Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Effekte der direkten und indirekten Myokardrevaskularisation auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, die myokardiale Ischämielast und die Lebensqualität von Patienten mit (prä)terminaler koronarer Herzkrankheit

Darstellung einer klinisch orientierten Methodik zur Evaluation der Effekte der aortokoronaren Bypass-Operation (ACB), der indirekten Myokardrevaskularisation (TMR) und der Kombination beider Verfahren (TMR+ACB)

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

vorgelegt von
Firuseh Dierkes geb. Farokhzad
aus
Teheran

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
07.12.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. B. Maisch
1. Korreferent: Prof. Dr. Dr. J. Daut

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
1.	**Einleitung**	1
1.1	Konzepte und Ziele alternativer Therapieverfahren zur Behandlung der therapierefraktären Angina pectoris	3
1.2	Die myokardiale Laserrevaskularisation	4
1.2.1	Die transmyokardiale Laserrevaskularisation	4
1.2.1.1	Historische Entwicklung der transmyokardialen Laserrevaskularisation	4
1.2.1.2	Operatives Vorgehen bei der transmyokardialen Laserrevaskularisation	6
1.2.2	Perkutane myokardiale Laserrevaskularisation	8
1.3	Rheologisches Therapiekonzept	9
1.3.1	Chronisch-intermittierende Urokinasetherapie	9
1.4	Neurophysiologisches Therapiekonzept	11
1.4.1	Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)	12
1.4.2	Spinale elektrische Nervenstimulation (SCS)	12
1.4.3	Blockade des Ganglion stellatum	13
1.5	Induktion lokaler Neoangiogenese	14
2.	**Ziel dieser klinischen Untersuchung und Fragestellungen**	15
3.	**Patienten und Methodik**	
3.1	Methodik allgemein	17
3.2	Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten	19
3.3	Schweregrade der Herzinsuffizienz- und Angina pectoris-Symptomatik	28
3.4	Gründe für nicht durchgeführte präoperative Untersuchungen	30
3.5	Gründe für nicht durchgeführte postoperative Untersuchungen	31
3.6	Spiroergometrie	32

3.6.1	Indikation zur Spiroergometrie bei dieser klinischen Untersuchung	32
3.6.2	Aufbau der Spiroergometrie-Anlage und Messparameter der Spiroergometrie	33
3.6.3	Systemeichung	34
3.6.4	Durchführung der Spiroergometrie	35
3.6.5	Kardiopulmonaler Belastungsbericht	37
3.6.6	Belastungsprotokoll: Modifiziertes Weber Protokoll	38
3.6.7	Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit	39
3.6.8	EKG-Auswertung und Bestimmung der Ischämielast	41
3.7	Fragebögen zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	42
3.7.1	Quality of Life Questionnaire in Heart Failure	43
3.7.2	Seattle Angina Questionnaire	45
3.8	Datendokumentation und statistische Analyse	47
4.	**Ergebnisse**	
4.1	Ergebnisse allgemein	49
4.2	Gründe für den Abbruch der Spiroergometrie	50
4.3	Medikation zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung	51
4.4	Ergebnisse der Spiroergometrie	
4.4.1	Respiratorischer Quotient bei maximaler körperlicher Leistung	53
4.4.2	Maximale körperliche Leistungsfähigkeit	54
4.4.3	Maximale Sauerstoffaufnahme	55
4.4.4	Sauerstoffpuls bei maximaler körperlicher Leistung	56
4.4.5	Respiratorischer Quotient auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	57
4.4.6	Ischämielast bei maximaler körperlicher Leistung	58
4.4.7	Ischämielast bei auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	59

4.4.8	Ausmaß des subjektiv empfundenen Anstrengungsgrades bei maximaler sowie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	60
4.4.9	Belastungsabhängige Angina pectoris bei maximaler sowie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	63
4.4.10	Belastungsabhängige Dyspnoe bei maximaler sowie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	66
4.5	Ergebnisse der Klassifikation nach New York Heart Association und der Canadian Cardiovascular Society	
4.5.1	Ergebnisse der Klassifikation nach der New York Heart Association	68
4.5.2	Ergebnisse der Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society	75
4.6	Ergebnisse der Fragebögen zur Lebensqualität	
4.6.1	Ergebnisse des Seattle Angina Questionnaire	83
4.6.1.1	Einschränkung der körperlichen Aktivität	83
4.6.1.2	Angina pectoris-Stabilität	85
4.6.1.3	Angina pectoris-Häufigkeit	86
4.6.1.4	Zufriedenheit mit der antianginösen Therapie	87
4.6.1.5	Krankheitsempfinden	88
4.6.2	Ergebnisse des Quality of Life Questionnaire in Heart Failure	
4.6.2.1	Gesamtpunktwert der Lebensqualität	89
4.6.2.2	Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation	91
4.6.2.3	Körperliche Aktivität	92
4.6.2.4	Beschwerdesymptomatik	93
4.6.2.5	Emotionen	94
4.7	Ergebnisse der kombinierten Endpunkte	95
4.7.1	Kombinierte Endpunkte subjektive Funktionstests	95
4.7.2	Kombinierte Endpunkte objektive Funktionstests	95
4.7.3	Kombinierte Endpunkte Lebensqualitätsfragebögen	95
4.7.4	Kombinierte Endpunkte Fremdeinschätzung Lebens-qualität	96

5.	**Diskussion**	
5.1	Diskussion der Ergebnisse dieser klinischen Untersuchung	97
5.1.1	Diskussion der Ergebnisse der Funktionstests zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit	97
5.1.2	Diskussion der Ergebnisse der Lebensqualitätsfragebögen	100
5.1.3	Diskussion der Ergebnisse der fremdeingeschätzten Lebensqualität	102
5.2	Vorzüge der Methodik dieser klinischen Untersuchung	103
5.3	Limitationen dieser klinischen Untersuchung	106
5.4	Vergleich von Methodik und Ergebnissen dieser Arbeit mit denen bereits publizierter Studien publizierter Studien mit dieser Arbeit	108
5.5	Diskussion des Wirkmechanismus der transmyokardialen Laserrevaskularisation	113
5.6	Schlussfolgerungen	115
6.	**Zusammenfassung**	116
7.	**Zusammenfassung (Englisch)**	118
8.	**Literaturverzeichnis**	120
9.	**Anhang**	130
10.	**Inhaltsverzeichnis der Tabellen und Abbildungen**	
10.1	Tabellen	146
10.2	Abbildungen	149
11.	**Lebenslauf**	151
12.	**Verzeichnis der akademischen Lehrer**	153
13.	**Danksagung**	154
14.	**Ehrenwörtliche Erklärung**	155

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACB	Aortokoronare-Bypass Operation
AF	Anginal Frequency
AS	Anginal Stability
bFGF	Basic fibroblast growth factor
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CPX	Cardiopulmonary exercise
DP	Disease Perception
EKG	Elektrokardiogramm
EM	Emotionen
Geschw.	Geschwindigkeit
ILMx	Ischämielast bei maximaler körperlicher Leistung
IlgL	Ischämielast bei gleicher körperlicher Leistung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LS	Life Satisfaction
M	Männliches Geschlecht
MaxWATT	Maximale körperliche Leistungsfähigkeit
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
O2PLSMx	Sauerstoffpuls bei maximaler körperlicher Leistung
O2PLSgL	Sauerstoffpuls bei gleicher körperlicher Leistung
PA	Physical Activity
PL	Physical Limitation
PMR	Perkutane myokardiale Laserrevaskularisation
Präop	Präoperative Untersuchung
Postop	Postoperative Kontrolluntersuchung nach 8 bis 14 Monaten
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QLQ	Quality of Life Questionnaire in Heart Failure
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
R. diagonalis	Ramus diagonalis
R. diagonalis I	Ramus diagonalis I

R. diagonalis II	Ramus diagonalis II
RIVP	Ramus interventricularis posterior
RIVA	Ramus interventricualris anterior
R. marginalis	Ramus marginalis
R. marginalis I	Ramus marginalis I
R. marginalis II	Ramus marginalis II
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
RQ	Respiratorischer Quotient
RQMxL	Respiratorischer Quotient bei maximaler körperlicher Leistung
RQgL	Respiratorischer Quotient bei gleicher körperlicher Leistung
RR	Atemfrequenz
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SCS	Spinal cord stimulation = Spinale elektrische Nerven-stimulation
SF-36	Short Health Form Survey
SPECT	Single Photon Emissions Computertomographie
SS	Somatic Symptoms
Tab.	Tabelle
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TMR	Transmyokardiale Laserrevaskularistaion
TMR+ACB	Kombinationstherapie aus TMR+ACB
TS	Treatment Satisfaction
VE	Atemminutenvolumen
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VCO2	Kohlendioxidabgabe
VO2Mx	Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Leistung
VO2gL	Sauerstoffaufnahme bei gleicher körperlicher Leistung
Vt	Atemzugvolumen
W	Weibliches Geschlecht

1. Einleitung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine der häufigsten Erkrankungen (Inzidenz 500-550 Myokardinfarkte pro 100000 Einwohner und Jahr in Europa) sowie die am meisten verbreitete Ursache einer vorzeitigen Mortalität der Bevölkerung in den Industrieländern (77). Sie ist außerdem mit einer nicht zu vernachlässigenden Morbidität in Form von Angina pectoris-Beschwerden, Herzrhythmusstörungen und ischämisch bedingter Herzinsuffizienz verbunden (71). In den letzten Jahrzehnten ist es gelungen, durch Entwicklung und Einführung direkter Revaskularisationsmaßnahmen, wie der aortokoronaren Bypass-Operation (ACB) (18, 23, 33), interventionell-kardiologischer Maßnahmen (perkutane transluminale Koronarangioplastie = PTCA und Stentimplantation) (25) sowie neuer medikamentöser Behandlungsstrategien (Nitrate, Betarezeptoren-Blocker, Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer) inklusive einer verbesserten Sekundärprävention (LDL-Cholesterinsenkung, Thrombozyten-aggregationshemmung) die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalitiät bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit deutlich zu senken (46, 74). Obwohl die kardiovaskuläre Mortalität auch bei schwersten Formen der koronaren Herzkrankheit durch die Kombination invasiver und konservativer Therapiestrategien reduziert werden konnte, ist eine Zunahme von Patienten mit therapierefraktärer koronarer Herzkrankheit zu verzeichnen (22).

Das Syndrom der therapierefraktären Angina pectoris (46), das durch intermittierend auftretenden Ruheschmerz Überschneidungen mit der instabilen Angina pectoris aufweist und zudem häufig Patienten mit Angina pectoris der Stadien III und IV entsprechend den Kriterien der „Canadian Cardiovascular Society“(CCS) (26) betrifft , kann trotz maximaler Ausschöpfung der etablierten Therapieverfahren fortbestehen (46, 47, 74, 75).

Das Syndrom der therapierefraktären Angina pectoris (46) sollte trotz der schweren klinischen Symptomatik im Hinblick auf den Einsatz alternativer Therapiekonzepte vom klinischen Bild der instabilen Angina pectoris sowohl klinisch als auch elektrokardiographisch abgegrenzt werden (46). Als obligate Voraussetzung für diese Diagnose müssen die medikamentös-konservative Therapie individuell ausreichend hoch dosiert, die antianginöse Kombinationstherapie aus Nitraten, Molsidomin, Betablockern und Calcium-

antagonisten sowie die etablierten invasiven (ACB, PTCA) Therapieverfahren ausgeschöpft worden sein (46, 74, 75).

Verschiedene Umstände können dazu führen, dass etablierte Revaskularisationsverfahren nicht in Frage kommen. Dazu zählen eine bis in die Peripherie der Koronargefäße reichende diffuse Koronarsklerose, ein Mangel an bypassfähigem Gefäßmaterial, gelegentlich eine höhergradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion sowie ein unter Umständen unvertretbar hohes interventionelles Risiko. Für Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris ist eine schwere koronare 3-Gefäß-Krankheit mit hintereinandergeschalteten Koronarstenosen sowie ein hoher Anteil an verschlossenen Bypassgefäßen charakteristisch (>50%) (46). Im Gegensatz zu ihrer hochgradigen Koronarinsuffizienz weist ein Teil dieser Patienten nur eine vergleichsweise geringfügige Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion (Ejektionsfraktion von z.B. 47%) auf (46). Aufgrund der nur gering eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion ist bei den meisten dieser Patienten eine Herztransplantation als therapeutische Option nicht indiziert (46).

Bezüglich der Häufigkeit und der Prognose der Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris gibt es derzeit keine zuverlässigen Daten. Es gibt jedoch Hinweise, dass diese Patienten eine kürzere Lebenserwartung als Patienten mit therapiesensibler Angina pectoris haben (46, 74).

Durch die Zunahme der Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris und somit deutlich eingeschränkter Lebensqualität sind die folgenden alternativen Therapieverfahren in die Diskussion gebracht (46, 63, 71) worden:

- **die myokardialen Laserrevaskularisationsverfahren**
  - **Transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMR)** (1, 2 ,3, 10, 11, 14, 21, 22, 35, 37, 48, 49, 53, 57, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 71, 74, 75, 76)
  - **Perkutane myokardiale Laserrevaskularisation (PMR)** (39, 40, 41, 56, 67, 71, 82)

- **Rheologische Therapiekonzepte**
  - **Chronisch-intermittierende Urokinasetherapie** (43, 44, 45, 46, 48, 74, 75)
- **Neurophysiologische Therapiekonzepte**
  - **Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)** (12, 17, 31, 51, 74, 75)
  - **Spinale elektrische Nervenstimulation** (Spinal cord stimulation = SCS) (20, 52, 68, 72, 73, 74, 75)
  - **Blockade des Ganglion stellatum** (13, 86)
- **die Induktion lokaler Neoangiogense** durch Wachstumsfaktoren (9, 10, 27, 42, 77, 78, 95)

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, in welchem Ausmaß Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris, die explizit für die Option zur Durchführung einer transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) stationär aufgenommen wurden, vom jeweils durchgeführten Revaskularisationsverfahren profitiert haben. Dabei stand das Prinzip im Vordergrund, soweit irgend möglich die Möglichkeiten der klassischen Revaskularisation, d.h. der direkt revaskularisierenden Verfahren wie Bypassversorgung und PTCA auszuschöpfen. Somit wurden keineswegs alle diese Patienten einer Laserbehandlung unterzogen. Es sollten insbesondere die Therapieeffekte der transmyokardialen Laserrevaskularisation evaluiert werden.

1.1 Konzepte und Ziele alternativer Therapieverfahren zur Behandlung der therapierefraktären Angina pectoris

Die Ziele des Einsatzes alternativer Therapieverfahren bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris bestehen in der Reduktion der Angina pectoris-Beschwerden, der Verbesserung der myokardialen Ischämieparameter sowie der Steigerung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Ein ausschließlich analgetischer Therapieansatz ist aufgrund der möglichen Maskierung klinischer Warnsignale, die auf lebensgefährliche Myokardischämien hindeuten können, kontraindiziert (74).

Im Folgenden sind alternative Therapiekonzepte zur Behandlung der therapierefraktären Angina pectoris dargestellt.

1.2 Die myokardiale Laserrevaskularisation

1.2.1 Die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMR)

1.2.1.1 Historische Entwicklung der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR)

Die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMR) ist ein indirektes Revaskularisationsverfahren, dessen Ziel es ist, durch direkte Verbindungen mit dem linksventrikulären Cavum und durch Induktion einer Neorevaskularisation eine Verbesserung der myokardialen Perfusion zu erreichen. Welche pathophysiologischen Mechanismen im Einzelnen von Bedeutung sind, ist nicht eindeutig geklärt (3,71).

Grundlage des Konzepts der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) sind die Arbeiten von A. C. Thebesius und J. T. Wearn. 1708 entdeckte A.C. Thebesius veno-ventrikuläre Anastomosen, die sog. Thebesischen Venen (65). 1933 beschrieb J. T. Wearn (84) das Vorhandensein arterio-ventrikulärer Anastomosen, welche von ihm in Abhängigkeit von ihrer Morphologie im Mündungsbereich am Endokard, in arterio-sinusoidale und arterio-luminale Gefäße unterteilt wurden.

Der erste Versuch einer indirekten Myokardrevaskularisation erfolgte bereits 1935 durch C.S. Beck, indem er einen Schwenklappen des M. pectoralis auf aufgerautem Myokard fixierte, um auf diesem Wege eine Einsprossung von Kapillaren des M. pectoralis in das ischämische Myokard zu ermöglichen (4). 1936 erfolgte durch L. O`Shaughnessy (69, 70) der Versuch einer myokardialen Revaskularisation mittels extrakardialem Gewebe durch Kardio-Omentopexie. Diese Verfahren konnten sich jedoch nicht weiter durchsetzen. Eine weltweite Verbreitung zur Erlangung einer ausreichenden Myokardperfusion fand die von Vineberg und Miller 1951 erstmals angewandte Implantation der A. mammaria interna in das ischämische Myokard, die sog. Vineberg Operation (83).

1957 beschrieben Massimo und Boffi (53) erstmals den Versuch einer myokardialen Perfusionsverbesserung durch die Anlage von myokardialen Kanälen durch Implantation von Plastikröhrchen in das Myokard.

1956 beschrieben Goldmann (24), 1965 Sen (79) und 1968 Khazei (32) die mechanische Anlage von transmuralen Kanälen durch Nadelpunktion.

Mit dem Einsatz von Techniken der direkten Myokardrevaskularisation seit Beginn der 70er Jahre durch die Einführung der aortokoronaren Venenbypass-

Operation (ACB) (18, 23, 31) sowie durch die Anwendung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) (25) Ende der 70er Jahre wurden die Verfahren der indirekten Myokardrevaskularisation zunächst verlassen. Erst Mirhoseini griff zu Beginn der 80er Jahre das Konzept der Verbindung des linksventrikulären Cavums mit der koronaren Mikroperfusion wieder auf. Auf Grundlage der Fortschritte in der Lasertechnologie führte er erstmals 1983 die TMR an einem Patienten durch (59). In den letzten Jahren wurde die perkutane myokardiale Laserrevaskularisation (PMR) entwickelt. Mittels kathetergestützter Systeme werden vom linksventrikulären Cavum aus Laserkanäle in das Myokard eingebracht (39, 40, 41, 56, 67, 71, 82).

1.2.1.2 Operatives Vorgehen bei der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR)

Die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMR) kann isoliert oder in Kombination mit einer konventionellen Bypassoperation durchgeführt werden. Bei Durchführung der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) mit gleichzeitiger Anlage eines oder mehrerer aortokoronarer Venenbypasses (ACB) erfolgt der operative Zugang über eine mediane Sternotomie. Bei der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) als isolierte Maßnahme zur Myokardrevaskularisation wird als operativer Zugangsweg eine linksseitige, anterolaterale Thorakotomie gewählt. Eine solche Zugangsmöglichkeit kann auch für eine Kombination der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) mit minimal invasiver Koronarchirurgie verwendet werden (49 ,63 ,64).

Die Anlage der Laserkanäle erfolgt unter Einsatz eines 1000-Watt-CO_2-Lasers (Heartlaser, PLC, Milford, MA). Das Myokard wird von einem zwischen 10 und 99 Millisekunden dauernden Laserimpuls durchbohrt. Die zur Durchbohrung des Myokards notwendige Energie, die von der Dicke des zu penetrierenden Myokards abhängt, kann mit Hilfe der Impulslänge variiert werden. In der Regel ist eine Energieabgabe von 30-60 Joule pro Laserimpuls notwendig. Die maximal mögliche Energieabgabe pro Laserimpuls beträgt 80 Joule. Die Übertragung des Laserstrahls erfolgt über ein Gelenkarmsystem, an welches ein steriles Handstück angeschlossen wird. Dieses Handstück liegt sowohl in einer geraden als auch in einer abgewinkelten Version vor, so dass in Abhängigkeit von der Lokalisation des ischämischen Myokards sowohl die Vorderwand als auch die Hinterwand des Herzens erreicht werden können. Zur Applikation des Laserstrahls wird das Handstück direkt auf das Myokard aufgesetzt. Danach wird der Laserstrahl mit Hilfe eines Leitstrahls, einem sog. Helium-Neon-Laser, genau ausgerichtet.

Die Laserimpulsabgabe wird dann durch den Operateur aktiviert. Die Abgabe des Laserimpulses zur Anlage der Laserkanäle erfolgt am schlagenden Herzen getriggert durch die R-Zacken im EKG. Hiermit ist gewährleistet, dass zum einen bei maximaler Ventrikelfüllung die Gefahr einer Schädigung intrakardialer Strukturen und zum anderen bei elektrischer Unerregbarkeit die Gefahr der Auslösung von Rhythmusstörungen weitgehend reduziert wird. Die Laserkanäle mit einem Durchmesser von ca. 1 mm werden in einem Abstand von minimal 1

cm angelegt. Ihre Anzahl richtet sich nach der Größe des zu versorgenden ischämischen Areals. Die erfolgreiche Durchbohrung des Myokards kann mit Hilfe der zeitgleichen Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie als Auftreten von feinsten Gasbläschen sichtbar gemacht werden. Insgesamt sind zur Durchführung der alleinigen TMR 15-45 Minuten bei einer durchschnittlichen Operationsdauer von 2,5 Stunden erforderlich (63, 64).

Als Komplikation der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) kann ein myokardiales Ödem mit akuter diastolischer Dysfunktion und daraus resultierender kardialer Dekompensation auftreten. Bei zu dichter Anlage der Laserkanäle besteht die Gefahr der Ausbildung eines Aneurysmas. Außerdem sind Verletzungen des Mitralklappenhalteapparats möglich. Eine funktionell bedeutsame Schädigung des Reizleitungssystems ist bei Anlage von Laserkanälen im Bereich der linksventrikulären Wand unwahrscheinlich (63, 64, 66).

1.2.2 Perkutane myokardiale Laserrevaskularisation (PMR)

Zur Durchführung der perkutanen myokardialen Laserrevaskularisation (PMR) wird ein Helium-YAG-Laser verwendet. Dieser wird über einen Führungskatheter retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingebracht. Aufgrund der freien Beweglichkeit aller Komponenten des PMR-Katheter-Systems können mit dem Laser sämtliche Regionen des linksventrikulären Myokards erreicht werden.

Vor Beginn der Behandlung wird die PMR-Zielregion mittels einer biplanen Ventrikulographie dargestellt und auf einer Folie über dem Röntgenmonitor in enddiastolischer Position des linken Ventrikels eine „Landkarte“ erstellt, um Anzahl und Lokalisation der in das linksventrikuläre Myokard eingebrachten Laserkanäle zu dokumentieren. Nach Einstellen des Laserkatheters auf die zu revaskularisierende Region wird die Laserfaser bis auf das Endokard vorgeschoben. Die Energieabgabe erfolgt EKG-getriggert bei elektrischer Unerregbarkeit des Herzens. Die Laserkanäle mit einer Eindringtiefe von 6-7 mm werden genau wie bei der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) in einem Abstand von ca. 1 cm in das Myokard eingebracht.

Im Gegensatz zur transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) ist jedoch das Anlegen transmuraler Kanäle unbedingt zu vermeiden, da ansonsten die Gefahr einer Perikardtamponade besteht (40, 41).

1.3 Rheologisches Therapiekonzept

1.3.1 Chronisch-intermittierende Urokinasetherapie

Die „chronisch-intermittierende Urokinasetherapie“ stellt eine alternative Therapie für Patienten mit therapierefraktärer koronarer Herzkrankheit dar. Ein Teil dieser Patienten weist eine Hyperfibrinogenämie mit daraus resultierender pathologischer Erhöhung der Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation auf (43). Das Wirkprinzip der „chronisch-intermittierenden Urokinasetherapie“ beruht auf einer durch Urokinase induzierten Fibrinogenolyse mit einer plasminogenvermittelten Fibrinolyse und einer damit verbundenen Reduktion der fibrinogenabhängigen Plasmaviskosität und der Erythrozytenaggregation. Urokinase greift somit kausal in die Mechanismen der thrombotischen Progression der Koronarsklerose ein (44). Neben der durch die „chronisch-intemittiernde Urokinasetherapie“ induzierten Fibrinogenolyse ist außerdem eine Urokinase-vermittelte Thrombolyse als zusätzlicher Wirkmechanismus dieser Therapie anzusehen (44, 44, 46, 47, 74, 75) (siehe Abb. 1).

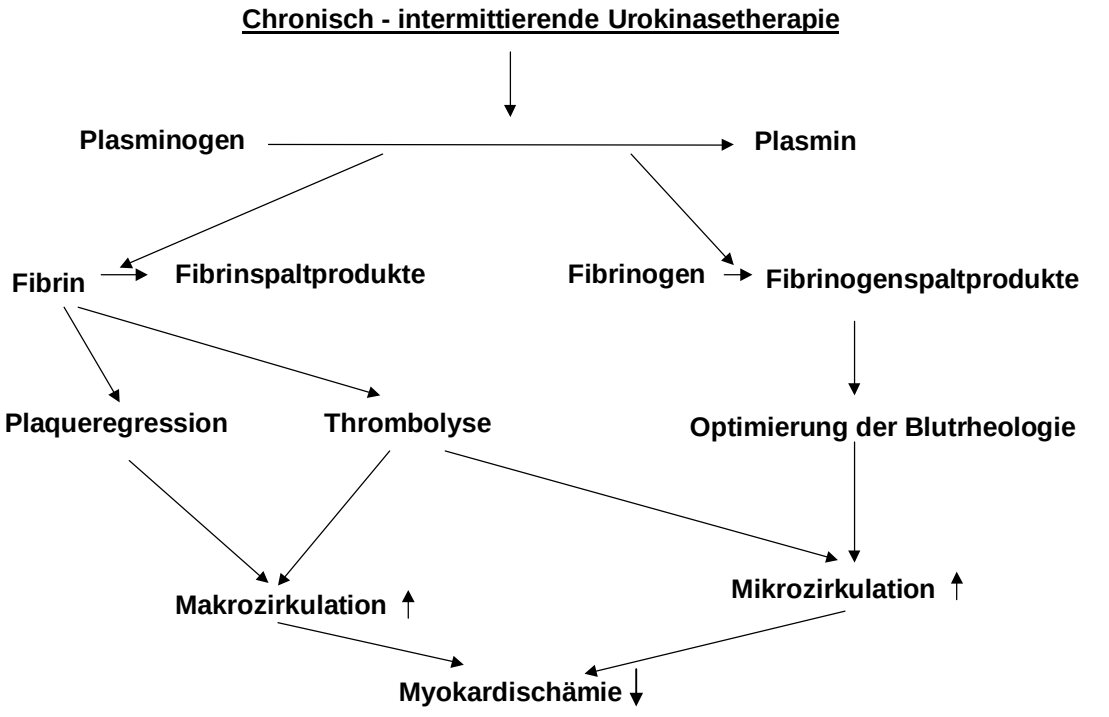

Abb. 1: Wirkungsmechanismen der „chronisch-intermittierenden Urokinasetherapie“ (44)

Die „chronisch-intermittierende Urokinasetherapie“ wird über einen Zeitraum von 12 Wochen 3 mal wöchentlich durchgeführt. Dem Patienten werden jeweils

500.000 I.E. Urokinase intravenös als Bolus appliziert. Ziel der Therapie ist die Senkung der Fibrinogenkonzentration auf 200-250 mg/dl. Dieser Konzentrationsbereich wird ca. 4 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Fibrinogenkonzentrationen <150 mg/dl sollten aufgrund eines dann erhöhten Blutungsrisikos vermieden werden. In 2-wöchentlichen Abständen sollten Befundkontrollen bezüglich der klinischen Symptomatik der Patienten sowie der Fibrinogen- und Gerinnungsparameter erfolgen (44).

1.4 Neurophysiologisches Therapiekonzept

Ziel der neurophysiologsich orientierten Behandlungsverfahren ist es, durch Neurostimulation eine Zunahme des mikrozirkulatorischen Blutflusses im Myokard und somit eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Myokards zu erreichen (51, 52, 74, 75).

Bei Durchführung der neurophysiologisch orientierten Therapieverfahren werden sowohl ein direkter als auch ein indirekter sympatholytischer Effekt wirksam (12, 17, 31, 74, 75).

Der direkte sympatholytische Effekt wird über eine Stimulation der dorsalen Rückenmarksbahnen erreicht, welche zu einer Stimulation von segmentalen Reflexen führt und dadurch die tonische Sympathikusaktivierung hemmt (12, 17, 31, 74, 75). Die Abnahme der Sympathikusaktivität resultiert in einem Konzentrationsabfall des systemisch zirkulierenden Adrenalins, wodurch sowohl die Herzarbeit als auch der myokardiale Sauerstoffbedarf reduziert werden (74, 75). Eine zusätzliche Erweiterung der koronaren Widerstandsgefäße tritt wahrscheinlich auch bei der therapierefraktären Angina pectoris auf, da die koronare Herzkrankheit zwar mit einer Einschränkung, nicht aber mit einer kompletten Aufhebung der Koronarreserve einhergeht (75).

Der indirekte sympatholytische Wirkmechanismus der Neurostimulation beruht auf einem analgetischen Effekt, welcher in der Folge ebenfalls zu einer Reduktion der Sympathikusaktivität führt. Entsprechend der von Melzack und Wall aufgestellten „gate theory of pain“ (55) wird durch eine Hochfrequenzstimulation von nicht nociceptiven, nicht myelinisierten Typ A-Nervenfasern über kleinere nicht myelinisierte Typ C- Nervenfasern die zentrale Erregung von Schmerzrezeptoren reduziert. Außerdem konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, dass eine Blockade der Schmerzübertragung auf segmentaler Ebene durch Stimulation des Hinterstrangs mit Unterdrückung der Aktivität der Zellen des Tractus spinothalamicus erzielt werden kann (20).

Die im Folgenden dargestellten Therapieverfahren machen sich die beschriebenen Wirkungsmechanismen zu Nutze.

1.4.1 Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

Bei Durchführung der TENS werden zwei Plattenelektroden epikutan in dem Dermatom mit der höchsten projizierten Schmerzintensität bei typischen Angina pectoris-Anfällen sowie in dem kontralateralen Dermatom jeweils paravertebral angebracht (52). Die Intensität der applizierten Stimulationsimpulse wird unterhalb der individuellen Schmerzschwelle des Patienten gewählt. Die Intensität des Stimulationsimpulses liegt bei einer Impulsdauer von 200 ms und einer Frequenz von 70 Hz bei 30-50 mA. Dieses Behandlungsverfahren wird in der Langzeittherapie 3 mal täglich über einen Zeitraum von 1 Stunde durchgeführt. Bei akut bestehenden Angina pectoris-Beschwerden wird die Behandlungsdauer um 10 Minuten verlängert (74, 75).

Als Nebenwirkung der TENS wurden bisher ausschließlich lokale Hautirritationen beschrieben (74).

1.4.2 Spinale elektrische Nervenstimulation (SCS)

Für die SCS ist im Gegensatz zur TENS eine invasive Implantationstechnik erforderlich. In Lokalanästhesie wird der Epiduralraum des Patienten in Höhe des sechsten Brustwirbelkörpers punktiert und dann eine uni- oder bipolare Elektrode in Höhe des ersten oder zweiten Brustwirbelkörpers implantiert. Der Stimulator wird in einer subkutanen Hauttasche in der Axilla oder unterhalb des linken Rippenbogens plaziert. Die Intensität der Stimulationsimpulse wird ähnlich wie bei der TENS unterhalb der individuellen Schmerzschwelle gewählt. Die Stimulationsintensität beträgt 3-6 V bei einer Impulsdauer von 210-450 µs und einer Stimulationsfrequenz von 85-130HZ (52, 73).

Nachteile der SCS sind mögliche Interferenzen mit antibradykarden Schrittmachern (70), ein nach ca. 4 Jahren notwendiger Aggregatwechsel sowie mögliche Taschenінfektionen (74).

1.4.3 Blockade des Ganglion stellatum

Die Blockade des Ganglion stellatum ist eine gut etablierte Therapie, welche in Schmerzkliniken bei chronischen Schmerzzuständen unterschiedlicher Genese wie auch der therapierefraktären Angina pectoris eingesetzt wird. Bei diesem Verfahren handelt es sich um ein sicheres (seit 1952 keine periinterventionellen Todesfälle beschrieben, Komplikationsrate 1,7/1000) (94), einfach durchzuführendes sowie kostengünstiges Therapieverfahren (13, 86, 94).

Bei Durchführung des Verfahrens wird der Processus transversus des 6. Zervikalwirbels (C6) mit einer Nadel aufgesucht. Anschließend werden dem Patienten dann 15 ml 0,5%iges Bupivacain injiziert. Während der Intervention wird der Patient mittels Pulsoxymeter und EKG Monitor überwacht (13).

1.5. Induktion lokaler Neoangiogenese durch Wachstumsfaktoren

Außerdem wird der Einsatz von Wachstumsfaktoren, wie „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) (27, 32, 42, 73, 77, 95) und „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) (32, 35, 54, 77, 78) zur Induktion lokaler Neoangiogenese in ischämischem Myokard diskutiert.

In tierexperimentellen (32, 35, 54) und klinischen Studien (32) werden Wachstumsfaktoren solitär (32, 73, 74) oder in Kombination mit der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) (9, 28, 95) angewandt. Sowohl bei der alleinigen Applikation (32, 35, 77) von Wachstumsfaktoren als auch bei der Kombination dieser Wachstumsfaktoren (9, 28, 95) mit der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR) konnte gezeigt werden, dass mit Wachstumsfaktoren eine Neoangiogenese erzielt werden kann. In tierexperimentellen (28, 35, 54) und in zahlreichen kleineren klinischen Phase I- und Phase II-Studien (32) konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Wachstumsfaktoren bei der Behandlung der myokardialen Ischämie zu einer Zunahme der myokardialen Kapillaren führt. Allerdings konnte dieser Effekt bisher in großen doppelblind randomisierten placebo-kontrollierten Studien nicht bestätigt werden (32).

2. Ziel dieser klinischen Untersuchung und Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit einer möglichst objektiven Methodik zu untersuchen, in welchem Ausmaß Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris, die mit der Option zur Durchführung einer transmyokardialen Laser-revaskularisation (TMR) stationär aufgenommen wurden, von dem jeweils durchgeführten Revaskularisationsverfahren profitiert haben. Für die Patienten wurde in Abhängigkeit von ihrer Koronarmorphologie die alleinige aortokoronare Bypass-Operation (ACB), die alleinige transmyokardiale Laser-revaskularisation (TMR) oder die Kombinationstherapie aus aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) und transmyokardialer Laserrevaskularisation (TMR) als Revaskularisationsverfahren gewählt. Da sich die präoperative Koronarmorphologie der Patienten erheblich unterschied, wurde der Therapieeffekt der jeweils durchgeführten Revaskularisationsmaßnahme nur innerhalb der jeweiligen Therapiegruppe untersucht. Ein direkter Vergleich der Therapieeffekte zwischen den Therapieverfahren war aufgrund der zu unterschiedlichen präoperativen koronarmorphologischen Befunde nicht sinnvoll.

Da es sich um eine Pilotuntersuchung hinsichtlich der Therapieeffekte der transmyokardialen Laserrevaskularisation handelte, wurden die folgenden Fragestellungen zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, zur klinischen Symptomatik unter Belastung sowie zur Einschätzung der Lebensqualität bearbeitet :

1. Ist nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren die körperliche Belastbarkeit höher?

2. Ist nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren die bei maximaler körperlicher Belastung auftretende Ischämielast geringer?

3. Ist nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren die auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung auftretende Ischämielast geringer?

4. Nimmt die Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA) und die Angina pectoris-Symptomatik (CCS) nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren ab?

5. Schätzen die Patienten nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren die subjektive Belastung (Borg-Skala), die Stärke der Angina pectoris sowie das Ausmaß der Dyspnoe auf maximaler Belastungsstufe geringer ein als präoperativ?

6. Schätzen die Patienten nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren die subjektive Belastung (Borg-Skala), die Stärke der Angina pectoris sowie das Ausmaß der Dyspnoe auf prä- und postoperativ gleicher Belastungsstufe geringer ein als präoperativ?

7. Ist nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung höher?

8. Ist der Sauerstoffpuls (O_2–Puls) nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren höher?

9. Ist nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren der respiratorische Quotient auf prä- und postoperativ gleicher Belastungsstufe geringer?

10. Verfügen die Patienten nach dem jeweils angewandten Revaskularisationsverfahren über eine höhere Lebensqualität?

3. Patienten und Methodik

3.1 Methodik allgemein

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Untersuchung wurden Patienten mit bis zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung in der Klinik für Herzchirurgie der Philipps-Universität Marburg als von den vorbehandelnden Ärzten als therapierefraktär eingeschätzter Angina pectoris präoperativ und innerhalb eines Zeitintervalls von 8-14 Monaten nach dem revaskularisierenden Eingriff untersucht. Die Patienten stellten sich zur operativen Behandlung ihrer Erkrankung im Zeitraum von 12/95 bis 11/98 in der Klinik für Herzchirurgie der Philipps Universität Marburg vor. Das Follow-up dieser Patienten war am 25.11.1999 abgeschlossen.

Neben der morphologischen Analyse der Koronarbefunde anhand von meist mitgebrachten Koronarangiographiebefunden oder anhand in der Klinik für Kardiologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführter Koronarangiographien wurde eine klinische Funktionsanalyse durchgeführt.

Im Rahmen dieser klinischen Funktionsanalyse wurden die Perfusion und der Vitalitätsstatus des Myokards mittels Szintigraphie, die regionale Wandbewegung in Ruhe und unter Belastung mittels Stressechokardiographie, die kardiopulmonale Belastungstoleranz mittels Laufbandspiroergometrie (CPX) und die Beurteilung der Lebensqualität mittels validierter Fragebogeninstrumente beurteilt. Präoperativ wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, in der u. a. nach zurückliegenden Myokardinfarkten und nach früheren revaskularisierenden Maßnahmen (interventionell und kardiochirurgisch) gefragt wurde. Die verschiedenen Revaskularisationsmaßnahmen wurden für jedes Koronargefäß dokumentiert. Die aktuelle antianginöse Therapie und Herzinsuffizienztherapie wurden präoperativ und im Rahmen des postoperativen Kontrolltermins dokumentiert.

Bestandteil der vorliegenden Arbeit waren die Untersuchung der prä- und postoperativen kardiopulmonalen Belastungstoleranz mittels Spiroergometrie (CPX), die Quantifizierung der allgemeinen und krankheitsbezogenen Lebensqualität anhand zweier validierter Fragebogeninstrumente sowie die Einschätzung der Patienten anhand ihrer körperlichen Belastbarkeit und ihrer Angina-pectoris-Symptomatik nach den Kriterien der New York Heart

Association (NYHA) (6) respektive der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (25).
Anhand der koronarmorphologischen Befunde und der myokardialen Perfusions- und Funktionsanalyse wurde für jeden Patienten individuell über das für ihn/sie beste durchzuführende Revaskularisationsverfahren entschieden. Falls dies aufgrund der jeweiligen koronarmorphologischen Befunde möglich erschien, wurde eine direkte Revaskularisation mittels aortokoronarer Bypass-Operation durchgeführt.

Aus dieser präoperativen Analyse und den daraus resultierenden differenzialtherapeutischen Entscheidungen ergaben sich die folgenden 3 Subgruppen, im Folgenden Therapiegruppen genannt:

- Patienten, die indirekt mittels transmyokardialer Laserrevaskularisation (TMR) behandelt wurden.
- Patienten, die direkt mittels aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) revaskularisiert wurden.
- Patienten, die kombiniert mittels transmyokardialer Laserrevaskularisation (TMR) und aortokoronarer Bypass Operation (ACB) behandelt wurden.

Bei 8 Patienten wurde in einer interdisziplinären kardiologisch-kardiochirurgischen Konferenz entschieden, auf ein operatives Verfahren zu verzichten und stattdessen ein medikamentös-konservatives Therapiekonzept zu verfolgen.

3.2 Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden präoperativ 102 Patienten mit von ihren bisher behandelnden Ärzten als therapierefraktär eingeschätzter Angina pectoris-Symptomatik untersucht. 58 (56,8 %) Patienten konnten postoperativ im geplanten Follow-up-Intervall untersucht werden. 49 dieser Patienten (48%) absolvierten vollständig das vorgesehene Untersuchungsprotokoll (Spiro-ergometrie, Lebensqualitätsfragebögen, Fremdeinschätzung der Beschwerde-symptomatik auf der Basis der CCS- und NYHA-Klassifikation).

Die präoperativ untersuchte Patientengruppe setzte sich aus 14 Frauen und 88 Männern zusammen, deren Lebensalter 62,2 $\pm$ 10,8 Jahre betrug. Von den 102 Patienten wurden mittels TMR 26 Patienten, 31 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus TMR+ACB und 37 Patienten mittels ACB behandelt. Präoperativ konnten allerdings nur 21 der 26 TMR-Patienten, 23 der TMR+ACB-Patienten sowie 35 der ACB-Patienten mit dem vollständigen Untersuchungsprotokoll untersucht werden. Die Gründe für die nicht durchgeführten präoperativen Untersuchungen sind Kapitel 3.4 zu entnehmen.

8 Patienten wurden nicht operiert. Bei diesen Patienten wurde die Fortführung der medikamentös-konservativen Therapie favorisiert. Von den mit TMR behandelten Patienten waren 21 Männer und 5 Frauen, von den mit TMR+ACB-Operation behandelten Patienten waren 27 Männer und 4 Frauen, und von den Patienten, die mit einer ACB-Operation versorgt wurden, waren 32 Männer und 5 Frauen. Das mittlere Lebensalter betrug in der TMR Patientengruppe 63,8 $\pm$ 6,7 Jahre, in der TMR+ACB- Patientengruppe 59,3 $\pm$ 15,6 Jahre und in der ACB-Patientengruppe 62,6 $\pm$ 8,3 Jahre. Die folgende Abbildung (Abb. 2) stellt den strukturellen Aufbau dieser klinischen Untersuchung sowie die sich daraus ergebende Einteilung der untersuchten Patienten in die einzelnen Therapiegruppen dar.

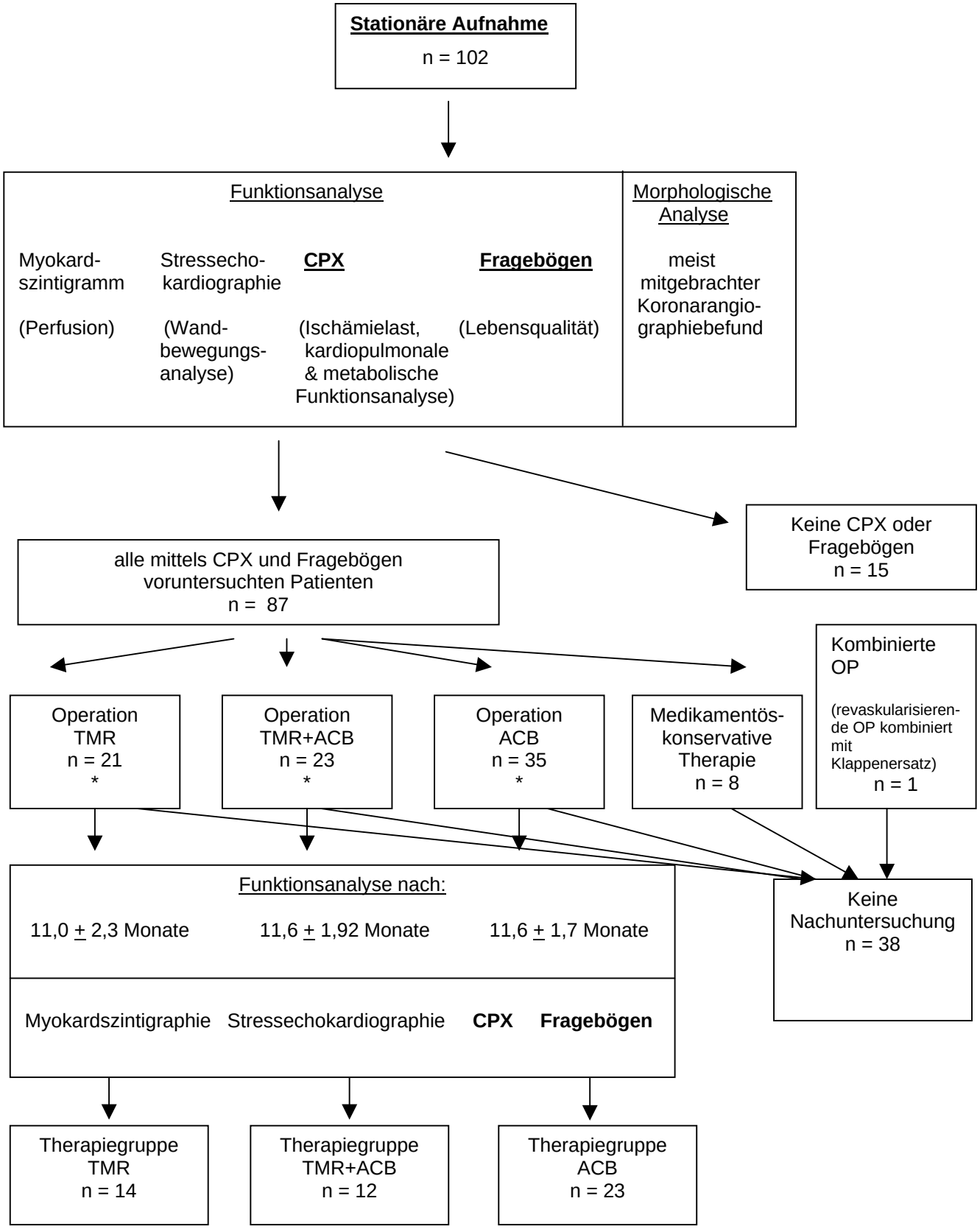

Abb. 2: Struktureller Aufbau der Studie und die sich daraus ergebende Einteilung der Patienten in Therapiegruppen (n = Anzahl der Patienten, * = nicht alle Patienten, die mittels TMR, TMR+ACB und ACB revaskularisiert wurden, wurden nachuntersucht: TMR * = 7 Patienten; TMR+ACB * = 11 Patienten, ACB * = 12 Patienten)(siehe Kapitel 3.4)

Weitere klinische Charakteristika der untersuchten Patienten bezüglich Infarktanamnese (Tab. 1), bisher durchgeführter revaskularisierender Eingriffe (Tab. 2 u. 3) und Medikamentenanamnese (Tab. 4) sind im Folgenden spezifiziert für die einzelnen Therapiegruppen dargestellt.

Tab. 1: Infarktanamnese aller Patienten vor der aktuellen revaskularisierenden Maßnahme.
(0x-9x = 0-9 Myokardinfarkte in der Vorgeschichte, W = weibliches Geschlecht, M = männliches Geschlecht)

	TMR **n = 26**	**TMR+ACB** **n = 31**	**ACB** **n = 37**	**Keine OP** **n = 8**
Alter (Jahre)	63,8 ± 6,7	59,3 ± 15,5	62,6 ± 8,2	65, 6 ± 8,8
Geschlecht	W: n = 5 M: n = 21	W: n = 4 M: n = 27	W: n = 5 M: n = 32	W: n = 0 M: n = 8
Myokardinfarkt-anamnese je Patient				
Gesamtzahl 0x	n = 9	n = 12	n = 8	n = 1
1x	n = 12	n = 8	n = 17	n = 4
2x	n = 5	n = 9	n = 11	n = 2
3x		n = 1	n = 1	
5x				n = 1
9x		n = 1		
Vor der ersten Revaskularisation				
0x	n = 12	n = 13	n = 9	n = 1
1x	n = 12	n = 13	n = 21	n = 5
2x	n = 2	n = 4	n = 7	n = 1
3x		n =1		
5x				n = 1
Nach der ersten Revaskularisation				
0x	n = 20	n = 25	n = 31	n = 7
1x	n = 6	n = 4	n = 5	n = 1
2x		n = 1	n = 1	
8x		n = 1		

Wie aus der obigen Tabelle zu entnehmen ist, hatten 70,6% (72/102) mindestens einen oder mehrere Myokardinfarkte erlitten, bevor sie an der jetzigen Untersuchung teilnahmen. Darüber hinaus war die Anamnese der

untersuchten Patientengruppe durch zahlreiche operative und interventionelle Revaskularisationsmaßnahmen charakterisiert. Anzahl und Art der Revaskularisationsmaßnahmen sind im Detail für alle 3 Therapiegruppen in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Anzahl und Art der Revaskularisationsmaßnahmen in der Anamnese.(0x-6x = 1-6 ACB–OP/ PTCA in der Anamnese).

		TMR **n = 26**	**TMR+ACB** **n = 31**	**ACB** **n = 37**	**Keine OP** **n = 8**
Alter (Jahre)		63,8 ± 6,7	59,3 ± 15,6	62,6 ± 8,3	65, 6 ± 8,6
Geschlecht		W: n = 5 M: n = 21	W: n = 4 M: n = 27	W: n = 5 M: n = 32	W: n = 0 M: n = 8
Art und Häufigkeit der Revaskularisation					
ACB	**0x**	n = 1	n = 15	n = 13	n = 5
	1x	n = 22	n = 11	n = 20	n = 2
	2x	n = 3	n = 4	n = 4	n =1
	3x		n = 1		
PTCA		n = 16	n = 27	n = 30	n = 7
0x		n = 5	n = 1	n = 3	
	1x	n = 4	n = 2	n = 2	n = 1
	2x	n = 1			
	3x		n = 1	n = 1	
	4x			n = 1	
	6x				

Die folgende Tabelle stellt spezifiziert für jedes einzelne Koronargefäß die bis zur Aufnahme in die Untersuchung erfolgten revaskularisiernden Maßnahmen dar.

Tab. 3: Anzahl der vorausgegangenen Revaskularisationen je Koronargefäß, spezifiziert für die einzelnen Therapiegruppen.

(0x-4X = 0–4 Revaskularisationen je Koronargefäß in der Anamnese)

		TMR n = 26	**TMR+ACB n = 31**	**ACB n = 37**	**Keine OP n = 8**
Alter (Jahre)		63,8 ± 6,7	59,3 ± 15,6	62,6 ± 8,3	65, 6 ± 8,6
Geschlecht		W: n = 5 M: n = 21	W: n = 4 M: n = 27	W: n = 5 M: n = 32	W: n = 0 M: n = 8
RIVA	**0x** **1x** **2x** **3x** **4x**	n = 3 n = 16 n = 6 n = 1	n = 18 n = 13	n = 20 n = 12 n = 3 n = 1 n =1	n = 5 n = 2 n = 1
R. diagonalis	**0x** **1x** **2x**	n = 15 n = 11	n = 22 n = 9	n = 29 n = 7 n = 1	n = 8
R. diagonalis I	**0x** **1x** **2x**	n = 18 n = 5	n = 21 n = 8	n = 25 n = 7	n = 8
R. diagonalis II	**0x** **1x**	n = 19 n = 4	n = 29	n = 32	n = 8
RCX	**0x** **1x** **2x** **4x**	n = 15 n = 9 n = 2	n = 26 n = 5	n = 33 n = 3 n = 1	n = 5 n = 3
RCA **0x**	**1x** **2x** **3x**	n = 15 n = 9 n = 2	n = 19 n = 11 n = 1	n = 28 n = 7 n = 2	n = 6 n = 2
R. marginalis	**0x** **1x** **2x**	n = 9 n = 16 n = 1	n = 23 n = 7 n = 1	n = 31 n = 6	n = 7 n = 1
R. marginalis I	**0x** **1x** **2x** **3x**	n = 9 n = 10 n = 1	n = 22 n = 7 n = 1	n = 29 n = 6	n = 7 n = 1
R. marginalis II	**0x** **1x**	n = 19 n = 1	n = 28 n = 2	n = 34 n = 1	n = 8 n = 0
RIVP	**0x** **1x**	n = 23 n = 3	n = 28 n =3	n = 36 n = 1	n = 8
RPLD	**0x** **1x**	n = 25 n =1	n = 31	n = 37	n = 8

Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht, konnte in der mit TMR behandelten Patientengruppe aus den zur Verfügung stehenden Patientenunterlagen bei 3 Patienten nicht ersehen werden, welcher R. diagonalis revaskularisiert wurde. Bei 6 Patienten dieser Patientengruppe konnte dieses nicht für den R. marginalis ersehen werden.

Bei den kombiniert mit TMR+ACB revaskularisierten Patienten konnte bei 2 Patienten nicht eruiert werden, welcher R. diagonalis revaskularisiert wurde. Bei 7 Patienten konnte aus den vorliegenden Befunden nicht ersehen werden, welcher R. marginalis bereits revaskularisiert worden war.

Bei den direkt mittels ACB revaskularisierten Patienten fanden sich bei 5 Patienten keine Angaben darüber, welcher R. diagonalis bereits revaskularisiert worden war. Bei 2 Patienten war nicht bekannt, welcher R. marginalis revaskularisiert worden war.

Im Rahmen der ausführlichen Anamnese wurden außerdem ausführliche Daten zur aktuellen medikamentösen Therapie bei Aufnahme in diese Untersuchung und zum Kontrollzeitpunkt erhoben.

Nach Einschätzung der vorbehandelnden Ärzte waren die antianginöse und die Herzinsuffizienztherapie zum Zeitpunkt der Zuweisung vollständig ausgeschöpft, bzw. es war wegen möglicher Nebenwirkungen und/oder Kontraindikationen keine weitere Steigerung der Medikation mehr möglich.

In den folgenden Tabellen ist die Medikation der Patienten spezifiziert für alle 3 Therapiegruppen aufgeführt.

Tab. 4: Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung, spezifiziert für alle Patienten.

	TMR	TMR+ACB	ACB	Keine OP
Alter (Jahre)	63,8 ± 6,7	59,3 ± 15,6	62,6 ± 8,3	65, 6 ± 8,6
Geschlecht	W: n = 5 M: n = 21	W: n = 4 M: n = 27	W: n = 5 M: n = 32	W: n = 0 M: n = 8
Digitalis	n = 10	n = 12	n = 14	n = 4
Diuretikum	n = 13	n = 16	n = 18	n = 6
ACE–Hemmer	n = 18	n = 19	n = 17	n = 6
Betarezeptoren-Blocker	n = 18	n = 19	n = 21	n = 2
Nitrat	n = 20	n = 23	n = 27	n = 6
Molsidomin	n = 19	n = 14	n = 16	n = 3
Calcium-Antagonisten	n = 11	n = 9	n = 13	n = 3
Thrombozyten-aggregations-hemmer	n = 15	n = 8	n = 20	n = 3
Cumarine	n = 4	n = 6	n = 5	n = 0

Tab. 5: Antianginöse Kombinationstherapie sowie Herzinsuffizienztherapie spezifiziert für alle Patienten der 3 Therapiegruppen und die nicht operierten Patienten zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung.

Therapie	**Antianginöse Therapie** (Betarezeptoren-Blocker, Nitrate)	**Herzinsuffizienztherapie** (Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmer)
TMR n = 26	n = 13/26 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 7/26 nur Nitrate n = 5/26 nur Betarezeptoren-Blocker n = 1/26 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 5/26 Dreierkombination n = 8/26 Zweierkombination n = 12/26 Einzelmedikament n = 1/26 keine
TMR+ACB n = 31	n = 14/31 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 9/31 nur Nitrate n = 5/31 nur Betarezeptoren-Blocker n = 3/31 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 5/31 Dreierkombination n = 11/31 Zweierkombination n = 10/31 Einzelmedikament n = 5/31 keine
ACB n = 37	n= 14/37 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 13/37 nur Nitrate n = 7/37 nur Betarezeptoren-Blocker n = 3/37 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 8/37 Dreierkombination n = 7/37 Zweierkombination n = 9/37 Einzelmedikament n = 13/37 keine
Keine OP n = 8	n= 1/8 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 5/8 nur Nitrate n = 1/8 nur Betarezeptoren-Blocker n = 1/8 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 2/8 Dreierkombination n = 4/8 Zweierkombination n = 2/8 Einzelmedikament

3.3 Schweregrad der Herzinsuffizienz- und der Angina pectoris-Symptomatik

Die Patienten wurden von einem erfahrenen Kardiologen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt entsprechend ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit und ihrer Angina pectoris-Symptomatik im Alltag nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) (6) und der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (26) klassifiziert. Die Definitionen der Stadieneinteilungen entsprechend der NYHA und der CCS sind dem Anhang zu entnehmen.

In der folgenden Tabelle ist das Ausmaß der Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend den Kriterien der NYHA und die Angina pectoris-Symptomatik entsprechend den Kriterien der CCS für alle präoperativ untersuchten Patienten im Detail dargestellt. 58,9 % aller präoperativ untersuchten Patienten wurden aufgrund ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik den NYHA-Stadien III und IV zugeordnet. Aufgrund ihrer Angina pectoris-Symptomatik wurden 61,8 % aller präoperativ untersuchten Patienten den CCS-Stadien III und IV zugeordnet.

Tab. 6: NYHA- und CCS- Stadieneinteilung zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt bei allen präoperativ untersuchten Patienten

	TMR n = 26	**TMR+ACB n = 31**	**ACB n = 37**	**Keine OP n = 8**
Alter (Jahre)	63,8 ± 6,7	59,3 ± 15,6	62,6 ± 8,3	65, 6 ± 8,6
Geschlecht	W: n = 5 M: n = 21	W: n = 4 M: n = 27	W: n = 5 M: n = 32	W: n = 0 M: n = 8
NYHA-Stadium:				
Mittelwert ± Standardabweichung	2,7 ± 0,7	2,4 ± 0,8	2,6 ± 0,9	2,1 ± 0,6
Median	3	2	3	2
NYHA I:	n =1	n = 4	n = 6	n =1
NYHA II:	n = 8	n = 12	n = 7	n = 5
NYHA III:	n = 14	n = 14	n =21	n = 2
NYHA IV:	n = 3	n = 1	n = 3	n = 0
CCS-Stadium:				
Mittelwert ± Standardabweichung	3,0 ± 0,6	2,5 ± 1	2,6 ± 1,0	2,1 ± 1,3
Median	3	3	3	2
CCS 0:	n = 0	n = 2	n = 1	n = 1
CCS I:	n = 0	n = 0	n = 4	n = 1
CCS II:	n = 5	n = 12	n = 11	n = 2
CCS III:	n = 16	n = 12	n = 14	n = 4
CCS IV:	n = 5	n = 5	n = 7	n = 0

3.4 Gründe für nicht durchgeführte präoperative Untersuchungen

In der vorliegenden Untersuchung konnten präoperativ 5 Patienten der TMR-Therapiegruppe, 8 Patienten der TMR+ACB-Therapiegruppe und 2 Patienten der ACB-Therapiegruppe nicht mit dem vollständigen Untersuchungsprogramm (Spiroergometrie, Lebensqualitätsfragebögen, Klassifikation nach den Kriterien der CCS und NYHA) untersucht werden.

Im Folgenden sind die Gründe dafür dargestellt.

1. 1 Patient, der mit TMR revaskularisiert wurde, beklagte Angina pectoris in Ruhe vor Durchführung der Spiroergometrie.
2. Bei 1 Patienten wurde aufgrund einer zu geringen linksventrikulären Funktion keine Spiroergometrie durchgeführt. Dieser Patient wurde mittels TMR+ACB revaskularisiert.
3. 1 Patient war nach erlittenem Apoplex physisch nicht in der Lage, die Laufbandspiroergometrie durchzuführen. Dieser Patient wurde mittels TMR+ACB revaskularisiert.
4. Bei 3 Patienten konnte aufgrund eines technischen Defekts die Spiroergometrie nicht durchgeführt werden. Stattdessen wurde ein Belastungs-EKG durchgeführt. 2 dieser Patienten wurden mittels TMR revaskularisiert. 1 Patient wurde mittels TMR+ACB behandelt. Postoperativ wurde bei 2 dieser Patienten eine Spiroergometrie mit gleichzeitiger EKG Aufzeichnung durchgeführt. Einer der TMR Patienten fühlte sich aufgrund seines schlechten Gesundheitszustandes nicht in der Lage, zur Kontrolluntersuchung zu erscheinen.
5. 2 Patienten waren aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse nicht in der Lage, die Lebensqualitätsfragebögen auszufüllen. Beide wurden mittels TMR revaskularisiert.
6. Bei den anderen Patienten (6 TMR+ACB Patienten sowie 2 ACB Patienten) musste auf die Durchführung des präoperativen Untersuchungsprogramms vollständig verzichtet werden, da bei diesen Patienten bereits vor Abschluss des vollständigen Untersuchungsprogramms die operative Therapie sowie der Operationstermin feststand und die Durchführung des gesamten Untersuchungsprogramms zu belastend für sie gewesen wäre.

3.5 Gründe für nicht durchgeführte postoperative Untersuchungen

In der vorliegenden Untersuchung konnten von den präoperativ 102 untersuchten Patienten nur 58 an der Kontrolluntersuchung teilnehmen.

Aus folgenden Gründen konnten 44 Patienten nicht nachuntersucht werden:

1. 9 Patienten waren zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung verstorben. Jeweils 4 von diesen Patienten waren mittels TMR respektive TMR+ACB revaskularisiert worden. Ein Patient war mittels ACB revaskularisiert worden.
2. Bei 8 Patienten hatte man sich aufgrund der erhobenen Befunde gegen eine operative Therapie und stattdessen für die Fortführung der medikamentös-konservativen Therapie entschieden. Für diese Patienten war im Rahmen dieser Untersuchung kein Kontrolltermin vorgesehen.
3. 1 Patient lebte in Kuwait und konnte wegen der großen Entfernung nicht an der Kontrolluntersuchung teilnehmen.
4. 2 Patienten waren zum Kontrollzeitpunkt erneut mittels PTCA revaskularisiert worden, so dass eine Follow-up-Untersuchung nicht sinnvoll erschien.
5. 24 Patienten gaben an, sich aufgrund ihres schlechten Gesundheitszustands nicht in der Lage zu fühlen, sich zum Kontrollzeitpunkt erneut vorzustellen.

3.6 Spiroergometrie

3.6.1 Indikation zur Spiroergometrie im Rahmen dieser klinischen Untersuchung

Belastungsuntersuchungen spielen sowohl bei der Diagnostik als auch für die Bestimmung der Ischämieschwelle bei koronarer Herzkrankheit eine wesentliche Rolle. Die Spiroergometrie wurde für diese klinische Untersuchung gewählt, um möglichst objektiv die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der Patienten zu erfassen.

Dabei kann aufgrund der umfangreichen zu diesem Thema existierenden Literatur davon ausgegangen werden, dass die Spiroergometrie als nicht invasives Verfahren geeignet ist, die kardiopulmonale Belastbarkeit von Patienten mit koronarer Herzkrankheit während dynamischer Arbeit quantitativ und objektiv zu messen (8, 28, 54, 93).

Grundsätzlich lassen sich diagnostische, therapeutische sowie prognostische Indikationen unterscheiden (90).

Im Rahmen dieser klinischen Untersuchung wurde die Spiroergometrie gewählt, um möglichst objektiv den Therapieerfolg nach Durchführung des jeweiligen revaskularisierenden Eingriffs zu überprüfen.

3.6.2 Aufbau der Spiroergometrie-Anlage und Messparameter der Spiroergometrie

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Spiroergometrie-Anlage der Firma MedGraphics System, St. Paul, USA zur Durchführung der prä- und postoperativen Untersuchungen verwendet.

Die verwendete Spiroergometrie-Anlage besteht aus einem computer-gesteuerten Ergometer, einem Pneumotachographen (Flussmesser), einer luftdichten Atemmaske, Gasanalysatoren für Sauerstoff und Kohlendioxid, einer Rechnereinheit, einem Drucker sowie einem 12-Kanal EKG mit Thermodrucker.

Als Ergometer wurde eine Laufband der Firma Treckmaster (TM 210) verwendet.

Die Patienten wurden jeweils über ein Schlauchsystem und die Atemmaske mit der Messeinheit verbunden.

Die Parameter der Ventilation und des Gasaustauschs sowie die sich aus ihnen ableitenden Größen wurden für jeden Atemzug unter Anwendung einer Zirkoniumzelle (für die Messung der Sauerstoffkonzentration), eines Infrarotabsorptionsanalysators (zur Bestimmung der Kohlendioxidkonzentration) und des Pneumotachographen (für die Messung der Ventilationsparameter) bestimmt.

Als Messparameter der Ventilation wurden die Atemfrequenz (RR), das Atemzugvolumen (Vt) und das Atemminutenvolumen (VE) bestimmt.

Als Parameter des Gasaustauschs wurden die maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max), der Sauerstoffpuls (O2PLS = VO2/HR), die Kohlendioxidabgabe (VCO2) und der respiratorische Quotient (RQ = VCO2/VO2) bestimmt.

Außerdem wurde ein 12-Kanal–Oberflächen-EKG zur Rhythmusdiagnostik und zur Ermittlung der Ischämielast abgeleitet. Die Herzfrequenz und der Blutdruck sowie die Arbeitsleistung wurden ebenfalls gemessen (90, 91).

3.6.3 Systemeichung

Vor Durchführung jeder Untersuchung wurde das System zunächst geeicht. Umgebungsbedingungen wie Raumtemperatur, relative Luftfeuchte und Luftdruck wurden vor der Kalibration des Systems ermittelt und in das System eingegeben. Die erhobenen Werte wurden vom System gespeichert und zur Datenberechnung herangezogen.

Die Kalibration des Sauerstoff- und des Kohlendioxidanalysators wurde als 2-Punkt Messung mit einem definierten Gasgemisch gegen ein Referenzgas durchgeführt.

Die Kalibration des Pneumotachographen erfolgte mittels einer Eichpumpe mit einem Luftvolumen von 3 Litern. Durch 3 Injektionen und 3 Züge an der Eichpumpe, welche mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten aber pro Hub konstantem Volumen durchgeführt wurden, wurde der Pneumotachograph in- und exspiratorisch auf ein Volumen von 3 Litern kalibriert.

3.6.4 Durchführung der Spiroergometrie

Vor Durchführung der Spiroergometrie wurden die Patienten ausführlich über den Untersuchungsablauf sowie mögliche Komplikationen aufgeklärt. Nachdem die Patienten ihr Einverständnis gegeben hatten, wurde die spiroergometrische Untersuchung durchgeführt.

Die Untersuchung wurde vormittags in nüchternem Zustand als Laufbandspiroergometrie durchgeführt.

Zur Erfassung der Parameter der Ventilation und des Gasaustauschs wurde den Patienten die Atemmaske luftdicht aufgesetzt, welche über einen Messfühler mit der zuvor kalibrierten Messeinheit verbunden wurde.

Neben der kontinuierlichen Registrierung der Ventilations- und der Gasaustauschparameter wurde gleichzeitig kontinuierlich ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet. Außerdem wurden der systolische und der diastolische Blutdruck in Ruhe und jeweils am Ende jeder Belastungsstufe (alle 2 Minuten) gemessen und dokumentiert.

Nach Ermittlung der Ruheparameter begann die Belastungsuntersuchung. Nach Start des Laufbands betraten die Patienten das Laufband erst, nachdem sie sich visuell mit der Laufbandgeschwindigkeit vertraut gemacht hatten. Aus Sicherheitsgründen durften sie während der gesamten Belastungsuntersuchung ihre Hände auf die beidseitigen „Geländer“ des Laufbands auflegen, wobei darauf geachtet wurde, dass sie sich nicht auf diese abstützten.

Die Belastung der Patienten wurde nach einem speziell für diese Untersuchung modifizierten Weber Protokoll (86) mit im Hinblick auf die z. T. eingeschränkte Mobilität der Patienten mit besonders niedrigen Laufbandgeschwindigkeiten (siehe Kapitel 3.4.6, Tab. 7) durchgeführt. Nach einer Belastung von 2 Minuten auf einer Belastungsstufe wurde die Belastung gemäß diesem modifizierten Weber-Protokoll (86) auf die nächst höhere Belastungsstufe (siehe Kapitel 3.4.6, Tab. 7) gesteigert.

Am Ende der jeweiligen Belastungsstufe wurden die Patienten aufgefordert, den Grad ihrer Belastung anhand der von G. Borg entworfenen Skala (borg scale of fatigue rating) einzuschätzen (5) (siehe Anhang Tab. III). Hierfür war die Borg-Skala für die Patienten während des Belastungsversuchs gut sichtbar angebracht.

Außerdem wurden die Patienten zum Ende der jeweiligen Belastungsstufe nach der Schwere ihrer Dyspnoe- und Angina pectoris-Symptomatik anhand einer vordefinierten Schweregradeinteilung befragt (siehe Anhang Tab. IV u. V).
So konnte mit Hilfe der Borg-Skala sowie der Skalen zur Schwergradeinteilung von Angina pectoris und Dyspnoe die von den Patienten subjektiv empfundene Belastung, Angina pectoris- und Dyspnoe-Symptomatik semiquantitativ erfasst werden.
An das Belastungsende schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von zehn Minuten an. Während der Nachbeobachtungsphase wurden weiter kontinuierlich die genannten Parameter der Ventilation und des Gasaustauschs bestimmt und dokumentiert. Außerdem wurde in Ruhe, am Ende jeder Belastungsstufe, bei maximaler Belastung und nach Belastungsende jeweils ein 12-Kanal-EKG registriert.
Der Abbruchgrund wurde dokumentiert. Als Abbruchkriterien wurden Angina pectoris- Symptomatik, Dyspnoe, Beinkraftermüdung, allgemeine körperliche Erschöpfung, Schwindel, nicht mehr akzeptable ST-Streckensenkungen oder ST-Streckenhebungen, Herzrhythmusstörungen (z.B. erhebliche Häufigkeits-zunahme von ventrikulären Extrasystolen, Bigeminus), Blutdruckabfall oder ein Blutdruckanstieg auf mehr als 220/120 mmHG, ein Herzfrequenzanstieg über die altersabhängige Ausbelastungsfrequenz hinaus sowie das Auftreten eines Linksschenkelblocks oder bifaszikulären Blocks angesehen.
Alle Patienten, auch die unter Belastung symptomatischen, waren nach Ende der Nachbeobachtungsphase wieder beschwerdefrei.

3.6.5. Kardiopulmonaler Belastungsbericht

Der abschließende Untersuchungsbericht bestand aus einer tabellarischen Darstellung, einer graphischen Darstellung der während der gesamten Belastungsuntersuchung durch die Spiorergometrie-Anlage ermittelten Parameter sowie aus einem zusammenfassenden Bericht.

Im tabellarischen Bericht sind die erhobenen Parameter in einem Zeitabstand von jeweils 30 Sekunden dargestellt.

In tabellarischer Form sind die von der Spiroergometrie-Anlage registrierten Daten für Zeit, Geschwindigkeit, Steigung, Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen aufgeführt. Aus diesen Parametern werden der Sauerstoffpuls, die Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht sowie der respiratorische Quotient berechnet.

Der graphische Bericht stellt den Verlauf der Herzfrequenz, der Kohlendioxidabgabe und des Atemminutenvolumens während des Belastungsversuchs dar.

Durch Längsbalken sind Ruhe-, Belastungs- und Erholungsphase kenntlich gemacht.

Der zusammenfassende Bericht stellt die erhobenen Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten während der Belastungsuntersuchung dar. Die Untersuchungsergebnisse werden als gemessene Werte sowie in Relation zu den Sollwerten dargestellt. In diesem Bericht werden die während der gesamten Untersuchung registrierten Daten angegeben.

3.6.6 Belastungsprotolkoll: Modifiziertes Weber Protokoll

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Rücksicht auf das Alter und das geringe Leistungsvermögen der Patienten ein modifiziertes Weber Protokoll (86) eingesetzt. Dieses Belastungsprotokoll ist dadurch gekennzeichnet, dass die Laufbandgeschwindigkeiten zu Beginn des Belastungsversuchs besonders gering sind und dass der nach jeweils zweiminütigen Belastungsintervallen notwendige Belastungszuwachs vor allem durch Steigerungen der Laufband-steigung bei nur sehr geringen Steigerungen der Laufbandgeschwindigkeit bewerkstelligt wird. In der folgenden Tabelle sind die Orginalversion des Weber Protokolls (85) sowie das in dieser Untersuchung verwendete modifizierte Weber Protokoll (86) einander gegenübergestellt.

Tab. 7: Gegenüberstellung der Orginalversion des Weberprotokolls (85) und der in dieser Arbeit eingesetzten modifizierten Version (86).

	Weber Protokoll		**Modifiziertes Weberprotokoll**	
Belastungsstufe (2 min)	**Geschwindigkeit [km/h]**	**Steigung [%]**	**Geschwindigkeit [km/h]**	**Steigung [%]**
1	1,6	0	2,4	0
2	2,4	0	2,4	3,5
3	3,2	3,5	2,4	9,5
4	3,2	7	3,2	10,5
5	3,2	10,5	3,2	13
6	4,8	7,5	3,2	15
7	4,8	10	4	15
8	4,8	12,5	4,48	16
9	4,8	15	5,44	14
10	5,44	14	5,44	16
11	5,44	16	5,44	18
12	5,44	18	5,44	20

3.6.7 Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit

In der vorliegenden Arbeit wurden als objektive Parameter der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit die Leistung [Watt] bei maximaler körperlicher Belastung sowie der Sauerstoffpuls (die Menge an Sauerstoff, die pro Herzschlag vom Körper aufgenommen wird), die maximale Sauerstoffaufnahme und der respiratorische Quotient (Quotient aus Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme) bei maximaler körperlicher Leistung ermittelt. Diese Parameter sind abhängig von Körpergröße, -gewicht, Übung, Trainingszustand, Alter, Geschlecht, Umgebungsbedingungen und Körperposition.

Die im Rahmen dieser Untersuchung ermittelte körperliche Leistung wurde anhand der folgenden Formel berechnet (56):

$$\text{Leistung}\,[\text{Watt}] = 9{,}8 \cdot 0{,}447 \cdot \text{Gewicht}\,[\text{kg}] \cdot \text{Geschw.}\,[\text{mph}] \cdot \left(\frac{\text{Steigung}}{1000} + \text{Steigung} \right) \cdot 100$$

Die erzielte maximale Leistung stellt bei Belastungsuntersuchungen eine zuverlässige und einfach zu erhebende Größe zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit dar.

Die Sollwerte für die maximale Leistung in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Gewicht sind im Anhang (Tab. VI) dargestellt.

Der Sauerstoffpuls ist ebenfalls ein Maß für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Grundsätzlich gilt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten umso höher einzuschätzen ist, je größer der Sauerstoffpuls bzw. je geringer die Herzfrequenz bei maximaler körperlicher Leistung respektive bei Belastungsabbruch sind (83).

Winter et al. (83) konnten zeigen, dass bei maximaler körperlicher Leistung der Sauerstoffpuls bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit (12 ml) deutlich geringer ist als die bei gesunden Probanden gemessenen Referenzwerte (15 ml) (Normwerte in Ruhe 4-6 ml, bei maximaler Belastung 10-20 ml).

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein Maß zur Einschätzung der Lungenfunktion, der Funktion des Herzkreislaufsystems und der Funktion der arbeitenden Skelettmuskulatur (8). Sowohl bei kardial gesunden Patienten als

auch bei Patienten mit kardialen Erkrankungen besteht eine lineare Korrelation zwischen Sauerstoffverbrauch und Herzfrequenz. Liegt die maximale Sauerstoffaufnahme über dem Normbereich, liegt ein gesteigerter Trainingszustand vor. Bei verminderter maximaler Sauerstoffaufnahme liegt eine reduzierte Leistungsfähigkeit vor (8).

Der respiratorische Quotient ist definiert als Verhältnis von Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme. Die Höhe des respiratorischen Quotienten ist abhängig vom Nährstofftyp, Nährstoffumbau und Atemverhalten. Während Belastungsuntersuchungen kommt es zu Belastungsbeginn zunächst zu einem Abfall des respiratorischen Quotienten. Mit zunehmender Belastung steigt er anschließend an. Bei Ausbelastung werden Werte von 1,0 und knapp darüber erreicht.

3.6.8 EKG-Auswertung und Bestimmung der Ischämielast

Die aufgezeichneten EKG´s wurden von einem für den Untersuchungszeitpunkt und den Patienten geblindeten Beurteiler analysiert. Es wurden prä- und postoperativ die Ischämielast bei maximaler körperlicher Leistung sowie die Ischämielast auf der höchsten prä- und postoperativ erreichten Belastungsstufe ermittelt.

Die Quantifizierung der Ischämielast wurde wie folgt durchgeführt:

Zunächst wurde die Summe der J-Punkt-Abweichungen von der isoelektrischen Linie und die Summe der ST-Strecken-Abweichungen von der isoelektrischen Linie für die Extremitäten- und Brustwandableitungen sowohl im Ruhe-EKG als auch bei maximaler körperlicher Leistung getrennt voneinander ermittelt. Dann wurde die Summe der J-Punkt-Abweichungen von der isoelektrischen Linie in den Extremitäten- und Brustwandableitungen und die Summe der ST-Strecken-Abweichungen von der isoelektrischen Linie in den Extremitäten- und Brustwandableitungen für die entsprechende Belastungssituation miteinander addiert. Die belastungsinduzierte Ischämielast bei maximaler körperlicher Leistung wurde dann aus der Differenz der Summen der J-Punkt- und ST-Strecken-Abweichungen bei maximaler körperlicher Leistung und in Ruhe berechnet (7).

Die Quantifizierung der Ischämielast bei prä- und postoperativ gleicher körperlicher Leistung wurde entsprechend durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die prä- und postoperativ belastungsinduzierten Ischämielasten bei maximaler körperlicher Leistung sowie bei prä- und postoperativ gleicher körperlicher Leistung miteinander verglichen.

3.7 Fragebögen zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Neben dem objektiven Ausmaß des kardiovaskulären Erkrankungsstatus spielt die von den Patienten mit therapierefraktärer koronarer Herzkrankheit subjektiv empfundene Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung des therapeutischen Effekts jeder revaskularisierenden Maßnahme. Es konnte gezeigt werden, dass Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sich ungünstig auf den Krankheitsverlauf koronarkranker Patienten auswirken (80). Deshalb ist es notwendig, die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Beurteilung von verschiedenen Therapieverfahren zu berücksichtigen.

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterscheidet man Fragebogeninstrumente, welche die allgemeine Lebensqualität erfassen von solchen, die die Lebensqualität symptombezogen erfassen.

In der vorliegenden Arbeit wurden beide Ansätze zur Beurteilung der Lebensqualität als sich einander ergänzend aufgefasst, so dass zur Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität der „Quality of Life Questionnaire in Heart Failure“ (QLQ-HF) (88) und zur Bestimmung der symptomorientierten Lebensqualität der „Seattle Angina Questionnaire“ (SAQ) (80) als Fragebogeninstrument eingesetzt wurden.

Die Patienten füllten zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten (Vor- und Kontrolluntersuchung) beide Fragebögen allein und unter standardisierten Bedingungen aus. Dies erfolgte ca. eine halbe Stunde vor Beginn der spiroergometrischen Belastungsuntersuchungen. Die gestellten Fragen sollten möglichst spontan in einem Zeitrahmen von etwa einer halben Stunde von den Patienten beantwortet werden.

3.7.1 Quality of Life Questionnaire in Heart Failure (QLQ-HF) (87)

Mittels des von Wiklund und Dimenäs entwickelten QLQ-HF (siehe Anhang Abb. I) wurde das kardiovaskuläre Wohlbefinden, die subjektive Leistungsfähigkeit sowie die allgemeine Lebensqualität der Patienten beurteilt (88).
Dieses bezüglich der Praktikabilität und Validität gut dokumentierte Fragebogeninstrument wurde bereits in verschiedenen Studien mit herzinsuffizienten Patienten eingesetzt (88).
Der QLQ-HF setzt sich aus insgesamt 23 Fragen mit jeweils 6 Antwortmöglichkeiten zusammen. Die Patienten wurden aufgefordert, die für sie am ehesten zutreffende Antwortmöglichkeit auszuwählen. Die Auswertung des Fragebogens wird durchgeführt, indem jede Antwortmöglichkeit mit Punktwerten von 1 bis 6 bewertet wird, wobei der Punktwert 1 für die niedrigste funktionelle Kapazität und der Punktwert 6 für die höchste funktionelle Kapazität steht. Die Punktwerte der einzelnen Fragen ergeben maximal einen Punktwert von 138 Punkten. Aus diesem Wert wird der arithmetische Mittelwert der beantworteten Fragen gebildet.
Aus den 23 Fragen werden die folgenden 4 Subskalen gebildet:

1. Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation (Life Satisfaction) (Fragen 2, 8, 10, 19, 23)
2. Körperliche Aktivität (Physical Activity) (Fragen 1, 3, 5, 6, 12, 14, 17)
3. Symptomatik (Somatic Symptoms) (Fragen 7, 11, 13, 16, 21, 22)
4. Gefühle (Emotions) (Fragen 4, 9, 15, 18, 20)

Innerhalb der einzelnen Subskalen werden die Punktwerte ebenfalls zu einem Gesamtpunktwert addiert und aus diesem der arithmetische Mittelwert der beantworteten Fragen gebildet. Es ergeben sich so für die Subskala „Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation“ 30 Punkte, für die Subskala „Körperliche Aktivität“ 42 Punkte, für die Subskala „Symptomatik“ 36 Punkte und für die Subskala „Emotions“ 30 Punkte als Gesamtpunktwerte (80). Je höher der arithmetische Mittelwert des Gesamtscores bzw. der Gesamtscores der Subskalen ist, desto höher ist die funktionelle Kapazität der Patienten bezüglich ihrer kardiovaskulären Erkrankung anzunehmen.

In Kapitel 4.4.2 sind sowohl der Gesamtscore der Lebensqualität, in den alle Fragen eingehen, als auch die Scores der einzelnen Subskalen getrennt voneinander dargestellt.

3.7.2 Seattle Angina Questionnaire (SAQ) (16, 82)

Der Seattle Angina Questionnaire (siehe Anhang Abb. II) ist ein speziell für Patienten mit koronarer Herzkrankheit entwickeltes und validiertes Fragebogeninstrument (74), welches wie bereits in Kapitel 3.6 erörtert, die gesundheitsbezogene Lebensqualität symptomorientiert erfasst. Der SAQ besteht aus 11 Fragen, die 5 klinisch relevante Aspekte der koronaren Herzkrankheit anhand der folgenden Punkte quantifizieren:

1. die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Physical Limitation)
2. die Angina pectoris-Stabilität (Anginal Stability)
3. die Angina pectoris-Häufigkeit (Anginal Frequency)
4. die Zufriedenheit mit der derzeitigen antianginösen Therapie (Treatment Satisfaction)
5. die Wahrnehmung und Akzeptanz ihrer Erkrankung sowie ihre Krankheitseinsicht (Disease Perception)

Die Subskala der „Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ (5 Fragen) quantifiziert, in welchem Ausmaß die alltägliche körperliche Belastbarkeit durch die bestehende Angina pectoris-Symptomatik eingeschränkt ist. Für diese Subskala wurden verschiedene Formen der körperlichen Belastung gewählt, um Unterschiede zwischen Patienten unterschiedlicher sozioökonomischer Klassen sowie zwischen männlichen und weiblichen Patienten weitgehend zu reduzieren. Die Subskala „Angina-Stabilität“ (Frage 2) erfasst, ob es innerhalb des jeweils vergangenen Monats zu Veränderungen der Zahl der Angina pectoris-Anfälle gekommen ist, während die Subskala „Angina pectoris-Häufigkeit“ (Fragen 3 und 4) die Anzahl der Angina pectoris Anfälle über diesen Zeitraum sowie die Häufigkeit des Einsatzes antianginöser Medikamente beschreibt. Die Subkala „Zufriedenheit mit der Therapie“ (Fragen 5-8) quantifiziert die Zufriedenheit mit der aktuellen antianginösen Therapie und die Zufriedenheit mit der Betreuung durch die behandelnden Ärzte. Die Fragen innerhalb der Subskala zum „Krankheitsempfinden“ (Fragen 9-11) gehen auf die vom Patienten empfundene emotionale Belastung durch die koronare Herzkrankheit und ihre Begleiterscheinungen ein.

Der SAQ wurde entsprechend der vom Autor vorgebenden Auswerterichtlinien (74) ausgewertet. Es wurden die fünf in diesem Fragebogeninstrument gemessenen klinisch relevanten Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit für sich einzeln betrachtet und in einer Abstufung von 0 bis 100, d. h. vom minimalen bis hin zum maximalen funktionellen Status (74) dargestellt.

3.8 Datendokumentation und statistische Analyse

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten wurden in einer Datenbank (Microsoft Excel Version 7.0) erfasst. Die statistische Auswertung dieser Daten wurde mit dem Programm SAS für Windows V 6.12 und SPSS 9.0 für Windows im Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Die im Folgenden angegebenen arithmetischen Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane beziehen sich auf die Ergebnisse der in Kapitel 4 dargestellten Therapiegruppen.

Der arithmetische Mittelwert ist ein Parameter der Normalverteilung. Er errechnet sich, indem man die Werte einer normalverteilten Stichprobe miteinander addiert und sie durch die Anzahl der Werte dividiert.

Der Median, der im Unterschied zum arithmetischen Mittelwert den mittleren der nach der Grösse geordneten einzelnen Reihenwerte darstellt, wurde ebenfalls angegeben, da er insbesondere bei nicht normal verteilten Stichproben unabhängiger ist von „Ausreißern“. Bei kleinen Fallzahlen ($n<30$) bietet es sich somit an, den „robusteren“ Median zu verwenden. Liegen Mittelwert und Median nahe beieinander, so spricht dieses gegen das Vorhandensein von „Ausreißern“.

Aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb der einzelnen Therapiegruppen und der unterschiedlichen erhobenen Variablen wurde auf Signifikanzberechnungen für jede einzelne Variable verzichtet. Die Ergebnisse der Einzelvariablen wurden deshalb mit deskriptiven statistischen Methoden dargestellt.

Aufgrund der zahlreichen erhobenen Variablen wurden zur besseren Datenübersicht die erhobenen Ergebnisse zu 4 inhaltlich sinnvollen kombinierten Endpunkten zusammengefasst, welche die objektive kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, die subjektive Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, die selbstempfundene Lebensqualität sowie die durch die Untersucher eingeschätzte Lebensqualität beschreiben.

Für die 3 Patientengruppen wurde eine prozentuale Differenz zwischen den prä- und postoperativ erhobenen Ergebnissen gebildet. Für jeweils 5% Unterschied zum präoperativen Ergebnis wurde ein Punkt vergeben. Je nachdem, ob eine Verbesserung oder eine Verschlechterung des Ergebnisses erzielt wurde, wurde ein positives bzw. ein negatives Vorzeichen vergeben.

Die so erhobenen Punktzahlen wurden zu den 4 kombinierten Endpunkte (objektive kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, subjektiv eingeschätzte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, die selbstempfundene Lebensqualität, die durch die Untersucher eingeschätzte Lebensqualität) zusammengefasst, indem die für die jeweiligen 5% Unterschiede vergebenen Punkte für jeden Patienten addiert wurden.

Für diese 4 kombinierten Endpunkte wurden für jede Therapiegruppe Mittelwert, Median, sowie die Standardabweichung berechnet.

Mit den 4 kombinierten Endpunkten wurden Signifikanzberechnungen durchgeführt, wobei die indirekt revaskularisierte Patientengruppe (TMR) respektive die kombiniert revaskularisierte Patientengruppe (TMR+ACB) mit der direkt revaskularisierten Patientengruppe verglichen wurden.

Es wurde der Whitney-U-Test angewendet. Als Signifikanzniveau galt $p<0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse allgemein

Von den 102 präoperativ untersuchten Patienten absolvierten 49 (48 %) Patienten postoperativ das vollständige Untersuchungsprotokoll. 1 Patient tolerierte die Atemmaske nicht, 1 Patient war aufgrund eines Apoplex physisch nicht in der Lage, die Spiroergometrie durchzuführen und 2 Patienten waren aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse nicht in der Lage, die Lebensqualitätsfragebögen auszufüllen. Bei 5 Patienten wurde postoperativ nicht das vollständige Untersuchungsprogramm durchgeführt, da sich diese Patienten nicht in der Lage fühlten, das aufwendige Untersuchungsprogramm vollständig durchzuführen (siehe Kapitel 3.5).

In der mit TMR behandelten Patientengruppe wurden 14 von 21 Patienten, in der kombiniert revaskularisierten Patientengruppe 12 von 23 Patienten und in der mit ACB revaskularisierten Patientengruppe 23 von 35 Patienten postoperativ vollständig nachuntersucht.

Das Intervall zwischen der prä- und postoperativen Untersuchung betrug in der mit TMR revaskularisierten Patientengruppe 11,0 $\pm$ 2,3 Monate, in der mit TMR+ACB revaskularisierten Patientengruppe im Mittel 11,6 $\pm$ 1,9 Monate und in der mit ACB revaskularisierten Patientengruppe 11,6 $\pm$ 1,7 Monate.

In den folgenden Kapiteln (Kapitel 4.4.-4.6) sind die Untersuchungsergebnisse der Spiroergometrie, der Fragebogeninstrumente sowie die Einschätzung der Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) (6) und die Angina pectoris-Symptomatik entsprechend den Kriterien der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (26) dargestellt.

4.2 Gründe für den Abbruch der Spiroergometrie

In der folgenden Tabelle 8 sind die Gründe für den Abbruch der Spiroergometrie zum Zeitpunkt der prä- und postoperativen Kontrolluntersuchungen zusammengefasst.

Tab 8: Gründe für den Abbruch der Spiroergometrie, spezifiziert nach den einzelnen Subgruppen. Mehrfachnennungen sind möglich.

	TMR **n = 14**	**TMR + ACB** **n = 12**	**ACB** **n = 23**	**Keine OP** **n = 8**	**Subgruppen 1-3** **n = 49**	**nur vorunter-suchte Patienten** **n = 93**
Angina pectoris präop/postop	n = 5/1	n = 5/0	n = 11/3	n = 3	n = 21/4	n = 35
Dyspnoe präop/postop	n = 5/3	n = 3/2	n = 6/6	n = 1	n = 14/11	n = 25
ST-Strecken Senkung präop/postop	n = 5/1	6/4	13/5	n = 3	n = 24/10	n = 32
Herzrhythmusstörungen präop/postop	n= 0/0	n = 0/0	n = 0/0	n = 1	n = 0/0	n = 1
Hypertonie präop/postop	n = 0/0	n = 0/1	n = 0/0	n = 0	n = 0/1	n = 1
Allgemeine Erschöpfung präop/postop	n = 5/8	n = 4/6	n = 2/16	n = 7	n = 11/30	n = 32
Altersabhängige Ausbelastungsfrequenz präop/postop	n = 1/4	n = 3/5	n = 7/9	n = 2	n = 11/18	n = 21

4.3 Medikation zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung

In den folgenden Tabellen (Tab. 9 u. 10) ist die Medikation aller 3 Therapiegruppen zum postoperativen Kontrollzeitpunkt dargestellt. Die Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Medikation ist dem Anhang (Tab. VII und VIII) zu entnehmen.

Tab. 9: Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung, spezifiziert für alle 3 Therapiegruppen sowie für alle Patienten zusammen (Subgruppen 1-3).

	TMR **n = 14**	**TMR+ACB** **n = 12**	**ACB** **n = 23**	**Subgruppen 1-3** **n = 49**
Digitalis	n = 4	n = 4	n = 10	n = 14
Diuretikum	n = 9	n = 7	n = 11	n = 27
ACE–Hemmer	n = 7	n = 8	n = 11	n = 26
Betarezeptoren-Blocker	n = 12	n = 10	n = 17	n = 39
Nitrat	n = 9	n = 3	n = 8	n = 20
Molsidomin	n = 6	n = 1	n = 7	n = 14
Calcium-Antagonisten	n = 7	n = 3	n = 2	n = 12
Thrombozyten-aggregations-hemmer	n = 9	n = 7	n =10	n = 26
Cumarine	n = 8	n = 5	n = 12	n = 25

Tab. 10: Antianginöse Kombinationstherapie sowie Herzinsuffizienztherapie postoperativ spezifiziert für alle Patienten der 3 Therapiegruppen und alle Patienten zusammen (Subgruppen 1-3) zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung.

Therapie	**Antianginöse Therapie** (Betarezeptoren-Blocker, Nitrate)	**Herzinsuffizienztherapie** (Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmer)
TMR n = 14	n = 8 /14 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 1 /14 nur Nitrate n = 4/14 nur Betarezeptoren-Blocker n = 1/14 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 1/14 Dreierkombination n = 6/14 Zweierkombination n = 5/14 Einzelmedikament n = 2/14 keine
TMR+ACB n = 12	n = 3/12 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 0/12 nur Nitrate n = 7/12 nur Betarezeptoren-Blocker n = 2/12 keine Nitrate, keine Beta-rezeptoren-Blocker	n = 2/12 Dreierkombination n = 5/12 Zweierkombination n = 3/12 Einzelmedikament n = 2/12 keine
ACB n = 23	n= 6/23 Nitrat + Betarezeptorenblocker n = 2/23 nur Nitrate n = 11/23 nur Betarezeptoren-Blocker n = 4/23 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 3/23 Dreierkombination n = 7/23 Zweierkombination n = 7/23 Einzelmedikament n = 6/23 keine
Subgruppen 1-3 n = 49	n= 17/49 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n =3/49 nur Nitrate n = 22/49 nur Betarezeptoren-Blocker n = 7/49 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 6/49 Dreierkombination n = 18/ 49 Zweierkombination n = 15/49 Einzelmedikament n = 10/15 keine

4.4 Ergebnisse der Spiroergometrie

4.4.1 Respiratorischer Quotient bei maximaler Leistung

Tab. 11: Respiratorischer Quotient im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Respiratorischer Quotient bei maximaler körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung		Respiratorischer Quotient bei maximaler körperlicher Leistung Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9	1,0
TMR+ACB	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0	1,0
ACB	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9	1,0
Subgruppen 1-3	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9	0,9
alle voruntersuchten Patienten	0,9 ± 0,1		0,9	

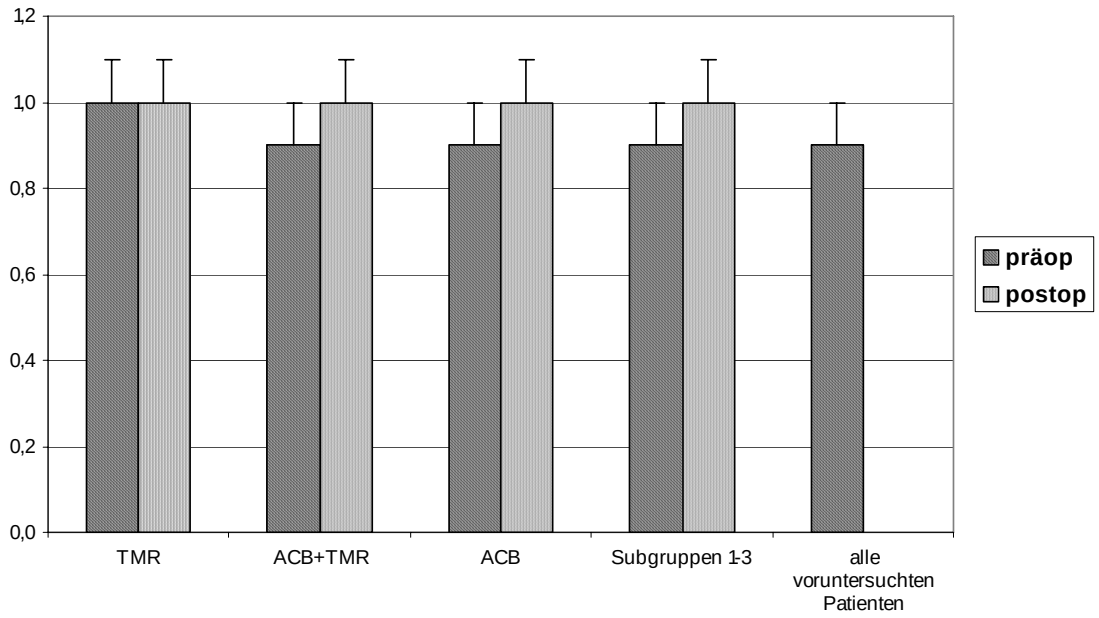

Abb. 3: Respiratorischer Quotient während der Spiroergometrie bei maximaler körperlicher Leistung im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.4.2 Maximale körperliche Leistungsfähigkeit

Tab. 12: Maximale körperliche Leistungsfähigkeit [Watt] während der Spiroergometrie im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben, dargestellt.

Therapiegruppe	Körperliche Leistungsfähigkeit [Watt] Mittelwert ± Standardabweichung		Körperliche Leistungsfähigkeit [Watt] Median	
	Präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	65,0 ± 32,1	79,1 ± 37,9	71,7	79,8
TMR+ACB	74,9 ± 40,1	123,4 ± 57,2	67,3	119,0
ACB	66,6 ± 38,3	87,5 ± 46,4	61,7	88,2
Subgruppen 1- 3	65,8 ± 35,7	93,1 ± 49,5	67,3	91
alle voruntersuchten Patienten	58,6 ± 36,3		62,5	

[Watt]

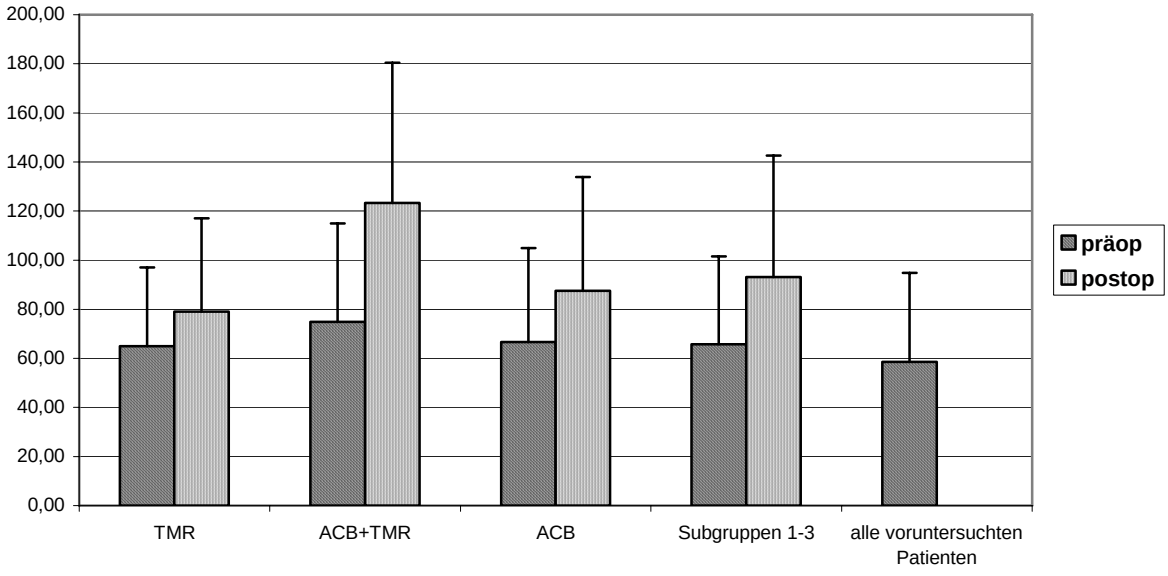

Abb. 4: Maximale körperliche Leistungsfähigkeit [Watt] im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie der Patienten, die ausschließlich an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.4.3 Maximale Sauerstoffaufnahme

Tab. 13: Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min] während der Spiroergometrie im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min] Mittelwert ± Standardabweichung		Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min] Median	
	Präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	16,0 ± 3,7	16,9 ± 4,1	15,4	16,1
TMR+ACB	16,6 ± 3,9	19,7 ± 5,7	15,5	17,8
ACB	15,8 ± 3,6	18,6 ± 4,9	15,6	18,6
Subgruppen 1-3	16,1 ± 3,6	18,4 ± 4,8	15,4	18,0
alle voruntersuchten Patienten	13,6 ± 5,7		14,6	

[ml/kg/min]

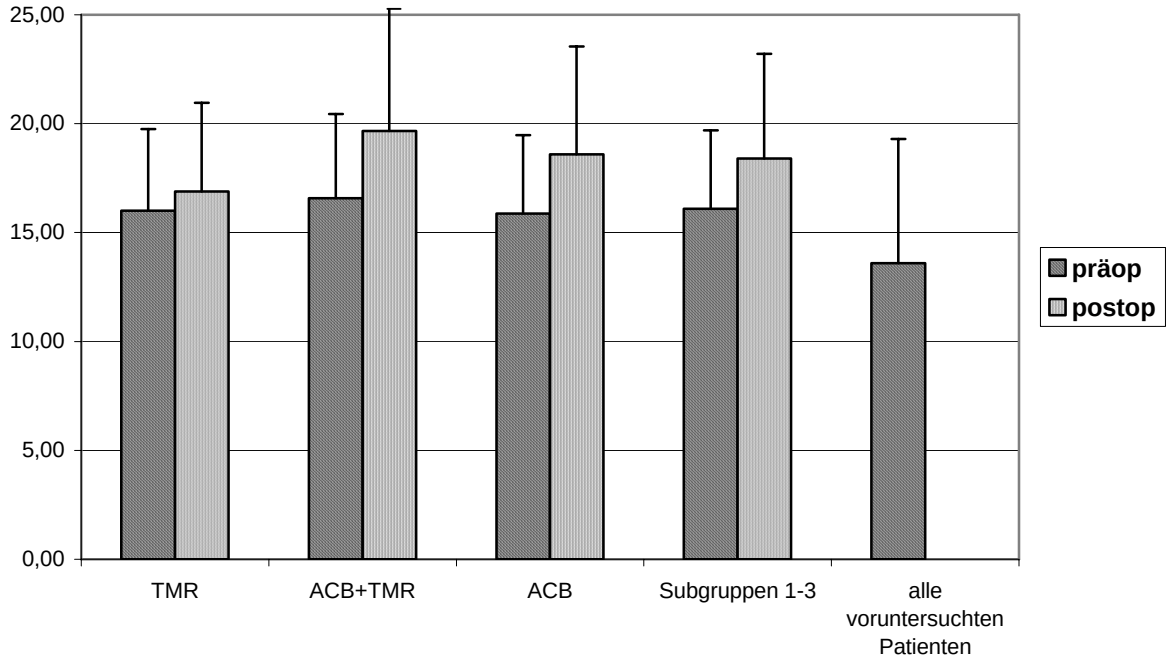

Abb. 5: Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min] während der Spiroergometrie im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.4.4 Sauerstoffpuls bei maximaler körperlicher Leistung

Tab. 14: Sauerstoffpuls [ml] während der Spiroergometrie bei maximaler körperlicher Leistung im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Sauerstoffpuls [ml] Mittelwert ± Standardabweichung		Sauerstoffpuls [ml] Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	11,7 ± 3,9	11,4 ± 3,0	10,6	11,4
TMR+ACB	11,6 ± 3,8	12,9 ± 4,4	10,9	12,8
ACB	12,1 ± 3,1	12,6 ± 2,5	11,8	12,5
Subgruppen 1-3	11,5 ± 3,3	12,2 ± 3,2	11,3	11,7
alle voruntersuchten Patienten	11,0 ± 2,8		11,3	

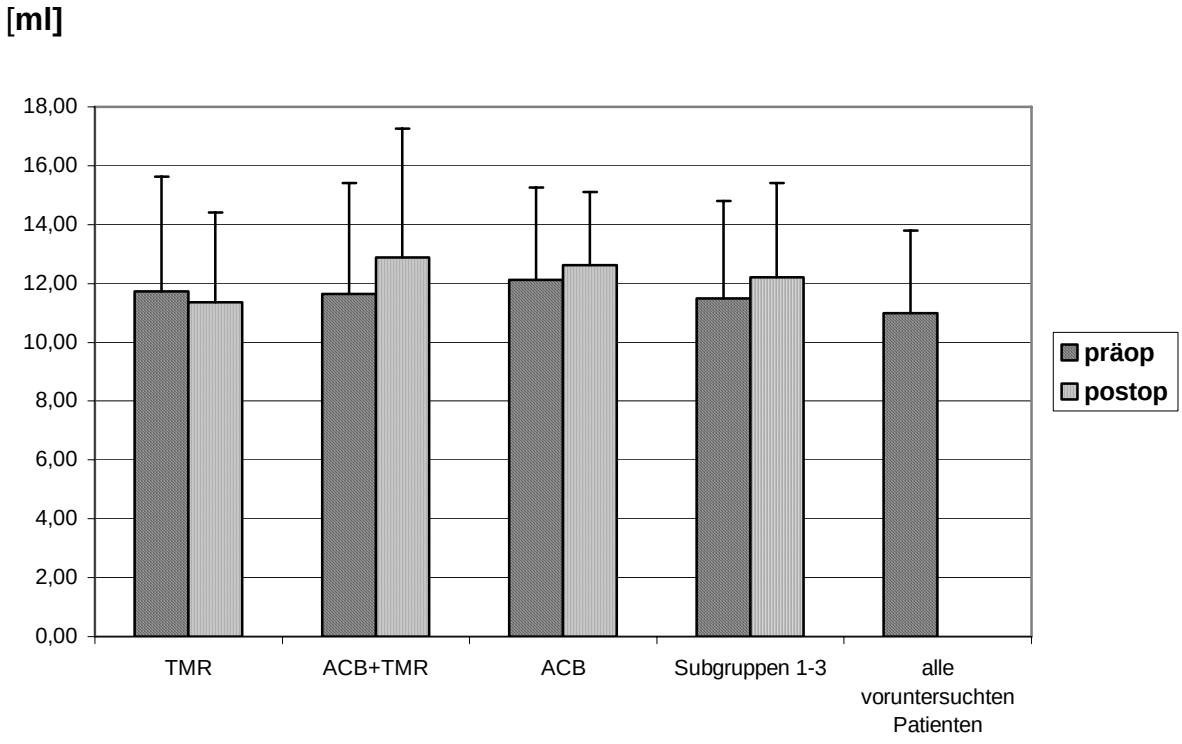

Abb. 6: Sauerstoffpuls [ml] während der Spiroergometrie bei maximaler körperlicher Leistung im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.4.5 Respiratorischer Quotient auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung

Tab. 15: Respiratorischer Quotient auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung während der Spiroergometrie. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen und die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) dargestellt.

Therapiegruppe	Respiratorischer Quotient bei gleicher körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung		Respiratorischer Quotient bei gleicher körperlicher Leistung Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9	0,8
TMR+ACB	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9	0,9
ACB	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9	0,9
Subgruppen 1-3	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9	0,9

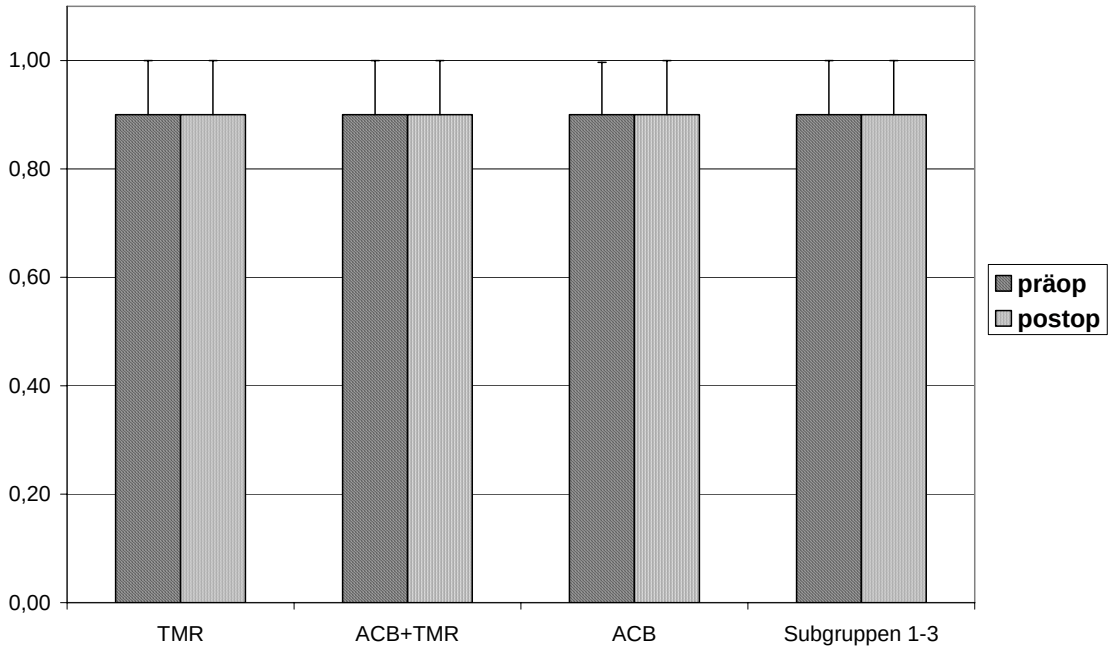

Abb. 7: Respiratorischer Quotient während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten sowie der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3).

4.4.6 Ischämielast bei maximaler körperlicher Leistung

Tab. 16: Ischämielast [mV] als kumulative ST-Strecken- und J-Punkt-Abweichung von der isoelektrischen Linie bei maximaler körperlicher Leistung während der Spiroergometrie im prä- und postoperativen Vergleich.

Therapiegruppe	Ischämielast [mV] bei maximaler körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung		Ischämielast [mV] bei maximaler körperlicher Leistung Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,6	1,0	1,0
TMR+ACB	1,8 ± 0,8	0,8 ± 0,7	1,7	0,6
ACB	0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,7	0,5
Subgruppen 1-3	1,1 ± 0,7	0,8 ± 0,6	1,0	0,6
alle voruntersuchten Patienten	0,6 ± 0,4		0,6	

[mV]

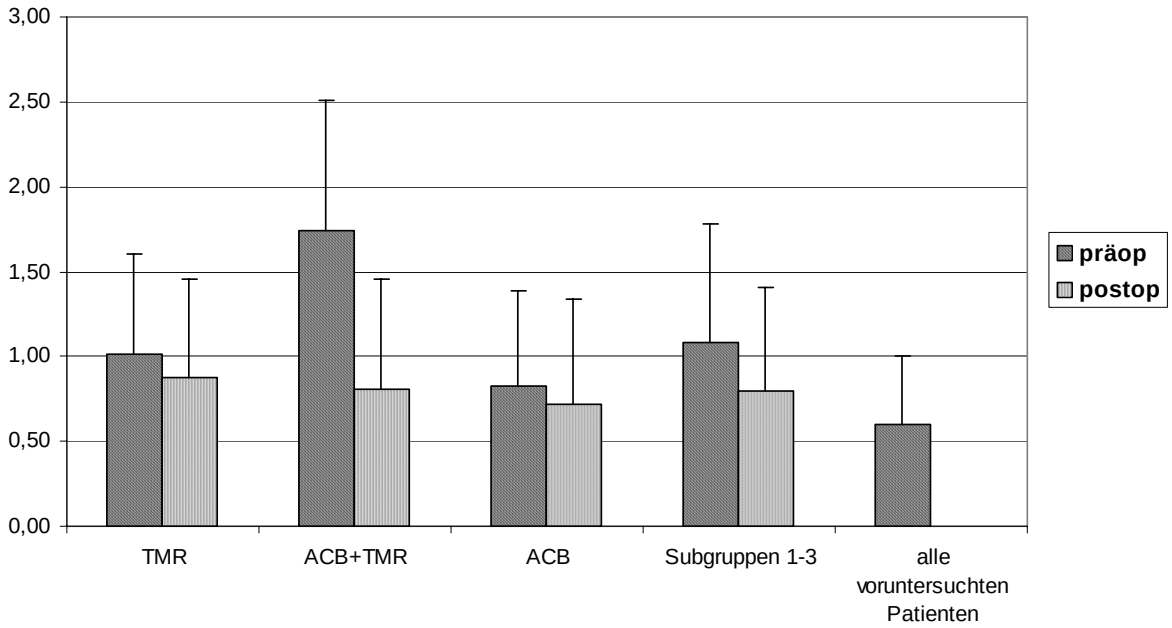

Abb. 8: Ischämielast [mV] als kumulative ST-Strecken- und J-Punkt-Abweichung von der isoelektrischen Linie während der Spiroergometrie bei maximaler körperlicher Leistung im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.4.7 Ischämielast auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung

Tab. 17: Ischämielast [mV] als kumulative ST-Strecken- und J-Punkt-Abweichung von der isoelektrischen Linie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung während der Spiroergometrie.

Therapiegruppe	Ischämielast [mV] bei gleicher körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung		Ischämielast [mV] bei gleicher körperlicher Leistung Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	1,0 ± 0,6	0,6 ± 0,4	1,0	0,4
TMR+ACB	1,7 ± 0,7	0,6 ± 0,5	1,6	0,4
ACB	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,5	0,6	0,3
Subgruppen 1- 3	1.0 ± 0,7	0,5 ± 0,5	0,9	0,4

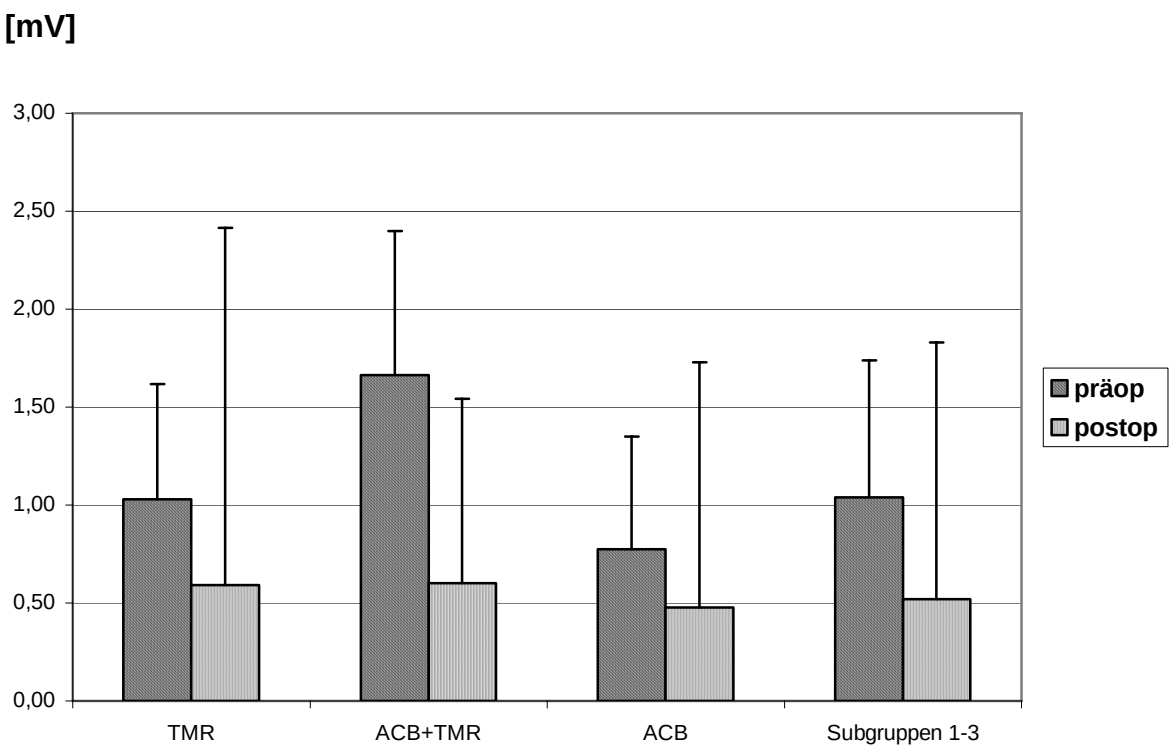

Abb. 9: Ischämielast [mV] als kumulative ST-Strecken- und J-Punkt-Abweichung von der isoelektrischen Linie während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3).

4.4.8 Ausmaß der subjektiv empfundenen Anstrengung bei prä- und postoperativ maximaler körperlicher Leistung sowie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung

Tab. 18: Subjektiv empfundene Anstrengung entsprechend der Borg-Skala bei maximaler körperlicher Leistung während der Spiroergometrie im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	**Geäußerter Anstrengungsgrad [Borg-Einheiten] bei maximaler körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung**		**Geäußerter Anstrengungsgrad [Borg-Einheiten] bei maximaler körperlicher Leistung Median**	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	6,3 ± 1,7	7,1 ± 1,7	7,0	7,0
TMR+ACB	5,3 ± 2,7	6,8 ± 2,7	5,0	7,0
ACB	6,2 ± 1,8	6,4 ± 2,2	7,0	7,0
Subgruppen 1-3	6,1 ± 2,0	6,6 ± 2,1	7,0	7,0
alle voruntersuchten Patienten	6,0 ± 2,2		7,0	

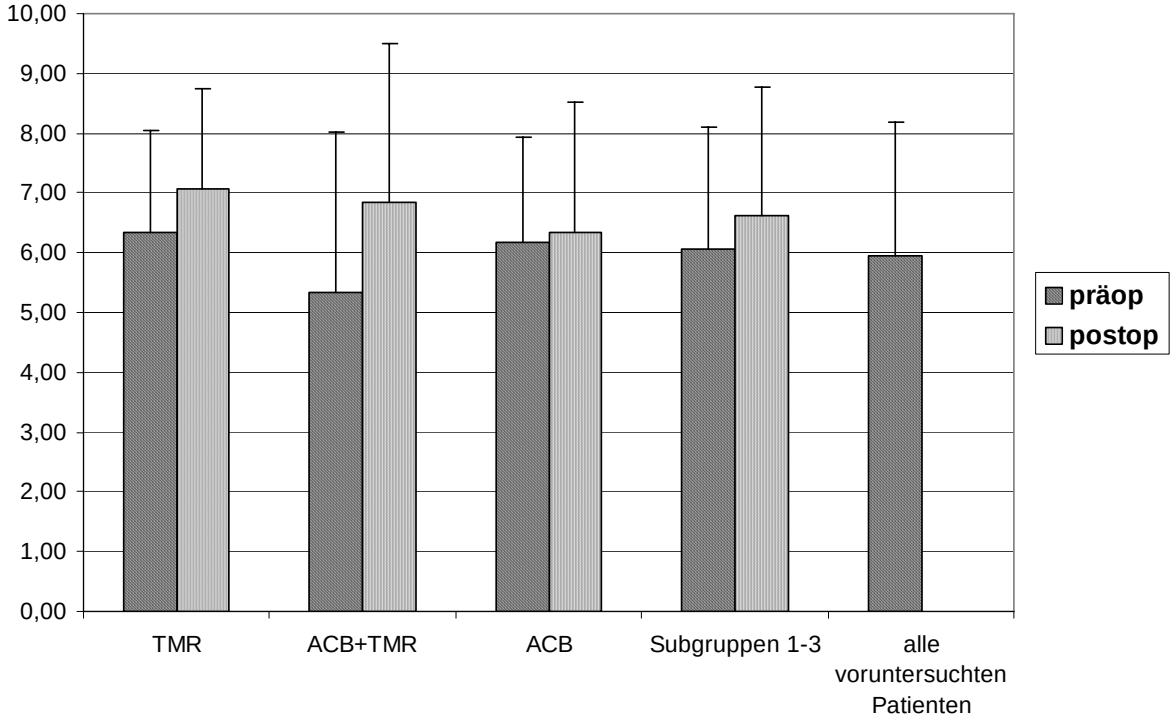

Abb. 10: Subjektiv empfundene Anstrengung entsprechend der Borg-Skala während der Spiroergometrie bei maximaler körperlicher Leistung im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

Tab. 19: Subjektiv empfundener Anstrengungsgrad entsprechend der Borg-Skala während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung, der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3).

Therapiegruppe	**Geäußerter Anstrengungsgrad [Borg-Einheiten] bei gleicher körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung**		**Geäußerter Anstrengungsgrad [Borg-Einheiten] bei gleicher körperlicher Leistung Median**	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	5,8 ± 2,0	5,1 ± 1,8	6,5	5,0
TMR+ACB	5,2 ± 2,6	4,8 ± 3,0	5,0	4,5
ACB	5,7 ± 2,1	4,6 ± 2,5	6,0	5,0
Subgruppen 1-3	5,5 ± 2,2	4,7 ± 2,4	5,0	5,0

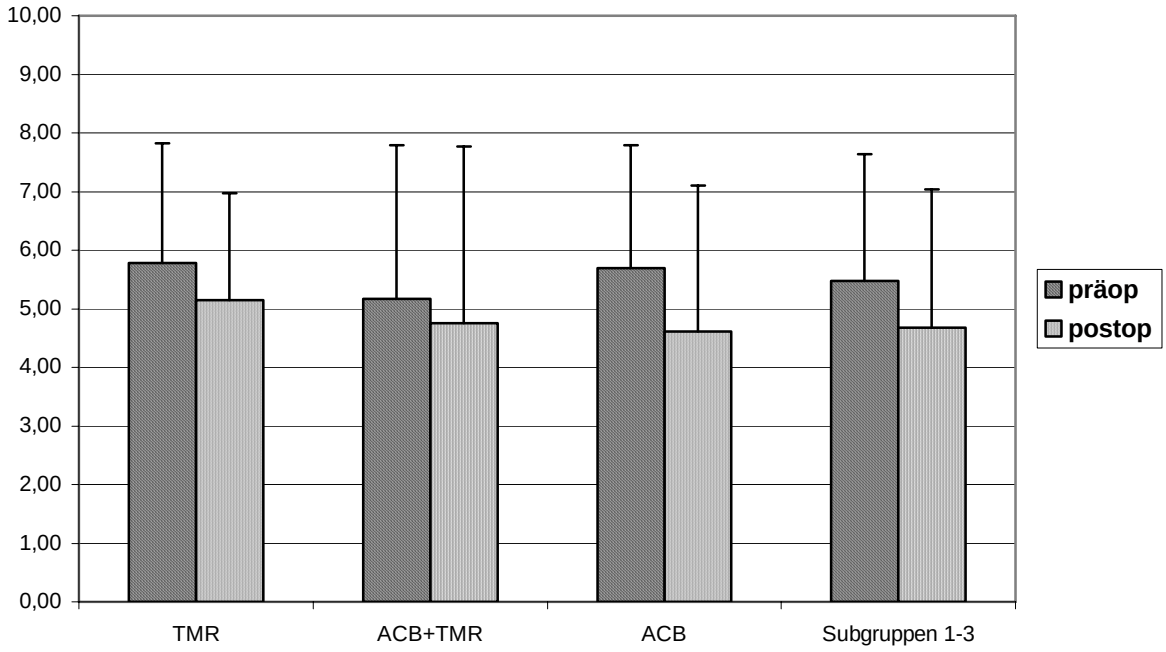

Abb. 11: Subjektiv empfundener Anstrengungsgrad entsprechend der Borg-Skala während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten sowie der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3).

4.4.9 Belastungsabhängige Angina pectoris bei prä- und postoperativ maximaler körperlicher Leistung sowie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung

Tab. 20: Geäußerte Intensität der Angina pectoris-Symptomatik bei maximaler körperlicher Leistung während der Spiroergometrie im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	**Geäußerte Angina pectoris-Beschwerden bei maximaler körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung**		**Geäußerte Angina pectoris-Beschwerden bei maximaler körperlicher Leistung Median**	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	1,9 ± 1,0	1,1 ± 1,0	2,0	1,0
TMR+ACB	1,1 ± 1,3	0,5 ± 0,5	0,5	0,5
ACB	1,5 ± 1,1	0,8 ± 1,0	2,0	1,0
Subgruppen 1- 3	1,6 ± 1,1	0,8 ± 0,9	2,0	1,0
alle voruntersuchten Patienten	1,3 ± 1,1		1,0	

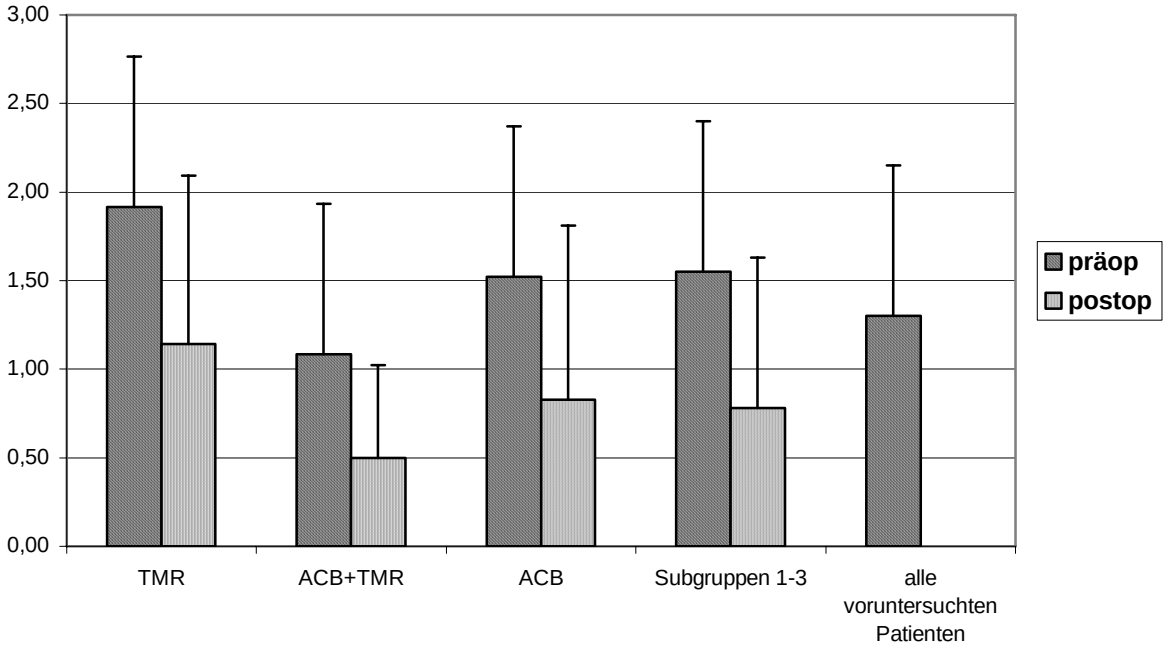

Abb. 12: Geäußerte Intensität der Angina pectoris-Symptomatik während der Spiroergometrie bei maximaler körperlicher Leistung im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

Tab. 21: Geäußerte Intensität der Angina pectoris während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen und die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) dargestellt.

Therapiegruppe	**Geäußerte Angina pectoris-Beschwerden bei gleicher körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung**		**Geäußerte Angina pectoris-Beschwerden bei gleicher körperlicher Leistung Median**	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	1,6 ± 1,1	0,8 ± 1,0	2,0	0,5
TMR+ACB	0,8 ± 1,0	0,2 ± 0,4	0,5	0
ACB	1,4 ± 1,1	0,4 ± 0,8	2,0	0
Subgruppen 1-3	1,3 ± 1,1	0,7 ± 0,9	1,0	0

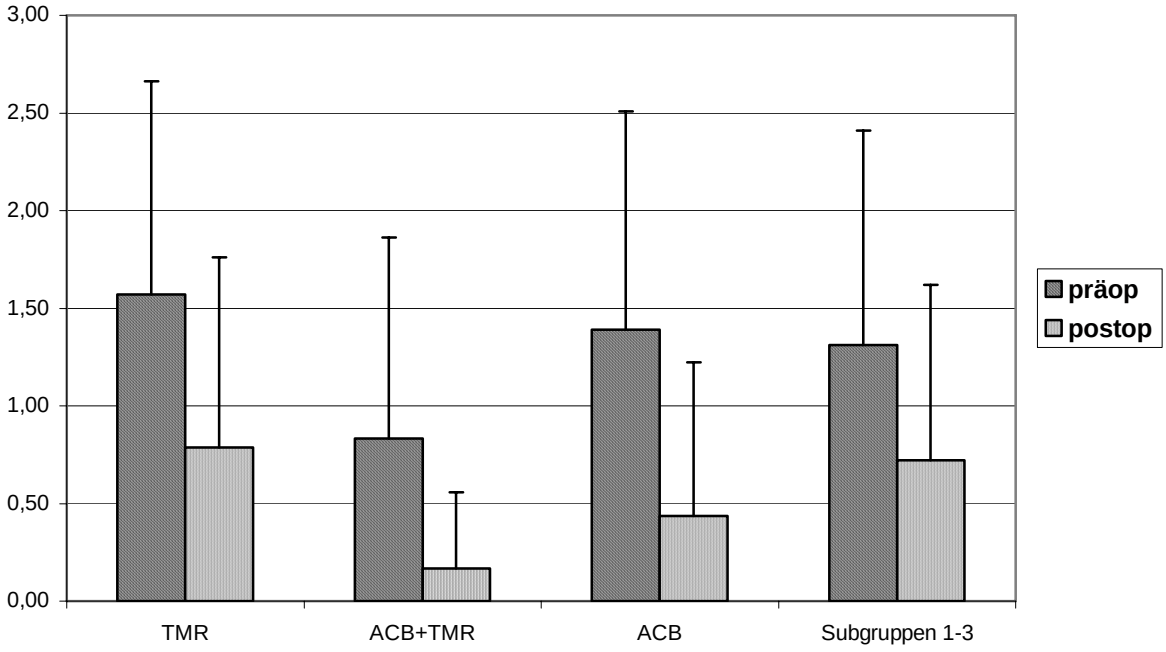

Abb. 13: Geäußerte Intensität der Angina pectoris während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung, der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mit ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3).

4.4.10 Dyspnoe bei prä- und postoperativ maximaler körperlicher Leistung sowie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung

Tab. 22: Dyspnoe bei maximaler körperlicher Leistung während der Spiroergometrie im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Dyspnoe bei maximaler körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung		Dyspnoe bei maximaler körperlicher Leistung Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	1,6 ± 1,2	1,2 ± 1,1	1,0	1,0
TMR+ACB	1,3 ± 1,2	0,9 ± 1,2	1,0	0
ACB	1,9 ± 1,1	1,5 ± 1,0	2,0	1,0
Subgruppen 1-3	1,7 ± 1,1	1,3 ± 1,1	2,0	1,0
alle voruntersuchten Patienten	1,1 ± 1,1		1,0	

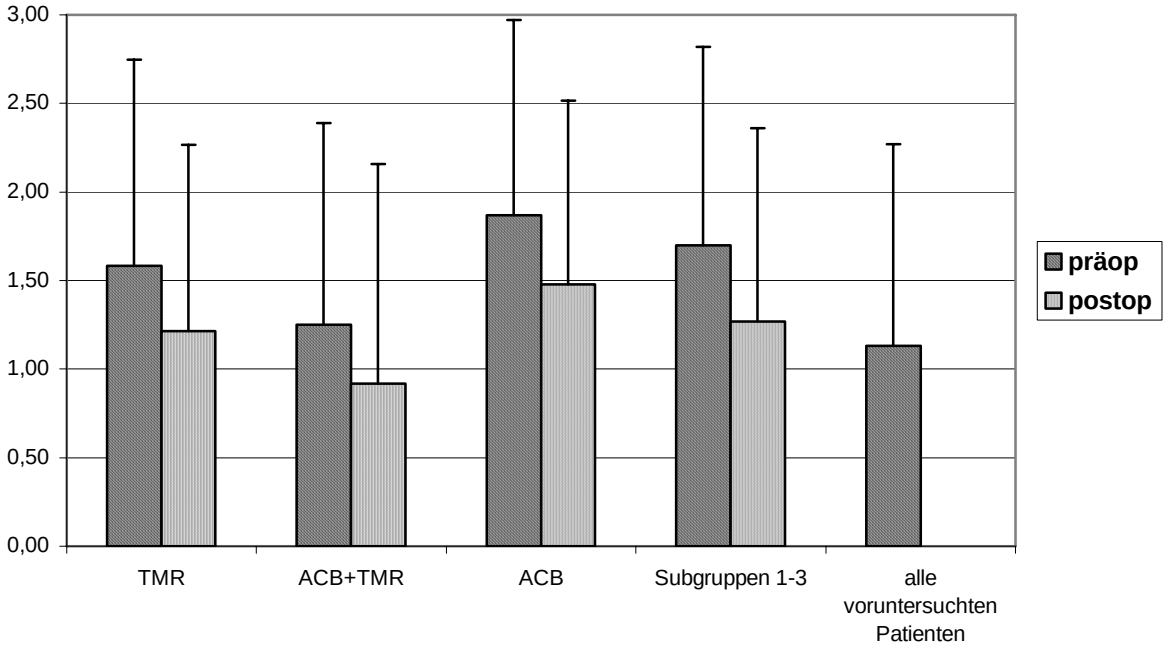

Abb. 14: Dyspnoe während der Spiroergometrie bei maximaler körperlicher Leistung im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

Tab. 23: Dyspnoe während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung während der Spiroergometrie. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen und für die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) dargestellt.

Therapiegruppe	Dyspnoe bei gleicher körperlicher Leistung Mittelwert ± Standardabweichung		Dyspnoe bei gleicher körperlicher Leistung Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	1,4 ± 1,1	0,6 ± 0,7	1,0	0,5
TMR+ACB	1,2 ± 1,0	0,6 ± 0,9	1,0	0
ACB	1,7 ± 1,2	0,8 ± 1,0	2,0	1,0
Subgruppen 1-3	1,5 ± 1,1	0,7 ± 0,9	1,0	0

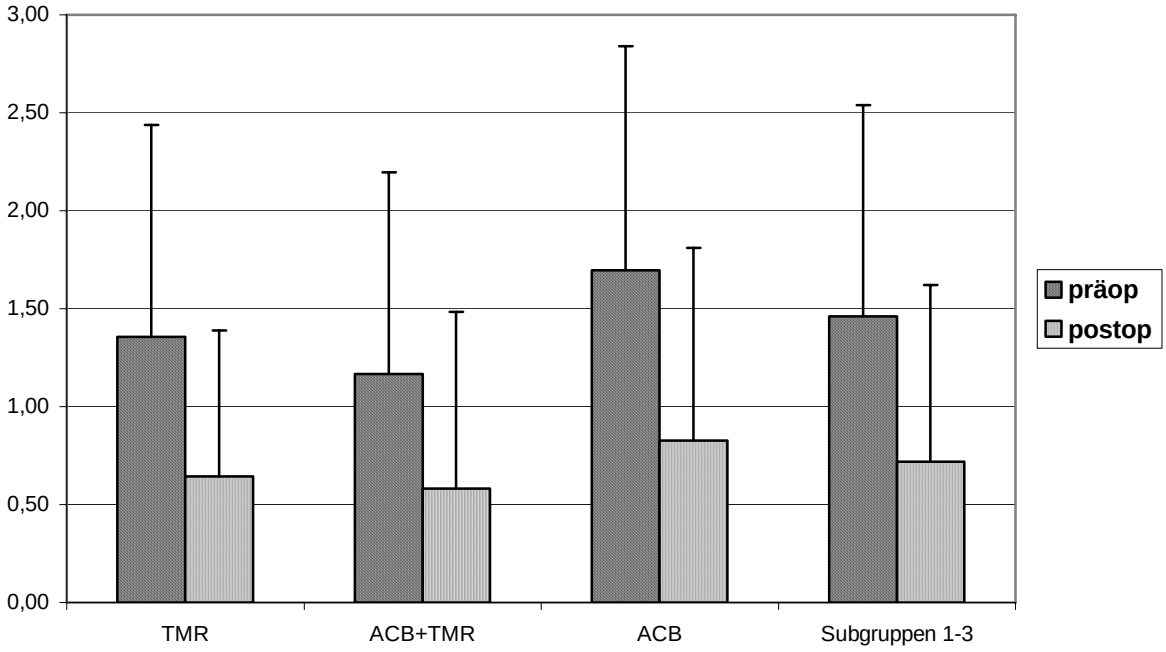

Abb. 15: Dyspnoe während der Spiroergometrie auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung, der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mit ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3).

4.5 Ergebnisse der Klassifikation nach den Kriterien der NYHA und der CCS

4.5.1 Ergebnisse der Klassifikation nach den Kriterien der NYHA

Tab. 24: Prä- und postoperative NYHA Stadien Einteilung im Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	NYHA-Stadium Mittelwert ± Standardabweichung		NYHA-Stadium Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	2,7 ± 0,6	1,8 ± 0,6	3	2
TMR+ACB	1,9 ± 0,79	1,3 ± 0,8	2	1
ACB	2,6 ± 1,0	1,6 ± 0,8	3	1
Subgruppen 1-3	2,5 ± 0,9	1,6 ± 0,7	3	2
alle voruntersuchten Patienten	2,5 ± 0,8		3	

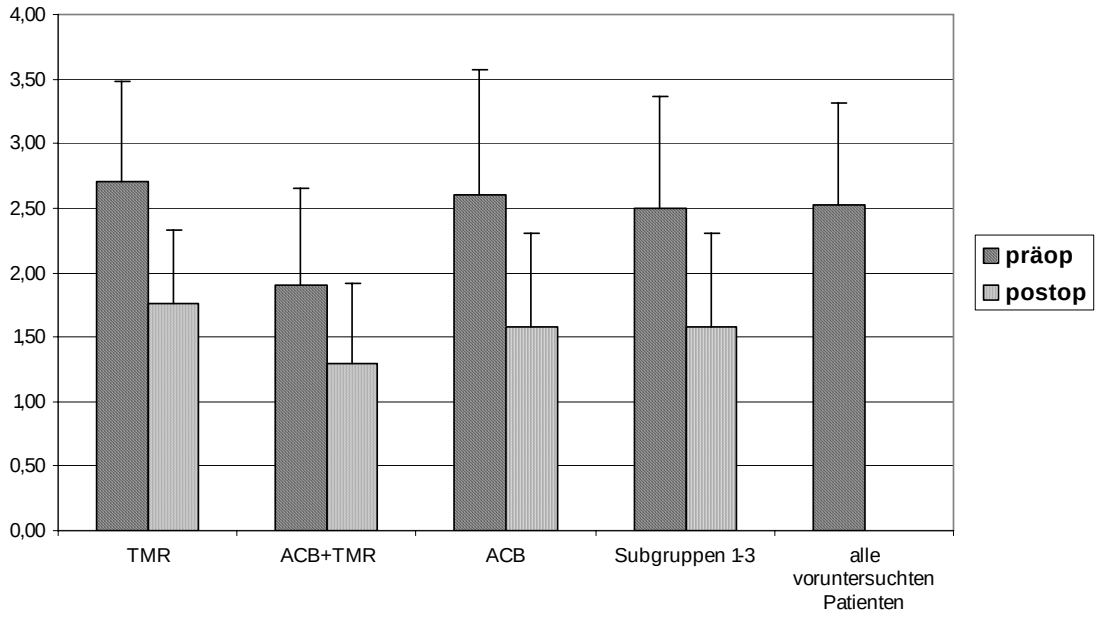

Abb. 16: NYHA Stadien im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

Tab. 25: Präoperative Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend der NYHA Kriterien, spezifiziert für jede Therapiegruppe. Für jede Therapiegruppe ist die Zahl der Patienten im jeweiligen NYHA-Stadium angegeben.

	TMR	**TMR+ACB**	**ACB**	**Keine OP**
präoperativ				
NYHA I	n = 0	n = 3	n = 5	n = 1
NYHA II	n = 5	n = 6	n = 3	n = 5
NYHA III	n = 8	n = 3	n = 12	n = 2
NYHA IV	n = 1	n = 0	n = 3	n = 0

Tab. 26: Postoperative Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend der NYHA Kriterien, spezifiziert für jede Therapiegruppe. Für jede Therapiegruppe ist die Zahl der Patienten im jeweiligen NYHA-Stadium angegeben.

	TMR	**TMR+ACB**	**ACB**
postoperativ			
NYHA I	n = 4	n = 8	n = 13
NYHA II	n = 9	n = 3	n = 7
NYHA III	n = 1	n = 1	n = 3
NYHA IV	n = 0	n = 0	n = 0

Tab. 27: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen NYHA-Stadien für jeden einzelnen Patienten in der TMR Therapiegruppe.

Patient	präoperativ (NYHA-Stadium)	postoperativ (NYHA-Stadium)
1	III	III
2	III	I
3	IV	II
4	III	I
5	III	II
6	II	I
7	II	II
8	III	II
9	III	II
10	II	II
11	III	II
12	II	II
13	III	II
14	II	I

Tab. 28: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen NYHA-Stadien für jeden einzelnen Patienten in der TMR+ACB-Therapiegruppe.

Patient	präoperativ (NYHA-Stadium)	postoperativ (NYHA-Stadium)
1	II	I
2	II	III
3	III	I
4	III	I
5	II	I
6	I	II
7	II	I
8	III	II
9	II	I
10	I	I
11	I	II
12	II	I

Tab. 29: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen NYHA-Stadien für jeden einzelnen Patienten in der ACB-Therapiegruppe.

Patient	präoperativ (NYHA-Stadium)	postoperativ (NYHA-Stadium)
1	III	I
2	I	II
3	III	I
4	II	I
5	III	I
6	III	II
7	III	I
8	II	III
9	III	II
10	III	II
11	III	I
12	III	II
13	IV	I
14	IV	II
15	IV	I
16	III	II
17	I	I
18	I	III
19	I	II
20	III	I
21	I	I
22	III	III
23	II	I

NYHA-Stadium präoperativ		NYHA-Stadium postoperativ	
Stadium	**Patientenzahl**	**Stadium**	**Patientenzahl**
I	**n = 8**	**I**	**n = 3**
		II	**n = 4**
		III	**n = 1**
		IV	**n = 0**
II	**n = 14**	**I**	**n = 9**
		II	**n = 3**
		III	**n = 2**
		IV	**n = 0**
III	**n = 23**	**I**	**n = 10**
		II	**n = 11**
		III	**n = 2**
		IV	**n = 0**
IV	**n = 4**	**I**	**n = 2**
		II	**n = 2**
		III	**n = 0**
		IV	**n = 0**

Abb. 17: Darstellung der NYHA-Stadien im prä- und postoperativen Vergleich ohne Spezifizierung nach Therapiegruppen.

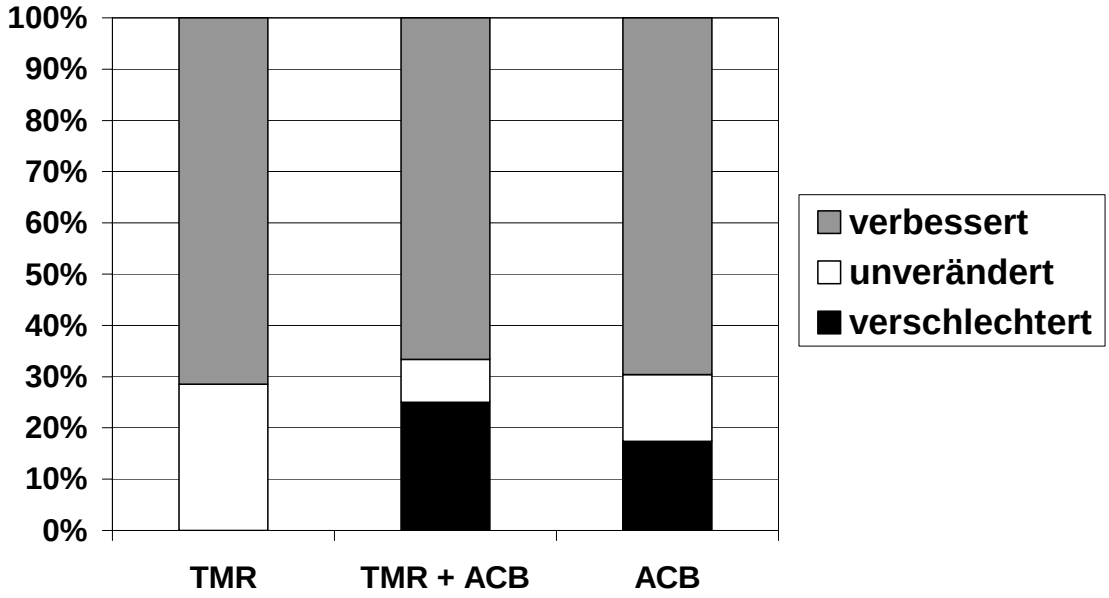

Abb. 18: Relativer Anteil (in Prozent) der Patienten, die sich bezüglich ihres NYHA-Stadiums verbessert oder verschlechtert haben, bzw. unverändert geblieben sind.

Aus Abbildung 18 ist ersichtlich, dass sich in der mit TMR behandelten Patientengruppe 10 (71,4 %) Patienten bezüglich des Schweregrads ihrer Herzinsuffizienz verbesserten, 4 (28,6 %) Patienten blieben hinsichtlich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik unverändert. Keiner der mit TMR behandelten Patienten verschlechterte sich bezüglich seiner Herzinsuffizienzsymptomatik. In der mit TMR+ACB behandelten Patientengruppe verbesserten sich 8 (66,7 %) Patienten bezüglich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik, 1 (8,3 %) Patient blieb hinsichtlich seiner Herzinsuffizienzsymptomatik unverändert. Drei (25 %) der mit TMR+ACB behandelten Patienten verschlechterten sich bezüglich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik.

In der mit ACB behandelten Patientengruppe verbesserten sich 16 (69,6 %) Patienten bezüglich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik, 3 (13 %) Patienten blieben hinsichtlich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik unverändert. Vier (17,4 %) der mit ACB behandelten Patienten verschlechterten sich bezüglich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik.

Die individuelle Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend der Stadieneinteilung der NYHA ist für die einzelnen Therapiegruppen den Abbildungen 16, für das Gesamtpatientenkollektiv der Abbildung 17 und den Tabellen 24-29 zu entnehmen.

4.5.2 Ergebnisse der Klassifikation entsprechend den Kriterien der CCS

Tab. 30: Prä- und postoperative Einschätzung der Angina pectoris-Symptomatik entsprechend der Kriterien der CCS. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	CCS-Stadium Mittelwert ± Standardabweichung		CCS-Stadium Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	2,9 ± 0,5	1,8 ± 0,7	3	2
TMR+ACB	2,3 ± 1,1	0,9 ± 0,8	2	1
ACB	2,6 ± 1,0	1,3 ± 0,9	3	1
Subgruppen 1-3	2,6 ±0,9	1,3 ± 0,9	3	1
alle voruntersuchten Patienten	2,0 ± 1,0		3	

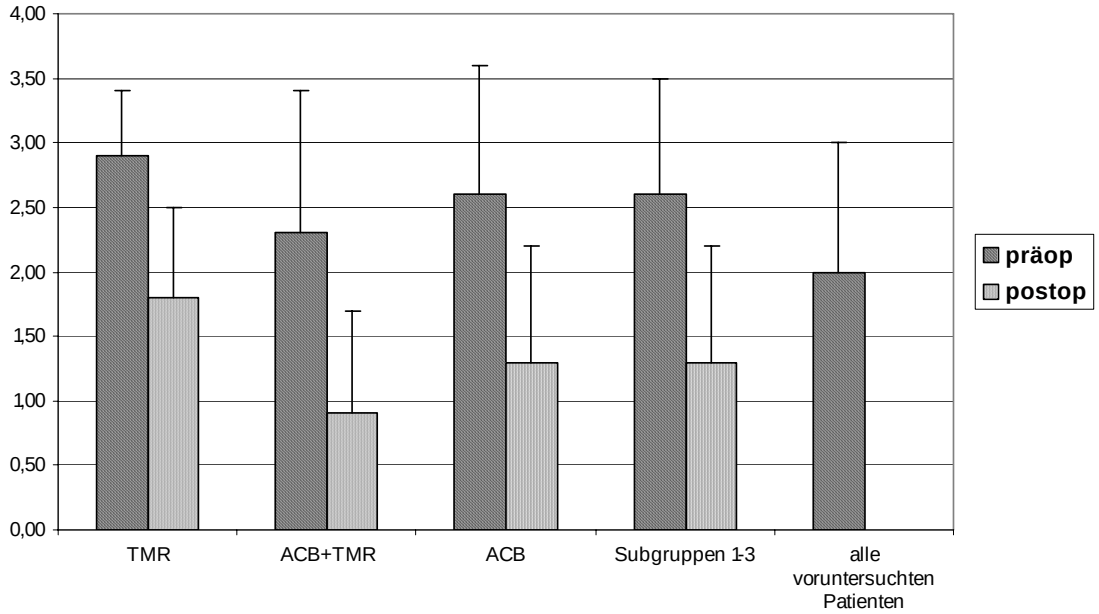

Abb. 19: CCS-Stadien im prä- und postoperativen Vergleich der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

Tab. 31: Präoperativer Angina pectoris-Schweregrad entsprechend den Kriterien der CCS, spezifiziert für jede Therapiegruppe. Für jede Therapiegruppe ist die Zahl der Patienten im jeweiligen CCS-Stadium angegeben.

	TMR	TMR+ACB	ACB	Keine OP
präoperativ				
CCS 0	n = 0	n = 1	n = 1	n = 1
CCS I	n = 0	n = 0	n = 1	n = 1
CCS II	n = 2	n = 7	n = 9	n = 2
CCS III	n = 11	n = 2	n = 8	n = 4
CCS IV	n = 1	n = 2	n = 4	n = 0

Tab. 32: Postoperativer Angina pectoris-Schweregrad entsprechend den Kriterien der CCS, spezifiziert nach der Therapiegruppe. Für jede Therapiegruppe ist die Zahl der Patienten im jeweiligen CCS Stadium angegeben.

	TMR	TMR+ACB	ACB
postoperativ			
CCS 0	n = 0	n = 4	n = 5
CCS I	n = 5	n = 5	n = 8
CCS II	n = 7	n = 3	n = 9
CCS III	n = 2	n = 0	n = 1
CCS IV	n = 0	n = 0	n = 0

Tab. 33: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen CCS-Stadien für jeden einzelnen Patienten in der TMR-Therapiegruppe.

Patient	präoperativ (CCS-Stadium)	postoperativ (CCS-Stadium)
1	III	II
2	III	II
3	III	II
4	IV	I
5	III	III
6	III	I
7	II	I
8	III	II
9	III	II
10	III	III
11	III	II
12	III	II
13	III	I
14	II	I

Tab. 34: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen CCS-Stadien für jeden einzelnen Patienten in der TMR+ACB-Therapiegruppe.

Patient	präoperativ (CCS-Stadium)	postoperativ (CCS-Stadium)
1	II	I
2	III	II
3	IV	I
4	III	I
5	II	I
6	IV	II
7	0	0
8	II	II
9	II	I
10	II	0
11	II	0
12	II	0

Tab. 35: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen CCS-Stadien für jeden einzelnen Patienten in der ACB-Therapiegruppe.

Patient	präoperativ (CCS-Stadium)	postoperativ (CCS-Stadium)
1	III	II
2	0	0
3	IV	II
4	II	0
5	IV	I
6	III	0
7	II	I
8	II	III
9	II	I
10	III	II
11	I	I
12	III	II
13	IV	I
14	III	II
15	III	0
16	II	I
17	II	0
18	IV	II
19	II	I
20	III	I
21	II	II
22	III	II
23	II	II

CCS-Stadium präoperativ		CCS-Stadium postoperativ	
Stadium	**Patientenzahl**	**Stadium**	**Patientenzahl**
0	**n = 2**	**0**	**n = 2**
		I	**n = 0**
		II	**n = 0**
		III	**n = 0**
		IV	**n = 0**
I	**n = 1**	**0**	**n = 0**
		I	**n = 1**
		II	**n = 0**
		III	**n = 0**
		IV	**n = 0**
II	**n = 18**	**0**	**n = 5**
		I	**n = 9**
		II	**n = 3**
		III	**n = 1**
		IV	**n = 0**
III	**n = 21**	**0**	**n = 2**
		I	**n = 4**
		II	**n = 13**
		III	**n = 2**
		IV	**n = 0**
IV	**n = 7**	**0**	**n = 0**
		I	**n = 4**
		II	**n = 3**
		III	**n = 0**
		IV	**n = 0**

Abb. 20: Darstellung der CCS-Stadien im prä- und postoperativen Vergleich ohne Spezifizierung nach Therapiegruppen.

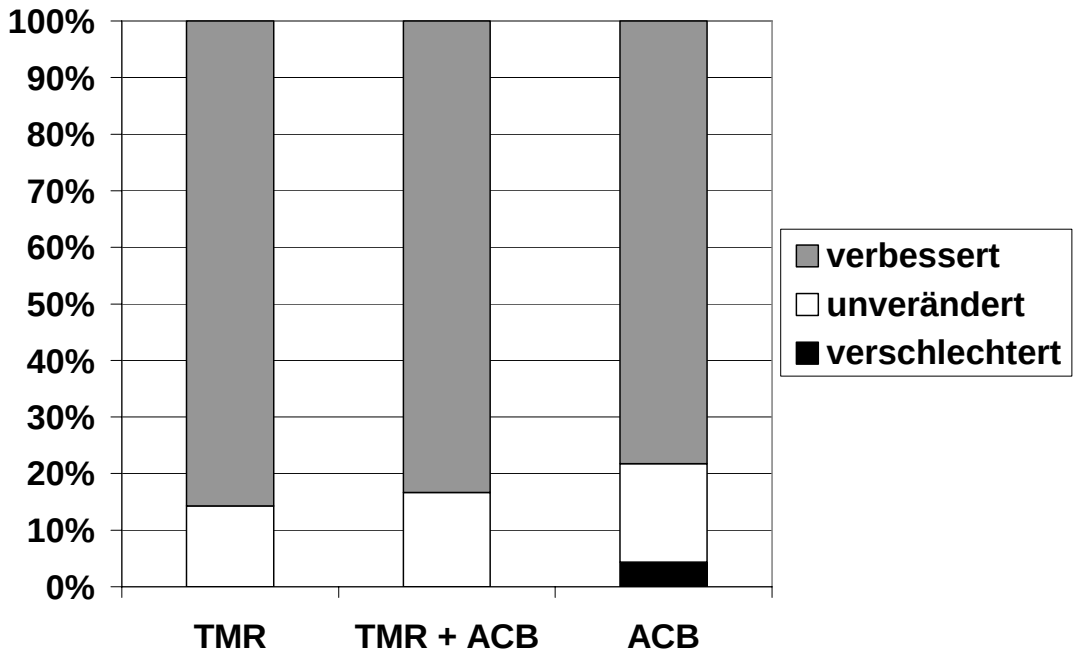

Abb. 21: Relativer Anteil der Patienten je Therapiegruppe, die sich bezüglich ihres CCS-Stadiums verbessert oder verschlechtert haben, bzw. unverändert geblieben sind

Wie aus der Abbildung 21 ersichtlich, hat in der mit TMR behandelten Patientengruppe bei 15 (88%) Patienten die Angina pectoris-Symptomatik abgenommen, bei 2 (12%) Patienten blieb die Angina pectoris-Symptomatik unverändert. Keiner der mit TMR behandelten Patienten verschlechterte sich bezüglich seiner Angina pectoris-Symptomatik.

In der mit TMR+ACB behandelten Patientengruppe nahm bei 15 (88%) Patienten die Angina pectoris-Symptomatik ab, 2 (12%) Patienten blieben hinsichtlich ihrer Angina pectoris-Symptomatik unverändert. Keiner der mit TMR+ACB behandelten Patienten gab eine Verschlechterung seiner Angina pectoris-Symptomatik an.

In der nur mit ACB behandelten Patientengruppe nahm die Angina pectoris-Symptomatik bei 18 (75%) Patienten ab. Bei 5 (20%) Patienten blieb die Angina pectoris-Symptomatik im Vergleich zur präoperativen Untersuchung unverändert. Von den mit ACB behandelten Patienten nahm bei 1 (5%) Patienten die Angina pectoris-Symptomatik zu. Die individuelle Intensität der Angina pectoris Symptomatik entsprechend der Stadieneinteilung der CCS ist für die einzelnen Therapiegruppen der Abbildung 19, für das

Gesamtpatientenkollektiv der Abbildung 20 und den Tabellen 30-35 zu entnehmen.

4.6 Ergebnisse der Fragebögen zur Lebensqualität

4.6.1 Ergebnisse des Seattle Angina Questionnaire

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Subskalen des Seattle Angina Questionnaire dargestellt.

4.6.1.1 Einschränkung der körperlichen Aktivität

Tab. 36: „Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Mittelwert ± Standardabweichung		Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Median	
	präop	postop	präop	postop
TMR	34,1 ± 16,5	43,1 ± 18,7	36,1	43,1
TMR+ACB	50,4 ± 27,0	60,7 ± 28,6	40,3	55,6
ACB	44,2 ± 24,8	50,2 ± 30,1	36,1	50,0
Subgruppen 1- 3	42,5 ± 22,6	52,6 ± 26,9	36,1	50,0
alle voruntersuchten Patienten	43,0 ± 21,9		37,5	

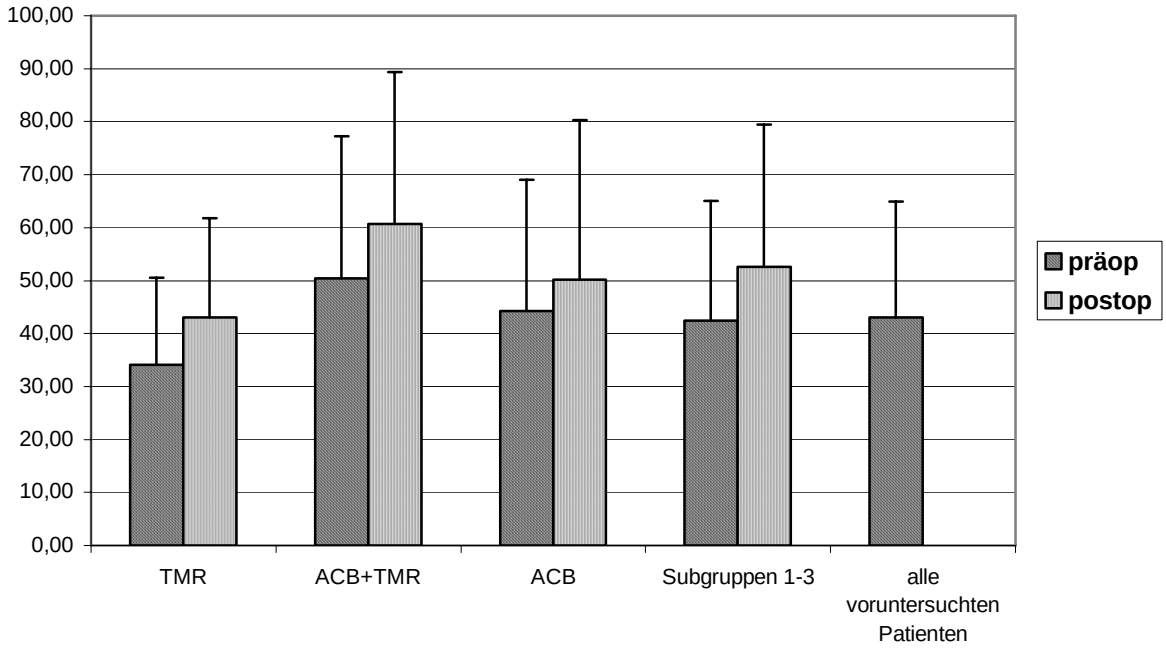

Abb. 22: „Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich sowie aller voruntersuchten Patienten.

4.6.1.2 Angina pectoris- Stabilität

Tab. 37: „Angina pectoris-Stabilität“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Angina pectoris - Stabilität Mittelwert ± Standardabweichung		Angina pectoris - Stabilität Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	26,7 ± 25,8	59,4 ± 34,0	25,0	62,5
TMR+ACB	51,9 ± 29,7	79,2 ± 25,8	50,0	87,5
ACB	38,5 ± 31,3	62,0 ± 36,1	50,0	75,0
Subgruppen 1-3	37,5 ± 32,5	65,6 ± 34,5	37,5	75,0
alle voruntersuchten Patienten	40,7 ± 30,5		50	

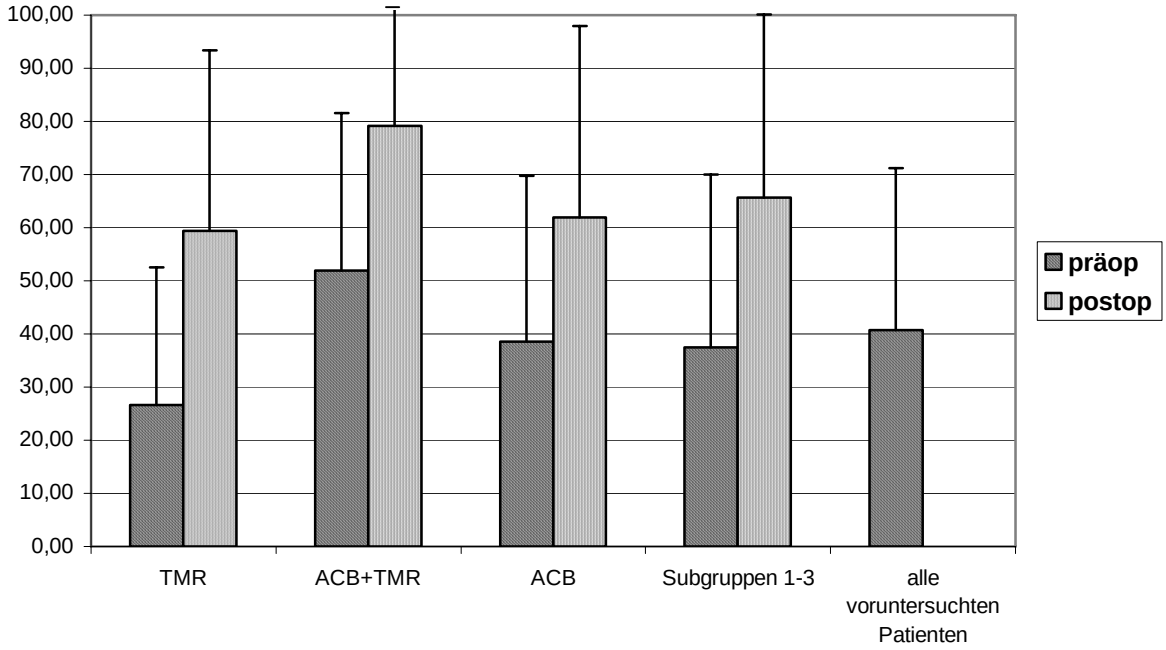

Abb. 23: „Angina pectoris-Stabilität“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten im prä- und postoperativen Vergleich sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.1.3 Angina pectoris-Häufigkeit

Tab. 38: „Angina pectoris Häufigkeit“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Angina pectoris Häufigkeit Mittelwert ± Standardabweichung		Angina pectoris Häufigkeit Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	36,3 ± 24,9	62,0 ± 35,7	25,0	80,0
TMR+ACB	60,7 ± 34,3	80,0 ± 26,5	70,0	100,0
ACB	54,2 ± 28,1	71,3 ± 29,2	50,0	80,0
Subgruppen 1-3	59,3 ± 28,8	70,6 ± 31,2	65,0	80,0
alle voruntersuchten Patienten	49,8 ± 29,8		40,0	

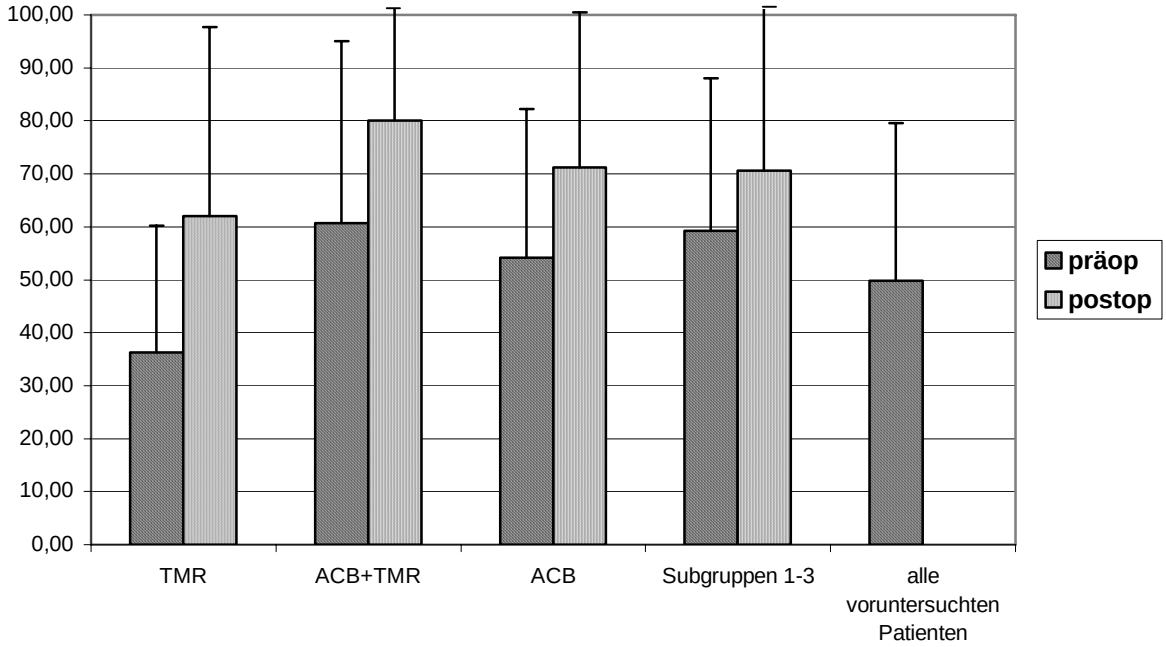

Abb. 24: „Angina pectoris-Häufigkeit“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB revaskularisierten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.1.4 Zufriedenheit mit der antianginösen Therapie

Tab. 39: „Zufriedenheit mit der antianginösen Therapie“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Zufriedenheit mit der Therapie Mittelwert ± Standardabweichung		Zufriedenheit mit der Therapie Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	71,0 ±23,4	67,7 ± 24,1	76,5	76,5
TMR+ACB	82,4 ± 15,1	83,7 ± 19,1	85,3	88,2
ACB	72,1 ± 18,2	75,7 ± 22,7	76,5	79,4
Subgruppen 1-3	73,1 ± 20,8	74,1 ± 22,9	76,5	79,4
alle voruntersuchten Patienten	73,6 ± 20,5		76,5	

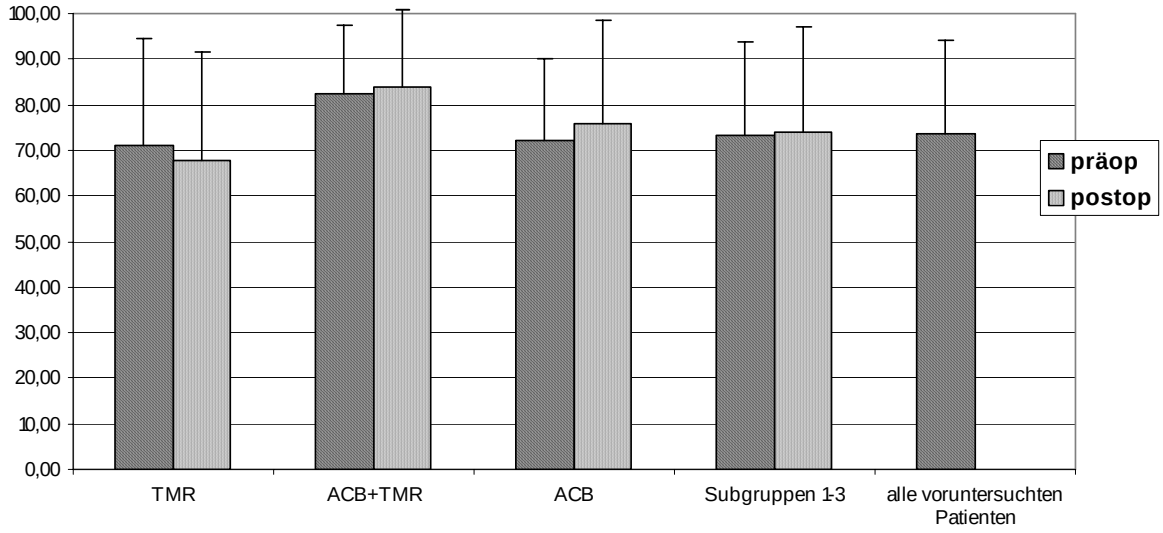

Abb. 25: „Zufriedenheit mit der antianginösen Therapie“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.1.5 Krankheitsempfinden

Tab. 40: „Krankheitsempfinden“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Akzeptanz der Erkrankung Mittelwert ± Standardabweichung		Akzeptanz der Erkrankung Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	23,3 ± 15,8	52,6 ± 25,4	16,7	54,2
TMR+ACB	47,2 ± 33,4	67,3± 27,1	41,7	75,0
ACB	40,6 ± 28,6	60,8 ± 26,9	41,7	62,5
Subgruppen 1- 3	38,4 ± 28,0	58,8 ± 26,6	33,3	58,3
alle voruntersuchten Patienten	37,2 ± 26,3		33,3	

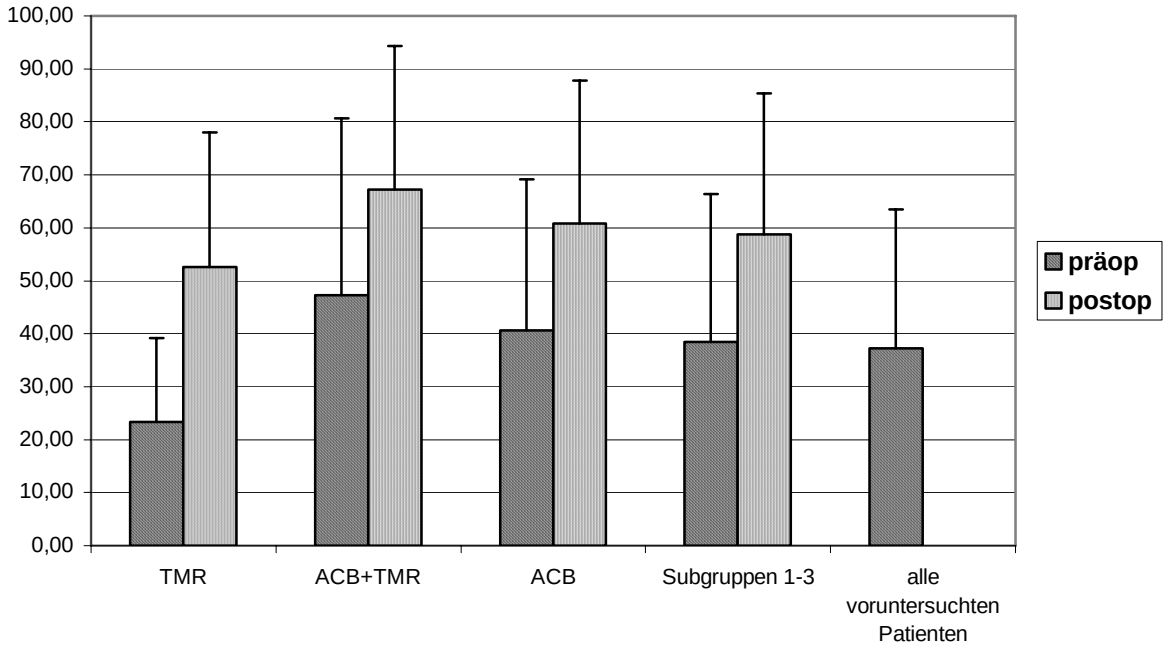

Abb. 26: „Krankheitsempfinden“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten sowie der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich und aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.2 Ergebnisse des Quality of Life Questionnaire in Heart Failure

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Gesamtpunktwerts der Lebensqualität sowie der Subskalen des Quality of Life Questionnaire in Heart Failure dargestellt.

4.6.2.1 Gesamtpunktwert der Lebensqualität

Tab. 41: Gesamtpunktwert der Lebensqualität im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	**Gesamtpunktwert der Lebensqualität Mittelwert ± Standardabweichung**		**Gesamtpunktwert der Lebensqualität Median**	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	2,9 ± 0,7	3,9 ± 1,0	2,8	4,2
TMR+ACB	3,4 ± 1,2	4,4 ± 0,9	3,1	4,3
ACB	3,3 ± 1,0	4,0 ± 1,3	3,1	4,2
Subgruppen 1- 3	3,1 ± 0,9	4,1 ± 1,1	3,0	4,2
alle voruntersuchten Patienten	3,3 ± 0,9		3,1	

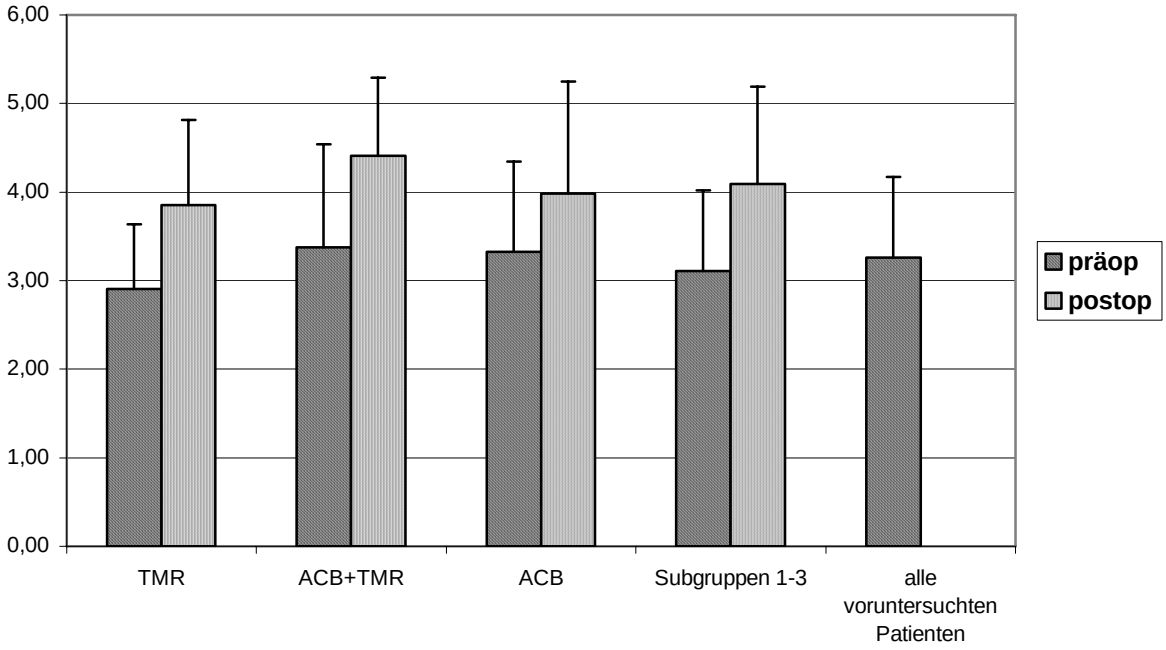

Abb. 27: Gesamtpunktwert der Lebensqualität für die mit TMR, die mit TMR+ACB, die mittels ACB behandelten Patienten und die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich und aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.2.2 Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation

Tab. 42: Geäußerte „Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Zufriedenheit mit der Lebenssituation Mittelwert ± Standardabweichung		Zufriedenheit mit der Lebenssituation Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	2,9 ± 1,0	3,7 ± 1,1	2,8	4,1
TMR+ACB	3,3 ± 1,2	4,3 ± 1,2	2,9	4,2
ACB	3,4 ±1,2	4,2 ± 1,3	3,1	4,2
Subgruppen 1- 3	3,2 ± 1,2	4,1 ± 1,2	2,8	4,2
alle voruntersuchten Patienten	3,2 ± 1,1		3	

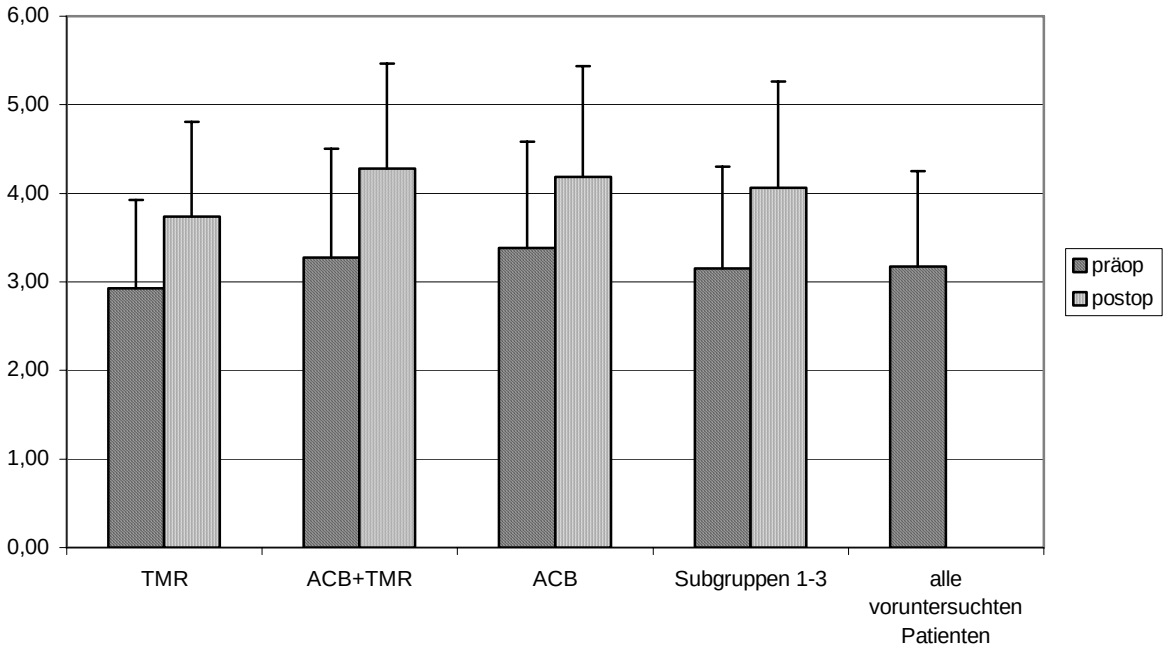

Abb. 28: Geäußerte „Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation“ der mit TMR, TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.2.3 Körperliche Aktivität

Tab. 43: Mögliche „körperliche Aktivität“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Körperliche Aktivität Mittelwert ± Standardabweichung		Körperliche Aktivität Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	2,5 ± 1,0	3,5 ± 1,1	2,3	3,6
TMR+ACB	3,0 ± 1,3	4,3 ± 1,3	2,7	4,8
ACB	2,8 ± 1,1	3,5 ± 1,6	2,6	4,1
Subgruppen 1- 3	2,6 ± 1,0	3,8 ± 1,4	2,6	4,1
alle voruntersuchten Patienten	2,9 ± 1,1		2,7	

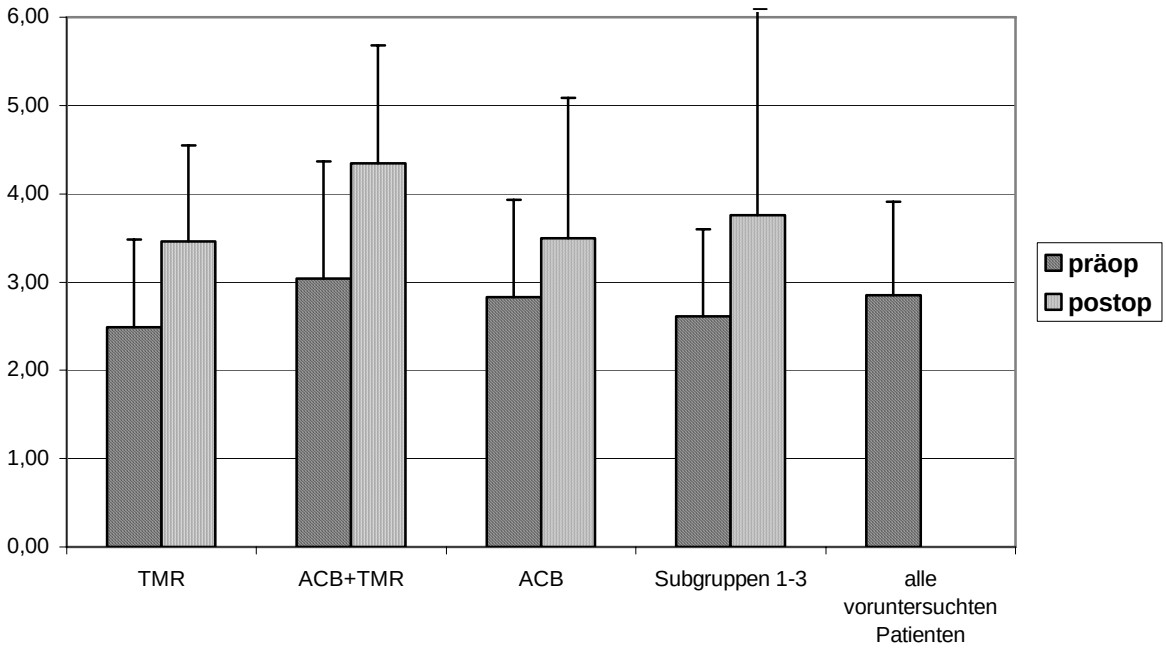

Abb. 29: Mögliche „körperliche Aktivität“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.2.4 Beschwerdesymptomatik

Tab. 44: „Beschwerdesymptomatik“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Symptomatik Mittelwert ± Standardabweichung		Symptomatik Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	3,0 ± 0,8	4,0 ± 0,8	3,0	4,1
TMR+ACB	3,6 ± 1,1	4,4 ±0,9	3,4	4,2
ACB	3,4 ± 1,1	4,0 ± 1,2	3,3	4,1
Subgruppen 1-3	3,2 ± 1,0	4,2 ± 1,0	3,0	4,2
alle voruntersuchten Patienten	3,4 ± 0,9		3,3	

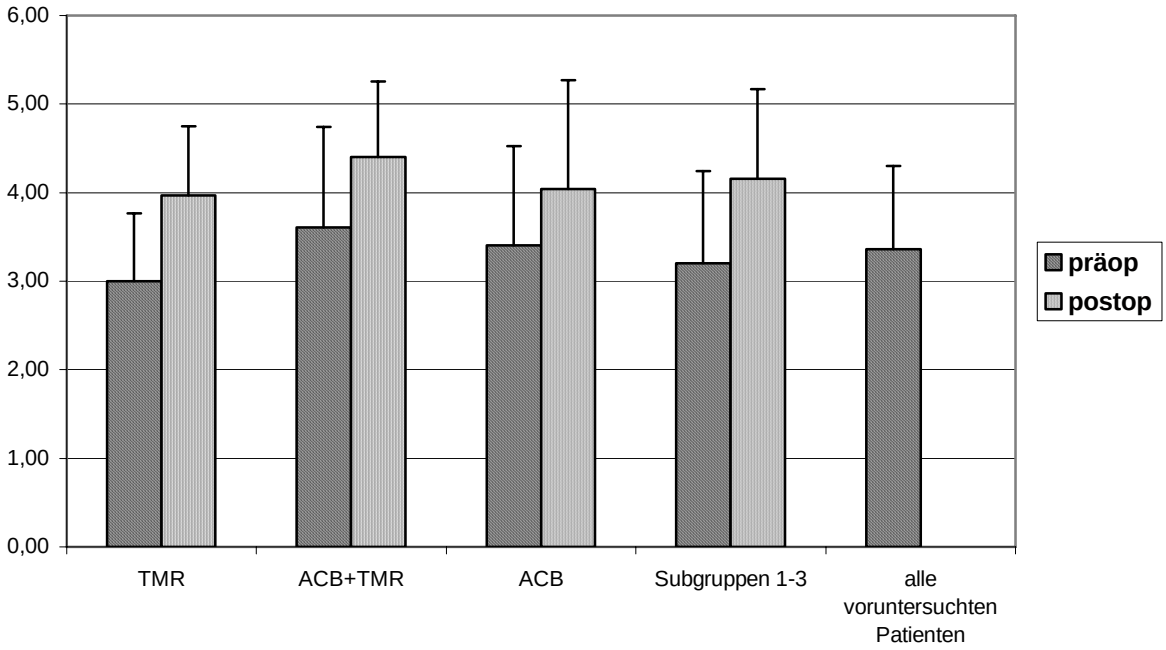

Abb. 30: „Beschwerdesymptomatik“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich sowie aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.6.2.5 Emotionen

Tab. 45: „Emotionen“ im prä- und postoperativen Vergleich. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen, die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) und für alle voruntersuchten Patienten dargestellt.

Therapiegruppe	Emotionen Mittelwert ± Standardabweichung		Emotionen Median	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**
TMR	3,6 ± 0,8	4,4 ± 1,2	3,5	4,9
TMR+ACB	4,0 ± 1,1	4,7 ± 0,9	3,7	4,8
ACB	3,9 ± 1,2	4,4 ± 1,2	3,7	4,6
Subgruppen 1 - 3	3,7 ±1,1	4,5 ± 1,1	3,6	4,8
alle voruntersuchten Patienten	3,9 ± 1,0		3,8	

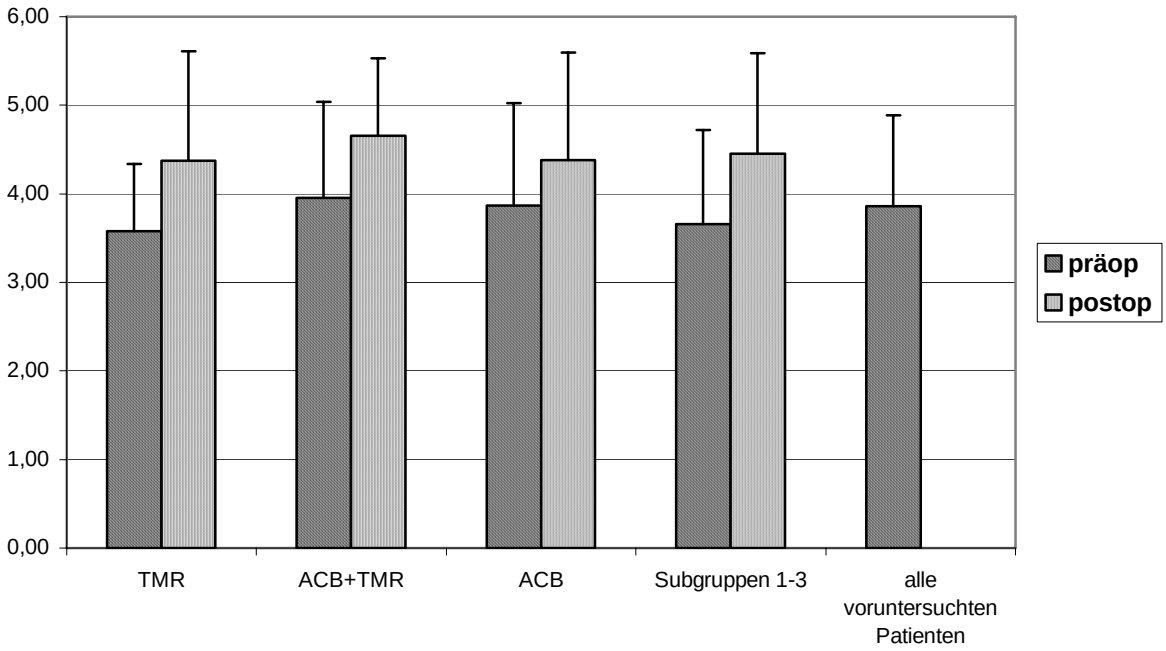

Abb. 31: „Emotionen“ der mit TMR, der mit TMR+ACB, der mittels ACB behandelten Patienten und der Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppen 1-3) im prä- und postoperativen Vergleich und aller Patienten, die an der Voruntersuchung teilgenommen haben.

4.7 Ergebnisse der kombinierten Endpunkte

4.7.1 Ergebnisse der kombinierten Endpunkte der objektiven Funktionstests

Tab. 46: Kombinierter Endpunkt der objektiven Funktionstests. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden nicht festgestellt (TMR versus ACB p = 0,53, TMR+ACB versus ACB p = 0,13).

Therapiegruppe	Kombinierte Endpunkte objektive Funktionstests Mittelwert ± Standardabweichung	Kombinierte Endpunkte objektive Funktionstests Median
TMR	6,8 ± 44,5	15,5
TMR+ACB	46 ± 27,8	39
ACB	26,4 ± 57,3	24,5

4.7.2 Ergebnisse der kombinierten Endpunkte der subjektiven Funktionstests

Tab. 47: Kombinierter Endpunkt der subjektiven Funktionstests. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden nicht festgestellt (TMR versus ACB p = 0,76, TMR+ACB versus ACB p = 0,31).

Therapiegruppe	Kombinierte Endpunkte subjektive Funktionstests Mittelwert ± Standardabweichung	Kombinierte Endpunkte subjektive Funktionstests Median
TMR	16,8 ± 55,4	26
TMR+ACB	12,8 ± 26,3	5
ACB	23,4 ± 51,4	28

4.7.3 Ergebnisse der kombinierten Endpunkte der Lebensqualitätsfragebögen

Tab. 48: Kombinierte Endpunkte der Lebensqualitätsfragebögen. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden nicht festgestellt (TMR versus ACB p = 0,07, TMR+ACB versus ACB p = 0,27).

Therapiegruppe	Kombinierte Endpunkte Lebensqualitätsfragebögen Mittelwert ± Standardabweichung	Kombinierte Endpunkte Lebensqualitätsfragebögen Median
TMR	105,7 ± 103,6	112
TMR+ACB	78,3 ± 75,1	52
ACB	61,0 ± 107,9	24,5

4.7.3 Ergebnisse der kombinierten Endpunkte der Fremdeinschätzung der Lebensqualität

Tab. 49: Kombinierte Endpunkte der Fremdeinschätzung der Lebensqualität. Es sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie die Mediane für alle 3 Therapiegruppen dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden nicht festgestellt (TMR versus ACB p = 0,62, TMR+ACB versus ACB p = 0,54).

Therapiegruppe	Kombinierte Endpunkte Fremdeinschätzung der Lebensqualität Mittelwert ± Standardabweichung	Kombinierte Endpunkte Fremdeinschätzung der Lebensqualität Median
TMR	14,0 ± 6,9	12
TMR+ACB	17,1 ± 15,2	20
ACB	12,7 ± 18,1	16

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse dieser Untersuchung

5.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Funktionstests zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit

Direkte Revaskularisationsmaßnahmen wie die aortokoronare Bypass-Operation (17, 22, 31) und interventionell-kardiologische Therapien wie die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) (24) sowie die Stentimplantation (24) sind neben der medikamentösen Therapie (Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten, Nitrate, Thrombozyten-aggregationshemmer, Cholesterinsenker) die derzeitigen Therapien der Wahl in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit.

Trotz dieser Behandlungsstrategien gibt es eine zunehmende Zahl an Patienten (22, 46, 48, 75), die gegenüber den konventionellen Therapiestrategien therapierefraktär sind, so dass alternative Behandlungsstrategien wie die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMR) (1, 2, 3, 10, 11, 14, 21, 22, 35, 37, 48, 49, 53, 57, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 71, 74, 75, 76), die perkutane myokardiale Laserrevaskularisation (PMR) (39, 40, 41, 56, 67, 71, 82), die chronisch-intermittierende Urokinasetherapie (43, 44, 45, 46, 48, 74, 75) sowie Therapiekonzepte mit neurophysiologischer Wirkung (12, 13, 17, 20, 31, 51, 52, 68, 72, 73, 74, 75) diskutiert werden.

Neben dem Therapieziel einer verbesserten Prognose steht für die Patienten subjektiv die Verbesserung der klinischen Symptomatik und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund.

Dies bedeutet, dass eine Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungs-fähigkeit, eine Reduktion der Ischämielast und eine Verbesserung der Lebensqualität für diese Patienten entscheidend ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 102 Patienten der jeweilige klinische Effekt der revaskularisierenden Therapie (TMR, TMR+ACB, ACB) bezogen auf die objektive kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, die selbsteingeschätzte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, die selbstempfundene Lebensqualität und die Einschätzung der Lebensqualität 8-14 Monate nach dem Eingriff evaluiert.

Von den initial 102 Patienten wurden 26 Patienten indirekt (TMR), 31 Patienten kombiniert (TMR+ACB) und 37 Patienten direkt (ACB) revaskularisiert.

14 der TMR-Patienten, 12 der kombiniert revaskularisierten Patienten und 23 der ACB-Patienten konnten im geplanten Follow-up Intervall von 8-14 Monaten vollständig nachuntersucht werden. Zum Kontrollzeitpunkt waren 4 (15,4%) der indirekt (TMR) revaskularisierten Patienten, 4 (12,9%) der kombiniert (TMR+ACB) revaskularisierten Patienten und 1 Patient (2,7%), der eine aortokoronare Bypass OP erhalten hatte, verstorben. Alle Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff.

Da zahlreiche Publikationen (1, 2, 11, 21, 66, 76, 81) über positive Effekte der TMR berichteten, wurde in der vorliegenden Arbeit außerdem untersucht, ob die TMR ein geeignetes Verfahren zur Behandlung der therapierefraktären koronaren Herzkrankheit ist.

Um einen möglichen positiven Effekt der TMR in der untersuchten Patientengruppe feststellen zu können, wurden außerdem die erhobenen kombinierten Endpunkte für die indirekt (TMR) sowie die kombiniert (TMR+ACB) revaskularisierten Patienten mit denen der direkt (ACB) revaskularisierten Patienten verglichen. Betrachtet man die Ergebnisse der Untersuchungen, welche die objektive kardiopulmonale Leistungsfähigkeit untersucht haben, ist festzustellen, dass alle Patientengruppen tendenziell von ihrer jeweiligen revaskularisierenden Therapie profitiert haben. Diese positiven Tendenzen sind in der indirekt revaskularisierten (TMR) Patientengruppe tendenziell am geringsten und in der kombiniert revaskularisierten (TMR+ACB) tendenziell am stärksten ausgeprägt. Signifikante Unterschiede zwischen der indirekt (TMR) und der direkt (ACB) revaskularisierten Patientengruppe ($p=0,53$) sowie zwischen der kombiniert revaskularisierten (TMR+ACB) und der direkt revaskularisierten (ACB) Patientengruppe ($p= 0,13$) bestanden nicht (siehe 4.7.2).

Aufgrund der Ergebnisse der objektiven Funktionstests ist anzunehmen, dass die kombiniert (TMR+ACB) und die direkt revaskularisierte (ACB) Patientengruppe aufgrund ihrer Koronarmorphologie und dem somit nach Bypassversorgung sofort einsetzenden Revaskularisationseffekt möglicherweise günstigere Voraussetzungen für eine postoperative Verbesserung ihrer objektiven körperlichen Leistungsfähigkeit bieten.

Die am stärksten ausgeprägten funktionellen Verbesserungen der kombiniert revaskularisierten Patientengruppe könnten ein Hinweis darauf sein, dass diese

Patientengruppe sowohl von dem direkt einsetzenden Revaskularisationseffekt als auch von dem verzögert einsetzendem Effekt der indirekten Revaskularisation (TMR) profitiert haben, wobei die pathophysiologischen Mechanismen zur Wirksamkeit der TMR bisher noch unklar sind.

Bei der mit TMR revaskularisierten Patientengruppe war zwar eine statistisch nicht signifikante Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit festzustellen, diese war allerdings geringer ausgeprägt als in den beiden anderen Therapiegruppen.

Möglicherweise spielt dabei eine Rolle, dass sich der durch die TMR induzierte Revaskularisationseffekt erst nach einem unter Umständen längeren Intervall aufbaut und somit ein deutlicherer Therapieeffekt erst nach einem längeren Nachbeobachtungsintervall festzustellen wäre.

Hinsichtlich der subjektiven Einschätzung ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit haben ebenfalls alle Patientengruppen tendenziell von ihrer Therapie profitiert, signifikante Unterschiede fanden sich allerdings ebenfalls nicht. Eine Erklärung für die tendenzielle Verbesserung der subjektiven kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ist möglicherweise ein durch die intensive Nachbetreuung dieser Patienten bedingter Placebo-Effekt.

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse fiel besonders auf, dass die kombiniert revaskularisierte Patientengruppe trotz der am stärksten ausgeprägten funktionellen Verbesserungen sich am wenigsten gut belastbar fühlte. Eine Ursache dafür könnte sein, dass sich diese Patientengruppe dem ausgedehntesten operativen Eingriff unterziehen musste. Somit benötigt diese Patientengruppe möglicherweise eine längere Rekonvaleszenzzeit, bis auch sie eventuell eine Verbesserung ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit empfindet.

5.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Lebensqualitätsfragebögen

Der Therapieerfolg einer Revaskularisationsmaßnahme bei koronarkranken Patienten ist maßgeblich davon abhängig, ob diese Patienten einen Therapieerfolg im Sinne einer Reduktion ihrer Symptomlast empfinden.

Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit zum einen ein Fragebogeninstrument eingesetzt, welches die allgemeine Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire in Heart Failure) (88) und zum anderen die Lebensqualität bezogen auf die Angina pectoris Symptomatik (Seattle Angina Questionnaire) (80) untersuchte (siehe auch Kapitel 3.7, 3.7.1 und 3.7.2). Die Ergebnisse der Subskalen beider Fragebögen wurden zu einem kombinierten Endpunkt zusammengefasst.

Hinsichtlich der Einschätzung der Lebensqualität bestand in allen 3 Therapiegruppen eine Tendenz zur Verbesserung der Lebensqualität.

Zwischen der mit TMR revaskularisierten Patientengruppe und der mit ACB revaskularisierten Patientengruppe war ein nahezu signifikanter Unterschied ($p=0,07$) hinsichtlich der Einschätzung der Verbesserung der Lebensqualität festzustellen. Auffallend war, dass die mit TMR revaskularisierte Patientengruppe ihre Lebensqualität am besten einschätzte, obwohl ihre Verbesserung der objektiven kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit tendenziell am geringsten ausfiel.

Warum die TMR zu dieser positiven Einschätzung der Lebensqualität durch die so behandelten Patienten führt, bleibt unklar. Ein möglicher Placebo-Effekt durch die intensive Nachbetreuung dieser Patienten muss diskutiert werden.

Darüber hinaus konnte in tierexperimentellen (40) und in klinischen Studien (3) eine Denervierung des Herzens nach TMR nachgewiesen werden. Dies führt zu einer veränderten Schmerzperzeption, welche sich positiv auf die Einschätzung der Lebensqualität auswirkt.

Somit wäre die Wirkung der TMR möglicherweise durch einen psychologischen Effekt oder durch eine durch die TMR veränderte Schmerzperzeption erklärt. Dieses würde wiederum bedeuten, dass zur Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris eine intensivere Nachbetreuung durch ihre behandelnden Ärzte oder auch die bereits in Kapitel 1.1. und 1.2.2 genannten neurophysiologischen Therapiekonzepte (12, 13, 17, 20, 31, 51, 52, 68, 72, 73, 74, 75) zur Anwendung kommen sollten.

Im Widerspruch zu diesem eher nihilistischen Erklärungsansatz steht allerdings, dass die mit TMR behandelte Patientengruppe sich auch hinsichtlich ihrer objektiven kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit tendenziell verbessert hat. Diese Verbesserung war weniger stark ausgeprägt als bei der kombiniert (TMR+ACB) und der direkt (ACB) revaskularisierten Patientengruppe.

Die Verbesserung der objektiven kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ist möglicherweise auch auf eine TMR vermittelte Neoangiogenese (9, 10, 27, 42, 77,78, 95) zurückzuführen.

Bis messbare signifikante Effekte der durch die TMR induzierte Neoangiogenese auftreten, vergeht vermutlich ein längerer Zeitraum, während der Placebo-Effekt und die veränderte Schmerzperzeption unmittelbar auftreten.

Somit wäre möglicherweise eine deutlich verbesserte objektive kardiopulmonale Leistungsfähigkeit erst nach einem längeren Nachbeobachtungszeitraum festzustellen.

5.1.3 Diskussion der Ergebnisse der fremdeingeschätzten Lebensqualität

In der vorliegenden Arbeit wurde die Einschätzung der Herzinsuffizienz-symptomatik entsprechend den Kriterien der NYHA (6) und die Einschätzung der Angina pectoris-Symptomatik nach den Kriterien der CCS (25) nicht durch die therapierenden Ärzte selbst, sondern durch einen in die operative Therapie nicht einbezogenen und für die durchgeführte Therapie geblindeten Kardiologen vorgenommen. Dies bot den Vorteil, dass untersucherseitige Voreingenommenheiten bezüglich unterschiedlicher Revaskularisations-maßnahmen reduziert werden konnten.

Für alle 3 Therapiegruppen wurden postoperativ hinsichtlich ihrer Herzinsuffi-zienzsymptomatik und ihrer Angina pectoris-Symptomatik niedrigere NYHA-Klassen respektive CCS-Klassen dokumentiert. Eine signifikante Verbesserung konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Betrachtet man die Einschätzung der Herzinsuffizienzsymptomatik nach den Kriterien der NYHA (6) und die Einschätzung der Angina pectoris Symptomatik nach CCS (25) präoperativ, stellt man fest, dass sich der überwiegende Teil der Patienten in allen 3 Therapiegruppen im NYHA und CCS-Stadium III befand. Hierin mag eine mögliche Ursache dafür liegen, dass die postoperativen Verbesserungen nicht das Signifikanzniveau erreichten. Hinweise hierfür ergeben sich aus bereits veröffentlichen Studien, die gezeigt haben, dass Patientengruppen mit einem höheren präoperativen Anteil an Patienten im CCS-Stadium IV (2) postoperativ eine deutlichere Reduktion ihrer Angina pectoris-Symptomatik aufweisen als Patientengruppen mit initialem CCS-Stadium III (76). Dies kann bedeuten, dass eine signifikante Verbesserung der Angina pectoris-Symptomatik bei initialem CCS-Stadium III schwerer zu erreichen ist.

In Arbeiten (22, 62), die den Einfluss der TMR auf das NYHA-Stadium untersucht haben, befanden sich die Patienten zu etwa gleichen Teilen im NYHA-Stadium III und IV. In diesen Untersuchungen konnten genauso wie in der vorliegenden Arbeit nur tendenzielle Verbesserungen des NYHA-Stadiums festgestellt werden. Möglicherweise wäre eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des NYHA-Stadiums festzustellen gewesen, wenn sich der überwiegende Anteil der Patienten im initialem NYHA-Stadium IV befunden hätte.

5.2 Vorzüge der Methodik dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Patienten mit als therapierefraktär eingeschätzter Angina pectoris den Therapieeffekt der jeweils durchgeführten Revaskularisationsmaßnahme (TMR, TMR+ACB, ACB) zu evaluieren.

Die untersuchten Patienten hatten sich aufgrund ihrer schweren koronaren Herzkrankheit größtenteils bereits mehreren operativen und interventionellen Eingriffen unterzogen, so dass es sinnvoll erschien, die Patienten präoperativ mittels eines umfangreichen diagnostischen Programms zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser präoperativen Diagnostik diente als Basis für die differenzialtherapeutische Entscheidung über die letztlich durchzuführende Therapie.

Bei der Konzeption des eingesetzten Untersuchungsprogramms wurde davon ausgegangen, dass zur Beurteilung eines tatsächlichen Therapieerfolgs sowohl subjektive Parameter als auch objektive Parameter und die Einschätzung der Lebensqualität durch die Untersucher eine entscheidende Rolle bei der Evaluierung von Therapieeffekten der Revaskularisationsmaßnahme bei koronarkranken Patienten spielen. Um einen Therapieerfolg tatsächlich belegen zu können, ist es notwendig, die Patienten sowohl prä- als auch postoperativ bei gleichzeitiger Messung subjektiver und objektiv-metabolischer Daten gleichermaßen zu belasten. Als Kontrollparameter dienten hierbei der respiratorische Quotient sowie das Belastungsempfinden bei maximaler sowie bei prä- und postoperativ gleicher körperlicher Leistung. Im Gegensatz zu bereits veröffentlichen Studien (1, 2, 11, 76) wurde dies in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt (siehe Kapitel 4). Da es für Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris vor allem entscheidend ist, Alltagsbelastungen besser bewältigen zu können, wurden die Daten der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit sowie die von den Patienten subjektiv empfundene Belastung nicht nur bei maximaler körperlicher Leistung sondern auch bei prä- und postoperativ gleicher körperlicher Leistung untersucht. Dies ist ein Vorteil der vorliegenden Arbeit gegenüber den bisher veröffentlichen Untersuchungen (1, 2, 11, 76).

Außerdem wurde im Gegensatz zu den bisher veröffentlichen Untersuchungen darauf geachtet, dass ausschließlich Patienten, die sowohl prä- als auch postoperativ untersucht wurden, in die statistische Auswertung eingingen.

Hierdurch konnten in dieser Arbeit statistische Effekte auf die erhobenen Daten, die möglicherweise ausschließlich auf die Selektion bestimmter Patienten zu beziehen sind, weitgehend ausgeschlossen werden. Dies war in bisher publizierten Studien (2, 11, 21, 66, 76) nicht der Fall. Somit können die in diesen Studien vermeintlich außerordentlich positiven Effekte der TMR möglicherweise ausschließlich oder weitgehend, auf die Selektion bestimmter Patienten zurückzuführen sein. Hinweise hierfür ergeben sich aus der Tatsache, dass in den genannten Studien (2, 11, 21, 66, 76) ein Teil der Patienten, die präoperativ in die Studie eingeschlossenen wurden, z.B. durch Tod, aufgrund ihres schlechten Gesundheitszustandes oder aufgrund erneut durchgeführter Therapiemaßnahmen nicht an den Kontrolluntersuchungen teilnehmen konnten. Gleichzeitig wurden die Daten der Patienten, die an den postoperativen Kontrolluntersuchungen teilgenommen haben, mit der Gesamtheit der Patienten verglichen, die an der präoperativen Untersuchung teilgenommen hatten. Im Gegensatz zu den z. T. gravierenden methodischen Mängeln der zitierten Arbeiten zeigt die Betrachtung der im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse (siehe Kapitel 4.4.1 bis 4.4.4, Kapitel 4.4.8 bis 4.4.10 und Kapitel 4.5), dass es zwischen der prä- und der postoperativen Untersuchung zu keiner Selektion von Patienten gekommen sein kann. Ausschließlich Patienten, die sowohl an der prä- als auch an der postoperativen Untersuchung teilgenommen haben, wurden in die statistische Analyse aufgenommen.

Im Rahmen dieser Untersuchung ist es erfreulicherweise zu keinerlei Komplikationen bei den schwerkranken Patienten gekommen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass ausschließlich nicht invasive Untersuchungstechniken angewendet wurden, und dass ein besonders intensives Patientenmonitoring während der Untersuchungen durchgeführt wurde.

Es konnte bereits in anderen Untersuchungen gezeigt werden, dass sich Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität negativ auf den Krankheitsverlauf koronarkranker Patienten auswirken (80). Somit spielt die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherlich eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung des Erfolgs der durchgeführten Therapie bei koronarkranken Patienten.

In nur 3 publizierten Studien (2, 11, 76) wurde die von den Patienten empfundene Lebensqualität untersucht. In der vorliegenden klinischen Untersuchung wurde besonderer Wert auf die von den Patienten empfundene Lebensqualität gelegt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das gewählte Untersuchungsprogramm leicht praktikabel und offenbar äußerst komplikationsarm anwendbar ist. Es kann zur Beurteilung von Therapiemaßnahmen bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris eingesetzt werden, da es viele Faktoren berücksichtigt, die zur Beurteilung eines Therapieerfolgs bei solchen Patienten notwendig sind. Es wurden sowohl die subjektive und die objektive kardiopulmonale Leistungsfähigkeit als auch die von den Patienten selbst sowie die durch die Untersucher (fremd-)eingeschätzte Lebensqualität untersucht. Außerdem wurde bei dem eingesetzten Untersuchungsprogramm berücksichtigt, dass es für diese Patienten entscheidend ist, Alltagsbelastungen möglichst gut bewältigen zu können.

5.3 Limitationen dieser Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnten, wie bei derart schwer erkrankten Patienten zu erwarten, nicht alle Patienten an der vorgesehenen postoperativen Kontrolluntersuchung teilnehmen. Einer der Gründe, wegen derer die Patienten nicht an den Kontrolluntersuchungen teilgenommen haben, bestand darin, dass sie sich z. B. wegen ihres schlechten Gesundheitszustands nicht in der Lage fühlten, sich zur Kontrolluntersuchung vorzustellen.

Weitere Gründe für die nicht durchgeführten Kontrolluntersuchungen sind Kapitel 3.5 zu entnehmen. Mit dem im Ergebnisteil dieser Arbeit immer wieder angestellten Vergleich zwischen den Patienten, die an der präoperativen Untersuchung teilgenommen haben und denen, die sowohl an der prä- als auch postoperativen Untersuchung teilgenommen haben, wurde versucht, evtl. Selektionseffekte zu erkennen. Dabei fanden sich keine Hinweise für solche Selektionseffekte, eine Patientenselektion, die die erhobenen Daten beeinflusst haben kann, lässt sich jedoch nicht vollständig ausschließen.

Die Kontrolluntersuchungen fanden bei den 3 Therapiegruppen nach im Mittel 11,4 $\pm$ 1,9 (SD) Monaten statt. Alle Patientengruppen weisen tendenziell positive Effekte nach der jeweiligen revaskularisierenden Therapie auf, all diese Effekte verfehlen allerdings das statistische Signifikanzniveau. Da bisher ungeklärt ist, nach welchem postoperativen Intervall die möglichen Effekte der TMR vollständig ausgebildet sind, stellt sich die Frage, ob der in dieser Arbeit gewählte Nachbeobachtungszeitraum korrekt gewählt war, oder ein längeres Follow-up nicht zum Nachweis ausgeprägterer und damit unter Umständen statistisch signifikanter Ergebnisse geführt hätte. Selbstverständlich wäre es auch wünschenswert gewesen, die Daten einer größeren Patientenzahl zu analysieren und dabei vor allem einen höheren Anteil der präoperativ untersuchten Patienten auch im Intervall nach zu untersuchen.

Ein weiterer Nachteil der vorliegenden Arbeit ist in ihrem grundsätzlich observativem Charakter begründet. Wünschenswert wäre ein prospektiv randomisiertes Studiendesign mit einer medikamentös-konsvervativen Kontrollgruppe gewesen. Für die Kontrollgruppe hätte sich am ehesten die chronisch-intermittierende Urokinasetherapie angeboten, in Frage gekommen wären aber auch neurophysiologische Therapiekonzepte. Daher muss die

Bedeutung der TMR als alternatives Behandlungskonzept derzeit noch offen bleiben.

Um den Effekt direkter und indirekter Revaskularisationsmaßnahmen bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris besser evaluieren zu können, müssten weitere, vor allem randomisierte Studien mit sowohl größeren Patientenzahlen als auch wahrscheinlich längeren Nachbeobachtungsintervallen durchgeführt werden.

5.4. Vergleich von Methodik und Ergebnissen dieser Arbeit mit denen bereits publizierter Studien

In zahlreichen Publikationen wurde bereits über positive Effekte der verschiedenen alternativen Therapieverfahren (1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 76, 78, 95) bei therapierefraktärer Angina pectoris berichtet. In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte der durchgeführten revaskularisierenden Therapie (TMR, TMR+ACB, ACB) bei Patienten mit als therapierrefraktär eingeschätzter Angina pectoris untersucht.

Die TMR ist eines der alternativen Verfahren, welche zur Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris eingesetzt werden.

Diese Methode wurde erstmals von Mirhoseini (58, 60, 61) beschrieben, der dieses Verfahren ursprünglich in Kombination mit der aortokoronaren Bypass-Operation (ACB) zur Revaskularisation von Myokardregionen entwickelte und anwandte, die konventionellen Therapieverfahren nicht zugänglich waren. In den letzten Jahren wurden mehrere randomisierte Studien (TMR versus medikamentös konservative Therapie) publiziert, die vergleichbar mit dieser Arbeit eine tendenzielle Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (2) und der Lebensqualität (2, 11, 21) nach TMR zeigen konnten.

Die 1 Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris betrug in den bereits veröffentlichen Untersuchungen 84-95% für die mit TMR revaskularisierten Patienten (2, 11, 21, 76) und 79-96% für die medikamentös konservativ behandelten Patienten (2, 11, 21, 76). Die Metaanalyse dieser Studien bzgl. der 1-Jahres-Überlebensrate zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den mit Laser behandelten und den medikamentös konservativ behandelten Patienten. In der vorliegenden Untersuchung betrug die 1-Jahres-Überlebensrate für die mit TMR revaskularisierten Patienten 84,6%, für die kombiniert revaskularisierten Patienten 87,1% und die mit ACB revaskularisierten Patienten 97,3%. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der oben erwähnten Untersuchungen. Aufgrund der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sowie den genannten Untersuchungen lässt sich schließen, dass bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris, die durch Versorgung mit Bypasses nicht komplett revaskularisiert werden können, hinsichtlich der 1-Jahres Mortalität kein Unterschied zwischen mit TMR- und TMR+ACB therapierten Patienten besteht.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit mit der Literatur, ist festzustellen, dass diese nur in 4 Arbeiten (1, 2, 11, 76) untersucht wurde.

Die Durchführung der Belastungstests unterschied sich in allen 4 Studien voneinander. Alle konnten zeigen, dass die mit TMR behandelten Patientengruppen im Gegensatz zu den medikamentös behandelten Patientengruppen von ihrer Therapie profitiert hatten. Allerdings wurde nur in den Arbeiten von Allen et al. (2) und Burkhoff et al. (11) das Signifikanzniveau erreicht.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde in diesen Studien (1, 2, 11, 76) die körperliche Leistungsfähigkeit nur anhand der Belastungsdauer sowie der zurückgelegten Gehstrecke nach 12 Minuten untersucht. Nur Aaberge et al. (1) untersuchten außerdem während der Belastungsuntersuchung die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris-Beschwerden. Die Ischämielast sowie Parameter der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit wurden nicht erhoben. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurden diese Parameter sowohl bei maximaler körperlicher Leistung als auch bei prä- und postoperativ gleicher körperlicher Leistung untersucht.

In dieser Untersuchung wiesen zum Kontrollzeitpunkt alle 3 Patientengruppen tendenziell Verbesserungen ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit auf. Signifikante Unterschiede fanden sich allerdings weder innerhalb der drei Behandlungsgruppen im Vergleich zu den präoperativen Ausgangsbefunden noch zwischen den Therapiegruppen. Ursache hierfür könnte die geringe Patientenzahl sein. Darüber hinaus lässt sich nicht ausschließen, dass ein zu früher Kontrollzeitpunkt gewählt wurde, an dem sich der vollständige Effekt der TMR möglicherweise noch nicht entwickelt hatte.

Bei kritischer Beurteilung der Studienergebnisse von Allen et al. (2) und Schofield et al. (76) zeigt sich, dass Patientengruppen mit einem höheren Anteil an Patienten im präoperativen CCS-Stadium IV postoperativ eine deutlichere Reduktion ihrer Angina pectoris-Beschwerdesymptomatik aufwiesen als Patientengruppen mit überwiegenden Anteil an Patienten im CCS-Stadium III, wie in den Studien von Burkhoff et al. (11) und Frazier et al (21).

In dieser Arbeit wiesen alle 3 Patientengruppen ebenfalls einen vorwiegenden Anteil an Patienten im präoperativen CCS–Stadium III auf, so dass dadurch

möglicherweise zu erklären ist, dass eine signifikante Reduktion der Angina pectoris-Symptomatik nicht festzustellen war.

Außerdem ist kritisch anzumerken, dass in den genannten Studien (1, 2, 11, 21, 76) hinsichtlich der Beurteilung der Symptomlast im Gegensatz zu dieser Arbeit Untersucher und Therapeut identisch und somit auch nicht geblindet waren, so dass Voreingenommenheiten hinsichtlich des angewandten Therapieverfahrens nicht ausgeschlossen werden können. Signifikante Verbesserungen der Angina pectoris-Beschwerden, wie sie in den zitierten Arbeiten festgestellt werden konnten, finden somit möglicherweise in diesen methodischen Mängeln ihre Erklärung. Die vorliegende Arbeit zeichnet sich in diesem Zusammenhang dadurch aus, dass der therapierende Arzt (Herzchirurg) und der die prä- und postoperativen Belastungsbefunde analysierende Arzt (Kardiologie) nicht nur nicht identisch waren, sondern zudem auch noch zwei unterschiedlichen Abteilungen innerhalb des Herzzentrums Marburg angehörten.

In verschiedenen Untersuchungen (2, 11, 21) bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris, welche die Effekte der TMR im Vergleich mit einer medikamentös konservativen Therapie untersuchten, wurde mit Hilfe verschiedener Lebensqualitätsfragebögen wie dem Seattle Angina Questionnaire (11), dem Duke Activity Status Index (2) und dem Short Form Health Survey (SF36) (21) die Lebensqualität untersucht. In diesen Arbeiten (2, 11, 21) konnte gezeigt werden, dass sich die die Lebensqualität der mit TMR behandelten Patientengruppe nach einem Jahr signifikant verbessert hat. In der hier vorliegenden Arbeit konnte zum Kontrollzeitpunkt eine nahezu signifikante ($p=0,07$) (siehe 4.7.3) Verbesserung der Lebensqualität der mit TMR behandelten Patienten im Vergleich zu der mit ACB behandelten Patientengruppe festgestellt werden.

Trotz einer verbesserten Lebensqualität konnten nur Frazier et al. (21) und Cooley et al. (13) szintigraphisch bzw. mittels PET eine verbesserte myokardiale Perfusion nach TMR nachweisen. Ursache für eine ausschließliche Zunahme der Lebensqualität und das Fehlen einer gleichzeitigen Verbesserung der myokardialen Perfusion könnte sein, dass sich die möglichen Effekte der TMR, wie die Induktion einer Neoangiogenese (50), erst zu einem späteren Zeitpunkt auswirken. Hinsichtlich einer bereits zum Kontrollzeitpunkt verbesserten Lebensqualität könnten allerdings auch eine Denervierung des

Herzens (3, 40) oder aber lediglich ein Placebo-Effekt eine wesentliche Rolle spielen.

Ein Nachteil der TMR liegt in der Notwendigkeit des operativen Zuganges zum Herzen, so dass - wie in 1.2.2 erwähnt - später kathetergestützte Systeme (PMR) entwickelt wurden, welche die Anlage von Laserkanälen vom linksventrikulären Cavum aus ermöglichen. Die zum klinischen Effekt der PMR durchgeführten Studien (39, 40, 41, 56, 67, 71, 82) konnten genauso wie die TMR-Studien (1, 2, 3, 21, 62, 63, 64, 66, 76) eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität sowie eine Reduktion der Angina pectoris Symptomatik bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris zeigen (40, 41, 42, 67). Eine verbesserte myokardiale Perfusion konnte für die PMR in szintigraphischen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden (32, 33, 34).

Zahlreiche der bisher durchgeführten Studien zum Effekt der TMR (1, 2, 3, 21, 62, 63, 64, 66, 76) und PMR (39, 40, 41, 56, 67, 71, 82) haben zwar eine Steigerung der körperlichen Belastbarkeit sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris gezeigt, der exakte pathophysiologische Wirkmechanismus der myokardialen Laserrevaskularisation ist bisher allerdings noch unklar geblieben. Mögliche Wirkmechanismen der myokardialen Laserrevaskularisation werden in Kapitel 5.5. diskutiert.

Bei der Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris müssen neben der myokardialen Laserrevaskularisation auch andere alternative Therapiekonzepte betrachtet werden.

Leschke et al. (45) konnten die therapeutische Wirksamkeit der „chronisch-intermittierenden Urokinasetherapie“ belegen. Es wurde gezeigt, dass sowohl eine Verbesserung der Symptomatik mit Reduktion der Angina pectoris-Häufigkeit und Intensität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität als auch eine Reduktion der objektivierbaren Ischämieparameter erzielt werden konnten. Bei den untersuchten Patienten konnten eine Steigerung der Belastungskapazität, eine geringere ST-Streckensenkung bei Belastungsabbruch, regionale Perfusionsverbesserungen in der SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) und eine Zunahme der

radionuklidventrikulographisch und echokardiographisch gemessenen links-ventrikulären Pumpfunktion festgestellt werden (45).

Außerdem sollten auch neurophysiologische Therapiekonzepte berücksichtigt werden. Es konnte in klinischen Studien (12, 17, 31, 51, 74, 75) gezeigt werden, dass mit der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris ein antiischämischer Effekt zu erzielen ist. In diesen Studien konnten sowohl die Häufigkeit als auch das Ausmaß der Angina pectoris-Episoden sowie der ST-Streckensenkungen reduziert werden (17, 51, 52).

In klinischen Studien konnten (68) für die spinale elektrische Nervenstimulation (SCS) ähnliche antiischämische Effekte (68) wie für die TENS beschrieben werden. In einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie (87) zu den therapeutischen Effekten der Blockade des Ganglion stellatum konnten Wiener und Cox zeigen, dass die mit Lokalanästhetikum behandelten Patienten im Vergleich zu der Placebo-Gruppe in Bezug auf ihre Angina pectoris deutlich profitierten.

5.5 Diskussion des Wirkmechanismus der transmyokardialen Laser-revaskularisation

Das ursprüngliche Konzept zur Wirkung der TMR bestand in der Vorstellung, dass eine verbesserte myokardiale Perfusion durch direkte Verbindungen zwischen dem linken Ventrikel und dem linksventrikulären Myokard geschaffen würde. Diese Vorstellung beruht auf der Anatomie von Reptilienherzen (49, 65), deren Perfusion hauptsächlich durch Sinusoide erfolgt sowie auf den Arbeiten von J.T. Wearn (72), der direkte Verbindungen zwischen den Ventrikeln und myokardialen Sinusoiden beschrieb. Dieses Konzept wurde inzwischen allerdings verworfen, da in den meisten Studien zur Histomorphologie nach TMR sowohl im gesunden als auch im ischämischen Myokard nur in Einzelfällen offene Laserkanäle nachgewiesen werden konnten (14, 36). Ein weiteres Argument gegen diese Vorstellung besteht darin, dass die Laserkanäle nur 0,01 % der Gesamtoberfläche der linksventrikulären Kapillaren darstellen und somit nur zum geringen Anteil zur myokardialen Perfusion beitragen (9, 10).

Eine weitere mögliche Erklärung für die Verbesserung der klinischen Symptomatik nach TMR könnte in einer Nekrotisierung des Myokards und somit in der Induktion eines Myokardinfarktes durch die Laserapplikation bestehen. Gegen diese Erklärung spricht jedoch, dass nach TMR nur ein sehr geringer Anstieg der myokardspezifischen Enzyme sowie in histologischen und szintigraphischen Untersuchungen keine Zunahme der narbigen Regionen (2, 11, 42, 76) nachgewiesen werden konnte.

Derzeit werden allerdings zwei andere Konzepte als mögliche Patho-mechanismen der TMR favorisiert. Es konnte sowohl in tierexperimentellen (40) als auch in klinischen Studien (3) eine Denervierung des Herzens nachgewiesen werden, was für den häufig zu beobachtenden akuten Effekt der TMR verantwortlich sein könnte. Dies würde allerdings bedeuten, dass die TMR nicht zu einer Verbesserung der myokardialen Perfusion führt, sondern nur die Schmerzperzeption verändert. Nach PMR konnten jedoch in PET Untersuchungen keine Hinweise auf eine Denervierung des Myokards durch die PMR gefunden werden (41, 56).

Aktuell wird vor allem eine durch die TMR induzierte Neoangiogenese als wahrscheinlichster pathophysiologischer Mechanismus diskutiert. Es wird

angenommen, dass durch den Laserimpuls ein inflammatorischer Reiz im Myokard gesetzt wird, welcher eine lokale Neoangiogenese induziert. In tierexperimentellen Untersuchungen (94) konnte histologisch gezeigt werden, dass die TMR die Freisetzung von angioneogenetischen Wachstumsfaktoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF) und basic fibroblast growth factor (bFGF) induziert, die in der Folge zur Ausbildung von kapillarähnlichen Strukturen führen, was für eine verbesserte Myokardperfusion verantwortlich sein könnte. Für die TMR konnte von Frazier et al. (21) mittels Thallium-Szintigraphie und von Cooley et al. (13) mittels PET eine verbesserte subendokardiale Perfusion festgestellt werden. Diese Befunde konnten jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden (2, 11). Allerdings scheint es auch möglich, dass nicht spezifisch der Laserimpuls für die Neoangiogenese verantwortlich ist, sondern dass es sich bei der induzierten Neoangiogenese um eine unspezifische Antwort des Myokards auf einen Verletzungsreiz handelt. Malekan et al (50) zeigten im Tierexperiment, dass sowohl durch Laserenergie als auch durch mechanische Reizung eine Neoangiogenese in vergleichbarem Umfang induziert werden kann.

Zum jetzigem Zeitpunkt kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die intensive Nachbetreuung der Patienten ein Placebo-Effekt für den Therapieerfolg der TMR mindestens verantwortlich sein könnte.

Aus diesem Grunde müssten weitere Studien zum klinischen und pathophysiologischen Effekt der TMR durchgeführt werden.

5.6 Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass die in dieser Arbeit vorgestellte Methodik nicht nur praktikabel und komplikationslos ist, sondern dass sie auf Seiten der Patienten auch eine hohe Akzeptanz genießt. So gesehen ist sie zur Evaluierung der Effekte der verschiedenen Revaskularisationsverfahren gut geeignet.

Außerdem kann festgehalten werden, dass die prä- und postoperativ untersuchten Patienten zum Kontrollzeitpunkt im Hinblick auf ihre Angina pectoris, ihre Herzinsuffizienzsymptomatik, die physische Belastbarkeit und ihre Gesamt-Lebensqualität nur tendenziell und nicht statistisch signifikant von der durchgeführten Therapie profitiert haben.

Bei den mit TMR revaskularisierten Patienten ist allerdings nicht sicher zu klären, ob eventuelle spezifische Effekte der TMR oder aber ein Placebo Effekt die beschriebenen zwar statistisch nicht signifikanten aber größtenteils positiven Effekte herbeigeführt haben.

Zu einer endgültigen Beurteilung der langfristigen Effekte der TMR reichen die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patientenzahlen nicht aus. Es müssten daher größere Patientengruppen untersucht werden, um festlegen zu können, ob die TMR auch weiterhin als alternatives Therapieverfahren bei therapierefraktärer Angina pectoris diskutiert werden sollte. Zudem müssten weitere Untersuchungen zum pathophysiologischen Wirkmechanismus der TMR durchgeführt werden.

Außerdem sind weitere Untersuchungen nötig, um die Therapieeffekte der TMR mit anderen Behandlungsstrategien bei therapierefraktärer Angina pectoris zu vergleichen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit sollte evaluieren, in welchem Ausmaß die mit der Option zur TMR zugewiesenen Patienten von den letztlich eingesetzten Revaskularisationsverfahren profitiert haben.

Bei initial 102 untersuchten Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris wurde der klinische Effekt der TMR nach ca. 12 Monaten untersucht. Es wurden mit TMR, TMR und ACB sowie ausschließlich mit ACB revaskularisierte Patienten bezüglich des klinischen Therapieerfolges der jeweiligen Revaskularisationsmaßnahme evaluiert.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass ca. 12 Monate nach TMR eine tendenzielle Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, eine tendenzielle Reduktion der Ischämielast und der Angina pectoris-Beschwerden sowie eine tendenzielle Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden konnten. Von den untersuchten Patienten profitierten die kombiniert revaskularisierten Patienten tendenziell am meisten von der Therapie.

Diese Ergebnisse bestätigen Untersuchungen, die bereits von anderen Arbeitsgruppen (1, 2, 11, 21, 48, 62, 76) durchgeführt wurden. Objektivierbare Hinweise zum klinischen Effekt sowie zum pathophysiologischen Wirkmechanismus der TMR stehen allerdings noch aus. In einzelnen Studien konnte zwar eine verbesserte myokardiale Perfusion nach TMR nachgewiesen werden (13,21), diese konnte jedoch von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden. Eine Laserimpuls-induzierte Neoangiogenese (50) sowie die myokardiale Denervation (3, 40) und ein Placebo-Effekt sind die wahrscheinlichsten Wirkmechanismen der TMR.

Aufgrund des positiven klinischen Effekts der TMR kommt die TMR als alternative Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris in Frage. Deshalb wurde die TMR 1999 durch die amerikanische Zulassungsbehörde „The US Food and Drug Administration“ (30) als alternatives Therapieverfahren für diese Patientengruppe zugelassen. Da derzeit noch keine Langzeitergebnisse zum Therapieeffekt sowie zum Wirkungsmechanismus der TMR bekannt sind, müssten weitere klinische, histologische und pathophysiologische Studien zum Effekt der TMR durchgeführt werden.

Bei der PMR (39, 40, 41) handelt sich um eine Alternative zur TMR. Angeblich können mit ihr (39, 40, 41) ähnliche therapeutische Effekte bei geringerem periinterventionellem Risiko als bei der TMR erzielt werden. Es sind hier jedoch ebenfalls weitere Untersuchungen abzuwarten.

Stellt sich in zukünftig durchzuführenden Studien heraus, dass für die Effekte der myokardialen Laserrevaskularisation eine erhöhte Freisetzung von angiogenetischen Wachstumsfaktoren verantwortlich ist, wird zu untersuchen sein, ob die ausschließliche Applikation dieser Faktoren ausreicht, um ähnliche Effekte zu erzielen. Somit wäre die Applikation von Wachstumsfaktoren möglicherweise ein alternatives und wahrscheinlich risikoärmeres Therapiekonzept bei therapierefraktärer Angina pectoris als es die TMR darstellt.

7. Zusammenfassung (Englisch)

Background: Transmyocardial laser revascularisation (TMR) is used to treat patients with refractory angina pectoris due to severe coronary artery disease, which is not suitable for conventional revascularisation such as bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty (PTCA). We aimed to assess the effectiveness of the ultimately performed revascularisation method in patients who were assigned to the “Department of Cardiovascular Surgery of the Philipps-University Marburg” with the option to be treated by TMR.

Methods: In initially 102 patients with refractory angina pectoris the clinical effect of TMR, TMR in combination with coronary artery bypass grafting (CABG) and sole coronary artery bypass grafting (CABG) was examined approximately 12 months after treatment. We assessed the objective and subjective exercise capacity, the ischemic burden and the objective and subjective quality of life in these patients.

Results: Of the initial 102 patients 26 were treated with TMR alone, 31 patients with TMR + CABG and 37 patients with sole CABG. In 8 patients their conventional medical treatment was continued. 21 patients of the TMR group, 23 patients of the TMR + CABG group and 35 of the CABG group could be assessed completely preoperatively. 14 patients of the TMR group, 12 patients of the TMR + CABG group and 23 patients of the CABG group could be examined pre- and postoperatively with the complete assessment programme. The effect of each technique concerning ischemic burden, objective and subjective exercise capacity and objective and subjective quality of life was examined 8-14 months after the operation. Mortality 30 days after the operation was 15,4 % in the TMR group, 12,9 % in the TMR + CABG group and 2,7 % in the CABG group. All patients showed a slight improvement in their exercise capacity, ischemic burden and quality of life. Those patients who were treated with the combination of TMR and CABG had tendential the most benefit of their therapy. No significant results were found.

Conclusion: Our findings show that TMR might be an alternative treatment option in patients with refractory angina pectoris. As the exact mechanisms of TMR are still not known further clinical, histological and pathophysiological studies have to be performed.

8. Literaturverzeichnis

1. Aaberge L, Rootwelt, Blomhoff S, Saatvedt K, Abdelnoor M, Forfang K. Continued symptomatic improvement three to five years after transmyocardial laser revascularization with CO2 laser: a late clinical follow-up of the Norwegian Randomized trial with transmyocardial revascularization. J Am Coll Cardiol 2002; 39, (10): 1588-1593

2. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, Angell WW, Petracek MR, Shaar CJ, O`Neill WW. Comparison of transmyocardial laser revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. N Engl J Med 1999; 341 (14): 1029-1036

3. Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, Sawada SG, Zipes DP, Engelstein ED. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. Circulation 1999; 100 (2): 135-140

4. Beck CS. The development of a new blood supply to the heart by operation. Ann Surg 1935; 102 : 801-813

5. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. Acta Med Scand Suppl 1981; 644: 43-45

6. Braunwald E, Zipes DP, Libby, P. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th Edition 2001: 42

7. Braunwald E, Zipes DP, Libby, P. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th Edition 2001: 134

8. Breuer HWM: Spiroergometrie. Indikationen, Methodik, Relevanz. Dtsch med Wschr 1997; 122 (14). 447-449

9. Bridges CR. Angiogenesis in Myocardial Laser Revascularization. Herz 2000; 25 (6): 579-588

10. Brilla CG, Rybinski L, Gehrke D, Rupp H: Transmyokardiale Laserrevaskularisation - innovatives pathophysiologisches Konzept. Herz 1997; 22 (4): 183-189 (Nr.4)

11. Burkhoff D, Schmidt S, Schulmann SP, Myers J, Resar J, Becker LC, Weiss J, Jones JW for the ATLANTIC Investigators. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. Lancet 1999; 354 (9182): 885-890

12. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. Circulation 1994;89: 694-02

13. Chester M, Hammond C, Leach A. Long term benefits of stellate ganglion block in severe chronic refractory angina. Pain 2000, 87 (1): 103-105

14. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization. Anatomic evidence of long term patency. Tex Heart Inst J 1994; 21 (3): 220-224

15. Coplan NL, Sacknoff DM, Stachenfeld NS, Gleim GW. Comparison of submaximal treadmill and supine bicycle exercise. Am Heart J 1994, 128 (2): 416-418

16. Dougherty CM, Dewhurst T, Nichol WP, Spertus J. Comparison of three quality of life instruments in stable angina pectoris: Seattle Angina Questionnaire, Short Form Health Survey (SF-36), and Quality of Life Index-Cardiac Version III. J Clin Epidemiol 1998; 51 (7): 569-575

17. Emanuelsson H, Mannheimer C, Waagstein F, Wilhelmsson C. Catecholamine metabolism during pacing-induced angina pectoris and the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation. Am Heart J 1987; 114 (6) : 1360-1366

18. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease – Operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 58: 178-185

19. Feddersen CO. Spiroergometrie. Internist 1995; 36 (1): 29-34

20. Foreman RD, Chandler MJ, Brennan TJ, Kim KS, Garrison DW, Schwartz PJ. Does dorsal column stimulation reduce the activity of spinothalamic tract cells that respond to cardiac input. Circulation 1989; 80: Suppl 2: 552

21. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. New Engl J Med 1999; 341(14): 1021-1028

22. Funck RC, Rybinski L, König H, Welzel K, Holland A, Ketteler K, Farokhzad F, Höffken H, Bethge C, Moosdorf R, Maisch B. Patients`Profiles in End Stage Coronary Artery Disease. Herz 1997; 22 (4): 190-197

23. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bybass with saphenous vein graft. Seven year follow up. JAMA 1973; 223 (7): 792-794

24. Goldman A, Greenstone SM, Preuss FS, Strauss SH, Chang ES. Experimental methods of producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricle. J Thoracic Surg 1956; 31: 364-374

25. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. Lancet 1978; 1 (8058): 263

26. Hahn JM. Innere Medizin 1997: 148

27. Harada K, Grossman W, Friedman M, Edelman ER, Prasad PV, Keighley CS, Manning WJ, Selke FW, Simons M. Basic fibroblast growth factor improves myocardial function in chronically ischemic porcine hearts. Journal of Clinical Investigations 1994; 94 (2): 623-630

28. Heilmann CA, Attmann T, von Samson P, Gobel H, Marme D, Beyersdorf F, Lutter G. Transmyocardial laser revascularization combined with vascular endothelial growth factor 121 (VEGF 121) gene therapy for chronic myocardial ischemia - do the effects really add up. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23 (1): 74-80

29. Hollmann W, Prinz JP. Zur Geschichte der Bedeutung der kardiopulmonalen Arbeitsuntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Spiroergometrie. Z Kardiol 1994; 83 (4): 247-257

30. Josefson D. FDA approves heart laser treatment. BMJ 1998; 316 (7142): 1409

31. Kaada B, Vik-Mo H, Rosland G, Woie L, Opstad PK. Transcutaneous nerve stimulation in patients with coronary arterial disease: haemodynamic and biochemical effects. Europ Heart J 1990; 11 (5): 447-453

32. Kastrup J. Therapeutic angiogenesis in ischemic heart disease: gene or recombinant vascular growth factor protein therapy?

Curr Gene Ther 2003; 3 (3): 197-206

33. Khazei AH, Kime WP, Papadopoulos C, Cowley RA. Myocardial canalization – A new method of myocardial revascularization. Ann Thorac Surg 1968; 6 (2): 163-171

34. Kolessov VI. Mammary artery – coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. J Thorac Cardiovasc Surg 1967; 54 (4): 535-544

35. Koransky ML, Robbins RC, Blau HM. VEGF gene delivery for treatment of ischemic cardiovascular disease. Trends Cardiovasc Med 2002; 12 (3): 108-114

36. Kostkiewicz M, Rudzinski P, Tracz W, Dziatkowiak. Changes in myocardial perfusion after transmyocardial laser revascularization in patients with end-stage angina pectoris. Cardiology 2000; 94 (4): 173-178

37. Krabatsch T, Schäper F, Tambeur L, Leder C, Thalmann U, Hetzer R. Histomorphologie nach transmyokardialer Laserrevaskularisation. Herz 1997; 22 (4): 205-210

38. Krabatsch T, Petzina R, Hausmann H, Koster A, Hetzer R. Factors influencing results and outcome after transmyocardial laser revascularization. Ann Thorac Surg 2002; 73 (6): 1888-1892

39. Lauer B, Stahl F, Bratanow S, Schuler G. Die perkutane myokardiale Laserrevaskularisation (PMR). Herz 2000; 25 (6): 557-563

40. Lauer B, Schuler G. Myokardiale Laserrevaskularisation bei therapierefraktärer Angina pectoris. Z Kardiol 2000; 89 (9): 810-814

41. Lauer B, Stahl F, Bratanow S, Schuler G. Perkutane myokardiale Laserrevaskularisation (PMR), ein neues Therapieverfahren für Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris. Z Kardiol 2000; 89: Suppl 7: 31-36

42. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, Robison WG, Stiber JA, Correa R, Epstein SE. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. Circulation 1995; 91 (1): 145-153

43. Leschke M, Blanke H, Stellwaag M, Motz W, Strauer BE. Hyperfibrinogenämie und pathologische Plasmaviskosität. Dtsch Med Wochenschr 1988; 113 (30): 1175-1181

44. Leschke M, Höffken H, Motz W, Blanke H, Schoebel FC, Strauer BE. Chronisch intermittierende Urokinasetherapie bei therapierefraktärer Angina pectoris. Dtsch Med Wochenschr 1992; 117 (3): 81-87

45. Leschke M, Schoebel FC, Mecklenbeck W, Stein D, Jax TW, Müller-Gärtner HW, Strauer BE. Long-term intermittent urokinase therapy in patients with end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris: A randomized dose-response trial: J Am Coll Cardiol 1996; 27 (3): 575-584

46. Leschke M, Schoebel FC, Jax TW, Schannwell CM, Marx R, Strauer BE. Konservative Therapieansätze bei terminaler koronarer Herzkrankheit. Herz 1997; 22 (5): 262-271

47. Leschke M, Schoebel FC, Schannwell CM, Peters AJ, Jax TW, Mecklenbeck W, Strauer BE. Chronisch-intermittierende Urokinase-therapie: antiischämische und hämodynamische Effekte. Z Kardiol 1997; 86: Suppl 1: 85-94

48. Lutter G, Frey M, Saurbier B, Nitzsche E, Hoegerle S, Brunner M, Martin J, Lutz C, Spillner G, Beyersdorf F. Behandlungsstrategien bei therapierefraktärer Angina pectoris: Transmyokardiale Laserrevaskularisation. Z Kardiol 1998; 87: Suppl 2: 199-202

49. Maisch B, Funck R, Schönian U, Moosdorf R. Indikationen zur transmyokardialen Lasertherapie. Z Kardiol 1996; 85: Suppl 6: 269-279

50. Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization: a nonspecific response to injury. Circulation 1998; 98: Suppl 2: 62-66

51. Mannheimer C, Carlsson CA , Emanuelsson H ; Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. Circulation 1995; 71: 308-316

52. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, Emanuelsson H, Waagstein F. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action . Brit med J 1993; 307 (6902): 477-480

53. Massimo C, Boffi L. Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. J Thorac Surg 1957; 34 (2): 257-264

54. Matsunaga T, Warltier DC, Tessmer J, Weihrauch D, Simons M. Expression of VEGF and angiopoietins-1 and - 2 during ischemia induced coronary angiogenesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285 (1): 352-358

55. McKelvie RS, Jones NL. Cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med 1989; 10 (2): 277-291

56. MedGraphics Produktinformation 1992

57. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms. A new theory: Science 1965; 150 (699): 971-979

58. Myers J, Oesterle SN, Jones J, Burkhoff D. Do transmyocardial and percutaneous laser revascularization induce silent ischemia? An assesment by exercise testing. Am Heart J 2002; 143 (6): 1052-1057

59. Mirhoseini M, Cayton M. Revascularization of the heart by laser. J Microsurg 1981; 2 (4): 253-260

60. Mirhoseini M, Fisher JC, Cayton M. Myocardial revascularization by laser: A clinical report. Lasers Surg Med 1983;3 (3): 241-245

61. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton M. New concepts in revascularization of the myocardium. Ann Thorac Surg 1988; 45 (4): 415-420

62. Moosdorf R, Maisch B, Höffken H. Transmyokardiale Laserrevaskularisation – Grenzen und Möglichkeiten. Z Kardiol 1996; 85: Suppl 6: 281-285

63. Moosdorf R, Rybinski L, Höffken H Funck RC, Maisch B. Transmyokardiale Laserrevaskularisation bei stabiler und instabiler Angina pectoris. Herz 1997; 22 (4): 198-204

64. Moosdorf R. Transmyokardiale Laserrevaskularisation. Z Kardiol 1997; 86: Suppl 1: 115-124

65. Moosdorf R, Schoebel FC, Hort W. Transmyokardiale Laserrevaskularisation – morphologische, pathophysiologische und historische Grundlagen der indirekten Revaskularisation des Herzmuskels. Z Kardiol 1997; 86 (3): 149-164

66. Nägele H, Kalmar P, Lübeck M, Marcsek P, Nienaber CA, Rödiger W, Stiel GM, Stubbe HM. Transmyokardiale Laserrevaskularisation – Behandlungsoption der koronaren Herzkrankheit? Z Kardiol 1997; 86 (3): 171-178

67. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, Heuser R, Dean L, Knopf W, Schofield PM, Schaer GL, Reeder G, Masden R, Yeung AC, Burkhoff D. Percutaneous transmyocardial laser revascularization for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Lancet 2000; 356 (9243): 1705-1710

68. Oosterga M, ten Vaarwerk IA, De Jongste MJ, Staal MJ. Spinal cord stimulation in refractory angina pectoris – Clinical results and mechanisms. Z Kardiol 1997; 86: Suppl 1: 107-113

69. O`Shaughnessy L. An experimental method of providing a collateral circulation to the heart. Brit J Surg 1936; 23: 665- 670

70. O`Shaugnessy L. Surgical treatment of cardiac ischemia. Lancet 1937;1: 185-194

71. Owen AR, Stables RH. Myocardial revascularisation by laser. International Journal of Cardiology 2000; 72 (3): 215-220

72. Romano M, Zucco F, Baldini MR, Allaria B. Technical and clinical problems in patients with simultaneous implantation of cardiac pacemaker and spinal cord stimulator. Pace 1993; 16 (8): 1639-1644

73. Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D, Palmer RB, Neubauer K. Epidural spinal electrical stimulation for severe angina pectoris. A study of its effects on symptoms , exercise tolerance and degree of ischemia. Europ Heart J 1992; 13 (5): 628-633

74. Schoebel FC, Frazier H, Jessurun GAJ, De Jongste MJL, Kadipasaoglu KA, Jax TW, Heintzen MP, Cooley DA, Strauer BE, Leschke M. Refractory angina pectoris in end-stage coronary artery disease: Evolving therapeutic concepts. Am Heart J 1997; 134 (4): 587-602

75. Schoebel FC, Leschke M, Strauer BE. Therapierefraktäre Angina pectoris im Endstadium der koronaren Herzkrankheit – Pathophysiologische Grundlagen und alternative Therapieansätze: Dtsch Med Wschr 1995; 120 (9): 301-307

76. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353 (9152): 519-524

77. Schumacher B, Pecher P, von Specht BU, Stegmann T. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. Circulation 1998; 97 (7): 645-650

78. Schumacher B, Hannekum A, Pecher P. Neoangiogenese durch lokale Gentherapie: Ein neues therapeutisches Konzept in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Z Kardiol 2000; 89: Suppl 7, 23-30

79. Sen PK, Udwadia TE, Kinare SG, Parulkar GB. Transmyocardial accupuncture. A new approach of myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1965; 50: 181-189

80. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995; 25 (2): 333-341

81. Stamou SC, Boyce SW, Cooke RH, Carlos BD, Sweet LC, Corso PJ. One – year outcome after combined coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. Am J Cardiol 2002; 89, (12): 1365-1368

82. Stone GW, Teirstein PS, Rubenstein R, Schmidt D, Whitlow PL, Kosinski EJ, Mishkel G, Power JA. A prospective, multicenter, randomized trial of percutaneous transmyocardial laser revascularization in patients with nonrecanalizable chronic total occlusions. J Am Coll Cardiol 2002; 39, (10): 1581-1587

83. Vineberg AM. Development of an anastomsis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. Can med Assoc J 1946; 55: 117-119

84. Wearn JT, Mettier SR, Klumpp TG, Zschiesche IJ. The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of the heart. Am Heart J 1933; 9: 143 -164

85. Weber KT, Janicki JS, Mc Elroy PA, Reddy HK. Concepts and applications of cardiopulmonary exercise testing. Chest 1988; 93 (4): 843 - 847

86. Welzel, Katharina. Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, myokardiale Ischämielast und Lebensqualität bei schwerer koronarer Mehrgefäßkrankheit. Medizinische Dissertation Marburg 2002: 142

87. Wiener L, Cox JW. Influence of stellate ganglion blockade on angina pectoris and the post exercise electrocardiogram: Am J Med Sci 1966; 252 (3): 289-295

88. Wiklund I. Measuring quality of life. Scand J Prim Health Care 1990; Suppl. 1: 11-14

89. Winter UJ, Wassermann K, Treese N, Höpp HW. Computerized cardiopulmonary exercise testing: Steinkopf 1991: 73-81

90. Winter UJ, Gitt AK, Fritsch J, Berge PG, Potthoff G, Hilger HH. Methodische Aspekte der modernen, computerisierten Spiroergometrie (CPX): Rampenprogramm, konstanter Belastungstest und CO2-Rückatmungsmethode. Z Kardiol 1994; 83: Suppl. 3: 13-26

91. Winter UJ, Fritsch J, Gitt AK, Pothoff G, Berge PG, Hilger HH. Methodischer und klinischer Vergleich von vier verschiedenen Spiroergometriesystemen. Z Kardiol 1994; 83: Suppl. 3: 27-36

92. Winter UJ, Gitt AK, Blaum M, Fritsch J, Berge PG, Potthoff G, Hilger HH. Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Z Kardiol 1994; 83: Suppl. 3: 73-82

93. Winter UJ, Gitt AK, Fritsch J, Mager G, Hilger HH. Spiroergometrische Befunde bei Normalpersonen und bei Herzinsuffizienzpatienten. Dtsch Z Sportmed 1994; 45: 12-14

94. Wulf H, Maier CH. Complications of stellate ganglion blockade: results of a survey. Anaesthesist 1992; 41 (3): 146-151

95. Yamamoto N, Kohmoto T, Roethy W, Gu A, DeRosa C, Rabbani LE, Smith CR, Burkhoff D. Histologic evidence that basic fibroblastic growth factor enhances the angiogenic effects of transmyocardial laser revascularization. Basic Res Cardiol 2000; 95 (1): 55-63

9. Anhang

Tab. I : Klinische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA (6)

	NYHA
I	Normale körperliche Leistungsfähigkeit ohne Beschwerden
II	Beschwerden bei stärkerer Belastung
III	Beschwerden bei geringer Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Tab. II: CCS-Klassifikation (26) der stabilen Angina pectoris Symptomatik

	CCS
0	Keine Angina pectoris – Beschwerden
I	Keine Angina pectoris – Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung. Angina pectoris – Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung.
II	Geringe Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei schwerer körperlicher Belastung wie Bergaufgehen, Treppensteigen.
III	Erhebliche Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung wie kurze Strecken in der Ebene gehen, wenige Treppenstufen steigen.
IV	Die geringste körperliche Belastung ist nicht ohne Angina pectoris Beschwerden möglich. Angina pectoris Beschwerden können auch in Ruhe auftreten.

Tab. III: Borg Skala

0	Keine Anstrengung
1	Sehr leichte Anstrengung
2	Ziemlich leichte Anstrengung
3	Etwas anstrengend
4	
5	Anstrengend
6	
7	Sehr anstrengend
8	
9	
10	Sehr, sehr anstrengend

Tab. IV: Schweregrade der Dyspnoe

0	Keine Luftnot
1	Leichte Luftnot
2	Mittelschwere Luftnot
3	Schwere Luftnot

Tab. V: Schweregrade der Angina pectoris - Symptomatik

0	Keine Angina pectoris
1	Leichte Angina pectoris
2	Mittelschwere Angina pectoris
3	Schwere Angina pectoris

Tab. VI: Sollwerte für die maximale Leistung [Watt] in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Gewicht

Männer	**Alter**								
Gewicht	(Jahre)								
(kg)	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64
60-65	220	210	200	185	175	170	155	150	135
66-69	225	215	205	195	180	175	160	155	140
70-73	230	220	210	200	190	180	165	160	145
74-77	235	225	215	205	195	185	170	165	150
78-81	240	230	220	210	200	190	180	170	155
82-85	245	235	225	215	205	195	185	175	160
86-89	250	240	230	220	210	200	190	180	170
90-93	255	245	235	225	215	205	195	185	175
94-97	260	250	240	230	220	210	200	190	180
98-101	265	255	245	235	225	215	205	195	185
102-105	270	260	250	240	230	220	210	200	190
106-109	280	270	260	250	235	225	215	205	195

Frauen	**Alter**								
Gewicht	(Jahre)								
(kg)	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64
40-45	110	105	100	95	90	90	85	75	75
46-49	115	110	105	100	100	95	90	85	80
50-53	120	115	110	105	100	100	95	90	85
54-57	125	120	120	115	110	105	100	100	95
58-61	130	125	125	120	115	110	105	100	100
62-65	135	135	130	125	120	120	115	110	105
66-69	140	140	135	130	130	125	120	115	110
70-73	150	145	140	135	130	130	125	120	115
74-77	155	150	145	140	135	135	130	125	120
78-81	160	155	150	150	145	140	135	130	130
82-85	165	160	155	150	150	145	140	140	135
86-89	170	165	160	160	155	150	145	140	140

Tab. VII: Gegenüberstellung der Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der prä- und postoperativen Untersuchung, spezifiziert für alle 3 Therapiegruppen sowie die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppe 1-3).

Medikament	**TMR n = 14**		**TMR + ACB n =12**		**ACB n = 23**		**Subgruppen 1-3 n = 49**	
	präop	**postop**	**präop**	**postop**	**präop**	**postop**	**präop**	**postop**
Digitalis	n = 3	n = 4	n = 3	n = 4	n = 8	n = 10	n = 16	n = 14
Diuretikum	n = 9	n = 9	n = 6	n =7	n = 11	n = 11	n = 26	n = 27
ACE–Hemmer	n = 9	n = 7	n = 7	n = 8	n = 10	n =11	n = 27	n = 26
Betarezeptoren-Blocker	n = 11	n = 12	n = 8	n = 10	n = 14	n = 17	n = 36	n = 39
Nitrat	n = 10	n = 9	n = 7	n = 3	n = 19	n = 8	n = 36	n = 20
Molsidomin	n = 12	n = 6	n = 5	n = 1	n = 11	n = 7	n = 28	n = 14
Calcium-Antagonisten	n = 7	n = 7	n = 3	n = 3	n = 7	n = 2	n = 17	n = 12
Thrombozyten-aggregations-hemmer	n = 10	n = 9	n = 4	n = 7	n = 15	n = 10	n = 29	n = 26
Cumarine	n = 1	n = 8	n = 2	n = 5	n = 2	n =12	n = 5	n = 25

Tab. VIII: Antianginöse Kombinationstherapie sowie Herzinsuffizienztherapie prä- und postoperativ spezifiziert für alle Patienten der 3 Therapiegruppen und die Gesamtgruppe aller prä- und postoperativ untersuchten Patienten (Subgruppe 1-3)

Therapie-gruppe	**Voruntersuchung:** **Antianginöse Therapie** (Betarezeptoren-Blocker, Nitrate)	**Kontrolluntersuchung:** **Antianginöse Therapie** (Betarezeptoren-Blocker, Nitrate)	**Voruntersuchung:** **Herzinsuffizienztherapie** (Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmer)	**Kontrolluntersuchung:** **Herzinsuffizienztherapie** (Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmer)
TMR **n = 14**	n = 8/14 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 2/14 nur Nitrate n =4/14 nur Betarezeptoren-Blocker n = 0/14 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 8/14 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 1/14 nur Nitrate n = 4/14 nur Betarezeptoren-Blocker n = 1/14 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 2 /14 Dreierkombination n = 5/14 Zweierkombination n = 5/14 Einzelmedikament n = 2/14 keine	n = 1/14 Dreierkombination n = 6/14 Zweierkombination n = 5/14 Einzelmedikament n = 2/14 keine
TMR + ACB **n = 12**	n = 3/12 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker = 4/12 nur Nitrate n = 5/12 nur Betarezeptoren-Blocker n = 0/12 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 3/12 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 0/12 nur Nitrate n = 7/12 nur Betarezeptoren-Blocker n = 2/12 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 1/12 Dreierkombination n = 4/12 Zweierkombination n = 5/12 Einzelmedikament n = 2/12 keine	n = 2/12 Dreierkombination n = 5/12 Zweierkombination n = 3/12 Einzelmedikament n = 2/12 keine
ACB **n = 23**	n= 11/23 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 8/23 nur Nitrate n = 3/23 nur Betarezeptoren-Blocker n = 1/23 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n= 6/23 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 2/23 nur Nitrate n = 11/23 nur Betarezeptoren-Blocker n = 4/23 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 5/23 Dreierkombination n = 4/23 Zweierkombination n = 5/23 Einzelmedikament n = 9/23 keine	n = 3/23 Dreierkombination n = 7/23 Zweierkombination n = 7/23 Einzelmedikament n = 6/23 keine
Subgruppen 1-3 **n = 49**	n = 22/49 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n = 14/49 nur Nitrate n = 12/49 nur Betarezeptoren-Blocker n = 1 /49 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n= 17/49 Nitrat + Betarezeptoren-Blocker n =3/49 nur Nitrate n = 22/49 nur Betarezeptoren-Blocker n = 7/49 keine Nitrate, keine Betarezeptoren-Blocker	n = 8/49 Dreierkombination n = 13/49 Zweierkombination n = 15/49 Einzelmedikament n = 13/15 keine	n = 6/49 Dreierkombination n = 18/ 49 Zweierkombination n = 15/49 Einzelmedikament n = 10/15 keine

Abb. I: Quality of Life Questionnaire in Heart Failure

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen durch Ankreuzen des Kästchens, das am besten auf Sie zutrifft in Bezug auf Ihre Situation/ oder Lage während der LETZTEN WOCHE. Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort pro Frage an. Bitte vergessen Sie nicht, sämtliche Fragen zu beantworten.

1. Konnten Sie währen der letzten 3 Wochen ca. 3 KG TRAGEN/HEBEN ?

□ gar nicht
□ kaum
□ ein wenig
□ ziemlich gut
□ gut
□ sehr gut

2. Fühlten Sie sich während der letzten 3 Wochen mit ihrem DASEIN ZUFRIEDEN?

□ gar nicht
□ kaum
□ ein wenig
□ ziemlich viel
□ sehr viel
□ ganz

3. Haben während der letzten Woche Ihre Herzbeschwerden Ihre FREIZEITAKTIVITÄTEN (Sport, Hobbies) BEGRENZT ?

□ ganz
□ sehr stark
□ ziemlich stark
□ ein wenig
□ kaum
□ gar nicht

4. Fühlten Sie sich während der letzten Woche ANTRIEBSLOS?

□ ganz □ ein wenig

□ sehr stark □ kaum

□ ziemlich stark □ gar nicht

5. Konnten Sie während der letzten Woche SCHNELL IN GANG KOMMEN ?

□ gar nicht □ ziemlich viel

□ kaum □ sehr viel

□ ein wenig □ ganz

6. Haben während der letzten Woche Ihre Herzbeschwerden Ihre FREIZEITAKTIVITÄTEN (Sport, Hobbies) VERHINDERT ?

□ ganz □ ein wenig

□ sehr stark □ kaum

□ ziemlich stark □ gar nicht

7. Fühlten Sie sich in der letzten Woche SCHWACH ?

□ ganz □ ein wenig

□ sehr stark □ kaum

□ ziemlich stark □ gar nicht

8. Fühlten Sie sich in der letzten Woche WOHL?

□ gar nicht □ ziemlich viel

□ kaum □ sehr viel

□ ein wenig □ ganz

9. Fühlten Sie sich während der letzten Woche NIEDERGESCHLAGEN ODER DEPRIMIERT?

- □ ganz
- □ sehr stark
- □ ziemlich stark
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

10. Fühlten Sie Sich in der letzten Woche PESSIMISTISCH ?

- □ ganz
- □ sehr stark
- □ ziemlich stark
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

11. Haben Sie während der letzten Woche IM LIEGEN ATEMNOT BEMERKT ?

- □ ganz
- □ sehr stark
- □ ziemlich stark
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

12. Konnten Sie während der letzten Woche einen LÄNGEREN SPAZIERGANG (mehr als 1 km) UNTERNEHMEN ?

- □ gar nicht
- □ kaum
- □ ein wenig
- □ ziemlich gut
- □ gut
- □ sehr gut

13. War während der letzten Woche Ihre GESUNDHEIT VERGLEICHBAR MIT DER GESUNDHEIT ANDERE PERSONEN IHRES ALTERS ?

- □ gar nicht
- □ kaum
- □ ein wenig
- □ ziemlich gut
- □ gut
- □ sehr gut

14. Konnten Sie während der letzten Woche TREPPEN STEIGEN ODER HINABGEHEN ?

- □ gar nicht
- □ kaum
- □ ein wenig
- □ ziemlich gut
- □ gut
- □ sehr gut

15. Fühlten Sie sich in der Letzten Woche NERVÖS ODER ÄNGSTLICH ?

- □ ganz
- □ sehr stark
- □ stark
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

16. Haben Sie während der letzten Woche bei ANSTRENGUNG ATEMNOT BEMERKT ?

- □ ganz
- □ sehr stark
- □ ziemlich stark
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

17. Konnten Sie während der letzten Woche NORMAL HAUSARBEITEN (Staubsaugen, Wäsche aufhängen, Auto waschen, Hof fegen, kleine Arbeiten) VERRICHTEN ?

- □ gar nicht
- □ kaum
- □ ein wenig
- □ ziemlich gut
- □ gut
- □ sehr gut

18. Hatten Sie während der letzten Woche SCHWIERIGKEITEN ENTSCHLÜSSE ZU FASSEN ?

- □ ganz
- □ sehr viel
- □ ziemlich viel
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

19. Fühlten Sie sich während der letzten Woche UNZUFRIEDEN ?

- □ ganz
- □ sehr viel
- □ ziemlich viel
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

20. Fühlten Sie sich während der letzten Woche unruhig ?

- □ ganz
- □ sehr viel
- □ ziemlich viel
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

21. Fühlten Sie sich während der letzten Woche SCHLAPP oder TRÄGE ?

- □ ganz
- □ sehr viel
- □ ziemlich viel
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

22. Fühlten Sie sich während der Woche MÜDE ?

- □ ganz
- □ sehr viel
- □ ziemlich viel
- □ ein wenig
- □ kaum
- □ gar nicht

23. Fühlten Sie sich während der letzten Woche GLÜCKLICH ?

- □ gar nicht
- □ kaum
- □ ein wenig
- □ ziemlich viel
- □ sehr viel
- □ ganz

© I Wiklund / E Dimenäs, 1989

Abb. II: Seattle Angina Questionnaire

1. Nachstehend ist eine Liste von Tätigkeiten aufgeführt, die man während einer Woche mehrfach durchführt. Obwohl es für manche Menschen mit verschiedenen gesundheitlichen Problemen schwierig zu beurteilen ist was sie letztlich genau einschränkt, gehen Sie bitte die nachfolgend aufgelisteten Tätigkeiten durch und markieren Sie, inwiefern Sie während der letzten vier Wochen infolge Ihrer Brustschmerzen, Brustenge oder Angina (Brustschmerzen) eingeschränkt waren.

Aktivität	stark eingeschränkt	mäßig eingeschränkt	etwas eingeschränkt	ein bisschen eingeschränkt	nicht eingeschränkt	eingeschränkt oder aus anderen Gründen nicht ausgeführt
sich selbst anziehen	□	□	□	□	□	□
auf ebener Fläche gehen	□	□	□	□	□	□
duschen	□	□	□	□	□	□
bergauf gehen oder Treppen steigen ohne zu stoppen	□	□	□	□	□	□
Gartenarbeit, Staubsaugen, Einkauf tragen	□	□	□	□	□	□
100-200 m straffen Schrittes gehen	□	□	□	□	□	□
Laufen oder Joggen	□	□	□	□	□	□

Aktivität	stark eingeschränkt	mäßig eingeschränkt	etwas eingeschränkt	ein bisschen eingeschränkt	nicht eingeschränkt	eingeschränkt oder aus anderen Gründen nicht ausgeführt
Heben oder verschieben schwerer Gegenstände (z.B. Möbel)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anstrengende Sportarten (z.B. Tennis, schwimmen)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

2. Wie oft haben Sie jetzt , verglichen mit der Zeit vor vier Wochen, Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris bei maximaler Anstrengung?

   Ich habe Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris:

viel öfter	etwas öfter	genauso oft	etwas weniger oft	viel weniger
☐	☐	☐	☐	☐

3. Wie oft hatten Sie durchschnittlich während der letzten vier Wochen Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris?
   Ich habe Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris:

4 - oder mehrmals täglich	1 – 3 mal täglich	3 oder mehrmals pro Woche, nicht täglich	1 – 2 mal pro Woche	Nicht während der letzten 4 Wochen
□	□	□	□	□

4. Wie oft haben Sie durchschnittlich während der letzten vier Wochen aufgrund von Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris Nitro einnehmen müssen ?

4 - oder mehrmals täglich	1 – 3 mal täglich	3 oder mehrmals pro Woche, nicht täglich	1 – 2 mal pro Woche	Nicht während der letzten 4 Wochen
□	□	□	□	□

5. Wie mühsam ist es für Sie, Medikamente gegen die Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris nach Vorschrift einzunehmen ?

sehr mühsam	mäßig mühsam	etwas mühsam	ein bisschen mühsam	nicht mühsam	Nehme keine Medikamente
□	□	□	□	□	□

6. Wie zufrieden sind Sie damit , dass alles mögliche gegen Ihre Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris getan wird ?

nicht zufrieden	ziemlich unzufrieden	etwas zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden
□	□	□	□	□

7. Wie zufrieden sind Sie mit den Erklärungen Ihres behandelnden Arztes bezüglich Ihrer Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris?

nicht zufrieden	ziemlich unzufrieden	etwas zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden
□	□	□	□	□

8. Insgesamt gesehen , wie zufrieden sind Sie mit der derzeitigen Behandlung Ihrer Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris?

nicht zufrieden	ziemlich unzufrieden	etwas zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden
□	□	□	□	□

9. Wie stark haben Ihre Brustschmerzen , Brustenge oder Angina pectoris in den letzten 4 Wochen Ihre Lebensfreude beeinflusst ?

Sehr stark	mäßig	etwas	kaum	nicht
□	□	□	□	□

10. Wie würden Sie sich fühlen , wenn Sie den Rest Ihres Lebens mit der momentanen Stärke Ihrer Brustschmerzen, Brustenge oder Angina pectoris weiterleben müssten ?

nicht zufrieden	ziemlich unzufrieden	etwas zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden
□	□	□	□	□

11. Wie oft machen Sie sich darum Sorgen, dass Sie wieder eine Herzattacke bekommen oder plötzlich sterben ?

ich höre nicht auf, daran zu denken	oft	ab und zu	selten	nie
□	□	□	□	□

© Spertus et al., 1994

10. Inhaltsverzeichnis der Tabellen und Abbildungen

10.1 Tabellen

Tab. 1:	Infarktanamnese	22
Tab 2.:	Art und Häufigkeit der Revaskularistionsmaßnahmen	23
Tab. 3:	Anzahl der vorausgegangenen Revaskularisationen je Koronargefäß	24
Tab. 4:	Medikamentenanamnese präoperativ	26
Tab. 5:	Antianginöse Kombinationstherapie sowie Herzinsuffizienztherapie	27
Tab. 6:	NYHA- und CCS- Stadieneinteilung präoperativ	29
Tab. 7:	Gegenüberstellung Orginalversion und modifiziertes Weber Protokoll	38
Tab. 8:	Gründe für den Abbruch der Spiroergometrie	50
Tab. 9:	Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung	51
Tab. 10:	Antianginöse Kombinationstherapie und Herzinsuffizienztherapie postoperativ	52
Tab. 11:	Respiratorischer Quotient bei maximaler körperlicher Leistung	53
Tab. 12:	Maximale körperliche Leistungsfähigkeit	54
Tab. 13:	Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Leistung	55
Tab. 14	Sauerstoffpuls bei maximaler körperlicher Leistung	56
Tab. 15:	Respiratorischer Quotient bei gleicher körperlicher Leistung	57
Tab. 16:	Ischämielast bei maximaler körperlicher Leistung	58
Tab. 17:	Ischämielast auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	59

Tab. 18:	Subjektiv empfundener Anstrengungsgrad bei maximaler körperlicher Leistung	60
Tab. 19:	Subjektiv empfundener Anstrengungsgrad auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	61
Tab. 20:	Geäußerte Intensität von Angina pectoris - Beschwerden bei maximaler körperlicher Leistung	63
Tab. 21:	Geäußerte Intensität von Angina pectoris Beschwerden auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	64
Tab. 22:	Dyspnoe bei maximaler körperlicher Leistung	66
Tab. 23:	Dyspnoe auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	67
Tab. 24:	NYHA Stadieneinteilung prä- und postoperativ	68
Tab. 25:	Präoperative Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend der NYHA	69
Tab. 26:	Postoperative Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend NYHA	69
Tab. 27:	Gegenüberstellung der prä- und postoperativen NYHA-Stadien in der TMR-Gruppe	70
Tab. 28:	Gegenüberstellung der prä- und postoperativen NYHA-Stadien in der TMR+ACB -Gruppe	71
Tab. 29:	Gegenüberstellung der prä- und postoperativen NYHA-Stadien in der ACB-Gruppe	72
Tab. 30:	CCS-Stadieneinteilung prä- und postoperativ	75
Tab. 31:	Präoperative Angina pectoris - Symptomatik entsprechend der CCS	76
Tab. 32:	Postoperative Angina pectoris - Symptomatik entsprechend der CCS	76
Tab. 33:	Gegenüberstellung der prä- und postoperativen CCS-Stadien in der TMR-Gruppe	77
Tab. 34:	Gegenüberstellung der prä- und postoperativen CCS - Stadien in der TMR+ACB- Gruppe	78

Tab. 35:	Gegenüberstellung der prä- und postoperativen CCS - Stadien in der ACB-Gruppe	79
Tab. 36:	Einschränkung der körperlichen Aktivität	83
Tab. 37:	Angina pectoris-Stabilität	85
Tab. 38:	Angina pectoris-Häufigkeit	86
Tab. 39:	Zufriedenheit mit der antianginösen Therapie	87
Tab. 40:	Krankheitsempfinden	88
Tab. 41:	Gesamtpunktwert der Lebensqualität	89
Tab. 42:	Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation	91
Tab. 43:	Körperliche Aktivität	92
Tab. 44:	Beschwerdesymptomatik	93
Tab. 45:	Emotionen	94
Tab. 46:	Kombinierte Endpunkte objektive Funktionstest	95
Tab. 47:	Kombinierte Endpunkt subjektive Funktionstests	95
Tab. 48:	Kombinierte Endpunkte Lebensqualitätsfragebögen	95
Tab. 49:	Kombinierte Endpunkte Fremdeinschätzung Lebensqualität	96

10.2 Abbildungen

Abb. 1:	Wirkungsmechanismen der chronisch - intermittierenden Urokinasetherapie	9
Abb. 2:	Struktureller Aufbau dieser klinischen Untersuchung	20
Abb. 3:	Respiratorischer Quotient bei maximaler körperlicher Leistung	53
Abb. 4.	Maximale körperliche Leistungsfähigkeit	54
Abb. 5:	Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Leistung	55
Abb. 6:	Sauerstoffpuls bei maximaler körperlicher Leistung	56
Abb. 7:	Respiratorischer Quotient bei gleicher körperlicher Leistung	57
Abb. 8:	Ischämielast bei maximaler körperlicher Leistung	58
Abb. 9:	Ischämielast auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	59
Abb. 10:	Subjektiv empfundener Anstrengungsgrad bei maximaler körperlicher Leistung	61
Abb. 11:	Subjektiv empfundener Anstrengungsgrad auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	62
Abb. 12:	Geäußerte Intensität von Angina pectoris-Beschwerden bei maximaler körperlicher Leistung	64
Abb. 13:	Geäußerte Intensität von Angina pectoris-Beschwerden auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	65
Abb. 14:	Dyspnoe bei maximaler körperlicher Leistung	66
Abb. 15:	Dyspnoe auf prä- und postoperativ gleichem Niveau körperlicher Leistung	67
Abb. 16:	NYHA Stadieneinteilung prä- und postoperativ	68
Abb. 17:	Darstellung der prä- und postoperativen NYHA Stadien ohne Spezifizierung nach Therapiegruppen	73

Abb. 18:	Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend der NYHA	74
Abb. 19:	CCS-Stadieneinteilung prä- und postoperativ	75
Abb. 20:	Darstellung der prä- und postoperativen CCS Stadien ohne Spezifizierung nach Therapiegruppen	80
Abb. 21:	Angina pectoris-Symptomatik prä- und postoperativ entsprechend der CCS	81
Abb. 22:	Einschränkung der körperlichen Aktivität	84
Abb. 23:	Angina pectoris Stabilität	85
Abb. 24:	Angina pectoris Häufigkeit	86
Abb. 25:	Zufriedenheit mit der antianginösen Therapie	87
Abb. 26:	Krankheitsempfinden	88
Abb. 27:	Gesamtpunktwert der Lebensqualität	90
Abb. 28:	Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation	91
Abb. 29:	Körperliche Aktivität	92
Abb. 30:	Beschwerdesymptomatik	93
Abb. 31:	Emotionen	94

11. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name:	Firuseh Dierkes geb. Farokhzad
geboren am:	05.06.1973
in:	Teheran/ Iran
Eltern:	Dr. med. S. Farokhzad
	Dr. med. P. Farokhzad geb. Darabi
Familienstand:	verheiratet

Schulausbildung

08/1979 - 07/1983	Grundschule Vogelsang, Gevelsberg
08/1983 - 06/1992	Ernst-Meister-Gymnasium, Hagen
06/1992	Abitur

Hochschulausbildung

SS 1993 - SS1998	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität, Marburg
04/1995	Ärztliche Vorprüfung
03/1996	1. Staatsexamen
09/1998	2. Staatsexamen
10/1998 – 9/1999	Praktisches Jahr Krankenhaus Gerresheim, Akademisches Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf und Queen Mary`s University Hospital London (10/1998 – 2/1999)
11/1999	3. Staatsexamen

Berufstätigkeit

1/2000 – 07/2001	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
seit 7/2001	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
seit 2/2006	Fachärztin für Innere Medizin

Düsseldorf, 30.07.2007

12. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren in Marburg:
Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Bautz –Holzherr, Beato, Berger, Bertalanffy, Bien, Brilla, Chirstiansen, Engel, Eschenbach, Feuser, Fuhrmann, Ganz, Gotzen, Gressner, Griss, Grezischik, Gröne, Habermehl, Happle, Hasilik, Hesse, Hoffmann, Huffmann, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kummer, Lang, Lennartz, Lorenz, Maisch, Meyer-Breiting, Moosdorf, Mueller, Oertel, Peter, Pfab, Pieper, Pohlen, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schüffel, Schulz, Schumacher, Seifart, Seyberth, Slenzcka, Steininger; Stinner, Thomas, Vohland, Voigt, v. Wichert

in Düsseldorf:

Albrecht, Christ, Königshausen, Ulrich

in London:

Cummins, Jameel

13. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. B. Maisch für die Überlassung des Studienthemas und die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in der Klinik für Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin und Fettstoffwechsel der Philipps-Universität Marburg fertigzustellen.

Insbesondere möchte ich Herrn Dr. med. R. Funck danken, der mir stets als Ansprechpartner zur Seite stand und durch seine engagierte betreuende Begleitung die Erstellung der vorliegenden Arbeit gefördert hat.

Für die konstruktive und hilfreiche statistische Beratung möchte ich besonders Frau C. Schade-Brittinger, Herrn Dr. H. Prinz und Frau Zamzow vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps – Universität Marburg danken.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen der kardiologischen Funktionsdiagnostik bedanken, die mir stets mit Freundlichkeit und geduldiger Unterstützung während der Durchführung meiner Arbeit begegneten.

Meinen besonderen Respekt möchte ich den Patienten zum Ausdruck bringen, die ich im Rahmen ihres herzchirugischen Eingriffes begleiten durfte.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern danken, die mir durch ihre stetige großzügige Unterstützung und Motivation mein Studium und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

14. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humamedizin eingereichte Arbeit mit dem Titel „Effekte der direkten und indirekten Myokardrevaskularisation auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, die myokardiale Ischämielast und die Lebensqualität von Patienten mit (prä)terminaler koronarer Herzkrankheit. Darstellung einer klinisch orientierten Methodik zur Evaluation der Effekte der aortokoronaren Bypass-Operation (ACB), der indirekten Myokardrevaskularisation (TMR) und der Kombination beider Verfahren (TMR + ACB)" im Klinik für Innere Medizin – Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin und Fettstoffwechselstörungen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. B. Maisch mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. R. Funck ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

Düsseldorf, 30.07.2007