

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

Betreut am  
Zentrum der Chirurgie  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Thomas Walther

**Prospektive randomisierte Vergleichsstudie von zwei Geräten  
zur endoskopischen Entnahme der Radialis Arterie in der  
Koronaren Bypass-Chirurgie**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Jasper Lehmann-Grube

aus Henstedt-Ulzburg

Frankfurt am Main, 2024

Dekan:

Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referent:

PD Dr. med. Arnaud Van Linden

Korreferent/in:

Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski

ggf. 2. Korreferent/in:

Tag der mündlichen Prüfung

05.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>i</b>
<b>Zusammenfassung der Promotion in deutscher Sprache</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung der Promotion in englischer Sprache</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Verwendung der Arteria radialis als Bypass-Graft.....	1
1.1.1 Historische Einordnung.....	1
1.1.2 Aktueller Stand .....	2
1.2 Endoskopische oder offene Entnahme der RA.....	3
1.3 Gerätevergleich zur Optimierung der endoskopischen Entnahme.....	3
1.3.1 Überlegungen zum Studiendesign .....	4
1.3.2 Histologische Beurteilung der RA – primäre Endpunkte.....	4
1.3.3 Sicherheit und Effizienz der Entnahme - sekundäre Endpunkte.....	5
1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	5
<b>2 Methodik</b> .....	<b>7</b>
2.1 Studiendesign .....	7
2.1.1 Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie .....	7
2.1.2 Zeitlicher Ablauf der Studie.....	7
2.1.3 Grundlegende Vorgehensweise bei der Datenerhebung .....	8
2.2 Anatomische Grundlagen und Operationstechnik.....	8
2.2.1 Anatomische Lage der RA.....	8
2.2.2 Histologische Struktur der RA.....	10
2.2.3 Beschreibung der verwendeten Geräte zur endoskopischen Entnahme der RA .....	10
2.2.4 Beschreibung der Entnahme der RA .....	12
2.3 Datenerhebung.....	13
2.3.1 Probenentnahme und Immunfluoreszenz-Histologie.....	13
2.3.2 Fragebogen bezüglich der Graft-Entnahme .....	15
2.3.3 Postoperative Untersuchung .....	17
2.4 Statistische Auswertung.....	18
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>

3.1	Auswertung der Bypass-Operationen .....	20
3.1.1	Intraoperative Daten.....	20
3.1.2	Frühpostoperatives Outcome .....	21
3.2	Vergleichende Auswertung der Geräte zur Entnahme der RA .....	23
3.2.1	Auswertung im Hinblick auf die Qualität des Grafts .....	23
3.2.2	Sicherheit und Effizienz der Entnahme – intraoperativ erhobene Daten .....	24
3.2.3	Sicherheit und Effizienz der Entnahme – postoperativ erhobene Daten.....	25
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>27</b>
4.1	Verwendung der RA als Bypass-Graft.....	27
4.1.1	Stand der Literatur und Leitlinien zur Verwendung der RA als Bypass-Gefäß .....	27
4.1.2	Vorbehalte bei der Verwendung der RA in der klinischen Praxis.....	28
4.1.3	Dokumentiertes Erfahrungswissen für die Verwendung RA im Vergleich mit der Verwendung der VSM.....	29
4.1.4	Beitrag der vorliegenden Studie zum dokumentierten Erfahrungswissen bei der Verwendung der RA .....	30
4.2	Endoskopische oder offene Entnahme.....	30
4.2.1	Studienlage zur Frage endoskopischer oder offener Entnahme der RA.....	30
4.2.2	Einordnung unserer Studie in die bestehende Literatur zur Frage endoskopischer oder offener Entnahme der RA .....	32
4.3	Gerätevergleich: primärer Endpunkt – Histologische Qualitätsbeurteilung der RA ....	34
4.3.1	Histologische Qualitätsbeurteilung in der Literatur.....	34
4.3.2	Histologische Qualitätsbeurteilung in der vorliegenden Studie .....	35
4.4	Gerätevergleich: sekundäre Endpunkte.....	37
4.4.1	Postoperatives Auftreten neurologischer Störungen.....	38
4.4.2	Entnahmedauer .....	38
4.4.3	Dichtigkeit nach Faszienpaltung .....	39
4.4.4	Zufriedenheit mit Trockenheit des Situs (Residualblutung).....	39
4.4.5	Venöse Blutung .....	40
4.5	Limitationen der vorliegenden Studie .....	40
<b>5</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>42</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>43</b>
	<b>Schriftliche Erklärung .....</b>	<b>1</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>2</b>

## **Zusammenfassung der Promotion in deutscher Sprache**

Die vorliegende Arbeit behandelt den Vergleich zweier Geräte - „Endotrust MiFusion TLS 2“ und „Medtronic LigaSure Maryland System“ - zur endoskopischen Entnahme der Arteria radialis (RA) zur Verwendung als Bypass-Gefäß in der Herzchirurgie.

Grundsätzlich kommen in der Bypass-Chirurgie zur Herstellung eines Free-Grafts am Herzen neben der Verwendung der Thoraxarterien die Vena Saphena Magna (VSM) sowie die RA in Frage. In den aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung von hochgradigen Stenosen wird die Verwendung der RA empfohlen („Class 1 Level B“-Empfehlung).

Die Frage, ob die RA für den Einsatz als Bypass-Gefäß offen oder endoskopisch entnommen werden sollte, ist in der Literatur weiterhin umstritten. In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von koronaren Herzkrankheiten wird aufgrund dieser insoweit uneindeutigen Studienlage keine Empfehlung ausgesprochen. Trotzdem ist die endoskopische Entnahme der RA im klinischen Alltag mittlerweile etabliert. Im Kontext dieser uneindeutigen Studienlage einerseits und der praktischen Bedeutung endoskopischer Entnahme andererseits ist es Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, durch einen Gerätevergleich einen Beitrag zur Optimierung der endoskopischen Operationstechnik zu leisten. Es soll zudem aufgezeigt werden, inwieweit die endoskopische Entnahme der RA ein sicheres und effizientes Verfahren darstellt.

In der Literatur zum Vergleich von Operationstechniken zur Entnahme von Bypass-Gefäßen werden häufig histologische Untersuchungen angewendet. Diese ermöglichen eine zeitnahe Beurteilung der Qualität des entnommenen Grafts. Das ist auch in dieser Arbeit der wesentliche Grund dafür, dass die histologische Beurteilung der Qualität der RA als primärer Endpunkt angewendet wird. In Anlehnung an die Literatur wurde die strukturelle Integrität des Endothels und der Elastica interna beurteilt. Die histologische Beurteilung erfolgte nach Immunfluoreszenz-Bearbeitung der Proben.

Im Einklang mit der bestehenden Literatur zur Frage, ob die RA offen oder endoskopisch entnommen werden sollte, wurde in dieser Studie als sekundäre Endpunkte Kriterien bezüglich der Sicherheit und Effizienz der Entnahme verwendet. Dies betrifft das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen, insbesondere im Hinblick auf neurologische Beeinträchtigungen am operierten Arm, sowie die Entnahmedauer und den operativen Aufwand zur Blutstillung.

Die in dieser Arbeit behandelte Studie wurde als prospektive, 1:1 randomisierte Studie mit zwei Gruppen mit jeweils 50 Patienten durchgeführt. Alle Operationen erfolgten im Zeitraum Januar 2017 bis Juli 2017 im Herzzentrum der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim.

Bezüglich der Resultate des Gerätevergleichs zeigte sich ein eindeutiges Ergebnis. Sämtliche Beurteilungskriterien, bei denen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufgetreten sind, u.a. Integrität der *Elastica interna*, Entnahmedauer, Vorkommen von Residualblutungen, Auftreten von sensorischen Störungen fallen zugunsten des LigaSure-Systems aus.

Dabei ist unserer Meinung nach der wichtigste Einzelaspekt, dass die histologisch ermittelte Integrität der *Elastica interna* als Indikator für die Qualität des entnommenen Grafts in der LigaSure-Gruppe signifikant besser war als in der MiFusion-Gruppe. Dagegen konnten aus der histologischen Untersuchung des Endothels keine klaren Rückschlüsse gezogen werden. Insofern besteht Unsicherheit, ob die Schädigung der Endothelschicht durch die Entnahme selbst oder durch die anschließende Präparierung der entnommenen Proben verursacht wurde.

Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigten sich für die Mifusion-Patientengruppe im Vergleich zu anderen Studien zur endoskopischen Entnahme der RA zufriedenstellende bis gute und für die LigaSure Gruppe gute bis sehr gute Ergebnisse. Unabhängig vom verwendeten Gerät kann diese Studie deshalb als eine Bestätigung bisheriger Studien zur Vorteilhaftigkeit der endoskopischen RA-Entnahme angesehen werden. Letztlich fehlt jedoch weiterhin der Nachweis, dass eine endoskopische Entnahme unbedenklich im Hinblick auf den langfristigen kardiologischen Outcome ist. Dies bleibt zukünftiger Forschung vorbehalten.

Darüber hinaus trägt die Studie dazu bei, das klinische Erfahrungswissen über operationstechnische Details bei der Entnahme der Radialarterie zu erweitern und somit die Akzeptanz für die Verwendung der Radialarterie als Bypass-Gefäß in der koronaren Herzchirurgie zu verbessern.

## **Zusammenfassung der Promotion in englischer Sprache**

The present study provides a comparison of two devices, 'Endotrust MiFusion TLS 2' and 'Medtronic LigaSure Maryland System,' for the endoscopic harvesting of the radial artery (RA) in coronary artery bypass surgery. The use of free grafts involves considering options such as the great saphenous vein (VSM) and the radial artery, in addition to the thoracic arteries. Current European guidelines recommend the use of the RA in cases of high-grade stenosis ('Class 1 Level B' recommendation).

The controversy in the literature persists regarding whether the RA should be harvested openly or endoscopically. Despite this unclear evidence, endoscopic RA harvesting has become established in clinical practice. Given both, the ambiguous research landscape and the practical significance of endoscopic harvesting, the goal of this study is to contribute to optimizing endoscopic surgical techniques through a device comparison and to assess the safety and efficiency of endoscopic RA harvesting.

Histological examinations are frequently applied in the literature to compare surgical techniques for bypass vessel harvesting, allowing for a direct assessment of the quality of the graft. For the same reasoning, the histological evaluation of RA quality, focusing on the structural integrity of the endothelium and the internal elastic lamina, is considered the primary endpoint in this study. Immunofluorescence processing of samples was employed for histological assessment.

Consistent with the existing literature on the debate of open versus endoscopic RA harvesting, secondary endpoints in our study include criteria related to the safety and efficiency of harvesting. This encompasses the occurrence of intra- and postoperative complications, particularly regarding neurological impairments in the operated arm, as well as the harvesting duration and the surgical effort for hemostasis.

The study, discussed in this work, was conducted as a prospective, 1:1 randomized study with two groups, each consisting of 50 patients. All surgeries took place from January 2017 to July 2017 at the "Herzzentrum Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim".

The results of the device comparison are unambiguous. All criteria showing significant differences between the two groups - internal elastic lamina integrity, harvesting duration, occurrence of residual bleeding, and sensory disturbances - favours the LigaSure system. The most crucial aspect, in our opinion, is that the histologically determined internal elastic lamina integrity, serving as an indicator of graft quality, was significantly better in the LigaSure group

than in the MiFusion group. However, the endothelial damage observed in the histological examination makes it uncertain whether the damage to the endothelial layer resulted from the harvesting itself or the subsequent preparation of the harvested samples.

Regarding secondary endpoints, the MiFusion patient group demonstrated satisfactory to good results, while the LigaSure group showed good to very good results, compared to other studies on endoscopic RA harvesting. Regardless of the device used, our study can be seen as a confirmation of previous studies on the advantages of endoscopic RA harvesting. However, the evidence supporting the safety in terms of the long-term cardiac outcome of endoscopic harvesting is still lacking, remaining a subject for future research.

Furthermore, we consider our study as a contribution to broadening the documented clinical experiential knowledge regarding operational details in RA harvesting, aiming to improve the acceptance of using the RA as a bypass vessel in coronary heart surgery.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Verlauf Arteria radialis .....	9
<b>Abbildung 2</b> Endotrast MiFusion TLS 2 (Endotrast, Germany) .....	11
<b>Abbildung 3</b> LigaSure Maryland System (Medtronic, Dublin, Ireland) .....	12
<b>Abbildung 4</b> Histologische Abbildung der RA mithilfe von Immunfluoreszenz. ....	15
<b>Abbildung 5</b> Intraoperativer Fragebogen .....	17

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Baseline Charakteristika .....	19
<b>Tabelle 2</b> Intraoperativ erhobene Daten .....	20
<b>Tabelle 3</b> Frühpostoperativer Outcome.....	22
<b>Tabelle 4</b> Ergebnisse der qualitativen Beurteilung des Grafts .....	23
<b>Tabelle 5</b> Intraoperativ erhobene Daten zur Beurteilung der Sicherheit und Effizienz.....	24
<b>Tabelle 6</b> Postoperativ erhobene Daten zur Beurteilung der Effizienz und Sicherheit .....	26
<b>Tabelle 7</b> Vergleich Parästhesien endoskopisch vs. offen in der Literatur.....	32
<b>Tabelle 8</b> Signifikante Ergebnisse der sekundären Endpunkte .....	37

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
CD	Cluster of Differentiation
DAPI	4',6-Diamidino-2-Phenylindole
I.E.	Internationale Einheit
LIMA	Left internal mammaia artery
OP	Operation
PBS	Phosphate Buffer Solution
RA	Radialis arterie
RIMA	Right internal mammaia artery
RIVA	Ramus interventricularis anterior
UA	Ulnaris arterie
VSM	Vena saphena magna

# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit behandelt den Vergleich zweier Geräte – „Endotrust MiFusion TLS 2“ und „Medtronic LigaSure Maryland System“ – zur endoskopischen Entnahme der Radialis arterie (RA) mit anschließender Verwendung als Bypass-Gefäß in der Herzchirurgie.<sup>1</sup>

Die Bypass-Operation der Herzkranzgefäße ist nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie mit über 50.000 Operationen von insgesamt 125.000 die häufigste herzchirurgische Operation in Deutschland.<sup>2</sup>

## 1.1 Verwendung der Arteria radialis als Bypass-Graft

### 1.1.1 Historische Einordnung

Die ersten Bypass-Operationen wurden in den 1950er Jahren durchgeführt. Dabei wurde zunächst die linke Arteria mammaria (LIMA) freipräpariert und an die Ramus interventricularis anterior (RIVA) anastomosiert. Später wurde die Vena saphena magna (VSM) verwendet, um von der Aorta aus alle Versorgungsgebiete des Herzmuskelgewebes zu erreichen.<sup>3</sup>

Heute werden die stenosierten Herzkranzgefäße vorzugsweise durch eine Anastomose der LIMA hinter der Stenose überbrückt. Dieses Verfahren wird aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im Regelfall nur für Herzkranzgefäße der Vorderwand (RIVA) eingesetzt. Wenn Gefäße im Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie überbrückt werden müssen, kann auch die rechte Arteria mammaria (RIMA) zur Überbrückung verwendet werden. Grundsätzlich kommt die Nutzung der LIMA oder der RIMA auch als sogenannte „Free-Grafts“ infrage.<sup>4</sup> Soll der Gebrauch beider Thoraxarterien aufgrund zu erwartender Wundheilungsstörungen im Sternumbereich<sup>5,6</sup> vermieden oder müssen weitere Herzkranzgefäße überbrückt werden, kommen körpereigene Transplantate zur Überbrückung zum Einsatz.

Bis in die 1970er Jahre stand vorwiegend die VSM als körpereigenes Transplantat zur Verfügung. Allerdings wurden in mehreren Studien langfristige Probleme der Offenheitsrate bei der Verwendung der VSM nachgewiesen<sup>7,8</sup>. Diese Probleme haben dazu geführt, dass Carpentier et al. 1971 zum ersten Mal die RA als Transplantat für eine Bypass-OP

verwendete.<sup>9</sup> Zu dieser Zeit konnte sich dieses Verfahren nicht durchsetzen, da die Schwierigkeiten mit der natürlichen Vasoreaktivität und damit verbundenen Spasmen der RA nicht gelöst werden konnten.

Für Patienten, bei denen die RA trotz der bestehenden Schwierigkeiten mit der Vasoreaktivität erfolgreich eingesetzt wurde, konnte Acar et al. 15-18 Jahre später in Kontroll-Angiogrammen sehr gute Offenheitsraten des RA-Bypasses aufzeigen.<sup>10</sup> Dies veranlasste Acar et al., angesichts der weiterhin bestehenden Probleme mit der schlechten langfristigen Offenheitsrate des VSM, Fortschritte bei der pharmakologischen Entwicklung von Vasodilatoren zu nutzen, um die Verwendbarkeit der RA als Bypass-Gefäß in einer klinischen Studie erneut zu überprüfen. Es zeigte sich, dass durch die Verwendung von Vasodilatoren das Problem der natürlichen Vasoreaktivität der RA zufriedenstellend gelöst werden konnte und dass sich im zweijährigen Follow-Up gute Offenheitsraten des RA-Grafts aufzeigen ließen.

Dies führte dazu, dass die Verwendung der RA als Bypass-Gefäß seit 1995 als Standardverfahren im klinischen Alltag angesehen werden kann.<sup>11</sup>

### **1.1.2 Aktueller Stand**

Gemäß einer Studie von 2015 kann die Verwendung der RA in vielen Fällen sogar gegenüber der RIMA im Hinblick auf die Offenheitsrate als gleichwertig angesehen werden<sup>12</sup>. Eine Studie, an der auch der Wegbereiter für die Verwendung der RA – Christophe Acar – beteiligt war, zeigte zwar im Gegensatz dazu eine vergleichbare Offenheitsrate bei der Verwendung der RA oder der VSM.<sup>13</sup> Dies muss allerdings kein Widerspruch sein, da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Studie handelte, die somit nicht randomisiert war. Außerdem wurde nicht berücksichtigt, dass die unterschiedlichen Bypass-Gefäße zur Überbrückung unterschiedlicher Koronargefäße verwendet wurden.

Die insgesamt positiven Studienergebnisse zur Nutzung der RA werden auch in den aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung von koronaren Herzkrankheiten berücksichtigt. Dort wird die Verwendung der RA als vorteilhaft gegenüber der VSM empfohlen.<sup>14</sup> Im Falle von hochgradigen Stenosen wird eine „Class I Level B“-Empfehlung ausgesprochen. Die indes relativ geringe Anzahl der verwendeten RA (3441 RA im Jahr 2016 im Vergleich zu 31590 als Graft verwendeten Venen) könnte auf ein weiterhin bestehendes Akzeptanzproblem bei der Verwendung der RA hinweisen.<sup>15,16</sup>

## **1.2 Endoskopische oder offene Entnahme der RA**

Bezüglich der Frage, welche Entnahmetechnik – endoskopisch oder offen – zu bevorzugen ist, wird in den angesprochenen aktuellen Leitlinien zur Behandlung von koronaren Herzkrankheiten keine Empfehlung ausgesprochen.<sup>14</sup> Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 mit über zwölf Vergleichsstudien, auf die sich die Leitlinien in dieser Frage beziehen, kommt zu folgendem Ergebnis:<sup>17</sup>

- i. Die endoskopische Entnahme bietet Vorteile im Hinblick auf die kosmetischen Ergebnisse, Wundheilungsstörungen und neurologische Störungen.
- ii. Es haben sich bislang keine Hinweise darauf ergeben, dass diesen Vorteilen Nachteile im Hinblick auf den kardiologischen Outcome entgegenstehen. Allerdings gibt es in der Metaanalyse keine Studien, die den langfristigen Outcome explizit untersucht haben.
- iii. Die Autoren der Metastudie sehen deshalb weitere vergleichende Untersuchungen zum langfristigen kardiologischen Outcome als erforderlich an.

Dies ist der Stand der angesprochenen europäischen Leitlinie, in der die endoskopische Entnahme als Möglichkeit angesehen wird, jedoch mit dem zusätzlichen Hinweis, dass die Studienlage zum kardiologischen Outcome bislang unzureichend sei.<sup>14,18</sup>

Im sogenannten „Expert Systematic Review“ von Gaudino et al., der im Auftrag der European Association for Cardio-Thoracic-Surgery (EACTS) und der US-amerikanischen Society of Thoracic Surgeons (STS) erstellt und 2023 veröffentlicht wurde, wird die Studienlage zur endoskopischen Entnahme der RA weiterhin als unzureichend eingeschätzt. Demnach könne keine klare Schlussfolgerung gezogen werden, dass die endoskopische Entnahme im Hinblick auf den kardiologischen Outcome unbedenklich sei.<sup>19</sup>

## **1.3 Gerätevergleich zur Optimierung der endoskopischen Entnahme**

Die Frage, ob die Entnahme der RA offen oder endoskopisch entnommen werden sollte, ist in der Literatur weiterhin als unbeantwortet anzusehen. Trotzdem wird die endoskopische Entnahme der RA im klinischen Alltag bereits verbreitet angewendet.<sup>20</sup> Es ist deshalb angemessen, sich mit der Frage der Optimierung dieses Operationsverfahrens zu befassen.

### **1.3.1 Überlegungen zum Studiendesign**

Generell ist es beim Vergleich zweier Operationstechniken von Vorteil, wenn beide Geräte von einem herzchirurgischen Team im gleichen Krankenhaus angewendet werden, um Bias-Probleme zu reduzieren. Der zeitliche Rahmen für eine solche Studie sollte möglichst knapp bemessen sein, um nicht über einen längeren Zeitraum Patienten mit einer möglicherweise offensichtlich unterlegenen Operationstechnik zu behandeln.

Die vorliegende Studie wurde als randomisierte prospektive Vergleichsstudie angelegt, was in der Literatur als Goldstandard für klinische Studien angesehen wird.<sup>21,22</sup> Damit werden auch die von Gaudino et al. genannten Bias-Probleme vermieden, die dort im Zusammenhang mit dem Design von Studien bezüglich der endoskopischen Entnahme der RA genannt werden.<sup>19</sup>

An der Studie nahmen insgesamt 100 Patienten teil, die sich innerhalb von sechs Monaten im Zeitraum vom 30.1.2017 bis zum 28.7.2017 am Herzzentrum der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim einer Bypass-Operation mit Indikation zur Verwendung der RA als Bypass-Gefäß unterzogen haben.

### **1.3.2 Histologische Beurteilung der RA – primäre Endpunkte**

Als guter Marker zur Beurteilung der Qualität des entnommenen Grafts steht eine histologische Untersuchung des Grafts unmittelbar nach der Entnahme zur Verfügung. Der entscheidende Vorteil ist, dass die Ergebnisse schnell verfügbar sind und deshalb auch die typischen Probleme von Follow-Up Untersuchungen, wie z.B. abnehmende Anzahl an Studienteilnehmern, nicht auftreten.<sup>23</sup> Im Zusammenhang mit der endoskopischen Entnahme wurden Bedenken geäußert, dass durch die Präparation im engen OP-Gebiet Schäden oder Vasospasmen an der RA entstehen können. Dies veranlasste bereits mehrere Autoren dazu, die RA nach ihrer Entnahme histologisch zu untersuchen.<sup>24,25</sup>

In Anlehnung an die aufgeführte Literatur haben wir die vergleichende histologische Beurteilung des entnommenen Grafts nach Immunfluoreszenz-Behandlung als primären Outcome unserer Studie in den beiden Patientengruppen verwendet. Dies wurde durch eine subjektive makroskopische Beurteilung seitens des Operationsteams ergänzt.

Die strukturelle Integrität des Endothels hat eine große Bedeutung für die Funktionalität des Gefäßes im Hinblick auf die Regulation des vaskulären Tonus, antiinflammatorische sowie antithrombotische Prozesse.<sup>26</sup> Daher lag ein Augenmerk der histologischen Untersuchung

auf dem Erhaltungszustand der Endothelschicht nach der Entnahme. Auch in der Literatur wurde in mehreren Studien auf den Zustand des Endothels abgezielt.<sup>24,25,27-30</sup>

Darüber hinaus ist die *Elastica interna* für die mechanische Stabilität und die Elastizität der Arterienwand von großer Relevanz.<sup>31</sup> Folglich wurde zusätzlich der Zustand dieser Schicht für einen histologischen Vergleich in den beiden Patientengruppen, wie auch in der zuvor genannten Studie<sup>24</sup>, herangezogen.

### **1.3.3 Sicherheit und Effizienz der Entnahme - sekundäre Endpunkte**

Als sekundäre Endpunkte wurden in der Arbeit solche Kriterien verwendet, die im unmittelbaren Zusammenhang mit der Entnahme stehen. Dies betrifft einerseits die Sicherheit der Entnahme im Hinblick auf intra- und postoperative Komplikationen. Bei diesen lag ein besonderes Augenmerk auf neurologischen Beeinträchtigungen am operierten Arm. Andererseits wurde die Effizienz der Entnahme anhand der Entnahmedauer und dem Operationsaufwand bezüglich Blutstillung und der Gewährleistung der Dichtigkeit des Grafts beurteilt.

Diese Kriterien wurden bereits in Vergleichsstudien zur Frage endoskopischer oder offener Entnahme der RA verwendet. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine endoskopische Entnahme der RA zu einer niedrigeren Rate neurologischer Störungen führt.<sup>32-34</sup> Die Dauer eines chirurgischen Eingriffs ist bei einem Vergleich unterschiedlicher Operationsmethoden stets ein wesentliches Beurteilungskriterium und hat auch in der Diskussion in der genannten Literatur eine wichtige Rolle gespielt.<sup>17</sup>

## **1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Zielsetzung der in dieser Dissertation behandelten Studie ist in erster Linie der Vergleich zweier unterschiedlicher Geräte zur endoskopischen Entnahme der RA, um dadurch einen Beitrag zur Optimierung der Operationstechnik zur Entnahme der RA im Allgemeinen zu leisten.

In der Literatur ist die Frage insgesamt offengeblieben, ob die RA endoskopisch oder offen entnommen werden sollte. In Hinblick auf diese Frage soll unsere Studie zeigen, dass die endoskopische Entnahme als sichere und effiziente Operationstechnik angesehen werden kann.

Letztendlich war es auch Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, das dokumentierte Erfahrungswissen über operationstechnische Details im Hinblick auf die Verwendung der RA zu verbreitern und dadurch einen Beitrag für die Akzeptanz zur Verwendung der RA im klinischen Alltag zu leisten.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, 1:1 randomisierte Studie mit jeweils 50 Patienten zum Vergleich zweier Geräte zur endoskopischen Entnahme der RA. Die Studie wurde in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim in Zusammenarbeit mit dem benachbarten Max-Planck-Institut durchgeführt.

#### 2.1.1 Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Alle Patienten, für die ab Januar 2017 eine koronare Bypass-OP in der Kerckhoff-Klinik anstand, wurden auf ihre Eignung für die Teilnahme an der Studie überprüft. Für die Teilnahme an der Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- i. Es musste eine Indikation zur Versorgung der Herzkranzgefäße mittels RA-Graft bestehen. Das bedeutet im Regelfall, dass die Notwendigkeit zur Versorgung mittels mehrerer Graft-Gefäße besteht. Zusätzlich musste das mit der RA zu überbrückende Herzkranzgefäß hochgradig stenosiert sein.
- ii. Patienten, bei denen bereits eine Bypass-Operation durchgeführt wurde, konnten nicht an der Studie teilnehmen
- iii. Es wurden keine Patienten in dieser Studie aufgenommen, bei denen die Bypass-Operation als Notfall-Eingriff durchgeführt wurde
- iv. Das Höchstalter zur Teilnahme an der Studie wurde auf 80 Jahre festgelegt.

Alle in Frage kommenden Patienten mussten für eine Studienteilnahme vorab schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme erklären.

#### 2.1.2 Zeitlicher Ablauf der Studie

Es war vorgesehen, dass insgesamt 100 Patienten an der Studie teilnehmen, die zu zwei gleich großen Gruppen den beiden Operationstechniken zugeordnet werden sollten. Zu diesem Zweck wurde eine Liste erstellt, in der eine Spalte die zufällige Zuordnung zu den beiden vorgesehenen Operationstechniken enthielt. Diese Zuordnung erfolgte mittels eines Zufallsgenerators ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)) und blieb für den weiteren Verlauf der Studie verdeckt. Die letztendliche Zuordnung eines Patienten in eine der beiden Vergleichsgruppen

erfolgte gemäß der Reihenfolge der vorgenommenen Operationen. Die Operationen, sowie die Entnahmen der RA wurden ausschließlich von erfahrenen Herzchirurgen vorgenommen. Bis Juli 2017 konnte auf diese Weise die vorgesehene Patientenzahl von 100 erreicht werden.

### **2.1.3 Grundlegende Vorgehensweise bei der Datenerhebung**

Die Baseline Charakteristika der Patienten sowie die grundlegenden Informationen über den Verlauf der Behandlung insgesamt (prä-, intra-, und postoperativ) wurden dem Routinedatensatz des Krankenhauses entnommen. Eine Datenerhebung im Hinblick auf die unterschiedlichen Beurteilungskriterien erfolgte mittels dreier unterschiedlicher Methoden:

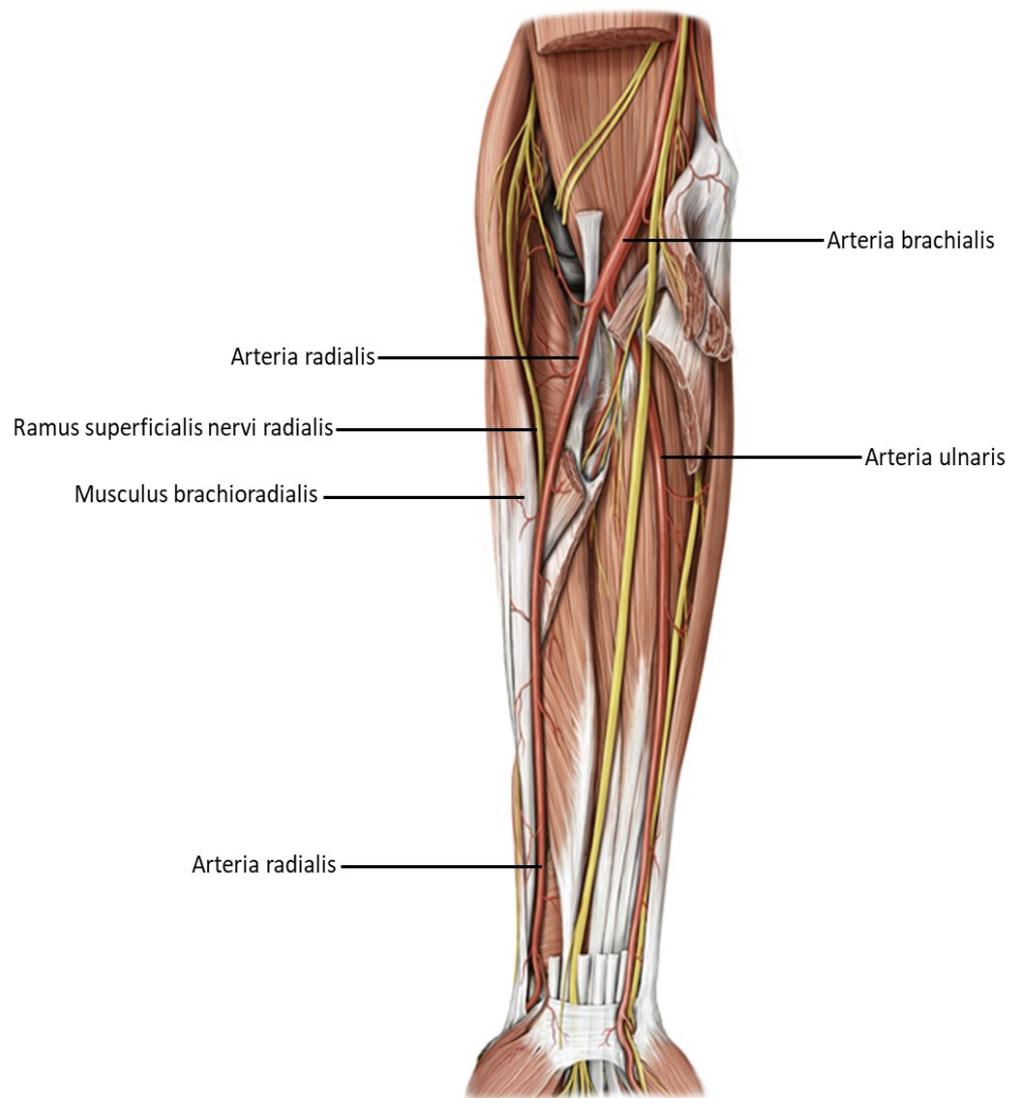
- i. durch optische Begutachtung der mittels Immunfluoreszenz bearbeiteten histologischen Proben;
- ii. mittels eines Fragebogens, der vom Graft-Entnehmer ausgefüllt wurde;
- iii. mittels klinischer Untersuchung des operierten Arms am vierten bis zum sechsten postoperativen Tag.

## **2.2 Anatomische Grundlagen und Operationstechnik**

### **2.2.1 Anatomische Lage der RA**

Auf Höhe der Ellenbeuge teilt sich die A. brachialis in die Arteria ulnaris (UA) und die RA auf. Die RA gibt im Ellenbeugenbereich die A. recurrens radii ab, um dann ventral auf der radialen Seite des Arms entlang der Sehne des Musculus brachioradialis in Richtung Hand zu ziehen. Die RA wird dabei von der Vena radialis und dem sensiblen Ramus superficialis nervi radialis begleitet. Aufgrund der anatomischen Nähe und des kleinen Kalibers ist der Ramus superficialis nervi radialis während der Entnahme besonders gefährdet. Er versorgt die dorsale Seite der radialen 2 ½ Finger und die ventrale Seite des Daumenballens.

Im proximalen Bereich des Unterarms wird die RA noch vom Musculus brachioradialis bedeckt. Im weiteren distalen Verlauf verlässt die RA die Muskelloge und zieht nun oberflächlich ventral im Handgelenksbereich in Richtung Hohlhand. Hier endet die RA im Arcus palmaris profundus.



**Abbildung 1** Verlauf Arteria radialis, adaptiert aus „Atlas of Anatomy“<sup>35</sup>.

Der Arcus palmaris profundus ist ein Gefäßbogen in der Hohlhand, der die Blutversorgung der Hand und der Finger sicherstellt. Zusätzlich wird er durch die UA versorgt.

Diese Versorgung des Gefäßbogens mit zwei relativ großkalibrigen Gefäßen ermöglicht es, die RA als Graft zu verwenden, da in den meisten Fällen die Blutversorgung durch die UA ausreichend gewährleistet ist. Zur Überprüfung der Kompensationsfähigkeit der UA wurde standardmäßig bei allen Patienten vor der RA-Entnahme der sogenannte Allen-Test durchgeführt.

Beim Allen-Test werden die RA und die UA komprimiert, während der Patient die Hand mehrfach öffnet und schließt, sodass die Hand blass erscheint. Anschließend öffnet der

Patient die Hand und die UA wird losgelassen. Wenn die Blässe in der Hand nun länger als zwölf Sekunden anhält, wird von einem pathologischen Allen-Test gesprochen.<sup>36</sup> Dies bedeutet, dass die Blutversorgung der Hand allein über die UA nicht gewährleistet ist, was eine Kontraindikation für eine RA-Entnahme darstellt.<sup>14</sup>

### **2.2.2 Histologische Struktur der RA**

Bei der RA handelt es sich um eine Arterie des muskulösen Typs. Die histologische Struktur teilt sich in drei Schichten auf:

- i. Die Intima ist die innerste Schicht der Arterienwand. Sie besteht zum einen aus einer dünnen Schicht Endothelzellen, dem sogenannten Endothel. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung, Entzündungsprozessen und der Steuerung des Gefäßtonus. Zum anderen besteht die Intima aus einer Bindegewebsschicht, deren elastische Fasern aus den glatten Muskelzellen der Media gebildet werden, der sogenannten *Elastica interna*. Diese sichert die mechanische Stabilität und die Elastizität der Arterienwand.
- ii. Die Media ist die Muskelschicht der Arterie, die aus glatten Muskelfasern besteht. Diese reguliert die Lumenweite des Gefäßes und somit den Gefäßtonus. Hierüber wird der Blutfluss reguliert, um sich an verschiedene physiologische Bedingungen anzupassen. Bei Arterien des muskulösen Typs wie bei der RA ist diese Muskelschicht besonders stark ausgeprägt.
- iii. Die Adventitia ist die äußerste Schicht und besteht aus lockerem Bindegewebe, um der Arterie im Gewebe Festigkeit zu verleihen. Außerdem befinden sich hier Blutgefäße und Nervenbahnen zur Versorgung des Gefäßes.

### **2.2.3 Beschreibung der verwendeten Geräte zur endoskopischen Entnahme der RA**

Beide in der Studie verglichenen Geräte sind länglich und haben ein scherenartiges Ende, über das auch die Hitze zur Verödung abgegeben wird. Sie werden mit einem pistolenartigen Griff gesteuert. Die Spitze mit dem scherenartigen Ende kann rotiert werden. Beide Geräte benötigen zur Stromversorgung eine Kabelverbindung und sind für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Die zu untersuchenden Geräte unterscheiden sich grundlegend zum einen in der Technik zur Koagulation des Gewebes und zum anderen im Durchtrennungsmechanismus.

Das Endotrust MiFusion TLS 2 verfügt über einen zweistufigen Mechanismus zur Hitzeapplikation. Die erste Stufe dient der Verödung bzw. der Koagulation der Blutgefäße der Seitenäste der zu entnehmenden RA. Bei der zweiten Stufe wird durch eine erhöhte Hitzeapplikation das Gewebe durchtrennt.



**Abbildung 2** Endotrust MiFusion TLS 2 (Endotrust, Germany) <sup>1</sup>

Das Medtronic LigaSure Maryland System basiert auf zwei unterschiedlichen Mechanismen: zur Koagulation einerseits und für den eigentlichen Schneidevorgang andererseits. Die Verödung der Blutgefäße geschieht hier durch einen bipolaren Strom, der zwischen den Branchen fließt. Dabei wird zunächst ein definierter Druck auf das zu durchtrennende Gewebe durch die Branchen ausgeübt, ohne die Gefäße zu durchtrennen. Während dieses Koagulationsvorgangs wird durch einen spezifischen, im Gerät implementierten Mechanismus permanent die Impedanz des zu durchtrennenden Gewebes gemessen. Dadurch wird registriert, wann das Gewebe ausreichend koaguliert ist. Es ertönt daraufhin ein Signal, der den Operateur veranlasst, den Koagulationsvorgang zu beenden und den Schneidevorgang auszulösen. Der Schneidevorgang erfolgt mechanisch mittels in den Branchen eingebetteter Schneidvorrichtungen, die auf Knopfdruck ausgefahren werden. Insgesamt soll damit die Hitzeabgabe und die damit verbundenen thermischen Schäden während der endoskopischen Entnahme minimiert werden.



**Abbildung 3** LigaSure Maryland System (Medtronic, Dublin, Ireland)<sup>1</sup>

Durch die Messung der Impedanz im LigaSure Maryland System gibt es ein Gewebe-Feedback, wodurch die Koagulation nur so lange wie nötig erfolgt. Bei dem TLS 2 System ist dieser Mechanismus nicht vorhanden. Die Dauer der Koagulation ist dem Anwender überlassen und sollte bei der RA ca. drei Sekunden betragen.

#### **2.2.4 Beschreibung der Entnahme der RA**

Vor der Entnahme wird eine Manschette an den proximalen Oberarm platziert. Auf der zu operierenden Seite wird der Hand ein steriler Handschuh übergezogen und der Arm wird standardmäßig steril gewaschen. Anschließend wird ein einzelner längsverlaufender Schnitt mit einer Länge von ca. drei cm auf der ventralen Seite des Unterarms ca. ein cm proximal des Processus Styloideus Radii ausgeführt. Daraufhin wird die RA frei präpariert und unter direkter Sicht begutachtet. Erst wenn sich die RA mit einem suffizienten Durchmesser und keinen Anzeichen für Arteriosklerose darstellt, wird das Gerät zur Entnahme der RA der Verpackung entnommen. Es wird eine low-dose Heparinisierung (2500 I.E.) durchgeführt. Der Arm wird von distal nach proximal mit einem Verband fest eingewickelt, woraufhin die Manschette insuffliert wird (Beginn Armischämiezeit). Somit wird der arterielle Blutfluss gestoppt und es kann relativ blutarm im Operationsgebiet gearbeitet werden.

Für den eigentlichen Entnahmevergang wird ein resterilisierbarer Metall Retraktor mit einer endoskopischen Optik genutzt. Dieser wird über die Inzision eingeführt und in Richtung Ellenbeuge vorgeschoben. Hierdurch entsteht ein subkutaner, oberflächlicher Tunnel entlang der zu entnehmenden RA. Anschließend wird das Gerät in den Tunnel eingeführt. Die Seitenäste der RA werden verödet und die RA bis zur Bifurkation zur UA frei von Gefäßabgängen und Bindegewebe präpariert. Das distale Ende wird nun abgebunden und

durchtrennt. Danach wird ein vorgeknoteter Endoloop über das distale Ende der RA gestülpt und bis zum proximalen Ende geschoben. Somit kann nun auch das proximale Ende abgebunden und abgesetzt werden. Anschließend wird die Manschette am Oberarm geöffnet und es wird auf Blutungen im gesamten OP-Gebiet - vor allem im Bereich des proximalen Stumpfes - geprüft. Die RA wird über die distale Inzision entnommen. Anschließend wird die RA mit dem proximalen Ende über eine Kanüle gestülpt, um die Arterie mit heparinisierendem Blut zu durchspülen. Dies beugt einer Vasokonstriktion vor. Zudem kann auf diese Weise die Dichtigkeit der RA - vor allem bezüglich der verödeten Seitenäste - überprüft werden. Undichte Seitenäste werden mit Metallclips verschlossen. Die RA wird anschließend mit einer Gefäßschere von der oberflächlichen Faszia befreit, erneut auf ihre Dichtigkeit geprüft und gegebenenfalls undichte Seitenäste mit Metallclips verschlossen.

Die Arterie wird bis zum Einsatz als Bypass in heparinisierendem Blut, welches mit Papaverin als Vasodilatator versetzt ist, gelagert.

## **2.3 Datenerhebung**

### **2.3.1 Probenentnahme und Immunfluoreszenz-Histologie**

Die RA hat normalerweise eine Länge von 15.2 bis 23.5 cm und wird in aller Regel nicht vollständig als Graft benötigt.<sup>37</sup> Nachdem die proximale Anastomose hergestellt wurde, konnte folglich vom brachialen Ende der RA ein Stück abgetrennt werden, wenn dieses nicht als Graft benötigt wurde. Das abgetrennte Stück wurde umgehend zum immunhistologischen Labor transportiert und dort mit flüssigem Stickstoff kryotechnisch fixiert. Schließlich wurden mithilfe eines Kryotoms (Firma Leica CM3050) sieben µm breite Schnitte hergestellt. Die Lagerung erfolgte bei -80°C.

Im Gegensatz zur hier verwendeten kryotechnischen Fixierung verwendet Gaudino et al. für die Markierung der Endothelzellen der RA-Proben eine Fixierung mit Paraffin vor der immunhistologischen Untersuchung.<sup>30</sup>

Zur Vorbereitung der immunfluoreszierenden Bearbeitung wurden die Schnitte zunächst kurz luftgetrocknet, anschließend 5 Minuten lang in 4%-haltiger Formaldehyd-Lösung fixiert und anschließend drei mal fünf Minuten mit einer phosphatgepufferten Salzlösung (PBS) - mit einem Ph. 7,4 gewaschen.

Zur optischen Unterscheidbarkeit der verschiedenen Schichten wurden spezifische Antikörper mit korrespondierenden Immunfluoreszenzen verwendet und zwar in folgender Weise:

- Zur Markierung der Endothelzellen wurde ein sogenanntes indirektes Immunfluoreszenz-Verfahren angewendet. Dafür wurde zunächst der spezifische Antikörper CD31 (Monoclonal Mouse Anti-Human Clone JC70A) aufgetragen. Dieser Schritt entspricht der Vorgehensweise zur Markierung von Endothelzellen wie von Pusztaszeri et al. genannt.<sup>38</sup> Anschließend wurden die Proben ausgewaschen, sodass nur die Antikörper auf den Endothelzellen verblieben. Abschließend wurde der herstellerseitig mit rotem Fluorochrom eingefärbte Detektionsantikörper Anti-Mouse-Cy3 (Firma DAKO, Hamburg) appliziert.
- Zur Markierung der glatten Muskelzellen wurde der Primärantikörper Monoclonal mouse Anti-Actin  $\alpha$ -Smooth-Muscle-clone 1A4 der Firma Sigma Aldich aus München, welcher mit grünen Fluorochrom (Fluorescein-5-Isothiocyanat) gekoppelt ist, verwendet.
- Für die Zellkernfärbung wurde blaues Fluorochrom DAPI (4',6-Diamidino-2-Phenylindole, Dihydrochloride) verwendet.

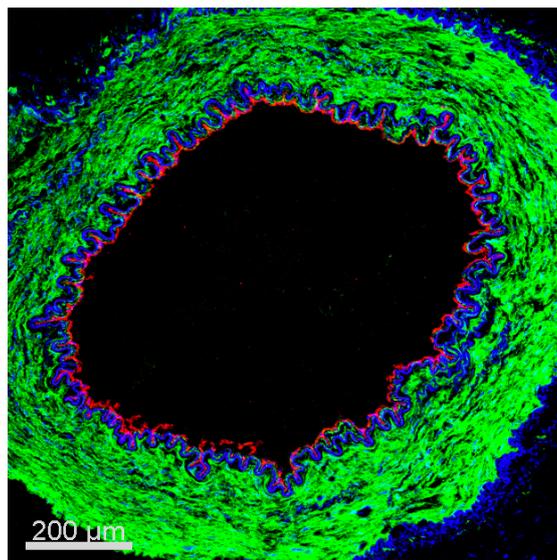
Die Abfolge der einzelnen Schritte für dieses Verfahren zur Färbung und Inkubation mit Antikörpern stellt sich insgesamt überblickmäßig wie folgt dar:

- i. Auftragung des Primärantikörper CD 31, Inkubation über Nacht in einer feuchten Kammer bei 4°C
- ii. Waschung mit PBS 3 x 5 Minuten
- iii. Auftragung des Detektionsantikörper Anti-Mouse-CY3 (rotes Fluorochrom); 1 Stunde Inkubation in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur
- iv. Waschung mit PBS 3 x 5 Minuten
- v. Auftragung des Zwei-Primärantikörper Monoclonal mouse Anti-Actin  $\alpha$ -Smooth-Muscle-clone 1A4 gekoppelt mit Fluorescein-5-Isothiocyanat (Grünes Fluorochrom); zwei Stunden Inkubation in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur
- vi. Waschung mit PBS 3 x 5 Minuten

- vii. Auftragung der Zellkernfärbung 4',6 -Diamidino-2-Phenylindole (blaues Fluorochrom); 10 Minuten Inkubation in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur
- viii. Waschung mit PBS 3 x 5 Minuten
- ix. Eindeckung mit Mowiol zur Einschlussmobilisierung

Bei der histologischen Begutachtung beurteilten wir die Endothel- und die Elastica-interna-Schicht. Dabei wurde ein Score von 0 – 3 verwendet, um die Integrität der jeweiligen Schicht zu bewerten. Wenn 0 - 25% der jeweiligen Schicht vorhanden war, erfolgte eine Bewertung von 0, bei 26 - 50% eine Bewertung von 1, bei 51-75% eine Bewertung von 2 und bei 76-100% eine Bewertung von 3.

In der untenstehenden Abbildung ist eine Probe einer RA mit sehr guter Integrität der Endothel- (rot) und Elastica interna-Schicht (blau) dargestellt.



**Abbildung 4** Histologische Abbildung der RA mithilfe von Immunfluoreszenz. <sup>1</sup>

### 2.3.2 Fragebogen bezüglich der Graft-Entnahme

Nach jeder RA-Entnahme füllte der jeweilige Operateur, der den Graft entnommen hatte, einen Fragebogen aus, bei der unter anderem folgende Aspekte abgefragt wurden:

- i. Entnahmezeit
- ii. Zufriedenheit mit „Trockenheit des Situs“ zur Beurteilung von Residualblutungen (Skala von 1 – sehr zufrieden - bis 5 – sehr unzufrieden -)

- iii. venöse Blutungen in der Ellenbeuge wegen eventueller Schädigungen von großkalibrigen Venen
- iv. arterielle Blutungen in der Ellenbeuge (des arteriellen Stumpfes)
- v. Anzahl der Metallclips, die benötigt wurden, um noch eventuell offene Seitenäste der RA zu schließen auf einer Skala von 1 (keine Clips), 2 (weniger als 5 Clips), 3 (mehr als 5 Clips) vor Faszienpaltung und
- vi. nach der Faszienpaltung
- vii. makroskopische Qualität der RA

**Intraoperativer Fragebogen**

**Dauer der Entnahme:**                      Minuten

**Armischämie:**                                Minuten

**Gegeninzision:**            ja            nein (Grund:.....)

**Konversion auf offen:**    ja            nein

**Zufriedenheit mit „Trockenheit des Situs“:**  
1 sehr zufrieden    2 zufrieden        3 mittel    4 unzufrieden    5 sehr unzufrieden

**Venöse Blutung in der Ellenbeuge:**  
0 keine            1 leicht    2 stark

**Arterielle Blutung in der Ellenbeuge:**  
0 keine            1 leicht    2 stark

**Dichtigkeit vor Faszienspaltung:**  
0 keine Blutung            1 <5 Abgänge            2 >5 Abgänge

**Dichtigkeit nach Faszienspaltung:**  
0 keine Blutung            1 <5 Abgänge            2 >5 Abgänge

**Pavaron:**                                    ja            nein

**Subcutannaht:**                            ja            nein

**Redon:**                                        ja            nein

**Redon ulnar:**                                ja            nein

**Redon radial:**                                ja            nein

**Redon proximal:**                            ja            nein

**Makroskop. Eindruck der Radialisqualität Operateur (Schulnoten):**  
1    2    3    4    5    6

**Makroskop. Eindruck der Radialisqualität Entnehmer (Schulnoten):**  
1    2    3    4    5    6

**Verkalkung der Radialis:**  
0 gar nicht    1 wenig        2 stark        3 nicht verwendbar

**Freitext:**

**Abbildung 5** Für die Studie <sup>1</sup> konzipierter intraoperativer Fragebogen.

### 2.3.3 Postoperative Untersuchung

Am vierten bis sechsten postoperativen Tag wurde der operierte Arm klinisch untersucht. Dabei wurde sich einerseits auf sensible und motorische Störungen, andererseits auch auf Hämatombildung und Schwellungen fokussiert.

Um zu prüfen, ob ein Hämatom vorliegt, wurde der operierte Arm inspiziert und auf Verfärbungen geachtet. Eine Schwellung wurde ermittelt, indem der Umfang des operierten Arms mit der anderen Seite verglichen wurde.

Vor der klinischen, neurologischen Untersuchung wurden zuerst die Patienten gefragt, ob sie selbst Veränderungen am operierten Arm spüren. Wenn das der Fall war, wurden die Patienten aufgefordert, die Veränderungen zu beschreiben (z.B. Lokalisation, Qualität der Veränderungen wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schmerzen).

Zur Untersuchung der Sensibilität wurde mit dem Finger über den Daumen, den Daumenballen und die Handinnenfläche des Patienten gestrichen, da dies der Bereich ist, der sensibel vom Nervus Superficialis versorgt wird. Der Nerv ist, wie schon erwähnt und in anderen Studien beschrieben, bei der endoskopischen Entnahme besonders gefährdet.<sup>39,20</sup> Die Untersuchung wurde gleichzeitig an beiden Seiten durchgeführt und die Patienten wurden aufgefordert anzugeben, ob sie einen Unterschied spüren.

Zur Beurteilung der Motorik wurde die Extension und die Opposition des Daumens grob geprüft. Dafür legten die Patienten den Unterarm und die Hand flach auf einen Untergrund mit der Palmarseite nach oben. Nun wurden die Patienten aufgefordert, den Daumen gegen die Kraft des Untersuchers jeweils einmal zu extendieren und einmal zu opponieren. Diese Untersuchung wurde zum Seitenvergleich auch an der nicht operierten Seite durchgeführt.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS. Bei der Analyse möglicher Unterschiede bezüglich der Patientendaten in den beiden Gruppen (MiFusion vs. LigaSure) wurde der „unpaired t-test“ verwendet, um zu untersuchen, ob die Mittelwertunterschiede der beiden Gruppen signifikant waren. Diskrete Variablen wurden dabei für Zwecke der P-Wert-Berechnung wie kontinuierliche Variablen behandelt. Um bei kategorischen Variablen zu überprüfen, ob die Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden Gruppen signifikant waren, wurde der Chi-Quadrat-Test (Exact-Fisher-Test) herangezogen.

Um zu untersuchen, ob die ermittelten Unterschiede bezüglich der Qualitätskriterien in den beiden Gruppen signifikant sind, wurden die gleichen Test-Verfahren wie für die Analyse der Patientendaten angewendet, d.h. „unpaired t-test“ und Chi-Quadrat-Test“.

### 3 Ergebnisse

In **Tabelle 1** sind die in der Studie verwendeten Baseline Charakteristika dargestellt. Die Spalten 2 und 3 enthalten die Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. die Anzahl der Ausprägungen. In der vierten Spalte sind die P-Werte aufgeführt.

	<b>MIFusion TLS 2 (N=50)</b>	<b>LigaSure Maryland (N=50)</b>	<b>P-Wert</b>
Alter [Jahre]	68 (SD±8)	66 (SD±8)	0,32
Weibliches Geschlecht [Anzahl / %]	8 (16%)	6 (12%)	0,77
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,6 (SD ± 4,5)	28,4 (SD ± 3,9)	0,14
NYHA Klassifikation	2,3 (SD± 0,7)	2,1 (SD±0,8)	0,16
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	57 (SD ± 9)	56 (SD ± 7)	0,6
Sinusrhythmus [Anzahl / %]	42 (84%)	40 (80%)	0,8
Hauptstammstenose [Anzahl / %]	16 (32%)	12 (24%)	0,5
Vergangener Herzinfarkt [Anzahl / %]	15 (30%)	14 (28%)	0,91
Vergangener Schlaganfall [Anzahl / %]	4 (8%)	0	0,12
Periphere arterielle Verschlusskrankheit [Anzahl / %]	6 (12%)	8 (16%)	0,78
COPD [Anzahl / %]	4 (8%)	2 (4%)	0,68
Diabetes [Anzahl / %]	17 (34%)	22 (44%)	0,41
Hyperlipidämie [Anzahl / %]	40 (80%)	38 (76%)	0,81
Nikotinabusus [Anzahl / %]	27 (54%)	31 (62%)	0,53
HbA1c [%]	6,03 (SD ± 0,59)	6,25 (SD ± 1,02)	0,19
Thrombozyten [/nL]	226 (SD ± 84)	230 (SD ± 65)	0,78
Kreatinin [mg/dl]	0,86 (SD ± 0,23)	0,84 (SD ± 0,17)	0,63
GFR [ml/min]	92,9 (SD ± 20,8)	92,9 (SD ± 20,3)	0,99

**Tabelle 1** Baseline Charakteristika

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass in keiner der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (d.h. P-Wert < 0,05) im Hinblick auf die Patientencharakteristika besteht.

Im Folgenden wird zunächst die Auswertung der insgesamt vorgenommenen Bypass-Operationen dargestellt. Anschließend erfolgt die vergleichende Auswertung der verwendeten Geräte bei der RA-Entnahme.

### 3.1 Auswertung der Bypass-Operationen

#### 3.1.1 Intraoperative Daten

In **Tabelle 2** sind die intraoperativen Daten abgebildet. Die Spalten 2 und 3 enthalten die Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. die Anzahl der Ereignisse. In der vierten Spalte sind wiederum die P-Werte aufgeführt.

	<b>MIFusion TLS 2 (N=50)</b>	<b>LigaSure Maryland (N=50)</b>	<b>P-Wert</b>
Operationsdauer (in Min)	222 (SD ± 45)	239 (SD ± 49)	0,078
Isolierte koronare Arterien Bypass Operation [Anzahl / %]	37 (74%)	36 (72%)	1
Myokardprotektion Calafiore [Anzahl / %]	42 (48%)	40 (80%)	0,8
Koronararterien-Bypass ohne Herzlungenmaschine [Anzahl / %]	4 (8%)	9 (18%)	0,14
Gleichzeitige Klappen Operation [Anzahl / %]	8 (16%)	6 (12%)	0,77
Aortenklappenersatz [Anzahl / %]	6 (12%)	6 (12%)	1
Mitralklappenrekonstruktion [Anzahl / %]	2 (4%)	0	0,5
Mitralklappenersatz [Anzahl / %]	1 (2%)	1 (2%)	1
Kyro Ablation [Anzahl / %]	0	1 (2%)	1
Radiofrequenzablation [Anzahl / %]	5 (10%)	4 (8%)	1
Vorhofohr-Ligatur [Anzahl / %]	6 (12%)	8 (16%)	0,57
Verwendung RA im LAD-Gebiet [Anzahl / %]	4 (8%)	3 (6%)	1
Verwendung RA im Rx-Gebiet [Anzahl / %]	30 (60%)	30 (60%)	1
Verwendung RA im RCA-Gebiet [Anzahl / %]	21 (42%)	23 (46%)	0,84
Verwendung der RA zur multiplen Anastomose [Anzahl / %]	19 (36%)	16 (32%)	0,53
Distale Anastomosen pro OP	3,3 (SD ± 0,9)	3,3 (SD ± 1,0)	0,83

**Tabelle 2** Intraoperativ erhobene Daten

Es wird ersichtlich, dass die Entnahme und Verwendung der RA, um die es in dieser Arbeit geht, nur Teil eines komplexen Operationsgeschehens ist. Oftmals werden während einer

koronaren Bypass-Operation nicht nur die stenosierten Gefäße überbrückt, sondern dies auch mit anderen operativen Maßnahmen kombiniert – wie z.B. mit einem Herzklappenersatz, einer Vorhofohr-Ligatur oder einer Kryo- bzw., Hochfrequenzablation zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

**Tabelle 2** dokumentiert, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (MiFusion vs. LigaSure) im Hinblick auf die durchgeführten Operationsmaßnahmen gibt. Die Tabelle gibt zudem an, in welchem Gebiet der jeweiligen Herzkranzgefäße die RA als Bypass verwendet wurde. Auch hier lässt sich für die beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied erkennen.

### **3.1.2 Frühpostoperatives Outcome**

In **Tabelle 3** sind Daten zum frühpostoperativen Outcome dargestellt. Die ersten Zeilen enthalten Angaben zum direkten postoperativen Verlauf, d.h. Angaben darüber, wie lange der Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. auf einer Normalstation war und wie lange der Patient invasiv nach der Operation beatmet werden musste. Darüber hinaus enthält die Tabelle Angaben über die Verwendung von Blutprodukten und darüber, welche postoperativen Komplikationen aufgetreten sind.

	<b>MIFusion TLS 2 (N=50)</b>	<b>LigaSure Maryland (N=50)</b>	<b>P-Wert</b>
Liegedauer auf Intensivstation (in Tagen)	1,7 (SD ± 2,4)	1,5 (SD ± 1,4)	0,61
Beatmungsdauer (in Minuten)	949 (SD ± 2077)	640 (SD ± 251)	0,30
Postoperativer Aufenthalt (in Tagen)	9,8 (SD ± 4,3)	9,7 (SD ± 4,8)	0,97
Bedarf an Erythrozytenkonzentrate [Anzahl / %]	12 (24%)	11 (22%)	0,81
Bedarf an Thrombozytenkonzentrate [Anzahl / %]	2 (4%)	4 (8%)	0,40
Bedarf an Fresh Frozen Plasma [Anzahl / %]	0	1 (2%)	1
Revisionsoperation Thorax [Anzahl / %]	1 (2%)	2 (4%)	1
Postoperativer Herzkatheter [Anzahl / %]	0	1 (2%)	1
Wundheilungsstörung Thorax [Anzahl / %]	2 (4%)	1 (2%)	1
Perikarderguss [Anzahl / %]	0	1 (2%)	1
Schlaganfall [Anzahl / %]	0	0	
Transitorische ischämische Attacke [Anzahl / %]	0	1 (2%)	1
Postoperative Gastrointestinalblutung [Anzahl / %]	0	1 (2%)	1
Postoperativer Tod [Anzahl / %]	0	0	

**Tabelle 3** Frühpostoperativer Outcome

Aus **Tabelle 3** wird deutlich, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im frühpostoperativen Verlauf gibt.

Es traten insgesamt drei Wundheilungsstörungen am Sternum auf, die zu zwei Revisionsoperationen führten. Es kam außerdem zu drei schwerwiegenden Komplikationen (Perikarderguss, transitorische ischämische Attacke, gastrointestinale Blutung). Postoperativ traten weder Herzinfarkte noch Fälle von Mediastinitis und auch keine Schlaganfälle auf. Zudem ist anzumerken, dass kein Patient in den ersten 30 Tagen nach der Operation verstorben ist.

## 3.2 Vergleichende Auswertung der Geräte zur Entnahme der RA

In den folgenden Unterabschnitten werden die Ergebnisse der beiden Geräte zur endoskopischen Entnahme der RA dargestellt.

### 3.2.1 Auswertung im Hinblick auf die Qualität des Grafts

In **Tabelle 4** sind die Ergebnisse für die qualitative Beurteilung des Grafts insgesamt dargestellt. Die zweite und dritte Spalte enthält jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen für die beiden zu vergleichenden Gruppen. In der vierten Spalte sind die P-Werte angegeben. Ist der P-Wert  $< 0,05$ , wird wie üblich von einem signifikanten Unterschied ausgegangen. Solche signifikanten Werte sind in den folgenden Tabellen fett markiert.

	<b>MIFusion TLS 2</b>	<b>LigaSure Maryland</b>	<b>P-Wert</b>
Makroskopische Beurteilung der RA (1 bis 6; 6 = sehr schlecht) (vom Operateur)	1,75 (SD $\pm$ 0,76)	1,76 (SD $\pm$ 0,87)	0,952
Makroskopische Beurteilung der RA (1 bis 6; 6 = sehr schlecht) (vom Graft-Entnehmer)	1,78 (SD $\pm$ 0,71)	1,76 (SD $\pm$ 0,85)	0,922
RA Integrität Endothel (0 bis 3; 3 = sehr gut)	0,48 (SD $\pm$ 0,81)	0,65 (SD $\pm$ 0,90)	0,319
RA Integrität Elastica interna (0 bis 3; 3 = sehr gut)	2,52 (SD $\pm$ 0,65)	2,76 (SD $\pm$ 0,63)	<b>0,031</b>

**Tabelle 4** Ergebnisse der qualitativen Beurteilung des Grafts

Es wird deutlich, dass die makroskopische Beurteilung vom Operateur als auch vom Graft-Entnehmer (Zeile 1 und 2) zu sehr ähnlichen Ergebnissen beim Vergleich der beiden Geräte führt.

Im Hinblick auf die histologische Beurteilung des Endothels (Zeile 3) zeigt sich zwar ein Vorteil zugunsten der LigaSure-Gruppe. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Dagegen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die histologische Beurteilung der Elastica interna zugunsten der LigaSure-Gruppe.

### 3.2.2 Sicherheit und Effizienz der Entnahme – intraoperativ erhobene Daten

In **Tabelle 5** sind die intraoperativ erhobenen Ergebnisse für die Beurteilung der Sicherheit und Effizienz der zu vergleichenden Geräte aufgeführt. Die Tabelle ist ansonsten identisch aufgebaut wie die vorherigen Tabellen. Die Spalten 2 und 3 enthalten die Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. die Anzahl der Ereignisse. In der vierten Spalte sind wiederum die P-Werte aufgeführt. Ab einem P-Wert < 0,05 gingen wir wie üblich von einem signifikanten Unterschied aus, die in der Tabelle fett markiert sind.

	<b>MiFusion TLS 2 (N=50)</b>	<b>LigaSure Maryland (N=50)</b>	<b>P-Wert</b>
Entnahmedauer (in Min)	26,5 (SD ± 8,9)	23,2 (SD ± 7,7)	<b>0,049</b>
Zufriedenheit mit Trockenheit des Situs (Residualblutungen) (1= sehr zufrieden; - 5= sehr unzufrieden)	2,02 (SD ± 0,85)	1,44 (SD ± 0,65)	<b>&lt;0,001</b>
Venöse Blutungen im Ellenbeugenbereich (0= keine; 1= leichte; 2= starke Blutung)	0,33 (SD ± 0,59)	0,12 (SD ± 0,33)	<b>0,034</b>
Arterielle Blutungen des Stumpfes (0= keine; 1= leichte; 2= starke Blutung)	0,16 (SD ± 0,51)	0,02 (SD ± 0,14)	0,061
Gegeninzision nötig (Anzahl / %)	5 (10)	1 (2)	0,095
Konversion auf offene Entnahme (Anzahl / %)	0	1 (2)	1
Dichtigkeit vor Faszienspaltung (0=keine Metallclips; 1= 1-4; 2= >5)	0,65 (SD ± 0,69)	0,48 (SD ± 0,58)	0,181
Dichtigkeit nach Faszienspaltung (0=keine Metallclips; 1= 1-4; 2= >5)	0,96 (SD ± 0,61)	0,57 (SD ± 0,74)	<b>0,006</b>

**Tabelle 5** Intraoperativ erhobene Daten zur Beurteilung der Sicherheit und Effizienz

In der LigaSure-Gruppe ist die Entnahmedauer signifikant kürzer (Zeile 1). Ebenso zeigt sich bei der Betrachtung der Residualblutungen „Zufriedenheit mit Trockenheit des Situs“ (Zeile 2) sowie bei der Kategorie „venöse Blutungen im Ellenbogenbereich“ (Zeile 3) ein signifikanter Vorteil zugunsten der LigaSure-Gruppe. Insgesamt traten in 19 Fällen venöse Blutungen in der Ellenbeuge auf. 16 dieser Fälle waren nur leichte Blutungen. Sechs traten in der LigaSure-Gruppe und 13 in der MiFusion-Gruppe auf. In drei Fällen handelt es sich um starke Blutungen, die alle in der MiFusion-Gruppe auftraten.

Der Vorteil der LigaSure-Gruppe bezüglich Blutungen des arteriellen Stumpfes („Arterielle Blutungen in Ellenbeuge“, Zeile 4) scheint zwar deutlich zu sein, ist aber nicht auf einem 5%-Niveau signifikant (P-Wert 0,061). In einem Fall wurde in der LigaSure-Gruppe eine Konversion auf eine offene Entnahme erforderlich (Zeile 5). Aus dem Operationsprotokoll ging hervor, dass dafür eine Verwachsung zwischen den Unterarmmuskeln und der zu entnehmenden RA verantwortlich war.

In insgesamt sechs Fällen war aufgrund endoskopisch nicht stillbarer Blutungen eine Gegeninzision, d.h. ein zusätzlicher Schnitt im Ellenbeugenbereich, erforderlich (Zeile 6). Solche Fälle traten fünfmal in der MiFusion-Gruppe und nur einmal in der LigaSure-Gruppe auf. Dieser Unterschied ist zwar auffällig, aber nicht auf einem 5 %-Niveau signifikant.

Im Hinblick auf die beiden Werte zur Beurteilung der Dichtigkeit vor bzw. nach Faszienpaltung (Zeilen 7 und 8) zeigt sich, dass im Mittel in der LigaSure-Gruppe weniger Metallclips verwendet wurden. Der entsprechende Unterschied der Mittelwerte ist allerdings nur bezüglich der Dichtigkeit nach der Faszienpaltung signifikant. Nach Faszienpaltung waren insgesamt in 60 Fällen die Verwendung von Metallclips erforderlich. Davon entfielen 39 Fälle auf die MiFusion-Gruppe und 21 auf die LigaSure-Gruppe. In insgesamt 15 Fällen waren mehr als fünf Metallclips erforderlich, davon acht in der MiFusion-Gruppe und sieben in der LigaSure-Gruppe.

### **3.2.3 Sicherheit und Effizienz der Entnahme – postoperativ erhobene Daten**

In **Tabelle 6** sind die postoperativ erhobenen Daten zur Beurteilung der Effizienz und Sicherheit der RA-Entnahme dargestellt.

	<b>MiFusion TLS 2 (N=48)</b>	<b>LigaSure Maryland (N=49)</b>	<b>P-Wert</b>
Hämatombildung (Anzahl / %)	38 (79,2%)	40 (81,6%)	0,803
Schwellung (Anzahl / %)	20 (41,7%)	16 (32,7%)	0,405
Sensorische Störung (Anzahl / %)	8 (16,7%)	1 (2,0%)	<b>0,015</b>
Motorische Störung (Anzahl / %)	0	0	
	<b>N=50</b>	<b>N=50</b>	
Fördermenge des Redon (in ml)	38 (SD ± 66)	38 (SD ± 89)	0,998
Wundheilungsstörungen des operierten Arms (Anzahl / %)	0	1 (2%)	1
Revisionsoperation am operierten Arm (Anzahl / %)	0	1 (2%)	1

**Tabelle 6** Postoperativ erhobene Daten zur Beurteilung der Effizienz und Sicherheit

Die ersten vier Zeilen enthalten die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen, die nach einem festen Schema vier bis sechs Tage nach der Operation vorgenommen wurden. In insgesamt drei Fällen war es nicht möglich, die Patienten postoperativ klinisch zu untersuchen. Ein Patient stand aufgrund postoperativer Komplikation nicht für eine Untersuchung zur Verfügung. Zwei weitere Patienten wurden unmittelbar postoperativ in ein anderes Krankenhaus verlegt. Daraus resultieren die in den Spalten 2 und 3 für die ersten vier Zeilen angegebenen Werte N=48; N=49. Bezüglich des Auftretens von Hämatomen oder Schwellungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Zeilen 1 und 2). In insgesamt neun Fällen wurden sensorische Störungen am operierten Arm festgestellt. Davon entfielen acht Fälle auf die MiFusion-Gruppe und nur ein Fall auf die LigaSure-Gruppe. Dieser Unterschied ist auf einem 5 %-Niveau signifikant. Motorische Störungen traten in keiner der beiden Vergleichsgruppen auf.

Die letzten drei Zeilen enthalten weitere postoperativ erhobene Daten, die für die Beurteilung der RA-Entnahme wesentlich sind. Bei der Fördermenge des intraoperativ in den Arm eingesetzten Redons zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden untersuchten Gruppen. Es gab insgesamt eine Wundheilungsstörung (Zeile 6), die konservativ behandelt wurde. Bei einem Patienten kam es drei Wochen postoperativ zu einer Muskeleinblutung (Zeile 7), nachdem der Patient auf orale Antikoagulation umgestellt wurde. Die Muskeleinblutung konnte mit einer endoskopischen Operation versorgt werden.

## 4 Diskussion

Im Folgenden werden zunächst zwei grundlegende, in der Literatur intensiv behandelte Themengebiete diskutiert – zum einen die Frage zur grundsätzlichen Eignung der RA als Bypass-Graft, zum anderen zur Frage, ob die Entnahme der RA endoskopisch oder offen erfolgen sollte. Dabei wird dargestellt, inwieweit die vorliegende Studie zu diesen beiden Themenkomplexen einen Beitrag leistet. Anschließend wird der eigentliche Gerätevergleich im Hinblick auf den primären Endpunkt (histologische Qualitätsbeurteilung der RA) sowie die sekundären Endpunkte (Sicherheit und Effizienz der RA-Entnahme) im Kontext zur bestehenden Literatur dargestellt. Abschließend erfolgt eine Diskussion über die Limitation der Studie.

### 4.1 Verwendung der RA als Bypass-Graft

#### 4.1.1 Stand der Literatur und Leitlinien zur Verwendung der RA als Bypass-Gefäß

Die RA steht seit der grundlegenden Lösung des Vasoreaktivitätsproblems durch Acar et al. im Jahr 1991 als Bypass-Graft zweiter Wahl nach der Verwendung der LIMA grundsätzlich zur Verfügung.<sup>10</sup>

Die Frage, welches Bypass-Gefäß zusätzlich zur LIMA bei Herzkranzgefäß-OPs verwendet werden sollte, wird in der wissenschaftlichen Literatur weiterhin intensiv diskutiert.<sup>18,40-47</sup> Dabei spielt die Verwendung der RA auch im Kontext der Diskussion über die möglichen Vorteile bei der Verwendung beider Thoraxarterien eine wesentliche Rolle.<sup>48</sup> So wird insbesondere bei Patienten, die Risikofaktoren für eine Wundheilungsstörung am Sternum haben, davon abgeraten, beide Thoraxarterien zu verwenden.<sup>49</sup> In diesem Fall sollte möglichst die RA bzw. die VSM als zusätzliches Bypass-Gefäß verwendet werden.<sup>14</sup>

Als fundamentaler Vorteil der RA wird die gegenüber der VSM erheblich bessere Offenheitsrate insbesondere bei mittel- und langfristiger Betrachtung angesehen.<sup>18,50-57</sup>

Abgesehen von der besseren Offenheitsrate gibt es noch weitere grundsätzliche Vorteile bei der Verwendung der RA als Bypass-Graft. So besitzt die RA einen größeren Umfang und eine dickere Gefäßwand als die VSM. Damit ist sie den Koronargefäßen insgesamt ähnlicher

und ist deshalb besser zu anastomosieren.<sup>51,53</sup> Ein weiterer Vorteil besteht hinsichtlich der besseren Wundheilung am Arm im Vergleich zum Bein.<sup>58</sup>

In der groß angelegten RAPCO Studie konnte gezeigt werden, dass die Verwendung der RA gute Ergebnisse im Hinblick auf die Offenheitsrate, sowie auf den kurz- und langfristigen Outcome hervorbringt. Es konnte jedoch im Vergleich zur Verwendung der VSM keine Verbesserung der Mortalität nach zehn Jahren nachgewiesen werden.<sup>59</sup> Dennoch wird inzwischen die Nutzung der RA sowohl in den US-amerikanischen als auch in den europäischen Leitlinien bei hochgradigen Stenosen eindeutig empfohlen.<sup>14,60</sup>

Dabei wird in den USA ab einem Stenosegrad von 70% die Verwendung der RA statt der VSM empfohlen. In der aktuellen europäischen Leitlinie ist diese Empfehlung dagegen erst ab einem Stenosegrad von 90% eindeutig. Die Verwendung der RA wird in der europäischen Leitlinie für Stenosen von unter 70% ausdrücklich nicht empfohlen. Für Stenose von 70 bis 90% enthält die europäische Leitlinie keine Festlegung.

#### **4.1.2 Vorbehalte bei der Verwendung der RA in der klinischen Praxis**

Trotz dieser insoweit eindeutigen Empfehlungen der Leitlinien, wird in der neuesten Literatur beschrieben, dass die Zunahme der Verwendung der RA gegenüber der VSM als Bypass-Gefäß zweiter Wahl in der klinischen Praxis langsam verläuft.<sup>59</sup> Auch in Deutschland wird weiterhin die VSM im Vergleich zur RA sehr viel häufiger (27.582 vs. 3.225) verwendet.<sup>15</sup> In der Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 wird die Verwendung der RA nicht mehr separat aufgeführt. Es zeigt sich jedoch weiterhin ein hoher Anteil der Verwendung der VSM als freier Bypass-Graft.<sup>61</sup>

Für die weniger häufige Verwendung der RA im Vergleich zur VSM im klinischen Alltag lassen sich eine Reihe von Gründen anführen:

- i. Die natürliche Vasoreaktivität der RA erfordert einen erhöhten perioperativen Aufwand zur Vermeidung von Spasmen im Vergleich zur Verwendung der VSM oder der RIMA. Durch den Einsatz von Vasodilatoren, wie bspw. Papaverin lässt sich dieses Problem mittlerweile allerdings gut handhaben.<sup>10,62</sup>
- ii. Durch die tiefere anatomische Lage ist die Entnahme der RA – unabhängig davon, ob die Entnahme offen oder endoskopisch erfolgt – aufwändiger im Gegensatz zur Entnahme der VSM mit ihrer vergleichsweise oberflächlichen Lage.<sup>11,63</sup>

- iii. Die Gefahr für Verletzungen von Nerven bei der RA-Entnahme ist aufgrund der anatomischen Enge grundsätzlich höher.<sup>64</sup>
- iv. In der Literatur wird zudem von der Gefahr einer akuten Ischämie der Hand durch fehlende Kompensationsfähigkeit der UA berichtet.<sup>65</sup> Andererseits wurde in einer groß angelegten Studie mit 3977 Patienten keine Ischämie der Hand nach RA-Entnahmen erfasst, sodass insgesamt hinsichtlich dieses Problems von Einzelfällen ausgegangen werden kann.<sup>66</sup>
- v. In den genannten Leitlinien wird eindeutig davon abgeraten, die RA als Bypass-Graft einzusetzen, wenn diese bereits für einen transradialen Zugang für eine Herzkatheteruntersuchung verwendet worden ist.<sup>14</sup> In mehreren Studien wird in diesem Zusammenhang von Endothelschäden berichtet.<sup>67-69</sup>
- vi. Wie erläutert wird in den Leitlinien<sup>14,60</sup> erst bei einer hochgradigen Stenose des zu überbrückenden Herzkranzgefäßes eine eindeutige Empfehlung zur Verwendung der RA ausgesprochen.
- vii. In 5 bis 10 Prozent der Fälle kann die RA aus verschiedenen Gründen nicht verwendet werden (z.B. pathologischer Allen-Test, Zustand nach beidseitigem transradialem Zugang für Herzkatheteruntersuchung, Anomalien der Anatomie der RA).<sup>70</sup>

#### **4.1.3 Dokumentiertes Erfahrungswissen für die Verwendung RA im Vergleich mit der Verwendung der VSM**

Es sollte stets der Abwägung des Chirurgeteams überlassen bleiben, ob es die Vorteile der RA im Vergleich zur VSM gegenüber den potenziellen Risiken und dem höheren Aufwand der RA-Entnahme höher bewertet. Letztendlich resultieren die weiterhin bestehenden Vorbehalte bei der Verwendung der RA im klinischen Alltag sicherlich auch aus dem fundierten Erfahrungswissen, das bei der standardmäßigen Verwendung der VSM über viele Jahre angesammelt wurde. Zudem sind Erfahrungen mit unterschiedlichen Operationstechniken zur Entnahme der VSM in der Literatur umfangreich dokumentiert.<sup>71-74</sup> Das dokumentierte und auf Studien basierte Erfahrungswissen bei der Verwendung der RA bleibt dagegen zurück. So werden beispielsweise in den europäischen Leitlinien bezüglich der Operationstechnik zur Entnahme der VSM 19 Quellen gegenüber nur drei Quellen bezüglich

der Entnahme der RA angeführt. Ein ähnliches Zahlenverhältnis zeigt sich auch im „Expert Systematic Review“ von Gaudino et al.<sup>19</sup>

#### **4.1.4 Beitrag der vorliegenden Studie zum dokumentierten Erfahrungswissen bei der Verwendung der RA**

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es deshalb auch, das dokumentierte Erfahrungswissen über operationstechnische Details im Hinblick auf die Verwendung der RA zu verbreitern und dadurch einen Beitrag für die Akzeptanz der Verwendung der RA im klinischen Alltag zu leisten.

Tatsächlich sind die Erfahrungen, die bei der Entnahme und Verwendung der RA im Zusammenhang mit dieser Studie gemacht wurden, positiv zu bewerten. Das gilt für den frühpostoperativen Outcome insgesamt und insbesondere für die Verwendbarkeit der RA als Bypass-Graft. In der hier vorliegenden Studie gab es keine Todesfälle, während 2016 bundesweit eine Letalitätsrate von 2,75 % bei Bypass-Operationen aufgetreten ist.<sup>15</sup> Zudem konnten bis auf eine Ausnahme alle entnommenen RAs auch als Bypass-Gefäß verwendet werden.

## **4.2 Endoskopische oder offene Entnahme**

Die Frage, ob die Entnahme eines Graft-Gefäßes generell endoskopisch oder offen erfolgen sollte, spielt in der Literatur zu Operationstechniken sowohl für die VSM als auch für die RA eine große Rolle. Für die VSM gibt es eine Reihe von Studien bezüglich der Entnahmetechnik, sodass im Ergebnis in den amerikanischen Leitlinien 2021 mittlerweile klare Empfehlungen ausgesprochen werden, wann eine endoskopische Entnahme der VSM und wann eine offene Entnahme angezeigt ist.<sup>60</sup> Im Gegensatz dazu werden weder in den europäischen noch in den US-amerikanischen Leitlinien Empfehlungen bezüglich der Entnahme der RA – offen oder endoskopisch – ausgesprochen.<sup>14,60</sup>

### **4.2.1 Studienlage zur Frage endoskopischer oder offener Entnahme der RA**

In den aktuellen europäischen Leitlinien zur Revaskularisation des Myokards wird keine Empfehlung zugunsten der endoskopischen Entnahme der RA ausgesprochen.<sup>14</sup> Als Begründung dafür wird in der Leitlinie die unzureichende Evidenz zum langfristigen

kardiologischen Outcome (Mortalität, Myokardinfarkte, Offenheitsrate, Notwendigkeit von Revaskularisationstherapien) bei endoskopischer Entnahme der RA angeführt.

In der Leitlinie wird auf zwei Quellen verwiesen. Eine dieser beiden Quellen ist eine US-amerikanische Veröffentlichung über die klinischen Erfahrungen mit der endoskopischen Entnahme der RA.<sup>75</sup> In dieser Veröffentlichung wird letztendlich die endoskopische Entnahme eindeutig empfohlen. Die zweite Quelle ist eine umfassende Metaanalyse.<sup>17</sup> Auch in dieser Arbeit wird unter Verweis auf die Vorteile bezüglich postoperativer neurologischer Symptomatik und Wundheilungsstörungen eine, wenn auch eingeschränkte, Empfehlung zugunsten der endoskopischen Entnahme ausgesprochen.<sup>17</sup>

In dieser Metaanalyse wird allerdings auch darauf verwiesen, dass für zukünftige Forschungsarbeiten ein randomisiertes Studiendesign mit einem längeren Follow-Up bezüglich des kardiologischen Outcomes wünschenswert wären. In einer neuen Studie werden die beiden letzten Punkte berücksichtigt.<sup>76</sup> Der kardiologische Outcome (herzbezogene Sterblichkeitsrate sowie schwerwiegende kardiologische und zerebrovaskuläre Komplikationsrate) wurde in einem Follow-Up nach fünf Jahren bei zwei gematchten Patientengruppen (jeweils N=82) untersucht. Es zeigte sich weder im Hinblick auf die Sterblichkeitsrate noch auf die Komplikationsrate ein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit endoskopischer bzw. offener RA-Entnahme. Die Autoren der Studie kommen zu dem Ergebnis, dass die endoskopische Entnahme der RA Vorteile im Hinblick auf kosmetische Ergebnisse, Wundheilungsstörung und neurologische Störung am operierten Arm bietet, ohne nachteilige Auswirkungen auf den kardiologischen Outcome zu haben. Hierbei handelt es sich allerdings nicht um eine randomisierte prospektive Studie.

Die Einschätzung, dass die Studienlage zur endoskopischen Entnahme der RA eine eindeutige Empfehlung bislang nicht erlaubt, besteht gemäß dem oben erwähnten „Expert Review“ aus dem Jahr 2023 weiterhin.<sup>19</sup> Mehrere der aufgeführten Studien aus dem „Expert Review“ zeigen eine erhöhte Patientenzufriedenheit, weniger Wundheilungsstörungen und ein besseres ästhetisches Ergebnis, ohne dass dabei Nachteile bei der Offenheitsrate bzw. beim kardiologischen Outcome offensichtlich geworden wären.<sup>32,34,77</sup> Letztlich wird das Fehlen von prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien zum langfristigen kardiologischen Follow-Up weiterhin bemängelt. Zudem wird bei bestehenden randomisierten retrospektiven Studien auf allgemeine methodische Schwächen verwiesen.<sup>19</sup>

#### 4.2.2 Einordnung unserer Studie in die bestehende Literatur zur Frage endoskopischer oder offener Entnahme der RA

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer randomisierten prospektiven Vergleichsstudie. Jedoch ist unsere Studie nicht auf den langfristigen Outcome ausgerichtet. Stattdessen unterstützen unsere Ergebnisse den Erkenntnisstand der bisherigen Literatur im Hinblick auf den wichtigen sekundären Endpunkt, dass postoperative Störungen selten auftreten und dass deshalb insofern die endoskopische Entnahme als sicheres Operationsverfahren angesehen werden kann.

Insbesondere das Auftreten postoperativer neurologischer Störungen spielt in der bisherigen Diskussion in der Literatur zur Frage, ob die RA endoskopisch oder offen entnommen werden sollte, eine große Rolle. Tatsächlich ist die Inzidenz von sensorischen Ausfällen bei der RA-Entnahme sowohl beim endoskopischen als auch beim offenen Verfahren insgesamt umstritten. In **Tabelle 7** sind die Ergebnisse mehrerer Studien bezüglich der sensorischen Ausfälle aufgeführt.<sup>20,33,75,78-83</sup>

	Parästhesien / Endoskopisch insgesamt	Parästhesien / Offen insgesamt
Denton 2001		169/540 (30,2%)
Connolly 2002	26 / 300 (8,7%)	
Patel 2004	18 / 100 (18%)	31 / 100 (31%)
Buklas 2005	5 / 87 (5,7%)	12 / 90 (13,3%)
Shapira 2006	42/ 108 (38,9%)	46 / 120 (38,3%)
Rudez 2007	9 / 20 ( 45%)	14 / 23 (60,8%)
Kim 2007	27 / 100 (27%)	64 / 157 (40,8%)
Bleiziffer 2008	34 / 53 (64,1%)	22 / 53 (41,5%)
Navia 2011	1 / 39 (2,5%)	3 / 117 (2,5%)
	151 / 807 (18,7%)	361 / 1200 (30,1%)

**Tabelle 7** Vergleich Parästhesien endoskopisch vs. offen in der Literatur

Unabhängig davon, ob die Entnahme endoskopisch oder offen erfolgte, zeigt sich eine große Bandbreite. Die in der **Tabelle 7** aufgeführten Studien sind teils auch in der Metaanalyse von Cao et al. enthalten.<sup>17</sup> Diese Metaanalyse ist eine wesentliche Referenz für die in den

europäischen Leitlinien zur Revaskularisation des Myokards diskutierte, letztlich aber offene Frage, ob eine RA-Entnahme offen oder endoskopisch erfolgen sollte.<sup>14</sup> Diese Metaanalyse kommt zum Ergebnis, dass die Einführung der endoskopischen Entnahme die Inzidenz von sensomotorischen Ausfällen gesenkt hat.

Zusätzlich wird gezeigt, dass durch eine endoskopische Entnahme signifikant weniger Wundheilungsstörungen und bessere kosmetische Ergebnisse erreicht werden.<sup>17</sup>

Insgesamt können auch die Ergebnisse unserer Studie unabhängig vom verwendeten Gerät (LigaSure vs. Endotrust) als eine Bestätigung bisheriger Studien zur Vorteilhaftigkeit der endoskopischen RA-Entnahme angesehen werden.

- i. In unserer Studie kommt es in 9,3 % der Fälle zu neurologischen Störungen. Dies ist im Vergleich mit den bisher in der Literatur dokumentierten Fallzahlen zu neurologischen Störungen ein guter Wert. Man vergleiche dazu **Tabelle 7**. Der Durchschnittswert, für die dort aufgeführten Studien beträgt 18,7 %. Keiner der Störungen in unserer Studie führte zu motorischen Einschränkungen.
- ii. Bezüglich der Entnahmedauer bei der endoskopischen Entnahme zeigt sich in der Metaanalyse von Cao et al. ein sehr breit gefächertes Bild.<sup>17</sup> Die dort aufgeführten Werte reichen von 23,4 min bis 61 min. In einer neueren Studie<sup>84</sup> wird darauf hingewiesen, dass die in der Literatur genannten Werte deshalb eine so große Bandbreite aufweisen, weil sich die Definition der Entnahmedauer bei den veröffentlichten Studien unterscheiden. In der Studie wird dafür plädiert, die „open wound time“ als Definition der Entnahmedauer zu verwenden. Dieser Einwand ist im Zusammenhang mit einem Vergleich zwischen offener und endoskopischer Entnahme berechtigt, da bei der offenen Entnahme das Verschließen der Wunde viel Zeit in Anspruch nimmt. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls nicht auf die „open wound time“ abgestellt. Stattdessen wurde die Arm-Ischämiezeit verwendet. Der Durchschnittswert dafür betrug 24,8 Minuten bei den 100 Operationen, die unserer Studie zugrunde lagen.
- iii. In der makroskopischen Beurteilung vom Operateur ergab sich bei einer Bewertungsskala von 1 = sehr gut; bis 6 = sehr schlecht eine durchschnittliche Bewertung von 1,76. Nur in einem Fall war die entnommene RA nicht verwendbar, da ihre Dichtigkeit nicht gewährleistet werden konnte. In diesem Fall wurde ersatzweise die VSM als Graft für die Bypassoperation verwendet.

### **4.3 Gerätevergleich: primärer Endpunkt – Histologische Qualitätsbeurteilung der RA**

Der primäre Endpunkt in unserer Studie beim Vergleich der beiden Geräte MiFusion vs. LigaSure ist die ermittelte Qualität der RA. Der Vorteil einer qualitativen Beurteilung unmittelbar nach der Entnahme liegt darin, dass die Ergebnisse schnell verfügbar sind und deshalb die Probleme von Follow-Up Untersuchungen, wie z.B. abnehmende Zahl von Studienteilnehmern, nicht auftreten.<sup>23</sup> Die Überprüfung der langfristigen Offenheitsrate des verwendeten Bypass-Gefäßes unter Berücksichtigung der klinischen Auswirkungen gerade im Hinblick auf die zuvor dargestellte Diskussion (Studienlage zur Frage endoskopischer oder offener Entnahme) ist zwar grundsätzlich wünschenswert, hätte aber zu einer erheblichen Verzögerung bei der Auswertung der Ergebnisse geführt. Unserer Auffassung nach ist deshalb die unmittelbare qualitative Beurteilung mittels histologischer Analyse des Graft-Gefäßes beim Vergleich zweier Operationstechniken zur Entnahme eine geeignete Vorgehensweise.

#### **4.3.1 Histologische Qualitätsbeurteilung in der Literatur**

Unserer Einschätzung nach kann die histologisch ermittelte Qualität der strukturellen Integrität des entnommenen Bypass-Gefäßes ein Indikator für den langfristigen Outcome sein. Die strukturelle Integrität des Endothels ist von entscheidender Bedeutung für die Funktionalität im Hinblick auf die Regulation des vaskulären Tonus, antiinflammatorische sowie antithrombotische Prozesse. Außerdem korrelieren Schäden am Endothel mit atherosklerotischen Entwicklungen der Gefäße.<sup>26</sup>

Die *Elastica interna* ist von hoher Relevanz für die mechanische Stabilität und die Elastizität der Arterienwand.<sup>24,31</sup>

In einer Studie aus dem Jahr 2009, in der die offene Entnahme der endoskopischen Entnahme der VSM vergleichend gegenübergestellt wurde, konnte gezeigt werden, dass die verwendete Vene bei endoskopischer Entnahme im Vergleich zur offenen Entnahme eine schlechtere langfristige Offenheitsrate aufweist.<sup>85</sup> In der Studie wird die Mutmaßung geäußert, dass eine endoskopische Entnahme grundsätzlich traumatischer für das Graft-Gefäß sei als eine offene Entnahme. In der Folge und mit dem Verweis auf diese Studie haben andere Autoren Bedenken auch zur endoskopischen Entnahme der RA geäußert.<sup>76,86</sup>

Als Erklärung für diese mögliche Schädigung des zu entnehmenden Gefäßes könnte angeführt werden, dass das Gefäß während der endoskopischen Entnahme durch die Hitzeentwicklung beschädigt wird, die während der Entnahme zur Blutgefäß-Koagulation benötigt wird. Diese Hitze kann in dem relativ kleinen Arbeitskanal potenziell größeren Schaden anrichten als bei einer offenen Entnahme.

Diese Bedenken zur möglichen Schädigung der RA durch die endoskopische Entnahme haben andere Autoren dazu veranlasst, Studien zur histologischen Qualität der entnommenen RA bei endoskopischer vs. offener Entnahme durchzuführen.<sup>24,25</sup> In keiner dieser beiden Studien konnte ein schädigender Einfluss durch die endoskopische Entnahme auf die zu entnehmende RA nachgewiesen werden.

Dem widerspricht eine aktuellere Studie von Gaudino et al. aus dem Jahr 2019. In dieser Arbeit wird aufgezeigt, dass zwar nicht die strukturelle Integrität, wohl aber die Funktionalität des Endothels bei endoskopischer Entnahme stärker beeinträchtigt wird als bei einer offenen Entnahme. In der Studie wird jedoch darauf hingewiesen, dass das Fehlen eines Nachweises über den Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung des Endothels und des klinischen Outcomes die Aussagefähigkeit der Ergebnisse limitiert.<sup>30</sup>

In einer anderen Studie mit ähnlicher Zielsetzung wie unsere Studie, bei der es auch um den Vergleich zweier spezifischer Operationstechniken zur Entnahme der RA ging<sup>28</sup>, , konnte ein signifikanter histologischer Unterschied zugunsten einer der beiden Methoden nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei um eine Vergleichsstudie zweier Koagulationstechniken (Elektrokauter vs. „Harmonic Scalpell“) bei offener Entnahme der RA, wobei das „Harmonic Scalpell“ im Hinblick auf die histologische Beurteilung besser abschneidet.

#### **4.3.2 Histologische Qualitätsbeurteilung in der vorliegenden Studie**

Zwei Gründe waren ausschlaggebend dafür, das Hauptaugenmerk in dieser Arbeit auf die histologische Untersuchung der RA zu legen. Zum einen wurde in der Literatur die Überlegung geäußert, dass es bei der endoskopischen Entnahme zu einer intensiveren Hitzeentwicklung im Vergleich zur offenen Entnahme kommt. Zum anderen ist die unterschiedliche Hitzeapplikation der entscheidende funktionale Unterschied der beiden verwendeten Geräte.

#### 4.3.2.1 Histologische Qualitätsbeurteilung des Endothels

Es zeigt sich in unserer Untersuchung insgesamt unabhängig vom verwendeten Gerät ein schlechtes Ergebnis bei der histologischen Beurteilung der Endothelschicht (durchschnittlich erhaltenes Endothel in der Mifusion 24,5% vs. Ligasure 28,75%). Ob dafür die endoskopische Entnahmetechnik im Allgemeinen verantwortlich ist, oder andere Gründe, wie zum Beispiel Fehler bei der immunhistologischen Aufarbeitung, Probenkonservierung, perioperatives Handling ist nicht mehr nachzuvollziehen.

Unsere Vorgehensweise bei der histologischen Untersuchung unterscheidet sich maßgeblich von den Ansätzen, die in der Literatur beschrieben werden, was einen direkten Vergleich unserer Ergebnisse mit der bestehenden Literatur erschwert. So wurde beispielsweise durch Shapira et al. eine andere Färbungsmethode eingesetzt und ein rein qualitativer Score verwendet, während unsere Scoringmethode auf den prozentualen Anteil der erhaltenen Endothelschicht abstellt.<sup>25</sup> Wie in unserer Studie kann auch bei Shapiro et al. kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen im Hinblick auf die Endothelqualität nachgewiesen werden.

Gaudino et al. verwendet einerseits einen rein quantitativen Beurteilungsansatz (Anzahl der erhaltenen Zellen), wobei dort wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen nachgewiesen werden kann. Zusätzlich untersucht er die Funktionalität des erhaltenen Endothels und kann diesbezüglich schließlich einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen aufzeigen.<sup>30</sup>

Insgesamt muss festgehalten werden, dass auch in unserer Studie im Hinblick auf die histologisch ermittelte Qualität der Endothelschicht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen aufgezeigt werden konnte.

#### 4.3.2.2 Histologische Qualitätsbeurteilung der Elastica interna

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien, in denen die histologische Untersuchung ausschließlich auf das Endothel abzielte, wurde in unserer Studie zusätzlich die Elastica interna histologisch untersucht. Auch Medalion et al. setzen eine histologische Beurteilung der Elastica interna ein, allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen aufzeigen zu können.<sup>24</sup> Mögliche Manipulationen und Hitzeeinwirkungen während der Entnahme wirken von außen auf den Graft ein. Somit ist eine erhaltene Elastica interna ein indirektes Zeichen für die Einwirkung dieser Faktoren.

Der histologische Vergleich im Hinblick auf den Erhalt der *Elastica interna* fällt zugunsten des LigaSure-Geräts aus. Der Unterschied ist auf einem 5%-Niveau (P-Wert 0,031) signifikant. Unsere Vermutung ist, dass die potenziellen Nachteile der Hitzeapplikation durch einen bipolaren Strom, wie sie in der Literatur beschrieben wurden<sup>87</sup>, durch das oben beschriebene „Feedback-System“ des LigaSure-Gerätes mehr als ausgeglichen werden. Das Feedback-System basiert auf einem Sensor, der in Echtzeit die Impedanz des zu koagulierenden Gewebes überprüft. Ein Signalton zeigt dem Chirurgen an, wenn der Koagulationsvorgang beendet werden kann. Dieses Feedback-System wird durch den für das LigaSure-System spezifischen bipolaren Stromfluss ermöglicht.

#### 4.4 Gerätevergleich: sekundäre Endpunkte

In der vergleichenden Analyse zwischen den beiden verwendeten Geräten zur RA-Entnahme konnten für fünf verschiedene Beurteilungskriterien bezüglich der sekundären Endpunkte signifikante Unterschiede nachgewiesen werden:

	<b>MIFusion TLS 2</b>	<b>LigaSure Maryland</b>	<b>P-Wert</b>
Entnahmedauer (in Min)	26,5 (SD ± 8,9)	23,2 (SD ± 7,7)	<b>0,049</b>
Zufriedenheit mit Trockenheit des Situs (1= sehr gut; - 5= sehr schlecht)	2,02 (SD ± 0,85)	1,44 (SD ± 0,65)	<b>&lt;0,001</b>
Venöse Blutungen im Ellenbeugenbereich (0= keine; 1= leichte; 2= starke Blutung)	0,33 (SD ± 0,59)	0,12 (SD ± 0,33)	<b>0,034</b>
Dichtigkeit nach Faszienpaltung (0=keine Metallclips; 1= 1-4; 2= >5)	0,96 (SD ± 0,61)	0,57 (SD ± 0,74)	<b>0,006</b>
	<b>N=48</b>	<b>N=49</b>	
Sensorische Störung	8	1	<b>0,015</b>

**Tabelle 8** Signifikante Ergebnisse der sekundären Endpunkte

Im Folgenden wird, auch im Abgleich zur bestehenden Literatur, erläutert, inwieweit diese fünf sekundären Endpunkte für eine Beurteilung der Geräte von Bedeutung sind. Dabei werden auch mögliche ursächliche Zusammenhänge diskutiert.

#### **4.4.1 Postoperatives Auftreten neurologischer Störungen**

Die Frage, inwieweit die Entnahme der RA zu neurologischen Störungen im Arm, bzw. im Handbereich führt, hat bei der oben dargestellten Diskussion (offene vs. endoskopische Entnahme) eine erhebliche Rolle gespielt.

Im Ergebnis zeigt sich hier, dass im Durchschnitt über beide Gruppen mit 9,3% relativ selten sensorische Störungen aufgetreten sind. Der Durchschnitt in den, in **Tabelle 7** aufgezeigten Studien bezüglich der endoskopischen Entnahme, lag bei 19%.<sup>20,33,78-83</sup>

Zudem ist zu beachten, dass keine einzige motorische Störung aufgetreten ist. Dabei ist bemerkenswert, dass in der LigaSure-Gruppe in nur einem Fall (von 49) eine neurologische Störung auftrat, während das Auftreten von neurologischen Fällen in der MiFusion-Gruppe mit acht von 48 Fällen (16%) etwa im Durchschnitt der genannten Literatur liegt. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gerätegruppen ist auf einem 5%-Niveau signifikant (P-Wert 0,015).

Es ist naheliegend zu vermuten, dass die bessere Handhabbarkeit des LigaSure-Geräts eine wesentliche Rolle spielt. Eine in der Literatur<sup>39</sup> erwähnte Problematik der endoskopischen Entnahme ist die Hitzeentwicklung im Arbeitskanal und die damit möglicherweise auftretenden negativen Auswirkungen auf das umliegende Gewebe. Insofern besteht auch die Möglichkeit, dass die unterschiedliche Hitzeapplikation der beiden Geräte mit ursächlich für das sehr geringe Auftreten neurologischer Störungen in der LigaSure-Gruppe ist.

#### **4.4.2 Entnahmedauer**

Die Dauer des chirurgischen Eingriffs ist für den Vergleich unterschiedlicher Operationsmethoden ein wesentliches Beurteilungskriterium und hat z.B. auch bei der Diskussion in der Literatur zum Vergleich offener und endoskopischer Entnahme der RA eine wichtige Rolle gespielt.<sup>17</sup> Für die sieben Studien, die in dieser Metaanalyse enthalten sind, wurde eine durchschnittliche Entnahmedauer für die endoskopische Entnahme von 38 Minuten und für die offene Entnahme von 29 Minuten dokumentiert. Dabei zeigte sich für die endoskopische Entnahme eine große Bandbreite, was möglicherweise dadurch zu

erklären ist, dass insbesondere bei endoskopischer Entnahme ein ausgeprägter Lernkurveneffekt eine wesentliche Rolle spielt, auf den auch in der Literatur verwiesen wird.<sup>19,88</sup>

Im Hinblick auf die Entnahmedauer fällt der Vergleich zugunsten des LigaSure Gerätes aus. Der Mittelwertunterschied beträgt 3,3 min (MiFusion 26,5 min – LigaSure 23,2 min) und ist auf einem 5%-Niveau signifikant (P-Wert 0,049). Die Entnahmedauer für beide Gerätegruppen liegt deutlich unter dem dokumentierten Durchschnitt in der oben genannten Metaanalyse. Die LigaSure-Gruppe hat im Vergleich zu den Studien der Metaanalyse die kürzeste Entnahmedauer. Limitierend muss darauf hingewiesen werden, dass keine standardisierte Definition von Start- und Endzeitpunkt bei der Bemessung der Entnahmedauer etabliert ist.

#### **4.4.3 Dichtigkeit nach Faszienspaltung**

Wenn die Dichtigkeit nach Faszienspaltung nicht gewährleistet ist, ist die Verwendung von Metallclips zur Abdichtung erforderlich. Dadurch erhöht sich der Zeitaufwand der Präparation des Grafts, worauf auch in der Literatur hingewiesen wird.<sup>89</sup> Von den insgesamt 60 Fällen, in denen die Verwendung von Metallclips erforderlich war, entfielen 39 auf die MiFusion Gruppe und 21 auf die LigaSure-Gruppe. Der Vorteil des LigaSure-Geräts im Hinblick auf die Anzahl der erforderlichen Metallclips ist auf einem 1%- Niveau signifikant (P-Wert 0,006). Dieses Ergebnis ist nach unserer Einschätzung ein deutliches Zeichen dafür, dass das LigaSure-Gerät insgesamt über eine bessere Koagulationstechnik verfügt.

#### **4.4.4 Zufriedenheit mit Trockenheit des Situs (Residualblutung)**

Die Minimierung von Residualblutungen ist bei operativen Interventionen ein wichtiger Aspekt.<sup>90</sup> Die Operateure beurteilten die Trockenheit des Situs im Durchschnitt für beide Geräte als gut bis sehr gut. Dabei wurde die LigaSure signifikant besser beurteilt (Score 1,44). Das TLS2-Gerät wurde im Durchschnitt gut bewertet (Score 2,02). Dieser Unterschied ist hoch signifikant mit einem P-Wert von kleiner als 0,001. Nach unserer Einschätzung ist diese Beurteilung zum einen auf die insgesamt bessere Handhabbarkeit des LigaSure-Geräts zurückzuführen, wie sie sich schon bei der Entnahmedauer gezeigt hat. Ein weiterer Grund könnten die unterschiedlichen Koagulationstechniken (Bipolar vs. „direct-heat“) sein. Die Bedeutung der Koagulationstechnik zeigte sich beispielsweise ebenfalls bei der vergleichenden Analyse von Entnahmetechniken der RA bei offener Entnahme.<sup>87</sup>

#### 4.4.5 Venöse Blutung

Eine spezifische mögliche Komplikation der RA-Entnahme, insbesondere bei endoskopischer Entnahme, ist die Verletzung einer großkalibrigen Vene wie zum Beispiel der Vena mediana cubiti im Ellenbogenbereich. Bei einer Verletzung kann sich der Operationsverlauf verlängern, da weiterführende blutstillende Maßnahmen vorzunehmen sind. Es kann auch eine Gegeninzision im Ellenbogenbereich erforderlich sein. Von den insgesamt 19 Fällen der venösen Blutungen entfielen 13 auf die MiFusion-Gruppe und sechs auf die LigaSure-Gruppe. Darüber hinaus traten die drei Fälle mit starken Blutungen alle in der MiFusion-Gruppe auf. Der Vorteil des LigaSure-Geräts im Hinblick auf das Auftreten von venösen Blutungen im Ellenbogenbereich ist auf einem 5%-Niveau signifikant (P-Wert 0,034). Dieses Ergebnis ist nach unserer Auffassung auf die bessere Handhabbarkeit des LigaSure-Geräts zurückzuführen und steht somit im Einklang mit den beiden vorangegangenen Beurteilungskriterien (Entnahmedauer und Residualblutungen). Für dieses spezifische Kriterium finden sich keine vergleichbaren Ergebnisse in der Literatur.

#### 4.5 Limitationen der vorliegenden Studie

Unsere Studie weist folgende Limitationen auf:

- i. Die histologische Analyse der Endothelschicht war insgesamt durch einen hohen Schädigungsgrad beeinträchtigt und konnte deshalb mit den Ergebnissen anderer histologischer Untersuchungen in der Literatur nur eingeschränkt verglichen werden.
- ii. Auch in unserer Studie wird angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen der histologisch feststellbaren Qualität des entnommenen Gefäßes und dem kardiologischen Outcome besteht, obwohl für diesen Zusammenhang ein Nachweis in der Literatur bisher nicht erbracht werden konnte.<sup>30</sup>
- iii. Unsere Studie leistet keinen Beitrag zur Beantwortung der weiterhin in der Literatur offenen Frage, ob die endoskopische Entnahme Nachteile im Hinblick auf den langfristigen kardiologischen Outcome hat.
- iv. Eine neurologische Untersuchung der Patienten erfolgte in unserer Studie nach 5-7 Tagen. Eine Follow-Up Untersuchung im Hinblick auf langfristige neurologische Störungen wurde nicht vorgenommen.

Unsere Studie unterliegt somit gewissen Limitationen. Das gilt insbesondere für den im Rahmen der histologischen Untersuchungen festgestellten hohen Schädigungsgrad der Endothelschicht und der damit verbundenen Unsicherheit, ob die Schädigung durch die Entnahme selbst oder durch die anschließende Präparierung der entnommenen Proben verursacht wurde. Dagegen liegen die Limitationen im Hinblick auf die Untersuchung des langfristigen Outcomes bei einem Gerätevergleich im Kontext einer dynamischen technologischen Entwicklung ein Stück weit in der Natur der Sache. Denn für die Beantwortung der Frage, welche Operationstechnik im Detail besser geeignet ist, kann die Nachverfolgung des langfristigen Outcomes typischerweise nicht abgewartet werden.

## 5 Fazit

Das Resultat des in unserer Studie durchgeführten Gerätevergleichs ist eindeutig: Die Ergebnisse bezüglich aller Beurteilungskriterien, bei denen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufgetreten sind, fallen zugunsten des LigaSure-Systems aus. Dabei ist unserer Meinung nach der wichtigste Einzelaspekt, dass die histologisch ermittelte Integrität der *Elastica interna* als Indikator für die Qualität des entnommenen Grafts in der LigaSure-Gruppe signifikant besser war als in der MiFusion-Gruppe. Eine mögliche Erklärung ist die unterschiedliche Art der Hitzeapplikation der beiden Geräte.

Auch im Hinblick auf die sekundären Endpunkte, die sich auf die Sicherheit und Effizienz der Entnahme als solche beziehen, zeigen die signifikanten Ergebnisse einen Vorteil der LigaSure-Gruppe auf. Allerdings muss betont werden, dass die Operationsergebnisse auch in der Patientengruppe, bei denen die RA mit dem MiFusion-Gerät entnommen wurden, im Vergleich mit anderen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen gut sind.

Beispielsweise ist der Anteil auftretender neurologischer Störungen mit 16,7% in der MiFusion-Gruppe relativ niedrig und zudem traten keine motorischen Störungen auf. Auch die Entnahmezeit ist mit 26,5 min in der MiFusion-Gruppe, im Vergleich mit den in der Metaanalyse von Cao et al. <sup>17</sup> berichteten Werten, ein gutes Ergebnis. Aber in der Gesamtsicht zeigen die Ergebnisse der fünf Kriterien (Entnahmedauer, Residualblutungen, venöse Blutungen im Ellenbogenbereich, Dichtigkeit nach Faszienspaltung, neurologische Störungen) gemäß **Tabelle 8**, dass sich auch bezüglich Effizienz und Sicherheit der Entnahme mit dem LigaSure-Gerät bessere Resultate erzielen lassen.

Insgesamt verstehen wir unsere Studie auch als einen Beitrag zur Verbreiterung des dokumentierten klinischen Erfahrungswissens über operationstechnische Details bei der Entnahme der RA und somit als einen Beitrag zur Verbesserung der Akzeptanz für die Verwendung der RA als Bypass-Gefäß in der koronaren Herzchirurgie.

Zur bislang in der Literatur unbeantworteten Frage, ob die Entnahme der RA offen oder endoskopisch erfolgen sollte, leistet unsere Studie einen positiven Beitrag zugunsten der endoskopischen Entnahme, da unabhängig davon, welches Gerät verwendet wurde, gute Ergebnisse erzielt wurden. Aber letztlich fehlt immer noch der Nachweis, dass eine endoskopische Entnahme unbedenklich im Hinblick auf den langfristigen kardiologischen Outcome ist, was der zukünftigen Forschung vorbehalten bleibt.

## Literaturverzeichnis

1. Van Linden A, Hecker F, Lehmann-Grube J, et al. Randomized trial of 2 endoscopic radial artery harvesting devices—immunofluorescence assessment. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020;110(3):897-902.
2. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, et al. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(07):505–518.
3. Diodato M, Chedrawy EG. Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The Past, Present, and Future of Myocardial Revascularisation. *Surgery Research and Practice*. 2014.
4. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;117(5):855–872.
5. Nakano J, Okabayashi H, Hanyu M, et al. Risk factors for wound infection after off-pump coronary artery bypass grafting: Should bilateral internal thoracic arteries be harvested in patients with diabetes? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135(3):540-545.
6. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, et al. Bilateral Internal Thoracic Artery Harvest and Deep Sternal Wound Infection in Diabetic Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;95(3):862-869.
7. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1985;89(2):248 - 258.
8. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2149-2156.
9. Carpentie A, Guermonprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The Aorta-to-Coronary Radial Artery Bypass Graft. *The Annals of thoracic Surgery*. 1973;16(2):111-121.
10. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1991;54(4):652-660.
11. Reyes AT, Frame R, Brodman RF. Technique for harvesting the radial artery as a coronary artery bypass graft. *Annals thorac Surgery*. 1995;59(1):118–126.

12. Deb S, Fremes SE. The 3 R's: The radial artery, the right internal thoracic artery, and the race for the second best. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(4):1092-1094.
13. Achouh P, Boutekadjirt R, Toledano D, et al. Long-term (5- to 20-year) patency of the radial artery for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(1):73-79.
14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;53(2):1-96.
15. IQTIG. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Koronarchirurgie, isoliert*. Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2017.
16. IQTIG. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Kombinierte Koronar- und Aortenklappenchirurgie*. Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2017.
17. Cao C, Tian DH, Ang SC, andere. A Meta-Analysis of Endoscopic Versus Conventional Open Radial Artery Harvesting for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2014:269-275.
18. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Association of Radial Artery Graft vs Saphenous Vein Graft With Longterm Cardiovascular Outcomes Among Patients Undergoing Coronary Atery Bypass Grafting A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of the American Medical Association*. 2020;324(2):179-187.
19. Gaudino M, Bakaeen FG, Sandner S, et al. Expert systematic review on the choice of conduits for coronary artery bypass grafting: endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and The Society of Thoracic Surgeons (STS). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023;64(2):1099-1114.
20. Kim G, Jeong Y, Cho Y, Lee J, Cho J. Endoscopic radial artery harvesting may be the procedure of choice for coronary artery bypass grafting. *Circulation Journal*. 2007;71(10):1511-1515.
21. Merlino JI, Malangoni MA, Smith CM, Lange RL. Prospective Randomized Trials Affect the Outcomes of Intraabdominal Infection. *Annals of surgery*, 233(6). 2001;233(6):859–866.
22. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of clinical trials*. 5. ed: Springer; 2015.
23. Chiang CL. A stochastic study of the life table and its applications. III. The follow-up study with the consideration of competing risks. *Biometrics*. 1961;17(1):57-78.

24. Medalion B, Tobar A, Yosibash Z, et al. Vasoreactivity and histology of the radial artery: comparison of open versus endoscopic approaches. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(4):845–849.
25. Shapira OM, Eskenazi BR, Anter E, et al. Endoscopic versus conventional radial artery harvest for coronary artery bypass grafting: Functional and histologic assessment of the conduit. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(2):388-394.
26. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita J. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1149-1160.
27. Çikirikçioglu M, Yasa M, Kerry Z, et al. The effects of the Harmonic Scalpel on the vasoreactivity and endothelial integrity of the radial artery: a comparison of two different techniques. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;122(3):624-626.
28. Dumantepe M, Kehlibar T, Güllü AÜ, et al. Comparison of ultrasonically activated scalpel and traditional technique in radial artery harvesting; an electron microscopic evaluation. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2011;55(02):250-256.
29. Emir M, Gol MK, Ozisik K, et al. Harvesting Techniques Affect the Integrity of the Radial Artery: An Electron Microscopic Evaluation. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78(4):1319-1325.
30. Gaudino MF, Lorusso R, Ohmes LB, et al. Open radial artery harvesting better preserves endothelial function compared to the endoscopic approach. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019;29(4):561-567.
31. Elsässer HP. *Allgemeine Histologie: Ein Kursbegleiter für Humanbiologen mit Atlasteil*. Berlin: Springer ; 2021.
32. Lei JJH, Ravendren A, Snosi M, Harky A. In patients undergoing coronary artery bypass grafting, is endoscopic harvesting superior to open radial artery harvesting. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2021;32(2):447-451.
33. Rudez I, Unic D, Sutlic Z, Biocina B, Baric D, Ivkovic M. Endoscopic radial artery harvesting reduces postoperative pain and neurologic complications. *The heart surgery forum*. 2007;10(5):363-365.
34. Huang TY, Huang TS, Cheng YT, et al. Radial artery harvesting in coronary artery bypass grafting surgery—Endoscopic or open method? A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020;15(7):e0236499.

35. Gilroy AM. *Atlas of Anatomy, Abb. 22.37 B, Illustrator: Karl Wesker*. 4. ed: Thieme Medical Publishers; 2020.
36. Pjontek R, Scheibe F, Tabatabai J, andere. *Heidelberger Standarduntersuchung*. Heidelberg: Medizinische Fakultät Heidelberg; 2013.
37. Dietl CA, Benoit CH. Radial artery graft for coronary revascularization: Technical considerations. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60(1):102-110.
38. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in Normal Human Tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2006;54(4):385-395.
39. Bleiziffer S, Hettich I, Eisenhauer B, et al. Neurologic sequelae of the donor arm after endoscopic versus conventional radial artery harvesting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(3):681-687.
40. Hayward PAR, Gordon IR, Hare DL, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: Results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(1):60-67.
41. Benedetto U, Raja SG, Albanese A, Amrani M, Biondi-Zoccai G, Frati G. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(1):59-65.
42. Cao C, Manganas C, Horton M, et al. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(2):255-261.
43. Gaudino M, Bakaeen FG, Benedetto U, et al. Arterial Grafts for Coronary Bypass. *Circulation*. 2019;140(15):1273-1284.
44. Gaudino M, Rahouma M, Abouarab A, et al. Radial artery versus saphenous vein as the second conduit for coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;157(5):1819-1825.
45. Gaudino M, Hameed I, Robinson NB, et al. Angiographic Patency of Coronary Artery Bypass Conduits: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(6):e019206.

46. Goldman S, McCarren M, Sethi GK, et al. Long-Term Mortality Follow-Up of Radial Artery Versus Saphenous Vein in Coronary Artery Bypass Grafting: A Multicenter, Randomized Trial. *Circulation*. 2022;146(17):1323-1325.
47. Goldman S, Sethi GK, Holman W, et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*. 2011;305(2):167-174.
48. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *New England journal of medicine*. 2019;380(5):437-446.
49. Dai C, Lu Z, Zhu H, Xue S, Lian F. Bilateral internal mammary artery grafting and risk of sternal wound infection: evidence from observational studies. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;95(6):1938-1945.
50. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation*. 2008;117(22):2859-2864.
51. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, D.Phil, Fremes SE. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(22):2302-2309.
52. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE. Radial Artery and Saphenous Vein Patency More Than 5 Years After Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(1):28-35.
53. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, et al. Radial Artery Conduits Improve Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010;90(4):1165-1172.
54. Schwann TA, Engoren M, Bonnell M, Clancy C, Habib RH. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(5):1485-1491.
55. Possati G, Gaudino M, Prati F, et al. Long-Term Results of the Radial Artery Used for Myocardial Revascularization. *Circulation*. 2003;108(11):1350–1354.
56. Buxton BF, Hayward PA, Raman J, et al. Long-Term Results of the RAPCO Trials. *Circulation*. 2020;142(14):1330-1338.

57. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2069-2077.
58. Buxton B, Fuller J, Gaer J, andere. The radial artery as a bypass graft. *Current Opinion in Cardiology*. 1996:591-598.
59. Hamilton GW, Raman J, Moten S, et al. Radial artery vs. internal thoracic artery or saphenous vein grafts: 15-year results of the RAPCO trials. *European Heart Journal*. 2023;44(26):2406-2408.
60. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;145(3):e4-e17.
61. IQTIG. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 Koronarchirurgie, isoliert*. Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2020.
62. Rudzinski P, Wegrzyn P, Lis GJ, et al. Vasodilatory effect and endothelial integrity in papaverine-and milrinone-treated human radial arteries. *J Physiol Pharmacol*. 2013;64(1):41-45.
63. Rehman SM, Yi G, Taggart DP. The radial artery: current concepts on its use in coronary artery revascularization. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;96(5):1900-1909.
64. Aziz O, Athanasiou T, Darzi A. Minimally invasive conduit harvesting: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;39(2):324–333.
65. Fox AD, Whiteley MS, Phillips-Hughes J, Roake J. Acute upper limb ischemia (a complication of coronary artery bypass grafting). *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000;67(2):536-537.
66. Meharwal Z, Trehan N. Functional status of the hand after radial artery harvesting: results in 3,977 cases. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001;72(5):1557-61.
67. Gaudino M, Leone A, Lupascu A, et al. Morphological and functional consequences of transradial coronary angiography on the radial artery: implications for its use as a bypass conduit. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;48(3):370-374.
68. Rashid M, Kwok CS, Pancholy S, et al. Radial artery occlusion after transradial interventions: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002686.

69. Avdikos G, Karatasakis A, Tsoumeleas A, Lazaris E, Ziakas A, Koutouzis M. Radial artery occlusion after transradial coronary catheterization. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(3):305.
70. Tatoulis J. The radial artery: An important component of multiarterial coronary surgery and considerations for its optimal harvest. *JTCVS techniques.* 2021;5:46-55.
71. Zenati MA, Bhatt DL, Stock EM, et al. Intermediate-Term Outcomes of Endoscopic or Open Vein Harvesting for Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA Network Open.* 2021;4(3):e211439-e211439.
72. Yun KL, Wu Y, Aharonian V, et al. Randomized trial of endoscopic versus open vein harvest for coronary artery bypass grafting: Six-month patency rates. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2005;129(3):496-503.
73. Chernyavskiy A, Volkov A, Lavrenyuk O, Terekhov I, Kareva Y. Comparative results of endoscopic and open methods of vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a prospective randomized parallel-group trial. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2015;10:1-8.
74. Krishnamoorthy B, Critchley WR, Glover AT, et al. A randomized study comparing three groups of vein harvesting methods for coronary artery bypass grafting: endoscopic harvest versus standard bridging and open techniques. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 15(2).* 2012;15(2):224-228.
75. Navia JL, Brozzi N, Chiu J, et al. Endoscopic versus open radial artery harvesting for coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2011;53(2):279-285.
76. Bisleri G, Giroletti L, Hrapkowicz T, et al. Five-Year Clinical Outcome of Endoscopic Versus Open Radial Artery Harvesting: A Propensity Score Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016;102(4):1253–1259.
77. Tamim M, Alexiou C, Al-Hassan D, Al-Faraidy K. Prospective randomized trial of endoscopic vs open radial artery harvest for CABG: Clinical outcome, patient satisfaction, and midterm RA graft patency. *Journal of Cardiac Surgery.* 2020;35(9):2147-2154.
78. Denton TA, Trento L, Cohen M, et al. Radial artery harvesting for coronary bypass operations: Neurologic complications and their potential mechanisms. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001;121(5):951–956.
79. Connolly MW, Torrillo LD, Stauder MJ, et al. Endoscopic radial artery harvesting: results of first 300 patients. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2002;74(2):502–506.

80. Patel AN, Henry AC, Hunnicutt C, Cockerham CA, Willey B, Urschel Jr HC. Endoscopic radial artery harvesting is better than the open technique. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78(1):149-153.
81. Buklas D, Gelpi G, Neri E, et al. Less invasive radial artery harvesting: two years' experience. *The Heart Surgery Forum*. 2005;8(6):437-442.
82. Shapira OM, Eskenazi BR, Hunter CT, et al. Endoscopic Versus Conventional Radial Artery Harvest—Is Smaller Better? *Journal of cardiac Surgery*. 2006;21(4):329-335.
83. Bleiziffer S, Hettich I, Eisenhauer B, et al. Patency rates of endoscopically harvested radial arteries one year after coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;134(3):649-656.
84. Kiaii B, Swinamer S, Fox S, Stitt L, Quantz M, Novick R. A Prospective Randomized Study of Endoscopic Versus Conventional Harvesting of the Radial Artery. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2017;12(4):231–238.
85. Lopes RD, Hafley GE, Allen KB, et al. Endoscopic versus Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(3):235-244.
86. Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, DeCastro H, Dienstag B, Tranbaugh RF. Endoscopic Radial Artery Harvest Produces Equivalent and Excellent Midterm Patency Compared With Open Harvest. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2010;5(4):265-269.
87. Brazio PS, Laird PC, Xu C, et al. Harmonic scalpel versus electrocautery for harvest of radial artery conduits: reduced risk of spasm and intimal injury on optical coherence tomography. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(5):1302–1308.
88. Casselman FP, Meir ML, Cammu G, et al. Initial experience with an endoscopic radial artery harvesting technique. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;128(3):463-466.
89. Erkut B, Unlu Y, Karapolat S, et al. Comparison of harmonic scalpel and high-frequency electrocautery in radial artery harvesting. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2008;49(3):371-379.
90. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplantation Proceedings*. 2006;38(3):812-814.

## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Prospektive randomisierte Vergleichsstudie von zwei Geräten zur endoskopischen Entnahme der Radialis Arterie in der Koronaren Bypasschirurgie“

am Zentrum der Chirurgie, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. med. Arnaud Van Linden mit Unterstützung durch Prof. Dr. Thomas Walther ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Arnaud Van Linden MD, Florian Hecker MD, Jasper Lehmann-Grube MD, Mani Arsalan MD, Manfred Richter PhD, Brigitte Matzke, Tomas Holubec PhD, Thomas Walther PhD; Randomized Trial of 2 Endoscopic Radial Artery Harvesting Devices - Immunofluorescence Assessment; Elsevier; Volume 110, Issue 3, Pages 897-902, September 2020

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein erster Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Arnaud Van Linden, der mich von Anfang an betreut hat und mittlerweile auch mein Doktorvater werden konnte.

Zudem geht mein Dank an alle an der Studie beteiligten Operateure und insbesondere an Brigitte Matzke aus dem Max-Planck-Institut, die mich tatkräftig im Labor unterstützt hat.

Außerdem an meine Freundin Victoria für das Korrekturlesen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines Studiums, bei meiner Doktorarbeit und sonst auch immer unterstützt haben.

Jasper Lehmann-Grube

München 14.01.2024