

Aus der
Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig- Maximilians- Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. B. Reichart

THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI PATIENTEN MIT
PERIOPERATIVEM MYOKARDINFARKT NACH KORONAREN
BYPASSOPERATIONEN

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität München

vorgelegt von
CHRISTOPH MATT
aus München

2007

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

1. Berichterstatter	Prof. Dr. med. Calin Vico
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. R. Holle
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Drmed. V. Klauss Prof. Dr. med. B. Fichtl
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv. Doz. Dr. med. Georg Nollert
Dekan:	Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	15.02.2007

Gliederung	Seite
Widmung	6
1. Abkürzungsverzeichnis	7
2. Einleitung	9
2.1. Atherosklerose-Pathogenese	10
2.2. Atherosklerose-Risikofaktoren	11
2.3. Koronare Herzerkrankung- Definition und Epidemiologie	12
2.4. Klinik und Symptome der koronaren Herzerkrankung	13
2.5. Myokardinfarkt	15
2.6. Behandlungsmethoden der koronaren Herzerkrankung	16
2.6.1. Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)	16
2.6.2. Koronare Bypassoperation (CABG)	17
2.7. Antikoagulation und Kreislaufunterstützung	18
2.7.1. Clopidogrel	18
2.7.2. Tirofiban	20
2.7.3. Intraaortale Ballonpumpe	20
3. Material und Methoden	21
3.1. Erfasste Parameter	21
3.2. Follow-up	22
3.3. Statistische Auswertung	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Patientengruppen	23
4.2. Einschlusskriterien	23

4.3. Patientendaten	24
4.3.1. Patientencharakteristika	24
4.3.2. Risikofaktoren	24
4.3.3. Angina pectoris Beschwerden und Dyspnoe	26
4.3.4. EuroSCORE	26
4.3.5. Präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	27
4.3.6. Anzahl der betroffenen Gefäße	27
4.3.7. Stenosierte Gefäße in der präoperativen Herzkatheteruntersuchung	28
4.4. Operatives Vorgehen	28
4.4.1. Dringlichkeit	28
4.4.2. Operationsmethode	28
4.4.3. Operationsprozeduren	29
4.4.4. Operationsdaten	30
4.5. Postoperativer Verlauf	32
4.5.1. Verlauf auf Intensivstation (ITS)	32
4.5.2. Postoperative Herzkatheteruntersuchung	36
4.5.3. Postoperative Komplikationen	37
4.6. 1-Jahres-Follow-up	40
4.7. Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives „Outcome“	42
5. Diskussion	44
5.1. Häufigkeit des perioperativen Myokardinfarktes	44
5.2. Letalität des perioperativen Myokardinfarktes	45
5.3. Diagnose des perioperativen Myokardinfarktes	46
5.4. Patienten mit kombinierten herzchirurgischen Eingriffen	48
5.5. Angioplastie bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen	49
5.6. Einsatz von Clopidogrel bei Patienten mit Bypassoperationen	50
5.7. Todesursachen	52
5.8. Erneute Bypassoperation (ReCABG)	52

5.9. Präoperative Einflussgrößen auf die Morbidität und die Mortalität nach Herzoperationen	53
5.9.1. Alte	54
5.9.2. Geschlecht	54
5.9.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	54
5.9.4. Mehrfachgefäßerkrankungen	55
5.9.5. Dia betes mellitus	55
5.10. 1-Jahres-Follow-up	56
6. Zusammenfassung	57
7. Schlussfolgerung	58
8. Anhang	59
8.1. Tabellenverzeichnis	59
8.2. Abbildungsverzeichnis	60
8.3. Follow-up Fragebogen	61
9. Literaturverzeichnis	64
10. Danksagung	77
11. ebenslauf	78

Meiner Familie,
Therese
und
Lukas

1. Abkürzungsverzeichnis:

5-JÜR:	5-Jahresüberlebensrate
ACB:	Aorto-koronarer Bypass
ACVB:	Aorto-koronarer Venenbypass
ADP:	Adenosindiphosphat
AKE:	Aortenklappenersatz
AP:	Angina pectoris
ASS:	Acetylsalicylsäure
CABG:	Coronary Artery Bypass Grafting (koronare Bypassoperation)
CCS:	Canadian Cardiovascular Society
CK:	Creatinkinase
CK-MB:	Isoenzym der Creatinkinase (Myokardtyp)
DES:	Drug -eluting-stent
DGHTG:	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EK:	Erythrozytenkonzentra
EKG:	Elektrokardiogra
EKZ:	extrakorporale Zirkulation
FFP:	Fresh -froze -Plasma
GEK:	Gefäßerkrankung
GOT:	Glutamat-Oxalaceta -Transaminase
HDL:	high density lipoprotein
HS:	Hauptstamm
IABP:	intraaortale Ballonpumpe
ITA:	Arteria thoracica interna
ITS:	Intensivstation
KHK/ KHE:	Koronare Herzerkrankung
LAD:	Left anterior decending (Ramus interventrikularis anterior= RIVA) der linken Koronararteri
LDH:	Laktatdehydrogenase
LDL:	low density lipoprotein
LITA:	linke Arteria thoracica interna
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MI:	Myokardinfarkt
m:	männlich
MKE:	Mitralklappenersatz
MRT:	Magnetresonanztomographie
n:	Anzahl
n.s.:	nicht signifikant
NYHA:	New York Heart Association
OPCAB:	off-pump coronary artery bypass
OR:	odds -ratio
PDGF:	platelet derived growth protein
PMI:	Perioperativer Myokardinfarkt
RCA:	Ramus coronarius dexter der rechten Koronararterie
RCX:	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
PTCA:	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RITA:	rechte Arteria thoracica interna
TEE:	Transoesophageale Echokardiographie
TIA:	transitorische ischämische Attacke
TK:	Thrombozytenkonzentrat
Trop I/T:	Troponin I/ T
vs.:	versus
w:	weiblich

2. Einleitung:

Der Beginn der routinemäßigen operativen Revaskularisation von Koronargefäßen liegt Jahre 1967, als Favalaro [38] ein Transplantat der Vena saphena verwendete, um eine Stenose der Herzkranzgefäße zu überbrücken. Nach Angaben der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) werden allein in Deutschland jedes Jahr 98500 Patienten mit Operationen am Herzen versorgt. Davon sind mehr als 70.000 Revaskularisationen der Herzkranzgefäße [76]. Die koronare Bypassoperation ist neben der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (=PTCA) die Methode der Wahl zur Revaskularisation von Herzkranzgefäßen, insbesondere bei Patienten mit Mehrfachgefäßerkrankungen.

Nach einer CABG-Operation können verschiedene Komplikationen auftreten. Es kann zu einer Wundinfektion, Sepsis, Nachblutungen, Ergüssen (Pleura- und Perikarderguss) und neurologischen Ausfällen (TIA, Apoplex) kommen [5;40]. Der postoperative Myokardinfarkt stellt eine besonders ernst zu nehmende Komplikation dar, da er mit erhöhten Morbidität - und Letalitätsszahlen verbunden ist [84]. Besonders der Fortschritt bei Operations- und Anästhesietechniken hat dazu geführt, dass zunehmend mehr Patienten mit einem höheren Risikoprofil einer koronaren Bypassoperation zugeführt werden. Auch hat die Zahl älterer Patienten, die sich einer Koronaroperation unterziehen in den letzten Jahren immer mehr zugenommen. Insbesondere bei Patienten mit Mehrfachgefäßerkrankungen ist jedoch mit einem häufigeren Auftreten von postoperativen Komplikationen zu rechnen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie untersuchten wir die präoperativen, operativen und postoperativen Ergebnisse von Patienten bei denen perioperativ, d.h. innerhalb von 48 Stunden, Zeichen eines Myokardinfarktes auftraten.

Im Zeitraum von 01/ 1999 bis 07/ 2002 war bei 42 von 1575 (= 2,7%) Patienten nach einer koronaren Bypassoperation ein perioperativer Herzinfarkt diagnostizierbar. Diese Patienten wurden hinsichtlich ihres weiteren Vorgehens in Gruppen eingeteilt. Ziel dieser Arbeit war es, unterschiedliche therapeutische Optionen miteinander zu vergleichen. 28 Patienten wurden nach der Diagnose eines PMI einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt und mittels PTCA bzw. Stent versorgt. Die restlichen 14 Patienten wurden im postoperativen Verlauf entweder einer Reoperation zugeführt oder sie erhielten eine intraaortale Ballonpumpe (=IABP) bzw. Katecholamine zur Kreislaufstabilisierung.

2.1. Atherosklerose-Pathogenese:

Zur Pathogenese der Atherosklerose gibt es verschiedene Theorien. In den letzten Jahren rückte die „response - to injury“-Hypothese von R. Ross 1976 [104;105] zunehmend in den Vordergrund.

Ausgangspunkt der Atherosklerose ist eine Schädigung des Intimaendothels. Durch entzündliche, metabolische und physikalische Einflüsse [101] kommt es zur Dysfunktion des Endothels. Die Freisetzung von Mediatoren und Wachstumsfaktoren (besonders PDGF) aus Endothelzellen, Leukozyten und glatten Muskelzellen führt zur Einwanderung von phagozytären Zellen in die Gefäßwand. Durch Aufnahme von Lipiden (besonders LDL-Cholesterin) wandeln sich die Monozyten in sogenannte „Schaumzellen“ um [10;11]. Hieraus entstehen die frühesten atherosklerotischen Läsionen, die sogenannten „fatty streaks“.

Die weitere Aufnahme von Lipiden führt zu einer Größenzunahme der „fatty streaks“ und zur Entstehung atherosklerotischer Plaques. Diese sind von einer Kappe spezieller „smooth-muscle-cells“ bedeckt [104;105]. Unter dem weiteren Einfluß von Wachstumsfaktoren aus Endothelzellen und Makrophagen kommt es zur Bildung eines fibrösen Plaques, der in das Gefäßlumen vorwächst und dieses letztendlich stenosiert.

Durch die Ruptur von Plaques kann es zu akuten Gefäßverschlüssen, intramuralen Blutungen und zur Freisetzung thrombogener Substanzen kommen, die über die Aktivierung von Thrombozyten zur Entstehung eines Thrombus beitragen können [29]. Die Folge ist ein thrombotischer Koronararterienverschluss.

An der Pathogenese der Atherosklerose sind einige Risikofaktoren entscheidend beteiligt. Eine genaue Aufgliederung dieser folgt im nächsten Absatz.

2.2. Atherosklerose-Risikofaktoren:

In der sogenannten FRAMINGHAM -Studie konnten verschiedene Risikofaktoren der Atherosklerose nachgewiesen werden [43;70]. Die Risikofaktoren der Atherosklerose entsprechen denen der koronaren Herzerkrankung (=KHE/ KHK) [11]. Herold et al.[56] unterteilen sie in unbeeinflussbare und beeinflussbare Faktoren.

I. Unbeeinflussbare Risikofaktoren:

- Familiäre Disposition (positive Familienanamnese für Infarkte)
- fortgeschrittenes Lebensalter
- Männliches Geschlecht

II. Beeinflussbare Risikofaktoren:

➤ Risikofaktoren 1. Ordnung:

- Fettstoffwechselstörung: Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin \uparrow , HDL-Cholesterin \downarrow , Triglyzeride \uparrow
- Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Metabolisches Syndrom: Stamm ettsucht, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, sowie assoziierte Erkrankungen (Fettstoffwechselstörung, Hypertonie, Diabetes mellitus)
- Rauchen

➤ Risikofaktoren 2. Ordnung:

- Hyperlipoproteinämie
- Hyperfibrinogenämie (> 300 mg/dl)
- Hyperhomocysteinämie (> 12 μ mol/l)
- Antiphospholipid-Antikörper
- Genetisch bedingte -PA-Defekte
- Bewegungsmangel
- Psychosoziale Risikofaktoren: negativer Stress, niedriger sozialer Status u.a.

Weiter wird momentan die Frage diskutiert, inwieweit eine entzündlich -infektiöse Genese bei der Entstehung der Arteriosklerose eine Rolle spielt. Ein Zusammenhang mit einer persistierenden *Chlamydia pneumoniae* -Infektion ist Gegenstand aktueller Arbeiten [69;95]. Es konnten Zusammenhänge zwischen einer Infektion und dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung nachgewiesen werden.

2.3. Koronare Herzerkrankung- Definition und Epidemiologie

Die KHK ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien. Die Einengung der Gefäßstrombahn führt zu einer unzureichenden Blutversorgung des Myokards. Eine ausreichende Sauerstoff- und Substratversorgung des Herzmuskels ist nicht mehr gewährleistet. Es kommt zur Koronarinsuffizienz, die letztendlich eine Myokardischämie mit verschiedenen Manifestationsformen zur Folge haben kann [10;36;56].

- Latente KHK= Asymptomatische KHK (stumme Ischämie)
- Manifeste KHK= Symptomatische KHK
 1. Angina pectoris: Thoraxschmerzen infolge reversibler Ischämie
 2. Akutes Koronarsyndrom
 3. Herzinfarkt: Ischämische Myokardnekrose
 4. Chronische ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz
 5. Herzrhythmusstörungen
 6. Plötzlicher Herztod

Eine weitere Einteilung der KHK kann anhand der Schweregrade von Koronarstenosen vorgenommen werden.

Tabelle 1.

Grad I:	25- 49	
Grad II:	50- 74	Signifikante Stenose
Grad III:	75- 99	Kritische Stenose
Grad IV:	100 %	Gefäßverschluss

Abhängig von der Ausbildung von Kollateralgefäßen kommt es ab einem Stenosegrad von mehr als 50 Prozent zu Perfusionsstörungen.

In Deutschland sind die Herzkreislauferkrankungen die häufigste Todesursache. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes [114] verstarben im Jahr 2004 368472 Menschen an Herzkreislauferkrankungen. Einen wesentlichen Anteil stellt die koronare Herzerkrankung dar. Im selben Jahr verstarben 61736 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt und 84163 Personen an einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit.

2.4. Klinik und Symptomatik der koronaren Herzerkrankung

Leitsymptom der myokardialen Minderdurchblutung sind die Angina pectoris Beschwerden. Besonders bei körperlicher und psychischer Belastung, aber auch unter Kälteeinfluss kommt es zum Auftreten eines retrosternalen Druckgefühls. Die Patienten klagen über Beklemmung, Einengungsgefühl, thorakales Unbehagen, Brennen, Luftnot, insbesondere eine erschwerte Einatmung, Angst und Übelkeit [56;111;124]. Die Schmerzen können in den linken Arm oder Schulter, Unterkiefer, Epigastrium und Rücken ausstrahlen und mit Dyspnoe und Kopfschmerzen einhergehen.

Die Angina pectoris wird in eine stabile und eine instabile Form eingeteilt. Erstere tritt nur unter Belastung auf und spricht gut auf eine Therapie mit Nitraten an. Die instabile Angina pectoris, auch „Präinfarktsyndrom“ genannt kann sich in unterschiedlichen Manifestationsarten präsentieren. Sie tritt unabhängig von körperlicher und psychischer Belastung auf.

Eine weitere Einteilung der Angina pectoris Beschwerden wurde 1976 vom Campeau [17] vorgenommen. In der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) werden vier Schweregrade unterschieden.

Tabelle 2.

CCS- Klassifikation	Klinisches Bild
0.	stumme Ischämie
I.	keine AP bei normaler körperlicher Belastung, nur bei schwerer Belastung
II.	geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
III.	erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
IV.	AP bei geringster körperlicher Belastung, Ruheschmerzen

Weitere Beschwerden im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung ist neben der Dyspnoe, eine verminderte körperliche Belastbarkeit, im Sinne einer Herzinsuffizienz.

Je nach Schweregrad ihrer Ausprägung kann eine Einteilung nach den Kriterien der New-York-Heart-Association (=NYHA) [119] vorgenommen werden.

Tabelle 3.

NYHA- Klassifikation	Klinisches Bild
NYHA I	Herzkrankheit ohne Beschwerden bei körperlicher Belastung
NYHA II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA III	Beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
NYHA IV	Manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruh

Differentialdiagnostisch muss an kardiale und nichtkardiale Erkrankungen als Ursache der Brustschmerzen gedacht werden [11].

Angina pectoris ähnliche Schmerzen können im Rahmen eines Postmyokardinfarkt - Syndroms (=Dressler Syndrom), bei Tachykardien, hypertoner Krise, Aorten- bzw. Mitralvitien, Kardiomyopathien und Infektionen (Perimyokarditis) auftreten.

Nichtkardiale Ursachen für Brustschmerzen können pleurale, pulmonale Erkrankungen, wie Lungenembolie, Pleuritis, Pleurodynie und Pneumothorax sein. Ebenso sollte an eine Mediastinitis bzw. an einen Mediastinaltumor und an ein Aneurysma dissecans der Aorta gedacht werden. Erkrankungen des Ösophagus und des Abdomens können ebenfalls zu Brustschmerzen führen. Hierzu sind die Refluxkrankheit, der Ösophagusspasmus, das Boerhaave-Syndrom, die Pankreatitis, Gallenwegserkrankungen und das Roemheld - Syndrom zu zählen. Von der Wirbelsäule (vertebragene Thoraxschmerzen) oder Rippen (Tietze-Syndrom) ausgehende Beschwerden können auch Angina pectoris ähnliche Schmerzen auslösen. Eine weitere Ursache kann das sogenannte Da Costa-Syndrom sein. Hierbei handelt es sich um ein funktionelles Schmerzsyndrom.

2.5. Myokardinfarkt:

Der akute Myokardinfarkt kommt meist durch Plaqueruptur oder thrombotischen Verschluss der Koronararterien zustande. Es folgt eine Minderperfusion der Herzmuskelzellen, die eine Ischämie zur Folge hat [11;45]. Eine anhaltende Ischämie führt zum Myokardinfarkt [120]. Die Folge ist eine Koagulationsnekrose der Myozyten, deren Ausdehnung vom Vorhandensein von Kollateralen abhängig ist. Je nach betroffener Region unterscheidet man anterioren, posterioren, inferioren, lateralen, septalen Infarkt. Es kann jedoch auch die Kombination einzelner Regionen vorliegen.

Der Untergang von Myokardzellen führt zum Anstieg von bestimmten Proteinen im Blut. Hierzu zählen Myoglobin, kardiales Troponin I und T, Laktatdehydrogenase (LDH), GOT und die Creatinkinasen CK und CK-MB. Die Messung der Blutenzyme sollte Zeitrahmen von 6 bis 9 Stunden und zwischen 12 und 24 erfolgen, da hier die Maximalwerte der einzelnen Parameter erreicht werden. Besonders schwierig ist die Diagnose eines Reinfarktes zu stellen, da die Troponinwerte über einen längeren Zeitraum erhöht sein können. In der klinischen Routine hat sich besonders die Bestimmung von CK, CK-MB und Troponin I bewährt. Die Normwerte sind in unserer Klinik für die CK ≤ 180 U/l, für die CK-MB ≤ 15 U/l und für das Troponin I $\leq 0,10$ ng/ml.

Im 12-Kanal EKG stellen sich infarkttypische Veränderungen als ST-Hebungen (= Zeichen der myokardialen Ischämie) und Q-Zackenvänderungen (= Zeichen der Nekrose) dar. Das ursächliche Ereignis für einen frühen perioperativen Myokardinfarkt ist meist ein thrombotischer Verschluss [7;82] eines Bypass- und/ oder eines nativen Koronargefäßes. Später symptomatisch werdenden Stenosen liegt meist eine Progredienz der Atherosklerose zugrunde.

Zur Therapie des Myokardinfarktes kommen heute neben der medikamentösen Lysetherapie, besonders die PTCA und koronare Bypassoperation zum Einsatz.

Die Häufigkeit des postoperativen Myokardinfarktes liegt im Bereich von 2,6 - 8,1% [64;86;92;121]. In unserer Abteilung lag diese im beobachteten Zeitraum vom 01. Januar 1999 bis Juli 2002 bei 2,7%. Für den postoperativen Infarkt sind Letalitäten von 10,7 bis 50% beschrieben [6;34;51;85;97].

2.6. Behandlungsmethoden der koronaren Herzerkrankung

Neben der medikamentösen Lysetherapie sind heute die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit bzw. ohne Stentimplantation und die koronare Bypassoperation (CABG) die Methoden der Wahl zur Therapie der koronaren Herzerkrankung. Da die medikamentöse Lysetherapie immer mehr in den Hintergrund rückt, sind auf den folgenden Seiten die PTCA und die koronare Bypassoperation genauer dargestellt

2.6.1. Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA):

Bereits 1958 war das diagnostische Angiogramm, mittels Zugang über die Arteria brachialis, als Methode zur Darstellung des Herzens und der Koronargefäße von Sones et al. entwickelt worden [112]. Im Jahre 1964 verwendete Charles Dotter [32] erstmals den Begriff der transluminalen Angioplastie. Er führte die Dilatation einer peripheren Arterie durch. Seine Vorstellung war, mittels mehrmaliger Aufdehnung einer Engstelle, diese dauerhaft offen zuhalten. 1967 und 1968 beschrieben Judkins et al. [67;68] den Zugang über die Arteria femoralis, der sich bis in die heutige Zeit als Zugangsweg der Wahl etabliert hat.

Im Jahre 1974 führten Gruntzig et al. [47] erstmals eine perkutane transluminale Angioplastie an den Koronargefäßen durch. Bereits drei Jahre später wurde bei einem Patienten in wachem Zustand eine Dilatation an den Herzkranzgefäßen mittels Ballonkatheter durchgeführt [48]. Die serienmäßige Produktion von Ballonkathetern durch die Firmen Cook und Schneider und weitere 1000 PTCA-Untersuchungen bis ins Jahr 1980 führten zu einer Etablierung der Herzkatheteruntersuchung als interventionelle Methode zur Behandlung von Koronarstenosen.

Rasch wurden auch Patienten mit akutem Myokardinfarkt einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt. Anfangs wurde bei diesen Patienten eine PTCA in Kombination mit einer intrakoronaren medikamentösen Lysetherapie durchgeführt. Randomisierte Studien von Every et al. [37], Grines et al. [46] und die sogenannte GUSTO-Arbeit [50] zeigten jedoch einen klaren Vorteil der direkten Aufdehnung von Stenosen gegenüber der medikamentösen Lysetherapie.

Ein weiterer Meilenstein der interventionellen Kardiologie war die Einführung von „Stents“: Ziel ist es, durch das Einbringen von Metallgittern den erneuten Verschluss von Gefäßen zu verhindern. 1983 berichteten Dotter und Cragg [32] über die Platzierung von Stents in Hundearterien. Weitere drei Jahre später gelang es Jacques Puel [95] den ersten sich selbst-expandierenden Stent in eine menschliche Koronararterie einzubringen. Die heute am häufigsten verwendeten Stents gehen auf Schatz und Palmaz zurück. Sie entwickelten 1987 einen ballonexpandierbaren Stent aus röhrenförmigen Stahlfilamenten, der auf einen Durchmesser von 3,0 bis 5,0mm aufgedehnt werden kann [109].

Um die Koagulation am Stentmaterial zu vermindern, wurden eine Reihe von gerinnungshemmenden Substanzen wie ASS, Heparin, Phenprocoumon, Abciximab und Clopidogrel erprobt. Neben ASS wurde besonders Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]) in den letzten Jahren das Medikament der Wahl zur Hemmung der Thrombozytenaggregation nach PTCA und Stentimplantation. Zu Clopidogrel und dessen Verwendung siehe auch Absatz 2.7.1.

Zunehmenden Einsatz finden heute direkt mit immunsuppressiven Medikamenten behandelte Stents. Diese werden auch als drug-eluting Stents (DES) bezeichnet. Sie setzen Substanzen in die Wand der Koronararterien mit dem Ziel frei, die Proliferation der Gefäßschichten zu reduzieren [14] und Restenosen zu vermeiden [87].

Für die Therapie des akuten Myokardinfarktes mittels PTCA sind Mortalitätsraten von 4,8 bis 7,1% beschrieben [58;74].

2.6.2. Koronare Bypassoperation (CABG):

Neben der konservativ-medikamentösen Behandlung und der interventionellen Therapie mittels Herzkatheter stellt die koronare Bypassoperation eine wichtige Behandlungsmöglichkeit der koronaren Herzkrankheit dar. Besonders bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen ist die Koronarchirurgie die Methode der Wahl.

An der Cleveland Klinik verwendete Favalaro im Jahre 1967 ein Transplantat der Vena saphena um eine End-zu-End-Anastomose zur Ausschaltung einer Koronarstenose durchzuführen [39].

In den ersten Jahren war vor allem die Verwendung von Venentransplantaten weit verbreitet. Meist wurde die Vena saphena magna bevorzugt benutzt. Langzeitstudien von

Lytle et al.[79] zeigen jedoch relativ hohe Verschlussraten für venöse Bypassgefäße. In den folgenden Jahren ging man zunehmend dazu über, autologe arterielle Gefäße, wie die Aa. thoracicae int. und die Aa. radiales für die Überbrückung von stenosierten Herzkranzgefäßen zu verwenden [16;21]

Der Ablauf einer Bypassoperation stellt sich folgendermaßen dar.

Nach Einleitung der Narkose erfolgt die mediane Sternotomie und die Eröffnung des Herzbeutels. Über Kanülierungen der Aorta ascendens und des rechten Vorhofes wird die Herz-Lungenmaschine angeschlossen. Zu dieser gelangt das Blut der beiden Hohlvenen und wird mit Sauerstoff angereichert (Oxygenator). Über ein Schlauchsystem wird das oxygenierte Blut, unter Umgehung des Lungenkreislaufes direkt in die Aorta geleitet. Die gleichzeitige Kühlung des Blutes durch die Herz -Lungenmaschine ermöglicht das Operieren im Zustand der Normo- (37°C) bzw. Hypothermie (28- 32°C). Um einen Herzstillstand zu erzielen wird das sogenannte Kardioplegiemanöver durchgeführt. Hierbei erfolgt die Infusion einer kaliumreichen kardioplegischen Lösung von der Aortenbasis aus. Die verengten Koronargefäße werden distal der stenosierten Engstelle eröffnet und das Bypassgefäß aufgenäht. Die Annäht des proximalen Bypassendes an die Aorta erfolgt nach kreisrunder Eröffnung der Aortenwand. Nach Kontrolle aller Anastomosen erfolgt der schichtweise Wundverschluss.

2.7. Antikoagulation und Kreislaufunterstützung

2.7.1. Clopidogrel:

Da implantierte Materialien, wie Stents eine Thrombogenität besitzen und es dadurch zum Wiederverschluss eines Gefäßes kommen kann, verwendet man verschiedene gerinnungshemmende Medikamente um diesen Vorgang zu verhindern [11]. Heute kommen neben ASS besonders Clopidogrel zum Einsatz. Clopidogrel gehört wie sein Vorgänger Ticlopidin zur Gruppe der Thienopyridinderivate [65]. Diese bewirken eine Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation durch irreversible Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors [125].

Nach oraler Gabe werden 80-90% im Gastrointestinaltrakt resorbiert [42]. Anschließend findet in der Leber die Biotransformation durch das CytochromP-450-3A4 System in seine

aktiven Metabolite statt [108]. Aufgrund der geringeren Anzahl von Nebenwirkungen ist Ticlopidin zunehmend von Clopidogrel verdrängt worden. In der sogenannten CLASSICS - Studie traten neben weniger Blutungen auch seltener Neutro- und Thrombozytopenien auf [4]. Bestätigt wurde die verminderte Neutropenierate in der CAPRIE -Studie [18]. Zusätzlich konnte in dieser Arbeit die Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS bei der Verhinderung von ischämischen Insulten, Myokardinfarkten und vaskulär bedingten Todesfällen gezeigt werden. In der CURE-Studie [129] wurden über 12000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST -Streckenveränderungen untersucht. In dieser doppelblinden Arbeit erhielt eine Patientengruppe die Kombination aus Clopidogrel und ASS. Die Vergleichsgruppe erhielt neben ASS ein Placebopräparat. Nach 12 Monaten trat der primäre Endpunkt, wie kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Apoplex unter der Kombinationstherapie mit einer Häufigkeit von 9,3% auf. In der Vergleichsgruppe lag die Ereignisrate bei 11,4%. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos von 20%. Auch bei Patienten mit ST-Streckenveränderungen konnte in einer doppelblinden placebo - kontrollierten Studie die Überlegenheit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Die COMMIT-Studie [20] zeigte sich eine Senkung der primären Endpunkte, wie Tod, Myokardinfarkt und Apoplex. Jedoch war die Rate an schweren zerebralen und nicht - zerebralen Blutungen etwas erhöht. In der CURE-Studie [129] war gar eine signifikant erhöhte Blutungsrate (3,7% vs. 2,7%) unter Clopidogrel feststellbar.

Auch für Patienten, die nach einem akuten Myokardinfarkt einer koronaren Angioplastie zugeführt wurden, konnte die Überlegenheit einer Kombinationstherapie nachgewiesen werden. In der sogenannten CREDO -Studie [115] erhielten die Patienten nach einer Herzkatheteruntersuchung entweder ASS und Clopidogrel oder ein Placebopräparat in Kombination mit Clopidogrel. Ergebnis war eine Reduktion des relativen Risikos für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall um 26,9%. Eine Einmalgabe von 300 - 600mg Plavix® führt nach zwei Stunden zur Hemmung der Plättchenaggregation, die ihr Maximum nach 6 Std. erreicht. Die Erhaltungsdosis beträgt 75mg pro Tag [94].

2.7.2. Tirofiban:

Zwei Patienten des vorliegenden Kollektivs erhielten nach der Herzkatheteruntersuchung Tirofiban (Aggrast[®]), anstelle von Clopidogrel. Hier kommt es durch Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors zur Hemmung der Fibrinanbindung und damit zu einer verminderten Thrombozytenaggregation [25].

2.7.3. Intraaortale Ballonpumpe:

Waren Patienten postoperativ mit Katecholaminen nur unzureichend stabilisierbar, kam es zusätzlich zum Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (=IABP). Ziel ist es mittels einer Gegenpulsation die myokardiale Perfusion zu erhöhen. Hierzu wird ein Katheter, an dessen Ende ein Ballon vorhanden ist über die Arteria femoralis eingebracht. Dieser sollte auf einer Höhe von 2cm unter der linken Arteria subclavia liegen. Mittels einer extrakorporalen Pumpe wird in der Diastole der Ballon mit Helium gefüllt, was eine Druckerhöhung in der Aorta ascendens und im Aortenbogen zur Folge hat. Die Perfusion der Koronargefäße und cerebraler Gefäße kann somit erhöht werden [8;84].

3. Material und Methoden:

In der vorliegenden retrospektiven Studie untersuchten wir die operativen und postoperativen Ergebnisse von Patienten, bei denen nach einer CABG-Operation innerhalb von 48 Stunden Zeichen eines Myokardinfarktes auftraten. Eingeschlossen wurden alle Patienten bei denen im Zeitraum von 01/1999 bis 07/2002 ein perioperativer Myokardinfarkt diagnostizierbar war.

3.1. Erfasste Parameter:

Aufnahme-, Operations- und Entlassungsdatum wurden bei allen Patienten erfasst, sowie bei verstorbenen Patienten das Sterbedatum

Weiter wurden das Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen, präoperative Medikamenteneinnahme und die kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas und familiäre Disposition erhoben.

Ebenso klärte man vorausgegangene Myokardinfarkte, Angina pectoris Beschwerden, Herzkatheteruntersuchungen und Bypass-Operationen anamnestisch ab. Aufgrund des erhobenen Risikoprofils wurden die Patienten nach den Kriterien der sogenannten EuroSCORE [90] eingeteilt.

Die Bestimmung der Ejektionsfraktion, Körperoberfläche, und Anzahl der stenosierten Koronargefäße erfolgte im Zusammenhang mit einer präoperativen Herzkatheteruntersuchung.

Im Rahmen der operativen Versorgung wurden Operations-, Bypass-, Aortenabklemm-, und Reperfusionzeit bestimmt. Eine genaue Auflistung der verwendeten Grafts und der versorgten Koronargefäße wurde zusammengestellt.

Weiter wurden der intraoperative Einsatz von EK, FFP und TK, so wie deren Substituti auf der Intensivstation erfasst. Die Auflistungen über die Verwendung einer IABP und die Anzahl der Beatmungs- bzw. Intensivtage erfolgten anhand der Überwachungsbögen der Intensivstation (= ITS).

Perioperative Myokardinfarktzeichen wurden durch CK-, CK-MB-Werte, EKG- und TEE-Veränderungen erfasst.

Im klinischen Verlauf wurden Komplikationen, wie intubationspflichtige respiratorische Insuffizienz, hämofiltrations- bzw. hämodialysepflichtiges Nierenversagen, Herzkreislaufstillstand und die Anzahl von Reoperationen dokumentiert.

3.2. Follow-up:

Anhand eines Fragebogens (s. 8.3.) wurde bei allen Patienten für 12 Monate nach der Bypassoperation eine Erhebung des Zustandes und des aktuellen Befindens durchgeführt. Es wurden erneut Ereignisse, wie Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte und Herzkatheteruntersuchungen, sowie kardial bedingte Klinikaufenthalte erfasst. Das aktuelle Befinden wurde mit dem vor der Bypassoperation verglichen. Für den Zeitraum von einem Jahr nach der Herzoperation wurde eine Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeiten angefertigt [71].

3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte anhand des Statistikprogramms SPSS für Windows® (Version 11.0, SPSS INC., Chicago Illinois, US A). Bei den Messgrößen sind der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Um die Mittelwerte unabhängiger Stichproben zu vergleichen wurde der Student -T-Test benutzt. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde in der vorliegenden Arbeit der Fischer -Exact-Test verwendet. Zum Vergleich von kategorischen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Unterschiede von 5% ($p < 0,05$) wurden als schwach signifikant eingestuft. Ein Signifikanzniveau von 1% ($p = 0,01$) entsprach einem signifikanten, ein Wert von 0,1% ($p < 0,001$) einem hochsignifikanten Ergebnis. Für die Beurteilung der Ergebnisse nach einem Jahr wurden die Überlebenszeiten beider Gruppen nach der Methode von Kaplan-Meier analysiert [71].

4. Ergebnisse:

4.1. Patientengruppen:

Im Zeitraum vom 01/1999 bis 07/2002 wurden 1575 Patienten einer Bypassoperationen an der Herzchirurgischen Klinik des Universitäts-Klinikums-Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München unterzogen. Bei 42 Patienten (=2,7%) traten postoperativ Zeichen einer akuten myokardialen Ischämie auf. 28 Patienten (Gruppe 1) erhielten sofort eine Herzkatheteruntersuchung der Herzkranzgefäße und wurden mit PTCA bzw. Stent versorgt. Die Vergleichsgruppe (Gruppe 2) wurde von 14 Patienten gebildet, bei denen keine interventionelle kardiologische Diagnostik und Therapie stattfand. Sie wurden entweder einer erneuten Bypassoperation unterzogen, oder erhielten zur Kreislaufstabilisierung Katecholamine, sowie gegebenenfalls zusätzlich eine intraaortale Ballonpumpe (IABP).

4.2. Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit perioperativem Myokardinfarkt in oben genannten Zeitraum. Anhand folgender Kriterien wurde die Diagnose einer myokardialen Perfusionsstörung gestellt. Hierzu zählten neben EKG-Veränderungen (insbesondere ST-Hebungen/ Q-Wellen), der Anstieg der CK - bzw. CK-MB-(> 80 U/l) Werte und ein Ergebnis für deren Quotienten größer als 8%, sowie Hypokinesiezeichen im TEE.

4.3. Patientendaten:

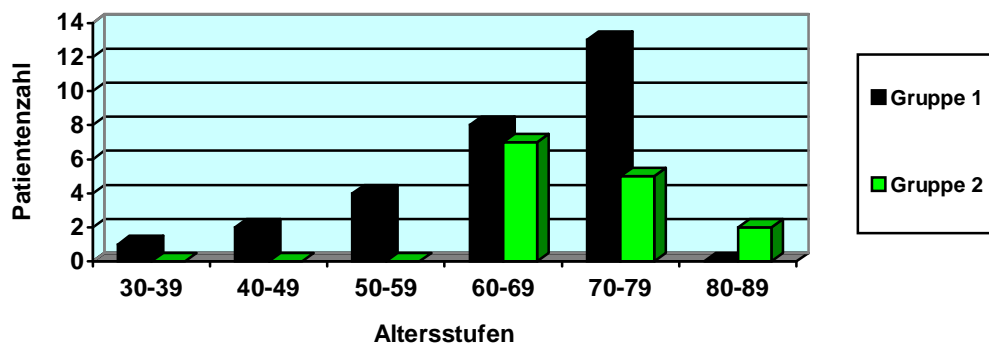
4.3.1. Patientencharakteristika:

An der Studie waren 30 Männer und 12 Frauen beteiligt. In der ersten Gruppe waren 19 Patienten männlich und 9 weiblich. In der Vergleichsgruppe war das Verhältnis 11 zu 3. (p= n.s.). *Abbildung 1.*



Das Durchschnittsalter lag bei $65,3 \pm 11,3$ Jahren in Gruppe 1 und bei $70,5 \pm 6,1$ Jahren in Gruppe 2 (p= n.s.).

Abbildung 2.



Der jüngste Patient war 38 Jahre, der älteste war 81 Jahre alt. Die mittlere Körperoberfläche betrug $1,9\text{m}^2 \pm 0,2$ in Gruppe 1 und $1,9\text{m}^2 \pm 0,1$ in der Vergleichsgruppe (p= n.s.).

4.3.2. Risikofaktoren:

Die Erhebung der Risikofaktoren erfolgte im Rahmen der Anamnese und körperlichen Untersuchung. Die prozentuale Verteilung der jeweiligen Risikofaktoren stellte sich folgendermaßen dar.

Abbildung 3a.

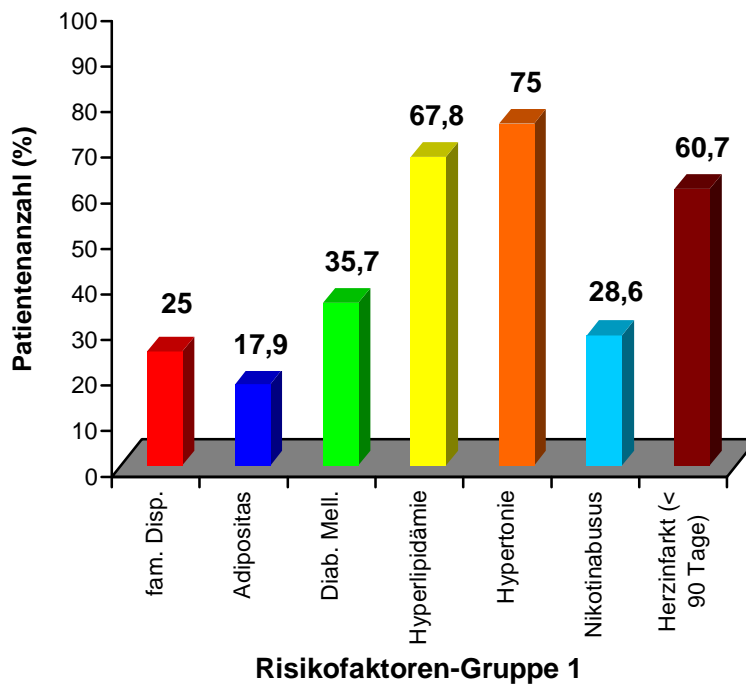
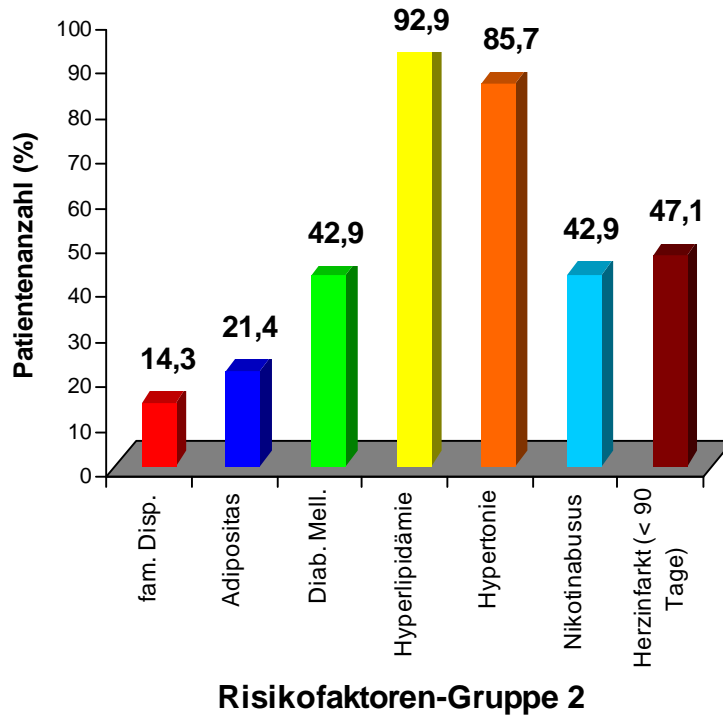


Abbildung 3b.



Der Vergleich der Risikofaktoren in beiden Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

4.3.3. Angina pectoris und Dyspnoe:

Die Einteilung von Angina pectoris Beschwerden und Dyspnoe erfolgte nach den CCS- und NYH -Kriterien. Folgende Tabelle führt das Auftreten von Symptomen bei Belastung und in Ruhe auf.

Tabelle 4.

	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert	
	Angina pectoris	Dyspnoe	Angina pectoris	Dyspnoe	Angina pectoris	Dyspnoe
Nein (%)	42,9	67,9	7,1	35,7	0,02	0,04
Ruhe (%)	25,0	3,6	21,4	7,1	n.s.	n.s.
Belastung (%)	32,1	28,6	71,4	57,2	0,02	0,04

In der zweiten Gruppe waren sowohl AP -Beschwerden (p=0,02), als auch Dyspnoe (p=0,04) bei Belastung häufiger zu verzeichnen.

4.3.4. EuroSCORE:

Zur Beurteilung der präoperativen Risikofaktoren wurde die EuroSCORE (Nashef et al.,1999) verwendet. Hierbei werden vordefinierte Risikofaktoren bewertet und nach Punkten gewichtet.

Tabelle 5a.

EuroSCORE	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Euro-Score (Pkt.)	5,4± 4,3	5,9± 2,7	n.s.
Weiblich (Pkt.)	0,3± 0,5	0,2± 0,4	n.s.
Älter als 60 Jahre (Pkt.)	2,0± 1,5	2,8± 1,2	n.s.
Lungenerkrankung (Pkt.)	0,1± 0,3	0,3± 0,5	n.s.
Arterielle Verschlusskrankheit (Pkt.)	0,4± 0,8	0,7± 1,0	n.s.
Neurologische Erkrankungen (Pkt.)	0,3± 0,7	0,1± 0,5	n.s.
Re- CABG (Pkt.)	0,4± 1,1	0,2± 0,8	n.s.
Präop. Kreatininwert> 2,0 mg/dl (Pkt.)	0,4± 0,8	0,0± 0,0	0,02
LV-Dysfunktion (Pkt.)	0,5± 1,1	0,4± 0,9	n.s.
Myokardinfarkt < 90 Tage (Pkt.)	0,7± 1,0	0,6± 0,9	n.s.
Weitere OP-Proceduren neben CABG, z.B. Klappenersatz (Pkt.)	0,3± 0,7	0,6± 0,9	n.s.

Nach den Definitionskriterien der EuroSCORE konnten 10 Patienten der Gruppe 1 und ein Patient der Gruppe 2 der „niedrig-Risiko-Gruppe“ zugeteilt werden. Sechs Patienten der ersten Gruppe fielen in die Kategorie des „mittleren-Risikos“. In der Vergleichsgruppe waren es fünf Patienten. Die Einstufung in die „hoch-Risiko-Gruppe“ wurde für 12 Patienten der ersten Gruppe und für acht Patienten der zweiten Gruppe durchgeführt

Tabelle 5b.

Risikoklassen	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
	Anzahl/ %	Anzahl/ %	
niedrig-Risiko (1-2)	10/ 35,7%	1/ 7,1%	0,02
mittleres-Risiko (3-5)	6/ 21,4%	5/ 35,7%	n.s.
hoch-Risiko (≥ 6)	12/ 42,9%	8/ 57,1%	n.s.

4.3.5. Präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF):

Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug $55,9 \pm 18,6\%$ in der ersten Gruppe, in der Vergleichsgruppe $59,8 \pm 15,0\%$. Es hatten 53,6% vs. 64,3% der Patienten eine normale EF.

Tabelle 6.

LVEF	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
< 30%	5	17,86	1	7,14	n.s.
31- 54%	8	28,57	4	28,57	n.s.
> 55%	15	53,57	9	64,29	n.s.

4.3.6. Anzahl der betroffenen Gefäße:

Mittels Koronarangiographie wurde die Anzahl der stenosierten Gefäße bestimmt. Bei Patienten, die nach perioperativem Myokardinfarkt mittels Herzkatheter versorgt wurden lagen bei 7,1% eine Eingefäßerkrankung, bei 10,7% eine Zweigefäßerkrankung und bei 82,1% eine Dreigefäßerkrankung vor. In der Vergleichsgruppe hatten 14,3 % der Patienten ein stenosiertes Gefäß, 7,1% hatten zwei verengte Gefäße und bei 78,6% lag eine Beteiligung von drei Koronargefäßen vor. Diese Unterschiede waren nicht signifikant

4.3.7. Stenosierte Gefäße in der präoperativen Herzkatheteruntersuchung:

In der präoperativen Herzkatheteruntersuchung stellten sich folgende Gefäße als stenotisch verändert dar. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 7.

Stenosierte Gefäße	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl	%	Anzahl	%
HS	1	3,6	0	0,0
HS + LAD	1	3,6	0	0,0
HS + LAD + RCX	1	3,6	1	7,1
HS + LAD + RCA	4	14,3	0	0,0
HS + RCX + RCA	2	7,1	0	0,0
LAD	1	3,6	1	7,1
LAD + RCX	1	3,6	1	7,1
LAD + RCX + RCA	16	57,1	10	71,4
LAD + RCA	1	3,6	0	0,0
RCA	0	0,0	1	7,1

HS: Hauptstamm

LAD/ RIVA: left anterior descending/ Ramus interventricularis anterior

RCA: rechte Koronararterie

RCX: Ramus ciricumflexus

4.4. Operatives Vorgehen:

4.4.1. Dringlichkeit:

71,4% der Eingriffe wurden in der ersten Gruppe elektiv durchgeführt, in der Vergleichsgruppe waren es 64,3% ($p= n.s.$). 17,9% vs. 14,3% der Operationen waren dringlich ($p= n.s.$) und 10,7% vs. 21,4% ($p= n.s.$) mussten notfallmäßig durchgeführt werden.

4.4.2. Operationsmethode:

Bei vier Patienten (= 14,3%) aus der ersten Gruppe und einem Patienten (= 7,1%) aus der zweiten Gruppe fand die Operation nach der sogenannten OPCAB-Methode (off-pump-coronary artery bypass) statt. Hier erfolgte die chirurgische Revaskularisierung am schlagenden Herzen.

Bei Anwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wurden zur Kardioplegie die Methoden nach Bretschneider und Buckberg [13] angewendet. In der vorliegenden Arbeit erhielten 18 Patienten (= 64,3%) der ersten Gruppe und drei Patienten (= 21,4%) der Vergleichsgruppe eine Blutkardioplegie nach Buckberg. Die Kardioplegie nach Bretschneider wurde bei 6 Patienten der ersten Gruppe (= 21,4%) und bei 10 Patienten der zweiten Gruppe (= 71,4 %) angewandt. Die mittlere minimale Temperatur lag bei $29,8 \pm 3,1$ vs. $30,8 \pm 2,5$ Grad Celsius ($p = n.s.$).

4.4.3. Operationsprozeduren:

Die folgende Auflistung stellte die jeweilige Anzahl der einzelnen Operationen in den beiden Gruppen dar. Als Bypassgefäße wurden Arterien, insbesondere die Aa. thoracicae interna und die A. radialis, sowie die Vena saphena magna verwendet.

Tabelle 8.

Operationsprozedur	Gruppe 1	Gruppe 2
-- ACVB 1-fach	1	1
-- ITA- Bypass	3	1
-- ITA- Bypass + AKE	0	2
-- ACVB 2 -fach	2	0
-- ITA+ ACVB 1- fach	1	3
-- ITA+ ACVB 1- fach + AKE	0	1
-- ACVB 2-fach + MKE	0	1
-- ITA+ ACVB 1- fach + MKE	2	0
-- ACVB 3 -fach	1	0
-- ITA+ ACVB 2- fach	7	3
-- ITA+ ACVB 2- fach + MKE	2	0
-- ITA+ ACVB 3- fach	3	2
-- ITA+ ACVB 4- fach	1	0
-- RITA+ LITA+ ACVB 1- fach	4	0
-- RITA+ LITA+ ACVB 3- fach	1	0

- ACVB= aorto-koronarer Venenbypass
- ITA= Art. thoracica interna
- RITA= rechte Art. thoracica interna
- LITA= linke Art. thoracica interna
- AKE= Aortenklappenersatz; MKE= Mitralklappenersatz

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Operationsprozeduren.

Der Einsatz der verwendeten Grafts stellte sich folgendermaßen dar.

Tabelle 9.

Graft	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	Summe	Mittelwert	Summe	Mittelwert	
LITA	24	0,9± 0,4	11	0,8± 0,4	n.s.
RITA	5	0,2± 0,4	1	0,1± 0,3	n.s.
Art. radialis	7	0,3± 0,5	3	0,2± 0,6	n.s.
Oberschenkelvene	20	0,7± 0,8	5	0,4± 0,6	n.s.
Unterschenkelvene	22	0,8± 0,8	11	0,8± 1,0	n.s.

Insgesamt wurden in der ersten Gruppe 78 Bypässe, d.h. 2,79 pro Patient verwendet, in der Vergleichsgruppe waren es 31, d.h. 2,21 pro Patient (p= n.s.).

Folgende Herzkranzgefäße wurden mit Bypässen versorgt.

Tabelle 10.

Zielgefäß	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	Summe	Mittelwert	Summe	Mittelwert	
LAD	29	1,0± 0,3	13	0,9± 0,3	n.s.
RCX	17	0,6± 0,5	4	0,3± 0,5	0,05
RCA	16	0,6± 0,5	5	0,4± 0,5	n.s.
R. diagonalis	8	0,3± 0,5	3	0,2± 0,4	n.s.
R. marginalis	6	0,2± 0,4	5	0,4± 0,5	n.s.

4.4.4. Operationsdaten:

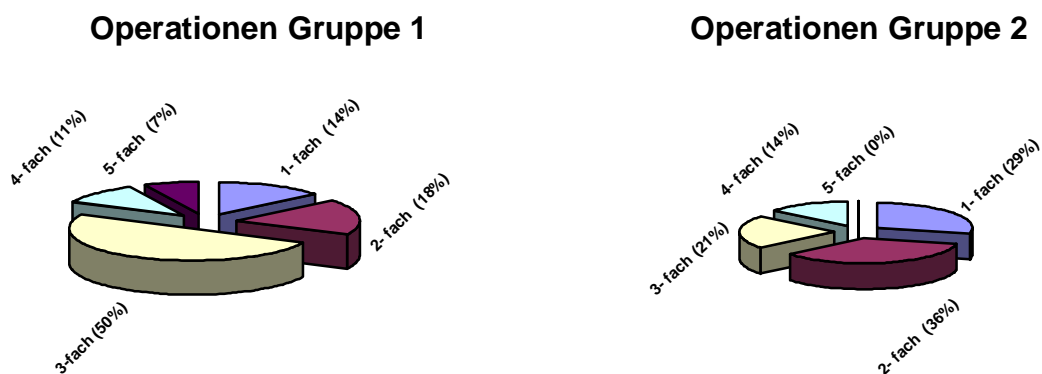
Der Vergleich von Operationsdauer, Bypasszeit, Aortenabklemmzeit und Reperfusionzeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Tabelle 11 stellt eine Zusammenfassung der operativen Daten dar.

Tabelle 11.

Operationsdaten	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
OP- Dauer (min)	302,0± 78,5	323,1± 144,3	n.s.
Bypass- Zeit (min)	150,3± 47,7	149,5± 84,2	n.s.
Aortenabklemm- Zeit (min)	92,0± 26,7	99,1± 58,2	n.s.
Reperfusion- Zeit (min)	43,4± 15,9	39,78± 30,7	n.s.
ITA- Bypass	1,0± 0,6	0,9± 0,4	n.s.
-- keiner (%)	14,3	14,3	n.s.
-- einer (%)	67,9	85,7	n.s.
-- zwei (%)	17,9	0,0	0,02

Keine signifikanten Unterschiede waren bei Patienten ohne bzw. mit Verwendung einer Arteria thoracica interna zu erkennen. Die Nutzung beider Aa. thoracicae internae zur Revaskularisation war jedoch in der ersten Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe schwach signifikant erhöht ($p=0,02$). Die Anzahl der Bypassgefäße pro Patient zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($2,8 \pm 1,1$ vs. $2,2 \pm 1,1$; $p= n.s.$). Folgende Diagramme stellen die prozentuale Verteilung der jeweiligen Bypassoperationen dar.

Abbildung 4.



Der intraoperative Einsatz von Erythrozytenkonzentraten (=EK), fresh-frozen Plasma (=FFP) und Thrombozytenkonzentraten (=TK) war in beiden Gruppen nahezu gleich.

Tabelle 12.

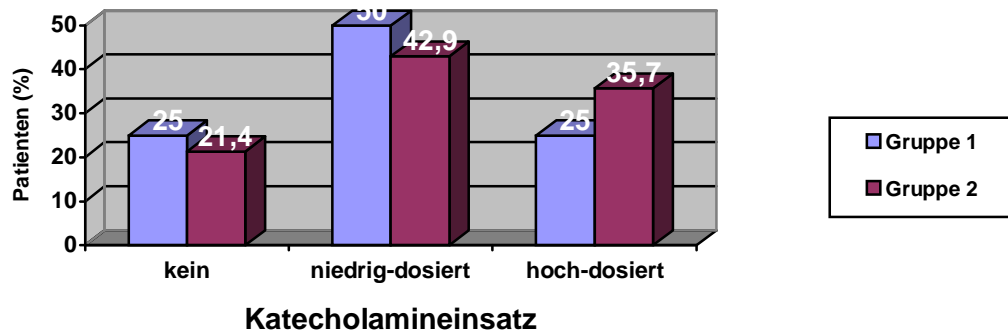
Substitution von Blutprodukten	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
-- EK	$3,6 \pm 3,4$	$3,4 \pm 2,8$	n.s.
-- FFP	$2,4 \pm 3,2$	$2,4 \pm 2,7$	n.s.
-- TK	$0,5 \pm 0,8$	$0,4 \pm 0,8$	n.s.

4.5. Postoperativer Verlauf:

4.5.1. Verlauf auf Intensivstation (ITS):

Nach der koronaren Bypassoperation wurden die Patienten unmittelbar auf die Intensivstation (ITS) zur weiteren Überwachung verlegt. Zur Kreislaufunterstützung erhielten sie je nach Bedarf Katecholamine. Der Einsatz in den beiden Gruppen stellte sich folgendermaßen dar.

Abbildung 5.



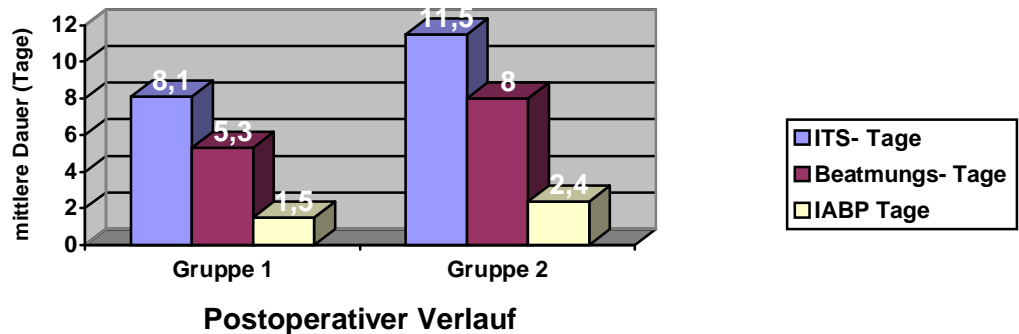
In beiden Gruppen war die Anzahl der Patienten „ohne Einsatz von Katecholaminen“ nahezu gleich ($p = \text{n.s.}$). Die Patienten, die „niedrig-dosierte Katecholamine“ benötigten, war in der ersten Gruppe, etwas höher ($p = \text{n.s.}$). In der Vergleichsgruppe war dagegen die Zahl der Patienten, die zur Stabilisierung „hoch-dosierte Katecholamine“ benötigten erhöht ($p = \text{n.s.}$).

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Anzahl der Intensivtage (Tage, die die Patienten auf der Intensivstation verbrachten), der Beatmungstage und im Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (=IABP).

Tabelle 13.

Postoperative Daten	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
IABP (%)	21,4	35,7	n.s.
IABP- Tage	0,9± 1,9	1,9± 2,7	n.s.
Tage auf der ITS	8,1± 7,5	11,5± 9,3	n.s.
Beatmungsdauer (Tage)	5,3± 6,9	8,0± 7,6	n.s.

Abbildung 6.



Die postoperative Drainagenmenge setzte sich aus der Summe aller liegenden Drainagen zusammen. Hierzu zählten neben den Thoraxdrainagen auch etwaige Drainagen an den Operationsgebieten an Beinen bzw. Armen.

Tabelle 14.

Drainagenwerte/ Blutprodukte	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Drainagenmenge ges. (ml)	1889,0± 1256,6	1491,8± 1015,7	n.s.
Drainagen-Entfernung nach: (Dauer in Std.)	56,4± 26,3	66,6± 54,2	n.s.
Substitution von:			
-- EK	4,5± 4,6	5,6± 3,7	n.s.
-- FFP	2,5± 3,8	8,1± 9,5	0,048
-- TK	0,3± 0,7	1,6± 3,5	n.s.

Der Flüssigkeitsverlust über die Drainagen war in der ersten Gruppe tendenziell höher. Die durchschnittliche Liegezeit der Drainagen war jedoch gegenüber der Vergleichsgruppe niedriger, wobei sich beide Größen nicht signifikant voneinander unterschieden. Bei der Substitution von Blutprodukten war lediglich die Zahl der benötigten FFP in der zweiten Gruppe höher ($p < 0,05$).

Der Vergleich des maximalen CK -Wertes zeigte eine schwach signifikante Erhöhung in Gruppe zwei gegenüber Gruppe eins ($p < 0,05$). Auch war der CK-MB-Wert in der zweiten Gruppe gegenüber der ersten Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,01$).

Tabelle 15.

CK-Werte	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
CK-max.	611,5± 316,7	1817,6± 2051,2	0,047
CK-MB-max.	56,8± 30,9	113,0± 68,8	0,01

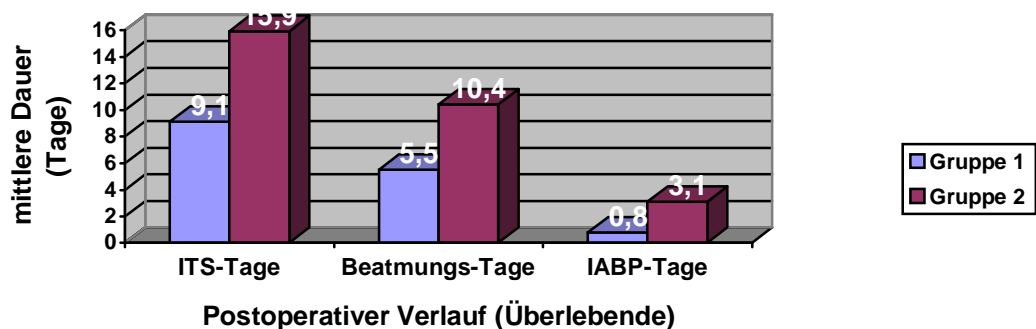
Zum genaueren Vergleich der beiden Gruppen wurden in der folgenden Tabelle die überlebenden Patienten miteinander verglichen.

Tabelle 16.

Überlebende	Gruppe 1 (n= 20)	Gruppe 2 (n= 7)	p-Wert
postoperativer Kreislaufstatus:			
- stabil ohne Katecholamine (n/ %)	7/ 35,0	2/ 28,6	n.s.
- stabil mit niedrig- dosierten Katecholaminen (n/ %)	10/ 50,0	1/ 14,3	n.s.
- stabil mit hoch- dosierten Katecholaminen (n/ %)	3/ 15,0	4/ 57,1	0,03
Patienten mit IABP- Einsatz (n/ %)	3/ 15,0	4/ 57,1	0,03
Substitution auf der ITS von:			
-- EK	3,4± 3,7	5,0± 5,1	n.s.
-- FFP	1,5± 2,3	2,0± 3,0	n.s.
-- TK	0,1± 0,2	0,7± 1,5	n.s.
Reintubation (n/ %)	5/ 25,0	0	n.s.
Reanimation (n/ %)	3/ 15,0	0	n.s.
Rhythmusstörungen (n/ %)	9/ 45,0	3/ 42,9	n.s.
Re-Operation (n/ %)	3/ 15,0	3/ 42,9	n.s.
Hämofiltration/ - dialyse (n/ %)	7/ 35,0	4/ 57,1	n.s.
Hämofiltration/ - dialyse (Tage)	3,9± 3,9	4,9± 7,3	n.s.
Drainagemenge ges. (ml)	1671,7± 1253,2	1767,1± 1168,6	n.s.
Drainagen-Entfernung nach: (Dauer in Std.)	55,3± 25,5	81,0± 67,2	n.s.
CKmax. (U/l)	626,50± 330,71	978,86± 821,70	n.s.
CK-MB max. (U/l)	49,84± 26,04	86,36± 72,93	n.s.

Die Mittelwerte der Tage auf der ITS, Beatmungstage und der Tage des Einsatzes einer IABP für die überlebenden Patienten stellte sich folgendermaßen dar.

Abbildung 7.

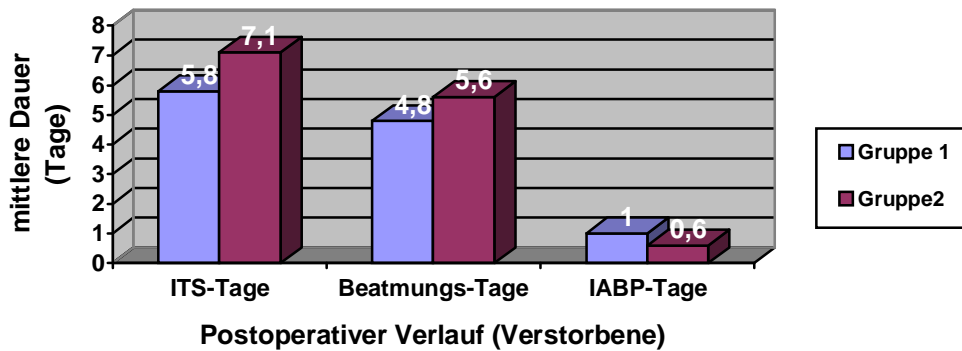


Der Einsatz einer IABP und die Verwendung „hoch-dosierter“ Katecholamine waren in der zweiten Gruppe schwach signifikant erhöht ($p=0,03$). Auch waren die Patienten dieser Gruppe tendenziell länger auf der Intensivstation und länger beatmungspflichtig. Bei den

weiteren Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die Mittelwerte der Tage auf der ITS, der Beatmungstage und der Tage des Einsatzes einer IABP für die verstorbenen Patienten stellte sich folgendermaßen dar (p= n.s.).

Abbildung 8.



Die niedrigeren Werte für die Tage auf der Intensivstation, an der Beatmungsmaschine oder dem Einsatz der IABP für diese Patienten läßt sich durch das frühzeitige Versterben erklären. Für dieses Kollektiv zeigte sich jedoch deutlich, dass neben einer erhöhten Anzahl von Reintubationen und Reoperationen auch ein vermehrter Einsatz von Blutersatzprodukten, wie EK (p= n.s.), FFP (p= 0,04) und TK (p= n.s.) notwendig war.

4.5.2. Postoperative Herzkatheteruntersuchung:

Die Patienten der ersten Gruppe wurden nach der Diagnose eines perioperativen Myokardinfarktes einer erneuten Herzkatheteruntersuchung zugeführt. Die postoperative Katheteruntersuchung wurde im Mittel $2,00 \pm 2,19$ Tage nach der CABG-Operation durchgeführt. Folgende Tabelle stellt eine Zusammenfassung der Infarktzeichen dar.

Tabelle 17.

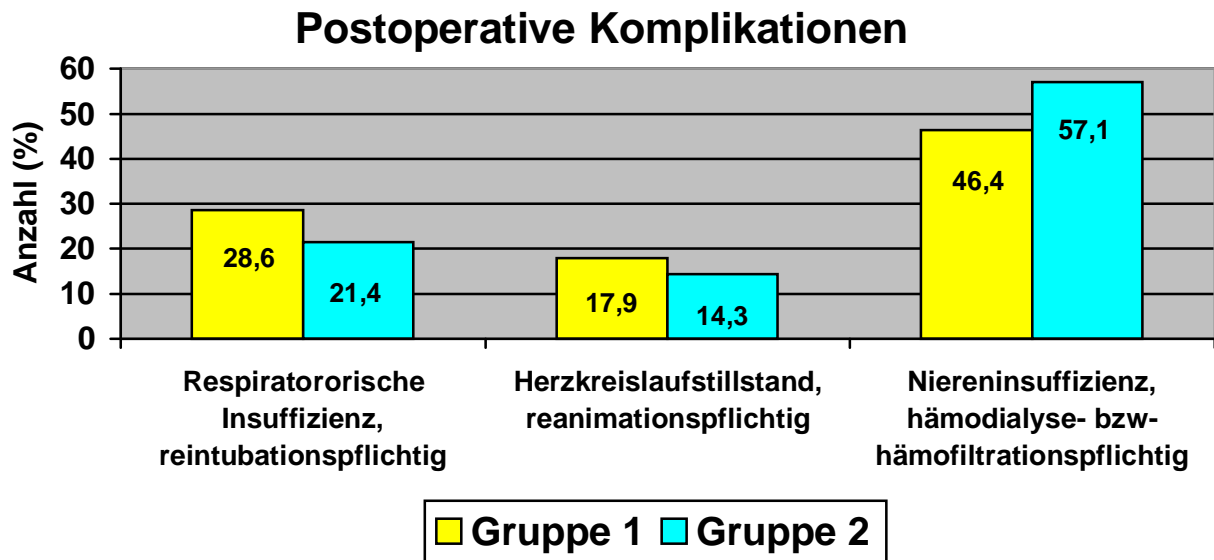
Postoperative Herzkatheteruntersuchung	Gruppe 1
Tage nach CABG-OP	2,00± 2,19
Körperoberfläche (m²)	1,85± 0,17
Grund für postoperativen HK (%):	
-- Myokardmarkeranstieg	28,6
-- EKG- Veränderungen	21,4
-- TEE- Veränderungen	3,6
-- Marker+ EKG- Veränderungen	21,4
-- EKG+ TEE- Veränderungen	3,6
-- Marker+ TEE- Veränderungen	7,1
-- alle	14,3

Die Patienten wurden mit PTCA bzw. Stent an den Koronar- bzw. Bypassgefäßen versorgt. Bei 26, der insgesamt 28 mit Herzkatheter versorgten Patienten wurde zur Hemmung der Thrombozytenaggregation Clopidogrel (Plavix[®]) gegeben. Eine Dosis von 300mg des Medikamentes wurde unmittelbar gegeben und für die folgenden vier Wochen wurden 75mg täglich verabreicht. Zwei Patienten erhielten zur Gerinnungshemmung Tirofiban (= Aggrastat[®]). Bei 19 Patienten lag ein Verschuß des nativen Koronargefäßes, bei sieben Patienten lag eine Stenose von Bypassgefäßen vor und bei zwei Probanden waren Stenosen in beiden Gefäßabschnitten zu verzeichnen.

4.5.3. Postoperative Komplikationen:

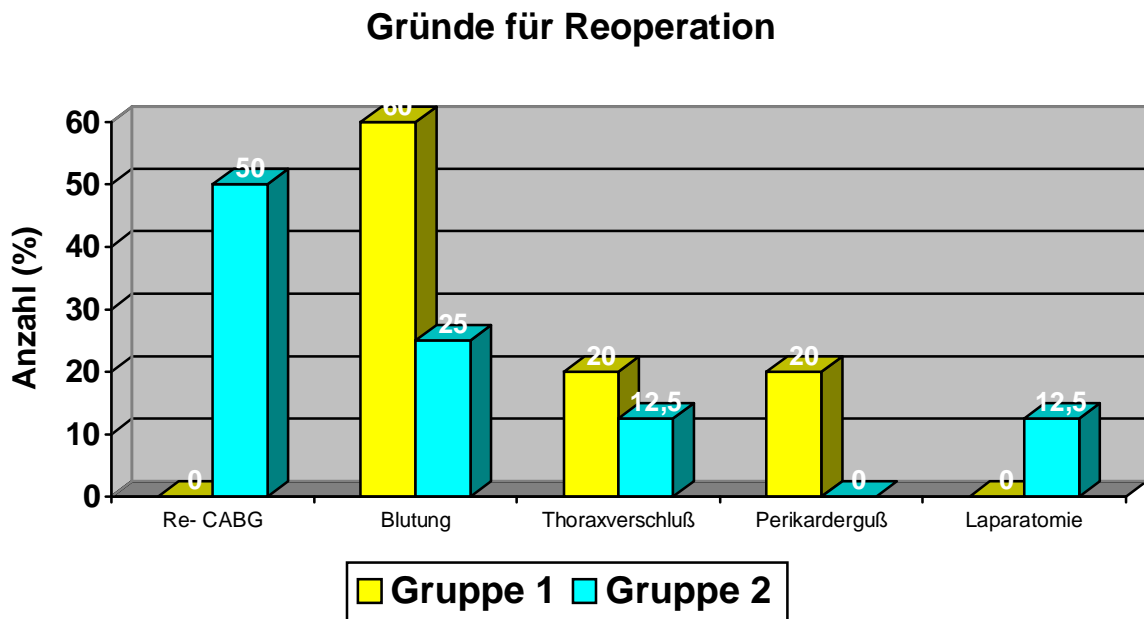
Der postoperative Verlauf auf der ITS und anschließend auf der Normalstation zeigte keine signifikanten Unterschiede bei Komplikationen wie respiratorischer Insuffizienz, reanimationspflichtigem Herz-Kreislaufstillstand und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

Abbildung 9.



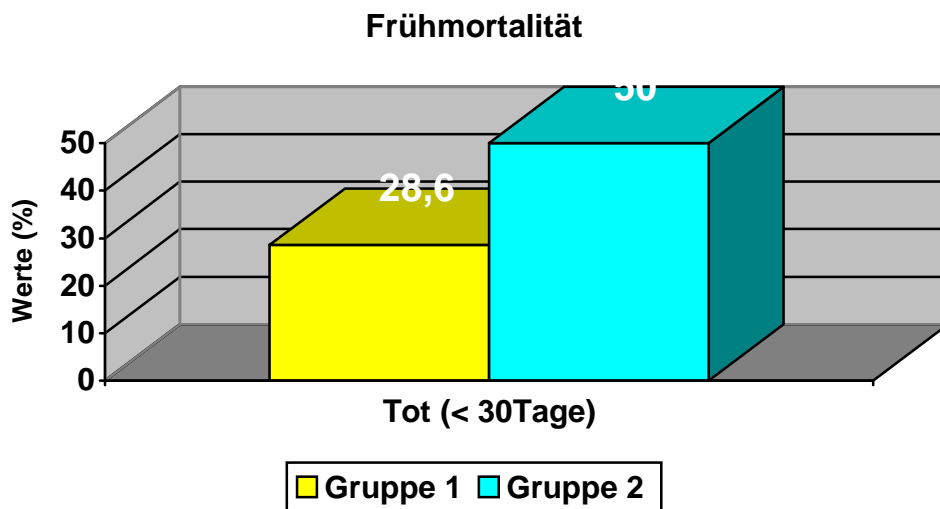
Die Anzahl der Reoperationen war in der Vergleichsgruppe signifikant erhöht ($p < 0,01$). Hier musste bei 57,1% der Patienten ein erneuter operativer Eingriff durchgeführt werden. In der ersten Gruppe fand in 17,9% der Fälle eine erneute Operation statt. Hier war bei drei Patienten ein erhöhter Blutverlust für die Reoperation die Ursache. In Gruppe 2 mussten 50% der operativen Reinterventionen als erneute Bypassoperation durchgeführt werden. Abbildung 10 stellt eine graphische Zusammenstellung der Gründe für einen erneuten operativen Eingriff dar.

Abbildung 10.



Die Frühmortalität, d.h. innerhalb von 30 Tagen nach Bypassoperation war in der zweiten Gruppe mit 50,0% gegenüber 28,6% in der ersten Gruppe erhöht ($p= n.s.$). In 60% bzw. 75% der Fälle lag eine kardiale Todesursache vor ($p= n.s.$).

Abbildung 11.



Im Folgenden ist die Frühmortalität für beiden Gruppen nach dem Ausschluss der Patienten mit kombinierten herzchirurgischen Operationen, d.h. mit Koronar- und Klappenersatz-eingriffen dargestellt. In der ersten Gruppe erhielten vier Patienten neben einer Bypassoperation einen Mitralklappenersatz (= MKE). In der zweiten Gruppe wurde bei drei Patienten ein AKE (= Aortenklappenersatz) und bei einem ein MKE durchgeführt. Die Mortalität dieser Patienten lag in Gruppe 1 bei 50%, in Gruppe 2 bei 100% (p= n.s.).

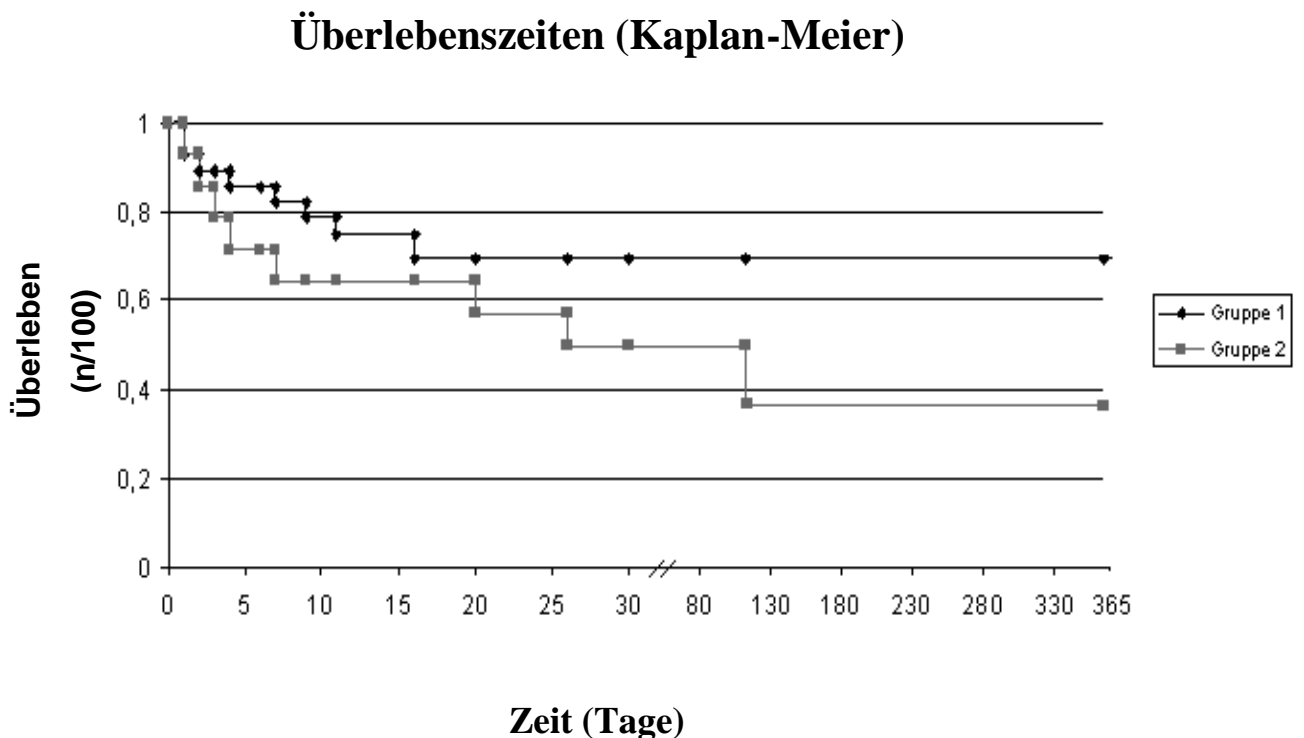
Tabelle 18.

Mortalität ohne Klappen- Pat.	Gruppe 1 (n=24)	Gruppe 2 (n=10)	p-Wert
Lebend:	18	7	n.s.
Tote:	6	3	n.s.
Mortalität:	25,0 %	33,3 %	n.s.

4.6. 1-Jahres-Follow-up:

Für die Zeitspanne von 12 Monaten nach dem herzchirurgischen Eingriff wurden Follow-up-Daten erhoben. Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier [71]. Ein Jahr nach der Operation lebten 68% der Patienten, die mittel postoperativer Herzkatheteruntersuchung versorgt wurden. In der Vergleichsgruppe waren nach einem Jahr 38,5% der Patienten am Leben ($p = n.s.$).

Abbildung 12.



Nach einem Jahr waren drei Patienten aus der ersten Gruppe für die Bestimmung des momentanen Zustandes nicht zu erreichen. In der Vergleichsgruppe war ein Patient nicht kontaktierbar. Tendenziell mehr Patienten der ersten Gruppe schätzen ihr aktuelles Befinden besser ein, als vor der Bypassoperation ($p = n.s.$).

Der Vergleich der Patienten, bei denen erneute Herzrhythmusstörungen bzw. ein erneuter Myokardinfarkt auftraten sowie eine erneute Klinikeinweisung notwendig war, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Anzahl der Patienten, die sich

innerhalb des ersten Jahres einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen mussten, war in der zweiten Gruppe größer (60% vs. 29,4%, $p = \text{n.s.}$).

Tabelle 19 stellt eine Zusammenfassung der Follow-up-Daten für das erste Jahr nach dem operativen Eingriff dar. Die Erhebung erfolgte anhand eines Fragebogens (vgl. 8.3.).

Tabelle 19.

1-Jahres-Follow-up	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Anzahl lebende Pat. (n/ %)	17/ 25	5/ 13	n.s.
aktuelles Befinde (n/ %):			
-- gleich	8/ 47,1	1/ 20,0	n.s.
-- besser	8/ 47,1	2/ 40,0	n.s.
-- schlechter	1/ 5,8	2/ 40,0	0,05
NYHA (n/ %):			
-- I	8/ 47,1	2/ 40,0	n.s.
-- II	9/ 52,9	3/ 60,0	n.s.
-- III	0/ 0,0	0/ 0,0	n.s.
-- IV	0/ 0,0	0/ 0,0	n.s.
Herzrhythmusstörung (n/ %)	3/ 17,6	1/ 20,0	n.s.
Myokardinfarkt (n/ %)	0/ 0,0	1/ 20,0	n.s.
erneute Klinikeiweisung (n/ %)	1/ 5,9	1/ 20,0	n.s.
erneute Herzoperatio (n/ %)	0/ 0,0	0/ 0,0	n.s.
erneute Herzkatheter-US (n/ %):	5/ 29,4	3/ 60,0	n.s.
-- ja, ohne Konsequenz	3/ 17,6	2/ 40,0	n.s.
-- ja, PTC	1/ 5,9	0/ 0,0	n.s.
-- ja, Stent	1/ 5,9	1/ 20,0	n.s.

4.7. Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives „Outcome“:

Der Zusammenhang mit dem Vorhandensein von präoperativen Risikofaktoren und der postoperativen Überlebensrate ist in den folgenden Tabellen aufgelistet.

In der ersten Gruppe waren ein weibliches Geschlecht, das präoperative Auftreten eines Infarktes, eine niedrige LVEF und die erhöhte Dringlichkeit der Bypassoperation mit steigenden Letalitätszahlen verbunden.

Tabelle 20.

Präoperative Risiken für Tod	Gruppe 1 (n=8)	Gruppe 2 (n=7)	p-Wert
	Anz./ %	Anz./ %	
Weiblich:	5/ 62,5	1/ 14,3	n.s.
Alter > 65 Jahre:	5/ 62,5	7/ 100,0	n.s.
> 70 Jahre:	5/ 62,5	5/ 71,4	n.s.
Diabetes mellitus:	3/ 37,5	4/ 57,1	n.s.
Hyperlipidämi	6/ 75,0	6/ 85,7	n.s.
Infarkt:	6/ 75,0	4/ 57,1	n.s.
linksventrikuläre EF:			
< 30 %	2/ 25,0	0	n.s.
31- 54 %	4/ 50,0	2/ 28,6	n.s.
> 55 %	2/ 25,5	5/ 71,4	n.s.
Anzahl der erkr. Gefäße (GEK):			
1 GEK	1/ 12,5	1/ 14,3	n.s.
2 GEK	1/12,5	0	n.s.
3 GEK	7/75,0	6/ 85,7	n.s.
OP-Dringlichkeit:			
- elektiv	4/ 50,0	5/ 71,4	n.s.
- dringlich	2/ 25,0	1/ 14,3	n.s.
- notfall	2/ 25,0	1/ 14,3	n.s.

In der Vergleichsgruppe stellten besonders ein höheres Alter (besonders > 70 Jahre) und Diabetes mellitus Risikofaktoren für eine steigende postoperative Mortalität dar. Auch hatten Patienten mit Mehrfachgefäßerkrankungen eine höhere Sterblichkeitsrate.

Ein Zusammenhang zwischen präoperativen Risikofaktoren und erhöhter postoperativer Mortalität wurde für beide Gruppen durch die Bestimmung der Odds-Ratio untersucht

Tabelle 21.

Odds-Ratio (beide Gruppen) für Frühmortalität			
	OR	95%- Konfidenzintervall	
Geschlecht (m)	0,43	0,11	1,70
Alter > 65 Jahre	2,00	0,45	8,94
Alter > 70 Jahre	3,40	0,90	12,83
Diabetes mell.	1,75	0,48	6,37
Hyperlipidämie	1,40	0,30	6,47
Rauchen	1,33	0,36	4,93
Infarkt	1,60	0,43	6,00
EF < 55	1,94	0,54	7,00
EF > 55	0,52	0,14	1,85
1 GEK	1,92	0,24	15,26
2 GEK	0,57	0,05	6,04
3 GEK	0,91	0,18	4,48
OP-Dringlichkeit:			
-- elektiv	0,53	0,14	2,01
-- dringlich	1,44	0,28	7,50
-- notfall	2,00	0,35	11,44

Das Risiko für eine erhöhte postoperative Mortalität zeigte sich besonders für folgende präoperative Einflussgrößen. Dies waren ein erhöhtes Alter (insbesondere älter als 70 Jahre), Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie, Rauchen und ein präoperatives Infarktereignis. Weiter hinzuzuzählen sind eine niedrige EF, unter 55% sowie eine erhöhte Dringlichkeit des operativen Eingriffs. Ein Zusammenhang zwischen der größeren Anzahl von stenosierten Gefäßen und erhöhter Frühmortalität konnte für beide Gruppen nicht gezeigt werden.

5. Diskussion:

5.1. Häufigkeit des perioperativen Myokardinfarktes:

Die koronare Bypasschirurgie hat sich seit Ende der 60'er Jahre zu einer erfolgreichen therapeutischen Behandlungsmethode der koronaren Herzkrankheit entwickelt.

Besonders für Patienten mit Mehrfachgefäßerkrankungen stellt sie die Methode der Wahl zur Revaskularisierung von stenosierten Koronargefäßen dar. Der Verbesserung von Operations- und Anästhesietechniken in den letzten Jahren ist es zu verdanken, dass heute zunehmend mehr Patienten mit höherem Risikoprofil (hohes Alter, multimorbide Patienten, Kombinationseingriffe, niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion) einer Bypassoperation zu geführt werden können.

Zu den Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen zählen neben Blutungen und Wundinfektionen, das Auftreten eines ischämischen Ereignisses, im Sinne eines perioperativen Myokardinfarktes (PMI). In der Literatur ist dieser mit einer Häufigkeit von 2,6- 8,1% beschrieben [63;92;121].

In der Arbeit von Jarvinen et al.[63] zeigte sich bei 199 Patienten eine PMI -Rate von 6,5%. Die Unterteilung nach dem Alter der Patienten stellte für die Gruppe über 60 Jahren eine Infarkthäufigkeit von 30% dar. In der Studie von O'Keefe et al.[92] lag die Rate bei 6,5% für Patienten, die älter als 70 Jahre waren. Etwas höhere Werte wurden von Hamm et al.[52] 1994 veröffentlicht. In der sogenannten German Angioplasty Bypass Surger Investigation (GABI) untersuchte man 359 Patienten mit Mehrfachgefäßerkrankungen. Die Revaskularisierung erfolgte bei 182 mittels PTCA und bei 177 mit einer Bypassoperation. Bei 8,1% der operativ versorgten Patienten kam es zum Auftreten eines postoperativen Myokardinfarktes. Quaini et al.[97] berichten 1995 über eine Infarktrate von 5,4%. Bei Patienten die notfallmäßig operiert wurden lag diese bei 33,3%. In einer aktuellen Studie von Thielmann et al.[121] zeigte sich 2004 bei 55 von 2078 Patienten nach Bypassoperation ein PMI. Dies entspricht einem Wert von 2,6%.

In der vorliegenden Studie lag die Rate des perioperativen Myokardinfarktes bei 2,7% und korreliert somit mit den Ergebnissen anderer Arbeiten.

5.2. Letalität nach perioperativen Myokardinfarkt

Einige Studien beschäftigen sich mit der Mortalität nach Bypassoperationen. Bei der Bestimmung der Frühmortalität, d.h. innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff, bzw. während des Krankenhausaufenthaltes sind Werte von 2,5- 9% beschrieben [23;52;62;92]. Jedoch nur wenige Arbeiten beschäftigten sich mit der Mortalität von Patienten, bei denen unmittelbar postoperativ ein akuter Myokardinfarkt auftrat. Das erneute Auftreten eines ischämischen Ereignisses, besonders innerhalb der 48 Stunden nach einem herzchirurgischen Eingriff ist mit erhöhten Komplikations- und Reinterventionsraten verbunden.

1995 untersuchten Quaini et al.[97] 514 Patienten, von denen 28 (=5,4%) einen perioperativen Infarkt entwickelten. Drei Patienten dieser Gruppe verstarben, was einer Letalität von 10,7% entspricht. Deutliche Unterschiede bei der Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen sind von Hacker et al.[51] 1980 beschrieben worden. Patienten mit PMI hatten mit 25,5% eine wesentlich höhere Sterblichkeitsrate als Patienten ohne PMI mit 2,3%.

1984 berichten Engblom et al.[34] über 441 Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen. 2,9% aller Probanden hatten postoperativ einen Infarkt, der in 46% der Fälle letal war.

Welchen Einfluß ein akutes ischämisches Ereignis, nach herzchirurgischen Eingriffen auf das „Outcome“ hat, zeigten Hertz et al.[54;55]. Sie untersuchten Patienten mit präoperativem Infarktereignis und teilten sie, in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Infarkt und Operation in drei Gruppen ein. Die Mortalität war für Patienten mit präoperativem Infarkt, innerhalb der letzten 30 Tage mehr als doppelt so hoch, wie für Patienten mit länger zurückliegendem Ereignis. Eine Studie von Bana et al.[6] aus dem Jahre 1999 brachte ähnliche Ergebnisse. Besonders Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach AMI mittels Bypassoperation versorgt wurden, hatten ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen. Dies bestätigte eine Arbeit 1995 von Braxton et al.[12]. Sie stellten für Patienten mit einem -Wellen-Infarkt eine Operationsletalität von 50% dar, wenn der operative Eingriff innerhalb von 48 Stunden erfolgte.

Die Studien zeigten, dass sowohl ein akuter präoperativer Myokardinfarkt, als auch der perioperative Infarkt mit einer Erhöhung der Sterblichkeitsrate einhergeht. In der

vorliegenden Arbeit lag die Gesamtfrühmortalität, d.h. innerhalb von 30 Tagen für beide Gruppen bei 35,7%. In der kardiologisch -interventionell behandelten Gruppe lag sie nach 30 Tagen bei 28,6%, gegenüber 50,0% für Patienten, die nicht mit einer Herzkatheteruntersuchung versorgt wurden. Im Vergleich zu den zitierten Arbeiten muss jedoch erwähnt werden, dass beim vorliegenden Kollektiv deutlich mehr „hoch -Risiko“ Patienten eingeschlossen waren, d.h. das präoperative Risikoprofil war vergleichsweise höher.

5.3. Diagnose des perioperativen Myokardinfarktes

Im Rahmen einer Bypassoperation kommt es zu Manipulationen an den Herzkranzgefäßen, die mit einer Minderperfusion des Myokards einhergehen können. Ursachen für das Auftreten eines Infarktes nach einem Eingriff können eine Anastomoseninsuffizienz, ein thrombotischer Verschluss eines Bypassgefäßes bzw. der eines nativen Koronargefäßes sein. Bei später, d.h. nicht unmittelbar postoperativ auftretenden Stenosen liegt meist eine Progredienz der Atherosklerose zugrunde. Barboriak et al.[7] stellten 1974 bei sechs von acht Patienten progrediente arteriosklerotische Veränderungen fest, wenn der herzchirurgische Eingriff 6-21 Monate zurücklag. Dagegen fand man bei Patienten, bei denen die Bypassoperation weniger als sechs Monate zurücklag diese Veränderungen nicht. Christenson et al beschreiben die inkomplette Revaskularisation als Hauptursache für ischämische Ereignisse nach koronaren Bypassoperationen [23]. Shapira et al.[110] nennen als Hauptursache für den Verschluss von Bypassgefäßen ein thrombotisches Geschehen, das eine akute Stenose zur Folge hat. Ist ein natives Herzkranzgefäß für ein Infarktereignis verantwortlich liegt meist eine Plaqueruptur aufgrund vorbestehender atherosklerotischer Veränderungen vor. Welcher Gefäßverschluss für einen PMI ursächlich ist, hat wesentliche Bedeutung für das postoperative „Outcome“: So haben Patienten mit Verengung eines Bypassgefäßes mit 18,8% eine deutlich höhere Mortalität gegenüber Patienten mit nativem Gefäßverschluss (2,9%). In der Arbeit von Moreno et al.[88] erfolgte die Diagnosestellung anhand von Beschwerden der Patienten, EKG-Veränderungen, besonders im Sinne von ST-Hebungen, sowie dem Anstieg von Infarktmarkern im Labor. Bei 76 Patienten führte man zur Bestätigung der Diagnose eine Herzkatheteruntersuchung durch. Bei 42% der Patienten lag die Ursache im Bereich von Bypassgefäßen, bei 46% lag ein nativer Gefäßverschluss vor und bei 12% konnte keine Ursache gefunden werden. Jedoch lag im Vergleich zu

vorliegenden Arbeit das Operationsgeschehen mindestens einen Monat zurück. Im Mittel trat das Infarktgeschehen 77 ± 49 Monate nach der Bypassoperation auf.

Eine ähnliche Arbeit führten Grines et al.[45] 1990 durch. Man untersuchte Patienten mit Zeichen eines AMI nach CABG-Operation ($6,6 \pm 3,3$ Jahre) und fand in 76% der Fälle einen Verschluss eines Bypassgefäßes als Ursache. Meist lag sich ein thrombotischer Verschluss vor. Zur Diagnosefindung zog man EKG-Veränderungen (ST-Strecke - und Q-Wellen-Veränderungen) und den Anstieg der C - bzw. CK-MB-Werte heran.

Da sich beide zitierten Arbeiten mit Infarktgeschehen beschäftigen, die erst relativ spät nach Bypassoperation auftraten, stellt sich die Frage, inwieweit deren Diagnosekriterien auch für ischämische Ereignisse, die unmittelbar nach dem Eingriff stattfanden verwendet werden können. Welche Untersuchungstechniken bzw. welche Laborwerte sind am geeignetsten, um Patienten mit perioperativem Myokardinfarkt zu erkennen. 2002 untersuchten Holmvang et al.[59] 104 Patienten nach Koronaroperationen. Die Überwachung erfolgte anhand eines 12-Kanal-EKG, sowie Myoglobi -, CK-MB-, und Troponin-I-Werten. Zur Bestätigung eines Infarktgeschehens wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Diese zeigte, dass die Bestimmung von Troponin I- und C -MB-Werten zur Diagnosefindung besonders geeignet ist.

Auch in Arbeiten von Fabricius et al.[38], Greaves et al.[44], Klatter et al.[75] und Thielmann et al.[121] wurden zur Diagnose eines perioperativen Infarktes neben EKG -Veränderungen die Bestimmung von CK- und C -MB-Werte herangezogen.

Dahlin et al.[27] bestimmten 2002 bei 286 Patienten nach einer Bypassoperation die CK-MB-Werte nach drei, acht und 16-20 Stunden. Es zeigte sich, dass die operative Reperfusion von ischämischem Myokardgewebe zu einer Art „Auswaschphänomen“ führt, und es somit zu einem postoperativen Enzymanstieg kommt. Die mehrfache C -MB-Bestimmung trägt zur Diagnosefindung bei und die Erhöhung nach 16 -20 Stunden spricht für eine dauerhafte Minderperfusion. Der Untergang von Myokardzellen führt zu einem Anstieg von Myoglobin, Troponin I und T, Laktatdehydrogenase (LDH), GOT, sowie CK- und CK-MB-Werten. Außerdem besteht die Frage, inwieweit der operative Eingriff am ischämischen Herzen zu einer Erhöhung der genannten Werte führt [102]. Ein fokales Trauma oder der embolische Verschluss eines Herzkranz - bzw. eines Bypassgefäßes kann Folge der intraoperativen Manipulationen sein.

Auch zeigte eine Arbeit von The Joint European Society of Cardiology [120], dass die Diagnose eines PMI schwierig zu stellen ist. Besonders die mögliche Erhöhung der Troponinwerte nach Bypassoperationen läßt eine klare Entscheidung für einen Infarkt nicht zu. Hier war das Ergebnis, dass die Bestimmung des CK-MB-Wertes für die Diagnose eines Reinfarktes am geeignetsten ist.

Steuer et al.[117] untersuchten 2004 bei 23 Patienten die Troponin I- und T-, sowie die CK-MB-Werte nach elektiven Bypassoperationen. Die Bestätigung eines Infarktes und dessen Größe erfolgte durch eine MRT-Untersuchung. Es bestand eine gute Korrelation zwischen der Höhe der Infarktmarker und der Infarktgröße. Auch hier zeigte sich der Creatinwert als geeigneter Parameter zur Diagnosestellung.

In der vorliegenden Studie wurden zur optimalen Bestimmung, des Vorliegens eines perioperativen Infarktes, der CK- und der CK-MB-Wert, sowie deren Quotient ermittelt. Diagnosekriterien waren ein CK-Wert größer 80U/l oder ein Quotient beider größer als 8%. Weiter wurden neben EKG-Veränderungen, im Sinne von ST-Streckenveränderungen und Q-Wellen, Hypokinesien der Herzmuskulatur in der transoesophageale Echokardiographie (TEE) bestimmt. In der postoperativ durchgeführten Herzkatheteruntersuchung konnte gezeigt werden, dass die Diagnose anhand dieser Kriterien in allen Fällen korrekt gestellt wurde und eine bzw. mehrere ursächliche Stenosen gefunden werden konnten.

5.4. Patienten mit kombinierten herzchirurgischen Eingriffen

Die bisher zitierten Studien befassen sich mit Patienten, bei denen der operative Eingriff fast ausschließlich an den Koronargefäßen stattfand. In der vorliegenden Arbeit sind jedoch auch jeweils vier Patienten pro Gruppe eingeschlossen, die zusätzlich an den Herzklappen operativ versorgt wurden. Es ist zu erwarten, dass zusätzliche klappenchirurgische Maßnahmen mit erhöhten Mortalität- und Komplikationsraten verbunden sind. Neben Ivert et al.[62] beschreibt auch eine Arbeit von Herlitz et al.[53] ein schlechteres postoperatives „Outcome“ für Patienten mit kombinierten koronar- und klappenchirurgischen Eingriffen. Der zusätzliche Ersatz der Mitralklappe (= MKE) ging mit einer Erhöhung der Krankenhausmortalität einher. So hatten Patienten mit Bypassoperation und MKE eine Sterblichkeit von 11% gegenüber 2% für Patienten ohne Klappenoperation bzw. 3% für Patienten mit Bypassoperation und Aortenklappenersatz (=

AKE). In der vorliegenden Arbeit wurde in der ersten Gruppe neben der koronaren Bypassoperation viermal ein MKE, in der Vergleichsgruppe wurde dreimal ein AKE und einmal ein MKE durchgeführt. In beiden Gruppen war die Letalität für diese Patienten besonders hoch. In der ersten Gruppe lag sie bei 50%, in der zweiten Gruppe gar bei 100%. Nach Ausschluss dieser Patienten lag die Gesamt Krankenhausmortalität bei 26,5%. Für Gruppe 1 ergibt sich somit ein Wert 25% (6/24) und für Gruppe 2 ein Wert von 33,3% (3/10). Besonders bei Patienten mit perioperativem Myokardinfarkt ist der zusätzliche Eingriff an den Herzklappen mit einem schlechteren postoperativen Verlauf verbunden.

5.5. Angioplastie bei Patienten nach koronarer Bypassoperation

Bei der Therapie eines ischämischen Ereignisses am Herzen ist die Herzkatheteruntersuchung eine häufig durchgeführte Maßnahme. Diese Untersuchungsmethode mit der Möglichkeit der gleichzeitigen Therapie stellt auch eine Behandlungsoption für Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach CABG-Operationen dar. In einer Reihe von Studien ist die Erfolgs- und Komplikationsrate der PTCA bei Patienten mit AMI untersucht worden. So lag die Erfolgsquote der PTCA in Arbeiten von Corbelli et al.[26], Dorros et al.[31], Reeder et al.[100], Hussein et al.[60] und Santiago et al.[107] zwischen 75% und 97%, bei einer Komplikationsrate zwischen 5% bis 8,2%. Unterberg et al.[123] bestätigten 1992 in einer Arbeit, dass die PTCA auch eine geeignete Methode zur Therapie von Patienten nach CABG-Operation ist. Mit guter Erfolgsquote und niedriger Komplikationsrate ist sie als Alternative zur ReCABG-Operation zu sehen.

Die Mortalitätsrate bei Patienten mit vorausgegangener Bypassoperation ist jedoch höher als für Patienten ohne vorherige CABG-Operation. 2001 verglichen Al Suwaidi et al.[4] 128 Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach einer Bypassoperation mit 944 Patienten mit akutem Infarkt ohne vorausgegangene Bypassoperation. Beide Kollektive wurden zur Therapie des AMI mittels PTCA versorgt. Die 30-Tageletalität lag bei 12,5% für Patienten mit vorheriger Herzoperation, verglichen mit 8,4% für Patienten ohne Bypassoperation.

Weitere Arbeiten beschäftigen sich mit der Lokalisation der Stenose für das ischämische Ereignis. 1990 fanden Kavanaugh et al.[73] bei 40 Patienten mit AMI nach Bypassoperation in 54% der Fälle einen Verschluss eines Bypasses und bei 46% eine Stenose

des nativen Koronargefäßes. In einer Studie von Stone et al.[118] war bei 55% der Patienten ein Bypassgefäß und in 45% der Fälle ein Herzkranzgefäß verschlossen.

In der vorliegenden Arbeit war in 67,9% das native Koronargefäß und in 25,0% der Fälle ein Bypassgefäß verschlossen. Bei 7,1% der Patienten fanden sich Stenosen in beiden Gefäßregionen.

Da sich bisher erwähnte Studien meist mit Infarktereignissen, die Monate bis Jahre nach der Bypassoperation auftraten beschäftigen, ist fraglich, welches „Outcome“ für Patienten mit unmittelbar postoperativ auftretendem Myokardinfarkt und anschließender Therapie mittels Herzkatheter zu erwarten ist. Da in der vorliegenden Arbeit der Zeitraum zwischen Operation und PMI-Ereignis sehr kurz ist (< 48 Stunden), liegt hierin der Grund für die relativ hohen Mortalitätsziffern.

5.6. Einsatz von Clopidogrel bei Patienten mit Bypassoperation

Die Behandlung von Koronar- und Bypassgefäßstenosen mittels PTCA bzw. Stentimplantation erfordert den Einsatz einer antikoagulatorischen Therapie.

Besonders in der postoperativen Phase nach Bypassoperationen, besteht bei Einnahme von Gerinnungshemmern die Gefahr von vermehrten Nachblutungen und erhöhten Flüssigkeitsverlusten über die liegenden Drainagen. Mit der steigenden Anzahl von verwendeten Graft nehmen die Zahl der Gefäßanastomosen und damit auch die Möglichkeiten von Blutungsquellen zu.

2004 verglichen Lim et al.[78] bei 50 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen den gerinnungshemmenden Effekt von Aspirin und Clopidogrel. Die Gabe beider Medikamente erfolgte in unterschiedlichen Gruppen. Bei Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, zeigte sich ein verminderter gerinnungshemmender Effekt. Man führte dies auf den operativen Stress zurück, da es bei gesunden Probanden mit der gleichen Dosierung zu einer ausgeprägten Hemmung der Blutaggregation durch Clopidogrel kommt. Ergebnisse von Karabulut et al.[72] gehen in eine ähnliche Richtung. Patienten, die bis zwei Tage präoperativ Clopidogrel einnahmen hatten keinen vermehrten Bedarf an FFP und der Aufenthalt auf der Intensivstation, sowie die Blutungs- und Reoperationsrate waren nicht erhöht. Anderslautende Ergebnisse zeigten 2004 Englberger et al.[35]. Sie verglichen 136 Patienten, die Clopidogrel bis mindestens 72 Stunden vor

CABG-Operation erhielten und 369 Patienten, die keine Gerinnungshemmer präoperativ einnahmen. Patienten mit präoperativer antikoagulatorischer Therapie hatten einen erhöhten Bedarf an FFP und EK (FFP: $0,9 \pm 1,4$ vs. $0,3 \pm 0,9$ und EK: $4,6 \pm 2,3$ vs. $1,5 \pm 2,2$). Auch die Anzahl von Reoperationen aufgrund von Nachblutungen war mit 5,9% gegenüber 1,2% erhöht. Ähnliche Ergebnisse lieferte 2004 eine Arbeit von Chen et al.[19]. 45 Patienten erhielten bis weniger als sechs Tage vor einer Bypassoperation Clopidogrel. Diese wurden mit 45 Patienten ohne Clopidogreieinnahme verglichen. Neben signifikant erhöhten Drainagefördermengen mit $\pm 154\text{ml}$ vs. $954 \pm 73\text{ml}$ waren auch die Zahlen der benötigten FFP und EK vermehrt. Der Einsatz von Blutprodukten war, in der mit Clopidogrel behandelten Gruppe 3,5-fach erhöht.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Arbeit von Yende et al.[128]. 51 Patienten, die sich zum Teil auch kombinierten herzchirurgischen Eingriffen an den Herzklappen unterzogen, erhielten präoperativ Clopidogrel. In diesem Kollektiv waren häufiger Behandlungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu verzeichnen. Auch war der Einsatz von EK und FFP höher, besonders wenn die Clopidogreieinnahme in Kombination mit Aspirin erfolgte. In den letztgenannten Studien erfolgte die präoperative Einnahme des Gerinnungshemmers über einen längeren Zeitraum verglichen mit der Arbeit von Lim et al.[78]. Dies könnte ein Grund für die stärkeren antikoagulatorischen Effekte von Clopidogrel sein.

Eine ausreichende antikoagulatorische Wirkung von Clopidogrel in Zusammenhang mit Bypassoperationen ist erst nach einer Therapie über einen längeren Zeitraum zu erwarten. Weiter spielt die entsprechende Dosis des Medikaments eine entscheidende Rolle. Um eine ausreichende Hemmung der Plättchenaggregation nach Bypassoperationen zu erreichen sind Dosierungen von mindestens 75mg Clopidogrel pro Tag notwendig [28]. Bei einer solchen Dosierung ist nach vier bis sieben Tagen mit einer Hemmung der Gerinnung zu rechnen. Besonders nach Stentimplantationen ist eine „loading-dose“ von 300mg Clopidogrel notwendig [49], um eine ausreichende gerinnungshemmende Wirkung innerhalb der ersten 24 Stunden zu erreichen. Zur längerfristigen Antikoagulation sollte Clopidogrel für weitere vier Wochen in einer Dosierung von einmal 75mg pro Tag gegeben werden.

In der vorliegenden Arbeit erhielten 26 der 28 mit postoperativem Herzkatheter untersuchten Patienten Clopidogrel. Zwei Patienten bekamen Tirofiban in der üblichen

Dosierung. Die Dosis für Clopidogrel war 300mg sofort nach der Herzkatheteruntersuchung und einmal 75mg pro Tag in den folgenden vier Wochen.

Die Untersuchung der Drainagefördermengen zeigte für die Gruppe mit Einnahme der Antikoagulantien einen etwas erhöhten Wert mit $1889,0 \pm 1256,6\text{ml}$ gegenüber $1491,8 \pm 1015,7\text{ml}$ in der Vergleichsgruppe. In der Untergruppe der Überlebenden war die Drainagemenge mit $1671,7 \pm 1253,2\text{ml}$ verglichen mit $1767,1 \pm 1168,6\text{ml}$ nahezu identisch. Der Anteil von Reoperationen, aufgrund von Nachblutungen war jedoch in der Gruppe mit antikoagulatorischer Therapie erhöht. So waren drei von fünf erneuten Eingriffen in der ersten Gruppe Folge von Nachblutungen. In der zweiten Gruppe mussten zwei von acht Reoperationen wegen vermehrten postoperativen Nachblutungen durchgeführt werden.

5.7. Todesursachen

Einige Arbeiten beschäftigten sich mit den Todesursachen nach Bypassoperationen. So zeigte Foster et al.[40], dass in 75,9% der Fälle eine direkte kardiale Todesursache vorliegt. Bei Reoperationen steigt dieser Wert bis auf 93,3% an. Innerhalb von 30 Tagen waren in einer Studie von Ivert et al.[62] 60 von 81 Todesfälle kardial bedingt (= 74,1%) und 55 auf einen PMI zurückzuführen (= 67,9%). In der vorliegenden Arbeit lag ebenfalls bei einem Großteil der Patienten eine kardiale Todesursache vor. So waren in Gruppe 1 60% der Todesfälle kardial bedingt, in der Vergleichsgruppe waren es 75%.

5.8. Erneute Bypassoperation (ReCABG):

Die Mortalität nach einer wiederholten koronarchirurgischen Operation ist gegenüber derjenigen bei Ersteingriffen erhöht. In der Literatur sind Sterblichkeitsraten von 3,4- 13% genannt [2;3;22;24;80;81;93;116;126;127].

Noyez et al.[91] beschrieben 1997 eine Letalitätsrate von 8,5% bei 200 Patienten, die mit einer ReCABG-Operation versorgt wurden. Insgesamt sind ca. 4-7% aller Bypassoperationen Zweiteingriffe an den Koronargefäßen [30;76].

Nicht nur die Überlebensrate dieser Patienten ist erniedrigt, sondern es ist auch mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen. So beschreiben 2000 Mathew et al.[83] eine höhere Anzahl von perioperativen Infarkten. Bei den erwähnten Arbeiten liegt der erst

Eingriff an den Herzkranzgefäßen meist Monate bis Jahre zurück. Da in der vorliegenden Arbeit zwischen Erst- und ReCABG-Operation nur wenige Tage lagen, ist mit deutlich höheren Sterblichkeitsziffern zu rechnen.

In einer Arbeit von Braxton et al.[12] wurde deutlich, dass bei der Durchführung einer Bypassoperation kurz nach einem akutem Infarkt ereignis, d.h. innerhalb von 48 Stunden, die Mortalität mit 50% wesentlich höher ist, als bei einer Operation nach 48 Stunden (7,7%).

Aufgrund von Zeichen eines PMI nach einer Bypassoperation führten Rasmussen et al.[99] bei 71 Patienten eine Herzkatheteruntersuchung durch. 12 Patienten mussten einer ReCABG-Operation im Mittel 26 Stunden nach dem Primäreingriff zugeführt werden. Für dieses Kollektiv zeigte sich eine Frühmortalität von 50%. Ebenfalls erhöhte Mortalitätswerte nach einer unmittelbar durchgeführten ReCABG-Operation erbrachte eine Arbeit von Fabricius et al.[38] aus dem Jahre 2001. Patienten, die nach PMI-Diagnose und Herzkatheteruntersuchung einer erneuten Bypassoperation zugeführt wurden, hatten mit 39,1% eine deutlich höhere Mortalitätsrate, verglichen mit Patienten, die mit PTCA versorgt wurden (9,3%).

In der vorliegenden Arbeit musste bei vier Patienten ein erneuter Eingriff an den Koronargefäßen durchgeführt werden. Für diese Patienten zeigte sich eine Mortalität von 100%. Ein perioperativer Myokardinfarkt stellt somit einen deutlichen Risikofaktor für die Letalität nach einer ReCABG-Operation dar.

5.9. Präoperative Einflussgrößen auf die Morbidität und die Mortalität nach Herzoperationen

Das Vorhandensein von bestimmten präoperativen Faktoren hat wesentlichen Einfluß auf das „Outcome“ nach Bypassoperationen. Für Patienten mit einem größeren Risikoprofil, wie fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, niedrige LVEF, Mehrfachgefäßerkrankung, Diabetes mellitus konnte eine höhere postoperative Sterblichkeits- und Komplikationsrate gezeigt werden [89].

5.9.1. Alter:

Ein wesentlicher Faktor ist das Alter. Arbeiten von Stephan et al.[116], Weintraub et al. [126] und Rady et al.[98] zeigten, dass ein fortgeschrittenes Alter mit erhöhten Sterblichkeitsraten nach Herzoperationen verbunden ist. Im Jahre 1991 beschrieben Salomon et al.[106] eine dreifach höhere Mortalität für Patienten, die älter als 75 Jahre waren. Die vorliegende Arbeit zeigt ebenfalls die Tendenz, dass die verstorbenen Patienten im Durchschnitt älter waren als die Überlebenden. Besonders in der zweiten Gruppe waren alle Verstorbenen älter als 65 und 71,4% der Patienten älter als 70 Jahre. Auch in der ersten Gruppe waren die überlebenden Patienten tendenziell jünger als die Verstorbenen.

5.9.2. Geschlecht:

Ein weiterer Faktor, der in der Literatur als Einflussgröße auf das postoperative „Outcome“ genannt wird, ist das Geschlecht der Patienten. 1989 verglichen Ivert et al.[62] das Geschlecht überlebender und verstorbener Patienten nach Bypassoperationen und stellten fest, dass der Frauenanteil mit 24,7% bei den Verstorbenen größer ist als bei den Überlebenden mit 15,5%.

Der direkte Vergleich der Sterblichkeiten nach Koronaroperationen zeigte für Frauen einen Wert von 3,5% und für Männer 2,5% [57] bzw. 4,52% vs. 2,61% [33].

Ähnliche Werte brachte eine Studie von Abramov et al.[1]. Sie zeigten eine Frühmortalität von 2,7% für Frauen vs. 1,8% für Männer. Jedoch war in der Langzeitbeobachtung die 5-JÜR für weibliche Patienten mit 93,1% höher als für männliche Patienten mit 90,0%.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der ersten Gruppe ein höherer Frauenanteil bei den Verstorbenen. In der Vergleichsgruppe konnte dies nicht bestätigt werden.

5.9.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF):

Patienten mit eingeschränkter LVEF haben eine erhöhte Komplikations- und Mortalitätsrate nach Bypassoperationen gegenüber Patienten mit normaler Auswurfleistung des linken Ventrikels [61]. Gleiche Ergebnisse erbrachten Studien von Jones et al.[66] und

Trachiotis et al.[122]. Die Einteilung der Patienten, vor der Bypassoperation in Untergruppen in Abhängigkeit von der LVEF zeigte für Probanden mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 25% die höchste Sterblichkeitsrate. Auch die Langzeitbeobachtung dieses Kollektiv stellte schlechtere 1-JÜR, 5-JÜR und 10-JÜR dar. Besonderes Gewicht hat die LVEF bei Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen müssen [24].

In der vorliegenden Arbeit war für die Patienten der ersten Gruppe eine Korrelation von niedriger LVEF und schlechterem postoperativen „Outcome“ erkennbar.

5.9.4. Mehrfachgefäßerkrankungen:

Besonders Patienten mit mehreren stenosierten Koronargefäßen haben höhere Komplikations- und Mortalitätsraten nach Bypassoperationen [116;118]. Die fortgeschrittene Atherosklerose beeinträchtigt die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Herzens. Dieses hat eine verminderte Belastbarkeit, besonders in Stresssituationen, z.B. bei Operationen zur Folge. In der vorliegenden Studie konnte jedoch ein relevanter Zusammenhang zwischen Anzahl der stenosierten Gefäße und schlechterem postoperativen Verlauf nicht festgestellt werden. So war kein Unterschied bei der Anzahl von verengten Herzkranzgefäßen bei verstorbenen und überlebenden Patienten zu erkennen.

5.9.5. Diabetes mellitus:

Stephan et al.[116], Stone et al.[118], und Islamoglu et al.[61] zeigten für Patienten mit Diabetes mellitus ein schlechteres „Outcome“ nach Bypassoperationen. In dieser Arbeit zeigte sich besonders in der zweiten Gruppe bei den verstorbenen Patienten ein hoher Anteil von Diabetikern.

5.10. 1-Jahres-Follow-up:

Patienten mit einem perioperativen Infarkt nach Bypassoperationen haben nicht nur unmittelbar postoperativ ein schlechteres „Outcome“, sondern es ist auch in der Folge mit einer erhöhten Anzahl an Komplikationen zu rechnen. In der Literatur gibt es kaum Verlaufsbeobachtungen von Patienten mit PMI nach herzchirurgischen Eingriffen. So liegen meist nur Daten zum Follow-up von Patienten nach CABG-Operationen ohne perioperativem Infarktgeschehen vor.

Einige Studien beschäftigen sich mit der Häufigkeit von notwendigen Revaskularisationen nach herzchirurgischen Eingriffen.

1996 zeigten Rodriguez et al.[103] eine deutlich niedrigere Reinterventionsrate für Patienten nach Bypassoperationen als nach PTC -Intervention. So musste innerhalb des Follow-up bei 37% der Patienten mit PTCA -Versorgung eine erneute Maßnahme zur Revaskularisation durchgeführt werden. In der operierten Gruppe war lediglich bei 6,3% der Patienten eine neuerliche Revaskularisation notwendig. Ähnliche Ergebnisse brachte eine Arbeit der SoS-Investigators [113]. Hier lag die Reinterventionsrate für die, mit einer Herzkatheteruntersuchung versorgte Gruppe bei 21% verglichen mit 6% für Patienten nach koronarer Bypassoperation. Auch die Studie der CABRI Trial Investigators [15] stellte eine fünffach erhöhte Reinterventionsrate für Patienten mit Mehrfachgefäßerkrankungen dar, die mittels PTCA versorgt wurden. Es wurden 513 operativ versorgte Patienten mit Patienten, die mit einer Herzkatheteruntersuchung behandelt wurden verglichen (33,6% vs. 6,5%).

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich jedoch anderslautende Ergebnisse. So erhielten 29,4% der Patienten der ersten Gruppe und 60% der Patienten der Vergleichsgruppe innerhalb des ersten Jahres eine erneute Herzkatheteruntersuchung, die jedoch nur bei jeweils einem Patienten eine therapeutische Konsequenz hatte. Bei keinem Patienten der beiden Gruppen war eine erneute koronare Bypassoperation notwendig.

6. Zusammenfassung:

Zu den ernstzunehmenden Komplikationen nach Bypassoperationen zählt mit einer Häufigkeit von 2- 8% der perioperative Myokardinfarkt. Er ist mit erhöhten postoperativen Mortalitäts- und Komplikationsraten verbunden.

Ziel dieser Arbeit war es, den perioperativen Verlauf dieser Patienten zu beobachten, sowie den Einsatz der Herzkatheteruntersuchung zur Diagnostik und Therapie zu beurteilen.

Im Zeitraum von 01/99 bis 07/02 zeigten 42 Patienten (= 2,7%) nach einer koronaren Bypassoperation anhand von ansteigenden CK- und CK-MB-Werten, sowie von EKG- und TEE-Veränderungen einen perioperativen Myokardinfarkt. 28 Patienten wurden sofort einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt, um die für die Ischämie relevante Stenose zu diagnostizieren und diese mittels PTCA bzw. Stent zu versorgen. Nach dem angioplastischen Eingriff erhielten die Patienten antikoagulatorische Medikamente, vor allem Clopidogrel. Diese Patientengruppe wurde mit 14 Patienten verglichen, die keiner postoperativen Herzkatheteruntersuchung zugeführt wurden, sondern mittels Katecholaminen, IABP oder Reoperation versorgt wurden.

Der Vergleich der Frühmortalitäten zeigte, in der mit Herzkatheter behandelten Gruppe einen Wert von 28,6% verglichen mit 50% in der Vergleichsgruppe. Nach Ausschluß der Patienten mit kombinierten herzchirurgischen Eingriffen lag die 30 -Tagemortalität bei 25% vs. 33%. Der unmittelbar postoperative Einsatz des gerinnungshemmenden Medikaments Clopidogrel hatte einen leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg des Blut- bzw. Sekretverlustes über die Drainagen zur Folge. Bei der Verwendung von Blutersatzprodukten, wie EK, FFP und TK war in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied erkennbar.

Weiter zeigte sich nach einem Jahr eine bessere Überlebensrate für die Patienten, die postoperativ mittels Herzkatheter versorgt wurden. So lebten in dieser Gruppe 71,4% der Patienten, wogegen in der Vergleichsgruppe nach einem Jahr noch 41,7% der Patienten am Leben waren.

Das präoperative Vorhandensein von Risikofaktoren, wie Alter > 65 Jahre (bes. > 70 Jahre), Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen, EF < 55%, sowie eine erhöhte OP-Dringlichkeit (dringlich, Notfall) hing mit einer erhöhten postoperativen Frühmortalität zusammen.

7. Schlussfolgerung:

Die Behandlung von Patienten mit Zeichen eines perioperativen Myokardinfarktes nach herzchirurgischen Eingriffen mittels PTCA bzw. Stent hat in der vorliegenden Arbeit eine Reduktion der Komplikations- und Letalitätsrate gezeigt. Der Einsatz von Clopidogrel hat keinen vermehrten Blu - bzw. Drainagemengenverlust zur Folge und die Verwendung von Blutersatzprodukten ist nicht signifikant erhöht. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass nach den Kriterien der EuroScore in der Vergleichsgruppe mehr Patienten der „hoch-Risiko“ Gruppe zugeordnet wurden und diese älter, als die Patienten der ersten Gruppe waren. Wegen der kleinen Fallzahl und des relativ großen Anteils an „hoch -Risiko“ Patienten sind weitere Arbeiten notwendig, um die PTCA als Therapieoption, nach perioperativem Myokardinfarkt eingehender beurteilen zu können.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die Herzkatheteruntersuchung zur Behandlung des perioperativen Myokardinfarktes als erfolg versprechende Therapieoption.

8. Anhang:

8.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Einteilung von Koronarstenosen

Tabelle 2. CCS- Klassifikation

Tabelle 3. NYH - Klassifikation

Tabelle 4. Angina pectoris und Dyspnoe

Tabelle 5a/ b. EuroSCORE/ Risikoklassen

Tabelle 6. Präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Tabelle 7. Stenosierte Gefäße

Tabelle 8. Operationsprozeduren

Tabelle 9. Graft

Tabelle 10. Zielgefäß

Tabelle 11. Operationsdaten

Tabelle 12. Intraoperative Substitution von Blutprodukten (EK, FFP, TK)

Tabelle 13. Postoperative Daten

Tabelle 14. Drainagenwerte/ Blutprodukte

Tabelle 15. CK-Werte

Tabelle 16. Postoperativer Verlauf der Überlebenden

Tabelle 17. Postoperative Herzkatheteruntersuchung

Tabelle 18. Mortalität ohne Patienten mit kombinierten Eingriffen

Tabelle 19. 1-Jahres-Follow-up

Tabelle 20. Präoperative Risikofaktoren für Tod

Tabelle 21. Odds-Ratio-Analyse der Risikofaktoren für beide Gruppen

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen

Abbildung 2. Altersstufen

Abbildung 3a/ b. Risikofaktoren-Gruppe 1/-Gruppe 2

Abbildung 4. Bypassoperationen

Abbildung 5. Katecholamineinsatz

Abbildung 6. Postoperativer Verlauf beider Gruppen

Abbildung 7. Postoperativer Verlauf für Überlebende

Abbildung 8. Postoperativer Verlauf für Verstorbene

Abbildung 9. Postoperative Komplikationen

Abbildung 10. Gründe für Reoperation

Abbildung 11. Frühmortalität (< 30 Tage)

Abbildung 12. Überlebenszeiten (Kaplan-Meier)

8.3. Follow-up Fragebogen:

PatientName

PatientDetail

Ludwig- Maximilians- Universität München
Klinikum Großhadern
Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
z. Hd. KlinikArzt
Marchioninistraße 15
81377 München
Deutschland
Datum: _____

Follow up – Fragebogen

- 1) Wie schätzen Sie Ihre derzeitige Belastbarkeit ein
 - altersentsprechend
 - Beschwerden nur bei starker Belastung
 - Beschwerden schon bei leichter Belastung
 - Beschwerden bereits in Ruhe
- 2) Ist Ihr Befinden im Vergleich zum Zustand vor der Operati
 - gleich besser schlechter
- 3) Haben Sie jetzt oder hatten Sie zwischenzeitlich eines der folgenden Symptome:
Zeitpunkt des ersten Auftretens
 - Druckgefühl/ dumpfer Schmerz auf der Brust (mit evtl. Ausstrahlung des Schmerzes in die Arme oder kopfwärts) jetzt
 zwischenzeitlich _____
 - Atembeschwerden jetzt
 zwischenzeitlich _____
 - Hat man bei Ihnen eine „Stauungsleber festgestellt? jetzt
 zwischenzeitlich _____
 - „Wasser in den Beinen jetzt
 zwischenzeitlich _____
- 4) Die folgenden Fragen beziehen sich auf den Zeitraum nach Ihrer Herzoperation:
 - Sind Blutkrankheiten aufgetreten, dazu zählen Erkrankungen des Knochenmarkes, Veränderungen im Blutbild, etc...
 - nein ja wenn ja, welche: _____
 - Sind Begleiterkrankungen im Magen- Darm- Bereich aufgetreten, dazu zählen Erkrankungen im Bereich der Speiseröhre, des Magens, des Darmes oder des Anus?
 - nein ja wenn ja, welche: _____

- Sind Erkrankungen der Gefäße aufgetreten, dazu zählen Entzündungen, Thrombosen, etc... nein ja wenn ja, welche: _____
 - Sind Erkrankungen der Leber aufgetreten, dazu zählen Hepatitis, Tumore, Leberzirrhose, etc... nein ja wenn ja, welche: _____
 - Sind Begleiterkrankungen der Lunge oder der Atemwege aufgetreten
 nein ja wenn ja, welche: _____
 - Sind Erkrankungen der Niere aufgetreten, dazu zählen Nierenentzündungen, neu aufgetretene Nierensteine, Nierenfunktionsstörungen, etc...
 nein ja wenn ja, welche: _____
 - Haben Sie einen Schlaganfall erlitten oder leiden Sie unter Taubheitsgeföh en, Lähmungen, Krampfanfällen oder ähnlichem?
 nein ja Art: _____
wie oft: _____ Datum: _____
 - Sind andere, oben nicht erwähnte Begleiterkrankungen aufgetreten
 nein ja wenn ja, welche: _____
 - Sind Sie schon einmal ohnmächtig geworden, oder hat man Ihnen davon berichtet?
 nein ja wie oft: _____ Datum: _____
 - Sind bei Ihnen Gefäßverschlüsse an den Extremitäten (Armen/ Beinen) festgestellt worden? nein ja wie oft: _____ Datum: _____
 - Ist Ihr Brustkorb im Verlauf instabil geworden?
 nein ja wie oft: _____ Datum: _____
 - Bei Herzklappenpatienten:
Wurden bei Ihnen Zeichen einer Funktionsstörung Ihrer Herzklappe festgestellt?
 nein ja wenn ja, welche: _____
Art der Funktionsstörung (falls bekannt): _____
 - Nehmen Sie regelmäßig das Medikament Marcumar ein und kam es bei Ihnen unter der Therapie mit Marcumar zu verstärkten Blutungen, die therapiert werden mussten
 nein ja wie oft: _____ Datum: _____
 - Wurde bei Ihnen eine „Endokarditis“ festgestellt?
 nein ja Datum: _____
- 5) Kam es zu Wundheilungsstörungen an den Operationswunden?
 nein ja
 am Brustkorb Datum des Auftretens: _____
Dauer bis zum Abheilen: _____

- an den Armen oder Beinen Datum des Auftretens: _____
 Dauer bis zum Abheilen: _____
- 6) Mussten Sie nach der Operation wegen erneut aufgetretener Herzrhythmusstörungen behandelt werden? ○ nein ○ ja wenn ja, Behandlungsdatum: _____
- 7) Hatten Sie nach der Operation einen Herzinfarkt?
 ○ nein ○ ja wenn ja, wie oft: _____ Datum: _____
- 8) Leben Sie wieder in Ihrem Haushalt?
 ○ nein ○ ja wenn ja, seit wann: _____
- 9) War bei Ihnen wegen Herzbeschwerden eine erneute Klinikeinweisung erforderlich
 ○ nein ○ ja wenn ja, Datum: _____
- War bei Ihnen eine erneute Operation am Herzen erforderlich
 ○ nein ○ ja wenn ja, OP- Datum: _____
 Art der Operation: _____
 - War bei Ihnen eine sonstige Operation erforderlich?
 ○ nein ○ ja wenn ja, OP- Datum: _____
 Art der Operation: _____
- 10) Ist nach der ursprünglichen Herzoperation eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden?
 ○ nein ○ ja wenn ja, mit welchem Ergebnis?
 Name der Klinik: _____
 Ergebnis: _____
- ohne Konsequenz
 - Vorschlag einer Nachoperation
 - durchgeführte Nachoperation
 - durchgeführte Ballondilatation (PTCA)
 - Einlage eines Stents (Stentimplantation)
- (wenn vorhanden, bitte Kopie des Berichtes mitsenden)
- 11) Welche Medikamente nehmen Sie derzeit regelmäßig ein

- 12) Sind zur Zeit :
 ○ berentet ○ im Beruf
 ○ arbeitsunfähig ○ Hausfrau
 ab Datum: _____

9. Literaturverzeichnis:

1. **Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, Christakis GT, Bhatnagar G, Heenan AL, Goldman BS, Fremes SE.** The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000 Sep;70(3):800-805.
2. **Adam M, Geisler GF, Lambert CJ, Mitchel BF Jr.** Reoperation following clinical failure of aorta-to-coronary artery bypass vein-grafts. *Ann Thorac Surg.* 1972;14:272-281.
3. **Akl ES, Ozdogan E, Ohri SK, Barbir M, Kiti-Chei, Gaer JA, Mitchell AG, Yacoub MH.** Early and long term results of re-operation for coronary artery disease. *Br Heart J.* 1992;Aug;68(2):176-180.
4. **Al Suwaidi J, Velianou JL, Berger PB, Mathew V, Garratt KN, Reeder GS, Grill DE, Holmes DR Jr.** Primary percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction and prior coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2001 Sep;142(3):452-459.
5. **Aranki S, Cutlip D, Aroesty JM.** Early complications of coronary artery bypass graft surgery. www.uptodate.com ; 2006.
6. **Bana A, Yadava OP, Ghadiok R, Selot N.** Myocardial revascularisation after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1999 May 15;69(2):209-216.
7. **Barboriak JJ, Pintar K, Korn ME.** Atherosclerosis in aortocoronary vein grafts. *Lancet* 1974; 2:621-624.
8. **Baskett RJ, Ghali WA, Maitland A, Hirsch GM.** The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002 Oct;74(4):1276-1287.
9. **Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH.** Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: Clopidogrel Aspirin Stent Intervention Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation.* 2000;102:624-629.
10. **Böcker W, Denk H, Heitz U.** Atherosklerose. *Lehrbuch der Pathologie, Urban & Schwarzenberg* 1997; 424- 429; 437-442.
11. **Braunwald E, Zipes DP, Libby P.** Heart Disease- A textbook of cardiovascular medicine. 6th Edition, 2001: 1010- 1039; 1114-1207.

12. **Braxton JH, Hammond GL, Letsou GV, Franco KL, Kopf GS, Elefteriades JA, Baldwin JC.** Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9 Suppl):II66-8.
13. **Buckberg GD.** Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987(93):127-139.
14. **Burt HM, Hunter WL.** Drug-eluting stents: A multidisciplinary success story. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006 Jun 3;58(3):350-357.
15. **CABRI Trial Participants.** First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet*. 1995;346:1179-1184.
16. **Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV.** Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts- effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med*. 1996; 334(4):216-219.
17. **Campeau L.** Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-523. Letter.
18. **CAPRIE Steering Committee.** A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk if Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
19. **Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JR Jr, Collard CD, Vaughn WK, Nussmeier NA.** Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Sep;128(3):425-431.
20. **Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS, COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial).** Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo -controlled trial *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-1621.
21. **Chenvechai C, Irrarrazaval MJ, Loop FD, Effler DB, Rincon G, Sones FM Jr.** Aorta-coronary bypass grafting with the internal mammary artery: clinical experience in 70 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(2): 278-281.
22. **Christenson JT, Schmuziger M, Simonet F.** Reoperative coronary artery bypass procedures: risk factors for early mortality and late survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:129-133.

23. **Christenson JT, Simonet F, Schmuziger M.** The influence of age on the outcome of primary coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999 Jun;40(3):333-338.
24. **Christenson JT, Simonet F, Schmuziger M.** The impact of a short interval (< or = 1 year) between primary and reoperative coronary artery bypass grafting procedures. *Cardiovasc Surg*. 1996; 4:801-807.
25. **Coller BS.** Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation*. 1995;92:2373-2380.
26. **Corbelli J, Franco I, Hollman J, Simpfendorfer C, Galan K.** Percutaneous transluminal coronary angioplasty after previous coronary artery bypass surgery *Am J Cardiol*. 1985 Sep 1;56(7):398-403.
27. **Dahlin LG, Kagedal B, Nylander E, Olin C, Rutberg H, Svedjeholm R.** Early identification of permanent myocardial damage after coronary surgery is aided by repeated measurements of CK-MB. *Scand Cardiovasc J*. 2002 Feb;36(1):35-40.
28. **David JL, Limet R.** Antiplatelet activity of clopidogrel in coronary artery bypass graft surgery patients. *Thromb Haemost*. 1999 Nov;82(5):1417-1421.
29. **Davies MJ, Thomas A.** Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984; May 3;310(18):1137-1140.
30. **Di Mauro M, Iaco AL, Contini M, Teodor G, Vitolla G, Pano M, Di Giammarco G, Calafiore AM.** Reoperative coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jan;79(1):81-87.
31. **Dorros G, Johnson WD, Tector AJ, Schmahl TM, Kalush SL, Janke L.** Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with prior coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Jan;87(1):17-26.
32. **Dotter CT, Buschmann RW, McKinney, Rosch J.** Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report *Radiology*. 1983 Apr;147(1):259-260.
33. **Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS.** Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg*. 1998, Jul;66: 125- 131
34. **Engblom E, Arstila M, Inberg MV, Rantakokko V, Vanttinen E.** Early results and complications of artery bypass surgery. A consecutive series of 441 patients. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985; 19(1):21-27.

35. **Englberger L, Faeh B, Berdat PA, Eberli F, Meier B, Carrel T.** Impact of clopidogrel in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Jul; 26(1):96-101.
36. **Erdmann E. (Hrsg.)** Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 5. Auflage, *Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.* 2000: 295-353.
37. **Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators.** A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1996;335:1253-1260.
38. **Fabricius AM, Gerber W, Hanke M, Garbade J, Autschbach R, Mohr FW.** Early angiographic control of perioperative ischemia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Jun;19(6):853-858.
39. **Favaloro RG.** Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1968;5(4):334-339.
40. **Foster ED, Fisher LD, Kaiser GC, Myers WO, principal investigators of CASS and their associates.** Comparison of operative mortality and morbidity for initial and repeat coronary artery bypass grafting: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:563-570.
41. **Fortescue EB, Kahn K, Bates DW.** Development and validation of a clinical prediction rule for major adverse outcomes in coronary bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2001;88:1251
42. **Forth W, Henschler D, Rummel W.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage, *Urban & Fischer Verlag.* München, Jena, 2001:575-576.
43. **Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR.** Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med.* 1981, 141(9):1128-1131.
44. **Greaves SC, Rutherford JD, Aranki SF, Cohn LH, Couper GS, Adams DH, Rizzo RJ, Collins JJ Jr, Antman EM.** Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery *Am Heart J.* 1996 Sep;132(3):572-578.

45. **Grines CL, Booth DC, Nissen SE.** Mechanism of acute myocardial infarction in patients with prior coronary bypass grafting and therapeutic implications. *Am J Cardiol.* 1990; 65:1292-1296.
46. **Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW. For the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group.** A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:673-679.
47. **Gruntzig A, Hopff H.** Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator -catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr.* 1974;99(49):2502-2511.
48. **Gruntzig A, Senning A, Siegenthaler WE.** Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301(2):61-68.
49. **Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM.** Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003 Jun 17; 107(23):2908-2913.
50. **GUSTO II b Angioplasty Substudy Investigators.** An international randomised trial of 1138 patients comparing primary coronary angioplasty versus tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:1621-1628.
51. **Hacker RW, Torka M, Golling FR, Reiss I, Schmid HJ, Stolte M.** Perioperative myocardial infarction in coronary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980 Apr;28(2): 96-101.
52. **Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W, for the German Angioplasty Bypass Surgery Investigation.** A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med.* 1994;331:1037-1043.

53. **Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Caidahl K, Haglid M, Karlson B, Karlsson T, Albertsson P, Lindelöw B.** Mortality and morbidity among patients who undergo combined valve and coronary artery bypass surgery. Early and late results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 12(1997):836-846.
54. **Herlitz J, Albertsson P, Brandrup-Wognsen G, Emanuelsson H, Haglid M, Hartford M, Hjalmarson Å, Karlson B W, Karlsson T, Sandén W.** Predictors of hospital readmission two years after coronary artery bypass grafting. *Heart* 1997;77:437-442.
55. **Herlitz J, Brandrup G, Haglid M, Karlson BW, Albertsson P, Lurje L, Westberg S, Karlsson T.** Death, mode of death, morbidity, and rehospitalization after coronary artery bypass grafting in relation to occurrence of and time since a previous myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jun;45(3):109-113.
56. **Herold G.** Innere Medizin. Gerd Herold und Mitarbeiter. Köln, 2003: 196-218.
57. **Hogue CW, Sundt T, Barzilai B, Schecthman KB, Davila- Roman V.** Cardiac and Neurologic Complications Identify Risks for Mortality for Both Men and Women Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology.* 2001;95: 1074-1078.
58. **Holm F, Kovarnik T, Aschermann M, Simek S, Linhart A, Humhal J, Skulec R, Reznicek V.** Direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in patient with acute myocardial infarction treated at the Cardiac Center of General Medical School Hospital in Prague: a 1-year retrospective study. *Vnitr Lek.* 2002 May;48(5): 373-379.
59. **Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P.** Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; 121:103-111.
60. **Hussein AB, MD, Seifollah A, MD.** Procedural and Intermediate Clinical Outcomes of Saphenous Vein Graft (SVG) Angioplasty at Shaheed Rajai Heart Hospital. *Iranian Heart Journal.* 2001; 2(2): 11-14.
61. **Islamoglu F, Apaydin AZ, Ozbaran M, Yuksel M, Telli A, Durmaz I.** Predictors of outcome after coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002 Mar;2(1):26-34.

62. **Ivert T, Welti R, Ekeström S, Björk VO.** Early mortality after 2,902 coronary artery bypass operations. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;23(1):3-8.
63. **Jarvinen A, Mattila T, Kyösola K, Frick MH, Astrom B, Merikallio E, Harjola PT.** Perioperative myocardial infarction in coronary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Jun;31(3):147-150.
64. **Järvinen O, Julkunen J, Saarinen T, Laurikka J, Huhtala H, Tarkk MR.** Perioperative myocardial infarction has negative impact on health-related quality of life following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Sep ;26(3):621-627.
65. **Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS.** Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes. *Arch Intern Med.* 2003 May 26; 163(10):1145-1153.
66. **Jones EL, Craver JM, King SB III, Douglas JS, Brown CM, Bone DK, Hatcher CR Jr.** Clinical, anatomic and functional descriptors influencing morbidity, survival and adequacy of revascularization following coronary bypass. *Ann Surg.* 1980;192:390-402.
67. **Judkins MP.** Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technique. *Radiology.* 1967; 6(3):815-824.
68. **Judkins MP.** Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. *Radiol Clin North Am.* 1968; 6(3):467-492.
69. **Kaftan AH, Kaftan O.** Coronary artery disease and infection with chlamydia pneumonia. *Jpn Heart J.* 2000; March:165-172.
70. **Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T.** Precursors of sudden death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation.* 1975 Apr; 51(4):606-613.
71. **Kaplan EL, Meier P.** Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat. Assoc J.* 1958; 53:457-481.
72. **Karabulut H, Toraman F, Evrenkaya S, Goksel O, Tarcan S, Alhan C.** Clopidogrel does not increase bleeding and allogenic blood transfusion in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Mar;25(3):419-423.
73. **Kavanaugh KM, Topol EJ.** Acute intervention during myocardial infarction in patients with prior coronary bypass surgery. *Am J Cardiol.* 1990; 65:924-926.

74. **Khan IA.** Initial therapy for acute myocardial infarction in the real world. *Chest.* 2004 Aug; 126(2):331-336.
75. **Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, Bartels C, Keller B, Jessel A; GUARDIAN Investigators (The GUARD during Ischemia Against Necrosis).** Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase -myocardial band isoenzyme release: results from the GUARDIAN trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Oct;38(4):1070-1077.
76. **Kumamoto T, Hirotani T, Kameda T, Shiota S.** Reoperation for coronary artery disease: Devised management for reoperation including digital subtraction angiography. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Feb; 8(1):18-23.
77. **Krian A.** Leistungsstatistik 2005 der Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; 35. Jahrestagung der DGHTG am 17.02.2006; www.dgthg.de.
78. **Lim E, Cornelissen J, Routledge T, Kirtland S, Charman SC, Bellm S, Munday H, Khan O, Masood I, Large S.** Clopidogrel did not inhibit platelet function early after coronary bypass surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:432-435.
79. **Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC.** Longterm (5-12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thoac Cardiovasc Surg.* 1985 Feb;89: 248-258.
80. **Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Taylor PC, Goormastic M, Peper W, Gill CC, Golding LA, Stewart RW.** Fifteen hundred coronary reoperations: results and determinants of early and late survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93:847-859.
81. **Lytle BW, McElroy D, McCarthy P Loop FD, Taylor PC, Goormastic M, Stewart RW, Cosgrove DM.** Influence of arterial coronary bypass grafts on the mortality in coronary reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Mar; 107:675-682.
82. **Maseri A, Chierchia S, Davies G.** Pathophysiology of coronary occlusion in acute infarction. *Circulation* 1986; 73:233-239.

83. **Mathew V, Berger PB, Lennon RJ, Gersh BJ, Holmes DR Jr.** Comparison of percutaneous interventions for unstable angina pectoris in patients with and without previous coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 1;86(9):931-937.
84. **Mehlhorn U, Kroner A, de Vivie ER.** 30 years clinical intra-aortic balloon pumping: facts and figures. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; Feb;47 Suppl 2:298-303.
85. **Meierhenrich R, Gauss A, Geldner G, Radermacher P, Tebbe U.** Importance of acute PTCA in the treatment of perioperative myocardial infarction. *Anaesthesist.* 2000 Feb;49(2):140-148.
86. **Metzger JP, Tabone X, Montgermont P, N'Koua JL, Zannier-Marzari D, Aubry P, Cachera JP, Va cheron A.** Perioperative myocardial infarct following aortocoronary bypass. Clinical aspects, causes, consequences . *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1986 Aug;79(9):1311-1317.
87. **Migliorini A, Moschi G, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, Antonucci D.** Drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Mar;67(3):344-348.
88. **Moreno R, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon J, Rubio R, Bobadilla JF, Garcia EJ, Delcan JL.** Determining whether acute myocardia infarction in patients with previous coronary bypass grafting is the result of narrowing of a bypass conduit or of a native coronary artery. *Am J Cardiol.* 1997 Mar 1;79(5):670-671.
89. **Myers WO, Blackstone EH, Davis K.** CASS registry long term surgical survival. Coronary artery surgery study *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:488-498.
90. **Nashef S.A.M., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R., the EuroSCORE study group.** European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothrac Surg.* 1999;16:9-13.
91. **Noyez L, Skotnicki SH, Lacquet LK** Morbidity and mortality in 200 consecutive coronary reoperations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997; 11:528-532.
92. **O'Keefe LH Jr., Sutton MB, McCallister BD, Vacek JL, Piehler JM, Ligon RW, Hartzler GO.** Coronary angioplasty versus bypass surgery in patients > 70 years old matched for ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Aug;24(2):425-430.

93. **Perrault L, Carrier M, Cartier R, Leclerc Y, Herbert Y, Diaz OS, Pelletier C.** Morbidity and mortality of reoperation for coronary artery bypass grafting : significance of atheromatous vein grafts. *Can J Cardiol.* 1991 Dec;7(10):427-430.
94. **Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P, Pascal M, Herbert JM, Maffrand JP, Picard C.** Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel *Drug metabolism and disposition.* 2002 Nov; 30(11):1288- 1295.
95. **Pieniazek P, Karczewska E, Stepień E, Tracz W, Konturek SJ.** Incidence of Chlamydia pneumoniae infection in patients with coronary artery disease subjected to angioplasty or bypass surgery. *Med Sci Monit.* 2001 Okt; 7(5):995-1001.
96. **Puel J, Lacapere B, Sabathier M, Schmitt R, Monassier JP, Valeix B, Labrunie P, Bounhoure JP.** Coronary revascularization at the acute phase of myocardial infarction. Short and median-term survival of 359 patients. Multicenter study. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1986 Apr;79(4):409-417.
97. **Quaini E, Colombo T, Russo C.** Hospital morbidity and mortality after myocardial revascularisation surgery: current changes in risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:275-282.
98. **Rady MY, Ryan T, Starr NJ.** Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1998;26:225-235.
99. **Rasmussen C, Thiis JJ, Clemmensen P, Efsen F, Arendrup HC, Saunamaki K, Madsen JK, Pettersen G.** Significance and management of early graft failure after coronary artery bypass grafting: feasibility and results of acute angiography and re-vascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Dec ;12(6):847-852.
100. **Reeder GS, Bresnahan JF, Holmes DR Jr, Mock MB, Orszulak TA, Smith HC, Vlietstra RE.** Angioplasty for aortocoronary bypass graft stenosis. *Mayo Clin Proc.*1986 Jan;61(1):14-19.
101. **Riede UN, Schaefer HE.** Allgemeine und spezielle Pathologie. 4. Auflage, *Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York* 1995.

102. **Righetti A, Crawford MH, O'Rourke RA, Hardarson T, Schelbert H, Daily PO, DeLuca M, Ashburn W, Ross J Jr.** Detection of perioperative myocardia damage after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1977 Jan;55(1):173-178.
103. **Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez -Balino N, Liprandi MI, Palacios IF.** Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial o Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Dise ase (ERACI). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1178-1184.
104. **Ross R, Glomset JA.** The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *New Engl J Med*. 1976 Aug 12;295(7):369-377.
105. **Ross R, Glomset JA.** The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *New Engl J Med*. 1976 Aug 19;295(8):420-425.
106. **Salomon NW, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Okies JE, Metzдорff MT.** Coronary artery bypass grafting in elderly patients. Comparative results in a consecutive series of 469 patients older than 75 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Feb;101(2):209-217; discussion 217-218.
107. **Santiago P, Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH, Crouse LJ, Beauchamp GD.**
Comparison of results of coronary angioplasty during acute myocardial infarction with and without previous coronary bypass su rgery. *Am J Cardiol*. 1993 Dec 15;72(18):1348-1351.
108. **Savi P, Herbert JM, Plieger AM, Dol F, Delebasse D, Combalbert J, Defreyn G Maffrand JP.** Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine Clopidogrel. *Biochem Pharmacol* 1992;44: 527-532.
109. **Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR.** Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation*. 1987 Aug;76(2):450-457.
110. **Shapira I, Fisman EZ, Drory Y, Pines A.** Acute myocardial infarction in patient who have had coronary artery bypass surgery. *South Med J*. 1997 Nov;90(11):1129-1132.
111. **Siewert JR.** Koronare Herzkrankheit *Lehrbuch der Chirurgie, Springer*. 1998:389-393.

121. **Thielmann M, Massoudy P, Marggraf G, Knipp S, Schmermund A, Piotrowski J, Erbel R, Jakob H.** Role of troponin I, myoglobin, and creatine kinase for the detection of early graft failure following coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Jul;26(1):102-109.
122. **Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, Jones EL, Guyton RA, Crave JM.** Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 1998 Nov;66(5):1632-1639.
123. **Unterberg C, Buchwald A, Wiegand V, Kreuzer H.** Coronary angioplasty in patients with previous coronary artery bypass grafting. *Angiology.* 1992 Aug;43(8):653-660.
124. **Wagner J.** *Praktische Kardiologie; für Studium, Klinik und Praxis.* 2. Auflage, de Gruyter, Berlin, New York. 1991; 242-260.
125. **Weber AA, Braun M, Hohlfeld T, Schwippert B, Tschoepe D, Schrör K.** Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *B. J.Clin.Pharmacol.* 2001;52:333-336.
126. **Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Grosswald R, Guyton RA.** In-hospital and long-term outcome after reoperative coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 1995;92(suppl II):II-50-II-57.
127. **Weintraub WS, Jones EL, Douglas CM, Spencer BK, Robert AG, Joseph MC.** Outcome of Reoperative Coronary Bypass Surgery Versus Coronary Angioplast After Previous Bypass Surgery. *Circulation.* 1997 Feb 18;95(4):868-877.
128. **Yende S, Wunderink R.** Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Critical Care Medicine.* 2001/02;29(12):2271-2275.
129. **Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators.** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001 Aug; 345(7):494-502.

10. Danksagung:

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bruno Reichart für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhaderns durchführen zu können.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Calin Vicol und Herrn Priv.-Dozent Dr. Georg Nollert für die Überlassung des Themas, ihre Hilfsbereitschaft und Betreuung bei der Ausarbeitung und Korrektur der Arbeit.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, Reinhard und Brigitte, die mir mein Studium ermöglichten sowie meinen Geschwistern Matthias, Peter, Susanne, Thomas und Johannes für die fortwährende Unterstützung.

Zuletzt gilt besonderer Dank meiner Freundin Therese für ihre tatkräftige Unterstützung während meines Studiums und bei der Vollendung dieser Arbeit sowie Danke für Lukas.

11. Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Matt
Vorname: Christoph
Geburtsdatum/-ort: 12.11.1978, München
Adresse: Lenaustr. 16
81373 München
Familienstand: ledig, ein Kind
Eltern: Brigitte Matt, Musiklehrerin und Hausfrau
Dr. med. Reinhard Matt, Facharzt für Allgemeinmedizin

Schulbildung

1985 – 1989: Grundschule in Heindelschlag
1989 – 1998: Gymnasium Waldkirchen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst: 1998- 1999: Kreiskrankenhaus Waldkirchen mit Ausbildung zu Kranken-
pflagediensthelfer (Innere- und chirurgische Abteilung)

Hochschulbildung

11/ 1999 – 11/ 2005: Ludwig- Maximilians- Universität München
Studiengang: Humanmedizin
09/ 2001: Ärztliche Vorprüfung
09/ 2002: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/ 2004: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/ 2005: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/ 2005: Zeugnis über die ärztliche Prüfung
Praktisches Jahr Ludwig - Maximilians- Universität München
10/ 2004– 12/ 2004: Krankenhaus Dritter Orden München- Kinderchirurgie
12/ 2004– 02/ 2005: Krankenhaus Dritter Orden München- Allgemein- und Unfallchirurgie
02/ 2005– 05/ 2005: Kinderklinik des Klinikums Starnberg - Pädiatrie
05/ 2005– 07/ 2005: Kantonsspital Bruderholz Basel- Schwei - Innere Medizin
07/ 2005– 09/ 2005: Städtisches Klinikum München Harlaching: - Innere Medizin

Publikation: **G Nollert, C Matt, P Boeckstegers, B Reichart, C Vicol.** Therapeutic options in CABG patients with acute perioperative myocardial infarction: Interventional versus surgical therapy. *Thorac cardiovasc Surg.* 2004; 52
DOI: 10.1055/s -2004-816603

Berufserfahrung:

Seit 01/ 2006: Assistenzarzt; Internistische Klinik Dr. Müller, 81379
München