenkollektiv lag eine rechtsschiefe Verteilung vor, in der Kontrollgruppe dagegen präsentierte sich eine linksschiefe Verteilung. Zwischen den Bypasszeiten der Studien- und Kontrollpatienten ließ sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,138$) feststellen.

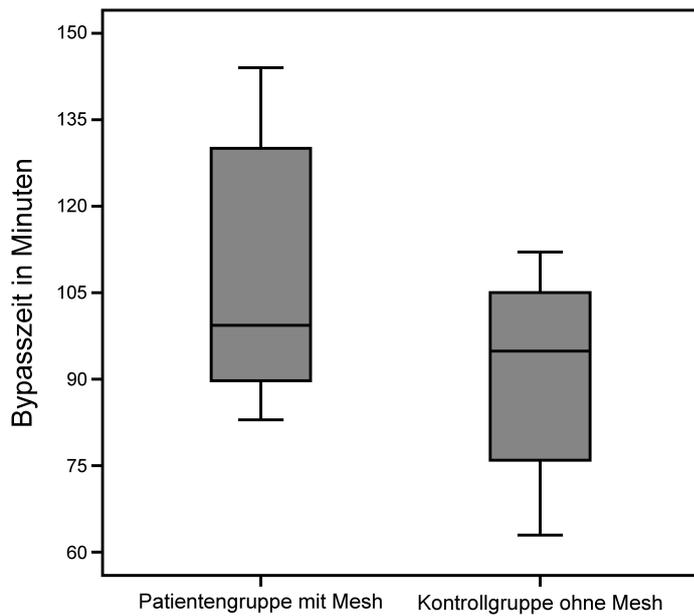


Abbildung 22: Verteilung der extrakorporalen Zirkulationszeit (Bypasszeit) in der Studien- und Kontrollgruppe

3.2.3.3 Klemmzeit

Die durchschnittlichen Klemmzeiten ähnelten sich in beiden Gruppen: bei der Mesh-Gruppe betrug sie $58,9 \pm 12,4$ Minuten, bei der Vergleichsgruppe $58,3 \pm 10,37$ Minuten. Abbildung 23 zeigt die Verteilung der Klemmzeiten der beiden Patientenkollektive. In beiden Gruppen lag eine rechtsschiefe Verteilung ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,87$) vor.

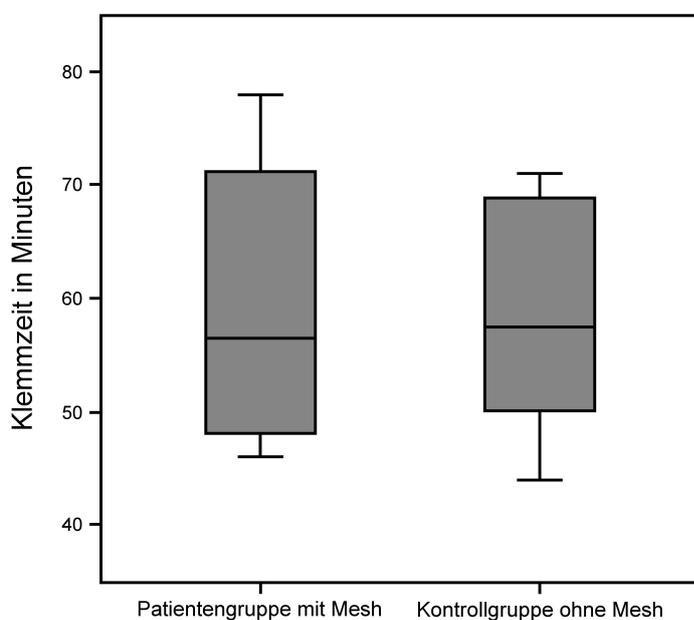


Abbildung 23: Verteilung der Klemmzeiten in der Studien- und Kontrollgruppe

4 Diskussion

Aus dem Deutschen Herzbericht 2014 geht hervor, dass im Jahr 2013 in Deutschland 54.262 Operationen im Bereich der Koronarchirurgie durchgeführt wurden (14). Im Rahmen der Bypasschirurgie kommt neben der IMA die VSM sehr häufig zum Einsatz und steht noch immer bei der Debatte um das optimale Bypassgefäß neben der LIMA im Fokus. Venendegenerationen, Intimahyperplasie oder turbulente Blutflüsse resultieren in 1-Jahres-Verschlussraten der VSM von bis zu 13,6 % (17).

Externe Stents stellen eine Option dar, um die eben beschriebenen Komplikationen und dessen Auswirkungen zu umgehen (4, 39, 66). Ein Hauptproblem liegt in dem Missverhältnis zwischen dem Durchmesser der Vene und der Koronararterie. Zillas Forschungsgruppe publizierte unter Einbeziehung der von Dodge et al. erhobenen Lumenmessungen der Koronarien die im folgenden Abschnitt beschriebenen Ergebnisse: Bypässe werden häufig mit distalen Bereichen der CX und des Ramus interventricularis posterior anastomosiert. Der Quotient der Querschnittsflächen (Q_C) zwischen diesen Koronarien und einer durchschnittlichen VSM liegt bei $Q_C \approx 0,3-0,4$, während der Quotient der Querschnittsflächen (Q_C) zwischen der IMA und dem mittleren Abschnitt des RIVA bei $Q_C \approx 0,88$ liegt (20, 76). Hierbei demonstrieren sich beachtenswerte Größendiskrepanzen, die zu hämodynamischen Veränderungen führen und die Entstehung turbulenter Blutflüsse begünstigen können. In einem Review von Chiu und Chien wurden die zahlreichen Effekte von turbulenten Blutflüssen auf die Gefäße in ihren verschiedenen Dimensionen zusammengefasst (10). Umfangreiche molekulargenetische und biochemische Anpassungsprozesse an die veränderten hämodynamischen Bedingungen begünstigen ein vaskuläres Remodeling und unterstützen die Atherogenese (10). Einen protektiven Einfluss wird dagegen dem physiologischen, annähernd laminaren Blutfluss zugesprochen. Dieser kann durch eine optimale Konstriktion des Venentransplantats gefördert werden. Somit könnte über die Größenanpassung zwischen Transplantat und Zielgefäß die Problematik von turbulenten Blutflüssen, ein essenzieller Risikofaktor für frühe Stenoserraten, vermieden werden (25, 47).

Untersuchungen an Tieren konnten die bereits oben beschriebenen Äußerungen bestätigen: Eine optimale Konstriktion der Vene kann der Entstehung von Intimahyperplasie entgegenwirken (52, 73, 76, 77). Erste Studien wurden bereits an Menschen durchgeführt (25, 37, 62). Dazu zählt auch die von der Firma Kips Bay Medical initiierte Studie, die an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH, Campus Kiel, unter Leitung von Dr. Schöttler im Rahmen der Zulassung auf dem europäischen Markt durchgeführt wurde (62). In dieser Studie ergaben sich statistisch schlechtere Offenheitsraten unter der Verwendung des Meshs, welche vermutlich im

Zusammenhang mit einer zu starken Gefäßkonstriktion standen (62). Dies führte dazu, dass die Größe 3,0 mm in unserer Studie nicht mehr zum Einsatz kam. Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich diese Arbeit mit der zentralen Fragestellung, ob die Anwendung des neu modifizierten eSVS® Mesh mit besseren Offenheitsraten als die der herkömmlichen VSM-Bypässe einhergeht.

4.1 Studienprotokoll

Bei der eSVS® Mesh Post-Marketing-Studie handelt es sich um eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. Sechs verschiedene Zentren sollten daran teilnehmen, mit dem Ziel, insgesamt 200 Probanden in die Studie einzuschließen.

Nach Aufklärung der Patienten und deren Einwilligung wurde die Mesh-Bypass-OP durchgeführt. Während des Klinikaufenthaltes sowie nach den Follow-up-CT's wurden alle wichtigen Informationen (u. a. Ein- und Ausschlusskriterien, klinische Basisuntersuchungsbefunde, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen, Operationsverlauf, Randomisierung, Laborparameter, Medikation) auf Vordrucke der Firma Kips Bay Medical dokumentiert. Jeder Patient erhielt dafür einen eigenen Studienordner. So konnten alle Daten übersichtlich notiert und verwahrt werden. Die Randomisierung sowie die hohe Fallzahl sollten dazu führen, dass die Studie statistisch gut auswertbar und bei erfolgreicher Durchführung signifikant aussagekräftig sein kann. Aufgrund der unzureichenden Anzahl von 14 Probanden wurde die Studie am Ende des Jahres 2012 durch die Firma Kips Bay Medical frühzeitig abgebrochen.

Die Durchführung der Operation war sowohl sicher als auch problemlos, d. h. die Mesh-Implantation war nicht mit zusätzlichen Risiken verbunden. Obwohl die Realisierung der Mesh-Implantation einfach und die Organisation der Studie gut war, ist das Prüfungsprotokoll nach Meinung unserer Studiengruppe um PD Dr. Attmann zu dogmatisch für solche Operationen. Auf wesentliche Kritikpunkte soll im Folgenden kurz eingegangen werden. Die Randomisierung während der OP ist statistisch gesehen reliabel, wodurch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können. Aufgrund der menschlichen Inhomogenität sind die einzelnen Venenabschnitte jedes Patienten unterschiedlich beschaffen und somit nicht immer optimal für die Nutzung des Meshs geeignet, auch wenn die Schablone dies durch ihre Größenmessung impliziert. Ein gehäuftes Auftreten von Seitenästen in dem Venensegment geht mit einer zunehmenden Anzahl von Vernähtungen einher. Eine erhöhte Quantität von ligierten Seitenästen birgt wiederum das Risiko eines suboptimalen Kontakts zwischen dem Mesh und der Vene. Daraus resultiert eine ungleichmäßige, unzulängliche Kompression des Meshs auf die Vene.

Diskussionen in der Arbeitsgruppe führten letztendlich zu der Ansicht, dass es sinnvoll wäre, das Protokoll zu modifizieren und dem Operateur den Entscheidungsspielraum für die Wahl des

prädestiniertesten Venensegments der Vena saphena magna zu überlassen.

Die Randomisierung ist für die Reliabilität von Studien essentiell, dennoch ist unsere Arbeitsgruppe der Überzeugung, dass eine Randomisierung bezüglich der Lokalisation des Mesh-Bypasses am Herzen ausreichend ist. Alternativ könnte in Betracht gezogen werden, die Quantität an Seitenästen in die Liste der Ausschlusskriterien zu integrieren oder dem Operateur bei einer bestimmten Anzahl von Seitenästen die Befugnis zu geben, das Mesh auf ein geeigneteres Stück der Vene zu platzieren.

4.1.1 Meshgröße

Bereits in der ersten von Kips Bay Medical initiierten eSVS[®] Mesh-Studie wurden die Größen der Meshs als kritisch beurteilt (62). Dies führe u. a. dazu, dass in der Post-Marketing-Studie die Größe 3,0 mm nicht mehr zum Einsatz kam. Mittels der Meshgröße von 3,5 mm können Durchmessererringerungen von 3–15 % erreicht werden. In unseren CT-Untersuchungen gab es zwei verschlossene Mesh-Bypässe. Beide hatten die Größe 3,5 mm. Es ist durchaus möglich, dass die Kompression für die VSM mit einem Kaliber, das 3,5 mm als Größe bedingt, zu stark ist.

Um auch den Innendurchmesser der potentiellen Venen zu beurteilen, muss die Vene in die 2x-Wall-Spalte der Messschablone geschoben werden. Dabei dürfen sich keine Gefäßdeformationen manifestieren lassen. Dies ist durchaus sinnvoll, es stellt sich allerdings die Frage, ob diese Spalte für alle drei Meshgrößen gleichermaßen geeignet ist.

Die 2x-Wall-Spalte wird universell für alle Mesh-kompatiblen Gefäße verwendet. In der Literatur wird mehrmals die Bedeutung des Durchmessers und der Wanddicke der Venen als Prädiktor für die Durchlässigkeit von Gefäßen betont (8, 43). Es wird einerseits eine positive Korrelation zwischen der Dicke der Basalmembran und der Intima und andererseits eine negative Korrelation zwischen der Wanddicke der Intima und dem Venendurchmesser beschrieben (43). Demzufolge sind unterschiedliche Wanddicken für die drei verwendeten Meshgrößen zu erwarten – ergo besteht das Risiko, dass bei Gefäßen mit kleinen Durchmessern zusätzliche Lumeneinengungen durch Venenwandveränderungen nicht detektiert werden, die jedoch besonders bei Patienten höheren Alters vermehrt auftreten. Kouzi-Koliakos et al. entdeckten in ihrer Studie signifikante Zusammenhänge zwischen fibrotischen Venenveränderungen und arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus (43). Das gemeinsame Auftreten von Hypertonie in Kombination mit Hypercholesterinämie kann zu Verdickungen der Media führen (15). Auch Nikotinabusus kann eine Veränderung der Venenwandstruktur in Form einer Verdickung der endothelialen Basallamina zur Folge haben (35).

Wird eine Vene mit Wandarchitekturveränderungen um weitere 3–15 % des Durchmessers komprimiert, kann die Kompression durchaus zu stark für die Vene sein, sodass mit früheren und höheren Stenosierungsraten zu rechnen ist.

Schlussfolgend kam die Studiengruppe zu der Meinung, dass eine adäquatere Methode für die doppelte Wanddickenmessung erarbeitet werden sollte. Unserer Ansicht nach ist es empfehlenswert, für jede Meshgröße eine eigene 2x-Wall-Spalte zu erstellen. Wir vermuten, dass dadurch eine bereits bestehende Intimahyperplasie erfolversprechender detektiert werden könnte.

Aufgrund der geringen Anzahl von Studienteilnehmern mit einem Follow-up-CT ist es statistisch nicht möglich, aussagekräftige, auf die menschliche Population übertragbare Zusammenhänge zwischen der Meshgröße und der Verschlussrate herzustellen. Festzuhalten bleibt die Tatsache, dass beide unserer verschlossen Mesh-Bypässe mit einem Mesh der Größe 3,5 mm ausgestattet waren. Schoettler et al. haben bereits das Problem einer zu ausgeprägten Venenkonstriktion beschrieben (62). Um genauere Aussagen über diese Problematik treffen zu können, sind weitere Untersuchungen mit einer höheren Anzahl an Patienten notwendig.

4.1.2 Fibrinkleber

Um einen optimalen Kontakt zwischen der Vene und dem Mesh zu gewährleisten, wurde die mit dem Mesh überzogene Vena saphena magna mit dem Fibrinkleber Tissucol[®] besprüht. Bereits in der Vorgängerstudie von Schöttler et al. wurde der Fibrinkleber als potenzieller Verursacher für Frühverschlüsse erwähnt (62). Mehrere Publikationen haben sich zum Einsatz von Fibrinkleber, u. a. Tissucol[®] im Rahmen von aortokoronaren Bypassoperationen geäußert (28, 45). Dabei wurden bei der Verwendung von Fibrinkleber signifikant erhöhte 30-Tage-Mortalitäten beschrieben (28, 45).

2015 wurden neue Empfehlungen zur Implantation des Mesh-Bypasses publiziert. Hierbei wird empfohlen, auf den Einsatz von Fibrinkleber bei der Implantation des eSVS[®]Meshs zu verzichten (22).

4.2 Parameter

4.2.1 CT-Angiographie

Zur Beurteilung der Koronarien im Zuge der KHK-Diagnostik besteht laut Leitlinien von 2003 die Indikation zu einer invasiven Koronarangiographie; die alternative Durchführung einer CT-Angiographie wird darin nicht weiter erwähnt (18). Innerhalb der letzten Jahre nahm die CT-Diagnostik aufgrund von zahlreichen neuen technischen Entwicklungen einen zunehmend

höheren Stellenwert im Bereich der Herzbildgebung ein. 2012 wurde eine Konsensempfehlung zur Verwendung der Herz-Computertomographie im Rahmen der kardialen Bildgebung veröffentlicht (1). Darin wird bei intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit alternativ zur invasiven Koronarangiographie die CT-Angiographie zum Ausschluss von koronaren Stenosen in der Erstdiagnostik einer KHK empfohlen (1). Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass im Rahmen der Bypassbeurteilung die CT-Untersuchung eine geeignete Alternative zur invasiven Koronarangiographie ist. Mit beschriebenen Sensitivitäten von 93,3–100 % und Spezifitäten von bis zu 100 % in der Erkennung von Verschlüssen und mit Sensitivitäten von 95–100 % und Spezifitäten von 98,5–100 % bei der Detektion von größeren Stenosen präsentierten Gorantla et al. und Jabara et al. in ihren Studien die hohe Aussagekraft von CT-Untersuchungen zur postoperativen Beurteilung der Durchlässigkeit von Bypassgefäßen (29, 38). Gleichzeitig liegt in der Nichtinvasivität und in dem in der Regel geringeren Arbeitsaufwand ein entscheidender Vorteil in der Verwendung von Computertomographen.

Im Rahmen dieser Studie wurde zur Evaluation der Durchlässigkeit der Bypässe ein 64-Schichten-CT-System eingesetzt. Die 2012 veröffentlichte Konsensempfehlung empfiehlt die Durchführung einer CT-Angiographie zur Beurteilung der Bypassoffenheit (1). Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass unsere CT-Ergebnisse hinsichtlich der Offenheitsrate der Bypässe valide sind.

4.2.2 Laborparameter

4.2.2.1 Entzündungsparameter

Das CRP spielt eine entscheidende Rolle bei Entzündungsreaktionen. Im Falle von akuten Entzündungen im Körper steigt es an. Abbildung 18 auf Seite 32 illustriert den Verlauf der mittleren CRP-Werte. Es fällt ein ähnlicher Verlauf der mittleren CRP-Werte zwischen der Mesh- und der Kontrollgruppe auf. Das stetige Absinken der Entzündungswerte spricht dafür, dass das Fremdmaterial keine zusätzlichen Entzündungsreaktionen nach der Bypassoperation auslöst. Der relativ hohe mittlere CRP-Wert bei Entlassung in der Mesh-Gruppe steht vermutlich mit dem hohen CRP-Wert von Patient 4 im Zusammenhang. Dieser hatte bereits vor der Operation sehr hohe CRP-Werte. Die hohen Entzündungswerte lagen voraussichtlich in seiner vorherigen Erkrankung begründet. Der Patient fieberte bereits vor der OP, sodass ein präoperativer Abstrich indiziert war. Dieser wies auf eine Pneumonie hin. Es ist nicht davon auszugehen, dass die hohen CRP-Werte im Zusammenhang mit dem Mesh stehen.

4.2.2.2 Ischämieparameter

Die Creatinkinase (CK) ist ein Enzym, das für den zellulären Energiehaushalt als Katalysator für die Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) einen enormen Stellenwert einnimmt. Kommt es zur Schädigung einer Körperzelle, gelangt die CK ins Blut. Eine Erhöhung der CK-Werte kann u. a. auf Schädigungen von Herz- und Skelettmuskulatur hinweisen. Die CK besitzt mehrere Isoenzyme, darunter das CK-MB, das vornehmlich im Herzen vorkommt. Die CK und ihr Isoenzym, das CK-MB, spielen als biochemische kardiale Ischämieparameter und somit in der Myokardinfarkt-diagnostik eine entscheidende Rolle (6). Da das CK-MB allerdings auch bei Schädigungen des Skelettmuskels ansteigt, ist die Herzspezifität für diesen Parameter nur bedingt gegeben (71). Klinisch relevant ist der CK-MB Anteil am Gesamtanteil der CK im Körper. Diese beiden Parameter erreichen in der Regel nach 12–24 Stunden ihr Maximum. Liegt der CK-MB Anteil im Bereich von 6–20 %, spricht das für eine Schädigung des Herzens. Die Normwerte der CK liegen bei 140 U/l, die des CK-MB bei < 24 U/l.

Peivandi et al. verglichen im Rahmen ihrer Studie den postoperativen Verlauf kardialer Ischämieparameter bei CCAB und OPCAB (59). Dabei wurden auch CK- und CK-MB-Werte untersucht. Die CK-Werte stiegen nach der Operation durchgehend an und erreichten ihren medianen Peak von 479 U/l mit einem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) von 347 U/l und 518 U/l 24 Stunden nach der Operation. Die CK-MB-Werte nahmen postoperativ stetig zu und erreichten nach 48 Stunden ihren medianen Gipfel bei 18,5 U/l mit einem 95 %-KI von 14,2 U/l und 20,7 U/l. Im Rahmen der Studie traten keine akuten Ischämiezeichen auf, woraufhin die CK- und CK-MB-Werte als adäquate Anpassungswerte nach einer Bypassoperation zu werten sein könnten.

Unsere Ergebnisse ergaben bei der Mesh-Gruppe einen medianen Peak der CK-Werte nach 24 Stunden. Er lag bei der 619,5 U/l mit einem 95 %-KI von 361 U/l und 1279 U/l. In der Kontrollgruppe wurde das mediane Maximum bereits einige Stunden nach der OP erreicht und lag bei 341 U/l mit einem 95 %-KI von 267 U/l und 582 U/l. 24 Stunden nach der OP sank der mediane Mittelwert auf 330 U/l mit einem 95 %-KI von 288 U/l und 625 U/l. Zur Entlassung lagen die medianen Mittelwerte beider Gruppen mit 64 U/l in der Mesh-Gruppe und 47 U/l in der Kontrollgruppe deutlich unter den pathologisch anzusehenden Grenzen. Es zeigten sich im Verlauf der CK-Werte zwischen unseren beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Vergleicht man unsere Werte mit den ermittelten Werten von Peivandi et al., lässt sich ein ähnlicher postoperativer Verlauf der CK-Werte ermitteln (59). Nachdem ein Maximum innerhalb der ersten 24 Stunden erreicht wurde, sanken die Werte kontinuierlich, sodass alle Patienten bei der Entlassung physiologische CK-Werte vorwiesen. Wir gehen davon aus, dass der Verlauf unserer CK-Werte als adäquate Reaktion auf die Schädigung durch die Bypassoperation zu

bewerten ist.

In unserer Studie wurden die maximalen medianen CK-MB-Mittelwerte am Abend des OP-Tages erreicht und sanken kontinuierlich bis zur Entlassung auf Werte im Normbereich. Die maximalen medianen CK-MB-Mittelwerte lagen in der Mesh-Gruppe bei 47,8 U/l mit einem 95 %-KI von 30 U/l und 60 U/l, in der Kontrollgruppe dagegen lagen sie bei 29,7 U/l mit einem 95 %-KI von 20 U/l und 38 U/l. Insgesamt konnten signifikante Unterschiede im postoperativen Verlauf der CK-MB-Werte detektiert werden. Der hohe Peak in der Mesh-Gruppe steht mit einem postoperativen Herzinfarkt des achten Patienten in Zusammenhang. Am Tag nach der OP wurden CK-Werte von 1295 U/l und CK-MB-Werte von 128,3 U/l gemessen. Der Anteil von CK-MB an der CK lag bei 9,9 %, sodass die Indikation zu einer Koronarangiographie gestellt wurde. Der dadurch diagnostizierte Myokardinfarkt wurde sofort behandelt (siehe 3.1.1.2). Ein postoperativer Herzinfarkt ist eine seltene, aber vorkommende Komplikation nach einer Bypassoperation (siehe 4.3).

Obwohl sich bei den mittleren CK-MB-Werten signifikante Gruppenunterschiede zeigten, ist der Verlauf der Kurven ähnlich. In beiden Gruppen wurde einige Stunden nach der Operation das mittlere Maximum erreicht. Dieses nahm innerhalb der nächsten Tage stetig ab. Die mittleren Entlassungswerte lagen in beiden Gruppen im Normbereich.

Der hohe CK-MB-Ausreißer durch den postoperativen Herzinfarkt hat bei einer Fallzahl von zehn Patienten einen großen statistischen Wert. Unter Nichtbeachtung von diesem Wert würden sich keine signifikanten Unterschiede widerspiegeln. Demzufolge gehen wir davon aus, dass das Mesh nicht zu erhöhten Ischämiewerten führt und zusätzliche Schäden am Myokard oder Gefäß verursacht.

4.2.3 Operationszeiten

Alle Patienten wurden vom gleichen Herzchirurg operiert, sodass eine annähernd vergleichbare Gegenüberstellung gewährleistet werden kann. Die Berechnung der Mittelwerte der Aortenklemmzeit ergab bei der Patientengruppe einen Wert von $58,9 \pm 12,42$ Minuten und bei der Vergleichsgruppe einen Wert von $58,3 \pm 10,37$ Minuten. Im Rahmen des Mesh-Verfahrens wird demzufolge die Ischämiezeit für das Herz während der Bypassoperation nicht verlängert. Ähnliches spiegelt sich bei der Betrachtung der mittleren Bypasszeit wider. Sie lag im Mesh-Kollektiv bei $109,4 \pm 21,67$ Minuten und beim Vergleichskollektiv bei $91,7 \pm 16,22$ Minuten. Auch hier wird deutlich, dass bei dem Operationsverfahren mit der Meshgraft-Implantation mit keinen großen Zeitverlusten zu rechnen ist. Dies ist allerdings den Erwartungen entsprechend, da sich die Operationsvariante mit dem Mesh kaum von der konventionellen Methode unterscheidet.

Bedeutende Unterschiede lagen lediglich darin, dass nach der Venenentnahme das Nitinolnetz über den entnommenen Abschnitt der Vena saphena magna gezogen werden musste. Dies ging mit starken Zeitverlusten einher und resultierte in längere Operationszeiten. Die mittlere Operationszeit bei den Patienten lag bei $268,6 \pm 27,59$ Minuten, die des Vergleichskollektivs dagegen betrug $198,6 \pm 29,82$ Minuten. Dadurch offenbarte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Mesh-Verfahren und der konventionellen Methode.

Verlängerte Operationszeiten können eventuell eine Abnahme der Konzentrationsfähigkeit des Operateurs bedingen. Dies kann in weitere Komplikationen münden. Zusätzlich können längere Operationszeiten auch die Gefahr einer bakteriellen Infektion, die mit Wundheilungsstörungen einhergehen kann, steigern. Im Rahmen unserer Studie sind allerdings keine Wundheilungsstörungen aufgetreten. Weiterhin geht die zunehmende Operationsdauer mit erhöhten wirtschaftlichen Kosten einher.

Die langen Operationszeiten entstanden dadurch, dass der Operateur die VSM selbst präparieren und mit dem Mesh überziehen musste, da nicht ausreichend geschultes Personal vorhanden war, das dies synchron durchführen konnte. Die Meshanlage selbst war problemlos möglich und hat nicht viel Zeit in Anspruch genommen. Durch die Schulung weiterer Operateure könnte die Operationsdauer deutlich reduziert werden, sodass keine großen Zeiteinbußen durch die Mesh-Implantation entstehen würden.

4.3 Komplikationen

Folgende Komplikationen traten postoperativ auf: AV-Block Grad I ($n = 1$), Vorhofflimmern ($n = 4$), Vorhofflattern ($n = 1$), Pleuraerguss ($n = 2$), Hämoglobinabfall ($n = 3$), temporäre ST-Hebung ($n = 1$), Pneumonie ($n = 1$), Myokardinfarkt ($n = 1$) und postoperatives Delir ($n = 1$).

Bei 50 % der Probanden trat postoperativ ein Vorhofflimmern (VHF) auf. Das Vorhofflimmern gehört zu den am häufigsten postoperativ auftretenden Komplikationen. Genaue Zahlen dazu gibt es kaum, in einem Review wurde die Häufigkeit von postoperativen VHF mit 10–65 % beschrieben (48). Eine kürzlich veröffentlichte Studie beschreibt das Vorkommen von postoperativen VHF nach einer isolierten Bypassoperation bei 27,5 % der Patienten (36). Vier der fünf Patienten wurden vor der Entlassung medikamentös in einen normofrequenten Sinusrhythmus konvertiert, sodass lediglich eine Person mit einem VHF mit normofrequenter Überleitung das Krankenhaus verließ. Für diesen Patienten ist eine Therapie mit oraler Antikoagulation notwendig, solange der Patient nicht in den Sinusrhythmus zurückgesprungen ist. Da das postoperative

Auftreten eines Vorhofflimmerns ein weites Häufigkeitsspektrum besitzt, nehmen wir an, dass das Meshgraft kein zusätzliches Auftreten von einem VHF bedingt.

Pleuraergüsse zählen zu den Komplikationen, die sehr oft nach einer Bypassoperation auftreten. Eine Studie von Vargas et al. gibt Prävalenzen von bis zu 89,4 % für postoperative Pleuraergüsse innerhalb der ersten Woche nach der Operation an (72). Eine andere Studie beschreibt kleine Pleuraergüsse bei 46 %, mittlere Ergüsse bei 39 % und große Ergüsse bei 15 % der Patienten (51). Somit liegt das Auftreten von Pleuraergüssen in unserer Probandengruppe mit 20 % unter den durchschnittlichen Wahrscheinlichkeiten. Abgesehen davon war bei nur einem der beiden Patienten eine Pleurapunktion als Intervention notwendig. Der Pleuraerguss bei dem anderen Patienten war so klein, dass er während des Krankenhausaufenthalts resorbiert wurde.

Auch Myokardinfarkte können nach einer Bypass-OP zu erwarten sein. In aktuellen Studien wurden Prävalenzen von 1,6–1,9 % für das Auftreten postoperativer Myokardinfarkte gefunden (55, 68). In unserer Studie trat eine temporäre ST-Hebung auf, die sich jedoch mit sinkender Enzymkinetik zurückbildete und in einen regelrechten Sinusrhythmus überging. Zusätzlich manifestierte sich bei einem Patienten ein Myokardinfarkt. In der daraufhin durchgeführten invasiven Koronarangiographie wurden auch die Bypässe untersucht. Abbildung 6 auf Seite 23 stellt das Bild des Mesh-Bypasses dar. Alle Bypässe präsentierten sich postoperativ als eröffnet. Da diese Komplikation in unserer Probandengruppe lediglich ein Mal auftrat vermuten wir, dass dies nicht im Zusammenhang mit der Mesh-Implantation steht. Allerdings ist unser Untersuchungskollektiv zu gering um valide Aussagen treffen zu können.

Postoperative Anämien nach einer Bypass-OP sind keine Rarität. Eine Studie von Westbrink et al. präsentiert Wahrscheinlichkeiten von bis zu 94 %, wobei 19 % der Patienten Hämoglobinwerte unter 9 mg/dl aufwiesen (74). Solche Werte lassen sich u. a. auf Blutverluste während der OP zurückführen. In unserer Einrichtung war es bei zwei Patienten notwendig gewesen, postoperativ Erythrozytenkonzentrationen zu verabreichen. Die Anämie wurde dadurch gut behandelt, sodass keiner der Patienten mit einer weiterhin anhaltenden Anämie das Krankenhaus verlassen musste. Auch in diesem Fall vermuten wir, dass solche Komplikationen den typischen Risiken der Bypassoperation zuzuordnen sind und kein direkter Zusammenhang mit dem Mesh besteht. Proband 4 wies postoperativ eine Niereninsuffizienz, ein postoperatives Delir und eine Pneumonie auf. Wie bereits beschrieben, steht dies voraussichtlich im Zusammenhang mit der vorherigen Krankheit, dem Nierenzellkarzinom, das bereits in die Lunge metastasiert hat. Erhöhte Fieberwerte und positive bakterielle Kulturen waren bereits vor der OP vorhanden. Das postoperative Delir ist nicht selten nach Bypassoperationen zu sehen. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie konnte bei 43 % ihrer Bypasspatienten ein postoperatives kognitives Defizit nachweisen (23). Da

dies in unserer Studie lediglich ein Mal auftrat, wird diese Komplikation nicht in Verbindung mit dem Mesh gebracht. Wir vermuten, dass das Mesh nicht im Zusammenhang mit den postoperativ aufgefallenen Komplikationen des Probanden stand. Der Patient verstarb 90 Tage nach der Operation an einem Multiorganversagen. Unserer Meinung nach, wäre der postoperative Verlauf des Patienten auch ohne die Mesh-Implantation entsprechend des beobachteten Verlaufs zu erwarten gewesen.

4.4 Limitationen

Da von dem UKSH, Campus Kiel nur zehn Patienten an der Studie teilnahmen und bei 50 % der Probanden kein Follow-up-CT nach drei bis sechs Monaten durchgeführt wurde, konnten keine für die Allgemeinheit aussagekräftigen CT-Ergebnisse präsentiert werden. Es wäre notwendig, weitere Untersuchungen an größeren Probandenkollektiven durchzuführen.

Die Verwendung der CK- und CK-MB-Werte zur Beurteilung der kardialen Schädigung gehören zwar noch immer zum Standard, sind aber u. a. aufgrund höherer Sensitivitäten weitgehend durch das herzspezifischere kardiale Troponin T und I zur Analyse von Myokardschädigungen abgelöst (56, 70). Um eine genauere Analyse zu Schäden am Herzen durchzuführen, wäre es sinnvoll, die Troponin-Werte in die Beurteilung einfließen zu lassen.

Letztendlich bleibt festzuhalten, dass die geringe Quantität unserer Probanden ein limitierender Faktor zur Erstellung von allgemeingültigen Aussagen ist. An dieser Stelle empfiehlt es sich – wie bereits weiter oben mehrfach betont – weitere Untersuchungen mit einem größeren Kollektiv durchzuführen.

4.5 Ausblick

Am Ende des Jahres 2012 wurde die Studie von der Firma Kips Bay Medical eingestellt. Der Grund dafür lag in den wenigen Einschlüssen von Patienten in den anderen untersuchenden Einrichtungen. Einige Krankenhäuser begannen erst gar nicht mit der Studie, sodass letztendlich insgesamt nur 14 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Momentan ist eine neue, etwas modifizierte Studie geplant, wozu es jedoch noch keine genaueren Auskünfte gibt. Auch hier wird das UKSH, Campus Kiel eventuell ein potenzieller Teilnehmer sein.

Einige Gruppen haben sich bereits mit CT-Ergebnissen nach der eSVS[®]-Mesh-Implantation beschäftigt (41, 61). Während Klima et al. 2014 in seiner Untersuchung mit dem eSVS[®] Mesh Durchlässigkeitsraten von 92 % nach 7,2 ± 3,7 Monaten offerieren konnte, hat Rescigno et al. in seiner Studie Durchlässigkeitsraten von 42,7 % nach sechs Monaten und 34,1 % nach 12 Monaten veröffentlicht (41, 61). Dabei wurden bei der Meshgröße 3,5 mm Durchlässigkeitsraten von

20 % erreicht (61). In unserer Studie konnten wir ähnliche Ergebnisse vorweisen. Die Durchlässigkeitsrate der Mesh-Bypässe lag nach drei bis sechs Monaten bei 60 %. Auch in unseren Untersuchungen fielen enttäuschende Durchlässigkeitsraten von etwa 33,3 % unter Verwendung der kleinsten Meshgröße auf.

Sowohl unsere als auch die Ergebnisse von Rescigno et al. geben Hinweise darauf, dass die bereits durchgeführten Adaptationen nicht ausreichend sind, um erfolgversprechende Ergebnisse nachzuweisen (61). Keiner unserer Mesh-Bypässe präsentierte sich als vollständig durchlässig. Weitere Veränderungen sind notwendig, um das Mesh zu verbessern.

2015 wurden bereits neue Empfehlungen zur Implantation des eSVS[®] Mesh publiziert. Hierbei wird der Verzicht auf Fibrinkleber bei der Mesh-Implantation empfohlen. Desweiteren soll das Mesh ca. 5–10 mm von der distalen und proximalen Anastomose entfernt liegen und somit nicht mehr in die Anastomosen integriert werden (22).

Zusätzlich sollte allerdings an weitere Kriterien, wie die Anzahl der Seitenäste für die Mesh-Anlage, gedacht werden. Auch die Frage nach der optimalen Kompression der VSM als Bypassgefäß sollte nochmals genauer untersucht werden.

Das FLUENT ist ein von der RAD BioMed neu entwickelter externer Stent, der versucht, bessere Langzeitdurchlässigkeitsraten zu erzielen (67). Nachdem im Schafmodell bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden, werden momentan in Großbritannien die ersten Ergebnisse für die Anwendung am Menschen gesammelt (67). Im Gegensatz zu unserer Studie ist bei dem FLUENT keine zusätzliche Fixation mit Fibrinkleber notwendig (67). Des Weiteren kann der FLUENT innerhalb weniger Minuten auf der VSM fixiert werden, sodass hier keine längeren Operationszeiten zu erwarten sind (67).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass wenngleich unsere ermittelten Ergebnisse bedenklich sind, wir bei ausreichender Modifikation ein durchaus gutes Potenzial für erfolgversprechende Ergebnisse im Bereich der externen Unterstützungssysteme in der Zukunft sehen. Wenn beispielsweise das FLUENT die im Tiermodell erhaltenen Ergebnisse bestätigen kann, könnte es sich in nächster Zukunft als Hoffnungsträger für höhere Durchlässigkeitsraten in der aortokoronaren Bypasschirurgie etablieren.

5 Zusammenfassung

Einleitung. Das Potenzial von externen Vena saphena magna-Stents zur Verhinderung von postoperativen Restenosen bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen müssen, wurde bereits mehrmals beschrieben. Im Rahmen unserer Studie analysierten wir das eSVS[®]Mesh bezüglich seiner Offenheitsrate nach drei bis sechs Monaten. Zusätzlich betrachteten wir den Effekt des Meshs auf die postoperativen Entzündungs- und kardialen Ischämieparameter. Gleichzeitig wurde der zusätzliche Zeitaufwand durch die Mesh-Operation evaluiert.

Methoden. 10 Patienten erhielten aufgrund einer kardialen Dreigefäßerkrankung im Rahmen der eSVS[®]Mesh-Studie randomisiert einen mit dem Mesh überzogenen Vena saphena magna-Bypass auf die Zirkumflexarterie oder rechte Koronarie. Das Mesh war in den Größen 3,5, 4,0 und 4,5 mm vorhanden. Der nicht mit dem Mesh überzogene Vena saphena magna-Bypass diente als Kontrolle. Die Durchlässigkeit der Bypässe wurde nach drei bis sechs Monaten durch eine CT-Angiographie evaluiert. Perioperativ wurden die Operationszeiten (OP-Zeit, extrakorporale Zirkulationszeit, Klemmzeit) notiert. Prä- und postoperativ wurden die Entzündungsparameter (CRP) und kardialen Ischämieparameter (CK, CK-MB) fixiert. Die Operationszeiten und Laborparameter wurden mit einer Kontrollgruppe, die entsprechend der Kriterien Alter, Geschlecht, EuroSCORE, Lokalisation der Bypässe, Anzahl der Bypässe und operierender Herzchirurg ausgewählt wurden, verglichen.

Ergebnisse. Die Mesh-Operation konnte ohne intraoperative Komplikationen durchgeführt werden. Insgesamt wurden 11 arterielle und 23 venöse Bypässe mit dem konventionellen on-pump Verfahren gelegt. Es wurden nur die Größen 4,0 mm (5/10) und 3,5 mm (5/10) verwendet. Intraoperativ waren alle Bypässe offen. Fünf Patienten nahmen an der computertomographischen Follow-up-Untersuchung teil. Die Durchlässigkeit der Mesh-Bypässe lag insgesamt bei 60 % (3/5), wobei sie alle in ihrem Verlauf thrombotische Veränderungen präsentierten. Zwei Mesh-Bypässe waren verschlossen, beide mit der Größe 3,5 mm. 80 % der Kontroll-Bypässe (4/5) waren nach der Operation offen. Im mittleren Verlauf der CRP-Werten ($p = 0,366$) und CK-Werte ($p = 0,351$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mesh- und Kontrollgruppe. Beim Verlauf der mittleren CK-MB-Werte konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) festgestellt werden. Die Operationszeit war bei der Mesh-Gruppe signifikant länger als bei der Vergleichsgruppe ($268,6 \pm 27,59$ min vs. $198,6 \pm 29,82$ min), wobei sich keine signifikanten Unterschiede bei den Klemmzeiten ($58,9 \pm 12,4$ min vs. $58,3 \pm 10,37$ min) und extrakorporalen Zirkulationszeiten ($109,4 \pm 21,67$ min vs. $91,7 \pm 16,22$ min) gefunden haben.

Zusammenfassung. Die Platzierung des Meshs auf die Vena saphena magna war einfach und bei vermehrt geschulten Personal könnte die Operation ohne wesentliche Zeiteinbußen durchgeführt werden. Es ließen sich keine zusätzlichen myokardialen Schädigungen durch die Operationsmethode nachweisen. Unsere Ergebnisse konnten keinen Vorteil durch die Anwendung des eSVS[®]Mesh im Vergleich zur konservativen Bypassoperation statuieren. Die in unserer Studie ermittelten Verschlussraten von 40 % bei den Mesh-Bypässe weisen nicht den erhofften Erfolg nach.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Achenbach, S., Barkhausen, J., Beer, M., Beerbaum, P., Dill, T., Eichhorn, J., Fratz, S., Gutberlet, M., Hoffmann, M., Huber, A., Hunold, P., Klein, C., Krombach, G., Kreitner, K.-F., Kühne, T., Lotz, J., Maintz, D., Marholdt, H., Merkle, N., Messroghli, D., Miller, S., Paetsch, I., Radke, P., Steen, H., Thiele, H., Sarikouch, S., Fischbach, R. (2012): Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Der Kardiologe*, 6, 105–125.
- 2) Achouh, P., Isselmou, K. O., Boutekadjirt, R., D'Alessandro, C., Pagny, J.-Y, Fouquet, R. Fabiani, J.-N., Acar, C. (2011): Reappraisal of a 20-year experience with the radial artery as a conduit for coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41, 87–92.
- 3) Akowuah, E. F., Sheridan, P. J., Cooper, G. J., Newman, C. (2003): Preventing saphenous vein graft failure: does gene therapy have a role?. *Ann Thorac Surg*, 76, 959–966.
- 4) Angelini, G. D., Izzat, M. B., Bryan, A. J., Newby, A. C. (1996): External stenting reduces early medial and neointimal thickening in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112, 79–84.
- 5) Athanasiou T., Saso S., Rao C., Vecht J., Grapsa J., Dunning J., Lemma M., Casula R. (2011): Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition – which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40, 208–220.
- 6) Bonnefoy E., Filley S., Kirkorian G., Guidollet J., Roriz R., Robin J., Touboul P. (1998): Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest*, 114, 482–486.
- 7) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 1.13., 2006, S. 48–51, [cited: 22.09.2012]. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>; DOI: 10.6101/AZQ/000041.
- 8) Buxton, B., Lambert, R. P., Pitt, T. T. (1980): The significance of vein wall thickness and diameter in relation to the patency of femoropopliteal saphenous vein bypass grafts. *Surgery*, 87, 425–431.
- 9) Carpentier, A., Guermontprez, J. L., Deloche, A., Frechette, C., DuBost, C. (1973): The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg*, 16, 111–121.
- 10) Chiu, J.-J., Chien, S. (2011): Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*, 91, 327–387.
- 11) Chloroyiannis, I. A. (2008): Total arterial myocardial revascularization. *Angiology*, 59 (Supplement 2), 80S–82S.
- 12) Collins, P., Webb, C. M., Chong, C. F., Moat, N. E. (2008): Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation*, 117, 2859–2864.

- 13) Cremer, J., Schöttler, J. (2010): Koronare Herzkrankheit (KHK), Ziemer, G., Haverich, A. (Hrsg.), *Herzchirurgie Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*, 3. Aufl., S. 572–581, Springer, Tübingen/Hannover.
- 14) Cremer, J. (2014), Deutsche Herzstiftung e.V. (Hrsg.), *Deutscher Herzbericht 2014*, S. 78, Tab. 3/13, Deutsche Herzstiftung, Frankfurt am Main.
- 15) Davies, M. G., Kim, J. H., Barber, L., Dalen, H., Svendsen, E., Hagen, P. O. (1994): Systemic hypertension and hypercholesterolemia in vein grafts: effects on the function and morphology of experimental vein grafts. *J Surg Res*, 57, 106–121.
- 16) Deb, S., Cohen, E. A., Singh, S. K., Une, D., Laupacis, A., Froles, S. E. (2012): Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, 60, 28–35.
- 17) Desai, N. D., Cohen, E. A., Naylor, C. D., Froles, S. E. (2004): A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 351, 2302–3209.
- 18) Dietz, R., Rauch, B. (2003): Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie–Herz und Kreislaufforschung (DGK). *Zeitschrift für Kardiologie*, 92, 501–521.
- 19) Dobrin, P. B. (1995): Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure. A model of arteries exposed to hypertension. *Hypertension*, 26, 38–43.
- 20) Dodge, J. T., Brown, B. G., Bolson, E. L., Dodge, H. T. (1992): Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*, 86, 232–246.
- 21) Ehsan, A., Mann, M. J., Dell’Acqua, G., Dzau, V. J. (2001): Long-term stabilization of vein graft wall architecture and prolonged resistance to experimental atherosclerosis after E2F decoy oligonucleotide gene therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121, 714–722.
- 22) Emery, R. W., Solien, E., Puskas, J. D. (2015): Implantation of the eSVS Mesh: modification of recommended technique. *Innovations (Phila)*, 10, 146–149.
- 23) Evered, L., Scott, D. A., Silbert, B., Maruff, P. (2011): Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*, 112, 1179–1185.
- 24) Favalaro, R. G. (1968): Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg*, 5, 334–339.
- 25) Franz, T., Human, P., Dobner, S., Reddy, B. D., Black, M., Ilesley, H., Wolf M. F., Bezuidenhout, D., Moodley, L., Zilla, P. (2010): Tailored sizes of constrictive external vein meshes for coronary artery bypass surgery. *Biomaterials*, 31, 9301–9309.
- 26) Garrett, H. E., Dennis, E. W., DeBakey, M. E. (1996): Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA*, 276, S.1517–1520.
- 27) Glineur, D., D’hoore, W., Price, J., Dorméus, S., de Kerchove, L., Dion, R., Noirhomme, P., El Khoury, G. (2012): Survival benefit of multiple arterial grafting in a 25-year single-institutional experience: the importance of the third arterial graft. *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, 284–291.

- 28) Goerler, H., Oppelt, P., Abel, U., Haverich, A. (2007): Safety of the use of Tissucol Duo S in cardiovascular surgery: retrospective analysis of 2149 patients after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32, 560–566.
- 29) Gorantla, R., Murthy, J. S. N., Muralidharan, T. R., Mandava, R., Dev, B., Chandaga, H., Rajeswaran, R., Santosham, J. D., Joseph, S. (2012): Diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomography in evaluation of post-coronary artery bypass grafts in correlation with invasive coronary angiography. *Indian Heart J*, 64, 254–260.
- 30) Grau, J. B., Ferrari, G., Mak, A. W. C., Shaw, R. E., Brizzio, M. E., Mindich, B. P., Strobeck, J., Zapolanski, A. (2012): Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41, 770–776.
- 31) Hassantash, S.-A., Bikdeli, B., Kalantarian, S., Sadeghian, M., Afshar, H. (2008): Pathophysiology of aortocoronary saphenous vein bypass graft disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 16, 331–336.
- 32) Hata, M., Yoshitake, I., Wakui, S., Unosawa, S., Kimura, H., Hata, H., Shiono, M. (2011): Long-Term patency rate for radial artery vs. saphenous vein grafts using same-patient materials. *Circ J*, 75, 1373–1377.
- 33) Hayward, P. A. R., Gordon, I. R., Hare, D. L., Matalanis, G., Horrigan, M. L., Rosalion, A.; Buxton, B. F. (2010): Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the radial artery patency and clinical outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 60–67.
- 34) Hess, C. N., Lopes, R. D.; Gibson, C. M., Hager, R., Wojdyla, D. M., Englum, B. R., Mack, M. J., Califf, R. M., Kouchoukos, N. T., Peterson, E. D., Alexander, J. H. (2014): Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation*, 130, 1445–1451.
- 35) Higman, D. J., Powell, J. T., Greenhalgh, R. M., Coady, A., Moss, J. (1994): Is thickening of the basal lamina in the saphenous vein a hallmark of smoking?. *Br Heart J*, 71, 45–50.
- 36) Horwich, P., Buth, K. J., Légaré, J.-F. (2013): New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg*, 28, 8–13.
- 37) Human, P., Franz, T., Scherman, J., Moodley, L., Zilla, P. (2009): Dimensional analysis of human saphenous vein grafts: Implications for external mesh support. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 1101–1108.
- 38) Jabara, R., Chronos, N., Klein, L., Eisenberg, S., Allen, R., Bradford, S., Frohwein, S. (2007): Comparison of multidetector 64-slice computed tomographic angiography to coronary angiography to assess the patency of coronary artery bypass grafts. *Am J Cardiol*, 99, 1529–1534.
- 39) Jeremy, J. Y., Gadsdon, P., Shukla, N., Vijayan, V., Wyatt, M., Newby, A. C., Angelini, G. D. (2007): On the biology of saphenous vein grafts fitted with external synthetic sheaths and stents. *Biomaterials*, 28, 895–908.
- 40) Kappetein, A. P., Feldman, T. E., Mack, M. J., Morice, M.-C, Holmes, D. R., Stahle, E., Dawkins, K. D., Mohr, F. W., Serruys, P. W., Colombo, A. (2011): Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*, 32, 2125–2134.

- 41) Klima, U., Elsebay, A. A., Gantri, M. R., Bangardt, J., Miller, G., Emery, R. W. (2014): Computerized tomographic angiography in patients having eSVS Mesh[®] supported coronary saphenous vein grafts: intermediate term results. *J Cardiothorac Surg*, 9 (1), 126.
- 42) Kolessov, V. I. (1967): Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 54, 535–544.
- 43) Kouzi-Koliakos, K., Kanellaki-Kyparissi, M., Marinov, G., Knyazhev, V., Tsalie, E., Batzios, C., Kovachev, D. (2006): Prebypass histological and ultrastructural evaluation of the long saphenous vein as a predictor of early graft failure. *Cardiovasc Pathol*, 15, 336–346.
- 44) Krishnamoorthy, B., Critchley, W. R., Glover, A. T., Nair, J., Jones, M. T., Waterworth, P. D., Fildes, J. E., Yonan, N. (2012): A randomized study comparing three groups of vein harvesting methods for coronary artery bypass grafting: endoscopic harvest versus standard bridging and open techniques. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15, 224–228.
- 45) Lamm, P., Adelhard, K., Juchem, G., Weitkunat, R., Milz, S., Kilger, E., Götz, A., Reichart, B. (2007): Fibrin glue in coronary artery bypass grafting operations: casting out the Devil with Beelzebub? *Eur J Cardiothorac Surg*, 32, 567–572.
- 46) Li, Y., Zheng, Z., Xu, B., Zhang, S., Li, W., Gao, R., Hu, S. (2009): Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary disease: three-year follow-up results from a single institution. *Circulation*, 119, 2040–2050.
- 47) Liu, S. Q. (1998): Prevention of focal intimal hyperplasia in rat vein grafts by using a tissue engineering approach. *Atherosclerosis*, 140, 365–377.
- 48) Maisel, W. H., Rawn, J. D., Stevenson, W. G. (2001): Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*, 135, 1061–1073.
- 49) Maniar, H. S., Sundt, T. M., Barner, H. B., Prasad, S. M., Peterson, L., Absi, T., Moustakidis, P. (2002): Effect of target stenosis and location on radial artery graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123, 45–52.
- 50) Marui, A., Kimura, T., Tanaka, S., Furukawa, Y., Kita, T., Sakata, R., CREDO-Kyoto Investigators (2012): Significance of off-pump coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention: a propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41, 94–101.
- 51) Merin, O., Maher, D., Silberman, S., Oren, A., Hadas, I., Bitran, D. (2007): Pleural effusion following coronary bypass surgery. *Harefuah*, 146, 826–28.
- 52) Moodley, L., Franz, T., Human, P., Wolf, M. F., Bezuidenhout, D., Scherman, J., Zilla, P. (2013): Protective constriction of coronary vein grafts with knitted nitinol. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44, 64–71.
- 53) Moran, S. V., Baeza, R., Guarda, E., Zalaquett, R., Irrarrazaval, M. J., Marchant, E., Deck, C. (2001): Predictors of radial artery patency for coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg*, 72, 1552–1556.
- 54) Murzi, M., Caputo, M., Aresu, G., Duggan, S., Miceli, A., Glauber, M., Angelini, G. D. (2012): On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left main stem disease: A propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 1382–1388.

- 55) Musallam, K. M., Jamali, F. R., Rosendaal, F. R., Richards, T., Spahn, D. R., Khavandi, K., Barakat, I., Demoss, B., Lotta, L. A., Peyvandi, F., Sfeir, P. M. (2013): Preoperative hematocrit concentration and the risk of stroke in patients undergoing isolated coronary-artery bypass grafting. *Anemia*, Volume 2013, 206829.
- 56) Ooi, D. S., Isotalo, P. A., Veinot, J. P. (2000): Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*, 46, 338–344.
- 57) Osika, W., Dangardt, F., Gronros, J., Lundstam, U., Myredal, A., Johansson, M., Volkmann, R., Gustavsson, T., Gan, L. M., Friberg, P. (2007): Increasing peripheral artery intima thickness from childhood to seniority. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 671–676.
- 58) Ozkan, S., Akay, T. H., Gultekin, B., Aslim, E., Arslan, A., Ozdemir, B. H., Becit, N., Tasdelen, A. (2007): Atherosclerosis of radial and internal thoracic arteries used in coronary bypass: atherosclerosis in arterial grafts. *J Card Surg*, 22, 385–389.
- 59) Peivandi, A. A., Hake, U., Dahm, M., Opfermann, U. T., Peetz, D., Hafner, G., Loos, A. H., Tzanova, I., Oelert, H. (2002): Koronarrevaskularisation: Off-pump versus On-pump – Verhalten der biochemischen kardialen Ischämie marker im Vergleich. *Zeitschrift für Kardiologie*, 91, 203–211.
- 60) Petrofski, J. A., Hata, J. A., Gehrig, T. R., Hanish, S. I., Williams, M. L., Thompson, R. B., Parsa, C. J., Koch, W. J., Milano, C.A. (2004): Gene delivery to aortocoronary saphenous vein grafts in a large animal model of intimal hyperplasia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127, 27–33.
- 61) Rescigno, G., Aratari, C., Matteucci, S., Parisi, R., Gironi, G., Schicchi, N., D'Alfonso, A., Cola, V., Torracca, L. (2014): Saphenous vein graft wrapping by nitinol mesh: a word of caution. *Thorac Cardiovasc Surg*, 63, 292–297.
- 62) Schoettler, J., Jussli-Melchers, J., Grothusen, C., Stracke, L., Schoeneich, F., Stohn, Hoffmann, G., Cremer, J. (2011): Highly flexible nitinol mesh to encase aortocoronary saphenous vein grafts: first clinical experiences and angiographic results nine months postoperatively. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 13, 396–400.
- 63) Souza, D. S. R., Johansson, B., Bojö, L., Karlsson, R., Geijer, H., Filbey, D., Bodin, L., Arbeus, M., Dashwood, M. R. (2006): Harvesting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG provides long-term graft patency comparable to the left internal thoracic artery: results of a randomized longitudinal trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132, 373–378.
- 64) Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12, Reihe 4, Wiesbaden, 2014, S. 4, Abb. 2.
- 65) Stergiopoulos, K., Brown, D. L. (2012): Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 172, 312–319.
- 66) Stooker, W., Niessen, H. W. M., Baidoshvili, A., Wildevuur, W. R., van Hinsbergh, V. W. M., Fritz, J., Wildevuur, C. R., Eijnsman, L. (2001): Perivenous support reduces early changes in human vein grafts: studies in whole blood perfused human vein segments. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121, 290–297.

- 67) Taggart, D., Nir, R.-R., Bolotin, G. (2013): New technologies in coronary artery surgery. *Rambam Maimonides Med J*, 4 (3), e0018.
- 68) Tarakji, K. G., Sabik, J. F., Bhudia, S. K., Batizy, L. H., Blackstone, E. H. (2011): Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA*, 305, 381–390.
- 69) Teo, K. K., Sedlis, S. P., Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Maron, D. J., Hartigan, P. M., Dada, M., Gupta, V., Spertus, J. A., Kostuk, W. J., Berman, D. S., Shaw, L. J., Chaitman, B. R., Mancini, G. B., Weintraub, W. S. (2009): Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol*, 54, 1303–1308.
- 70) Trevelyan, J., Needham, E. W. A., Smith, S. C. H., Mattu, R. K. (2004): Impact of the recommendations for the redefinition of myocardial infarction on diagnosis and prognosis in an unselected United Kingdom cohort with suspected cardiac chest pain. *Am J Cardiol*, 93, 817–821.
- 71) Tsung, J. S., Tsung, S. S. (1986): Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem*, 32, 1568–1570.
- 72) Vargas, F. S., Cukier, A., Hueb, W., Teixeira, L. R., Light, R. W. (1994): Relationship between pleural effusion and pericardial involvement after myocardial revascularization. *Chest*, 105, 1748–1752.
- 73) Vijayan, V., Shukla, N., Johnson, J. L., Gadsdon, P., Angelini, G. D., Smith, F. C. T., Baird, R., Jeremy, J. Y. (2004): Long-term reduction of medial and intimal thickening in porcine saphenous vein grafts with a polyglactin biodegradable external sheath. *J Vasc Surg*, 40, 1011–1019.
- 74) Westenbrink, B. D., Kleijn, L., de Boer, R. A., Tijssen, J. G., Warnica, W. J., Baillet, R., Rouleau, J. L., van Gilst W. H. (2011): Sustained postoperative anaemia is associated with an impaired outcome after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE trial. *Heart*, 97, 1590–1596.
- 75) Zacharias, A., Schwann, T. A., Riordan, C. J., Durham, S. J., Shah, A. S., Habib, R. H. (2009): Late results of conventional versus all-arterial revascularization based on internal thoracic and radial artery grafting. *Ann Thorac Surg*, 87, 19–26.
- 76) Zilla, P., Human, P., Wolf, M., Lichtenberg, W., Rafiee, N., Bezuidenhout, D., Samodien, N., Schmidt, C., Franz, T. (2008): Constrictive external nitinol meshes inhibit vein graft intimal hyperplasia in nonhuman primates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136, 717–725.
- 77) Zilla, P., Moodley, L., Wolf, M. F., Bezuidenhout, D., Sirry, M. S., Rafiee, N., Lichtenberg, W., Black, M., Franz, T. (2011): Knitted nitinol represents a new generation of constrictive external vein graft meshes. *J Vasc Surg*, 54, 1439–1450.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen Personen, die mich im Rahmen der Entstehung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater PD Dr. med. Tim Attmann für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der ganzen Zeit. Trotz langer Arbeitszeiten nahm sich Dr. Attmann stets Zeit, um mit mir bestimmte Themen, Fragen und verschiedene Ansatzpunkte durchzusprechen. Auch für das mehrmalige und mühevollen Korrekturlesen, seine Geduld und die freundliche Zusammenarbeit möchte ich mich besonders herzlich bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Cremer, Leiter der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am UKSH, Campus Kiel, bedanken, in dessen Klinik ich meine Arbeit durchführen durfte.

Mein Dank gilt auch Dipl. Math. Oliver Vollrath für die kompetente Beratung und Hilfe im Rahmen der statistischen Auswertung.

Darüber hinaus möchte ich mich sehr bei Beke Möller, Claudia Töpfer und Miro Polak bedanken, die mich vor allem in der letzten Phase meines Studiums besonders unterstützt haben.

Zuletzt danke ich besonders herzlich meinen Eltern, die mir während meines gesamten Studiums immer mit Rat und Hilfe zur Seite standen.

Lebenslauf

Name:	Anja Reinsdorf	
Geburtsdatum:	29.04.1989	
Geburtsort:	Berlin	
Eltern:	Frank Reinsdorf, geboren am 10.04.1963 Birgit Reinsdorf, geboren am 02.05.1963	
Schulbildung:	1995–2001	Grundschule am Ginkobaum
	2001–2005	Flatow Oberschule
	2005–2006	Somerset Area Senior High School (USA)
	2006–2009	Flatow Oberschule
Schulabschluss:	2006	High School Diploma
	2009	Abitur
Studium:	2009–2013	Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
	2013–2014	Humanmedizin an der Université de Bretagne Occidentale
	2014–2016	Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
	August/September 2011	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	April 2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Juni 2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Famulaturen:	Februar/März 2012	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
	März 2012	Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Schleswig Holstein
	März 2013	Allgemeinmedizinische Praxis Dr. Bernhard Schmidt, Kiel
	Februar 2014	Interne Abteilung Diakonissen-Krankenhaus Schladming, Österreich
	August 2014	Kardiologische Gemeinschaftspraxis Kroll, Lutz, Wieckhorst, Kiel
	September 2014	Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
	September/Oktober 2014	Allgemeinmedizinische Praxis Dr. Knut Gruber, Ostfildern
Praktisches Jahr:	18.05.2015 – 06.09.2015	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Friedrich-Ebert- Krankenhaus Neumünster
	07.09.2015 – 27.12.2015	Chirurgische Klinik Städtisches Krankenhaus Kiel
	28.12.2015 – 17.04.2016	Klinik für Innere Medizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Veröffentlichung

Die erhobenen Ergebnisse wurden am 10.02.2014 bei der 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vorgestellt. Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Attmann, T., Grothusen, C., Reinsdorf, A., Schöttler, J., Haneya, A., Lutter, G., Cremer, J. (2014): Use of the eSVS mesh during CABG. Computed tomographic evaluation after 6 months. *Thorac cardiovasc Surg*, 62 (Supplement 1), 588 (SC 42).