

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -

**Echokardiographie zur verbesserten  
Risikostratifizierung vor aortokoronarer Bypass-  
Operation**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von Nientiedt, Tobias

aus Hamm

**2006**

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms - Universität**

**Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens**

- 1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Bruch**
- 2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Hans-Ullrich Spiegel**

**Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2006**

**Meiner Familie  
in Dankbarkeit gewidmet**

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G.Breithardt -  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Bruch  
Koreferent: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Hans-Ullrich Spiegel**

**Zusammenfassung  
Echokardiographie zur verbesserten Risikostratifizierung vor  
aortokoronarer Bypass-Operation  
Nientiedt, Tobias**

In den letzten Jahren konnte die globale und regionale linksventrikuläre Funktionsanalyse durch neue echokardiographische Marker deutlich verbessert werden. Hierzu zählt der Tei-Index, der als Marker der globalen ventrikulären Funktion systolische und diastolische Zeitintervalle kombiniert. Ziel der vorliegenden Studie war es, die prognostische Bedeutung neuer echokardiographischer Parameter vor isolierter aortokoronarer Myokardrevaskularisation zu überprüfen und diese mit der Bedeutung traditioneller Indices (zum Beispiel: Ejektionsfraktion) zu vergleichen.

Dazu wurden im Zeitraum von August 2001 bis Januar 2004 65 Patienten (14 Frauen, 51 Männer, Durchschnittsalter  $69\pm 9$  Jahre, mittlere NYHA-Klasse:  $2,5\pm 0,8$ ) vor operativer Myokardrevaskularisation echokardiographisch untersucht. Alle Patienten wurden perioperativ über einen Untersuchungszeitraum von 30 Tagen verfolgt. Als Studienendpunkt wurden kardialer Tod oder ein perioperativ aufgetretener Myokardinfarkt definiert.

Insgesamt 11 Patienten erlitten peri- oder postoperativ ein kardiales Ereignis. Hiervon verstarben 4 Patienten aufgrund kardialer Ursache, 7 Patienten erlitten erneut einen Myokardinfarkt. 54 Patienten erreichten den Untersuchungszeitraum von 30 Tagen ohne kardiales Ereignis. In der univariaten Cox-Regression waren ein erhöhter Tei-Index, eine vorangegangene operative Myokardrevaskularisation, ein stattgehabter Myokardinfarkt, ein erniedrigtes spätdiastolisches Geschwindigkeitsmaximum und ein erhöhtes frühdiaastolisches Geschwindigkeitsmaximum der Mitralringexkursion signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Keine Assoziation mit dem Endpunkt hatten Alter, Geschlecht, Euro-Score, isolierte systolische oder diastolische Indices. In der multivariaten Analyse waren eine vorangegangene Operation ( $p=0,002$ ) und ein erhöhter Tei-Index ( $p<0,001$ ) unabhängige Ereignisprädiktoren. Die ROC-Analyse ergab einen Trennwert von 0,69 für den Tei-Index. Bei Patienten mit Tei-Index größer 0,69 war ein Ereignis signifikant häufiger als bei Patienten mit Tei-Index kleiner 0,69 (69% vs. 4%,  $p<0,001$ ).

Die vorliegende Arbeit zeigt somit, dass der Tei-Index die präoperative Risikostratifizierung vor isolierter operativer Myokardrevaskularisation verbessert und, in Zusammenhang mit klinischen Variablen, in der präoperativen Phase bestimmt werden sollte.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2006

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>1.1. Echokardiographie als diagnostisches Verfahren in der Kardiologie</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1.1 Grenzen der Echokardiographie.....	2 -
<b>1.2. Koronarchirurgie</b> .....	<b>- 3 -</b>
1.2.1. Historische Entwicklung .....	3 -
1.2.2. Anatomie / Pathologie .....	4 -
1.2.3. Operationsindikation .....	5 -
1.2.4. Operationsverfahren .....	6 -
1.2.5. Häufige postoperative Komplikationen.....	6 -
<b>1.3. Perioperative Risikostratifizierung</b> .....	<b>- 7 -</b>
1.3.1. Modelle .....	7 -
<b>1.4. Echokardiographie zur perioperativen Risikostratifizierung</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>1.5. Ziel der vorliegenden Arbeit</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>1.6. Tei-Index: Definition und Bedeutung</b> .....	<b>- 9 -</b>
<b>1.7. Bedeutung der Gewebedopplerechokardiographie</b> .....	<b>- 10 -</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>- 11 -</b>
2.1. Patienten .....	11 -
2.2. Klinische Datenerhebung.....	11 -
2.3. Echokardiographische Untersuchung .....	13 -
2.4. Berechnung des Tei-Index .....	15 -
2.5. Gewebedoppler (TDE) .....	17 -
2.6. Untersuchungszeitraum / Studienendpunkt .....	18 -
2.7. Statistische Analyse .....	18 -
<b>3. Ergebnis</b> .....	<b>- 19 -</b>
3.1. Patientenkollektiv .....	19 -
3.2. Klinische Daten des Kollektivs .....	20 -

3.3. Echokardiographische Untersuchung .....	22 -
3.3.1 Echokardiographische Parameter: PW-Doppler .....	23 -
3.3.2 Echokardiographische Parameter: Gewebedoppler .....	24 -
3.4. Univariate Cox-Regression .....	25 -
3.5. Multivariate Cox-Regression.....	27 -
3.6. ROC-Analyse .....	28 -
3.7. Relatives Risiko für das Auftreten eines kardialen Ereignisses.....	30 -
3.8. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier.....	31 -
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>33 -</b>
4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	33 -
4.2. Bedeutung echokardiographischer Indices: Tei-Index.....	34 -
4.3. Bedeutung echokardiographischer Indices: Gewebedoppler.....	36 -
4.4. Bedeutung echokardiographischer Indices: Ejektionsfraktion .....	38 -
4.5. Bedeutung klinischer Parameter: Re-ACVB.....	39 -
4.6. Bedeutung weiterer klinischer Parameter .....	40 -
4.6.1 Früherer Myokardinfarkt .....	40 -
4.6.2 Alter .....	41 -
4.6.3 Euro-Score, Mortalität, Morbidität.....	42 -
4.6.4 Diabetes mellitus .....	44 -
4.6.5 Geschlecht .....	44 -
4.7. Echokardiographie als Mittel zur Risikostratifizierung.....	45 -
4.8. Fehlerbetrachtung / Einschränkungen.....	46 -
<b>5. Schlussfolgerung.....</b>	<b>47 -</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>48 -</b>
<b>7. Lebenslauf.....</b>	<b>59 -</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1. Echokardiographie als diagnostisches Verfahren in der Kardiologie**

Bereits in den fünfziger Jahren wurden die ersten echokardiographischen Untersuchungen von Edler und Hertz durchgeführt. Das Verfahren erlangte jedoch erst in der ersten Hälfte der siebziger Jahre in Form der M-Mode-, in der zweiten Hälfte als zweidimensionale Technik (B-Mode) eine weit verbreitete Akzeptanz als diagnostische Routinemethode in der Kardiologie. Beide Techniken stellen auch heute noch die Basis jeder Ultraschalluntersuchung des Herzens dar (54,77).

Seit Mitte der achtziger Jahre haben die verschiedenen Dopplerverfahren die Aussagekraft der Echokardiographie entscheidend bereichert, da es mit dieser Technik gelingt, Informationen über Flussverhältnisse in den Herzkammern, an stenosierten oder insuffizienten Herzklappen oder bei kardialen Kurzschlussverbindungen und komplexen kongenitalen Vitien zu erlangen (25, 77).

Auch neuere, bildgebende Methoden, wie die Radionuklidventrikulographie oder die EKG-getriggerte Computer- und NMR-Tomographie haben die Bedeutung des Echokardiogramms nicht zurückgedrängt. Vergleichsweise niedriger Preis, Echtzeitdarstellung, vertretbarer apparativer und personeller Aufwand, gute Detailerkennbarkeit, fehlende Belastung durch ionisierende Strahlen, sofortige Verfügbarkeit der Befunde und die relativ kurze Untersuchungsdauer sind unbestreitbare Vorteile des Echokardiogramms (54).

Die Echokardiographie erlaubt eine sehr weitreichende Vordiagnostik bei Patienten, die invasiven Maßnahmen zugeführt werden müssen, so dass letztere häufig risikoärmer für den Patienten erfolgen können.

Darüber hinaus nimmt sie nicht nur in der Diagnostik, sondern auch bei der Therapiesteuerung, einen wichtigen Platz ein, beispielsweise bei der Bewertung der linksventrikulären Funktion bei stattgehabtem Myokardinfarkt als wichtige Entscheidungsgrundlage für das weitere Behandlungsregime (54).

Weitere Verfahren, wie „Harmonic Imaging“ und die Kontrastechokardiographie, haben die diagnostische Genauigkeit des Echokardiogramms in den neunziger Jahren weiter erhöht.



### **1.1.1 Grenzen der Echokardiographie**

Die vorstehend beschriebene Bedeutung der Echokardiographie wird bei einigen Patienten durch anatomische Faktoren (Adipositas, Emphysem) beeinträchtigt.

Die Bildgebung kann bei beatmeten Patienten oder bei isolierter Rückenlage erschwert sein. Durch Unerfahrenheit des Untersuchers können die Messungen zum Beispiel durch eine fehlerhafte Platzierung des Schallwandlers oder einen inkorrekten Untersuchungswinkel verfälscht werden.

Daher sollten Ausführung und Auswertung streng nach empfohlenen Leitlinien von Fachgesellschaften erfolgen (54,79).

## **1.2. Koronarchirurgie**

### **1.2.1. Historische Entwicklung**

Schon 1951 berichteten Vineberg und Müller über eine Implantation der linken Arteria thoracica interna in das Myokard (101). Hierzu wird die Arteria thoracica interna durch einen hergestellten Myokardtunnel gezogen, so dass sie frei in das ischämische Myokard blutet (sog. indirekte Revaskularisationsmethode).

Die Erfindung der Herz-Lungen-Maschine durch John H. Gibbon im Jahre 1953 bedeutete einen Meilenstein für die Kardiochirurgie und machte Operationen am nicht-schlagenden Herzen erst möglich (40,57). 1959 wurde durch Sones die Koronarangiographie so weit entwickelt, dass eine genaue Erfassung von Koronarstenosen möglich wurde (84).

Am 23. Mai 1964 wurde der erste aortokoronare Venenbypass durch H.E. Garrett in Houston am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine vorgenommen, jedoch erst 1973 veröffentlicht (38). Kosellov berichtete 1967 von einer Anastomose der Arteria thoracica interna mit dem Ramus interventricularis anterior, ebenfalls ohne Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufes (55).

Die aortokoronare Bypassoperation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, auf der die heute üblichen Operationstechniken basieren, wurde in den Jahren 1967 und 1968 entwickelt, wobei die größte Pionierleistung R. G. Favaloro aus Cleveland zugesprochen wird (31).

Durch Weiterentwicklung der Operationstechniken und der chirurgischen Zugangswege wurden minimalinvasive Verfahren erfunden, die seit Beginn der neunziger Jahre vermehrt eingesetzt werden (80).

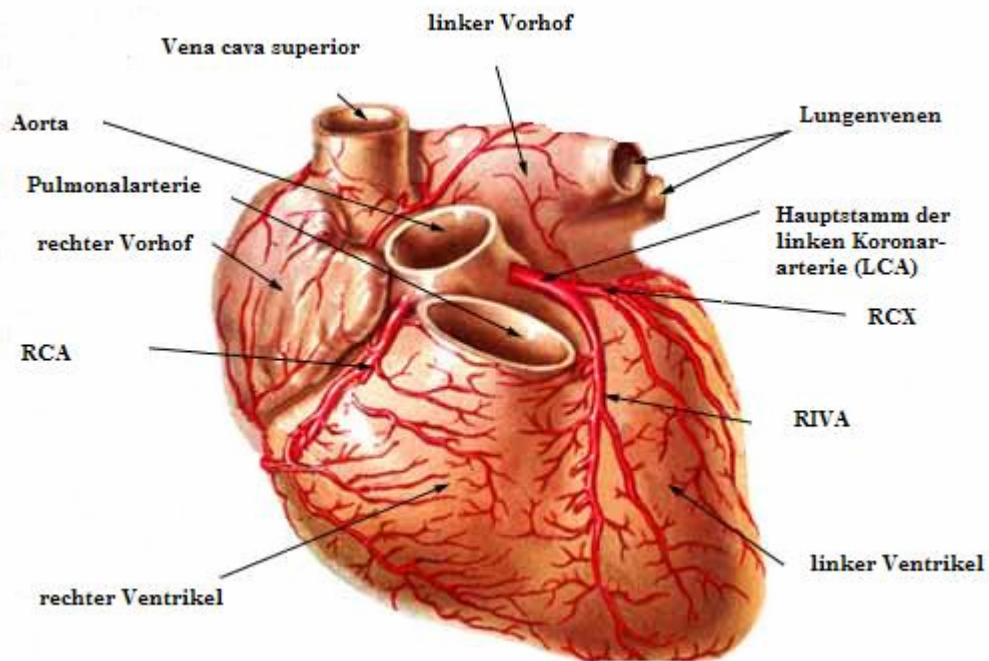
Gemäß „Bruckenbergers Herzbericht“ wurden 2003 etwa 73000 Koronarrevaskularisationen in Deutschland durchgeführt (8).

### 1.2.2. Anatomie / Pathologie

Die beiden Koronararterien entspringen normalerweise aus dem linken und rechten Sinus valsalva der Aorta ascendens und können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (siehe Abbildung 1).

Entsprechend der Versorgung des posterioren Septums durch einen Ramus interventricularis posterior werden ein Linkstyp, ein Rechtstyp (mit 85-90% am häufigsten) und ein Indifferenztyp unterschieden. Der Ramus interventricularis anterior (RIVA) und seine Diagonaläste und die rechte Koronararterie (RCA), eventuell mit rechtsseitigen Posterolateralästen, sind auf ganzer Länge chirurgisch angehbar, sofern die Gefäße nicht intramural verlaufen. Der Ramus circumflexus (RCX) liegt im Sulcus atrioventricularis und ist dort für den Chirurgen kaum erreichbar. Lediglich seine Marginaläste können einfach versorgt werden (80).

**Abbildung 1: Anatomie des Herzens und der Koronararterien**



### **1.2.3. Operationsindikation**

Die Indikation zur Koronarrevaskularisation wird in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, dem Vorliegen eines Ischämienachweises und der Koronaranatomie in der Regel bei Koronarstenosen > 70%, die nicht durch interventionelle Maßnahmen angegangen werden können, sowie bei einer Hauptstammstenose > 50% gestellt. Während diese Definition für das linke Koronarsystem bei Beteiligung des RIVA allgemein anerkannt ist, ist die prinzipielle operative Versorgung der Erkrankung der anderen Koronararterien (ohne RIVA-Beteiligung) noch umstritten. Hier ist häufig das Beschwerdebild des Patienten ausschlaggebend. Weitere Indikationen bestehen bei Restenosen oder Komplikationen nach PTCA und Stentimplantation, Koronaraneurysmen und eventuell auch aus Koronarfisteln. Außerdem werden das biologische Alter und die Begleiterkrankungen des Patienten bei der Indikationsstellung berücksichtigt.

Voraussetzung für eine chirurgische Versorgung sind die Erreichbarkeit des Koronargefäßes, ein Koronardurchmesser größer 1 Millimeter, ein vitales Versorgungsgebiet und ein ausreichender Abfluss distal der Anastomose. Multiple Stenosen und starke Verkalkungen können eine Bypassanlage wenig sinnvoll oder technisch unmöglich machen (80).

#### **1.2.4. Operationsverfahren**

Das Prinzip der koronaren Bypassoperation besteht darin, die erkrankten Koronargefäße distal ihrer Stenose mit einem Bypass zu versorgen.

Als Bypassgefäße wurden über viele Jahre hinweg bevorzugt Venen aus dem Gebiet der Vena saphena magna benutzt, die meist relativ einfach zu entnehmen und zu anastomosieren sind. Mittlerweile hat sich aber die Verwendung der linken Arteria thoracica interna (LITA) durchgesetzt, da dieses Gefäß im Vergleich zu den Venen weniger häufig stenosierte oder okkludiert. Die LITA wird typischerweise mit dem RIVA anastomosiert, kann aber auch Diagonal- und Marginaläste versorgen. Die LITA-Anastomose mit dem RIVA ist aber der wichtigste Bypass. Er beugt am besten einer erneuten Angina pectoris bzw. einem erneuten Myokardinfarkt vor und führt zu der niedrigsten Sterberate im Langzeitverlauf (80).

Einige Chirurgen streben nach einer vollständigen arteriellen Revaskularisation. Hierzu werden zusätzlich die rechte Arteria thoracica interna (RITA) oder die Radialarterie verwendet.

Die optimale Anzahl der Bypässe ist umstritten. Die Versorgung aller Hauptäste mit je einem Bypass wird aber häufig als ausreichend angesehen. Ob sich weitere Bypässe vorteilhaft auswirken ist bislang nicht erwiesen (80).

#### **1.2.5. Häufige postoperative Komplikationen**

Häufigste Komplikation ist die postoperative Myokardischämie, die sich in ST-Hebungen, signifikant erhöhtem Troponin T oder Troponin I und deutlich erhöhten Kreatinkinase-Werten (CK) äußert (80). Weitere Komplikationen sind ischämischer Insult, Wundinfektion, erschwertes Entwöhnen vom Respirator, akutes Nierenversagen, Nachblutungen und Tod.

## **1.3. Perioperative Risikostratifizierung**

### **1.3.1. Modelle**

Herzchirurgische Eingriffe wie die operative Myokardrevaskularisation werden zunehmend an älteren, zum Teil multimorbiden Patienten durchgeführt. Um festzustellen, ob ein Patient von einer solchen Operation profitieren kann, oder die Gefahren des Eingriffs den therapeutischen Nutzen übersteigen, ist eine präoperative Risikostratifizierung notwendig.

Zu diesem Zweck wurden Modelle erarbeitet, die die Patienten präoperativ anhand von Score-Systemen in Risikogruppen einteilen. Die zugewiesene Risikogruppe soll dann Rückschlüsse auf die perioperative Morbidität und Mortalität geben. An dieser Stelle seien einige Modelle genannt: Parsonnet Score (72), Cleveland Clinic Score (47), French Score (75), Euro-Score (65), Pons Score (73) und Ontario Province Risk Score (98). Von diesen wird in Zukunft der Euro-Score in Europa sicherlich die größte Bedeutung haben (29), da er den höchsten Vorhersagewert besitzt, wie Geissler und Mitarbeiter im Jahr 2000 feststellten (39).

Der Euro-Score ( European System for Cardiac Risk Evaluation ) wurde erstmals 1999 von Nashef und Mitarbeitern publiziert (39) und daraufhin prospektiv auf seine Vorhersagekraft und Vergleichbarkeit mit anderen Modellen von mehreren Autoren untersucht (40,64,75). Auch bei multizentrischen Untersuchungen ermöglichte der Euro-Score eine gute Risikovorhersage bei unterschiedlichen Patientenkollektiven (6,65). Die Kriterien und Berechnung des Euro-Score sind im Kapitel Material und Methoden veranschaulicht.

Da es sich bei allen genannten Modellen um standardisierte Score-Systeme zur Berechnung des Risikos handelt, erlauben sie im Einzelfall häufig keine zuverlässige Vorhersage des postoperativen Ergebnisses. Sie sollten deshalb nicht als einziges Kriterium für eine Durchführung oder Ablehnung einer herzchirurgischen Operation herangezogen werden. Um die Genauigkeit der Risikovorhersage noch zu steigern, wäre ein Score ideal, der auf das jeweilige Krankenhaus mit seinem entsprechenden Patientenprofil abgestimmt ist (29).

#### **1.4. Echokardiographie zur perioperativen Risikostratifizierung**

Neben Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG und Röntgenuntersuchung kommt der Echokardiographie bei der perioperativen Risikostratifizierung eine zentrale Rolle zu. Echokardiographische Parameter sind hierbei unter anderen die Ejektionsfraktion (EF), das diastolische transmitrale Füllungsprofil und die davon abgeleitete Dezelerationszeit. In den letzten Jahren konnte die globale und regionale linksventrikuläre Funktionsanalyse durch neue echokardiographische Marker deutlich verbessert werden. Hierzu zählt der Tei-Index, der als globalventrikulärer Funktionsmarker systolische und diastolische Zeitintervalle kombiniert (siehe Kapitel: Tei-Index).

Durch die Gewebedopplerechokardiographie (Tissue Doppler Echocardiography = TDE) ist eine regionale Funktionsanalyse durch Bestimmung der systolischen (  $S'$  ), früh- (  $E'$  ) und spätdiastolischen (  $A'$  ) Geschwindigkeitsmaxima der Wandexkursion möglich (siehe Kapitel: TDE).

Die Bedeutung dieser Parameter für die perioperative Risikostratifizierung ist noch unklar.

#### **1.5. Ziel der vorliegenden Arbeit**

Ziel der vorliegenden Studie war es, die prognostische Bedeutung neuer echokardiographischer Parameter vor isolierter aortokoronarer Myokard-revaskularisation zu überprüfen und diese mit der Bedeutung traditioneller Indices zu vergleichen.

## 1.6. Tei-Index: Definition und Bedeutung

Schon früh wurde erkannt, dass sich systolische und diastolische Zeitintervalle in Abhängigkeit von der kardialen Funktion ändern. Auf diese Zusammenhänge wurde erstmals 1948 von Blumberger hingewiesen (11).

Weissler und Mitarbeiter konnten 1968 zeigen, dass sich die Ejektionszeit bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion verkürzt, während die isovolumetrische Kontraktionszeit zunimmt. Dabei fand sich eine signifikante, positive Korrelation der Austreibungszeit mit dem invasiv gemessenen Herzzeitvolumen und der ersten Ableitung des systolischen linksventrikulären Druckanstiegs (104,105). Echokardiographisch konnte gezeigt werden, dass diastolische Zeitintervalle in enger Beziehung zur diastolischen LV-Funktion stehen und Rückschlüsse auf den Schweregrad der Dysfunktion erlauben (68,94). Sowohl systolische als auch diastolische Zeitintervalle sind jedoch abhängig von der Herzfrequenz (68,86,105). Deshalb erhielten isolierte Zeitintervalle nur in Kombination mit weiteren Parametern (beispielsweise isovolumetrische Relaxationszeit und Dezelerationszeit in Kombination mit der E/A-Ratio) Einzug in die klinische Routinediagnostik.

Tei und Mitarbeiter berichteten 1995 erstmalig über einen dopplersonographisch abgeleiteten Index, der systolische und diastolische Zeitintervalle kombiniert (90,93). Dieser Index wurde als Maß für die globale ventrikuläre Funktion eingeführt. Der Tei-Index ist definiert als die Summe aus isovolumetrischer Kontraktionszeit und isovolumetrischer Relaxationszeit geteilt durch die Austreibungszeit.

Er ist über die Registrierung des Mitraleinstroms und des aortalen Ausstroms mit Hilfe des gepulsten Dopplers einfach ableitbar. Gegenüber anderen Funktionsparametern hat der Tei-Index mehrere Vorteile. Er ist einfach zu bestimmen, ist unabhängig von Alter und Herzfrequenz und weist eine geringe Interobservervariabilität auf (15,27,90,92,93). Hinzu kommt, dass der Index selbst bei Patienten mit unbefriedigendem zweidimensionalem Bild reproduzierbar bestimmt werden kann und auch bei Erkrankungen des rechten Herzens einsetzbar ist (91,108).



## 1.7. Bedeutung der Gewebedopplerechokardiographie

Im Jahre 1989 wurde von Isaz und Mitarbeitern erstmalig die Bewegung der linksventrikulären Hinterwand mit Hilfe des gepulsten Dopplers untersucht (50). Wenig später wurde die Gewebedopplerechokardiographie (Tissue Doppler Echocardiography = TDE) als Methode zur Analyse der regionalen myokardialen Funktion von Sutherland und Mitarbeitern beschrieben (87). Seitdem hat die Methode breiten Einzug in die klinische Diagnostik erhalten. TDE erlaubt die Analyse der Wandgeschwindigkeit eines Myokardareals durch Autokorrelation des zweidimensionalen Bildes mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Die Analyse der Dopplersignale kann durch Farbunterlegung des 2-D-Bildes oder mit Hilfe des gepulsten Verfahrens erfolgen (44). TDE ist von verschiedenen Untersuchern in vitro und in vivo validiert worden (26, 41,87). So konnten Derumeaux und Mitarbeiter am Schwein durch Vergleich mit Sonomikrometerkristallen zeigen, dass TDE die regionale Wandbewegung und Geschwindigkeit während Ischämie und Reperfusion exakt quantifiziert (26). In der klinischen Anwendung wurde TDE bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (34), dilatativer (99), hypertropher (62), sowie restriktiver bzw. konstriktiver Kardiomyopathie (35) eingesetzt. Sohn und Mitarbeiter wiesen nach, dass die mit TDE gemessenen Wandgeschwindigkeiten weniger lastabhängig sind als die vom transmitralen LV-Einstrom abgeleiteten konventionellen Doppler-Parameter (83). Dies erleichtert eine Differenzierung der unterschiedlichen Schweregrade einer diastolischen Dysfunktion.

Bruch und Mitarbeiter konnten zeigen, dass mit TDE eine einfache, reproduzierbare und klinisch praktikable Methode zur Aufdeckung einer Pseudonormalisierung des Mitraleinstroms zur Verfügung steht (14).

TDE erlaubt ebenso die nicht-invasive Abschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke. So zeigten Nagueh und Mitarbeiter, dass die E/E'- Ratio (Verhältnis des frühdiastolischen Mitraleinstroms E zur frühdiastolischen Mitralanulus-Exkursion E') hochsignifikant mit dem invasiv gemessenen Pulmonalkapillarverschlussdruck korreliert (63).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten**

In die hier vorliegende prospektive Studie der Medizinischen Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie) der Universitätsklinik Münster wurden 65 Patienten (14 Frauen, 51 Männer) eingeschlossen. Diese 65 Patienten waren ausschließlich Patienten der oben genannten Klinik. Bei diesen Patienten wurde eine operationswürdige koronare Herzerkrankung diagnostiziert, und die Indikation zur aortokoronaren Revaskularisation in Absprache mit der herzchirurgischen Klinik gestellt. Hierauf wurden die Patienten in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie elektiv mit aortokoronaren Bypassgefäßen versorgt. Der Studienzeitraum umfasste August 2001 bis Januar 2004.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Schrittmacherträger, Patienten mit relevanten Herzklappenvitien oder mit präoperativ stattgehabtem Myokardinfarkt (< 30 Tage), sowie notfallmäßig operierte Patienten.

### **2.2. Klinische Datenerhebung**

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine ausführliche Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt. Das Elektrokardiogramm (EKG) und der Röntgenbefund wurden der Patientenakte entnommen. Alle Patienten waren präoperativ koronarangiographiert worden. Zur weiteren Evaluation klinischer Daten wurden die Überweisungsbriefe der einweisenden Kliniken oder Hausärzte herangezogen.

Wichtige, die Prognose beeinflussende Faktoren wurden anhand der Krankenakten ermittelt. Dies waren Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen, wie arterieller Hypertonus (aHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diabetes mellitus, COPD (chronic obstructive pulmonary disease) und ein stattgehabter Myokardinfarkt (MI). Ebenfalls wurde ermittelt, ob die Patienten erstmals einen Bypass erhielten oder bereits mit einem Bypass versorgt worden waren (Re-ACVB). Der Koronarstatus, der Body Mass Index (BMI) und die Körperoberfläche (BSA) wurden festgestellt.

Der Euro-Score wurde wie von Nashef (65) beschrieben bestimmt.

**Tabelle 1: Berechnung des Euro-Scores nach Nashef (65):**

Faktor	Eigenschaft	Punkte
Alter	> 60 Jahre	1 pro 5 Jahre
Geschlecht	weiblich	1
Chronische pulmonale Erkrankung	unter Medikation	1
Arteriopathie, nicht kardial	PAVK mit Claudicatio, Carotis-Stenose >50%	2
Neurologische Dysfunktion		2
Re-Operation		3
Kreatinin im Serum	>200µmol/l (>2,3mg/dl)	2
Endokarditis	floride	3
Kritischer präoperativer Status	Ventrikuläre Tachykardie Reanimation Beatmung Katecholaminbedarf IABP Akutes Nierenversagen	3
Instabile Angina pectoris	unter i.v. Nitrat-Gabe	2
Linksventrikuläre Funktion	EF 30-50% <30%	1 3
Myokardinfarkt	präoperativ < 90 Tage	2
Pulmonalarterieller Druck	>60 mmHg systolisch	2
Priorität	Notfall= OP vor dem nächsten Werktag	2
OP - Typ	nicht isolierte Bypassoperation	2
Thorakale Aortenchirurgie		3
Ventrikel – Septum –Defekt postinfarziell		4
<b>Auswertung:</b> Durch Addition ergibt sich das Risikoprofil: niedriges Risiko mäßiges Risiko hohes Risiko		1-2 3-5 ab 6

Abkürzungen:

PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

IABP: intraaortale Ballonpumpe

i.v.: intravenös

EF: Ejektionsfraktion.

### 2.3. Echokardiographische Untersuchung

Die transthorakale echokardiographische (TTE) Untersuchung wurde ein bis sieben Tage präoperativ in Linksseitenlage von einem erfahrenen Untersucher (PD. Dr. med. C. Bruch) durchgeführt. Stets wurde ein Toshiba-Powervision-Gerät SSA 380 mit einem 2,5 bzw. 3,75 MHz-Schallkopf verwendet.

Im eindimensionalen M-Mode wurden zunächst Dimensionen der Herzhöhlen sowie linksventrikuläre Funktionsparameter nach den Richtlinien der American Society of Echocardiography (79) bestimmt.

Dies sind im Einzelnen:

Messgröße	Einheit	Normwert
LVDDI: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesserindex	cm/m <sup>2</sup>	2,0-3,2
LVSDI: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesserindex	cm/m <sup>2</sup>	1,3-2,1
FS: Verkürzungsfraction (fractional shortening)	%	25-35
HWD: Hinterwanddicke	cm	0,6-1,1
IVSD: Ventrikelseptumdicke	cm	0,6-1,1
MMI: Muskelmassenindex	g/m <sup>2</sup>	<132

Im konventionellen zweidimensionalen Bild wurden die linksventrikulären Füllungsvolumina, bezogen auf die Körperoberfläche, und die Ejektionsfraktion ermittelt. In der apikalen Anlotung wurde der modifizierte Scheibchen-summationsalgorithmus nach Simpson verwendet (97).

Messgröße	Einheit	Normwert
EDVI: Enddiastolischer Volumenindex	ml/m <sup>2</sup>	43-83
ESVI: Endsystolischer Volumenindex	ml/m <sup>2</sup>	21-33
SVI: Schlagvolumen - Index	ml/m <sup>2</sup>	24-50
EF: Ejektionsfraktion $EF = (EDV - ESV) / EDV$	%	>55

Anschließend wurden mit dem gepulsten Doppler im apikalen Vier-Kammerblick über der Mitralklappe früh- (E) und spätdiastolische (A) Geschwindigkeitsmaxima in Atemmittellage abgeleitet und die E/A-Ratio aus den Mittelwerten dreier Messungen kalkuliert (63).

Die Dezelerationszeit (DT) wurde ermittelt als Zeitintervall vom Maximum der E-Welle bis zum Schnittpunkt des absteigenden Schenkels mit der Nulllinie (63).

Der Grad der diastolischen Dysfunktion wurde gemäß Garcia (36) bestimmt:

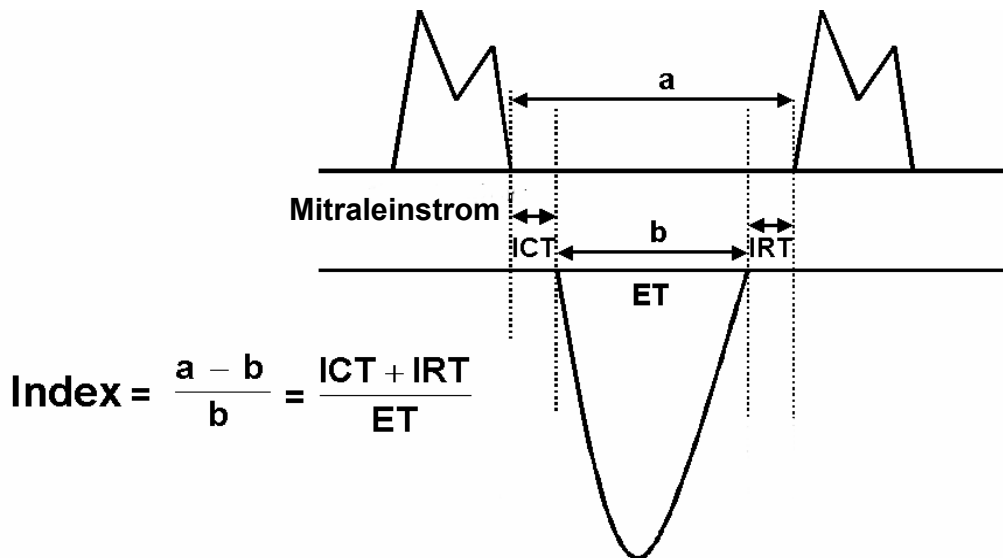
Grad 1:  $E/A < 1$ ,  $DT > 230\text{ms}$ , Grad 2:  $1 < E/A < 2$  und  $DT > 230\text{ms}$  beim Valsalvamanöver,

Grad 3:  $E/A > 2$ ,  $DT < 150\text{ms}$ .

Für alle abgeleiteten Messgrößen (E, A, E/A-Ratio, DT) wurde der Durchschnittswert aus drei konsekutiven Messungen berechnet.

## 2.4. Berechnung des Tei-Index

Abbildung 2: Berechnung des Tei-Index:



Schema zur Bestimmung des Tei-Index: Messung des Zeitintervalls zwischen Ende und Beginn des Mitraleinstroms (a) und der Dauer des aortalen Ausstroms (b).

Die Differenz (a-b) entspricht der Summe aus isovolumetrischer Kontraktionszeit und isovolumetrischer Relaxationszeit. Der Tei-Index errechnet sich als (a-b)/b.

Für die Messung des Zeitintervalls a wurde die Messzelle des gepulsten Dopplers über der Mitralklappe platziert. Der aortale Ausstrom (b) wurde anhand des aortalen Ausstromprofils über der Aortenklappe abgeleitet.

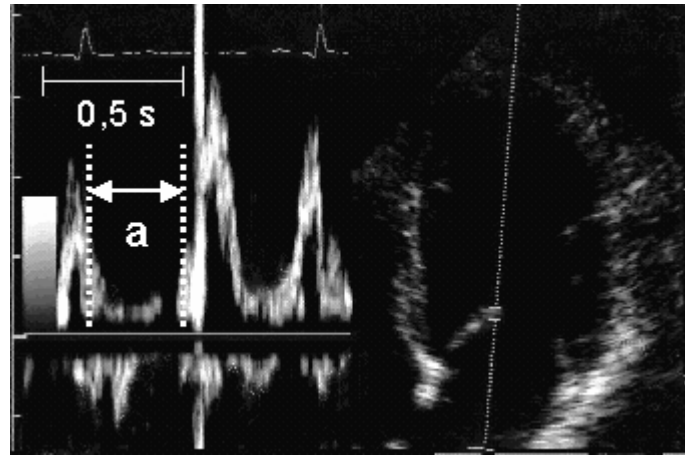
Abkürzungen:

ICT: isovolumetrische Kontraktionszeit

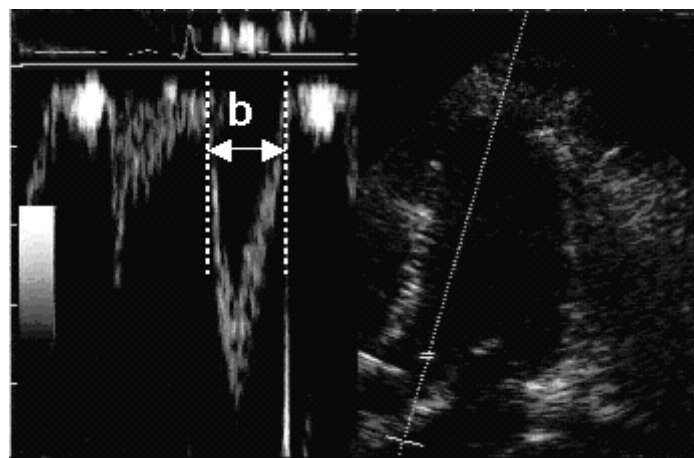
IRT: isovolumetrische Relaxationszeit

ET: Austreibungszeit

**Abbildung 3: Berechnung des Tei-Index:**



Die Abbildung (oben) zeigt die über der Mitralklappe platzierte Messzelle und die Ableitung des Intervalls a (420ms).



Die Abbildung zeigt die Berechnung des Intervalls b mit Platzierung der Messzelle über der Aortenklappe (280ms).

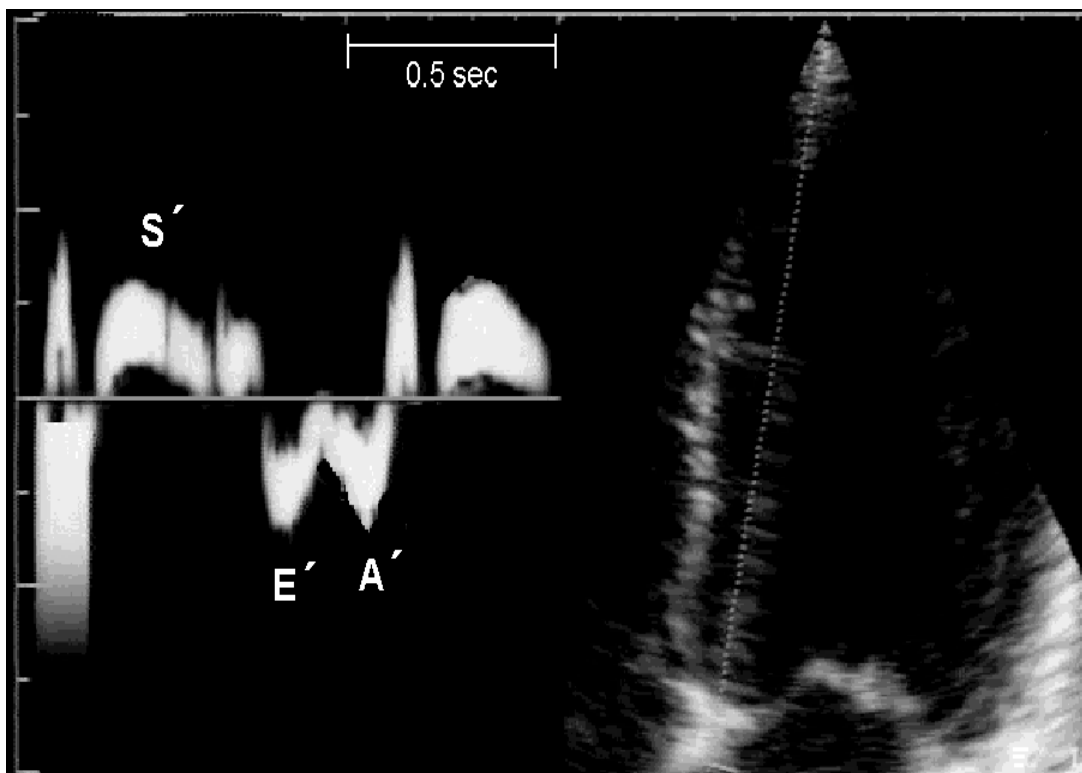
Der Tei-Index errechnet sich als  $(a-b)/b = (420\text{ms}-280\text{ms})/280\text{ms} = 0,5$ .

## 2.5. Gewebedoppler (TDE)

Für die TDE-Untersuchung wurde das TDE-Programm im gepulsten Doppler-Modus ausgewählt und eine Messzelle im septalen und danach im lateralen Mitralanulus platziert und das Signal der Ringexkursion über 10 Herzzyklen aufgezeichnet.

Es wurden folgende Messgrößen aus den TDE-Registrierungen der Mitralringexkursion abgeleitet: Das systolische Geschwindigkeitsmaximum ( $S'$ ), das früh- ( $E'$ ) und spätdiastolische Geschwindigkeitsmaximum ( $A'$ ), jeweils septal und lateral. Aus den beiden Geschwindigkeitsmaxima  $E$  und  $E'$  wurde der Quotient  $E/E'$  gebildet, ebenfalls septal und lateral.

**Abbildung 4: TDE:**



Die Abbildung zeigt das TDE-Programm im gepulsten Dopplermodus mit Platzierung der Messzelle im septalen Mitralanulus. Messung der systolischen ( $S'$ ), frühdiaastolischen ( $E'$ ) und spätdiaastolischen ( $A'$ ) Geschwindigkeitsmaxima der Mitralringexkursion.



## **2.6. Untersuchungszeitraum / Studienendpunkt**

Alle Patienten wurden über einen Untersuchungszeitraum von 30 Tagen postoperativ verfolgt. Als Endpunkt der Studie wurde Tod durch ein kardiales Ereignis oder ein perioperativ aufgetretener Myokardinfarkt festgelegt. Ein perioperativer Myokardinfarkt wurde durch neu aufgetretene Q-Zacken im EKG und laborchemisch durch eine mehr als fünffach erhöhte CK-MB ( CK-MB>100 IU/L) nachgewiesen (16,22). Hierdurch konnte eine Abgrenzung zu einem geringen perioperativem CK-MB-Anstieg, der durch die chirurgischen Maßnahmen entstand, geschaffen werden.

## **2.7. Statistische Analyse**

Die statistische Analyse ist in einen deskriptiven und analytischen Teil aufgeteilt. Die Daten wurden mittels SPSS 11.5 Software (Chicago, Illinois) berechnet. Deskriptive Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Kontinuierliche Daten wurden mittels t-Test oder bei nicht normal verteilten Größen mittels Mann-Whitney U Test verglichen. Für qualitative, kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat Test verwendet.

Univariate Variable, die mit dem Studienendpunkt (Tod, Myokardinfarkt) assoziiert sind, wurden mittels Cox-Regression und Hazard-Verhältnis identifiziert. Eine multivariate Cox-Analyse wurde schrittweise und rückwärts bedingt durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für den Studienendpunkt festzustellen.

Für Variablen, die sich als unabhängige Prädiktoren herausstellten, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um einen Wert zu ermitteln, welcher die Gruppen mit höchster Genauigkeit voneinander trennt.

Das relative Risiko, ein kardiales Ereignis innerhalb der ersten 30 perioperativen Tage zu erleiden, wurde für die unabhängigen Prädiktoren und den ermittelten Trennwert ermittelt.

Kumulative Überlebenskurven für das Auftreten des Studienendpunktes wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und mit dem Log-Rank-Test verglichen.

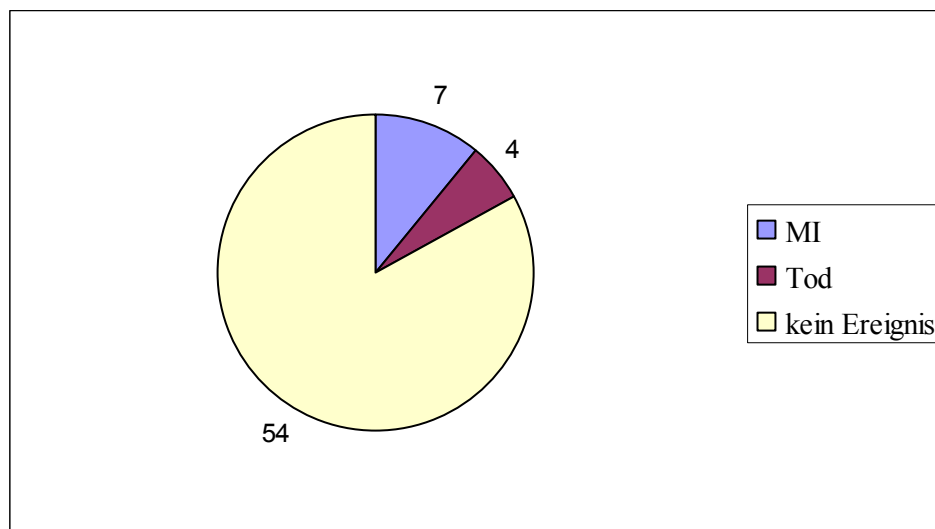
Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant erachtet.

### 3. Ergebnis

#### 3.1. Patientenkollektiv

Von den 65 Studienpatienten erhielten zwölf Patienten ein Bypassgefäß, elf zwei Bypass-, 33 drei Bypass- und neun Patienten vier Bypassgefäße (Durchschnitt  $2,7 \pm 0,95$ ). Insgesamt 11 Patienten erlitten peri- oder postoperativ ein kardiales Ereignis. Hiervon verstarben 4 Patienten aufgrund kardialer Ursache (Mortalität 6%) und 7 Patienten erlitten erneut einen Myokardinfarkt (Infarktrate 11%). 54 Patienten erreichten den Untersuchungszeitraum von 30 Tagen ohne ein kardiales Ereignis.

**Abbildung 5: Anzahl n der Ereignisse**



### 3.2. Klinische Daten des Kollektivs

Patienten mit oder ohne Ereignis unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Alters, des Geschlechts, der Körperoberfläche (BSA), der NYHA-Klasse, dem Body Mass Index (BMI), dem Koronarstatus (Anzahl der Koronargefäße mit einer Stenose >50%) und der durchschnittlichen Anzahl der angelegten Bypassgefäße.

Der Euro-Score unterschied sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,218$ ). Gemäß der Einteilung des Euro-Scores zeigt er aber für die Nicht-Ereignisgruppe ein mäßiges, für die Ereignisgruppe ein hohes perioperatives Risiko (Euro-Score >6 = hohes Risiko) an (Tabelle 1).

Von den 11 Patienten der Ereignisgruppe hatten 82% ( $n=9$ ) vor ihrer Bypassoperation bereits einen Myokardinfarkt erlitten, in der Nicht-Ereignisgruppe lediglich 41% ( $n=22$ ). Hier unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant ( $p=0,013$ ).

Eine vorangegangene ACVB-Operation (ReACVB) war in der Ereignisgruppe signifikant häufiger als in der Gruppe ohne Ereignis (27% vs. 4%,  $p=0,007$ ).

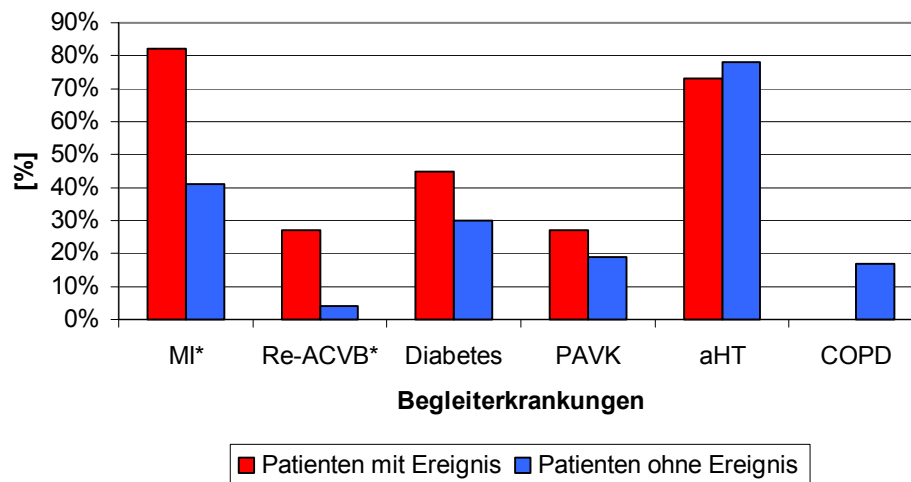
**Tabelle 2: Klinische Parameter:**

Klinische Parameter	Gesamt (n=65)	Patienten mit Ereignis (n=11)	Patienten ohne Ereignis (n=54)	Signifikanz p
Alter	69±9	67±6	69±9	0,255
Geschlecht m/w (n)	51/14	10/1	41/13	
(%)	78/22	91/9	76/24	0,271
BSA (m <sup>2</sup> )	1,9±0,2	2,0±0,2	1,9±0,2	0,101
NYHA	2,5±0,8	2,6±0,7	2,5±0,8	0,932
BMI	27±4	28±4	26±4	0,429
Koronarstatus	2,6±0,7	2,6±0,7	2,6±0,7	0,796
Euro-Score	5,4±3,0	6,6±3,3	5,2±3,0	0,218
Bypassgefäße	2,7±0,9	2,8±0,8	2,7±0,9	0,824
früherer Infarkt				
ja /nein (%)	48/52	82/18	41/59	0,013
Re-ACVB				
ja /nein (%)	8/92	27/73	4/96	0,007

p-Wert für den Vergleich Ereignisgruppe mit Nicht-Ereignisgruppe

Die weiteren Vorerkrankungen Diabetes mellitus (Diabetes), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), arterieller Hypertonus (aHT) und die chronische obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD) unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant. In der Ereignisgruppe hatte kein Patient eine COPD.

**Abbildung 6: Begleiterkrankungen:**



Abkürzungen:

\*: signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ )

MI: früherer Myokardinfarkt

Re-ACVB: erneute Bypassoperation

PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

aHT: arterieller Hypertonus

### 3.3. Echokardiographische Untersuchung

Die gemessenen linksventrikulären, diastolischen und systolischen Durchmesser (LVDDI, LVSDI), die interventrikuläre Septumdicke (IVSD) und die Hinterwanddicke (HWD) unterschieden sich in den beiden Studiengruppen nicht signifikant.

Dies gilt ebenso für die Verkürzungsfraction (FS), den myokardialen Massenindex (MMI), die linksventrikulären Volumina (LVEDVI, LVESVI, SVI) und die Ejektionsfraction (EF).

Beide Patientengruppen wiesen eine geringgradige Einschränkung der Ejektionsfraction auf.

**Tabelle 3: Echokardiographische Parameter: M-Mode und 2-D-Mode:**

M-Mode 2D-Mode	Gesamt (n=65)	Patienten mit Ereignis (n=11)	Patienten ohne Ereignis (n=54)	Signifikanz p
LVDDI (cm/m <sup>2</sup> )	2,73±0,45	2,77±0,42	2,72±0,46	0,730
LVSDI (cm/m <sup>2</sup> )	1,80±0,55	1,82±0,59	1,80±0,55	0,655
IVSD (cm)	1,34±0,27	1,30±0,30	1,35±0,27	0,369
FS (%)	34±12	35±15	34±12	0,485
HWD (cm)	1,22±0,24	1,20±0,35	1,23±0,21	0,354
MMI (g/m <sup>2</sup> )	142±36	134±35	144±37	0,321
LVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	64±26	66±27	64±27	0,764
LVESVI (ml/m <sup>2</sup> )	31±23	32±23	31±23	0,787
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	33±11	35±11	32±11	0,764
EF (%)	54±10	49±19	55±15	0,331

p-Wert für den Vergleich Ereignisgruppe mit Nicht-Ereignisgruppe

### 3.3.1 Echokardiographische Parameter: PW-Doppler

Der Grad der diastolischen Dysfunktion (Grad DD), das frühdiastolische Geschwindigkeitmaximum (MV-E), das Verhältnis von früh- zu spätdiastolischem Geschwindigkeitsmaximum (E/A) und die Dezelerationszeit waren in den Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Hingegen war das spätdiastolische Geschwindigkeitsmaximum (MV-A) der Ereignisgruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Nicht-Ereignisgruppe ( $p=0,029$ ).

Der Tei-Index war in der Ereignisgruppe deutlich erhöht ( $p<0,001$ ).

**Tabelle 4: Echokardiographische Parameter: PW-Doppler:**

PW-Doppler	Gesamt (n=65)	Patienten mit Ereignis (n=11)	Patienten ohne Ereignis (n=54)	Signifikanz p
MV-E (cm/s)	59±23	65±32	58±21	0,552
MV-A (cm/s)	71±21	58±17	74±21	0,029
E/A	0,83±0,8	1,12±0,9	0,78±0,7	0,315
Grad DD	1,4±0,6	1,7±0,9	1,3±0,6	0,161
DT (ms)	225±91	217±124	226±85	0,363
Tei – Index	0,57±0,21	0,83±0,21	0,52±0,16	<0,001

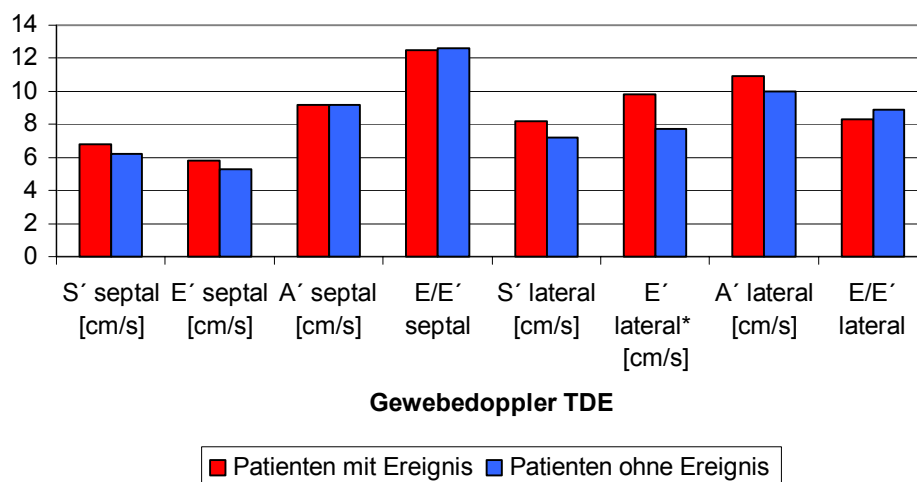
p-Wert für den Vergleich Ereignisgruppe mit Nicht-Ereignisgruppe

### 3.3.2 Echokardiographische Parameter: Gewebedoppler

Die gemessenen Geschwindigkeiten unterschieden sich nicht signifikant in den Gruppen.

Lediglich das Geschwindigkeitsmaximum E' lateral ist in der Ereignisgruppe signifikant erhöht (p=0,037).

**Abbildung 7: TDE:**



Abkürzungen:

\*: signifikanter Unterschied

S': systolisches Geschwindigkeitsmaximum der Mitralringexkursion

E': frühdiastolisches Geschwindigkeitsmaximum der Mitralringexkursion

A': spätdiastolisches Geschwindigkeitsmaximum der Mitralringexkursion

### 3.4. Univariate Cox-Regression

In der univariaten Analyse waren ein früherer Myokardinfarkt und eine vorangegangene ACVB-Operation (Re-ACVB) signifikant mit dem Studienendpunkt assoziiert (Tabelle 5).

Hingegen zeigte die Analyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Studienendpunkt und Alter, Geschlecht, der NYHA-Klassifizierung, dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, eines arteriellen Hypertonus oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung.

Der Ernährungszustand, beurteilt anhand des Body Mass Index, und die Anzahl der betroffenen Koronargefäße waren ebenfalls nicht mit dem Endpunkt signifikant verbunden. Auch der Euro-Score korrelierte nicht signifikant mit dem Studienendpunkt. Von den gemessenen echokardiographischen Größen und Funktionsparametern zeigten das spätdiastolische Geschwindigkeitsmaximum (MV-A) und das mit Hilfe des Gewebedopplers ermittelte frühdiaastolische Geschwindigkeitsmaximum der Mitralringexkursion (E' lateral) eine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt der Studie. Der Tei-Index war in dieser Studie höchstsignifikant mit dem Studienendpunkt assoziiert.

Die gemessenen systolischen und diastolischen Durchmesser und Volumina, die Ejektionsfraktion und die Masse des Ventrikels zeigten keine signifikante Assoziation mit dem Studienendpunkt.

Dies gilt auch für die übrigen Parameter, die mit dem gepulsten Doppler oder dem Gewebedoppler gemessen wurden.



**Tabelle 5: Univariate Cox-Regression:**

Parameter / Vorerkrankung	Hazard Ratio	Signifikanz p	95% Konfidenzintervall
früherer Infarkt	-1,709	0,029	0,039-0,839
Geschlecht	1,056	0,314	0,368-22,473
Re-ACVB	-1,891	0,006	0,039-0,578
Diabetes	-0,554	0,360	0,175-1,884
PAVK	-0,348	0,607	0,020-33915,260
aHT	0,262	0,699	0,345-4,900
COPD	3,253	0,375	0,187-2,663
Alter	-0,020	0,549	0,917-1,047
BMI	0,066	0,348	0,931-1,227
Koronarstatus	-0,026	0,950	0,436-2,180
NYHA	0,021	0,956	0,487-2,141
BSA	2,966	0,106	0,534-705,814
Bypassgefäße	0,035	0,815	0,493-2,159
Euro-Score	0,127	0,196	0,937-1,376
LVDDI	0,227	0,741	0,327-4,816
LVSDI	0,075	0,095	0,352-3,305
IVSD	-0,713	0,560	0,045-5,392
FS	0,004	0,876	0,953-1,058
HWD	-0,639	0,653	0,033-8,524
MMI	-0,008	0,416	0,973-1,011
LVEDVI	0,004	0,772	0,979-1,029
LVESVI	0,001	0,941	0,972-1,031
SVI	0,018	0,549	0,960-1,081
EF	-0,021	0,241	0,946-1,014
MV-E	1,251	0,315	0,305-40,112
MV-A	-3,573	0,022	0,001-0,601
E/A	-0,015	0,790	0,880-1,103
Grad DD	0,681	0,081	0,918-4,247
DT	-0,001	0,840	0,937-1,376
Tei-Index	4,446	<0,001	11,161-651,155
S' (septal)	0,146	0,318	0,869-1,541
E' (septal)	0,102	0,434	0,434-1,108
A' (septal)	0,010	0,933	0,800-1,275
E/E' (septal)	-0,003	0,936	0,919-1,080
S' (lateral)	0,131	0,235	0,918-1,416
E' (lateral)	0,126	0,047	1,013-1,303
A' (lateral)	0,057	0,487	0,901-1,244
E/E' (lateral)	-0,025	0,707	0,855-1,112

### **3.5. Multivariate Cox-Regression**

Bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse war der Tei-Index der stärkste unabhängige Prädiktor für den Studienendpunkt (Hazard ratio: 6,896,  $p < 0,001$ , 95% Konfidenzintervall 33,17-29423,44).

Der klinische Parameter ReACVB war ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor für den Endpunkt (Hazard ratio: 2,401,  $p = 0,002$ , 95% Konfidenzintervall 1,37–4,62).

Die übrigen, in der univariaten Analyse mit dem Endpunkt signifikant assoziierten Parameter, erreichten in der multivariaten Analyse nicht das Signifikanzniveau.

### 3.6. ROC-Analyse

Die ROC-Analyse ergab einen Trennwert von 0,69 für den Tei-Index (Tabelle 6).

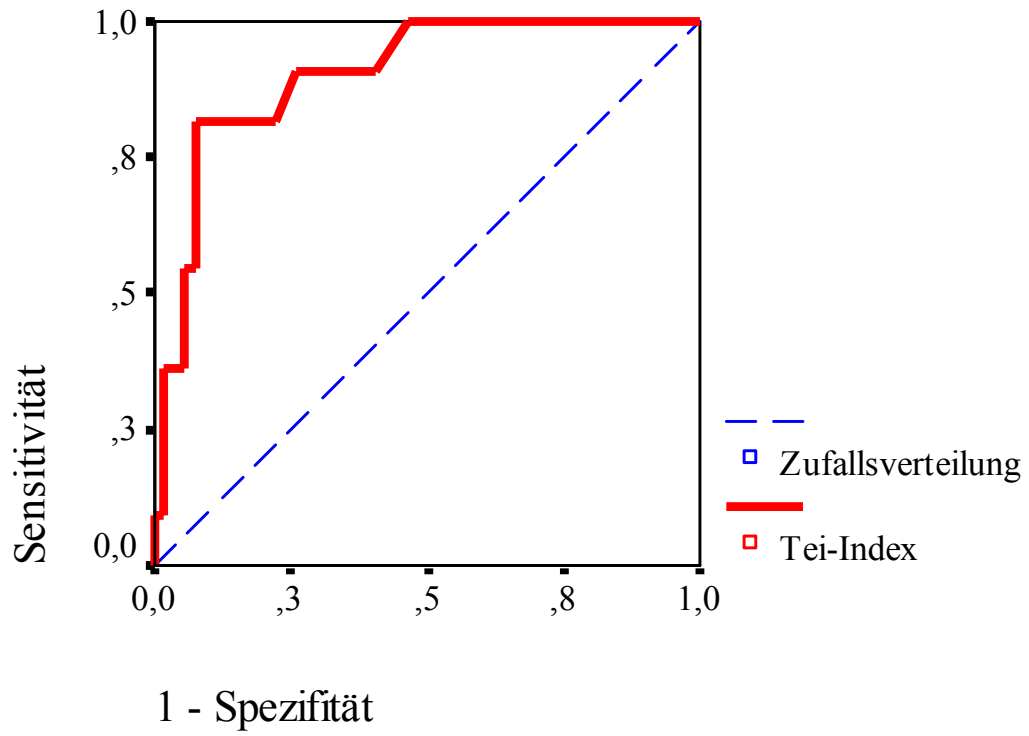
Ein Tei-Index von 0,69 trennte die beiden Patientengruppen mit der größten Sensitivität von 83% und Spezifität von 93%.

Die Fläche unterhalb der Kurve beträgt  $0,90 \pm 0,045$  (Abbildung 8).

**Tabelle 6: ROC-Analyse**

Tei-Index	Sensitivität	1-Spezifität
0,10	1,00	0,98
0,20	1,00	0,96
0,30	1,00	0,91
0,40	1,00	0,83
0,50	1,00	0,56
0,60	0,91	0,26
0,65	0,82	0,19
0,66	0,83	0,17
0,67	0,83	0,15
0,68	0,83	0,09
0,69	0,83	0,07
0,70	0,73	0,07
0,80	0,36	0,06
0,90	0,28	0,02

Abbildung 8: ROC-Kurve:



### **3.7. Relatives Risiko für das Auftreten eines kardialen Ereignisses**

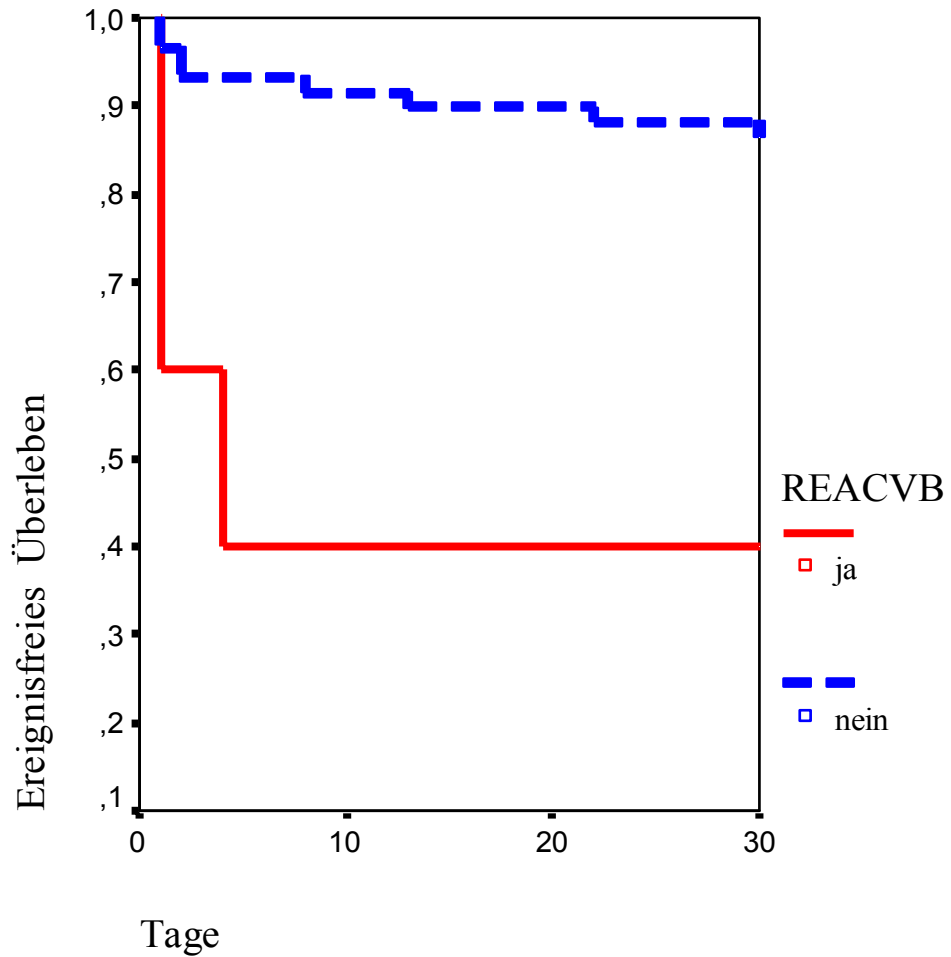
Für den mittels ROC-Analyse berechneten Trennwert des Tei-Index von 0,69 ergab sich ein relatives Risiko von 18 (95% Konfidenzintervall 4,4-73,5; Chi-Quadrat 31,63;  $p < 0,001$ ). Das heißt, dass Patienten mit einem Tei-Index größer 0,69 ein 18 mal höheres Risiko hatten, perioperativ zu versterben oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, als Patienten mit Tei-Index  $< 0,69$ .

Bei Patienten mit Tei-Index  $> 0,69$  war ein Ereignis signifikant häufiger als bei Patienten mit Tei-Index  $< 0,69$  aufgetreten (69% vs. 4%,  $p < 0,001$ ).

Das relative Risiko für einen bereits voroperierten Patienten (Re-ACVB), ein kardiales Ereignis zu erleiden, betrug im Vergleich zum nicht voroperierten Patient 5 (95% Konfidenzintervall 1,7-11,8; Chi-Quadrat 7,15;  $p = 0,007$ ).

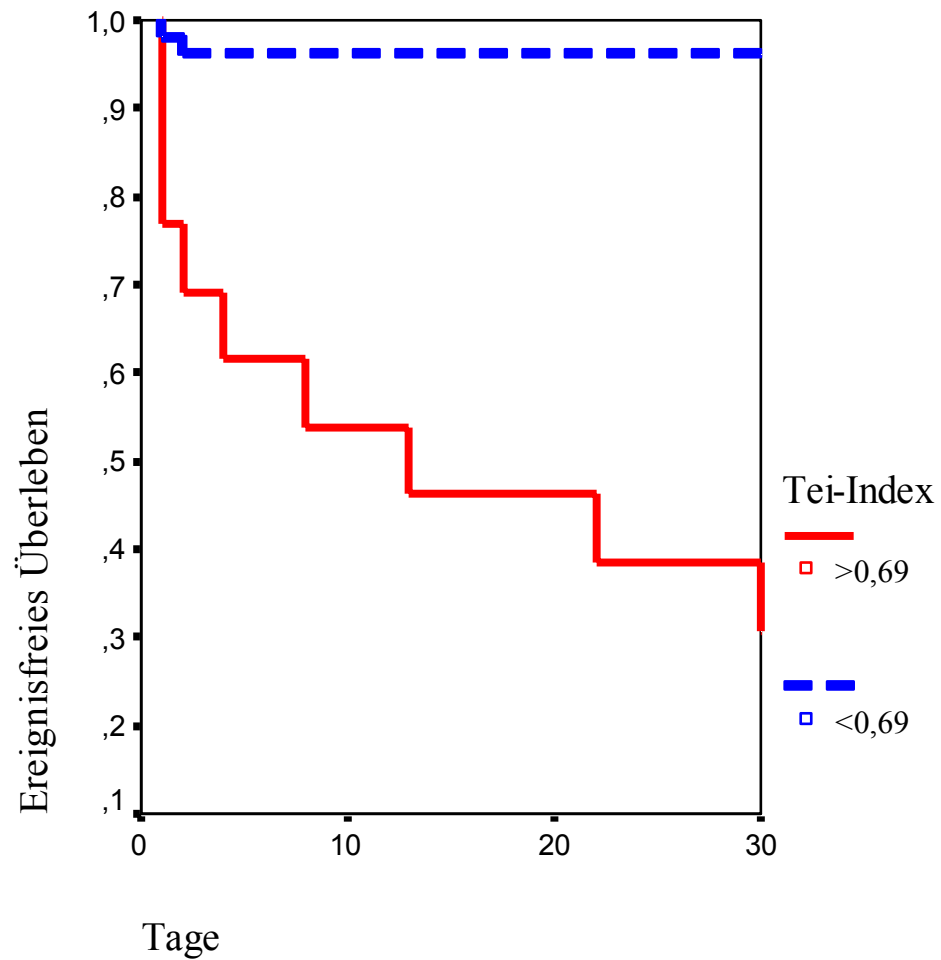
### 3.8. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse: Re-ACVB:



Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben ( $p < 0,01$ ) für Patienten, die bereits zum zweiten Mal mit Bypassgefäßen (Re-ACVB) versorgt wurden.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse: Tei-Index:



Die kumulative Überlebensanalyse zeigte ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben für Patienten mit einem Tei-Index größer 0,69. ( $p < 0,00001$  anhand des Log-Rank-Tests).

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der hier vorliegenden prospektiven Kohortenstudie erlitten 11 von 65 eingeschlossenen Patienten perioperativ innerhalb von 30 Tagen ein kardiales Ereignis. Der Tei-Index als globaler Marker der ventrikulären Funktion war bei den Patienten der Ereignisgruppe signifikant erhöht. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich einzelner systolischer und diastolischer Funktionsparameter (EF, mitrale E/A-Ratio, Dezelerationszeit, Grad der diastolischen Dysfunktion) (Tabelle 3 und 4). In der univariaten Cox-Regression waren ein erhöhter Tei-Index, eine vorangegangene operative Myokardrevaskularisation, ein früherer Myokardinfarkt, ein erniedrigtes spätdiastolisches Geschwindigkeitsmaximum und ein erhöhtes frühdiastolisches Geschwindigkeitsmaximum der Mitralringexkursion signifikant mit dem Endpunkt assoziiert (Tabelle 5). In der multivariaten Analyse waren lediglich eine vorangegangene ACVB-Operation ( $p=0,002$ ) und ein erhöhter Tei-Index ( $p<0,001$ ) unabhängige Ereignisprädiktoren (Kapitel 3.5). Die ROC-Analyse ergab einen Trennwert von 0,69 für den Tei-Index (Tabelle 6). Bei Patienten mit Tei-Index  $>0,69$  war ein Ereignis signifikant häufiger als bei Patienten mit Tei-Index  $<0,69$  (69% vs. 4%,  $p<0,001$ ). Das relative Risiko war 18-fach erhöht bei Patienten mit Tei-Index  $>0,69$ . Bei Patienten mit vorausgegangener ACVB-Operation betrug das relative Risiko 5 (Kapitel 3.7). In der Kaplan-Meier-Analyse war das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit Tei-Index  $>0,69$  signifikant schlechter als bei Patienten mit Tei-Index  $<0,69$  ( $p<0,001$  im Log-Rank-Test) (Abbildung 10). Dies galt ebenso für voroperierte Patienten (ReACVB) ( $p<0,01$  im Log-Rank-Test) (Abbildung 9).



## **4.2. Bedeutung echokardiographischer Indices: Tei-Index**

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der Echokardiographie für die präoperative Risikostratifizierung festzustellen. Neuere Indices (Tei-Index und Gewebedoppler), die die linksventrikuläre Funktionsanalyse deutlich erweitern und verbessern, sollten dabei mit traditionellen Indices verglichen werden. In dieser Studie zeigte sich die herausragende Bedeutung des Tei-Index für die Risikostratifizierung dieses Patientenkollektivs. Der Tei-Index, der systolische und diastolische Parameter berücksichtigt, war in diesem Kollektiv geeignet, die kombinierte systolische und diastolische Dysfunktion zu erfassen. Das kann den höchst signifikanten Unterschied in beiden Gruppen erklären, während sich die einzelnen diastolischen und systolischen Funktionsparameter zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschieden. In Übereinstimmung damit zeigte sich in einer Studie von Bruch und Mitarbeitern, dass der Tei-Index bei Patienten mit geringer bis moderater Herzinsuffizienz die Kombination von diastolischer und systolischer Funktionsstörung zuverlässig aufdecken kann (15).

Bereits in vorangegangenen Studien wurde der Tei-Index in verschiedenen Patientenkollektiven bezüglich seiner prognostischen Wertigkeit untersucht. Al-Mukhaini und Mitarbeiter untersuchten die Bedeutung des Tei-Index für den perioperativen Ausgang bei 22 Patienten, die wegen einer Mitralinsuffizienz einen Mitralklappenersatz oder eine Mitralklappenrekonstruktion bekamen. Sie verfolgten die Patienten über die ersten 30 postoperativen Tage. Als Studienendpunkte wurde Tod und perioperative Herzinsuffizienz definiert. Hier trennte ein Tei-Index größer 0,7 die Gruppen deutlich besser als der systolische Funktionsparameter Ejektionsfraktion (EF). Der Tei-Index zeigte sich als starker, unabhängiger Prädiktor für den Studiena Ausgang (5).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die erstmalig die prognostische Wertigkeit des Tei-Index vor aortokoronarer Revaskularisation untersuchte, zeigten den Tei-Index ebenfalls als stärksten, unabhängigen Prädiktor für das perioperative, ereignisfreie Überleben.

Mehrere Studien untersuchten die prognostische Bedeutung des Tei-Index im Langzeitverlauf:

Moller und Mitarbeiter belegten die unabhängige prognostische Bedeutung des Tei-Index an 799 Patienten unmittelbar nach einem Myokardinfarkt (58). Ein Tei-Index größer 0,68 war mit einer schlechteren Prognose assoziiert und dabei ein wesentlich stärkerer prognostischer Marker als eine erniedrigte Ejektionsfraktion oder eine verkürzte Dezelerationszeit.

Dies konnten Sasao und Mitarbeiter im Jahr 2004 bestätigen. In dieser Studie war ein Tei-Index größer 0,7 ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines kardialen Ereignisses. Der Aufbau der Studie von Sasao ähnelt dem Aufbau der hier vorliegenden Studie. Es wurden insgesamt 43 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die erfolgreich mit einer Angioplastie behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen und über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten verfolgt. Als Endpunkte dieser Studie wurden Tod durch ein kardiales Ereignis und das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz definiert. Sechs Patienten erlitten ein Ereignis innerhalb des Untersuchungszeitraumes. Der Tei-Index war in der Ereignisgruppe signifikant erhöht und stellte sich als einziger unabhängiger Prädiktor für ein kardiales Ereignis heraus. Außerdem konnten sie zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen Tei-Index und der Konzentration der Kreatinkinase (CK) im Untersuchten Kollektiv bestand. Die Autoren empfehlen daher die Erhebung des Tei-Index nach akutem Myokardinfarkt, da er Hinweise auf die weitere Prognose geben kann (78). Interessant scheint zudem, dass die Grenzwerte für den Tei-Index in der Studie von Moller, wie auch in der Arbeit von Sasao, mit dem hier gefundenen Trennwert (Tei 0,69) nahezu übereinstimmen

In einer weiteren Studie stellte sich der Tei-Index ebenfalls als unabhängiger Prädiktor heraus: Szymanski und Mitarbeiter bestätigten die wichtige prognostische Bedeutung des Tei-Index bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. In diese Studie wurden 90 Patienten eingeschlossen. Der Tei-Index erwies sich als einziger unabhängiger Prädiktor für kardiale Ereignisse insbesondere in einer Subpopulation der Studie mit erhaltener oder nur gering eingeschränkter systolischer Funktion (89).

Die Studien von Moller (58), Sasao (78) und Szymanski (89) zeigten zwar einen Zusammenhang zwischen Tei-Index und Tod bzw. Myokardinfarkt, konnten hierfür

aber keine pathophysiologische Erklärung liefern. Hier könnte die 2005 veröffentlichte Studie von Kato und Mitarbeitern einen möglichen Erklärungsansatz bieten (53):

Kato untersuchte 32 Patienten nach akutem Vorderwandinfarkt, die erfolgreich mit einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) therapiert wurden. Er konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen Tei-Index und Höhe der Konzentration der Kreatinkinase (CK) feststellen, genau wie Sasao (78). Darüber hinaus zeigte er erstmalig eine signifikante inverse Korrelation von Tei-Index und koronarer Mikrozirkulation (gemessen mittels intrakoronarem Doppler) auf. Bei Abnahme der myokardialen Perfusion durch eine zunehmende Mikrozirkulationsstörung stieg der Tei-Index. Übertragen auf die hier vorliegende Studie könnten diese Ergebnisse bedeuten, dass ein Tei-Index  $>0,69$  möglicherweise mit einer Mikrozirkulationsstörung assoziiert ist. Eine Mikrozirkulationsstörung könnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von myokardialen Ischämien erhöhen und so das häufigere Auftreten von postoperativen Myokardinfarkten und Tod in dieser Gruppe erklären. Weitere Untersuchungen sollten den Zusammenhang von koronarer Mikrozirkulation, Myokardperfusion und Tei-Index ohne vorangegangene Myokardischämie klären.

### **4.3. Bedeutung echokardiographischer Indices: Gewebedoppler**

In der vorliegenden Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der gemessenen Parameter zwischen Patienten mit und ohne Ereignis. Die mittels Gewebedoppler (TDE) gemessenen Parameter waren keine unabhängigen Prädiktoren für den Studienausgang. Lediglich die frühdiastolische Mitralringexkursion  $E'$ (lateral) war signifikant, jedoch sehr schwach, mit dem Studienendpunkt verbunden ( $p=0,047$ ), stellte sich aber in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse nicht als unabhängiger Prädiktor für ein kardiales Ereignis heraus. Pathophysiologisch erscheint wenig plausibel, warum nur dieser Parameter isoliert von den übrigen Gewebedopplerparametern mit dem Studienendpunkt verbunden war. Deshalb könnte dieses Ergebnis eher zufällig zustande gekommen sein. Die gemessenen Daten lassen die Gewebedopplerechokardiographie nicht als ein geeignetes Mittel für die präoperative Risikostratifizierung bei operativer Myokardrevaskularisation erscheinen.

Mehrere Studien haben sich bereits mit der prognostischen Wertigkeit der TDE-Parameter befasst. Die Bedeutung vor operativer Myokardrevaskularisation wurde in dieser Studie allerdings erstmalig untersucht.

Wang und Mitarbeiter untersuchten insgesamt 353 Patienten mit verschiedenen Herzkrankheiten und 165 Patienten ohne eine kardiale Erkrankung (102). Die Patienten wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. Endpunkt der Studie war Tod durch ein kardiales Ereignis. 33 Patienten erlitten einen Tod kardialer Genese. In dieser Gruppe waren alle mit dem TDE gemessenen Parameter signifikant erniedrigt. Signifikant mit dem Studienendpunkt assoziiert waren in der univariaten Cox-Analyse die Geschwindigkeiten der Mitralringexkursion  $S'$ ,  $A'$ ,  $E'$ , die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF), die linksventrikuläre Masse und der Durchmesser des linken Vorhofs zum Zeitpunkt der Systole. Bei der multivariaten Analyse stellten sich der linke Vorhofdurchmesser und das frühdiastolische Geschwindigkeitsmaximum der Mitralringexkursion  $E'$  als stärkste unabhängige Prädiktoren für den Studienausgang heraus. Wang führt die erniedrigten TDE-Werte in der Ereignisgruppe auf eine Ischämie der subendokardialen Fasern zurück, welche zu einer frühdiastolischen Relaxationsstörung führt und vom TDE sensitiv erfasst werden kann.

Hillis und Mitarbeiter untersuchten die prognostische Wertigkeit von TDE-Parametern für die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt (48). In dieser Studie war das Verhältnis  $E/E'$ , also das Verhältnis von frühdiastolischem Geschwindigkeitmaximum zu frühdiastolischer Geschwindigkeit der Mitralringexkursion stärkster unabhängiger prognostischer Parameter. Ein Verhältnis von  $E/E'$  größer 15 war den anderen gemessenen echokardiographischen und klinischen Parametern im Vorhersagewert überlegen. Ein erhöhtes  $E/E'$ -Verhältnis deutet auf einen erhöhten enddiastolischen Füllungsdruck hin (67), welcher prognostisch ungünstig nach Myokardinfarkt ist (59).

Eine denkbare Erklärung für die gefundenen Ergebnisse der Gewebedoppler-echokardiographie in der hier vorliegenden Studie ist die relative Homogenität des Patientenkollektivs bezüglich der kardialen Funktion. Sowohl in der Arbeit von Wang wie auch von Hillis wurden Patienten mit insgesamt deutlich schlechterer EF und einer größeren Spanne der EF (Wang: 37% - 65%) mittels Gewebedoppler analysiert.

Im Vergleich mit diesen beiden Studien war das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Studie deutlich kleiner. Deshalb sollten weitere Studien an größeren

Kollektiven prospektiv durchgeführt werden, um die Bedeutung des Gewebedopplers zur perioperativen Risikostratifizierung abschließend zu klären.

#### **4.4. Bedeutung echokardiographischer Indices: Ejektionsfraktion**

Der systolische Funktionsparameter Ejektionsfraktion gilt schon seit mehreren Jahren als Prädiktor für den Ausgang nach operativer Myokardrevaskularisation (35,80). Yau und Mitarbeiter zeigten in einer prospektiven Studie an über 8600 koronarchirurgischen Patienten, dass die perioperative Mortalität bei Patienten mit einer linksventrikulären Funktion  $>40\%$  unter 2% lag, bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion zwischen 20% und 40% bei etwa 4% und bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $<20\%$  bei etwa 8% lag (107). Deiwick und Mitarbeiter fanden heraus, dass eine Ejektionsfraktion kleiner 45% ein unabhängiger Risikofaktor für die peri- und postoperative Mortalität bei Bypass-Operationen ist (24). Morris und Mitarbeiter konnten dies bereits 1991 zeigen. Eine eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion war in ihrer Studie ein unabhängiger Prädiktor für die perioperative Mortalität (60). In einer Studie von Herlitz und Mitarbeitern hatten Patienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner 40% ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko, innerhalb der ersten fünf Jahre nach operativer Myokardrevaskularisation zu versterben (46).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass in diesem Kollektiv die Ejektionsfraktion nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen war, und keine signifikante Assoziation der Ejektionsfraktion mit einem kardialen Ereignis festgestellt werden konnte. Dies kann möglicherweise mit der geringen Anzahl an Studienpatienten und der relativen Homogenität des Kollektivs erklärt werden. Die erhobenen Daten legen nahe, dass bei einem Kollektiv mit gering eingeschränkter systolischer Funktion weitere Parameter zur Risikoabschätzung notwendig sind.

Da der Tei-Index eine systolische und diastolische Dysfunktion erfasst, scheint er in diesem Kollektiv zur Risikostratifizierung besser geeignet gewesen zu sein, als der anerkannte Risikofaktor Ejektionsfraktion.

#### **4.5. Bedeutung klinischer Parameter: Re-ACVB**

In dieser Studie war eine erneute Bypassoperation (Re-ACVB) unabhängiger Prädiktor für den Studienendpunkt. Das relative Risiko für die perioperative Mortalität und Morbidität war fünffach erhöht im Vergleich zu nicht voroperierten Patienten. Mehrere Studien haben bereits das Risiko einer Re-ACVB untersucht. Trotz großer Fortschritte der invasiven Kardiologie und der präventiven pharmakologischen Therapie benötigt eine ansteigende Anzahl von Patienten eine erneute Myokardrevaskularisation (21). Zwischen 10% und 20% der Bypassoperierten werden erneut operiert, gewöhnlich innerhalb von zehn Jahren nach der ersten Operation (18).

Eine Re-ACVB stellt eine Herausforderung für den Kardiochirurgen dar, weil zum einen die Anatomie des Patienten verändert ist, und zum anderen Verwachsungen und Narbengewebe das chirurgische Vorgehen erschweren. Dies kann zu einer Verlängerung der intraoperativen Ischämiezeit (x-clamp) führen. Außerdem wurden bereits Venen und Arterien (Vena saphena magna, Arteria thoracica interna) für die erste Bypassoperation verwendet. Eine weitere Herausforderung ergibt sich durch das zum Zeitpunkt der Operation immer ältere und kränkere Patientenkollektiv. Die perioperative Mortalität und Morbidität bereits am Herzen voroperierter Patienten gilt allgemein als erhöht (45,81,100,103,106) und wird mit etwa 3% (82) bis zu 6 bis 8% angegeben (33,61)

Shapira und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie an 498 Patienten, dass die perioperative Mortalität (3%) und Morbidität zwar erhöht ist, die Langzeitergebnisse (5-Jahres-Überlebenszeit: 90,1%) jedoch gut sind (82). Ein akzeptables Risiko und zufriedenstellende Ergebnisse (perioperative Mortalität: 2,8%, 5-Jahres-Überlebenszeit: 76,4%) zeigte auch eine Studie von Hirose und Mitarbeitern (49). Es ist anzunehmen, dass mit der Weiterentwicklung der chirurgischen und anästhesiologischen Technik die perioperative Mortalität und Morbidität gesenkt werden kann. Dies legt zumindest eine Studie von Estafanous und Mitarbeitern nahe, der die operativen Ergebnisse von 1986 bis 1988 mit denen von 1993 und 1994 in seiner Einrichtung verglich (30). Es zeigte sich, dass die Patienten in der zweiten Gruppe ein deutlich höheres Risikoprofil hatten als die Patienten der ersten Gruppe, die perioperative Mortalität jedoch gleich blieb, und die perioperative Morbidität sogar sank. Dies führt Estafanous auf die verbesserten

medizinischen und chirurgischen Behandlungsregime zurück (30). Diese Aussage wird von einer Studie von Van Eck und Mitarbeitern exakt bestätigt (100), der Operationen im Zeitraum 1993 bis 1998 bewertete. Es ist also anzunehmen, dass sich dieser positive Trend fortsetzen wird.

#### **4.6. Bedeutung weiterer klinischer Parameter**

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Risikoprofile und klinischen Parameter waren in den beiden Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, dem Vorhandensein von Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus, einer PAVK, COPD oder einem erhöhten BMI. Lediglich ein präoperativ durchgemachter Myokardinfarkt schien das perioperative Risiko zu erhöhen. Ohne Zweifel haben alle genannten klinischen Parameter Einfluss auf das Ergebnis nach operativer Myokardrevaskularisation. Viele Studien haben sich mit der Bedeutung dieser Risikofaktoren auseinandergesetzt und werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

##### **4.6.1 Früherer Myokardinfarkt**

Ein stattgehabter Myokardinfarkt war in der vorliegenden Studie in der Ereignisgruppe signifikant häufiger aufgetreten (82% vs. 41%,  $p=0,013$ ). Es wäre denkbar, dass ein alter Infarkt das Risiko für das erneute Auftreten von Ischämien erhöht. In der multivariaten Analyse war ein früherer Myokardinfarkt jedoch kein unabhängiger Ereignisprädiktor.

Gardner und Mitarbeiter zeigten, dass für den perioperativen Ausgang eine erneute Bypassoperation (Re-ACVB), ein früherer Myokardinfarkt und der präoperative Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) entscheidend sind (37). Da insgesamt nur 31 Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt in die hier vorliegende Studie eingeschlossen wurden, sollte eine Überprüfung dieses Ergebnisses an größeren Studienpopulationen angestrebt werden.

#### 4.6.2 Alter

In den letzten zwanzig Jahren ist das Durchschnittsalter der Patienten, die für eine Bypassoperation in Frage kamen, deutlich angestiegen (2,51). Ascione und Mitarbeiter untersuchten die perioperative Mortalität bei Patienten, die älter als 70 Jahre waren (6). Es zeigte sich, dass die perioperative Mortalität signifikant erhöht ist bei Patienten älter als 75 gegenüber Patienten im Alter von 70 bis 74. Dies konnten mehrere Studien bestätigen. Järvinen und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie an 1131 Patienten, dass das Alter ein unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität ist (51). Die älteren Patienten hatten in dieser Studie ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für Komplikationen als jüngere Patienten. Trotzdem empfehlen sie eine Bypassoperation in dieser Gruppe, da es bei etwa 75% der Patienten zu keinen größeren Komplikationen kommt, und die Patienten nach Hause entlassen werden können. Christonson beschreibt in seiner Studie die Langzeitergebnisse bei Patienten älter als 75 als exzellent und sieht den vermehrten Einsatz der operativen Myokardrevaskularisation in diesem Kollektiv als gerechtfertigt an (19). Gute Ergebnisse zeigt auch eine Studie von Davis und Mitarbeitern (23), die den peri- und postoperativen Ausgang nach Herzoperationen bei Patienten älter als 85 Jahre untersuchten. Mortalität und Morbidität waren in einem akzeptablen Rahmen und scheinen weiter gesenkt werden zu können, je mehr Erfahrung in der Behandlung von älteren Patienten gesammelt wird. Bei einem Vergleich von Mortalität und Morbidität bei älteren Patienten zu jüngeren Patienten fanden Lapinski und Mitarbeiter sogar fast identische Ergebnisse (56). Daraus folgt, dass eher das biologische Alter als das chronologische Alter des Patienten für den Ausgang entscheidend ist. Dies könnte auch erklären, warum in der hier vorliegenden Studie das Durchschnittsalter in der Ereignisgruppe sogar etwas niedriger war als in der Nicht-Ereignisgruppe. Die Ergebnisse der Studien legen nahe, dass die Bedeutung des Alters für den Ausgang von Bypassoperationen in Zukunft weiter abnehmen könnte.



#### 4.6.3 Euro-Score, Mortalität, Morbidität

Für Patienten der Ereignisgruppe zeigte der Euro-Score in der hier vorliegenden Studie ein hohes perioperatives Risiko an. Jedoch unterschied sich der Wert des Euro-Scores nicht signifikant in den Gruppen. Dies könnte durch die Wertigkeit der Kriterien begründet sein, die in die Berechnung des Euro-Scores einfließen (Tabelle 1). So fällt zum Beispiel dem Alter eine herausragende Rolle bei der Berechnung des Scores zu. Wie in dem zuvor diskutierten Kapitel allerdings schon erwähnt, scheint die Bedeutung des Alters für den perioperativen Ausgang eher abzunehmen. Vielleicht würde eine Anpassung des Euro-Scores, die den neuen verbesserten Ergebnissen bei älteren Patienten Rechnung trägt, die Aussage- und Vorhersagekraft des Euro-Scores verbessern.

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten stellen ein relativ homogenes Kollektiv dar: So handelte es sich bei allen Bypassoperationen um ausschließlich elektive und isolierte Eingriffe. Alle früheren Myokardinfarkte traten mehr als 90 Tage vor dem Operationszeitpunkt auf. Kein Patient erfüllte die Kriterien für einen kritischen präoperativen Status.

Dies sind aber Kriterien, die den Wert des Euro-Scores stark beeinflussen (Tabelle 1: Priorität, OP-Typ, kritischer präoperativer Status). Deshalb könnte die Homogenität des untersuchten Kollektivs ein weiterer Grund sein, warum der Euro-Score die beiden Gruppen nicht signifikant trennte.

Die Mortalität in der hier vorliegenden Studie betrug 6% und war verglichen mit der durchschnittlichen Mortalität von operativen Koronarrevaskularisationen nur gering erhöht. Die durchschnittliche perioperative Mortalität wird für die niedrigste Risikogruppe mit <1% angegeben und für alle Patienten zwischen 2 und 5% angegeben (4, 10). Diese Zahlen gelten für die erste operative Koronarrevaskularisation, für eine erneute Operation werden sie höher angegeben (Kapitel 4.5). Da es sich bei dem in dieser Studie untersuchtem Kollektiv auch um Reoperationen handelte, erscheint eine Mortalität von 6% nicht wesentlich erhöht. Die multivariate Regressionsanalyse und die Schätzung des relativen Risikos für erneute Koronarrevaskularisationen legten dies bereits nahe (Kapitel 3.5, 3.7), da ein direkter Zusammenhang mit einem kardialen Ereignis und ein erhöhtes Risiko für Reoperationen berechnet wurde.

Die perioperative Infarktrate betrug in der hier vorliegenden Studie 11% (Kapitel 3.1) und war somit im Vergleich mit älteren Studien deutlich erhöht. So ermittelten Chaitman und Mitarbeiter eine perioperative Infarktrate von 4 bis 5% (17), wobei die Infarktrate bei Reoperationen (ReACVB) ebenfalls als erhöht gilt und von Carrier mit 6,1% angegeben wurde (16).

Die Diagnose eines perioperativen Myokardinfarkts bei operativen Koronarrevaskularisationen ist erschwert, da zum Beispiel die Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine (x-clamp) die Konzentration der Kreatinkinase (CK, CK-MB) beeinflusst. Das neue Auftreten von Q-Wellen im postoperativen EKG deutet zwar stark auf einen Myokardinfarkt hin, Bassan und Mitarbeiter berichteten allerdings, dass neu aufgetretene postoperative Q-Wellen gelegentlich einen alten Infarkt demaskieren können (9). Demnach wäre denkbar, dass die perioperativen Infarktraten in Abhängigkeit von der Definition des Infarkts variieren.

Insbesondere neuere Studien zur perioperativen Infarktrate zeigen eine weite Spanne. Diese reicht von 4-5%, über 17% (94) bis zu 20% (87). Hierbei müssen sowohl die unterschiedlichen Kollektive, als auch die verschiedenen Definitionen für einen perioperativen Myokardinfarkt berücksichtigt werden. Thielmann zeigte an 1405 Patienten eine durchschnittliche perioperative Infarktrate von 6,6%, in der Hochstrisikogruppe des Kollektivs betrug sie 17,2% (94). Thielmann untersuchte insbesondere die Bedeutung der perioperativen Konzentration von Troponin I für das Auftreten eines Infarktes. Noora und Mitarbeiter zeigten eine perioperative Infarktrate von 12% in ihrer Studie an 50 Patienten, allerdings handelte es sich um dringliche und nicht um elektive Operationen (69). Ein perioperativer Myokardinfarkt wurde von Noora durch neu aufgetretene Q-Wellen im EKG und zusätzlich einer CK-MB-Erhöhung  $>50\mu\text{g/l}$ , oder einer CK-MB-Erhöhung  $>100\mu\text{g/l}$ .

#### **4.6.4 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus gilt als anerkannter Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität nach Bypassoperationen (95). So zeigten Thourani und Mitarbeiter, dass das Vorhandensein von Diabetes mellitus ein unabhängiger Vorhersager für das perioperative und das Langzeitüberleben ist (95). Sie fanden heraus, dass „Diabetes-Patienten“ zum Zeitpunkt der Operation älter sind, eine niedrigere präoperative Ejektionsfraktion aufweisen, öfter präoperativ einen Myokardinfarkt erlitten hatten und öfter der NYHA-Klasse 3 bis 4 angehören. Diese Ergebnisse werden von mehreren Autoren bestätigt (3,60) - jedoch auch von einigen Autoren bestritten (20). So konnten Risum und Mitarbeiter keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Mortalität nach operativer Myokardrevaskularisation bei Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern feststellen (74). Brandt und Mitarbeiter bestätigten diese Aussage (13). Diabetiker hatten keine erhöhte Mortalität und wiesen lediglich eine erhöhte Inzidenz von oberflächlichen Wundinfektionen auf.

In der hier vorliegenden Studie fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Prävalenz des Diabetes mellitus. Dies könnte mit der geringen Anzahl von 21 Diabetikern begründet sein, die in diese Studie eingeschlossen wurden. Deshalb sollte dieses Ergebnis an größeren Studienpopulationen überprüft werden.

#### **4.6.5 Geschlecht**

Ein weiterer Risikofaktor für den Ausgang nach operativer Myokardrevaskularisation ist das Geschlecht des Patienten. Die meisten Studien zeigen, dass weibliche Patienten ein höheres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko besitzen (32,70). Gemäß der „Society of Thoracic Surgeons“ – Datenbank (STS) liegt die operative Mortalitätsrate für Frauen bei 4,52% und die für Männer bei 2,61% (28). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die perioperative Mortalität bei Frauen zwar erhöht ist, die Langzeitergebnisse aber denen der männlichen Patienten gleichen, oder sogar besser sind (1,7,43). Die erhöhte perioperative Mortalität erklärt Brandrup-Wognsen damit, dass Frauen zum Zeitpunkt der Operation älter sind als Männer und häufiger an Hypertonus, Diabetes mellitus,

Herzinsuffizienz, Nierenversagen und Fettleibigkeit leiden (12). Jakobs und Mitarbeiter konnten sogar für den perioperativen Ausgang ein gleiches Ergebnis bei weiblichen Patienten verglichen mit männlichen Patienten zeigen (52).

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten bezüglich des Studienaustgangs, was an der geringen Anzahl von weiblichen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, liegen kann.

#### **4.7. Echokardiographie als Mittel zur Risikostratifizierung**

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie sprechen dafür, dass für den perioperativen Ausgang eher die Herzleistung des Patienten entscheidend ist und weniger die Begleiterkrankungen, da diese durch ein gutes perioperatives Management der beteiligten Kliniken bewältigt werden können.

Da die Echokardiographie für die Bewertung der Herzfunktion ein gutes diagnostisches Mittel darstellt, und einige echokardiographische Parameter direkt mit dem perioperativem Ausgang assoziiert sind (Tei-Index), kann der Einsatz der Echokardiographie zur perioperativen Risikostratifizierung in diesem Kollektiv auf Grundlage der hier ermittelten Daten empfohlen werden.

#### 4.8. Fehlerbetrachtung / Einschränkungen

- Da Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Schrittmacherträger und Patienten mit relevanten Herzklappenvitien und akutem Myokardinfarkt von der Studie ausgeschlossen wurden, sollten die Ergebnisse dieser Studie nicht auf diese Kollektive übertragen werden.
- Die Patienten dieser Studie wurden ausschließlich elektiv operiert. Deshalb sind die Ergebnisse nicht auf notfallmäßig operierte Patienten übertragbar.
- Die Studienpopulation besteht nur aus einer geringen Anzahl von Patienten. Dies kann ein Grund für die nicht signifikanten Unterschiede einzelner systolischer und diastolischer Funktionsparameter sein. Insbesondere wäre dies für den systolischen Funktionsparameter Ejektionsfraktion denkbar, der in der vorliegenden Studie nur tendenziell bei Patienten mit Ereignis niedriger war, ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte (Kapitel 4.4).
- Die geringe Anzahl an Studienpatienten mag ebenfalls ein Grund gewesen sein, dass die Bedeutung der Gewebedopplerechokardiographie (TDI) in dieser Studie nicht hinreichend geklärt werden konnte. Deshalb sollten die gewonnenen Ergebnisse an größeren Studienpopulationen überprüft bzw. bestätigt werden.
- Das Ergebnis nach operativer Myokardrevaskularisation wird von einigen Faktoren beeinflusst, die in dieser Studie nicht gemessen und nicht in die Analyse mit einbezogen worden sind. Dies sind u.a. die Fähigkeit des Operateurs, die Dauer der intraoperativen Ischämiezeit (x-clamp) und das perioperative Management der verantwortlichen Kliniken.

## 5. Schlussfolgerung

- Bei Patienten mit gering eingeschränkter systolischer Funktion war eine zusätzlich vorhandene diastolische Funktionsstörung für den Ausgang nach elektiver operativer Myokardrevaskularisation mitentscheidend. Diese kombinierte Störung konnte der Tei-Index aufdecken.
- Der Tei-Index war in diesem Kollektiv signifikant mit dem Endpunkt verbunden und war ein starker unabhängiger Prädiktor für die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität.
- Der Tei-Index kann die präoperative Risikostratifizierung in diesem Patientenkollektiv verbessern und sollte deshalb bei der präoperativen echokardiographischen Untersuchung bestimmt werden.
- Ein Tei-Index größer 0,69 war in diesem Kollektiv mit einem 18-fach erhöhten perioperativem Risiko assoziiert gegenüber Patienten mit Tei-Index kleiner 0,69.
- Das relative Risiko für einen bereits voroperierten Patienten, ein kardiales Ereignis bei einer erneuten operativen Myokardrevaskularisation zu erleiden, war in diesem Kollektiv etwa fünffach erhöht.
- Die Bedeutung der Gewebedopplerechokardiographie kann in dieser Studie wahrscheinlich aufgrund des insgesamt homogenen Kollektivs und der zu geringen Anzahl an Studienpatienten nicht hinreichend geklärt werden.
- Die zurzeit zur Verfügung stehenden Modelle zur Risikostratifizierung, wie zum Beispiel der Euro-Score, sollten die verbesserten operativen, anästhesiologischen und internistischen Behandlungsregime bei ihrer Bewertung berücksichtigen. Insbesondere bei elektiven Eingriffen scheint der Euro-Score nicht genau genug zu sein.
- Eine Überprüfung des Ergebnisses an größeren Studienpopulationen sollte angestrebt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, Christakis GT, Bhatnager G, Heenan AL, Goldman BS, Fremes SE (2000) The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 70:800-806
2. Acinapura AJ, Jacobowitz IJ, Kramer MD (1990) Demographic changes in coronary artery bypass surgery and its effects on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 4:175-181
3. Adler DS, Goldmann L, O'Neil A (1986) Coronary heart disease. Long-term survival of more than 2000 patients after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 58:195-202
4. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS (1990) Ten year follow up of survival and myocardial infarction in the randomized coronary artery surgery study. *Circulation* 82:1629-1646
5. Al-Mukhaini M, Argentin S, Morin JF, Benny C, Cusson D, Huynh T (2003) Myocardial performance index as predictor of adverse outcomes following mitral valve surgery. *Eur J Echocardiography* 4: 128-134
6. Ascione R, Rees K, Santo K, Chamberlain MH, Marchetto G, Taylor F, Angelini GD (2002) Coronary artery bypass grafting in patients over 70 years old: the influence of age and surgical technique on early and mid-term clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 22:124-128
7. Asimakopoulos G, Al-Ruzzeh S, Ambler G, Omar RZ, Punjabi P, Amrani M, Taylor KM (2003) An evaluation of existing risk stratification models as a tool for comparison of surgical performances for coronary artery bypass grafting between institutions. *Eur J Cardio-thorac Surg* 23: 935-42
8. Aumiller J (2004) Bruckenbergers Herzbericht 2003. *Cardiovasc* 4:18-20
9. Bassan MM, Oatfield R, Hoffman I (1974) New Q waves after aortocoronary bypass surgery. Unmasking of an old infarction. *N Engl J Med* 290:349
10. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV (2002) Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 346:1128-1137
11. Blumberger K (1948) Untersuchungen über die Dynamik des Herzens beim Menschen. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 62:424-444

12. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlsson T, Herlitz J (1996) Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 18:699
13. Brandt M, Harder K, Walluscheck KP, Fraund S, Böning A, Cremer J (2004) Coronary artery bypass surgery in diabetic patients. *J Card Surg* 19:36-40
14. Bruch C, Marin D, Kuntz S, Bartel T, Erbel R (2000) Tissue Doppler imaging. A new technique for assessment of pseudonormalisation of the mitral inflow pattern. *Echocardiography* 17:539-546
15. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz MA, Bartel T, Schaar J, Erbel R (2000) Tei-Index in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 21:1888-95
16. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss C, Pelletier LC (2000) Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 69:435-440
17. Chaitman BR, Alderman EL, Sheffield LT (1983) Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation* 67:302-309
18. Christenson JT, Schmuziger M (1994) Third-time coronary bypass analysis of selection mechanisms, results and long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:500-504
19. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V (1994) How safe is coronary bypass surgery in the elderly patient? Analysis of 111 patients aged 75 years or more and 2939 patients younger than 75 years undergoing coronary artery bypass grafting in a private hospital. *Coron Artery Dis* 5:162-174
20. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW (1985) Determinants of 10-year survival after primary myocardial revascularization. *Ann Surg* 202:480-490
21. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW (1986) Predictors of reoperation after myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:811-821



22. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, Roose PCH, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernandez-Aviles F, Gonzales JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW (2001) Incidence, predictors and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS).  
Circulation 104:2689-2693
23. Davis WJ, Vaynblatt M, Chiavarelli M, Shah P, Fazylov R, Zisbrod Z, Cunningham JN (2004) Open Heart Surgery in Patients 85 Years and Older.  
J Card Surg 19:7-11
24. Deiwick M, Tandler R, Mollhoff T, Kerber S, Rotker J, Roeder N, Scheld HH (1997) Heart surgery in patients aged eighty years and above: determinants of morbidity and mortality. Thorac Cardiovasc Surg 45:119-126
25. De Maria AN, Smith MD, Kwan OL (1985) Doppler flow imaging: Another step in the evolution of cardiac ultrasound. Echocardiography 2: 495
26. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, Andre-Fouet X, Minaire Y, Cribier A, Letac B (1998) Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. Circulation 97:1970-7
27. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB (1998) Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 82:1071-1076
28. Edwards FH, Carey JS, Grover FL (1998) Impact of gender on coronary bypass operative mortality. Ann Thorac Surg 66:125-131
29. Enneker J, Bauer S, Konertz W (2002) Checkliste XXL Herzchirurgie.  
Georg Thieme Verlag, 1. Aufl., 1-22
30. Estafonous FG, Loop FD, Higgins TL, Tekyi-Mensah S, Lytle BW, Cosgrove DM, Roberts-Brown M, Starr NJ (1998) Increased risk and decreased morbidity of coronary artery bypass grafting between 1986 and 1994.  
Ann Thorac Surg 65:383-389
31. Favaloro RG (1969) Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 58: 178-185

32. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB (1982) Association of sex, physical size and operative mortality after coronary bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:334-341
33. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ (1996) Coronary bypass graft fate and patient outcome: Angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*:28:616
34. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermelo J, Perez-Castellano N, Puerta P, Desco M, Antoranz C, Serrano JA, Garcia E, Del can JL (1999) Regional diastolic function in ischemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 20: 496-505
35. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL (1996) Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 27:108-14
36. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL (1998) New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 32:865-875
37. Gardner SC, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Mackenzie T, Gao D, Perlin JB, McDonald G, Shrover AL (2001) Risk factors for intermediate-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 72:2033-2037
38. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME (1973) Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA* 223:792-794
39. Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlborn U, Südkamp M, de Vivier ER (2000) Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardio-thorac Surg* 17: 400-06
40. Gibbon JH (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171
41. Gorcsan J 3<sup>rd</sup>, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR (1997) Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 95:2423-32

42. Groenen M, Jaquemart JL, Galvez S (1987) Preoperative left ventricular dysfunction and operative risks in coronary bypass surgery. *Chest* 92:804-806
43. Guru V, Fremes SE, Tu JV (2004) Time-related mortality for women after coronary artery bypass graft surgery: a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1158-1165
44. Hatle L, Sutherland GR (2000) Regional myocardial function –a new approach. *Eur Heart J* 16:1337-57
45. He GW, Acuff TE, He YH, Ryan WH, Mack MJ (1995) Determinants of operative mortality in reoperative coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:971-978
46. Herlitz J, Karlson BW, Sjöland H, Brandrup-Wognsen G, Haglid M, Karlson T, Caidahl K (2000) Long term prognosis after CABG in relation to preoperative left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiology* 72:163-171
47. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L (1992) Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. *J Am Med Assoc* 267:2344-2348
48. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS (2004) Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 43:360-367
49. Hirose H, Amano A, Takahashi A, Takanashi S (2004) Redo coronary artery bypass grafting: early and mid-term results. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 52:11-17
50. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C (1989) Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 64:66-75
51. Järvinen O, Huhtala H, Laurikka J, Tarkka MR (2003) Higher age predicts adverse outcome and readmission after coronary artery bypass grafting. *World J Surg* 27:1317-1322

52. Jakobs AK, Kelsey SF, Brooks MM (1998) Better outcomes for women compared with men undergoing coronary revascularization. A report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 98:1279-1285
53. Kato M, Dote K, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, Habara S, Hasegawa D (2005) Myocardial performance index for assessment of left ventricular outcome in successfully recanalised anterior myocardial infarction. *Heart* 91:583-588
54. Köhler E (1996) Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 6.Aufl., 1-11
55. Kolesov VI (1967) Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 4:535-544
56. Lapinski T, Czech B, Bien B (2002) Coronary artery bypass grafting in the elderly: early results. *Przegl Lek* 59:241-244
57. Mack MJ (2003) Advances in treatment of coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 76;6:2240-2245
58. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K (2001) The echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology* 95:105-111
59. Moller JE, Sondergaard E, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K (2000) Ratio of left ventricular peak E-wave velocity to flow propagation velocity assessed by M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction: prognostic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 35:363-370
60. Morris JJ, Smith LR, Jones RH (1991) Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass. *Circulation* 84:275-284
61. Morrison DA, Sethi G, Sacks J (2002) Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia. Awesome randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 40: 1951
62. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Kilip D, Zoghbi WA, Quinones MA, Spencer WH 3<sup>rd</sup> (1999) Changes in left ventricular diastolic function 6 month after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 26; 99:344-7

63. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA (1997) Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30:1527-1533
64. Nashef SAM, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RKH, Ferguson TB (2002) Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro-Score) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 22:101-05
65. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salomon R (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (Euro-Score). *Eur J Cardio-thorac Surg* 16: 9-13
66. Nashef SA, Roques F, Michel P, Cortina J, Faichney A, Gams E, Harjula A, Jones MT (2000) Coronary surgery in Europe: comparison of the national subsets of the European system for cardiac operative risk evaluation database. *Eur J Cardio-thorac Surg* 17:396-399
67. Nijland F, Kamp O, Karremann AJ, van Eenige MJ, Visser CA (1997) Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 30:1618-1624
68. Nishimura RA, Tajik JA (1997) Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 30:8-18
69. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hill S, Cybulsky I (2005) Determination of troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 20:129-135
70. O'Connor GT, Morton JR, Deihl MJ (1993) Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary bypass artery graft surgery. *Circulation* 88:2104-2110
71. Omoto R, Yokote Y, Takamoto S (1983) Clinical significance of newly developed real-time intracardiac two-dimensional blood flow imaging (2D-Doppler). *Jpn Circ J* 47:979

72. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD (1989) A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 79: 3-12
73. Pons JMV, Granados A, Espinas JA, Borrás JM, Martín I, Moreno V (1997) Assessing open heart surgery mortality in Catalonia (Spain) through a predictive risk model. *Eur J Cardio-thorac Surg* 11:415-423
74. Risum O, Abdelnoor M, Svennevig JL, Levorstad K, Gullestad L, Bjornerheim R, Simonsen S, Nitter-Hauge S (1996) Diabetes mellitus and morbidity and mortality risks after coronary artery bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 30:71-75
75. Roques F, Gabrielle F, Michel P, de Vincentiis C, David M, Baudet E (1995) Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study. *Eur J Cardio-thorac Surg* 9:433-440
76. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pinna Pintor P, Salomon R, Thulin L (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the Euro-Score multi-national database of 19030 patients. *Eur J Cardio-thorac Surg* 15: 816-23
77. Roskamm H, Reindell H (1996) *Herzkrankheiten*  
Springer, Berlin Heidelberg New York, 4. Aufl., 302
78. Sasao H, Noda R, Hasegawa T, Endo A, Oimatsu H, Takada T (2004) Prognostic value of the Tei index combining systolic and diastolic myocardial performance in patients with acute myocardial infarction treated by successful primary angioplasty. *Heart Vessels* 19:68-74
79. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H (1989) Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358-67
80. Schmid C (2002) *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*  
Steinkopff Verlag Darmstadt, 1. Auflage
81. Schmuziger M, Christenson JT, Maurice J, Mosimann E, Simonet F, Velebit V (1994) Reoperative myocardial revascularization: an analysis of 458 reoperations and 2645 single operations. *Cardiovasc Surg* 2:623-629

82. Shapira I, Isakov A, Heller I, Topilsky, Pines A (1999)  
Long-term follow-up after coronary artery bypass grafting reoperation.  
Chest 115:1593-1597
83. Sohn DW, Chai ICH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW (1997) Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function.  
J Am Coll Cardiol 30:471-80
84. Sones FM, Shirey EK (1962) Cine coronary arteriography.  
Mod Concepts Cardiovasc Dis 31:735-738
85. Stack RS, Lee CC, Reddy BP, Taylor ML, Weissler AM (1976)  
Left ventricular performance in coronary artery disease evaluated with systolic time intervals and echocardiography. Am J Cardiol 37:331-339
86. Stahle E, Bergström R, Edlund B, Frostfeldt G, Lagerquist B, Sjögren I (1997)  
Influence of left ventricular function on surgical after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 64:437-444
87. Steuer J, Granath F, de Faire U, Ekbom A, Stahle E (2005) Increased risk of heart failure as a consequence of perioperative myocardial injury after coronary artery bypass grafting. Heart 91:754-758
88. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN (1994)  
Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 7:441-58
89. Szymanski P, Rezler J, Stec S, Budaj A (2002) Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction.  
Clin Cardiol Aug; 25:378-383
90. Tei C (1995) New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J Cardiol 26:396-404
91. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGonn MD, Tajik AJ, Seward SB (1996) Doppler echocardiographic index of assessment of global right ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 9:838-47

92. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward BJ (1996) Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 28:658-664
93. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB (1995) New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function- a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 26:357-66
94. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Knipp S, Kamler M, Marggraf G, Pietrowski J, Jakob H (2005) Risk stratification with cardiac troponin I in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 27:861-869
95. Thomas JD, Weyman AE (1991) Echo Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 84:977-990
96. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SSP, Craver JM, Jones EL, Guyton RA (1999) Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 67:1045-1052
97. Tortoledo FA, Quinones MA, Fernandez GC, Waggoner AD, Winters Jr WL (1983) Quantification of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach. *Circulation* 67:579-584
98. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD (1995) Multicenter validation of risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 91:677-684
99. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hirama M, Yamagishi M (1995) Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 26:217-23
100. Van Eck FM, Noyez L, Verheugt FWA, Brouwer RMHJ (2002) Preoperative prediction of early mortality in redo coronary artery surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 21:1031-1036
101. Vineberg AM, Miller G (1951) Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Can Med Assoc J* 64: 204-210



102. Wang M, Yip GWK, Wang AYM, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Lam PKW, Sanderson JE (2003) Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 41:820-826
103. Weinhold C, Neumaier PS, Klinner W (1988) The benefit patients derive from aortocoronary reoperation. *Thorac Cardiovasc Surg* 36:266-268
104. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD (1968) Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 37:149-59
105. Weissler AM, Peeler RG, Roehll WH Jr (1961) Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Am heart J* 62:367-78
106. Yau TM, Borger MA, Weisel RD, Ivanov J (2000) The changing pattern of reoperative coronary surgery: trends in 1230 consecutive reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120:156-163
107. Yau TM, Fedak PW, Weisel RD (1999) Predictors of operative risk for coronary bypass operations in patients with left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:1006-1013
108. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB (1998) Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* May 1;81:1157-1161

## **7. Lebenslauf**

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt  
für die Möglichkeit des Forschens in seiner Klinik.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. C. Bruch gilt mein ganz besonderer Dank  
für die exzellente Betreuung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Echokardiographielabors und des  
kardiochirurgischen Archivs.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen  
für ihre Geduld, Zuwendung und immerwährende Unterstützung.