

Diplomarbeit

TITEL

**Einfluss von Levosimendan auf die Langzeit-Patency
Rate von arteriellen Grafts in der Bypasschirurgie**

Untertitel

**Austesten von Effekten des Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin und Placebo
auf die glatte Muskulatur von arteriellen Gefäßen im Rahmen von CABG**

eingereicht von

Pavle Delčev

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Chirurgie, klinische Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Igor Knez

Dr.ⁱⁿ med. univ. Prisca Pondorfer

Graz, 04.07.2016.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.07.2016

Pavle Delcev eh.

Vorwort

Koronararterielle Bypass Operationen stellen, den interventionellen kardiologischen Eingriffen nachgereiht, die letzte Möglichkeit dar, Beschwerdenlinderung und Lebensqualitätsteigerung bei PatientInnen mit Stenosen der Herzkranzgefässen zu erreichen.

Da Operationen, auf Grund ihrer Invasivität, allgemein ein grosses Risikospektrum bergen, ist es erforderlich, Ersteingriffe möglichst erfolgreich durchzuführen und komplexerer Re-Operationen zu vermeiden.

Neben technischen Gegebenheiten spielen auch biologische Faktoren eine grosse Rolle. Unter anderem, die Wahl des Grafts. Die arteriellen Gefässe sind im Vergleich zu venösen eine bessere Option, da sie länger offen bleiben und sich den natürlichen Bedingungen besser anpassen können. Sie sind aber mit Risikofaktoren verbunden, darausfolgend sind mehr Komplikationen zu erwarten. Stenosen und Thrombosen führen dazu, dass die Gefässe als Bypässe unbrauchbar werden. Beide Komplikationen sind auf die Endothelfunktionen zurückzuführen und dementsprechend sollten chirurgische und pharmakologische Aspekte aufeinander abgestimmt werden.

Diese Arbeit wird die beiden Aspekte, chirurgische und pharmakologische Einflüsse, berücksichtigen und im speziellen auf die Frage, ob Levosimendan im Vergleich zu anderen Medikamenten das Outcome einer koronararteriellen Bypass Operation verbessert.

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herr Univ. Prof. Igor Knez herzlich bedanken für das spannende Thema, das er mir zur Bearbeitung gegeben hat, sowie für nette Betreuung und für seine Geduld.

Meiner zweibetreuerin, Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Prisca Pondorfer möchte ich mich ganz herzlich dafür bedanken, dass sie rund um die Uhr für mich da war und dass sie mich motiviert hat und immer hilfsbereit war.

Weiters möchte ich mich beim Herrn Priv. Doz. Dr. Georg Feigl für seine Bilder und für die Herstellung der anatomischen Präparate, die ich in meiner Arbeit verwendet habe, ganz herzlich bedanken.

Und schliesslich möchte ich ein grosses Dankeschön meiner Familie:meiner Mutter, meinem Vater und meinem Bruder für die seelische und moralische Unterstützung sowie für ihre Geduld während des gesamten Studiums sagen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Intraoperativer Vasospasmus und low cardiac output syndrome sind gefürchtete Komplikationen, die im Rahmen von Bypassoperationen (CABG) auftreten können. Vasodilatoren und Inotropika sind zur Verhinderung bzw. Bekämpfung dieser Ereignisse indiziert. Viele Inotropika verfügen über vasomotorische Eigenschaften. In dieser Studie wird der Effekt des Ca^{2+} Sensitizer Levosimendan auf den in vivo Blutfluss (flow) der A. thoracica interna (LIMA), A. radialis (RA) und auf die Hämodynamik analysiert. Als Bezugssubstanzen werden Dobutamin und Kochsalz verwendet.

Methoden: Insgesamt 45 PatientInnen (38 m, 7 w), die zur elektiven Bypassoperation aufgenommen wurden, wurden in diese monozentrische, prospektive, randomisierte doppelblind Studie inkludiert. Nach dem Zufallsprinzip wurden sie in drei Gruppen (Levosimendan, Dobutamin, Kochsalz), zu je 15 Personen aufgeteilt und bekamen perioperativ entweder Levosimendan ($12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), Kochsalzlösung (0.9%), oder Dobutamin ($5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Die Flußrate wurde dreimal mittels Doppler-Methode direkt am Gefäß bestimmt, zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0), und im Abständen von 5 (t_5) bzw. 10 Minuten (t_{10}) gemessen. Folgende Parameter: mittlerer Blutdruck (MAP), mittlerer Pulmonalisdruk (PAPmean), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) und Herzfrequenz (HR) wurden zu t_0 , t_5 and t_{10} gemessen. Im Follow-Up wurden Daten über Mortalität, Angina pectoris Symptomatik und Arrhythmien erhoben.

Ergebnisse: Die Flußrate der LIMA erhöhte sich signifikant sowohl in der Levosimendangruppe ($t_0:t_5:t_{10}=15,53 \pm 6,67: 22,60 \pm 13,96: 30,13 \pm 13,03 \text{ ml}/\text{min}$) als auch in der Dobutamingruppe ($t_0:t_5:t_{10}=22,71 \pm 11,30: 24,36 \pm 11,63: 26,93 \pm 12,31 \text{ ml}/\text{min}$). Flowwerte der RA waren signifikant erhöht in der Levosimendangruppe ($t_0:t_5:t_{10}= 13,33 \pm 5,95: 22,07 \pm 10,03:30,60 \pm 9,62 \text{ ml}/\text{min}$). Zum t_{10} waren Flows der RA significant höherer in der Levosimendangruppe als Flows in der Dobutamingruppe. Hämodynamische Parameter blieben stabil in der Levosimendangruppe, während in der Dobutamingruppe eine signifikante Verschlechterung – Erhöhung von HR ($t_0:t_5:t_{10}= 54,60 \pm 6,96: 60,67 \pm 11,48: 67,13 \pm 11,64\text{bpm}$) und PCWP ($t_0:t_5:t_{10}=10,93 \pm 2,43:12,27 \pm 2,73:13,20 \pm 3,61\text{mmHg}$) erkennbar war. Im Follow-Up waren nach 5891 PatientInnenmonaten keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu sehen und die Mortalität an weiteren Herzerkrankungen war 0.

Schlussfolgerung: Levosimendan eignet sich im Vergleich zu Dobutamin signifikant besser als Schutz vor Spasmen im Rahmen der chirurgischen Präparation der LIMA Grafts und der RA Grafts.

Abstract

Background: Intraoperative conduit spasm and low cardiac output syndrome are major adverse events which can occur during coronary artery bypass surgery (CABG). Vasodilators and inotropic support are required to prevent or overcome those events. Most inotropic agents have vasomotoric properties. In this study we tested the effects of novel Ca^{2+} sensitizer Levosimendan on Internal thoracic artery (LIMA) and radial artery (RA) in vivo blood flow and haemodynamics and compared it to saline solution and dobutamine. We also performed a follow-up analysis regarding differences in mortality or adverse events among these groups.

Methods: In this prospective, double blind, monocentric study 45 patients (38 males and 7 females) underwent elective CABG operation. They were randomly divided into three groups of equal size and received perioperatively either Levosimendan (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), or physiological saline (0.9%, group 2), or dobutamine (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, group 3). Flows were evaluated using Doppler sonography at baseline (t0), 5 minutes (t5) and 10 minutes (t10) after drug admission. Haemodynamic parameters: mean arterial pressure (MAP), mean pulmonary pressure (PAPmean), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and heart rate (HR) were also evaluated at t0, t5 and t10. During Follow-up we evaluated mortality and adverse effects such as angina or dysrhythmia.

Results: Flows in LIMA were significantly increased in Levosimendan (t0:t5:t10=15,53 \pm 6,67: 22,60 \pm 13,96: 30,13 \pm 13,03 ml/min) and dobutamin patients (t0:t5:t10=22,71 \pm 11,30: 24,36 \pm 11,63: 26,93 \pm 12,31 ml/min). Flows in RA were significantly increased in Levosimendan group (t0:t5:t10= 13,33 \pm 5,95: 22,07 \pm 10,03:30,60 \pm 9,62 ml/min). At t10 flows in RA were significantly higher in Levosimendan group than in the Dobutamin group. Hemodynamic parameters remained stable in patients of Levosimendan group, whereas a statistically significant deterioration was shown in the Dobutamin group – increase of HR (t0: 54,60 \pm 6,96; t5: 60,67 \pm 11,48; t10: 67,13 \pm 11,64 bpm) and PCWP (t0: 10,93 \pm 2,43; t5: 12,27 \pm 2,73; t10: 13,20 \pm 3,61mmHg). A follow-up analysis after 5891 patient-months showed no difference between groups for heart related mortality.

Conclusions: Levosimendan causes significant increase in free flow of LIMA and RA and is superior to dobutamin as a protector from spasm during surgical preparation of LIMA and RA.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xiii
Diagramm-Verzeichnis.....	xiv
Tabellenverzeichnis.....	xv
1 Einleitung	1
1.1 Gefäßversorgung des menschlichen Herzens	1
1.1.1 Arteria coronaria sinistra	1
1.1.2 Arteria coronaria dextra.....	1
1.1.3 Arterielle Versorgungstypen.....	3
1.2 Revaskularisationsmassnahmen	4
1.2.1 Bypasschirurgie	5
1.2.1.1 Definition.....	5
1.2.1.2 Prozedere	6
1.2.1.3 Indikation.....	7
1.2.1.4 Voruntersuchungen.....	7
1.2.1.5 Risiken und Komplikationen:.....	7
1.2.1.6 Outcome:	8
1.3 Arterielle Grafts	9
1.3.1 Biologische, funktionelle und klinische Charakteristiken.....	9
1.3.1.1 Arterielle vs. venöse Grafts	9
1.3.1.2 Histologie	10
1.3.1.3 Endotheliale Funktion	10
1.3.1.4 Klinische Einteilung	14
1.3.2 Arteria thoracica interna grafting	15
1.3.2.1 Arteria thoracica interna	15
1.3.2.1.1 Anatomie.....	15
1.3.2.1.2 Histologie.....	16
1.3.2.1.3 Vasoreaktivität	16

1.3.2.2	Chirurgisches Entnahmeprozedere	17
1.3.2.3	Graftingsstrategien.....	17
1.3.2.4	Patency rate.....	17
1.3.2.5	Kontraindikationen	17
1.3.3	Arteria radialis Grafting.....	18
1.3.3.1	Arteria radialis	18
1.3.3.1.1	Anatomie.....	18
1.3.3.1.2	Histologie.....	21
1.3.3.1.3	Vasoreaktivität	21
1.3.3.2	Chirurgisches Entnahmeprozedere	21
1.3.3.2.1	Preoperative Evaluierung.....	21
1.3.3.2.2	Entnahmetechnik der A. radialis.....	22
1.3.3.3	Grafting-Strategien	24
1.3.3.4	Patency Rate	24
1.3.3.5	Kontraindikationen zur Entnahme.....	25
1.4	Vasodilatoren in der Herzchirurgie	26
1.4.1	Nitrovasodilatoren	26
1.4.2	Ca ⁺⁺ Antagonisten	26
1.4.3	PDE Inhibitoren.....	27
1.4.3.1	Milrinone	27
1.4.3.2	Papaverin	27
1.4.4	K ⁺ - Kanalöffner	27
1.4.5	Alpha-Antagonisten, Beta-Agonisten, Dopamin-Agonisten.....	27
1.5	Studienmedikation.....	31
1.5.1	Levosimendan.....	31
1.5.1.1	Pharmakodynamik	31
1.5.1.1.1	Hauptwirkungen.....	31
1.5.1.1.2	Nebenwirkungen.....	34
1.5.1.2	Pharmakokinetik.....	34
1.5.1.3	Anwendungsgebiet	34
1.5.1.3.1	Anwendung bei CABG.....	34
1.5.1.4	Kontraindikationen	35
1.5.2	Dobutamin	35
1.5.2.1	Pharmakodynamik	35

1.5.2.1.1	Hauptwirkung	35
1.5.2.1.2	Nebenwirkung.....	37
1.5.2.1.3	Wechselwirkung	37
1.5.2.2	Pharmakokinetik.....	37
1.5.2.3	Anwendungsgebiet	37
1.5.2.3.1	Herzinsuffizienz.....	37
1.5.2.3.2	Herzchirurgie	37
1.6	Hypothesenformulierung.....	38
2	Material und Methoden	39
2.1	Studienaufbau	39
2.1.1	Die PatientInnen	39
2.1.1.1	Einschlusskriterien	39
2.1.1.2	Abbruchskriterien	39
2.1.2	Intraoperativer Ablauf	40
2.1.2.1	Dosierung:	40
2.1.3	Studienziel	40
2.2	Parameter und Datenerhebungsmethode	41
2.2.1	Parameter	41
2.2.2	Statistische Bearbeitungsmethoden	41
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Präoperative demographische Daten	42
3.2	OP Daten	44
3.2.1	Flowdaten	44
3.2.1.1	Flow der A.thoracica interna	44
3.2.1.1.1	Flow der A.thoracica interna nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	45
3.2.1.1.2	Vergleich der mittleren Flowwerte der A. thoracica interna über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe	46
3.2.1.2	Flow der A. radialis	48
3.2.1.2.1	Flow der A. radialis nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	49
3.2.1.2.2	Vergleich der mittleren Flowwerte der RA über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	50
3.2.2	Hämodynamik	52

3.2.2.1	Der mittlere Blutdruck.....	52
3.2.2.1.1	Der mittlere Blutdruck nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	53
3.2.2.1.2	Vergleich der mittleren Blutdruckwerte über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	54
3.2.2.2	Der mittlere Druck der A. pulmonalis.....	56
3.2.2.2.1	Der mittlere Druck der A. pulmonalis nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	57
3.2.2.2.2	Vergleich der mittleren Druckwerte der A. pulmonalis über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	58
3.2.2.3	Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP).....	59
3.2.2.3.1	Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	60
3.2.2.3.2	Vergleich der PCWP werte über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	61
3.2.2.4	Herzfrequenz.....	62
3.2.2.4.1	Die Herzfrequenz nach der Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	63
3.2.2.4.2	Vergleich der Werte von Herzfrequenz über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe.....	64
3.2.3	Follow-up Daten.....	66
3.2.3.1	Allgemeiner Überblick.....	66
3.2.3.2	Mortalität.....	67
3.2.3.3	Herzspezifische Ereignisse.....	68
3.2.3.3.1	Pectanginöse Beschwerden.....	68
3.2.3.3.2	Herzrhythmusstörungen.....	69
4	Diskussion.....	71
5	Schlussfolgerung.....	74
6	Literaturverzeichnis.....	75

Glossar und Abkürzungen

A

ACS: akutes Koronarsyndrom,

ACCF: American College of Cardiology Foundation

AHA: American heart association

ALA: anterolateraler Ast,

AMI: akuter Myocardinfarkt,

AP: Angina pectoris

ATP: Adenosintriphosphat

C

CABG: coronary artery bypass grafing,

cAMP: cyclic Adenosinmonophosphate, cyklisches Adenosinmonophosphat

cGMP: cyclic Guanosindiphosphate, cyklisches Guanosindiphosphat

CX: Ramus Circumflexus,

E

ECSS: european coronary surgery study,

EDCF: endothelium derived contracting factor

EDHF: endothelium derived hyperpolarizing factor

EDRF: endothelium derived relaxing factor

EF: ejection fraction

ESC: european society of cardiology,

F

FCDS: farbkodierte Duplexsonografe,

G

GEA: gastroepiploic artery, A. gastroepiploica

GFR: glomerulare Filtrationsrate

GI: gastro-intestinal

H

HF: Herzfrequenz

HI: Herzinsuffizienz

HLM: Herz-Lungen Maschine

I

IABP: intraaortale Ballonpumpe,

ICR: intercostalraum

IEA: inferior epigastric artery, A. epigastrica inferior

IMA: internal mammary artery

IP3: Inositoltriphosphat

K

KHK: koronare Herzkrankheit

L

LAD: left anterior descending artery, ramus interventricularis anterior arteriae coronariae sinistrae

LCX: Ramus circumflexus arteriae coronariae sinistrae

LCOS: low cardiac output syndrome

LIMA: left internal mammary artery, Arteria thoracica interna sinistra

LM: left main coronary artery, A. coronaria sinistra

M

MI: Myokardinfarkt

N

NSTEMI: non ST-Elevation myocardial infarction,

NS: nicht signifikant,

NYHA: New York Heart Association

O

OM: obtuse marginal artery

P

PAP: Pulmonal Artery pressure gradient

PCI: perkutane coronar Intervention,

PGI: prostaglandine

PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure

PDE: phosphodiesterase

PLA: posterio lateraler Ast

R

RA: radial artery, A. radialis

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron System

RM: Right main, A. coronaria dextra

RIMA: right internal mammary artery, A. thoracica interna dextra

S

STEMI: ST-Elevation myocardial infarction,

SV: saphenous vein, Vena saphena magna

SVGs: saphenous vein grafts, Vena saphena magna graft

T

TXA2: thromboxan

U

UA: ulnar artery, A. ulnaris

V

VHF: Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Herzkranzgefäße, norma anterior	2
Abbildung 1-2 Herzkranzgefäße, norma lateralis	4
Abbildung 1-3 Interaktion zwischen Endothel und Glattmuskelzelle.....	12
Abbildung 1-4 Balance zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion	14
Abbildung 1-5 radiale Unterarmstrasse mit Inhalt	19
Abbildung 1-6 A. radialis in situ nach Entfernung der Fascia antebrachii.....	23
Abbildung 1-7 A. radialis skeletiert	24
Abbildung 1-8 Mechanismen der Vasodilatation und Vasokonstriktion	30
Abbildung 1-9 Vasodilatatorischer Mechanismus von Levosimendan.....	32
Abbildung 1-10 Wirkmechanismus der Betaagonisten	36

Diagramm-Verzeichnis

Diagramm 3-1 Flow der A. thoracica interna in drei Gruppen;	44
Diagramm 3-2 Flow der A. radialis in drei Gruppen	48
Diagramm 3-3 Der mittlere Blutdruck (RR mean) in drei Gruppen	52
Diagramm 3-4 Der Mittlere Pulmonalis Druck (PAP mean) in drei Gruppen.....	56
Diagramm 3-5 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) in drei Gruppen	59
Diagramm 3-6 Herzfrequenz in drei Gruppen.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Katecholamine und entsprechende Rezeptoren.....	28
Tabelle 1-2 Stimulationseffekte im Herzkreislaufsystem.....	29
Tabelle 3-1 Präoperative Demographie.....	43
Tabelle 3-2 A.thoracica interna Flow: Statistik.....	46
Tabelle 3-3 Flowwerte der A.thoracica interna sinistra-Gruppenvergleich	47
Tabelle 3-4 Flow der A. radialis:Statistik.....	50
Tabelle 3-5 Flow der A.radialis: Gruppenvergleich.....	51
Tabelle 3-6 Der mittlere Blutdruck in drei Gruppen:Statistik.....	54
Tabelle 3-7 Der mittlere Blutdruck: Gruppenvergleich	55
Tabelle 3-8 Der mittlere Druck der A. pulmonalis in drei Gruppen: Statistik	58
Tabelle 3-9 Der mittlere Druck der A. pulmonalis: Gruppenvergleich.....	58
Tabelle 3-10 PCWP in drei Gruppen: Statistik	60
Tabelle 3-11 PCWP: Gruppenvergleich.....	61
Tabelle 3-12 Herzfrequenz in drei Gruppen:Statistik	64
Tabelle 3-13 Herzfrequenz: Gruppenvergleich	65
Tabelle 3-14 Follow-up Überblick	67
Tabelle 3-15 Mortalitätsdaten.....	68
Tabelle 3-16 AP Beschwerden	69
Tabelle 3-17 Herzrhythmusstörungen	70

1 Einleitung

1.1 Gefäßversorgung des menschlichen Herzens

Die arterielle Versorgung des menschlichen Herzens erfolgt durch zwei Arterien, Arteria coronaria sinistra und Arteria coronaria dextra. Sie entspringen beide aus der Aorta, aus dem aufgetriebenen Sinus aortae und verlaufen im Sulcus coronarius. (1)

1.1.1 Arteria coronaria sinistra

Die A. coronaria sinistra (LM) entspringt im Sinus aortae, oberhalb von Valvula semilunaris sinistra aortae und läuft zwischen Auricula sinistra und Truncus pulmonalis im Sulcus coronarius. Sie teilt sich in ihre 2 Endäste, Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus (LCX). (1)

LAD verläuft im Sulcus interventricularis anterior und zieht zum Apex cordis. LCX zieht im Sulcus coronarius nach links und gelangt zur Facies diaphragmatica. (1)

Aus LAD gehen folgende Äste hervor: (1)

- Ramus coni arteriosi (zum Conus arteriosus)
- Rr. laterales (zur Vorderfläche des linken Ventrikels)
- Rr. interventriculares septales (zum Septum)

Aus LCX gehen folgende Äste hervor: (1)

- Ramus atrialis anastomoticus (zur A. coronaria dextra)
- R. marginalis sinister (zum Aussenrand des linken Ventrikels)
- Rr. atrioventriculares (zum linken Vorhof und Kammer)
- R. atrialis intermedius (zur Hinterwand des linken Vorhofes)
- R. posterior ventriculi sinistri (zur Hinterwand der linken Kammer)

1.1.2 Arteria coronaria dextra

Die Arteria coronaria dextra (RM) entspringt dem Sinus aorte, oberhalb der Valvula semilunaris dextra aortae und zieht nach rechts im Sulcus coronarius bis zum Sulcus interventricularis posterior. Bevor sie sich in ihre Endäste, Ramus interventricularis posterior und Ramus posterolateralis dexter aufteilt, entlässt sie folgende Äste: (1)

- R. coni arteriosi (zum Anfangsteil des Truncus pulmonalis)
- R. nodi sinuatrialis (zum Sinusknoten)
- Rr. atriales (zum rechten Vorhof)

Der Ramus interventricularis posterior zieht im Sulcus interventricularis posterior zur Herzspitze und versorgt das hintere Drittel des Septums. Der Ramus posterolateralis dexter versorgt Facies diaphragmatica des linken Ventrikels. (1)

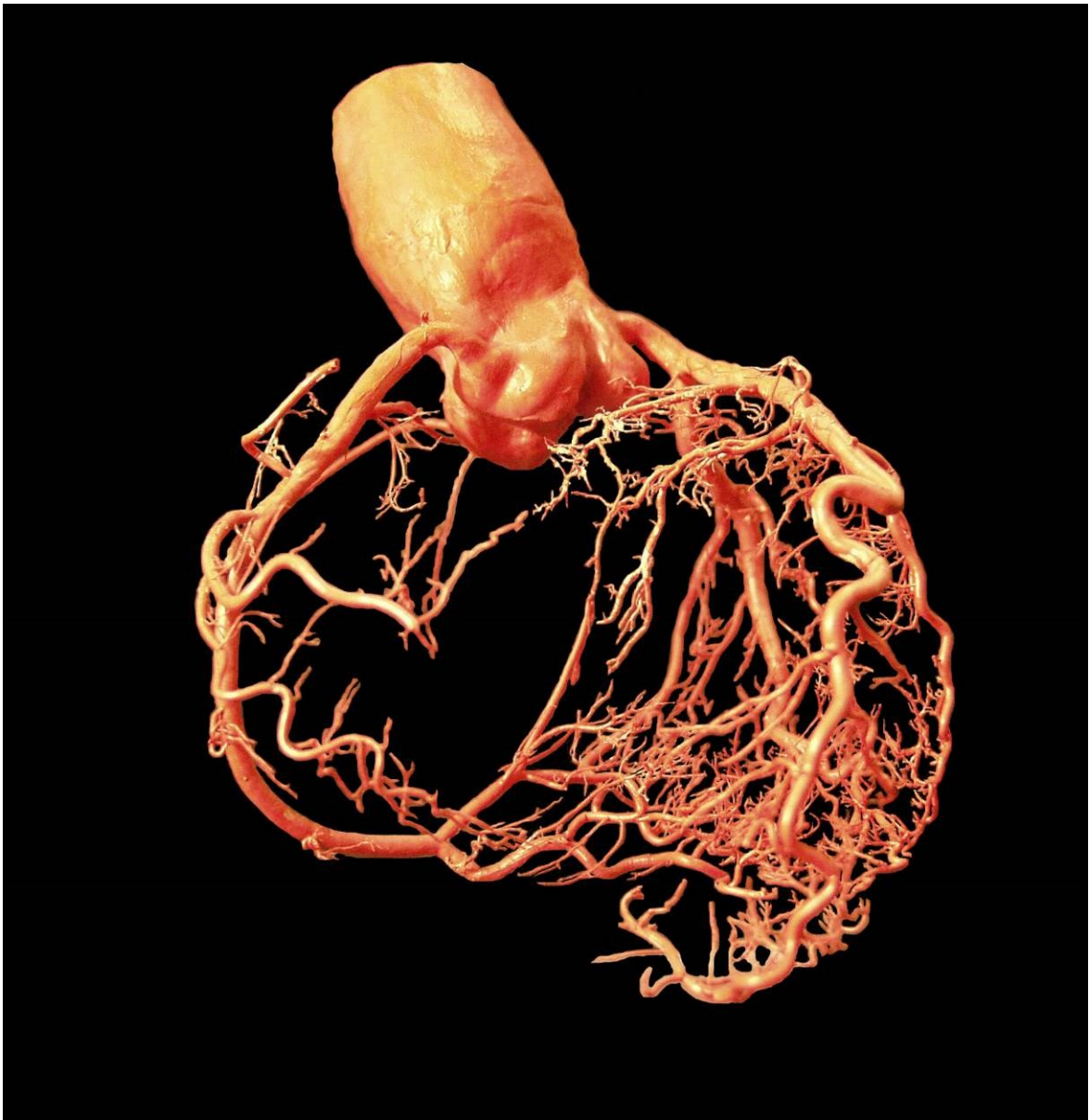


Abbildung 1-1 Herzkranzgefäße, norma anterior

Korrosionspräparat. Teil der Sammlung vom Institut für makroskopische und klinische Anatomie Graz. Fotobearbeitung von Priv. Doz. Dr. G. Feigl. Mit freundlicher Genehmigung von Priv. Doz. Dr. G. Feigl

1.1.3 Arterielle Versorgungstypen

Die Versorgungsgebiete der Herzkranzgefäße sind variabel. Um die Versorgungstypen besser zu verstehen, muss man sich das Herz als „Doppelringmodell“ vorstellen. Der atrioventrikuläre Ring wird durch die A. coronaria dextra und LCX gebildet und läuft im Sinus coronarius. Der zweite interventrikuläre Ring besteht wiederum aus LAD und Ramus interventricularis posterior der A. coronaria dextra. Er steht senkrecht zum ersten Ring. (1)

Die Größen der A. coronaria dextra und LCX sind umgekehrt proportional zueinander. Das Gleiche gilt für LAD und R. interventricularis posterior. Wir unterscheiden zwischen einem Linkstyp, einem Rechtstyp und einem balancierten Versorgungstyp. (1)

Um die drei Typen voneinander zu unterscheiden, orientiert man sich daran, welche Koronararterie den Ramus interventricularis posterior abgibt. Beim Rechts- und beim Balancierten Typ wird dieser von A. coronaria dextra abgegeben. Beim Linkstyp stammt dieser aus A. coronaria sinistra. (1)

Die Verteilung der Versorgungstypen und die Versorgungsareale schauen folgendermassen aus:

- Der balancierte Typ: Die A. coronaria dextra versorgt den überwiegenden Anteil des rechten Vorhofes und der rechten Kammer, die dorsale Fläche vom Septum und einen kleinen Anteil des linken Ventrikels. Die A. coronaria sinistra versorgt dabei einen großen Anteil des Septums, einen kleinen Anteil der Vorderwand des rechten Ventrikels sowie die Vorder- und Seitenwand vom linken Ventrikel. (2) Dieser Typ ist bei 70% der Menschen zu finden. (3)
- Der Linkstyp: Die A. coronaria sinistra versorgt den Hauptanteil des Myokards. Die A. coronaria dextra versorgt die Seitenwand und einen Teil der Hinterwand des rechten Ventrikels. (2) Zum Linkstyp gehört 20% der Population. (3)
- Der Rechtstyp: Die A. coronaria dextra versorgt die gesamte Hinterwand. Die A. coronaria sinistra versorgt dabei den größten Teil der Vorderwand des linken Ventrikels, sowie einen kleinen Anteil der Vorderwand des rechten Ventrikels (2). Der Rechtstyp ist bei 10% der Menschen zu sehen. (3)

Die Versorgungstypen haben eine äußerst wichtige klinische Relevanz. Die Okklusion eines Gefäßes kann, je nach Versorgungstyp, unterschiedliche Konsequenzen haben, da das ischämische Areal in der Größe variieren kann. (4)

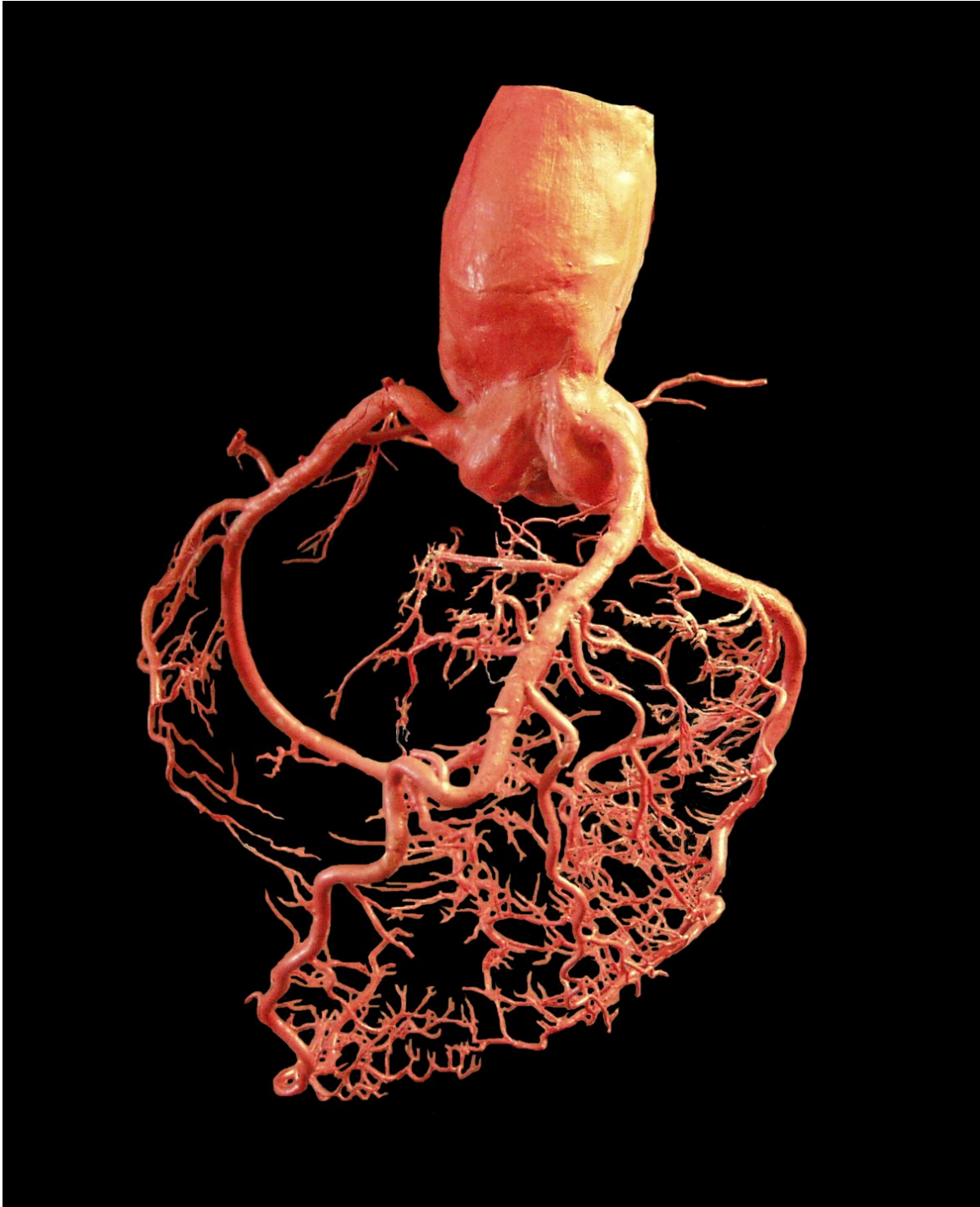


Abbildung 1-2 Herzkrankgefäße, norma lateralis

Korrosionspräparat. Teil der Sammlung vom Institut für makroskopische und klinische Anatomie Graz. Fotobearbeitung von Priv. Doz. Dr. G. Feigl. Mit freundlicher Genehmigung von Priv. Doz. Dr. G. Feigl

1.2 Revaskularisationsmassnahmen

Die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen wird als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet. (4) Durch die Arteriosklerose kommt es zur Ausbildung von Plaques in der Gefäßwand, wodurch es zu einer Einengung des Gefäßlumens kommt.

Die Plaquebildung verläuft stumm über einige Jahre bis zu dem Zeitpunkt, ab dem dieser Prozess nicht mehr reversibel ist. Durch die Einwanderung der Monozyten in die Media Schicht der Gefäßwand kommt es zu einem Verlust der Wandelastizität. Die Gefäßokklusion sowie der Verlust an Elastizität vermindern die Anpassungsfähigkeit der Koronararterien an die Belastung (Koronarreserve), wodurch es zu einer Minderversorgung des Myokards kommt. (5)

Die Minderversorgung des Myokards äußert sich klinisch als: (4)

- Asymptomatische KHK
- Symptomatische KHK
 - Stabile Angina pectoris (AP) – Brustengegefühl gefolgt von Schmerzen als Folge einer reversiblen Myokardischämie
 - Myokardinfarkt(MI) – ischämische Myokardnekrose
 - Ischämische Muskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz
 - Herzrhythmusstörungen
 - Plötzlicher Herztod

Die Revaskularisationsmassnahmen werden dann eingesetzt, wenn die Limits der medikamentösen Therapie erreicht sind. Diese bestehen aus einer PCI und Bypasschirurgie. PCI (percutaneous coronary intervention) wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, und besteht primär aus einer Ballondilatation der Engstelle mit oder ohne Einbau eines Stents (expandierendes Metallgitter, welches die Engstelle offen halten soll). Der herzchirurgische Einsatz beruht auf einer Überbrückung der Engstelle mit einem autologen Gefäß (Arterie oder Vene). (4)

1.2.1 Bypasschirurgie

1.2.1.1 Definition

Die aortokoronare Bypassoperation (CABG) ist einer der Grundbausteine der Herzchirurgie, welche zu einer Lebensverlängerung sowie zu einer Steigerung der Lebensqualität führt. (4) Sie dient der Revaskularisation des Myokardes, stellt jedoch primär nur eine symptomatische Therapie dar, da sie die Grunderkrankung- die Arteriosklerose nicht therapiert. (6) Unter Verwendung eines autologen Bypassgrafts wird die Engstelle überbrückt.

1.2.1.2 Prozedere

Das CABG stellt die invasivste Methode der Wiederherstellung der Koronarzirkulation dar, da die Operation am offenen Thorax erfolgt. Der Zugang ist meist die mediane Sternotomie. Die Operation erfolgt meist unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Die Präparation des Grafts und das Freilegen der Herzoberfläche und Anschluss an die HLM erfolgen simultan, außer bei der Präparation der A. thoracica interna. (6) Das chirurgische Entnahmeprozedere wird in Kapiteln 1.3.2.2 und 1.3.3.2 besprochen. Es werden arterielle und venöse Gefäße als Grafts verwendet. Von venösen Gefäßen werden Vena saphena magna, Vena saphena parva oder Armvenen verwendet. Die Arterielle Gefäße sind: A. radialis (RA), A thoracica interna (IMA), A. gastroepiploica(GEA).

Die HLM besteht aus einem Oxygenator, einem Wärmeaustauscher und einer Pumpe. Beim Anschluss des Herzens an die HLM werden das rechte Atrium und Aorta ascendens kanüliert. Das venöse Blut wird vom rechten Vorhof in die Maschine geleitet, dort oxygeniert und dann in die Aorta ascendens gepumpt. Das Blut muss vollheparinisiert werden, da das Schlauchsystem die Fremdoberfläche darstellt, was die Gerinnung sofort aktiviert und zur Thrombenbildung führt. Die HLM übernimmt die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lunge, da aus operationstechnischen Gründen das Herz ruhiggestellt werden muss und blutleer sein muss. Um das Herz vom Schaden einer Nicht-perfusion zu schützen, muss der Sauerstoffverbrauch gesenkt werden. Zu diesem Zweck wird die Körpertemperatur mittels Wärmeaustauscher gesenkt und die kardioplegische Lösung verabreicht, um das Herz asystolisch und schlaff zu machen. Die Ruhigstellung des Herzens ermöglicht auch eine präzise Herstellung der Gefäßanastomosen. Pro Graft werden meist zwei Anastomosen hergestellt, wobei die proximale Anastomose zu Aorta ascendens und die distale unterhalb der Engstelle hergestellt wird. Die Durchgängigkeit der Anastomosen wird mittels Flussmessung erhoben.

Nachdem die Anastomosen hergestellt wurden, folgt bei adäquater Herzaktion das Abgehen von HLM. Durch die Gabe von Protamin wird die Wirkung von Heparin antagonisiert. Es werden Schrittmacherelektroden an das Herz angenäht, Mediastinaldrainagen gelegt und bei eröffneten Pleurahöhlen Thoraxdrainagen gelegt. Nach zufriedenstellender Blutstillung kann das Sternum mit Drahtzerklagen verschlossen werden. (6)

1.2.1.3 Indikation

Elektive CABGs richten sich nach Risikoprofil, Symptomatik, Zahl der betroffenen Gefäße sowie nach dem Stenosegrad. Eine elektive Operation ist zu überlegen, wenn eine Stenose von mehr als 75%, oder eine Hauptstammstenose von mehr als 50% besteht, mehrere Gefäße befallen sind und wenn sich distal der Stenose vitales Myokard befindet. (6, 7)

Notfall-CABGs werden in der Entwicklungsphase des akuten frischen Myokardinfarktes oder nach PCI Komplikationen durchgeführt. Das Ziel dabei ist eine Infarktverhinderung oder Verminderung der Größe des Infarktareales. (6)

1.2.1.4 Voruntersuchungen

- Gastroskopie: Ausschluss eines Ulcus, wegen Blutungsgefahr aufgrund einer Vollheparinisierung
- Lungenfunktionstest: Ausschluss schwerer Ventilationsstörungen
- Karotissonographie: Ausschluss hämodynamischer Stenosen
- Schädel CT: bei Insultanamnese
- Thoraxröntgen: Infektausschluss, Ergussausschluss
- Kardiologische Voruntersuchungen: EKG, Echocardiographie und Herzkatheter dienen der Indikationsstellung bzw. der OP-Freigabe
- Labor: Nierenfunktion: wegen Kreatininanstieg nach HLM Einsatz, Infektausschluss

1.2.1.5 Risiken und Komplikationen:

Das Risiko der Operation ergibt sich aus drei Sichten: aus Sicht der Intervention, aus Sicht der Narkose und aus Sicht des Einsatzes der HLM.

Im Rahmen der Narkose sind folgende Schritte notwendig: legen eines zentralvenösen Katheters, legen eines Blasenkatheters, legen einer invasiven Blutdruckmesssonde, Intubation, Lagerung. Das Legen einer Sonde in ein Gefäß ist mit Blutungsrisiko an der Punktionsstelle, das unter Umständen eine Operation benötigt, verbunden. Durch Punktion des falschen Gefäßes kann man durch Ablösen eines Plaques eine Embolie oder Infarkt eines Organs (Herz, Lunge, Hirn, Niere) hervorrufen. Durch Intubation kann man unter Umständen eine Heiserkeit, Stimmbandlähmung oder sogar eine Perforation der Trachea mit nachfolgender Mediastinitis verursachen. Verletzungen durch Legen eines Blasenkatheters sind mit dem Risiko eine Zystitis, Pyelonephritis und Urethritis zu

erwerben, verbunden. Durch eine falsche Lagerung kann man Kompressionsschaden an den peripheren Nerven verursachen, die unter Umständen zu einer vorübergehenden oder permanenten Parese führen können. Die Medikamente, die zur Narkose eingesetzt werden sind auch ein potentielles Risiko, da man eine Unverträglichkeitsreaktion oder Allergie entwickeln kann. Maligne Hyperthermie ist eine gefürchtete Komplikation, die nach jeder Narkose auftreten kann. (8)

Das eingriffsbedingte Risiko besteht aus: Blutung, Wundheilungsstörung, Leckage, Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, Low cardiac output syndrome, Luftembolie, Fettembolie, Sepsis, Tamponade, Re-interventionen, Thoraxinstabilität. Spezifisch beim CABG kann es zur Stenose oder Thrombose der Bypässe kommen, die einer Revision bedürfen können. Es kann durch die Venenentnahme zu einer ödematösen Schwellung des betroffenen Beines kommen, und durch die Arterienentnahme zur Ischämie der nachgeschalteten Areale. (6–9)

Das Risiko beim Einsatz der HLM beruht auf die Tatsache, dass man eine Vollheparinisierung benötigt und dass es zum Kontakt zwischen Blut und Fremdoberfläche kommt. Als Folge davon, kann es zu einer Blutung kommen (Oesophagusvarizen, Ulcus), einer unspezifischen Entzündungsreaktion und zur Entwicklung von Mikroembolien im Lungenkreislauf und im ZNS. Die Entwöhnung (weaning) von der HLM kann zur hämodynamischen Instabilitäten führen, die in das sogenannte Low cardiac output Syndrom (LCOS)- eine Form von Herzinsuffizienz (HI) - münden. (6–8)

1.2.1.6 Outcome:

Die Krankenhausmortalität liegt unter 1%. Die Überlebensrate nach 5 Jahren beträgt 90%, die Überlebensrate nach 10 Jahre beträgt 80%. (6)

1.3 Arterielle Grafts

In der Bypasschirurgie werden verschiedene Gefäße als Grafts eingesetzt. Diese sind: (9)

- Arteria thoracica interna, die im klinischen Gebrauch auch als Arteria mammaria interna (IMA) bezeichnet wird
- Arteria radialis
- Arteria epigastrica inferior
- Arteria gastroepiploica
- Arteria ulnaris
- Arteria lienalis
- Vena saphena magna
- Vena saphena parva

In diesem Kapitel werden biologische, funktionelle und daraus folgende klinische Charakteristika näher betrachtet um komplexe Mechanismen der Durchgängigkeitsrate besser zu erklären.

1.3.1 Biologische, funktionelle und klinische Charakteristiken

Die Blutgefäße unterscheiden sich durch ihre Lage, embryonale Entwicklung, Rezeptorausstattung, und Empfindlichkeit gegenüber vasoaktiven Substanzen. (9) Wenn man sie als Grafts verwendet, also aus ihrer natürlichen Umgebung entnimmt, muss man die ursprüngliche Rolle und Funktion des Gefäßes selbst, sowie dessen Versorgungsgebiet kennen und möglichst gewebeschonend operieren. (9) Die Risiken für Komplikationen wie Wundheilungsstörungen oder Minderperfusion des Versorgungsgebietes müssen durch präoperative Befunde, Untersuchungen und Begleiterkrankungen abgeschätzt werden und fließen in die Entscheidungsfindung der Graftentnahme ein. (9)

Es folgt die Darstellung der wichtigsten morphologischen und physiologischen Charakteristika.

1.3.1.1 Arterielle vs. venöse Grafts

Wenn man eine Arterie als Graft verwendet, muss man bedenken, dass es durch die Gefäßentnahme zu einer Unterversorgung des Gewebes kommen kann. Es soll durch die Entnahme zu keiner Ischämie kommen. Venöse Gefäße dienen auch der Verwendung als Graft. Im Vergleich zu arteriellen Grafts sind venöse Grafts leichter zu gewinnen, und es besteht keine Gefahr einer Minderversorgung des Gewebes. (9)

Die wichtigsten Unterschiede zwischen arteriellen und venösen Grafts sind:

- Venen sind empfindlicher gegen vasoaktiven Substanzen als Arterien (9, 10)
- Die Venenwandung wird durch die Vasa vasorum versorgt, während die Arterien zusätzlich durch das Lumen versorgt werden (9, 11)
- Das Endothel der Arterien kann mehr EDRFs sowie NO produzieren (12, 13)
- Die Venen gehören zum Niederdrucksystem und müssen sich dem Hochdrucksystem durch den „Umbau“ anpassen (9)

1.3.1.2 Histologie

Die Arterienwand besteht grundsätzlich aus drei Schichten (1)

- Tunica intima - auch Endothel genannt
- Tunica muscularis - auch Media genannt
- Tunica adventitia

Zwischen Tunica intima und Tunica muscularis befindet sich die Membrana elastica interna. Zwischen Tunica muscularis und adventitia ist die Membrana elastica externa zu finden. Anhand der Wandbeschaffenheit bzw. Funktion kann man Arterien in drei Typen unterteilen: (1)

- Elastischer Typ
- Muskulärer Typ
- Gemischter Typ

Sie unterscheiden sich grundsätzlich im Aufbau der Tunica muscularis und Beschaffenheit der elastischen Membranen. (1)

Histologische Studien (14, 15) zeigen, dass die Beschaffenheit der Membrana elastica interna und Tunica muscularis eine große Rolle in der Aufrechterhaltung der Durchgängigkeitsrate spielen, nicht nur aufgrund einer besseren Anpassung an die Strömungsverhältnisse, sondern auch aufgrund einer Schutzfunktion gegenüber einer Intimahyperplasie. Die elastischen Lamellen in der Media verhindern das Entstehen der Diskontinuitäten in der Membrana elastica interna und dadurch wird die Einwanderung der Muskelzellen durch die fenestrierte Membrana elastica interna gehemmt. (9) Über den histologischen Aufbau der IMA (A. mammaria interna) und RA (A. radialis) wird in den Kapiteln 1.3.2.1.2 und 1.3.3.1.2 gesprochen.

1.3.1.3 Endotheliale Funktion

Das Endothel ist die innerste Schicht jedes Blutgefäßes. Über einen längeren Zeitraum wurde die Meinung vertreten, dass das Endothel nur eine Trennschicht zwischen Blut und

Media-Muskelschicht ist. Mit der Entdeckung der vasoaktiven Mediatoren, hat man erkannt, dass das Endothel eine wichtige Rolle bei der komplexen Regulierung des Gefäßtonus spielt. (9) Diese Substanzen kann man in zwei Gruppen einteilen:

- EDRF (endothelium-derived relaxing factors) und
- EDCF (endothelium derived constricting factors) (9)

Zu den EDRF zählen: Stickstoffmonoxyd - NO, Prostacyclin (PGI₂) und Endothel derived hyperpolarizing factor (EDHF). (9) Der zugrundeliegende Mechanismus für die daraus folgende Relaxation ist unterschiedlich. Es werden second messenger (cAMP, cGMP) aktiviert, bzw. verschiedene Ionenkanäle eröffnet (K⁺ Kanäle). Als Folge kommt es zu einer Erniedrigung der intrazellulären Ca⁺⁺ - Konzentration, was schlussendlich zur Relaxation der Glattmuskelzellen führt (9) Siehe Abbildung 1-3

Zu den EDCFs zählen TXA₂ und Endothelin. Die führen zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺ Konzentration und damit zu einer Kontraktion der Glattmuskelzelle.

Das Gleichgewicht zwischen EDRF und EDCF spielt eine sehr wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des Gefäßtonus. Die EDCFs und Vasokonstriktoren stimulieren die Produktion von EDCFs (9) In der Abbildung 1-4 ist der obenbeschriebene Mechanismus schematisch dargestellt.

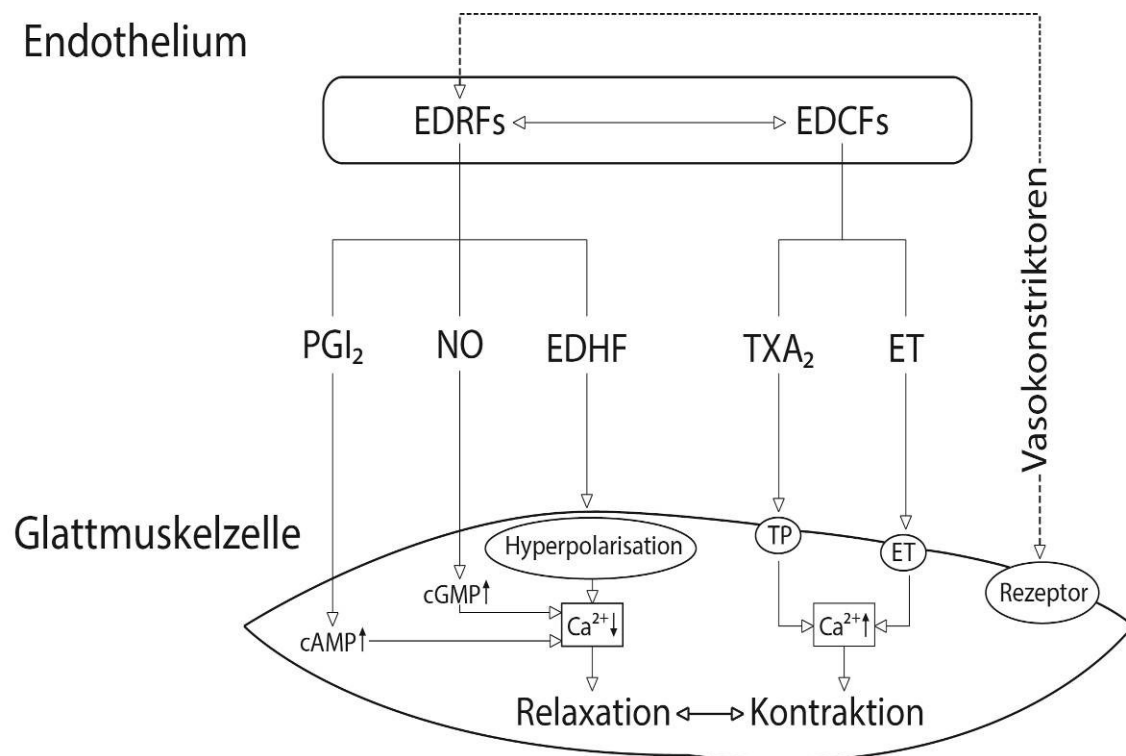


Abbildung 1-3 Interaktion zwischen Endothel und Glattmuskelzelle

(EDRF-Endothelium derived relaxing factor, EDCF Endothelium derived contracting factor, NO Stickstoffmonoxyd, PGI₂ Prostacyclin, EDHF Endothelium derived hyperpolarizing factor, ET Endothelin, TXA₂ Thromboxan, TP Thromboxan prostanoid Rezeptor), Theoretische Grundlagen in (9)

Arterien, die als Bypässe verwendet werden, sind in der Lage sowohl EDRFs als auch EDCFs zu produzieren. Dementsprechend sollte man darauf achten, dass sich dieses Gleichgewicht nicht in die Richtung von EDCFs verschiebt, da es zur Entwicklung von Vasospasmus kommen kann. Die wichtigsten Substanzen, die für Vasospasmen verantwortlich sind, sind (9):

- Prostanoid TXA₂ und Prostaglandin F_{2α}
- Endothelin
- Alpha Agonisten
- aus Thrombozyten stammende Kontraktionsfaktoren wie 5HT und TXA₂
- Histamin
- Azetylcholin
- RAAS System
- K⁺ Ion

Viele dieser Substanzen führen durch den rezeptorgekoppelten Mechanismus zur Kontraktion. Es wurde festgestellt, dass es bei einer Gefäßkontraktion zu einer Aktivierung der Produktion und Ausschüttung von EDRFs kommt.(9) Somit existiert ein reiner Vasokonstriktor nicht, da immer das Bestreben besteht einen Gefäßtonus aufrechtzuerhalten, bzw. das Gleichgewicht zwischen EDRFs und EDCFs wiederherzustellen (16). Siehe Abbildung 1-4

Die Vasokonstriktoren haben aber einen unterschiedlichen Effekt auf die EDRFs Produktion. Manche Faktoren sind vasokonstriktorisch prädominant (Typ 1), währenddessen Typ 2 Vasokonstriktoren einen balancierten Effekt aufweisen, da sie eine starke Produktion von EDRFs bewirken. Sollte es aber im Rahmen der Operation zur Endothelschädigung kommen, entfällt diese protektive vasodilatatorische Wirkung und das Entstehen von Vasospasmus wird begünstigt. Das denudierte Endothel aktiviert die Gerinnungskaskade und es kommt zu einer Thrombusbildung. Dies führt entweder zu einer Okklusion, oder bildet die Basis für die Entstehung von arteriosklerotischen Plaques. (9)

Daraus folgend ist eine Aufrechterhaltung der endothelialen Funktion essentiell, primär für die Prävention von Spasmen und dementsprechend für eine bessere Durchgängigkeitsrate der Bypässe.

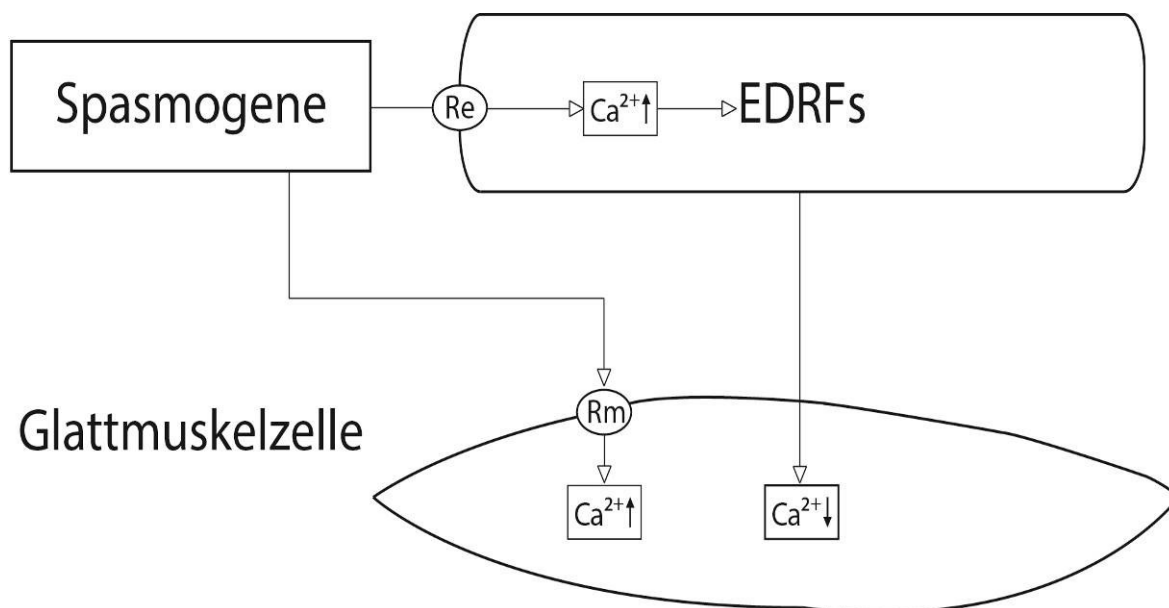


Abbildung 1-4 Balance zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion

Spasmogene bewirken über entsprechende Rezeptoren (Rm, Re) auf der Glattmuskelzelle bzw. Endothelzelle eine Erhöhung der Ca^{2+} Konzentration. In der Glattmuskelzelle führt diese Erhöhung zur Vasokonstriktion und in der Endothelzelle kommt es dabei zur Ausschüttung von EDRFs. Somit existiert kein reiner Vasokonstriktor, da ein Kontraktionsstimulus die Produktion von vasodilatatorischen Mediatoren bewirkt. Die Voraussetzung ist eine funktionierende Endothelzelle d.h. intaktes Endothel. Theoretische Grundlagen in(9)

1.3.1.4 Klinische Einteilung

Die klinische Einteilung der arteriellen Grafts nach Guo Wei (9, 17) beruht auf embryologischen, anatomischen sowie vasoreaktiven Unterschieden. Sie unterscheidet drei Typen

- Typ 1 – somatic arteries - Somatische Arterien, die die Körperwand versorgen
- Typ 2 – splanchnic arteries - Splanchnikus Arterien, die die Viscera versorgen
- Typ 3 – limb arteries - Gliedmassarterien, die die Extremitäten versorgen

Die Typ 1 Arterien versorgen die Körperwand. Als Vertreter dieser Gruppe kann man IMA und IEA nennen. Die Typ 2 Arterien versorgen die inneren Organe und ein typischer Vertreter ist GEA. Die A. Radialis zählt zu den Typ 3 Arterien (9, 17).

Typ 2 und Typ 3 Arterien reagieren stärker auf vasokonstriktive Substanzen als Typ 1 Arterien. Da die Blutzufuhr zu den parenchymatösen Organen extremen Schwankungen unterworfen ist (hoch zu den Mahlzeiten, niedrig bei Bewegung oder Stress), sind die Typ 2 Arterien in der Lage sich extrem zu kontrahieren bzw. erweitern. Die Typ 1 Arterien sind weniger empfindlich gegen vasoaktiven Substanzen (9). Die Typ 1 Arterien verfügen über

die beste endotheliale Funktion, da sie im Vergleich zu anderen Typen mehr NO produzieren sowie eine ausgeprägtere EDFRs mediierte Vasodilatation und Hyperpolarisierung aufweisen (18).

Die Typ 3 Arterien nehmen eine Mittelstellung bezüglich Vasoreaktivität ein (9).

1.3.2 Arteria thoracica interna grafting

1.3.2.1 Arteria thoracica interna

1.3.2.1.1 Anatomie

Arteria thoracica interna ist ein Ast der A. subclavia (1).

1.3.2.1.1.1 Verlauf

A. thoracica interna entspringt in der Höhe von Cupula pleurae gegenüber vom Abgang der A. vertebralis, am Unterrand der A. subclavia unmittelbar vor ihrem Durchtritt durch die hintere Scalenuslücke. Sie wird von V.subclavia gekreuzt und zieht dann parallel mit N.phrenicus nach unten ab. (19) Nachdem sie die vordere Thoraxwand erreicht hat, legt sie sich an die Rippenknorpel an und befindet sich zwischen Rippenknorpel und pleura costalis, 1-2cm lateral vom Sternum. Ab dem 3. Intercostalraum (ICR) liegt sie zwischen M. transversus thoracis und Rippenknorpel bzw. Mm intercostales interni. Im. 6. ICR teilt sie sich in ihre Endäste A. musculaphrenica und A. epigastrica superior. (1)

1.3.2.1.1.2 Astfolge

Eingeweideäste: (1)

- Rr.mediastrales – ziehen zum vorderen Mediastinum
- Rr.thymici – ziehen zum Thymus bzw. Corpus adiposum retrosternale
- Rr.bronchiales – ziehen zum unteren Teil der Trachea und zur Bronchien

Brustwandäste: (1)

- A. pericardiacophrenica – begleitet N. phrenicus und versorgt das Pericard, das Zwerchfell sowie Pleura mediastinalis
- Rr. cutanei – zur Haut der vorderen Brustwand
- Rr. musculares – zum M. pectoralis major
- Rr. sternales - zur hinteren Fläche vom Sternum
- Rr. mammarii – zur Brustdrüse

- Rr. intercostales anteriores – versorgen die 1.-6. ICR, und anastomosieren mit AA. intercostales aus Aorta thoracica bzw. Truncus costocervicalis. Vom 6. ICR abwärts werden die Rr. intercostales anteriores aus A. musculophrenica abgegeben.

Endäste: (1)

- A. musculophrenica – lateraler Endast, versorgt das Zwerchfell und 7.-10. ICR.
- A. epigastrica superior – medialer Endast, geht durch das Trigonum sternocostale und gelangt an die Rückfläche des M. rectus abdominis. Sie anastomosiert mit der A. epigastrica inferior, die aus A. iliaca externa stammt.

1.3.2.1.1.3 Versorgungsgebiet

Sie hat kein Autonomgebiet. Wie aus der Astfolge ersichtlich ist, versorgt sie die vordere Brustwand, das Sternum, das Mediastinum und die Mediastinumeingeweide sowie das Perikard und Zwerchfell. (1)

1.3.2.1.1.4 Variationen

In 10% der Fälle entspringt sie aus dem Truncus thyrocervicalis. (1)

1.3.2.1.2 Histologie

Knapp nach dem Ursprung aus der A. subclavia wird die Tunica media vorwiegend elastisch. Distal ändert sich die Präsenz der elastischen Lamellen in der Gefäßwandung und dementsprechend auch die histologischen Eigenschaften. In der ersten 20% der Länge wird die A. thoracica interna elastomuskulär. Die elastischen Lamellen erreichen die höchste Zahl zwischen 30 und 70% der Länge, und danach erniedrigt sich die Anzahl der Lamellen. In der Nähe der Aufteilung zu A. epigastrica superior und A. musculophrenica wird die Media vorwiegend muskulär. Der Querschnitt erreicht den höchsten Wert im mittleren, elastischen Abschnitt, und nimmt distal wieder ab. Die Abwesenheit der elastischen Lamellen korreliert direkt proportional zum Grad der Intimahyperplasie, In der reinen muskulären Media ist sie am deutlichsten ausgeprägt. (9, 20)

1.3.2.1.3 Vasoreaktivität

Die IMA verfügt über die beste endotheliale Funktion, da sie die größte Menge an NO synthetisiert. (18) Ihre Glattmuskelzellen verfügen über α_1 , α_2 und β Adrenorezeptoren. Die α_1 Funktion ist am deutlichsten ausgeprägt, die α_2 und β Funktion ist schwach ausgeprägt. (21)

1.3.2.2 Chirurgisches Entnahmeprozedere

Der operative Zugang zur Gewinnung des Grafts ist die mediane Sternotomie. Nachdem das Sternum in der Mitte entlang der Linie von Processus xyphoideus bis zur Incisura jugularis sterni durchgetrennt wurde, verschafft man sich einen Überblick des Mediastinums. Um zu Arteria thoracica interna zu gelangen, muss man mit Hilfe eines Retraktors die entsprechende Seite darstellen. Die Fascia endothoracica wird dann durchgetrennt und man gelangt zur Pleura und zum extrapleuralem Fettgewebe. Die Pleura wird medial von der A. thoracica interna inzidiert. Diese Inzision reicht vom ersten bis zum 6. ICR. Als Orientierungspunkt dient der M.transversus thoracis. (9)

Grundsätzlich existieren zwei Entnahmetechniken

- Pedicle-technique (Pedikeltechnik) - Entnahme des Grafts mit Begleitvenen und Pleura
- Sceletonised-technique (Skeletierte Technik) – das Graft wird von Begleitgefäßen befreit.

Die A. thoracica interna sollte mobilisiert werden, vor allem im kranialen Bereich. Das vollmobilisierte Pedikel liegt in der Nähe des N. phrenicus und vor dem Lungenhilum. Die Seitenäste werden doppelt ligiert und brustwandnahe kauterisiert, damit eine Verletzung vermieden wird. Die Präparation wird bis zur Aufteilung in die Endäste fortgesetzt. (9)

1.3.2.3 Graftingsstrategien

Laut 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery sollte LIMA als Bypass für LAD verwendet werden (Behandlungsklasse I, der Nutzen ist wesentlich grösser als das Risiko). (7, 22) RIMA kann als zweites Graft verwendet werden um LCX oder RM zu überbrücken. (22) Der größte Nutzen besteht, wenn eine signifikante Stenose im rechten Koronarsystem besteht (>90%). (7, 22)

1.3.2.4 Patency rate

Die Durchgängigkeitsrate beträgt mehr als 90% über 10 Jahre (7, 22), größer als im Vergleich zu anderen Grafts. Der Grund dafür ist die kontinuierliche Membrana elastica interna über die ganze Länge, eine große Sekretionsrate an EDRFs sowie eine niedrige Rate an Atherosklerose. (7, 11, 14, 14, 18)

1.3.2.5 Kontraindikationen

Die Kontraindikationen zur Verwendung von IMA sind: (7)

- Niedriger Flow

- Stenose der A. subclavia
- Notfall OP
- Hoher Befall mit Atherosklerose
- St.p. Radiatio

Die relative Kontraindikationen, vor allem für bilaterale Verwendung von IMA sind (7):

- Adipositas
- Diabetes mellitus

Die Gründe dafür sind Wundheilungsstörungen und damit verbundene Wundinfektionen.
(7)

1.3.3 Arteria radialis Grafting

1.3.3.1 Arteria radialis

1.3.3.1.1 Anatomie

Arteria Radialis (Speichenarterie) ist ein Ast der A. brachialis. Im Bereich der Regio cubiti gibt die A. brachialis die A. radialis ab und anschließend teilt sie sich in ihre beiden Endäste, A. ulnaris und A. interossea communis. Die A. radialis setzt die Richtung der A. brachialis fort und folgt dem Os radialis. Im Bereich der Handwurzel geht sie durch Tabatière zum Dorsum manus und durchbricht auf Höhe der Basen die Metakarpalknochen I und II weiterführend in die Vola manus, wo sie sich mit ihrem tiefen Ast an der Bildung des tiefen Hohlhandbogens, Arcus palmaris profundus, zusammen mit A. ulnaris beteiligt.
(1)

1.3.3.1.1.1 Verlauf

Im Regio cubiti anterior gibt die vom oben aus Sulcus bicipitalis medialis kommende und den Lacertus fibrosus unterkreuzende A. brachialis die A. radialis ab. Die A. radialis verlässt die A. brachialis vor dem Articulatio cubiti, setzt die Richtung der A. brachialis fort und liegt in der Regio cubiti oberflächlich. Dann verläuft sie schräg radialwärts, überkreuzt die tieferliegende Sehne des M. biceps brachii und gelangt dann in Sulcus antebrachii radialis, der zwischen M. flexor carpi radialis und M. brachioradialis liegt. Die Arterien und ihre Verzweigungen werden von zwei Vv. comitantes begleitet und sind in eine gemeinsame Bindegewebshülle (Gefäßscheide) gebettet. Seitenäste der A. radialis im Bereich der Regio cubiti ziehen zum Rete articulare cubiti, wo zahlreiche Anastomosen mit benachbarten Arterien vorhanden sind. Der Ramus superficialis des N. radialis gelangt

durch den Sulcus bicipitalis lateralis in die Regio cubiti, dort lagert er sich dicht dem M. brachioradialis an, folgt ihm in den Sulcus antebrachii radialis und legt sich dabei der A. radialis lateral an. (1, 19) Bei der Explantation der A. radialis ist die Kenntnis der anatomischen Verhältnisse unabdingbar.

Am Unterarm sind drei Muskellogen vorhanden. Daneben gibt es auch Bindegewebsräume für Gefäße und Nerven, die als Unterarmstraßen bekannt sind. An der Vorderseite des Unterarms befindet sich die radiale Unterarmstraße im Sulcus antebrachii radialis, weiters gibt es noch die ulnare Unterarmstraße, die Medianusstraße und die vordere Zwischenknochenstraße. Die Bindegewebsräume der Zwischenknochenstraße und der radiale Unterarmstraße setzen sich im Vergleich zu den anderen Straßen nicht in die Handregion fort (19).



Abbildung 1-5 radiale Unterarmstrasse mit Inhalt

A. radialis in der radialen Unterarmstrasse. Die Vv. radiales sind knapp neben Arterie zu sehen. Der Verlauf von R. superficialis N. radialis ist immer radial der A. radialis und als Leitmuskel dient M. brachioradialis. Im distalen Drittel fängt er an sich nach dorsal zu wenden.

Präparatherstellung und Aufnahme von: Priv. Doz. Dr. G. Feigl-Institut für makroskopische und klinische Anatomie Graz. Mit freundlicher Genehmigung von Priv. Doz. Dr. G. Feigl

1.3.3.1.1.2 Astfolge der A. radialis

- Rr. musculares, für Unterarmmuskulatur
- Nutricia radii, zieht durch Foramen nutricium radii und dient der Versorgung des Knochens
- Recurrens radialis, geht neben dem N. radialis zurück zum Oberarm, anastomosiert mit der A. collateralis radialis (aus A. brachialis) und bildet das Rete articulare cubiti
- R. carpalis palmaris, kleiner Ast, zieht zum Rete carpale palmare
- R. palmaris superficialis, dünner Ast, zieht entweder durch oder über den M. abductor pollicis brevis zum Arcus palmaris superficialis (Oberflächlicher Hohlhandbogen, Endast der A. ulnaris)
- R. carpalis dorsalis, zieht zum Rete carpale dorsale (Handrückennetz) wohin auch A. ulnaris mit dem gleichnamigen Ast und Endästen der A. interossea anterior und A. interossea posterior (aus A. interossea communis) gelangen. Aus dem Rete carpale dorsale entspringen AA. metacarpales dorsales II-IV die sich wiederum in je zwei AA. digitales dorsales für die Finger II-V teilen.
- metacarpalis dorsalis I, direkter Ast aus A. radialis
- Princeps pollicis, entspringt nach dem Durchtritt der A. radialis durch den M. interosseus dorsalis I und anschliessend teilt sie sich in 2 AA. digitales palmares propriae für den Daumen. Sie gibt auch die A. radialis indicis für die radiale Seite des Fingers II ab.
- Arcus palmaris profundus, liegt auf den Basen der Mittelhandknochen und wird weiter proximal Arcus palmaris superficialis genannt. An der Bildung beteiligt sich auch die A. ulnaris mit R. palmaris profundus, wobei der Hauptstrom der A. radialis entstammt. Aus ihm gehen folgende Äste hervor:
- AA. metacarpales palmares, die Mm. interossei versorgen und mit ihren Endästen in die AA. digitales palmares communes (Arcus palmaris superf. aus A. ulnaris) münden
- Rr. perforantes anastomosieren mit AA. metacarpales dorsales (1)

1.3.3.1.1.3 Versorgungsgebiete der A. radialis

Durch die Ausbildung der Kollateralgefäße zwischen allen drei Arterien im Unterarm, ist kein Autonomgebiet der A. radialis definiert. Im Bereich der Palma manus ist eine doppelte Anastomose mit der A. Ulnaris im Sinne von Arcus palmaris superficialis et

profundus vorhanden. (1) Lediglich in 3% der Fälle, gibt es keine Verbindung zwischen A. Radialis und A. Ulnaris im Bereich der Palma manus. In diesem Fall werden zwei Finger radial von der A. radialis versorgt. (3)

1.3.3.1.1.4 Variationen

Beim hohen Ursprung der A. radialis kann das Gefäß oberhalb der Fascia antebrachii verlaufen. (19)

1.3.3.1.2 Histologie

Die Tunica media der A. radialis ist muskulär. Die Vasa vasorum sind an die Tunica adventitia angelagert. (9, 11) Die Membrana elastica interna besteht aus einer kontinuierlichen Schicht mit vielen Fenestrierungen. (23)

1.3.3.1.3 Vasoreaktivität

Da sie zum Typ 3 gehört, hat sie eine Tendenz Vasospasmen zu entwickeln. Darüber wird mehr im Kapitel Patency Rate berichtet. Sie verfügt über niedrigere endotheliale Funktion als IMA und produziert weniger NO als IMA. (18) In der muskulären Media befinden sich α_1 , α_2 sowie β Adrenorezeptoren. (24) Die A. radialis ist Alpha-Rezeptor dominant mit einer geringeren Beta-Rezeptor Funktion. (24)

1.3.3.2 Chirurgisches Entnahmeprozedere

1.3.3.2.1 Preoperative Evaluierung

Üblicherweise wird für die Entnahme die A. radialis von der nicht-dominanten Arm verwendet. (23) Sie ist keine Endarterie, weil sie mit anderen Arterien des Unterarmes in Verbindung steht (A. ulnaris, A. interossea communis). (19) Das Vorhandensein der Anastomosen bedeutet nicht, dass die Entnahme ohne Gefahr einer Ischämie erfolgen kann. Aus diesem Grund ist eine preoperative Evaluierung notwendig um festzustellen, ob eine ausreichende Kolateralisierung gegeben ist, bzw. ob die restlichen Arterien die Funktion der A. radialis kompensieren können. (9, 23)

1.3.3.2.1.1 Allen's Test

Der im Jahr 1929 von Edgar V. Allen beschriebene Test zur Evaluierung des Ausmaßes der ulnären Kolateralisierung dient in vielen Zentren zum Ein- bzw. Ausschluss der A. radialis als Graft. Der/die PatientIn wird aufgefordert die Faust zu schließen und die Hand auf Herzhöhe zu halten. Die Haltung darf nicht überstreckt sein. Der/die UntersucherIn

palpiert die Pulse der A. radialis und A. ulnaris und drückt danach die beiden Arterien mit den Daumen ab, bis die Finger blass werden. Nach einer Minute wird der Blutfluss auf der ulnaren Seite wieder zugelassen und die Zeit notiert bis alle Finger ein normales Kolorit haben. Die A. radialis bleibt komprimiert. Wenn die Zeit mehr als 5s beträgt, wird der Test als positiv gewertet und die A. radialis kann nicht verwendet werden. Beim modifizierten Allen Test wird noch ein Pulsoxymeter am Daumen angebracht. Er fällt positiv aus wenn mehr als 5 Sekunden vergehen, bis die Sauerstoffsättigung Normalwerte erreicht. (23)

Der Allen Test wird trotz einer hohen Rate an falsch positiven Ergebnissen als Goldstandard Test in vielen Zentren verwendet. Falsch positive Ergebnisse haben als Folge, dass viele Grafts nicht verwendet werden, obwohl eigentlich kein Ischämiegefahr besteht. (23) Aus diesem Grund kann man eine Reihe der Zusatzuntersuchungen verordnen die Sensitivität zu erhöhen (FKDS, digitale Pletysmographie). (9)

1.3.3.2.2 Entnahmetechnik der A. radialis

Die korrekte Lagerung am Operationstisch ist essentiell. Der Arm wird in die Supinationsstellung gebracht. Dadurch kommt die A. radialis in eine Linie zwischen Mitte der Fossa cubitalis und dem distalen Bereich des Sulcus antebrachii radialis zu liegen. Zwischen proximalem und distalem Drittel befindet sie sich zwischen M. brachioradialis und M. flexor carpi radialis, im distalen Bereich zwischen den Sehnen der obengenannten Muskeln. Um den Hautschnitt nicht zu weit radial zu setzen, muss man zuerst den ulnaren Rand des M. brachioradialis palpieren. Nach dem Hautschnitt werden die Venen zur Seite gelegt und die Fascia antebrachii wird am ulnaren Rand des M. brachioradialis gespalten. Muskelgewebe wird dann leicht zur Seite gezogen und dadurch wird ein Einblick auf die Arterie geschaffen.

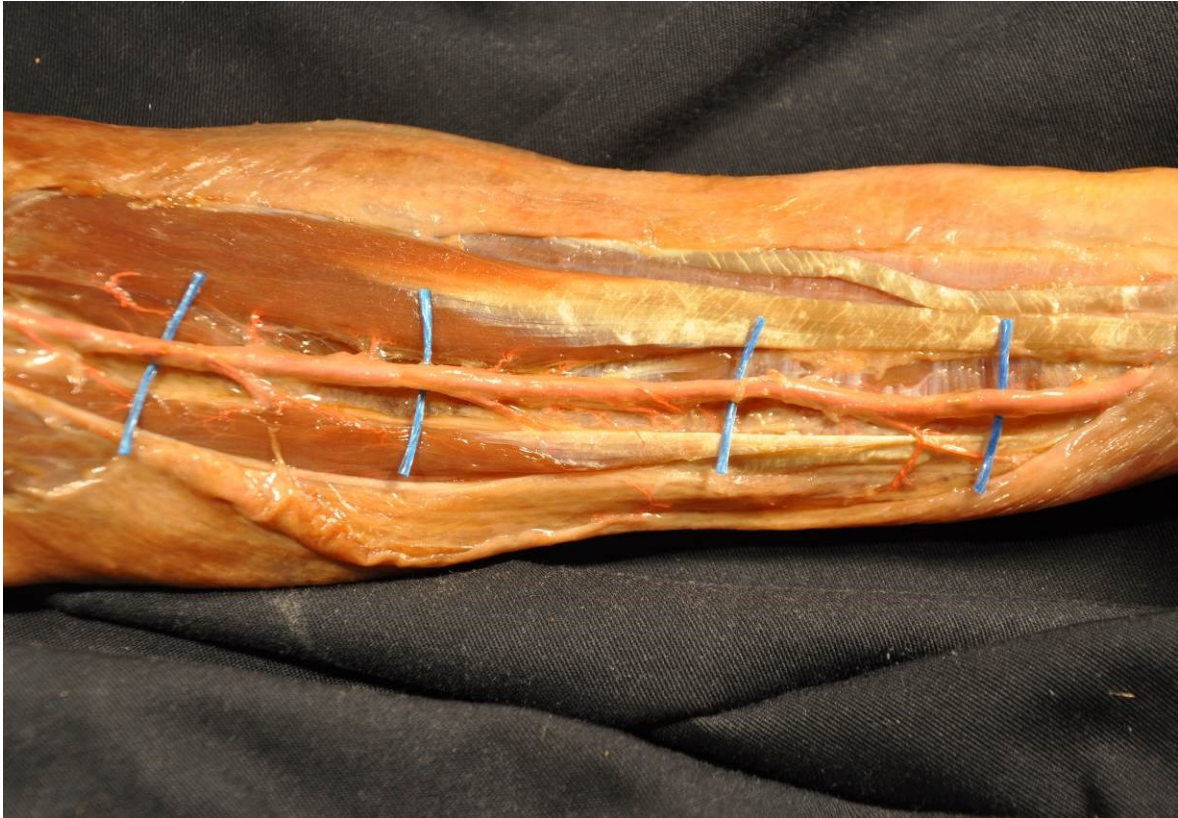


Abbildung 1-6 A. radialis in situ nach Entfernung der Fascia antebrachii

A. radialis pedikel. R.superficialis N.radialis ist nicht zu sehen.

Präparatherstellung und Aufnahme von: Priv.Doz.Dr. G. Feigl-Institut für makroskopische und klinische Anatomie Graz. Mit freundlicher Genehmigung von Priv.Doz.Dr. G. Feigl

Der R. superficialis N. radialis ragt nicht in das Blickfeld, da dieser weiter radial liegt. Im distalen Bereich, wo die Arterie subfascial liegt und wo man den Puls tasten kann, wird zuerst die Sehne des M. flexor carpi radialis getastet und der Schnitt wird radial von der Sehne gesetzt. Der R. superficialis des N. radialis ist auch in diesem Bereich nicht sichtbar, da er sich nach dorsal gewendet hat. (19) Siehe Abbildung 1-5 radiale Unterarmstrasse mit Inhalt und Abbildung 1-6 A. radialis in situ nach Entfernung der Fascia antebrachii

Was die chirurgisch-technischen Aspekte betrifft, kann man RA offen oder endoskopisch, als Pedikel oder skelettiert (siehe Abbildung 1-7) entnehmen. Die Präparation kann mittels ultrasonischem Skalpel erfolgen. Die Pedikeltechnik ist im Vergleich zur Skelettier-Technik weniger zeitaufwändig, technisch weniger anspruchsvoll und geht mit einem niedrigeren Risiko einher postoperative Vasospasmen zu entwickeln, aber dafür zeigen sich eher niedrigere Durchgängigkeitsraten. Unabhängig davon, welche Technik verwendet wird, muss die Präparation mit so wenig Manipulationen am Graft als nur möglich durchgeführt werden. Die Endotheliale Schädigung die als Folge der Manipulationen oder

Kauterisierung entsteht, kann zum Vasospasmus führen, was das Graft unbrauchbar machen kann. (23)

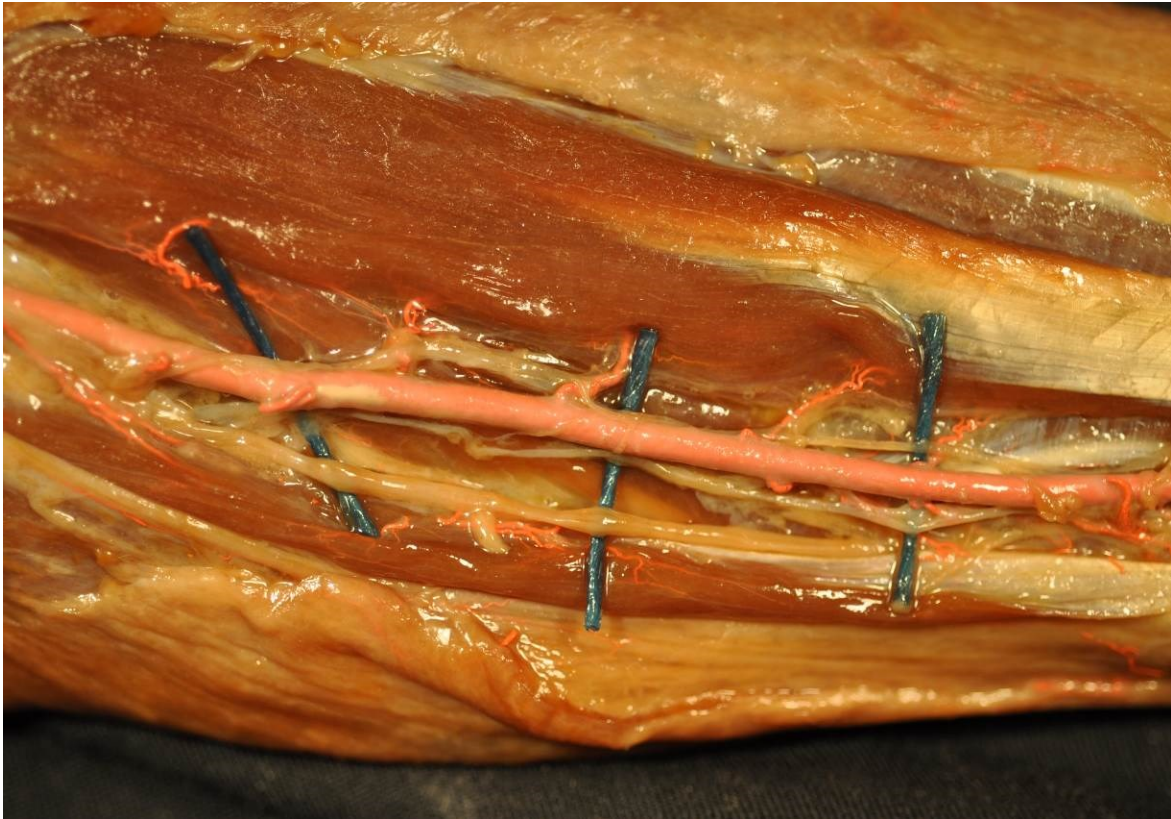


Abbildung 1-7 A. radialis skeletiert

A. radialis ist im vorsichtig von ihren Begleitvenen befreit. Radial davon (auf dem Bild unten) ist R.superficialis n.radialis zu sehen.

Präparatherstellung und Aufnahme von: Priv.Doz.Dr. G. Feigl-Institut für makroskopische und klinische Anatomie Graz. Mit freundlicher Genehmigung von Priv.Doz.Dr. G. Feigl

1.3.3.3 Grafting-Strategien

Laut 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery sollte RA als Graft verwendet werden, um eine Stenose im linken System, die mehr als 70% beträgt, oder eine kritische (>90%) im rechten System zu überbrücken (7).

1.3.3.4 Patency Rate

Die erste Verwendung von RA als Graft für Bypass erfolgte im Jahr 1971 und wurde vom Carpentier durchgeführt. (9) Die Ergebnisse waren enttäuschend und danach wurde es empfohlen dieses Gefäß, aufgrund einer hohen Stenosierungsrate (35%), zu verlassen. (9) Nachdem sich einige PatientInnen im Langzeit Folow-up mit einer guten

Durchgängigkeitsrate präsentiert haben, wurde eine Hypothese gestellt, dass durch die modifizierte chirurgische Technik (Pedikeltechnik, atraumatische Gewinnung) und durch die Verwendung von Vasodilatoren eine hohe Durchgängigkeitsrate erreicht werden könnte. Dies hat zu einer „Wiederbelebung“ der RA als Graft geführt. (9, 25) Das Verständnis der grundlegenden Mechanismen der Spasmusentwicklung hat dabei eine entscheidende Rolle gespielt. Die Endothelschädigung aktiviert die Gerinnungskaskade und führt zum Verlust des protektiven Effektes von EDRFs (NO und PGI₂) was die Entwicklung einer Stenose begünstigt. (9) Um einer Stenose entgegenzuwirken muss man entsprechende Pharmaka verwenden. Über die Substanzklassen und deren Verwendung wird im nächsten Kapitel gesprochen.

Die Durchgängigkeitsrate variiert, ist aber mit IMA vergleichbar (23). Nach einem Jahr beträgt die Durchgängigkeitsrate bei RA 94%, nach 5 Jahren 90% und nach 10 Jahren 78% (9).

1.3.3.5 Kontraindikationen zur Entnahme

Absolute Kontraindikationen sind:

- Hochgradiger Befall von Atherosklerose (9, 23)
- Mediakalzinose (9)
- Diabetes mellitus (9)
- Vaskulitiden (23)
- Raynaud's Disease (23)
- Niereninsuffizienz (Aufgrund der möglichen Verwendung als Dialysehunt) (9)
- Positiver Allen's Test (9)
- St.p. Dissektion nach Kanülierung (23)

Relative Kontraindikation sind St.p. Kanülierung und St.p. Katheterisierung. (9)

1.4 Vasodilatoren in der Herzchirurgie

Die Arterien, die als Grafts für die CABG verwendet werden, haben die Tendenz Vasospasmen zu entwickeln. Der grundlegende Pathomechanismus wurde bei der endothelialen Funktion besprochen. Das Gefäßendothel übt über verschiedene Mediatoren Einfluss auf die Glattmuskelzellen der Gefäßwand aus. Die daraus resultierende Kontraktion ist nicht nur von den Mediatoren abhängig sondern auch vom histologischen Aufbau der Gefäßwand, von der Sensitivität der Muskelzellen gegenüber solchen Mediatoren sowie von der Rezeptorausstattung. (9) Die histologische Typen der CABG Grafts wurde bereits oben genannt. (17)

Um Spasmen vorzubeugen, ist die Aufbewahrung der endothelialen Funktion von außerordentlicher Bedeutung. Deswegen ist eine vorsichtige chirurgische Präparation notwendig. Das Vorbeugen von Spasmen kann auch durch Medikament unterstützt werden. Diese können prä-, peri- oder postoperativ verwendet werden. Manche werden topisch und manche systemisch verwendet. Es folgt die Darstellung der verschiedenen Pharmaka bzw. Substanzklassen, die im Rahmen von CABG – Operationen Verwendung finden.

1.4.1 Nitrovasodilatoren

Organische Nitrate, wie Nitroglyzerin oder Na^+ -Nitroprussid werden bei CABG PatientInnen oft verwendet. Ihr Wirkmechanismus beruht auf Freisetzung von NO (Stickoxid), was zur Aktivierung der Guanylatzyklase und nachfolgender Erhöhung von cGMP in der Muskelzelle führt. Dies erniedrigt die intrazelluläre Ca^{++} Konzentration und relaxiert das Gefäß. Die Nitrate wirken besser durch Hemmung der rezeptorgesteuerten Kanäle im Vergleich zu depolarisierende Hemmer. Sie sind potente Dilatoren der IMA, RA und GEA. Im Allgemeinen sind sie sehr gut wirksam gegen Spasmen unabhängig von dem auslösenden Faktor bzw. Mechanismus. Ein Nachteil ist die Unwirksamkeit als Vorbeuger gegen Spasmen aufgrund der Toleranzentwicklung des Gefäßes gegen NO (9).

1.4.2 Ca^{++} Antagonisten

Ca^{++} -Antagonisten sind weit verbreitete Medikamente. Sie umfassen drei Subtypen: Dihydropyridine, Phenylalkylamine und Benzothiazepine. Sie interagieren mit L-Typ Ca^{++} -Kanälen, die zur Gruppe der spannungsabhängigen Ca^{++} -Kanäle gehören. Dadurch wird ein Ca^{2+} Einstrom verhindert und infolgedessen wird die Kontraktion geschwächt. (26) Sie haben aber keine Wirkung auf den rezeptormediierten Ca^{++} Einstrom und können deshalb keine Wirkung bei Vasospasmen erzielen, die auf diese Weise entstanden sind. (9)

1.4.3 PDE Inhibitoren

Durch die Hemmung der PDE wird die Konzentration von cAMP und cGMP in der Glattmuskelzelle gesteigert. Der resultierende Effekt ist die Reduzierung der intrazellulärer Ca^{++} Konzentration. Papaverin und Milrinone sind typische Vertreter. (27)

1.4.3.1 Milrinone

Milrinone ist der Vertreter der PDE III Inhibitoren. Sie bewirken eine Erhöhung der kardialen Kontraktilität, eine Reduktion vom systemischen sowie pulmonalen Widerstand und eine Inhibition von Thrombozytenaggregation. (9)

1.4.3.2 Papaverin

Papaverin ist ein unspezifischer Vasodilatator (27). Sein Wirkmechanismus ist vielfältig. Als Vertreter der PDE Inhibitoren erhöht er den cGMP Spiegel. Dazu kommen noch die Senkung von Ca^{2+} Einstrom sowie Hemmung der Freisetzung von Ca^{2+} aus dem intrazellulären Speicher. (9) Es entfaltet seine vasodilatorische Wirkung in hoher Konzentration unabhängig von der Ursache der Kontraktion. Eine systemische Benutzung ist wegen seiner Azidität nicht empfohlen, da es zu einer Störung in der endothelialen Funktion kommen würde. (9) Der Wirkungseintritt ist im Vergleich zu anderen Vasodilatoren eher verzögert. Wenn die Wirkdosis erreicht wird, bleibt die Wirkung erhalten. Er wird immer noch topisch verwendet. (9)

1.4.4 K^+ - Kanalöffner

Die ATP sensitiven K^+ - Kanäle sind in vielen Zellen des menschlichen Körpers vorhanden. Durch die Öffnung von K^+ - Kanälen kommt es zu einer Hyperpolarisation oder einer Repolarisation der Zelle. Dadurch werden Ca^{2+} - Kanäle geschlossen, was zu einem verminderten Angebot an freiem Ca^{++} im Zytosol führt. Dazu kommt noch, dass die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern durch die Hemmung der IP3 Formation gedrosselt wird. (9) Die Summation dieser Effekte bringt die Glattmuskelzelle von Gefäßen zur Relaxation.

1.4.5 Alpha-Antagonisten, Beta-Agonisten, Dopamin-Agonisten

Adrenorezeptoren in der Gefäßwand kann man in zwei Subtypen, Alpha und Beta Rezeptoren, unterteilen. Von Alpha-Rezeptoren gibt es 2 Subtypen: Alpha 1 und Alpha 2 Rezeptoren. Von Beta Rezeptoren gibt es drei Subtypen Beta 1, Beta 2 und Beta 3. Rezeptoren. Sie sind alle G-Protein gekoppelt. Die Katecholamine entfalten ihre Wirkung

durch Bindung an die Adrenorezeptoren, dabei zeigen sie aber eine unterschiedliche Affinität zu den Rezeptoren. Siehe Tabelle 1-1 Die Rezeptorverteilung im Körper ist ebenfalls unterschiedlich. Dadurch entstehen verschiedene pharmakologische Angriffspunkten. (8)

Tabelle 1-1 Katecholamine und entsprechende Rezeptoren

	α	β 1	β 2	DR*
Noradrenalin	+++	+	0	0
Adrenalin niedrig	+	+++	++	0
Adrenalin hoch	+++	+++	+	0
Dopamin – niedrig	+	++	0	++
Dopamin – hoch	++	++	0	++
Dobutamin	0(+)	+++	+	0
Dopexamin	0	(+)	+++	++

*DR-Dopaminrezeptor; 0- keine Wirkung; +++ stärkste Bindung; aus (8)

Aus diesem Grund ist die Kenntnis der Rezeptorausstattung eines Blutgefäßes und der Rezeptoraffinität des Katecholamins für die vasokonstriktorische bzw. vasodilatatorische Wirkung von außerordentlicher Bedeutung. Siehe Tabelle 1-2

Tabelle 1-2 Stimulationseffekte im Kreislaufsystem

	Effekt
Alpha 1	Vasokonstriktion
Alpha 2	Vasokonstriktion
Beta 1	Keine Wirkung auf die Gefäße, positive Inotropie Steigerung von HF, SV und HZV
Beta 2	Vasodilatation, positive Inotropie

HF-Herzfrequenz; SV- Schlagvolumen; HZV Herzzeitvolumen; Aus (27)

Dopaminrezeptoren sind ebenfalls in der Glattmuskelzelle der Gefäßwand, vor allem in Nieren und Darmgefäßen, lokalisiert. Dopamin, als Vorstufe der Noradrenalin und Adrenalin, entfaltet seine Wirkung auch über die Aktivierung der Alpha- und Beta-Rezeptoren. (8)

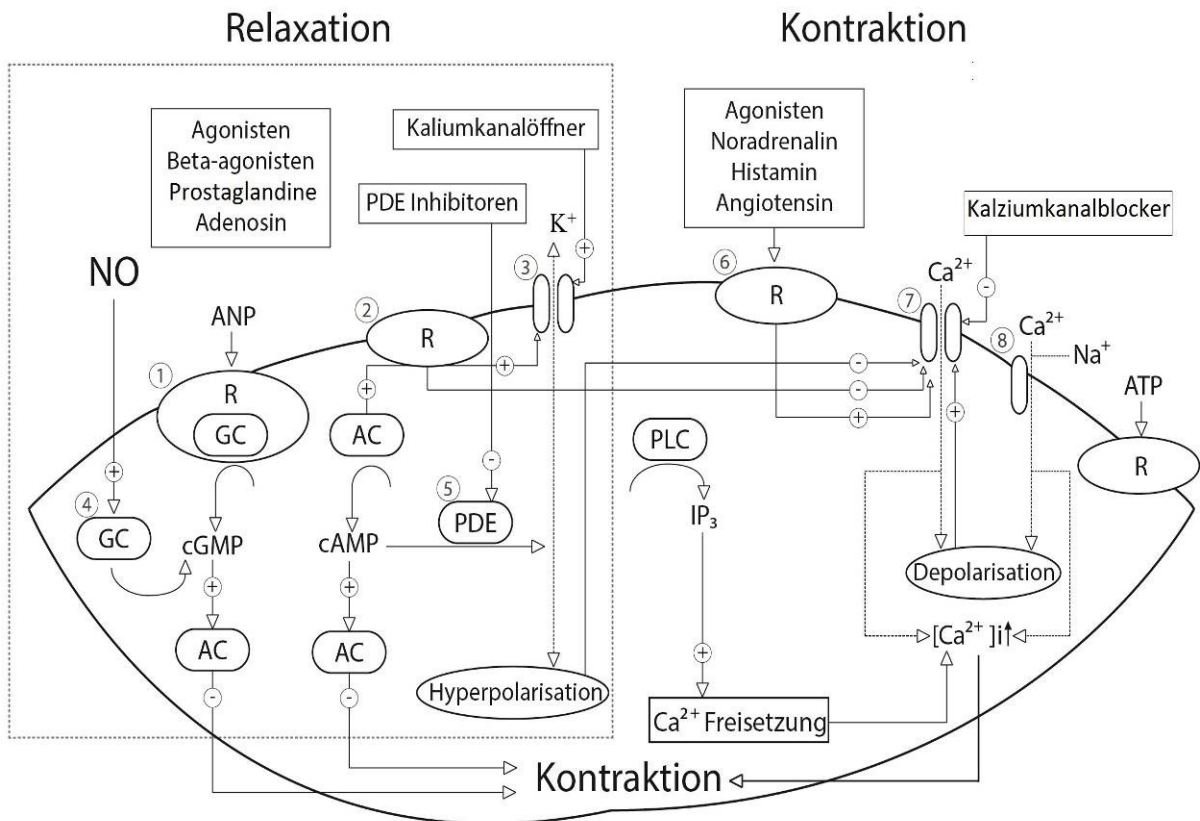
Wie bereits erwähnt, ist IMA eine Alpha 1-dominante Arterie mit geringer Alpha 2 und Beta Funktion. (21) Die RA ist Alpha 2 Rezeptor dominant mit guter Alpha 1 und geringer Beta Funktion. (24)

Eine selektive Hemmung der Alpha - Rezeptoren würde zu einer Vasodilatation führen. Ebenso eine Stimulierung der Beta-Rezeptoren. Zu einer Spasmolyse könnten die Alpha Antagonisten nur dann verwendet werden, wenn der Vasospasmus durch die Wirkung der Katecholamine entstanden ist. Auf die Vasospasmen, die durch die Wirkung anderer Vasokonstriktoren entstanden sind, haben sie keine Wirkung. (9)

Durch die schwache Beta Funktion in RA und IMA, kann man erwarten, dass die Verwendung der Beta Agonisten eine schwache Vasodilatation erzielen würde. Die Studie von Cracowski et al (28) hat es gezeigt.

Die Beta Agonisten werden vor allem wegen ihren inotropen Wirkung verwendet. Man sollte aber ihre Vasodilatatorische Wirkung bedenken, wenn man sie verordnet. (9)

Die Abbildung 1-8 zeigt die Wirkmechanismen und Effekte der obengenannten Substanzen



Glattmuskelzelle

Abbildung 1-8 Mechanismen der Vasodilatation und Vasokonstriktion

1 Atrio natriuretisches Peptid Rezeptor mit Guanylatcyclase; 2 G-Proteinrezeptor für Dämpfung; 3 K⁺ Kanal; 4 Guanylatcyclase gelöst; 5 Abbau von cAMP und cGMP durch Phosphodiesterase; 6 G Protein Rezeptor für Erregung; 7 Spannungsabhängiger Ca²⁺ Kanal; 8 Ligandenkanal; NO Stickstoffmonoxyd; GC Guanylatcyclase; PKG Proteinkinase G; PKA Proteinkinase A; cAMP cyclisches Adenosin monophosphat; cGMP cyclische Guanosin monophosphat; PDE Phosphodiesterase; PLC Phospholipase C; IP₃ Inositoltriphosphat; Theoretische Grundlagen in (27)

1.5 Studienmedikation

1.5.1 Levosimendan

Levosimendan (- Enantiomer von { [4- (1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl - 6 - oxo - 3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono}propanedinitril), gehört zur Gruppe der Ca^{++} Sensitizer. Er ist zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz zugelassen (29).

1.5.1.1 Pharmakodynamik

Levosimendan wirkt als Kalziumsensitizer, als K^+ - Kanalblocker und als PDEIII Inhibitor (29).

1.5.1.1.1 Hauptwirkungen

1.5.1.1.1.1 Ca^{++} sensitization

Die kalziumsensitizierende Wirkung wird am Herzen beobachtet. Durch direkte Bindung von Kalzium an Troponin C wird eine Konformationsänderung ausgelöst, die die Bindung von Aktin an Myosin ermöglicht, wodurch es zu einer Kontraktion kommt. Die Bindung von Levosimendan an Troponin C - Ca^{2+} Komplex ermöglicht die Stabilisierung dieses Komplexes (30), weswegen zu einer längeren Interaktion zwischen Aktin und Myosin kommt. (29) Die Folge ist eine bessere Kraftentwicklung, ohne Erhöhung des intrazellulären Kalziums. (29) Während der Diastole verliert Levosimendan seinen Angriffspunkt, wegen der Ablösung von Ca^{2+} von Troponin C. Die Folge ist eine ungestörte diastolische Funktion. (29, 31)

Die direkte Bindung ohne second messenger greift nicht in den Ionenhaushalt der Herzmuskelzelle ein und senkt dadurch das Risiko eine Arrhythmie zu entwickeln. (32)

1.5.1.1.1.2 Vasodilatation

Levosimendan öffnet ATP sensitive K^+ Kanäle. (33) Die Hyperpolarisation hemmt L Typ Ca^{2+} Kanäle und fördert zusätzlich die Aktivität der Na^+ - Ca^{2+} Austauscher. Zusätzlich zu ATP gesteuerten K^+ -Kanälen, werden noch die spannungsabhängige- K^+ -Kanäle, sowie Ca^{2+} gesteuerte K^+ -Kanäle geöffnet. Eine Erniedrigung der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen erfolgt durch die Verminderung des Einstroms durch die Kanäle und durch die Förderung des Ausstroms durch die Pumpe. (33)

Ein weiterer Mechanismus ist die Ca^{2+} Desensitiation, die auch als Folge der Hyperpolarisation entsteht. Die Hyperpolarisation bewirkt eine Reduzierung der Hydrolyse von PIP2 und dadurch eine Verminderung der Mobilisierung vom intrazellulären Kalzium und zusätzlich eine Hemmung der Proteinkinase C. Eine direkte Wirkung auf die kontraktilen Proteine wird auch vermutet. Beide Effekte münden in die verminderte Ca^{++} Sensitation. (34) Dieser Effekt wurde in der Glattmuskelzelle der Gefäßwand beobachtet, was dem Effekt am Herzen widerspricht. (33)

Der dritte vasodilatatorische Mechanismus beruht auf einer Interaktion zwischen ATP sensitiven K^+ -Kanälen und NO Produktion (35). Schematische Darstellung des Mechanismus in der Abbildung 1-9.

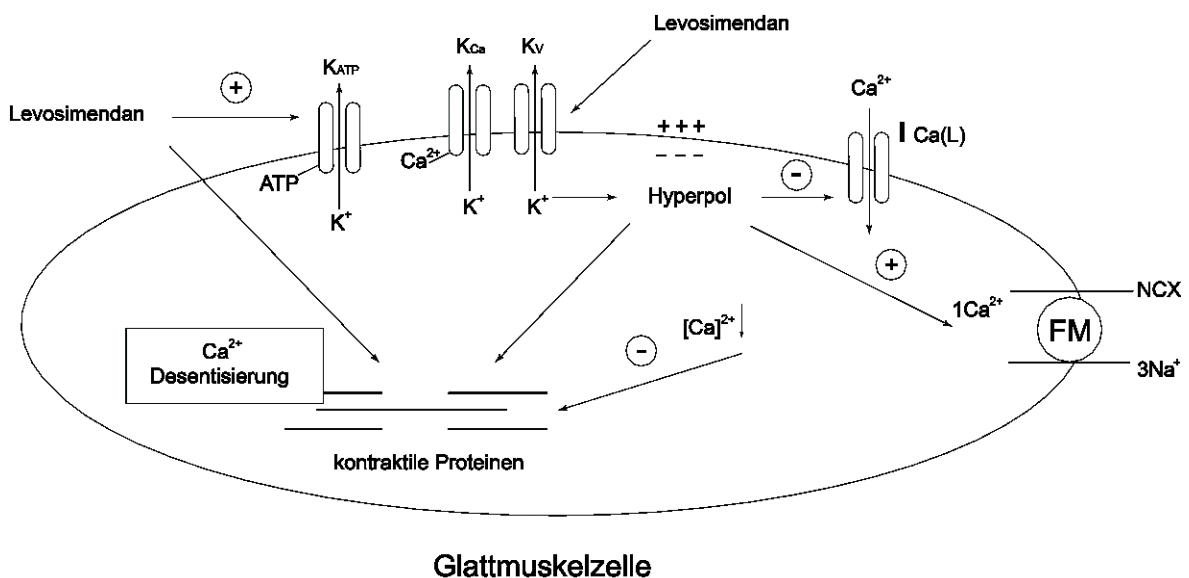


Abbildung 1-9 Vasodilatatorischer Mechanismus von Levosimendan

K_V Spannungsabhängiger K^+ Kanal; K_{Ca} Kalziumabhängiger K^+ Kanal; K_{ATP} ATPabhängiger K^+ Kanal; $\text{I}_{Ca(L)}$ Ca^{2+} Strom über L Typ Ca^{2+} Kanal, FM Forward mode, NCX Na^+ - Ca^{2+} Austauscher, + Stimulation, - Inhibierung. Theoretische Grundlagen in(33)

1.5.1.1.3 PDE Inhibition

Levosimendan gehört zu den selektiven PDE(III) Blockern. (29) Die Hemmung von PDE führt zum Anstieg an intrazellulären cAMP. In der Herzmuskelzelle bewirkt es eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums, während in der Gefäßmuskelzelle ein gegenteiliger Effekt erfolgt. (26) Im therapeutischen Bereich ist die Wahrscheinlichkeit, dass

Levosimendan zu einer cAMP Erhöhung führt, am geringsten, da die anderen Isoformen von PDE die Funktion vom ausgefallenen PDEIII ersetzen können. (29, 33, 36)

1.5.1.1.1.4 Kardioprotektive Wirkung:

Die Kardioprotektion kann man in zwei Kategorien unterteilen: die kurzzeitige Protektion und die Langzeitprotektion. (37)

Die kurzzeitige Protektion besteht aus: (37)

- Präkonditionierung
- Postkonditionierung
- Anti-stunning Effekt
- Anti-ischämischen Effekt

Die Langzeitprotektion beinhaltet: (37)

- Anti-remodelling Effekt
- Anti-apoptotischer Effekt
- Anti-inflammatorischer Effekt

Durch die Wirkung von Levosimendan auf ATP-abhängige K^+ -Kanäle der Mitochondrien kommt es zu einer Hemmung der Ca^{2+} Ansammlung in den Mitochondrien und zu einer Permeabilitätsstabilisierung der mitochondrialen Membran, was zu einer verminderten Ischämie-Reperfusionsschädigung der Myocyten führt. (37) Folglich wird auch dadurch die Infarktgröße vermindert. (29, 37, 38)

Durch die Ischämie kommt es zu einer Hypokinesie der Myokardareale, bedingt durch eine Störung der kontraktilen Funktion. (37) Durch die Behandlung mit Levosimendan kommt es zu einer Verminderung der hypokinetischen Segmente (39), was man als anti-stunning Effekt bezeichnet.

Weitere Effekte die zur Kardioprotektion einen wesentlichen Beitrag leisten sind:

- Senkung von Vorlast und Nachlast (29, 33)
- Flow-Steigerung in den Koronarien (33, 40)
- Energieeffiziente positive Inotropie (40, 41)

1.5.1.1.1.5 Die protektive Wirkung in anderen Organsystemen

Es wurde eine protektive Wirkung der Nieren von Levosimendan beobachtet. Ein Anstieg in GFR, Nierenblutfluss sowie eine Erniedrigung vom renovaskulären Resistance wurden bemerkt (42, 43).

Ein positive Effekte wurden auch für das ZNS, die Leber und den GI Trakt beobachtet (29).

1.5.1.1.6 Hämodynamische Wirkung

Levosimendan reduziert PCWP, den mittleren Blutdruck, den peripheren Widerstand und erhöht die Herzfrequenz und das Schlagvolumen. (44–46)

1.5.1.1.2 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum wurde in folgenden Studien (46–48) erfasst und beinhaltet:

- Hypotension
- Kopfschmerzen
- Vorhofflimmern
- Hypokaliämie
- Tachykardie

1.5.1.2 Pharmakokinetik

Levosimendan wird intravenös appliziert. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 1-1,5 Stunden (29). Die 5% der aufgenommenen Substanz werden zum OR-1855 Metabolit umgewandelt, der in der Leber zum aktiven Metabolit OR-1896 konvertiert wird. Die Plasmaproteinbindung ist 98% für Levosimendan und 40% für OR-1896. Die Halbwertszeit für OR-1896 beträgt 7-9 Tage (29, 37).

1.5.1.3 Anwendungsgebiet

Laut ECS Guidelines, ist Levosimendan zur Behandlung der PatientInnen mit Hypotension, Hypoperfusion oder Schock empfohlen (Empfehlungsklasse IIa, Evidenz B). Die Vasodilatoren sind in der Frühphase des Herzversagens bei PatientInnen ohne Zeichen einer Hypotension indiziert (RR>90). (49)

1.5.1.3.1 Anwendung bei CABG

Durch seine inotrope, vasodilatierende und kardioprotektive Wirkung findet Levosimendan eine Anwendung in der Herzchirurgie. Die Inotropika werden als Herzunterstützende Medikamente verwendet. Eine Herzunterstützung benötigt man beim Low Cardiac Output Syndrome (LCOS) sowie bei der Entwöhnung von den HLM (weaning).

Verglichen mit einem Placebo hat Levosimendan folgende Vorteile gezeigt:

- Verkürzte Intensivstationsaufenthalt (50)
- Erniedrigte Mortalität (51)
- Erniedrigte LCOS-Inzidenz (51)
- Erniedrigter Bedarf an inotropen Substanzen (50–52)

- Erniedrigter Bedarf an Vasopressoren (51)
- Erfolgreiches Weaning von der HLM (51, 52)

Die Studie von Lilleber et al hat positive hämodynamischen Effekte, eine Flowsteigerung in den Koronarien sowie eine energieeffiziente Inotropie gezeigt. (40) Diese Effekte sind vom Vorteil bei einem CABG.

1.5.1.4 Kontraindikationen

Verwendung von Levosimendan ist kontraindiziert bei PatientInnen mit folgenden Symptomen/Erkrankungen (53):

- Leberfunktionsstörung
- Nierenfunktionsstörung
- Schwere Hypotonie
- Tachykardie
- Torsades de pointe Tachikardien

1.5.2 Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin (8)

1.5.2.1 Pharmakodynamik

1.5.2.1.1 Hauptwirkung

Es entfaltet seine Wirkung durch die Bindung an die Adrenorezeptoren. Er verfügt über eine große Affinität zu Beta-Rezeptoren. Die Beta 1 Affinität überwiegt die Bindung zu Beta 2 im Verhältnis 3:1. Die Alpha 1 Wirkung ist bei höheren Dosen zu beobachten. (54). Siehe Tabelle 1-1 Katecholamine und entsprechende Rezeptoren

1.5.2.1.1.1 Wirkung auf das Herz

Die Summation seiner Effekte am Herzen ergibt eine milde positive chronotrope Wirkung sowie eine ausgeprägte positive inotrope Wirkung. Es ist aber zu beachten, dass die positive Inotropie mit einem größeren O₂ Verbrauch einhergeht (54) und zu einer gestörten Ionenhomöostase in der Myocyten führt, wodurch Arrhythmien entstehen können. (32)

1.5.2.1.1.2 Wirkung auf Gefäße

In niedrigeren Dosierungen wirkt Dobutamin auf die Glattmuskelzellen der Gefäßwand mild vasodilatativ in der Peripherie. In höheren Dosierungen kommt es zu einer Konstriktion. (54)

1.5.2.1.1.3 Wirkung auf die Hämodynamik

Dobutamin erhöht die Herzfrequenz, erniedrigt PCWP, erniedrigt den systemischen Widerstand und erhöht das Schlagvolumen (46). Eine Erhöhung von MAP???

1.5.2.1.1.4 Wirkung auf Niere

Es wurde eine protektive Wirkung der Niere beobachtet im Sinne einer Erhöhung der Nierenperfusion und Urinproduktion. Die GFR blieb aber unverändert (43).

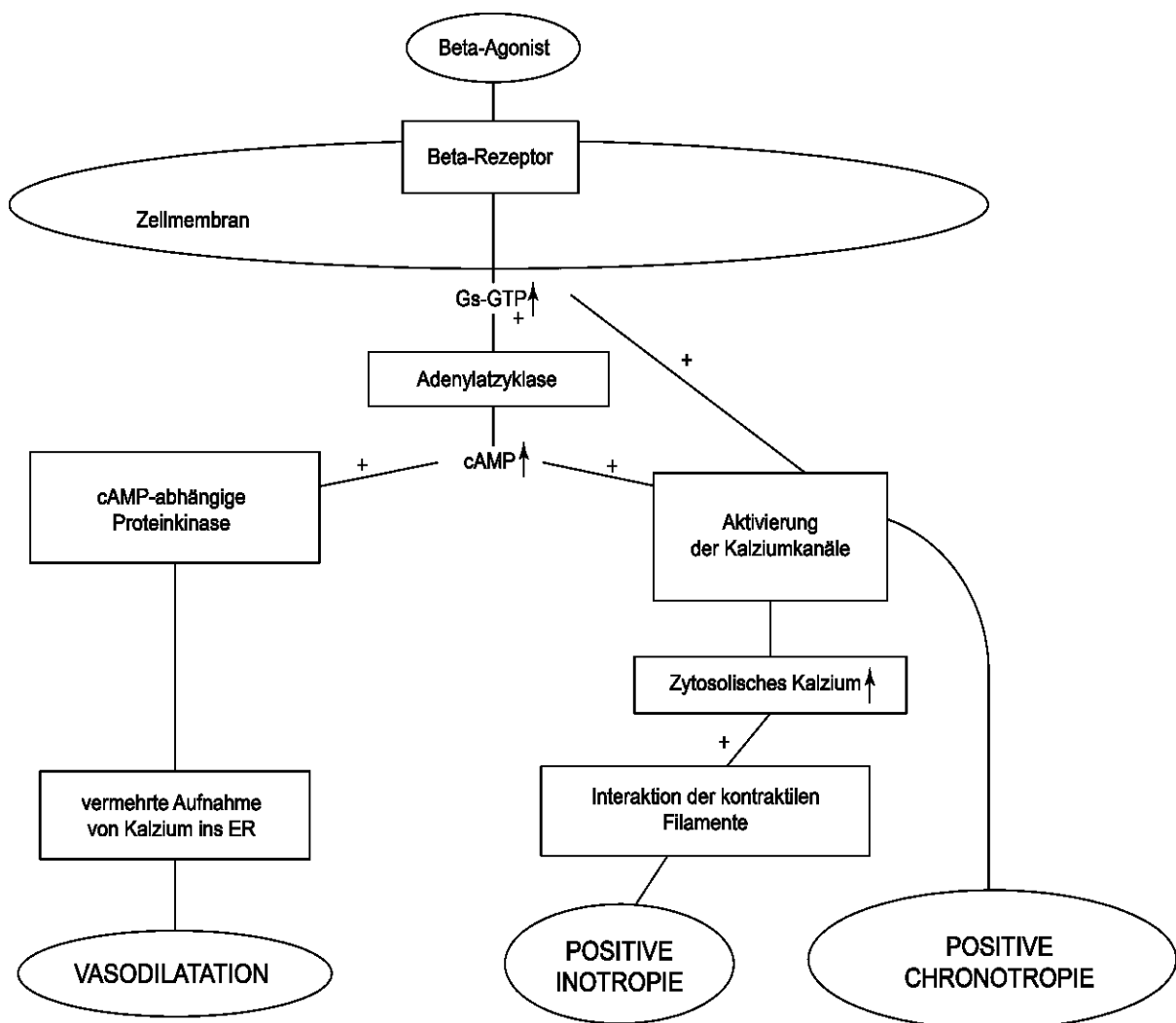


Abbildung 1-10 Wirkmechanismus der Betaagonisten

Theoretische Grundlagen in (54)

1.5.2.1.2 Nebenwirkung

Das Nebenwirkungsspektrum wurde aus der LIDO-Studie (46) entnommen und beinhaltet:

- Hypotension
- Angina pectoris
- Kopfschmerzen
- Vorhofflimmern
- Hypokaliämie
- Tachykardie

1.5.2.1.3 Wechselwirkung

Es wurde eine Wechselwirkung mit Betablocker beobachtet im Sinne eines Antagonismus. Die hämodynamischen Vorteile von Dobutamin waren weniger ausgeprägt in der PatientInnengruppen, die unter Betablocker therapiert waren. (46)

1.5.2.2 Pharmakokinetik

Dobutamin hat eine Plasma HWZ von 2 Minuten. (54)

1.5.2.3 Anwendungsgebiet

1.5.2.3.1 Herzinsuffizienz

Laut ECS Guidelines, sollte Dobutamin zur Behandlung der PatientInnen mit Hypotension, und /oder Hypoperfusion, zur Erhöhung von HZV, RR und zur Verbesserung der peripheren Perfusion. Ein EKG-Monitoring ist dabei indiziert. (Empfehlungsklasse IIa, Evidenz C). (49)

1.5.2.3.2 Herzchirurgie

In der Herzchirurgie findet Dobutamin Anwendung bei der Entwöhnung von HLM sowie zur Herzunterstützung und beim LCOS. (55)

1.6 Hypothesenformulierung

Für das positive Outcome von CABG sind Graft Patency und die Komplikationsfreiheit von zentraler Bedeutung. Low cardiac Output Syndrome und Vasospasmus sind gefürchtesten Komplikationen im Rahmen von CABG. Um Vasospasmen vorzubeugen werden topisch oder systemisch die Vasodilatoren verabreicht. Die Gabe erfolgt preoperativ, intraoperativ und postoperativ. Da die systemische Vasodilatoren ihre Wirkung am Herzen entfalten, muss man bei der Therapiewahl diese Tatsache berücksichtigen. Denn die Erniedrigung der Herzkontraktilität, die bei der Gabe von Kalziumantagonisten auftritt oder die Änderung der Herzfrequenz, können negative Konsequenzen bei CABG haben. (56)

Intraoperative oder postoperative myokardiale Dysfunktion entsteht als Folge der Reperfusionsschaden, preoperativer oder postoperativer Ischämie, inkompletter Revaskularisation sowie einer unspezifischen Entzündungsreaktion. (57) Sie äussert sich als erschwerte Entwöhnung von Bypass (weaning) oder als LCOS, die Gabe von Inotropika zur Überbrückung oder Vorbeugung ist dann indiziert. (57) Die Substanzklassen, die am meisten verwendet werden, sind Katecholamine und PDE(III) Inhibitoren, das Ziel ist eine Kontraktilitätssteigerung. Sie geht sowohl mit einer Störung der Kalziumhaushalt in der Zelle, welche eine Arrhythmiequelle darstellt, als auch mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch einher. (57)

Die Wirkung auf die Peripherie sollte auch berücksichtigt werden. Periphere Vasodilatation würde Vorlast und/oder Nachlast senken und die Organperfusion steigern, was zu einem positiven Outcome führen würde. (58) Ein Inodilator könnte also als Spasmusvorbeuger und zur Herzunterstützung eingesetzt werden. (56)

Es gibt wenige Studien, die den vasodilatatorischen Effekt von Inodilatoren in vivo quantifiziert haben. Die Effekte von Levosimendan und Dobutamin wurden in der LIDO Studie (46) verglichen, wobei der vasodilatatorische Effekt nicht berücksichtigt wurde. Die vorliegende Studie wird aus diesem Grund die vasodilatatorische Komponente untersuchen. Es wird versucht den Effekt auf die Gefäße, die als Bypässe verwendet werden, zu quantifizieren. Es wird untersucht ob eine signifikante Vasodilatation durch Levosimendan entsteht, diese würde eine zusätzliche Indikation für diese Substanz aufweisen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

- Monozentrisch
- Doppelblind, prospektiv, randomisiert
- Fallzahl insgesamt 45 PatientInnen (3 Gruppen à 15 PatientInnen)
Levosimendangruppe; NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe
- Prüfmethode: einfache Dopplerflussmessung in den präparierten arteriellen Gefäßen und Erhebung der hämodynamischen Parameter im Rahmen des operativen Monitorings.
- Anschliessend erfolgt die Follow-up Phase durch die Einsicht in die elektronische Datenbank (MEDOCS).

2.1.1 Die PatientInnen

2.1.1.1 Einschlusskriterien

- Alter < 75 Jahre
- Auswurffraktion (EF) > 45%
- Keine klinischen Anzeichen für akute/chronische Herzinsuffizienz
- Kreatinin < 2.0 mg/100 mL
- Keine Anzeichen einer schweren restriktiven/obstruktiven Lungenerkrankung
- Normale Leberfunktion
- Keine weiteren Kontraindikationen gegen die zu verabreichenden Studienmedikamente

2.1.1.2 Abbruchskriterien

- für den PatientInnen hämodynamisch ungünstige Effekte (z.B. Hypotonie, Bradykardie, Änderungen im Wedge Pressure, Änderungen des Cardiac Outputs) oder
- Anzeichen (im EKG-Monitoring) eines Myokardinfarktes oder
- allergische Symptome oder
- andere chirurgische Komplikationen (z.B. Blutungen) auftreten.

2.1.2 Intraoperativer Ablauf

Die PatientInnen werden dem Zufallsprinzip entsprechend in 3 Gruppen (Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe) eingeteilt. Intraoperativ wird nach routinemäßiger chirurgischer Präparation der Arteria thoracica interna (IMA) bzw. der Arteria radialis (RA) an kreislaufnormalen Verhältnissen mit den wiederum routinemäßig verwendeten Dopplerflusssonden der Blutfluss als Basisgröße gemessen. In weiterer Folge wird je nach Verabreichungsform und nach Randomisierung intravenös entweder physiologische Kochsalzlösung (zur Kontrolle der Messung), Dobutamin oder Levosimendan (als Testsubstanzen) verabreicht. Dabei wird genau darauf geachtet, dass es zu keinen hämodynamischen Beeinträchtigungen kommt. Fünf und 10 Minuten nach Verabreichung der Testsubstanz werden erneut die Blutflüsse in den arteriellen Gefäßen mit dem Dopplerflussgerät gemessen. Die Werte werden notiert. Dabei ist der Vergleich der Verhältnisse der Blutflüsse zu den vorgegebenen Messzeitpunkten unter Dobutamin- und Levosimendangabe ausschlaggebend.

Die hämodynamische Parameter werden im Rahmen des intraoperativen Monitorings zu den gegebenen Zeitpunkten erhoben.

2.1.2.1 Dosierung:

- NaCl 0.9%: 10 ml Singleshot
- Dobutamin: 5 µg/kg/min über 10 min
- Levosimendan: 12µg/kg/min über 10 min

2.1.3 Studienziel

- Das Studienziel soll den Nachweis erbringen, dass Levosimendan im Vergleich zu Placebo (NaCl 0.9%) und Dobutamin zu
- einer Zunahme des Blutflusses in der chirurgisch präparierten IMA und RA führt, somit ein antispasmogener Effekt und weiters einen „Schutz“ für das Präparat besteht.
- hämodynamischer Stabilität des PatientInnen während der sensiblen Phasen der Operation ohne Nebenwirkungen des verabreichten Medikaments führt.
- Die anschließende Langzeit-Follow-up Phase sollte die Auffälligkeiten in allen drei Gruppen zeigen und die Daten über Mortalität erfassen.

2.2 Parameter und Datenerhebungsmethode

2.2.1 Parameter

- Flowwerte
- Mittlerer Blutdruck (RR mean)
- Mittlerer Pulmonalisdruk (PAP mean)
- Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)
- Herzfrequenz (HR)
- Mortalität
- Operationsverbundene, herzbezogene Ereignisse bzw. Symptome (AP, PCI, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Kardioversion, Schrittmachereinbau)

2.2.2 Statistische Bearbeitungsmethoden

- Die statistische Erfassung der Unterschiede zwischen drei Gruppen bezüglich Risikofaktoren wird mittels Pearson Chi Quadrat Methode erfasst. Die p Werte unter 0,05 werden als signifikant bezeichnet.
- Die Änderungen der Parameter innerhalb der Gruppe zu den drei vorgeschriebenen Messzeitpunkten, wird mittels Friedmanns Test-k related Samples Methode erfasst. Die p Werte unter 0,05 werden als signifikant bezeichnet.
- Die Gruppen untereinander werden mittels zweiseitigem Student T-Test verglichen. Die p Werte unter 0,05 werden als signifikant bezeichnet.
- In der Follow-up Phase wird eine deskriptive Statistik erfasst.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative demographische Daten

Insgesamt wurden 45 PatientInnen im Alter von $58,51 \pm 9,35$ Jahre (Levosimendangruppe $60,93 \pm 10,82$, NaCl-Gruppe $55,80 \pm 6,61$; Dobutamingruppe $59,36 \pm 10,13$ Jahre) zwischen 28.10.2004 und 16.06.2006 operiert.

Es wurden 7 Frauen (15,55%) und 38 (84,44%) Männer behandelt. Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen (m:f=5:10;33%:67% in der Levosimendangruppe; 1:14; 6%:94% in NaCl-Gruppe, und 1:14; 6%:94% in der Dobutamingruppe).

Die einweisende Hauptdiagnose war AP. Stabile AP hatten 40 PatientInnen (89%) und instabile AP 5 PatientInnen (11%). In der Gruppenverteilung, stabile vs. Instabile AP: 12:3; 80%:20% in der Levosimendangruppe, 13:2; 86,7%:13,3% in der NaCl-Gruppe und 15:0; 100%:0% in der Dobutamingruppe).

Folgende Risikofaktoren wurden analysiert: Rauchen, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie.

Insgesamt gab es 15 RaucherInnen (33%). In der Gruppenverteilung. RaucherInnen vs. NichtraucherInnen 4:11; 27%:73% in der Levosimendangruppe; 4:11; 27%:73% in der NaCl-Gruppe und 7:8;46%:54% in der Dobutamingruppe.

Es gab insgesamt 11 (36% der NichtraucherInnen) ehemalige RaucherInnen. Gruppenverteilung der ehemaligen RaucherInnen vs. Nichtraucher ergab folgende Verteilung: 1:10; 10%:90% in der Levosimendangruppe, 4:7; 36%:63% in der NaCl-Gruppe und 6:2; 75:25% in der Dobutamingruppe.

In der gesamten Kohorte betrug die Anzahl der packyears (py) $22,95 \pm 16,93$. In den Gruppen zeigte sich folgende Verteilung: Levosimendangruppe $22,2 \pm 22,18$ py; NaCl-Gruppe $23,71 \pm 18,59$ py; Dobutamingruppe $22,78 \pm 14,51$ py;)

Insgesamt gab es 13 DiabetikerInnen (29%). In der Gruppenverteilung, DiabetikerInnen vs. Nicht-DiabetikerInnen 5:10; 33%:67% in der Levosimendangruppe: 4:11;26%:74% in der NaCl-Gruppe und 4:11;26%:74% in der Dobutamingruppe.

Bei insgesamt 33 PatientInnen (73%) waren erhöhte Lipidwerte zu sehen. In der Gruppenverteilung, Hyperlipidämie vs. Normolipidämie, 11:4; 73%:27% in der

Levosimendagruppe; 11:4; 73%:27% in der NaCl-Gruppe und 11:4; 73%:27% in der Dobutamingruppe.

Tabelle 3-1 Präoperative Demographie

	Levosimendan N=15	NaCl N=15	Dobutamin N=15	Gesamt N=45	Sig
Alter ± SD	60,93 ± 10,82	55,80 ± 6,61	59,36 ± 10,13	58,51±9,35	n.s.
Geschlecht					
Weiblich	5 (33,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	7 (15,5%)	n.s.
Männlich	10 (66,67)	14 (93,3%)	13 (93,3%)	38(84,5%)	n.s.
Hauptdiagnose					
Stabile AP	12 (80,0%)	13 (86,7%)	15 (100,0%)	40 (88,8%)	n.s.
Instabile AP	3 (20,%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	5(11,2%)	n.s.
MCI>90Tage	3 (20,0%)	3 (20,0%)	7 (50,0%)	13(28,8%)	n.s.
MCI<90 Tage	5 (33,0%)	3 (20,0%)	4 (28,6%)	12(26,6%)	n.s.
Risikofaktoren					
Raucher	4 (26,7%)	4 (26,7%)	7 (50,0%)	15 (33%)	n.s.
ex Raucher	1 (6,7%)	4 (26,7%)	6 (42,9%)		n.s.
Packyears (±SD)	22,2 ± 22,18	23,71 ± 18,59	22,78 ± 14,51	22,95±16,93	n.s.
Diabetes	5 (33,3%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	13(28,8%)	n.s.
Hyperlipidämie	11 (73,3%)	11 (73,3%)	11 (73,3%)	33 (73,3%)	n.s.

SD Standardabweichung, AP Angina pectoris, n.s. nicht signifikant, MCI Myokardinfarkt, Sig Signifikanz, Levosimendan Levosimendangruppe, NaCl NaCl-Gruppe, Dobutamin Dobutamingruppe, N Anzahl der Personen in der Gruppe

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe. Jede Änderung der Parameter lässt sich auf die Wirkung von Substanz zurückführen.

3.2 OP Daten

3.2.1 Flowdaten

3.2.1.1 Flow der A.thoracica interna

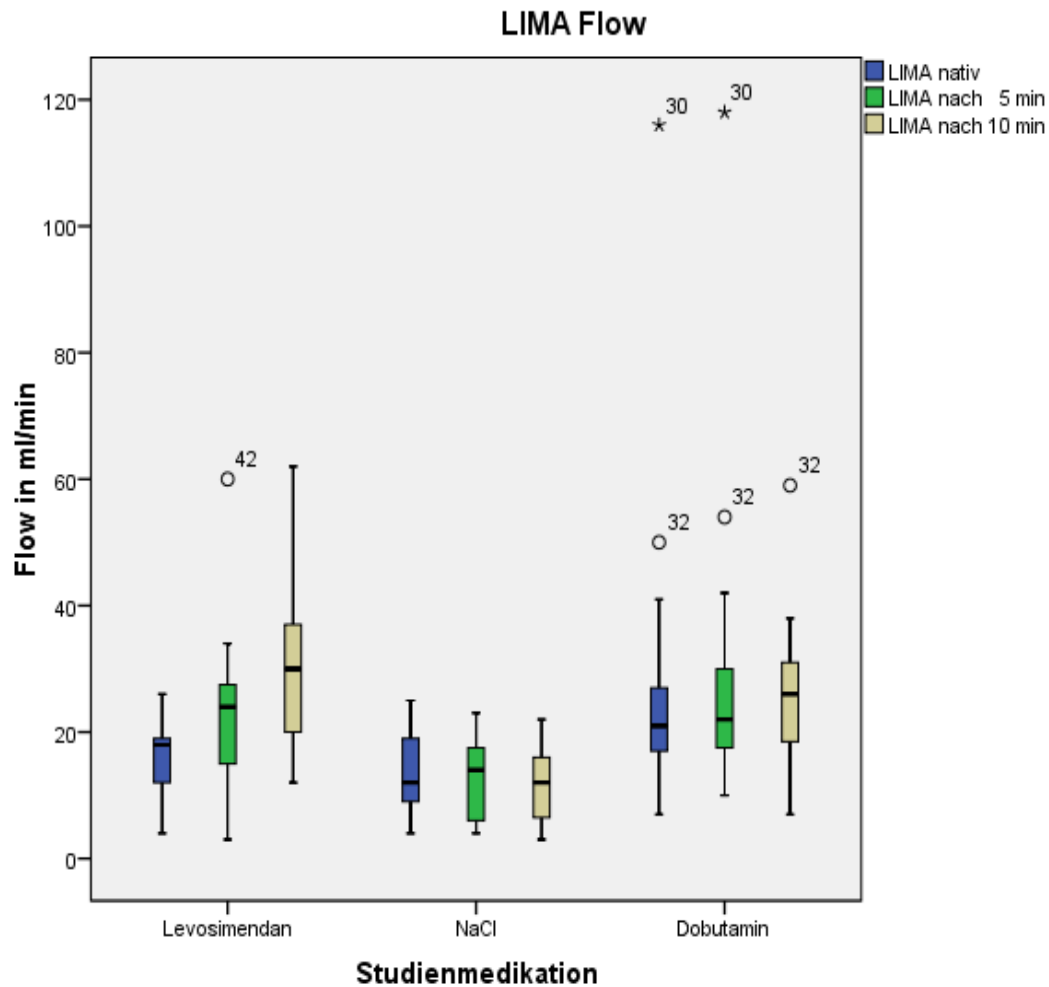


Diagramm 3-1 Flow der A. thoracica interna in drei Gruppen;

Levosimendan – Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobutamin-Dobutamingruppe, LIMA A.thoracica interna sinistra, LIMA nativ- Flowwert der A.thoracica interna bei der Medikamentengabe, LIMA nach 5-Flowwert der A.thoracica interna 5 Minuten nach Medikamentengabe, LIMA nach 10-Flowwert der A.thoracica interna 10 Minuten nach Medikamentengabe

3.2.1.1.1 Flow der A.thoracica interna nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

3.2.1.1.1.1 Levosimendangruppe

In der Levosimendangruppe ist der Flowwert der A. thoracica interna zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) von $15,53 \pm 6,67$ ml/min auf $30,13 \pm 13,03$ ml/min nach 10 Minuten (t_{10}) angestiegen. Die mittlere Differenz von t_0 und t_{10} beträgt $14,6 \pm 6,36$ ml/min. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($15,53 \pm 6,67$ ml/min) beträgt dieser Unterschied 94%. Diese Erhöhung des Blutflusses der A. thoracica interna in der Levosimendangruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.2.1.1.1.2 NaCl-Gruppe

Der Flowwert der A. thoracica interna ist von $13,87 \pm 6,69$ ml/min zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $12,07 \pm 5,92$ ml/min nach 10 Minuten (t_{10}) in der NaCl-Gruppe abgesunken. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $1,8 \pm 0,77$ ml/min. (12%). Diese Erniedrigung des Blutflusses der A. thoracica interna in der NaCl-Gruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe zeigt keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

3.2.1.1.1.3 Dobutamingruppe

Der Flowwert der A. thoracica interna ist von $22,71 \pm 11,30$ ml/min zu Beginn der Messung (t_0) auf $26,93 \pm 12,31$ ml/min nach 10 Minuten (t_{10}) in der Dobutamingruppe angestiegen. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $4,22 \pm 1,01$ ml/min. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($22,71 \pm 11,30$ ml/min) beträgt dieser Unterschied 18%. Diese Erhöhung des Blutflusses der A. thoracica interna in der Dobutamingruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 3-2 A.thoracica interna Flow: Statistik

	t0 (ml/min)*	t5 (ml/min)*	t10 (ml/min)*	Signifikanz
Levosimendan	15,53 ± 6,67	22,60 ± 13,96	30,13 ± 13,03	$\chi^2(2) = 23,72, p < 0,001$
NaCl	13,87 ± 6,69	12,73 ± 6,59	12,07 ± 5,92	$\chi^2(2) = 3,160, p = ns$
Dobutamin	22,71 ± 11,30	24,36 ± 11,63	26,93 ± 12,31	$\chi^2(2) = 15,31, p < 0,001$

*Mittelwert ± Standardabweichung, Levosimendan Levosimendangruppe, NaCl NaCl-Gruppe, Dobutamin Dobutamingruppe, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach der Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.1.1.2 Vergleich der mittleren Flowwerte der A. thoracica interna über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

Beim Vergleich der mittleren Flowwerte der A. thoracica interna in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe konnten folgende Ergebnisse gezeigt werden:

- Zum Zeitpunkt t=0 gab es keine signifikante Unterschiede in den A. thoracica interna Flow (LIMA nativ) zwischen der Levosimendangruppe, der NaCl-Gruppe und der Dobutamingruppe.
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flows nach 5 Minuten (t5) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 22,60 ± 13,96ml/min, NaCl-Gruppe: 12,73 ± 6,59 ml/min, p=0,02). Die Prozentsteigerung (Ratio) vom Flow der A. thoracica interna in der Levosimendangruppe von t0 zu t5 beträgt 45%. Die Flußminderung von t0 zu t5 in der NaCl-Gruppe beträgt 8% (ns).
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flows nach 10 Minuten (t10) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 30,13 ± 13,03ml/min, NaCl-Gruppe: 12,07 ± 5,92 ml/min, p=0,01). Die Prozentsteigerung (Ratio) vom Flow der A. thoracica interna in der Levosimendangruppe von t0 zu t10 beträgt 94%. Die Flußminderung von t0 zu t10 in der NaCl-Gruppe beträgt 13% (ns).

Tabelle 3-3 Flowwerte der A.thoracica interna sinistra-Gruppenvergleich

	t0 (ml/min)*	t5 (ml/min)*	t10 (ml/min)*	Ratio t0-t5	Ratio t0-t10
Levo	15,53 ± 6,67	22,60 ± 13,96	30,13 ± 13,03	45%	94%
NaCl	13,87 ± 6,69	12,73 ± 6,59	12,07 ± 5,92	-8%	-13%
Dobu	22,71 ± 11,30	24,36 ± 11,63	26,93 ± 12,31	7%	18%
Signifikanz					
Levo↔NaCl	n.s.	0,02	0.01		
Levo↔Dobu	n.s.	n.s.	n.s.		
Dobu↔NaCl	n.s.	n.s.	n.s.		

Levo-Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobu- Dobutamingruppe, *- Mittelwert ± Standardabweichung, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach Medikamentengabe, Ratio Prozentänderung, n.s.- nicht signifikant,

- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Dobutamingruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flows nach 5 Minuten (t5) gezeigt werden (Dobutamingruppe: 24,36 ± 11,63 ml/min, NaCl-Gruppe: 12,73 ± 6,59 ml/min, p=0,02). Die Prozentsteigerung (Ratio) vom Flow der A.thoracica interna in der Dobutamingruppe von t0 zu t5 beträgt 7%. Die Flußminderung (Ratio) t0 zu t5 in der NaCl-Gruppe beträgt 8%.
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Dobutamingruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flows nach 10 Minuten (t10) gezeigt werden (Dobutamingruppe: 26,93 ± 12,31, NaCl-Gruppe: 12,07 ± 5,92 ml/min, p=0,002). Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t10 vom Flow der A.thoracica interna in der Dobutamingruppe beträgt 18%. Die Prozentänderung (Ratio) t0 zu t10 in der NaCl-Gruppe beträgt -13%.
- Zwischen der Levosimendangruppe und der Dobutamingruppe gab es im LIMA Flow keine signifikanten Unterschiede.

3.2.1.2 Flow der A. radialis

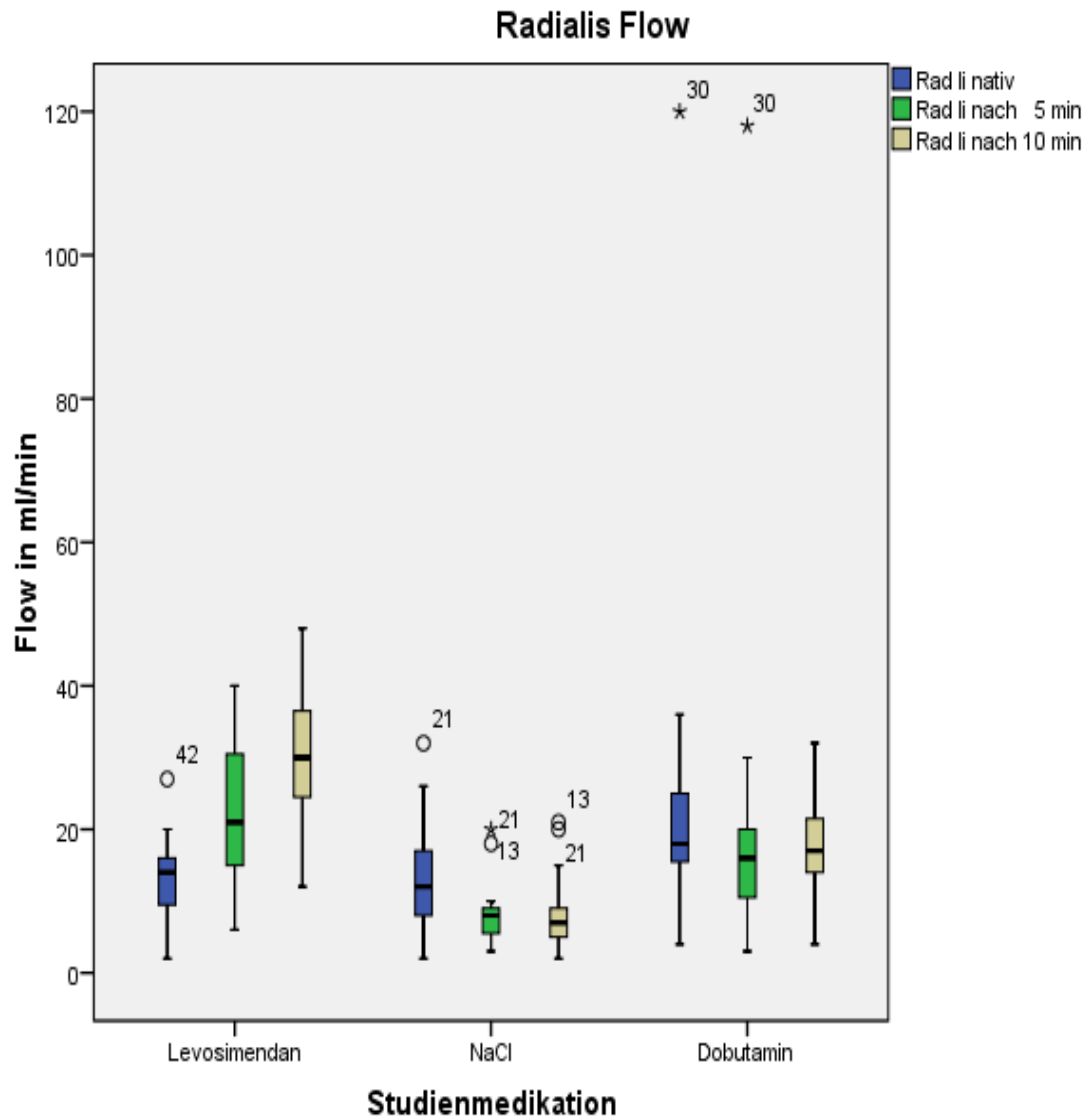


Diagramm 3-2 Flow der A. radialis in drei Gruppen

Levosimendan – Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobutamin-Dobutamingruppe, Rad li nativ- Flowwert der A.radialis bei der Medikamentengabe, Rad li nach 5- Flowwert der A.radialis 5 Minuten nach der Medikamentengabe, Rad li nach 10- Flowwert der A.radialis 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.1.2.1 Flow der A. radialis nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

3.2.1.2.1.1 Levosimendangruppe

Der Flowwert der A.radialis ist von $13,33 \pm 5,95$ ml/min zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) auf $30,60 \pm 9,62$ ml/min nach 10 Minuten (t10) in der Levosimendangruppe angestiegen. Die mittlere Differenz von t(0) und t(10) beträgt $17,27 \pm 3,67$ ml/min. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t0) ($13,33 \pm 5,95$ ml/min) beträgt dieser Unterschied 130%. Diese Erhöhung des Blutflusses der A.radialis in der Levosimendangruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.2.1.2.1.2 NaCl-Gruppe

Der Flowwert der A.radialis ist von $13,87 \pm 8,4$ ml/min zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) auf $8,47 \pm 5,94$ ml/min nach 10 Minuten (t10) in der NaCl-Gruppe abgesunken. Die mittlere Differenz von t(0) und t(10) beträgt $5,4 \pm 2,46$ ml/min. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t0) ($13,87 \pm 8,4$ ml/min) beträgt dieser Unterschied 39%. Diese Erniedrigung des Blutflusses der A.radialis in der NaCl-Gruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.2.1.2.1.3 Dobutamingruppe

Der Flowwert der A.radialis in der Dobutamingruppe war zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) $18,21 \pm 8,52$ ml/min. Nach 10 Minuten (t10) wurde Flow von $17,79 \pm 7,96$ ml/min erreicht. Die mittlere Differenz von t(0) und t(10) beträgt $0,42 \pm 0,56$ ml/min. Bezogen auf t0 Wert ($18,21 \pm 8,52$ ml/min) beträgt dieser Unterschied 2%. Diese Erniedrigung des Flowwertes der A. radialis in der Dobutamingruppe um 2% 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist nicht signifikant.

Tabelle 3-4 Flow der A. radialis:Statistik

	t0 (ml/min)*	t5 (ml/min)*	t10 (ml/min)*	Signifikanz
Levosimendan	13,33 ± 5,95	22,07 ± 10,03	30,60 ± 9,62	$\chi^2(2) = 23,83, p < 0,05$
NaCl	13,87 ± 8,4	8,67 ± 4,69	8,47 ± 5,94	$\chi^2(2) = 11,68, p < 0,05$
Dobutamin	18,21 ± 8,52	15,64 ± 7,80	17,79 ± 7,96	$\chi^2(2) = 3,51, p = n.s.$

*Mittelwert ± Standardabweichung, Levosimendan Levosimendangruppe, NaCl NaCl-Gruppe, Dobutamin Dobutamingruppe, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach der Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.1.2.2 Vergleich der mittleren Flowwerte der RA über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

Zwischen den Levosimendangruppe NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe zeigen sich folgende Ergebnisse bezogen auf die Testung vom Flow der A. radialis

- Zum Zeitpunkt t=0 gab es keine signifikanten Unterschiede im A.radialis Flow (Rad li nativ) zwischen der Levosimendangruppe, der NaCl-Gruppe und der Dobutamingruppe.
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und Dobutamingruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flowwerte der A. radialis nach 10 Minuten (t10) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 30,60 ± 9,62ml/min, Dobutamingruppe: 17,79 ± 7,96ml/min, p=0.001). Die Prozentsteigerung (Ratio) des Flows der A. radialis in der Levosimendangruppe von t0 zu t10 beträgt 130%. In der Dobutamingruppe konnte keine Steigerung gezeigt werden (2%).
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flowwerte der A. radialis nach 5 Minuten (t5) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 22,07 ± 10,03ml/min, NaCl-Gruppe: 8,67 ± 4,69ml/min, p=0.000). Die Prozentsteigerung (Ratio) vom Flow der A. radialis in der Levosimendangruppe von t0 zu t5 beträgt 65%. In der NaCl-Gruppe zeigte sich eine Flußabnahme von 38%.
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flowwerte der A. radialis nach 10 Minuten (t10) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 30,60 ±

9,62ml/min, NaCl-Gruppe: 8,47 ± 5,94ml/min, p<0.001). Die Prozentsteigerung (Ratio) vom Flow der A.radialis in der Levosimendangruppe von t0 zu t10 beträgt 130%. Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t10 in der NaCl-Gruppe beträgt -39%.

- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Dobutamingruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Flowwerte der A. radialis nach 10 Minuten (t10) gezeigt werden (Dobutamingruppe: 17,79 ± 7,96ml/min, NaCl-Gruppe: 8,47 ± 5,94 ml/min, p=0.001). Die Prozentsteigerung (Ratio) vom Flow der A.radialis in der Dobutamingruppe von t0 zu t10 beträgt -2%. Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t10 in der NaCl-Gruppe beträgt -39%.

Tabelle 3-5 Flow der A.radialis: Gruppenvergleich

	t0 (ml/min)*	t5 (ml/min)*	t10 (ml/min)*	Ratio t0-t5	Ratio t0-t10
Levo	13,33 ± 5,95	22,07 ± 10,03	30,60 ± 9,62	65%	130%
NaCl	13,87 ± 8,4	8,67 ± 4,69	8,47 ± 5,94	-38%	-39%
Dobu	18,21 ± 8,52	15,64 ± 7,80	17,79 ± 7,96	-14%	-2%
Signifikanz					
Levo↔NaCl	n.s.	0,000	0,000		
Levo↔Dobu	n.s.	n.s.	0,000		
Dobu↔NaCl	n.s.	n.s.	0,001		

Levo-Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobu- Dobutamingruppe, *- Mittelwert ± Standardabweichung, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach Medikamentengabe, Ratio Prozentänderung, n.s.- nicht signifikant.

3.2.2 Hämodynamik

3.2.2.1 Der mittlere Blutdruck

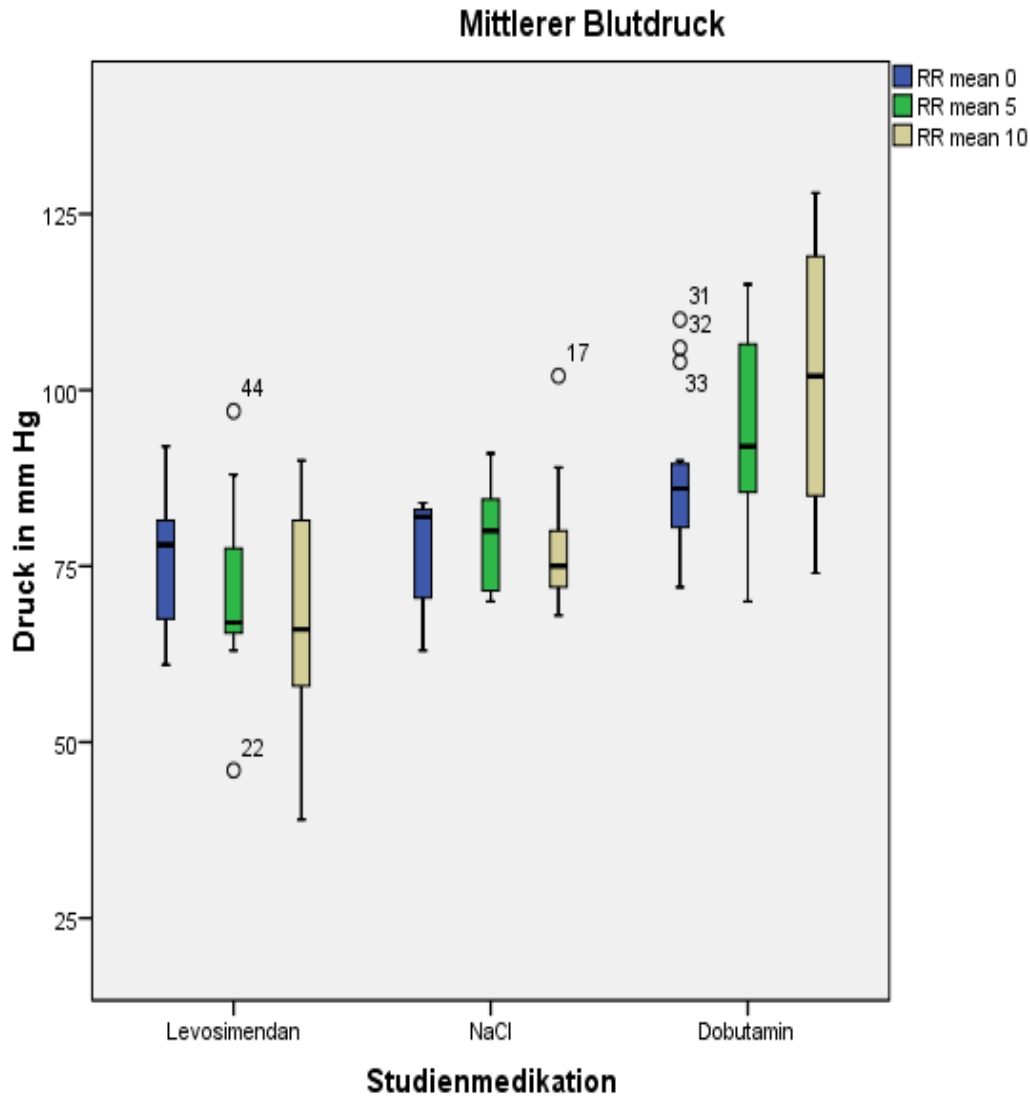


Diagramm 3-3 Der mittlere Blutdruck (RR mean) in drei Gruppen

Levosimendan – Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobutamin-Dobutamingruppe, RR mean 0- Der Wert vom mittleren Blutdruck bei der Medikamentengabe, RR mean 5- Der Wert vom mittleren Blutdruck 5 Minuten nach der Medikamentengabe, RR mean 10 - Der Wert vom mittleren Blutdruck 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.1.1 Der mittlere Blutdruck nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

3.2.2.1.1.1 Levosimendangruppe

Der Wert vom mittleren Blutdruck ist von $75,80 \pm 9,24$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $68,13 \pm 14,86$ mmHg nach 10 Minuten (t_{10}) in der Levosimendangruppe abgesunken. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $7,67 \pm 5,62$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($75,80 \pm 9,24$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 11%. Diese Erniedrigung des mittleren Blutdruckes in der Levosimendangruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.2.2.1.1.2 NaCl-Gruppe

Der Wert vom mittleren Blutdruck ist von $77,00 \pm 7,13$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $78,2 \pm 8,68$ mmHg nach 10 Minuten (t_{10}) in der NaCl-Gruppe angestiegen. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $1,2 \pm 1,55$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($77,00 \pm 7,13$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 1%. Diese Erhöhung des mittleren Blutdruckes in der NaCl-Gruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.2.1.1.3 Dobutamingruppe

Der Wert vom mittleren Blutdruck ist von $87,33 \pm 11,53$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $102,27 \pm 18,25$ mmHg nach 10 Minuten (t_{10}) in der Dobutamingruppe angestiegen. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $14,94 \pm 6,72$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($87,33 \pm 11,53$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 17%. Diese Erhöhung des mittleren Blutdruckes in der Dobutamingruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 3-6 Der mittlere Blutdruck in drei Gruppen:Statistik

	t0 (mmHg)*	t5 (mmHg)*	t10 (mmHg)*	Signifikanz
Levosimendan	75,80 ± 9,24	71,2 ± 12,605	68,13 ± 14,86	$\chi^2(2) = 8,78, p = <0,05$
NaCl	77,00 ± 7,13	78,93 ± 7,48	78,2 ± 8,68	$\chi^2(2) = 0,65, p = ns$
Dobutamin	87,33 ± 11,53	93,87 ± 13,66	102,27 ± 18,25	$\chi^2(2) = 10,8, p <0,05$

*Mittelwert ± Standardabweichung, Levosimendan Levosimendangruppe, NaCl NaCl-Gruppe, Dobutamin Dobutamingruppe, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach der Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.1.2 Vergleich der mittleren Blutdruckwerte über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

Zwischen den Gruppen zeigen sich folgende Ergebnisse bezogen auf den mittleren Blutdruck

- Zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Blutdruck in der Levosimendangruppe und Dobutamingruppe (Levosimendangruppe: 75,80 ± 9,24 mmHg; Dobutamingruppe: 87,33 ± 11,53 mmHg, $p < 0,05$).
- Zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Blutdruck in der NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe (NaCl-Gruppe: 77,00 ± 7,13 mmHg; Dobutamingruppe: 87,33 ± 11,53 mmHg, $p < 0,05$).
- Die Werte vom mittleren Blutdruck 5 Minuten nach Medikamentengabe (t5) in der Levosimendangruppe waren signifikant niedriger als die Werte des mittleren Blutdruckes 5 Minuten nach der Medikamentengabe (t5) in der Dobutamingruppe (Levosimendangruppe: 71,2 ± 12,605 mmHg, Dobutamingruppe: 93,87 ± 13,66 mmHg; $p < 0,05$).
- Ein signifikanter Unterschied der Werte vom mittleren Blutdruck 10 Minuten nach Medikamentengabe (t10) war zwischen Levosimendangruppe und Dobutamingruppe zu sehen (Levosimendangruppe: 68,13 ± 14,86 mmHg, Dobutamingruppe: 102,27 ± 18,25 mmHg; $p < 0,05$).
- Die Werte vom mittleren Blutdruck 5 Minuten nach Medikamentengabe (t5) in der NaCl-Gruppe waren signifikant niedriger als die Werte vom mittleren Blutdruck in

der Dobutamingruppe 5 Minuten nach der Medikamentengabe (t5) (NaCl-Gruppe: 78,93 ± 7,48 mmHg, Dobutamingruppe: 93,87 ± 13,66 mmHg; p<0,05).

- Ein signifikanter Unterschied der Werte vom mittleren Blutdruck 10 Minuten nach Medikamentengabe (t10) war zwischen NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe zu sehen. (NaCl-Gruppe: 78,2 ± 8,68 mmHg, Dobutamingruppe: 102,27 ± 18,25 mmHg; p<0,05).
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und NaCl-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Werte vom mittleren Blutdruck nach 10 Minuten (t10) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 68,13 ± 14,86 mmHg, NaCl-Gruppe: 78,2 ± 8,68 mmHg, p=0.000). Die Prozentsteigerung (Ratio) vom mittleren Blutdruck in der Levosimendangruppe von t0 zu t10 beträgt -10%. Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t10 in der NaCl-Gruppe beträgt 1%.
- Da es zum Zeitpunkt t0 schon signifikante Unterschiede im Wert vom mittleren Blutdruck zwischen Dobutamingruppe und Levosimendangruppe bzw. Dobutamingruppe und NaCl-Gruppe gab, ist der Vergleich der Werte vom mittleren Blutdruck nach t5 bzw. nach t10 zwischen Dobutamingruppe und NaCl-Gruppe bzw. Dobutamingruppe und Levosimendangruppe nur von begrenzter Aussagekraft.

Tabelle 3-7 Der mittlere Blutdruck: Gruppenvergleich

	t0 (mmHg)*	t5 (mmHg)*	t10 (mmHg)*	Ratio t0-t5	Ratio t0-t10
Levo	75,80 ± 9,24	71,2 ± 12,605	68,13 ± 14,86	-6%	-10%
NaCl	77,00 ± 7,13	78,93 ± 7,48	78,2 ± 8,68	2%	1%
Dobu	87,33 ± 11,53	93,87 ± 13,66	102,27 ± 18,25	7%	17%
Signifikanz					
Levo↔NaCl	n.s.	n.s.	0.03		
Levo↔Dobu	0,005	0,000	0,000		
Dobu↔NaCl	0,006	0,001	0,000		

Levo-Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobu- Dobutamingruppe, *- Mittelwert ± Standardabweichung, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach Medikamentengabe, Ratio Prozentänderung, n.s.- nicht signifikant,

3.2.2.2 Der mittlere Druck der A. pulmonalis

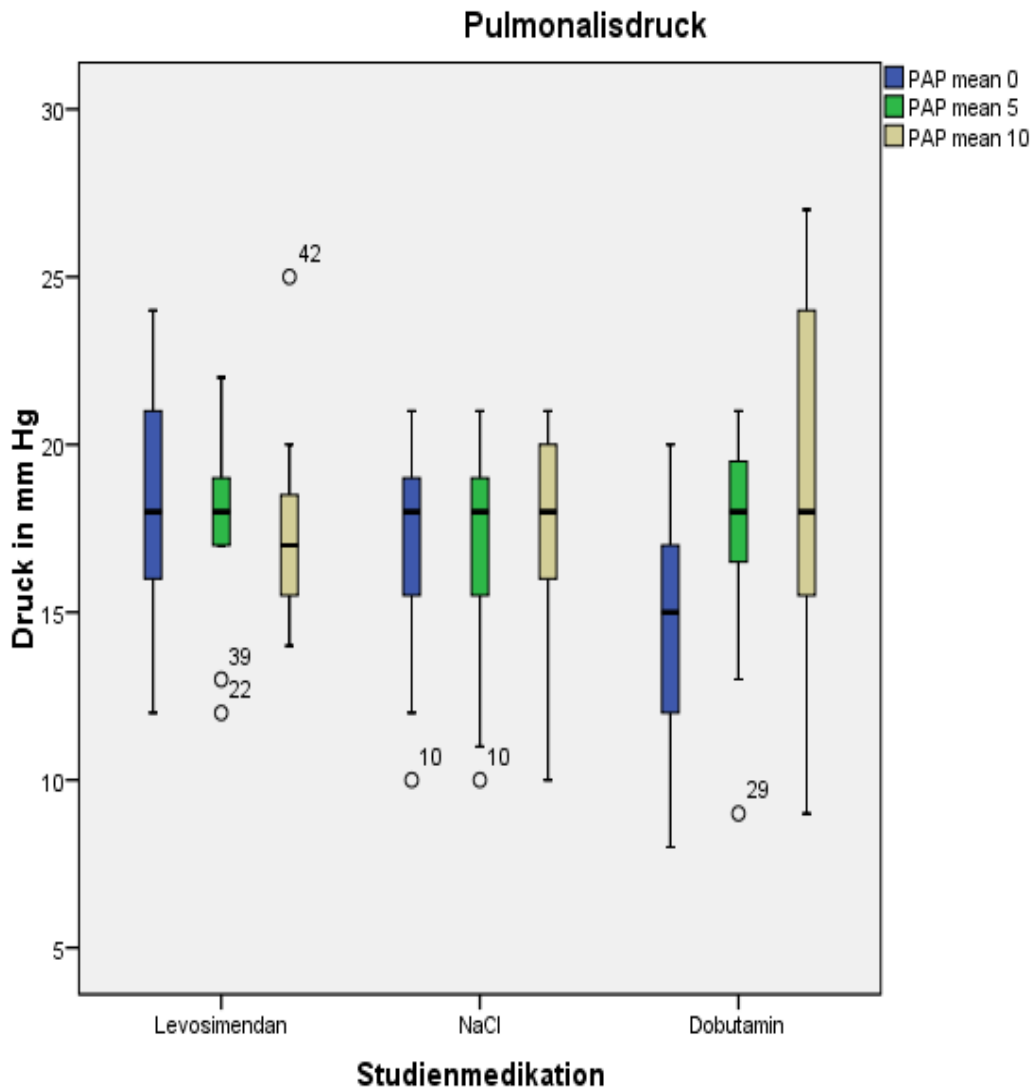


Diagramm 3-4 Der Mittlere Pulmonalis Druck (PAP mean) in drei Gruppen

Levosimendan – Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobutamin-Dobutamingruppe, PAP mean 0- Der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis bei der Medikamentengabe, PAP mean 5- Der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis 5 Minuten nach der Medikamentengabe, PAP mean 10- Der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.2.1 Der mittlere Druck der A. pulmonalis nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

3.2.2.2.1.1 Levosimendangruppe

Der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis ist von $18,13 \pm 3,54$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $17,4 \pm 2,85$ mmHg nach 10 Minuten (t_{10}) in der Levosimendangruppe abgesunken. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $0,73 \pm 0,69$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($18,13 \pm 3,54$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 4%. Diese Erniedrigung des mittleren Druckes der A. pulmonalis in der Levosimendangruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.2.2.1.2 NaCl-Gruppe

Der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis ist von $16,93 \pm 3,10$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $17,4 \pm 2,85$ mmHg nach 10 Minuten (t_{10}) in der NaCl-Gruppe abgesunken. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $0,73 \pm 0,69$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($18,13 \pm 3,54$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 4%. Diese Erniedrigung des mittleren Druckes der A. pulmonalis in der NaCl-Gruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.2.2.1.3 Dobutamingruppe

Der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis ist von $14,67 \pm 3,56$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $19,33 \pm 5,26$ mmHg nach 10 Minuten (t_{10}) in der Dobutamingruppe angestiegen. Der mittlere Unterschied zwischen t_{10} und t_0 beträgt $4,66 \pm 1,70$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($14,67 \pm 3,56$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 31%. Diese Erniedrigung des mittleren Druckes der A. pulmonalis in der Dobutamingruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 3-8 Der mittlere Druck der A. pulmonalis in drei Gruppen: Statistik

	t0 (mmHg)*	t5 (mmHg)*	t10 (mmHg)*	Signifikanz
Levosimendan	18,13 ± 3,54	17,67 ± 2,63	17,4 ± 2,85	$\chi^2(2) = 2,42, p = ns$
NaCl	16,93 ± 3,10	16,80 ± 3,41	17,07 ± 3,71	$\chi^2(2) = 0,826, p = ns$
Dobutamin	14,67 ± 3,56	17,27 ± 3,26	19,33 ± 5,26	$\chi^2(2) = 13,32, p < 0,01$

*Mittelwert ± Standardabweichung, Levosimendan Levosimendangruppe, NaCl NaCl-Gruppe, Dobutamin Dobutamingruppe, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach der Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.2.2 Vergleich der mittleren Druckwerte der A. pulmonalis über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

- Zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) war der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis (PAP mean 0) in der Levosimendangruppe signifikant höher als der Wert vom mittleren Druck der A. pulmonalis bei t0 in der Dobutamingruppe (Levosimendangruppe: 18,13 ± 3,54 mmHg, Dobutamingruppe: 14,67 ± 3,56 mmHg; p<0.05).

Die Werte vom mittleren Druck der A.pulmonalis zum Zeitpunkt t5 und t10 haben keine signifikanten Unterschiede zwischen der Levosimendangruppe, Dobutamingruppe und NaCl-Gruppe gezeigt.

Tabelle 3-9 Der mittlere Druck der A. pulmonalis: Gruppenvergleich

	t0 (mmHg)*	t5 (mmHg)*	t10 (mmHg)*	Ratio t0-t5	Ratio t0-t10
Levo	18,13 ± 3,54	17,67 ± 2,63	17,4 ± 2,85	-2.5%	-4%
NaCl	16,93 ± 3,10	16,80 ± 3,41	17,07 ± 3,71	-0.7%	1%
Dobu	14,67 ± 3,56	17,27 ± 3,26	19,33 ± 5,26	18%	31%
Signifikanz					
Levo↔NaCl	n.s.	n.s.	n.s.		
Levo↔Dobu	0,012	n.s.	n.s.		
Dobu↔NaCl	n.s.	n.s.	n.s.		

Levo-Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobu- Dobutamingruppe, *- Mittelwert ± Standardabweichung, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach Medikamentengabe, Ratio Prozentänderung, n.s.- nicht signifikant,

3.2.2.3 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)

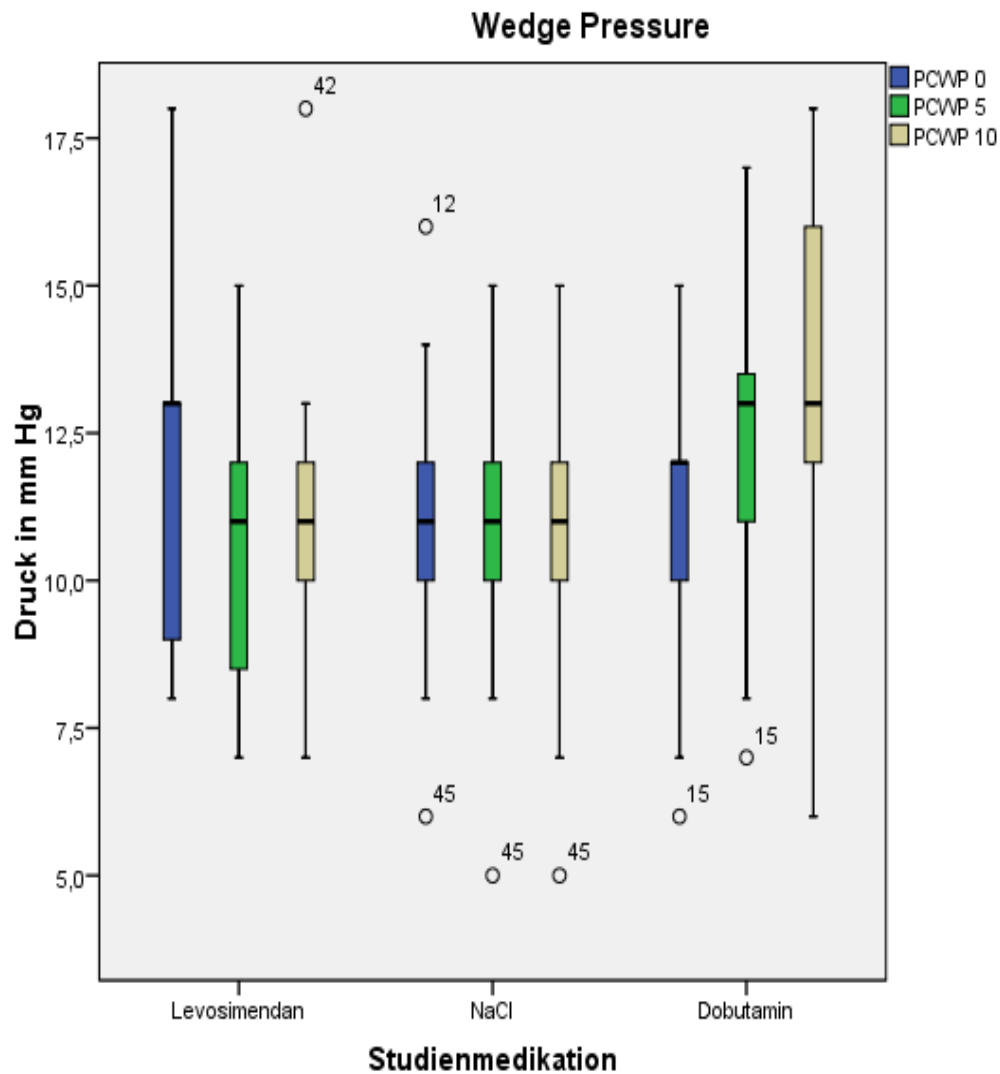


Diagramm 3-5 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) in drei Gruppen

Levosimendan – Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobutamin-Dobutamingruppe, PCWP 0- Der Wert von PCWP bei der Medikamentengabe, PCWP 5- Der Wert von PCWP 5 Minuten nach der Medikamentengabe, PCWP 10- Der Wert von PCWP 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.3.1 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) nach Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

3.2.2.3.1.1 Levosimendangruppe

Der Wert vom PCWP ist von $11,87 \pm 2,69$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) auf $11,07 \pm 2,63$ mmHg nach 10 Minuten (t10) in der Levosimendangruppe abgesunken. Der mittlere Unterschied zwischen t10 und t0 beträgt $0,8 \pm 0,06$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t0) ($11,87 \pm 2,69$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 6%. Diese Erniedrigung von PCWP in der Levosimendangruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.2.3.1.2 NaCl-Gruppe

Der Wert von PCWP ist von $10,93 \pm 2,34$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) bis zum Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe (t10) in der NaCl-Gruppe gleich geblieben.

3.2.2.3.1.3 Dobutamingruppe

Der Wert von PCWP ist von $10,93 \pm 2,43$ mmHg zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t0) auf $13,20 \pm 3,61$ mmHg nach 10 Minuten (t10) in der Dobutamingruppe angestiegen. Der mittlere Unterschied zwischen t10 und t0 beträgt $2,27 \pm 1,18$ mmHg. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t0) ($10,93 \pm 2,43$ mmHg) beträgt dieser Unterschied 21%. Diese Erhöhung von PCWP in der Dobutamingruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 3-10 PCWP in drei Gruppen: Statistik

	t0 (mmHg)*	t5 (mmHg)*	t10 (mmHg)*	Signifikanz
Levosimendan	$11,87 \pm 2,69$	$10,53 \pm 2,32$	$11,07 \pm 2,63$	$\chi^2(2) = 7,762, p = \text{ns}$
NaCl	$10,93 \pm 2,34$	$10,80 \pm 2,24$	$10,93 \pm 2,46$	$\chi^2(2) = 0,563, p = \text{ns}$
Dobutamin	$10,93 \pm 2,43$	$12,27 \pm 2,73$	$13,20 \pm 3,61$	$\chi^2(2) = 14,157, p < 0,05$

*Mittelwert \pm Standardabweichung, Levosimendan Levosimendangruppe, NaCl NaCl-Gruppe, Dobutamin Dobutamingruppe, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach der Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.3.2 Vergleich der PCWP werte über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

Beim Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe bezüglich PCWP.

Tabelle 3-11 PCWP: Gruppenvergleich

	t0 (ml/min)*	t5 (ml/min)*	t10 (ml/min)*	Ratio t0-t5	Ratio t0-t10
Levo	11,87 ± 2,69	10,53 ± 2,32	11,07 ± 2,63	-11%	-6%
NaCl	10,93 ± 2,34	10,80 ± 2,24	10,93 ± 2,46	-1%	0%
Dobu	10,93 ± 2,43	12,27 ± 2,73	13,20 ± 3,61	12%	21%
Signifikanz					
Levo↔NaCl	n.s.	n.s.	n.s.		
Levo↔Dobu	n.s.	n.s.	n.s.		
Dobu↔NaCl	n.s.	n.s.	n.s.		

Levo-Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobu- Dobutamingruppe, *- Mittelwert ± Standardabweichung, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach Medikamentengabe, Ratio Prozentsteigerung, n.s.- nicht signifikant, RD - Unterschiede in Prozentsteigerung bezogen auf Ausgangswert t0

3.2.2.4 Herzfrequenz

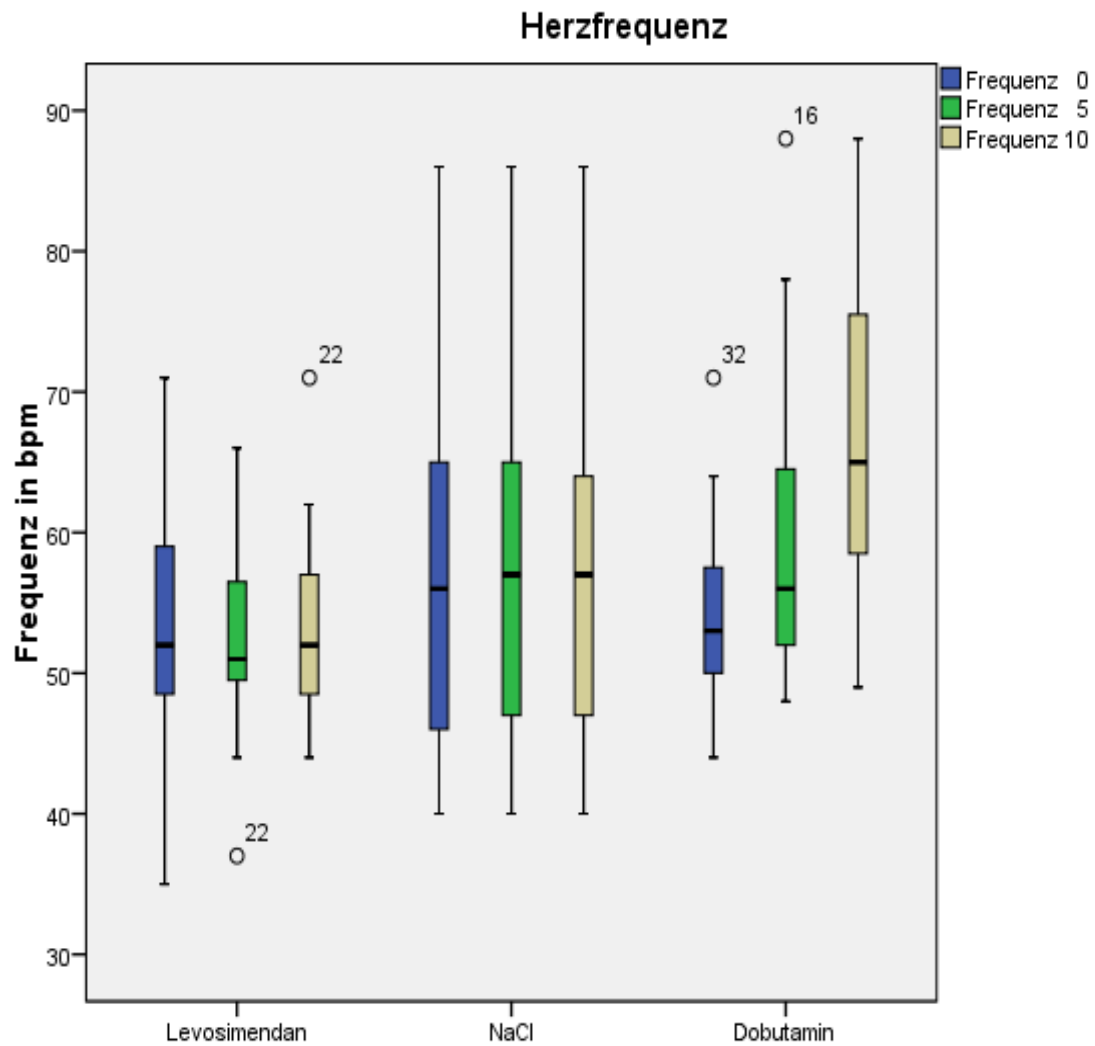


Diagramm 3-6 Herzfrequenz in drei Gruppen

Levosimendan – Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobutamin-Dobutamingruppe, 0-Zeitpunkt der Medikamentengabe, 5- Zeitpunkt 5 Minuten nach der Medikamentengabe, 10-Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.4.1 Die Herzfrequenz nach der Medikamentengabe in der Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

3.2.2.4.1.1 Levosimendangruppe

Der Wert vom Herzfrequenz ist von $53,73 \pm 9,36$ bpm zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $53,33 \pm 7,17$ bpm 10 Minuten (t_{10}) in der Levosimendangruppe abgesunken. Die mittlere Differenz nach t_{10} und t_0 beträgt $0,4 \pm 2,19$ bpm. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($53,73 \pm 9,36$ bpm) beträgt dieser Unterschied 0,7%. Diese Erniedrigung von Herzfrequenz in der Levosimendangruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.2.4.1.2 NaCl-Gruppe

Die Herzfrequenz ist von $56,86 \pm 12,67$ bpm zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $57,36 \pm 12,81$ bpm 10 Minuten (t_{10}) in der NaCl-Gruppe angestiegen. Die mittlere Differenz nach t_{10} und t_0 beträgt $0,5 \pm 0,14$ bpm. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($56,86 \pm 12,67$ bpm) beträgt dieser Unterschied 0,9%. Diese Erhöhung von Herzfrequenz in der NaCl-Gruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.2.4.1.3 Dobutamingruppe

Der Wert vom Herzfrequenz ist von $54,60 \pm 6,96$ bpm zum Zeitpunkt der Medikamentengabe (t_0) auf $67,13 \pm 11,64$ bpm 10 Minuten (t_{10}) in der Dobutamingruppe angestiegen. Die mittlere Differenz nach t_{10} und t_0 beträgt $12,53 \pm 4,68$ bpm. Bezogen auf den Wert zu Beginn der Messung (t_0) ($54,60 \pm 6,96$ bpm) beträgt dieser Unterschied 23%. Diese Erhöhung von Herzfrequenz in der Dobutamingruppe über den Zeitraum von 10 Minuten nach der Medikamentengabe ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 3-12 Herzfrequenz in drei Gruppen:Statistik

	t=0 (bpm)*	t5 (bpm)*	t10 (bpm)*	Signifikanz
Levosimendan	53,73 ± 9,36	52,40 ± 7,11	53,33 ± 7,17	$\chi^2(2) = 0,298, p = ns$
NaCl	56,86 ± 12,67	57,14 ± 12,64	57,36 ± 12,81	$\chi^2(2) = 1,476, p = ns$
Dobutamin	54,60 ± 6,96	60,67 ± 11,48	67,13 ± 11,64	$\chi^2(2) = 27,034, p < 0,05$

*Mittelwert ± Standardabweichung, Levosimendan Levosimendangruppe, NaCl NaCl-Gruppe, Dobutamin Dobutamingruppe, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach der Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach der Medikamentengabe

3.2.2.4.2 Vergleich der Werte von Herzfrequenz über die Zeit zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe

- Zum Zeitpunkt t=0 gab waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Levosimendangruppe, NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe bezüglich Herzfrequenz feststellbar
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und Dobutamingruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz nach 5 minuten (t5) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 52,40 ± 7,11bpm, Dobutamingruppe: 60,67 ± 11,48 bpm, p<0.05). Die Änderung der Herzfrequenz in der Levosimendangruppe von t0 zu t5 beträgt 2%. Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t5 in der Dobutamingruppe beträgt 11%.
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und Dobutamingruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Werte von Herzfrequenz nach 10 minuten (t10) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 53,33 ± 7,17bpm, Dobutamingruppe: 67,13 ± 11,64 bpm, p<0.05). Die Prozentänderung (Ratio) der Herzfrequenz in der Levosimendangruppe von t0 zu t10 beträgt 1%. Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t10 in der Dobutamingruppe beträgt 23%.
- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der Levosimendangruppe und Dobutamingruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Werte von Herzfrequenz nach 10 minuten (t10) gezeigt werden (Levosimendangruppe: 53,33 ± 7,17bpm, Dobutamingruppe: 67,13 ± 11,64 bpm, p<0.05). Die Prozentänderung (Ratio) der Herzfrequenz in der Levosimendangruppe von t0 zu t10 beträgt 1%. Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t10 in der Dobutamingruppe beträgt 23%.

- Bei Ausgangswerten ohne signifikanten Unterschied in der NaCl-Gruppe und Dobutamingruppe konnte ein signifikanter Unterschied der Werte von Herzfrequenz nach 10 Minuten (t10) gezeigt werden (NaCl-Gruppe: $57,36 \pm 12,81$ bpm, Dobutamingruppe: $67,13 \pm 11,64$ bpm, $p < 0,05$). Die Prozentsteigerung (Ratio) der Herzfrequenz in der NaCl-Gruppe von t0 zu t10 beträgt 1%. Die Prozentsteigerung (Ratio) t0 zu t10 in der Dobutamingruppe beträgt 23%.

Tabelle 3-13 Herzfrequenz: Gruppenvergleich

	t0 (bpm)*	t5 (bpm)*	t10 (ml/min)*	Ratio t0-t5	Ratio t0-t10
Levo	$53,73 \pm 9,36$	$52,40 \pm 7,11$	$53,33 \pm 7,17$	-2%	-0.7%
NaCl	$56,86 \pm 12,67$	$57,14 \pm 12,64$	$57,36 \pm 12,81$	0.5%	0.9%
Dobu	$54,60 \pm 6,96$	$60,67 \pm 11,48$	$67,13 \pm 11,64$	11%	23%
Signifikanz					
Levo↔NaCl	n.s.	n.s.	n.s.		
Levo↔Dobu	n.s.	0,02	0,001		
Dobu↔NaCl	n.s.	n.s.	0,04		

Levo-Levosimendangruppe, NaCl-NaCl-Gruppe, Dobu- Dobutamingruppe, *- Mittelwert \pm Standardabweichung, t0 Zeitpunkt der Medikamentengabe, t5 Zeitpunkt 5 Minuten nach Medikamentengabe, t10 Zeitpunkt 10 Minuten nach Medikamentengabe, Ratio Prozentsteigerung, n.s.- nicht signifikant, RD - Unterschiede in Prozentsteigerung bezogen auf Ausgangswert t0

3.2.3 Follow-up Daten

3.2.3.1 Allgemeiner Überblick

In der retrospektiven Datenanalyse, konnten mit dem Stichtag 01.03.2016. folgende Follow-up Daten erhoben werden.

Die gesamte Beobachtungszeit, von OP Tag bis zum 01.03.2016. beträgt für die gesamte Kohorte 5891 patient-months. In der Levosimendangruppe ist die gesamte Beobachtungszeit 2012 patient-months, in der NaCl-Gruppe 1996 patient-months und schliesslich in der Dobutamingruppe 1883 patient-months.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit beträgt für die gesamte Kohorte $130,91 \pm 25,76$ patient-months. In der Levosimendangruppe beträgt die durchschnittliche Beobachtungszeit $134,13 \pm 24,02$ patient-months, in der NaCl-Gruppe $133,07 \pm 23,59$ patient-months und in der Dobutamingruppe $125,53 \pm 30,08$ patient-months.

Es gab insgesamt 22 PatientInnen (48% der Gesamtkohorte) mit herzspezifischen Ereignissen postoperativ. In der Levosimendangruppe waren 8 PatientInnen (53,3% der Gruppe), in der NaCl-Gruppe 7 PatientInnen (46,7% der Gruppe) und in der Dobutamingruppe 7 PatientInnen (46,7% der Gruppe) von herzspezifischen Ereignissen (AP-Beschwerden und/oder Herzrhythmusstörungen) betroffen.

Bis zum Stichtag der Datenerhebung präsentierten sich insgesamt 13 PatientInnen (28,8% der Gesamtkohorte) mit AP Beschwerden. In der Levosimendangruppe haben 4 Personen (26,6% der Gruppe), in der NaCl-Gruppe 5 Personen (33,33% der Gruppe) und in der Dobutamingruppe 4 Personen (26,6% der Gruppe) wegen AP Beschwerden ärztliche Hilfe aufgesucht.

Aufgrund Herzrhythmusstörungen waren bis zum 01.03.2016. insgesamt 11 Personen (24,4% der Gesamtkohorte) in Behandlung. Die Herzrhythmusstörungen waren bei 4 Personen aus der Levosimendangruppe (26,6% der Gruppe), bei 3 Personen aus der NaCl-Gruppe (20% der Gruppe) und bei 4 Personen aus Dobutamingruppe (24,4% der Gruppe) zu sehen.

Der Überblick wurde tabellarisch in der Tabelle 3-14 Follow-up Überblick zusammengefasst

Tabelle 3-14 Follow-up Überblick

	Levosimendan N=15	NaCl N=15	Dobutamin N=15	Gesamtkohorte N=45
Beobachtungszeit ges. (PM)	2012	1996	1883	5891
Beobachtungszeit avg (in PM)*	134,13± 24,02	133,07± 23,59	125,53± 30,08	130,91± 25,76
Mortalität	2 (13,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	6 (13,3%)
PatientInnen mit Herzspezifischen Erreignissen	8 (53,3%)	7(46,7%)	7 (46,7%)	22 (48,8%)
AP Post OP	4 (26,6%)	5 (33,33%)	4 (26,6%)	13 (28,8%)
Rhythmusstörungen	4 (26,6%)	3 (20%)	4 (26,6%)	11 (24,4%)

ges.- gesamt; avg Durchschnitt; PM patient-month; AP post OP postoperative anginöse Beschwerden
* Mittelwert ± Standardabweichung, N Anzahl der Personen in der Gruppe, Levosimendan Levosimendangruppe; NaCl NaCl-Gruppe; Dobutamin Dobutamingruppe

3.2.3.2 Mortalität

Während des gesamten Beobachtungszeitraums (vom OP Tag bis zum 01.03.2016) sind insgesamt 6 Patienten gestorben. Es gab keine Todesfälle bei Frauen. Kein Todesfall war von kardialer Genese.

Dreißig Tage bzw. ein Jahr post operativ waren keine Todesfälle zu sehen.

Nach 5 Jahren post operativ sind insgesamt 3 Patienten (6,67%) gestorben. Ein Patient in der Levosimendangruppe starb an einer rupturierten Aortenaneurysma, ein Patient in der NaCl-Gruppe starb an der Bronchopneumonie und ein Patient in der Dobutamingruppe starb an Lebermetastasen.

Nach 10 Jahren sind insgesamt 6 Patienten gestorben (13,33% der Gesamtkohorte). Ein weiterer Patient in der Levosimendangruppe starb an der Bronchopneumonie, ein weiterer Patient in der NaCl-Gruppe starb an Bronchuskarzinom und ein weiterer Patient in der Dobutamingruppe starb an Leberversagen.

Bis zum Stichtag der Datenerhebung sind keine weiteren Todesfälle hinzugekommen.

Mortalitätsdaten wurden in der Tabelle 3-15 Mortalitätsdatenzusammengefasst

Tabelle 3-15 Mortalitätsdaten

	Levosimendan N=15	NaCl N=15	Dobutamin N=15	Gesamtkohorte N=45
30 Tage	0	0	0	0
1 Jahr	0	0	0	0
5 Jahre	1 (6,67%)	1 (6,67%)	1(6,67%)	3 (6,67%)
10 Jahre	2 (13,33%)	2 (13,33%)	2 (13,33%)	6 (13,33%)
Bis 01.03.2016	2 (13,33%)	2 (13,33%)	2 (13,33%)	6 (13,33%)

Levosimendan Levosimendangruppe; NaCl NaCl-Gruppe; Dobutamin Dobutamingruppe

3.2.3.3 Herzspezifische Ereignisse

3.2.3.3.1 Pectanginöse Beschwerden

Innerhalb des Beobachtungszeitraums sind insgesamt 19 AP Episoden bei insgesamt 13 PatientInnen aufgetreten. In der Levosimendangruppe waren 5 Episoden (26,3% der Gesamtepisoden), in der NaCl-Gruppe 7 Episoden (36,8% der Gesamtepisoden) und in der Dobutamingruppe 5 Episoden (26,3% der Gesamtepisoden) zu sehen.

Insgesamt ist bei 6 Personen ein kardiales Infarktgeschehen während des Beobachtungszeitraums aufgetreten. In der Levosimendangruppe haben 2 Personen (13,33% der Gruppe), in der NaCl-Gruppe auch 2 Personen (13,33% der Gruppe) und in der Dobutamingruppe ebenso 2 Personen (13,33% der Gruppe) einen Herzinfarkt im Beobachtungszeitraum erlitten.

Die Gesamtzahl der Herzinfarkte innerhalb des Beobachtungszeitraums beträgt 8. In der Levosimendangruppe sind 2 (25% der Gesamtinfarkte) Infarkte, in der NaCl-Gruppe 4 Infarkte (50% der Gesamtinfarkte) und schliesslich in der Dobutamingruppe 2 Infarkte (25% der Gesamtinfarkte) bis zum Stichtag der Datenerhebung aufgetreten.

Keine Stenose der arteriellen Grafts lag dem Herzinfarkt zugrunde. Die aufgetretenen Infarkte waren auf Stenosen von SVG oder auf ein anderes zuvor nicht operiertes Herzkranzgefäss zurückzuführen.

Infarktgeschehen wurden mittels Lyse, PCI und CABG therapiert.

Infarkttherapie mittels PCI erfolgte bei insgesamt 3 Personen die innerhalb des Beobachtungszeitraums den Herzinfarkt erlitten haben. Bis zum 01.03.2016 wurde in der

Levosimendangruppe bei einer Personen ein Stent, in der NaCl-Gruppe bei einer Person fünf Stents und in der Dobutamingruppe bei einer Person zwei Stents eingebaut.

Während des Beobachtungszeiraums wurden ein Herzinfarkt in der Levosimendangruppe und ein Herzinfarkt in der NaCl-Gruppe erfolgreich mittels Lyse therapiert.

Bei einer Person aus Dobutamingruppe wurde 24h postoperativ ein Notfall CABG aufgrund des Graftversagens durchgeführt. Eine Stenose von SVG wurde beobachtet.

Tabelle 3-16 AP Beschwerden

	Levosimendan N=15	NaCl N=15	Dobutamin N=15	Gesamtkohorte N=45
N der AP Episoden	5 (26,3%)	7 (36,8%)	5(26,3%)	19
Herzinfarkt	2(13,33%)	2(13,33%)	2(13,33%)	6 (13,33%)
N der Herzinfarkte	2	4	2	8
Therapie				
PCI	1	1	1	3
Anzahl der PCI	1	5	2	8
CABG	0	0	1	1
Lyse	1	1	0	2

N Anzahl der Personen in der Gruppe; Levosimendan Levosimendangruppe; NaCl NaCl-Gruppe; Dobutamin Dobutamingruppe

3.2.3.3.2 Herzrhythmusstörungen

Vorhofflimmern wurde bei insgesamt 4 Personen während des Beobachtungszeitraums bemerkt. Zwei Personen in Levosimendangruppe und 2 Personen in der NaCl-Gruppe hatten bis zum 1.03.2016. eine Vorhofflimmerarrhythmie. In der Dobutamingruppe war kein VHF zu sehen.

Es wurde bei insgesamt 3 Personen während des Beobachtungszeitraums ein AV Block diagnostiziert. Bis zum Stichtag der Datenerhebung war AV Block bei einer Person in der Levosimendangruppe und bei zwei Personen in der Dobutamingruppe zu sehen. In der NaCl-Gruppe war kein AV Block bis zum 01.03.2016. zu sehen.

Ein Schenkelblock tritt bei insgesamt 4 Personen während des Beobachtungszeitraums auf. Zwei Personen in Levosimendangruppe, eine Person in der NaCl-Gruppe und eine Person in der Dobutamingruppe hatten bis zum 1.03.2016. ein Schenkelblock.

Tachykardien traten weder in der Levosimendangruppe noch in der NaCl-Gruppe während des Beobachtungszeitraums auf. Die einzige bis zum 01.03.2016 aufgetretene Tachykardie war in der Dobutamingruppe feststellbar.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden Bradykardien weder in der NaCl-Gruppe noch in der Dobutamingruppe festgestellt. Bis zum Stichtag der Datenerhebung war Bradykardie bei 2 Personen in der Levosimendangruppe zu sehen.

Es wurden insgesamt 3 Schrittmacher bis zum 01.03.2016. eingebaut. Für alle 3 Eingriffe war AV Block die Indikation. Eine Person in der Levosimendangruppe und 2 Personen in der Dobutamingruppe haben bis zum Stichtag der Datenerhebung einen Schrittmacher bekommen.

Keiner der Herzrhythmusstörungen lag ein ischämisches geschehen zugrunde.

Die Tabelle 3-17 Herzrhythmusstörungen stellt die Zusammenfassung der obenbeschriebenen Daten dar.

Tabelle 3-17 Herzrhythmusstörungen

	Levosimendan N=15	NaCl N=15	Dobutamin N=15	Gesamtkohorte N=45
VHF	2	2	0	4
AV Block	1	0	2	3
Schenkelblock	2	1	1	4
Tachykardie	0	0	1	1
Bradykardie	2	0	0	2
Pacemaker	1	0	2	3

Levosimendan Levosimendangruppe; NaCl NaCl-Gruppe; Dobutamin Dobutamingruppe, N Personenanzahl in der Gruppe, VHF Vorhofflimmern

4 Diskussion

Zum Austesten der vasodilatatorischen Effekte einer Substanz stehen zwei Methoden zur Verfügung. Bei in Vitro Studien werden Gefässringe in Organbäder untersucht. Dabei werden sie in verschiedene Medien eingelegt, inkubiert und dann wird das vasoaktive Verhalten tensiometrisch erfasst. Der Vorteil dieser Methode ist eine präzise Erfassung der vasoaktiven Eigenschaften, da die Versuche unter gut steuerbaren und kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden. Man kann die Kulturmedien modifizieren, ändern und verschiedene Substanzen an einem und demselben genetischem Material zur Testung anwenden. Ein weiterer Vorteil ist die Tatsache, dass die Rahmenbedingungen zur Durchführung solcher Studien nicht aufwändig sind. Die Nachteile dieser Methode sind, daß man die Ergebnisse nur vorsichtig in die realistische Situation transferieren kann und daß das Erfassen der Begleiterscheinungen nicht möglich ist. (9)

Die zweite Methode ist eine in vivo Quantifizierung im Sinne einer Flussmessung. Die Werte werden direkt am Gefäss nach der chirurgischen Präparation mittels Dopplersonden erfasst. Die zweite Variante ist, dass man das zu untersuchende Gefäss nach der chirurgischen Präparation quer aufschneidet, dann eine definierte Zeit lang in einen Behälter bluten lässt und somit eine Volumenbestimmung. Der grösste Vorteil dieser Methode ist, dass sie den realistischen Bedingungen entspricht. Ein weiterer Vorteil ist die Tatsache, daß die Datenerhebung während der Operation gemacht wird, was die Erfassung hämodynamischer Parameter und Begleiterscheinungen ermöglicht.

Der Nachteil ist, dass man aus ethischen Gründen nur eine Substanz an einer Person testen darf und nur zu bestimmten Abständen eine Messung machen darf. (58)

Für die gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und zur Kausalitätserstellung sollten einige Sachen betrachtet werden.

Die Flussmessung erfolgt bei jeder CABG nach Anastomosenherstellung und gibt Aufschluss über die Anastomosenqualität. Der Flowwert nach der Anastomosenherstellung ist vor allem von der Peripherie d.h. vom koronaren Widerstand abhängig. (58)

Eine Messung zu diesem Zeitpunkt quantifiziert Flow bzw. die Flowänderung im gesamten System (Graft-Zielgefäss). Es ist aus diesem Grund unmöglich zu sagen ob die Flowänderung nur auf die Vasodilatation des Graftes zurückzuführen ist. Nach der Anastomosenherstellung befindet sich der menschliche Körper operationsbedingt (Hypothermie, Einsatz der HLM, Kardioplegie, grosse Volumenverschiebung) in einem unphysiologischen Zustand, das mit einer Flowänderung einhergeht, was eine Kausalitätserstellung weiter erschwert. (58)

Aus diesem Grund haben wir uns für die sogenannte „free flow“ Messung entschieden um den vasodilatierenden Effekt im Sinne einer Flusszunahme der Substanzwirkung möglichst präzise zuschreiben zu dürfen. Messung erfolgte mittels Dopplersonden nach der Präparation der Gefäße und vor dem Anschliessen an die HLM.

Die vasodilatierende Wirkung von Levosimendan auf LIMA wurde in vitro in der Studie von Pataricza et al. schon beschrieben. (56) Die Ergebnisse der in vivo Studien liegen nicht vor. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit unserer Vermutung.

Die vasodilatierende Wirkung von Dobutamin beruht auf seiner betaagonistischen Wirkung. Wie schon in der Einleitung gesagt, verfügt die LIMA über eine schwache Betafunktion und eine Vasodilatation wäre zu erwarten. Unsere Studie zeigte eine signifikante Flowänderung. Die free flow Studie von Cracowski et al (58) zeigte das gleiche Ergebnis.

Beide Gruppen zeigten einen signifikant grösseren Flow gegenüber Placebo was zu erwarten war.

Beim Evaluieren von Radialisflow zeigte sich eine signifikante Flowsteigerung in der Levosimendangruppe. Die Studie von Pataricza et al (56) hat gezeigt dass Levosimendan eine Vasorelaxation der RA in vitro bewirkt hat.

Dieser Effekt war in der Dobutaminingruppe nicht zu sehen. Da die RA über schwache Betafunktion verfügt, kann man diesen Effekt so erklären. In der Studie von Zabeeda et al (59) wurde auch gezeigt dass Dobutamin keine signifikante Flowänderung der RA bewirkt hat. Flowwerte waren in der Levosimendangruppe signifikant höher als in der Dobutaminingruppe.

Der mittlere Blutdruck ist nach 10 Minuten in der Levosimendangruppe signifikant niedriger. Die Erniedrigung von MAP wurde in der Studien von Nieminen et al beschrieben. (45) Die PatientInnen haben sich in dieser Studie mit einer Herzinsuffizienz präsentiert und der Effekt war nach 24h quantifiziert. Die Studie von Lilleberg et al hat auch eine Abnahme an MAP gezeigt. (40)

Die Studie von Zabeeda et al zeigte auch eine signifikante Erhöhung von MAP in der Dobutaminingruppe. (59)

Die Studien von Zabeeda et al (59) und Arnaudov et al (60) haben auch eine signifikante Änderung der Herzfrequenz in der Dobutaminingruppe beschrieben.

In der Levosimendangruppe zeigte sich ein signifikanter Flowanstieg in beiden Gefässen unter hämodynamischer Stabilität. In der Dobutaminingruppe war nur der Flowanstieg in

LIMA zu sehen. Die hämodynamischen Parameter in der Dobutamingruppe haben sich signifikant verschlechtert (PCWP Anstieg, HF Anstieg).

Im Langzeit Follow-up waren keine Auffälligkeiten zu sehen. Die Mortalitätsraten waren in den Gruppen gleich. Kein Todesfall war kardial bedingt. Es war nur eine Reoperation bei einem Patienten nach 24h notwendig, aufgrund eines neu aufgetretenen Herzinfarktes. Der Infarkt war auf Stenose von SVG zurückzuführen.

Diese Studie hat eine Kohorte von 45 Leute gebildet. Wegen einer relativ kleinen Anzahl der PatientInnen pro Gruppe produziert sie ein niedriges Power.

Es stellt sich die Frage ob Levosimendan aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung als antispasmodikum verwendet werden kann. Nach He sollte das ideale antispastische Protokoll folgende Kriterien erfüllen (9)

- Maximale Aufrechterhaltung der endothelialen Funktion
- Guter antispastischer und vasodilatierender Effekt
- Möglichkeit der perioperativen Nutzung
- Keine Nebenwirkungen

Nach unserer Studie hat Levosimendan eine signifikante Erhöhung des Flusses in vivo gezeigt. Im Kurzzeit-Follow-up und perioperativ waren keine Nebenwirkungen zu sehen. Im Langzeit Follow-up zeigte sich auch keine herzbezogene Mortalität. Um Langzeit Patency zu prüfen wird mit den PatientInnen aus dieser Studie eine Radialis Patency Studie gemacht.

Die perioperative Nutzung ist auch möglich.

Zur Ergänzung konnte man zusätzlich eine in vitro Studie zum Austesten der Dosis-Wirkung Beziehung machen. Dabei konnten Viabilität und Medikamentenaufnahme mittels Flowzytometrie gemessen werden und dazu noch die endotheliale Funktion erfasst werden. Erst dann konnte man definitiv sehen ob Levosimendan bei der Erstellung eines spasmolytischen Protokolls in Frage kommen kann.

5 Schlussfolgerung

Levosimendan eignet sich im Vergleich zu Dobutamin signifikant besser zum Schutz des LIMA Grafts und RA Grafts vor Spasmus im Rahmen der chirurgischen Präparation des Graftes. Im langzeit Follow-up waren keine Auffälligkeiten zu sehen. Aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung, günstigem Nebenwirkungsprofil und Abwesenheit der Komplikationen im Kurzzeit und Langzeit-Follow-up könnte man Levosimendan bei der Erstellung eines antispasmodischen Protokolls berücksichtigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R., editor. Waldeyer Anatomie des Menschen: [das Buch enthält 45 Tabellen]. 17., völlig überarb. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2003.
2. Leonhardt H, Tillman B, Töndury G, Zilles K, editors. Rauber/Kopsch Anatomie des Menschen, Band II Innere Organe: Lehrbuch und Atlas. Stuttgart: Thieme; 1987-1988.
3. Putz R, Pabst R, Putz R, editors. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen, Band 2 Rumpf, Eingeweide, untere Extremität. 21. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer; 2000.
4. Herold G et al. Innere Medizin: Kapitel II: Kardiologie. Köln; 2010.
5. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Lehrbuch Pathologie. 4., Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2008.
6. Tscheliessnigg K, Uranüs S, Pierer G. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie: 55 Tabellen. 3. Aufl. Wien, München [u.A.]: Maudrich; 2005.
7. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(23):2610–42.
8. Striebel HW. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung ; mit 61 Tabellen. 6., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart [u.A.]: Schattauer; 2005.
9. He GW. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery: With 77 tables. 2. ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.
10. He GW, Angus JA, Rosenfeldt FL. Reactivity of the canine isolated internal mammary artery, saphenous vein, and coronary artery to constrictor and dilator substances: relevance to coronary bypass graft surgery. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1988; 12(1):12–22.
11. van Son JA, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1990; 99(4):703–7.

12. Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, Segesser L von et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *The New England journal of medicine* 1988; 319(8):462–7.
13. Liu ZG, Ge ZD, He GW. Difference in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization and nitric oxide release between human internal mammary artery and saphenous vein. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3):III296-301.
14. Sims FH. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. *American heart journal* 1983; 105(4):560–6.
15. Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: a comparison of coronary and internal mammary arteries. *Artery* 1985; 13(3):127–43.
16. He GW, Yang CQ. "Vasoactivators"--a new concept for naturally secreted vasoconstrictor substances. *Angiology* 1994; 45(4):265–71.
17. He GW, Yang CQ. Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995; 109(4):707–15.
18. He GW, Liu ZG. Comparison of nitric oxide release and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization between human radial and internal mammary arteries. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1):I344-9.
19. Hafferl A, Thiel W. *Lehrbuch der topographischen Anatomie*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg New York: Springer; 1969.
20. van Son JA, Smedts F, Wilde PC de, Pijls NH, Wong-Alcala L, Kubat K et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *The Annals of thoracic surgery* 1993; 55(1):106–13.
21. He GW, Shaw J, Hughes CF, Yang CQ, Thomson DS, McCaughan B et al. Predominant alpha 1-adrenoceptor-mediated contraction in the human internal mammary artery. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1993; 21(2):256–63.
22. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *The Annals of thoracic surgery* 2005; 79(2):544-51; discussion 544-51.

23. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. Radial artery as graft for coronary artery bypass surgery: Advantages and disadvantages for its usage focused on structural and biological characteristics. *Journal of cardiology* 2014; 63(5):321–8.
24. He GW, Yang CQ. Characteristics of adrenoceptors in the human radial artery: clinical implications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1998; 115(5):1136–41.
25. Acar C, Jebara VA, Portoghesi M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 1992; 54(4):652-9; discussion 659-60.
26. Aktories K, Forth W. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*. 10. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 5th ed. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; 2003.
28. Cracowski JL, Stanke-Labesque F, Chavanon O, Blin D, Mallion JM, Bessard G et al. Vasorelaxant actions of enoximone, dobutamine, and the combination on human arterial coronary bypass grafts. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1999; 34(5):741–8.
29. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, Hert SG de, Salmenperä M, Leppikangas H et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International journal of cardiology* 2012; 159(2):82–7.
30. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen I. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca²⁺-sensitization. *European journal of pharmacology* 2004; 486(1):1–8.
31. Janssen PM, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *European journal of pharmacology* 2000; 404(1-2):191–9.
32. Braun J, Döpfmer U, Kastrup M, Roots I, Borges A, Schneider M et al. Levosimendan: Klinische Indikationen einer neuen vasoaktiven Substanz. *Der Anaesthesist* 2004; 53:163–7.

33. Yokoshiki H, Sperelakis N. Vasodilating mechanisms of levosimendan. *Cardiovascular drugs and therapy* / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy 2003; 17(2):111–3.
34. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1999; 288(1):316–25.
35. Grossini E, Molinari C, Caimmi PP, Uberti F, Vacca G. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel. *British journal of pharmacology* 2009; 156(2):250–61.
36. Haikala H, Kaheinen P, Leijoki J, Lindén IB. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovascular research* 1997; 34(3):536–46.
37. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *International journal of cardiology* 2015; 184:323–36.
38. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesthesia and analgesia* 2000; 90(1):5–11.
39. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemiA. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(12):2177–82.
40. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *European heart journal* 1998; 19(4):660–8.
41. Tachibana H, Cheng H, Ukai T, Igawa A, Zhang Z, Little WC et al. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2005; 288(2):H914-22.
42. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten S. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary

bypass: a randomized placebo-controlled study. *Critical care medicine* 2013; 41(10):2328–35.

43. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, Karadas F, Erdem A, Turgut OO et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2007; 21(6):431–5.

44. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LMA, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart, lung and vessels* 2013; 5(4):227–45.

45. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36(6):1903–12.

46. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet (London, England)* 2002; 360(9328):196–202.

47. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs. N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *European heart journal* 2002; 23(18):1422–32.

48. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ et al. Levosimendan vs. dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297(17):1883–91.

49. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012; 33(14):1787–847.

50. Tritapepe L, Santis V de, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *British journal of anaesthesia* 2009; 102(2):198–204.
51. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Experimental and clinical cardiology* 2012; 17(3):125–30.
52. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, Kivikko M, Laine M, Leino KA et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *The Annals of thoracic surgery* 2009; 87(2):448–54.
53. Kowalczyk M, Banach M, Lip GYH, Kozłowski D, Mikhailidis DP, Rysz J. Levosimendan - a calcium sensitising agent with potential anti-arrhythmic properties. *International journal of clinical practice* 2010; 64(8):1148–54.
54. Overgaard CB, Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118(10):1047–56.
55. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. *Critical care (London, England)* 2005; 9(3):266–79.
56. Pataricza J, Szolnoky J, Krassói I, Hegedus Z, Kun A, Varró A et al. Vasorelaxing effect of levosimendan against 5-hydroxytryptamine-induced contractions in isolated human conduit bypass grafts. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 2006; 58(8):1107–12.
57. Toller W, Knez I. Medical support and surgery of the failing heart: levosimendan. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* 2007; 96(2):121–4.
58. Cracowski JL, Chavanon O, Durand M, Borrel E, Devillier P, Mallion JM et al. Effect of low-dose positive inotropic drugs on human internal mammary artery flow. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 64(6):1742–6.
59. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *The Annals of thoracic surgery* 2001; 71(1):138–41.

60. Arnaudov D, Cohen AJ, Zabeeda D, Hauptman E, Sasson L, Schachner A et al. Effects of Systemic Vasodilators on Internal Mammary Flow During Coronary Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1816–9.