

Aus der der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie des Krankenhauses der
Barmherzigen Brüder

Campus der Universitätsmedizin Mainz

Externes stenting zur Protektion von aortokoronaren Venenbypässen – eine randomisierte klinische Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alexandros Paraforos
aus Larisa, Griechenland

Trier, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	5
Die Koronare Herzerkrankung (KHK)	5
Historische Betrachtung.....	6
Therapie der KHK.....	8
Chirurgische Techniken.....	12
Degeneration von Venenbypässen	19
Endoskopische vs. Offene Venenentnahme.....	28
No-touch Entnahme.....	29
Protektion von Venenbypässen.	30
Erweiterte Thrombozytenaggregationshemmung	30
Verbesserung der intraoperativen Konservierung	31
Schutz vor Überdehnung	33
Beeinflussung der Venendegeneration mit Substanzen	33
Externes Stenting von Venenbypässen	35
Studiendesign und Fragestellung	38
Endpunkte.....	39
Einschlusskriterien.....	40
Ausschlusskriterien.....	40
Material und Methoden	42
Verfahren und Follow-up	42
Angiographie und IVUS.....	45
Statistische Analyse	48
Ergebnisse.....	50
Patienten, Verfahren und Nachsorge.....	50
Demographie	51
Operative Daten.....	52
CT-Angiographie	53
Angiographie und IVUS	54
MACCE	56
Diskussion	58
Limitationen	73
Schlussfolgerung.....	74
Literaturverzeichnis	75

Zusammenfassung.....	80
Abkürzungen	81
Danksagung	83

Einleitung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK)

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit einem Anteil von ca. 25% immer noch für die Mehrzahl der Todesursachen verantwortlich. Dabei spielt die koronare Herzerkrankung eine Hauptrolle [1]. Wenngleich in den letzten Jahren ein Absinken der Prävalenz und der Mortalität zu verzeichnen war, ist der Anteil am Ressourcenverbrauch im Gesundheitssektor und bezüglich der Gesundheitskosten sehr hoch [2, 3]. Zugrundeliegend sind atherosklerotische Degenerationsprozesse an den arteriellen Gefäßen, die neben dem Myokardinfarkt und einer konsekutiven Herzinsuffizienz auch Schlaganfälle und periphere Gefäßverschlüsse verursachen. Die Sterblichkeit an Myokardinfarkten ist regional sehr unterschiedlich. Sie reicht von 46 Sterbefällen bei Männern und 27 bei Frauen pro 100.000 Einwohnern in der asiatisch-pazifischen Region bis zu 434 bei Männern und 235 bei Frauen in Osteuropa [4]. Die bekannten Hauptrisikofaktoren wie Rauchen, hoher Blutdruck, hohes LDL-Cholesterin, Übergewicht, Diabetes mellitus und Bewegungsmangel entwickeln sich unterschiedlich. Trotz des Anstiegs in der Prävalenz der stark Übergewichtigen, sinkt, interessanterweise, der Anteil derer mit hohem LDL-Cholesterin [5-7]. Die Prävalenz des unkontrollierten Blutdrucks sank in den letzten 20 Jahren, während die des manifesten Diabetes mellitus dramatisch anstieg (1999: 7,7%; 2016: 13,4%). Der Anteil der Raucher sank in den Industrienationen, was einen bedeutenden Einfluss auf die Gesamtinzidenz der koronaren Sterblichkeit haben könnte, beträgt doch der Odds-ratio für das Versterben an koronarer Herzerkrankung für aktive Raucher altersabhängig bis zu 5,5 (4,2-6,8, 95% CI) [2]. Der Einfluss genetischer Faktoren bei der Entstehung der koronaren Herzerkrankung ist zweifelsohne vorhanden. Die quantitative Abschätzung alleiniger genetischer Mechanismen auf die Entstehung der KHK ist schwierig, da komplexe Interaktionen zwischen den klassischen Risikofaktoren und der genetischen Disposition bestehen. In einer groben Abschätzung kann man wohl davon ausgehen, dass bei der Entstehung der koronaren Herzerkrankung ca. 20% der genetischen Disposition und ca. 80% den Risikofaktoren, die sich aus dem Lebensstil ergeben, zurückzuführen sind.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Menschen mit einem geringen genetischen Risiko aber einem riskanten Lebensstil deutlich stärker von der Manifestation einer KHK bedroht sind als solche mit sehr ungünstigen genetischen Risiken aber einem stark risikovermeidenden Lebensstil [8]. Zudem hat sich die medikamentöse Versorgung mit Statinen, ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Thrombozytenaggregationshemmern deutlich verbessert. Zusammen mit den Entwicklungen der frühen Revaskularisierung bei Myokardinfarkt konnte so die Gesamtsterblichkeit an ischämischer Herzerkrankung in den Industrienationen in den letzten 30 Jahren um ca. ein Drittel gesenkt werden. Diese Verbesserung in den relativen Zahlen wird allerdings durch den demographischen Wandel in den Industriestaaten regional und durch die Zunahme der Bevölkerung global, konterkariert. Diese Problematik wird in der Kostenrechnung deutlich, die für die Behandlung von Herzerkrankungen anfällt. In den USA geht man von Gesamtkosten von 750 Mrd. USD aus, die im Jahr 2006 aufgelaufen sind. Davon entfallen auf die koronare Herzerkrankung allein ca. 126 Mrd. USD. Es wird erwartet, dass die Kosten zur Behandlung der KHK in den USA im Jahre 2035 die Grenze von 1 Billion USD überschreiten [9].

Historische Betrachtung

Die erste klinische Beschreibung des thorakalen Brustschmerzes datiert wohl aus dem Jahre 1550 vor Christi und wurde als Ebers Papyrus bekannt:

„Wenn wir einen Patienten untersuchen, der Schmerzen in den Armen, in der Brust und an der Seite hat (...), dann bedeutet das: der Tod ist nahe. Dann reiche man ihm anregende Heilmittel auf Kräuterbasis (...), man koche sie in Fett, in Bier, und gebe sie ihm zu trinken.“
[10]

Auch wenn die Entwicklung von Gefäßverkalkungen mit den bekannten Risikofaktoren und dem Lebensstil zusammenhängen und in den weit überwiegenden Fällen vermeidbar wäre, wurde bereits in diesen Zeiten nicht nur das klinische Bild der KHK beschrieben, sondern schon in ägyptischen Mumien aus dieser Zeit Koronarsklerose mittels CT nachgewiesen werden. In der Mumie des Pharaos Merneptah fand sich eine knochenartige Verkalkung in der Aorta descendens[10].

William Heberden gilt in Europa als der Erstbeschreiber der Angina pectoris im Jahre 1768 in einem Manuskript „Some account for a disorder oft the breast“ für das Royal College of Physicians. Er war auch der Namensschöpfer des Begriffs Angina pectoris. Zuvor war durch den Hallenser Arzt Friedrich Hoffmann (1660-1742) als Folge von atheromatösen Plaques in Koronararterien die Unterversorgung des Myokards beschrieben worden (*Medicina rationalis systematica* 1738 Vo.3 Kap.12, S. 274). Die zwingende Verbindung zwischen Myokardinfarkt und Verschluss der Koronararterien wurde von Ludwig Hektoen nach Tierversuchen am Hund durch Ligatur der Koronararterien hergestellt. Der kausale Zusammenhang zwischen Koronarverengung und Angina pectoris Symptomatik wurde erstmals von James B. Herrick beschrieben. Nachdem die Kausalitäten der Angina pectoris und des Myokardinfarktes verstanden waren, fehlte es in den folgenden Jahren an den technischen Möglichkeiten, therapeutische Handlungen abzuleiten.

Die erste Katheterisierung des kardiovaskulären Systems wurde bereits 1711 am Pferd durchgeführt. Weitere Versuche an Tieren aber auch am Menschen folgten, ohne dass eine systematische Weiterentwicklung der Technik möglich war, was sicher auch an den unbrauchbaren Materialien dieser Zeit lag. Im Jahre 1929 zeigte der junge Assistenzarzt Werner Forssmann mit Hilfe eines Blasenkatheters im Selbstversuch, dass eine komplikationslose Katheterisierung des Herzens über eine periphere Vene möglich war. Aber auch er blieb zunächst ungehört, bis ihm, für ihn völlig überraschend, im Jahre 1956 für diese Entdeckung der Nobelpreis für Medizin zugesprochen wurde. Die Katheterisierung großer Arterien und des linken Ventrikels hatte sich in der Folgezeit durchgesetzt, so dass Mason Sones 1958 mit einem Katheter zur Darstellung des linken Ventrikels unabsichtlich in die rechte Koronararterie geriet. Durch diese erste selektive Darstellung einer Koronararterie wurde die Tür zur Diagnostik der Koronarsklerose aufgestoßen und der Weg zur Therapie der koronaren Herzerkrankung eröffnet [11]. Charles T. Dotter eröffnete im Rahmen einer Nierenarterienangiographie (ebenfalls versehentlich) eine zuvor verschlossene Beinarterie. In der Folgezeit entwickelte er die Technik der Angioplastie mit Hilfe eines Teflon-Katheters weiter und begründete damit die interventionelle Angiologie. Andreas Grüntzig übertrug diese Technik schließlich auf die Koronararterien und führte am 16. September 1977 die erste Koronarangioplastie durch. Die Entwicklungen von Palmaz und Schatz läuteten 1987 mit der ersten

Stentimplantation die bis heute überaus erfolgreiche Ära der modernen interventionellen Kardiologie ein. Durch die Beschichtung der Stents mit antiproliferativen Substanzen, die erstmals seit 2002 in die klinische Praxis eingeführt wurden, konnte die Restenosierung der Stents durch die reaktive Intimahyperplasie, die ganz grob als Fremdkörperreaktion auf den Metallstent gedeutet werden kann, vermindert und dadurch ein längerfristiger Revaskularisierungserfolg erreicht werden [12].

Therapie der KHK

Bezüglich der Behandlung der stabilen koronaren Herzerkrankung ist durch die Publikation der ORBITA-Studie im Jahre 2018 [13] und der ISCHEMIA-Studie im Jahre 2019 neuer Diskussionsstoff entstanden. Die Studienergebnisse legen zumindest nahe, dass bei geringer Symptomatik und ohne Vorliegen einer Hauptstammstenose kein Vorteil einer revaskularisierenden Maßnahme besteht [14]. In die ISCHEMIA-Studie wurden insgesamt 5179 Patienten eingeschlossen, bei denen zuvor in Ruhe eine leichte Ischämie oder unter Belastung eine schwere Minderversorgung des Myokards dokumentiert werden konnte. Nach Randomisierung in eine invasive Diagnose- und Behandlungsgruppe oder eine konservative, wurden die Patienten entweder koronarangiographisch untersucht und dann mit Stent oder Bypass und dann mit optimaler medikamentöser Therapie versorgt oder konservativ ohne invasive Diagnostik und Therapie ausschließlich medikamentös. Nach 6 Monaten bestand mit 5,3% vs. 3,4% in der invasiven Gruppe eine höhere Rate an schweren kardialen oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACCE) als in der konservativen. Nach 60 Monaten war die Rate 16,4% vs. 18,2% und damit zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Vor allem das Auftreten von Myokardinfarkten war im 60-monatigen Studienverlauf mit 10,3% (invasiv) vs. 11,3% (konservativ) nahezu gleich häufig. Ohne die Studienergebnisse und die Methodenkritik im Einzelnen vertiefen zu wollen, stellt sich die Frage, ob angesichts von 360.000 Stents, die im Jahre 2019 in Deutschland implantiert wurden, nicht eine Übertherapie stattgefunden hat. Diese Ergebnisse passen sich letztlich sehr gut in die der vorhergehenden Studien (Courage, Bari-2D, MASS-2) ein, in denen auch nie eine

Prognoseverbesserung durch eine Stentimplantation bei stabiler KHK gezeigt werden konnte. Von entscheidender Bedeutung ist die konsequente Fortführung der medikamentösen Therapie mit Statinen, Beta-Blockern, Thrombozytenaggregationshemmern und ggf. ACE-Hemmern. Die Reduktion der Gesamtmortalität durch die Einnahme dieser Medikamente beträgt mit 11% ein vergleichbares Ausmaß wie das invasiver Therapie (10%) [15].

Bei hochsymptomatischer koronarer Herzerkrankung wird eine revaskularisierende Therapie angestrebt. Die gilt vor allem bei akuter Ischämie im Rahmen eines Myokardinfarktes mit und ohne ST-Hebungen und beim akuten Koronarsyndrom (ACS). Während die primäre Therapie des akuten ST-Hebungsinfarktes eine Domäne der interventionellen Kardiologie ist, sollten Patienten mit einem Infarkt ohne ST-Hebungen und solche mit ausschließlicher Schmerzsymptomatik entsprechend der koronaren Morphologie behandelt werden. Hier kommen sowohl die Implantation von Koronarstents wie die Bypassoperation in Frage. In den letzten Jahren hat sich herauskristallisiert, dass die Komplexität der Veränderungen im Koronarsystem entscheidend für die weitere Prognose der Patienten ist. Eine Fülle an vergleichenden Studien hat zeigen können, dass die Anlage von Bypässen Vorteile bezüglich Überleben, Entwicklung eines Myokardinfarktes und erneuter Revaskularisierung hat. Mit steigender Komplexität der Läsionen vergrößert sich im Zeitverlauf der Abstand zwischen den Therapiegruppen bezüglich dieser Endpunkte. In allen Vergleichsstudien der letzten Jahre (Syntax, Freedom, Noble, Excel) zwischen Bypassoperation (CABG) und Stentimplantation (PCI) konnten Vorteile bezüglich Letalität, Myokardinfarkt im Studienverlauf nachgewiesen werden [16]. Einen Quantensprung in Bezug auf die Aussagekraft wurde durch die Syntax-Studie erreicht, die als all-comers Studie alle in diesem Zeitraum in Frage kommenden Patienten jedes Studienzentrums dokumentierte und, falls eine Randomisierung aus medizinischen Gründen nicht möglich war, auch solche Patienten in einem Register erfasste, die nicht in die randomisierte Studie eingeschlossen werden konnten. Somit konnten nahezu real-world-Bedingungen nachgebildet werden, während frühere Studien nur einen Bruchteil der Patienten im Zeitraum rekrutierten, die während dieses Zeitraums klinisch behandelt wurde (ARTS-II Studie 4%). Durch restriktive Einschlusskriterien entstand in der prä-Syntax-Ära eine höchst selektierte Studienpopulation, die sich

erheblich von der Gesamtpopulation unterschied und somit die Generalisierbarkeit der Studien in Frage stellten.

Der zweite Durchbruch in der Studienqualität gelang durch die Quantifizierung der Schwere der Koronarläsionen mit Hilfe eines neu entwickelten Scoringsystems. Der für diese Studie entwickelte Score (Syntax-Score) wurde anhand der koronarangiographischen Untersuchung ermittelt, indem jede einzelne Läsion, die jeweils in den unterschiedlichen Gefäßsegmenten erfasst wurde, quantifiziert und dann in der summarischen Gesamtheit durch einen numerischen Wert ausgedrückt wurde. So konnten die Patienten in 3 Gruppen mit leichter (Syntax Score: 0-21), mäßiger (22-32) und schwerer (>33) Koronarverkalkung eingeteilt werden. Durch die Berücksichtigung der Komplexität der Stenosierungen war es möglich den Therapieerfolg weiter zu differenzieren. Während bei Vorliegen einer koronaren 1-Gefäßerkrankung ohne proximale LAD-Stenose die Ergebnisse (MACCE) zwischen CABG und PCI in etwa gleich waren, spreizten sich die Kurven mit der Schwere der Erkrankung immer weiter auf. Bei Vorliegen eines hoch komplexen Stenosierungsmusters des Koronarsystems konnte für die Bypassoperation bereits nach 6 Monaten ein signifikanter Vorteil bezüglich aufgetretener postinterventioneller Komplikationen dokumentiert werden. Insbesondere die Gruppe der Diabetiker profitieren von der Versorgung mit Bypässen im Vergleich zur PCI. In der Freedom-Studie betrug der odds-ratio für die Endpunkte Tod nach 8 Jahren 1,36 (1,07-1,74; $p=0,01$) für die PCI-Gruppe [17-20]. Im NOBLE-Trial zeigte sich nach 5 Jahren Nachbeobachtung nur im Trend ein Vorteil der Bypassgruppe bezüglich Letalität (9% vs. 12%) jedoch war die postinterventionelle Infarktrate mit 2% vs. 7% und die erneute Revaskularisierung (16% vs. 10%) signifikant niedriger. Dies resultierte in einer niedrigeren MACCE-rate nach Bypassoperation und einem odds-ratio für PCI von 1,48 (1,11-1,96; $p=0,0066$) [21]. Trotz aller Kontroversen in der Interpretation der EXCEL-Daten bezüglich periprozeduraler Infarktrate war der Vorteil der Bypassoperation beeindruckend. Innerhalb von 3 Jahren Nachbeobachtung war die Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisierung in der CABG-Gruppe 7,6% und in der PCI-Gruppe 12,9% ($p=0,0003$). Die erneute Revaskularisierung war wiederum mit einer erhöhten Infarktrate verbunden HR 2,05 (1,13-3,70; $p=0,02$). Zwischen dem 30. Tag und dem ersten Jahr ergab sich ein HR von 1,58 (0,72-3,48) für den Myokardinfarkt und ein HR von 1,48 (1,05-2,07)

für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und erneute Revaskularisierung. Zwischen dem 1. und dem 5. Jahr vergrößerte sich dieser Unterschied weiter mit einem Anstieg des HR auf 2,16 (1,27-3,67) für Myokardinfarkt und 1,74 (1,38-2,18) für den kombinierten Endpunkt [22]. Nach einem Dutzend randomisierter Studien in den letzten 20 Jahren, die die jeweils aktuelle Stentgeneration mit der Bypassoperation verglichen, hat sich die Bypassoperation als das eindeutig überlegene Verfahren herausgestellt. Dabei war es unerheblich, ob es sich um bare-metal oder um Sirolimus-, Paclitaxel- oder Evorolimus beschichtete Stents handelte [23]. Es stellt sich die Frage, ob weitere Studien nur immer wieder das gleiche Ergebnis reproduzieren, weil die Unterschiede weniger der Stenttechnologie als im Therapieprinzip zu suchen sind. Fokussiert werden hochgradige Stenosen, die Ischämien verursachen, während Bereiche mit einem geringeren Stenosegrad aber einer instabilen Plaque, ignoriert werden. Während die Stentimplantation nur ein erkranktes Segment in einem umschriebenen Bereich des Gefäßes erfasst, handelt es sich bei der Anlage von Bypässen um eine „künstliche Kollateralisierung“, die die natürliche Reaktion des Körpers bei Ischämie nachempfindet. Da Infarkte in der numerischen Masse aus Gefäßveränderungen mit einem geringeren Stenosegrad resultieren, die Bypassversorgung jedoch die periphere Perfusion offenhalten, resultieren auch weniger (fatale) Myokardinfarkte nach Bypassoperationen. Der Unterschied basiert sich also weniger aus der Re-Stenoserate von Stents als im Wesensunterschied der verschiedenen Therapieprinzipien [24].

In der Kenntnis, dass hohes Lebensalter, schwere Begleiterkrankung und reduzierte Ventrikelfunktion das Risiko des Eingriffs deutlich erhöhen, bietet sich eine Kombination aus dem besten von 2 Welten, einer minimal-invasiven Anlage eines LIMA-LAD Bypasses und eines Stenting der weiteren Stenosen im RCX- und RCA-Stromgebiet für Patienten mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko an. Diese Hybrideingriffe wurden bisher in einigen Studien untersucht ohne dass bisher wissenschaftlich verwertbare Aussagen resultiert sind. Die derzeit laufende Hybridrevaskularisierungs-Studie, die von der Icahn-School of Medicine initiiert wurde und seit 2017 insgesamt 2354 Patienten eingeschlossen hat, wird wegweisende Ergebnisse zur zukünftigen Einschätzung der Hybrid-Revaskularisierung liefern. In Frage steht letztlich der Zusatznutzen der LAD-Versorgung im Vergleich zur MV-

PCI und der Kosten-Effektivität des Einsatzes der zusätzlichen Ressourcen. Mit den Ergebnissen der 5 Jahre Nachbeobachtung kann 2024 gerechnet werden.

Chirurgische Techniken

Alexis Carrel beschrieb schon 1910 Techniken zur Anastomosierung herznaher Gefäße und Koronararterien [25]. Am Modell des Hundes führte er bereits mehrere solcher Eingriffe durch. Beck versuchte die mangelnde Blutversorgung mit der Ummantelung des Herzens mit hoch vaskularisiertem Gewebe wie Muskelpedikel und dem Omentum zu verbessern. Vineberg schließlich erkannte den Wert der Arteria thoracica interna als Quelle der myokardialen Blutversorgung. Freipräparierte Pedikel der Art thoracica interna wurden in das unterversorgte Myokard implantiert. Der Erfolg war erstaunlich und so gelang es noch 30 Jahre später kollateralisierte Art. thoracica Gefäße mit dem Ramus interventrikularis anterior angiographisch nachzuweisen. Wenngleich die Kollateralisierung durch gut durchblutetes Gewebe der Schritt in die richtige Richtung war und diese chirurgische Maßnahme einem korrekten pathophysiologischen Verständnis entsprach, konnte nur durch eine Gefäßanastomosierung distal der Stenose eine komplette Wiederherstellung der Blutversorgung erreicht werden. Mehrere klinische Versuche in den USA durch Goetz und Sabiston in den frühen 1960er Jahre scheiterten bzw. wurden wegen unbefriedigender Ergebnisse nicht fortgeführt. Nach Vorarbeiten von Demirkov am Petersburger Institut für Physiologie, bei denen am Hundemodell der Ramus interventrikularis anterior mit der Art thoracica interna sinister chirurgisch anastomosiert wurde, gelang Kolessov am 25.2.1964 als erstem dieser Eingriff am Menschen, indem er die rechte Art. thoracica interna ohne Verwendung der Herz-Lungenmaschine mit der rechten Koronararterie anstomosierte. Das klinische Ergebnis aus einer Gruppe von 12 Patienten wurde schließlich 1967 publiziert. In diesem Jahr wurde von Favalaro die erste Bypassoperation mit Verwendung eines Venensegments durchgeführt. Zunächst wurde die Vene mit 2 End-zu-End Anastomosen in die Koronararterie interponiert und ab 1968 zentral in die Aorta anastomosiert. Damit war der Grundstein für die Behandlung der koronaren Mehrgefäßerkrankung gelegt, indem nicht nur Einzelgefäße sondern multiple Bypassgefäße in einer Operation angelegt werden konnten. Zur Behandlung der koronaren Mehrgefäßerkrankung wurde

regelmäßig die Herz-Lungenmaschine eingesetzt, die nach der klinischen Einführung im Jahre 1955 inzwischen so weit entwickelt war, dass ein Einsatz in der klinischen Breite möglich wurde. Die Institution, die die klinische Technik der Bypassoperation am schnellsten vorgebracht und der ein wesentlicher Anteil an der Weiterentwicklung zu verdanken ist, ist zweifelsohne die Cleveland Clinic mit den Namen Rene Favaloro, Floyd Loop und Bruce Lytle. Hier gelang es in kurzer Zeit die Anzahl der Bypassoperationen von 12 im Jahre 1968 auf 600 im Jahre 1972 zu steigern [26].

Durch die regelmäßige Verwendung von Venenbypässen im arteriellen System, fiel sehr schnell der akzelerierte Degenerationsprozess der Venensegmente, der ja experimentell bereits beschrieben war, auch klinisch auf. Dies führte zur Frage, ob nicht besser arterielle Gefäße als Venensegmente zur Bypassversorgung verwendet werden sollten [27]. Frühe Versuche von Carpentier, der mit der Verwendung der Arteria radialis versuchte dieses Problem zu umgehen, waren wenig erfolgreich. In einer Nachuntersuchung waren alle radial-Bypässe hochgradig stenosierte oder obliteriert. Erst Acar gelang es in den 90er Jahren durch verbesserte Präparationsverfahren und schonender Dilatation der Art. radialis unter definierten Bedingungen eine Überlegenheit der Radialarterien gegenüber den Venenbypässen zu zeigen. Bezüglich der klinischen Datenlage sind die langfristigen Ergebnisse uneinheitlich. Als methodisch schwierig haben sich retrospektive Analysen herausgestellt, die zum Teil gegensätzliche Ergebnisse, zu denen aus prospektiv-randomisierten Studien zeigen. Auch ein Propensity-Score Matching teilt die Gruppen nach definierten Einflussfaktoren ein, die von der Studiengruppe als relevant angesehen werden. Der Operateur, der klinische Zustand des Patienten und die Fülle vieler „weicher“ Faktoren bleiben unberücksichtigt. Auch wenn Registerstudien eher die Versorgungsrealität abbilden, ist die Über- bzw. Unterlegenheit einer Therapie durch retrospektive Studien aufgrund der methodischen Limitation nicht zu verifizieren. Aber auch randomisierte Studien können zu Verzerrungen und damit zu einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die reale Versorgungssituation führen. Randomisierte Studien limitieren durch Ein- und Ausschlusskriterien den Zugang zur untersuchten Population. Hier besteht die Limitation in einer fehlenden Repräsentation der realen Patientenpopulation, die sich mit einer bestimmten Diagnose in der Klinik vorstellt und damit die Aussagefähigkeit für das real-world-Szenario einschränkt. Insofern

ist eine Beurteilung bezüglich des Stellenwertes einer Therapie am besten unter Berücksichtigung aller verfügbarer Daten aus randomisierten Studien, retrospektiven Analysen und Registerdaten, wobei letztere am ehesten eine Versorgungsrealität abbilden, möglich. In einer kürzlich veröffentlichten Studie, in denen eine vergleichbare Patientenpopulation aus 6 randomisierten Studien aggregiert wurde war zu entnehmen, dass die Verwendung einer Art. radialis im Vergleich zur Vene zu einer verminderten Rate an MACCE HR 0,67 (0,49-0,9; $p=0,01$) einer höheren Offenheitsrate HR 0,44 (0,28-0,70; $p<0,001$), einer geringeren Rate an Myokardinfarkten HR 0,72 (0,53-0,99; $p=0,04$) und einer geringeren Rate an Notwendigkeit für eine erneute Revaskularisierung HR 0,50 (0,40-0,63; $p<0,001$) führt. Das Überleben war von der Verwendung der Art. radialis allerdings unbeeinflusst HR 0,90 (0,59-1,41; $p=0,68$). In der Subgruppenanalyse bestand der wesentliche Vorteil zwischen Venenbypass und Art. radialis in dem Fall, in dem die Arterie im RCX-Stromgebiet verwendet wurde. Bei der Bypassversorgung im RCA-Stromgebiet war der Unterschied zwischen Vene und Art. radialis nicht unterschiedlich. Bei der Betrachtung der vorliegenden randomisierten Studien ist hervorzuheben, dass nur etwa 20% aller Art. radialis im Stromgebiet der rechten Koronararterie verwendet wurden. Zudem war ein Einschlusskriterium zur Inklusion als Studienpatient, das Vorliegen einer mindestens 70%-igen Stenose im Zielgefäß. Unter der Voraussetzung einer hochgradigen Stenose in einem kräftigen Zielgefäß im RCX-Stromgebiet, kann man derzeit von der Überlegenheit der Art. radialis gegenüber einem Venensegment ausgehen [28].

Trotz dieser erfreulichen Ergebnisse bezüglich der Qualität der Art. radialis als Koronarbypass befindet sich die aktuelle klinische Verwendung auf einem niedrigen Niveau bzw. ist sogar leicht rückläufig. Die Gründe dafür mögen vielfältig sein. Als absolute Kontraindikationen zur Gefäßentnahme gelten Punktion und Katheter-einlage in den letzten 3 Wochen, schwere Atherosklerose und Syndrome oder Krankheitsbilder mit verminderter peripherer Perfusion wie M. Raynaud. Relative Kontraindikationen sind sonographisch kleiner Gefäßdurchmesser und positiver Allen-Test, durch den die postoperative Perfusionsstörung der Hand ausgeschlossen werden soll. Durch das Abdrücken der Art. radialis und der Art. ulnaris am Handgelenk und der Freigabe des ulnaris-Flusses wird die Flussreserve der Art ulnaris für die Hohlhandversorgung getestet.

Dieser relativ grobe klinische Test ist allerdings durch ein hohes Maß an subjektiver Einschätzung in der Aussage limitiert und schließt bis zu 24% der Patienten von der Entnahme der Art. radialis aus. Der klassische Allen-Test ist offensichtlich durch eine hohe Anzahl an falsch positiven Ergebnissen verfälscht, so dass Abu-Omar zeigen konnte, dass auch bei „positivem“ Allen Test eine sichere Entnahme der Art. radialis möglich ist [29]. Durch die Modifikation des Allen-Tests mit einem Gerät zur Messung der Sauerstoffsättigung an einem Finger der betroffenen Hand soll der Test objektivierbarer und in seiner Aussage treffsicherer sein. Handischämien vornehmlich mit milder bis mittelschwerer Symptomatik nach Art. radialis Entnahme treten im Bereich von 0,2-1,5% auf. Nervenläsionen insbesondere des Nervus radialis sind bedeutend häufiger. Angesichts von Sensibilitätsstörungen in bis zu 24% der Fälle sind motorische Störungen mit 6% bedeutend seltener aber von Seiten der klinischen Bedeutung erheblich relevanter. Noch seltener sind Läsionen den N. medianus oder des N. ulnaris. Hier handelt es sich zumeist um Läsionen, die nicht direkt bei der Entnahme des Gefäßes, sondern indirekt durch die Auslagerung des Armes zur Radialisentnahme entstehen. Eine weitere Sorge gilt Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, die potentiell dialysepflichtig werden können. Durch die Entnahme der Art. radialis steht der Arm zur Anlage eines Dialyseshunt nicht mehr zur Verfügung [30].

Im Gegensatz zur Art. thoracica int., die zum elastischen Typ zählt, gehört die Art. radialis zu den Arterien des muskulären Typs. Die Media der Art. radialis ist im Verhältnis ca. 1,7-fach dicker als die der Art. thoracica. Das Gefäß weist im Gefäßendothel eine hohe Dichte an vasokonstriktorisches Rezeptoren für Endothelin I, Noradrenalin, Thromboxan A₂, Angiotensin II und Serotonin auf die, besonders nach Trauma, exprimiert werden. Die Funktion der Art. radialis hängt entscheidend von einer besonders sorgfältigen Entnahme ab. Dazu gehört eine möglichst geringe Schädigung durch Hitze (Elektro-Kauter), mechanischen Stress (Blähen) oder Kälte (Eiswasserkühlung, Ice-slush). Besondere Vorteile zur Spasmolyse nach Entnahme des Gefäßes scheint eine Lösung aus Verapamil und Nitroglycerin zu haben. Daneben wurde auch Phenoxybenzamin, Phosphodiesterasehemmer und Papaverin verwendet. Postoperativ treten lokale Spasmen (string-sign) häufig auf, wenn das Gefäß im RCA-Territorium oder bei Gefäßen mit nur mäßiger Stenose verwendet wurde [31]. Die endotheliale Reaktion auf

verminderten Scherstress ist eine Vasokonstriktion, die hier allerdings unkontrolliert unter Bild des subtotalen Abschnürens kurzer Gefäßsegmente, abläuft. Die Inzidenz dieser Spasmen, die im ungünstigsten Fall eine schwere Myokardischämie auslösen können, wird mit etwa 8% quantifiziert.

Unklar ist, ob bei Verwendung der Art. radialis eher aortal anastomosiert werden sollte oder, mit zumindest gleichem Ergebnis, das Gefäß auch als T- oder Y-Graft verwendet werden kann. Während einige Autoren keinen Unterschied bezüglich der Offenheitsrate bei der Verwendung als Y-Graft sahen, stellte Gaudino einen verstärkten kompetitiven Fluss bei der Verwendung als Composite-Graft fest. In diesem Fall war auch die längerfristige Offenheitsrate reduziert, wenngleich die Offenheit der Y-Grafts mit der Art. radialis immer noch besser als die der Venen waren. Das Hauptproblem der Art. radialis ist sicherlich die limitierte Verwendbarkeit für kräftige, hochgradig stenosierte Gefäße im RCX-Stromgebiet. In diesem Spektrum ist der Vorteil der Art. radialis allerdings sehr gut dokumentiert während außerhalb dieser Indikationen sogar die Nachteile überwiegen können. Postoperativ kann, unter Beachtung der Kontraindikationen, zur postoperativen Prophylaxe vor Gefäßspasmen Diltiazem p.o. für einen Zeitraum von 6 Monaten gegeben werden [32].

Schon 1980 publizierte Bruce Lytle eine nichtrandomisierte Gruppe von jeweils 100 Patienten, bei denen entweder eine Art. thoracica interna oder ein Venensegment als Bypassgefäß verwendet wurde [33]. Hier fand sich ein Trend in Richtung einer höheren Offenheitsrate der Art. thoracica und auf der anderen Seite eine höhere Rate an Degeneration in den verwendeten Venenbypässen. Seit den 1980er Jahren ist die hohe Offenheitsrate der Art. thoracica bekannt und deshalb stellte sich sehr schnell auch die Frage, ob die Verwendung beider Art. thoracica nicht ein Vorteil gegenüber der Einzelverwendung der linken Arteria thoracica interna darstellt. In einem wegweisenden Artikel von Lytle, der schon im Jahre 1983 über 76 Patienten berichten konnte, deren Bypassoperation mit beiden Art. thoracica ohne Verwendung von Venensegmenten durchgeführt wurde, konnte eine hohe Überlebensrate und eine hohe Offenheitsrate der Bypässe nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 67 Monaten, festgestellt werden [34]. Im Jahre 1986 publizierte Loop et al. in einer retrospektiven Analyse der Cleveland

Clinic den Einfluss auf das Überleben (HR 1,61; $p < 0,0001$), postoperativem Myokardinfarkt (HR 1,41; $p < 0,0001$) und der Erhöhung des postoperativen Risikos durch den Verzicht auf die Art. thoracica und stattdessen der alleinigen Verwendung von Venenbypässen [35]. Angesichts dieser Datenlage ist nie eine prospektiv-randomisierte Vergleichsstudie zwischen Art. thoracica und Vene bei der Versorgung des R. interventricularis ant. durchgeführt worden. Die klinische Entscheidung der gesamten herzchirurgischen Community die Art. thoracica für die Versorgung des R. interventrikularis ant. zu verwenden, hat sich aus der evidenten Erfahrung des eindeutigen und exorbitanten Vorteils aus sehr vielen retrospektiven Studien und Einzelbeobachtungen ergeben. Spötter könnten anmerken, dass auch der mögliche Überlebensvorteil durch die Verwendung eines Fallschirms beim Sprung aus dem Flugzeug nie im Rahmen einer randomisierten Studie untersucht worden sei. Bereits in den 1990er Jahren wäre es wohl sehr schwierig geworden für eine solche Vergleichsstudie die Zustimmung einer Ethik-Kommission zu erhalten.

Während der Vorteil durch die Verwendung der Art. thoracica int. zur Versorgung des Ramus interventricularis anterior offensichtlich scheint, gestaltete sich die Beweisführung für die Verwendung beider Art. thoracica bedeutend schwieriger. Die Datenlage bezüglich einer überlegenen Funktion und damit eines besseren klinischen Ergebnisses aus den vorliegenden retrospektiven Studien ist weniger eindeutig und muss in diesem Falle durch eine prospektiv randomisierte Studie gesichert werden. Die ART-Studie, die den Vergleich zwischen der Verwendung beider Art. thoracica mit der Verwendung nur einer Arterie verglich, konnte nach 10 Jahren keinen Vorteil durch die Verwendung beider Art. thoracica bezüglich der klinischen Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall feststellen [36]. Dieses Ergebnis muss aber mit Einschränkungen bewertet werden, da studienimmanente Limitationen wie hohe cross-over Rate, zu geringe Studiengruppe und die hohe Rate an verwendeten Art. radialis in der „single arterial group“, bestanden. Die nun initiierte ROMA-Studie hat aus dem nachteiligen Studiendesign der ART-Studie gelernt und diese bei der Planung berücksichtigt. Erste Daten werden ca. 2024 verfügbar sein [37].

Die bekannten Risiken der Verwendung beider Art. thoracica in der klinischen Routine ist die Sternuminstabilität/infektion, die durch die verminderte Blutversorgung des Sternums verursacht wird. Diese Komplikation ist mit einer massiven Belastung des Patienten behaftet. Die offene Wundbehandlung hat zwar zu einer deutlichen Senkung der Letalität dieser Komplikation geführt, aber dennoch bleibt ein wochenlanger Krankenhausaufenthalt, multiple Reoperationen und die entsprechende physische und psychische Belastung des Patienten. Es konnte allerdings auch gezeigt werden, dass durch die Entnahme der Arterien in skelettierender Technik unter Schonung des umgebenden Gewebes und der Begleitgefäße, das Auftreten einer Wundheilungsstörung auch bei beidseitiger Entnahme reduziert werden kann, so dass dieses Risiko entfällt [38]. Es verbleiben jedoch ein höherer technischer Aufwand und eine höhere technische Komplexität (Komplikationsträchtigkeit) des Eingriffs, der als wichtigste Hürde für die häufigere Verwendung von beiden Brustwandarterien angesehen wird, zurück. Durch die Anlage einer Y-Anastomose gerät bei einer Dissektion oder eine Engstelle der gesamte Operationserfolg in Gefahr. So muss mit einer gewissen Ernüchterung festgestellt werden, dass auch nach vielen Jahren der Forschung auf dem Gebiet der komplett arteriellen Revaskularisierung und der Publikation vorteilhafter Ergebnisse bezüglich einer höheren Offenheitsrate der Bypässe, diese Techniken von der herzchirurgischen Community nur sehr verzögert übernommen wird [39, 40]. Vielmehr scheint der Anteil der Verwendung mehrerer Arterien zur Bypassversorgung in den USA sogar eher abzunehmen. Im Jahr 2004 wurden entsprechend der STS-database 16% der Patienten mit mehreren Arterien versorgt, während dies 2015 nur noch in 9% der Fall war. Beide Brustwandarterien wurden sogar nur in 6% verwendet. Die höchsten Raten an arterieller Versorgung finden sich mit ca. 25% in Deutschland und Österreich. Obwohl die Versorgung mit arteriellen Gefäßen inzwischen in allen Leitlinien empfohlen wurde, werden nach wie vor ca. 80% aller Bypässe aus Venenmaterial hergestellt. Eine schnelle Veränderung ist nicht zu erwarten und manche Chirurgen, die die Vorteile der venösen Versorgung bevorzugen, fühlen sich nach der Publikation des ART-Trial in ihrer Praxis bestätigt.

Degeneration von Venenbypässen

Der Wandaufbau von Venen und Arterien unterscheiden sich wesentlich. Der Druck im venösen System beträgt unter physiologischen Bedingungen weniger als 10 mmHg während der im arteriellen systolisch deutlich über 100 mmHg liegt. Die Notwendigkeit einer stützenden muskulären Schicht in der Arterie ist im Vergleich zur Vene offenkundig [41]. Die Gefäße unterscheiden sich nicht nur im Wandaufbau sondern auch in der Zusammensetzung der Kollagenfasern. Den Venen fehlen die elastischen Fasern der Arterien, die bei hohem pulsatilen Innendruck die Wandspannung durch die Deformation des Gefäßes reduzieren, indem die elastische Komponente einen Teil der Energie aufnimmt, die in einem starren Gefäß zur massiven Erhöhung der Wandspannung führt.

Table 1. Differences in anatomical and physiological properties between the internal mammary artery (IMA) and the saphenous vein (SV).

Properties	IMA	SV
Diameter	1.9–2.6 mm	3.1–8.5 mm
Wall thickness	180–430 μm	180–650 μm
Endothelial layer	Thick	Thin
Endothelial fenestrations	Few	Many
Internal elastic lamella (IEL)	Well defined	Poorly defined
IEL with heparin sulfate	High	Low
SMCs in the medial layer	Aligned circumferentially in between elastic lamella	An inner layer of longitudinally arranged & an outer layer aligned circumferentially
Vasa vasorum	Few	Many
Intercellular junction in intimal endothelium	Low permeability	High permeability
Collagen	Low	High
Valve	Absent	Present
Size match with grafted vessel	Optimal	Poor
Trauma during harvesting	Highly resistant	Low resistance
Competitive coronary flow	Present	Absent
Shear stress	High	Low
Production of vasodilators, such as NO and prostacyclin	High	Low
Flow reserve	High	Low
Pulsatile blood flow	Present	Absent
Patency	High	Low

Abb. 1

Anatomische und strukturelle Unterschiede zwischen der Art. thoracica int. und der Vena saphena magna [42]

Die Translokation von venösen Gefäßen in das arterielle System wurde zuerst von Carrel durchgeführt, indem er Jugularvenen am Hund in die Art. carotis verpflanzte. Von ihm

stammt auch die erste Beschreibung der Intimahyperplasie bei Venen im arteriellen System.

Der Verschluss der Transplantatgefäße kann grob in drei Phasen eingeteilt werden. In der ersten Phase, innerhalb weniger Stunden bis 1 Monat, kommt es zum Bypassverschluss, der zumeist auf technische Gründe wie Anastomosenqualität, Qualität des Bypassgrafts, fehlender run-off in das arterielle Gefäß oder lokale Verletzungen wie Dissektionen und Grafitläsionen zurückzuführen sind. In der zweiten Phase (1 Monat bis 2 Jahre) treten bereits degenerative Prozesse am Bypassgefäß auf, die das Innenlumen verringern. Bereits hier deuten sich Prozesse an, die einen Frühverschluss des Bypasses anzeigen. Der Verlauf nach 2 Jahren ist im überwiegenden Anteil von einer Destruktion des Gefäßes gekennzeichnet, die als Atherosklerose im Zeitraffer beschrieben werden kann [43].

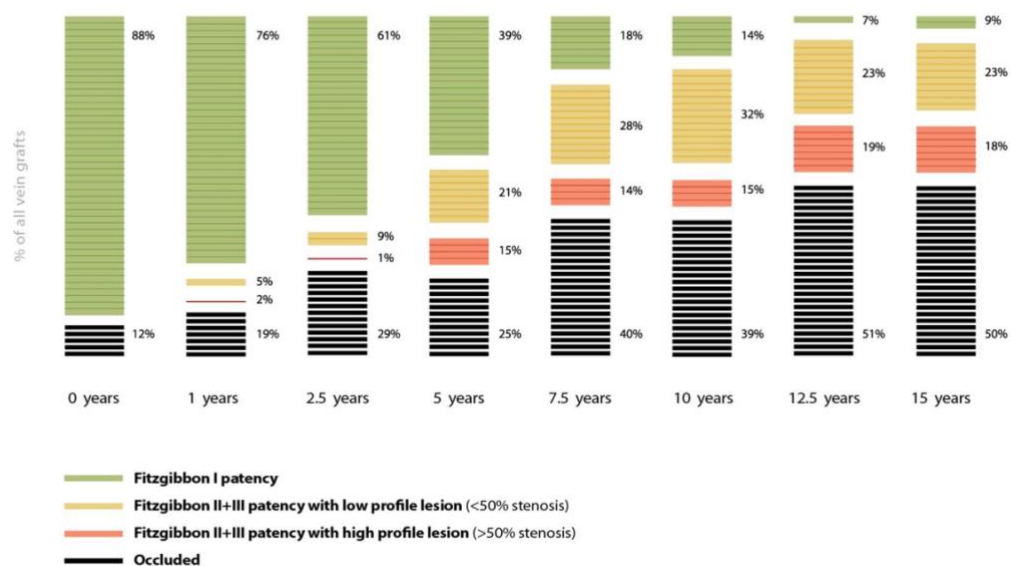


Abb. 1

Offenheitsrate von Venenbypässen im postoperativen Verlauf. Nach 5 Jahren zeigen die Mehrzahl aller Venenbypässe bereits mehr oder weniger schwere degenerative Veränderungen [44].

Der Verlauf kann, insbesondere wenn die Stenosierung des Bypasses langsam voranschreitet, klinisch völlig asymptomatisch sein, da die regionale myokardiale Versorgung über neu entstandene Kollaterale erfolgt oder aber das Versorgungsgebiet des Bypasses so klein ist, dass der Ausfall klinisch inapparent bleibt. Begünstigende

(Haupt-)Faktoren für den Bypassverschluss sind mit Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, hoher Blutdruck, Rauchen, Niereninsuffizienz, Alter, Geschlecht auch diejenigen, die gleichzeitig als Risikofaktoren für die Entwicklung der Atherosklerose im Allgemeinen oder der Entwicklung der koronaren Herzerkrankung im Besonderen verantwortlich sind. Abgesehen von anatomischen Varianten und individuellen Besonderheiten, die die Venen für eine Degeneration besonders empfindlich machen, lassen sich 3 Schädigungsfaktoren beschreiben, die im Einzelnen die zelluläre Integrität des Gefäßes beeinträchtigen. Zunächst sollte die Präparation des Gefäßes möglichst schonend verlaufen, um mechanische Beschädigungen durch Quetschen oder starke Zugkräfte zu vermeiden. Es sollte nach Entnahme auf hohe Drucke verzichtet werden, mit denen die Dichtigkeit der Vene geprüft wird und zur Lagerung des Venensegments bis zur Anastomosierung sollte eine Konservierungslösung gewählt werden, die Schäden am Gefäßendothel vermeidet.

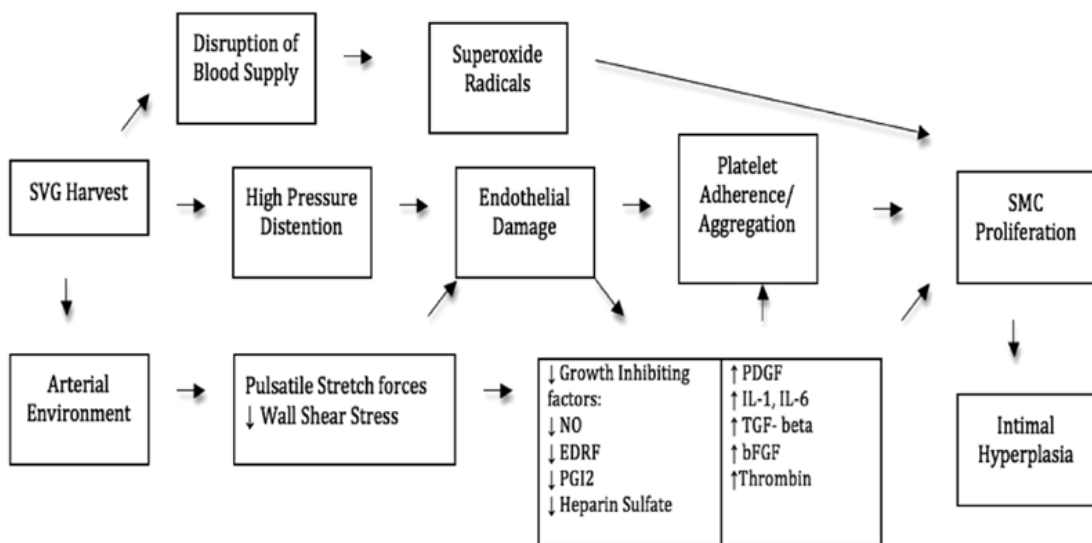


Abb. 3:

Pathophysiologische Einflussfaktoren auf die Degeneration von Venenbypässen [45]

Nach der Entnahme ist das zweite Pathogen der hohe Druck des arteriellen Systems auf das venöse Gefäß. Während in der Vene ein nahezu laminarer Fluss bei niedrigem Druck herrscht, ist der arterielle Druck hoch und pulsatil. Dies führt zu einer hohen

Wandspannung mit Mikrozerreißen und Endothelläsionen. Das venöse Endothel war zuvor in Kontakt mit dem für venöses Blut typische Sauerstoffsättigung zwischen 50-70%. Das Blut im arteriellen System hat nun eine Sättigung von 93-100%. Ob und inwieweit es zu endothelialen Schäden aufgrund von Anpassungsproblemen durch das plötzliche hohe Sauerstoffangebot kommt, ist unklar. Das Bypassgefäß befindet sich ad hoc in einem physiologischen Umfeld auf dessen physikalische Bedingungen es morphologisch und physiologisch nicht vorbereitet ist.

Am Anfang steht nach Reperfusion eine inflammatorische Reaktion des Gefäßes. Zunächst kommt es zu einer weitgehenden Denudierung der Intima durch die Ablösung von Endothelzellen und damit zu einer Freilegung von extrazellulärer Matrix und glatten Muskelzellen (SMC) im Gefäßlumen. Diese Oberflächen werden zunächst mit einer Fibrinschicht belegt, die schon nach wenigen Stunden von neutrophilen Granulocyten, Makrophagen und Lymphozyten infiltriert wird. Insbesondere die Makrophagen durchbrechen in den nächsten Tagen die in Venen nur schwach ausgebildete Lamina interna und infiltrieren die Media. Zusammen mit den T-Zellen aktivieren sie die dort vorhandenen glatten Muskelzellen, die ihrerseits die Lamina interna in Richtung Innenlumen durchwandern, um sich dort zu vermehren und damit die Intimahyperplasie ausbilden. Diese Effekte werden vor allem durch Wachstumsfaktoren und Aktivatoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor (PDGF), basic fibroblastic growth factor (bFGF), transforming growth factor beta (TGF- β) und Endothelin-1 hervorgerufen. In den glatten Muskelzellen werden Faktoren wie mitogen-activated protein Kinase (MAPK) und extracellular-signal regulated kinase (ERK) exprimiert, die die Proliferation von glatten Muskelzellen (SMC) akzelerieren [46-48].

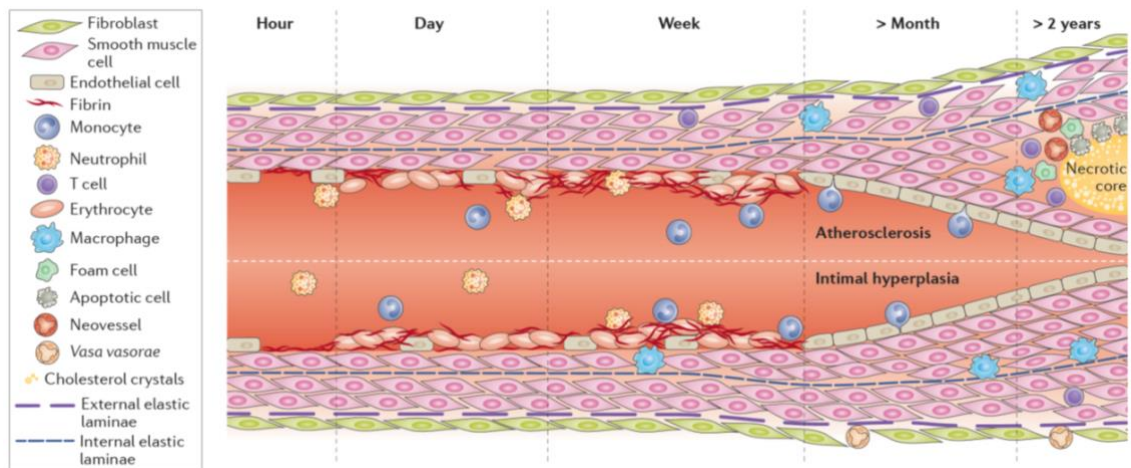


Abb. 5:

Inflammatorische und degenerative Veränderungen im Zeitverlauf. Es finden sich typische Elemente der arteriellen Atherosklerose [47]

Die Umbauprozesse in den Venensegmenten sind zweischneidig. Zum einen muss ein Remodeling der Gefäßwand stattfinden, um dem Druck im arteriellen System dauerhaft standhalten zu können. Dazu ist zunächst einmal eine Zunahme der Wanddicke notwendig. Dieser Prozess wird im Allgemeinen „Arterialisierung“ genannt. Durch die Zunahme des Gesamtdurchmessers der Transplantatvene könnte die Dickenzunahme bei konstantem Innendurchmesser erfolgen. Das Verhältnis zwischen Lumendiameter und Wanddicke beträgt in der Vena saphena magna (VSM) normalerweise 9. Im Laufe von 6 Monaten gleicht sie sich auf einen Wert von 7,8 an, der ungefähr dem der Arteria femoralis (7,4) entspricht. Mit der Dickenzunahme steigt allerdings auch die Wandsteifigkeit, die mit 3,3 Mdynes/cm in etwa doppelt so hoch wie die Art. femoralis liegt, bei der ein Wert von 1,7 dynes/cm ermittelt wurde [49]. Im Rahmen der Intimahyperplasie findet eine Änderung des Phänotyps der glatten Muskelzelle statt. Durch die Translokation in das arterielle System verändert sich die ruhende, kontraktile glatte Muskelzelle in der media der Transplantatvene in einen „synthetischen Migrationstyp“ [42]. Unter dem Einfluss vom periadventitiellen Fibroblasten und zirkulierenden Vorläuferzellen produzieren diese migrierten SMCs vermehrt Grundsubstanz wie Kollagen. Zusammen mit dem Einbau von Fibroblasten resultiert die

erhöhte Wandsteifigkeit der Transplantatvene. Die überschießende Intimahyperplasie dehnt sich in Richtung des Innenlumens aus, obstruiert dieses und führt, bei hohen Konzentrationen von LDL-C zu subendothelialen Schaumzellen, zu atheromatöser Plaquebildung mit der Gefahr von Plaqueruptur und Gefäßverschluss und Kalzifizierung. Die pathophysiologische Endstrecke entspricht in etwa der Atherosklerose, wie sie auch im arteriellen System verläuft.

Die möglichst erhaltene Integrität von Endothelzellen moduliert den raschen Umbauprozess. Aus diesem Grund kommt der intraoperativen Konservierung des Transplantates eine erhebliche Bedeutung zu. Die weitgehende Zerstörung des Gefäßendothels hat erhebliche Konsequenzen für den Remodelingprozess und die Haltbarkeit der Vene. Zudem ist die Interaktion zwischen intakter Endothelzelle und Thrombozyten von Wichtigkeit. In denudierten Arealen kommt es zur Aggregation von Thrombozyten, die die komplette Thrombosierung des Bypassgefäßes zur Folge haben können. Wenngleich eine Differenzierung zwischen den Remodelingprozessen, die durch schlechte Gefäßkonservierung und solchen die durch die Arterialisierung des Gefäßes hervorgerufen wurden, nicht trennscharf möglich ist, geben die Experimente von Brody einen Einblick in das Verhalten von Transplantatvenen im arteriellen System [50]. Wurden entnommene Venen in das arterielle System verpflanzt, entwickelte sich eine Intimahyperplasie, wurden sie ins venöse implantiert, nicht. Bei „Rücktransplantation“ einer arterialisierten Bypassvene kam es zum Re-remodeling mit Regression der Intimahyperplasie und Normalisierung der Wanddicke. Vor allen in einer Umgebung mit niedrigem Fluss aber hohem Widerstand kam es zu einer überschießenden Reaktion von Intimahyperplasie.

Ein definierter Scherstress ist für Endothelzellen das physiologische Signal für Homöostase. Durch dieses Signal wird ein für die Endothelzelle bedeutsamer Normalzustand angezeigt: das vorbeiströmende Blut im Gefäßsystem. Die Änderung dieses physiologischen Zustandes durch Minderdurchblutung, Blutdruckabfall oder Änderung der physiologischen Flusseigenschaften löst in den Zellen und im umgebenden Gewebe weitreichende Reaktionsmuster aus. Endothelzellen haben verschiedene Rezeptoren um das Ausmaß an Scherstress, der eine Flüssigkeitsbewegung im

Gefäßlumen anzeigt, zu ermitteln. Zum einen befinden sich im Zytoskelett der Endothelzelle Proteinketten, die direkt die mechanische Verformung der Endothelzelle anzeigen, indem sie Rezeptoren am Zellkern aktivieren mit denen sie fest verbunden sind [51]. Über Signaltransduktion werden entsprechend der mechanischen Verformung der Zelle, die durch das vorbeiströmendes Blut hervorgerufen wird, weitere Kaskadensysteme aktiviert. Oberflächenrezeptoren auf Endothelzellen messen ebenfalls mechanische Verformung durch Scherstress und geben diese über verschiedene intrazelluläre Transduktionssysteme wie G-Proteine, MAP-Kinasen oder Phosphokinase C (PKC) an den Zellkern weiter. Dort werden über Transkriptionsfaktoren wie nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B-cells (NFκB) oder Aktivator Protein-1 (AP-1) intranukleäre shear stress responsive elements (ISSRE) aktiviert, die ihrerseits mechanosensitive Gene aktivieren. Sehr vereinfacht dargestellt, werden bei hohem Scherstress u.a. Prostacyclin (PGI₂) und über die Aktivierung der endothelialen NO-Synthetase (eNOS-System) Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt und damit eine Gefäßrelaxation herbeigeführt. Die protektiven Wirkungen des NO auf Endothelzellen sind vielfältig und beinhalten Inhibierung von Thrombozytenaggregation, der Leukozytenaktivierung, der DNA-Synthese, und der Proliferation glatter Muskelzellen. Zudem hemmt NO auch die fibröse Plaquebildung. Insgesamt ist NO die stärkste biologische Substanz des Gefäßsystems zur Verteidigung gegen Atherosklerose [52]. Stärkster Promoter einer endothelialen NO-Freisetzung ist der pulsatile Fluss mit hohen Scherkräften [53].

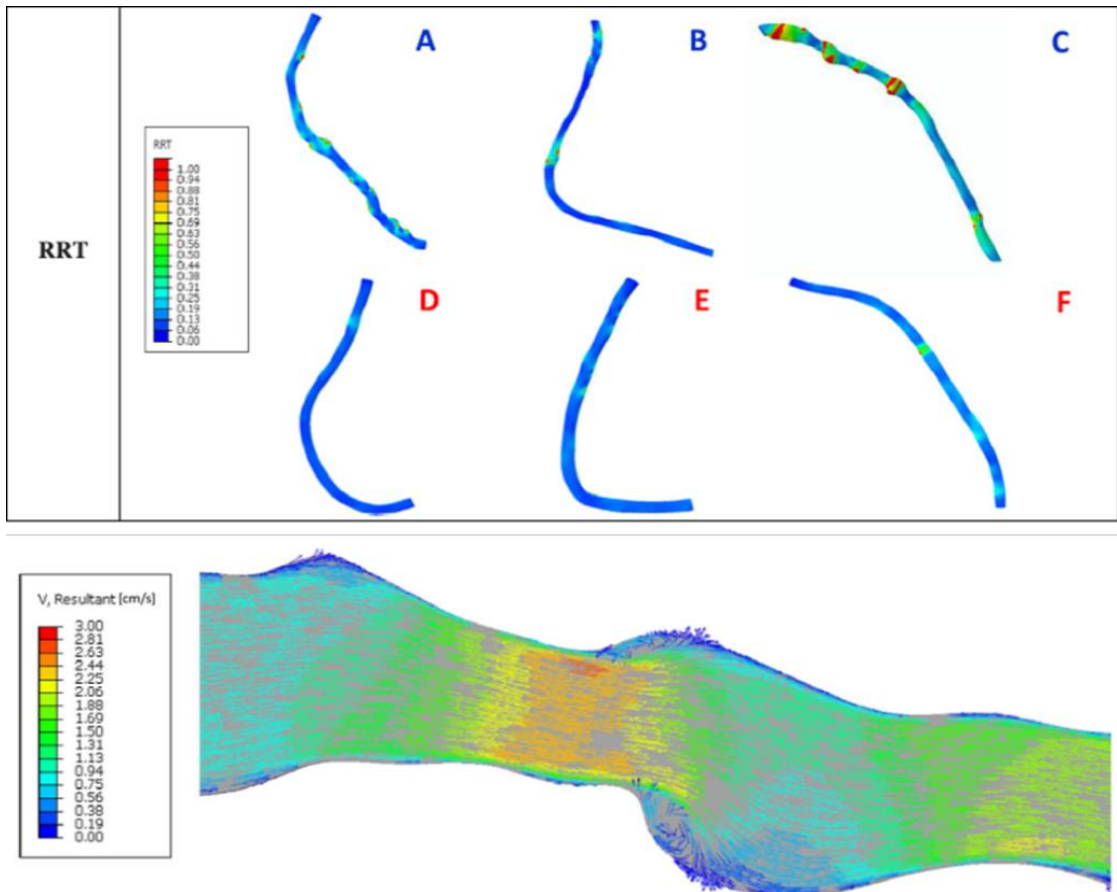


Abb. 4:

Übergang von laminarer Strömung zur turbulenten Strömung durch Wandunregelmäßigkeiten. Die Farben symbolisieren die intravasale Flussgeschwindigkeit und damit den lokalen Scherstress [54]

Die endotheliale Reaktion auf niedrige Scherkräfte ist wesentlich komplexer. Zum einen fehlt der protektive Effekt des NO und des Weiteren werden durch niedrige Scherkräfte sämtliche Kaskadensysteme aktiviert, die Atherosklerose befördern.

1. LDL Aufnahme, Synthese und Einstrom in das subendotheliale Kompartiment.
2. Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) und Oxydation von Lipoproteinen.
3. Inflammation mit NFκB-Aktivierung und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 TNF- α , IL-1 und INF- γ .
4. Beförderung der Migration, Differenzierung und Proliferation von glatten Muskelzellen

5. Abbau von extrazellulärer Matrix mit der Gefahr von Plaqueruptur,

6. Kalzifizierung über eine Aktivierung von BMP-4

7. Thrombogenität durch Herunterregulieren von eNOS und t-PA.

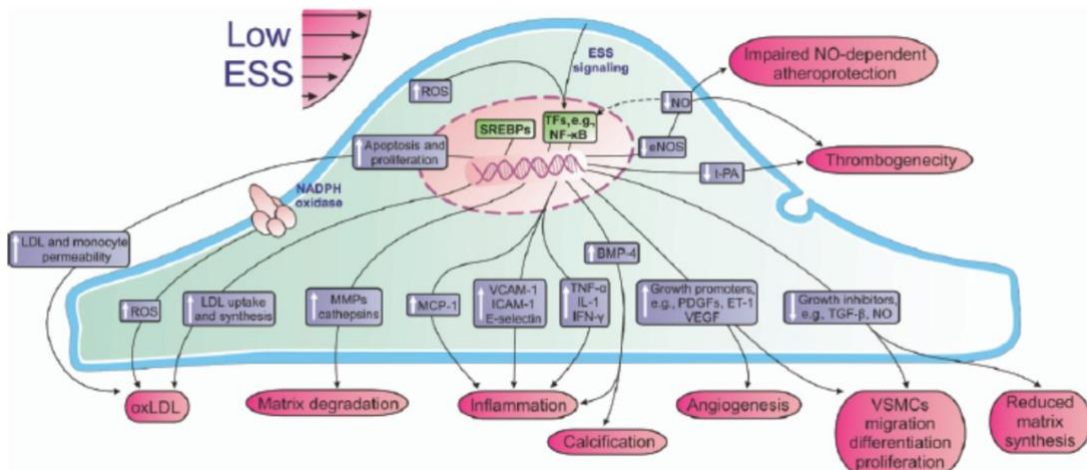


Abb. 2:

Endotheliale Rezeptoren, die Scherstress detektieren. Die intrazelluläre Signaltransduktion verläuft über amplifizierende Faktoren wie NFκB, die dann über weitere Kaskadensysteme Effektoren exprimieren, die ihrerseits pathophysiologische Veränderungen bewirken[55].

Die Autoregulation von Blutgefäßen, insbesondere von Arterien, sieht vor, dass solche mit niedrigem Fluss d.h. niedrigen Scherkräften auf das Endothel, obliterieren. Durch Engstellung des Gefäßes wird durch die Verringerung des Gefäßdurchmessers der Blutstrom wieder beschleunigt, so dass adäquate Scherkräfte am Gefäßendothel entstehen. Unterschreitet der Abstrom des Blutes ein Minimum kommt es zum kompletten Gefäßverschluss. Der cross-talk zwischen Blutstrom und Endothel hat also erhebliche Auswirkungen auf die Gefäßphysiologie.

Im Venenbypass, der im Vergleich zur Arterie aufgrund der Wandbeschaffenheit, dem Vorhandensein von Venenklappen oder auch der in (leicht) varikösen Arealen Kalibersprünge mit Eng- und Weitstellen aufweist, besteht partiell eine laminare aber in

den unregelmäßigen Arealen auch eine turbulente Strömung [54]. Durch den Abriss eines laminaren Stromes in eine Turbulenz, entfällt die stetige, pulsatile Strömung. Im „Windschatten“ dieser Turbulenzen entstehen prädisponierte Areale mit niedrigen Scherkräften, die dann Ursprung für atheromatöse Veränderungen werden. Mit steigendem Zuwachs der Läsion wird die Unebenheit der Gefäßwand weiter verstärkt und das Areal der turbulenten Strömung weiter vergrößert. Wenn der pulsatile Strom im Gefäß so etwas wie der Idealzustand ist, handelt es sich bei der remodellierten Transplantatvene, die durch ihre Wandbeschaffenheit und dem hohen intravasalen Druck immer stärkere Kalibersprünge aufweist, um den Archetypus des Gefäßes, das durch die Ausbildung einer Atherosklerose bedroht ist. Dementsprechend sind diese prädisponierten Wandunregelmäßigkeiten, die durch Varikosis, lokaler Wandschwäche oder bereits schon bestehender variköser Veränderungen Ausgangspunkt für die Degeneration und atherosklerotischen Veränderungen von Venenbypässen [56].

Endoskopische vs. Offene Venenentnahme

Bezüglich der Entnahme in der offenen Technik, die eine erhebliche Wunde am Bein schafft und Ausgangspunkt für schwere Wundkomplikationen sein kann, gelingt es mit der endoskopischen Technik, bei der in der Regel zwei kleinere Inzisionen an der distalen und proximalen Absetzungsstelle ausreichen, eine besonders schonende Entnahme. Die endoskopische Entnahme bietet neben einem hervorragenden kosmetischen Ergebnis auch einen deutlich schnelleren Heilungsverlauf. Ob die endoskopische Entnahme zu einer stärkeren Schädigung des Transplantates führt als die offene Entnahme ist Gegenstand einer Kontroverse. In einigen Studien fanden sich Hinweise auf mehr Bypassverschlüsse nach endoskopischer Entnahme, in anderen nicht [57, 58]. In einer groß angelegten prospektiv-randomisierten Studie zwischen endoskopischer und offener Entnahme war die Bypassqualität und die Rate an postoperativen Bypassverschlüssen gleich. Aus der Erfahrung mit der VESTIII-Studie können wir feststellen, dass die Entnahme durch erfahrene Operateure in endoskopischer Technik so sicher sein kann wie die offene Entnahme und dass auf der anderen Seite die Offenheitsrate der Venenbypässe einen

erschreckend niedrigen Level hatte, was in einem Zentrum zu beobachten war, dass erst vor kurzem die endoskopische Venenentnahme in die klinische Praxis eingeführt hatte. Festgehalten werden muss, dass die erhebliche learnig-curve bis zum sicheren Beherrschen der Technik, die in der Folge zu einer hohen Rate an Bypassverschlüssen führen kann, durch intensives Proctering und ausgiebiges technisches Training geglättet werden muss.

No-touch Entnahme

Die weit überwiegende Technik der Venenentnahme wird so durchgeführt, dass die Vene skelettiert entnommen wird, um eine möglichst geringe Schädigung des umgebenden Gewebes und damit eine möglichst kleine Wundfläche zu schaffen. Seit einigen Jahren wurde die Technik der Entnahme der Vena saphena magna in einem Gewebepedikel (no-touch Technik) favorisiert. Die publizierten Daten zeigen eine hohe Offenheitsrate der Venensegmente, die sogar an die der Art. thoracica interna heranreicht, [59, 60]. Wenngleich diese Technik die Versuche der Chirurgen konterkariert Inzisionen möglichst zu verkleinern und minimal-invasive Zugänge zu befördern, wäre eine dramatische Verbesserung der Offenheitsrate sicherlich ein gewichtiges Argument gegen den minimal-invasiven Ansatz. Die bessere biologische Qualität der Transplantate konnte in diversen Untersuchungen der Gefäßphysiologie untermauert werden. So fand sich in den Gefäßen, die in der „no-touch Technik“ entnommen wurden eine signifikant höhere Aktivität der eNOS. Das perivaskuläre Fettgewebe könnte sowohl schützende als auch schädigende Faktoren enthalten. Zum einen ist bekannt, dass gerade Fettgewebe eine Quelle von Inflammation durch Freisetzung von TNF-alpha und Interleukin ist. Auf der anderen Seite hat es durch Freisetzung von adipocyte-derived relaxing factor (ADRF) auch einen vasodilatierenden Effekt. Die letztlich wirksame metabolische Wirkung des umgebenden Fettgewebes auf die Integrität des Gefäßes ist derzeit unklar. Eindeutig ist, dass bei der in konventioneller Technik entnommenen Vene sowohl die nutritive Versorgung über die Adventitia als auch die nervale Versorgung des Gefäßes unterbrochen ist. Bisherige Daten kranken allerdings an kleinen Fallzahlen und werden von retrospektiven Observationsstudien dominiert. Die angelaufene Swedeheart-Studie, die in einem randomisierten Design konventionell entnommene Venen und solche, die in no-touch

Technik entnommen wurden, in einer Gruppe von 900 Patienten untersuchen. Nach 2 Jahren wird mittels Angio-CT die Stenoserate der Gefäße und klinische Endpunkte verglichen will, wird etwas mehr Licht ins Dunkel bringen [61]. Anzumerken wäre nur, dass nach 2 Jahren die pathophysiologischen Veränderungen in den Venenbypässen noch nicht weit fortgeschritten sind. Nach 5 Jahren sind ca. 60% der Venenbypässe mehr oder weniger stark verändert. Diese höhere Eventrate würde natürlich bezüglich der protektiven Langzeitwirkung der no-touch Venenentnahme wesentlich mehr Aussage verleihen.

Protektion von Venenbypässen.

Trotz der in den Leitlinien empfohlenen allgemeinen Therapie der Atherosklerose im Allgemeinen und der KHK im Besonderen (Thrombozytenaggregationshemmer, Statine, β -Blocker und ACE-Hemmer, ggf. Diabetestherapie) konnte die Prävalenz der Degeneration von Venenbypässen in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich gesenkt werden. Nachdem die Degeneration von Venenbyässen im arteriellen System bereits seit mehr als 100 Jahre bekannt ist, lassen sich die bisherigen spezifischen Therapieansätze, die auf eine Therapie der Transplantatvene fokussierten, in 4 Gruppen bezüglich des Angriffsziels einteilen: 1. Erweiterte Thrombozytenaggregationshemmung, 2. Verbesserung der intraoperativen Konservierung, 3. Schutz vor Überdehnung 4. Beeinflussung der Venendegeneration mit Substanzen, 5. Externe mechanische Stützung der Transplantatvene.

Erweiterte Thrombozytenaggregationshemmung

Die europäischen Leitlinien empfehlen in der postoperativen Therapie nach Bypassoperation Aspirin 100mg/d als Monotherapie. Die amerikanischen Leitlinien empfehlen eine doppelte Plättchenhemmung unter der Verwendung von Aspirin und Clopidogrel [62, 63]. In einer Übersichtsarbeit von Solo et al., in die insgesamt 20 randomisierte Studie bezüglich der Aussage über Antikoagulation und

Plättchenhemmung zusammenfasst wurden, konnte einen Vorteil für die doppelte Plättchenhemmung sowohl aus Aspirin + Ticagrelor als auch für Aspirin + Clopidogrel erkennen, der allerdings durch eine höhere Rate an Blutungsereignissen konterkariert wurde [64]. In einer randomisierten Studie von Zhao et al. wurde in 3 Gruppen die Gabe von Ticagrelor 90mg 2x pro Tag mit Aspirin 100mg/Tag und Aspirin 100mg/Tag + Ticagrelor 90mg 2-mal pro Tag verglichen. Dabei fanden sich bezüglich der Offenheit von Venenbypässen nach 1 Jahr signifikante Unterschiede mit einem HR 12,2 (5,2-19,2; $p < 0,001$) zwischen Aspirin Monotherapie und dualer Plättchenhemmung (DAPT) mit Aspirin und Ticagrelor. Bezüglich Tod und Myokardinfarkt konnte kein Unterschied festgestellt werden [65]. Erhebliche Diskussionen ergeben sich demzufolge aus der Nutzen Risiko-Abwägung, dass zwar durch doppelte Plättchenhemmung asymptotische Bypassverschlüsse verhindert werden, aber dafür unter Umständen klinisch relevante Blutungskomplikationen in Kauf genommen werden. Im Rahmen der intensivierten Plättchenhemmung wird die Frührate an Bypassverschlüssen von ca. 15% innerhalb des ersten Jahres in den Blick genommen. Mit Hilfe der DAPT gelingt es offensichtlich diese Frühverschlüsse signifikant zu senken. Das Problem des Bypass-Remodelings, der Intima-Hyperplasie und der Graftsklerose wird mit dieser Therapie nicht adressiert. Ob sich aus den klinisch inapparenten Bypass-Frühverschlüssen eine Senkung der Lebenserwartung und mit DAPT dadurch ein messbarer klinischer Vorteil ergibt, ist derzeit unklar.

Verbesserung der intraoperativen Konservierung

Nach Entnahme der Venensegmente werden diese feucht gelagert. Während dieser Zeit sind die Venen ischämisch. Nach Reperfusion kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion, die zu einer weiteren Schädigung der zellulären Integrität führen. Die Daten der PREVENT IV- Studie, die die protektive Wirkung eines 1E2-decoys auf die Intimahyperplasie untersucht hat, wurde auch bezüglich der Haltbarkeit von Venenbypässen entsprechend der intraoperativen Konservierung der Gefäßsegmente untersucht. Dabei zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil von gepufferter Salzlösung im Vergleich zu Kochsalzlösung oder heparinisiertem Blut OR 0,63 (0,46-0,83; $p < 0.001$).

Interessanterweise war die Verschlussrate der Bypässe in der Kochsalzgruppe und der Blutkonservierung gleich [66]. Der negative Effekt der Kochsalzlagerung ist seit vielen Jahren bekannt [67]. Gundry konnte in elektronenmikroskopischen Aufnahmen die fast vollständige Zerstörung des Endothel-Rasens nach 90 min Lagerung in Kochsalzlösung zeigen [68]. Ebenso lang bekannt ist der Vorteil von gepufferten Lösungen, die auch über einen langen Zeitraum pH-Neutralität aufrechterhalten können. Insofern ist es verwunderlich, warum in vielen Kliniken immer noch Venenstücke in Kochsalz gelagert werden. Unklar war bisher das schlechte Abschneiden der Lagerung in heparinisiertem Vollblut, das doch über eigene Puffer verfügt. Hier kommt es nach länger andauernder Lagerung durch das Abbrauchen von CO₂ zu einem pH-Wert Anstieg bis auf 7,8, der nicht kompensiert werden kann. Es wird angenommen, dass der Anstieg des pH-Wertes für die Schädigung des Endothels und damit für die reduzierte Offenheitsrate verantwortlich ist. Diskutiert wird, ob kardioplegische Lösungen nicht in gleicher Weise zur Protektion des Gefäßendothels verwendet werden kann, wie zum Schutz des Herzens. In dieser Frage ist das Ergebnis uneinheitlich [69]. In den letzten Jahren wurden kristalline Lösungen entwickelt, die speziell auf die Konservierung des Gefäßendothels fokussieren. Kommerziell erhältlich sind derzeit 2 Präparate, Tiprotec der Firma Köhler-Chemie und DuraGraft der Firma Somahlution. In-vitro zeigen beide sehr gute Eigenschaften bezüglich der Erhaltung der zellulären Integrität und der Funktionalität in Bezug auf die Reaktion auf vasokonstringierender und vasodilatierender Substanzen. Obwohl beide Substanzen auf dem Markt eingeführt wurden, fehlt es noch an klinischen Daten. Bezüglich DuraGraft liegt eine randomisierte Studie vor, in der ein Venenbypass mit DuraGraft-Lösung und der zweite Venenbypass mit Kochsalzlösung konserviert wurden. Die Anzahl der nach 12 Monaten verschlossenen Gefäße war in beiden Gruppen gleich. In der Multidetector-CT Kontrolle der Venenbypässe hatten diejenigen, die mit DuraGraft behandelt wurden eine signifikant niedrigere Wandstärke im proximalen Bereich als die mit Kochsalzlösung konservierten [70]. Inwieweit diese Befunde eine Aussage über die langfristige Wirkung von DuraGraft auf die Degeneration von Venenbypässen machen, muss derzeit offen bleiben, zumal die Fokussierung auf die Integrität des Gefäßendothels, das sicherlich ein wichtiger Faktor für die Haltbarkeit von Venenbypässen ist, die schwerwiegenden Faktoren wie Arterialisierung der Vene und Erhalt eines laminaren Flussprofils außer Acht

lässt. Somit bleibt die gute Präservation von Venenbypässen sicherlich ein wichtiger Kofaktor, der allerdings auf die langfristige Degeneration von Venenbypässen nur einen umschriebenen Einfluss hat.

Schutz vor Überdehnung

Die sehr verbreitete Technik, die Vene nach Entnahme zu kanülieren und mit Blut/Kochsalz aufzudehnen birgt eine zusätzliche Gefahr für die zelluläre Integrität des Gefäßes. Messungen haben ergeben, dass der hierbei entstehende Druck im Gefäß bei unerfahrenen Operateuren bis zu 600mmHg betragen kann. Neben den Zerreißungen in der Gefäßwand findet eine vermehrte Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle statt, eine vermehrte inflammatorische Reaktion und eine verminderte Reaktivität auf vasodilatierende und vaopressorische Substanzen [71]. Durch drucklimitierende Spritzen lassen sich diese Überdehnungen vermeiden. Versuche konnten zeigen, dass das venöse Endothel von Drücken bis 150mmHg unbeeinträchtigt bleibt. Wenngleich auch hier der Schädigungsmechanismus sehr plausibel erscheint und die Vermeidung als sinnvoll, gibt es bisher keine Studien, die eine höhere Offenheitsrate der Venenbypässe und eine klinische Verbesserung der Drucklimitierung zeigen können.

Beeinflussung der Venendegeneration mit Substanzen

In Kenntnis der pathophysiologischen Abläufe sind eine Fülle an experimentellen Projekten initiiert worden, um Mediatoren, die für den Degenerationsprozess eine wesentliche Rolle spielen zu hemmen. In einer großen Zahl an experimentellen Ansätzen konnte in-vitro oder in einem definierten Tiermodell die Intimahyperplasie in Venengrafts signifikant reduziert werden. Diese Versuche wurden zum einen mit zugelassenen Medikamenten durchgeführt und zum anderen mit experimentellen pharmakologischen Substanzen.

Substanzen	Wirkung	Angriffspunkt
Simvastatin	blockiert	Wachstumsfaktoren (PDGF, bFGF, IGF-1, Insulin, TNF-alpha, Endothelin, LTB-4, IL1-beta)
Marimastat, Doxycyclin	blockiert	Matrix-Metalloproteinasen
Tyrphostin AG51	blockiert	Rezeptoren für Wachstumsfaktoren (ET A+B, PDGF alpha+beta)
Rapamycin, Oligonucleotide	blockiert	Transcriptionsfaktoren, NFκB, E2F, mTOR
SOD	blockiert	Reaktive Oxydantien (ROS)
Verapamil, Perrylalkohol	amplifiziert	G-Proteine, NO, cAMP, cGMP,

Tab.:

Beispiele für medikamentöse Ansätze, zur Blockade der Intimahyperplasie

bFGF (basic fibroblast growth factor; cAMP (cyclic adenosine monophosphate); cGMP (cyclic guanosine monophosphate); ERK (extracellular signal-regulated kinase); IGF (insulin-like growth factor); IL (interleukin); JNK (c-jun N-terminal kinase); MAPK (mitogenactivated protein kinase); mTOR (mammalian target of rapamycin); NF (nuclear factor); PCNA (proliferating cell nuclear antigen); TNF (tumor necrosis factor).

Angriffspunkte sind die Faktoren, die, entsprechend den pathophysiologischen Abläufen, als Effektoren des degenerativen Prozesses angesehen werden. Angefangen bei Antikoagulantien zur Verhinderung intravasaler Thrombenbildung, Hemmung von endothelialen Adhäsionsmolekülen an denen sich Leukozyten anheften und damit den inflammatorischen Prozesses initiieren, der Verhinderung von aggressiven Sauerstoffspezies, die die Apoptose von Endothelzellen in Gang setzen, Inhibition von Wachstumsfaktoren, die zur Vermehrung glatter Muskelzellen führen, Metalloproteinasen, die die Migration von SMCs beschleunigen bis zu Substanzen die entweder direkt oder durch Blockade der Signaltransduktion inflammatorische oder atheromatöse Prozesse inhibieren. Bisher ist es nicht gelungen die hoffnungsvollen Laborergebnisse erfolgreich in Patientenstudien zu reproduzieren, sei es, weil die klinischen Effekte ausblieben oder weil es die experimentellen Ansätze nie geschafft

haben das Laborstadium zu verlassen [72]. Genexperimentelle Ansätze haben allenfalls *in-vitro* zu positiven Effekten geführt. In der Prevent IV-Studie wurde ein decoy des Transkriptionsfaktors E2F, Edifoligide, im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie an insgesamt 3000 Patienten getestet. Der Transkriptionsfaktor E2F ist ein wesentlicher Bestandteil des Regulationsprozesses der Intimahyperplasie da er direkt die Replikation von glatten Muskelzellen steuert. Obwohl die *in vitro* Ergebnisse sehr vielversprechend waren und die Substanz in einer kleinen klinischen Vorstudie positive Effekte zeigte, waren die Endpunkte in der Prevent IV-Studie zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe nahezu gleich. Ein weiterer Faktor, der die glatten Gefäßmuskelzellen reguliert, der cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 1B (p27Kip1) ist ein weiterer gentechnischer Angriffspunkt zur Hemmung der Intimahyperplasie. Die Reduktion von p27Kip1 oder ein Nucleotid Polymorphismus in der Promotorregion führt im experimentellen Modell zu einer verminderten Intimahyperplasie [73].

Generell ergeben sich erhebliche Limitationen in der Übertragbarkeit von bench- to bedside. Tiere im Experiment sind in der Regel jünger, haben nicht die entsprechenden Begleiterkrankungen und unterscheiden sich bezüglich Umfeld, Ernährung und Lebensgewohnheiten. In der Erforschung basaler biologischer Mechanismen liegt der Schlüssel zur medikamentösen oder gentechnischen Suppression der degenerativen Prozesse aber Rückschläge aufgrund der o.g. Faktoren sind immer zu erwarten.

Externes Stenting von Venenbypässen

Ausgehend von der simplen Feststellung, dass Venen nun einmal nicht für das arterielle System „gemacht“ sind, steht der im Vergleich zum venösen System hohe intravasale Druck, die hohe Flussrate und die Pulsatilität im Vordergrund. Um dem vermeintlich wichtigsten Faktor, dem hohen Blutdruck Abhilfe zu leisten, schlug Parsonnet bereits 1963 vor, Venentransplantate durch einen externen Stent abzustützen [74]. In einer Studie am Hund, im Sinne eines *proof-of-concept* wurde die Carotis mit einer Vene interponiert und entweder mit einem Polypropylen-Stent umhüllt (n=15) oder nicht (n=10). Mit diesem Ansatz konnte zunächst einmal gezeigt werden, dass eine Dilatation

der Vene durch stenting zu verhindern ist. In den Folgejahren gab es eine Menge an Versuchen die Haltbarkeit von Venen im arteriellen System zu verbessern. Diese äußere Ummantelung der Vene birgt mehrere Vorteile. Zum einen kann sich die Vene gegen den Stent „abstützen“, und so die Wandspannung, die sonst auf dem Gefäß lasten würde, auf das externe Geflecht zu übertragen. Mit der Entlastung der Gefäßwand und der Reduktion der Wandspannung fällt ein wichtiger pathogener Faktor weg, der zur Degeneration des Venenbypasses beiträgt. Zum anderen gibt ein röhrenförmiges Gitternetz eine äußere Form vor, die äußerlich gleichmäßig und knickfrei verläuft. Durch diese äußere Formgebung wird auch langfristig ein laminarer Strom, vergleichbar dem in einem arteriellen Transportgefäß, vorgegeben. Wie bereits beschrieben, scheinen die Areale, in denen der laminare Fluss abbricht und durch Gefäßunregelmäßigkeiten eine turbulente Strömung entsteht, Prädilektionsstellen für die Entstehung atherosklerotischer Plaques zu sein. Durch den Erhalt der laminaren Strömung entfällt ein wichtiger pathogener Faktor für die Entstehung der Atherosklerose. Auch in den Folgejahren nach Parsonnets experimentellen Untersuchungen haben verschiedene Arbeitsgruppen immer wieder das Thema des externen stentings von Venenbypässen aufgenommen. Angelini hat in verschiedenen Tiermodellen nach externem stenting veränderte physiologische Bedingungen vorgefunden. Zunächst stellte die Arbeitsgruppe an einem Schweinmodell eine verstärkte Intimahyperplasie bei dem mit einem 4mm Polytetrafluorethylen Stent überzogenen Venen fest [75]. Dies stand im Widerspruch zu der von Barra im Jahre 1983 publizierte Studie an Schafen, bei denen er einen histologisch weitgehend regelrechten Wandaufbau und Durchmesser bei den gestenteten Venen im Vergleich zu den ungestenteten feststellte, die massiv dilatiert waren und deren Intima hyperplasiert war [76]. In der nachfolgenden Studie wurde der Stentdurchmesser auf 6mm erhöht. Hierdurch entwickelte sich die Transplantatvene normal und zeigte im weiteren Verlauf eine geringere Intimahyperplasie. Im Jahre 2002 veröffentlichte wiederum die Arbeitsgruppe, um Angelini an einem Cholesterin gemästeten Schweinmodell die vorhergehenden positiven Ergebnisse zu bestätigen. Insgesamt ergaben die experimentellen Daten einen erheblichen Vorteil für das externe stenting, das auch durch molekulare Untersuchungen bekräftigt wurde. In gestenteten Venen war die NO-Freisetzung, die PGI₂-Freisetzung und die eNOS-Aktivität höher, die PDGF Expression

geringer. Zusammenfassend kann man den experimentellen Studien entnehmen, dass das Konzept der externen Stentings von Venenbypässen seit den frühen 2000er Jahre als gut belegt eingestuft werden.

Es stellt sich natürlich die Frage, wie die rasende Entwicklung aus dem Gebiet intravasaler Stents, die technisch um ein Vielfaches herausfordernder sind als externe Venenstents, nicht mit einer vergleichbaren Vehemenz auf der chirurgischen Seite für externe Stents betrieben wurde. Das Problem der degenerierenden Venen im arteriellen System war ja bereits von Carrel im Jahre 1906 beschrieben worden und erlangte durch den Boom der Bypassoperation und den der Chirurgie der peripheren Gefäße eine immer stärkere klinische Bedeutung. Es blieb anfänglich bei Einzelversuchen, Beobachtungsstudien mit kleinen Fallzahlen, kurzer Nachbeobachtungszeit und unsystematischer Endpunkte. Erst in den letzten Jahren hat das Thema durch die Entwicklung neuer Materialien wie biodegradierbarer Stents sowie die Verwendung von Cobalt-Chrom anstelle von Nitinol neuen Aufschwung erhalten.

Studiendesign und Fragestellung

Die vorliegende klinische Studie (VESTIII, NCT02511834) wurde an insgesamt 14 Zentren in Großbritannien, Deutschland, Österreich und Israel durchgeführt. Insgesamt wurden 184 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine prospektiv-randomisierte multizentrische Phase III-Studie, die von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer in Mainz und dem Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt wurde. Die vorliegende Arbeit stellt die Patienten und die Studienergebnisse dar, die an den 35 Patienten erhoben wurden, die von der Abteilung Herz- und Thoraxchirurgie des Bräuderkrankenhauses Trier in die Studie eingeschlossen wurden.

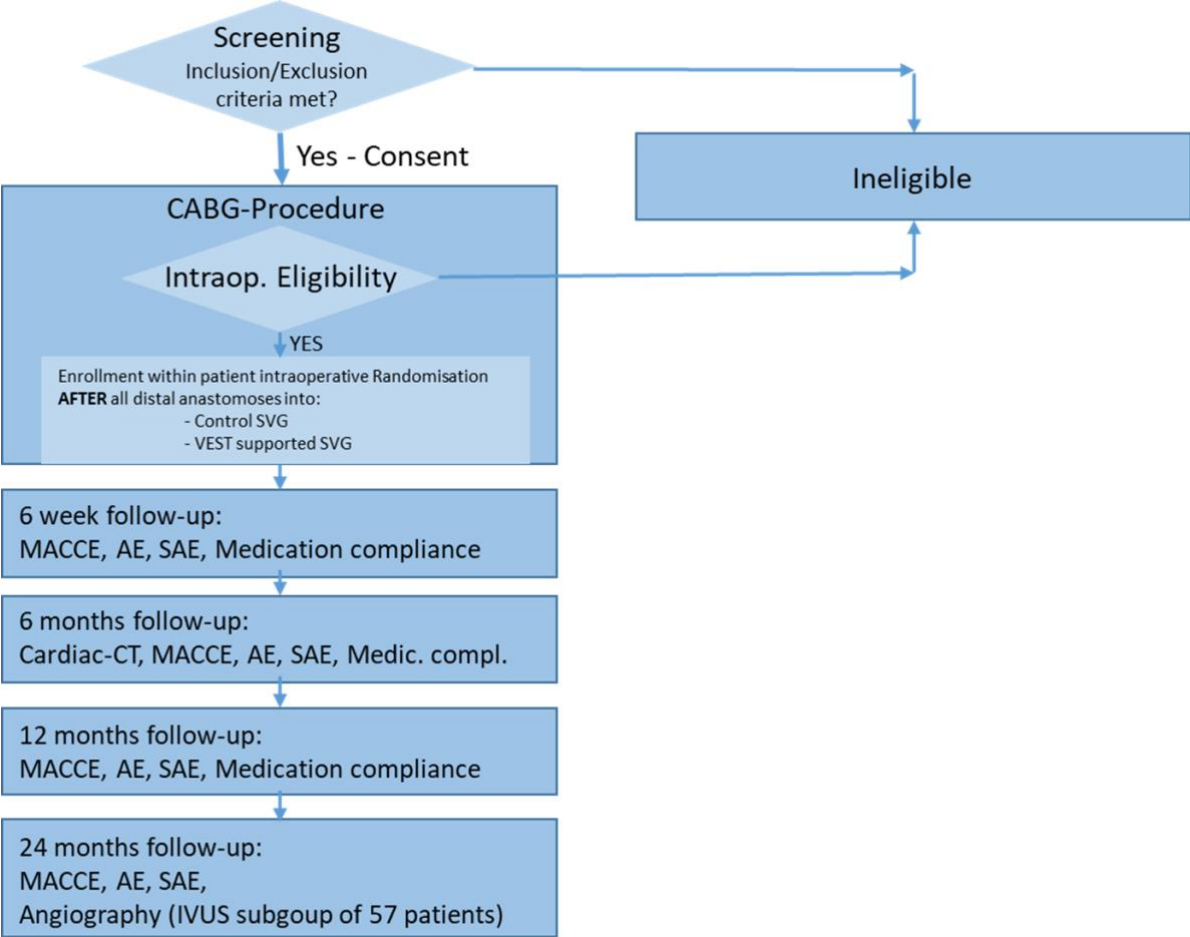


Abb. 6:
Consort Diagramm des Studienverlaufes

Ziel der Studie war es zu überprüfen, ob durch das Anlegen eines externen Cobalt-Chrom Stents (Vascular Graft Solutions, Tel Aviv, Israel) um einen Venenbypass, eine Verbesserung der Bypassfunktion erreicht werden kann. Um diese Frage zu beantworten, wurden ein primärer und mehrere sekundäre Endpunkte definiert:

Endpunkte

Primärer Endpunkt:

Perfekte Offenheit der venösen Bypässe mit und ohne externen Stent nach 2 Jahren ermittelt durch eine koronarangiographische Untersuchung

Sekundäre Endpunkte

1. Ausmaß der Intimahyperplasie im gestenteten und im ungestenteten Venenbypass in Bezug auf maximale Dicke und Fläche in der kurzen Achse ermittelt durch intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS)
2. Offenheit der Bypässe nach 6 Monaten ermittelt im Angio-CT
3. Auftreten von schweren klinischen Ereignissen (MACCE) wie Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall
4. Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung im Strombereich des gestenteten und des nichtgestenteten Venenbypasses

Die H_0 -Hypothese besagt, dass keine Unterschiede zwischen gestenteten und nichtgestenteten Venbypässen bezüglich der Fragestellungen der Endpunkte bestehen.

Einschlusskriterien

1. Schriftliche Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie
2. Patienten mit der Indikation für eine Bypassoperation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine
3. zwei oder mehr Bypassvenentransplantate, die wie folgt indiziert sind: einer (1) für die rechte Koronararterie, einer oder mehrere für das Versorgungsgebiet der RCX und Versorgung des RIVA mit der Art. thoracica interna
4. ausreichend große und zugängliche Ziel-Koronararterien mit einem Mindestdurchmesser von 1,5 mm und einem Gefäßbett, das technisch anastomosierbar ist
5. die Fähigkeit und Bereitschaft, an den Nachuntersuchungen teilzunehmen
6. Patienten im Alter von ≥ 18 und ≤ 80 Jahre und einer Lebenserwartung von mehr als 5 Jahren

Ausschlusskriterien

1. gleichzeitiger weiterer Eingriff (z.B. Herzklappenoperation)
2. vorherige Herzoperation
3. notfallmäßige Bypassoperation (laufender Herzinfarkt, kardiogener Schock, inotrope Unterstützung der Herzfunktion, mechanische Kreislaufunterstützung (z.B. IABP))
4. Kontraindikation für eine Bypassoperation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine am stillgestellten Herzen (z.B. stark verkalkte Aorta)
5. schwere Kalzifizierungen an den vorgesehenen Anastomosenstellen, die eine nachhaltige Bypassversorgung unwahrscheinlich machen.

6. schwere Venenvarikose
7. früherer Schlaganfall mit Residuen weniger als 1 Jahr vor der Operation
8. schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 2,0 mg/dL oder > 177 µmol/L)
9. Frauen im gebärfähigen Alter
10. begleitende lebensbedrohliche Krankheit, die wahrscheinlich die Lebenserwartung auf weniger als 5 Jahre begrenzt
11. Indikation für Marcumar bis zum Zeitpunkt der Operation
12. Unfähigkeit, die individuell indizierte postoperative medikamentöse Therapie (Thrombozytenaggregationshemmer, Statine und Betablocker) zu tolerieren oder einzuhalten.
13. Unverträglichkeit zur Einnahme von Aspirin
14. Kontrastmittelunverträglichkeit
15. Unfähigkeit, die erforderlichen Nachuntersuchungen einschließlich angiographischer und/oder CT-Bildgebungsverfahren durchzuführen.
16. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zu einem Medikament oder Gerät

Material und Methoden

Verfahren und Follow-up

Nach Indikationsstellung zur Bypassoperation und Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden konsekutive Patienten über die Studie aufgeklärt. Falls die Patienten in die Teilnahme an der Studie eingewilligt haben, wurde die Operation wie geplant am nächsten Tag durchgeführt. Die Operationsablauf entsprach, bis auf die Implantation des externen Venenstents in allen Punkten der klinischen Routine unserer Abteilung. Das Venenmaterial wurde i.d.R durch einen Assistenzarzt offen entnommen und durch den Operateur auf die Verwendbarkeit begutachtet. Erschien das Venenmaterial als nicht brauchbar, wurde es, wie in unserer klinischen Routine üblich, am Ende der Operation verworfen und operativ anstatt eines Venensegments die rechte Art. Thoracica interna oder eine Art. radialis verwendet. Aufgrund dieser strengen Auswahl, die wir in unserer Abteilung durchführen, erklärt sich die Differenz von 42 Patienten, die in die Teilnahme eingewilligt aber nur 35, die in die Studie aufgenommen wurden. Die Randomisierung wurde nach Fertigstellen aller distalen Anastomosen durchgeführt. Nach Sicherstellung der Eignungskriterien bezüglich der Zielgefäßqualität und der Verwendbarkeit des Venenmaterials wurde der Patient endgültig zur Teilnahme an der Studie freigegeben und von der im Operationssaal anwesenden Studienassistentin der Randomisierungsumschlag geöffnet, in dem das Therapiegefäß (Stentanlage) und das Kontrollgefäß (keine Stentanlage) festgelegt wurde.

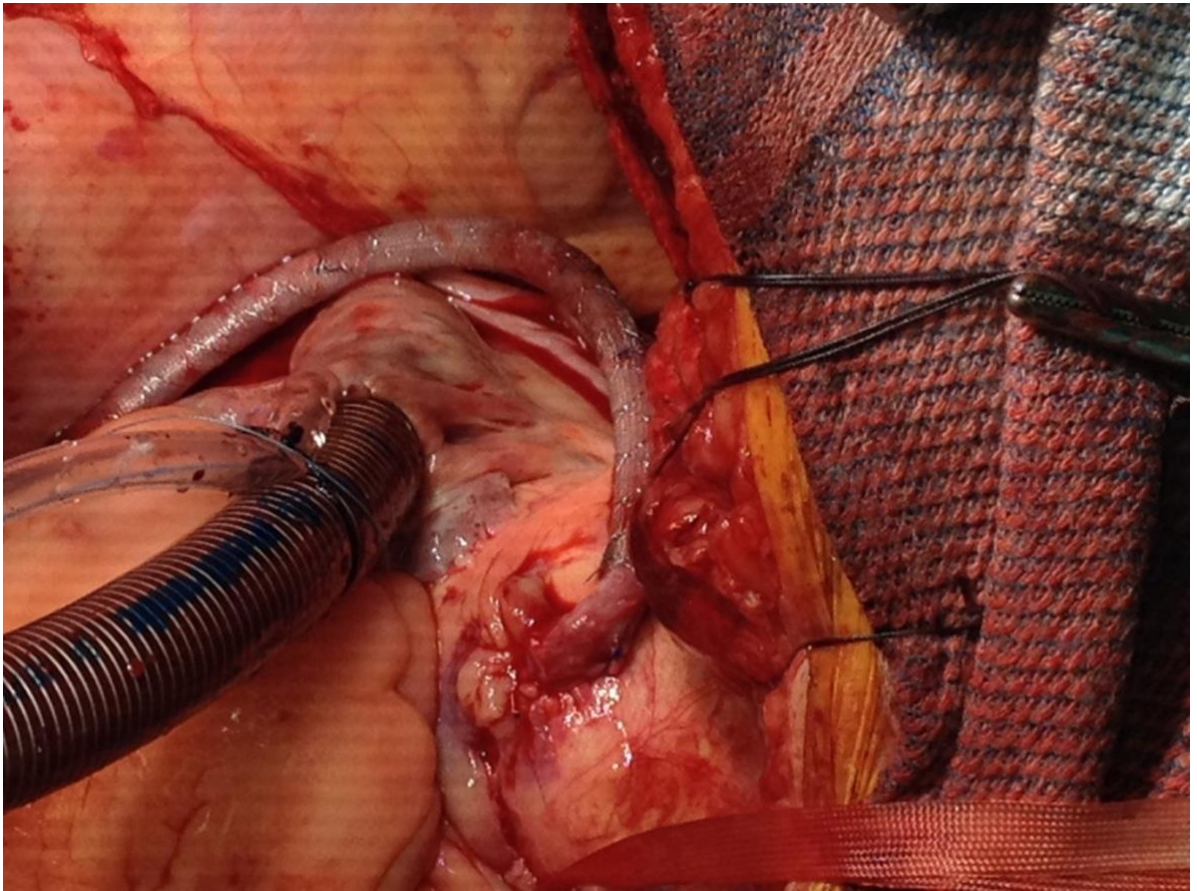


Abb. 7:

Intraoperatives Bild eines Venenbypasses mit externem Stent. Die zentrale und die periphere Anastomose sind nicht durch den Stent bedeckt.

Alle Eingriffe wurden unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses und Stillstellen des Herzens nach Infusion von kardioplegischer Lösung nach Calafiore über 3 Minuten in die Aortenwurzel nach distaler Klemmung der Aorta ascendens durchgeführt. Die Gabe von kardioplegischer Lösung wurde nach 20 Minuten Klemmzeit wiederholt. Die Segmente der Vena saphena magna (VSM) wurden in offener Präparationstechnik, präferentiell aus dem Unter- und ggf. dem Oberschenkel vorwiegend des rechten Beines entnommen. Die Seitenäste wurden mit Vicryl-Fäden oder Nähten (5.0 Prolene) ligiert. Die Stentgröße wurde aus einem von 12 verfügbaren Modellen auf der Grundlage von VSM-Länge und -Durchmesser ausgewählt. Der flexible Stent wurde vor der Durchführung der proximalen Anastomose über die VSM geschoben und manuell über die gesamte

Länge des Venentransplantats ausgestrichen, so dass er die gesamte Strecke des Venenbypasses umhüllte bis auf wenige Millimeter vor den Anastomosen. Es wurden keine weiteren Fixierungen des Stents am Venentransplantat vorgenommen, insbesondere keine Anwendung von Gewebeklebern oder von weiteren Nähten (Abbildung 2).

An allen venösen und arteriellen Bypassgrafts wurden mit Hilfe eines Dopplerultraschalls (Medistim ASA, Oslo, Norwegen) Messungen der Flussrate und des Pulsatilitätsindex (PI) der angelegten Bypässe (Transit-Time Flow Measurement, TTFM) durchgeführt, um mögliche technische Fehler zu identifizieren. Falls der Blutfluss im Bypass unter 20ml/min oder der PI größer als 3 war, wurde der Bypass bezüglich technischer Komplikationen (Anastomosenstenose, Dissektion) kontrolliert und ggf. revidiert. Allen Patienten wurden Statine, Beta-Blocker und Aspirin gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten nach Bypassoperationen, verschrieben.

Die Patienten wurden für eine Gesamtdauer von 2 Jahren postoperativ nachverfolgt. Eine computertomographische Koronarangiographie (CTA) wurde 6 Monate nach der ACB-OP durchgeführt, um frühzeitige Bypassverschlüsse zu erkennen. Zwei Jahre nach der ACB-OP wurden die Patienten, einer koronarangiographischen Kontrolle unterzogen. Im Rahmen dieser Kontrolle wurde eine Kontrolle der Bypassvenen mit intravaskulärem Ultraschall über die gesamte Gefäßlänge durchgeführt. Die Komplikationen im 2-jährigen postoperativen Verlauf wurden mit Hilfe standardisierter Fragebögen durchgeführt. Nach 6 Wochen und 12 Monaten sowie bei den Patienten, bei denen eine Kontraindikation zur bildgebenden Kontrolle nach 6 und 24 Monaten bestand, erfolgte die Befragung der Patienten telefonisch. Bei den Patienten, die zur CT- oder Koronarangiographie in die Klinik kamen, im Rahmen des Aufenthaltes.

Angiographie und IVUS

Alle Angiogramme und IVUS-Bilder wurden im „Institute of Intravascular Imaging“ einem unabhängigen Core-Lab am Mount Sinai Hospital unter der Leitung von Prof. Jagat Narula (New York, USA) analysiert.

Koronarangiogramme wurden in mindestens vier vertikalen Ebenen aufgenommen. Eine erste Beurteilung wurde durchgeführt, um die Offenheit des Transplantats festzustellen. Die freie Durchgängigkeit des Gefäßlumens wurde mittels Vier-Ebenen-Angiographie ermittelt und entsprechend der Fitzgibbon-Klassifikation eingeteilt. Alle Venentransplantate wurden auf ganzer Länge untersucht und entsprechend der Segments der stärksten Wandveränderung wie folgt eingestuft:

(I) Perfekt offenes Transplantat: Die Transplantatkontur ist völlig glatt ohne intimale Unregelmäßigkeiten, Verengungen oder Strikturen;

(II) Weniger als 50% Stenose im Venenbypass;

(III) Mehr als 50% Stenose im Venenbypass.

(O) Verschlös

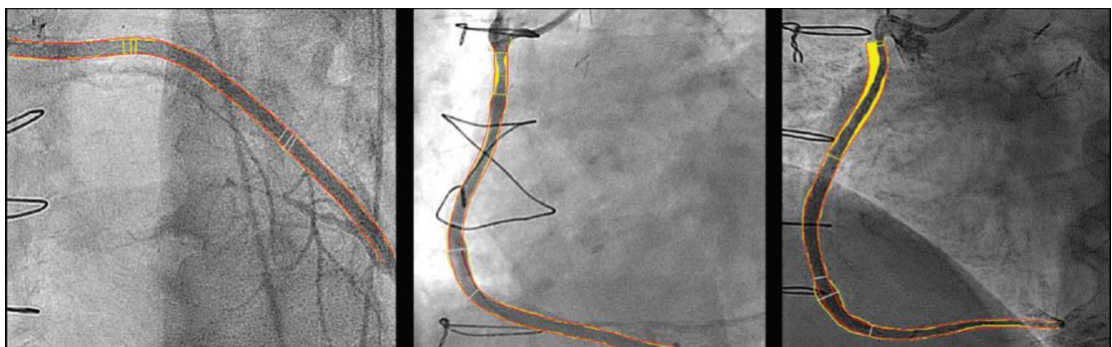


Abb. 8:

Koronarangiographische Aufnahmen von einem gestenteten (linkes Bild) und nicht-gestenteten (Bild mitte und rechts) Venenbypässen. Beachte den unregelmäßige Kontour der ungestenteten im Vergleich zu den gestenteten Bypässen.

Die Analyse der quantitativen Koronarangiographie (QCA) wurde mit der Software QAngio XA (Medis, Niederlande) für jedes offene Venentransplantat durchgeführt. Minimaler, maximaler und mittlerer Durchmesser wurden für jeden Venenbypass gemessen und für jedes 5 mm-Segment unter Verwendung einer angiographischen Ebene mit dem höchsten Grad an Gefäßveränderung gemittelt. Ektasie wurde definiert als eine segmentale Dilatation von mehr als 50% im Vergleich zu den normalen benachbarten Segmenten.

Die IVUS-Bildgebung über die gesamte Länge der beiden Studientransplantate, der gestenteten und nicht-gestenteten, wurde bei allen Studienpatienten durchgeführt. Die Bildgebung erfolgte mit einem motorisierten, 40-45 MHz IVUS-Katheter mit Rückzug. Die Standardtiefe wurde für große Gefäße erhöht, um die gesamte umlaufende Wanddicke über die gesamte Transplantatlänge zu erfassen. Der IVUS-Katheter wurde über die distale Anastomose hinaus vorgeschoben und dann mit einem motorisierten Rückzug mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/s bis zur aorto-ostialen Anastomose in jedem Transplantat zurückgezogen.

Die IVUS-Bildanalysen wurden von erfahrenen Analytikern durchgeführt, die für die angiographische Analyse mit der Software QIvus (Medis, Niederlande) gemäß den Definitionen der veröffentlichten Methodik verblindet waren. Die quantitativen IVUS-Messungen umfassten Messungen der Fläche der äußeren elastischen Membran (EEM) und der Lumenquerschnittsflächen (CSA), der EEM und der Lumendurchmesser in Abständen von 10 mm entlang des Transplantats von der distalen bis zur proximalen Anastomose (Abbildung 4). Manuelle Markierungen der Gefäßschichten wurden an Einzelbildern durchgeführt, wobei die Schicht, die die Intimahyperplasie repräsentierte, deutlich sichtbar und ohne Bildartefakte dargestellt wurde. Der Intimahyperplasiebereich wurde als EEM-Bereich abzüglich des Lumenbereichs berechnet. Die durchschnittliche intimal-mediale Dicke wurde berechnet, indem der durchschnittliche Lumendurchmesser vom durchschnittlichen EEM-Durchmesser subtrahiert und durch zwei geteilt wurde. Im Falle mehrfacher Pullbacks wurde das Ausmaß des überlappenden Segments bewertet, um doppelte Daten zu vermeiden.

Um die Inter-Variabilität der QCA- und IVUS-Messungen zu beurteilen, wurden 30 Angiogramme und 40 IVUS-Querschnittsbilder nach dem Zufallsprinzip aus der Studiendatenbank ausgewählt und von 2 unabhängigen Beobachtern analysiert. Zur Beurteilung der Intra-Beobachter-Variabilität wiederholte einer der Beobachter die gleichen Analysen 1 Monat später. Die Intra-Beobachter- und Inter-Beobachter-Übereinstimmung bei quantitativen Messungen wurde anhand des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) auf der Grundlage des Modells der Varianzanalyse für zufällige Effekte bewertet. Für kategoriale Variablen wurde das κ (kappa) nach Cohen verwendet. Die Übereinstimmung bei der Einstufung nach Fitzgibbon war ausgezeichnet ($\kappa = 0,92$). In ähnlicher Weise war die Reproduzierbarkeit zwischen den Beobachtern für den Intimahyperplasiebereich des IVUS ICC=0,94 (95% KI: 0,86 - 0,97) und die Dicke ICC=0,96 (95% KI: 0,90 - 0,98) hoch. Die Übereinstimmung zwischen den Beobachtern war für alle quantitativen und qualitativen Bildgebungsparameter hoch.

Um den Einfluss der Segmentlänge auf die IVUS-Parameter zu beurteilen, führten wir alle Messungen in Abständen von 20, 10 und 5 mm in 20 zufällig ausgewählten Pullbacks durch und verglichen die Mittelwerte für Intimahyperplasiebereich und Dicke. Es ergab sich ein Unterschied von 6,18% bzw. 4,7% bei der Intimahyperplasie und der Dicke, berechnet mit 20 bzw. 10 mm Intervallen. Eine weitere Verringerung des Analyseintervalls auf 5 mm hatte einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Messungen, nämlich 2% bzw. 2,5% Unterschied, was darauf hindeutet, dass die Verwendung des 10 mm-Intervalls für die IVUS-Analyse einen effizienten und zuverlässigen Ansatz für die Analyse von frühen Veränderungen der SVG darstellt.

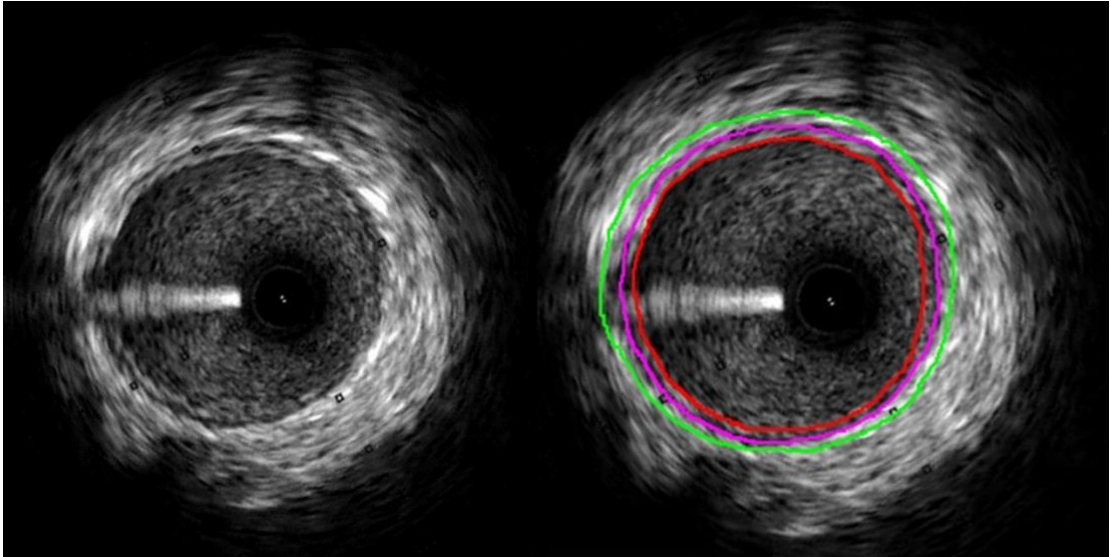


Abb. 9:

Venenbypässe in der kurzen Achse, dargestellt mit intravaskulärem Ultraschall, um die Schichtdicke der Gefäßwände vermessen zu können

Statistische Analyse

Die primäre Analyse der Fitzgibbon-Klassifikation wurde mit Hilfe einer ordinalen multinomialen Regression für gestentete und nicht-gestentete Transplantate durchgeführt, wobei der Effekt für den Patienten zufällig war. Die Analyse der Okklusion wurde mit Hilfe einer logistischen Regression mit Patientenzufallseffekt zum Vergleich zwischen den beiden Transplantatgruppen durchgeführt. Fälle von Okklusion nach 6 Monaten, für die es keine 24-monatige Nachbeobachtung gab, wurden als Okklusion nach 24 Monaten eingeschlossen. Die Odds-Ratios für jeden dieser Endpunkte wurden direkt aus ihren jeweiligen Regressionsergebnissen berechnet.

Die Intimahyperplasie und der Lumendurchmesser wurden unter Verwendung eines gemischten linearen Modells mit wiederholten Messungen pro Patienten für gestentete und nicht gestentete Transplantate analysiert. Die Werte der Intimahyperplasie und des Lumendurchmessers nach 24 Monaten, die aus klinischen Gründen nicht nachuntersucht werden konnten, wurden als worst-case-Wert berechnet, d.h. 80 Perzentil der Gruppe für

Intimahyperplasie und 20 Perzentil der Gruppe für Lumendurchmesser. Werte, die aus nicht-klinischen Gründen fehlen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Schätzung der MACCE- und seiner Komponentenraten wurde unter Verwendung von 95% exakten binomialen Konfidenzintervallen durchgeführt. Der Vergleich zwischen den Ergebnissen der VESTIII- und der SYNTAX-Studie wurde unter Verwendung des exakten Fisher-Tests durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden mit der SAS-Software Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.

Ergebnisse

Patienten, Verfahren und Nachsorge

Wie aus dem CONSORT-Diagramm hervorgeht, erfüllten von 42 Patienten, die eine informierte Einwilligung gaben, 7 Patienten nicht die Screening-Kriterien. Diese Screening-Fehler sind nach Anlage der peripheren Anastomosen und bevor der Randomisierungsbogen eröffnet wurde, festgestellt worden. Bei 4 Patienten konnte die Vene wegen mangelnder Qualität nicht verwendet werden. Bei 3 Patienten stellte sich das Gefäß, für das die Bypassversorgung geplant war, als nicht bypassfähig heraus. Letztlich wurden 35 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert, um einen externen Stent auf ein nach dem Zufallsprinzip ausgewähltes Studientransplantat zu erhalten wobei das andere Gefäß als Kontrolle diente.

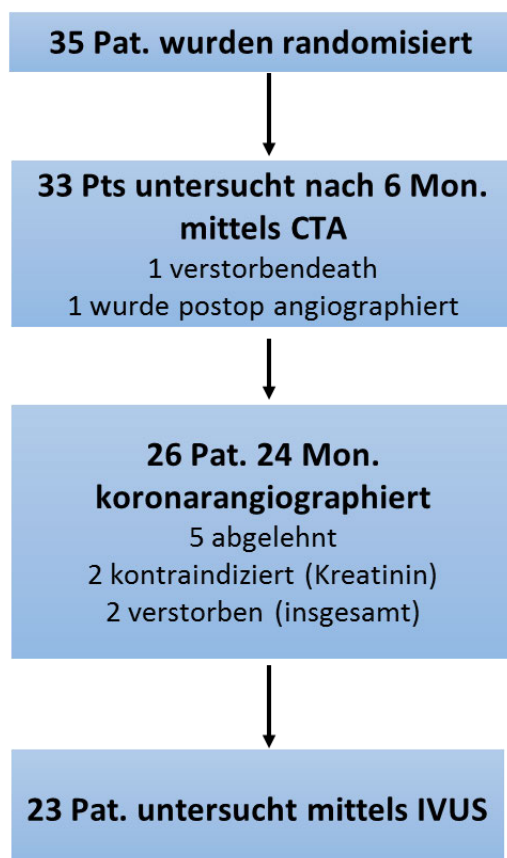


Abb. 10:

Patientenzahlen in der Studie mit drop-outs

Demographie

Alle Patienten unterzog sich einer elektiven Bypassoperation und erhielten 3 Bypässe, einschließlich eines RIMA Transplantats für die LAD.

Patientendemographie

	VEST III (N = 35)	SYNTAX CABG arm (N = 849)
Alter (Jahre)	67.8±7	65.0±9.8
Männlich	97%	78.9%
Größe (cm)	173.6±11.9	BMI 27.9±4.5
Gewicht (kg)	88.2±21.9	
Aktiver Raucher	25.7%	22.0%
Vorhergehender Myokardinfarkt	34.2%	33.8%
Diabetes:		
IDDM	11.4%	10.4%
NIDDM	8.6%	14.2%
Art. Hypertonie	94.3%	64.0%
Hyperlipidämie	88.6%	77.2%
Schlaganfall	5.7%	4.8%
NYHA		
I	8.6%	
II	28.6%	
III	54.3%	
IV	8.6%	
OP-Dauer (min)	224±32	220±70
Aortenklemmzeit (min)	47±15	
Postop. Klinikstage (Tage)	10.7±2.52	9.5±8.0

Tabelle 1:

Demographische Daten der Patientengruppe aus Trier im Vergleich zur Syntax Studie [19].

Demographische Daten sowie das Auftreten von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Bezüglich Alter, Schwere der Erkrankungen und Begleiterkrankungen ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Patienten, die in Trier in die VESTIII-Studie eingeschlossen wurden und den Patienten im chirurgischen Arm der Syntax-Studie. Lediglich die Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie sind in Trier signifikant höher.

Operative Daten

Die OP-Dauer war vergleichbar mit der aus der Syntax-Studie. Alle Patienten überlebten den Eingriff und konnten im Mittel nach 10,7 Tagen nach Hause entlassen werden, um dann eine 3-wöchige Anschlussheilbehandlung anzutreten. Die Verteilung der gestenteten und nicht-gestenteten Bypässe verteilte sich bezüglich des RCX- und RCA-Systems entsprechend der Randomisierung und damit gleichförmig.

	VEST	CONTROL	OTHER SVG	LIMA	RIMA
LAD				32* (91%)	2 (6%)
R. diag. 1	1 (3%)			1** (3%)	
R. diag. 2				1 (3%)	
RIM	2 (6%)	2 (6%)			
RM1		8 (23%)			
RM2	15 (43%)	2 (6%)	1 (3%)		
RPLS		5 (14%)			
RCA	6 (17%)	4 (11%)			
RIVP	11 (31%)	14 (40%)			

Tabelle 2:

Verteilung der Bypässe und der verschiedenen Grafts über die Zielgefäße. Bezüglich der Versorgungsgebiete ergeben sich zwischen den gestenteten und den nicht-gestenteten Bypässen keine relevanten Unterschiede

Intraoperativ wurden mit Hilfe der transit-time Dopplermethode die Flussraten in allen Bypassegmenten ermittelt.

	Target Artery Coronary diameter (mm)	Systolic pressure of target artery (mmHg)	TTFM flow of target artery (ml/min)	TTFM pulsatility index of target artery
VEST	1.79±0.27	87±12.5	36.4±15.5	2±0.7
CONTROL	1.73±0.28	86±12.5	37.6±14.8	2.3±1.3

Tabelle

Intraoperative Bestimmung der Gefäßdurchmesser (Schätzung) und Messung der Bypassflüsse sowie Bestimmung des Pulsatilitätsindex mithilfe einer transit-time Dopplermethode (Medistim, Norwegen).

Der arterielle Mitteldruck wurde auf 90 mmHg eingestellt, um vergleichbare Werte zu erhalten. Die Werte bezüglich des Flussvolumens (ml/min) als auch des Pulsatilitätsindex (dimensionslos) unterschieden sich nicht zwischen den gestenteten und nicht-gestenteten Venen.

CT-Angiographie

Wie der Abbildung 10 zu entnehmen ist, unterzogen sich 32 Patienten (91,4%) nach 6 Monaten nach der Bypassoperation einer CT- Angiographie. Die Offenheit des Bypassgefäßes wurde anhand der Kontrastmittelfüllung bewertet. Obwohl es durch den metallischen Stent zu einer erheblichen Verschattung des Innenlumens kam, war eine sichere Beurteilung über die Füllung mit Kontrastmittel möglich. Dass diese Einschätzung richtig war, konnte später durch die koronarangiographische Gefäßdarstellung verifiziert werden.

	gestentet VSM	Kontroll VSM	LIMA	RIMA
Offen	100%	97%	100%	100%
Verschlossen	-	3%	-	

Tabelle 3:

Offenheit der Bypässe ermittelt 6 Monate postoperativ in der CT-Angiographie. Insgesamt unterzogen sich 33 Patienten dieser Untersuchung.

Wie zu erwarten, gab es zwischen den untersuchten Gruppen bezüglich der Offenheit der Gefäße keinen Unterschied. Anhand dieser Untersuchung konnte allerdings auch festgestellt werden, dass ein Risiko des Frühverschlusses durch Stentimplantation, ausgeschlossen werden konnte.

Angiographie und IVUS

Zwei Jahre postoperativ wurden 23 Patienten mittels Kontrastangiographie untersucht (69,7% der in Frage kommenden Patienten) und bei 21 (63,6%) von ihnen wurde eine IVUS-Bildgebung der Venentransplantate durchgeführt. Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, bestätigte die primäre Endpunktanalyse, dass die perfekte Offenheit der Transplantate in der gestenteten Gruppe 88% und in der nicht-gestenteten Gruppe 73% beträgt ($p=0,031$). Ektatische Areale fanden sich in 0% bei den gestenteten Venen, während 20% der nicht-gestenteten Venen große Unregelmäßigkeiten aufwiesen.

Die SVG-Durchgängigkeit nach 2 Jahren unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen der gestenteten und nicht-gestenteten Transplantate (97% gegenüber 100%, $p=0,92$).

	gestentete VSM	Kontroll-VSM	LIMA	RIMA
Offen	100%	100%	88%	100%
Verschlossen	-	-	12%	
Fitzgibbon I	88%	73%		
Fitzgibbon II	12%	19%		
Fitzgibbon III	-	8%		

Tabelle 5:

Ermittlung des Grades der Degeneration der Venenbypässen mithilfe der angiographischen Darstellung der Bypässe. Die Schwere der Veränderungen wurden anhand eines Protokolls quantifiziert und entsprechend der Fitzgibbon Klassifikation eingeteilt.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, waren sowohl der Intimahyperplasiebereich als auch die Dicke bei den gestenteten Transplantaten im Vergleich zu den nicht gestenteten Transplantaten signifikant geringer (-24,1% bzw. -24,0%, $p < 0,001$), während sich der Lumendurchmesser nicht signifikant unterschied.

	gestentete VSM (n=23)	Kontroll VSM (n=19)	% Differenz	p-Wert
Intima Fläche (mm²)	2.53±0.83	3.18±0.97	-24.1%	<0.001
Intima Durchmesser (mm)	0.22±0.07	0.28±0.07	-24%	<0.001
Mittlerer Lumendurchmesser (mm)	3.47±0.64	3.43±0.66	+2.3%	NS

Tabelle 6

Die Intimahyperplasie wurde mit Hilfe eines intravaskulären Ultraschalls (St. Jude Medical, USA) ermittelt und dann software-unterstützt ausgewertet (Qlvus, Medis, NL)

Um die Wechselbeziehung zwischen den in der Angiographie (Fitzgibbon) und im IVUS (Intimahyperplasie) nachgewiesenen Markern für Degeneration zu beurteilen, wurden die IH-Proliferationsraten zwischen den perfekt offenen Venentransplantaten in beiden Studiengruppen, die als Fitzgibbon Grad I klassifiziert wurden, verglichen. Bei der Analyse nur dieser einheitlichen Transplantate blieb der Unterschied zwischen der IH-Fläche und der Dicke zwischen den gestenteten und nicht gestenteten Gruppen beide signifikant (-28,7% bzw. -25,8%, $p < 0,001$).

MACCE

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, waren die zusammengesetzten Gesamt-MACCE-Raten nach zwei Jahren in VEST III mit 12% bzw. 17,1% ($p=0,09$) insgesamt ähnlich wie die für eine vergleichbare Kohorte in der SYNTAX-Studie [18] beobachteten Raten. Die Gesamtmortalitätsrate in der aktuellen Studie entsprach der, der SYNTAX-Studie (2,8% gegenüber 3,5%). Die klinisch indizierte wiederholte Revaskularisierung war in der Stentgruppe numerisch geringer (0% vs. 5,9%), erreichte aber keine statistische Signifikanz. Andere individuelle MACCE-Komponentenraten (Stroke und Myokardinfarkt) waren vergleichbar. Revaskularisationen, die dem nicht gestenteten Bypass oder der nativen Koronararterie zugeschrieben werden können, traten mit einer beobachteten Rate von 8,5% bzw. 5,9% auf.

	Trier n=35 n (%)	SYNTAX CABG arm n= 849 n (%)
MACCE	3 (8.5%)	105 (12.4%)
Tod	1 (2.8%)	30 (3.5%)
Myokardial Infarkt	1 (2.8%)	28 (3.3%)
Schlaganfall	1 (2.8%)	19 (2.2%)
Re-Revaskularisierung total	3(8,5%)	50 (5,9)
Re-Revascularization (VEST supported Vein)	0 (0%)	50 (5.9%)

Tabelle 7

Postoperative Komplikationsrate bezüglich kardiovaskulärer Faktoren (MACCE). Die Daten aus den Ergebnissen in Trier stehen in guter Übereinstimmung mit den 3-Jahresergebnissen der Syntax-Studie [17]

Diskussion

Die vorliegende Studie repräsentiert die Ergebnisse von 35 Patienten, die in Trier in die VESTIII-Studie eingeschlossen wurden. Die VEST-III-Studie ist die bisher größte und aufwändigste Studie, die die klinischen und morphologischen Effekte eines mechanischen externen Stents untersucht. Sie wurde an insgesamt 14 europäischen herzchirurgischen Zentren durchgeführt und es wurden insgesamt 184 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse der Gesamtstudie ist im Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery zur Publikation akzeptiert worden. Das Studiendesign zeigt einige Besonderheiten, die sie von anderen Studien zum Thema unterscheidet.

1. Jeder Patient ist für sich selbst Kontrolle. Dadurch, dass jeweils 1 Vene mit Stent und 1 Vene ohne Stent versorgt wurde, rechnen sich patientenseitige Unterschiede bei Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, Diabetes, Fettstoffwechselstörung etc. als Kovariablen der Venendegeneration heraus, da sie bei den untersuchten Patienten bezüglich Stent/kein Stent exakt gleich verteilt sind. Dies reduziert zum einen die notwendige Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden müssen von ca. 800 auf 200, um eine Power von 0,90 bei einer Effektdifferenz von 75% und 25% zu erreichen.

2. Die Randomisierung nach Herstellen der peripheren Anastomosen stellt sicher, dass kein Einfluss von Seiten des Operateurs bezüglich der Auswahl des Gefäßes, das mit einem Stent zu versorgen ist und das andere, das als Kontrolle dient, ausgehen kann. Die Sicherstellung, dass sowohl der Abstrom durch ein geeignetes Zielgefäß als auch die Qualität des Venenmaterials gesichert sein sollte ist essentiell, weil der Effekt der Stentimplantation auf die Venendegeneration nur dann erfolgreich ermittelt werden kann, wenn man von einer möglichst langen Haltbarkeit der Venen ausgeht, die von einer schlechten Venenqualität oder einer schweren diffusen KHK von vornherein limitiert wäre.

3. Die CT-Angiographie nach 6 Monaten sollte Frühverschlüsse anzeigen, die nicht primär auf degenerative, sondern auf technische Probleme zurückzuführen sind. Durch diese Untersuchung sollten diese Effekte voneinander getrennt werden. Wichtig war zudem

sicherzustellen, dass wie bei vorhergehenden Studien die Implantation des Stents keinen eigenen Risikofaktor für frühe Bypassverschlüsse darstellt. Nach den Erfahrungen mit vorhergehenden externen Stents war dieser Sicherheitsaspekt von herausragender Bedeutung.

4. Die koronarangiographische Untersuchung nach 2 Jahren ermöglichte es nicht nur die Offenheit der Bypässe zu dokumentieren, sondern erlaubte zu solch einem frühen Zeitpunkt schon morphologische Veränderungen an den Bypässen festzustellen. Anhand der Fitzgibbon Klassifikation ließ sich quantifizieren, ob es sich um Gefäße mit perfekter Offenheit handelte oder ob bereits mildere (<50%) oder stärkere (>50%) Veränderungen in der Kontinuität des Venenbypass bestanden.

5. Die IVUS-Untersuchung ermöglicht die Quantifizierung der sich innerhalb von 2 Jahren ausgebildeten Intimahyperplasie. Der immense Aufwand dieser Untersuchung ist dadurch gerechtfertigt, dass die Intimahyperplasie als Voraussetzung und als erste Phase für die weitere Entwicklung einer Degeneration des Bypasses in die Entwicklung einer Atherosklerose essenziell ist.

6. Alle bildgebenden Untersuchungen (CT-A, Koronarangiographie und IVUS) wurden durch Prof. Jagat Narula in einem unabhängigen Core-Lab am Institute for Cardiac Imaging, Mount Sinai Hospital, NY, USA begutachtet und ausgewertet.

Diese Kernpunkte im Studiendesign erhöhen die wissenschaftliche Robustheit der Ergebnisse der Studie, die tiefere Einblicke sowohl in den Wirkungsmechanismus externer Stents als auch in ihre Effekte auf das Fortschreiten der Venendegeneration nach Bypassoperation erlauben.

Auch mehr als 50 Jahre nach der ersten Bypassoperation durch Kolessov, der dazu bereits eine Art. thoracica verwandte und Favaloro, der 1967 die erste Bypassoperation unter Verwendung eines Venensegments durchführte, unterscheidet sich die grundlegende chirurgische Technik kaum von der des Jahres 2020. Im Umfeld der Herzoperationen haben sich erhebliche Veränderungen ergeben, die zur Sicherheit und zu einem deutlich verbesserten Operationsergebnis geführt haben. Es handelt sich vor allem um Weiterentwicklungen der extrakorporalen Zirkulation (Membranoxygenator) der

Kardioplegie, der Narkosetechnik und der Intensivmedizin, die dafür gesorgt haben, dass heute wesentlich ältere Patienten mit bedeutenden Risikofaktoren operiert werden können und trotzdem die Operationsletalität mit ca. 3% über die letzten Jahrzehnte nahezu konstant gehalten werden konnte [77]. Durch die Vermeidung der Herz-Lungenmaschine können offenbar weder kurzfristig noch langfristig positive Effekte auf die Letalität erreicht werden. Vielmehr entstehen dadurch methodenspezifische Probleme wie eine möglicherweise verminderte Qualität der peripheren Anastomosen und, durch die technische Komplexität und eingeschränkte Erreichbarkeit der Koronararterien, unter Umständen eine inkomplette Revaskularisierung, die ihrerseits das Auftreten von Langzeitkomplikationen eher begünstigen könnten. Ob andere minimal-invasive Zugangswege kurz- oder langfristig günstige Auswirkungen auf MACCE und Lebensqualität der Patienten haben, muss offenbleiben. Die elementaren Operationsschritte wie Gewinnung von Bypassmaterial, deren Konservierung und Anastomosierung erfolgt im Wesentlichen wie vor 50 Jahren. Damit sind zentrale Herausforderungen wie die Haltbarkeit des verwendeten Venenmaterials bisher technisch nicht gelöst worden. Das seit mehr als 100 Jahren bekannte Problem der Venendegeneration im arteriellen System besteht völlig unverändert.

Die bahnbrechende Publikation von Fitzgibbon et al. zeigte, dass SVGs nach der Implantation einem progressiven postoperativen Remodeling unterliegen, dass im Laufe der Zeit zur Entwicklung von Lumenunregelmäßigkeiten führt. Nach 5 bzw. 10 Jahren weisen 48% bzw. 77% der Venentransplantate einen gewissen Grad an Lumendeformationen auf (Fitzgibbon-Klassifikation II und III). Darüber hinaus entwickeln 42% der SVGs nach Fitzgibbon II und III fünf Jahre nach CABG hochgradige Läsionen mit >50% Lumenstenose [44]. Die Ergebnisse von Fitzgibbon bezüglich des SVG-Remodellings und der Entwicklung von Lumenunregelmäßigkeiten wurden kürzlich von Cao und Kollegen unterstützt, die vier Jahre nach Bypassoperation signifikante Unterschiede in den Raten perfekter Durchgängigkeit zwischen Radialarterien und SVG zeigten (89,9% vs. 63,1%, OR 5,19) [78]. Die Unterscheidung der degenerativen Prozesse zwischen arteriellen und venösen Transplantaten wurde aktuell von Gaudino dargestellt. Es ergaben sich Raten an perfekter Durchgängigkeit 20 Jahre nach Bypassoperation von IMA, Radialarterie und SVG, die entsprechend, 93,9%, 72,7% bzw. 25,8% betragen [28]. In der

Vermeidung von degenerierten Venenbypässen erscheint es am naheliegendsten auf die Verwendung von Venen in der Bypasschirurgie möglichst zu verzichten. Nach den Vorarbeiten von Loop und Lytle zeichnete sich schon in den 1990er Jahren eine überlegene Offenheitsrate von Arterien im Vergleich zu Venen als Graft ab. Die Ergebnisse aus retrospektiven Studien, die später durch Propensity-Score Matching in ihrer Aussage präzisiert wurden, legten nahe, dass durch die Verwendung von Arterien im linken System die Myokardinfarktrate gesenkt und das langfristige Überleben gesteigert werden kann. Dies gab den Anstoß die komplett arterielle Versorgung bzw. die Verwendung eines zusätzlichen arteriellen Grafts bezüglich postoperativer Komplikationen im prospektiv-randomisierten Setting zu untersuchen. Blickt man nun auf die vorhandenen randomisierten Daten der arteriellen Revaskularisierung, reduzieren sich die Unterschiede erheblich [36]. Inwieweit methodische Mängel dafür verantwortlich sind, dass der möglicherweise vorhandene Unterschied nicht detektiert werden konnte, ist noch Gegenstand der Diskussion [37]. Die Schwierigkeit innerhalb der Studie Strukturgleichheit herzustellen liegt im Wesentlichen an einer immens hohen cross-over Rate, bei der die Ergebnisse in der intention-to-treat und der as-treated Analysen erheblich differieren. Dies hängt mit der Limitation bei der Verwendung der Art. radialis sowie mit der technischen Komplexität der Verwendung der zwei Brustwandarterien in einer T- oder Y-Konfiguration und die Herstellung mehrfacher Seit-zu-Seit Anastomosen zusammen. Die technische Herausforderung eines solchen Eingriffs, vor allem wenn er am schlagenden Herzen durchgeführt wird, liegt weit jenseits der einer Venenbypassoperation. Zudem kommt es bei der Verwendung beider Art. mammaria immer noch zu erhöhten Raten an Sternuminstabilität. Insgesamt setzt ein solcher Eingriff ein hohes Maß an Expertise voraus. Die technische Komplexität bedingt ein erhöhtes Maß an Komplikationen. Diese Faktoren hält die weit überwiegende Anzahl an Chirurgen davon ab, die arterielle Revaskularisierung mit der routinemäßigen Verwendung mehrerer Arterien als Bypassgrafts als klinische Standardversorgung zu übernehmen. Somit wird vermutlich auch in der nächsten Zeit die weit überwiegende Anzahl koronarer Bypässe aus Venen bestehen [39].

In eine retrospektive Studie gehen allerdings viele Einflussfaktoren wie Allgemeinzustand des Patienten, Qualität der Bypassgrafts, Qualität der Zielgefäße und, nicht zuletzt, die

Person und die Erfahrung des Operateurs ein. Diese „weichen Faktoren haben einen erheblichen aber nur sehr schwer quantifizierbaren Einfluss auf das kurz- und langfristige Operationsergebnis. Erst durch eine Randomisierung ist es möglich, Strukturgleichheit in den Untersuchungsgruppen zu schaffen, so dass die Limitationen in der Aussage retrospektiver Analysen trotz aller methodischer Anstrengungen auf das Generieren von Hypothesen beschränkt bleibt. Am augenfälligsten ist diese Diskrepanz zwischen retrospektiven Untersuchungen, die zum großen Teil auch mit propensity-matching „bereinigt“ wurden und prospektiv-randomisierten Studien im Vergleich zwischen Bypassoperationen mit (On-pump) und ohne (Off-pump) Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Während in den retrospektiven Untersuchungen ein hochsignifikanter Vorteil in der Off-pump Gruppe u.a. bezüglich Nierenversagen, Bluttransfusion, Liegedauer, Schlaganfall und Sterblichkeit bestand, lösten sich diese Differenzen in den randomisierten Studien in ein Nichts auf [25, 79].

Zu den wichtigsten Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften für die Sekundärprävention nach einer CABG gehören Aspirin und Statine, die positive Wirkungen auf die Intimahyperplasie und Venendegeneration haben. Andere pharmakologische Versuche zur Verringerung der SVG-Erkrankung und Intimahyperplasie hatten bisher keinen Erfolg. In der randomisierten, kontrollierten PREVENT IV-Studie wurde die Wirkung von Edifoligide, einem E2F-Decoy, auf das Fortschreiten der SVG-Erkrankung untersucht. Durch die Hemmung des Transkriptionsfaktors E2F, der die Proliferation von glatten Muskelzellen reguliert, sollte diese Substanz zu einer deutlichen Verminderung der Intimahyperplasie führen. Präklinische und kleinere klinische Studien haben positive Effekte zeigen können, so dass die Studie zur Evaluation von aorto-koronaren Venenbypässen mit insgesamt 3000 Patienten initiiert wurde. Die Venen wurden nach Entnahme bis zur Implantation in eine Edifoligide Lösung gelegt. Achtzehn Monate nach der Bypassoperation wurden sowohl in der Behandlungs- als auch in der Placebogruppe hohe SVG-Versagerraten beobachtet (28,5% gegenüber 28,7%, $p=0,44$). Nicht nur bei der aorto-koronaren Bypassoperation sondern auch bei der Operation peripherer Gefäße blieb jedweder Effekt aus [80].

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation ist ein elementarer Bestandteil der Therapie bei manifester Atherosklerose, um Infarkte zu verhindern. Die Rolle der Thrombozyten in der pathophysiologischen Entwicklung der Atherosklerose ist bisher nicht gut verstanden. Das heutige Verständnis geht davon aus, dass Thrombozytenaggregationshemmer in der primären Prävention der Atherosklerose nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die offene Frage ist, ob sich die Entwicklung einer „nativen“ arteriellen Atherosklerose mit der Degeneration von Venen im arteriellen System gleichsetzen lässt und die Erkenntnis von der Wirkungslosigkeit von Thrombozytenaggregationshemmern übertragbar ist. Die Ausbildung einer thrombotischen Schicht, in der sich massenhaft Thrombozyten befinden, im Innenlumen des Gefäßes und die Freisetzung von Thromboxan A₂ als Vasokonstriktor können allerdings für frühe Gefäßverschlüsse mitverantwortlich sein. Die Freisetzung von PDGF trägt zur Intimahyperplasie bei. Insofern wäre es naheliegend, dass eine effektive postoperative Thrombozytenaggregationshemmung einen schützenden Effekt bezüglich Degeneration haben könnte. Drei Substanzen stehen im Wesentlichen zur Verfügung: 1. Aspirin, 2. Clopidogrel und 3. Ticagrelor. In mehreren klinischen Studien wurden sowohl die Einzelsubstanzen als auch Kombinationen auf ihre Wirkung auf Venenbypässe getestet. Die CASCADE-Studie, in der eine Kombination von Clopidogrel und Aspirin verwendet wurde, berichtete über eine nicht-signifikante Abnahme der Intimahyperplasiefläche um 7% im Vergleich zur Kontrollgruppe (Aspirin allein) [81]. Andere Studien zeigten diskrepante Ergebnisse, bei denen zum Teil die Offenheitsrate der Bypässe durch duale Plättchenhemmung (DAPT) höher war aber dieser Effekt durch erhöhte Blutungskomplikationen erkauft wurde. Aus der Abwägung von Nutzen und Risiko resultieren unterschiedliche Empfehlungen der Fachgesellschaften bezüglich der postoperativen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Während die DAPT bei akutem Koronarsyndrom und Operation bei STEMI oder NSTEMI unstrittig ist, besteht derzeit noch Unklarheit über die Vorteile von DAPT bei elektiven Routinepatienten [82].

In der VESTIII-Studie war weder eine spezielle Konservierungslösung für Venenbypässe vorgeschrieben noch war die Art der Konservierung ein Untersuchungsgegenstand der Studie. Dass die Konservierung einen großen Einfluss auf Früh- und möglicherweise Spätverschlüsse hat, ist es trotz fehlender methodischer Implementierung dieser

Fragestellung sinnvoll, einen Blick auf unsere Ergebnisse zu werfen. In unserer Klinik wird seit Jahren patienteneigenes vollheparinisiertes Vollblut verwendet. Wenngleich diese Methode in verschiedenen Studien als nachteilig beschrieben wurde, spricht die Offenheitsrate von 100% für gestentete Venen und 97% für ungestentete nach 2 Jahren nicht für einen ausgeprägten Schädigungsmechanismus dieser Methode. Bei der Verwendung kristalliner gepufferter Lösungen konnte mit Hilfe licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchungen eindrucksvoll gezeigt werden, dass der Erhalt des Endothelrasens im Bypassgefäß fast vollständig erhalten werden konnte, während nach Verwendung von Kochsalz als Konservierungslösung eine komplette Denudierung des Endothels festzustellen war [83]. In der Betrachtung unserer Daten scheint die Verwendung von heparinisiertem Vollblut nur einen nachrangigen Effekt auf Bypassverschluss und Intimahyperplasie zu haben. Auch im Langzeitverlauf war die Zunahme an Intimahyperplasie in den gestenteten Venen so gering, dass nicht von einem eigenständigen Effekt durch eine fehlerhafte Konservierung ausgegangen werden kann. Dies lässt die Hypothese zu, dass der mögliche Konservierungsschaden, der durch die Lagerung in heparinisiertem Vollblut entsteht, nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren funktionell und morphologisch zu vernachlässigen ist. Dabei ist allerdings keine Unterscheidung möglich, ob der initiale Schaden, der durch Entnahme und Konservierung entstanden ist, nur gering war oder ob dieser durch Regeneration komplett beseitigt wurde, was für eine Regenerationsfähigkeit von Venenbypässen spricht und den bisher postulierten irreversiblen Langzeitschäden durch unkomplette Konservierung entgegensteht.

Die primäre Offenheitsrate unterliegt mehreren Variablen. Neben der zuvor diskutierten Konservierung sind vor allem Entnahmetechnik, Graftqualität, Durchmesser und Kalzifizierungsgrad des Zielgefäßes sowie die individuelle Anastomosierungstechnik des Operateurs die wichtigsten Einflussfaktoren. Das Studienprotokoll sah vor, dass das Graftmaterial in der subjektiven Einschätzung des Operateurs qualitativ brauchbar sein sollte und das Zielgefäß mindestens einen Durchmesser des Innenlumens von 1,5mm aufweisen sollte. Bezüglich der Offenheitsrate der Venenbypässe nach 6 Monaten ergaben sich in der Gesamtstudie (n=184) erhebliche Unterschiede, die zwischen 100% und 65% schwankten. Die Gruppe, deren Offenheitsrate 65% betrug, hatte erst vor

kurzem begonnen Venen endoskopisch zu entnehmen. Vorhergehende Studien konnten zeigen, dass in geübten Händen eine endoskopische Entnahme nicht zu traumatischen Veränderungen der entnommenen Venen führen müssen. Hier zeigt sich allerdings die erhebliche Varianz in der Qualität, die bei der Einführung einer neuen und komplexen Technik entstehen kann. Dieser Umstand wird auch in der Differenz zwischen der prospektiv randomisierten Studie zwischen endoskopischer und offener Venenentnahme, an der vor allem erfahrene Zentren teilgenommen haben und Substudien aus randomisierten Studien mit einer anderen Fragestellung, die eher die real-world Ergebnisse reflektieren.

Ergebnisse In der intraoperativen Flussmessung ergaben sich keine Unterschiede zwischen solchen Venen, die mit einem Stent versorgt wurden und den Kontrollgefäßen. Der Pulsatilitätsindex $[(\text{Fluss}_{\text{max}} - \text{Fluss}_{\text{min}}) / \text{Fluss}_{\text{mean}}]$ hat sich als Qualitätsparameter zur Beurteilung des Bypasses gut etabliert [84]. Werte von >5 zeigen ein technisches Problem des Bypasses an und haben eine gute Vorhersagekraft bezüglich der Offenheit der Bypässe und postoperativer Infarkte. Auch hier ergab sich kein Unterschied zwischen gestenteten und nicht-gestenteten Bypässen. Diese Gleichheit fand sich nicht nur bei unseren Patienten, sondern auch in der Gesamtpopulation der VESTIII-Studie. Interessanterweise ergab sich in der Gesamtpopulation der VESTIII-Studie kein Unterschied zwischen den Flussraten und dem Pulsatilitätsindex zwischen den Venen, die nach 6 Monaten verschlossen und solchen die offen waren. Dieser Befund widerspricht allerdings nicht der bisherigen Literatur [85], wird aber im Rahmen einer Subgruppenanalyse weiter analysiert. Der wahrscheinlich wichtigste Parameter, die chirurgische Technik der Anastomosierung entzieht sich leider der weiteren Untersuchung, da hierfür unmittelbar postoperative, bildgebende Verfahren notwendig wären. Diese waren im Studienprotokoll allerdings nicht vorgesehen.

Die Kräfte, die nach Freigabe des Blutstroms, primär auf das Transplantat wirken, ist zunächst die Wandspannung, die hohe Sauerstoffkonzentration des Blutes, die hohen Scherkräfte durch den pulsatilen hohen Fluss und die fehlende nutritive Versorgung des Gefäßes.

Letztere entsteht durch die Skelettierung des Gefäßes, die sämtliche Versorgungsgefäße, die das umgebende Gewebe mit der Adventitia der Vene verbinden, durchtrennt [86]. Der plötzliche Wechsel von perivaskulärer Versorgung und niedriger (venöser) Sauerstoffkonzentration im Lumen hin zu Abriss der Gefäßversorgung und hoher (arterieller) intravasaler Sauerstoffkonzentration, erscheint als eine massive Einwirkung auf die Gefäßphysiologie, die durchaus das Potential für eine schwerwiegende Schädigung der strukturellen und funktionellen Einheit des Gefäßes hat. Dass diese Effekte offensichtlich nur geringe Auswirkungen hatten und die Veränderungen der venösen Wandstruktur in den gestenteten Venen nur gering ausgeprägt war, kann davon ausgegangen werden, dass während einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren andere Faktoren für die degenerativen Veränderungen von Venenbypassen wesentlich relevanter sind.

Parsonnet et al. konnten als erster an einem Hundemodell zeigen, dass externes stenting von Venenbypassen einen protektiven Effekt auf die Gefäßdilataion der Bypässe hat. Von 24 implantierten Stents auf Veneninterponate der Art. carotis waren nach 2 Monaten 23 durchgängig. Die verwendeten Stents bestanden aus Polypropylen, Polyäthylen und Teflon. Lediglich 1 Teflonstent von 4 verwendeten war verschlossen. Trotz der ermutigenden Ergebnisse lag das Forschungsgebiet in den folgenden 15 Jahren brach [74]. Es dauerte bis ins Jahr 1978 bis Karayannacos et al. erstmals zeigen konnten, dass durch das externe stenting von Venenbypassen strukturelle Veränderungen einhergehen. Es konnte gezeigt werden, dass die Intimahyperplasie reduziert und die Anzahl von adventitiellen Vasa vasorum gesteigert wurde. Die Größen einerseits vaskuläre Versorgung der Vene und andererseits Zunahme der Intimadicke stehen in einem inversen Zusammenhang [87]. Barra et al. publizierten 1986 erstmals die Implantation von externen stents bei 4 Patienten, nachdem er in Versuchen an Schafen die Ergebnisse von Karayannacos bestätigen konnte [76]. In der postoperativen Angiographie nach 2 Monaten waren die Dacron-Implantate in der Patientengruppe offen. Es stellte sich heraus, dass poröse stents deutliche Vorteile gegenüber solchen haben, die das Gefäß dicht umschließen. Dies hat vor allem mit der Neovaskularisierung zu tun, die nur dann zur nutritiven Versorgung der Transplantate beitragen kann, wenn ein Einwachsen der Gefäße in das Umgebungsgewebe möglich ist. Externe Stents, die den Venenbypass

komplett umschließen und vom Umgebungsgewebe isolieren, führen in kurzer Zeit zu Bypassverschlüssen. In weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass ein eher locker anliegender Stent, der tendenziell überdimensioniert ist, einen höheren protektiven Effekt entfaltet als ein enganliegender. In der Vorstellung die Vene mit einem Stent vor Überdehnung schützen zu wollen und deshalb einen eng ansitzenden Stent, der die Wandspannung auf das Gittergeflecht überträgt und damit die Wandspannung reduziert entspricht der primären Intention des Stentings. Der letztlich kontraintuitive Befund wird dadurch erklärt, dass sich inflammatorische Zellen, mediatorreiche Gewebsflüssigkeiten und perivaskuläres, neo-adventitielles Gewebe um das Gefäß herum ansammeln und somit die „Lücke“ zwischen Gefäß und Stent ausfüllen. Die paravasale inflammatorische Umgebung übt einen Proliferationsreiz auf die glatten Muskelzellen der Media aus, die die Richtung der Migration glatter Muskelzellen in Richtung Gefäßlumen (Intimahyperplasie) in Richtung Adventitia umkehren [88]. Experimentelle Versuche mit biodegradierbaren Stents mit poröser Oberfläche verliefen gegensätzlich. Verschiedene Materialien wie z.B. Polyglycolsäure sind ungeeignet, da beim Degradationsprozess saure Metabolite freierwerden, die toxisch wirken. Auf der anderen Seite können auch biodegradierbare Stents Arzneimittel freisetzen, die längerfristig eine Intimhyperplasie verhindern [89]. Die offene Frage ist, in welchem Zeitraum sich der Stent auflösen sollte und die Vene so viel Stabilität gewonnen hat, dass die äußere Stützung entbehrlich wird.

Die klinischen Versuche von Zerbrügg et al. Venen von zweifelhafter Qualität mit Hilfe eines externen Stents zu stabilisieren und somit für die Bypassversorgung verwendbar zu machen, war einer der ersten Versuche eine relevante Patientenzahl mit einem Stent zu versorgen. Er publizierte eine Anzahl von 53 Patienten, die nach 3 Jahren eine vergleichbare Offenheitsrate zwischen gestenteten und nicht-gestenteten Venen aufwies [90]. Murphy et al. veröffentlichten 2007 enttäuschende Ergebnisse mit einem verstärkten Dacron-Stent. In der angiographischen Kontrolle nach 6-18 Monaten waren alle mit Stent versorgten Gefäße verschlossen [91]. Schoettler et al. und Rescigno et al. publizierten ebenfalls Ergebnisse mit einem Nitinol-Stent, bei dem es in hoher Zahl postoperativ zu Verschlüssen in den versorgten Gefäßen gekommen war [92, 93]. Zu diesem Zeitpunkt waren die widersprüchlichen Ergebnisse aus den experimentellen Studien, die zum größten sehr positiv waren und die zum Teil katastrophalen Ergebnisse

aus klinischen Studien nach Verwendung von externen Stents in Patienten nicht auflösbar. Insgesamt wurde die Technik des externen stenting nach diesen Erfahrungen mit großer Skepsis betrachtet [94, 95].

Das Material des Stents scheint von erheblicher Bedeutung zu sein. Durch die Verwendung von Kobalt-Chrom konnte ein sehr dünnwandiger und flexibler Stent hergestellt werden, der eine ausreichende Maschenweite aufweist, um die Neovaskularisierung des Venengrafts zu ermöglichen. Nach Versuchen in 14 Schafen, bei denen jeweils ein Bypass mit Stent versorgt wurde und ein Bypass als Kontrolle diente, konnten Ben-Gal et al. feststellen, dass nach 3 Monaten 3 der nicht-gestenteten Bypässe verschlossen waren, während die gestenteten offenblieben. Zudem war die Schichtdicke der Intima in der gestenteten Gruppe deutlich niedriger [96]. In der VEST I-Studie wurde dieses Studienkonzept auf den Menschen übertragen [97]. In der Folge dieser Untersuchung wurden technische Unzulänglichkeiten überarbeitet. Es stellte sich heraus, dass die Seitenäste der verwendeten Venen nicht mit Metallclips, sondern mit Ligaturen verschlossen werden müssen. Bei der Verwendung der Metallclips kam es offensichtlich zu einem Verhaken der Clips im Drahtgeflecht des Stents so dass Knicke und irreguläre Verläufe der Venen im Stent die Folge waren. Desweiteren wurde auf den Einsatz von Gewebekleber verzichtet, der nicht nur eine Isolationsschicht um das Bypassgefäß erzeugt und damit die Neovaskularisierung der Adventitia hemmt, sondern auch Unebenheiten im Gefäßverlauf zur Folge haben können. Weiterhin wurde der Stent über den Schaft des Bypasses gezogen, jedoch die periphere und zentrale Anastomose unbedeckt belassen. In früheren Versuchen sowie bei der Verwendung des eMesh wurde der Stent in die Naht der Anastomose einbezogen, was Verziehungen und Knicke zur Folge hatte. Da die atherosklerotischen Veränderungen vor allem am Schaft auftreten und die Anastomosenstenose zumeist eher der Nahttechnik und der Qualität des Zielgefäßes zuzuschreiben ist, hat die Bedeckung der Anastomosen nur wenig protektive Bedeutung. Insofern ist die protektive Wirkung des Stentings durch das Beiseitlassen der Anastomosen nicht beeinträchtigt. Nachdem diese technischen Unzulänglichkeiten, die die Ergebnisse der VEST I-Studie noch beeinträchtigt hatten, abgestellt waren, konnte in der VEST II-Studie bezüglich Intimahyperplasie und Offenheit entsprechend den Fitzgibbon-Kriterien eine klare Überlegenheit der gestenteten Venen festgestellt werden

[98]. Meirson et al. generierten aus den Angiographien der Patienten computer-simulierte Flussprofile mit denen der intravasale Scherstress berechnet werden konnte. Mit dieser Methode gelang erstmals eine Korrelation zwischen den errechneten Werten des Scherstress und den in der Angiographie nachgewiesenen Arealen einer vermehrten Intimahyperplasie. Damit war auch ein sehr starker Hinweis darauf gewonnen worden, dass die Vermeidung von Wandirregularitäten, Kalibersprüngen und varikösen Knoten prädominante Regionen für die Entwicklung von Degeneration und Atherosklerose sind. Im Gegensatz zu Bereichen mit geringer und oszillatorischer Wandspannung, die anfällig für endotheliale Dysfunktion und inflammatorische Veränderungen sind, ist ein gleichmäßiges Lumen entscheidend für die Aufrechterhaltung eines laminaren Strömungsmusters, das eine Schutzwirkung gegen die SVG-Degeneration und die Entwicklung einer Intimahyperplasie hat [54].

Nachdem die VESTII-Studie positive Ergebnisse erbracht hatte, bestand die Notwendigkeit diese Ergebnisse in einer größeren internationalen, multizentrischen und randomisierten Studie zu bestätigen. Nachdem die Aufsichtsbehörden, insbesondere das Bundesamt für Strahlenschutz seine Einwilligung erteilt hatte, konnte die Studie an 14 europäischen und einem israelischen Zentrum beginnen. Von Oktober 2015 bis Januar 2017 wurden 184 Patienten, davon 35 in Trier, in die Studie eingeschlossen. Die demographischen Daten entsprechen denen vergleichbarer Studien zum Beispiel der Syntax-Studie, die als Referenz bezüglich der Zusammensetzung der Patientenpopulation und der postoperativer Komplikationsraten dient. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die VESTIII-Patienten nicht „jünger oder gesünder“ und die postoperative Komplikationsrate nicht höher als in der Syntax-Studie war. Dies spricht für eine zeitgemäße und vergleichbare chirurgische Leistung und postoperative Betreuung der Patienten. Nach zwei Jahren unterzogen sich 97% der Gesamtkohorte der CT-Angiographie nach 6 Monaten und 78,8% einer Koronarangiographie. Mit den Jahren, einer weitgehenden Beschwerdefreiheit und dem langen Zeitverlauf nach der Operation nimmt die Bereitschaft der Patienten naturgemäß ab, sich einer studienbedingten Koronarangiographie zu unterziehen. Insofern ist hier eine Rate an postoperativen Koronarangiographien von knapp 80% eher erfreulich.

Die aktuelle Studie zeigt, dass das externe Stenting die Homogenität des SVG-Lumens signifikant verbessert und die Rate schwerer Transplantatdeformationen (von 8% auf 0%) reduziert (Fitzgibbon III). Aufgrund des progressiven Charakters der SVG-Erkrankung ist es auch wahrscheinlich, dass der nach zwei Jahren beobachtete Unterschied von 15% bei der Rate an perfekter Durchgängigkeit (Fitzgibbon I) im Laufe der Zeit zunimmt. Diese Annahme stünde im Einklang mit den Ergebnissen der randomisierten VEST IV-Studie, der Folgestudie von VESTI+II, die angiographisch und in der IVUS den Langzeiteffekt des externen Stents darstellten. Insbesondere waren nach 4,5 Jahren die perfekte Durchgängigkeit in der gestenteten Gruppe 30% höher und die der diffusen Intimahyperplasie 18% niedriger als in der nicht gestenteten SVG-Gruppe [99].

Obwohl die Homogenität des Lumens und die Intimahyperplasie einander bedingen, zeigen die Daten der VESTIII-Studie, dass es weitere unabhängige Faktoren gibt, die die Intimahyperplasie regulieren. Der Fitzgibbon-Grad für die Uniformität des Lumens entspricht den intra- oder extravasalen Gefäßveränderungen und den resultierenden Irregularitäten. Die regional unterschiedlichen Flussverhältnisse erzeugen lokale Scherkräfte, die zu turbulentem Fluss, fokalen Stenosen oder Ektasien führen [100]. Während Lumenunregelmäßigkeiten auf eine aggressive Intimhyperplasie und Atherosklerose zurückgeführt werden können, als auch vice versa, Intimahyperplasie zu turbulenten Strömungen führt, die dann wiederum Intimahyperplasie erzeugen, sind auch die Areale besonders interessant, die einen gleichmäßigen Verlauf aufweisen. Hier lassen sich mögliche Wirkungen des externen stentings mit ungestenteten Venen vergleichen und die Physiologie des externen stentings auf die Vene per se beobachten. Die intiale Auswirkung hoher Wandspannung und Mikrozerreißen in der Venenwand können hier von denen der Wandunregelmäßigkeit und des turbulenten Flusses getrennt und der jeweilige pathophysiologische Einfluss auf die Gesamtveränderung abgeschätzt werden.

Die Daten in dieser Studie belegen, dass die nicht gestenteten uniformen Transplantate (Fitzgibbon I) signifikant mehr Intimahyperplasie aufweisen als die gestenteten einheitlichen Transplantate. Dies bedeutet, dass die Stabilisierung der Venenwand mit einem externen Stent langfristig zumindest zwei unabhängige Effekte zeigen: 1.

Herstellen einer uniformen Gefäßkontur und damit einer laminaren Strömung und 2. Schutz vor Überdehnung und erhöhter Wandspannung. Beide Faktoren scheinen eine additive Wirkung bezüglich der Reduktion der Intimahyperplasie zu entfalten.

Obwohl die Zahlen relativ gering sind, unterschied sich das Muster des Transplantatverschlusses in der VESTIII-Population (n=184) zwischen arteriellen (n=123) und venösen Conduits (n=294). Im Gegensatz zur Mehrheit der SVG, die aus den oben genannten Gründen früh versagten, verschlossen sich die meisten arteriellen Transplantate zwischen 6 und 24 Monaten. Diese Beobachtung kann auf die unterschiedliche Pathophysiologie der arteriellen Transplantate zurückgeführt werden, die in erster Linie aufgrund des Vorhandenseins eines kompetitiven Flusses versagten, was im Laufe der Zeit zu einer Verengung und letztlich einer kompletten Obliteration des Bypassgefäßes führte. Während traumatische Einwirkungen auf das Venengraft zur Endothelschädigung und damit zu einer akuten Thrombose im Sinne eines Frühverschlusses führen, sind SVGs weniger anfällig für ein Versagen durch kompetitiven Fluss als arterielle Transplantate. Die Hauptbefunde bestätigen frühere Beobachtungen bezüglich der bio-mechanischen Effekte des externen Stentings. Zwei Jahre nach CABG hat sich gezeigt, dass das externe Stenting sowohl die durch Scherkräfte als auch durch Wandspannungen induzierte Remodellierung der Intima durch Begrenzung der Entwicklung von Lumenunregelmäßigkeiten bzw. Intimahyperplasie wirksam bekämpft.

Die Verwendung eines externen Stents beseitigt selbstverständlich keine technischen Fehler, traumatischen Schädigungen oder schlechten Abstrom in die Koronararterie. Die Wirkung ist auf eine Eindämmung der fortschreitenden Degeneration des Venentransplantates beschränkt. Angesichts einer Nachbeobachtungszeit von nur 24 Monaten unterschieden sich die Gesamtdurchgängigkeitsraten erwartungsgemäß nicht signifikant zwischen der gestenteten und der nicht-gestenteten Gruppe. Obwohl intraoperative transiente Zeitflussmessungen (TTFM) verwendet wurden, um ein mögliches SVG-Versagen im Operationssaal zu identifizieren, traten die meisten SVG-Verschlüsse früh auf (während der ersten 6 Monate waren 60-70% der gesamten SVG verschlossen). Für den langfristigen Schutz des Venenbypasses ist die Verminderung der Intimahyperplasie von entscheidender Bedeutung, da diese den Ausgangspunkt für

atherosklerotische Veränderungen darstellt. Nun wird es darauf ankommen, ob die hier gezeigten physiologischen Verbesserungen in der Struktur des gestenteten Venenbypasses auch in klinischen Endpunkten zum Wohle der Patienten resultieren. Dazu werden in der Zukunft größere randomisierte Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiten und klinischen Endpunkten benötigt.

Limitationen

Die vorliegende Studie unterliegt mehrfachen Limitationen. Zum einen sind die dargestellten Daten nur ein Auszug aus der Gesamtstudie, wenngleich die Aussagen aus der Gesamtstudie mit den hier gezeigten Daten völlig übereinstimmen. Die Patientenpopulation, auch der Gesamtstudie, ist mit $n=184$ klein, so dass selbst beim Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede die Generalisierbarkeit auf die gesamte Population nur sehr eingeschränkt möglich ist. Klinische Unterschiede konnten aufgrund der Patientenzahl und der kurzen Nachbeobachtung von nur 2 Jahren nicht gewonnen werden. Erst eine randomisierte Studie mit Patienten, bei denen alle Venenbypässe mit Stent versorgt bzw. nicht versorgt werden, kann nach einer Beobachtungszeit von mindestens 5 Jahren klinische Daten liefern, die Unterschiede bezüglich Myokardinfarkt, erneuter Revaskularisierung oder kardialen Tod zeigen können.

Schlussfolgerung

Schlussfolgerung - Zwei Jahre nach der CABG führt das externe Stenting von Saphena-Transplantaten zu einer verbesserten perfekten Durchgängigkeit ($p=0,03$) und reduziert das Fortschreiten der SVG-Erkrankung signifikant, indem es sowohl das Volumen als auch die Dicke der Intimahyperplasie reduziert.

Zwei Jahre nach der Bypassoperation hat sich gezeigt, dass das externe Stenting das Fortschreiten der SVG-Erkrankung wirksam hemmt, indem es die Entwicklung von Lumenunregelmäßigkeiten und Intimahyperplasie reduziert. Durch die kurze Nachbeobachtungsdauer in Verbindung mit dem Randomisierungsdesign, bei der „innerhalb des Patienten“ ein Venenbypass mit und einer ohne Stent verwendet wurde, eignet sich die vorliegende Studie nicht dazu den klinischen Nutzen des externen Stentings zu beurteilen. Größere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit und einer geeigneten Kontrollgruppe sind erforderlich, um die Zusammenhänge zwischen Intimahyperplasie und Venentransplantatversagen sowie dem möglichen klinischen Nutzen des externen Stentings genauer zu verstehen.

Literaturverzeichnis

1. Heron, M., *Deaths: Leading Causes for 2017*. National Vital Statistics Report. **68**(6).
2. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2018. **137**(12): p. e67-e492.
3. Atlas Writing, G., et al., *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary)*. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2020. **6**(1): p. 7-9.
4. Herrington, W., et al., *Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease*. Circ Res, 2016. **118**(4): p. 535-46.
5. Fryar, C.D., et al., *Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015-2016*. NCHS Data Brief, 2017(289): p. 1-8.
6. Fang, M., *Trends in the Prevalence of Diabetes Among U.S. Adults: 1999-2016*. Am J Prev Med, 2018. **55**(4): p. 497-505.
7. Carroll, M.D., C.D. Fryar, and D.T. Nguyen, *Total and High-density Lipoprotein Cholesterol in Adults: United States, 2015-2016*. NCHS Data Brief, 2017(290): p. 1-8.
8. Said, M.A., et al., *Contributions of Interactions Between Lifestyle and Genetics on Coronary Artery Disease Risk*. Curr Cardiol Rep, 2019. **21**(9): p. 89.
9. Heidenreich, P.A., et al., *Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(8): p. 933-44.
10. Hajar, R., *Coronary Heart Disease: From Mummies to 21(st) Century*. Heart Views, 2017. **18**(2): p. 68-74.
11. Mueller, R.L. and T.A. Sanborn, *The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions*. Am Heart J, 1995. **129**(1): p. 146-72.
12. Tan, C. and R.A. Schatz, *The History of Coronary Stenting*. Interv Cardiol Clin, 2016. **5**(3): p. 271-280.
13. Al-Lamee, R., et al., *Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2018. **391**(10115): p. 31-40.
14. Chacko, L., et al., *Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2020. **13**(2): p. e006363.
15. Figulla, H.R., et al., *Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Heart Disease -Is Less More?* Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(9): p. 137-144.
16. Farkouh, M.E., *CABG Versus PCI for Complex Coronary Disease: Time to Close the Books*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(16): p. 2051-2053.
17. Kappetein, A.P., et al., *Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial*. Eur Heart J, 2011. **32**(17): p. 2125-34.
18. Mohr, F.W., et al., *Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial*. Lancet, 2013. **381**(9867): p. 629-38.
19. Serruys, P.W., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*. N Engl J Med, 2009. **360**(10): p. 961-72.
20. Thuijs, D., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial*. Lancet, 2019. **394**(10206): p. 1325-1334.
21. Holm, N.R., et al., *Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial*. Lancet, 2020. **395**(10219): p. 191-199.

22. Stone, G.W., et al., *Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(19): p. 1820-1830.
23. Farina, P., M.F.L. Gaudino, and D.P. Taggart, *The Eternal Debate With a Consistent Answer: CABG vs PCI*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2020. **32**(1): p. 14-20.
24. Doenst, T., et al., *PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(8): p. 964-976.
25. Diegeler, A., et al., *Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients*. Circulation, 2019. **139**(16): p. 1865-1871.
26. Buxton, B.F. and S.D. Galvin, *The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond*. Ann Cardiothorac Surg, 2013. **2**(4): p. 419-26.
27. Spray, T.L. and W.C. Roberts, *Changes in saphenous veins used as aortocoronary bypass grafts*. Am Heart J, 1977. **94**(4): p. 500-16.
28. Gaudino, M., et al., *Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery*. N Engl J Med, 2018. **378**(22): p. 2069-2077.
29. Abu-Omar, Y., et al., *Duplex ultrasonography predicts safety of radial artery harvest in the presence of an abnormal Allen test*. Ann Thorac Surg, 2004. **77**(1): p. 116-9.
30. Zhu, Y.Y., et al., *Long-term impact of radial artery harvest on forearm function and symptoms: a comparison with leg vein*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(2): p. 412-9.
31. Ding, R., et al., *A comparative study on in vitro and in vivo effects of topical vasodilators in human internal mammary, radial artery and great saphenous vein*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(3): p. 536-41.
32. Patel, A., S. Asopa, and J. Dunning, *Should patients receiving a radial artery conduit have post-operative calcium channel blockers?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2006. **5**(3): p. 251-7.
33. Lytle, B.W., et al., *Isolated left anterior descending coronary atherosclerosis: long-term comparison of internal mammary artery and venous autografts*. Circulation, 1980. **61**(5): p. 869-74.
34. Lytle, B.W., et al., *Multivessel coronary revascularization without saphenous vein: long-term results of bilateral internal mammary artery grafting*. Ann Thorac Surg, 1983. **36**(5): p. 540-7.
35. Loop, F.D., et al., *Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events*. N Engl J Med, 1986. **314**(1): p. 1-6.
36. Taggart, D.P., et al., *Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years*. N Engl J Med, 2019. **380**(5): p. 437-446.
37. Gaudino, M.F.L., D.P. Taggart, and S.E. Fremes, *The ROMA trial: why it is needed*. Curr Opin Cardiol, 2018. **33**(6): p. 622-626.
38. Ji, Q., et al., *Impacts of Skeletonized Bilateral Internal Mammary Artery Bypass Grafting on the Risk of Deep Sternal Wound Infection*. Int Heart J, 2020. **61**(2): p. 201-208.
39. Gaudino, M., et al., *Transatlantic Editorial: The Use of Multiple Arterial Grafts for Coronary Revascularization in Europe and North America*. Ann Thorac Surg, 2020.
40. Schwann, T.A., et al., *Bilateral internal thoracic artery versus radial artery multi-arterial bypass grafting: a report from the STS databasedagger*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **56**(5): p. 926-934.
41. Szilagyi, D.E., R.F. Smith, and J.P. Elliott, *Venous Autografts in Femoropopliteal Arterioplasty. Observations in the Treatment of Occlusive Disease*. Arch Surg, 1964. **89**: p. 113-25.
42. Sur, S., J.T. Sugimoto, and D.K. Agrawal, *Coronary artery bypass graft: why is the saphenous vein prone to intimal hyperplasia?* Can J Physiol Pharmacol, 2014. **92**(7): p. 531-45.
43. Goldman, S., et al., *Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(11): p. 2149-56.
44. Fitzgibbon, G.M., et al., *Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(3): p. 616-26.

45. Kim, F.Y., et al., *Saphenous vein graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment*. *Cardiol Rev*, 2013. **21**(2): p. 101-9.
46. Caliskan, E., et al., *Saphenous vein grafts in contemporary coronary artery bypass graft surgery*. *Nat Rev Cardiol*, 2020. **17**(3): p. 155-169.
47. de Vries, M.R., et al., *Vein graft failure: from pathophysiology to clinical outcomes*. *Nat Rev Cardiol*, 2016. **13**(8): p. 451-70.
48. Harskamp, R.E., et al., *Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions*. *Ann Surg*, 2013. **257**(5): p. 824-33.
49. Owens, C.D., *Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications*. *J Vasc Surg*, 2010. **51**(3): p. 736-46.
50. Brody, W.R., W.W. Angeli, and J.C. Kosek, *Histologic fate of the venous coronary artery bypass in dogs*. *Am J Pathol*, 1972. **66**(1): p. 111-30.
51. Davies, P.F., et al., *Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction*. *Annu Rev Physiol*, 1997. **59**: p. 527-49.
52. Forstermann, U. and T. Munzel, *Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace*. *Circulation*, 2006. **113**(13): p. 1708-14.
53. Gooch, K.J., et al., *Biomechanics and Mechanobiology of Saphenous Vein Grafts*. *J Biomech Eng*, 2018. **140**(2).
54. Meirson, T., et al., *Flow patterns in externally stented saphenous vein grafts and development of intimal hyperplasia*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. **150**(4): p. 871-8.
55. Chatzizisis, Y.S., et al., *Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(25): p. 2379-93.
56. Chatzizisis, Y.S., R. Blankstein, and P. Libby, *Inflammation goes with the flow: implications for non-invasive identification of high-risk plaque*. *Atherosclerosis*, 2014. **234**(2): p. 476-8.
57. Kopjar, T. and M.R. Dashwood, *Endoscopic Versus "No-Touch" Saphenous Vein Harvesting for Coronary Artery Bypass Grafting: A Trade-Off Between Wound Healing and Graft Patency*. *Angiology*, 2016. **67**(2): p. 121-32.
58. Zenati, M.A., et al., *Randomized Trial of Endoscopic or Open Vein-Graft Harvesting for Coronary-Artery Bypass*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(2): p. 132-141.
59. Janiec, M., O. Friberg, and S. Thelin, *Long-term clinical outcomes after coronary artery bypass grafting with pedicled saphenous vein grafts*. *J Cardiothorac Surg*, 2018. **13**(1): p. 122.
60. Sepehrpour, A.H., et al., *Does a 'no-touch' technique result in better vein patency?* *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011. **13**(6): p. 626-30.
61. Ragnarsson, S., et al., *No-touch saphenous vein grafts in coronary artery surgery (SWEDEGRAFT): Rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial*. *Am Heart J*, 2020. **224**: p. 17-24.
62. Hillis, L.D., et al., *2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(24): p. e123-210.
63. Aldea, G.S., et al., *The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines on Arterial Conduits for Coronary Artery Bypass Grafting*. *Ann Thorac Surg*, 2016. **101**(2): p. 801-9.
64. Solo, K., et al., *Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis*. *BMJ*, 2019. **367**: p. l5476.
65. Zhao, Q., et al., *Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2018. **319**(16): p. 1677-1686.

66. Harskamp, R.E., et al., *Vein graft preservation solutions, patency, and outcomes after coronary artery bypass graft surgery: follow-up from the PREVENT IV randomized clinical trial*. JAMA Surg, 2014. **149**(8): p. 798-805.
67. Wilbring, M., et al., *Even short-time storage in physiological saline solution impairs endothelial vascular function of saphenous vein grafts*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(4): p. 811-5.
68. Gundry, S.R., et al., *Optimal preparation techniques for human saphenous vein grafts*. Surgery, 1980. **88**(6): p. 785-94.
69. Tsakok, M., S. Montgomery-Taylor, and T. Tsakok, *Storage of saphenous vein grafts prior to coronary artery bypass grafting: is autologous whole blood more effective than saline in preserving graft function?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **15**(4): p. 720-5.
70. Perrault, L.P., et al., *Sequential multidetector computed tomography assessments after venous graft treatment solution in coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019.
71. Li, F.D., et al., *Pressure control during preparation of saphenous veins*. JAMA Surg, 2014. **149**(7): p. 655-62.
72. Schachner, T., *Pharmacologic inhibition of vein graft neointimal hyperplasia*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(5): p. 1065-72.
73. Conte, M.S., et al., *A single nucleotide polymorphism in the p27(Kip1) gene is associated with primary patency of lower extremity vein bypass grafts*. J Vasc Surg, 2013. **57**(5): p. 1179-85 e1-2.
74. Parsonnet, V., A.A. Lari, and I.H. Shah, *New Stent for Support of Veins in Arterial Grafts*. Arch Surg, 1963. **87**: p. 696-702.
75. Violaris, A.G., A.C. Newby, and G.D. Angelini, *Effects of external stenting on wall thickening in arteriovenous bypass grafts*. Ann Thorac Surg, 1993. **55**(3): p. 667-71.
76. Barra, J.A., et al., *Constrictive perivenous mesh prosthesis for preservation of vein integrity. Experimental results and application for coronary bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1986. **92**(3 Pt 1): p. 330-6.
77. Beckmann, A., et al., *German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **67**(5): p. 331-344.
78. Cao, C., et al., *A meta-analysis of randomized controlled trials on mid-term angiographic outcomes for radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery*. Ann Cardiothorac Surg, 2013. **2**(4): p. 401-7.
79. Khan, H., et al., *On- or off-pump coronary artery bypass grafting for octogenarians: A meta-analysis of comparative studies involving 27,623 patients*. Int J Surg, 2017. **47**: p. 42-51.
80. Alexander, J.H., et al., *Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial*. JAMA, 2005. **294**(19): p. 2446-54.
81. Une, D., et al., *Correlates of saphenous vein graft hyperplasia and occlusion 1 year after coronary artery bypass grafting: analysis from the CASCADE randomized trial*. Circulation, 2013. **128**(11 Suppl 1): p. S213-8.
82. Bomb, R., C.S. Oliphant, and R.N. Khouzam, *Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Artery Bypass Grafting in the Setting of Acute Coronary Syndrome*. Am J Cardiol, 2015. **116**(1): p. 148-54.
83. Winkler, B., et al., *Graft preservation solutions in cardiovascular surgery*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016. **23**(2): p. 300-9.
84. Kieser, T.M. and D.P. Taggart, *The use of intraoperative graft assessment in guiding graft revision*. Ann Cardiothorac Surg, 2018. **7**(5): p. 652-662.
85. Walker, P.F., et al., *The accuracy of transit time flow measurement in predicting graft patency after coronary artery bypass grafting*. Innovations (Phila), 2013. **8**(6): p. 416-9.
86. Dashwood, M.R., et al., *Retaining perivascular tissue of human saphenous vein grafts protects against surgical and distension-induced damage and preserves endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide synthase activity*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(2): p. 334-40.

87. Karayannacos, P.E., et al., *Late failure in vein grafts: mediating factors in subendothelial fibromuscular hyperplasia*. *Ann Surg*, 1978. **187**(2): p. 183-8.
88. Jeremy, J.Y., et al., *A bioabsorbable (polyglactin), nonrestrictive, external sheath inhibits porcine saphenous vein graft thickening*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. **127**(6): p. 1766-72.
89. Skalsky, I., et al., *A periadventitial sirolimus-releasing mesh decreased intimal hyperplasia in a rabbit model*. *Physiol Res*, 2011. **60**(3): p. 585-8.
90. Zurbrugg, H.R., et al., *The biocompound method in coronary artery bypass operations: surgical technique and 3-year patency*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **70**(5): p. 1536-40.
91. Murphy, G.J., et al., *A randomized trial of an external Dacron sheath for the prevention of vein graft disease: the Extent study*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **134**(2): p. 504-5.
92. Schoettler, J., et al., *Highly flexible nitinol mesh to encase aortocoronary saphenous vein grafts: first clinical experiences and angiographic results nine months postoperatively*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011. **13**(4): p. 396-400.
93. Rescigno, G., et al., *Saphenous Vein Graft Wrapping by Nitinol Mesh: A Word of Caution*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. **63**(4): p. 292-7.
94. Emery, R., E. Solien, and J. Puskas, *Saphenous Vein Graft Wrapping by Nitinol Mesh: A Word of Caution*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. **63**(4): p. 298-9.
95. Toeg, H.D. and M. Boodhwani, *External stenting of vein grafts: Primum non nocere*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. **150**(4): p. 774-5.
96. Ben-Gal, Y., et al., *Expandable external support device to improve Saphenous Vein Graft Patency after CABG*. *J Cardiothorac Surg*, 2013. **8**: p. 122.
97. Taggart, D.P., et al., *A Randomized Trial of External Stenting for Saphenous Vein Grafts in Coronary Artery Bypass Grafting*. *Ann Thorac Surg*, 2015. **99**(6): p. 2039-45.
98. Taggart, D.P., et al., *A prospective study of external stenting of saphenous vein grafts to the right coronary artery: the VEST II study*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017. **51**(5): p. 952-958.
99. Taggart, D.P., et al., *Long-term performance of an external stent for saphenous vein grafts: the VEST IV trial*. *J Cardiothorac Surg*, 2018. **13**(1): p. 117.
100. Chiu, J.J. and S. Chien, *Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives*. *Physiol Rev*, 2011. **91**(1): p. 327-87.

Zusammenfassung

- Die Degeneration von Venenbypässen ist immer noch ein ungelöstes Problem.
- Im Rahmen einer europaweiten Studie zum Thema „Externes stenting von Venenbypässen“ wurde eine prospektiv-randomisierte Studie durchgeführt
- In Trier wurden 35 Patienten in diese Studie eingeschlossen, deren Datenmaterial für die vorliegende Promotionsarbeit verwendet wurde
- Einschlusskriterium waren Patienten mit operationsbedürftiger koronarer 3-Gefäßerkrankung mit einer Vene in das RCX- und einer Vene in das RCA-System wovon, entsprechend der Randomisierung, eine Vene mit einem Stent versorgt und die andere als Kontrolle belassen wurde.
- Nach 6 Monaten wurde eine CT-Angiographie und nach 24 Monaten eine Koronarangiographie mit IVUS durchgeführt.
- Die Offenheitsrate der gestenteten Venen betrug in der CTA 100%, womit eine Gefährdung durch Frühverschluss, wie aufgrund anderer Studien befürchtet, ausgeschlossen werden kann.
- Die perfekte Offenheit Fitzgibbon 1 betrug in der gestenteten Gruppe 88% und in der ungestenteten 73% ($p=0,031$)
- Die Intimadicke und -fläche war in der gestenteten Gruppe 24% geringer als in der nicht-gestenteten ($p<0,001$)
- Die H₀-Hypothese wurde verworfen. Wesentliche Zeichen der Degeneration wie Wandunregelmäßigkeiten und Intimahyperplasie sind bei gestenteten Venen geringer ausgeprägt als bei ungestenteten.

Abkürzungen

ACVB	Aorto-Koronarer Venenbypass
ACB	Koronar-Arterieller Bypass
CABG	Coronary-artery Bypass Grafting
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebro-Vascular Events
ACS	Akutes Koronarsyndrom
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior Descending (Ramus interventrikularis anterior)
RCX	Ramus Circumflexus
RCA	Rechte Koronararterie
PCI	Percutane Koronarintervention
SVG	Saphenous Vein Graft
IH	Intimahyperplasie
SVD	Saphenous Vein Degeneration

Alexandros Paraforos

Geschäftsadresse:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Privat-Adresse:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Geboren:

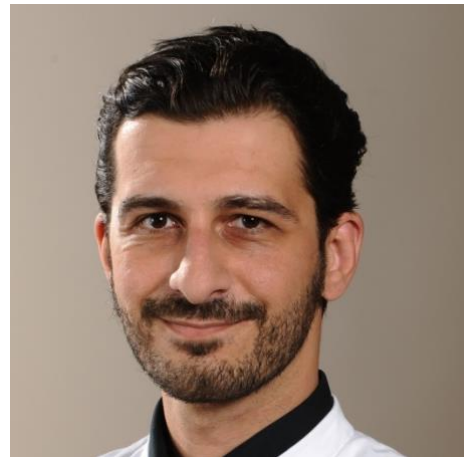
02.10.1976 Larissa,
Griechenland

Nationalität:

Deutsch, Griechisch

E-Mail:

[REDACTED]



BERUFSERFAHRUNG

seit 01/2015	stellvertretender Chefarzt und Leitender Oberarzt in der Klinik für Herzchirurgie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier
seit 02/2010	Facharzt für Herzchirurgie und Oberarzt in der Klinik für Herzchirurgie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier
05/2005 - 01/2010	Facharztausbildung in der Herz-Thorax-Chirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Halle (Saale)
03/2002 - 08/2003	Arzt im Praktikum (AiP) und seit September 2003 Assistenzarzt in der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Direktor Prof. Dr. A. Krian Herzzentrum Duisburg "Kaiser-Wilhelm-Krankenhaus" Evangelisches und Johanniter Klinikum Duisburg/Dinslaken/Oberhausen gGmbH.

SPEZIALGEBIETE

Zertifiziert für TAVI-Operationen
Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion sowie Aortenklappenoperation
Intensivmedizin
Ventrikelrekonstruktion; DOR-Plastik

LVAD; HeartMatell
ECMO sowie mechanische Kreislaufunterstützung

SPRACHEN

Englisch	fließend
Deutsch	Muttersprache
Griechisch	Muttersprache
Rumänisch	fließend
Französisch	Anfänger Level

AUSBILDUNG

1983-1989	Deutsche Grundschule in Köln
1989-1992	Griechisches Gymnasium in Düsseldorf
1992-1995	Griechisches Lyzeum in Düsseldorf
1995	Qualifikationsnachweis für die Immatrikulation an einer Universität

MEDIZINISCHE AUSBILDUNG

1995-2001	Medizinische Universität Oradea/ Rumänien
2001	Ärztliche Zulassungsprüfung
2003	Deutsche Approbation

DIPLOMARBEIT

2001	Titel: „Hydatic Disease“
------	--------------------------

KLINISCHE STUDIEN

1. Surgical Treatment for Ischemic Heart (STICH) Failure Trial – a multicentre international randomized trial
2. Clinical and economical consequences of the left atrial bipolar radiofrequency ablation by persistent and permanent atrial fibrillation in the course of cardiac operations (QUO VADIS) – a prospective multicentre randomized trial
3. CONSER V2 multicenter prospective randomized drug trial
4. V710 multicenter prospective randomized trial
5. REMOWELL prospective randomized trial
6. PAR I Prosthesis-annulus ratio predictor of aortic valve hemodynamics
7. ArterX® Surgical Sealant Prospective, Multi-Center Open-Label ArterX® Trial for Cardiac Indications
8. PTCL-0192 Companion Diagnostics Study
A Follow-on, Observational, Prospective Study in High-Risk Patients to evaluate Novel Renal Biomarkers as Early Predictors of Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass Surgery
9. Prospective comparative randomized study evaluating the efficacy and the safety of a new hemostatic device following cardio-thoracic, abdominal, orthopedic lower extremity, and spine surgeries.
10. A Randomized, Parallel Group, Double-Blind Study of Ticagrelor Compared with Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Operation – TiCAB – Ticagrelor in CABG

INTERESSEN / HOBBIES

Generation eines 3D Simulationsmodell des Herzens; aktuell sind basierend auf diesem Model aktiv zwei universitäre Projekte in Entwicklung.

Projekt I: Die erste weltweit 3D holographische Vorlesung in der Herzmedizin (UKD; Universität Düsseldorf, Digital Health Lab. Prof. Dr. A. Lichtenberg, Dr. F. Schmidt, Hochschule Düsseldorf; Prof. C. Geiger).

Projekt II: Die psychologischen und psychokognitiven Einflüsse des Operateurs nach vorheriger Exposition bei einem virtuellen herzchirurgischen Simulator zur minimalinvasiven Mitralklappen-rekonstruktion (UKD; Universität Düsseldorf-Digital Health Lab. Prof. Dr. A. Lichtenberg, Dr. F. Schmidt, Hochschule Düsseldorf; Prof. C. Geiger, Technische Universität Kaiserslautern; Dipl.-Psych. Jan Spilski).

Herstellung von 3D-Animationen sowie AR/VR/MR-Applikationen im Bereich der medizinischen Information und Aufklärung.

Case report: extracorporeal life support for treatment of fulminant pulmonary embolism in a young woman during pregnancy. Bruch C, Paraforos A, Kunitz O. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2013 Nov.; 48(11-12):682-4. doi: 10.1055/s-0033-1361974. Epub 2013 Dec 16. German.

Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favalaro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA; **STICH Trial Investigators.** *N Engl J Med.* 2011 Apr 28; 364(17):1617-25. doi: 10.1056/NEJMoa1100358. Epub 2011 Apr 4.

Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; **STICH Investigators.** *N Engl J Med.* 2011 Apr 28; 364(17): 1607-16. doi: 10.1056/NEJMoa1100356. Epub 2011 Apr 4.

Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL; **STICH Hypothesis 2 Investigators.** *N Engl J Med.* 2009 Apr 23; 360(17):1705-17. doi: 10.1056/NEJMoa0900559.

Sex Difference in Patients with Ischemic Heart Failure Undergoing Surgical Revascularization: Results from the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). Piña IL, Zheng Q, She L, Szwed H, Lang IM, Farsky PS, Castelvechio S, Biernat J, Paraforos A, Kosevic D, Favalaro LE, Nicolau JC, Varadarajan P, Velazquez EJ, Pai RG, Cyrille N, Lee KL, Desvigne-Nickens P; **STICH Trial Investigators.** *Circulation.* 2018 Feb 20; 137(8):771-780. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030526. *Circulation.* 2018. PMID: 29459462

Regional left ventricular function does not predict survival in ischaemic cardiomyopathy after cardiac surgery. Prior DL, Stevens SR, Holly TA, Krejca M, Paraforos A, Pohost GM, Byrd K, Kukulski T, Jones RH, Desvigne-Nickens P, Varadarajan P, Amanullah A, Lin G, Al-Khalidi HR, Aldea G, Santambrogio C, Bochenek A, Berman DS; **STICH Trial Investigators.** Prior DL, et al. *Heart.* 2017 Sep; 103(17):1359-1367. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310693. Epub 2017 Apr 26. *Heart.* 2017. PMID: 28446548

Effective and rapid sealing of coronary, aortic and atrial suture lines †. Skorpil J, Paraforos A, Mandak J, Cohn WE, Hajek T, Friedrich I, Skorpil J, et al. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Jun; 20(6):720-4; discussion 724. doi: 10.1093/icvts/ivv061. Epub 2015 Mar 24. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015. PMID: 25810290

Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; **STICHES Investigators.** Velazquez EJ, et al. *N Engl J Med.* 2016 Apr 21; 374(16):1511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1602001. Epub 2016 Apr 3. *N Engl J Med.* 2016. PMID: 27040723

Transcatheter valve-in-ring implantation of a repositionable valve system for treatment of severe mitral regurgitation. Lauterbach M, Sontag B, Paraforos A, Friedrich I, Hauptmann KE. Lauterbach M, et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Nov 15;88(6): E183-E190. doi: 10.1002/ccd.26376. Epub 2015 Dec 23. Catheter Cardiovasc Interv. 2016. PMID: 26700547

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Paraforos', with a long horizontal stroke extending to the left.

Trier, den 12. Juli 2022

Alexandros Paraforos

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn [REDACTED], der es mir möglich machte eine aufwändige klinische Studie in unsere Klinik zu etablieren und allen Beteiligten die Freiräume zur wissenschaftlichen Arbeit einräumte. Er hat sich stets mit hohem persönlichem Einsatz für unser Projekt stark gemacht und uns dadurch die Grundlage geschaffen, dies erfolgreich durchzuführen.

Meiner Frau, die sich in all den Jahren, zwar mit der notwendigen kritischen Distanz, aber immer in unerschütterlicher Treue jeweils vor, hinter oder neben mich gestellt hat, verdanke ich alle Kraft und Motivation für die vergangenen, gegenwärtigen und hoffentlich zukünftigen Projekte.