

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
der Technischen Universität München  
Deutsches Herzzentrum München**  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Lange)

**Graft-Funktion, Histopathologie und Morphometrie von als  
Bypass-Graft zur myokardialen Revaskularisierung bei  
älteren Patienten verwendeten Radialarterien**

**Sarah Steiner**

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.**

**Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier**  
**Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. St. M. Wildhirt**  
**2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange**

**Die Dissertation wurde am 14.01.2009 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.12.2010 angenommen.**



1	Einleitung.....	4
1.1	Histologischer Aufbau der Arterien.....	4
1.1.1	Wandbau größerer Arterien.....	4
1.1.2	Arterien .....	6
1.1.2.1	Arterien vom elastischen Typ .....	6
1.1.2.2	Arterien vom muskulären Typ.....	7
1.1.2.3	Arteriolen.....	8
1.2	Atherosklerose und koronare Herzkrankheit .....	8
1.2.1	Epidemiologie.....	8
1.2.2	Pathogenese der Atherosklerose .....	8
1.2.2.1	Bildung von fatty streaks.....	9
1.2.2.2	Aktivierung von Leukozyten.....	9
1.2.2.3	Schaumzellbildung .....	10
1.2.2.4	Plaqueinstabilität und –ruptur .....	11
1.2.2.5	Infektion und Entzündung.....	13
1.2.3	Risikofaktoren der Atherosklerose .....	15
1.2.3.1	Lipidstoffwechselstörung .....	15
1.2.3.2	Arterielle Hypertonie .....	16
1.2.3.3	Diabetes mellitus, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom.....	16
1.2.3.4	Männliches Geschlecht/Postmenopause.....	17
1.2.3.5	Nikotinabusus.....	17
1.2.4	Koronare Herzerkrankung.....	17
1.2.4.1	Epidemiologie .....	18
1.2.4.2	Pathophysiologie .....	18
1.2.4.3	Folgen der Ischämie .....	19
1.2.4.4	Symptome und Klassifikation.....	20
1.2.4.5	Therapiemöglichkeiten .....	21
1.2.5	Einfluss der Endothelfunktion auf koronare Ereignisse .....	22
1.3	Topographie der Koronararterien .....	24
1.4	Historischer Überblick .....	24
1.4.1	Anfänge in der Chirurgie der koronaren Herzkrankheit .....	24
1.4.2	Venen.....	25
1.4.3	Arteria mammaria interna.....	26

1.4.4	Arteria radialis .....	26
1.5	Venen als Bypassgraft? .....	28
1.5.1	Vorteile venöser Grafts .....	28
1.5.2	Nachteile venöser Grafts.....	28
1.6	Arteria mammaria interna als Bypassgraft? .....	30
1.6.1	Vorteile der Arteria mammaria interna .....	30
1.6.2	Nachteile der Arteria mammaria interna.....	32
1.7	Arteria radialis als Bypassgraft.....	32
1.7.1	Histologie der Arteria radialis im Vergleich zur Arteria mammaria interna 33	
1.7.2	Ergebnisse bei Verwendung der Arteria radialis .....	34
1.7.2.1	Frühe Ergebnisse .....	34
1.7.2.2	Mittlere Offenheitsrate .....	35
1.7.2.3	Langzeitergebnisse .....	35
1.7.3	Arteria radialis als Graft bei älteren Patienten .....	36
1.8	Hypothese .....	37
2	Patienten und Methoden .....	38
2.1	Präoperative Untersuchung der Radialarterien .....	38
2.2	Bypassoperation mit Herzlungenmaschine .....	38
2.3	Intraoperative Flussmessung .....	40
2.4	Intraoperative Angiographie der Radialis-Grafts .....	40
2.5	Histopathologie und Morphometrie der Arteria radialis.....	40
2.6	Statistische Analyse .....	42
3	Ergebnisse .....	44
3.1	Demographie und Operationsergebnisse.....	44
3.2	Intraoperative Angiographie .....	46
3.3	Histopathologische und morphometrische Analyse der Radialisgrafts .....	49
3.4	Risikofaktorenanalyse und morphometrische Veränderungen .....	52
4	Diskussion.....	53
4.1	Arteria radialis als Bypassgraft.....	53
4.1.1	Vorteile der Arteria radialis.....	53
4.1.2	Besonderheiten der Arteria radialis .....	55
4.2	Histopathologische Ergebnisse .....	61
4.3	Morphometrische Ergebnisse.....	62

4.4	Ergebnisse der Angiographie .....	65
4.5	Schlussfolgerung.....	65
4.6	Limitation der Studie.....	66
5	Zusammenfassung .....	67
6	Abkürzungsverzeichnis.....	69
7	Abbildungsverzeichnis.....	71
8	Tabellenverzeichnis.....	72
9	Literaturverzeichnis .....	73
	Danksagung .....	84

# 1 Einleitung

Durch verbesserte medizinische Diagnostik und Versorgung und die daraus folgende höhere Lebenserwartung sowie den Erfolg primärpräventiver Maßnahmen wird die Operationsbedürftigkeit einer koronaren Herzerkrankung in ein höheres Alter verschoben und es benötigen immer mehr ältere Patienten eine Bypassoperation.

In den letzten Jahren hat sich die linke Arteria mammaria interna als hervorragendes Bypassgraft erwiesen, vor allem bei Anastomose mit dem Ramus interventricularis anterior. In der Hoffnung, das Überleben noch weiter zu verbessern, gilt eine total arterielle Revaskularisierung als erstrebenswert.

Seit Anfang der 1990er Jahre wurde die Arteria radialis immer häufiger als Bypassgraft verwendet. Die guten Ergebnisse in bezug auf Gesamtüberleben und Überleben frei von kardialen Ereignissen bei Verwendung dieser Arterie sind zum Teil auf die Patientenauswahl zurückzuführen. Die Radialarterie wird vor allem bei vergleichsweise jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand, die die optimalen klinischen Voraussetzungen erfüllen und die erwartungsgemäß am meisten von einer arteriellen Revaskularisierung profitieren, verwendet.<sup>103</sup> Bei diesen Patienten hat sich die Arteria radialis als Bypassgraft gut bewährt. Ob auch bei älteren Patienten ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden können, ist bisher jedoch nicht geklärt.

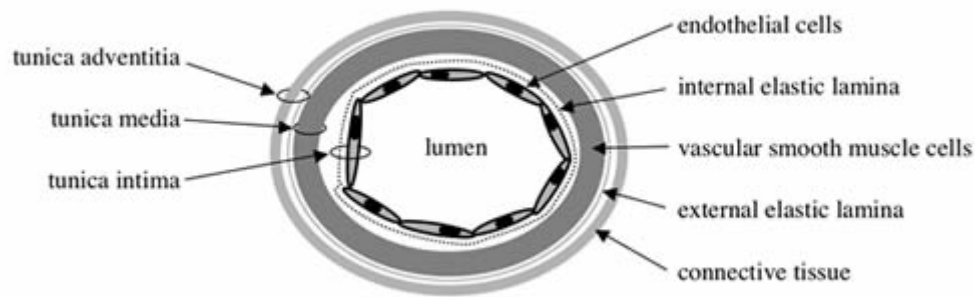
Da dieses Gefäß eine höhere Prävalenz von Atherosklerose und Intimahyperplasie als die Arteria mammaria interna zeigt, empfehlen Ruengsakulrach et al<sup>107</sup> 1999, es bei älteren Patienten nur mit Vorsicht zu verwenden.

## 1.1 Histologischer Aufbau der Arterien

### 1.1.1 *Wandbau größerer Arterien*

Von innen nach außen besteht die Arterienwand aus folgenden Schichten:

- Tunica intima
- Tunica media
- Tunica adventitia<sup>65</sup>



**Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer Arterie** <sup>59</sup>

Die Tunica intima besteht wiederum aus drei Schichten: Die Innenseite der Blutgefäße wird von einem einschichtigen Plattenepithel (Endothel) ausgekleidet. Auf das Endothel folgt das Stratum subendotheliale, ein lockeres Bindegewebe. Es enthält Fibroblasten und Abwehrzellen, aber auch glatte Muskelzellen. Die anschließende Membrana elastica interna, bestehend aus elastischen Fasern, bildet die Grenze zur Tunica media. <sup>65</sup>

In der Tunica media befinden sich vor allem glatte Muskelzellen, die ringförmig angeordnet sind. Dazwischen sind in unterschiedlicher Menge elastische und kollagene Fasern in einer Proteoglykanmatrix zu finden. In größeren Arterien gibt es oft eine Lamina elastica externa, die die Grenze zur Tunica adventitia bildet. <sup>65</sup>

Die Tunica adventitia ist aus lockerem Bindegewebe mit einem hohen Anteil an elastischen Fasern aufgebaut. Sie geht übergangslos in das bindegewebige Stroma des Organs, in dem das Gefäß liegt, über. <sup>65</sup>

Da die größeren Gefäße zu dicke Wände haben, um diese noch vollständig durch Diffusion vom Lumen aus zu ernähren, weisen sie ein dichtes Kapillarnetz innerhalb der Adventitia (Vasa vasorum) auf, die auch noch in äußere Schichten der Media eindringen können. Auch Lymphkapillaren sind in der Adventitia größerer Gefäße zu finden. <sup>65</sup>

Die Innervation der Gefäße wird über einen Plexus markloser Nervenfasern in der Adventitia vermittelt. Der Neurotransmitter diffundiert in die Media, wo er, abhängig von den Rezeptoren der glatten Muskelzellen ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -Rezeptor) für Noradrenalin gefäßverengend oder –erweiternd wirkt. Durch den Kontraktionszustand der Mediamuskulatur in Arterien und Arteriolen wird das Gefäßlumen und damit der

Durchblutungswiderstand des Kreislaufsystems und schließlich der arterielle Blutdruck bestimmt.<sup>65</sup>

### **1.1.2 Arterien**

Die Aufgabe der Arterien besteht im Transport von Blut zu den Organen und der Regulation deren Durchblutung. Je nach Aufbau der Gefäßwand werden drei Klassen von Arterien unterschieden:

- Arterien vom elastischen Typ
- Arterien vom muskulären Typ
- Arteriolen<sup>65</sup>

#### *1.1.2.1 Arterien vom elastischen Typ*

Zu den Arterien vom elastischen Typ werden die Aorta und ihre Hauptäste gezählt. Die Media dieser Gefäße hat einen hohen Anteil an Elastin, die Intima ist, vor allem durch die größere Dicke des Stratum subendotheliale bedingt, dicker als die der Arterien vom muskulären Typ. Eine Membrana elastica interna ist vorhanden, aber schwer zu identifizieren, weil sie den ausgeprägten elastischen Lamellen der Media sehr ähnelt.<sup>65</sup>

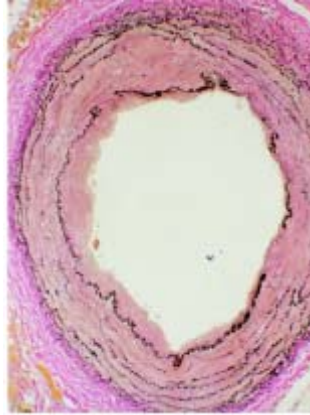
Die Media besteht aus elastischen Lamellen ähnlich der Membrana elastica interna. Dazwischen befinden sich Schichten glatter Muskulatur. Diese sind vor allem quer zur Längsachse des Gefäßes angeordnet und können mit elastischen Fasern in Verbindung stehen.<sup>65</sup>

Die Lamina elastica externa ist schwach ausgeprägt und auch die Adventitia ist wenig entwickelt.<sup>65</sup>

Aufgabe der elastischen Arterien ist die Umwandlung des von den Ventrikeln erzeugten diskontinuierlichen Blutflusses in einen kontinuierlichen Fluss (Windkesselfunktion). Dies wird durch den hohen Anteil an elastischen Fasern ermöglicht. Die glatten Muskelzellen innerhalb der Media beeinflussen durch ihre Verbindung mit den elastischen Lamellen deren passives Dehnungsverhalten und



tragen so zur Windkesselfunktion bei. Die direkte Lumenveränderung ist nicht als ihre Hauptaufgabe zu sehen.<sup>65</sup>



**Abbildung 2: Arteria mammaria interna mit leicht verdickter Intima; zahlreiche elastische Lamellen innerhalb der Media (Van Gieson)<sup>107</sup>**

#### 1.1.2.2 Arterien vom muskulären Typ

Die Media muskulärer Arterien besteht aus zahlreichen Schichten glatter Muskulatur, die konzentrisch um das Lumen angeordnet sind. Zwischen den Muskelzellen befinden sich elastische Lamellen und Fasern, sowie retikuläre Fasern und einzelne Fibroblasten. Lamina elastica interna und externa sind deutlich zu erkennen. Intima und Adventitia sind in größeren Arterien wie in elastischen Arterien aufgebaut, in kleineren fehlen das Stratum subendotheliale in der Intima und die Vasa vasorum in der Adventitia.<sup>65</sup>

Durch Kontraktion oder Relaxation der Muskelzellen in der Media und der daraus folgenden Verengung oder Erweiterung des Arterienlumens steuern die großen Arterien vom muskulären Typ den Blutzufuss zu den Organen. Schon eine geringe Veränderung des Lumens führt zu einer starken Änderung des Blutflusses.<sup>65</sup>



Abbildung 3: Arteria radialis mit charakteristischer Lamina elastica interna (Van Gieson) <sup>107</sup>

### 1.1.2.3 Arteriolen

In den Arteriolen besteht die Media nur aus ein oder zwei Schichten glatter Muskelzellen. Das Stratum subendotheliale fehlt, genauso wie die Lamina elastica externa. Die Lamina elastica interna kann rudimentär vorhanden sein. <sup>65</sup>

## 1.2 Atherosklerose und koronare Herzkrankheit

### 1.2.1 Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit als Folge einer Atherosklerose ist in Industrieländern die häufigste Todesursache. Die Lebenszeitprävalenz für Männer liegt bei 30%, für Frauen bei 15%. <sup>57</sup>

### 1.2.2 Pathogenese der Atherosklerose

Die Atherosklerose kann alle Gefäße betreffen, jedoch gibt es einige bevorzugte Regionen. So tritt sie im Koronargebiet vor allem im Bereich des Ramus interventrikularis anterior auf. Auch die proximalen Abschnitte der Nierenarterien und die Karotisbifurkation sind häufig betroffen. Meist manifestiert sich die Atherosklerose an Gefäßaufzweigungen oder an Stellen mit gestörter Durchblutung. <sup>76</sup>

Die Entwicklung verläuft normalerweise über mehrere Jahre oder Jahrzehnte. Dabei entstehen die atherosklerotischen Plaques nicht kontinuierlich, sondern diskontinuierlich mit Phasen raschen Wachstums im Wechsel mit Ruheperioden.<sup>76</sup>

Die Atherosklerose kann Beschwerden in Form chronischer Erkrankungen, wie zum Beispiel stabiler belastungsinduzierter Angina pectoris oder Claudicatio intermittens oder in Form akuter Ereignisse, wie Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung oder eines plötzlichen Herztodes verursachen. Allerdings kann die Atherosklerose auch vollkommen symptomlos bleiben.<sup>76</sup>

#### *1.2.2.1 Bildung von fatty streaks*

Bei den sogenannten fatty streaks handelt es sich um Ansammlungen von Lipoproteinen in der Gefäßintima. Diese durchdringen das Endothel, sammeln sich in der Intima an und binden an Bestandteile der extrazellulären Matrix. Dadurch wird ihre Verweildauer in der Gefäßwand erhöht. Die im Extrazellulärraum der Intima an Matrixmoleküle gebundenen Lipoproteinpartikel können dort durch Oxidation oder nicht enzymatische Glykolisierung chemisch modifiziert werden. Durch diese chemischen Veränderungen werden Apo-Lipoproteine und andere Proteine in der Arterienwand in ihrer Funktion eingeschränkt und die Atherosklerose beschleunigt.<sup>76</sup>

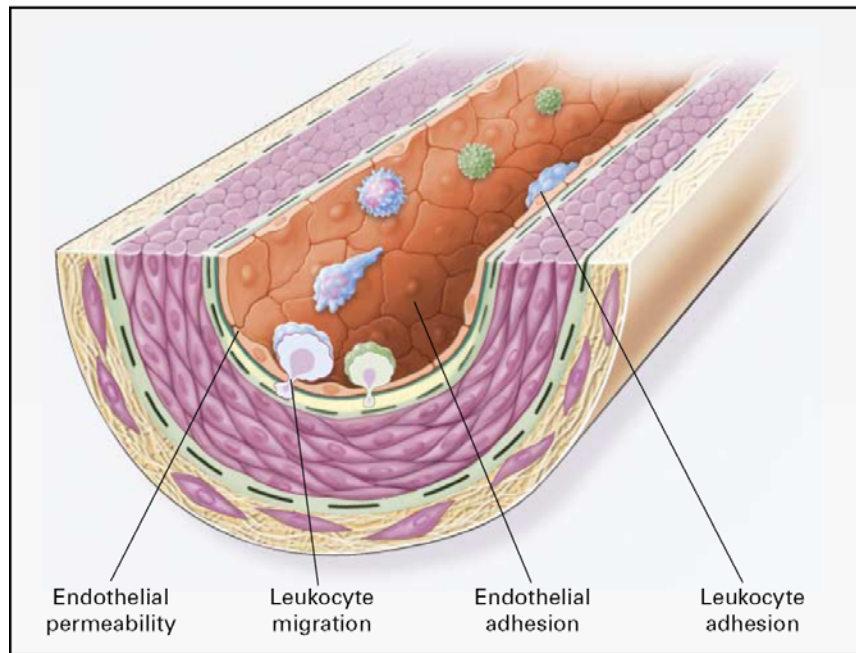
#### *1.2.2.2 Aktivierung von Leukozyten*

Durch Adhäsionsmoleküle oder Rezeptoren für Leukozyten, die sich an der Oberfläche des Endothels befinden, werden mononukleäre Leukozyten (Monozyten und Lymphozyten) rekrutiert. Die Expression der Leukozytenadhäsionsmoleküle wird durch Bestandteile des oxidativ modifizierten LDLs noch verstärkt.<sup>76</sup>

Die Expression der Adhäsionsmoleküle kann durch laminare Scherkräfte unterdrückt werden, da diese Scherkräfte die Produktion von NO in den Endothelzellen erhöhen. NO wirkt nicht nur vasodilatatorisch, sondern hat, durch die Begrenzung der lokalen Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen, auch einen antiinflammatorischen Effekt. Gefäßareale mit gestörtem laminarem Fluss, zum Beispiel Gefäßaufzweigungen, sind deshalb häufige Prädilektionsstellen für Atherosklerose.<sup>76</sup>

Auch Zytokine, zum Beispiel Interleukin 1 oder Tumornekrosefaktor  $\alpha$  sind in der Lage, die Expression von Adhäsionsmolekülen zu fördern. Die Zytokinfreisetzung kann wiederum durch die modifizierten Lipoproteine verstärkt werden.<sup>76</sup>

Nach Kontakt mit den Adhäsionsmolekülen durchwandern die Leukozyten die Endothelschicht und breiten sich in der Intima aus.<sup>76</sup>

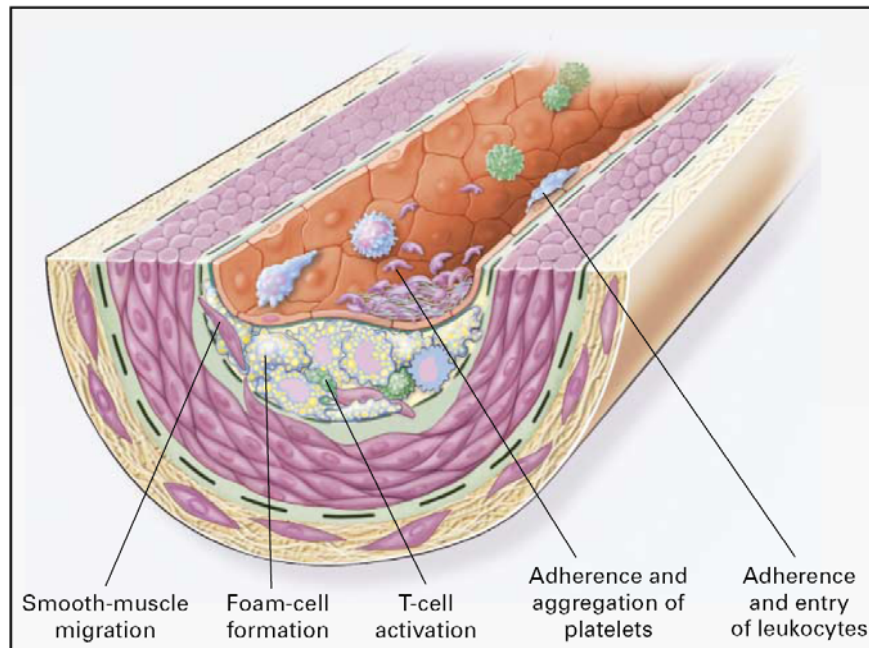


**Abbildung 4: Adhäsion der Leukozyten am Endothel und Durchwanderung des Endothels<sup>105</sup>**

### 1.2.2.3 Schaumzellbildung

Nachdem die mononukleären Phagozyten in die Intima eingedrungen sind, differenzieren sie sich zu Makrophagen und beginnen mit der rezeptorvermittelten Endozytose der Lipoproteinpartikel. Dadurch wandeln sie sich in lipidbeladene Schaumzellen um. Einige dieser lipidbeladenen Makrophagen können die Arterienwand wieder verlassen. Übersteigt die Lipidmenge, die in der Intima abgelagert ist, die Menge, die von Makrophagen oder über andere Stoffwechselwege entfernt werden kann, kommt es zur Lipidakkumulation mit der Gefahr der Atherombildung. Da einige Schaumzellen innerhalb der entstehenden Läsion durch Apoptose zugrunde gehen, bildet sich in komplizierten atherosklerotischen Plaques ein lipidreiches Zentrum.<sup>76</sup>

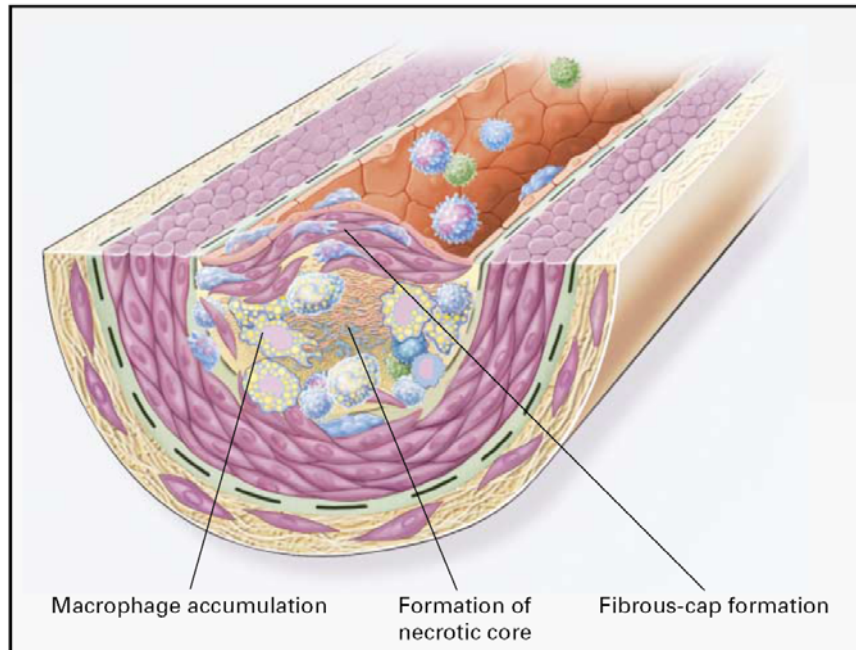
Makrophagen, die modifizierte Lipoproteine phagozytiert haben, sind in der Lage, Zytokine und Wachstumsfaktoren zu bilden. Diese Stoffe fördern die Proliferation glatter Muskelzellen und die Produktion extrazellulärer Matrix, welche sich in der atherosklerotischen Läsion anreichern. <sup>76</sup>



**Abbildung 5: Bildung von Schaumzellen, Migration glatter Muskelzellen, Plättchenadhäsion und -aggregation, Adhäsion und Eindringen von Leukozyten** <sup>105</sup>

#### 1.2.2.4 Plaqueinstabilität und -ruptur

Zu Beginn der Atheromentwicklung wächst der Plaque meist extraluminal und verursacht keine Stenose. Im Gegenteil, betroffene Gefäße erhöhen ihren Durchmesser sogar (kompensatorische Vergrößerung). Erst wenn der Plaque mehr als 40 Prozent der Gesamtfläche einnimmt wird das Lumen verringert. Deshalb bleiben viele Atherome klinisch symptomlos. <sup>76</sup>



**Abbildung 6: Bildung einer fortgeschrittenen komplizierten atherosklerotischen Läsion** <sup>105</sup>

Kommt es zu einer oberflächlichen Erosion des Endothels, einer Plaqueruptur oder -fissur, wird ein Thrombus gebildet. Die Ruptur der fibrösen Hülle ermöglicht den Kontakt der von Schaumzellen gebildeten, hochthrombogenen Gewebefaktoren mit Gerinnungsfaktoren im Blut. Das führt zu einer Gerinnungsaktivierung und letztlich zur Thrombose. <sup>76</sup>

Verschließt der so gebildete Thrombus das Gefäß nicht komplett, oder besteht er nur vorübergehend, kann die Plaqueruptur ischämische Symptome, wie eine belastungsabhängige Angina pectoris verursachen oder symptomlos bleiben. <sup>76</sup>

Der Thrombus kann lysiert werden oder in einen wandständigen Thrombus ohne Gefäßverschluss umgewandelt werden. Die anschließende thrombininduzierte Fibrose und Heilung verursacht eine fibroproliferative Antwort. Infolgedessen entsteht eine fibröse Läsion, welche wiederum einen exzentrischen Plaque mit einer hämodynamisch relevanten Stenose zur Folge hat. <sup>76</sup>

Okklusive Thromben dagegen verursachen häufig einen akuten Myokardinfarkt, vor allem wenn kein ausreichender Kollateralkreislauf vorhanden ist. <sup>76</sup>

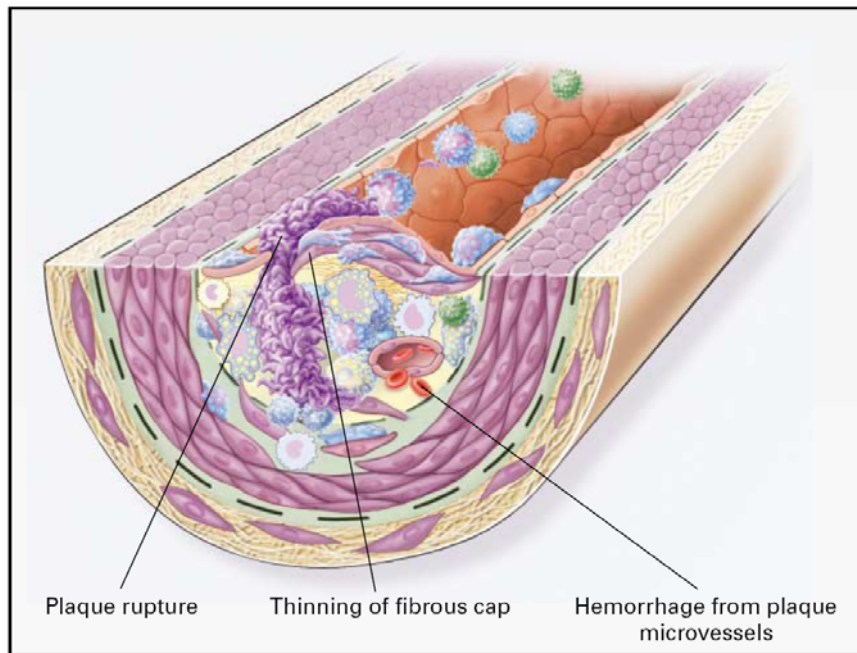


Abbildung 7: Instabile fibröse Plaque<sup>105</sup>

Je nach Aufbau der Atherome sind diese unterschiedlich stark rupturgefährdet. So weisen vulnerable Plaques eine dünne fibröse Hülle, relativ große Lipidkerne und eine hohe Makrophagenkonzentration auf. An der Stelle der Plaqueruptur sind vor allem Makrophagen und T-Lymphozyten nachweisbar, außerdem befinden sich dort relativ wenige glatte Muskelzellen.<sup>76</sup>

Die Plaques, die eine verhältnismäßig dicke fibröse Hülle, eine dichte extrazelluläre Matrix und einen gewebefaktorarmen Lipidkern aufweisen, sind im Gegensatz dazu resistenter und seltener die Ursache einer Thrombose.<sup>76</sup>

#### 1.2.2.5 Infektion und Entzündung

Entzündung spielt eine zentrale Rolle in allen Stadien der Atherosklerose, von der ursprünglichen Läsion bis zu den thrombotischen Komplikationen.<sup>74</sup>

Normalerweise ist eine Adhäsion von Leukozyten an den Endothelzellen nicht möglich. Durch verschiedene Atherosklerosetrigger, wie fettreiche Ernährung, Rauchen, arterielle Hypertonie, Hyperglykämie, Übergewicht oder Insulinresistenz kann die Ausbildung von Adhäsionsmolekülen an den Endothelzellen verursacht werden, woraufhin sich Leukozyten an der Arterienwand anlagern. Ein solches Adhäsionsmolekül ist zum Beispiel VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), das

Monozyten und T-Lymphozyten bindet. Die Expression von VCAM-1 wird von oxidierten Lipiden über  $\text{nf-}\kappa\text{B}$  oder proinflammatorische Zytokine wie  $\text{IL-1}\beta$  und  $\text{TNF-}\alpha$  vermittelt.<sup>74</sup>

Auch bei der Entwicklung der fatty streaks spielt die Entzündung eine Rolle. Die Monozyten durchwandern das Endothel, wozu ein chemischer Gradient erforderlich ist. Dieser wird vor allem durch MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) gebildet. Im Endothel entwickeln sich die Monozyten zu Makrophagen. Die Makrophagen vermehren sich und setzen verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine frei, die die proinflammatorischen Signale verstärken und aufrechterhalten. Eine Schlüsselrolle spielt dabei M-CSF (macrophage colony-stimulating factor).<sup>74</sup> Verschiedene Interferon  $\gamma$ -induzierende Chemokine ermöglichen auch den T-Lymphozyten den Zugang in die entzündete Arterienwand.<sup>86</sup> Die wichtigsten Faktoren bei der Entwicklung der initialen Läsion sind VCAM-1, MCP-1 und M-CSF.<sup>74</sup> Auch beim Fortschreiten zu komplexen Plaques spielen zahlreiche Zytokine eine wichtige Rolle. Bei Mäusen kann durch eine Unterbrechung inflammatorischer Signale eine Weiterentwicklung bestehender Plaques aufgehalten werden.<sup>74</sup>

Die größte, von einer Plaque ausgehende Gefahr, ist das Einreißen der fibrösen Kappe und eine darauf folgende Thrombose des Gefäßes.<sup>74</sup> Vor allem Plaques mit einer dünnen fibrösen Kappe sind gefährdet.<sup>76</sup> Die Entzündung beeinflusst die interstitielle Kollagenmatrix auf zwei Wegen: die Ausbildung neuer Kollagenfasern wird blockiert und der Abbau existierenden Kollagens wird gefördert. Durch das von T-Lymphozyten innerhalb des Plaques gebildete Interferon- $\gamma$  werden verschiedene, die Kollagenproduktion fördernde Faktoren, sowie die basale Kollagenproduktion inhibiert.<sup>6, 74</sup> Außerdem sind die T-Lymphozyten an entzündlichen Prozessen beteiligt, die die Zerstörung existierenden Kollagens fördern.<sup>74</sup>

Die T-Lymphozyten beeinflussen auch die Thrombogenität des Lipidkerns durch die Expression von CD 40-Ligand, der wiederum Makrophagen zur Produktion prokoagulatorischer Faktoren stimuliert.<sup>85</sup>

Durch Diät, Lebensstil und Medikamente kann der entzündliche Prozess günstig beeinflusst werden.<sup>74</sup>

Erhöhte CRP-Spiegel sind mögliche Vorhersagehinweise für das Risiko eines Myokardinfarktes und für das Endergebnis bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Der CRP-Spiegel ist dabei als Hinweis eines Entzündungsprozesses zu sehen, nicht als ätiologischer Faktor und kann



möglicherweise als Marker für die gesamte atherosklerotische Belastung und auch für koronare Ereignisse dienen.<sup>75</sup>

Eine Erhöhung der Akut-Phase-Proteine kann Hinweis für eine extravaskuläre Entzündung sein, die die Atherosklerose und deren Komplikationen verstärkt.<sup>75</sup>

### **1.2.3 Risikofaktoren der Atherosklerose**

#### *1.2.3.1 Lipidstoffwechselstörung*

Veränderungen der Plasmalipoproteine und Störungen im Lipidmetabolismus gehören zu den am besten untersuchten Risikofaktoren für Atherosklerose. Dazu zählen erhöhtes Gesamtcholesterin (>240 mg/dl), erhöhte LDL-Cholesterinwerte (>160 mg/dl) und erhöhte Triglyzeride (>175 mg/dl).<sup>72, 75</sup>

Das HDL-Cholesterin ist ein „negativer“ Risikofaktor, der Laborwert soll über 40 mg/dl liegen.<sup>72, 75</sup>

Die Therapie einer Lipidstoffwechselstörung beruht in erster Linie auf der Umstellung von Lebensgewohnheiten, wie Ernährung und Bewegung. In der pharmakologischen Therapie der Lipidstoffwechselstörung werden vor allem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) verwendet. Durch diese Lipidsenker werden nicht nur Stenosen verringert, sondern auch bereits bestehende atherosklerotische Läsionen stabilisiert. Außerdem verbessert sich die endothelabhängige Vasomotorik.<sup>75</sup>

Mit Hilfe der Statine kann der LDL-Wert je nach zusätzlichen Risikofaktoren auf den individuellen Zielwert gesenkt werden.

- Koronare Herzkrankheit oder  
KHK-Risiko-Äquivalent  
(10-Jahres-Risiko >20%)                      LDL < 100 mg/dl
- ≥ 2 Risikofaktoren  
(10-Jahres-Risiko <20%)                      LDL < 130 mg/dl
- 0-2 Risikofaktoren                              LDL < 160 mg/dl<sup>75</sup>

Als KHK-Risiko-Äquivalent bezeichnet man nicht-koronare klinische Manifestationen einer Atherosklerose, zum Beispiel periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aneurysma der Bauchaorta oder Erkrankung der Karotiden (transiente ischämische Attacken, karotisbedingter apoplektischer Insult, > 50%ige Stenose einer A. carotis),

Diabetes mellitus und 2 oder mehr Risikofaktoren mit einem 10-Jahres-Risiko für KHK > 20%.<sup>60</sup>

### *1.2.3.2 Arterielle Hypertonie*

Durch epidemiologische Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und Atherosklerose nachgewiesen. In Folge einer pharmakologischen Therapie einer Hypertonie sinkt das Risiko für Schlaganfall und Herzinsuffizienz. Vor allem bei einem Eingriff in das Renin-Angiotensin-System wird das KHK-Risiko vermindert.<sup>75</sup>

### *1.2.3.3 Diabetes mellitus, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom*

Diabetes mellitus ist ein KHK-Risikoäquivalent. Häufigste Todesursache bei Diabetikern ist eine Atherosklerose und deren Komplikationen. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern beruht zum Teil auf dem, mit der Insulinresistenz einhergehenden, veränderten Lipidprofil (diabetische Dyslipidämie). Der LDL-Wert ist häufig durchschnittlich, allerdings sind die LDL-Partikel kleiner und dichter und damit atherogener. Außerdem ist der HDL-Wert vermindert und der Triglyzerid-Wert erhöht. Wenn Adipositas, Insulinresistenz und Dyslipidämie gleichzeitig mit einer Hypertonie auftreten, spricht man von einem metabolischen Syndrom.<sup>75</sup>

Die Therapie besteht in der Behandlung der einzelnen Faktoren. Adipositas wird in erster Linie durch Änderung der Lebensgewohnheiten behandelt. Für die Insulinresistenz wird eine möglichst strenge Blutzuckereinstellung angestrebt, was vor allem die makrovaskulären Komplikationen vermindert. Die Patienten profitieren, auch bei durchschnittlichen Laborwerten, von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Zur antihypertensiven Therapie der Diabetiker sind vor allem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker geeignet. Dabei liegt der Zielblutdruck bei 135/85 mmHg oder weniger.<sup>75</sup>

#### 1.2.3.4 Männliches Geschlecht/Postmenopause

Frauen haben vor der Menopause ein signifikant niedrigeres kardiales Risiko als Männer. Eine Ursache dafür ist der höhere HDL-Spiegel der Frauen. Nach der Menopause sinkt der HDL-Spiegel der Frauen und das kardiale Risiko steigt.<sup>75</sup>

Unter einer Östrogentherapie sinkt das LDL-Cholesterin und das HDL steigt an. Allerdings ist die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfällen und Mammakarzinomen unter einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie erhöht. Als Ursache werden Thromboembolien vermutet.<sup>75</sup>

Möglicherweise ist jedoch eine alleinige Östrogentherapie oder eine Behandlung mit einem Östrogenrezeptormodulator sinnvoll.<sup>75</sup>

#### 1.2.3.5 Nikotinabusus

Nikotinabusus ist eine der Hauptursachen für koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Aortenaneurysma und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Dabei ist sowohl der Atherosklerosegrad in den betroffenen Gefäßen gegenüber Nichtrauchern erhöht, als auch das Risiko für eine Thrombose verengter Gefäße. Außerdem beeinflusst das Rauchen auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel die Serumlipidwerte, ungünstig.<sup>17, 117</sup>

Dabei ist das relative Risiko für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit am höchsten, das für einen Schlaganfall am niedrigsten. Das Risiko für koronare Herzkrankheit und Aortenaneurysma liegen dazwischen.<sup>117</sup>

### 1.2.4 Koronare Herzerkrankung

Häufigste Ursache einer Myokardischämie ist eine obstruktive Atherosklerose der Koronararterien. Durch eine der Situation unangemessen niedrige Durchblutung des Myokards kommt es zum Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf.

#### 1.2.4.1 Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung verursacht mehr Todesfälle und Folgeerkrankungen und größere wirtschaftliche Kosten als jede andere Krankheit in der entwickelten Welt. Fett- und energiereiche Ernährung, Rauchen und Bewegungsmangel stehen mit der vermehrten Häufigkeit einer KHK in Zusammenhang. In Westeuropa und den USA nimmt sie vor allem in ärmeren Bevölkerungsschichten zu, da der Lebensstil der reicheren Schichten meist gesünder ist. Durch primärpräventive Maßnahmen wurde die Manifestation in allen Schichten in ein höheres Alter verschoben.<sup>109</sup>

Es wird mit einer weiteren Zunahme der koronaren Herzkrankheit gerechnet, so dass sie bis zum Jahr 2020 vermutlich die weltweit häufigste Todesursache sein wird.<sup>109</sup>

#### 1.2.4.2 Pathophysiologie

Die großen epikardialen Koronararterien dienen beim Gesunden vor allem als Leitungsgefäße. Die intramyokardialen Arteriolen dagegen fungieren als Widerstandsgefäße indem sie ihren Tonus stark verändern. Durch eine abnorme Kontraktion der Leitungsgefäße kann eine sogenannte Prinzmetal-Angina ausgelöst werden. Auch eine pathologische Verengung der koronaren Widerstandsgefäße oder der Ausfall ihrer normalen Dilatationsfähigkeit können eine Ischämie auslösen. Tritt dabei eine Angina pectoris auf, spricht man von mikrovaskulärer Angina.<sup>109</sup>

Durch den erhöhten Sauerstoffbedarf bei körperlicher oder psychischer Belastung verringert sich der Widerstand der intramyokardialen Gefäße und die Durchblutung wird gesteigert. So werden die Versorgung mit Sauerstoff und die Elimination von Metaboliten des Herzmuskels aufrecht erhalten (metabolische Regulation). Um die Koronardurchblutung auf einer dem Bedarf entsprechenden Höhe zu halten, passen sich die Widerstandsgefäße auch an physiologische Änderungen des Blutdrucks an (Autoregulation).<sup>109</sup>

Bei Atherosklerose nimmt das Koronararterienlumen ab und damit auch die belastungsabhängige Zunahme der Durchblutung bei erhöhtem Bedarf. Sobald das Lumen um etwa 75% verkleinert ist, kann die Durchblutung nicht mehr bedarfsgerecht gesteigert werden. Ist die Querschnittsfläche um mehr als 80% verringert, kann die Myokarddurchblutung bereits in Ruhe eingeschränkt sein. Durch

eine weitere, nur geringe Abnahme des Lumens, nimmt die Koronardurchblutung massiv ab, und eine Ischämie des durchbluteten Muskels kann die Folge sein.<sup>109</sup>

Meist entsteht eine segmentale atherosklerotische Einengung der epikardialen Koronararterien bei Bildung eines Plaques. Als Folge kann eine Fissur, eine Blutung oder eine Thrombose entstehen, was wiederum die Einengung zeitweise verschlimmert und den Blutfluss weiter einschränkt. Es kommt zur klinischen Manifestation der Myokardischämie, deren Ausmaß von der Lokalisation der Obstruktion bestimmt wird. Wenn sich die Stenosen langsam entwickeln bilden sich jedoch häufig Kollateralen, über die in Ruhe ein ausreichender Blutfluss aufrechterhalten werden kann.<sup>109</sup>

Ab einem Stenosegrad von mindestens 70% dilatieren die distalen Widerstandsgefäße. Der Gefäßwiderstand nimmt ab, es entsteht ein Druckgradient über der proximalen Stenose und der poststenotische Druck nimmt ab. Sind die Widerstandsgefäße maximal dilatiert, hängt die Blutversorgung des Myokards vom Druck in den Koronararterien distal der Stenose ab. In Situationen mit erhöhtem Sauerstoffbedarf kommt es zur Ischämie, die sich klinisch als Angina und elektrokardiographisch als ST-Strecken-Senkung manifestiert.<sup>109</sup>

#### *1.2.4.3 Folgen der Ischämie*

Eine durch Koronarsklerose bedingte Mangeldurchblutung kann zu vorübergehenden Störungen der mechanischen, biochemischen und elektrischen Funktion des Myokards führen. Bei einem totalen oder subtotalen Gefäßverschluss kommt es zur plötzlichen Ausbildung einer schweren Ischämie mit sofortigem Versagen der normalen Muskelkontraktion und –relaxation. Die relativ schlechte Durchblutung der subendokardialen Schicht führt zu einer schweren Ischämie dieser Wandschicht. Bei Ischämie eines großen Anteils des linken Ventrikels ist ein passageres Linksherzversagen die Folge. Eine mögliche Komplikation ist eine akute Mitralklappeninsuffizienz, falls die Papillarmuskeln ebenfalls betroffen sind. Eine vorübergehende Ischämie kann sich als Angina pectoris manifestieren. Bei längerem Bestehen der Mangeldurchblutung kann sich eine Herzmuskelnekrose und eine Narbe entwickeln, mit oder ohne klinische Manifestation eines Myokardinfarktes. Die Koronarsklerose als fokaler Prozess verursacht in der Regel regionale Störungen der

Ventrikelkontraktilität und segmentale Akinesien. In schweren Fällen kommt es zu einer Auswärtsbewegung (Dyskinesie) des betroffenen Segments, was die myokardiale Pumpfunktion stark beeinträchtigt.<sup>109</sup>

Ursache dieser mechanischen Störungen sind Veränderungen von Zellmetabolismus, Funktion und Struktur. Das mit ausreichend Sauerstoff versorgte Myokard metabolisiert Fettsäuren und Glukose zu Kohlendioxid und Wasser. Bei schwerem Sauerstoffmangel ist die Oxidation der Fettsäuren nicht länger möglich und die Glukose wird in Laktat umgewandelt. Der intrazelluläre pH-Wert sowie die myokardialen Speicher von ATP und Kreatininphosphat fallen ab. Durch die gestörte Zellmembranfunktion verlieren die Herzmuskelzellen Kalium und nehmen Natrium auf. Je nach Schwere und Dauer des Ungleichgewichts zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und –angebot ist die Schädigung reversibel ( $\leq 20$  Minuten totale Okklusion) oder dauerhaft mit nachfolgender Nekrose ( $>20$  Minuten).<sup>109</sup>

Eine schwere Komplikation der Myokardischämie ist die elektrische Instabilität, die eine Kammertachykardie oder Kammerflimmern zur Folge haben kann.<sup>109</sup>

#### *1.2.4.4 Symptome und Klassifikation*

Die koronare Herzkrankheit kann, vor allem bei Patienten mit einem höheren Schwellenwert für Schmerz, erhöhten Endorphinspiegeln oder bei Diabetikern mit autonomer Dysfunktion asymptomatisch verlaufen. Myokardinfarkte können unbemerkt ablaufen oder Erstmanifestation der ischämischen Herzkrankheit sein. Auch ein plötzlicher Herztod kann, ohne Vorzeichen, Folge einer asymptomatischen KHK sein. Bei manchen Patienten führt die ischämische Zerstörung des Herzmuskels zu einem vergrößerten Herzen und einer Herzinsuffizienz (ischämische Kardiomyopathie), die dann die ersten Symptome verursacht.<sup>109</sup>

Die symptomatische koronare Herzkrankheit macht sich durch Thoraxschmerzen als Angina pectoris oder als Folge eines akuten Myokardinfarktes bemerkbar.<sup>109</sup>

Die stabile Angina pectoris entsteht durch eine vorübergehende Myokardischämie. Es handelt sich um einen ein bis fünf Minuten andauernden, in der Region des Sternums befindlichen Schmerz, der in beide Arme, Rücken, Nacken, Kiefer, Zähne oder Epigastrium ausstrahlen kann. Der Schmerz wird als Schwere, Druck, Zusammengepresstwerden, Ersticken oder Gefühl des Erwürgtwerdens beschrieben.

Auslöser für eine Angina pectoris können körperliche oder psychische Belastungen sein. Sie kann aber auch in Ruhe auftreten. <sup>109</sup>

In der Regel verschwindet sie nach ein bis fünf Minuten in Ruhe, schneller bei Anwendung von sublingualem Nitroglycerin. <sup>109</sup>

Die Schwere einer Angina pectoris wird nach der CCS-Klassifikation (Canadian Cardiac Society) eingeteilt. <sup>109</sup>

I „normale körperliche Aktivität verursacht noch keine Angina“, zum Beispiel Spazieren gehen oder Treppensteigen. Eine Angina tritt erst bei anstrengender, beschleunigter oder lang dauernder Anstrengung während der Arbeit oder in der Freizeit auf <sup>109</sup>

II „leichte Einschränkung der normalen Aktivität“. Die Angina tritt beim schnellen Gehen oder Treppensteigen oder ähnlichem, sowie unter emotionaler Belastung auf. <sup>109</sup>

III „beträchtliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität“. Die Angina tritt bereits beim Gehen von ein bis zwei Blocks in der Ebene und beim Treppensteigen von nur einer Etage unter normalen Bedingungen und bei normaler Geschwindigkeit auf. <sup>109</sup>

IV „Unfähigkeit, irgendeine körperliche Aktivität ohne Symptome zu absolvieren, eine Angina tritt unter Umständen bereits in Ruhe auf“ <sup>109</sup>

Es können auch sogenannte „Angina-Äquivalente“ auftreten. Dabei handelt es sich um Symptome der Myokardischämie, wie Atemnot, Erschöpfung und Schwächegefühl, die vor allem bei älteren Menschen und bei Diabetikern beobachtet werden. <sup>109</sup>

#### *1.2.4.5 Therapiemöglichkeiten*

Die Therapie besteht in erster Linie in einer Behandlung der Risikofaktoren: Gewichtsreduktion, Therapie von Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus.

Außerdem sollte das Rauchen eingestellt werden. In der pharmakologischen Therapie werden vor allem Nitrate,  $\beta$ -Blocker, Kalziumantagonisten und antithrombozytäre Wirkstoffe, wie ASS oder Clopidogrel verwendet. <sup>109</sup>

Bei vielen Patienten kann eine Besserung durch eine koronare Revaskularisierung erreicht werden. Die perkutane transluminale Koronarangioplastie mit Stenting wird vor allem bei Patienten mit Symptomen und Ischämienachweis bei Ein- oder Zweigefäßerkrankung und ausgewählten Patienten mit Dreigefäßerkrankung angewendet. <sup>109</sup>

Bei Patienten mit Hauptstammstenose oder einer Dreigefäßerkrankung, vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus und/oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ist allerdings eine Bypassoperation vorzuziehen. Dabei werden eine oder beide Arteriae mammae internae oder eine Radialarterie mit einer Koronararterie distal der obstruierenden Läsion anastomosiert. Das proximale Ende der Arteria radialis wird mit der Aorta ascendens anastomosiert. Dadurch wird der stenosierte Anteil des Koronargefäßes umgangen. Ist ein weiterer Bypass notwendig, wird ein venöses Graft verwendet, um die Aorta mit der Koronararterie zu verbinden. Nach einer kompletten Revaskularisierung ist die Angina bei 90% der Patienten beseitigt, oder zumindest stark verringert. Bei etwa einem Viertel der Patienten tritt sie allerdings innerhalb der nächsten drei Jahre erneut auf. <sup>109</sup>

Bei Patienten mit Stenosen des Hauptstamms, oder einer Drei- und Zweigefäßerkrankung mit signifikanter Einengung des proximalen Abschnittes des Ramus interventrikularis anterior verbessert sich die Überlebenszeit postoperativ. Der Überlebensvorteil ist bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF < 50%) größer. <sup>109</sup>

Die Indikation für eine Bypassoperation wird aufgrund der Schwere der Symptomatik, der Koronaranatomie und der Ventrikelfunktion gestellt. <sup>109</sup>

### **1.2.5 Einfluss der Endothelfunktion auf koronare Ereignisse**

Durch Sekretion verschiedener Faktoren, die antiaggregatorische Effekte auf Plättchen ausüben (NO und Prostaglandin I<sub>2</sub>) oder antikoagulatorische (Heparin und Protein C/S) oder fibrinolytische (tissue plasminogen activator = tPA) Eigenschaften haben, erhält ein gesundes Endothel ein antithrombotisches Milieu aufrecht. <sup>13</sup>



Endotheliale Dysfunktion ist durch eine Reduktion von NO, Prostacyclin und tPA gekennzeichnet. Das führt zu einer von Endothelin, Serotonin und Thrombin vermittelten Vasokonstriktion. Eine Abnahme des antikoagulatorischen Potentials des Endothels und eine Zunahme der Produktion prokoagulatorischer Mediatoren durch das Endothel<sup>13</sup> führt zu einem thrombogenen Gefäßmilieu. Dadurch wird eine durch Exposition von hochthrombogenen Substanzen aus rupturierten oder erosiven Plaques hervorgerufene Thrombusbildung ermöglicht.<sup>47</sup>

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris wird im Bereich der zugrundeliegenden Läsion eine erhöhte Vasoreaktivität, die eine lokale Vasokonstriktion als Antwort auf metabolische und sympathische Stimuli begünstigt, beobachtet.<sup>12</sup> Möglicherweise ist die Vasokonstriktion gemeinsam mit der endothelialen Dysfunktion ein Trigger für die Zerreißung koronarer Plaques.<sup>73</sup> Außerdem ist die Freisetzung des Vasokonstriktors Endothelin-1 im Bereich der instabilen Plaque erhöht, wodurch eine weitere fokale Vasokonstriktion und Myokardischämie vermittelt wird.<sup>68, 125</sup> Durch Stimuli, wie physischen oder mentalen Stress, die eine Vasokonstriktion über einen endothelabhängigen Mechanismus vermitteln, kann die erhöhte Vasokonstriktion an der Stelle des aktiven Plaques noch weiter verstärkt werden.<sup>73</sup>

Durch eine Endotheldysfunktion der Vasa vasorum innerhalb der Gefäßwand könnte es zur Wandischämie und Neovaskularisation kommen.<sup>58, 73</sup> Neovaskularisation innerhalb eines Plaques führt möglicherweise zu weiterem verstärkten Einstrom von Makrophagen<sup>97</sup> in den Plaque oder einer dort stattfindenden Hämorrhagie<sup>70</sup>, was ein akutes Koronarsyndrom oder einen plötzlichen Herztod zur Folge haben kann.<sup>73</sup>

Mentaler Stress oder eine akute Erhöhung des Blutdrucks, verbunden mit einer Aktivierung des Sympathikus, gelten als Triggerfaktoren für die Auslösung eines akuten Koronarsyndroms oder eines plötzlichen Herztodes,<sup>126</sup> da eine endotheliale Dysfunktion möglicherweise zu einer Vasokonstriktion der Koronargefäße und Myokardischämie führt.<sup>73, 123</sup> Somit kann eine Endotheldysfunktion durch Vermittlung einer systemischen Gefäßantwort auf exogene Stimuli zu kardiovaskulären Ereignissen führen.<sup>73</sup>

Außerdem kann eine endotheliale Dysfunktion zu wiederholten Myokardischämien und kleinen Infarkten führen, die letztendlich die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zur Folge haben.<sup>73</sup>

### 1.3 Topographie der Koronararterien

Direkt oberhalb der Aortenklappe befinden sich die Abgänge der rechten und linken Koronararterie. Die Arteria coronaria sinistra teilt sich nach etwa einem Zentimeter in den Ramus circumflexus und den Ramus interventrikularis anterior auf.<sup>77</sup> Der Ramus interventrikularis anterior gibt die Diagonaläste (Ramus diagonales) ab, der Ramus circumflexus und die rechte Koronararterie die Marginaläste (Ramus marginales).

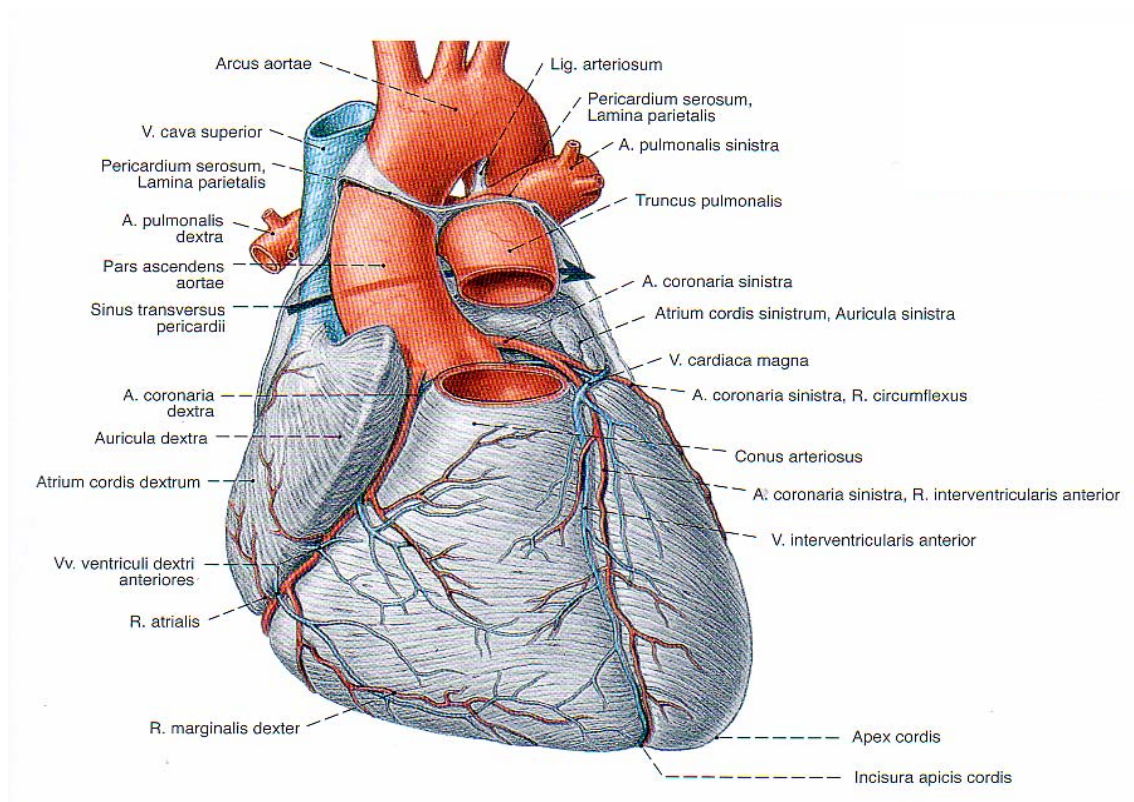


Abbildung 8: Topographie der Koronararterien und -venen<sup>113</sup>

### 1.4 Historischer Überblick

#### 1.4.1 Anfänge in der Chirurgie der koronaren Herzkrankheit

Seit den 1930er Jahren wurden verschiedene Verfahren zur indirekten Revaskularisation angewendet, so versuchte zum Beispiel Jonnesco<sup>64</sup>, die Angina pectoris durch sympathische Denervation des Herzens zu behandeln.

Da es zu Beginn keine Möglichkeit zum Nachweis von Stenosen in vivo gab, war eine Veränderung der Symptome der einzige Parameter für den Erfolg oder Misserfolg solcher Verfahren.<sup>14</sup>

1950 mobilisierte Arthur Vineberg die Arteria mammaria interna und legte sie in einen Tunnel im Myokard, in der Hoffnung, es würden sich Gefäßverbindungen zum Myokard ausbilden.<sup>120</sup>

Seit den 1950er Jahren konnte die Herz-Lungen-Maschine routinemäßig verwendet werden und Nahtmaterial für kleine Gefäße war allgemein verfügbar.<sup>14</sup> Charles Bailey<sup>7</sup> wendete die geschlossene Endarteriektomie an, bei der das atherosklerotische Material mit einem Stripping-Instrument entfernt wurde. William Longmire<sup>79</sup> und Ake Senning<sup>110</sup> entwickelten diese Methode weiter und führten kurze Zeit später offene Endarteriektomien durch.

#### **1.4.2 Venen**

David Sabiston, Jr führte 1962 die weltweit erste Bypassoperation mit einem Vena-saphena-Graft durch. Er verband das Graft End-zu-End mit der rechten Koronararterie und End-zu-Seit mit der Aorta. Der Patient verstarb jedoch 3 Tage später an einem Schlaganfall. In der Autopsie wurde ein Thrombus an der proximalen Anastomose gefunden, der vermutlich die Ursache für den Apoplex war. Sabiston war so entmutigt, dass er die Operation bis 1968 nicht wiederholte und seine Neuentwicklung erst 1974 veröffentlichte.<sup>98</sup>

Im Jahr 1964 erfolgte die erste erfolgreiche Bypassoperation mit einem venösen Graft von Garrett, Dennis und DeBaKey. Sie führten eine distale End-zu-Seit-Anastomose durch. Sieben Jahre später war das venöse Graft immer noch durchgängig, was mit Hilfe einer Angiographie gezeigt wurde. Aber auch Garrett und seine Kollegen veröffentlichten diesen Fortschritt in der Koronarchirurgie erst 1973.<sup>14, 42, 98</sup>

Im Jahr 1967 begann der argentinische Chirurg René Favaloro in Cleveland mit der klinischen Anwendung der Bypass-Technik venöser Grafts. Er entfernte das stenosierte Stück der rechten Koronararterie und ersetzte es durch ein Stück der Vena saphena.<sup>37</sup> Kurze Zeit später entwickelte er eine andere Operationstechnik, bei der das stenosierte Stück der Koronararterie belassen wurde und das venöse Graft

diese Stelle umging. Dazu wurde das Venenstück End-zu-Seit mit der Aorta und End-zu-End oder End-zu-Seit mit der Koronararterie anastomosiert.<sup>36, 38</sup>

### **1.4.3 Arteria mammaria interna**

Im Gegensatz dazu verwendete der Russe Vasilii Kolessov die Arteria mammaria interna als Bypass-Graft und veröffentlichte 1964 eine Reihe von Operationsberichten. Er führte diese Operation ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine durch, was im Westen zunächst unbemerkt blieb.<sup>14, 69</sup> Aber Kolessov war nicht der Erste, der die Arteria mammaria interna verwendete: im Jahr 1960 führte Robert Goetz die erste Bypass-Operation dieser Art durch, sein Erfolg wurde jedoch nicht beachtet.<sup>14, 46</sup>

Im Jahr 1968 begannen mehrere Gruppen mit der breiten Anwendung der Arteria mammaria interna. Bailey war der erste, der diese Operation durchführte, gefolgt von Reed, der dabei als erster die Herz-Lungen-Maschine einsetzte.<sup>98</sup>

George Green begann nach erfolgreichen Versuchen mit Hunden Ende der 1960er Jahre ebenfalls, die Arteria mammaria interna routinemäßig als Bypass-Graft zu verwenden.<sup>48, 98</sup>

Die Arteria mammaria interna zeigte bessere Langzeitergebnisse als die venösen Grafts, die durch subintimale Fibrose und daraus folgende Lumeneinengung oft wieder Stenosen und Symptome zur Folge hatten.<sup>84</sup>

### **1.4.4 Arteria radialis**

Um die Nachteile der Arteria mammaria interna, wie zum Beispiel ihr zum Teil zu kleines Lumen, die aufwendige Entnahme, die dünne Arterienwand oder ihre oft nicht ausreichende Länge, um die rechte Koronararterie oder distale Anteile der Arteria coronaria sinistra zu versorgen, zu umgehen, verwendete Carpentier Anfang der siebziger Jahre als Erster die Arteria radialis als Graft für eine Bypass-Operation. Außerdem erschien es ihm notwendig, über Alternativen zu den Beinvenen zu verfügen, falls diese bei einem Patienten aufgrund von Varikosis ungeeignet oder

einige Monate nach einer Bypassoperation durch fibröse subintimale Proliferation wieder stenosiert wären und deshalb eine Reoperation notwendig wäre.<sup>27</sup>

Die Vorteile der Arteria radialis gegenüber der Arteria mammaria interna sind zum Beispiel ihr größeres Lumen, die oberflächliche Lage, die eine leichte Entnahme ermöglicht, die widerstandsfähige Gefäßwand, die besser zur Naht geeignet ist und die Länge, die sogar zwei Bypässe ermöglicht. Außerdem ermöglichen die Elastizität der Wand und die Regelmäßigkeit des Lumens einen physiologischen Blutfluss.<sup>27</sup>

Nach der Entnahme traten jedoch regelmäßig Spasmen der Arterie, definiert als gleichmäßige segmentale Verengung der Arterie nicht an der Stelle der Anastomose,<sup>2</sup> auf. Man versuchte, dies durch mechanische Dilatation zu korrigieren. Außerdem konnte man so das Lumen der Radialarterie genau an den Durchmesser der Koronararterie anpassen. Die Kurzzeitergebnisse dieser Operation waren zunächst hervorragend, ein bis 10 Monate postoperativ waren alle 30 Grafts offen.<sup>27</sup> Jedoch stellten Curtis et al<sup>33</sup> eine Rate von 64,7% nicht zufriedenstellender Radialisgrafts zwei bis zwölf Monate postoperativ fest. Das war signifikant höher als die Quote der Arteria mammaria interna (17,6%) und der Vena saphena (8,3%), die bei den gleichen Patienten verwendet wurden.

Auch Fisk et al<sup>41</sup> empfahlen 1975, die Arteria radialis nicht mehr als Graft für Bypassoperationen zu verwenden. Ein bis 24 Wochen postoperativ wurden die Arteria-radialis-Grafts durch eine Kontrollangiographie untersucht und mit den Ergebnissen der bei den gleichen Patienten verwendeten Vena-saphena-Grafts verglichen. Die Offenheit betrug nur 50% im Vergleich zu 77% Offenheit der Venen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Carpentier selbst, er stellte bei 35% seiner Patienten eine Verengung des Radialisgrafts fest. Seiner Meinung nach waren Spasmen der Grund für die Verengung, und er empfahl ebenfalls, die Arteria radialis nicht mehr als Graft zu verwenden, bis dieses Problem gelöst wäre.<sup>26</sup>

1992 führten Acar et al<sup>1</sup> die Arteria radialis wieder als Bypassgraft ein. Einige Radialisgrafts die in den 1970er Jahren postoperativ als verschlossen galten, zeigten in Kontrollangiographien 15 bis 18 Jahre später hervorragende Offenheits-Raten. Außerdem spielten die hohe Inzidenz von späten Verschlüssen der venösen Grafts und der Wunsch nach kompletter arterieller Revaskularisierung sowie die pharmakologischen Fortschritte in Bezug auf Spasmolytika eine Rolle bei der Entscheidung zur Wiedereinführung. Im Gegensatz zu Carpentier entnahm Acar die Arterie nicht skelettiert sondern im Gewebsverbund mit Begleitvenen. Außerdem

wurde die Dilatation nicht mehr mechanisch mit Metallsonden sondern mit Blut und Papaverin durchgeführt.<sup>1</sup>

## **1.5 Venen als Bypassgraft?**

Das Langzeitergebnis einer Bypassoperation hängt entscheidend vom Zustand der verwendeten Grafts ab. Da die Patienten zum Zeitpunkt der Operation immer älter werden, immer mehr Risikofaktoren aufweisen und operierte Patienten länger leben und möglicherweise eine Reoperation benötigen, ist die optimale Auswahl der Grafts unerlässlich.<sup>119</sup>

Vena-saphena-Grafts sind in der Bypasschirurgie immer noch weit verbreitet, vor allem um andere Gefäße als den Ramus interventrikularis anterior zu versorgen.<sup>119</sup>

Die Langzeitoffenheit venöser Grafts liegt zwischen 74<sup>24</sup> und 92%<sup>34</sup>.

### **1.5.1 Vorteile venöser Grafts**

Noch in den 1980er Jahren war die Vena saphena das Graft erster Wahl. Gründe hierfür waren vor allem der leichte Zugang, die einfache Nutzung und die Beobachtung, dass der Vorteil der Arteria mammaria interna innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre nicht groß ist, da in diesem Zeitraum die Verschlussrate beider Gefäße niedrig ist.<sup>84</sup> Außerdem kann durch ihre ausreichende Länge jedes Koronargefäß erreicht werden.<sup>119</sup>

Der Stenosegrad des Koronargefäßes hat keinen Einfluss auf die Offenheit venöser Grafts.<sup>95, 111</sup> Diese sind weniger anfällig für Spasmen und werden durch competitive flow weniger beeinflusst als arterielle Grafts.<sup>111</sup>

### **1.5.2 Nachteile venöser Grafts**

Ein Nachteil venöser Grafts ist ihr großer Durchmesser, das Verhältnis zur Koronararterie kann bis zu 5:1 erreichen. Außerdem hat die Vene zahlreiche

Klappen, und ihr Durchmesser ist nicht konstant, sondern ändert sich auf Höhe von Kollateraleneinmündungen plötzlich.<sup>3</sup> Diese nachteiligen hämodynamischen Eigenschaften sind vermutlich für die hohen Verschlussraten in der frühen Phase nach Anastomose mit kleinen Zielgefäßen verantwortlich.<sup>3</sup>

Eine weitere Ursache der schlechteren Ergebnisse bei Verwendung der großlumigen und dickwandigen Vena saphena ist möglicherweise die innerhalb des Grafts reduzierte Flussgeschwindigkeit, was zur Ablagerung oxidiertes LDL-Partikel in der Venenwand führen kann.<sup>111</sup>

Zahlreiche Variablen beeinflussen die Offenheit der Venen. Sie ist reduziert bei jüngerem Alter der Patienten und einer Ejektionsfraktion des linken Ventrikels unter 30%. Außerdem hängt sie von dem anastomosierten Koronargefäß, dessen Durchmesser, sowie dem Durchmesser und der Wanddicke der Vene ab.<sup>111</sup> Die Offenheitsrate ist bei Anastomose mit dem Ramus interventricularis anterior besser als bei Versorgung anderer Zielgefäße.<sup>102</sup> Die schlechteren Ergebnisse bei jüngeren Patienten lassen sich möglicherweise durch die höhere Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und eine schwerere KHK bei diesen Patienten erklären. Die reduzierte Ejektionsfraktion weist auf große Infarktgebiete mit schlechtem distalen Abfluss hin.<sup>111</sup>

Jedoch unterscheiden sich die bestimmenden Faktoren für frühen und späten Graftverschluss. Das Koronargefäß, mit dem die Vene anastomosiert wird, beeinflusst den Zustand der Venen vor allem am Anfang. Im Zeitraum unter fünf Jahren (im Mittel 15 Monate postoperativ) waren in der Studie von Lytle et al.<sup>84</sup> 82% der Venengrafts offen. Die besten Ergebnisse wurden bei Anastomose mit dem Ramus interventricularis anterior erreicht. Im Gegensatz dazu haben koronare Risikofaktoren keinen Einfluss auf die frühe Offenheit der venösen Grafts.<sup>84</sup>

Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus beeinflussen dagegen das Fortschreiten von, in der frühen postoperativen Phase offenen, zu nach fünf bis zwölf Jahren verschlossenen Grafts, wie Lytle et al.<sup>84</sup> zeigten. Die späte Offenheit nach mehr als fünf Jahren (im Mittel 88 Monate postoperativ) wird nicht vom anastomosierten Koronargefäß beeinflusst. Nach fünf bis zwölf Jahren waren nur noch 55% der vorher offenen Grafts durchgängig.<sup>84</sup>

Nach fünf bis zwölf Jahren nehmen Graftverschluss und angiographisch nachgewiesene Atherosklerose in den venösen Grafts zu.<sup>84</sup> Die Ursachen des Graftverschlusses sind abhängig vom Zeitpunkt nach der Operation.<sup>10, 16</sup> Innerhalb

des ersten postoperativen Jahres versagen 20% der venösen Grafts.<sup>111</sup> Einige Tage postoperativ findet man okklusive Thromben und nichtokklusive intramurale Fibrinablagerungen.<sup>10, 16, 114</sup> Als Ursachen für die Entstehung der Thromben gelten Veränderungen der Gefäßwand, der Strömungsgeschwindigkeit und der Fließeigenschaften des Blutes (Virchow-Trias).<sup>96</sup> Innerhalb eines Monats kann es zur Entstehung einer Intimahyperplasie kommen<sup>10</sup>, definiert als Ansammlung von glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix im Bereich der Intima<sup>96</sup>. Davon sind die meisten venösen Grafts bis zum Ende des ersten postoperativen Jahres betroffen.<sup>10</sup> Danach beträgt die jährliche Verschlussrate 2 bis 5%, so dass nach zehn bis 14 Jahren nur noch die Hälfte der Venengrafts offen ist. 30% sind komplett verschlossen und 20% weisen unterschiedliche Grade atherosklerotischer Veränderungen auf.<sup>111</sup> Vor dem dritten postoperativen Jahr tritt kaum Atherosklerose auf, wird aber nach mehr als fünf Jahren häufiger und scheint der Hauptgrund für spätes Versagen der venösen Grafts zu sein.<sup>10, 16, 114</sup> Allerdings scheinen auch nach mehr als fünf Jahren Thrombosen im Zusammenhang mit intimaler Fibroplasie eine signifikante Rolle zu spielen.<sup>84</sup>

Da die meisten venösen Grafts im Verlauf Wandveränderungen entwickeln und es keine Möglichkeit gibt, dies zu verhindern, scheint es problematisch, wichtige Gefäße bei jüngeren Patienten mit Venen zu revaskularisieren.<sup>50</sup>

## **1.6 Arteria mammaria interna als Bypassgraft?**

Die linke Arteria mammaria interna wird vor allem zur Versorgung des Ramus interventrikularis anterior verwendet.<sup>119</sup> Die Langzeitergebnisse sind sehr gut<sup>84</sup> und das Überleben bei Verwendung der Arteria mammaria interna ist im Vergleich zur Verwendung venöser Grafts verbessert.<sup>23, 80</sup>

### **1.6.1 Vorteile der Arteria mammaria interna**

Die Arteria mammaria interna ist sowohl an die arterielle Hämodynamik als auch an die intrathorakalen Druckveränderungen gewöhnt.<sup>118</sup> Der Durchmesser der Arterie passt meist besser zu den Koronararterien als die oft zu großen Venen. Durch die



vergleichbare Größe von Graft und Koronararterie treten weniger turbulente Strömungen auf und die Flussgeschwindigkeit ist erhöht. Ein weiterer Vorteil ist, dass nur eine Anastomose zwischen Arterien ähnlicher Größe und keine mit der Aorta notwendig ist. Außerdem sind die frühen wie auch die Langzeitergebnisse der Arteria mammaria interna besser als die venöser Grafts. Ein weiterer Vorteil sind seltener auftretende Probleme durch Knicken oder Verdrehen des Grafts oder des Koronargefäßes bei Verwendung der Arteria mammaria interna.<sup>8, 45, 106</sup>

Vor allem Patienten mit fehlenden oder ungeeigneten Venen profitieren von der Verwendung der Arteria mammaria interna.<sup>8, 106</sup>

Die linke Arteria mammaria interna gilt als Bypassgraft erster Wahl für die Verbindung mit dem Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie. Das Überleben der Patienten ist sowohl bei Verwendung einer<sup>23, 80</sup> als auch beider Arteriae mammariae internae<sup>40, 83</sup> verbessert. Allerdings ist das Risiko für eine Sternuminfektion bei bilateraler Verwendung der Arteria mammaria interna erhöht.<sup>82</sup>

Beim histologischen Vergleich von Arteria mammaria interna und Arteria radialis wird zwar in der Mehrheit beider Gefäße eine Intimahyperplasie beobachtet (94% der Radialarterien, 68,7% der Arteriae mammariae internae), die Atherosklerose ist in der Arteria mammaria interna jedoch sehr viel seltener als in der Arteria radialis. Es sind nur 0,7% der IMAs betroffen, aber 5,3% der RAs.<sup>107</sup> Diese Werte entsprechen allerdings möglicherweise nicht der tatsächlichen Rate, da in der Studie von Ruengsakulrach et al<sup>107</sup> nur die distalen Gefäßenden untersucht wurden. In einer Studie von Kay et al<sup>67</sup> wurde nur bei 4,2% der 215 untersuchten Arteriae mammariae internae eine das Lumen um mehr als 25% einschränkende Intimahyperplasie gefunden.

Grund für diese geringen Atheroskleroseraten sind eventuell die gut ausgebildeten elastischen Schichten innerhalb der Gefäßwand der Arteria mammaria interna, die die Einwanderung glatter Muskelzellen verhindern und die Gefäßwand vor atherosklerotischen Veränderungen schützen.<sup>112</sup>

Außerdem ist das Endothel in der Lage, viel NO zu produzieren und somit kann, je nach Blutflussbedarf der Gefäßtonus reguliert werden.<sup>81</sup> Diese Reaktivität auf den Blutflussbedarf und die darauf folgende Veränderung des Gefäßdurchmessers (arterielles Remodeling) sind einer der großen Vorteile arterieller Conduits.<sup>9, 87</sup>

Die frühen postoperativen Ergebnisse (im Mittel 14 Monate postoperativ) bei Verwendung der Arteria mammaria interna sind mit 97% Offenheit sehr gut.<sup>84</sup>

Das Zehnjahresüberleben ist erhöht, Angina pectoris oder Myokardinfarkte treten seltener wieder auf, Reoperationen sind ebenfalls weniger häufig.<sup>80</sup>

Die Langzeitergebnisse nach 3 bis 6 Jahren sind mit 90<sup>5</sup> bis 100%<sup>62</sup> Offenheit sehr viel besser als die venöser Grafts (74<sup>24</sup> bis 92%<sup>34</sup>).<sup>87</sup> Ein möglicher Grund hierfür scheint die relative Immunität der Arteria mammaria interna gegenüber der Entwicklung von Atherosklerose zu sein.<sup>84</sup> Laut Lytle et al<sup>84</sup> besteht kein Zusammenhang zwischen längerem postoperativen Intervall und einer erhöhten Verschlussrate.

### **1.6.2 Nachteile der Arteria mammaria interna**

Ein Nachteil der Arteria mammaria interna ist die nicht sehr stabile Arterienwand, die beim Nähen dissoziieren kann. Außerdem ist die Länge zum Teil nicht ausreichend, um die rechte Koronararterie oder distale Anteile der linken zu versorgen,<sup>27</sup> hier kann sie jedoch als sogenanntes free graft verwendet werden.

Des Weiteren kann die Verwendung der Arteria mammaria interna die Operation verlängern und ist technisch anspruchsvoller als ein venöser Bypass.<sup>84</sup>

Die Verwendung beider Arteriae mammae internae ist seltener. Ursachen hierfür sind die längere Operationszeit und die eventuell erhöhte Morbiditätsrate.<sup>25</sup> Zum Beispiel ist die Komplikationsrate der Sternumwunde bei bilateraler Verwendung der Arteria mammaria interna erhöht.<sup>71, 82</sup> Vor allem bei Älteren, Übergewichtigen oder Patienten mit Diabetes mellitus ist das Risiko für Sternuminfektion und -dehiszenz sowie Mediastinitis erhöht, weshalb bei diesen Patienten normalerweise nicht beide Arteriae mammae internae verwendet werden.<sup>71</sup>

### **1.7 Arteria radialis als Bypassgraft**

Die Arteria radialis weist einige Besonderheiten auf. Die Entnahme ist durch den oberflächlichen Verlauf einfach. Sie ist länger als die Arteria mammaria interna (22,5±1,2 cm beziehungsweise 19,2±0,8 cm) und es können auch distale Gebiete versorgt werden. Der Durchmesser liegt zwischen dem der Arteria mammaria interna

und dem eines Venengrafts und passt optimal zum Durchmesser der Koronararterien. Die Arterienwand ist an den systemischen Blutdruck gewöhnt und durch ihre Dicke wird die Naht vereinfacht.<sup>2, 27</sup>

Bisher wurde angenommen, daß die Radialarterie häufiger von Atherosklerose betroffen ist, weshalb sie bis jetzt vor allem bei jüngeren Patienten verwendet wurde.<sup>66, 107</sup>

### **1.7.1 Histologie der Arteria radialis im Vergleich zur Arteria mammaria interna**

Die Arteria radialis ist eine muskuläre Arterie, die Arteria mammaria interna dagegen eine Elastische. Bei diesen beiden Arterien ist die klassische Unterscheidung von muskulärer und elastischer Arterie jedoch nur teilweise zutreffend. Tatsächlich ist die Menge elastischer Fasern in der Media bei beiden Arterien gleich. In der Arteria mammaria interna scheinen sie aber durch die geringere Dichte der Leiomyocyten zahlreicher vorhanden zu sein.<sup>2</sup>

Ein Unterschied zwischen den beiden Gefäßen ist die größere Dicke, sowohl der Intima als auch der Media und der Adventitia der Arteria radialis. Dabei unterscheiden sich Intima und Adventitia tatsächlich nur durch die Dicke. Die Media hingegen unterscheidet sich auch im Aufbau, in der Wand der Arteria radialis sind die Leiomyocyten in mehreren einzelnen, jedoch eng aneinanderliegenden Schichten angeordnet. In der Arteria mammaria interna hingegen liegen diese Zellen locker und unorganisiert innerhalb der Media.<sup>2</sup> Sowohl die höhere Dichte der Muskelzellen, als auch die größere Dicke der Media könnte die besondere Neigung der Arteria radialis zur Ausbildung von Spasmen erklären.<sup>2</sup>

Die Lamina elastica interna ist bei beiden Gefäßen identisch, sie weist zahlreiche Fenestrations auf und ist gut abgrenzbar. Auch die Lamina elastica externa unterscheidet sich nicht, sie hat große Fenestrations, ist allerdings schlechter von den benachbarten Schichten zu unterscheiden.<sup>2</sup>

Die Adventitia besteht aus Bindegewebe und enthält Fibroblasten und Makrophagen. Die von Nerven und lymphatischen Gefäßen begleiteten Vasa vasorum finden sich ausschließlich innerhalb der Adventitia.<sup>2</sup>

## 1.7.2 Ergebnisse bei Verwendung der Arteria radialis

### 1.7.2.1 Frühe Ergebnisse

Im Vergleich zur Verwendung der rechten Arteria mammaria interna als zweites arterielles Graft ergeben sich bei der Arteria radialis eine geringere Rate an perioperativen Myokardinfarkten und Vorhofflimmern. Außerdem ist der Aufenthalt auf der Intensivstation durch weniger Blutungen und den geringeren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten kürzer. Das Überleben frei von kardialen Ereignissen oder Tod ist bei Verwendung der Arteria radialis besser. <sup>25</sup>

Wird die Arteria radialis als composite graft verwendet, sind die frühen Ergebnisse auch bei über siebzigjährigen Patienten sehr gut. Perioperative Morbidität und Mortalität sind im Vergleich zur Verwendung venöser Grafts nicht erhöht. Cerebrovaskuläre Insulte treten bei Verwendung der Radialarterie seltener auf. <sup>99</sup>

Die Offenheit der Arteria radialis als Bypass-Graft circa ein halbes Jahr postoperativ liegt bei verschiedenen Autoren zwischen 96 <sup>15</sup> und 100%. <sup>3, 15, 29, 63, 88</sup>

<b>Tabelle 1: Offenheit der A. radialis bis ein halbes Jahr postoperativ</b>		
<b>Autor</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Offenheit</b>
Wendler <sup>122</sup>	1 Woche	97%
Acar <sup>1</sup>	< 2 Wochen	99%
Manasse <sup>88</sup>	24,3 Tage	100%
Calafiore <sup>22</sup>	30 Tage	99%
Ikeda <sup>63</sup>	1 Monat	99%
Iacò <sup>62</sup>	90 Tage	99%
Amano <sup>5</sup>	3 Monate	99%
Chen <sup>29</sup>	11,6 ± 7,8 Wochen	96%
Brodman <sup>15</sup>	12 Wochen	96%

**Tabelle 1: Offenheit der A. radialis bis ein halbes Jahr postoperativ**

Die frühe Offenheit (bis ein halbes Jahr postoperativ) bei Verwendung der Arteria mammaria interna liegt zwischen 96 <sup>122</sup> und 100% <sup>3, 22, 29, 62</sup> und die der Venen zwischen 89 <sup>3</sup> und 100% <sup>22, 62, 87</sup>.

### 1.7.2.2 Mittlere Offenheitsrate

Laut Buxton et al <sup>18</sup> zeigt sich beim elektiven angiographischen Vergleich der Offenheit von rechter Arteria mammaria interna, Arteria radialis und venösem Graft im Zeitraum bis 5 Jahre postoperativ kein Unterschied zwischen den Grafts. Auch die klinischen Ergebnisse in Bezug auf kardiale Ereignisse und Tod sind gleich. <sup>18</sup>

Muneretto et al <sup>99</sup> wiesen bessere Offenheiten der Arteria radialis im Vergleich zu venösen Grafts bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten nach. Außerdem ergaben sich signifikant bessere klinische Ergebnisse mit einer geringeren Inzidenz von Angina pectoris und Myokardinfarkt. <sup>99</sup>

Die mittlere Offenheitsrate ein halbes bis drei Jahre postoperativ liegt in verschiedenen Studien zwischen 80 <sup>95</sup> und 100% <sup>121</sup>

<b>Tabelle 2: Offenheit der A. radialis ein halbes bis 3 Jahre postoperativ</b>		
<b>Autor</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Offenheit</b>
Acar <sup>1</sup>	9 Monate	94%
Weinschelbaum <sup>121</sup>	10 Monate	100%
Desai <sup>34</sup>	12 Monate	92%
Bhan <sup>11</sup>	16,2 ± 5,1 Monate	97%
Ikeda <sup>63</sup>	27 Monate	91%
Maniar <sup>89</sup>	27,1 Monate	95%
Moran <sup>95</sup>	30 Monate	80%
Calafiore <sup>22</sup>	35 ± 28 Monate	97%
Manasse <sup>88</sup>	334,42 Tage	84%
Amano <sup>5</sup>	1,5 ± 1,1 Jahre	93%

**Tabelle 2: Offenheit der A. radialis ein halbes bis 3 Jahre postoperativ**

Bei Verwendung der Arteria mammaria interna ergeben sich mittlere Offenheitsraten von 92 <sup>88</sup> bis 100% <sup>3, 22, 63, 95</sup>. Die Ergebnisse venöser Grafts sind weniger gut, sie liegen zwischen 68 <sup>95</sup> und 92% <sup>22, 87</sup>.

### 1.7.2.3 Langzeitergebnisse

Die Langzeitoffenheit der Arteria radialis nach drei bis sechs Jahren liegt zwischen 83 <sup>3</sup> und 96% <sup>62</sup>

<b>Tabelle 3: Offenheit der A. radialis 3 bis 6 Jahre postoperativ</b>		
<b>Autor</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Offenheit</b>
Iacò <sup>62</sup>	48 Monate	96%
Acar <sup>3</sup>	5 Jahre	83%
Tatoulis <sup>116</sup>	5 Jahre	90%
Possati <sup>104</sup>	105 Monate	92%
Possati <sup>103</sup>	5 Jahre	92%
Buxton <sup>18</sup>	5 Jahre	95%
Cameron <sup>24</sup>	5,2 ± 0,4 Jahre	89%

**Tabelle 3: Offenheit der A. radialis 3 bis 6 Jahre postoperativ**

Die Langzeitergebnisse der Arteria mammaria interna sind etwas besser, sie liegen zwischen 90<sup>5</sup> und 100%<sup>62</sup>. Venöse Grafts erreichen eine Offenheit von 74<sup>104</sup> bis 92%<sup>24, 87</sup>.

### **1.7.3 Arteria radialis als Graft bei älteren Patienten**

Da die Arteria radialis bislang vor allem bei vergleichsweise jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand, die die optimalen klinischen Voraussetzungen erfüllen und von denen man erwartet, dass sie am meisten von einer arteriellen Revaskularisierung profitieren, verwendet wird, sind die guten Ergebnisse in Bezug auf Gesamtüberleben und Überleben frei von kardialen Ereignissen bei Verwendung dieser Arterie zum Teil auf die Patientenauswahl zurückzuführen.<sup>103</sup> Grund für diese Patientenauswahl ist, dass in mehreren Studien<sup>32, 66, 107</sup> ein Zusammenhang zwischen höherem Alter und höherem Atherosklerosegrad innerhalb der Arteria radialis festgestellt wurde.

Jedoch wiesen Modine et al<sup>93</sup> nach, dass die Verwendung der Arteria radialis auch bei älteren Patienten ein sicheres Verfahren ist, das weder Mortalität, Morbidität noch Schwierigkeit der Bypassoperation erhöht. Ob die Ergebnisse jedoch bei älteren Patienten genauso gut sind wie bei Jüngeren schien lange fraglich. Buxton et al<sup>18</sup> verglichen zwei Gruppen, die Offenheit der Arteria radialis betrug bei älteren Patienten nach fünf Jahren nur 86% im Vergleich zu 95% in der Gruppe der jüngeren Patienten

## **1.8 Hypothese**

Ältere Patienten sollten nicht von vorneherein von der Verwendung der Arteria radialis ausgeschlossen werden, da bei einer großen Zahl dieser Patienten die Atheroskleroserate weder makroskopisch noch mikroskopisch erhöht ist.

## **2 Patienten und Methoden**

Von Ende April 2004 bis Anfang Februar 2005 wurden im Deutschen Herzzentrum München 31 über 65-jährige Patienten unter Verwendung der Arteria radialis als Bypassgraft operiert. Es handelte sich um Routine-Bypass-Operationen bei stabiler Drei-Gefäß-Erkrankung.

Alle Patienten erhielten zwei oder mehr Bypässe. In den meisten Fällen (27 Patienten) wurde die linke Arteria mammaria interna mit dem Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie als erstem Zielgefäß verbunden. Das zweite Zielgefäß wurde mit der linken oder rechten Arteria radialis verbunden. Die übrigen Zielgefäße wurden mit Vena saphena-Bypässen versorgt.

### **2.1 Präoperative Untersuchung der Radialarterien**

Vor der Operation wurde am nicht-dominanten Arm routinemäßig ein modifizierter Allen-Test sowie eine Doppleruntersuchung durchgeführt, um die Kollateraldurchblutung der Hand und den Zustand des Hohlhandbogens zu überprüfen. Für den Allen-Test werden am betreffenden Arm Arteria radialis und ulnaris für eine halbe Minute komprimiert. Es muss innerhalb von 3 Sekunden nach Freigabe der Arteria ulnaris zu einer Hyperämie der Hand kommen, um eine ausreichende Durchblutung auch ohne Arteria radialis annehmen zu können.

Als Ausschlusskriterien für die Entnahme der Arteria radialis galten das Raynaud-Syndrom, eine Dupuytren-Kontraktur sowie ein negativer Allentest. Klassische Risikofaktoren für Atherosklerose, wie Diabetes, Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, positive Familienanamnese und Alter waren keine automatischen Ausschlusskriterien.

### **2.2 Bypassoperation mit Herzlungenmaschine**

Nach einer medianen Sternotomie wurde das Perikard eröffnet. Im Anschluss wurden gleichzeitig die Arteria mammaria interna und die Arteria radialis präpariert.



Die Entnahme der Arteria radialis wurde ausschließlich von zwei erfahrenen Operateuren durchgeführt und im Fall eines zu geringen Durchmessers oder des makroskopischen Nachweises einer signifikanten Kalzifizierung (Mönckeberg-Sklerose) abgebrochen. Die Radialarterie wurde mit heparinisierendem Blut gespült und bis zur Anastomosierung mit dem Zielgefäß in einer mit Papaverin getränkten Kompresse aufbewahrt.

Ein jeweils fünf Millimeter breiter Ring des proximalen und distalen Endes der Arteria radialis wurde in dreiprozentigem Paraformaldehyd für die histologische und morphometrische Analyse fixiert.

Falls notwendig wurde außerdem ein Vena-saphena-magna-Graft präpariert.

Nach Anschluss an die Herzlungenmaschine wurde die Aorta abgeklemmt, das Herz nach Calafiore stillgelegt und der Patient auf 32°C gekühlt. Als nächstes wurden die zu anastomosierenden Koronargefäße präpariert und die Bypässe wurden angeschlossen.

Die linke Arteria mammaria interna wurde meist mit dem Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie verbunden (bei 27 Patienten), bei einem dieser Patienten wurde ein sequentieller Bypass auf Ramus interventrikularis anterior und Ramus diagonalis angelegt. Nur in einem Fall wurde die linke Arteria mammaria interna mit einem Marginalast des Ramus circumflexus anastomosiert. Bei drei Patienten wurde die linke Arteria mammaria interna nicht verwendet. Je nach Angiographie und intraoperativem Zustand der Koronararterien in Bezug auf Größe und Beschaffenheit der Läsionen wurde das zweite Zielgefäß definiert. Dabei handelte es sich meist um den ersten Marginalast des Ramus circumflexus der linken Koronararterie (22 Patienten) und bei einem Patienten um den zweiten Marginalast, zum Teil aber auch den Ramus circumflexus selbst (2 Patienten), den Ramus diagonalis (1 Patient) oder die Arteria coronaria dextra (3 Patienten). Das so festgelegte zweite Zielgefäß wurde immer mit der Arteria radialis verbunden. Bei zwei Patienten wurde ein sequentieller Bypass auf Ramus diagonalis und Ramus marginalis angelegt.

Alle Radialarterien wurden End-zu-Seit mit fortlaufenden Nähten angenäht. Als Nahtmaterial wurde immer 7-0 Prolene verwendet

Danach konnten die Patienten wieder von der Herzlungenmaschine entwöhnt werden. Falls notwendig wurden Katecholamine verabreicht. Nach der Entfernung

sämtlicher Kanülen, Übernähung und sorgfältiger Blutstillung wurde die intraoperative Flussmessung der Bypässe und eine Angiographie des Radialisgrafts durchgeführt. Im Anschluss wurde jeweils ein Schrittmacherdraht auf rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel angebracht, Drainagen eingelegt, Sternum und Weichteile verschlossen und abschließend steril verbunden.

### **2.3 Intraoperative Flussmessung**

Nach Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine wurde der Blutfluss durch die Grafts mit Hilfe einer 3-5 mm Dopplersonde (10 MHz) untersucht. Dabei wurden sowohl der mittlere Blutfluss (MBF) als auch der Widerstandsindex (PI) für eine Dauer von zehn Sekunden gemessen.

### **2.4 Intraoperative Angiographie der Radialis-Grafts**

Im Anschluss an die Flussmessung wurde bei allen Patienten eine intraoperative Angiographie durchgeführt. Dazu wurde die Arteria femoralis punktiert und ein Katheter in die Aorta ascendens eingeführt. Die Arteria radialis wurde mit Kontrastmittel gefüllt und direkt unter Durchleuchtung untersucht. Die Bilder wurden für weitere Analysen der Stenosen und der Struktur der Läsionen gespeichert.

### **2.5 Histopathologie und Morphometrie der Arteria radialis**

Die entnommenen und in dreiprozentigem Paraformaldehyd fixierten Abschnitte der Radialarterie wurden deparaffinisiert. Anschließend wurden mit Hilfe eines Mikrotoms 3 µm dicke Schnitte hergestellt. Die so gewonnenen Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

Um die Histopathologie und Morphometrie der Arterie zu beurteilen, wurden mit Hilfe der ImagePro Software folgende Werte an der Stelle der größten Intimadicke gemessen und berechnet:

- Umfang der Lamina elastica interna (IELC)

- Intimafläche (IA)
- Mediafläche (MA)
- Dicke der Intima
- Dicke der Media

Aus diesen Messwerten wurden folgende Werte berechnet:

- Durchmesser innerhalb der Media (Lumen+Intima; DLI)  
 $DLI = IELC / \pi$
- Fläche innerhalb der Lamina elastica interna (Lumenfläche+Intimafläche; IEL area)  
 $IEL \text{ area} = IELC^2 / 4\pi$

Das Verhältnis von Intima zu Media (IMR) wird von verschiedenen Autoren<sup>66, 67</sup> als sensitivste Methode zur Einstufung einer Atherosklerose innerhalb eines Gefäßsystems gesehen. Hier wurden drei Methoden verwendet, um das Ausmaß der Intimaverdickung und Atherosklerose zu beurteilen:

- Prozentsatz der Lumeneinengung (%LN =  $100 \times IA / IEL \text{ area}$ )
- Intimadicke-Index (ITI =  $IA / MA$ )
- Verhältnis der Dicke der Intima und der Dicke der Media an der Stelle maximaler Intimadicke (IMR =  $\text{Dicke der Intima an der Stelle maximaler Intimadicke} / \text{Dicke der Media an der Stelle maximaler Intimadicke}$ )

Diese Größen wurden aus den Werten an der am stärksten betroffenen Stelle der Schnitte berechnet.

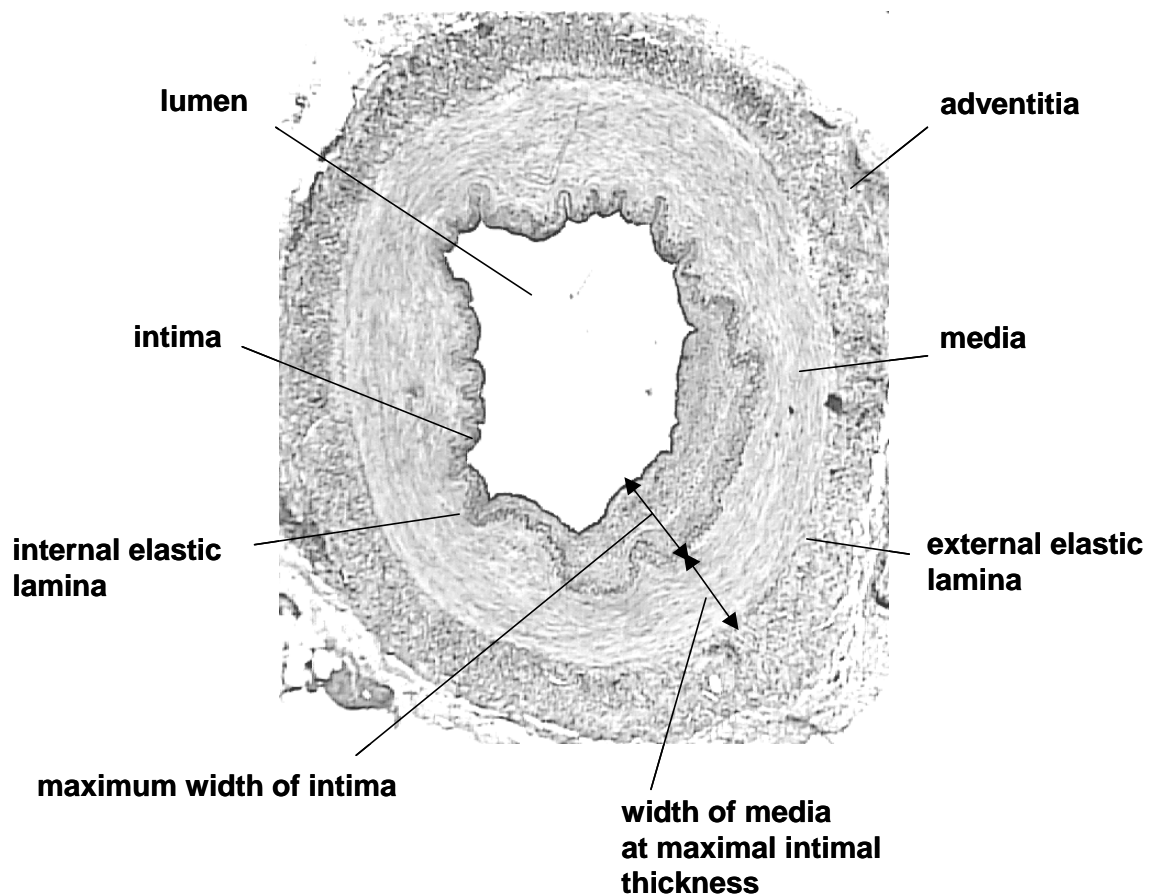


Abbildung 9: Histologischer Schnitt einer Radialarterie mit Darstellung der zur Identifizierung des Ausmaßes an Intimahyperplasie und Atherosklerose verwendeten Parameter

## 2.6 Statistische Analyse

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Parameter sind normalverteilt. Für gepaarte und ungepaarte Variablen wurden Student's T-Tests verwendet. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet um die demographischen Daten zu vergleichen. Dichotome Variablen wurden mit Chi-Quadrat- und Fishers exaktem Test analysiert.  $P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet.

Acht klinische Risikofaktoren für Intimahyperplasie und Atherosklerose (Alter, Geschlecht, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, periphere Gefäßerkrankung, koronare Herzerkrankung und Hypercholesterinämie) der Arteria

radialis wurden schrittweise in einer linearen Regressionsanalyse als unabhängige Variablen eingeschlossen.

Der Prozentsatz der Lumeneinengung, ITI und IMR wurden als abhängige Variablen analysiert. Für jedes Regressionsmodell wurde der Prozentsatz der Variation der abhängigen Variable, ein Standardmaß für die Brauchbarkeit des Modells, berechnet. Wenn der Prozentsatz hoch ist, kann das Modell verwendet werden um die meisten Abweichungen in der abhängigen Variable vorherzusagen. Ist der Prozentsatz niedrig, ist ein Großteil der Abweichungen in der abhängigen Variable durch andere Faktoren erklärbar.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demographie und Operationsergebnisse

Die Patienten waren über 65 Jahre alt ( $77 \pm 8$ ). Tabelle 4 und 5 zeigen die perioperativen Daten der Patienten.

Die intraoperative Flussmessung innerhalb der Radialisgrafts ergab hervorragende Flüsse und geringe Widerstände (Flow:  $76 \pm 14$  ml/min; PI:  $2,2 \pm 0,9$ ).

Kein Patient verstarb während der Operation oder während des Aufenthaltes im Deutschen Herzzentrum München. Auch die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, im Schnitt 1,2 Tage war durchwegs zufriedenstellend. Keiner der Patienten musste innerhalb des folgenden Monats wieder aufgenommen werden.

<b>Tabelle 4: Patientendemographie und intraoperative Daten</b>				
<b>Patienten, n</b>		31		
<b>Männlich, %</b>		80		
<b>Alter, a</b>		77	±	8
<b>BMI, kg/m2</b>		28,3	±	4,1
<b>Risikofaktoren</b>				
<b>Nikotinabusus, %</b>	<b>Niemals</b>	80,6		
	<b>ehemalige Raucher</b>	16,1		
	<b>Raucher</b>	3,2		
<b>Diabetes, %</b>	<b>kein Diabetes</b>	74,2		
	<b>Orale Antidiabetika</b>	12,9		
	<b>Insulinpflichtig</b>	12,9		
<b>Hyperlipidämie, %</b>		77,4		
<b>Arterielle Hypertonie, %</b>		80,6		
<b>Renale Dysfunktion, %</b>		55		
<b>Chronische Lungenerkrankung, %</b>		45		
<b>Periphere Gefäßerkrankung, %</b>		83,8		
<b>Cerebrovaskuläre Erkrankung, %</b>		77,4		
<b>Globale Herzinsuffizienz, %</b>		0		
<b>Instabile Angina Pectoris, %</b>		16,1		
<b>NYHA Klassifikation, %</b>	<b>I–II</b>	67,7		
	<b>III</b>	32,3		
	<b>IV</b>	0		
<b>Vorangegangener MI, %</b>		32,3		
<b>Ejektionsfraktion, %</b>		64,5	±	11,5
<b>Intraoperative Daten</b>				
<b>Koronare Gefäßerkrankung, %</b>	<b>Dreigefäßerkrankung</b>	93,6		
	<b>Zweigefäßerkrankung</b>	6,4		
	<b>Eingefäßerkrankung</b>	0		
<b>Hauptstammstenose &gt;50%, %</b>		35,4		
<b>Bypasszeit, min</b>		84	±	19
<b>Aortenabklemmzeit, min</b>		56	±	14
<b>Durchschnitt # Grafts/Patient</b>		2,6		
<b>Grafts pro pt., %</b>	<b>Vene</b>	55		
	<b>LIMA</b>	91		
	<b>RIMA</b>	13		
	<b>Radialis</b>	100		
<b>Fluss im Radialisgraft, ml</b>		76	±	14
<b>Widerstandsindex (PI)</b>		2,2	±	0,9
<b>Zielgefäß der Radialarterie, %</b>	<b>LAD</b>	0		
	<b>Diagonaläste</b>	8,3		
	<b>LCX</b>	4,2		
	<b>Marginaläste</b>	79,1		
	<b>RCA</b>	8,3		
<b>Typ des Radialisgrafts, %</b>	<b>Freies Graft</b>	100		
	<b>Sequentielles Graft</b>	6,5		
	<b>Single Anastomosis</b>	93,5		
<small>BMI, body mass index; MI, Myokardinfarkt; LIMA, RIMA, left and right internal mammary artery=linke und rechte Arteria mammaria interna; LAD, left anterior descending coronary artery=Ramus interventricularis anterior; LCX, left circumflex coronary artery=Ramus circumflexus ; RCA, right coronary artery=Arteria coronaria dextra</small>				

**Tabelle 4: Patientendemographie und intraoperative Daten**

<b>Tabelle 5: Postoperative Daten</b>			
IABP, %	4,3		
Bluttransfusion, UPC	0,41		
Reoperation wegen Blutung, %	4,3		
Perioperativer MI, %	4,3		
Max. Creatinkinase (CK), UL	970	±	140
Max. CKMB, UL	51	±	12
Wundinfektion des Sternums, %	4,3		
Wundinfektion der Entnahmestelle der A. radialis, %	0		
Sepsis, %	0		
Schlaganfall, %	0		
Transientes neurologisches Ereignis, %	0		
Prolongierte Beatmung (>24h), %	4,3		
Nierenversagen, %	8,6		
Multiorganversagen, %	0		
Vorhofflimmern, %	20,8		
Intraoperative Mortalität, %	0		
Mortalität im Krankenhaus, %	0		
Dauer des Aufenthalts ICU, d	1,2		
Gesamte Dauer des Aufenthalts, d	8,8		
Wiederaufnahme 30 d, %	0		
IABP, intraaortic balloon pump=intraaortale Ballonpumpe; UPC, units packed cells=Erythrozytenkonzentrat; ICU, intensive care unit=Intensivstation			

Tabelle 5: Postoperative Daten

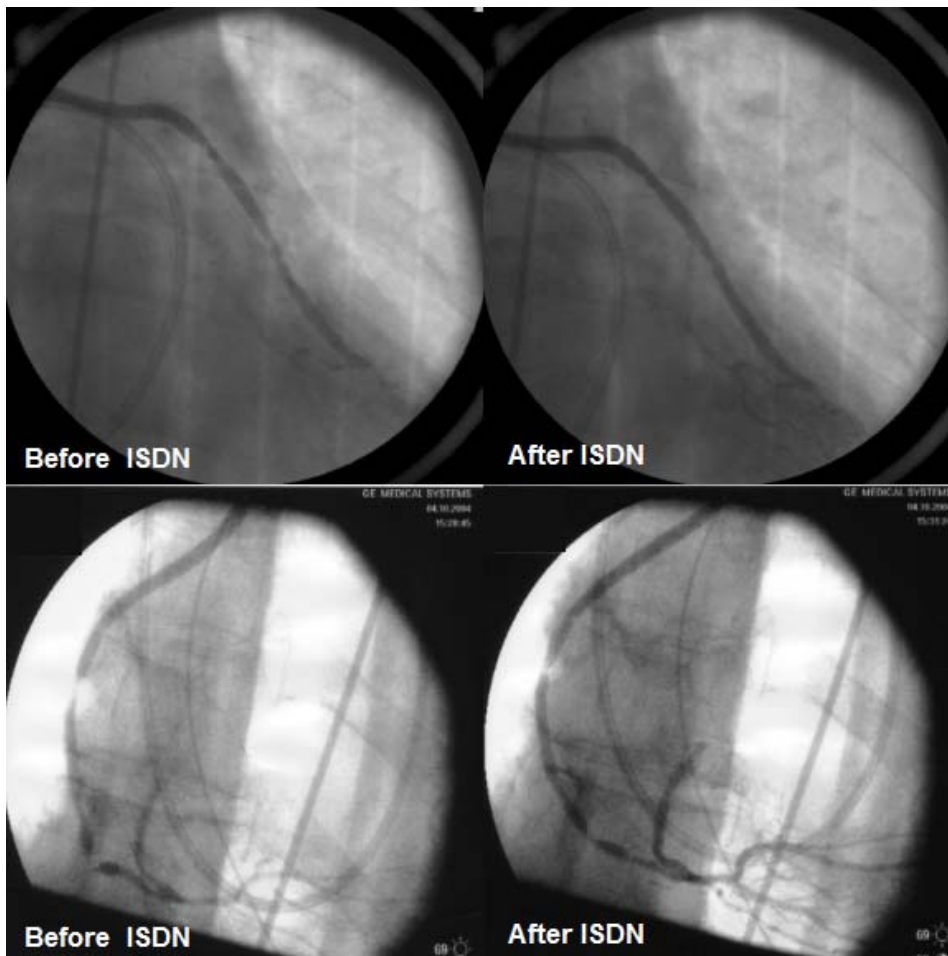
### 3.2 Intraoperative Angiographie

Bei 26 Patienten (83,34%) zeigte die intraoperative Angiographie offene Radialisgrafts. Einige Wandunregelmäßigkeiten ohne Stenose wurden bei 4 Patienten (12,9%) nachgewiesen. Nach einer Gabe von Isosorbiddinitrat (ISDN) als vasodilatatorische Therapie direkt in die betroffenen Grafts besserten sich auch diese lokalen string signs.

<b>Tabelle 6: Ergebnisse der intraoperativen Angiographie der Radialarterien</b>			
Offen, keine Stenose, n (%)	22		71,0
Offen, < 25 % Stenose, n (%)	3		9,6
Offen, >25% und < 50 % Stenose, n (%)	1		3,2
Strings, n (%)	4		12,9
Verschlossen, n (%)	0		
Revision aufgrund chirurgischer Probleme, n (%)	1		3,3

Tabelle 6: Ergebnisse der intraoperativen Angiographie der Radialarterien





**Abbildung 10: Intraoperative Angiographie zweier Radialarterien mit Wandunregelmäßigkeiten vor und nach der Gabe von ISDN**

Bei einem Patienten (3,3%) wurde sowohl ein unzureichender Fluss über den Radialisbypass als auch angiographisch eine Einengung im Bereich der distalen Anastomose festgestellt. Diese Anastomose wurde revidiert, woraufhin sich ein zufriedenstellendes Ergebnis zeigte.

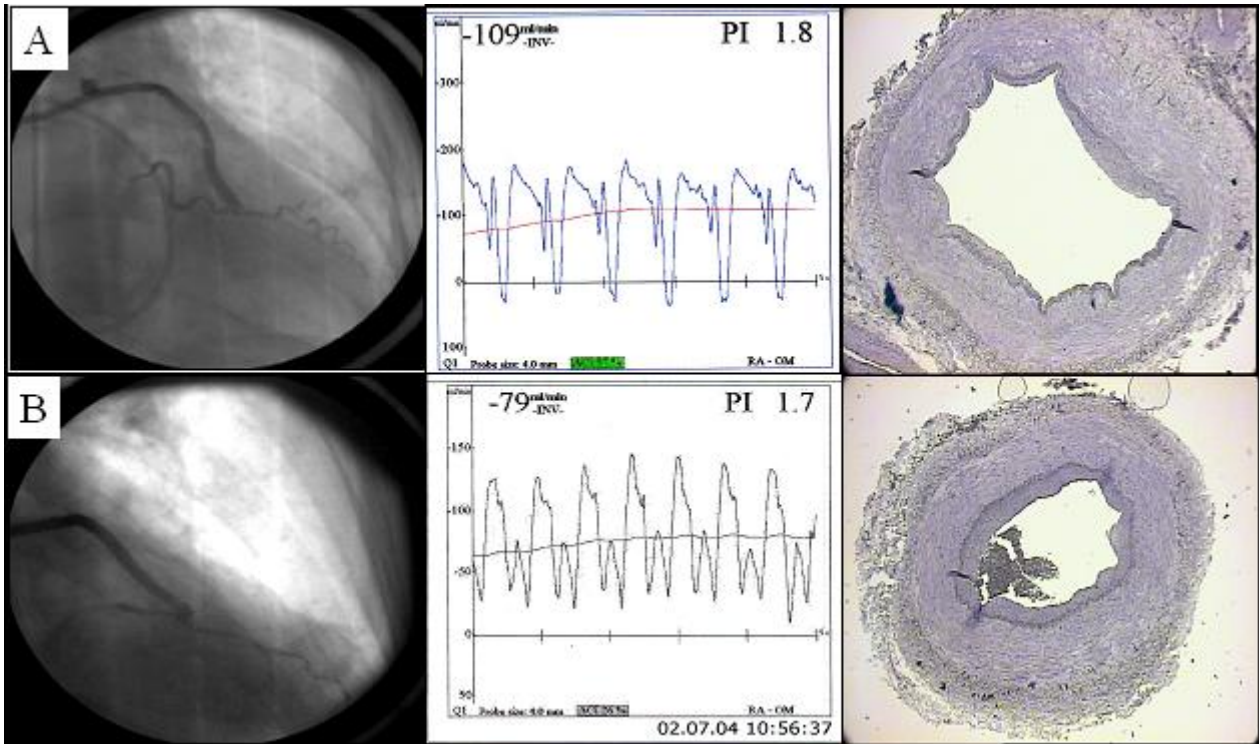
Bei einem Patienten wurde am ersten postoperativen Tag aufgrund ansteigender Herzenzyme eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, die einen Verschluss des Radialisbypasses auf die Arteria coronaria dextra zeigte. Daraufhin wurde eine erneute Operation durchgeführt, bei der der Ramus interventricularis posterior der Arteria coronaria dextra mit einem Venenbypass versorgt wurde.

Das entnommene Radialis-Graft wurde in der Pathologie untersucht. Es war keine höhergradige Atherosklerose nachweisbar. Es ist also davon auszugehen, dass die Entwicklung lokaler strings Ursache für das Ansteigen der Herzenzyme und den Verschluss des Grafts war.



**Abbildung 11: Aufgrund ansteigender Herzenzyme entnommene Radialarterie, in der keine höhergradige Atherosklerose nachgewiesen wurde**

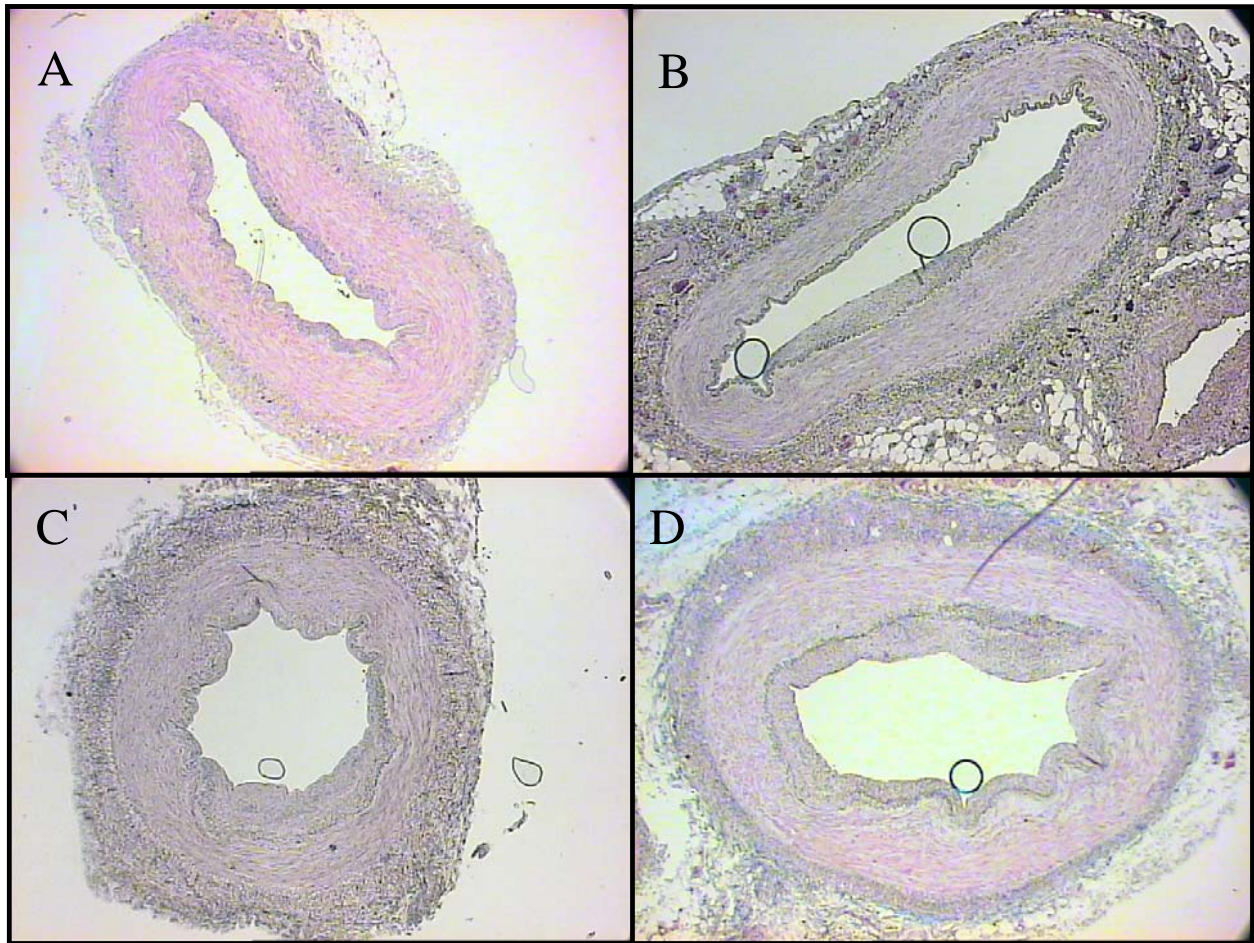
Sowohl bei Patienten mit morphologischen Veränderungen der Arteria radialis als auch bei Patienten mit unveränderten Arterien konnte durch Flussmessung und Angiographie eine normale intraoperative Grafffunktion gezeigt werden.



**Abbildung 12: Zwei repräsentative Ergebnisse der intraoperativen Angiographie, Flussmessung und der histologischen Untersuchung. Trotz Unterschieden im Ausmaß der Intimahyperplasie ergab die klinische Untersuchung des Grafts mit Angiographie und Flussmessung exzellente Ergebnisse bei beiden Patienten (A und B)**

### 3.3 Histopathologische und morphometrische Analyse der Radialisgrafts

Die morphometrischen Untersuchungen zeigten, dass die Fläche von Intima und Media sowie die des Lumens und die Dicke von Intima und Media ein breites Spektrum an Läsionen aufweisen. Bei manchen Patienten war die Intimafläche nahezu normal, bei manchen zeigten sich segmentale Intimahyperplasien und bei manchen war die Intima konzentrisch verdickt und das Lumen eingengt.



**Abbildung 13: Histologische Schnitte der distalen Arteria radialis vier verschiedener Patienten: normale Radialarterie (A), geringe segmentale Atherosklerose (B und C), konzentrische Intimahyperplasie (D); Keine der Radialarterien weist schwere atherosklerotische Veränderungen auf**

In den meisten Radialarterien waren die atherosklerotischen Veränderungen in der Histopathologie und Morphometrie jedoch nur gering:

- IA:  $890 \pm 971$  (286-5244)
- MA:  $2751 \pm 818$  (1357-4989)
- ITI:  $0,26 \pm 0,09$  (0,12-0,44)
- IMR:  $0,59 \pm 0,28$  (0,21-1,13)
- %LN:  $37,6 \pm 19,3$  (13,2-100)

Weder das Alter noch klassische Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen und Hyperlipidämie standen in Zusammenhang mit der Atherosklerose innerhalb der Arteria radialis.

Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte der berechneten Parameter für Intimahyperplasie und Atherosklerose (%LN, ITI, IMR).

Tabelle 7: Parameter für das Ausmaß von Intimahyperplasie und Atherosklerose						
% LN, Spannweite, Mittelwert±SD	13,2	–	61,7	37,6	±	19,3
ITi, Spannweite, Mittelwert±SD	0,12	–	0,44	0,26	±	0,09
IMR, Spannweite, Mittelwert±SD	0,21	–	1,13	0,59	±	0,28
Morphometrie der Radialarterien						
Lumenfläche, mm2, Spannweite, Mittelwert±SD	376	–	5007	1720	±	851
Intimafläche, mm2, Spannweite, Mittelwert±SD	286	–	5244	890	±	971
Mediafläche, mm2, Spannweite, Mittelwert±SD	1357	–	4989	2751	±	818

Tabelle 7: Hinweiswerte für das Ausmaß von Intimahyperplasie und Atherosklerose

Der Intimadicke-Index (ITi) korrelierte mit dem Verhältnis von Intima und Media (IMR) und dem Prozentsatz der Lumeneinengung (%LN) und der Prozentsatz der Lumeneinengung (%LN) mit Intimafläche (IA) und Mediafläche (MA). In keinem der untersuchten Radialissegmente wurde eine schwere Kalzifizierung beobachtet.

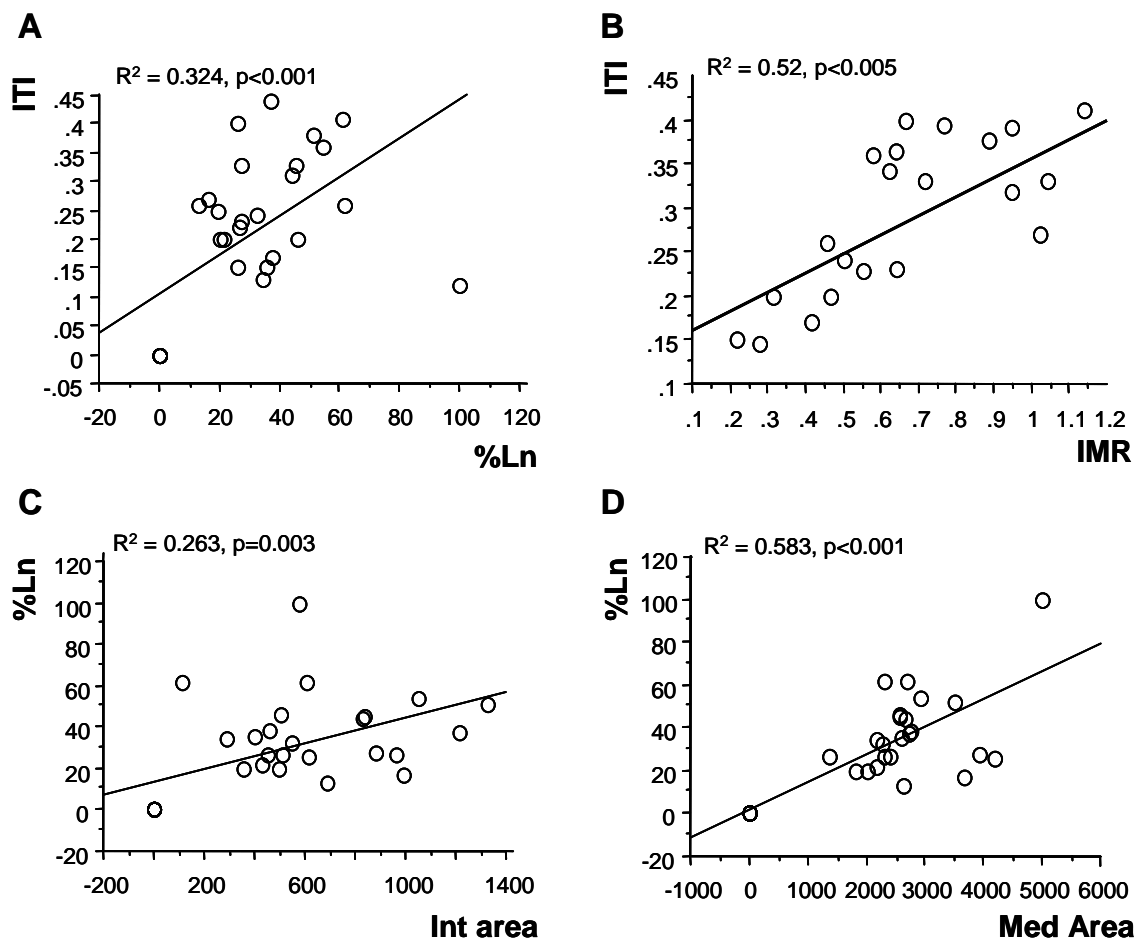


Abbildung 14: Der Intimadicke-Index korreliert mit IMR und %LN (A, B), ebenso zeigt sich eine Korrelation von %LN mit Intima- und Mediafläche (C, D)

### **3.4 Risikofaktorenanalyse und morphometrische Veränderungen**

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen Risikofaktoren für atherosklerotische Veränderungen innerhalb der Arteria radialis wie Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Veränderungen der Morphometrie der Radialarterie. (Daten nicht gezeigt)

## 4 Diskussion

Die Hauptergebnisse dieser Arbeit sind:

1. In der Mehrheit der älteren Patienten zeigt die Arteria radialis atherosklerotische Veränderungen ohne stark veränderten Intimadicke-Index (ITI), Atherosklerose (IMR) oder Prozentsatz der Lumeneinengung (%LN).
2. In der intraoperativen Angiographie erwiesen sich alle Radialisgrafts als durchgängig ohne Stenose (nach Revision einer distalen Anastomose).
3. Klassische Risikofaktoren für Atherosklerose, einschließlich Diabetes mellitus und fortgeschrittenes Alter, korrelierten nicht mit dem Ausmaß atherosklerotischer Läsionen, die in den histopathologischen und morphometrischen Untersuchungen gefunden wurden.

### 4.1 Arteria radialis als Bypassgraft

Carpentier war Anfang der 1970er Jahre der Erste, der die Arteria radialis als Graft in der Bypasschirurgie verwendete.<sup>27</sup> Leider stellte sich schon nach kurzer Zeit heraus, dass die Radialarterie bereits in der frühen postoperativen Phase häufig verschlossen war.<sup>33, 41</sup> Aus diesem Grund empfahl Carpentier, dieses Gefäß nicht mehr als Bypassgraft zu verwenden.<sup>26</sup>

Im Jahr 1992 stellten Acar et al.<sup>1</sup> jedoch fest, dass in den 1970er Jahren als Graft verwendete und in einer postoperativen Angiographie verschlossene Radialarterien wieder offen waren. Daraufhin führte er die Arteria radialis wieder als Bypassgraft ein.

#### 4.1.1 Vorteile der Arteria radialis

Die Radialarterie weist zahlreiche positive Eigenschaften auf: durch ihren oberflächlichen Verlauf ist die Entnahme einfach, der Durchmesser passt sehr gut zum Durchmesser der Koronararterien, und die Länge ist zum Teil für zwei Bypässe ausreichend, beziehungsweise, es können alle Koronargefäße erreicht werden.<sup>2, 27</sup>

Eine weitere Möglichkeit, entferntere Bereiche des Koronarsystems zu erreichen ist, die Radialarterie als Y- oder T-Graft mit der Arteria mammaria interna zu verbinden.<sup>121</sup> Außerdem ist die Arterienwand an den systemischen Blutdruck gewöhnt und durch ihre Dicke wird die Naht vereinfacht.<sup>2, 27</sup> Ebenfalls von Vorteil ist, dass die Arterie, im Gegensatz zu venösen Grafts, keine Klappen besitzt und ihr Durchmesser über die ganze Länge relativ konstant bleibt.<sup>3</sup> Durch Vermeidung von Wunden an den Beinen wird im Gegensatz zur Verwendung venöser Grafts die frühe postoperative Mobilisation erleichtert und der Krankenhausaufenthalt verkürzt.<sup>93, 121</sup> Einen weiteren Vorteil stellt die Möglichkeit der gleichzeitigen Entnahme von Arteria radialis und Arteria mammaria interna dar.<sup>82, 89</sup> Bei Bedarf können sogar beide Radialarterien entnommen werden.<sup>89</sup>

Im Vergleich mit anderen arteriellen Grafts entfallen Kontraindikationen der Gefäßentnahme wie Übergewicht oder Diabetes mellitus, so dass die Arteria radialis bei der Mehrheit der Patienten verwendet werden kann.<sup>119</sup> Auch bei Patienten mit mittlerer bis schwerer linksventrikulärer Dysfunktion ist die Verwendung der Arteria radialis ein sicheres Verfahren.<sup>39</sup>

Die Offenheitsraten bei Verwendung der Arteria radialis als Bypassgraft sind sowohl früh, als auch nach mittlerer oder langer Zeit zufriedenstellend.<sup>3, 5, 11, 15, 18, 22, 24, 29, 34, 62, 63, 87, 88, 89, 95, 104, 116, 122</sup> Die Offenheit ist besser als die venöser Grafts und zum Teil mit der Offenheit der Arteria-mammaria-interna-Grafts vergleichbar.<sup>87</sup> Bereits in den 1980er Jahren wurde ein verbessertes Überleben bei Verwendung der Arteria mammaria interna anstelle einer rein venösen Revaskularisierung festgestellt.<sup>80, 124</sup> Nach Bypassoperation mit der Radialarterie als zweitem Graft nach der linken Arteria mammaria interna ist das Langzeitüberleben im Vergleich zu venösen Grafts verbessert. Der Überlebensvorteil der Patienten, die eine Arteria radialis erhalten haben, zeigt sich vor allem nach dem dritten postoperativen Jahr. Den größten Benefit erreichen junge Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus und Dreigefäßerkrankung. Ursache für das bessere Überleben ist vermutlich die bessere Offenheit im Vergleich zu venösen Grafts.<sup>124</sup>

Allerdings sollten auch älteren Patienten die Vorteile einer Revaskularisierung mit der Arteria radialis nicht von vorneherein vorenthalten werden.



#### **4.1.2 Besonderheiten der Arteria radialis**

Im Vergleich zur als Goldstandard geltenden Arteria mammaria interna weist die Arteria radialis einige Besonderheiten auf.<sup>2</sup>

Bevor die Arteria radialis entnommen wird, muss überprüft werden, ob der kollaterale Blutfluss zur Hand über die Arteria ulnaris ausreicht, um eine postoperative Ischämie zu vermeiden. Das kann mit dem Allen-Test, einer Doppleruntersuchung oder einer direkten Druckmessung des Fingers während Kompression der Radialarterie erfolgen.<sup>101, 119</sup> Falls Zweifel an der kollateralen Versorgung der Hand bestehen ist die Entnahme der Arteria radialis kontraindiziert.<sup>119</sup>

Auch der sonographische Nachweis eines Plaques im Gefäß, ein Schaden durch Trauma oder frühere Kanülierung, eine arteriovenöse Fistel zur Hämodialyse, Vaskulitis und Raynaud-Syndrom gelten als mögliche Kontraindikationen.<sup>119</sup>

Intraoperativ kann sich die Arterie ebenfalls noch als ungeeignet erweisen, zum Beispiel wenn sich Kalzifizierungen aufgrund eines Diabetes oder multifokaler Atherome zeigen. Auch eine chronische Dissektion nach Katheterisierung der Radialarterie während einer früheren Operation stellt eine Kontraindikation dar. Allerdings kann bei diesen Patienten möglicherweise der proximale Anteil des Gefäßes verwendet werden.<sup>3</sup> Bei Beachtung dieser Punkte vor und während der Entnahme treten postoperativ keine Handischämien oder motorischen Dysfunktionen auf.<sup>49</sup>

In den 1970er Jahren wurden verschiedene Gründe als ursächlich für die damals schlechten Ergebnisse gesehen. Zum Beispiel vermutete man aufgrund der großen Wanddicke eine erhöhte Gefahr der Ischämie des Grafts. Da nach der Explantation der Arterie die längs verlaufenden Vasa vasorum unterbrochen und damit nicht mehr durchblutet werden, sollen eine Wandischämie und fibrotische Veränderungen die Folge sein.<sup>2, 31</sup> Die Studie von Acar et al<sup>2</sup> widerspricht dieser Theorie jedoch durch die gute Offenheit aller Radialarterien zwei Wochen postoperativ trotz Durchtrennung der Vasa vasorum.

Eine andere mögliche Erklärung für die schlechten Langzeitergebnisse war die Entwicklung einer Intimahyperplasie. So wiesen zum Beispiel die bei einer Reoperation wieder entnommenen Radialarterien dreier Patienten von Curtis et al<sup>33</sup> schwere generalisierte Intimahyperplasien auf. Die Lamina elastica interna war unverändert, die Mediadicke jedoch war vermindert. Auch die experimentellen Untersuchungen an Hunden von Chiu<sup>31</sup> zeigten mehr Intimahyperplasien

dickwandiger Arterien im Vergleich zu venösen Grafts. Die theoretische Überlegung dazu war, dass Leiomycyten aus der Media durch die Fenestrationsen in der Lamina elastica interna in die Intima einwandern und diese verdicken, was nach und nach zu einem Gefäßverschluss führen würde.<sup>118</sup>

Allerdings zeigte sich, dass die Laminae elasticae internae von Arteria radialis und Arteria mammaria interna sich nicht unterscheiden, beide weisen die gleichen Fenestrationsen auf und beide enthalten Leiomycyten, die für gewöhnlich in alternden Gefäßwänden gefunden werden.<sup>2</sup> Deshalb vermuteten Acar et al.<sup>2</sup>, dass die Intimahyperplasie, die in verschlossenen Radialarterien festgestellt worden war, als ein sekundäres Phänomen aufgrund hämodynamischer Veränderungen durch einen anhaltenden lokalisierten Spasmus zu sehen ist.

Das Risiko einer Intimahyperplasie wurde bei Anastomose der Arteria radialis mit der Aorta ascendens für besonders hoch gehalten, allerdings zeigten Gaudino et al.<sup>43</sup>, dass bei dieser Form der Anastomose der Durchmesser der Arterie im Verlauf von Jahren zunimmt und die endothelabhängige Vasodilatationsfähigkeit der Arteria mammaria interna entspricht, eine Intimahyperplasie also unwahrscheinlich ist.

Carpentier vermutete das Auftreten von Spasmen<sup>26</sup>, definiert als gleichmäßige segmentale Verengung der Arterie nicht an der Stelle der Anastomose,<sup>2</sup> als Ursache für die bei 35 % seiner Patienten in der Kontrollangiographie sichtbare Stenose des Grafts. Er empfahl im Jahr 1975, die Radialarterie nicht mehr als Graft in der Bypasschirurgie zu verwenden.<sup>26</sup>

Die Arteria radialis ist mechanischen Stimuli gegenüber sehr empfindlich und reagiert darauf sofort mit der Ausbildung von Spasmen. Durch die Entnahme- und Präparationstechnik in den 1970er Jahren können Spasmen ausgelöst worden sein, die zum Verschluss führten. Die Arterie wurde damals ohne umgebende Venen entnommen und mit Metallsonden dilatiert.<sup>2, 27</sup> Im Gegensatz dazu wird das Gefäß heute mit Blut und Papaverin geweitet. Histologische Untersuchungen zeigten, dass dieses Verfahren keine Schäden an der Arterienwand verursacht.<sup>3</sup> Außerdem wird die Arterie zum Teil im Gewebsverbund mit Begleitvenen entnommen um die mechanische Traumatisierung des Gefäßes bei der Entnahme so gering wie möglich zu halten. Alle Patienten erhalten Calcium-Kanal-Blocker, die Therapie wird intraoperativ begonnen und in der postoperativen Phase fortgesetzt.<sup>2</sup> Durch eine Kombination von Verapamil und Nitroglycerin können Spasmen der Arteria radialis

verhindert werden und es kann eine dauerhafte Vasorelaxation erreicht werden.<sup>52, 53,</sup>  
94

Als Bypass verwendete arterielle Grafts unterscheiden sich sowohl in ihrer Anatomie als auch in ihrer Funktion. Manche neigen mehr zu Spasmen als andere, und es gibt möglicherweise Unterschiede in der Langzeitoffenheit. Diese verschiedenen biologischen Charakteristika machen eine Klassifikation der verschiedenen Arterien notwendig. He und Yang<sup>55</sup> empfahlen 1995 folgende Einteilung:

- Typ I: Arterien der Körperwand, zum Beispiel Arteria mammaria interna
- Typ II: organversorgende Arterien, zum Beispiel Arteria gastroepiploica
- Typ III: Arterien der Extremitäten, zum Beispiel Arteria radialis

Typ II neigt aufgrund größerer Kontraktilität zu Spasmen, was eine physiologische Bedeutung hat, da der Blutfluss durch die Splanchnikusgefäße, in Abhängigkeit von der Funktion des Verdauungstraktes, starken Veränderungen unterworfen ist. Der Fluss nimmt nach Mahlzeiten zu und fällt in kritischen Situationen ab. Im Gegensatz dazu sind die Typ I-Arterien weniger reaktiv. Sie sind hauptsächlich Leitungsarterien, die nur im Endbereich zur muskulären Regulation des Blutflusses dienen. Bei Typ III-Arterien handelt es sich um Extremitätenarterien, wie zum Beispiel die Arteria radialis. Nach der Einteilung von He und Yang neigen vor allem Arterien vom Typ II und III zur Ausbildung von Spasmen.

Die Arteria radialis ist eine muskuläre Arterie mit zahlreichen Leiomyocyten innerhalb der Media<sup>2, 118</sup> Eine Kontraktion dieses Gefäßes mit relativ geringem Durchmesser führt zu einer erheblichen Reduktion des Lumens. Deshalb sind die hämodynamischen Auswirkungen eines Spasmus in der Radialarterie wahrscheinlich größer als die eines Spasmus der Arteria mammaria interna, deren Media eine geringere Zahl weniger organisierter Myocyten enthält,<sup>28, 118, 119</sup> oder die einer Vena saphena, deren Durchmesser sehr viel größer ist.<sup>3</sup>

Aus der größeren Anzahl von Muskelzellen in der Gefäßwand der Arteria radialis resultiert eine größere maximale Kontraktionskraft als Antwort auf unterschiedliche Konzentrationen von Vasokonstriktoren wie Noradrenalin, Serotonin, Endothelin I und Angiotensin II, die in Folge eines Endothelschadens und endothelialer Dysfunktion freigesetzt werden.<sup>28, 101</sup> Aus diesem Grund sollte laut Verma et al<sup>119</sup> die Verwendung der Radialarterie bei Patienten mit einem hohen Risiko für postoperativen Bedarf an Vasokonstriktiva vermieden werden.

Die Ausprägung der Spasmen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Dazu zählen die Reaktivität der glatten Muskulatur, das Rezeptorprofil und die Unversehrtheit des Endothels.<sup>30</sup> Die Spasmen der Arteria radialis sind vor allem rezeptor-vermittelt, als Antwort auf durch Endothelschaden und Plättchenaggregation freigesetzte Katecholamine und platelet-derived factors.<sup>28</sup>

Massa et al<sup>91</sup> zeigten an freien Femoralisgrafts, dass diese eine erhöhte Sensitivität gegenüber Katecholaminen aufweisen, eventuell als Folge einer Hochregulation adrenerger  $\alpha$ -Adrenozeptoren nach kompletter Denervation der Grafts. Durch die Denervation des Gefäßes wird außerdem die Aufnahme des Noradrenalins in die dann nicht vorhandenen sympathische Nervenendigungen verhindert, wodurch alles verabreichte Noradrenalin in der Lage ist, die postjunktionale  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren zu stimulieren. Innerhalb der ersten 14 Tage zeigte Noradrenalin keinen kontraktile Effekt, möglicherweise sind die Rezeptoren in dieser Zeit außer Funktion. Nach einem Monat jedoch zeigte sich die Hyperreaktivität. Das heißt, zirkulierende Katecholamine, die unter normalen Bedingungen keine pathologische Gefäßverengung verursachen, könnten dann Spasmen auslösen, die wiederum zum Graftverschluss führen.<sup>91</sup> Dieser Mechanismus ist auch bei freien Radialisgrafts vorstellbar.

Die Endothelfunktion von Arteria mammaria interna und Arteria radialis ist vergleichbar.<sup>4, 43, 56</sup> Die Endothelfunktion der Arteria radialis entspricht, in Bezug auf die Freisetzung von Relaxationsfaktoren wie NO und die Sensitivität gegenüber Vasokonstriktoren, der anderer Arterien.<sup>28</sup> Die endothelabhängige Relaxation als Maß für die Endothelfunktion von Arteria radialis und Arteria mammaria interna unterscheiden sich laut He et al<sup>56</sup> und Chardigny et al<sup>28</sup> nicht signifikant.

Cable et al<sup>20</sup> stellten dagegen eine verminderte Relaxation der Arteria radialis im Vergleich zur Arteria mammaria interna als Reaktion auf endothelabhängige Agonisten, wie zum Beispiel Acetylcholin, fest. Als mögliche Ursache kommt ihrer Ansicht nach eine geringere Fähigkeit des Endothels der Radialarterie, vasoaktive Substanzen zu bilden, in Frage. Dies ist eventuell Folge einer endothelialen Dysfunktion.<sup>20</sup>

Die Reaktion der Arteria radialis als Antwort auf Vasokonstriktoren wie Noradrenalin, Serotonin, Endothelin-1 und Angiotensin II ist stärker als die der Arteria mammaria interna<sup>4, 28, 30, 56, 108</sup> Die erhöhte Vasokonstriktion als Reaktion auf Endothelin-1 und Angiotensin-II beruht vor allem auf rezeptorvermittelten Mechanismen. Die

Radialarterie kontrahiert sich mit einer größeren Kraft als die Arteria mammaria interna, jedoch besteht keine erhöhte Sensitivität der Arteria radialis gegenüber diesen Vasokonstriktiva.<sup>28, 56</sup> Im postoperativen Verlauf nimmt die Reaktivität der Arteria radialis auf Vasokonstriktiva ab, zum Beispiel ruft eine endovaskuläre Serotonininfusion früh postoperativ eine starke Vasokonstriktion hervor, nach fünf Jahren ist die Reaktion deutlich schwächer.<sup>88, 103</sup>

Ein weiterer Grund für die erhöhte Spasmenneigung der Arteria radialis im Gegensatz zur Arteria mammaria interna ist möglicherweise die Ausprägung verschiedener Rezeptorsubtypen auf den glatten Muskelzellen, was eine erhöhte Kontraktilität der Arteria radialis zur Folge haben könnte.<sup>54, 78</sup>

Im Gegensatz zur Arteria mammaria interna nimmt der Durchmesser der Arteria radialis postoperativ zu. Ursache hierfür ist möglicherweise, dass die Arteria mammaria interna schneller einen Zustand maximaler Relaxation erreicht als die Arteria radialis.<sup>4</sup>

Die Neigung der Radialarterie zur Ausbildung von Spasmen nimmt laut Gaudino et al<sup>43</sup> im postoperativen Verlauf ab<sup>43</sup>, sie sind also vor allem als Ursache für einen frühen Graftverschluss zu sehen.

Die Ausbildung von Spasmen ist der größte Nachteil der Arteria radialis. Dabei ist der distale Anteil des Gefäßes besonders häufig betroffen.<sup>35</sup> Die Spasmen sind, im Vergleich zu Spasmen der Arteria mammaria interna stärker und weniger leicht zu beheben.<sup>28</sup> In der Arteria mammaria intraoperativ auftretende Spasmen, auch hier vor allem im distalen Abschnitt, sind laut Geha et al<sup>45</sup> bei angiographischen Kontrollen nach zwei Wochen verschwunden.

Intimahyperplasie, Atherosklerose und Mediakalzifikation sind innerhalb der Arteria radialis häufiger als in der Arteria mammaria interna.<sup>44, 107</sup> In mehreren Studien wurde das Alter als Risikofaktor für eine erhöhte Atheroskleroserate in der Arteria radialis nachgewiesen, weshalb sie bisher bei älteren Patienten nur selten verwendet wurde.<sup>32, 66, 107</sup> Es wurde angenommen, dass die erhöhte Atheroskleroserate bei älteren Patienten mittel- und langfristig eine verminderte Offenheitsrate zur Folge hat. Laut Hagiwara et al<sup>50</sup> entwickeln jedoch Radialarterien, die zum Zeitpunkt der Operation frei von Atherosklerose sind auch im Verlauf kaum degenerative Wandveränderungen.

Die Offenheit der Arteria radialis hängt sowohl von der Art des Zielgefäßes als auch von dessen Stenosegrad ab. Maniar et al<sup>89</sup> zeigten, dass die Ergebnisse, im Mittel

27 Monate postoperativ, am besten sind, wenn die Arteria radialis mit dem Ramus interventrikularis anterior anastomosiert wurde, gefolgt vom Ramus circumflexus. Die schlechteste Offenheit wurde nach Anastomose mit der rechten Koronararterie erreicht. In dieser Studie wurde die Arteria radialis als T-Graft von der linken Arteria mammaria interna aus verwendet und es wurde vor allem der Zustand der Anastomosen beurteilt. Auch in der Studie von Tatoulis et al.<sup>116</sup> ergaben sich die schlechtesten Ergebnisse bei Anastomose mit der rechten Koronararterie. Im Gegensatz dazu wurde von Moran et al.<sup>95</sup> kein Zusammenhang zwischen Anastomosenstelle und Offenheit der Arteria radialis festgestellt.

Das Zielgefäß spielt auch für die Offenheit von Venen- oder Arteria-mammaria-interna-Grafts eine wichtige Rolle. Beide erreichen bei Anastomose mit dem Ramus interventrikularis anterior bessere Ergebnisse als bei anderen Zielgefäßen.<sup>61, 102</sup> Man nimmt an, dass die große Menge an Myokard, die vom Ramus interventrikularis anterior und seinen Ästen versorgt wird, zu einem höheren Blutabfluss und deshalb zu einer besseren Offenheit führt.<sup>92</sup> Vermutlich hat das kleinere Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie deshalb schlechtere Ergebnisse zur Folge, wie sie in mehreren Studien zur Offenheit venöser Grafts gezeigt wurden.<sup>84, 102</sup> Auch die rechte Arteria mammaria interna zeigt schlechtere Offenheitsraten, wenn sie mit der rechten Koronararterie anastomosiert wird.<sup>19</sup>

Ebenso hat der Stenosegrad des Zielgefäßes Einfluss auf die Offenheit der Radialarterie. Sie ist umso besser, je stärker das Koronargefäß proximal stenosiert ist.<sup>34, 89, 95</sup> In mehreren Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen weniger stark stenosierten Gefäßen und einem späteren Anstieg der Verschlussrate arterieller Grafts oder angiographischen string signs gezeigt.<sup>51, 90</sup>

Ursache hierfür ist vermutlich der competitive flow,<sup>21, 89</sup> da die Grafts sich an die Flussmenge anpassen. Fließt wenig Blut durch das Graft, nimmt der Durchmesser ab, bei starkem Blutfluss dagegen nimmt er zu.<sup>95</sup> Oft kann angiographisch eine Pendelbewegung des Flusses innerhalb des Bypass-Conduits beobachtet werden, wenn ein Gefäß mit einer weniger als 90 prozentigen proximalen Stenose anastomosiert wurde. Dieser pendelnde Fluss verursacht größere Scherkräfte am Endothel des Conduits und kann Grundlage für einen Anastomosenverschluss sein.<sup>100</sup> Pagni et al.<sup>100</sup> stellten dazu zwei mögliche Theorien auf: entweder fördern diese Scherkräfte eine chronische vasomotorische Dysfunktion durch direkten Schaden auf das Endothel oder durch Veränderungen der Signale. Durch die

erhöhte Neigung zu Spasmen<sup>28</sup> ist die Arteria radialis möglicherweise gegenüber competitive flow besonders empfindlich.<sup>89</sup> Auch Possati et al<sup>103</sup> zeigten eine Zunahme der Radialisverschlüsse bei Anastomosen mit weniger als 90% stenosierten Zielgefäßen. Auch das Auftreten sogenannter string signs (gleichmäßige Einengung eines Grafts > 50% mit verzögerter Darstellung des Zielgefäßes in der Angiographie) ist bei weniger stark stenosierten Zielgefäßen häufiger.<sup>95</sup> Da bei Anastomose mit zu mehr als 70% stenosierten Zielgefäßen ein Jahr postoperativ ähnliche Offenheitsraten wie bei Verwendung der Arteria mammaria interna erreicht werden, soll die Arteria radialis möglichst nur bei solchen Zielgefäßen verwendet werden.<sup>95, 103</sup>

Auch die Offenheit der Arteria mammaria interna hängt vom competitive flow ab. Sie ist ebenfalls umso besser, je höhergradig die proximale Stenose des Koronargefäßes ist und je geringer also der competitive flow ist. Es gibt jedoch keinen Grenzwert für den Stenosegrad unter dem die Offenheit stark absinkt.<sup>108</sup>

Im Gegensatz zu venösen Grafts<sup>111</sup> hat die Ejektionsfraktion keinen Einfluss auf die Offenheit der Radialisgrafts.<sup>95</sup>

In der hier vorliegenden Studie wurde die Arteria radialis immer mit dem zweiten Zielgefäß anastomosiert, das an Hand der präoperativen Angiographie und der intraoperativen Inspektion definiert wurde. Es handelte sich dabei meist um den ersten Marginalast (79,1%).

## 4.2 Histopathologische Ergebnisse

Eine Intimahyperplasie ist Folge einer Reparatur des Gewebes um möglichst normalen Fluss, Wandspannung oder beides aufrecht zu erhalten. Jedoch sind Gefäßabschnitte mit einer adaptativen Zunahme der Intimadicke im Vergleich zu dünneren Bereichen funktionell beeinträchtigt. Erhöhtes Lipoprotein im Plasma akkumuliert bevorzugt in der hyperplastischen Intima und verursacht Atherosklerose.<sup>115</sup>

Allerdings ist das Ausmaß an Intimahyperplasie in verschiedenen Gefäßbereichen sehr unterschiedlich. So wurde zum Beispiel in einer Studie von Kay et al<sup>67</sup> nur bei 4,2 % der bei routinemäßig durchgeführten Obduktionen untersuchten Arteriae mammariae internae eine Lumeneinengung von mehr als 25% festgestellt.

In der hier vorliegenden Studie war in 3 Radialarterien (7,8 %) eine Mediasklerose (Mönckeberg-Sklerose) nachweisbar. Jedoch ist eine Kalzifizierung der Media eines Gefäßes nicht automatisch mit starken Veränderungen der Intima verbunden, das Lumen der Arterie kann unbeeinträchtigt sein. Gefäße mit einer umschriebenen Kalzifizierung weisen oft sogar weniger Intimabeteiligung auf als der Altersdurchschnitt. In dieser Studie waren die Radialarterien mit einer Mediakalzifizierung jedoch nicht weniger von Intimahyperplasie und Atherosklerose betroffen.

Mönckeberg-Sklerose und Atherosklerose treten unabhängig voneinander auf. Allerdings wird beides oft bei Patienten über 50 Jahren und Patienten mit Diabetes mellitus gefunden.

### 4.3 Morphometrische Ergebnisse

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit atherosklerotischen Veränderungen in verschiedenen Gefäßbereichen.

Kaufer et al.<sup>66</sup> verwendeten die IMR um atherosklerotische Veränderungen der als Bypassgraft verwendeten Arteria radialis und Arteria mammaria interna einzuteilen. Dabei zeigte sich, dass die Radialarterie signifikant stärker betroffen war. Allerdings war die Klassifizierung der Läsionen nicht ganz eindeutig (zum Beispiel war nicht klar, ob die Läsionen einer Intimahyperplasie oder einer tatsächlichen Atherosklerose entsprachen). Außerdem erscheint die IMR nicht als idealer Wert, um das Ausmaß einer Gefäßerkrankung verschiedener Gefäße zu vergleichen. Eine dickere Media der Arteria radialis kann zu einer falsch niedrigen IMR im Vergleich zu einer gleich stark veränderten Arteria mammaria interna führen.

Bei Kaufer et al.<sup>66</sup> korrelierte das Ausmaß der Atherosklerose der Arteria radialis mit Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, aorto-iliacaler und femoro-poplitealer Atherosklerose. Es ergab sich jedoch kein Zusammenhang dieser Risikofaktoren mit dem Atherosklerosegrad der Arteria mammaria interna.<sup>66</sup>

Auch Ruengsakulrach et al.<sup>107</sup> stellten einen Zusammenhang zwischen Alter, Rauchen, Diabetes und peripherer Gefäßkrankheit und dem Auftreten einer Intimahyperplasie oder einer Atherosklerose fest. Im Vergleich von Histopathologie, Morphometrie und Risikofaktoren für Atherosklerose zwischen Arteria radialis und



Arteria mammaria interna zeigte sich, dass die Radialarterie häufiger von Atherosklerose betroffen ist. Sie empfehlen, bei Patienten, die einen oder sogar mehrere dieser Risikofaktoren aufweisen, die Arteria radialis nur mit Vorsicht anstelle der rechten Arteria mammaria interna als Bypassgraft auszuwählen.<sup>107</sup>

Laut Chowdhury et al<sup>32</sup> ist sogar die Mehrheit der entnommenen Radialarterien atherosklerotisch verändert. In dieser Studie konnte ebenfalls, im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit, ein Zusammenhang zwischen den klassischen Risikofaktoren, Alter, Diabetes mellitus und Rauchen, und dem Auftreten einer Atherosklerose nachgewiesen werden. Vor allem der distale Anteil der Arteria radialis war von schwerer Intimahyperplasie betroffen, weshalb empfohlen wurde, diesen Abschnitt, wenn möglich, nicht zu verwenden.<sup>32</sup> Auch in anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen den klassischen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Atherosklerose nachgewiesen.<sup>107, 111</sup> Mögliche Ursache für die in der vorliegenden Arbeit fehlende Korrelation klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren mit morphometrischen Veränderungen der Radialarterie ist die geringe Patientenzahl. Bei einer höheren Anzahl wäre unter Umständen ein Zusammenhang nachweisbar gewesen.

Eine mögliche Erklärung für das geringere Auftreten einer Atherosklerose hier im Vergleich mit den bisherigen Studienergebnissen, zum Beispiel von Chowdhury et al<sup>32</sup>, ist, dass alle Grafts der vorliegenden Studie präoperativ durch Doppleruntersuchung und einen modifizierten Allen-Test beurteilt wurden. Keine der Arterien, die sich bei diesen Untersuchungen als ungeeignet erwiesen, wurde entnommen. Der makroskopische Zustand der Arterie wurde anhand des distalen Anteils überprüft. War der Durchmesser zu gering oder das Gefäß kalzifiziert, wurde es nicht als Graft verwendet. Möglicherweise wären mehr und schwerere atherosklerotische Veränderungen gefunden worden, wenn diese Patienten eingeschlossen worden wären.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen jedoch darauf hin, dass die Radialarterien, die sich in den präoperativen Untersuchungen (Doppler, Allen-Test) als geeignet erweisen auch bei älteren Patienten verwendet werden können, da die Atheroskleroserate weder makroskopisch noch mikroskopisch so groß ist wie bislang angenommen wurde. Das ist vor allem in Bezug auf möglicherweise zur Verwendung als Bypassgraft ungeeignete Venen und die ansteigenden Zahl von Erst- oder

Zweitoperationen bei älteren Patienten und den daraus entstehenden Mangel an Grafts wichtig.

Wichtigste Frage bleibt allerdings, ob die Arteria radialis auch bei älteren Patienten im Langzeitvergleich bessere Offenheitsraten als venöse Grafts erreicht. In Bezug auf die klinischen Ergebnisse wurde die Überlegenheit der Radialarterie als zweites Graft bereits in mehreren Studien nachgewiesen.<sup>99, 124</sup> Auch die Offenheit der Arteria radialis wurde bereits häufig untersucht, die Ergebnisse sind meist besser als die der Venengrafts.<sup>3, 5, 11, 15, 18, 22, 24, 29, 34, 62, 63, 88, 89, 95, 104, 116, 122</sup> Die frühen Ergebnisse (circa ein halbes Jahr postoperativ) liegen zwischen 96<sup>15</sup> und 100%,<sup>3, 15, 29, 63, 88</sup> die mittlere Offenheitsrate (ein halbes bis drei Jahre postoperativ) erreicht 80<sup>95</sup> bis 97%<sup>11, 22</sup> und die Langzeitoffenheit (drei bis sechs Jahre postoperativ) liegt zwischen 84<sup>3</sup> und 96%<sup>62</sup>. Ob diese guten Offenheitsraten auch bei älteren Patienten erreicht werden können, muss allerdings noch überprüft werden.

In mehreren aktuellen Studien wurde gezeigt, dass die Endothelfunktion in der Radialarterie erhalten bleibt und sich kaum fibröse Intimahyperplasien entwickeln, die den Fluss einschränken würden.<sup>44, 50, 104</sup> Arterien mit vorbestehender Atherosklerose wurden jedoch in diesen Studien zum Teil ausgeschlossen. Zum Operationszeitpunkt bestehende frühe atherosklerotische Veränderungen scheinen laut Gaudino et al<sup>44</sup> keinen Einfluss auf die Offenheit und die Endothelfunktion der Arteria radialis zu haben. In dieser Studie wurde die Intima-Media-Dicke als frühes Zeichen einer Atherosklerose der Arteria radialis bei KHK-Patienten sonographisch gemessen und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Außerdem wurde das angiographische Ergebnis und die Endothelfunktion nach fünf Jahren mit dem präoperativen Atherosklerosegrad verglichen.<sup>44</sup>

Theoretisch wäre es zwar möglich, dass die Atherosklerose sich erst in späteren Jahren entwickelt, laut Gaudino et al<sup>44</sup> macht das Fehlen einer Korrelation zwischen präoperativ gemessener Intima-Media-Dicke und im Mittel 61 Monate postoperativ durchgeführter Angiographie diese Hypothese sehr unwahrscheinlich. Außerdem stellten Gaudino et al<sup>44</sup> fest, dass alle Radialisgrafts, die nach 5 Jahren völlig offen sind auch nach 10 Jahren offen bleiben. Es wird sich jedoch erst in zukünftigen Studien zeigen, wie stark eine vorbestehende Atherosklerose in Gefäßen, die als Graft verwendet wurden, fortschreitet und wie groß die Auswirkungen auf die Offenheit wirklich sind.

#### **4.4 Ergebnisse der Angiographie**

Die Durchführung einer intraoperativen Angiographie (Ergebnisse mittels Darstellung der Arteria radialis-Bypässe) ist neu und bisher in der Literatur nicht beschrieben. Daher ist eine Diskussion anhand der Daten mehrerer Arbeitsgruppen derzeit nicht möglich. In dieser Studie war die Mehrheit der Radialisgrafts (83,34 %) in der intraoperativen Angiographie offen, nur 12,9 % der Gefäße zeigten Wandunregelmäßigkeiten. Als vasodilatatorische Therapie erhielten diese Patienten eine Gabe von Isosorbiddinitrat (ISDN) direkt in das betroffene Graft, woraufhin sich diese lokalen string signs besserten. Nur bei einem Patienten war die Radialarterie im Bereich der distalen Anastomose stenotisch. Diese Anastomose wurde sofort revidiert, danach war das Ergebnis ebenfalls zufriedenstellend. Auch die Ergebnisse dieser intraoperativen Angiographie unterstreichen die Wichtigkeit einer sorgfältigen präoperativen Untersuchung der Gefäße. Wäre sie nicht oder in geringerem Maße erfolgt und weniger geeignete Gefäße folglich nicht ausgeschlossen worden, wäre die Rate der Wandunregelmäßigkeiten oder sogar Stenosen vermutlich deutlich höher.

Bei einem Patienten wurde am ersten postoperativen Tag aufgrund ansteigender Herzenzyme eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, in der eine Stenose im Bereich des Radialisgrafts nachgewiesen wurde. In der pathologischen Untersuchung konnte keine höhergradige Atherosklerose nachgewiesen werden. Ursache für die ansteigenden Herzenzyme war also wohl ein lokaler Gefäßspasmus des Radialisgrafts. Leider lassen sich also auch durch sorgfältigste prä- und intraoperative Untersuchung solche Komplikationen nicht gänzlich vermeiden.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Auch bei älteren Patienten kann die Arteria radialis zur Myokardrevaskularisierung verwendet werden, da die Atheroskleroserate der Radialarterie bei einer großen Zahl der älteren Patienten weder makroskopisch noch mikroskopisch erhöht ist. Wichtig ist jedoch eine sorgfältig präoperative Untersuchung (Doppler, Allen-Test). Außerdem sollte intraoperativ das distale Ende des Gefäßes beurteilt werden.

Das Alter sollte kein automatisches Ausschlusskriterium für die Verwendung der Radialarterie als Bypassgraft sein, da auch in höherem Alter der Zustand der Arteria radialis noch zufriedenstellend sein kann.

Trotz ihrer Besonderheiten, vor allem der Neigung zu Spasmen, sollte auch älteren Patienten eine Revaskularisierung mit der Arteria radialis ermöglicht werden, da bei sorgfältiger präoperativer Untersuchung, vorsichtigem intraoperativen Umgang und postoperativer Versorgung mit Calcium-Kanal-Blockern die Vorteile dieses Gefäßes überwiegen.

Dass die Bypassoperation bei Verwendung der Arteria radialis auch bei älteren Patienten nicht erschwert ist, sowie Mortalität und Morbidität postoperativ nicht erhöht ist, wurde von Modine et al<sup>93</sup> bereits 2002 gezeigt.

Ob die Offenheit der Radialisgraft, vor allem nach längerer Zeit, bei diesen Patienten genauso gut ist wie bei jüngeren, muss allerdings erst noch untersucht werden. Die guten Ergebnisse der histopathologischen und morphometrischen Untersuchungen geben jedoch Anlass zur Hoffnung auf zufriedenstellende Langzeitergebnisse.

#### **4.6 Limitation der Studie**

Da es sich bei der Atherosklerose um eine segmentale Erkrankung handelt, kann die Untersuchung von distalen oder proximalen Abschnitten nur repräsentativ das Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen widerspiegeln.

Mit Hilfe der präoperativen Untersuchungen (Doppler, Allen-Test) sowie der intraoperativen Angiographie konnten jedoch schwerwiegende Stenosen ausgeschlossen werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Verwendung der Arteria radialis als koronares Bypassgraft bei jungen Patienten hat sich in den vergangenen Jahren gut etabliert. Die guten Ergebnisse in Bezug auf Gesamtüberleben und Überleben frei von kardialen Ereignissen bei Verwendung dieser Arterie sind jedoch zum Teil auf die Patientenauswahl zurückzuführen.

Bisher wurde angenommen, dass die Prävalenz von Atherosklerose und Intimahyperplasie in diesem Gefäß erhöht ist, weshalb es bei Patienten in höherem Alter nur mit großer Zurückhaltung verwendet wurde.

Von Ende April 2004 bis Anfang Februar 2005 wurden im Deutschen Herzzentrum München 31 über 65-jährige Patienten unter Verwendung der Arteria radialis als koronares Bypassgraft operiert.

Bei allen Patienten wurde vor der Operation routinemäßig ein modifizierter Allen-Test sowie eine Doppleruntersuchung der Arteria radialis durchgeführt. Nur Gefäße, die sich in dieser Untersuchung sowie bei der intraoperativen Beurteilung des proximalen Endes als geeignet erwiesen, wurden entnommen.

Intraoperativ wurde ein jeweils fünf Millimeter breiter Ring des proximalen und distalen Endes der Arteria radialis für die spätere histologische und morphometrische Analyse entnommen. Das Radialisgraft wurde immer für das zweite Zielgefäß verwendet.

Nach Anlage des Bypasses wurde bei allen Patienten eine intraoperative Flussmessung zur Beurteilung des mittleren Blutflusses sowie des Widerstandsindex durchgeführt. Es ergaben sich hervorragende Flüsse und geringe Widerstände (nach Revision einer Anastomose).

Im Anschluss an die Flussmessung wurde bei allen Patienten eine intraoperative Angiographie mit Darstellung des Radialisbypass durchgeführt. In der intraoperativen Angiographie waren 83,34% der Grafts offen, in 12,9% der Grafts waren Wandunregelmäßigkeiten ohne Stenose nachweisbar. Nach Gabe von Isosorbitdinitrat direkt in die betroffenen Grafts besserten sich auch diese lokalen string signs.

Bei einem Patienten wurde sowohl ein unzureichender Fluss über den Radialisbypass als auch angiographisch eine Einengung im Bereich der distalen Anastomose festgestellt. Nach Revision der Anastomose zeigte sich ein zufriedenstellendes Ergebnis.

Im Rahmen der morphometrischen und histopathologischen Untersuchung ergaben sich in der Mehrheit der Fälle atherosklerotische Veränderungen ohne stark veränderte Intimadicke-Index (ITI), Atherosklerose (IMR) oder Prozentsatz der Lumeneinengung (%LN). Die im Vergleich zu anderen Studien geringere Rate an atherosklerotischen Veränderungen ist möglicherweise durch die Patientenauswahl bedingt. In der vorliegenden Studie wurden nur Gefäße entnommen, die sich im Rahmen der präoperativen Untersuchungen und der intraoperativen Beurteilung als geeignet erwiesen.

Ein Zusammenhang zwischen klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose, wie z.B. Alter, Diabetes mellitus, usw. und Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen ergab sich nicht, möglicherweise durch die geringe Patientenzahl und sorgfältige präoperative Abklärung bedingt.

Somit kann die Arteria radialis auch bei älteren Patienten zur koronaren Revaskularisierung verwendet werden, da die Atheroskleroserate bei einer großen Zahl der älteren Patienten weder makroskopisch noch mikroskopisch erhöht ist. Voraussetzung dafür ist jedoch eine gründliche präoperative Untersuchung und intraoperative Beurteilung des distalen Endes des Gefäßes. Das Alter alleine sollte kein Grund sein, Patienten dieses vorteilhafte Graft vorzuenthalten, jedoch müssen seine Besonderheiten, vor allem die Neigung zu Spasmen berücksichtigt werden.

Ob die Offenheitsraten bei älteren Patienten genauso gut sind wie bei Jüngeren muss allerdings erst noch geklärt werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass index
CCS	Canadian Cardiac Society
CRP	C-reaktives Protein
DLI	Durchmesser innerhalb der Media
EF	Ejektionsfraktion
HDL	high density lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IA	Intimafläche
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICU	intensive care unit=Intensivstation
IEL area	Fläche innerhalb der Lamina elastica interna
IELC	Umfang der Lamina elastica interna
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 $\beta$
IMA	internal mammary artery=A. mammaria interna
IMR	Intima-Media-Verhältnis
ISDN	Isosorbiddinitrat
ITI	Intimadickeindex
KHK	koronare Herzerkrankung
LAD	left anterior descending coronary artery=Ramus interventricularis anterior
LCX	left circumflex coronary artery=Ramus circumflexus
LDL	low density lipoprotein
LIMA	left internal mammary artery=linke A. mammaria interna
MA	Mediafläche
MBF	mittlerer Blutfluss

MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MI	Myokardinfarkt
nfkB	nuklear factor-kappa B
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAVK	periphere arterielle Gefäßerkrankung
PI	Resistance index
PI	Widerstandsindex
RA	radial artery=A. radialis
RCA	right coronary artery=A. coronaria dextra
RIMA	right internal mammary artery=rechte A. mammaria interna
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
tPA	tissue plasminogen activator
UPC	units packed cells=Erythrozytenkonzentrat
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
%LN	Prozentsatz der Lumeneinengung



## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer Arterie <sup>59</sup> .....	5
Abbildung 2: Arteria mammaria interna mit leicht verdickter Intima; zahlreiche elastische Lamellen innerhalb der Media (Van Gieson) <sup>107</sup> .....	7
Abbildung 3: Arteria radialis mit charakteristischer Lamina elastica interna (Van Gieson) <sup>107</sup> .....	8
Abbildung 4: Adhäsion der Leukozyten am Endothel und Durchwanderung des Endothels <sup>105</sup> .....	10
Abbildung 5: Bildung von Schaumzellen, Migration glatter Muskelzellen, Plättchenadhäsion und –aggregation, Adhäsion und Eindringen von Leukozyten <sup>105</sup> .....	11
Abbildung 6: Bildung einer fortgeschrittenen komplizierten atherosklerotischen Läsion <sup>105</sup> .....	12
Abbildung 7: Instabile fibröse Plaque <sup>105</sup> .....	13
Abbildung 8: Topographie der Koronararterien und –venen <sup>113</sup> .....	24
Abbildung 9: Histologischer Schnitt einer Radialarterie mit Darstellung der zur Identifizierung des Ausmaßes an Intimahyperplasie und Atherosklerose verwendeten Parameter .....	42
Abbildung 10: Intraoperative Angiographie zweier Radialarterien mit Wandunregelmäßigkeiten vor und nach der Gabe von ISDN.....	47
Abbildung 11: Aufgrund ansteigender Herzenzyme entnommene Radialarterie, in der keine höhergradige Atherosklerose nachgewiesen wurde .....	48
Abbildung 12: Zwei repräsentative Ergebnisse der intraoperativen Angiographie, Flussmessung und der histologischen Untersuchung. Trotz Unterschieden im Ausmaß der Intimahyperplasie ergab die klinische Untersuchung des Grafts mit Angiographie und Flussmessung exzellente Ergebnisse bei beiden Patienten (A und B).....	49
Abbildung 13: Histologische Schnitte der distalen Arteria radialis vier verschiedener Patienten: normale Radialarterie (A), geringe segmentale Atherosklerose (B und C), konzentrische Intimahyperplasie (D); Keine der Radialarterien weist schwere atherosklerotische Veränderungen auf.....	50
Abbildung 14: Der Intimadicke-Index korreliert mit IMR und %LN (A, B), ebenso zeigt sich eine Korrelation von %LN mit Intima- und Mediafläche (C, D) .....	51

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Offenheit der A. radialis bis ein halbes Jahr postoperativ .....	34
Tabelle 2: Offenheit der A. radialis ein halbes bis 3 Jahre postoperativ .....	35
Tabelle 3: Offenheit der A. radialis 3 bis 6 Jahre postoperativ.....	36
Tabelle 4: Patientendemographie und intraoperative Daten.....	45
Tabelle 5: Postoperative Daten .....	46
Tabelle 6: Ergebnisse der intraoperativen Angiographie der Radialarterien.....	46
Tabelle 7: Hinweiswerte für das Ausmaß von Intimahyperplasie und Atherosklerose .....	51

## 9 Literaturverzeichnis

- 1 Acar, C., Jebara, V. A., Portoghese, M., Beyssen, B., Pagny, J. Y., Grare, P., Chachques, J. C., Fabiani, J.-N., Deloche, A., Guermontprez, J. L., Carpentier, A. F.  
**Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting**  
Ann. Thorac. Surg., 54 (1992), 652-660
- 2 Acar, C., Jebara, V. A., Portoghese, M., Fontaliran, F., Dervanian, P., Chachques, J. C., Meininer, V., Carpentier, A.  
**Comparative anatomy and histology of the radial artery and the internal thoracic artery: Implication for coronary artery bypass**  
Surg. Radiol. Anat., 13 (1991), 283-288
- 3 Acar, C., Ramsheyyi, A., Pagny, J.-Y., Jebara, V., Barrier, P., Fabiani, J.-N., Deloche, A., Guermontprez, J.-L., Carpentier, A.  
**The radial artery for coronary artery bypass grafting: Clinical and angiographic results at five years**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 116 (1998), 981-989
- 4 Al-Bustami, M. H., Amrani, M., Chester, A. H., Ilsley, C. J., Yacoub, M. H.  
**In vivo early and mid-term flow-mediated endothelial function of the radial artery used as a coronary bypass graft**  
J. Am. Coll. Cardiol., 39 (2002), 573-577
- 5 Amano, A., Hirotsu, H., Takahashi, A., Nagano, N.  
**Coronary artery bypass grafting using the radial artery: Midterm results in a Japanese institute**  
Ann. Thorac. Surg., 72 (2001), 120-125
- 6 Amento, E. P., Ehsani, N., Palmer, H., Libby, P.  
**Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells**  
Arterioscler. Thromb., 11 (1991), 1223-1230
- 7 Bailey, C. P., Truex, R. C., Angulo, A. W., Geckeler, G. D., Likoff, W., Antonius, N., Neptune, W. B.  
**The anatomic (histologic) basic and efficient clinical surgical technique for the restoration of the coronary circulation**  
J. Thorac. Surg., 25 (1953), 143-172
- 8 Barner, H. B., Kaiser, G. C., Jellinek, M., Hahn, J. W., Amako, H., Ohtsubo, M., Willman, V. L.  
**Aorto-coronary vein graft and internal mammary-coronary anastomosis**  
Arch. Surg., 105 (1972), 908-911
- 9 Barner, H. B.  
**Remodeling of arterial conduits in coronary grafting**  
Ann. Thorac. Surg., 73 (2002), 1341-1345
- 10 Batayias, G. E., Barboriak, J. J., Kornis, M. E., Pintar, K.  
**The spectrum of pathologic changes in aortocoronary saphenous vein grafts**  
Circulation, 56 (1977), II-18-II-22

- 11 Bhan, A., Gupta, V., Choudhary, S. K., Sharma, R., Singh, B., Aggarwal, R., Bhargava, B., Sharma, A. V., Venugopal, P.  
**Radial artery in CABG: Could the early results be comparable to internal mammary graft?**  
Ann. Thorac. Surg., 67 (1999), 1631-1636
- 12 Bogaty, P., Hackett, D., Davies, G., Maseri, A.  
**Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina [comment]**  
Circulation, 90 (1994), 5-11
- 13 Bonetti, P. O., Lerman, L. O., Lerman, A.  
**Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk**  
Arterioscler. Throm. Vasc. Biol., 23 (2003), 168-175
- 14 Borst, H., Mohr, F.  
**History of coronary artery surgery - A brief review**  
Thorac. Cardiovasc. Surg., 49 (2001), 195-198
- 15 Brodman, R. F., Frame, R., Camacho, M., Hu, E., Chen, A., Hollinger, I.  
**Routine use of unilateral and bilateral radial arteries for coronary artery bypass graft surgery**  
J. Am. Coll. Cardiol., 28 (1996), 959-963
- 16 Bulkley, B. H., Hutchins, G. M.  
**Accelerated "atherosclerosis". A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts**  
Circulation, 55 (1977), 163-169
- 17 Burns, D. M.  
**Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease**  
Prog. Cardiovasc. Dis., 46 (2003), 11-29
- 18 Buxton, B. F., Raman, J. S., Ruengsakulrach, P., Gordon, I., Rosalion, A., Bellomo, R., Horrigan, M., Hare, D. L.  
**Radial artery patency and clinical outcomes: Five-year interim results of a randomized trial**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 125 (2003), 1363-1371
- 19 Buxton, B. F., Ruengsakulrach, P., Fuller, J., Rosalion, A., Reid, C. M., Tatoulis, J.  
**The right internal thoracic artery graft-benefits of grafting the left coronary system and native vessels with a high grade stenosis**  
Eur. J. Cardiothorac. Surg., 18 (2000), 255-261
- 20 Cable, D. G., Caccitolo, J. A., Pfeifer, E. A., Daly, R. C., Dearani, J. A., Mullany, C. J., O'Brien, T., Orszulak, T. A., Schaff, H. V.  
**Endothelial regulation of vascular contraction in radial and internal mammary arteries**  
Ann. Thorac. Surg., 67 (1999), 1083-1090
- 21 Calafiore, A. M., Di Giammarco, G., Teodori, G., D'Annunzio, E., Vitolla, G., Fino, C., Maddestra, N.  
**Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: improved midterm angiographic results**  
Ann. Thorac. Surg., 60 (1995), 517-524

- 22 Calafiore, A. M., Di Mauro, M., D'Alessandro, S., Teodori, G., Vitolla, G., Contini, M., Iacò, A. L., Spira, G.  
**Revascularization of the lateral wall: Long-term angiographic and clinical results of radial artery versus right internal thoracic artery grafting**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 123 (2002), 225-231
- 23 Cameron, A., Davis, K. B., Green, G., Schaff, H. V.  
**Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts - effects on survival over a 15-year period**  
N. Engl. J. Med., 334 (1996), 216-219
- 24 Cameron, J., Trivedi, S., Stafford, G., Bett, J. H. N.  
**Five-year angiographic patency of radial artery bypass grafts**  
Circulation, 110 [suppl II] (2004), II23-II26
- 25 Caputo, M., Reeves, B., Marchetto, G., Mahesh, B., Lim, K., Angelini, G. D.  
**Radial versus right internal thoracic artery as a second arterial conduit for coronary surgery: Early and midterm outcomes**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 126 (2003), 39-47
- 26 Carpentier, A., Discussion of Geha, A. S., Krone, R. J., McCormick, J. R., Baue, A. E.  
**Selection of coronary bypass: Anatomic, physiological, and angiographic considerations of vein and mammary artery grafts**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 70 (1975), 414-431
- 27 Carpentier, A., Guermonprez, J. L., Deloche, A., Frechette, C., DuBost, C.  
**The aorta-to-coronary radial artery bypass graft: Technique avoiding pathological changes in grafts**  
Ann. Thorac. Surg., 16 (1973), 111-121
- 28 Chardigny, C., Jebara, V. A., Acar, C., Descombes, J.-J., Verbeuren T. J., Capentier, A., Fabiani, J.-N.  
**Vasoreactivity of the radial artery: Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery**  
Circulation, 88 [suppl II] (1993), II-115 - II-127
- 29 Chen, A. H., Nakao, T., Brodman, R. F., Greenberg, M. Charney, R., Menequs, M., Johnson, M., Grose, R., Frame, R., Hu, E. C., Choi, H. K., Safyer, S.  
**Early postoperative angiographic assessment of radial artery grafts used for coronary artery bypass grafting**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 111 (1996), 1208-1212
- 30 Chester, A. H., Marchbank, A. J., Borland, J. A. A., Yacoub, M. H., Taggart, D. P.  
**Comparison of the morphologic and vascular reactivity of the proximal and distal radial artery**  
Ann. Thorac. Surg., 66 (1998), 1972-1977
- 31 Chiu, C.-J.  
**Why do radial artery grafts for aortocoronary bypass fail? A reappraisal**  
Ann. Thorac. Surg., 22 (1976), 520-523
- 32 Chowdhury, U. K., Airan, B., Mishra, P. K., Kothari, S. S., Subramaniam, G. K., Ray, R., Singh, R., Venugopal, P.  
**Histopathology and morphometry of radial artery conduits: basic study and clinical application**  
Ann. Thorac. Surg., 78 (2004), 1614-1622

- 33 Curtis, J. J., Stoney, W. S., Alford., W. C. jr, Burrus, G. R., Thomas, C. S.  
**Intimal hyperplasia - A cause of radial artery aortocoronary bypass graft failure**  
Ann. Thorac. Surg., 20 (1975), 628-635
- 34 Desai, N. D., Cohen, E. A., Naylor, C. D., Fremes, S. E.  
**A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts**  
N. Engl. J. Med. , 351 (2004), 2302-2309
- 35 Dietl, C. A., Benoit, C. H.  
**Radial artery graft for coronary revascularization: technical considerations**  
Ann. Thorac. Surg., 60 (1995), 102-110
- 36 Favalaro, R. G., Effler, D. B., Groves, L. K., Sheldon, W. C., Sones, F. M.  
**Direct myocardial revascularization by saphenous vein graft: Present operative technique and indications**  
Ann. Thorac. Surg., 10 (1970), 97-111
- 37 Favalaro, R. G.  
**Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion**  
Ann. Thorac. Surg., 5 (1968), 334-339
- 38 Favalaro, R. G.  
**Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 58 (1969) , 178-185
- 39 Fazel, S., Mallidi, H. R., Pelletier, M. P., Sever, J. Y., Christakis, G. D., Goldman, B. S., Fremes, S. E.  
**Radial artery use is safe in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction**  
Ann. Thorac. Surg., 75 (2003), 1414-1421
- 40 Fiore, A. C., Naunheim, K. S., Dean, P., Kaiser, G. C., Pennington, G., Willman, V. L., McBride, L. R., Barner H. B.  
**Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts**  
Ann. Thorac. Surg., 49 (1990), 202-209
- 41 Fisk, R. L., Brooks, C. H., Callaghan, J. C., Dvorkin, J.  
**Experience with the radial artery graft for coronary artery bypass**  
Ann. Thorac. Surg., 21 (1976), 513-518
- 42 Garrett, H. E., Dennis, E. W., DeBakey, M. E.  
**Aortocoronary bypass with saphenous vein: seven year follow up**  
JAMA, 223 (1973), 792-794
- 43 Gaudino, M., Glieca, F., Trani, C., Lupi, A., Mazzari, M. A., Schiavoni, G., Possati, G.  
**Midterm endothelial function and remodeling of radial artery grafts anastomosed to the aorta**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 120 (2000), 298-301
- 44 Gaudino, M., Tondi, P., Serricchio, M., Spatuzza, P., Santoliquido, A., Flora, R., Girola, F., Nasso, G., Pola, P., Possati, G.  
**Atherosclerotic involvement of the radial artery in patients with coronary artery disease and its relation with midterm radial artery graft patency and endothelial function**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 126 (2003), 1968-1971

- 45 Geha, A. S., Krone, R. J., McCormick, J. R., Baue, A. E.  
**Selection of coronary bypass - Anatomic, physiological, and angiographic considerations of vein and mammary artery grafts**  
 J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 70 (1975), 414-431
- 46 Goetz, R. H., Rohman, M., Haller, J. D., Dee, R., Rosenak, S. S.  
**Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum ring**  
 J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 41 (1961), 378-386
- 47 Golino, P., Piscione, F., Willerson, J.T., Cappelli-Bigazzi, M., Focaccio, A., Villari, B., Indolfi, C., Russolillo, E., Condorelli, M., Chiariello, M.  
**Divergent effects of serotonin on coronary atherosclerosis and control patients**  
 N. Engl. J. Med., 324 (1991), 641-648
- 48 Green, G. E., Stertzler, S. H., Reppert, E. H.  
**Coronary arterial bypass grafts**  
 Ann. Thorac. Surg., 5 (1968), 443-450
- 49 Greene, M. A., Malias, M. A.  
**Arm complications after radial artery procurement for coronary bypass operation**  
 Ann. Thorac. Surg., 72 (2001), 126-128
- 50 Hagiwara, H., Ito, T., Kamiya, H., Akita, T., Usui, A., Ueda, Y.  
**Mid-term structural change in the radial artery grafts after coronary artery bypass grafting**  
 Ann. Thorac. Surg., 77 (2004), 805-811
- 51 Hashimoto, H., Isshiki, T., Ikari, Y., Hara, K., Saeki, F., Tamura, T., Yamaguchi, T., Suma, H.  
**Effects of competitive blood flow on arterial graft patency and diameter**  
 J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 111 (1996), 399-407
- 52 He, G. W.  
**Verapamil plus nitroglycerin solution maximally preserves endothelial function of the radial artery: Comparison with papaverine solution**  
 J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 115 (1998), 1321-1327
- 53 He, G. W., Yang, C. Q.  
**Use of verapamil and nitroglycerin solution in preparation of radial artery for coronary grafting**  
 Ann. Thorac. Surg., 61 (1996), 610-614
- 54 He, G. W., Yang, C. Q.  
**Characteristics of adrenoceptors in the human radial artery: Clinical implications**  
 J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 115 (1998), 1136-1141
- 55 He, G.-W., Yang, C.-Q.  
**Comparison among arterial grafts and coronary artery - An attempt at functional classification**  
 J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 109 (1995), 707-715
- 56 He, G.-W., Yang, C.-Q.  
**Radial artery has higher receptor-mediated contractility but similar endothelial function compared with mammary artery**  
 Ann. Thorac. Surg., 63 (1997), 1346-1352
- 57 Herold, G.  
 Koronare Herzerkrankung  
**In: „Innere Medizin 2005 – Eine vorlesungsorientierte Darstellung“**  
 Herold, Köln, 2005, 198-208

- 58 Herrmann, J., Lerman, L. O., Rodriguez-Porcel, M., Holmes, D. R. Jr., Richardson, D. M., Ritman, E. L., Lerman, A.  
**Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia**  
Cardiovasc. Res., 51 (2001), 762-766
- 59 [http://teaching.path.cam.ac.uk/partIB\\_pract/NHP1/](http://teaching.path.cam.ac.uk/partIB_pract/NHP1/)  
14.01.2007
- 60 [http://www.inegy.ch/secure/evolution\\_treatment/evolution\\_treatment.html](http://www.inegy.ch/secure/evolution_treatment/evolution_treatment.html)  
4.2.2007
- 61 Huddleston, C. B., Stoney, W. S., Alford, W. C., Burrus, G. R., Glassford, D. M., Lea, J. W.  
**Internal mammary artery grafts: technical factors influencing patency**  
Ann. Thorac. Surg., 42 (1986), 543-549
- 62 Iacò, A. L., Teodori, G., Di Giammarco, G., Di Mauro, M., Storto, L., Mazzei, V., Vitolla, G., Mostafa, B., Calafiore, A. M.  
**Radial artery for myocardial revascularization: Long-term clinical and angiographic results**  
Ann. Thorac. Surg., 72 (2001), 464-469
- 63 Ikeda, M., Ohashi, H., Tsutsumi, Y., Hige, K., Kawai, T., Ohnaka, M.  
**Angiographic evaluation of the luminal changes in the radial artery graft in coronary artery bypass surgery: a concern over the long-term patency**  
Eur. J. Cardiothorac. Surg., 21 (2002), 800-803
- 64 Jonnesco, T.  
**Angine de poitrine guerie par la resection du sympathique cervicothoracique**  
Bull. Acad. Med. Paris, 84 (1920), 93-102
- 65 Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelley, R. O., Gratzl, M. (Hrsg.)  
Kreislaufsystem  
**In: "Histologie"**  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002, 5. Auflage, 164-187
- 66 Kaufer, E., Factor, S. M., Frame, R., Brodman, R. F.  
**Pathology of the radial and internal thoracic arteries used as coronary artery bypass grafts**  
Ann. Thorac. Surg., 63 (1997), 1118-1122
- 67 Kay, H., Korn, M., Flemma, R., Tector, A., Lepley, D. J.  
**Atherosclerosis of the internal mammary artery**  
Ann. Thorac. Surg., 21 (1976), 504-507
- 68 Kinlay, S., Behrendt, D., Wainstein, M., Beltrame, J., Fang, J. C., Creager, M. A., Selwyn, A. P., Ganz, P.  
**Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries**  
Circulation, 104 (2001), 1114-1118
- 69 Kolesov, V. I.  
**Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 54 (1967), 536-543



- 70 Kolodgie, F. D., Gold, H. K., Burke, A. P., Fowler, D. R., Kruth, H. S., Weber, D. K., Farb, A., Guerrero, L. J., Hayase, M., Kutys, R., Narula, J., Finn, A. V., Vermani, R.  
**Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma**  
N. Engl. J. Med., 349 (2003), 2316-2325
- 71 Kouchoukos, N. T., Wareing, T. H., Murphy, S. F., Pelate, C., Marshall, W. G. Jr  
**Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting**  
Ann. Thorac. Surg., 49 (1990), 210-219
- 72 Kratz, A., Sluss, P. M., Januzzi, J. L. Jr., Lawandrowski, K. B., Stelter, F. Schottdorf, B.  
Anhang: Klinisch relevante Laborparameter  
**In: "Harrisons Innere Medizin"**  
Dietel, M.(Hrsg.), Suttorp, N.(Hrsg.), Zeitz, M.(Hrsg.), Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L  
ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005, 16. Auflage, 2803-2814
- 73 Lerman, A., Zeiher, A. M.  
**Endothelial function: Cardiac events**  
Circulation, 111 (2005), 363-368
- 74 Libby, P.  
**Inflammation and cardiovascular disease mechanisms**  
Am. J. Clin. Nutr., 83 (suppl) (2006), 456S-460S
- 75 Libby, P., Gröchening, E.  
Kapitel 225 Prävention und Behandlung der Atherosklerose  
**In: "Harrisons Innere Medizin"**  
Dietel, M.(Hrsg.), Suttorp, N.(Hrsg.), Zeitz, M.(Hrsg.), Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L  
ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005, 16. Auflage, 1533-1536
- 76 Libby, P., Gröchening, E.  
Kapitel 224 Pathogenese der Atherosklerose  
**In: "Harrisons Innere Medizin"**  
Dietel, M.(Hrsg.), Suttorp, N.(Hrsg.), Zeitz, M.(Hrsg.), Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L  
ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005, 16. Auflage, 1528-1532
- 77 Lippert, H.  
**Lehrbuch Anatomie**  
Urban und Fischer Verlag München Jena 2000, 5. Auflage, 216-217
- 78 Liu, J. J., Chen, J. R., Buxton, B. F.  
**Unique response of human arteries to endothelin B receptor agonist and antagonist**  
Clin. Sci., 90 (1996), 91-96
- 79 Longmire, W. P., Cannon, J. A., Kattus, A. A.  
**Direct vision coronary endarterectomy for angina pectoris**  
N. Engl. J. Med., 259 (1958), 993-999
- 80 Loop, F. D., Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., Stewart, R. W., Goormastic, M., Williams, G. W., Golding, L. A., Gill, C. C., Taylor, P. C., Sheldon, W. C.  
**Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events**  
N. Engl. J. Med., 314 (1986), 1-6
- 81 Luscher, T. F., Diederich, D., Siebenmann, R., Lehmann, K., Stulz, P., von Segesser, L., Yang, Z. H., Turina, M., Gradel, E., Weber, E.  
**Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts**  
N. Engl. J. Med., 319 (1988), 462-467

- 82 Lytle, B. W.  
**Radial versus right internal thoracic artery as a second arterial conduit for coronary surgery: Early and midterm outcomes**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 126 (2003), 5-6
- 83 Lytle, B. W., Blackstone, E. H., Loop, F. D., Houghtaling, P. L., Arnold, J. H., Akhrass, R., McCarthy, P. M., Cosgrove, D. M.  
**Two internal thoracic artery grafts are better than one**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 117 (1999), 855-872
- 84 Lytle, B. W., Loop, F. D., Cosgrove, D. M., Ratlif, N. B., Easley, K., Taylor, P. C.  
**Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 89 (1985), 248-258
- 85 Mach, F., Schobeck, U., Bonnefoy, J. Y., Libby, P.  
**Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor**  
Circulation, 96 (1997), 396-399
- 86 Mach, F., Sauty, A., Iarossi, A. S., Sukhova, G. K., Neote, K., Libby, P., Luster, A. D.  
**Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells**  
J. Clin. Invest., 104 (1999), 1041-1050
- 87 Manabe, S., Sunamori, M.  
**Radial artery graft for coronary artery bypass surgery: Biological characteristics and clinical outcome**  
J. Card. Surg., 21 (2006), 102-114
- 88 Manasse, E., Sperti, G., Suma, H., Canosa, C., Kol, A., Martinelli, L., Schiavello, R., Crea, F., Maseri, A., Possati, G. F.  
**Use of the radial artery for myocardial revascularization**  
Ann. Thorac. Surg., 62 (1996), 1076-1083
- 89 Maniar, H. S., Sundt, T. M., Barner, H. B., Prasad, S. M., Peterson, L., Absi, T., Moustakidis, P.  
**Effect of target stenosis and location on radial artery graft patency**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 123 (2002), 45-52
- 90 Manninen, H. I., Jaakkola, P., Suhonen, M., Rehnberg, S., Vuorenniemi, R., Matsi, P. J.  
**Angiographic predictors of graft patency and disease progression after coronary artery bypass grafting with arterial and venous grafts**  
Ann. Thorac. Surg., 66 (1998), 1289-1294
- 91 Massa, G., Johansson, S., Kimblad, P.-O., Sjöberg, T., Steen, S.  
**Might free arterial grafts fail due to spasm?**  
Ann. Thorac. Surg., 51 (1991), 94-101
- 92 Mehta, J., Hamby, R. I., Aintablian, A., Hoffman, I., Hartstein, M. L., Wisoff, B. G., Smedresman, P.  
**Preoperative coronary angiographic prediction of bypass flow and short-term patency**  
Cathet. Cardiovasc. Diagn., 1 (1975), 381-388

- 93 Modine T. Al-Ruzzeh, S., Mazrani, W., Azeem, F., Bustami, M., Ilesley, C., Amrani, M.  
**Use of radial artery graft reduces the morbidity of coronary artery bypass graft surgery in patients aged 65 years and older**  
Ann. Thorac. Surg., 74 (2002), 1144-1147
- 94 Mong, K., Duggan, J. A., Tabrizchi, R.  
**Comparative study of functional responses and morphometric state of distal radial arteries in male and female**  
Ann. Thorac. Surg., 74 (2002), 2126-2131
- 95 Moran, S. V., Baeza, R., Guarda, E., Zalaquett, R., Irrarrazaval, M. J., Marchant, E., Deck, C.  
**Predictors of radial artery patency for coronary bypass operations**  
Ann. Thorac. Surg., 72 (2001), 1552-1556
- 96 Motwani, J. G., Topol, E. J.  
**Aortocoronary saphenous vein graft disease: Pathogenesis, predisposition and prevention**  
Circulation, 97(1998), 916-931
- 97 Moulton, K. S., Vakili, K., Zurakowski, D., Soliman, M., Butterfield, C., Sylvain, E., Lo, K. M., Gillies S., Javaherian, K., Folkman, J.  
**Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis**  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100 (2003), 4736-4741
- 98 Mueller, R. L., Rosengart, T. K., Isom, O. W.  
**The history of surgery for ischemic heart disease**  
Ann. Thorac. Surg., 63 (1997), 869-878
- 99 Muneretto, C., Bisleri, G., Negri, A., Manfredi, J., Carone, E, Morgan, J. A., Metra, M., Dei Cas, L.  
**Left internal thoracic artery - radial artery composite grafts as the technique of choice for myocardial revascularization in elderly patients: A prospective randomized evaluation**  
J. Thorac. Cardiovasc.Surg., 127 (2004), 179-184
- 100 Pagni, S., Storey, J., Ballen, J., Montgomery, W., Qaqish, N. K., Etoch, S., Spence, P. A.  
**Factors affecting internal mammary artery graft survival: how is competitive flow from a patent native coronary vessel a risk factor?**  
J. Surg. Res., 71 (1997), 172-178
- 101 Parolari, A., Rubini, P., Alamanni, F., Cannata, A., Xin, W., Gherli, T., Polvani, G., Toscano, T., Zanobini, M., Biglioli, P.  
**The radial artery: Which place in coronary operation?**  
Ann. Thorac. Surg., 69 (2000), 1288-1294
- 102 Paz, M. A., Lupon, J., Bosch, X., Pomar, J. L., Sanz, G., GESIC study group  
**Predictors of early saphenous vein aortocoronary bypass graft occlusion**  
Ann. Thorac. Surg., 56 (1993), 1101-1106
- 103 Possati, G., Gaudino, M., Alessandrini, F., Luciani, N., Glieca, F., Trani, C., Cellini, C., Canosa, C., Di Sciascio, G.  
**Midterm clinical and angiographic results of radial artery grafts used for myocardial revascularization**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 116 (1998), 1015-1021

- 104 Possati, G., Gaudino, M., Prati, F., Alessandrini, F., Trani, C., Glieca, F., Mazzari, M. A., Luciani, N., Schiavoni, G.  
**Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization**  
Circulation, 108 (2003), 1350-1354
- 105 Ross, R.  
**Atherosclerosis - an inflammatory disease**  
N. Engl. J. Med., 340 (1999), 115-126
- 106 Rossiter, S. J., Brody, W. R., Kosek, J. C., Lipton, M. J., Angell, W. W.  
**Internal mammary artery versus autogenous vein for coronary artery bypass graft**  
Circulation, 50 (1974), 1236-1243
- 107 Ruengsakulrach, P., Sinclair, R., Komeda, M., Raman, J., Gordon, I., Buxton, B.  
**Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis**  
Circulation, 100 [suppl II] (1999), II-139-II-144
- 108 Sabik III, J. F., Lytle, B. W., Blackstone, E. H., Khan, M., Houghtaling, P. L., Cosgrove, D. M.  
**Does competitive flow reduce internal thoracic artery graft patency?**  
Ann. Thorac. Surg., 76 (2003), 1490-1497
- 109 Selwyn, A. P., Braunwald, E., Schmailzl, K. J. G.  
Kapitel 226 Ischämische Herzkrankheit  
**In: "Harrisons Innere Medizin"**  
Dietel, M.(Hrsg.), Suttrop, N.(Hrsg.), Zeitz, M.(Hrsg.), Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L  
ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005, 16. Auflage, 1537-1547
- 110 Senning, A.  
**Strip-graft technique**  
Acta. Chir. Scan., 118 (1959), 81-85
- 111 Shah, P. J., Gordon, I., Fuller, J., Seevanayagam, S., Rosalion, A., Tatoulis, J., Raman, J. S., Buxton, B. F.  
**Factors affecting saphenous vein graft patency: Clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 126 (2003), 1972-1977
- 112 Sims, F. H.  
**A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis**  
Am. Heart. J., 105 (1983), 560-566
- 113 Sobotta, J.; Putz (Hrsg.), R., Pabst, R. (Hrsg.), Mitarbeit von Putz, R.  
**Atlas der Anatomie des Menschen; limitierte Jubiläumsausgabe: der komplette Atlas in einem Band**  
Urban und Fischer Verlag München Jena 2004, 21. Auflage, 485
- 114 Spray, T. L., Roberts, W. C.  
**Changes in saphenous veins used as aortocoronary bypass grafts**  
Am. Heart. J., 94 (1977), 500-516
- 115 Stary, H.  
**Compositon and classification of human atherosclerotic lesions**  
Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol., 421 (1992), 277-290

- 116 Tatoulis, J., Royse, A. G., Buxton, B. F., Fuller, J. A., Skillington, P. D., Goldblatt, J. C., Brown, R. P., Rowland, M. A.  
**The radial artery in coronary surgery: A 5-year experience - Clinical and angiographic results**  
Ann. Thorac. Surg., 73 (2002),143-148
- 117 U.S. Department of Health and Human Services  
**The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A report of the surgeon general**  
Atlanta, GA, U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office of the Surgeon General, Office of Smoking and Health, DHHS Publication No. (PHS) 84-50204, p 388, 1983
- 118 van Son, J. A. M., Smedts, F., Vincent, J. G., van Lier, H. J. J., Kubat, K.  
**Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 99 (1990), 703-707
- 119 Verma, S., Szmitko, P. E., Weisel, R. D., Bonneau, D., Latter, D., Errett, L., LeClerc, Y., Fremes, S. E.  
**Should radial arteries be used routinely for coronary artery bypass grafting?**  
Circulation, 110 (2004), e40-e46
- 120 Vineberg, A. M.  
**Surgery of coronary artery disease**  
Prog. Cardiovasc. Dis., 32 (1962), 663-693
- 121 Weinschelbaum, E. E., Gabe, E. D., Macchia, A., Smimmo, R., Suárez, L. D.  
**Total myocardial revascularization with arterial conduits: radial artery combined with internal thoracic arteries**  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 114 (1997), 911-916
- 122 Wendler, O., Hennen, B., Demertzis, S., Markwirth, T., Tscholl, D., Lausberg, H., Huang, Q., Dubener, L. F., Langer, F., Schafers, H. J.  
**Complete arterial revascularization in multivessel coronary artery disease with 2 conduits (skeletonized grafts and T grafts)**  
Circulation, 102 [suppl III] (2000), III79-III83
- 123 Yeung, A. C., Vekshtein, V. I., Krantz, D. S., Vita, J. A., Ryan, T. J. Jr., Ganz, P., Selwyn, A. P.  
**The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress**  
N. Engl. J. Med., 325 (1991), 1551-1556
- 124 Zacharias, A., Habib, R. H., Schwann, T. A., Riordan, C. J., Durham, S. J., Shah, A.  
**Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting**  
Circulation, 109 (2004), 1489-1496
- 125 Zeher, A. M., Goebel, H., Schachinger, V., Ihling, C.  
**Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of de culprit lesion in unstable angina**  
Circulation, 91 (1995), 941-947
- 126 Zeiher, A. M., Drexler, H., Wollschlaeger, H., Saubier, B., Just, H.  
**Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium**  
J. Am. Coll. Cardiol., 14 (1998), 1181-1190

## **Danksagung**

Danken möchte ich dem Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums München, Prof. Dr. med. R. Lange, für die Möglichkeit, in seiner Klinik meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen und die Bereitstellung aller erforderlichen Daten.

Prof. Dr. med. S. M. Wildhirt danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, die Betreuung und sein Engagement, die hier erzielten Ergebnisse zu veröffentlichen.

Die Arbeit ist meinen Eltern Hans und Ursula Drasky gewidmet, die mich in allen meinen Vorhaben stets unterstützt haben.

