

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin und Fettstoffwechselstörungen  
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg

**Einflüsse der direkten Myokard- und der transmyokardialen  
Laserrevaskularisation auf die Myokardkinetik bei Patienten mit  
(prä-)terminaler koronarer Herzkrankheit**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin  
der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von  
Carola Angélique Holland  
aus Karl-Marx-Stadt  
Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am:19.10.2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. B. Maisch

Korreferent: Prof. Dr. S. Vogt



# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Koronare Herzerkrankung	1
1.2.	Therapierefraktäre Angina pectoris	3
1.3.	Transmyokardiale Laserrevaskularisation	4
<b>2.</b>	<b>Ziel der Untersuchung</b>	<b>6</b>
<b>2.1.</b>	<b>Fragestellungen</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Methodik</b>	<b>7</b>
3.1.	Patienten	7
3.1.1.	Einschlusskriterien	7
3.1.2.	Ausschlusskriterien	7
3.1.3.	Gesamtgruppe und Definition von Diagnostikgruppen	8
3.1.4.	Patientenbeschreibung	12
3.2.	Studienablauf	17
3.3.	Technische Untersuchungen	18
3.3.1.	Stressechokardiographie	18
3.3.1.1.	Arbutamin als Stresspharmakon	18
3.3.1.2.	GenESA® - System	18
3.3.1.3.	Untersuchungsablauf/Arbutamin-Stressprotokoll	19
3.4.	Bildakquisition	21
3.5.	Bildarchivierung	22
3.6.	Befundanalyse	22
3.6.1.	Semiquantitative segmentale Wandbewegungsanalyse	22
3.6.2.	Identifizierung der mittels TMLR behandelten Myokardsegmente und Übertragung auf das 16-Segmentmodell	25
3.6.3.	Quantitative Analyse der globalen linksventrikulären Funktion	25
3.6.3.1.	Monoplane Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion	25
3.6.3.2.	Biplane Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion	26
3.7.	Datendokumentation und statistische Analyse	26
3.7.1.	Datendokumentation	26
3.7.2.	Statistische Analyse	26

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1.	Globale Effekte der TMLR	28
4.1.1.	Klinische Effekte der TMLR	28
4.1.1.1.	NYHA-Klassifikation	28
4.1.1.2.	CCS-Klassifikation	32
4.1.1.3.	Vergleichbarkeit der prä- und postoperativen Untersuchungsbedingungen	37
4.1.3.	Globale Effekte auf die kardiale Struktur und Funktion	44
4.1.3.1.	Linksatrialer und linksventrikulärer Durchmesser	44
4.1.3.2.	Globale linksventrikuläre Pumpfunktion (biplan)	49
4.2.	Effekte der TMLR auf die regionale linksventrikuläre Funktion	57
4.2.1.	Wandbewegungsscore-Index	57
4.2.2.	Segmentale Therapieeffekte	61
4.2.2.1.	Ergebnisse aller Segmente unabhängig von der Therapie	61
4.2.2.2.	Ergebnisse der gelaserten Segmente	64
4.2.3.	Auswirkungen der segmentalen Effekte auf die jeweilige globale monoplane Ejektionsfraktion nach TMLR	67
4.2.3.1.	Anzahl und Lokalisation der Laserkanäle	67
4.2.3.2.	Globale monoplane EF nach TMLR und TMLR+ACB	67
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>80</b>
5.1.	Globale Effekte der TMLR	82
5.1.1.	Klinische Beschwerdesymptomatik	82
5.1.2.	Globale linksventrikuläre Pumpfunktion (biplan)	86
5.2.	Regionale Effekte der TMLR	90
5.2.1.	Wandbewegungsscore-Index	90
5.2.2.	Segmentale Therapieeffekte	93
5.2.3.	Auswirkungen der segmentalen Therapieeffekte auf die jeweilige monoplane linksventrikuläre EF	97
5.3.	Limitationen der vorliegenden Arbeit	100
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>101</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>103</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>114</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>128</b>
<b>10.</b>	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer</b>	<b>129</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>130</b>
<b>12.</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>131</b>

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACB	Aortocoronarer Bypass
ASE	American Society of Echocardiography
Ca-antag.	Calciumantagonist
CCS	Canadian Cardiovascular Society
$\Delta EF_{rel}$	relative EF-Veränderung (Veränderung der postoperativen EF bezogen auf die präoperative EF)
EF-Slope	mesodiastolische Rückwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels
EKG	Elektrokardiogramm
FS	systolische Durchmesserverkürzung
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	linksatrialer Durchmesser
Low stress	leichte Belastung
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
M	Median
MW	Mittelwert
MVEX	Mitralklappenexkursion
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
Peak stress	maximale Belastung
PET	Positronenemissionstomographie
PMR	Perkutane Myokardiale Laserrevaskularisation
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
RIVP	Ramus interventricularis posterior
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
Rpld	Ramus posterolateralis dexter

SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TMLR	Transmyokardiale Laserrevaskularisation
WBS	Wandbewegungsscore
WBSI	Wandbewegungsscore-Index

## **1. Einleitung**

### **1.1. Koronare Herzerkrankung**

Die Ursache der koronaren Herzkrankheit (KHK) besteht in Grundleiden, die ihrerseits als Risikofaktoren bezeichnet, zu arteriosklerotisch bedingten stenosierenden Veränderungen der Herzkranzgefäße und folglich zu einer relativen Koronarinsuffizienz führen. Zu unterscheiden sind einerseits Makroangiopathien mit Einengungen der großen epikardialen Gefäße und ihrer Seitenäste, sowie andererseits Mikroangiopathien, die pathologische Veränderungen der kleinen intramyokardial gelegenen Gefäße darstellen. In Abhängigkeit vom Stenosegrad und der pathologisch eingeschränkten Myokardperfusion kann sich ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot mit konsekutiver Entwicklung von Myokardischämien ergeben.

Grundsätzlich stehen folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:

1. medikamentös konservative Therapie,
2. direkte Revaskularisationsverfahren
  - a) interventionelle Revaskularisation
  - b) chirurgische Revaskularisation und
3. alternative/indirekte Revaskularisationsverfahren.

Im Einzelfall wird die differentialtherapeutische Entscheidung aufgrund folgender Daten getroffen:

- Klinik
  - Stadium der Angina pectoris - Symptomatik (CCS-Klassifikation)(18),
  - Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation)(39),
- Begleiterkrankungen,
- Koronarmorphologie (Koronarangiogramm),
- Befunde zur myokardialen Perfusion in Ruhe und unter Belastung,
- myokardialer Funktionsstatus (globale und regional-segmentale Funktion).

Der Stellenwert der medikamentösen Therapie bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit hat sich im Verlauf der letzten 20 Jahre grundlegend gewandelt. Vor den heute weit verbreiteten revaskularisierenden Verfahren stellte sie früher, neben allgemeinen Maßnahmen, das einzige therapeutische Konzept bei der Behandlung dieser Erkrankung dar. Heute zeigt sich die Bedeutung der medikamentösen Therapie nicht nur in der rein symptomatischen Therapie, sondern sie stellt inzwischen einen

wesentlichen Faktor in der Beeinflussung von Risikofaktoren, Progressionshemmung und Regression pathologischer Gefäßveränderungen dar. Somit ist sie ein wichtiges Instrument sowohl in der Primär-, als auch Sekundärprävention ischämischer Ereignisse und kann letztlich die Prognose der Patienten verbessern.

Seit Einführung der Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) als direktes Revaskularisationsverfahren im Jahre 1977 durch Andreas Grüntzig (40;41) hat diese Methode zur Beseitigung von Koronarstenosen und nicht zuletzt durch erweiterte Verfahren wie das der Stentimplantation große Verbreitung gefunden. Die Koronarangioplastie ist nach dem heutigen Erkenntnisstand in erster Linie eine symptomatische Therapie, so dass vor allem Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik von ihr profitieren. Hingegen ist sie bei akuter Myokardischämie auch von prognostischer Relevanz, da durch frühzeitige und vollständige Wiederherstellung des Blutflusses das Auftreten von Myokardnarben verhindert bzw. deren Ausdehnung eingeschränkt werden kann. Die Durchführbarkeit einer Koronarangioplastie wird von der Koronarmorphologie, der Anzahl und Größe des Versorgungsgebietes der betroffenen Gefäße bestimmt. Als limitierender Faktor der Koronarangioplastie wird heute noch die Restenosierung angesehen.

Seit den frühen siebziger Jahren stellt zudem die Bypass-Chirurgie eine wesentliche Stütze in der Therapie der KHK dar. Während der letzten Jahre konnte vielfach der klinische Nutzen dieser Methode nachgewiesen werden (45). Zahlreiche Untersuchungen (4;24;29;29;42;82;91) konnten die Überlegenheit der koronaren Bypass-Chirurgie bei Patienten mit Hauptstammstenosen und koronarer Dreigefäßerkrankung gegenüber der medikamentös konservativen Therapie belegen. Die Grenzen der Bypass-Chirurgie werden im Gegensatz zur interventionellen Therapie in höherem Maße durch den klinischen Allgemeinzustand, das Operationsrisiko, Alter, Geschlecht (28;82) und mögliche Begleiterkrankungen des Patienten bestimmt. Der Erfolg der koronarchirurgischen Maßnahme hängt letztlich auch von der Verfügbarkeit des arteriellen und venösen Bypass-Materials, sowie ganz erheblich von der Koronarmorphologie ab.

## **1.2. Therapierefraktäre Angina pectoris**

Die in den letzten Jahren erreichte Verringerung der kardiovaskulären Mortalität hat zu einer rasch anwachsenden Zahl von Patienten mit schwerer KHK geführt, die trotz der oben angesprochenen medikamentösen Behandlungsstrategie und invasiver Therapiemaßnahmen hochsymptomatisch bleiben und somit als therapierefraktär eingestuft werden (69). Hierzu zählen Patienten, die entsprechend der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS-Klassifikation) den Stadien III und IV zuzuordnen sind. Die Symptomatik ist durch pektanginöse Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung bzw. durch eine intermittierende Angina pectoris in Ruhe gekennzeichnet. Trotz hochdosierter antianginöser Kombinationstherapie bleibt ihre Lebensqualität erheblich eingeschränkt und das Therapieziel der Ischämiefreiheit unerreicht. Ferner weisen Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris pathologisch erhöhte Fibrinogenwerte und als Folge davon einen Anstieg rheologischer Parameter (Plasmaviskosität) auf (68;96). Diese Patienten befinden sich somit im Endstadium ihrer Erkrankung und werden unter dem Begriff der terminalen oder „end-stage“ KHK zusammengefaßt.

Gründe für das Scheitern invasiver Therapiemaßnahmen sind die Grenzen ihrer Anwendung bei meist wiederholt durchgeführten Rezidiveingriffen. Häufig liegt dann eine diffuse Koronarsklerose bis in die peripheren Anteile der Gefäße vor oder es bestehen Bypassverschlüsse, ein Mangel an geeignetem Venenmaterial, ein nicht unerhebliches Eingriffsrisiko bei hohem Lebensalter der Patienten und in einigen Fällen eine höhergradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (68). Gerade bei diesen Patienten, die weder einer interventionellen Therapie, noch einem operativ revaskularisierendem Verfahren zugeführt werden können, sollen alternative Therapiekonzepte zur Ischämiefreiheit führen. Bisher wurden drei Therapieansätze (rheologisch, neurophysiologisch und chirurgisch) systematisch untersucht.

### 1.3. Transmyokardiale Laserrevaskularisation

Die Transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMLR) zählt als indirektes Revaskularisationsverfahren zu den chirurgischen Therapieansätzen und wurde zu Beginn der 80er Jahre nach zunächst tierexperimentellen Untersuchungen von Mirhoseini (79-81) in die Klinik eingeführt. Dieser Entwicklung vorausgegangen waren Überlegungen zur Durchblutungsverbesserung des linken Ventrikels durch ventrikulo-myokardiale Versorgung des Myokards mit arterialisiertem Blut. Ein möglicher operativer Ansatz war bereits seit Mitte der 60er Jahre durch mechanische transmyokardiale Punktion von Sen (98), White und Hershey (103) bekannt geworden. Zugunsten der aortocoronaren-Venenbypassoperation wurde dieser Therapieansatz jedoch zunächst wieder verlassen.

Bei der TMLR werden nach linkslateraler Thorakotomie am schlagenden Herzen, ohne dass ein Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine mit Kardioplegie erforderlich ist, transmurale Verbindungen zwischen Epikard und linksventrikulärem Kavum hergestellt. Die Anlage der Laser-Perforationen mit einem Durchmesser von 1mm wird mit einem minimal 800 Watt leistenden Kohlendioxid-Laser durchgeführt. Die Abgabe des Laserimpulses erfolgt EKG-getriggert auf dem Gipfel der R-Zacke, während der maximalen Ventrikelfüllung und gleichzeitiger elektrischer Unempfindlichkeit. Die TMLR kann auch gleichzeitig in Kombination mit einer aorto-koronaren Bypassoperation nach Sternotomie (85) oder nach linksseitiger Thorakotomie im „off-pump“-Verfahren (12;38) durchgeführt werden

Der Nachteil der TMLR ist jedoch die Notwendigkeit eines chirurgischen Zugangs zum Herzen und den dadurch verbundenen Risiken (15). Inzwischen stehen weniger invasive Applikationsmethoden zur Verfügung. Horvath führte 1998 die erste thorakoskopische TMLR durch und etwa zeitgleich wurden kathetergestützte Systeme entwickelt, die über einen perkutanen Zugangsweg die Laserrevaskularisation ermöglichen. Alle Systeme der perkutanen myokardialen Laserrevaskularisation (PMR) verwenden einen Holmium-YAG-Laser, durch den die Laserenergie über optische Fasern zum Herzen übertragen werden kann (55;59;88;93).

In der Praxis muss sich die Indikation zum Einsatz alternativer Therapieverfahren an der therapeutischen Wirksamkeit, den Nebenwirkungen, der Praktikabilität und einer Kosten-Nutzen-Relation (17) orientieren.

Erwartungen an vor allem invasive Behandlungsverfahren der KHK sind auf Verbesserungen der Prognose und der Symptomatik gerichtet. Bei den direkt revaskularisierenden Verfahren (PTCA und aorto-coronarer Bypass (ACB)) liegen

hierzu umfangreiche, zumeist einheitliche Aussagen vor. Positive Auswirkungen der TMLR auf die Symptomatik wurden von mehreren in den letzten Jahren publizierten Arbeiten mitgeteilt (2;16;20;22;27;35;36;43;47;66;67;74;76;83;87;102). Die Ergebnisse bezüglich einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion und der myokardialen Perfusion sind jedoch z.T. widersprüchlich (25;50;74;76;92;95). Ob die TMLR einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat, ist derzeit nach wie vor nicht sicher geklärt. Dies vor allem, weil hierzu lange Follow-up-Zeiträume sowie hohe Patientenzahlen am besten in randomisierten Studien untersucht werden müssten. Im Rahmen einer Meta-Analyse wurden 7 randomisierte, kontrollierte Untersuchungen hinsichtlich der Mortalität 12 Monate nach TMLR bewertet (70). Ein Überlebensvorteil gegenüber medikamentös therapierten Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu fanden Allen et al. einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten, die 5 Jahre nach TMLR untersucht wurden (6).

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden im Herzzentrum der Philipps-Universität Marburg an Patienten durchgeführt, die gezielt zur Durchführung einer TMLR zugewiesen wurden. Aufgrund der Zielstellung eine komplette Revaskularisation der betroffenen Myokardareale zu erreichen, wurde von einer kontrollierten Studie mit einer Patientengruppe, die eine alleinige medikamentöse Therapie erhält, abgesehen.

## **2. Ziel der Untersuchung**

Ziel dieser Untersuchung ist es herauszufinden, ob die TMLR als indirektes revascularisierendes Verfahren die Symptomatik und Prognose der Patienten mit „end-stage-KHK“ verbessern kann. Die Ergebnisse werden denen nach alleiniger aortocoronarer-Bypassoperation (ACB-OP) und dem kombinierten Verfahren aus TMLR und ACB gegenüber gestellt.

Als prognostisches Surrogatkriterium wurde in dieser Untersuchung die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) untersucht. Darüberhinaus wurden mit stressechokardiographischen Methoden die myokardiale Vitalität und die Induzierbarkeit regionaler Ischämien auf segmentaler Ebene untersucht. Die Einschätzung der klinischen Symptomatik erfolgte durch die anerkannte Klassifikation der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) (Anhang) und der Stadieneinteilung der Angina-pectoris-Symptomatik der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Anhang).

### **2.1. Fragestellungen**

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

#### **1. Fragestellung zu den globalen Effekten der TMLR**

- a) Verbessert sich die klinische Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klasse, CCS-Stadium) nach TMLR?
- b) Verändert sich die biplan ermittelte globale linksventrikuläre EF nach TMLR
  - in Ruhe?
  - bei leichter Belastung (low-stress)?
  - bei maximaler Belastung (peak-stress)?

#### **2. Fragestellung zu den segmentalen Effekten nach TMLR**

- a) Verändert sich der Wandbewegungsscore-Index (WBSI) nach TMLR
  - in Ruhe?
  - bei leichter Belastung (low-stress)?
  - bei maximaler Belastung (peak-stress)?
- b) Verändern sich die segmentalen Befunde aller und/oder der gelaserten Segmente nach TMLR?
- c) Wirken sich die segmentalen Effekte nach TMLR auf die jeweilige globale monoplane Ejektionsfraktion aus ?

### **3. Methodik**

#### **3.1. Patienten**

Im Zeitraum Dezember 1995 bis Oktober 1997 wurden 62 konsekutive Patienten im Herzzentrum der Philipps-Universität Marburg in die Untersuchung aufgenommen.

##### **3.1.1. Einschlusskriterien**

In die Untersuchung wurden alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingeschlossen, die von niedergelassenen Kardiologen oder auswärtigen Herzzentren der Klinik für Herzchirurgie zur eventuellen Durchführung einer TMLR zugewiesen und hierfür stationär aufgenommen wurden. Unter Berücksichtigung der Vorbefunde (Koronarangiogramm) wurde im Herzzentrum Marburg eine ausführliche myokardiale Funktionsdiagnostik mittels Myokardszintigraphie, Spiroergometrie inklusive 12-Kanal-Belastungs-EKG sowie Stressechokardiographie durchgeführt. Ihr Ziel war es, möglichst genauen Aufschluss über die myokardiale Perfusion, die Belastungstoleranz und über die linksventrikuläre Funktion zu erhalten.

##### **3.1.2. Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien ergeben sich einerseits aus den allgemeinen Kontraindikationen für Belastungstests und andererseits aus den spezifischen Kontraindikationen, die sich aus dem zur Stressechokardiographie verwendeten Pharmakon Arbutamin und seinem Applikationsystem ergeben.

Allgemeine Kontraindikationen für Belastungstests:

- a) intractable Angina pectoris-Beschwerden in Ruhe mit Ischämiezeichen im Ruhe-EKG
- b) dekompensierte Herzinsuffizienz
- c) hämodynamisch relevante Stenosen im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes
- d) linksventrikuläre Thromben
- e) hämodynamisch relevante Herzklappenfehler, die eine Belastungsuntersuchung nicht erlauben
- f) Neigung zu vital bedrohlichen ventrikulären Tachykardien
- g) weniger als 30 Tage zurückliegender Myokardinfarkt

h) unkontrollierte arterielle Hypertonie

i) Aortenaneurysma

Arbutamin-spezifische Kontraindikationen:

a) bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Arbutamin

b) anamnestisch dokumentierte Apoplexie

c) Tragen eines Herzschrittmachers oder eines automatischen Kardioverter/Defibrillators

### 3.1.3. Gesamtgruppe und Definition von Diagnostikgruppen

In die Untersuchung wurden insgesamt 62 konsekutive Patienten im Alter von 62 Jahren (Mittelwert:  $62,3 \pm 9,4$  Jahre, Median: 62,4 Jahre, Minimum: 33,1 Jahre, Maximum: 79,1 Jahre) eingeschlossen. Davon waren 56 Männer (90,3%) und 6 Frauen (9,7%). Alle Patienten (unabhängig von einer Teilnahme an der postoperativen Kontrolluntersuchung), die präoperativ komplett stressechokardiographisch untersucht worden waren, wurden als Gesamtgruppe aller ursprünglich eingeschlossenen Patienten definiert und nachfolgend als "Gesamtgruppe" geführt.

Nach Sichtung und Bewertung aller präoperativ erhobenen Befunde wurde das revaskularisierende Verfahren durch die Klinik für Herzchirurgie festgelegt. Dabei wurde darauf Wert gelegt, dass Ziel der kompletten Revaskularisierung möglichst durch direkte Revaskularisation mittels Bypassversorgung zu erreichen. Ausschließlich Segmente, die einer direkten Revaskularisation nicht mehr zugänglich waren, wurden - soweit indiziert - durch indirekte Revaskularisation mittels TMLR therapiert.

In Abhängigkeit von dieser differentialtherapeutischen Entscheidung ergaben sich somit drei Therapiegruppen:

1. Patienten mit TMLR
2. Patienten mit aortocoronarer-Bypassoperation (ACB) in Kombination mit TMLR
3. Patienten mit ACB.

Aufgrund des Studienablaufs und des z.T. vorzeitigen Ausscheidens von Patienten an verschiedenen Punkten des Untersuchungsprotokolls sind mehrere Diagnostikgruppen entstanden, die nachfolgend charakterisiert und in einem Flußdiagramm (Abb.:1) dargestellt und jeweils eindeutig bezeichnet werden. Dabei richtet sich die Einteilung in die verschiedenen Diagnostikgruppen grundsätzlich nach folgenden Kriterien:

1. Konnten neben klinischen Daten auch echokardiographische Ergebnisse zur Auswertung heran gezogen werden?
2. Wurde postoperativ eine Kontrolluntersuchung durchgeführt?
3. Wurde die Stressechokardiographie-Untersuchung komplett absolviert, d.h. unter Ruhebedingungen, bei geringer (low-stress) und bei maximaler Belastung (peak-stress)?

#### Diagnostikgruppe 0

Die Diagnostikgruppe 0 besteht aus 55 Patienten, bei denen neben den klinischen Daten mindestens eine auswertbare präoperative Ruhe-Echokardiographie vorlag. Die Diagnostikgruppe 0 entspricht der Gesamtgruppe der ursprünglich in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten abzüglich 7 Patienten.

Von diesen 7 Patienten konnten lediglich die klinischen Daten ausgewertet werden. Bei 3 von ihnen wurde zwar eine komplette Stressechokardiographie durchgeführt, die akquirierten Bildschleifen gingen jedoch wegen technischer Probleme auf dem Weg der digitalen Archivierung verloren. Bei einer Patientin konnte wegen eines Thrombus im linken Ventrikel lediglich eine Ruheeckokardiographie durchgeführt werden, deren Daten allerdings ebenfalls wegen gleicher technischer Probleme nicht zur Auswertung zur Verfügung standen. Bei drei Patienten musste wegen unzureichender Schallbedingungen bei ausgeprägter Adipositas auf die Echokardiographie verzichtet werden.

Von diesen Patienten der Diagnostikgruppe 0 wurde ein Patient nicht operiert, sondern medikamentös therapiert, 15 Patienten wurden ausschließlich mittels TMLR, 15 Patienten mittels TMLR in Kombination mit ACB und 24 Patienten mittels ACB behandelt.

#### Diagnostikgruppe 1

Die Diagnostikgruppe 1 besteht aus 39 Patienten, bei denen klinische Daten und mindestens die Daten der Ruhe-Echokardiographie sowohl präoperativ, als auch von der Kontrolluntersuchung vorlagen. Die Gruppe entspricht der Diagnostikgruppe 0 abzüglich 16 Patienten, die sich nicht zur Kontrolluntersuchung vorstellten.

Von diesen 16 Patienten waren am Termin der geplanten Kontrolluntersuchung 5 verstorben, ein Patient war inzwischen einer zweiten kardiochirurgischen Operation zugeführt worden, ein Patient wurde nicht operiert sondern weiterhin medikamentös konservativ therapiert und 9 Patienten haben die postoperative Kontrolluntersuchung abgelehnt.

Von den Patienten der Diagnostikgruppe 1 wurden 10 ausschließlich mittels TMLR, 12 mittels TMLR in Kombination mit ACB und 17 Patienten mittels ACB behandelt.

### Diagnostikgruppe 2

Die Diagnostikgruppe 2 besteht aus 35 Patienten, von denen prä- und postoperativ klinische Daten und echokardiographische Daten in Ruhe und unter geringer Belastung (low-stress) vorlagen. Die Gruppe entspricht der Diagnostikgruppe 1 abzüglich 4 Patienten, bei denen lediglich eine Echokardiographie in Ruhe durchgeführt wurde.

Jeweils einer der 3 Patienten war Träger eines Herzschrittmachers oder eines Defibrillators (siehe Ausschlusskriterien, Seite 7). Ein Patient hatte zwar bei der Voruntersuchung das komplette Stressprotokoll durchlaufen, aber anlässlich der Kontrolluntersuchung die pharmakologische Stressechokardiographie abgelehnt. Der vierte Patient hatte sowohl prä- als auch postoperativ das gesamte Stressprotokoll durchlaufen, die akquirierten Bildschleifen der präoperativen Stressuntersuchung gingen jedoch bei der digitalen Bildarchivierung verloren.

Von den Patienten der Diagnostikgruppe 2 wurden 9 Patienten ausschließlich mittels TMLR, 10 Patienten mittels TMLR in Kombination mit ACB und 16 Patienten mittels ACB behandelt.

### Diagnostikgruppe 3

Die Diagnostikgruppe 3 besteht aus 31 Patienten, bei denen prä- und postoperativ klinische Daten und Ergebnisse der kompletten Stressechokardiographie (bis zur maximalen Belastung) vorlagen. Die Gruppe entspricht den Patienten der Diagnostikgruppe 2 abzüglich 4 Patienten, die die Etappe der maximalen Belastung (peak-stress) nicht erreichten. Ein Patient hatte präoperativ das Stressprotokoll komplett absolviert, die postoperative Stressechokardiographie musste jedoch aufgrund einer ventrikulären Salve vorzeitig terminiert werden. Ein weiterer Patient hatte unter Arbutamin während der präoperativen Untersuchung keinen adäquaten Herzfrequenzanstieg, konnte aber postoperativ das Stressprotokoll komplett durchlaufen. Bei einem Patienten ging das Bildmaterial für die peak-stress Diagnostik wegen technischer Speicherungsprobleme verloren. Ein vierter Patient entwickelte während des Stresstests ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, so dass die Untersuchung vorzeitig beendet werden musste.

Von den Patienten der Diagnostikgruppe 3 wurden 8 Patienten ausschließlich mittels TMLR, 9 Patienten mittels TMLR in Kombination mit ACB und 14 Patienten mittels ACB behandelt.

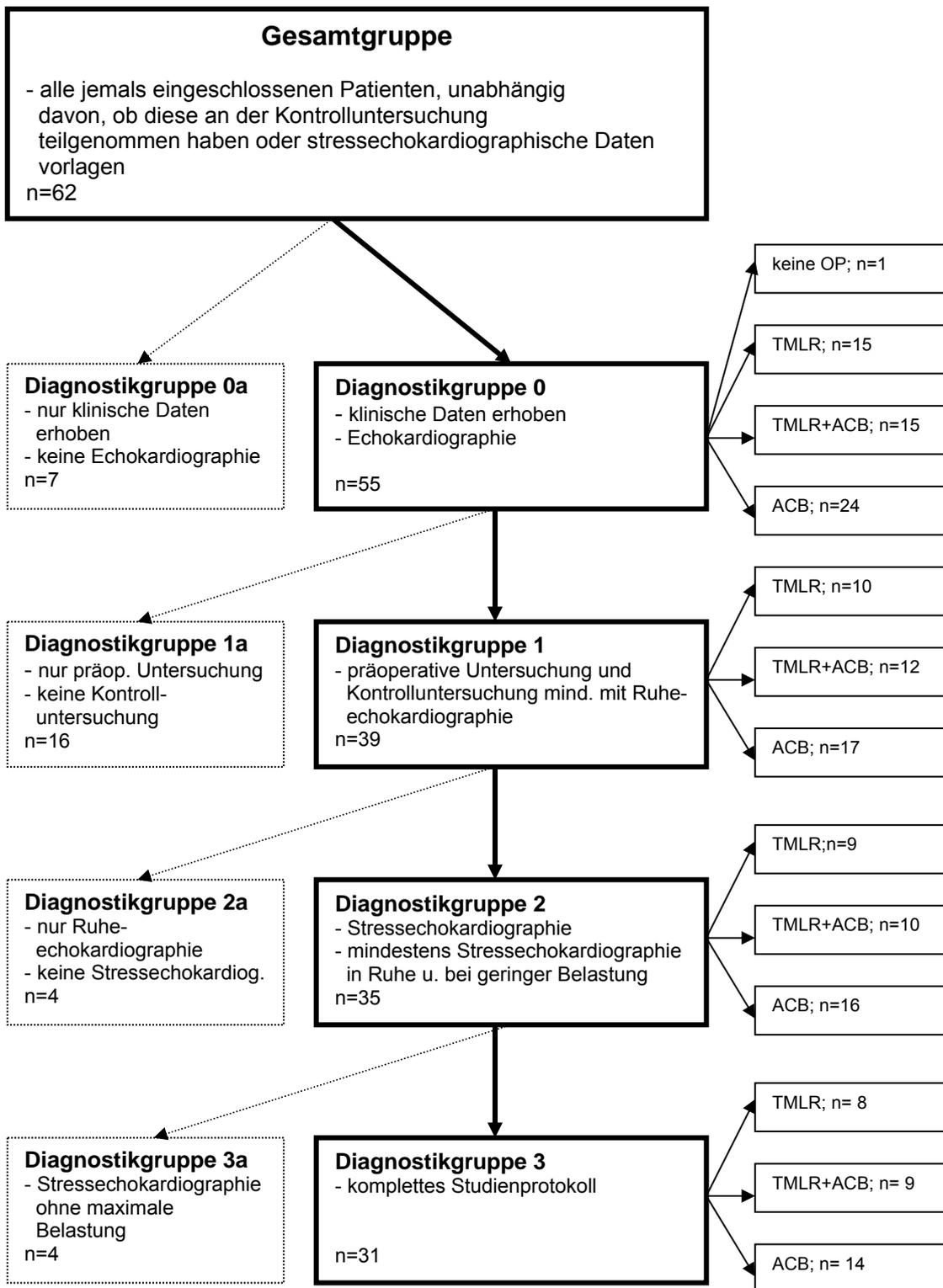


Abb. 1: Flussdiagramm zu Patientensubgruppen (n = Patientenzahl)

### 3.1.4. Patientenbeschreibung

In diesem Abschnitt werden die Patienten der Diagnostikgruppe 0 (Abb.:1) genauer charakterisiert. Sie werden als eigentliche Ausgangsgruppe näher beschrieben, da von ihnen außer klinischen Daten mindestens eine digital auswertbare echokardiographische Untersuchung vorlag. Es wird nachfolgend auf Alter, Geschlecht, revaskularisierende Voroperationen oder interventionelle Koronarangiographien, Medikation und klinische Beschwerdesymptomatik eingegangen.

#### 1. Alter

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung im Mittel  $62,2 \pm 9,9$  Jahre (Median: 62,5 Jahre, Minimum: 33,1 Jahre, Maximum 79,1 Jahre) alt. Die detaillierten Daten bezüglich der unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>gesamt n=55</b>	<b>TMLR n=15</b>	<b>TMLR+ ACB N=15</b>	<b>ACB n=24</b>	<b>keine OP n=1</b>
<b>Mittelwert</b>	62,2	64,7	56,8	63,5	
<b>SD</b>	9,9	7,3	11,5	9,1	
<b>Median</b>	62,5	63,4	57,4	63,1	
<b>Minimum</b>	33,1	51,3	33,1	40,1	
<b>Maximum</b>	79,1	79,1	77,2	77,7	

Tab. 1: Alter der Patienten in Jahren (SD= Standardabweichung)

#### 2. Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung war unterschiedlich. 93% der Patienten waren Männer.

	<b>gesamt n=15</b>	<b>TMLR n=15</b>	<b>TMLR+ ACB N=15</b>	<b>ACB n=24</b>	<b>keine OP n=1</b>
<b>männlich</b>	51	14	14	22	1
<b>weiblich</b>	4	1	1	2	0

Tab. 2: Geschlechtsverteilung der Patienten

### 3. Revaskularisierende Voroperationen allgemein

Insgesamt 13 von 55 Patienten (24%) waren in der Vorgeschichte keinem revaskularisierenden Verfahren zugeführt worden. Eine oder mehrere Bypassoperationen hatten 73% der Patienten, eine oder mehrere PTCA's lediglich 22%, beide Verfahren hatten 10% und eine TMLR ein Patient erhalten. Die detaillierten Daten bezüglich der unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	gesamt n=55	TMLR n=15	TMLR+ ACB N=15	ACB n=24	keine OP n=1
<b>ACB 0</b>	15	1	6	7	1
<b>1</b>	31	12	6	13	0
<b>2</b>	8	1	3	4	0
<b>3</b>	1	1	0	0	0
<b>PTCA 0</b>	43	9	12	21	1
<b>1</b>	5	2	1	2	0
<b>2</b>	5	2	2	1	0
<b>3</b>	1	1	0	0	0
<b>4</b>	1	1	0	0	0
<b>TMLR 0</b>	54	15	14	24	1
<b>1</b>	1	0	1	0	0

Tab. 3: Anzahl der revaskularisierenden Verfahren unterteilt nach ACB, PTCA und TMLR vor Studienbeginn

#### 4. Anzahl der Revaskularisationen mit Zielgefäßen

In der nachfolgenden Tabelle wird die absolute Anzahl der Revaskularisationen morphologisch den jeweiligen Stromgebieten der Herzkranzgefäße zugeordnet. Dabei werden als Stromgebiet des RIVA: der RIVA selbst und seine Seitenäste (Ramus diagonalis I und II), als Stromgebiet des RCX: der RCX selbst und seine Seitenäste (Ramus marginalis I und II) und als Stromgebiet der RCA: die RCA selbst sowie der Ramus interventricularis posterior (RIVP) und der Ramus posterolateralis dexter (Rpld) zusammengefasst.

		gesamt n=55	TMLR N=15	TMLR+ ACB N=15	ACB n=24	Keine OP n=1
<b>RIVA</b>	<b>0</b>	24	2	7	14	1
	<b>1</b>	15	6	2	7	0
	<b>2</b>	5	4	1	0	0
	<b>3</b>	7	1	4	2	0
	<b>4</b>	3	2	0	1	0
	<b>5</b>	1	0	1	0	0
<b>RCX</b>	<b>0</b>	27	1	7	18	1
	<b>1</b>	11	7	2	2	0
	<b>2</b>	9	4	2	3	0
	<b>3</b>	6	2	3	1	0
	<b>4</b>	1	1	0	0	0
	<b>5</b>	1	0	1	1	1
<b>RCA</b>	<b>0</b>	31	3	9	18	1
	<b>1</b>	19	7	6	6	0
	<b>2</b>	4	4	0	0	0
	<b>3</b>	1	1	0	0	0

Tab. 4: Anzahl der Revaskularisierungen im jeweiligen Stromgebiet von RIVA, RCX und RCA (RIVA= Ramus interventricularis anterior, RCX= Ramus circumflexus, RCA=A. coronaria dextra)

## 5. Medikamente

In der nachfolgenden Tabelle ist die detaillierte Anamnese der kardial relevanten Medikation zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung aufgeführt.

		<b>gesamt n=55</b>	<b>TMLR N=15</b>	<b>TMLR+ ACB N=15</b>	<b>ACB n=24</b>	<b>keine OP n=1</b>
<b>TAH</b>	<b>1</b>	34	9	7	17	1
	<b>2</b>	21	6	8	7	0
<b>Betablocker</b>	<b>1</b>	36	10	11	15	0
	<b>2</b>	19	5	4	9	1
<b>ACE-Hemmer</b>	<b>1</b>	31	9	9	12	1
	<b>2</b>	24	6	6	12	0
<b>Diuretika</b>	<b>1</b>	29	8	7	13	1
	<b>2</b>	26	7	8	11	0
<b>Digitalis</b>	<b>1</b>	25	6	7	11	1
	<b>2</b>	30	9	8	13	0
<b>Nitrate</b>	<b>1</b>	42	11	11	19	1
	<b>2</b>	13	4	4	5	0
<b>Molsidomin</b>	<b>1</b>	27	10	8	9	0
	<b>2</b>	28	5	7	15	1
<b>Ca-antag.</b>	<b>1</b>	18	7	2	9	0
	<b>2</b>	27	8	13	15	1
<b>Marcumar</b>	<b>1</b>	11	4	5	2	0
	<b>2</b>	44	11	10	22	1

Tab. 5: Medikamentenanamnese vor Studienbeginn; TAH= Thrombozytenaggregations-Hemmer, Ca-antag.= Calziumantagonisten, 1= Medikamenteneinnahme, 2= keine Medikamenteneinnahme

## **6. Klinische Beschwerdesymptomatik**

Der Mehrzahl der Patienten war zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung in ihrer alltäglichen körperlichen Aktivität deutlich eingeschränkt (62% der Patienten= NYHA  $\geq$  III, 66% der Patienten= CCS  $\geq$  III).

Insgesamt wurden 9% der Patienten in die NYHA-Klasse I, 29% in die NYHA-Klasse II, 53% in die NYHA-Klasse III und 9% der Patienten in die NYHA-Klasse IV eingestuft. Die detaillierten Daten bezüglich der unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>gesamt n=55</b>	<b>TMLR N=15</b>	<b>TMLR+ ACB n=15</b>	<b>ACB n=24</b>	<b>keine OP n=1</b>
<b>NYHA I</b>	5	1	1	3	0
<b>II</b>	16	4	7	5	0
<b>III</b>	29	8	6	14	1
<b>IV</b>	5	2	1	2	0

Tab. 6: NYHA-Klassifikation I-IV

Insgesamt wurden 14% der Patienten in das CCS-Stadium I, 20% in das CCS-Stadium II, 42% in das CCS-Stadium III und 24% der Patienten in das CCS-Stadium IV eingestuft. Die detaillierte Daten bezüglich der unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Gesamt n=55</b>	<b>TMLR N=15</b>	<b>TMLR+ ACB n=15</b>	<b>ACB n=24</b>	<b>keine OP n=1</b>
<b>CCS I</b>	8	0	2	5	1
<b>II</b>	11	3	3	5	0
<b>III</b>	23	8	7	8	0
<b>IV</b>	13	4	3	6	0

Tab. 7: CCS-Stadien I-IV

### 3.2. Studienablauf

Der Studienplan umfasste zwei Teile:

1. die präoperative Untersuchung einschließlich kardiovaskulärer Anamnese, Medikamentenanamnese und Arbutamin-Stressechokardiographie sowie
2. die postoperative Kontrolluntersuchung einschließlich kardiovaskulärer Anamnese, Medikamentenanamnese und Arbutamin-Stressechokardiographie.

Die präoperative Untersuchung wurde 1-3 Tage vor dem operativen Eingriff durchgeführt. Anhand anamnestischer Angaben der Patienten, sowie verfügbarer schriftlicher Krankenakten wurden

- Anzahl und Zeitpunkt abgelaufener Myokardinfarkte,
- Anzahl, Lokalisation, Zeitpunkt und Art direkter Revaskularisationsverfahren und
- die aktuelle medikamentöse Therapie erfasst.

Darüberhinaus wurden entsprechend den anamnestischen Angaben der Patienten das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik und die Angina pectoris-Symptomatik nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) (siehe Anhang) und nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (siehe Anhang) durch ein und denselben echokardiographischen Untersucher klassifiziert. Zum Zeitpunkt der präoperativen Diagnostik hatte dieser Untersucher keine Kenntnis darüber, welches revaskularisierende Verfahren zur Anwendung kommen würde. Für die Kontrolluntersuchung war der echokardiographische Untersucher für die durchgeführte Therapie ebenfalls geblendet.

Die stressechokardiographische Untersuchungen wurden sowohl prä- als auch postoperativ in identischer Weise nach dem Arbutamin-Stressprotokoll durchgeführt. Dieses ist im Abschnitt 4.3.1. detailliert dargestellt.

Eine postoperative Kontrolluntersuchung erfolgte bei 39 Patienten (Diagnostikgruppe 1, siehe 3.1.3.) im Mittel nach  $8,4 \pm 3,2$  Monaten (Median: 8,2 Monate, Minimum: 3,6 Monate, Maximum: 13,9 Monate). Die Patienten der Therapiegruppe TMLR wurden nach  $6,3 \pm 1,7$  Monaten (Median: 6,6 Monate, Minimum: 3,9 Monate, Maximum: 8,4 Monate), die Patienten der Therapiegruppe TMLR+ACB nach  $5,7 \pm 1,6$  Monaten (Median: 5,5 Monate, Minimum: 3,6 Monate, Maximum: 9,1 Monate) und die Patienten der Therapiegruppe ACB nach  $11,3 \pm 1,8$  Monaten (Median: 11,5 Monate, Minimum: 8,3 Monate, Maximum: 13,9 Monate) untersucht.

### **3.3. Technische Untersuchungen**

#### **3.3.1. Stressechokardiographie**

Die Stressechokardiographie wurde von einem in der Stressechokardiographie erfahrenen Untersucher nach dem Arbutamin-Stressprotokoll unter Benutzung des GenESA<sup>®</sup> - Infusions- und Überwachungsgerätes durchgeführt. Während der Untersuchung stand gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGKHKF), eine Notfallausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation (Notfallkoffer mit Notfallmedikamenten und Defibrillator) bereit (72;90).

##### **3.3.1.1. Arbutamin als Stresspharmakon**

Als Stresspharmakon wurde Arbutamin verwendet, da es als einziges Pharmakon im Gegensatz zu Dobutamin und anderen zur Stressechokardiographie benutzten Pharmaka für diagnostische Untersuchungen zugelassen war.

Arbutamin, 1,2 Benzodiol, [1-hydroxy-2-[4 (hydroxyphenyl)butyl]amino]ethyl]-hydrochlorid, ist ein synthetisches Katecholamin der Firma GenESA, das eigens für pharmakologische Belastungstests entwickelt und zugelassen wurde.

Arbutamin wurde von der Firma GenESA als infusionsbereite Lösung in einer 20 ml-Perfusor-Spritze bezogen. 1 ml Infusionslösung enthält 50,0 µg Arbutaminhydrochlorid, was 44,85 µg Arbutamin entspricht.

Der pharmakologische Effekt besteht in einer agonistischen Wirkung an  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren, sowie einer nicht unbeträchtlichen Affinität zu  $\alpha$ -Rezeptoren.

Arbutamin weist im Vergleich zu Dobutamin einen höheren positiv chronotropen Effekt bei vergleichbarem positiv inotropen Effekt auf (86).

##### **3.3.1.2. GenESA<sup>®</sup> - System**

Das GenESA<sup>®</sup> - Gerät ist ein computergesteuertes Infusions- und Überwachungsgerät der Firma GenESA. Neben der eigentlichen Infusionspumpe umfasst das System außerdem ein 1-Kanal-EKG zur automatischen Herzfrequenzanalyse, ein Blutdruckmeßgerät, einen Bildschirmmonitor, eine Tastatur zur Dateneingabe, sowie einen integrierten Drucker zum Ausdrucken der Testberichte.

Das Gerät infundiert zunächst über eine Dauer von einer Minute eine initiale Standard-Testdosis von 0,1 µg/kg Körpergewicht (KG). Aufgrund des hierdurch induzierten und vom Gerät selbst gemessenen Herzfrequenzanstieges wird die Infusionsgeschwindigkeit automatisch so angepasst, daß der vom Untersucher zuvor gewählte Herzfrequenzanstieg möglichst genau erzielt wird. Dies wird durch einen Rückkoppelungsmechanismus ermöglicht, bei dem in einem geschlossenen System ("closed-loop") alle 5 Sekunden die Herzfrequenz über entsprechende EKG-Ableitungen gemessen wird.

Die maximal zugelassene Infusionsgeschwindigkeit beträgt 0,8 µg/kg KG/min, die maximale Gesamtdosis beträgt 10 µg/kg KG. Bei Erreichen der zuvor einprogrammierten Zielfrequenz bzw. bei Erreichen der Sättigungsgrenze (d.h. mit einer weiteren Steigerung der Arbutamindosis ist keine weitere Herzfrequenzsteigerung verbunden) oder der zugelassenen maximalen Gesamtdosis wird die Infusion durch das System automatisch beendet.

Der Blutdruck wird automatisch in 2-minütigem Abstand gemessen. Zusätzliche Messungen zwischen vorgegebenen Messintervallen können vom Untersucher jederzeit ausgelöst werden. Ein Sichtfenster am Monitor zeigt kontinuierlich wichtige Messdaten (Herzfrequenz, Blutdruck, Arbutamininfusionsmenge) an. Außerdem ist ein Warnsystem mit akustischen Signalen integriert, das dem Untersucher potenziell klinisch relevante Probleme (z.B. fehlender Herzfrequenzanstieg, unregelmäßiger oder zu schneller Herzfrequenzanstieg, Blutdruckabfall um 15%, Blutdruckanstieg um 35%) meldet.

### **3.3.1.3. Arbutamin-Stressprotokoll und allgemeiner Untersuchungsablauf**

Die stressechokardiographische Untersuchung wurde am liegenden Patienten in der für die transthorakale Echokardiographie üblichen Linksseitenlage durchgeführt. Für die Ableitungen des 12-Kanal-EKGs mit dem analogen 12-Kanal-EKG-Gerät der Firma Hellige wurden die Elektroden in standardisierter Anordnung angebracht. Falls die Position der Elektroden der Lokalisation des Schallfensters entsprach, musste die Lage der Elektroden durch eine geringfügige Kranial- bzw. Kaudalverschiebung modifiziert werden. Zusätzlich wurden am Patienten je 3 Elektroden für das 1-Kanal-EKG des GenESA® - Geräts sowie für die EKG-Triggerung des Echokardiographiegeräts angebracht. Am linken Oberarm wurde die Blutdruckmanschette des GenESA® -

Gerätes angelegt. Für die Arbutamininfusion wurde am rechten Unterarm ein venöser Zugang gelegt.

Anschließend wurden Patientendaten (Alter, Größe, Gewicht und Patientenidentifikationsnummer) am GenESA<sup>®</sup> - Gerät eingegeben und die Zielfrequenz sowie Herzfrequenzsteigerungsrate gewählt. Als Zielfrequenz wurde jeweils die vom Gerät berechnete submaximale Belastungsfrequenz  $(220 - \text{Alter}) \times 0,85$  Schläge pro Minute übernommen. Die Herzfrequenzsteigerungsrate wurde vom Untersucher nach klinischen Kriterien (linksventrikuläre Funktion in Ruhe, Herzfrequenz in Ruhe, Vorbehandlung mit Betarezeptorenblockern) auf 4 oder 6 oder 8 Schläge pro Minute festgelegt.

Vor dem Start der Infusion wurden als Basismessungen jeweils ein 12-Kanal-EKG in Rückenlage und in Linksseitenlage abgeleitet sowie eine oszillometrische Blutdruckmessung durchgeführt. Zudem wurden die echokardiographischen Bildschleifen akquiriert.

Bei Erreichen folgender Abbruchkriterien wurde die Untersuchung terminiert:

1. Erreichen der maximalen altersentsprechenden Herzfrequenz
2. Hypertone Kreislaufreaktion
3. Nachweis einer signifikanten Ischämie im Echokardiogramm
  - a) neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen unter Belastung oder
  - b) Zunahme der Wandbewegungsstörungen im Vergleich zur Ruheaufnahme in mindestens einem Segment
4. Nachweis einer signifikanten Ischämiereaktion im EKG
  - a) ST-Streckensenkung  $\geq 0,2$  mV 80 ms nach dem J-Punkt oder
  - b) ST-Streckenhebung
5. neu aufgetretene und unter Belastung weiter zunehmende sowie in ihrer Intensität von Seiten des Patienten nicht mehr zu tolerierende pektanginöse Beschwerden
6. höhergradige Herzrhythmusstörungen im 12-Kanal-EKG (Kammerflimmern- oder -flattern, länger anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Salven über 4 Schläge)
7. andere bedeutsame Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, arterielle Hypotonie).

Nach Beendigung der Arbutamininfusion folgte eine Ruhephase, während der der Patient solange überwacht wurde, bis die Herzfrequenz auf das Ausgangsniveau abgesunken war, sich eventuelle elektrokardiographische und echokardiographische

Ischämiezeichen zurückgebildet hatten, belastungsinduzierte Herzrhythmusstörungen verschwunden und der Patient beschwerdefrei war.

Während des gesamten pharmakologischen Belastungstests (Infusion und Erholungsphase) wurde der Patient wie folgt überwacht:

1. kontinuierliche Ableitung eines 12-Kanal-EKGs mit einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 10 mm pro Sekunde; am Anfang und Ende der Untersuchung sowie in maximal 2-minütigen Abständen mit einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 50 mm pro Sekunde zur genauen Endstreckenanalyse,
2. 2-minütig eine automatische oszillometrische Blutdruckmessung durch das GenESA<sup>®</sup> - Gerät,
3. ein kontinuierliches echokardiographisches Ventrikelmonitoring sämtlicher Segmente mit dem Ziel, bei diesen Hochrisikopatienten neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen als Zeichen induzierter Ischämien frühzeitig zu erkennen.

### **3.4. Bildakquisition**

Die Bildakquisition wurde mit einem Echokardiographiegeräte des Typs Vingmed CFM 750 durchgeführt. Vor jedem Stresstest wurden mittels M-Mode-Echokardiographie folgende Parameter gemessen: Durchmesser der Aorta; Innendurchmesser von linkem Vorhof endsystolisch und linkem Ventrikel endsystolisch und enddiastolisch; Septum- und linksventrikuläre Wanddicke systolisch und diastolisch; Aorten- und Mitralklappenexkursion; Geschwindigkeit der mesodiastolischen Rückstellbewegung des vorderen Mitralsegels (EF-Slope) und der Abstand zwischen Mitralsegel und Septum zum Zeitpunkt der maximalen frühdiaastolischen Auslenkung des vorderen Mitralsegels (ES-Abstand).

Zweidimensionale Echokardiographiebilder wurden in drei apikalen Anschallebenen (4-Kammerblick, 2-Kammerblick und apikale lange Achse) unter Verwendung des originalen digitalen Signals des Echogerätes jeweils in Ruhe, bei geringer und bei maximaler Belastung akquiriert. Durch die Verwendung des originalen digitalen Signals war es möglich, die Bildschleifen mit hoher zeitlicher Auflösung (ca. 50 Bilder pro Sekunde) aufzuzeichnen.

### **3.5. Bilddatenarchivierung**

Die M-Mode-Standbilder und EKG-getriggerten digitalen Bildschleifen jeweils kompletter Herzzyklen (Systole und Diastole) wurden in ein Computersystem transferiert und gespeichert. Als Computersystem wurde ein Apple-Rechner mit dem Softwaresystem EchoPAC, Version 5.4.4. der Firma VINGMEDsounds verwendet. Als Speichermedium fungierten in der Initialphase der Untersuchung magneto-optische Platten der Firma Verbatim mit einer Speicherkapazität von 128 Megabyte (MB). Wegen technischer Probleme musste später auf magneto-optische Platten mit einer Speicherkapazität von 2,6 Gigabyte (GB) mit entsprechendem Laufwerk umgerüstet werden. Da die Daten auf den kleineren magneto-optischen Platten zu diesen Zeitpunkt nicht mehr absolut zuverlässig lesbar waren, mussten diese auf die Platten mit größerer Speicherkapazität kopiert werden. Ein Teil des weiter oben beschriebenen Datenverlusts ist auf Lesefehler auf den ursprünglich verwendeten kleineren magneto-optischen Platten zurückzuführen.

### **3.6. Befundanalyse**

#### **3.6.1. Semiquantitative segmentale Wandbewegungsanalyse**

Die semiquantitative segmentale Wandbewegungsanalyse wurde mittels simultaner und EKG-getriggelter Darstellung der verschiedenen Schallebenen bei entsprechenden Untersuchungsbedingungen im "quad-screen-Verfahren", d.h. auf einem viergeteilten Bildschirm durchgeführt. Das "quad-screen-Verfahren" ermöglicht die synchrone Darstellung von Ruhe- und Belastungsaufnahmen, die einen direkten Vergleich der Bildschleifen vor und unter pharmakologischer Belastung zulässt.

Für die segmentale Wandbewegungsanalyse und -dokumentation wurde das von der American Society of Echocardiography (ASE) empfohlene 16-Segment-Modell herangezogen (94).

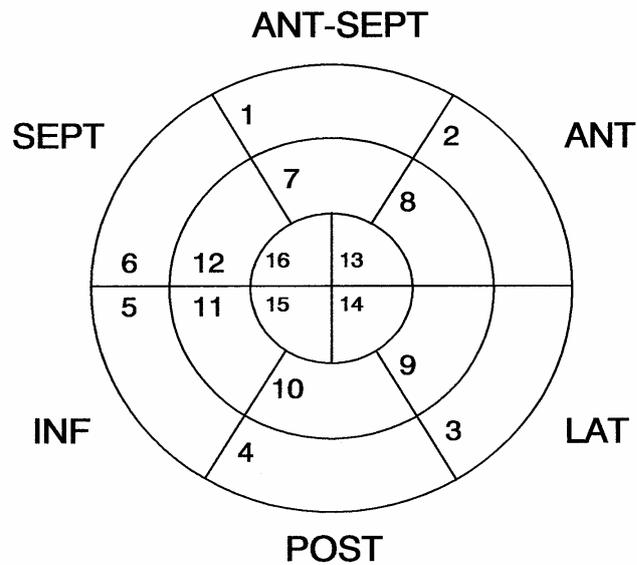


Abb. 2: Planare Darstellung des linken Ventrikels im 16-Segment-Modell (94)

Segment	Bezeichnung	Segment	Bezeichnung
1	anteroseptal basal	9	lateromedial
2	anterobasal	10	posteromedial
3	laterobasal	11	inferomedial
4	posterobasal	12	septomedial
5	inferobasal	13	anteroapikal
6	septobasal	14	lateroapikal
7	anteroseptal medial	15	inferoapikal
8	anteromedial	16	septoapikal

Tab. 8: Bezeichnung der einzelnen Segmente des linken Ventrikels im 16-Segment-Modell

Ergänzend zur topographischen Zuordnung wurde die Qualität der Wandbewegung mit Hilfe des allgemein üblichen und ebenfalls von der ASE empfohlenen Wandbewegungsscores beurteilt:

1 = Normokinesie, 2 = Hypokinesie, 3 = Akinesie, 4 = Dyskinesie, 5 = Aneurysma und 0 = nicht beurteilbar.

Aus der Summe der einzelnen segmentalen Scores wurde der Wandbewegungsscore (WBS) errechnet. Der Quotient aus dieser Summe der Einzelscores der beurteilten Segmente und der Anzahl der beurteilbaren Segmente ergibt den Wandbewegungsscore-Index (WBSI) (77). Orientierend kann eine Schweregradeinteilung in vier Gruppen vorgenommen werden (Tab. 9)(44).

<b>WBSI</b>	<b>Beurteilung</b>
1	normale Myokardkinetik in allen beurteilbaren Segmenten
1,1 – 1,49	leicht- bis mittelgradige Störung der Myokardkinetik
1,5 – 1,99	mittel- bis hochgradige Störung der Myokardkinetik
≥ 2	höchstgradige Störung der Myokardkinetik

Tab. 9: Schweregradeinteilung der Störung der Myokardkinetik mittels WBSI

Die Wandbewegungsanalyse wurde in Ruhe und unter verschiedenen Belastungsbedingungen, nämlich bei geringer (low-stress) und bei maximaler Belastung (peak-stress) durchgeführt.

"Low-stress" wurde dabei definiert als die Belastung, bei der zwar echokardiographisch eine deutliche inotrope Reaktion des Herzens auf das Stresspharmakon erkennbar war, die Herzfrequenz jedoch gegenüber den Ruhebedingungen um nicht mehr als 10% angestiegen war. "Peak-stress" stellt die maximale Belastung dar. Sie war entweder durch das Erreichen der maximalen altersentsprechenden Herzfrequenz definiert oder es lagen andere Abbruchkriterien (siehe Kapitel 3.3.1.3.) vor.

Nach Erreichen der peak-stress-Bedingung wurde jedem linksventrikulären Segment eine der folgenden Diagnosen zugeordnet:

- normales Myokard,
- ischämisches Myokard,
- hibernierendes Myokard
- narbiges Myokard.

Die Diagnosen wurden wie folgt definiert:

- normales Myokard: Myokard ohne Einschränkung der Myokardkinetik
- ischämisches Myokard: Myokard mit induzierbarer Ischämie
- hibernierendes Myokard: Myokard ohne kontraktile Funktion in Ruhe, jedoch mit Rekrutierbarkeit einer kontraktilen Reserve unter inotroper Stimulation
- narbiges Myokard: Myokard ohne kontraktile Funktion.

### **3.6.2. Identifizierung der mittels TMLR behandelten Myokardsegmente und Übertragung auf das 16-Segment-Modell**

Die gelaserten Myokardsegmente wurden intraoperativ sowohl bezüglich der koronaren Versorgungsgebiete als auch ihrer anatomischen Lage dokumentiert. Gemeinsam mit einem kardiochirurgischen Kollegen, der für diese Dokumentation verantwortlich war und bei jeder dieser Operationen mitgewirkt hatte, wurden diese intraoperativ dokumentierten Laserlokalisationen nachträglich auf das 16-Segment-Modell übertragen.

### **3.6.3. Quantitative Analyse der globalen linksventrikulären Funktion**

#### **3.6.3.1. Monoplane Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion**

Zur Ermittlung der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion wurden "off-line" die enddiastolischen und endsystolischen Endokardkonturen jeweils im 4- und 2-Kammerblick sowie in der apikalen langen Achse eingezeichnet. Es war notwendig, die Endokardkonturierung manuell durchzuführen, da sich die in das Softwarepaket EchoPAC implimentierte automatische Konturenerkennung als zu ungenau erwies.

Mit Hilfe des Computerprogramms EchoPAC 5.4.4. wurden anschließend automatisch und basierend auf einer modifizierten Simpson-Formel (94) jeweils die enddiastolischen und endsystolischen Volumina und daraus die linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnet. Entgegen allen anderen Methoden (z.B. Flächenlängen-Methode) werden bei der Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson als Grundlage für die Berechnungen keine geometrischen Figuren als Hilfsstrukturen herangezogen. Die Methode nach Simpson berücksichtigt somit genauer eine irreguläre Ventrikelanatomie durch lokalisierte Wandbegungsstörungen, wie sie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung typischerweise beobachtet wird.

Um die Auswirkungen der segmentalen Revaskularisationseffekte auf die jeweilige monoplane Ejektionsfraktion zu untersuchen, wurden den monoplanen Schallebenen die morphologisch korrespondierenden Myokardsegmente aus dem 16-Segmentmodell zugeordnet. Hierbei werden im 4-Kammerblick die Segmente 3, 6, 9, 12, 14 und 16, im 2-Kammerblick die Segmente 2, 5, 8, 11, 13 und 15 und in der apikalen langen Achse die Segmente 1, 4, 7 und 10 dargestellt.

### **3.6.3.2. Biplane Analyse der linksventrikulären Funktion.**

Ergänzend zu den monoplan bestimmten Parametern wurden die endsystolischen und enddiastolischen linksventrikulären Volumina, sowie die Ejektionsfraktion biplan aus 4- und 2-Kammerblick nach der Simpson-Scheibchen-Summationsmethode berechnet. Diese biplan errechneten Parameter erhöhen die Genauigkeit der linksventrikulären Volumetrie und Funktionsanalyse.

## **3.7. Datendokumentation und statistische Analyse**

### **3.7.1. Datendokumentation**

Die Datendokumentation erfolgte am Personal-Computer unter Verwendung des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel, Version Excel 97.

### **3.7.2. Statistische Analyse**

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Minimal- und Maximalwerte mit dem Programm SPSS, Version 12.0.1. berechnet.

In den Ergebnistabellen sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik und die Größe der untersuchten Patientengruppe dargestellt. Die graphischen Darstellungen verdeutlichen die aufgelisteten Mittelwerte mit den jeweiligen Standardabweichungen. In der Zusammenfassung der Ergebnisse wurde auf die Darstellung der Standardabweichung in den Graphiken zur besseren Übersicht bewusst verzichtet.

Signifikanzberechnungen wurden für globale (Klinik, myokardiale Struktur und Funktion) und segmentale Effekte der gelaserten Segmente entsprechend für die jeweils größte Patientengruppe durchgeführt. Nach Prüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde bei normal verteilten Ergebnissen der T-Test und bei fehlender Normalverteilung der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest angewendet. Im Falle des T-Tests werden die Ergebnisse durch den Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) und im Falle des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests durch den Median (1.Quartil – 3.Quartil) angegeben. Als signifikant wurden Werte  $p \leq 0,05$  angesehen.

#### **4. Ergebnisse**

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse entsprechend der formulierten Fragestellungen bezüglich globaler und regionaler Therapieeffekte der TMLR (siehe Kapitel 2.1., Seite 6) aufgeführt. Aufgrund des Studienablaufs und des z.T. vorzeitigen Ausscheidens von Patienten an verschiedenen Punkten des Untersuchungsprotokolls waren mehrere Diagnostikgruppen entstanden (Definition siehe Kapitel 3.1.3., Abb. 1, Seite 11). Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse zu den klinischen Effekten und zu den Effekten auf die globale linksventrikuläre Struktur und Funktion unter Ruhebedingungen zum Einen für alle Patienten der Diagnostikgruppe 1 (n=39) und zum Anderen für alle Patienten der Diagnostikgruppe 3 (n=31) dargestellt. Die stressechokardiographischen Untersuchungsergebnisse werden lediglich für die Patienten der Diagnostikgruppe 3 aufgezeigt, da nur diese Patienten das komplette Stressprotokoll durchlaufen haben. Auf die Darstellung der Untersuchungsergebnisse der Patienten der Diagnostikgruppe 2 wird bewusst verzichtet, da diese das Stressprotokoll nur inkomplett absolviert und die peak-stress-Bedingungen nicht erreicht haben. Darüberhinaus werden die Untersuchungsergebnisse jeweils getrennt für jede der drei Therapiegruppen (TMLR, TMLR+ACB und ACB (siehe Kapitel 3.1.3., Seite 8) aufgeführt.

- 4.1. Globale Effekte der TMLR
- 4.1.1. Klinische Effekte der TMLR
- 4.1.1.1. NYHA - Klassifikation

**1. Diagnostikgruppe 1: gesamt**

Bei 26 von 38 Patienten (68%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen. Bei 4 Patienten hat die Symptomatik zugenommen und 8 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Insgesamt nahm der Mittelwert der NYHA-Klasse von  $2,63 \pm 0,88$  auf  $1,79 \pm 0,74$  ab. Ein Patient der Diagnostikgruppe 1 (Therapiegruppe TMLR+ACB) wurde postoperativ nicht bezüglich seiner Herzinsuffizienz-Symptomatik befragt.

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	5	2	2	1	0
II	9	5	3	1	0
III	19	7	9	3	0
IV	5	1	3	1	0
n=	38	15	17	6	0

Tab. 10: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der Diagnostikgruppe 1

### **1.1. Diagnostikgruppe 1: TMLR**

Bei 7 von 10 Patienten (70%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen, 3 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Die mittlere NYHA-Klasse dieser Patienten nahm von 3 (1 – 3,25) auf 2 (1 – 2,25) signifikant ab ( $p=0,014$ ). (MW:  $2,80 \pm 0,92$  vs.  $1,90 \pm 0,74$ )

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	1	1	0	0	0
II	2	1	1	0	0
III	5	1	3	1	0
IV	2	0	1	1	0
n=	10	3	5	2	0

Tab. 11: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1

### **1.2. Diagnostikgruppe 1: Therapiegruppe TMLR+ACB**

Bei 6 von 11 Patienten (55%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen, bei 1 Patient zugenommen und 4 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Die mittlere NYHA-Klasse dieser Patienten nahm von 3 (1 – 3) auf 2 (1 – 2) nicht signifikant ab ( $p=0,053$ ). (MW:  $2,55 \pm 0,82$  vs.  $1,91 \pm 0,70$ )

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	1	0	1	0	0
II	4	2	2	0	0
III	5	1	2	2	0
IV	1	0	1	0	0
n=	11	3	6	2	0

Tab. 12: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1

### **1.3. Diagnostikgruppe 1: Therapiegruppe ACB**

Bei 13 von 17 Patienten (77%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen, bei 3 Patienten zugenommen und 1 Patienten hat keine Veränderung seiner Beschwerden angegeben. Die mittlere NYHA-Klasse nahm bei diesen Patienten von 3 (1 – 3) auf 1 (1 – 2) signifikant ( $p= 0,013$ ) ab. (MW:  $2,59 \pm 0,94$  vrs.  $1,59 \pm 0,71$ )

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	3	1	1	1	0
II	3	2	0	1	0
III	9	5	4	0	0
IV	2	1	1	0	0
n=	17	9	6	2	0

Tab. 13: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1

### **2. Diagnostikgruppe 3: gesamt**

Bei 22 von 31 Patienten (71%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen, bei 4 Patienten zugenommen und 5 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Der Mittelwert der NYHA-Klasse nahm bei diesen Patienten von  $2,58 \pm 0,89$  auf  $1,68 \pm 0,65$  ab.

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	4	1	2	1	0
II	9	5	3	1	0
III	14	6	7	1	0
IV	4	1	3	0	0
n=	31	13	15	3	0

Tab. 14: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der Diagnostikgruppe 3

### **2.1. Diagnostikgruppe 3: Therapiegruppe TMLR**

Bei 6 von 8 Patienten (75%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen, 2 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Der Mittelwert der NYHA-Klasse nahm bei diesen Patienten von  $2,63 \pm 0,92$  auf  $1,63 \pm 0,52$  ab.

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	1	1	0	0	0
II	2	1	1	0	0
III	4	1	3	0	0
IV	1	0	1	0	0
n=	8	3	5	0	0

Tab. 15: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3

### **2.2. Diagnostikgruppe 3: Therapiegruppe TMLR+ACB**

Bei 5 von 9 Patienten (56%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen, bei 1 Patient zugenommen und 3 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Der Mittelwert der NYHA-Klasse nahm bei diesen Patienten von  $2,44 \pm 0,88$  auf  $1,78 \pm 0,67$  ab.

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	1	0	1	0	0
II	4	2	2	0	0
III	3	1	1	1	0
IV	1	0	1	0	0
n=	9	3	5	1	0

Tab. 16: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3

### **2.3. Diagnostikgruppe 3: Therapiegruppe ACB**

Bei 11 von 14 Patienten (79%) hat postoperativ das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik abgenommen und bei 3 Patienten zugenommen. Der Mittelwert der NYHA-Klasse dieser Patienten nahm von  $2,64 \pm 0,93$  auf  $1,64 \pm 0,75$  ab.

NYHA präoperativ		NYHA postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	2	0	1	1	0
II	3	2	0	1	0
III	7	4	3	0	0
IV	2	1	1	0	0
n=	14	7	5	2	0

Tab. 17: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels ACB therapierten Patienten der Diagnostikgruppe 3

#### **4.1.1.2. CCS - Klassifikation**

##### **1. Diagnostikgruppe 1: gesamt**

Bei 30 von 38 Patienten (79%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen, bei 2 Patienten zugenommen und 6 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Der Mittelwert des CCS-Stadiums nahm von  $2,82 \pm 0,93$  auf  $1,68 \pm 0,70$  ab. Ein Patient der Diagnostikgruppe 1 (Therapiegruppe TMLR+ACB) wurde postoperativ nicht zu seinen pektanginösen Beschwerden befragt.

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	4	4	0	0	0
II	8	6	1	1	0
III	17	3	12	1	1
IV	9	3	6	0	0
n=	38	16	19	2	1

Tab. 18: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der Diagnostikgruppe 1

### **1.1. Diagnostikgruppe 1: Therapiegruppe TMLR**

Bei 9 von 10 Patienten (90%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen und 1 Patient hat keine Veränderung seiner Beschwerden angegeben. Das mittlere CCS-Stadium nahm von 3 (3 – 4) auf 2 (1,75 – 2) signifikant ab ( $p=0,006$ ). (MW:  $3,20 \pm 0,63$  vs.  $1,90 \pm 0,57$ )

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	0	0	0	0	0
II	1	1	0	0	0
III	6	0	5	1	0
IV	3	1	2	0	0
n=	10	2	7	1	0

Tab. 19: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1

### **1.2. Diagnostikgruppe 1: Therapiegruppe TMLR und ACB**

Bei 8 von 11 Patienten (73%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen, bei 1 Patient zugenommen und 2 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Das mittlere CCS-Stadium nahm von 3 (2 – 3) auf 2 (1 – 2) signifikant ab ( $p=0,018$ ). (MW:  $2,82 \pm 0,87$  vs.  $1,82 \pm 0,87$ )

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	1	1	0	0	0
II	2	1	1	0	0
III	6	2	3	0	1
IV	2	0	2	0	0
n=	11	4	6	0	1

Tab. 20: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1

### **1.3. Diagnostikgruppe 1: Therapiegruppe ACB**

Bei 13 von 17 Patienten (77%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen, bei 1 Patient zugenommen und 3 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Das mittlere CCS-Stadium nahm von 3 (2 – 3,5) auf 1 (1 – 2) signifikant ab ( $p=0,002$ ). (MW:  $2,59 \pm 1$ , vs.  $1,47 \pm 0,62$ )

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	3	3	0	0	0
II	5	4	0	1	0
III	5	1	4	0	0
IV	4	2	2	0	0
n=	17	10	6	1	0

Tab. 21: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1

## **2. Diagnostikgruppe 3: gesamt**

Bei 23 von 31 Patienten (74%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen, bei 2 Patienten zugenommen und 6 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Der Mittelwert des CCS-Stadiums nahm von  $2,74 \pm 0,97$  auf  $1,68 \pm 0,74$  ab.

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	4	4	0	0	0
II	7	5	1	1	0
III	13	3	8	1	1
IV	7	2	5	0	0
n=	31	14	14	2	1

Tab. 22: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der Diagnostikgruppe 3

### **2.1. Diagnostikgruppe 3: Therapiegruppe TMLR**

Bei 7 von 8 Patienten (88%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen und 1 Patient hat keine Veränderung seiner Beschwerden angegeben. Der Mittelwert des CCS-Stadiums nahm von  $3,13 \pm 0,64$  auf  $1,88 \pm 0,64$  ab.

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	0	0	0	0	0
II	1	1	0	0	0
III	5	0	4	1	0
IV	2	1	1	0	0
n=	8	2	5	1	0

Tab. 23: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3

### **2.2. Diagnostikgruppe 3: Therapiegruppe TMLR und ACB**

Bei 6 von 9 Patienten (67%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen, bei 1 Patient zugenommen und 2 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Der Mittelwert des CCS-Stadiums nahm von  $2,78 \pm 0,97$  auf  $1,78 \pm 0,97$  ab.

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	1	1	0	0	0
II	2	1	1	0	0
III	4	2	1	0	1
IV	2	0	2	0	0
n=	9	4	4	0	1

Tab. 24: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3

### **2.3. Diagnostikgruppe 3: Therapiegruppe ACB**

Bei 10 von 14 Patienten (71%) hat postoperativ das Ausmaß der pektanginösen Beschwerden abgenommen, bei 1 Patient zugenommen und 3 Patienten haben keine Veränderung ihrer Beschwerden angegeben. Der Mittelwert des CCS-Stadiums nahm von  $2,50 \pm 1,09$  auf  $1,50 \pm 0,65$  ab.

CCS präoperativ		CCS postoperativ			
Klasse	n=	I	II	III	IV
I	3	3	0	0	0
II	4	3	0	1	0
III	4	1	3	0	0
IV	3	1	2	0	0
n=	14	8	5	1	0

Tab. 25: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3

#### 4.1.2. Vergleichbarkeit der prä- und postoperativen Untersuchungsbedingungen

Um mögliche Therapieeffekte der TMLR beurteilen zu können, ist es erforderlich, einen Vergleich zwischen den prä- und postoperativen Untersuchungsbedingungen anzustellen. Hierfür werden im Folgenden die Herzfrequenz, der systolische Blutdruck, sowie das Blutdruck-Frequenz-Produkt der prä- und postoperativen Untersuchungen einander gegenüber gestellt. Für die Diagnostikgruppen 1 und 3 erfolgt dies jeweils für die Ruheuntersuchung. Für die Diagnostikgruppe 3 zudem für die Stufe der maximalen Belastung. Auf einen Vergleich unter low-stress-Bedingungen wird verzichtet, da definitionsgemäß außer dem beginnenden positiv inotropen Effekt lediglich eine Steigerung der Herzfrequenz < 10% der Ausgangsherzfrequenz vorliegen darf.

##### 1. Diagnostikgruppe 1: Ruhe

Es zeigten sich weder bei der Herzfrequenz, noch beim systolischen Blutdruck und folglich auch nicht beim Blutdruck-Frequenz-Produkt bedeutsame Unterschiede. Somit waren die Untersuchungsbedingungen der Diagnostikgruppe 1 für die Ruhesituation zu beiden Untersuchungszeitpunkten vergleichbar.

Die detaillierten Daten bezüglich der unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren sind in den Tabellen 26 bis 28 dargestellt.

	gesamt n=39		TMLR n=10		TMLR+ACB n=12		ACB n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	68	68	70	72	67	69	68	66
<b>SD</b>	12	11	14	11	12	12	11	10
<b>Median</b>	67	68	68	76	73	70	66	66
<b>Minimum</b>	48	45	57	52	48	45	48	49
<b>Maximum</b>	101	90	101	90	80	87	97	89

Tab. 26: Präoperative (prä) und postoperative (post) Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

	<b>Gesamt</b> n=39		<b>TMLR</b> n=10		<b>TMLR+ACB</b> n=12		<b>ACB</b> n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	139	144	132	129	132	140	147	156
<b>SD</b>	25	28	23	16	24	32	27	26
<b>Median</b>	138	141	131	133	135	139	146	156
<b>Minimum</b>	93	92	102	104	93	92	96	94
<b>Maximum</b>	194	211	177	161	169	205	194	211

Tab. 27: Prä- und postoperativer systolischer Blutdruck [mmHg] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

	<b>gesamt</b> <b>n=39</b>		<b>TMLR</b> <b>n=10</b>		<b>TMLR+ACB</b> <b>n=12</b>		<b>ACB</b> <b>n=17</b>	
	prä	post	Prä	post	prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	9520	9791	9321	9206	8926	9611	10045	10227
<b>SD</b>	2758	2216	2845	1556	2730	2984	2861	1897
<b>Median</b>	9614	9845	8316	8911	9480	9414	9702	10339
<b>Minimum</b>	4998	6016	6120	6968	4989	6390	6000	6016
<b>Maximum</b>	16878	15170	15352	12558	13520	15170	16878	12567

Tab. 28: Prä- und postoperatives Blutdruckfrequenzprodukt [mmHg/min] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

## 2. Diagnostikgruppe 3: Ruhe

Es zeigten sich weder bei der Herzfrequenz, noch beim systolischen Blutdruck und folglich auch nicht beim Blutdruck-Frequenz-Produkt bedeutsame Unterschiede. Somit sind die Bedingungen für beide Untersuchungszeitpunkte in Ruhe vergleichbar.

Die detaillierten Daten sind in den Tabellen 29 bis 31 dargestellt.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	69	68	69	70	67	69	70	67
<b>SD</b>	12	10	15	9	12	10	10	11
<b>Median</b>	67	69	64	73	70	69	67	67
<b>Minimum</b>	48	49	57	52	48	52	59	49
<b>Maximum</b>	101	89	101	78	80	86	97	89

Tab. 29: Prä- und postoperative Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	142	146	136	132	134	140	151	157
<b>SD</b>	26	29	22	14	26	38	28	27
<b>Median</b>	145	140	133	133	145	138	150	155
<b>Minimum</b>	93	92	102	111	93	92	96	94
<b>Maximum</b>	194	211	177	161	169	205	194	211

Tab. 30: Prä und postoperativer systolischer Blutdruck [mmHg] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

	<b>gesamt</b> <b>n=31</b>		<b>TMLR</b> <b>n=8</b>		<b>TMLR+ACB</b> <b>n=9</b>		<b>ACB</b> <b>n=14</b>	
	prä	post	Prä	post	prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	9895	9908	9446	9187	9121	9658	10649	10481
<b>SD</b>	2839	2300	3015	1663	2824	3195	2765	1928
<b>Median</b>	9702	9900	8659	8900	9135	9100	10664	11103
<b>Minimum</b>	5424	6016	6120	6968	5424	6716	6240	6016
<b>Maximum</b>	16878	15170	15352	12558	13520	15170	16878	12567

Tab. 31: Prä und postoperatives Blutdruck-Frequenz-Produkt [mmHg/min] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

### **3. Diagnostikgruppe 3: peak-stress**

Es zeigten sich weder bei der Herzfrequenz, noch beim systolischen Blutdruck und folglich auch nicht beim Blutdruck-Frequenz-Produkt bedeutsame Unterschiede. Somit sind die Untersuchungsbedingungen unter maximaler Belastung zu beiden Zeitpunkten vergleichbar. Die detaillierten Daten sind in den Tabellen 32 bis 34 dargestellt.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	102	103	95	105	105	103	104	101
<b>SD</b>	17	17	21	14	16	19	15	18
<b>Median</b>	103	104	92	103	111	106	103	104
<b>Minimum</b>	56	70	56	81	72	71	81	70
<b>Maximum</b>	126	135	123	128	120	135	126	126

Tab. 32: Prä- und postoperative Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	147	152	133	147	147	148	155	158
<b>SD</b>	27	30	32	25	23	38	24	29
<b>Median</b>	145	155	118	147	145	142	147	162
<b>Minimum</b>	103	103	103	104	117	103	120	108
<b>Maximum</b>	197	224	184	179	186	224	197	198

Tab. 33: Prä- und postoperativer systolischer Blutdruck [mmHg] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	Prä	post	prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	15127	15647	13077	15482*	15528	15409	16041	15894
<b>SD</b>	4077	4031	5661	4356	3509	4948	3151	3477
<b>Median</b>	15015	14803	11820	14453	16284	15762	17616	14782
<b>Minimum</b>	5768	8165	5768	10773	8424	8165	11346	11124
<b>Maximum</b>	22632	23310	22632	22912	20646	21504	21240	23310

Tab. 34: Prä- und postoperatives Blutdruck-Frequenz-Produkt [mmHg/min] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung  
 (\* nicht signifikant höher, p= 0,779, Wilcoxon-Test)

### 4.1.3. Globale Effekte auf die kardiale Struktur und Funktion

In diesem Abschnitt werden die Effekte der revaskularisierenden Verfahren auf die kardiale Struktur und die globale linksventrikuläre Funktion dargestellt. Neben ausgewählten M-Mode-Parametern werden insbesondere die Ergebnisse der biplan ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion jeweils prä- und postoperativ für die Diagnostikgruppen 1 und 3 aufgeführt.

#### 4.1.3.1. Linksatrialer und linksventrikulärer Durchmesser

Im Folgenden sind die mittels M-Mode-Echokardiographie gemessenen Daten für

- den linksatrialen Durchmesser (LAD),
- den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD),
- den linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) und
- die systolische Durchmesserverkürzung (FS)

in den Tabellen 35 bis 42 dargestellt.

#### 1. Diagnostikgruppe 1

	gesamt n=39		TMLR n=10		TMLR+ACB n=12		ACB n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	42,8	44,1	41,9	44,6	41,2	43,3	44,5	44,5
<b>SD</b>	7,6	6,7	8,5	9,1	8,4	5,2	1,7	1,6
<b>Median</b>	44,0	45,0	41,0	44,0	41,0	45,0	45,0	45,5
<b>Minimum</b>	28,0	28,0	28,0	32,0	31,0	33,0	33,0	28,0
<b>Maximum</b>	55,0	60,0	54,0	60,0	55,0	50,0	53,0	53,0

Tab. 35: Prä- und postoperativer LAD [mm] der Diagnostikgruppe 1

	gesamt n=39		TMLR n= 10		TMLR+ACB n=12		ACB n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	57,5	57,6	56,2	59,4	58,3	60,7	57,7	54,3
<b>SD</b>	8,5	8,1	7,7	6,1	12,0	10,3	5,9	6,2
<b>Median</b>	56,0	56,0	55,0	57,0	55,5	60,5	56,5	55,5
<b>Minimum</b>	41,0	45,0	41,0	51,0	46,0	46,0	47,0	45,0
<b>Maximum</b>	83,0	80,0	65,0	72,0	83,0	80,0	69,0	63,0
<b>p-Wert</b>			0,25		0,42		0,041	

Tab. 36: Prä- und postoperativer LVEDD [mm] der Diagnostikgruppe 1

	gesamt n=39		TMLR n=10		TMLR+ACB n=12		ACB n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	41,6	42,6	39,0	43,2	41,8	45,7	42,9	40,3
<b>SD</b>	9,9	9,2	7,4	8,3	13,8	10,4	8,6	8,7
<b>Median</b>	40,0	44,0	39,0	44,0	38,5	43,0	42,0	43,0
<b>Minimum</b>	27,0	27,0	30,0	32,0	30,0	36,0	27,0	27,0
<b>Maximum</b>	77,0	68,0	51,0	59,0	77,0	68,0	57,0	52,0

Tab. 37: Prä- und postoperativer LVESD [mm] der Diagnostikgruppe 1

	gesamt n=39		TMLR n=10		TMLR+ACB n=12		ACB n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	29,6	26,1	34,1	29,6	26,9	23,9	29,1	25,8
<b>SD</b>	10,7	9,3	5,6	9,4	10,3	7,5	12,7	10,5
<b>Median</b>	29,0	25,5	34,0	28,0	32,0	24,0	26,0	25,0
<b>Minimum</b>	8,0	5,0	28,0	15,0	8,0	13,0	16,0	5,0
<b>Maximum</b>	64,0	43,0	45,0	42,0	40,0	35,0	64,0	43,0

Tab. 38: Prä- und postoperative FS [%] der Diagnostikgruppe 1

## 2. Diagnostikgruppe 3

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	41,8	43,8	40,4	43,4	40,4	42,6	43,5	44,8
<b>SD</b>	7,2	7,0	7,7	8,9	7,6	5,4	6,8	7,0
<b>Median</b>	41,0	45,0	40,5	42,0	39,0	44,0	44,0	46,0
<b>Minimum</b>	28,0	28,0	28,0	32,0	32,0	33,0	33,0	28,0
<b>Maximum</b>	53,0	60,0	52,0	60,0	52,0	50,0	53,0	53,0

Tab. 39: Prä- und postoperativer LAD [mm] der Diagnostikgruppe 3

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	Prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	56,9	56,6	55,1	57,9	56,2	58,3	58,4	54,7
<b>SD</b>	7,8	7,1	7,4	4,2	10,4	9,6	6,3	6,5
<b>Median</b>	56,0	56,0	54,5	57,0	54,0	55,0	59,0	56,0
<b>Minimum</b>	41,0	45,0	41,0	51,0	46,0	46,0	47,0	45,0
<b>Maximum</b>	81,0	78,0	65,0	64,0	81,0	78,0	69,0	63,0

Tab. 40: Prä- und postoperativer LVEDD [mm] der Diagnostikgruppe 3

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	Prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	40,1	41,1	38,0	41,3	37,3	42,1	43,0	40,4
<b>SD</b>	7,7	7,3	7,3	6,3	4,4	6,0	8,8	8,8
<b>Median</b>	39,5	42,0	37,0	43,0	38,0	41,0	43,0	42,0
<b>Minimum</b>	27,0	27,0	30,0	32,0	32,0	36,0	27,0	27,0
<b>Maximum</b>	57,0	52,0	51,0	49,0	43,0	51,0	57,0	52,0

Tab. 41: Prä- und postoperativer LVESD [mm] der Diagnostikgruppe 3

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	30,0	27,0	34,1	29,6	29,5	25,3	25,7	26,3
<b>SD</b>	7,6	7,9	5,8	9,4	5,9	4,8	8,0	8,5
<b>Median</b>	28,0	26,0	34,0	28,0	32,5	25,5	25,5	25,0
<b>Minimum</b>	16,0	15,0	28,0	15,0	21,0	20,0	16,0	16,0
<b>Maximum</b>	45,0	43,0	45,0	42,0	35,0	33,0	43,0	43,0

Tab. 42: Prä- und postoperative FS [%] der Diagnostikgruppe 3

#### 4.1.3.2. Globale linksventrikuläre Pumpfunktion (biplan)

##### 1. Diagnostikgruppe 1: Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die biplan ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=39		TMLR n=10		TMLR+ACB n=12		ACB n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	47,6	51,6	47,2	48,3	51,5	55,2	44,8	50,4
<b>SD</b>	13,2	12,1	13,0	12,6	14,6	13,0	12,2	11,2
<b>Median</b>	45,6	50,9	47,0	44,1	45,7	53,4	45,3	51,2
<b>Minimum</b>	18,1	29,2	30,2	30,4	30,0	39,5	18,1	29,2
<b>Maximum</b>	81,3	83,6	66,1	71,2	81,3	83,6	63,6	65,1
<b>p-Wert</b>			0,849		0,315		0,017	

Tab. 43: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

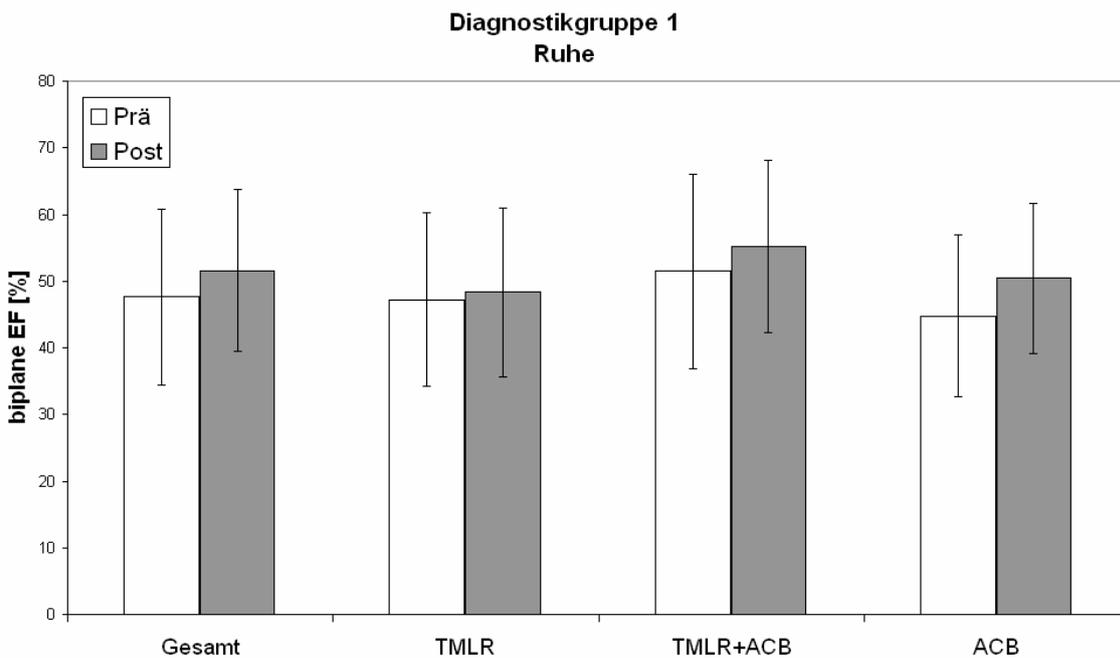


Abb. 3: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] (MW und SD)

Die Mittelwerte (MW) der biplan ermittelten LVEF in Ruhe haben postoperativ im Vergleich zur präoperativen Untersuchung nach TMLR und nach TMLR+ACB geringfügig, jedoch nicht signifikant und nach ACB signifikant zugenommen.

Um das Ausmaß dieser geringfügigen Zunahme besser zu verdeutlichen, wird in der nachfolgenden Tabelle die relative Veränderung der EF bezogen auf die präoperative EF ( $\Delta EF_{rel}$ ) dargestellt. Hiernach hat die biplan ermittelte LVEF in Ruhe unabhängig vom revaskularisierenden Verfahren im Mittel um 13,1% zugenommen.

Bei den mittels TMLR behandelten Patienten kam es zu einer mittleren Zunahme von 6,2%, bei den mittels TMLR+ACB behandelten Patienten zu einer mittleren Zunahme von 11,6% und bei den mittels ACB behandelten Patienten zu einer mittleren Zunahme von 17,3%.

	<b>Gesamt</b> <b>n=39</b>	<b>TMLR</b> <b>n=10</b>	<b>TMLR+ACB</b> <b>n=12</b>	<b>ACB</b> <b>n=17</b>
<b>Mittelwert</b>	13,1	6,2	11,6	17,3
<b>SD</b>	28,1	30,0	27,4	28,8
<b>Median</b>	5,1	0,6	4,0	6,5
<b>Minimum</b>	-27,6	-27,4	-27,6	-15,9
<b>Maximum</b>	97,3	57,4	64,5	97,3

Tab. 44: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich zu präoperativ ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

### 2.1. Diagnostikgruppe 3: Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die biplan ermittelte linksventrikuläre EF in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	47,6	52,8	50,0	51,3	51,4	57,3	44,4	50,5
<b>SD</b>	12,5	11,5	11,7	10,8	14,3	13,2	11,5	10,5
<b>Median</b>	45,6	51,4	48,1	48,2	45,6	56,8	45,3	51,2
<b>Minimum</b>	18,1	29,2	32,9	43,2	39,9	42,2	18,1	29,2
<b>Maximum</b>	81,3	83,6	66,1	71,2	81,3	83,6	62,8	65,1

Tab. 45: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

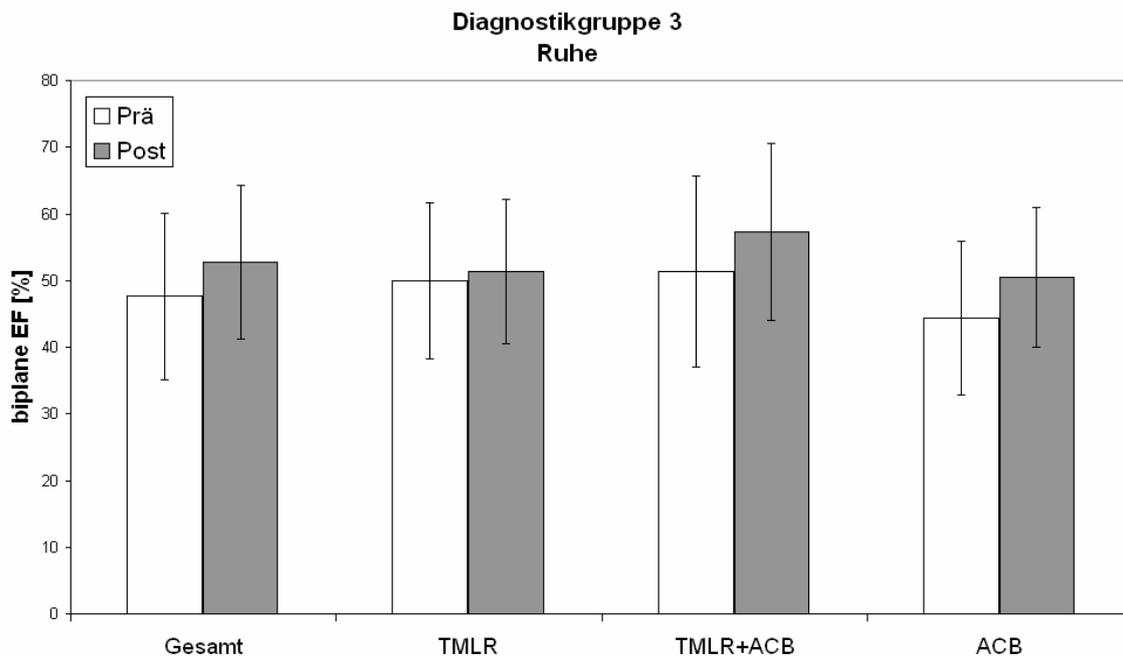


Abb. 4: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] (MW und SD)

Die Mittelwerte der biplan ermittelten LVEF in Ruhe haben postoperativ im Vergleich zur präoperativen Untersuchung nach jedem der drei unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren geringfügig zugenommen.

Um das Ausmaß dieser geringfügigen Zunahme besser zu verdeutlichen, wird in der nachfolgenden Tabelle die relative Veränderung der EF bezogen auf die präoperative EF ( $\Delta EF_{rel}$ ) dargestellt. Hiernach hat die biplan ermittelte LVEF in Ruhe unabhängig vom revaskularisierenden Verfahren im Mittel um 15,5% zugenommen.

Bei den mittels TMLR behandelten Patienten kam es zu einer mittleren Zunahme von 7,2%, bei den TMLR+ACB behandelten Patienten zu einer mittleren Zunahme von 15,2% und bei den mittels ACB behandelten Patienten zu einer mittleren Zunahme von 19,2%.

	<b>gesamt</b> <b>n=31</b>	<b>TMLR</b> <b>n=8</b>	<b>TMLR+ACB</b> <b>n=9</b>	<b>ACB</b> <b>n=14</b>
<b>Mittelwert</b>	15,5	7,2	15,2	19,2
<b>SD</b>	29,3	32,7	27,5	30,4
<b>Median</b>	5,9	-1,0	5,1	12,2
<b>Minimum</b>	-27,4	-27,4	-17,8	-15,9
<b>Maximum</b>	97,3	57,4	64,5	97,3

Tab. 46: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich zu präoperativ ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

### 2.2. Diagnostikgruppe 3: low-stress

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die biplan ermittelte linksventrikuläre EF unter low-stress-Bedingungen dargestellt.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	58,4	57,6	59,6	57,1	63,3	61,6	54,4	55,0
<b>SD</b>	14,4	13,3	7,3	14,7	15,6	13,9	15,6	12,7
<b>Median</b>	60,1	58,2	60,1	56,2	70,3	59,3	52,7	52,8
<b>Minimum</b>	23,7	32,7	48,6	32,7	34,1	43,9	23,7	37,8
<b>Maximum</b>	80,8	88,3	70,3	72,7	80,8	88,3	78,5	75,4
<b>p-Wert</b>			0,690		0,692		0,891	

Tab. 47: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

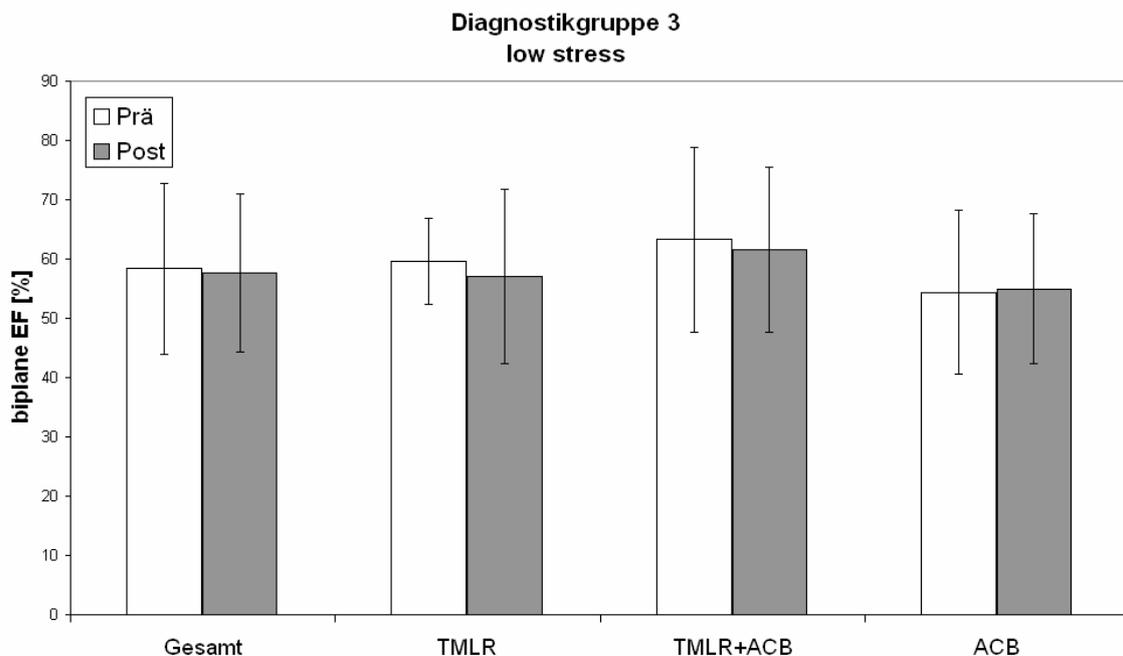


Abb. 5: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] (MW und SD)

Um das Ausmaß dieser geringfügigen Veränderungen besser zu verdeutlichen, wird in der nachfolgenden Tabelle die relative Veränderung der EF bezogen auf die präoperative EF ( $\Delta EF_{rel}$ ) dargestellt. Hiernach hat die biplan ermittelte LVEF unter low-stress-Bedingungen unabhängig vom revaskularisierenden Verfahren im Mittel um 2,5% zugenommen.

Bei Patienten der mittels TMLR behandelten Patienten kam es zu einer mittleren Abnahme von 3,6%. Bei den mittels TMLR+ACB behandelten Patienten zeigten sich keine bedeutsamen Veränderungen. Bei den Patienten der Therapiegruppe ACB hingegen kam es zu einer mittleren Zunahme von 6,6%.

	<b>gesamt</b> <b>n=31</b>	<b>TMLR</b> <b>n=8</b>	<b>TMLR+ACB</b> <b>n=9</b>	<b>ACB</b> <b>n=14</b>
<b>Mittelwert</b>	2,5	-3,6	0,4	6,6
<b>SD</b>	25,5	23,7	22,2	29,2
<b>Median</b>	-1,2	1,5	-5,6	0,3
<b>Minimum</b>	-48,0	-48,0	-28,7	-32,9
<b>Maximum</b>	59,6	21,5	38,5	59,6

Tab. 48: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich zu präoperativ ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

### 2.3. Diagnostikgruppe 3: peak-stress

In der nachfolgenden Tabelle und Abbildung ist die biplan ermittelte linksventrikuläre EF unter maximaler Belastung dargestellt.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	56,3	57,6	63,7	52,7	61,1	64,4	50,5	55,9
<b>SD</b>	13,6	12,6	11,3	12,1	12,6	14,2	13,1	11,1
<b>Median</b>	58,2	57,3	64,6	53,7	61,1	61,4	53,9	54,1
<b>Minimum</b>	18,1	38,1	44,1	38,1	45,7	48,0	18,1	40,1
<b>Maximum</b>	83,0	88,5	76,5	69,3	83,0	88,5	63,9	76,7
<b>p-Wert</b>			0,024		0,242		0,106	

Tab. 49: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

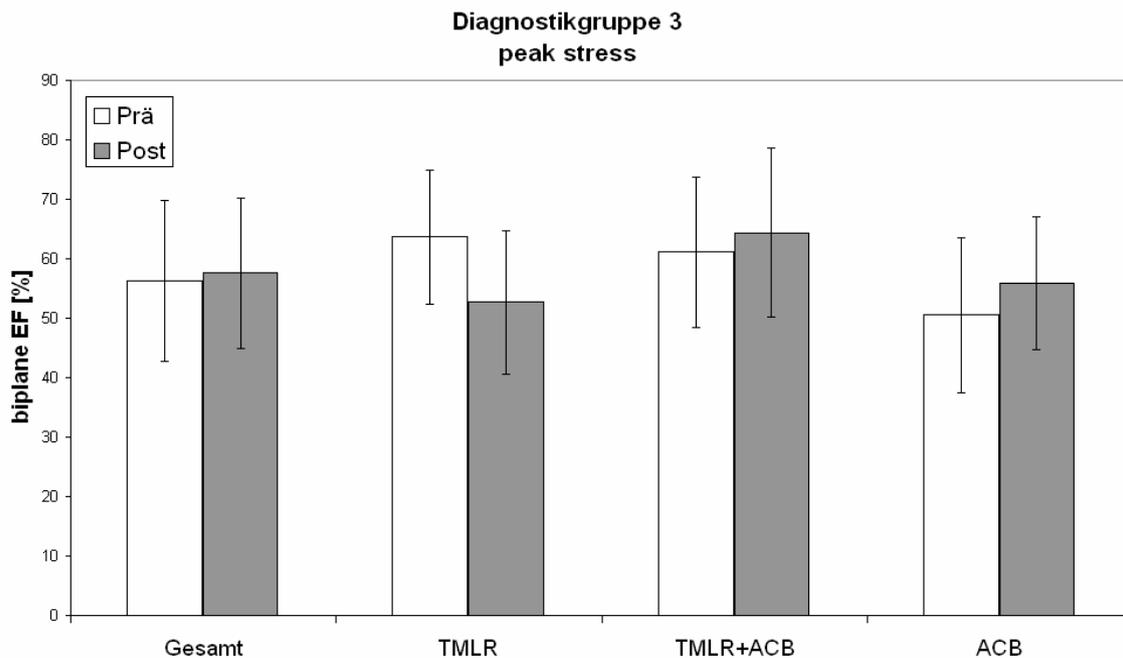


Abb. 6: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] (MW und SD)

Um das Ausmaß Veränderung der LVEF besser zu verdeutlichen, wird in der nachfolgenden Tabelle die relative Veränderung der EF bezogen auf die präoperative EF ( $\Delta EF_{rel}$ ) dargestellt. Hiernach hat die biplan ermittelte LVEF in Ruhe unabhängig vom revaskularisierenden Verfahren im Mittel um 7,3% zugenommen.

Bei den mittels TMLR behandelten Patienten kam es zu einer mittlerern Abnahme von 17,1%. Bei den mittels TMLR+ACB behandelten Patienten kam es hingegen zu einer mittleren Zunahme von 5,7% und bei den mittels ACB behandelten Patienten zu einer mittleren Zunahme von 18,6%.

	<b>Gesamt</b> n=31	<b>TMLR</b> n=8	<b>TMLR+ACB</b> n=9	<b>ACB</b> n=14
<b>Mittelwert</b>	7,3	-17,1	5,7	18,6
<b>SD</b>	32,8	12,9	11,3	41,0
<b>Median</b>	3,0	-15,6	6,6	8,4
<b>Minimum</b>	-36,4	-36,4	-13,6	-22,0
<b>Maximum</b>	141,8	-4,2	24,2	141,8

Tab. 50: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich zu präoperativ ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

## 4.2. Effekte der TMLR auf die regionale LV-Funktion

### 4.2.1. Wandbewegungsscore-Index

#### 1. Diagnostikgruppe 1: Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist der Wandbewegungsscore-Index (WBSI) in Ruhe dargestellt. An dieser Stelle sei nochmals darauf verwiesen, dass je höher der WBSI ausfällt, die Störung der Myokardkinetik um so schwerer zu beurteilen ist (siehe Kapitel 3.6.1., Seite 24).

	gesamt n=39		TMLR n=10		TMLR+ACB n=12		ACB n=17	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	1,83	1,85	1,85	1,76	1,71	1,73	1,91	1,98
<b>SD</b>	0,37	0,43	0,35	0,52	0,32	0,37	0,40	0,40
<b>Median</b>	1,82	1,82	1,84	1,59	1,66	1,75	1,88	1,94
<b>Minimum</b>	1,19	1,00	1,44	1,00	1,19	1,25	1,31	1,38
<b>Maximum</b>	2,75	2,75	2,36	2,50	2,19	2,38	2,75	2,75
<b>p-Wert</b>			0,273		0,840		0,268	

Tab. 51: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

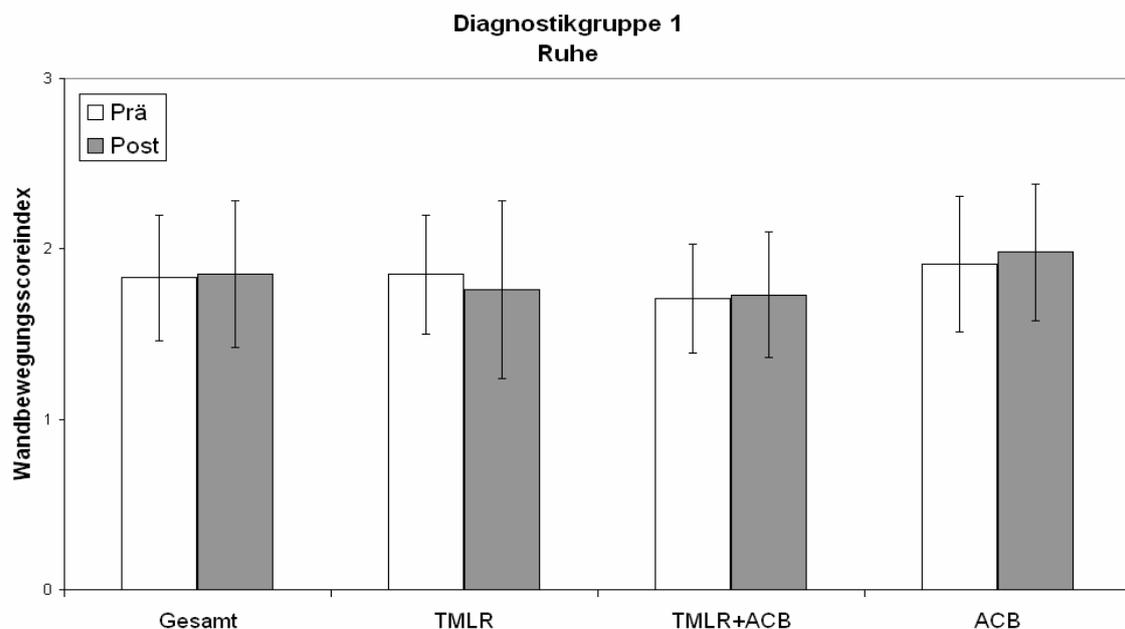


Abb. 7: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe (MW und SD)

## 2. Diagnostikgruppe 3: Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist der WBSI in Ruhe dargestellt. In den Therapiegruppen TMLR und TMLR+ACB zeigte sich postoperativ eine geringfügige Abnahme des WBSI, während in der Therapiegruppe ACB eine leichte Zunahme zu verzeichnen war.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	1,81	1,80	1,76	1,63	1,72	1,65	1,91	2,00
<b>SD</b>	0,32	0,42	0,31	0,49	0,28	0,31	0,34	0,34
<b>Median</b>	1,81	1,75	1,69	1,53	1,69	1,75	1,91	2,00
<b>Minimum</b>	1,25	1,00	1,44	1,00	1,25	1,25	1,31	1,38
<b>Maximum</b>	2,56	2,50	2,25	2,50	2,13	2,21	2,56	2,44

Tab. 52: Prä und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

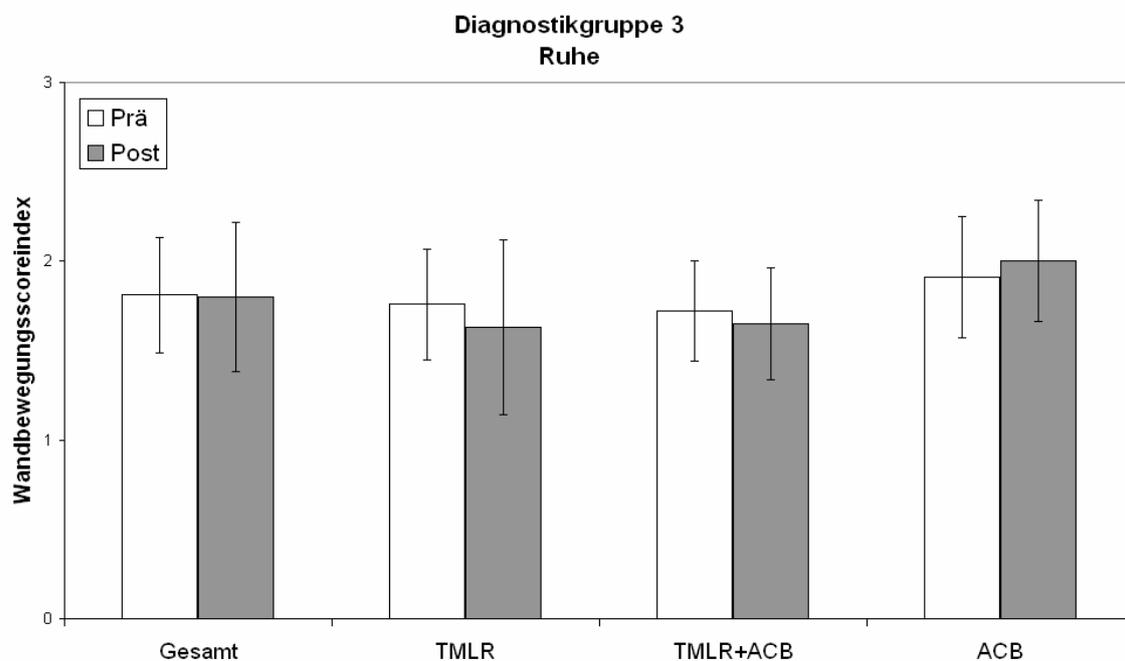


Abb. 8: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe (MW und SD)

### 2.2. Diagnostikgruppe 3: low-stress

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist der WBSI bei geringer Belastung dargestellt. Analog zu den Ergebnissen in Ruhe zeigte sich eine geringfügige Abnahme des WBSI in den Therapiegruppen TMLR und TMLR+ACB sowie eine leichte Zunahme in der Therapiegruppe ACB.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	1,57	1,56	1,51	1,47	1,47	1,34	1,66	1,73
<b>SD</b>	0,30	0,32	0,33	0,38	0,29	0,25	0,28	0,25
<b>Median</b>	1,53	1,56	1,31	1,31	1,44	1,38	1,66	1,75
<b>Minimum</b>	1,13	1,00	1,19	1,00	1,13	1,00	1,13	1,31
<b>Maximum</b>	2,19	2,19	2,06	2,06	2,00	1,81	2,19	2,19
<b>p-Wert</b>			0,634		0,209		0,405	

Tab. 53: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

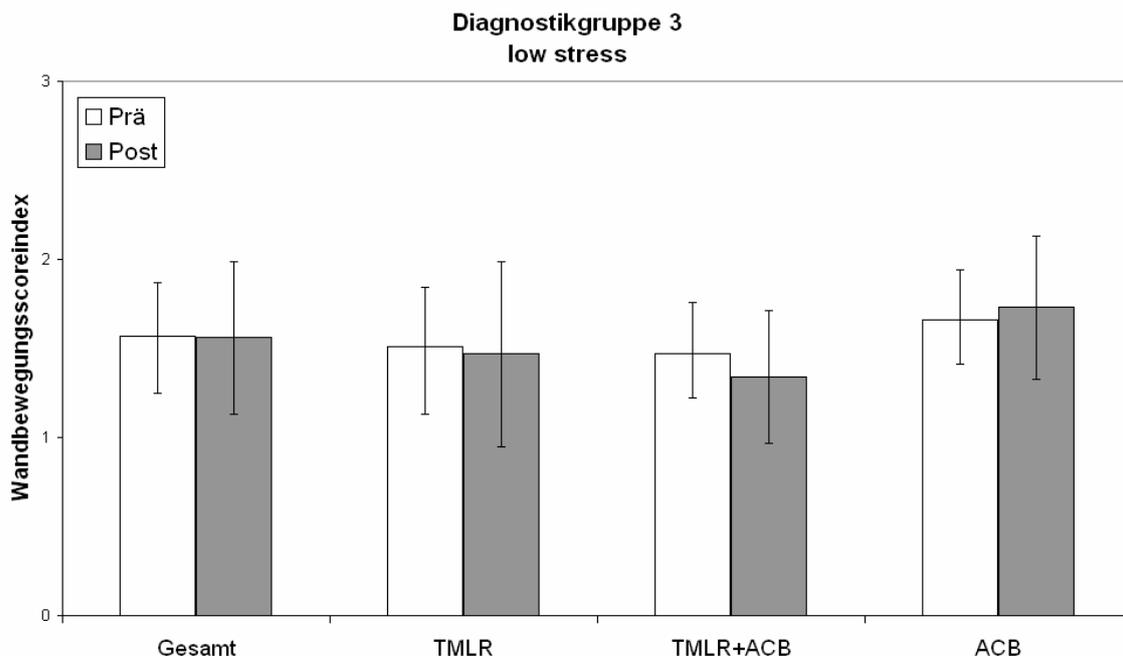


Abb. 9: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress (MW und SD)

### 2.3. Diagnostikgruppe 3: peak-stress

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist der WBSI unter maximaler Belastung dargestellt. Es zeigte sich bei allen Therapiegruppen postoperativ eine Abnahme des WBSI.

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>Mittelwert</b>	2,08	1,92	2,04	1,65	1,90	1,81	2,23	2,15
<b>SD</b>	0,39	0,48	0,37	0,49	0,38	0,47	0,38	0,38
<b>Median</b>	2,00	1,94	2,00	1,54	1,88	1,94	2,12	2,25
<b>Minimum</b>	1,44	1,00	1,60	1,00	1,44	1,00	1,69	1,31
<b>Maximum</b>	2,88	2,75	2,69	2,50	2,56	2,31	2,88	2,75
<b>p-Wert</b>			0,011		0,646		0,402	

Tab. 54: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

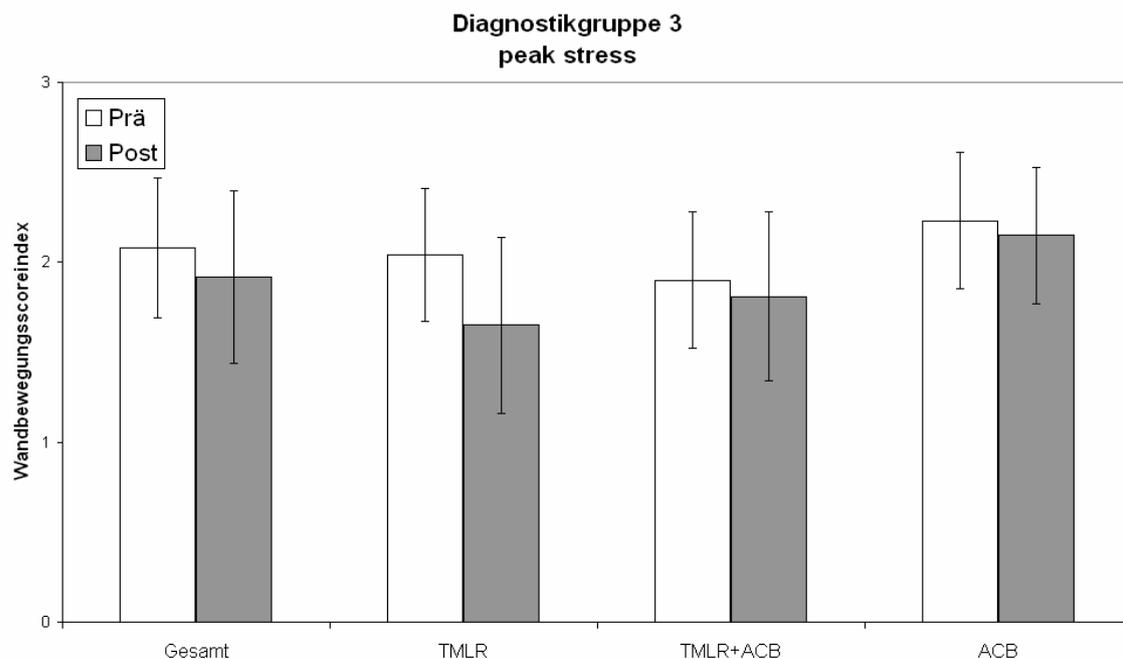


Abb. 10: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung (MW und SD)

#### 4.2.2. Segmentale Therapieeffekte

##### 4.2.2.1. Ergebnisse aller Segmente unabhängig von der Therapie

In der folgenden Tabelle sind die prä- und postoperativen Befunde aller 16 Segmente der Diagnostikgruppe 3 dargestellt. Hierbei ist die Summe der jeweils als normal, ischämisch, hibernierend und narbig klassifizierten Segmente für jede Therapiegruppe aufgeführt. Bezüglich der Definition der jeweiligen Befunde sei an dieser Stelle auf den Methodikteil verwiesen (siehe Kapitel 3.6.1., Seite 24).

	gesamt n=31		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9		ACB n=14	
	prä	post	prä	post	Prä	post	prä	post
<b>normal</b>	229	311	60	96	66	88	103	127
<b>ischämisch</b>	174	101	46	18	52	40	76	43
<b>hibernierend</b>	34	46	9	6	6	13	19	27
<b>Narbe</b>	58	37	12	7	20	3	26	27

Tab. 55: Prä- und postoperative segmentale Befunde

In den Tabellen 56-59 ist die Befundänderung der einzelnen Segmente nach dem jeweiligen Revaskularisationsverfahren zusammengefasst. Eine detaillierte Übersicht zu den segmentbezogenen Veränderungen findet sich im Anhang (Tabellen 81-94).

### 1. Segmente mit präoperativ normaler Funktion

Von präoperativ 229 normalen Segmenten stellten sich postoperativ 173 Segmente (76%) als normal dar. Der überwiegende Anteil der Segmente mit postoperativen Wandbewegungsstörungen wies eine induzierbare Ischämie auf. Die detaillierten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

	<b>normal</b>	<b>ischämisch</b>	<b>Hibernierend</b>	<b>Narbe</b>
<b>gesamt</b>	173	39	8	9
<b>TMLR</b>	56	4	0	0
<b>TMLR+ACB</b>	48	15	2	1
<b>ACB</b>	69	20	6	8

Tab. 56: Postoperative Befunde aller präoperativ normalen Segmente

### 2. Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie

Bei 67 von 174 Segmenten mit präoperativ induzierbarer Ischämie (39%) blieb die Funktionsstörung gleich oder nahm zu. Bei 107 von 174 Segmenten (61%) traten postoperativ keine Wandbewegungsstörungen auf. Die detaillierten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

	<b>normal</b>	<b>ischämisch</b>	<b>Hibernierend</b>	<b>Narbe</b>
<b>gesamt</b>	107	41	18	8
<b>TMLR</b>	33	8	3	2
<b>TMLR+ACB</b>	28	16	7	1
<b>ACB</b>	46	17	8	5

Tab. 57: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie

### 3. Segmente mit präoperativ hibernierendem Myokard

Von präoperativ 34 hibernierenden Segmenten nahmen bei 18 Segmenten (53%) die Funktionsstörungen ab, der überwiegende Anteil dieser Segmente zeigte postoperativ keine Wandbewegungsstörung. Die übrigen 16 Segmente (47%) blieben postoperativ hibernierend oder erfüllten die diagnostischen Kriterien einer Narbe. Die detaillierten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

	normal	ischämisch	Hibernierend	Narbe
<b>gesamt</b>	14	4	7	9
<b>TMLR</b>	3	1	1	4
<b>TMLR+ACB</b>	4	1	1	0
<b>ACB</b>	7	2	5	5

Tab. 58: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ hibernierendem Myokard

### 4. Segmente mit präoperativ als Narbe klassifiziertem Myokard

Von den 58 präoperativ als Narbe klassifizierten Segmenten blieben 11 Segmente (19,0%) narbig. Die Funktionsstörung nahm bei 47 Segmenten (81%) ab, 17 Segmente (29%) zeigten keine Wandbewegungsstörung. Die detaillierten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

	normal	ischämisch	Hibernierend	Narbe
<b>gesamt</b>	17	17	13	11
<b>TMLR</b>	4	5	2	1
<b>TMLR+ACB</b>	8	8	3	1
<b>ACB</b>	5	4	8	9

Tab. 59: Postoperative Befunde aller präoperativ als narbig klassifizierten Segmente

#### 4.2.2.2. Ergebnisse der gelaserten Segmente

In der folgenden Tabelle sind die prä- und postoperativen Befunde aller gelaserten Segmente der Diagnostikgruppe 3 dargestellt. Hierbei ist die Summe der jeweils als normal, ischämisch, hibernierend und narbig klassifizierten Segmente für jede Therapiegruppe aufgeführt.

Die Segmente 1, 6, 7, 12, und 16 wurden aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation (Septum) bei keinem Patienten der Diagnostikgruppe 3 gelasert.

	gesamt n=17		TMLR n=8		TMLR+ACB n=9	
	prä	post	prä	post	prä	post
<b>normal</b>	46	64	30	45	16	19
<b>ischämisch</b>	30	16	19	6	11	10
<b>hibernierend</b>	7	7	6	5	1	2
<b>Narbe</b>	9	5	5	4	4	1

Tab. 60: Prä- und postoperativen Befunde aller gelaserten Segmente

Nach TMLR konnte im Vergleich zur präoperativen Untersuchung bei signifikant mehr Segmenten eine normale Myokardfunktion ( $p=0,015$ ) und bei signifikant weniger Segmenten eine induzierbare Ischämie ( $p=0,027$ ) nachgewiesen werden.

### 1. Gelaserte Segmente mit präoperativ normaler Funktion

Von präoperativ 46 Segmenten mit normaler Myokardfunktion blieben 37 Segmente (80%) normal. Postoperativ wiesen 9 der 46 Segmente (20%) eine Störung der Myokardkinetik auf. Die detaillierten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

	<b>normal</b>	<b>ischämisch</b>	<b>Hibernierend</b>	<b>Narbe</b>
<b>Gesamt</b>	37	8	0	1
<b>TMLR</b>	27	3	0	0
<b>TMLR+ACB</b>	10	5	0	1

Tab. 61: Postoperative Befunde aller präoperativ normalen Segmente, die gelasert worden sind

### 2. Gelaserte Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie

Von präoperativ 30 Segmenten mit induzierbarer Ischämie wiesen 21 Segmente (70%) postoperativ keine Störung der Myokardkinetik auf. Eine Zunahme ihrer Funktionsstörung zeigten 9 Segmente (30%). Die detaillierten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

	<b>gesund</b>	<b>ischämisch</b>	<b>Hibernierend</b>	<b>Narbe</b>
<b>Gesamt</b>	21	6	3	0
<b>TMLR</b>	14	3	2	0
<b>TMLR+ACB</b>	7	3	1	0

Tab. 62: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie, die gelasert worden sind

### 3. Gelaserte Segmente mit präoperativ hibernierendem Myokard

Von 7 Segmenten mit präoperativ hibernierendem Myokard blieben 2 Segmente hibernierend und 3 Segmente wurden als Narbe klassifiziert. 2 Segmente wiesen postoperativ keine Störung der Myokardkinetik auf. Die detaillierten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

	gesund	ischämisch	Hibernierend	Narbe
<b>gesamt</b>	2	0	2	3
<b>TMLR</b>	2	0	1	3
<b>TMLR+ACB</b>	0	0	1	0

Tab. 63: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ hibernierendem Myokard, die gelasert worden sind

### 4. Gelaserte Segmente mit präoperativ als Narbe klassifiziertem Myokard

Von 9 präoperativ als Narbe klassifizierten Segmenten blieb 1 Segment narbig. Eine Verbesserung der Funktionsstörungen zeigten 8 Segmente, hiervon wiesen 4 Segmente postoperativ keine Störung der Myokardkinetik auf.

	gesund	ischämisch	Hibernierend	Narbe
<b>gesamt</b>	4	2	2	1
<b>TMLR</b>	2	0	2	1
<b>TMLR+ACB</b>	2	2	0	0

Tab. 64: Postoperative Befunde aller präoperativ als narbig klassifizierten Segmente, die gelasert worden sind

### **4.2.3. Auswirkungen der segmentalen Effekte auf die jeweilige globale monoplane EF nach TMLR**

#### **4.2.3.1. Anzahl und Lokalisation der Laserkanäle**

Intraoperativ wurden insgesamt 305 Laserkanäle ( $17,9 \pm 4,7$  Laserkanäle/Patienten) angelegt, 195 Laserkanäle in der TMLR-Therapiegruppe und 110 Laserkanäle in der TMLR+ACB-Therapiegruppe. Die detaillierten Daten zur Anzahl und Lokalisation sind in Tabelle 95 dargestellt.

Die Segmente 1, 6, 7, 12 und 16 konnten aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation keiner Lasertherapie zugeführt werden.

Im 4-Kammerblick werden die Segmente 3, 6, 9, 12, 14 und 16 dargestellt. Die Hälfte dieser Segmente (6, 12 und 16) konnte keiner Lasertherapie zugeführt werden. Insgesamt wurden im 4-Kammerblick 70 Laserkanäle angelegt, davon entfielen 43 Kanäle auf die TMLR-Therapiegruppe.

Im 2-Kammerblick werden die Segmente 2, 5, 8, 11, 13 und 15 dargestellt. In dieser Schallebene konnten alle Segmente einer Lasertherapie zugeführt werden. Insgesamt wurden im 2-Kammerblick 197 Laserkanäle angelegt, davon entfielen 133 Kanäle auf die TMLR-Therapiegruppe.

In der Schallebene der apikalen langen Achse werden die Segmente 1, 4, 7 und 10 dargestellt. Die Hälfte der Segmente (1 und 7) konnte keiner Lasertherapie zugeführt werden. Insgesamt wurden in der apikalen langen Achse 38 Kanäle angelegt, davon entfielen 19 Kanäle auf die TMLR-Therapiegruppe.

#### **4.2.3.2. Globale monoplane EF nach TMLR und TMLR+ACB**

In diesem Abschnitt wird die jeweils monoplan ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als absoluter Messwert (EF) für die prä- und postoperative Untersuchung dargestellt. Zusätzlich wird die relative Veränderung der postoperativen linksventrikulären EF bezogen auf die präoperativ ermittelte EF ( $\Delta EF_{rel}$ ) angegeben.

### 1. Diagnostikgruppe 1: Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=14			TMLR n=8			TMLR+ACB n=6		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	47,2	48,8	6,8	44,8	46,3	7,7	50,3	52,2	5,8
<b>SD</b>	15,6	13,9	20,8	17,1	15,8	25,3	14,1	11,5	15,2
<b>M</b>	46,5	50,0	5,2	47,8	47,9	5,2	46,2	54,5	4,7
<b>Min</b>	16,7	18,9	-23	16,7	18,9	-23	33,0	37,2	-11
<b>Max</b>	69,4	68,3	45,8	67,0	68,3	45,8	69,4	63,7	29,0

Tab. 65: Prä- und postoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) [%] und relative Veränderung der EF ( $\Delta$  EF<sub>rel</sub>) [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

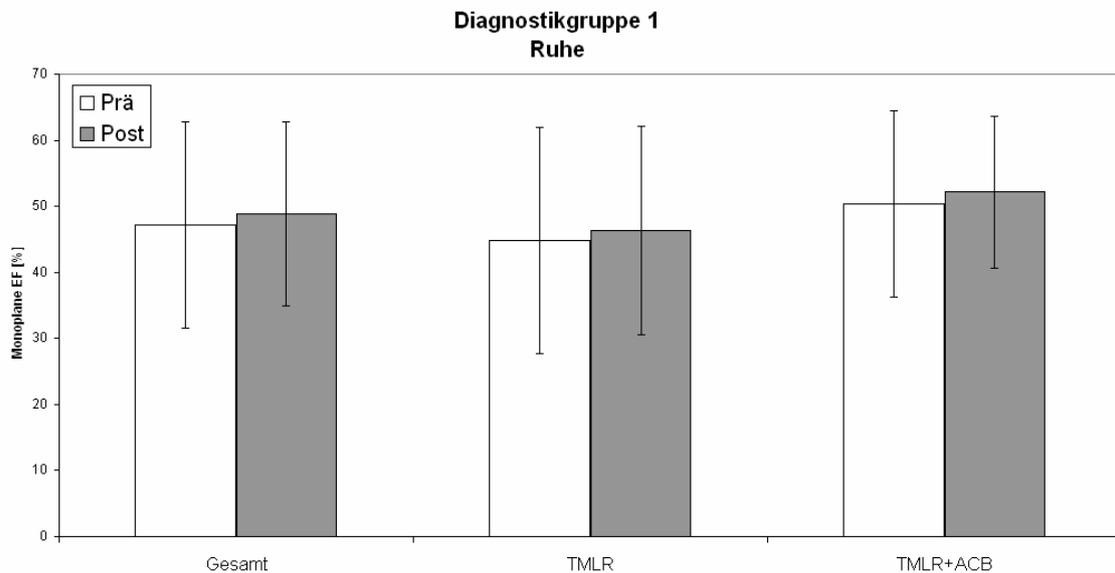


Abb. 11: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=17			TMLR n=7			TMLR+ACB n=10		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	50,5	52,3	7,0	47,9	48,8	5,1	52,3	54,7	8,3
<b>SD</b>	14,0	14,2	26,9	13,3	15,4	31,9	14,9	13,5	24,6
<b>M</b>	47,5	48,8	2,9	47,5	47,6	0,2	46,7	51,4	8,7
<b>Min</b>	31,0	27,1	-32	31,4	27,1	-32	31,0	38,2	-25
<b>Max</b>	82,2	85,8	50,9	65,7	78,0	50,9	82,2	85,8	44,9

Tab. 66: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und ( $\Delta$  EF<sub>rel</sub>) [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

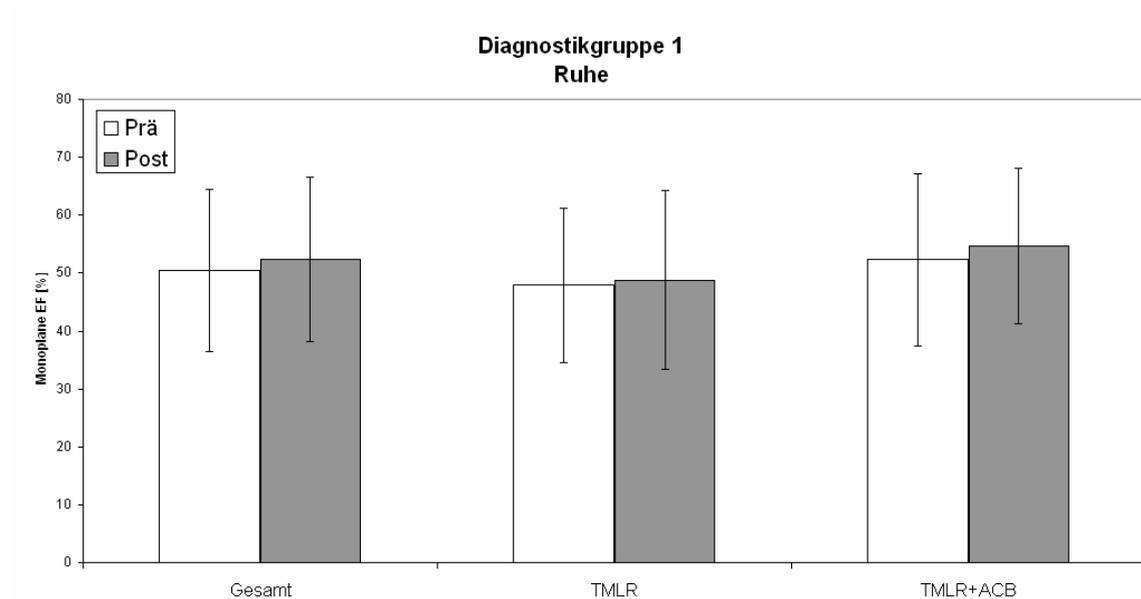


Abb. 12: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplane ermittelte linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=11			TMLR n=5			TMLR+ACB n=6		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	52,8	51,6	-1,9	48,8	50,1	11,4	56,1	52,8	-4,6
<b>SD</b>	10,3	16,1	25,9	10,2	18,7	27,3	10,1	15,3	26,9
<b>M</b>	55,7	47,9	-0,8	52,5	47,7	-0,8	60,4	55,2	-1,3
<b>Min</b>	37,3	28,8	-44	37,3	28,8	-26	38,0	32,9	-44
<b>Max</b>	64,2	76,7	46,0	59,8	76,7	46,0	64,2	67,7	33,2

Tab. 67: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und ( $\Delta$  EF<sub>rel</sub>) [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

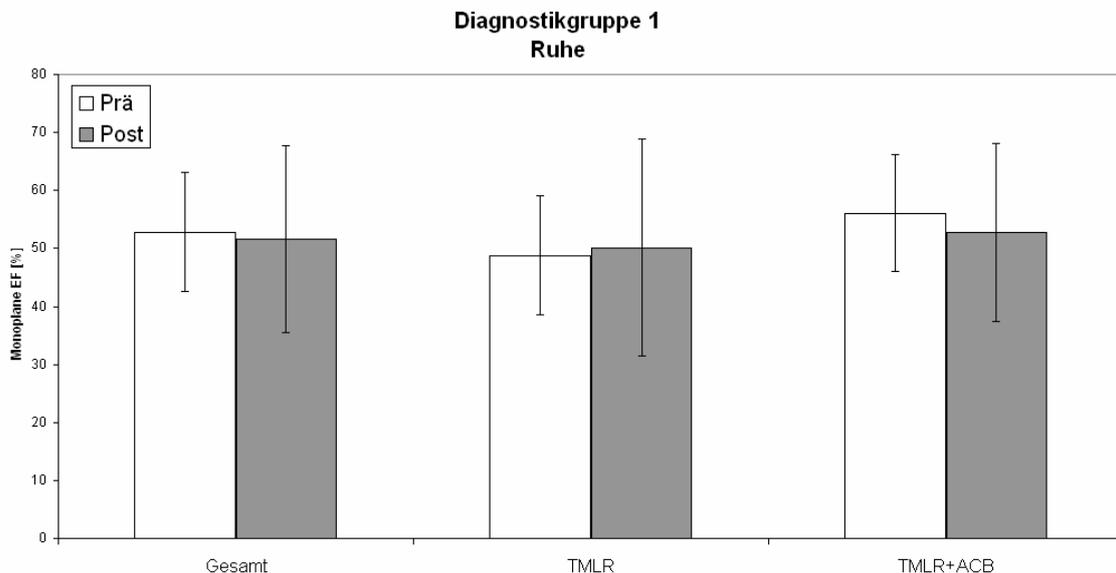


Abb. 13: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse (MW und SD) der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe

### 2.1. Diagnostikgruppe 3: Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=10			TMLR n=6			TMLR+ACB n=4		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>			$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	51,2	53,3	7,9	51,3	53,1	8,6	51,0	53,6	6,7
<b>SD</b>	12,3	9,8	24,2	13,3	10,3	29,3	12,6	10,6	18,1
<b>M</b>	50,7	52,5	5,2	52,6	52,5	5,2	46,2	54,5	4,8
<b>Min</b>	29,8	41,1	-23	29,8	41,1	-23	42,3	41,6	-11
<b>Max</b>	69,4	68,3	45,8	67,0	68,3	45,8	69,4	63,7	29,3

Tab. 68: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und  $\Delta$  EF<sub>rel</sub> [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

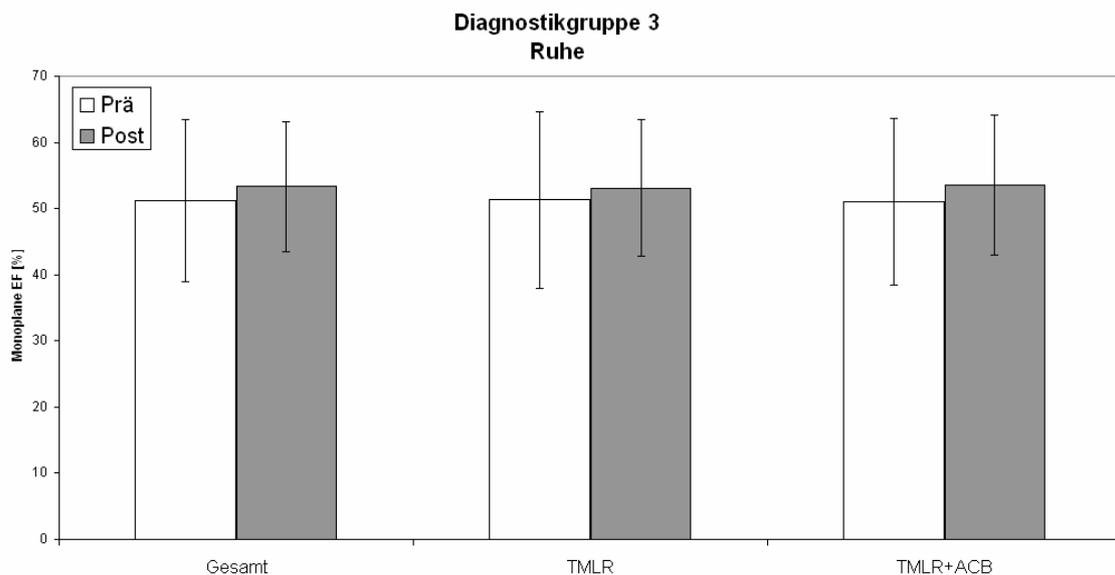


Abb. 14: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplane ermittelte linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=14			TMLR n=6			TMLR+ACB n=8		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	52,3	55,4	9,6	50,7	52,4	8,2	53,5	57,6	10,6
<b>SD</b>	12,9	13,1	27,5	12,2	13,2	33,8	14,1	13,4	24,1
<b>M</b>	34,1	41,9	3,6	49,6	48,7	1,5	46,7	56,1	8,7
<b>Min</b>	34,1	41,9	-32	34,1	42,7	-32	42,4	41,9	-23
<b>Max</b>	82,2	85,8	50,9	65,7	78,0	50,9	82,2	85,8	44,9

Tab. 69: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und  $\Delta$  EF<sub>rel</sub> [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

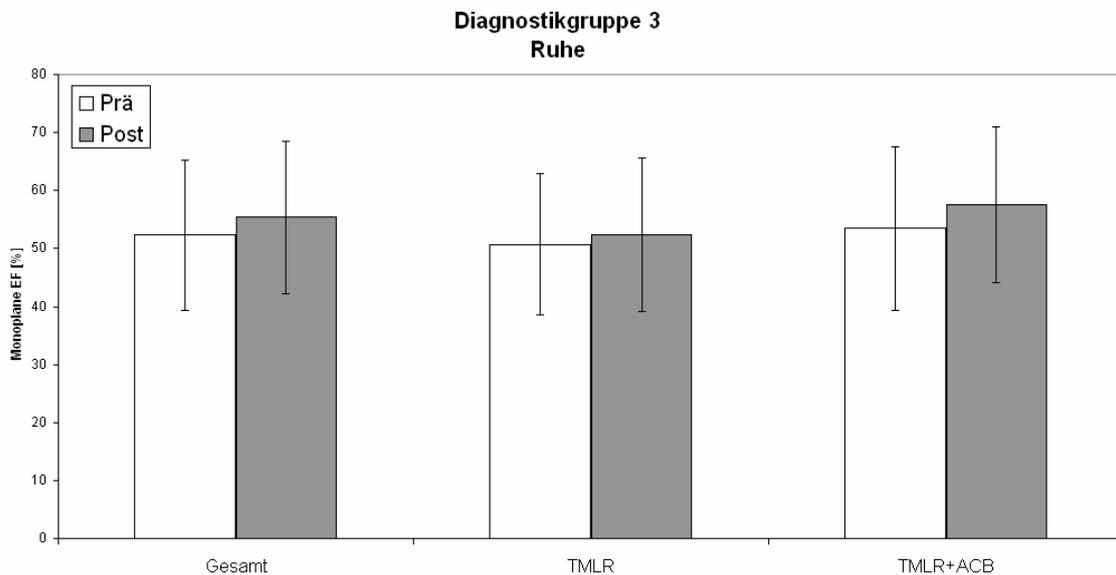


Abb. 15: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse in Ruhe dargestellt.

	gesamt n=7			TMLR n=4			TMLR+ACB n=3		
	Ef		Δ EF <sub>rel</sub>	EF		Δ EF <sub>rel</sub>	EF		Δ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	54,8	57,1	5,6	51,4	55,5	8,1	59,3	59,4	2,2
<b>SD</b>	9,2	13,3	25,1	9,8	16,7	26,2	7,4	10,3	28,9
<b>M</b>	55,7	59,4	-0,8	54,1	53,6	0,5	62,9	62,5	-2,7
<b>Min</b>	37,3	38,0	-24	37,3	38,8	-14	50,8	47,9	-24
<b>Max</b>	64,2	76,7	46,0	59,8	76,7	46,1	64,2	67,7	33,2

Tab. 70: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und Δ EF<sub>rel</sub> [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

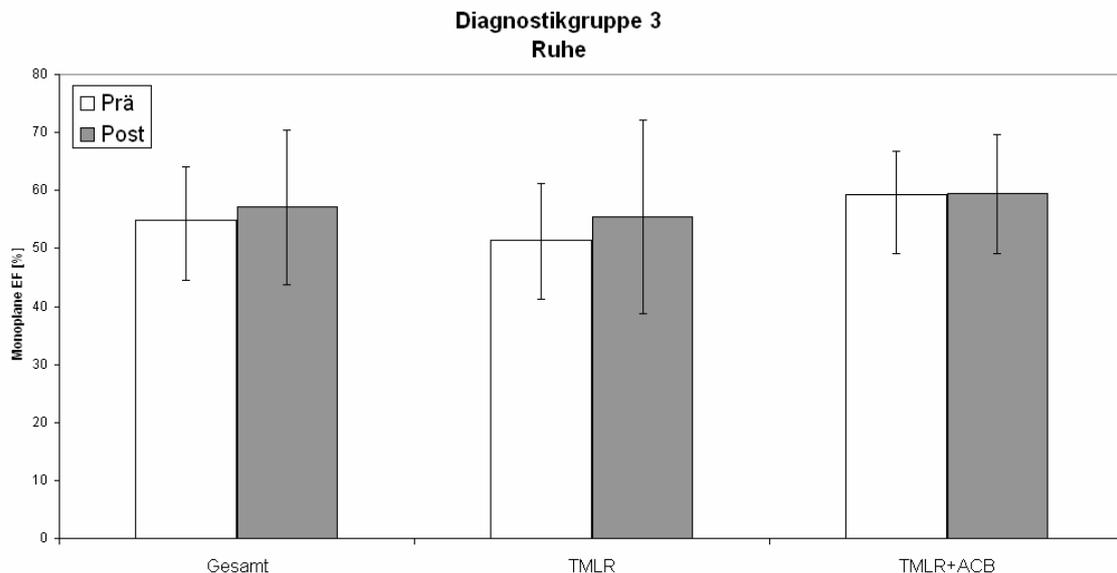


Abb. 16: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF der apikalen langen Achse (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe

## 2.2. Diagnostikgruppe 3: low-stress

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick unter low-stress-Bedingungen dargestellt.

	gesamt n=10			TMLR n=6			TMLR+ACB n=4		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	62,0	55,9	-7,7	58,1	58,7	3,6	67,8	52,5	-21
<b>SD</b>	10,4	13,4	26,5	6,9	16,9	31,8	13,1	8,2	7,4
<b>M</b>	60,2	57,6	-15	57,0	61,8	10,0	72,6	54,4	-20
<b>Min</b>	48,4	30,8	-46	49,7	30,8	-46	48,5	41,0	-32
<b>Max</b>	77,5	74,6	39,7	69,1	74,6	39,7	77,5	60,2	-15

Tab. 71: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF[%] und  $\Delta$  EF<sub>rel</sub> [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

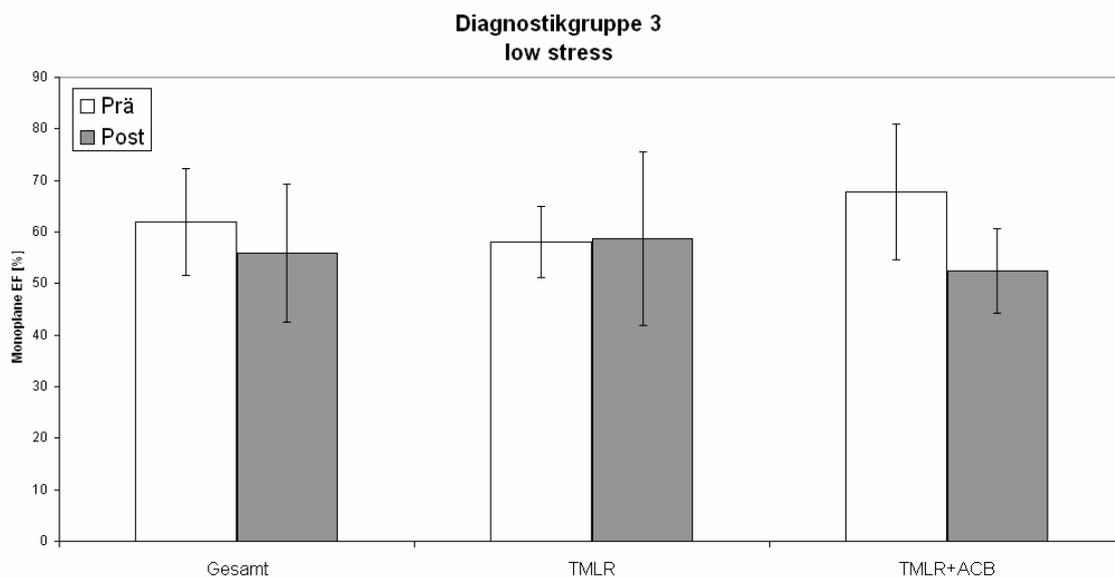


Abb. 17: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick unter low-stress-Bedingungen dargestellt.

	gesamt n=14			TMLR n=6			TMLR+ACB n=8		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	62,4	61,3	-0,1	60,4	58,1	-3,1	63,9	63,8	2,2
<b>SD</b>	13,1	13,5	17,8	8,4	12,3	17,9	16,1	14,7	18,5
<b>M</b>	62,8	57,3	2,1	62,8	55,9	3,7	66,8	60,1	0,7
<b>Min</b>	35,7	41,0	-35	50,3	41,0	-35	35,7	47,1	-21
<b>Max</b>	84,1	88,4	36,9	71,1	74,4	13,0	84,1	88,5	36,9

Tab. 72: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und  $\Delta$  EF<sub>rel</sub> [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

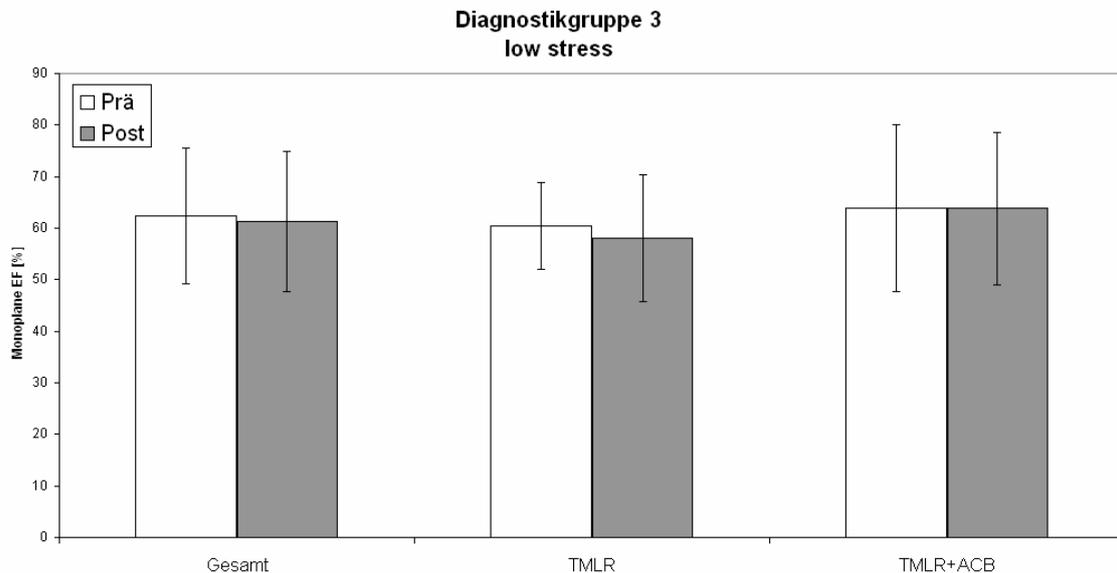


Abb. 18: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplane ermittelte linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse unter low-stress-Bedingungen dargestellt.

	gesamt n=7			TMLR n=4			TMLR+ACB n=3		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	65,9	60,1	-7,5	64,0	57,1	-7,5	68,4	63,1	-7,6
<b>SD</b>	8,5	6,1	8,7	11,4	7,1	10,2	2,5	4,0	9,2
<b>M</b>	67,8	60,8	-12	67,2	58,0	-13	68,8	60,8	-11
<b>Min</b>	47,6	49,6	-14	47,6	49,6	-13	65,8	60,7	-14
<b>Max</b>	73,8	67,7	4,3	73,8	63,6	4,3	70,7	67,7	3,0

Tab. 73: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF[%] und  $\Delta$  EF<sub>rel</sub> [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

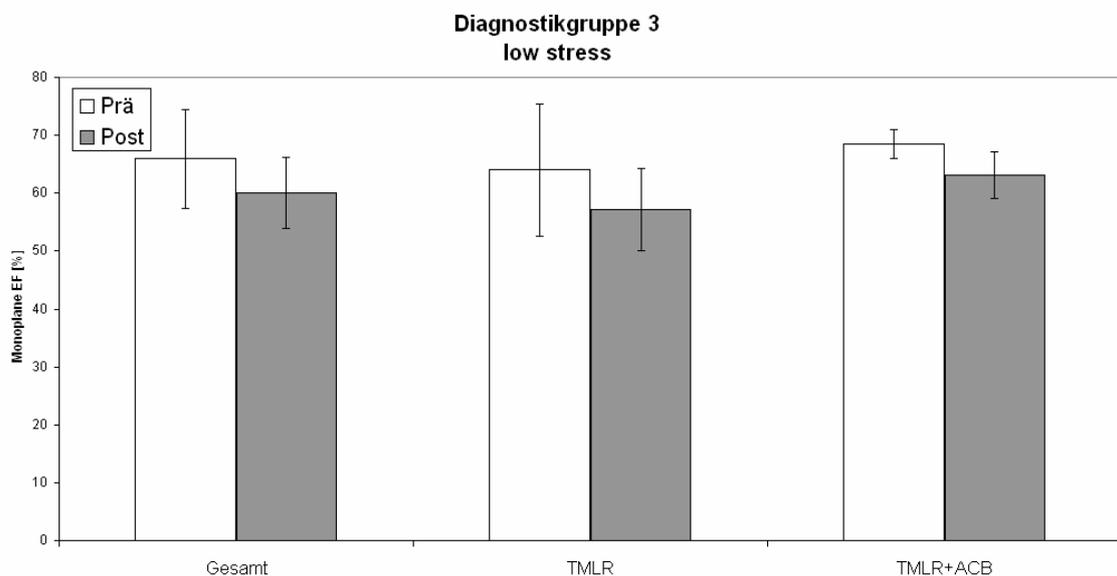


Abb. 19: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress

### 2.3. Diagnostikgruppe 3: peak-stress

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick unter maximaler Belastung dargestellt.

	gesamt n=10			TMLR n=6			TMLR+ACB n=4		
	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>	EF		$\Delta$ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	60,2	56,0	-5,6	62,1	57,4	-5,7	57,3	53,9	-5,5
<b>SD</b>	11,1	13,2	22,9	11,2	13,5	25,5	10,6	14,6	21,9
<b>M</b>	58,7	58,8	-3,4	62,7	59,7	-3,0	55,2	52,6	-4,8
<b>Min</b>	46,1	37,4	-35	46,1	37,4	-35	47,3	39,8	-32
<b>Max</b>	79,2	72,6	35,8	79,2	72,7	35,8	71,4	70,3	20,5

Tab. 74: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und  $\Delta$  EF<sub>rel</sub> [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

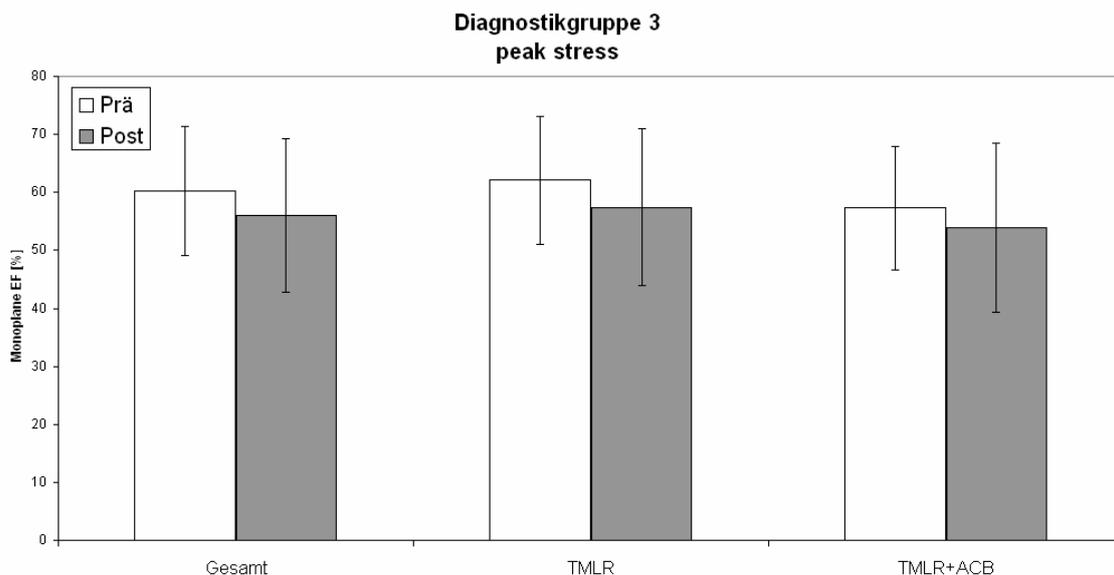


Abb. 20: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick unter maximaler Belastung dargestellt.

	gesamt n=14			TMLR n=6			TMLR+ACB n=8		
	EF		Δ EF <sub>rel</sub>	EF		Δ EF <sub>rel</sub>	EF		Δ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	61,9	59,8	-2,8	61,6	54,5	-16	62,1	63,7	7,2
<b>SD</b>	12,2	15,2	17,3	11,3	12,7	13,5	13,7	16,5	12,1
<b>M</b>	62,9	58,3	-1,6	61,1	54,2	-18	64,6	58,8	10,0
<b>Min</b>	44,4	41,1	-30	44,4	41,1	-30	45,2	45,3	-13
<b>Max</b>	83,5	91,8	23,5	75,0	73,2	0,8	83,5	91,8	23,5

Tab. 75: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und Δ EF<sub>rel</sub> [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

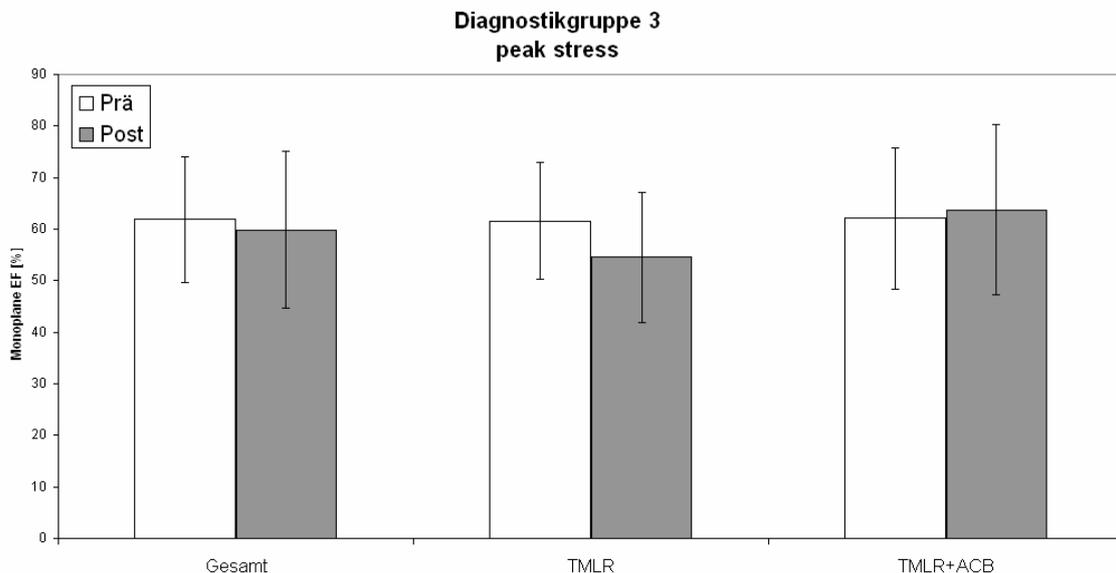


Abb. 21: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

In der folgenden Tabelle und Abbildung ist die monoplan ermittelte linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse unter maximaler Belastung dargestellt.

	gesamt n=7			TMLR n=4			TMLR+ACB n=3		
	EF		Δ EF <sub>rel</sub>	EF		Δ EF <sub>rel</sub>	EF		Δ EF <sub>rel</sub>
	prä	post		prä	post		Prä	post	
<b>MW</b>	58,7	62,8	8,2	58,2	61,0	6,1	59,4	65,2	11,0
<b>SD</b>	14,0	13,2	10,6	17,4	17,0	11,6	11,4	8,5	10,9
<b>M</b>	63,8	67,2	6,6	59,6	58,6	3,9	63,8	67,2	13,7
<b>Min</b>	36,8	44,8	-5,2	36,8	44,8	-5,3	46,5	55,9	-1,0
<b>Max</b>	76,8	81,9	21,9	76,8	81,9	21,9	67,9	72,5	20,1

Tab. 76: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und Δ EF<sub>rel</sub> [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

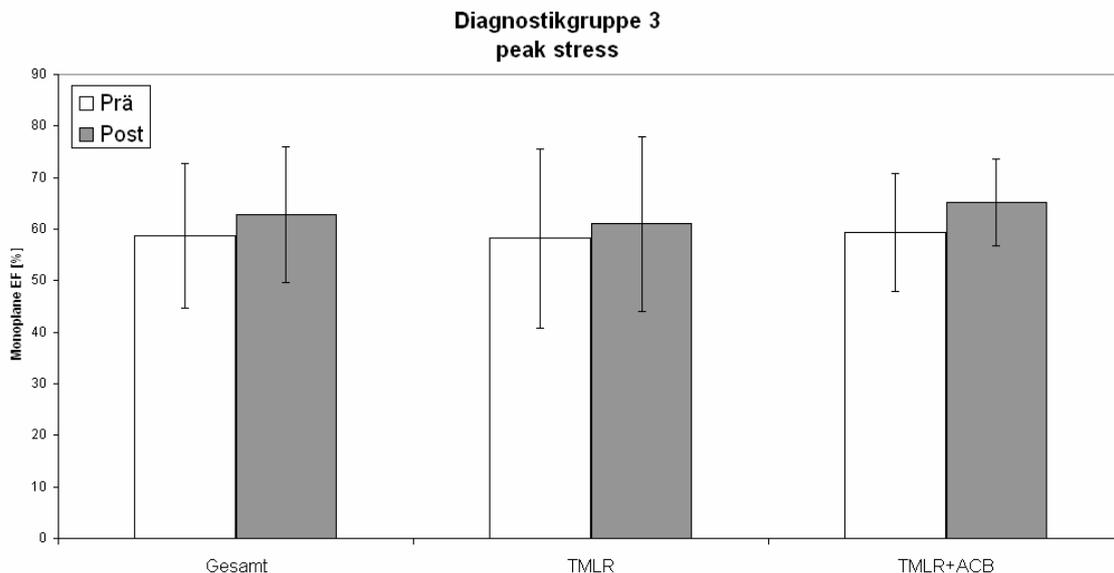


Abb. 22: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF der apikalen langen Achse (MW und SD) der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung

## 5. Diskussion

Für Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Angina pectoris auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung, bei denen aufgrund der Koronarmorphologie und/oder oft mehrerer vorausgegangener Interventionen keine Möglichkeit einer perkutanen Ballondilatation oder einer Bypass-Operation mehr besteht, steht mit der TMLR ein neues Therapieverfahren zur Verfügung. Inzwischen sind weltweit mehr als 10 000 Patienten mittels TMLR behandelt worden. Es liegen auch Fallberichte mit wiederholten Behandlungen vor (61). Zahlreiche Ergebnisse einzelner Institute, Multicenter-Studien und prospektiv randomisierter, kontrollierter Untersuchungen zur TMLR sind in der Vergangenheit veröffentlicht worden (1;2;7;14;16;20;22;27;33;35;36;43;47-49;52;53;62;66;67;74;76;78;83;87;97;102). Liao et al. führten eine Meta-Analyse zu den beiden Endpunktkriterien Mortalität und Besserung der Angina-pectoris-Symptomatik nach TMLR durch (70). Im Rahmen dieser Meta-Analyse konnten 7 randomisierte, kontrollierte Untersuchungen zu den Effekten 12 Monate nach TMLR im Vergleich zur medikamentös konservativen Therapie bewertet werden. (1;7;14;33;52;53;97). Die Ergebnisse bezüglich der Reduktion pektanginöser Beschwerden nach TMLR waren beeindruckend ( $p < 0,0001$ ), ein Überlebensvorteil gegenüber medikamentös therapierten Patienten konnte in der Meta-Analyse jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,75$ ). Im Gegensatz hierzu fanden Allen et al. einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten, die 5 Jahre nach TMLR untersucht wurden (5).

Der pathophysiologische Mechanismus der Laserrevaskularisation ist noch nicht hinreichend geklärt (84). Die ursprüngliche Hypothese ging davon aus, dass ähnlich der Perfusion über Sinusoide, wie sie bei Reptilienherzen beschrieben werden (56), die Laserkanäle möglicherweise als Blutleiter fungieren. Über diese Blutleiter könnte das ischämische Myokard vom Ventrikelkavum aus mit oxygeniertem Blut versorgt werden (79). Obwohl in Einzelfällen offene Laserkanäle nach TMLR beschrieben wurden (21;73), wird diese Eingangshypothese inzwischen von den meisten Autoren angezweifelt, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach TMLR verschlossene Kanäle gefunden haben (13;30;31;37;60). Derzeit werden vorrangig zwei andere Theorien als mögliche pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Einerseits könnte die Laserrevaskularisation zu einer Denervierung des Myokards führen (3;11;64), andererseits könnte durch die Laserrevaskularisation eine Neubildung von Blutgefäßen im Myokard (13;30;51;57;58;99;104) induziert werden. Die Hypothese der Denervierung stützt sich auf experimentelle Untersuchungen von Kwong et al. (64;65) und zwei klinische Untersuchungen (3;11), deren Ergebnisse auf eine Zerstörung

afferenter Nervenfasern des Sympatikus, die an der epikardialen Oberfläche lokalisiert und durch den Laser erreichbar sind, schließen lassen. Im Falle der Denervierung würde die Laserrevaskularisation demnach nicht das Ausmaß der Ischämie reduzieren, sondern lediglich die Schmerzperzeption verändern und somit eine klinisch apparente Angina pectoris als stumme Ischämie verwandeln. Außerdem muss auch ein gewisser Placeboeffekt postuliert werden, der durch die Methode selbst und die intensive Betreuung der Patienten mit wiederholten Kontrolluntersuchungen zum Tragen kommen könnte (46).

Ebenso wie die pathophysiologischen Mechanismen werden die klinischen Effekte der TMLR in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich objektiv darstellbarer Parameter zur körperlichen Belastbarkeit, myokardialen Funktion und Perfusion nach TMLR sind äußerst heterogen und aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle nicht immer vergleichbar (1;7;14;33;97).

Die vorliegende Arbeit soll einerseits den Verlauf der klinischen Beschwerdesymptomatik von Patienten nach TMLR beurteilen und andererseits – wenn auch nur auf der Surrogatebene - zur Klärung der Fragestellung beitragen, inwieweit die TMLR Einfluss auf die Prognose dieser hoch selektierten Patienten hatte. Als prognostisches Surrogatkriterium wurde die linksventrikuläre Ejektionfraktion echokardiographisch untersucht. Die Untersuchungen wurden im Rahmen eines Pilotprojektes durchgeführt, das vor allem einen methodischen Beitrag zur Beurteilung der Therapieeffekte der TMLR leisten sollte. Im Unterschied zu bisher publizierten Studien wurden neben globalen echokardiographischen Funktionsparametern insbesondere auch myokardiale Vitalitäts- und Funktionsanalysen auf regional-segmentaler Ebene durchgeführt. Um mögliche Effekte der TMLR exakter beurteilen zu können, wurde hierbei eine Differenzierung zwischen gelaserten und nicht gelaserten Segmenten vorgenommen.

Es wurden konsekutiv alle Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Dezember 1995 und Oktober 1997 der Klinik für Herzchirurgie zur Beurteilung und ggf. Durchführung einer TMLR zugewiesen wurden. Nach ausführlicher myokardialer Funktionsdiagnostik wurden, wie oben beschrieben, die Patienten mittels TMLR, TMLR in Kombination mit ACB oder mittels alleiniger ACB-OP revaskularisiert (Therapiegruppen, siehe Kapitel 3.1.3., Seite 8). Dabei bestand ein wesentlicher Anspruch der Klinik für Herzchirurgie darin, möglichst viele Patienten resp. Myokardsegmente direkt zu revaskularisieren, d.h. nach Möglichkeit wurde durch die Anlage von Bypasses revaskularisiert. Die echokardiographischen Untersuchungen

wurden zum Einen unter Ruhebedingungen und zum Anderen unter Belastung im Rahmen einer Stressechokardiographie mittels Arbutamin durchgeführt. Patienten, die sowohl prä- als auch postoperativ die gleiche Belastungs- bzw. Diagnostikstufe während der stressechokardiographischen Untersuchungen erreicht hatten, wurden in sogenannten Diagnostikgruppen zusammengefasst (siehe Abb. 1, Seite 11). Insbesondere durch den Vergleich zwischen den Patienten der Diagnostikgruppe 1, die nur eine echokardiographische Untersuchung unter Ruhebedingungen erhalten hatten, und den Patienten der Diagnostikgruppe 3, die das gesamte Stressprotokoll durchlaufen hatten, sollte eine mögliche Selektion festgestellt oder ausgeschlossen werden (siehe Abb. 1, Seite 11).

## **5.1. Globale Effekte der TMLR**

### **5.1.1. Klinische Beschwerdesymptomatik**

Das Ausmaß der Herzinsuffizienz-Symptomatik (NYHA-Klasse) der Patienten der Diagnostikgruppe 1 (n=39) hat sich nach allen operativen Revaskularisationsverfahren verringert. Präoperativ waren 62% der Patienten in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit schwerwiegend beeinträchtigt und wurden den NYHA-Klassen III und IV zugeordnet. Postoperativ fühlten sich lediglich noch 2,6% der Patienten in diesem Maße beeinträchtigt. Differenziert man diese Ergebnisse nach den jeweiligen Revaskularisationsverfahren, zeigte sich bei 70% der Patienten der Therapiegruppe TMLR, bei 55% der Patienten der Therapiegruppe TMLR+ACB und bei 76% der Patienten der Therapiegruppe ACB eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik (Reduktion  $\geq 1$  NYHA-Klasse). Die Ergebnisse der Therapiegruppen TMLR und ACB waren jeweils signifikant ( $p=0,014$  und  $p=0,013$ ). Das Signifikanzniveau von  $p<0,05$  wurde in der Therapiegruppe TMLR+ACB nicht erreicht.

Ebenso hat die Beeinträchtigung durch pektanginöse Beschwerden abgenommen. Nachdem präoperativ 68% der Patienten der Diagnostikgruppe 1 Beschwerden im Sinne der CCS-Stadien III und IV angegeben hatten, konnte postoperativ kein Patient diesen Stadien zugeordnet werden. Eine Verbesserung der pektanginösen Beschwerden (Reduktion  $\geq 1$  CCS-Klasse) verspürten 90% der Patienten der Therapiegruppe TMLR, 73% der Patienten der Therapiegruppe TMLR+ACB und 76% der Patienten der Therapiegruppe ACB. Diese Verbesserung der pektanginösen Beschwerdesymptomatik war in allen drei Therapiegruppen signifikant ( $p=0,006$  resp.  $0,018$ , resp.  $0,002$ ). Verglichen mit den Untersuchungsergebnissen der Diagnostikgruppe 3 (n=31) ergaben sich keine deutlichen Unterschiede im Ausmaß der

Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik. Eine mögliche Selektion nach Ausscheiden von 8 Patienten aus der Diagnostikgruppe 1, die das Stressprotokoll nicht komplett absolviert haben (siehe 3.1.3.) und somit möglicherweise zu einer „Bereinigung“ der Diagnostikgruppe 3 beigetragen hätten, ist daher nicht anzunehmen. Bisher wurden neben zahlreichen unkontrollierten, nicht randomisierten Arbeiten (2;16;20;22;27;36;43;66;67;87;102) insgesamt sechs randomisierte, kontrollierte Studien (1;7;14;33;53;97) zum Therapievergleich TMLR versus medikamentöse Therapie publiziert, die alle der Frage nach der Reduktion der klinischen Beschwerdesymptomatik nachgegangen sind. Die Daten zur Verbesserung der pektanginösen Beschwerden beziehen sich jedoch in fünf Studien (1;7;14;33;97) auf den Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion von  $\geq 2$  CCS-Stadien (Tab. 77) angegeben haben. Überträgt man diese Definition auf die hier zugrundeliegenden Ergebnisse, zeigte sich in der mittels TMLR therapierten Patientengruppe eine Reduktion der pektanginösen Beschwerden in 30% (Diagnostikgruppe 1) resp. 25% der Fälle (Diagnostikgruppe 3). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Aarberge et al. (1) und Schofield et al. (97), deren eingeschlossene Patientengruppen auch bezüglich der präoperativen Beschwerdesymptomatik denen der hier untersuchten Patienten ähnelten. Von einem deutlich höheren Anteil bezüglich ihrer Beschwerden verbesserter Patienten berichten Frazier et al. (33) und Allen et al. (7), in deren Untersuchungen jedoch ausschließlich Patienten des CCS-Stadiums IV oder Patienten mit instabiler Angina pectoris eingeschlossen wurden, die z.T. einer intravenösen Therapie mit Nitropräparaten bedurften (Tab. 77). Darüberhinaus war in beiden Studien (7;33) ein cross-over zur TMLR für diejenigen Patienten erlaubt, die unter einer instabilen Angina pectoris litten und eine intravenöse antianginöse Therapie über einen Zeitraum von 48 h oder mehr auf einer Intensivstation benötigten. Sowohl die enger gefassten Einschlusskriterien, als auch das erlaubte cross-over sind mögliche Ursachen dafür, dass subjektiv deutlich mehr Patienten in höherem Maße (Verbesserung  $\geq 2$  CCS-Stadien) von der Intervention profitierten.

Die Daten von Jones et al. (53) beziehen sich auf den Mittelwert des CCS-Stadiums vor und 12 Monate nach TMLR (Tab. 77) und lassen auf eine ähnliche Reduktion der Beschwerdesymptomatik schließen. Die hier zugrundeliegenden Ergebnisse ergaben eine Reduktion des CCS-Stadiums im Mittel von 3,2 auf 1,9 (Diagnostikgruppe 1) resp. eine Reduktion von 3,13 auf 1,88 (Diagnostikgruppe 3). Ein direkter Vergleich dieser Daten mit denen von Jones et al. (53) ist nicht möglich, da eine 6-Monatskontrolle fehlt.

Die mittels Kombinationstherapie aus TMLR und ACB behandelten Patienten profitierten bezüglich ihrer Beschwerdesymptomatik, wenn auch nicht so deutlich wie

die alleinig mittels TMLR revaskularisierten Patienten. In der Diagnostikgruppe 1 kam es zu einer Reduktion der CCS-Stadien von 2,82 auf 1,87, vergleichbar zur Diagnostikgruppe 3 mit einer Reduktion von 2,78 auf 1,78.

In der Vergangenheit wurden lediglich zwei kontrollierte, randomisierte Studien zur Kombinationstherapie aus TMLR und ACB publiziert (6;34). Allen et al. (6) stellte 132 Patienten, die mittels ACB und in den nicht bypass-fähigen Arealen in Kombination mit TMLR revaskularisiert worden waren, 131 Patienten gegenüber, die alleinig durch ACB therapiert worden waren und deren nicht bypass-fähige Areale unversorgt geblieben waren. Für beide Gruppen werden vergleichbare signifikante Reduktionen der pektanginösen Beschwerden (TMLR+ACB: Reduktion nach 6-Monaten von CCS-Stadium 2,8 auf 0,4) angegeben. Frazier et al. (34) untersuchte 44 Patienten, von denen 23 für die Kombinationstherapie TMLR+ABC randomisiert und 21 für die alleinige ACB-OP randomisiert wurden. Für beide Gruppen wurde eine vergleichbare signifikante Reduktion sowohl für die pektanginösen Beschwerden (TMLR+ACB: Reduktion nach 12 Monaten von CCS-Stadium 3,4 auf 1,1), als auch für die Herzinsuffizienzsymptomatik (TMLR+ACB: Reduktion nach 12 Monaten von NYHA-Klasse 3,0 auf 1,4) angegeben. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen konnte nicht festgestellt werden. Ergebnisse nach 6 Monaten wurden nicht erhoben.

Darüberhinaus wurden Beobachtungsstudien veröffentlicht (23;25;38;63;95;100;101), die lediglich von einer Besserung der pektanginösen Beschwerden nach kombinierter Therapie mit TMLR+ACB berichteten, aus denen jedoch z.T. keine exakten Angaben zur quantitativen Besserung der Beschwerdesymptomatik hervorgehen.

Autor (Referenz)	Laser	Pat.- zahl	Cross- Over ?	% der Patienten mit Reduktion $\geq$ 2 CCS-Klassen		
				Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
Aarberge et al. (1)	CO <sub>2</sub>	100	Nein	29% versus 0%	KA	39% versus 0%
Frazier et al. (33)	CO <sub>2</sub>	192	Ja	67% versus 6%	67% versus 6%	72% versus 13%
Schofield et al. (97)	CO <sub>2</sub>	188	Nein	34% versus 3%	22% versus 4%	25% versus 4%
Allen et al. (7)	Ho	275	Ja	83% versus 13%	86% versus 20%	76% versus 32%
Burkhoff et al. (14)	Ho	182	Nein	KA	KA	48% versus 14%
Jones et al. (53)	Ho	86	Nein	KA	KA	\$

Tab. 77: Publierte randomisierte kontrollierte Studien im Therapievergleich TMLR versus medikamentöse Therapie; CO<sub>2</sub> = Kohlendioxid, Ho = Holmium: yttrium-argon-garnet-Laser, KA = keine Angaben, \$ = Angaben nur zur mittleren CCS-Klasse der mittels TMLR behandelten Patienten (Reduktion von CCS-Klasse 3,77 auf 1,71)

### 5.1.2. Globale linksventrikuläre Pumpfunktion (biplan)

Die quantitative Analyse der globalen linksventrikulären Pumpfunktion wurde in dieser Untersuchung mittels biplaner Echokardiographie (siehe 3.6.3.2.) durchgeführt. Im Vergleich zur monoplan ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion lässt sie eine genauere Bestimmung der globalen linksventrikulären Funktion zu. Insbesondere wird hierbei die linksventrikuläre Funktion in Ruhe als prognostisches Surrogatkriterium angesehen.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse zeigte sich in Ruhe bei allen Therapiegruppen der Diagnostikgruppe 1 eine tendenzielle Zunahme der linksventrikulären EF. Differenziert man die Ergebnisse nach dem jeweiligen Revaskularisationsverfahren zeichnete sich bei den mittels TMLR und TMLR+ACB behandelten Patienten jeweils eine geringe ( $\Delta EF_{rel}$  von +6,2%, resp. +11,2%), jedoch nicht signifikante Zunahme ( $p=0,849$  resp.  $p=0,315$ ) der in Ruhe ermittelten linksventrikulären EF ab. Die mit Abstand größte und signifikante Zunahme ( $p=0,017$ ) erzielten die bypassoperierten Patienten mit einer mittleren  $\Delta EF_{rel}$  von +17,3 %. Die Ergebnisse der Diagnostikgruppe 1 waren mit denen der Diagnostikgruppe 3 vergleichbar ( $\Delta EF_{rel}$  von +7,2%, resp. +15,2% und +19,2%). Es hat demnach keine Selektion der Patienten in dem Sinne stattgefunden, dass die Patienten der Diagnostikgruppe 3 im Vergleich zu denen der Diagnostikgruppe 1 (die frühzeitig aus dem Studienprotokoll ausgeschieden waren) eine bessere linksventrikuläre Funktionen aufgewiesen haben.

Im Rahmen der Diskussion dieser Ergebnisse stellt sich die Frage nach der Ursache der tendenziellen Zunahme der linksventrikulären EF in Ruhe nach TMLR. Eine mögliche Erklärung beruht darauf, dass sich durch die Revaskularisationsverfahren der Anteil normokinetischer Segmente erhöht hat. Die Verbesserungen auf segmentaler Ebene könnten dann zu einer Zunahme der globalen linksventrikulären EF beigetragen haben. Im Folgenden wird an entsprechender Stelle (Kapitel 5.3.) genauer darauf eingegangen, ob und inwieweit auf regional/segmentaler Ebene tatsächlich Veränderungen nachweisbar waren.

Die Ergebnisse unter low-stress-Bedingungen sollten aufgrund der gesteigerten Inotropie bei max. 10%iger Steigerung der HF eine Zunahme der globalen linksventrikulären EF erwarten lassen. Entsprechend diesen Erwartungen kam es sowohl prä- als auch postoperativ in allen Therapiegruppen zu einer Zunahme der globalen linksventrikulären EF im Vergleich zum Ausgangswert in Ruhe. Das bedeutet, dass unter low-stress-Bedingungen eine kontraktile Reserve von vitalem Myokard (normales, ischämisches und hibernierendes Myokard) durch die hier im Vordergrund

stehende inotrope Wirkung von Arbutamin rekrutiert werden konnte. Basierend auf der Vorstellung, dass durch eine erfolgreiche Myokardrevaskularisation die Anzahl der Segmente mit induzierbarer Ischämie und insbesondere die Menge von hibernierendem Myokard reduziert wird, sollte es im postoperativen Verlauf zu einer Steigerung der globalen linksventrikulären EF unter low-stress-Bedingungen kommen. Entgegen dieser Erwartung kam es jedoch bei den Patienten mit isolierter bzw. kombinierter TMLR-Therapie und nach ACB-Therapie zu keiner signifikanten Änderung der globalen linksventrikulären EF ( $p=0,690$  resp.  $p=0,692$  resp.  $p=0,891$ ). Möglicherweise ist dies ein Hinweis darauf, dass durch TMLR vitales Myokard nicht ausreichend revaskularisiert werden konnte. Andererseits muss an dieser Stelle diskutiert werden, ob bei speziell diesen Patienten mit KHK und deutlicher Störung der Myokardkinetik die low-stress-Bedingung ausreichend gut durch die echokardiographische Bestimmung der linksventrikulären EF detektiert werden konnte. Die dynamische Stresschokardiographie spiegelt im Gegensatz zur pharmakologischen Stressechokardiographie am besten die physiologischen Veränderungen der Myokardkinetik unter Belastung wider. Medikamente und insbesondere synthetische Katecholamine können die natürlichen, d.h. die Bedingungen unter dynamischer Belastung nur imitieren. Als Stresspharmakon wurde für die hier zugrundeliegenden Untersuchungen Arbutamin verwendet, da es als alleiniges Medikament für Stressuntersuchungen zugelassen war. Im Gegensatz zum weitläufig angewandten Dobutamin, weist Arbutamin (Kapitel 3.3.1.1.) einen höheren positiv chronotropen Effekt bei vergleichbarem positiv inotropen Effekt auf. Insbesondere hibernierendes Myokard zeigt unter Belastung eine biphasische Antwort, d.h. als akinetisches Myokard in Ruhe zeigt es unter inotroper Stimulation zunächst eine kontraktile Reserve und verschlechtert seine Funktion danach erneut bei anhaltender pharmakologischer Stimulation. Somit ist denkbar, dass wegen eines zu kleinen zeitlichen Fensters, die Detektion vitalen Myokards bei diesen Patienten mit „end-stage-KHK“ nur unzureichend möglich war. Gegebenenfalls lassen sich jedoch durch die Bestimmung anderer Messgrößen auf segmentaler Ebene (z.B. WBSI, Kapitel 3.6.1., Seite 24) die Veränderungen der Myokardkinetik exakter abbilden. Im Rahmen dieser Diskussion über die Detektion der Veränderungen der linksventrikulären Funktion unter low-stress-Bedingungen muss jedoch auch der methodische Einfluss der echokardiographischen Bildgebung erwähnt werden, da die echokardiographischen Untersuchungen noch mit konventioneller Bildgebung erhoben wurden. Inzwischen stehen der Echokardiographie neuere Methoden, wie „harmonic imaging“ zur qualitativ hochwertigen Bildgebung zur Verfügung. Speziell die Identifikation der Endokardkonturen zur Bestimmung der endsystolischen und

enddiastolischen Volumina ist durch die neueren sonographischen Methoden erleichtert worden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten unter maximaler Belastung eine signifikante Abnahme der globalen linksventrikulären EF ( $\Delta EF_{\text{rel}} -17,1\%$ ,  $p=0,024$ ) bei den mittels TMLR behandelten Patienten. Andererseits kam es bei den Patienten, die eine Kombinationstherapie aus TMLR+ACB erhielten, tendenziell zu einer Zunahme ( $\Delta EF_{\text{rel}} +5,7\%$ ,  $p=0,242$ ) und bei den mittels ACB therapierten Patienten erwartungsgemäß zu einer deutlicheren Zunahme ( $\Delta EF_{\text{rel}} +18,6\%$ ,  $p=0,106$ ) der globalen linksventrikulären EF. Die signifikante Abnahme der globalen linksventrikulären EF unter maximaler Belastung in der TMLR-Therapiegruppe ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass vitales Myokard nicht ausreichend revaskularisiert werden konnte. Anderenfalls wäre ein Anstieg der linksventrikulären EF unter Belastung zu erwarten gewesen. Allerdings soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass die TMLR-Patienten unter peak-stress-Bedingungen als einzige der drei Therapiegruppen postoperativ bis zu einem tendenziell höheren Blutdruck-Frequenz-Produkt belastet wurden, als dies präoperativ der Fall war. Obwohl sich zwar zwischen dem prä- und postoperativen Blutdruck-Frequenz-Produkt keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen ( $p=0,779$ ), mag dies eine Erklärung für die postoperativ im Vergleich zu präoperativ tendenziell niedrigeren EF-Werte unter peak-stress-Bedingungen darstellen.

Nur drei andere Arbeitsgruppen (20;32;71) haben Untersuchungsergebnisse zur echokardiographisch ermittelten linksventrikulären EF vor und nach TMLR publiziert. Der Vergleich mit den zitierten Untersuchungen wird dadurch erschwert, dass alle drei Autoren exakte Angaben zur Methodik der echokardiographischen Bestimmung der globalen linksventrikulären EF vermissen lassen. Aus den Publikationen geht weder hervor, ob die linksventrikuläre EF im 4- oder 2-Kammerblick oder der apikalen langen Achse bestimmt, noch ob die linksventrikuläre EF monoplan oder biplan ermittelt wurde. Unabhängig davon wurde keine dieser Untersuchungen randomisiert oder kontrolliert durchgeführt, was letztlich aber auch einen methodischen Mangel dieser Arbeit darstellt.

Die Untersuchung von Lutter et al. (71) wurde nach einem ähnlichen Studiendesign durchgeführt, wie die hier zugrundeliegende Untersuchung. Bei 100 Patienten mit einer mittleren NYHA-Klasse von  $3,3 \pm 0,7$  und einem mittleren CCS-Stadium von  $3,6 \pm 0,6$  wurde der Stellenwert der TMLR untersucht. Im Anschluss an die präoperativen Untersuchungen wurde die „Revaskularisationsstrategie“ erarbeitet, wobei die ACB-

Operation als direkte und anerkannte Revaskularisationsmethode wie bei dieser Arbeit die höchste Priorität besaß. Hiernach wurden 47 Patienten mittels alleiniger TMLR, 17 Patienten mit der Kombination aus TMLR und ACB und 35 Patienten mittels ACB behandelt. Die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre EF in Ruhe lag bei der TMLR-Therapiegruppe präoperativ bei 46,9% und 6 Monate postoperativ bei 46,8% und veränderte sich nicht signifikant. Bei den Patienten, die mittels Kombinationstherapie behandelt wurden, zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion der linksventrikulären EF in Ruhe von 45,3% auf 40,5%. Die Ergebnisse der mittels ACB therapierten Patienten wiesen im 12-monatigen Verlauf keine Veränderungen auf (linksventrikuläre EF 40,0% präoperativ versus 41,1% postoperativ). Lutter et al. führte keine Untersuchungen unter Stressbedingungen durch.

Cooley et al. (20) und Frazier et al. (32) führten Beobachtungsstudien an kleinen Patientengruppen, die mittels TMLR behandelt wurden, durch. Cooley et al. konnten von initial 21 in die Studie eingeschlossenen Patienten lediglich 10 Patienten 12 Monate nach TMLR erneut untersuchen. Frazier et al. publizierte Daten von 31 Patienten, von denen lediglich 15 Patienten im 6-monatigen Verlauf nachuntersucht wurden. Die Ergebnisse von Cooley et al. konnten in Ruhe keine Zunahme der linksventrikulären EF (41% versus 41%) belegen. Unter maximaler Belastung kam es zu einer geringfügigen Steigerung (45% versus 48%). Deutlicher waren die Unterschiede bei Frazier et al., dessen Ergebnisse eine Steigerung der linksventrikulären EF in Ruhe von 38% auf 44% und unter maximaler Belastung von 42% auf 51% zeigten. Keiner der beiden Autoren konnte jedoch signifikante Veränderungen nachweisen. Darüberhinaus hat keiner der aufgeführten Autoren (20;32;71) Daten publiziert, die unter low-stress-Bedingungen erhoben worden waren. Aufgrund der fehlenden methodischen Angaben zur echokardiographischen Bestimmung der linksventrikulären EF lassen diese drei Arbeiten, wie oben geschildert, keinen Vergleich mit den hier erhobenen Untersuchungsergebnissen zu. Unabhängig von der Methodik erscheinen die Ergebnisse zur globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion in Ruhe und unter maximaler Belastung insgesamt eher heterogen und bedürfen der Bestätigung an größeren Patientengruppen.

## **5.2. Regionale Effekte der TMLR**

### **5.2.1. Wandbewegungsscore-Index**

Im Hinblick auf die Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen der TMLR wurde im Rahmen dieser Untersuchung, neben der Beurteilung der globalen linksventrikulären EF möglichen Veränderungen der Myokardkinetik bis auf die Ebene der regional-segmentalen Wandbewegungsanalyse nachgegangen. Dieser Ansatz wurde unter der Vorstellung gewählt, dass sich die linksventrikulären Volumenparameter, aus denen sich die EF berechnet, stressinduziert meist erst bei schwerer globaler Ischämie pathologisch verändern, so dass sie vergleichsweise insensitive Zeichen einer ischämischen Ventrikelfunktionsstörung darstellen (10) und sich geringfügige Veränderungen der Myokardkinetik möglicherweise nicht adäquat durch die Bestimmung der linksventrikulären EF abbilden lassen. Insbesondere die geringfügigen Veränderungen der Myokardkinetik, die nur in einzelnen Segmenten auftreten, nehmen oft nur geringen Einfluss auf die linksventrikulären Volumina. Unter Berücksichtigung dieser Überlegung, dass die globale linksventrikuläre EF für die Beurteilung der Unterschiede in der Myokardkinetik nach TMLR möglicherweise zu insensitive ist, wurde bei allen Patienten eine ausführliche Wandbewegungsanalyse durchgeführt und der Wandbewegungsscore-Index (WBSI) (Kapitel 3.6.1., Seite 24) bestimmt. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass höhere WBSI-Werte eine ausgeprägtere Störung der segmentalen Myokardkinetik bedeuten.

Unter Einbeziehung der Schweregradeinteilung der Wandbewegungsstörung (3.6.1., Seite 24) wurden in dieser Studie Patienten untersucht, deren Myokardkinetik eine mittel- bis hochgradige Störung aufwies. Der WBSI der gesamten Diagnostikgruppe 1 lag in Ruhe im Mittel bei 1,83 und differenziert nach dem jeweiligen Revaskularisationsverfahren für TMLR, TMLR+ACB und ACB im Mittel bei 1,85, 1,71 und 1,91. Auffällig war, dass der präoperative WBSI in Ruhe am höchsten bei den Patienten der ACB-Therapiegruppe lag.

Nach den vorliegenden Ergebnissen zeichnete sich eine geringfügige Tendenz im Sinne einer verbesserten Myokardkinetik, erkennbar an der Reduktion des WBSI, für die Patienten der TMLR-Therapiegruppe ab. Es kam in der Diagnostikgruppe 1 tendenziell zu einer Reduktion des WBSI in Ruhe von im Mittel 1,85 auf 1,76 ( $p=0,273$ ). Der WBSI in der Therapiegruppe TMLR+ACB blieb nahezu unverändert (1,71 und 1,73,  $p=0,840$ ). Im Vergleich zur Diagnostikgruppe 1 unterschieden sich die Daten der Diagnostikgruppe 3 lediglich in der Therapiegruppe TMLR+ACB. Hier kam es zu einer geringfügigen Zunahme der Myokardkinetik, ersichtlich an der Reduktion des WBSI im Mittel von 1,72 auf 1,65. Unter Berücksichtigung der globalen

linksventrikuläre EF zeigen diese Daten, dass nach TMLR möglicherweise eine Besserung der Myokardkinetik unter Ruhebedingungen zu erwarten ist. Die Ergebnisse der hier untersuchten kleinen Patientengruppe erreichen jedoch nicht das Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ .

Entsprechend der Verbesserung der globalen linksventrikulären EF unter low-stress-Bedingungen im Vergleich zu den Ergebnissen in Ruhe zeigten sich ebenfalls Verbesserungen auf der Ebene der regionalen Myokardkinetik. Anhand der Daten lässt sich belegen, dass es sowohl prä- als auch postoperativ in allen Therapiegruppen zu einer Reduktion des WBSI unter low-stress-Bedingung im Vergleich zur Untersuchung in Ruhe kam. Das bedeutet, dass in der Tat eine inotrope Antwort auf die pharmakologische Stimulation vorhanden war, die echokardiographisch, anders als vorher (Kapitel 5.1.2., Seite 86) bezüglich der globalen linksventrikulären EF diskutiert, nachgewiesen werden konnte. Im weiteren Verlauf der Stressuntersuchung kam es unter maximaler Belastung sowohl prä- als auch postoperativ in allen Therapiegruppen zu einem Anstieg des WBSI. Er lag unter maximaler Belastung durchgängig oberhalb des Ruhewertes und spiegelt somit die belastungsinduzierte linksventrikuläre Dysfunktion wider.

Im Vergleich der präoperativen mit den postoperativen Werten zeigte sich in der TMLR-Therapiegruppe auch unter low-stress-Bedingungen tendenziell eine Reduktion des WBSI im Mittel von 1,51 auf 1,47 ( $p=0,634$ ), ebenso wie in der TMLR+ACB-Therapiegruppe im Mittel von 1,47 auf 1,34 ( $p=0,209$ ). Diese Ergebnisse könnten dahingehend interpretiert werden, dass nach TMLR nicht nur unter Ruhebedingungen eine tendenzielle Verbesserung der Myokardkinetik eingetreten ist, sondern dass die kontraktile Reserve auch unter low-stress-Bedingungen geringfügig zugenommen hat. Im Gegensatz hierzu stehen die Daten der ACB-Therapiegruppe. In dieser Therapiegruppe kam es sowohl unter Ruhe- als auch unter low-stress-Bedingungen tendenziell zu einer Zunahme des WBSI (Erhöhung im Mittel von 1,91 auf 2,00,  $p=0,268$  resp. von 1,66 auf 1,73,  $p=0,405$ ). Möglicherweise ist dies als Hinweis auf eine Verschlechterung der regionalen Myokardkinetik aufzufassen, die sich jedoch nicht in der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion niedergeschlagen hat, für die wie zuvor beschrieben, postoperativ höherer Werte gefunden wurden. Denkbar wäre, dass z.B. überwiegend in den apikalen Segmenten eine Verschlechterung der Myokardkinetik aufgetreten ist. Veränderungen der Myokardkinetik in diesen Segmenten gehen aufgrund ihrer niedrigeren Kontraktionsamplitude nicht in gleichem Maße wie die, der mittleren oder basalen Segmente in die Bestimmung der globalen linksventrikulären EF ein.

Unter maximaler Belastung konnte im postoperativen Verlauf bei allen Therapiegruppen tendenziell eine Reduktion des WBSI gefunden werden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass in allen Therapiegruppen das Ausmaß der unter Belastung induzierbaren Ischämie abgenommen hat. Auffallend ist insbesondere die signifikant verbesserte Myokardkinetik (Reduktion des WBSI von im Mittel 2,04 auf 1,65,  $p=0,011$ ) bei den Patienten der TMLR-Gruppe im Gegensatz zur Abnahme der globalen linksventrikulären Funktion. Möglicherweise waren auch hier einzelne Segmente von einer Verbesserung betroffen, die zwar den WBSI, aber aufgrund ihrer niedrigen Kontraktionsamplitude nicht die globale linksventrikuläre EF beeinflusst haben.

Obwohl die Ergebnisse der TMLR- und TMLR+ACB-Therapiegruppe darauf hindeuten, dass der WBSI im Vergleich zur globalen linksventrikulären EF geringgradige Veränderungen der Myokardkinetik möglicherweise exakter abbilden kann, müssen aufgrund der oben diskutierten Ergebnisse der ACB-Therapiegruppe weitere Untersuchungen folgen, um dies zu untermauern. In diesem Zusammenhang muss jedoch angeführt werden, dass die echokardiographische Wandbewegungsanalyse insbesondere bei komplexer Koronarmorphologie, bei der kardiale Strukturen und auch die Perfusion vom Normalen abweichen und sich die Befunde ischämischer Wandbewegungsstörungen überlappen können, erschwert ist (10). Dies trifft sicherlich auf die hier untersuchte Patientenklientel zu.

In der Vergangenheit wurden nur wenige echokardiographische Untersuchungen zur Veränderung der Myokardkinetik nach TMLR durchgeführt und publiziert. Daten von insgesamt vier prospektiv ausgerichteten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien wurden bisher veröffentlicht (20;26;32;71).

Lutter et al. (71), die wie oben geschildert, ein vergleichbares Studiendesign verfolgten, konnten keine signifikanten Veränderungen der regionalen Wandbewegung in Ruhe im 6-monatigen postoperativen Beobachtungszeitraum feststellen. Die Untersucher fanden in den gelaserten Segmenten eher eine Tendenz zur Verschlechterung der Myokardkinetik.

Donovan et al. (26) konnten in Ruhe eine leichte, wenn auch nicht signifikante Verbesserung der Myokardkinetik nachweisen, wobei die Reduktion des globalen WBSI (unter Einbeziehung aller beurteilbaren Segmente, unabhängig davon, ob sie gelasert wurden oder nicht) auf die Reduktion des WBSI in den gelaserten Segmenten beruhte. Unter maximaler Belastung nahm der globale WBSI signifikant im Vergleich zur präoperativen Untersuchung ab.

Die Daten von Cooley et al. (20) zeigten in Ruhe eine geringfügige Verbesserung der Myokardkinetik in den gelaserten Segmenten, unter low- und peak-stress-Bedingungen jedoch eine Verschlechterung.

Frazier et al. (32) berichteten von einer leichten, jedoch nicht signifikanten Verbesserung der Myokardkinetik in den gelaserten Segmenten sowohl in Ruhe, als auch unter low-stress-Bedingungen. Unter maximaler Belastung blieb der WBSI unverändert.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser vier Arbeitsgruppen mit den hier erhobenen Ergebnissen, so lassen sich Hinweise auf eine tendenzielle Verbesserung der Myokardkinetik in Ruhe nach TMLR erkennen. Auch die Ergebnisse der linksventrikulären Wandbewegungsanalyse unter low- und peak-stress-Bedingungen sind heterogen und lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu.

### **5.2.2. Segmentale Therapieeffekte**

Um die regionalen Therapieeffekte der TMLR noch genauer untersuchen zu können, wurde jedes einzelne Segment bezüglich seiner kontraktile Funktion analysiert und entsprechend klassifiziert (Kapitel 3.6.1, Seite 24). Da nur die Patienten der Diagnostikgruppe 3 (Abb. 1, Seite 11) sowohl prä- als auch postoperativ das komplette Stressprotokoll durchlaufen hatten, konnte nur bei diesen 31 Patienten eine Funktions- und Vitalitätsanalyse durchgeführt werden.

Betrachtet man die Gesamtheit aller Segmente (Tab. 55), hat sich postoperativ die Anzahl der Segmente mit vitalem Myokard (normale, ischämische und hibernierende Segmente) in den Therapiegruppen TMLR und TMLR+ACB erhöht, während es in der Therapiegruppe ACB zu keiner Veränderung kam. Die genaue Betrachtung der unterschiedlichen Vitalitätsqualitäten ergab in allen Therapiegruppen eine Erhöhung der Anzahl von Segmenten mit normaler Funktion und eine Reduktion der Anzahl von Segmenten mit induzierbarer Ischämie (Tab. 55). Die detaillierte Auswertung (Tab. 56-59) gibt Auskunft über die postoperativen Befunde der einzelnen Segmente. Hiernach wurden in der Therapiegruppe TMLR 93% der präoperativ normalen Segmente auch postoperativ als normal klassifiziert (Tab. 56). Da der überwiegende Anteil dieser Segmente postoperativ keine Verschlechterung der Myokardkinetik aufwies, scheint es im Beobachtungszeitraum demnach nicht zu einer wesentlichen Schädigung von normalem Myokard, sei sie durch die Operation selbst oder durch einen möglichen Progress der Erkrankung, gekommen zu sein. In den Therapiegruppen TMLR+ACB und ACB lag der Anteil der auch postoperativ normalen Segmente mit 73% und 67%

etwas niedriger. Möglicherweise ist dies auf unspezifische Effekte im Rahmen der Bypasschirurgie mit Einsatz der Herzlungenmaschine, Kardioplegielösung und Hypothermie zurück zu führen. Von Anselmi et al. (8) werden in diesem Zusammenhang verschiedene Stressfaktoren und Mechanismen diskutiert, die über Apoptose und Nekrose von Herzmuskelzellen zu lokalisierten Veränderungen der Myokardkinetik führen können.

Die Mehrzahl der Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie wiesen nach TMLR (72%), TMLR+ACB (54%) und ACB (61%) eine normale Funktion auf (Tab. 57). Insbesondere die Reduktion der Segmente mit induzierbarer Ischämie nach TMLR deutet auf eine Verbesserung der Perfusion und damit auf eine positive Wirkung der TMLR hin.

Lediglich die Hälfte der Segmente mit präoperativ hibernierendem Myokard zeigte nach TMLR eine Verbesserung der Wandbewegung, die andere Hälfte blieb hibernierend oder erfüllte postoperativ die stressechokardiographischen Kriterien der Narbe (Tab. 58). Aufgrund dieser Daten sind negative Auswirkungen nicht ausgeschlossen. Solange der Therapieeffekt nicht hinreichend gesichert ist, muss man demnach vorsichtig mit der Empfehlung einer solchen Therapie umgehen. Zusammen mit den eher ermutigenden Daten zur Anwendung der TMLR an Segmenten mit induzierbarer Ischämie lässt dies vermuten, dass hibernierendes Myokard zu stark geschädigt sein könnte, als dass die TMLR hier positive Einflüsse haben könnte. Entgegen dieser Vermutung erfüllten überraschend 81% aller präoperativ narbigen Segmente nach Revaskularisation, insbesondere nach TMLR und TMLR+ACB Vitalitätskriterien (Tab. 59). Das wirft zum einen die Frage auf, ob durch TMLR eine Reperfusion von narbigem Myokard erzielt werden konnte. Zum anderen jedoch, ob bei den präoperativ als Narbe klassifizierten Segmenten nicht doch eine Restvitalität bestanden hat, für deren Nachweis die Stressechokardiographie als Methode möglicherweise zu wenig sensitiv war.

In der Literatur werden für die Arbutamin-Stressechokardiographie Sensitivitäten zwischen 71% und 87% für die Ischämiediagnostik angegeben (9;19;54). Im Gegensatz zur Ischämiediagnostik ist die Datenlage zur Vitalitätsdiagnostik mit Arbutamin-Stresschokardiographie wesentlich weniger umfangreich. Die Schwierigkeit der Vitalitätsdiagnostik liegt in der Differenzierung zwischen narbigem und hibernierendem Myokard. Letzteres kann durch eine reversible Dysfunktion durch entsprechende inotrope Stimulation detektiert werden. Pierard et al. (89) untersuchte 17 Patienten kurzzeitig nach erstmals aufgetretenem Myokardinfarkt mittels Arbutamin-Stressechokardiographie und PET (Positronenemissionstomographie) und kam zu dem Schluss, dass sich eine kontraktile Reserve durch Stressechokardiographie sicher

identifizieren lässt (Spezifität 80%) und dass die Sensitivität für die Erfassung einer reversiblen Dysfunktion jedoch nur bei 67% liegt. Darüberhinaus gibt es Hinweise, dass die kontraktile Reserve insbesondere von chronisch hibernierendem Myokard einer großen Variabilität unterworfen ist. Diese ist von verschiedenen Faktoren und Limitationen, wie der subjektiven Einschätzung der Wandbewegung, Unterschieden im gewählten Stressprotokoll und Variationen der Flussreserve als Stressantwort abhängig (75).

Demnach sind möglicherweise in der vorliegenden Untersuchung Segmente mit geringer Restvitalität der präoperativen Vitalitätsdiagnostik insofern entgangen, als zu Unrecht die Diagnose Narbe gestellt wurde. Durch Revaskularisationsmaßnahmen wurden diese vermeintlich narbigen Segmente anschließend besser perfundiert und konnten somit postoperativ als vital diagnostiziert werden. Andererseits muss diskutiert werden, ob die postoperative Verbesserung der narbigen Segmente nicht daraus resultiert, dass sich die Myokardkinetik der umgebenden Segmente deutlich verbessert hat und somit eine kontraktile Reserve vorgetäuscht wurde. Wegen der typischerweise biphasischen Antwort vitalen Myokards auf die inotrope Stimulation ist dies jedoch eher unwahrscheinlich. Dieses Verhalten unter inotroper Stimulation kann kaum falsch positiv diagnostiziert werden (89).

Betrachtet man selektiv die Befunde der gelaserten Segmente, so nahm postoperativ die Zahl der Segmente mit normaler Funktion signifikant zu ( $p=0,015$ ) und die Zahl der Segmente mit induzierbarer Ischämie signifikant ab ( $p=0,027$ ). Insbesondere zeigten 74% der Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie nach TMLR keine Wandbewegungsstörung mehr. Auf segmentaler Ebene finden sich demnach Hinweise auf eine mögliche Perfusionssteigerung. Von präoperativ 6 hibernierenden Segmenten verbesserten sich nach TMLR lediglich 2 Segmente und von 5 präoperativ narbigen Segmenten erfüllte überraschenderweise nur 1 Segment weiterhin die Kriterien einer Narbe.

Die genaue Vitalitäts- und Funktionsanalyse der einzelnen Segmente lässt zudem eine kritische Bewertung der gewählten Methodik zu. Aufgrund der Tatsache, dass sowohl präoperativ normale Segmente gelasert, als auch ein geringer Anteil von Segmenten mit pathologischer Wandbewegung nicht gelasert worden ist, eröffnet sich die Möglichkeit einer Plausibilitätskontrolle der gewählten Methodik. Insgesamt wurden 46 präoperativ normale Segmente (30 Segmente in der TMLR-Therapiegruppe und 16 in der TMLR+ACB-Therapiegruppe) intraoperativ gelasert. Nach Behandlung mittels alleiniger TMLR konnte bei 90% dieser Segmente auch postoperativ eine normale Myokardkinetik nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schließen, dass die

Anwendung der Lasertherapie unseren Untersuchungsergebnissen zufolge zu keinen negativen Auswirkungen auf intaktes Myokard geführt hat. Nach Behandlung mittels Kombinationstherapie aus TMLR und ACB konnte lediglich bei 62% dieser Segmente mit präoperativ normal funktionierendem Myokard auch postoperativ eine ungestörte Funktion nachgewiesen werden. Möglicherweise könnten hierfür unspezifische Effekte der Bypasschirurgie, wie sie bereits diskutiert wurden, eine Rolle spielen.

Insgesamt wurden 36 Segmente mit gestörter Myokardkinetik nicht gelasert. 21 von diesen Segmenten waren aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation für die Lasertherapie nicht zugänglich. Somit verblieben lediglich 15 Segmente mit eingeschränkter Myokardkinetik, die keiner Lasertherapie zugeführt worden waren. Die Ergebnisse der präoperativen myokardialen Vitalitäts- und Funktionsanalyse der nicht gelaserten Segmente sind in der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

	<b>ischämisch</b>	<b>hibernierend</b>	<b>Narbe</b>
<b>Gesamt</b>	27	3	6
<b>nicht erreichbar</b>	17	1	3
<b>erreichbar, aber nicht gelasert</b>	10	2	3

Tab. 78: Präoperative Befunde aller Segmente mit gestörter Myokardkinetik, die nicht gelasert wurden (Diagnostikgruppe 3)

Verfolgt man diese 15 nicht gelaserten Segmente postoperativ weiter, wurden postoperativ 8 von 10 präoperativ ischämischen Segmenten als Segmente mit normaler Myokardfunktion klassifiziert, bei 2 Segmenten ließ sich nach wie vor eine Ischämie induzieren. Von 2 Segmenten mit präoperativ hibernierendem Myokard wies postoperativ 1 Segment eine ungestörte Myokardkinetik und 1 Segment die Kriterien einer Narbe auf. Von 3 präoperativ narbigen Segmenten konnte postoperativ ohne Therapie bei 2 Segmenten eine Ischämie induziert und bei 1 Segment eine normale Funktion nachgewiesen werden. Unter der Voraussetzung, dass die hier angewandte Methodik bezüglich der detaillierten segmentalen Befundanalyse zu stimmigen Ergebnissen geführt hat, könnte der geschilderte postoperative Verlauf der nicht gelaserten Segmente ein Hinweis darauf sein, dass im spontanen Verlauf reparative Mechanismen zum Tragen gekommen sind. Diese reparativen Mechanismen könnten z.B. in Form der Ausbildung von Kollateralgefäßen zu einer Verbesserung der Myokardkinetik geführt haben.

Die Tatsache, dass insgesamt 46 Segmente mit normaler Myokardkinetik gelasert wurden, ist am ehesten auf den Umstand zurück zu führen, dass nicht immer eine

exakte Übertragung der echokardiographisch ermittelten Befunde aus dem 16-Segmentmodell auf den Operationssitus möglich war. Zu einer Schädigung dieser präoperativ normalen Segmente hat dies, zumindest bei den ausschließlich mittels TMLR behandelten Patienten, nicht geführt.

Die Auswirkungen der TMLR untersuchten bisher lediglich Donovan et al. (26) mittels myokardialer Vitalitäts- und Funktionsanalyse auf segmentaler Ebene. Dieser Untersuchung zufolge konnte durch die TMLR eine signifikante Zunahme an Segmenten mit normaler Myokardkinetik und eine signifikante Reduktion an Segmenten mit induzierbarer Ischämie erzielt werden. Bei isolierter Betrachtung der gelaserten Segmente nahm die Anzahl der ischämischen Segmente ebenfalls ab, die Anzahl der narbigen Segmente erhöhte sich nicht.

### **5.2.3. Auswirkungen der segmentalen Therapieeffekte auf die jeweilige monoplane linksventrikuläre EF**

Unter der Vorstellung, dass sich die segmentalen Effekte der TMLR möglicherweise besser in der monoplanken als in der biplanen linksventrikulären EF-Analyse abbilden lassen, wurden die Veränderungen jeweils im 4-Kammer-, 2-Kammerblick und in der apikalen langen Achse erfasst.

Die Laserkanäle wurden entsprechend ihrer Lokalisation den jeweiligen Schallebenen zugeordnet, in denen die einzelnen Segmente dargestellt sind (Kapitel 4.2.3.1., Seite 67). Hierbei wurden auch die Segmente berücksichtigt, die mit präoperativ normaler Myokardfunktion gelasert worden waren. Obwohl 90% dieser Segmente durch die Lasertherapie keine Beeinträchtigung erfahren haben, sollten sie nicht in die Betrachtungen der Diskussion einbezogen werden. Nach Ausklammerung dieser Segmente wurden in den Segmenten des 4-Kammerblicks insgesamt 26, im 2-Kammerblick 103 und in der apikalen langen Achse 28 Laserkanäle angelegt, von denen 14, resp. 69 und resp. 13 Laserkanäle auf die TMLR-Therapiegruppe entfielen. Berücksichtigt man diese Überlegungen, muss auf die Veränderungen im 2-Kammerblick nachfolgend ein besonderes Augenmerk gelegt werden, da in dieser Ebene die meisten Laserkanäle angelegt wurden.

In der Diagnostikgruppe 3 kam es in der TMLR-Therapiegruppe in Ruhe sowohl im 4-Kammerblick, als auch im 2-Kammerblick und der apikalen langen Achse zu einer tendenziellen Zunahme der linksventrikulären EF ( $\Delta EF_{rel}$  8,6%, 8,2% und 8,1%). Die Zunahme der biplan ermittelten  $\Delta EF_{rel}$  lag mit 7,2% annähernd im Bereich aller drei monoplanken Schallebenen, insbesondere auch der apikalen langen Achse, die nicht in

die Ermittlung der biplanen EF eingeht. Berücksichtigt man die Lokalisation der Laserkanäle, konnte für den 2-Kammerblick kein Unterschied der  $\Delta EF_{rel}$  im Vergleich zu den anderen beiden Schallebenen oder der biplan ermittelten linksventrikulären EF herausgearbeitet werden. Die geringe tendenzielle Zunahme der linksventrikulären EF ist möglicherweise Ausdruck einer verbesserten segmentalen Funktion, spiegelt diese aber in ihrem Ausmaß im Vergleich zu den regional-segmentalen Ergebnissen nur unzureichend wider. Aufgrund der Lokalisation der Laserkanäle hätte man anderenfalls eine deutlichere Zunahme der linksventrikulären EF im 2-Kammerblick erwarten müssen.

Die oben geschilderten Verbesserungen der Myokardkinetik auf segmentaler Ebene sollten auch unter Belastung eine Verbesserung der monoplan ermittelten linksventrikulären EF vermuten lassen. Die Ergebnisse sind sowohl bei geringer, als auch bei maximaler Belastung heterogen. Unter low-stress-Bedingungen konnte lediglich im 4-Kammerblick eine tendenzielle Zunahme der linksventrikulären EF ( $\Delta EF_{rel}$  3,6%) ermittelt werden, in den beiden anderen Schallebenen zeigte sich eher eine Reduktion der linksventrikulären EF ( $\Delta EF_{rel}$  -3,1% und -7,5%). Ähnlich waren die Untersuchungsergebnisse unter maximaler Belastung, wo es nur in der Schallebene der apikalen langen Achse zu einer tendenziellen Zunahme der linksventrikulären EF ( $\Delta EF_{rel}$  6,1%) gekommen war. Im 2- und 4-Kammerblick zeigte sich tendenziell eine Abnahme der linksventrikulären EF ( $\Delta EF_{rel}$  -5,5% und -16%). In den monoplan ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktionen und insbesondere im 2-Kammerblick fanden sich keine segmentalen Verbesserungen unter Belastung, obwohl in dieser Ebene die Mehrzahl der Laserkanäle angelegt wurde.

Die Untersuchungsergebnisse der Therapiegruppe TMLR+ACB können in diese Diskussion nicht einbezogen werden, da zusätzlich Revaskularisationen durch die Anlage von Bypässen erzielt worden sind. Die einzelnen Segmente als Zielgebiete dieser Revaskularisationsmaßnahmen konnten aufgrund der individuellen Koronarmorphologie und der daraus resultierenden Versorgung des entsprechenden Myokards nicht exakt zugeordnet werden.

Bei zusammenfassender Betrachtung der Untersuchungsergebnisse, die im Rahmen des hier durchgeführten Pilotprojektes bezüglich der regionalen Therapieeffekte der TMLR erhoben wurden, ist eine Verbesserung der Myokardkinetik durch TMLR auf segmentaler Ebene nicht ausgeschlossen. Insbesondere deshalb, weil nach TMLR unter maximaler Belastung eine signifikante Reduktion des WBSI und darüberhinaus bei signifikant mehr Segmenten eine normale Myokardfunktion und bei signifikant weniger Segmenten eine induzierbare Ischämie nachgewiesen werden konnte.

Pathophysiologisch könnten diese Effekte am ehesten durch eine bessere Perfusion der entsprechenden Regionen z.B. infolge einer TMLR-induzierten Neoangiogenese erklärt werden (13;30;51). Um diese Vermutungen jedoch bestätigen zu können, müssten umfangreiche Untersuchungen basierend auf einer ähnlich detaillierten segmentalen Befundanalyse mit wesentlich größeren Patientengruppen folgen. Unter der Prämisse, dass die hier erhobenen Untersuchungsergebnisse repräsentativ für größer angelegte Studien sind, müssten zukünftige Studien randomisiert, mindestens einfachblind und stratifiziert bezüglich der linksventrikulären EF und anderer prognostisch relevanter Variablen ausgelegt werden.

### **5.3. Limitationen der vorliegenden Arbeit**

Diese Arbeit wurde zur Untersuchung der klinischen und echokardiographischen Effekte der TMLR durchgeführt. In Ermangelung der Möglichkeiten für eine randomisierte Studie mit einer medikamentös konservativ behandelten Kontrollgruppe wurde für dieses Pilotprojekt die Methodik der detaillierten Analyse globaler und insbesondere regional/segmentaler Effekte der TMLR gewählt.

Die Limitationen ergeben sich z.T. aus dem Studiendesign, nachdem die vorliegende Untersuchung zwar immerhin als prospektive Untersuchung, aber nur monozentrisch durchgeführt wurde. Die Patienten wurden präoperativ nicht randomisiert, sondern nach Sichtung und Bewertung aller Vorbefunde, einschließlich der Stressechokardiographie, durch die Klinik für Herzchirurgie drei verschiedenen Therapiegruppen zugeordnet. Dabei wurde Wert darauf gelegt, das Ziel der kompletten Revaskularisierung möglichst durch direkte Revaskularisation mittels Bypassversorgung zu erreichen. Ausschließlich Segmente, die einer direkten Revaskularisation nicht mehr zugänglich waren, wurden - soweit indiziert - durch indirekte Revaskularisation mittels TMLR behandelt. Zum Vergleich fehlte eine Kontrollgruppe mit Patienten, die keinem Revaskularisationsverfahren zugeführt und lediglich medikamentös konservativ behandelt wurden.

Insgesamt wurden 62 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen lediglich 31 Patienten prä- und postoperativ das gesamte Protokoll der Belastungsuntersuchung durchlaufen und deren Daten komplett zur Auswertung vorgelegen haben. Ein Teil der Untersuchungsergebnisse ist durch die im Methodikteil geschilderten technischen Schwierigkeiten bei der Bildspeicherung verloren gegangen. Darüberhinaus konnte ein Teil der Patienten postoperativ nicht erneut untersucht werden, da insgesamt 9 Patienten eine Kontrolluntersuchung abgelehnt haben. Das lag z.T. daran, dass Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet zugewiesen worden waren, für die die Teilnahme an der Kontrolluntersuchung aufgrund der großen Entfernung zu ihrem Wohnort mit einem erheblichen Aufwand verbunden gewesen wäre.

Durch die Aufteilung der Patienten in verschiedene Therapiegruppen sind Subgruppen entstanden, die nur aus geringen Patientenzahlen (TMLR: n=8, TMLR+ACB: n=9, ACB: n=14) bestanden. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen aufgrund der kurzfristigen Verlaufsbeobachtung nach 6 Monaten keine Aussagen über längerfristige Effekte der TMLR zu. Um dies zu klären, sind Untersuchungen an einer größeren Patientengruppe im längerfristigen Verlauf notwendig.

## 6. Zusammenfassung

Die meisten Patienten mit koronarer Herzerkrankung und pektanginösen Beschwerden können durch eine perkutane Koronarintervention oder eine aorto-koronare Bypass-Operation (ACB-OP) sicher und effektiv behandelt werden. Einige Patienten mit schwerer, medikamentös therapierefraktärer Angina pectoris kommen jedoch aufgrund der ausgeprägten und z.T. diffusen, bis in die Peripherie reichenden Koronararteriosklerose oder chronisch verschlossener Koronargefäße für eine perkutane Koronarintervention oder Bypass-Operation nicht mehr in Frage. Bisherigen Untersuchungen zufolge kann durch eine Behandlung mittels TMLR eine signifikante Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit „end-stage-KHK“ erreicht werden. Ein signifikanter prognostischer Benefit in Form eines Überlebensvorteils im Vergleich zur medikamentös konservativen Therapie wurde bisher nur in einer Untersuchung nachgewiesen.

In der Klinik für Kardiologie wurden insgesamt 62 konsekutive Patienten mit vorbekannter KHK, die der Klinik für Herzchirurgie zur TMLR zugewiesen worden waren, bezüglich ihrer Beschwerdesymptomatik befragt und klinisch mittels Arbutamin-Stressechokardiographie untersucht. Die Mehrzahl der Patienten hatte sich bereits in der Vergangenheit einer Revaskularisationsmaßnahme unterzogen und litt dennoch an einer therapierefraktären Angina pectoris. Nach Sichtung und Bewertung aller präoperativen Befunde wurde durch die Klinik für Herzchirurgie das jeweils geeignete Revaskularisationsverfahren festgelegt. Dabei wurde Wert darauf gelegt, das Ziel der kompletten Revaskularisierung möglichst durch direkte Revaskularisation mittels Bypassversorgung zu erreichen. Ausschließlich Segmente, die einer direkten Revaskularisation nicht mehr zugänglich waren, wurden - soweit indiziert - durch indirekte Revaskularisation mittels TMLR behandelt. Entsprechend der Auswahl des Revaskularisationsverfahrens wurden die Patienten jeweils einer der Therapiegruppen (TMLR, TMLR+ACB und ACB) zugeordnet.

Ziel dieser Untersuchung war es, im Rahmen eines Pilotprojekts sowohl globale als auch regional/segmentale Effekte der TMLR zu untersuchen. Als wesentliche Parameter zur Beurteilung dieser Effekte wurden einerseits die Symptomatik der Patienten mittels der NYHA-Klassifikation und CCS-Stadieneinteilung und andererseits echokardiographische Messgrößen, wie die globale linksventrikuläre EF (monoplan und biplan) und der Wandbewegungsscore-Index (WBSI) erfasst. Darüberhinaus wurde eine detaillierte myokardiale Vitalitäts- und Funktionsanalyse durchgeführt. Insgesamt wurde von 31 Patienten (TMLR: n=8, TMLR+ACB: n=9, ACB: n=14) das gesamte Untersuchungsprotokoll, einschließlich der kompletten

Streßechokardiographie-Untersuchung incl. einer postoperativen Verlaufskontrolle nach im Mittel 8,4 Monaten, absolviert.

Bezüglich der globalen Effekte der TMLR lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf eine Verbesserung der subjektiven Beschwerdesymptomatik der Patienten schließen. Die Herzinsuffizienz-Symptomatik (NYHA) besserte sich bei 70% der mittels TMLR ( $p=0,014$ ) und bei 55% der mittels TMLR+ACB ( $p=0,053$ ) therapierten Patienten. Eine Reduktion der pektanginösen Beschwerden (CCS) gaben 90% der mittels TMLR ( $p=0,006$ ) und 73% der mittels TMLR+ACB ( $p=0,018$ ) behandelten Patienten an. Die Veränderungen der biplan ermittelten globalen linksventrikulären EF hingegen waren nur gering. Die Ergebnisse zeigten in Ruhe eine nicht signifikante Zunahme der linksventrikulären EF bei Patienten der TMLR-Therapiegruppe und der TMLR+ACB-Therapiegruppe. Unter zunehmender Belastung kam es in der TMLR-Therapiegruppe zu einer signifikanten Abnahme der linksventrikulären EF, in der Therapiegruppe TMLR+ACB zu einer nicht signifikanten Zunahme. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen erkennen, dass sich die Effekte der TMLR durch Untersuchungen auf regional/segmentaler Ebene möglicherweise besser als durch die Bestimmung der globalen linksventrikulären EF abbilden lassen. Sowohl in Ruhe ( $p=0,273$  vs.  $0,840$ ), als auch unter Belastung ( $p=0,011$  vs.  $0,646$ ) zeigten die mittels TMLR und TMLR+ACB behandelten Patienten gemessen am WBSI eine verbesserte Myokardkinetik. Darüberhinaus kam es in beiden Therapiegruppen zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von Segmenten mit induzierbarer Ischämie und einer signifikanten Zunahme von Segmenten mit normaler Myokardkinetik. Das Ausmaß der Effekte auf regional/segmentaler Ebene ist offenbar so gering, dass es auch bei monoplaner linksventrikulärer EF-Analyse in den entsprechenden Schallebenen nicht abgebildet werden kann.

Die Veränderungen auf segmentaler Ebene könnten auf eine verbesserte Perfusion in den gelaserten Segmenten hinweisen. Das würde bedeuten, dass die Reduktion der subjektiv empfundenen Beschwerden und insbesondere der pektanginösen Beschwerden tatsächlich auf funktionellen Veränderungen beruhen. Da jedoch das Ausmaß der Reduktion der Beschwerden bei den Patienten der TMLR-Therapiegruppe im Vergleich zu den Patienten, die alleinig oder zusätzlich durch Bypässe versorgt worden sind, am größten ist, muss auch ein möglicher Placeboeffekt diskutiert werden. Der methodische Ansatz der Arbeit ist praktikabel, für einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn geeignet und für weitere Untersuchungen zu empfehlen. Die Anzahl der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten ist zu gering, um prognostische Aussagen ableiten zu können. Hierfür sind Untersuchungen an größeren Patientengruppen erforderlich.

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S, Geiran O, Abdelnoor M, Forfang K. Transmyocardial revascularization with CO<sub>2</sub> laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5 ):1170-1177.
- (2) Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(2):432-436.
- (3) Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, Sawada SG, Zipes DP, Engelstein ED. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100(2):135-140.
- (4) Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68(4):785-795.
- (5) Allen KB, Dowling RD, Angell WW, Gangahar DM, Fudge TL, Richenbacher W, Selinger SL, Petracek MR, Murphy D. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(4):1228-1234.
- (6) Allen KB, Dowling RD, DeIRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA, Fudge TL, Mostovych M, Schuch D, Szentpetery S, Shaar CJ . Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(3):540-549.
- (7) Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, Angell WW, Petracek MR, Shaar CJ, O'Neill WW. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999; 341(14):1029-1036.
- (8) Anselmi A, Abbate A, Girola F, Nasso G, Biondi-Zoccai GG, Possati G, Gaudino M. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(3):304-311.

- (9) Bach DS, Cohen JL, Fioretti PM, Ginzton LE, Sklar J, Zabalgoitia M, Crouse L. Safety and efficacy of closed-loop arbutamine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. International Arbutamine Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 81(1):32-35.
- (10) Bartel Th, Berghoff A. Stressechokardiographie-Auswertung. In: Günter Haug, editor. *Streßeckokardiographie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1994: 61-97.
- (11) Beek JF, van der Sloot JA, Huikeshoven M, Verberne HJ, Eck-Smit BL, van der MJ, Tijssen JG, van Gemert MJ, Tukkies R. Cardiac denervation after clinical transmyocardial laser revascularization: short-term and long-term iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanide scintigraphic evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(2):517-524.
- (12) Bortolotti U, Milano A, Pratali S, De Carlo M. Simultaneous coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization through a small left thoracotomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47(6):389-390.
- (13) Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4 1/2 weeks. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(5):1532-1534.
- (14) Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, Weiss J, Jones JW. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. ATLANTIC Investigators. *Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison*. *Lancet* 1999; 354(9182):885-890.
- (15) Burkhoff D, Wesley MN, Resar JR, Lansing AM. Factors correlating with risk of mortality after transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):55-61.
- (16) Burns SM, Sharples LD, Tait S, Caine N, Wallwork J, Schofield PM. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 1999; 20(1):31-37.
- (17) Campbell HE, Tait S, Buxton MJ, Sharples LD, Caine N, Schofield PM, Wallwork J. A UK trial-based cost-utility analysis of transmyocardial laser revascularization compared to continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(2):312-318.

- (18) Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54(3):522-523.
- (19) Cohen JL, Chan KL, Jaarsma W, Bach DS, Muller DW, Starling MR, Armstrong WF. Arbutamine echocardiography: efficacy and safety of a new pharmacologic stress agent to induce myocardial ischemia and detect coronary artery disease. The International Arbutamine Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5):1168-1175.
- (20) Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, Wilansky S, Moore WH. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(4):791-797.
- (21) Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization. Anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart Inst J* 1994; 21(3):220-224.
- (22) De Carlo M, Milano AD, Pratali S, Levantino M, Mariotti R, Bortolotti U. Symptomatic improvement after transmyocardial laser revascularization: how long does it last? *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3):1130-1133.
- (23) de Oliveira SA, Dallan LA, Lisboa LA, Chavantes MC, Cesar LA, Pardi MJ, Jatene AD. Transmyocardial laser revascularization. Early clinical experience. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72(4):441-450.
- (24) Detre KM, Takaro T, Hultgren H, Peduzzi P. Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1985; 72:V84-V89.
- (25) Diegeler A, Schneider J, Lauer B, Mohr FW, Kluge R. Transmyocardial laser revascularization using the Holmium-YAG laser for treatment of end stage coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(4):392-397.
- (26) Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE, Clements F, Coleman RB, Ryan T. Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(3):607-612.
- (27) Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL, Allen KB. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 1998; 98(19 Suppl):II73-II75.
- (28) Ennabli K, Pelletier LC. Morbidity and mortality of coronary artery surgery after the age of 70 years. *Ann Thorac Surg* 1986; 42(2):197-200.

- (29) European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2(8309):1173-1180.
- (30) Fisher PE, Khomoto T, DeRosa CM, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D. Histologic analysis of transmyocardial channels: comparison of CO<sub>2</sub> and holmium:YAG lasers. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(2):466-472.
- (31) Fleischer KJ, Goldschmidt-Clermont PJ, Fonger JD, Hutchins GM, Hruban RH, Baumgartner WA. One-month histologic response of transmyocardial laser channels with molecular intervention. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(4):1051-1058.
- (32) Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir M, Barasch E, Conger JL, Wilansky S, Moore WH. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl):II58-II65.
- (33) Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341(14):1021-1028.
- (34) Frazier OH, Tuzun E, Eichstädt H, Boyce SW, Lansing AM, March RJ, Sartori M, Kadipasaoglu KA. Transmyocardial laser revascularization as an adjunct to coronary artery bypass grafting: a randomized, multicenter study with 4-year follow-up. *Tex Heart Inst J* 2004; 31(3):231-239.
- (35) Funck RC, Rybinski L, König H, Welzel K, Holland A, Ketteler K, Farokhzad F, Höffken H, Bethge C, Moosdorf R, Maisch B. Patients' profiles in end stage coronary artery disease. Indications for treatment with transmyocardial laser revascularisation. *Herz* 1997; 22(4):190-197.
- (36) Gassler N, Stubbe HM. Clinical data and histological features of transmyocardial revascularization with CO<sub>2</sub>-laser. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12(1):25-30.
- (37) Gassler N, Wintzer HO, Stubbe HM, Wullbrand A, Helmchen U. Transmyocardial laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation* 1997; 95(2):371-375.
- (38) Gregoric I, Messner G, Couto WJ, Sartori M, Cervera R, Kadipasaoglu K, Frazier OH. Off-pump coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization via a left thoracotomy. *Tex Heart Inst J* 2003; 30(1):13-18.

- (39) Griebenow R, Kaufmann W. Herzinsuffizienz. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornborstel H, editors. Lehrbuch der Inneren Medizin. 1992.
- (40) Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1(8058):263.
- (41) Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301(2):61-68.
- (42) Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, Grover FL. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation* 1990; 82(5 Suppl):IV380-IV389.
- (43) Hattler BG, Griffith BP, Zenati MA, Crew JR, Mirhoseini M, Cohn LH, Aranki SF, Frazier OH, Cooley DA, Lansing AM, Horvath KA, Fontana GP, Landolfo KP, Lowe JE, Boyce SW. Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(4):1203-1209.
- (44) Haug G. Stressechokardiographie-Auswertung. In: Haug G, editor. *Stressechokardiographie*. Steinkopff Darmstadt, 1994: 78-79.
- (45) Heintzen MP, Michel CJ, Schiele TM, Klimek W, Okasha NK, Klein RM, Strauer BE. Indications and limits of conventional revascularization methods in coronary heart disease. *Z Kardiol* 1997; 86(Suppl 1):9-21.
- (46) Horvath KA. Mechanisms and results of transmyocardial laser revascularization. *Cardiology* 2004; 101(1-3):37-47.
- (47) Horvath KA, Aranki SF, Cohn LH, March RJ, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Boyce SW, Lytle BW, Landolfo KP, Lowe JE, Hattler B, Griffith BP, Lansing AM. Sustained angina relief 5 years after transmyocardial laser revascularization with a CO<sub>2</sub> laser. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1):I81-I84.
- (48) Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, Kadipasaoglu K, Lansing A, Mannting F, March R, Mirhoseini MR, Smith C. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(4):645-653.

- (49) Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn LH. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(5):1047-1053.
- (50) Hughes GC, Kypson AP, St Louis JD, Annex BH, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Lowe JE, Landolfo KP. Improved perfusion and contractile reserve after transmyocardial laser revascularization in a model of hibernating myocardium. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(6):1714-1720.
- (51) Hughes GC, Lowe JE, Kypson AP, St.Louis JD, Phippen AM, Peters KG, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Annex BH, Landolfo KP. Neovascularization after transmyocardial laser revascularization in a model of chronic ischemia. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6):2029-2036.
- (52) Huikeshoven M, van der Sloot JA, Tukkie R, van Gemert MJ, Tijssen JG, Beek JF. Improved quality of life after XeCl excimer transmyocardial laser revascularization: results of a randomized trial. *Lasers Surg Med* 2003; 33(1):1-7.
- (53) Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC, III, Sapire KJ, Burkhoff D, Baldwin JC. Holmium:YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(6):1596-1601.
- (54) Ketteler T, Krahwinkel W, Wolfertz J, Godke J, Hoffmeister T, Scheuble L, Gulker H. Arbutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 1997; 18(Suppl D):D24-30.
- (55) Kim CB, Kesten R, Javier M, Hayase M, Walton AS, Billingham ME, Kernoff R, Oesterle SN. Percutaneous method of laser transmyocardial revascularization. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40(2):223-228.
- (56) Kohmoto T, Argenziano M, Yamamoto N, Vliet KA, Gu A, DeRosa CM, Fisher PE, Spotnitz HM, Burkhoff D, Smith CR. Assessment of transmyocardial perfusion in alligator hearts. *Circulation* 1997; 95(6):1585-1591.
- (57) Kohmoto T, DeRosa CM, Yamamoto N, Fisher PE, Failey P, Smith CR, Burkhoff D. Evidence of vascular growth associated with laser treatment of normal canine myocardium. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(5):1360-1367.
- (58) Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, DeRosa CM, Smith CR, Burkhoff D. Physiology, histology, and 2-week morphology of acute transmyocardial channels made with a CO2 laser. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(5):1275-1283.

- (59) Kornowski R, Baim DS, Moses JW, Hong MK, Laham RJ, Fuchs S, Hendel RC, Wallace D, Cohen DJ, Bonow RO, Kuntz RE, Leon MB. Short- and intermediate-term clinical outcomes from direct myocardial laser revascularisation guided by biosense left ventricular electromechanical mapping. *Circulation* 2000; 102(10):1120-1125.
- (60) Krabatsch T, Schaper F, Leder C, Tulsner J, Thalmann U, Hetzer R. Histological findings after transmymocardial laser revascularization. *J Card Surg* 1996; 11(5):326-331.
- (61) Krabatsch T, Tambreur L, Lieback E, Hetzer R. Secondary transmymocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *J Card Surg* 1998; 13(2):93-97.
- (62) Krabatsch T, Tambreur L, Lieback E, Shaper F, Hetzer R. Transmymocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4(2):64-71.
- (63) Kruse T, Höffken H, Moosdorf R, Bethge C, Maisch B. Transmymocardial laser revascularization and rehabilitation. *Herz* 1997; 22(4):211-216.
- (64) Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, Pogwizd SM, Saffitz JE, Schuessler RB, Sundt TM. Transmymocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(6):883-889.
- (65) Kwong KF, Schuessler RB, Kanellopoulos GK, Saffitz JE, Sundt TM, III. Nontransmural laser treatment incompletely denervates canine myocardium. *Circulation* 1998; 98(19 Suppl):II67-II71.
- (66) Landolfo CK, Landolfo KP, Hughes GC, Coleman ER, Coleman RB, Lowe JE. Intermediate-term clinical outcome following transmymocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II128-II133.
- (67) Lee LY, O'Hara MF, Finnin EB, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, Okin PM, Isom OW, Rosengart TK. Transmymocardial laser revascularization with excimer laser: clinical results at 1 year. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(2):498-503.
- (68) Leschke M, Schoebel FC, Strauer BE. Symptomatic therapy refractory myocardial ischemia in coronary heart disease. Chronic intermittent urokinase therapy and invasive therapeutic measures. *Internist (Berl)* 1996; 37(6):597-606.

- (69) Leschke M, Schoebel FC, Strauer BE. Therapy refractory end stage angina pectoris in coronary heart disease - a clinical and scientific challenge. *Z Kardiol* 1997; 86(Suppl 1):V-VI.
- (70) Liao L, Sarria-Santamera A, Matchar DB, Huntington A, Lin S, Whellan DJ, Kong DF. Meta-analysis of survival and relief of angina pectoris after transmyocardial revascularization. *Am J Cardiol* 2005; 95(10):1243-1245.
- (71) Lutter G, Sarai K, Nitzsche E, Saurbier B, Frey M, Hoegerle S, Martin J, Zipfel M, Spillner G, Beyersdorf F. Evaluation of transmyocardial laser revascularization by following objective parameters of perfusion and ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(2 ):79 –85.
- (72) Lutterotti N. Quality guidelines in echocardiography. Clinical Committee of the German Society of Cardiology. *Z Kardiol* 1997; 86(5):387-401.
- (73) Mack CA, Magovern CJ, Hahn RT, Sanborn T, Lanning L, Ko W, Isom OW, Rosengart TK. Channel patency and neovascularization after transmyocardial revascularization using an excimer laser: results and comparisons to nonlased channels. *Circulation* 1997; 96(9 Suppl):II-9.
- (74) Maisch B, Funck R, Schönian U, Moosdorf R. Indications for transmyocardial laser therapy. *Z Kardiol* 1996; 85(Suppl 6):269-279.
- (75) Malm BJ, Suzuki G, Canty JM, Fallavollita JA. Variability of contractile reserve in hibernating myocardium: dependence on the method of inotropic stimulation. *Cardiovasc Res* 2002; 56(3):422-432.
- (76) March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11(1):12-18.
- (77) Mertes H, Nixdorff U, Erbel R, Meyer J. Reference values of global and regional myocardial function for stress echocardiography. *Z Kardiol* 1991; 80(8):529-536.
- (78) Milano A, Pratali S, Tartarini G, Mariotti R, De Carlo M, Paterni G, Boni G, Bortolotti U. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(3):700-704.
- (79) Mirhoseini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. *J Microsurg* 1981; 2(4):253-260.

- (80) Mirhoseini M, Cayton MM, Shelgikar S, Fisher JC. Laser myocardial revascularization. *Lasers Surg Med* 1986; 6(5):459-461.
- (81) Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. New concepts in revascularization of the myocardium. *Ann Thorac Surg* 1988; 45(4):415-420.
- (82) Montague NT, III, Kouchoukos NT, Wilson TA, Bennett AL, III, Knott HW, Lochridge SK, Erath HG, Jr., Clayton OW. Morbidity and mortality of coronary bypass grafting in patients 70 years of age and older. *Ann Thorac Surg* 1985; 39(6):552-557.
- (83) Moosdorf R, Maisch B, Höffken H. Transmyocardial laser revascularization--limits and possibilities. *Z Kardiol* 1996; 85(Suppl 6):281-285.
- (84) Moosdorf R, Rybinski L, Höffken H, Funck RC, Maisch B. Transmyocardial laser revascularization in stable and unstable angina pectoris. *Herz* 1997; 22(4):198-204.
- (85) Moosdorf R, Schoebel FC, Hort W. Transmyocardial laser revascularization--morphologic, pathophysiologic and historical principles of indirect revascularization of the heart muscle. *Z Kardiol* 1997; 86(3):149-164.
- (86) Nagarajan R, Abou-Mohamed G, Myers T, Caldwell RW. A novel catecholamine, arbutamine, for a pharmacological cardiac stress agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(1):31-38.
- (87) Nägele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W. Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 1998; 19(10):1525-1530.
- (88) Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, Heuser R, Dean L, Knopf W, Schofield P, Schaer GL, Reeder G, Masden R, Yeung AC, Burkhoff D. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. *Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels. Lancet* 2000; 356(9243):1705 –1710.
- (89) Pierard LA, Melon PG, Lancellotti P, De Landsheere CM, Degueldre C, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium early after acute myocardial infarction using closed-loop arbutamine echocardiography: comparison with positron emission tomography. *Acta Cardiol* 2001; 56(6):387-394.

- (90) Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91(3):912-921.
- (91) Pryor DB, Harrell FE, Jr., Rankin JS, Lee KL, Muhlbaier LH, Oldham HN, Hlatky MA, Mark DB, Reves JG, Califf RM. The changing survival benefits of coronary revascularization over time. *Circulation* 1987; 76:V13-V21.
- (92) Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, Camici PG. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II134-II138.
- (93) Saririan M, Eisenberg MJ. Myocardial laser revascularization for the treatment of end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(2):173-183.
- (94) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, . Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(5):358-367.
- (95) Schneider J, Diegeler A, Krakor R, Walther T, Kluge R, Mohr FW. Transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(2):164-169.
- (96) Schoebel FC, Leschke M, Strauer BE. Therapy-refractory angina pectoris. Pathophysiologic basis and evaluation of alternative therapies. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120(9):301-307.
- (97) Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9152):519-524.
- (98) Sen PK, Udawadia TE, Kinare SG, Parulkar GB. Transmyocardial acupuncture: A new approach to myocardial revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 50:181-189.

- (99) Spanier T, Smith CR, Burkhoff D. Angiogenesis: a possible mechanism underlying the clinical benefits of transmyocardial laser revascularization. *J Clin Laser Med Surg* 1997; 15(6):269-273.
- (100) Stamou SC, Boyce SW, Cooke RH, Carlos BD, Sweet LC, Corso PJ. One-year outcome after combined coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 89(12):1365-1368.
- (101) Trehan N, Mishra Y, Mehta Y, Jangid DR. Transmyocardial laser as an adjunct to minimally invasive CABG for complete myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(3):1113-1118.
- (102) Vincent JG, Bardos P, Kruse J, Maass D. End stage coronary disease treated with the transmyocardial CO2 laser revascularization: a chance for the 'inoperable' patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11(5):888-894.
- (103) White M, Hershey JE. Multiple transmyocardial puncture revascularization in refractory ventricular fibrillation due to myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1968; 6(6):557-563.
- (104) Yamamoto N, Kohmoto T, Gu A, DeRosa C, Smith CR, Burkhoff D. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1426-1433.

## 8. Anhang

### 8.1. NYHA-Klassifikation

	<b>Klinische Merkmale</b>
Stufe I	Normale körperliche Leistungsfähigkeit, in Ruhe und Belastung keine Symptome oder Beschwerden
Stufe II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Beschwerden erst bei stärkeren Anstrengungen
Stufe III	Erhebliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, nur noch leichte berufliche Tätigkeit bzw. Hausarbeit möglich
Stufe IV	Beschwerden und Symptome in Ruhe

Tab. 79: Klinische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA)), modifiziert nach Roskamm und Reindell (39)

## 8.2. CCS-Klassifikation

	<b>Klinische Merkmale</b>
Klasse I	"Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine Angina pectoris" (Gehen oder Treppensteigen): Angina pectoris nur bei anstrengender oder rascher oder langanhaltender körperlicher Belastung in Berufs- oder Freizeitaktivitäten
Klasse II	"Leichte Limitierung bei alltäglicher Belastung" Angina pectoris beim schnellen Steigen von Treppen, Bergaufgehen, schnellen Gehen oder Treppensteigen nach Mahlzeiten, beim Gehen von mehr als 200 m zu ebener Erde und Steigen von mehr als einer Treppenetage mit normaler Geschwindigkeit unter normalen Bedingungen; bei Kälte oder kaltem Wind; psychischer Belastung und morgendlich, in den ersten Stunden nach dem Aufwachen
Klasse III	"Deutliche Einschränkung der alltäglichen körperlichen Aktivität" Angina pectoris beim Gehen von weniger als 200 m zu ebener Erde, beim Ersteigen von weniger als einer Treppenetage mit normaler Geschwindigkeit und unter normalen Bedingungen
Klasse IV	"Unvermögen, irgendeine körperliche Aktivität ohne Beeinträchtigung durchzuführen" Angina pectoris kann auch in Ruhe auftreten

Tab. 80: Klassifikation des Schweregrades der Angina pectoris modifiziert nach der Canadian Cardiovascular Society (18)

### 8.3 Detaillierte Befunddarstellung der einzelnen Segmente 1-16

#### 8.3.1. postoperatives Befundmuster aller präoperativ normalen Segmente

	Normale Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>				1*				1*			1*		1				4
<b>2</b>	1	1		2*	2*			1			1*	1	2	2*	1	1	15
<b>3</b>	1	1	1	1	3			1	1	1	2	3		1	3	1	20
<b>Ges</b>	2	2	1	4	5	0	0	3	1	1	4	4	3	3	4	2	39

Tab. 81: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ ischämisch sind

	Hibernierende Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>																	0
<b>2</b>	1					1											2
<b>3</b>				2										1	2	1	6
<b>Ges</b>	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	8

Tab. 82: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ hibernierend sind

	Narbige Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>																	0
<b>2</b>															1*		1
<b>3</b>				1	1	1	1						3	1			8
<b>Ges</b>	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	3	1	1	0	9

Tab. 83: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ narbig sind

### 8.3.2. postoperatives Befundmuster aller präoperativ ischämischen Segmente

	Normale Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>	1	1*		3*	2*	2	2		2*	4*	3*	4	2*	2*	3*	2	33
<b>2</b>	2	2	2	1*	1*	1	1	4	2*	4*	2*	3	2*			1	28
<b>3</b>	1	4	4	5	1	4	2	5	7	7	4	2					46
<b>Ges</b>	4	7	6	9	4	7	5	9	11	15	9	9	4	2	3	2	107

Tab. 84: Anzahl und Lokalisation der präoperativ ischämischen Segmente, die postoperativ normal sind

	Hibernierende Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>											1*		1*			1	3
<b>2</b>				1						1				1	2*	2	7
<b>3</b>					1		1	1				2	2			1	8
<b>Ges</b>	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	2	3	1	2	4	18

Tab. 85: Anzahl und Lokalisation der präoperativ ischämischen Segmente, die postoperativ hibernierend sind

	Narbige Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>							2										2
<b>2</b>							1										1
<b>3</b>			1		1											3	5
<b>Ges</b>	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	8

Tab. 86: Anzahl und Lokalisation der präoperativ ischämischen Segmente, die postoperativ narbig sind

### 8.3.3. postoperatives Befundmuster aller präoperativ hibernierenden Segmente

	Normale Segmente																Ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>										1			1*		1*		3
<b>2</b>				1		1	1			1							4
<b>3</b>	1						1	2				1			1	1	7
<b>Ges</b>	1	0	0	1	0	1	2	2	0	2	0	1	1	0	2	1	14

Tab. 87: Anzahl und Lokalisation der präoperativ hibernierenden Segmente, die postoperativ normal sind

	Ischämische Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>																1	1
<b>2</b>														1			1
<b>3</b>						1	1										2
<b>Ges</b>	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4

Tab. 88: Anzahl und Lokalisation der präoperativ hibernierenden Segmente, die postoperativ ischämisch sind

	Narbige Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>					1*								1*		2*		4
<b>2</b>																	0
<b>3</b>				1			1							3			5
<b>Ges</b>	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	3	2	0	9

Tab. 89: Anzahl und Lokalisation der präoperativ hibernierenden Segmente, die postoperativ narbig sind

### 8.3.4. postoperatives Befundmuster aller präoperativ narbigen Segmente

	Normale Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>				1	2*									1			4
<b>2</b>				2	2*	1	1									2	8
<b>3</b>				1	1					1			2				5
<b>Ges</b>	0	0	0	4	5	1	1	0	0	1	0	0	2	1	0	2	17

Tab. 90: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ normal sind

	Ischämische Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>				1		1								1		2	5
<b>2</b>		1			2					2*			2	1*			8
<b>3</b>					1	1					1					1	4
<b>Ges</b>	0	1	0	1	3	2	0	0	0	2	1	0	2	2	0	3	17

Tab. 91: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ ischämisch sind

	Hibernierende Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>													1*		1*		2
<b>2</b>									1					2			3
<b>3</b>										2			1	3		2	8
<b>Ges</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	2	5	1	2	13

Tab. 92: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ hibernierend sind

### 8.3.5. Narbe bleibt Narbe

	Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>														1*			1
<b>2</b>													1				1
<b>3</b>					2		1						3	1	2		9
<b>Ges</b>	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	4	2	2	0	11

Tab. 93: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ Narbe bleiben

### 8.3.6. Normal bleibt normal

	Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>	6	7*	8*	1	3*	4	3	5*	5*	2*	3*	4	1*	1*	1	2	56
<b>2</b>	5	5*	6*	2	1*	4	2	4*	5*		4*	4	1	1	4*		48
<b>3</b>	9	8	7	1	2	7	5	5	5	1	6	5	2	1	5		69
<b>Ges</b>	20	20	21	4	6	15	10	14	15	3	13	13	4	3	10	2	173

Tab. 94: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ normal bleiben

#### 8.4. Anzahl und Lokalisation der Laserkanäle

	Segmente																ges
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>1</b>	0	19	20	8	26	0	0	26	10	11	26	0	25	13	11	0	195
<b>2</b>	0	2	8	10	18	0	0	2	5	9	19	0	3	14	20	0	110
<b>Ges</b>	0	21	28	18	44	0	0	28	15	20	45	0	28	27	31	0	305

Tab. 95: Anzahl und Lokalisation der Laserkanäle

Tabelle 81-95: 1= Therapiegruppe TMLR, 2= Therapiegruppe TMLR+ACB, 3= Therapiegruppe ACB, ges= gesamt, \* gelaserte Segmente

## 8.5.            **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Flussdiagramm zu Patientensubgruppen (n = Patientenzahl).....	11
Abb. 2: Planare Darstellung des linken Ventrikels im 16-Segment-Modell.....	23
Abb. 3: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%].....	49
Abb. 4: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%].....	51
Abb. 5: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%].....	53
Abb. 6: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%].....	55
Abb. 7: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	57
Abb. 8: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe.....	58
Abb. 9: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress.....	59
Abb. 10: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung.....	60
Abb. 11: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	68
Abb. 12: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	69
Abb. 13: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	70
Abb. 14: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe.....	71
Abb. 15: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe.....	72
Abb. 16: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe.....	73
Abb. 17: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress.....	74
Abb. 18: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress.....	75
Abb. 19: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress.....	76
Abb. 20: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung.....	77
Abb. 21: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung.....	78
Abb. 22: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung.....	79

## 8.6. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Alter der Patienten in Jahren (SD= Standardabweichung).....	12
Tab. 2: Geschlechtsverteilung der Patienten.....	12
Tab. 3: Anzahl der revaskularisierenden Verfahren unterteilt nach ACB, PTCA und TMLR vor Studienbeginn .....	13
Tab. 4: Anzahl der Revaskularisierungen im jeweiligen Stromgebiet von RIVA, RCX und RCA.....	14
Tab. 5: Medikamentenamnese vor Studienbeginn .....	15
Tab. 6: NYHA-Klassifikation I-IV.....	16
Tab. 7: CCS-Stadien I-IV.....	16
Tab. 8: Bezeichnung der einzelnen Segmente des linken Ventrikels im 16-Segment-Modell.....	23
Tab. 9: Schweregradeinteilung der Störung der Myokardkinetik mittels WBSI .....	24
Tab. 10: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der Diagnostikgruppe 1 ..	28
Tab. 11: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1 .....	29
Tab. 12: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1 .....	29
Tab. 13: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1.....	30
Tab. 14: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der Diagnostikgruppe 3 ..	30
Tab. 15: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3 .....	31
Tab. 16: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3.....	31
Tab. 17: Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassen der mittels ACB therapierten Patienten der Diagnostikgruppe 3 .....	32
Tab. 18: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der Diagnostikgruppe 1 ....	33
Tab. 19: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1 .....	33
Tab. 20: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1 .....	34
Tab. 21: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 1 .....	34
Tab. 22: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der Diagnostikgruppe 3 ....	35
Tab. 23: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels	

TMLR behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3 .....	35
Tab. 24: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels TMLR+ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3.....	36
Tab. 25: Vergleich der prä- und postoperativen CCS-Stadien der mittels ACB behandelten Patienten der Diagnostikgruppe 3.....	36
Tab. 26: Präoperative (prä) und postoperative (post) Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	37
Tab. 27: Prä- und postoperativer systolischer Blutdruck [mmHg] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	38
Tab. 28: Prä- und postoperatives Blutdruckfrequenzprodukt [mmHg/min] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	39
Tab. 29: Prä- und postoperative Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe ...	40
Tab. 30: Prä und postoperativer systolischer Blutdruck [mmHg] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe.....	40
Tab. 31: Prä und postoperatives Blutdruck-Frequenz-Produkt [mmHg/min] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe.....	41
Tab. 32: Prä- und postoperative Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung .....	42
Tab. 33: Prä- und postoperativer systolischer Blutdruck [mmHg] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung .....	42
Tab. 34: Prä- und postoperatives Blutdruck-Frequenz-Produkt [mmHg/min] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung .....	43
Tab. 35: Prä- und postoperativer LAD [mm] der Diagnostikgruppe 1.....	44
Tab. 36: Prä- und postoperativer LVEDD [mm] der Diagnostikgruppe 1.....	45
Tab. 37: Prä- und postoperativer LVESD [mm] der Diagnostikgruppe 1.....	45
Tab. 38: Prä- und postoperative FS [%] der Diagnostikgruppe 1.....	46
Tab. 39: Prä- und postoperativer LAD [mm] der Diagnostikgruppe 3.....	46
Tab. 40: Prä- und postoperativer LVEDD [mm] der Diagnostikgruppe 3.....	47
Tab. 41: Prä- und postoperativer LVESD [mm] der Diagnostikgruppe 3.....	47
Tab. 42: Prä- und postoperative FS [%] der Diagnostikgruppe 3.....	48
Tab. 43: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	49
Tab. 44: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich zu präoperativ ( $\Delta EF_{\text{rel}}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	50
Tab. 45: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe.....	51
Tab. 46: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich	

zu präoperativ ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe .....	52
Tab. 47: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress .....	53
Tab. 48: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich zu präoperativ ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress .....	54
Tab. 49: Prä- und postoperativ biplan ermittelte linksventrikuläre EF [%] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung .....	55
Tab. 50: Relative Veränderung der postoperativ ermittelten LVEF im Vergleich zu präoperativ ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung.....	56
Tab. 51: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe .....	57
Tab. 52: Prä und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe .....	58
Tab. 53: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress .....	59
Tab. 54: Prä- und postoperativer WBSI der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung.....	60
Tab. 55: Prä- und postoperative segmentale Befunde .....	61
Tab. 56: Postoperative Befunde aller präoperativ normalen Segmente .....	62
Tab. 57: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie.	62
Tab. 58: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ hibernierendem Myokard .....	63
Tab. 59: Postoperative Befunde aller präoperativ als narbig klassifizierten Segmente.....	63
Tab. 60: Prä- und postoperativen Befunde aller gelaserten Segmente.....	64
Tab. 61: Postoperative Befunde aller präoperativ normalen Segmente, die gelasert worden sind .....	65
Tab. 62: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ induzierbarer Ischämie, die gelasert worden sind.....	65
Tab. 63: Postoperative Befunde aller Segmente mit präoperativ hibernierendem Myokard, die gelasert worden sind .....	66
Tab. 64: Postoperative Befunde aller präoperativ als narbig klassifizierten Segmente, die gelasert worden sind .....	66
Tab. 65: Prä- und postoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) [%] und relative Veränderung der EF ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	68
Tab. 66: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe.....	69
Tab. 67: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und ( $\Delta EF_{rel}$ ) [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 1 in Ruhe .....	70

Tab. 68: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe .....	71
Tab. 69: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe .....	72
Tab. 70: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 in Ruhe .....	73
Tab. 71: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress .....	74
Tab. 72: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress .....	75
Tab. 73: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 unter low-stress .....	76
Tab. 74: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] im 4-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung .....	77
Tab. 75: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] im 2-Kammerblick der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung .....	78
Tab. 76: Prä- und postoperative linksventrikuläre EF [%] und $\Delta$ EF <sub>rel</sub> [%] in der apikalen langen Achse der Diagnostikgruppe 3 unter maximaler Belastung .....	79
Tab. 77: Publierte randomisierte kontrollierte Studien im Therapievergleich TMLR versus medikamentöse Therapie .....	85
Tab. 78: Präoperative Befunde aller Segmente mit gestörter Myokardkinetik, die nicht gelastert wurden (Diagnostikgruppe 3).....	96
Tab. 79: Klinische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz (New York Heart Association	114
Tab. 80: Klassifikation des Schweregrades der Angina pectoris modifiziert nach der Canadian Cardiovascular Society (16).....	115
Tab. 81: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ ischämisch sind .....	116
Tab. 82: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ hibernierend sind .....	116
Tab. 83: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ narbig sind .....	116
Tab. 84: Anzahl und Lokalisation der präoperativ ischämischen Segmente, die postoperativ normal sind .....	117
Tab. 85: Anzahl und Lokalisation der präoperativ ischämischen Segmente, die postoperativ hibernierend sind .....	117
Tab. 86: Anzahl und Lokalisation der präoperativ ischämischen Segmente, die postoperativ narbig sind .....	117

Tab. 87: Anzahl und Lokalisation der präoperativ hibernierenden Segmente, die postoperativ normal sind .....	118
Tab. 88: Anzahl und Lokalisation der präoperativ hibernierenden Segmente, die postoperativ ischämisch sind .....	118
Tab. 89: Anzahl und Lokalisation der präoperativ hibernierenden Segmente, die postoperativ narbig sind .....	118
Tab. 90: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ normal sind .....	119
Tab. 91: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ ischämisch sind .....	119
Tab. 92: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ hibernierend sind .....	119
Tab. 93: Anzahl und Lokalisation der präoperativ narbigen Segmente, die postoperativ Narbe bleiben .....	120
Tab. 94: Anzahl und Lokalisation der präoperativ normalen Segmente, die postoperativ normal bleiben .....	120
Tab. 95: Anzahl und Lokalisation der Laserkanäle.....	121

## 9. Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Carola Angélique Holland  
Geburtsdatum: 02.03.1974  
Geburtsort: Karl-Marx-Stadt  
Wohnort: 34613 Schwalmstadt  
Klemmestr.1b  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung:

1980 – 1990 Polytechnische Oberschule „Ernst-Thälmann“, Chemnitz  
1990 – 1992 Erweiterte Oberschule „Georgius Agricola“, Chemnitz  
26.06.1992 Abitur

### Studium:

10/1992 - 5/1999 Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität Marburg  
12/1992 – 5/1999 Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes  
20.05.1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Ärztliche Tätigkeit:

7/1999 – 12/2000 Ärztin im Praktikum an der Philipps-Universität Marburg  
Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Medizinische Poliklinik unter  
der Leitung von Herrn Prof. Dr. v. Wichert  
01.01.2001 Approbation  
seit 1/2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Philipps-Universität Marburg  
Abteilung Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie unter der  
Leitung von Herrn Prof. Dr. Vogelmeier  
seit 23.11.2005 Fachärztin für Innere Medizin

## **10. Verzeichnis akademischer Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Herren und Damen

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Daut, Engelhardt-Cabilic, Engel, Fruhstorfer, Gemsa, Geuss, Gotzen, Griss, Grzeschnik, Happle, Hilgermann, Hoffmann, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Kroll, Koolmann, Lange, Lauer, Lennartz, Maisch, Mannheim, Moosdorf, Mueller, Mutters, Moll, Neubauer, Oertel, Pfab, Renschmidt, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Schulz, Seyberth, Slenczka, Steiniger, Thomas, Vohland, Vogelmeier, v. Wichert.

## **11. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Maisch für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Abteilung wissenschaftlich zu arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Funck für seine geduldige Hilfsbereitschaft und sein stetes und förderndes Interesse an dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Moosdorf und Herrn Dr. Rybinski danke ich für Ihre hilfreiche Unterstützung.

Besonderen Dank für die statistische Beratung und Aufarbeitung möchte ich dem inzwischen leider verstorbenen Herrn Dr. H. Prinz und Frau Zamzow (Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie) aussprechen.

Eine besondere Erwähnung an dieser Stelle verdienen meine Familie, Freunde und Kollegen, die mir in allen Phasen dieser Arbeit geduldig zur Seite gestanden und mich tatkräftig ermuntert und unterstützt haben.

## **12. Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

### **Einflüsse der direkten Myokard- und der transmyokardialen Laserrevaskularisation auf die Myokardkinetik bei Patienten mit (prä-)terminaler koronarer Herzkrankheit**

in der Klinik für Kardiologie unter der Leitung von Herrn Prof. B. Maisch mit Unterstützung von Herrn Dr. R. Funck, Herrn Dr. H. Prinz und Frau Zamzow ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.