

¹Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Herzzentrum Lahr/Baden.

Diabetes mellitus in der Koronarchirurgie: Risiken und Chancen

Behandlungskonzepte für eine besonders herausfordernde Patientengruppe

Achim Helmut Lauruschkat, Jürgen Ennker¹

Schlüsselwörter:

Diabetes mellitus · Perkutane koronare Intervention · Koronare Bypasschirurgie · Risikofaktoren · Blutzucker · Stoffwechsel

Herz 2008;33:212–21

DOI 10.1007/s00059-008-3114-4

Key Words:

Diabetes mellitus · Percutaneous coronary intervention · Coronary artery bypass graft surgery · Risk factors · Blood glucose · Metabolism

Zusammenfassung

Seit Jahren ist eine stetige Zunahme diabetischer Patienten in der Koronarchirurgie zu verzeichnen. Als Ursachen für diesen Anstieg sind vor allem die allgemeine demographische Entwicklung in den westlichen Industrienationen, die epidemische Entwicklung der Volkskrankheit Diabetes mellitus und ein verändertes Zuweisungsverhalten zu sehen. Im Folgenden sollen das spezifische Risikoprofil diabetischer Koronarpatienten in der

Herzchirurgie und bewährte Behandlungskonzepte für diese besonders herausfordernde Patientengruppe unter Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse vorgestellt werden. Insbesondere werden die Besonderheiten der koronaren Herzerkrankung bei diabetischen Patienten, die Auswahl des Revaskularisierungsverfahrens, diverse operative Strategien und die Herausforderungen auf der herzchirurgischen Intensivstation eingehend erörtert.

Diabetes Mellitus in Coronary Bypass Surgery: Risks and Chances. Treatment Concepts for a Particularly Challenging Group of Patients

Abstract

A steady increase in the numbers of diabetic patients in coronary surgery has been recorded over the last years. The causes for these rises are seen mainly in the general demographic development in the western industrialized nations, the epidemic progress and wide spread of diabetes mellitus, and changes in assignment behavior. In the following, the specific risk profile of diabetic coronary patients in heart surgery and

tried and tested treatment concepts for this particularly challenging group of patients with reference to most recent study results will be presented. Particularly the peculiarities of coronary heart disease in diabetic patients, the choice of the revascularization method, different operative strategies for diabetic patients with coronary heart disease, and challenges faced at the cardiac surgery intensive care unit are discussed in detail.

Einleitung Prävalenz von Diabetes mellitus unter Bypasspatienten

Seit Jahren ist eine stetige Zunahme diabetischer Patienten in der Koronarchirurgie zu verzeichnen. In großen Studien, die wie die Coronary Artery Surgery Study (CASS) in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ihre Patienten rekrutiert hatten, lag die Prävalenz von Diabetes mellitus in der Koronarchirurgie noch bei 12% [1, 2]. Die Daten der Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database (STS Database) zeigen, dass diese Zahl im Jahr 1990 bereits bei 21% lag und in den darauffolgenden Jahren bis auf 33% im Jahr 1999 anstieg [3]. In ihrer kürzlich publizierten Studie zeigen Filsoofi et al. von der Mount Sinai School of Medicine in New York, USA, dass unter den von ihnen untersuchten Bypasspatienten im Zeitraum 1998–2002 der Anteil diabetischer Patienten bei 38% lag und bis zum Jahr

2005 bereits auf 45% angewachsen war [4]. Die herzchirurgischen Daten der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) lassen auch in Deutschland eine steigende Prävalenz von Diabetikern in der Koronarchirurgie erkennen – von 28,3% (2001) auf 32,1% (2005). Die eigenen Erfahrungen zeigen, dass außerdem eine substantielle Anzahl von Patienten mit unentdecktem Diabetes mellitus in die Herzchirurgie eingewiesen wird [5]. Wenn man zudem die Patienten mit „impaired fasting glucose“ (Blutzucker 100–125 mg/dl) berücksichtigt, so gelangt man zu der Erkenntnis, dass > 60% der koronarchirurgischen Patienten Störungen des Glucosestoffwechsels aufweisen. Als Ursachen für diesen Anstieg sind vor allem die allgemeine demographische Entwicklung in den westlichen Industrienationen, die epidemische Entwicklung der Volkskrankheit Diabetes mellitus und ein verändertes Zuweisungsverhalten zu sehen.

Demographische Entwicklung

Betrachtet man die Häufigkeit der Erkrankung in Abhängigkeit vom Lebensalter, dann fällt auf, dass bei älteren Menschen Diabetes mellitus deutlich häufiger anzutreffen ist als bei jüngeren: Während im Alter von 40–59 Jahren der Anteil diabetischer Patienten in der deutschen Bevölkerung zwischen 4% und 10% liegt, leiden unter den Menschen im Alter von ≥ 60 Jahren zwischen 18% und 28% an dieser Erkrankung [6]. Bei einem Anstieg der allgemeinen Lebenserwartung ist folglich mit einer Zunahme des Anteils diabetischer Patienten in der Bevölkerung zu rechnen.

Diabetesepidemie und hohe Dunkelziffer

In den letzten Jahrzehnten wurde eine kontinuierliche Zunahme der Zahl an Diabetes mellitus erkrankter Patienten registriert. Allein in den Jahren 1998–2004 konnte in Deutschland ein Anstieg der Behandlungsprävalenz um 33% beobachtet werden [7]. Patienten mit Diabetes mellitus sind heute weniger durch akute Stoffwechselentgleisungen, sondern vielmehr durch vaskuläre Komplikationen gefährdet. Durch die Zunahme der bekannten Risikofaktoren – Übergewicht, Fehlernährung und körperliche Inaktivität – nehmen diese Stoffwechselerkrankung und ihre Folgen an Häufigkeit drastisch zu und werden bei immer jüngeren Patienten entdeckt. Dabei ist eine hohe Dunkelziffer unerkannter Diabetiker zu beachten. Schon die Daten des Second National Health and Nutrition Examination Survey zeigten, dass bei ca. 50% der untersuchten Patienten die Erkrankung bislang nicht entdeckt worden war [8]. Die Ergebnisse einer von Rathmann et al. 2003 publizierten Studie aus dem Raum Augsburg belegen, dass auch in Deutschland in der Altersgruppe der 55- bis 74-Jährigen auf jeden Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus ein Patient mit unerkanntem Diabetes mellitus kommt [9]. Unter Berücksichtigung dieser hohen Dunkelziffer ist davon auszugehen, dass gegenwärtig in Deutschland ca. 8 Mio. Menschen an Diabetes mellitus leiden [10]. Die gesundheitsökonomischen Folgen sind beträchtlich, wobei die Kosten für die Folgekrankheiten die Aufwendungen für die eigentliche Diabetestherapie bei Weitem übertreffen.

Zuweisungsverhalten

Seit Einführung der perkutanen interventionellen Verfahren und deren steter Entwicklung von der Ballonangioplastie über den Einsatz von unbeschichteten Metallstents (BMS [„bare-metal stents“]) bis hin zu den neuesten medikamentenbeschichteten Stents (DES [„drug-eluting stents“]) hat sich das Spektrum jener Patienten, die in die Herzchirurgie eingewiesen werden, drastisch verändert. So ist eine stetige Zunah-

me von Patienten mit diffuser Koronarsklerose, eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und vermehrter Komorbidität festzustellen [11]. Unter Berücksichtigung der genannten Trends ist davon auszugehen, dass der Anteil diabetischer Patienten in der Koronarchirurgie in den kommenden Jahren weiter zunehmen wird.

Wahl des Revaskularisationsverfahrens: interventionelle Techniken oder koronare Bypasschirurgie?

Seit über 2 Jahrzehnten gehen zahlreiche Studien der Frage nach, welches initiale Revaskularisationsverfahren die günstigeren Ergebnisse liefert. 1987 initiierte das National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) eine große randomisierte Multicenterstudie, um die Effizienz von Koronarchirurgie und perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) miteinander zu vergleichen: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) [12]. Die primäre Hypothese lautete, dass PTCA als initiales Revaskularisationsverfahren nach einem 5-Jahres-Zeitraum vergleichbare Resultate liefert wie initiale Koronarchirurgie. Die Untersucher der BARI-Studie berichteten, dass im 5-Jahres-Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiestrategien auftraten. In der Untergruppe der diabetischen Koronarpatienten war jedoch die kardiale Mortalität bei jenen, die der Koronarchirurgie zugeordnet worden waren, signifikant niedriger als bei jenen in der PTCA-Gruppe (5,8% vs. 20,6%; $p = 0,0003$) [13]. Insbesondere insulinpflichtige Diabetiker profitierten nachweislich von der Koronarchirurgie als initialer Revaskularisierungsmaßnahme [14]. Eine große randomisierte Studie der Northern New England Cardiovascular Disease Study Group [15], deren Ergebnisse erstmals 2001 publiziert wurden, bekräftigt diese Aussagen hinsichtlich einer niedrigeren Mortalität diabetischer Patienten mit koronaren Mehrgefäßerkrankungen, wenn sie initial einer operativen Revaskularisation zugeführt worden sind. Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass dieser Vorteil koronarchirurgischen Vorgehens, der bereits nach 5 Jahren beobachtet wurde, im weiteren Verlauf noch stärker ausgeprägt war [16].

Die Konzeption späterer Studien sollte den fortschreitenden Entwicklungen auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie mit dem Einsatz von Stents und auf dem Gebiet der Koronarchirurgie mit der zunehmenden Verwendung arterieller Grafts Rechnung tragen. Die Ergebnisse der Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS), in der mehr als 1 200 Koronarpatienten randomisiert entweder mit Koronarstents oder mit den Methoden der koro-

naren Bypasschirurgie behandelt wurden, zeigten abermals, dass bei diabetischen Koronarpatienten das operative Vorgehen zu signifikant besseren Ergebnissen führte [17, 18]. Die in den letzten Jahren von Brener et al., Hannan et al., van Domburg et al. und Smith et al. publizierten Studien bekräftigen in eindrucksvoller Weise, dass Patienten mit koronaren Dreifgefäßerkrankungen durch initiale Bypasschirurgie nicht nur Vorteile hinsichtlich anhaltender Symptomfreiheit und der Notwendigkeit erneuter Revaskularisierung, sondern auch im absoluten Langzeitüberleben gewinnen [19–22]. Bei Diabetikern mit koronarer Dreifgefäßerkrankung scheinen die Beweise zwingend zu sein.

Sind Drug-eluting Stents die Lösung?

Die Ergebnisse von Studien mit Sirolimusstents und Paclitaxelstents zeigen eine deutlich verminderte Restenoserate [23]. Auch diabetische Koronarpatienten profitieren offensichtlich von den die Intimiproliferation hemmenden Wirkstoffen Rapamycin bzw. Paclitaxel, wobei Sirolimusstents im Vergleich mit Paclitaxelstents bei Diabetikern ein geringeres Restenoserisiko aufwiesen [24]. Diese ermutigenden Ergebnisse haben vielerorts die Hoffnung geweckt, dass nun auch Diabetiker mit ihrem erhöhten Risiko für In-Stent-Restenosen durch die neuartigen Stents nachhaltig erfolgreich therapiert werden können. Hier schien sich ein aussichtsreiches Verfahren zu etablieren, das möglicherweise die bisherigen Nachteile gegenüber der Bypasschirurgie ausgleichen könnte. Doch obgleich DES gegenüber BMS die Restenoserate und die Notwendigkeit von Reinterventionen drastisch reduzieren konnten, vermochten sie die Häufigkeit der Myokardinfarkte oder die Mortalität im Verlauf nach der Intervention nicht zu senken [25, 26]. Eine Metaanalyse untersuchte elf Studien mit DES versus BMS. Keine einzige Studie konnte eine verminderte Mortalität durch DES zeigen, vielmehr schienen die Herzinfarkt- und Mortalitätsraten weitgehend identisch zu sein [25, 27]. Eine weitere Metaanalyse von zehn randomisierten DES-Studien (mit 5 066 Patienten im 6- und 12-Monats-Nachbeobachtungszeitraum) zeigte, dass Sirolimus und Paclitaxel freisetzende Stents während des 1. Jahres ein Mortalitäts- und Herzinfarktrisiko hatten, das dem der BMS-Kohorte in diesen Untersuchungen gleichwertig war [28]. Die Beobachtungen des RESEARCH Registry in Rotterdam, Niederlande, zeigten, dass die 1-Jahres-Mortalität der Prä-DES-Ära fast identisch mit jener nach Anwendung von Sirolimusstents war [29]. Obgleich DES das bei Diabetikern deutlich erhöhte Risiko der Restenose senken konnten, bleiben doch die Mortalität und das Risiko thrombotischer Komplikationen bei diabe-

tischen Patienten nach wie vor höher als bei nichtdiabetischen Koronarpatienten [30].

Die größte Erhebung bezüglich der Auswirkungen von Restenose bei mehr als 3 000 Patienten zeigte, dass Patienten mit und ohne Restenose keine Unterschiede im 6-Jahres-Überleben aufwiesen [2]. Da Restenosen also nur geringfügig zur Mortalität beitragen und zahlreiche Studien bislang keinen Überlebensvorteil für DES im Vergleich mit BMS nachweisen konnten, gibt es gute Gründe für die Annahme, dass bei koronaren Mehrgefäßerkrankungen der bedeutende Überlebensvorteil durch die Bypasschirurgie seine Gültigkeit auch in der Ära der DES behält [27]. Im direkten Vergleich risikoadjustierter Patientengruppen bei Diabetikern mit koronaren Mehrgefäßerkrankungen zeigten sich die modernen koronarchirurgischen Verfahren dem Einsatz von DES eindeutig überlegen [31, 32].

Warum ist bei diabetischen Koronarpatienten die Bypasschirurgie im Vorteil?

Die folgenden Faktoren sind in diesem Zusammenhang von entscheidender Bedeutung:

1. Das Ausmaß der Revaskularisation. Wir wissen seit Jahren, dass gerade bei Diabetikern, aber auch bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion der möglichst vollständigen Revaskularisation eine wesentliche Bedeutung zukommt [33]. Die vollständige Revaskularisation ist daher das angestrebte Ziel jeder Mehrgefäßintervention. Dieses Ziel wird jedoch – wie schon in der BARI-Studie – häufiger mittels Bypasschirurgie erreicht (91 % vs. 51 %) [34].

2. Die Geschwindigkeit der Arterioskleroseprogression. Diabetiker weisen im Langzeitverlauf sowohl nach konventioneller Ballonangioplastie [13] als auch nach Stentimplantation [35] eine höhere Mortalität auf als nichtdiabetische Patienten. Diese Ergebnisse können u.a. dem beschleunigten Fortschreiten der Arteriosklerose bei Diabetikern zugeschrieben werden. So waren in späteren Angiographien, die bei Patienten aus der BARI-Studie durchgeführt wurden, bei 22% der diabetischen Patienten im Vergleich zu nur 12% der nichtdiabetischen Patienten neue signifikante Stenosen zu verzeichnen [36]. Eine Analyse der Daten von vier Studien mit Stents der zweiten Generation zeigt deutlich den Einfluss der Progression der Erkrankung. Die 5-Jahres-Nachuntersuchung belegte, dass weit mehr kardiale Ereignisse aufgrund einer fortgeschrittenen KHK aufgetreten waren als aufgrund von Restenosen im ursprünglich behandelten Bereich [37]. Nach 5 Jahren hatten nur 8,9% der Patienten Ereignisse aufgrund von Reste-

nosen im Bereich der ursprünglich behandelten „target lesion“, während 37,9% Ereignisse im Bereich nichtstenosierter Segmente aufwiesen.

Die häufige vorherrschende Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden könnte, mit der eine angiographisch dargestellte Koronarstenose sich derart entwickeln könnte, um künftig einen Infarkt zu verursachen, ist nach neueren Erkenntnissen nicht länger haltbar [38]. Klinisch verhalten wir uns jedoch vorwiegend so, als ob die hochgradige Stenose besondere Aufmerksamkeit verlangt, während weniger ausgeprägte Stenosen weniger aggressiv behandelt werden könnten. Diese Diskrepanz rührt daher, dass wir gegenwärtig – trotz bedeutender Entwicklungen in den bildgebenden Verfahren – über keine Technologie verfügen, die uns gestattet, die vulnerable Plaque vor der Ruptur sicher zu identifizieren. Die vielleicht beunruhigendste neue Entdeckung ist die, dass die vermehrte Notwendigkeit von Reinterventionen am gleichen Koronargefäß nicht in unmittelbarer Beziehung zu einer Restenose im Bereich der früheren Obstruktion und dem implantierten Stent steht. Vielmehr zeigen die Analysen des NHLBI Dynamic Data Registry, dass in der gegenwärtigen Stentära der Progression der Erkrankung eine vorrangige Bedeutung beizumessen ist [39].

Der vielleicht bedeutsamste Unterschied

Stents behandeln nur das umschriebene Areal mit der ausgeprägtesten Stenose, während ein Bypass auch jene vulnerablen Plaques umgeht, die sich im Laufe der Zeit zu „culprit lesions“ entwickeln könnten [38]. Bei der häufig rapiden Arterioskleroseprogression diabetischer Patienten haben sich koronarchirurgische Verfahren bislang als überlegen erwiesen, die jenes koronararterielle Segment umgehen, welches am vulnerabelsten für die Entwicklung künftiger Plaques ist. Die meisten obstruktiven Läsionen oder Plaquerupturen ereignen sich bekanntlich in jenem Bereich, der üblicherweise mittels Bypass überbrückt wird [40].

Die initiale Bypasschirurgie geht bei Ein- und Zweigefäßkrankungen nur mit geringfügigen Vorteilen einher, bei koronaren Dreigefäßkrankungen sind diese Vorteile allerdings immens. Die Ergebnisse zahlreicher neuerer Studien [19–21] stellen sich eindeutig gegen den gegenwärtigen Trend, zunehmend interventionelle Methoden als initiale Revaskularisationsstrategie bei koronaren Mehrgefäßkrankungen zu empfehlen. Diese Patienten mit dem höchsten Risiko eines vorzeitigen kardiovaskulären Todes können am meisten von der operativen Revaskularisation profitieren, aber ein bedeutender und zunehmender Anteil wird – entgegen den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [41] – nicht initial mit

herzchirurgischen Verfahren behandelt, jener Therapie, die am wahrscheinlichsten nachhaltige Vorteile bietet. Nach Ansicht einzelner Autoren besteht hier offensichtlich ein ethisches Dilemma, da Kardiologen einerseits die ersten Berater unserer Patienten mit koronaren Mehrgefäßkrankungen und zugleich die Anbieter der interventionellen Therapie sind [21]. Vor diesem Hintergrund sind die kürzlich publizierten Ergebnisse der Studie von Thielmann et al. besonders besorgniserregend, da sie zeigen, dass bei Diabetikern mit koronaren Dreigefäßkrankungen die vorausgegangene perkutane Intervention einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität bei später erforderlicher Bypasschirurgie darstellt [42].

Operative Strategien bei diabetischen Koronarpatienten Vorteile arterieller Grafts bei Diabetikern

Die Ergebnisse der BARI-Studie hatten deutlich gezeigt, dass diabetische Patienten mit koronaren Mehrgefäßkrankungen von der Bypassoperation als initialer Revaskularisationsstrategie profitierten. Die Vorteile der Bypassoperation beschränkten sich jedoch auf jene Patienten, die mindestens ein arterielles Graft erhalten hatten [13]. So betrug bei Patienten mit Diabetes mellitus die kardiale Mortalität nach 5 Jahren 2,9%, wenn mindestens eine A. mammaria interna verwendet worden war, und 18,2%, wenn nur Venengrafts zum Einsatz gekommen waren. Letzteres Ergebnis glich jenem der PTCA-behandelten Patienten (kardiale Mortalität in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren 20,6%). Patienten ohne Diabetes mellitus hatten – ungeachtet der initialen Behandlungsstrategie oder Bypassart – fast identische kardiale Mortalitäts- und Infarkttraten. Die Verwendung arterieller Grafts ging jedoch mit einer niedrigeren Postinfarkt-mortalität einher. Bei der großen Mehrheit der untersuchten Patienten ohne Diabetes mellitus und ohne zwischenzeitliche Infarkte war die kardiale Mortalität in der Koronarchirurgie- und der PTCA-Gruppe bemerkenswerterweise gleich.

Der Überlebensvorteil der initialen Koronarchirurgie beschränkte sich somit auf die Verwendung arterieller Grafts und wurde besonders bei Diabetikern deutlich, bei denen sich innerhalb des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren nach der Revaskularisationsmaßnahme Infarkte ereignet hatten [43]. Dieser Befund zeigt, dass ein arterielles Graft jene Patienten, die zwischenzeitlich einen Infarkt erlitten hatten, vor der hohen kardialen Mortalität schützte. Die Autoren der BARI-Studien stellten die Hypothese auf, dass arterielle Grafts, die weniger anfällig für das bei Diabetikern beschleunigte Fortschreiten der Arteriosklerose sind, bessere alternative Perfusionsquellen zur Verfügung stellen können, um die Ventrikelfunktion in jenen Re-

gionen zu erhalten, die aufgrund koronarer Okklusion minderperfundiert werden. Die Ergebnisse zahlreicher Studien der letzten Jahre zeigen, dass durch die Präparation beider Brustwandarterien und die Verwendung mehrerer arterieller Grafts die Postinfarkt-mortalität bei Diabetikern weiter vermindert werden konnte [44–46]. In diesem Zusammenhang sind die sehr unterschiedlichen Offenheitsraten verschiedener Grafts zu beachten. So sind 10 Jahre nach der Bypassoperation noch 90–95% der A.-mammaria-interna-Grafts offen und angiographisch frei von Arteriosklerose, während 75% der Venengrafts verschlossen oder hochgradig stenotisiert sind [47].

Welche Grafts kommen in Frage?

A. mammaria interna. Die Überlegenheit der A. mammaria interna über andere Grafts ist seit Jahren bekannt. Vergleichende Studien haben die bessere Resistenz gegenüber der Entstehung von Arteriosklerose, Intimahyperplasie und Mediaverkalkung [48] sowie erhaltene vasoreaktive Eigenschaften trotz langjähriger Diabetes mellitus [49] gezeigt. Bei diabetischen Patienten weist die A. mammaria interna eine verbesserte Langzeitoffenheit und Überlebensvorteile sowohl gegenüber Venen- als auch gegenüber A. Radialis-Grafts auf [50, 51]. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu beachten, dass Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko sternaler Wundinfektionen assoziiert ist – auch bei Patienten, bei denen nur eine Brustwandarterie präpariert wurde [52]. Bei Verwendung beider Aa. mammariae interna ist eine Zunahme sternaler Komplikationen zu verzeichnen [53, 54], vor allem bei diabetischen Patienten [55].

A. radialis. Daher wurde nach Alternativen gesucht, um bei Diabetikern die Präparation einer zweiten A. mammaria vermeiden zu können. In der A. radialis glaubte man diese Alternative gefunden zu haben. Durch die zeitgleich verlaufende Präparation der linken A. mammaria interna und der meistens verwendeten linken A. radialis durch zwei Operateure lässt sich außerdem eine kürzere Operationsdauer erzielen als bei der notwendigerweise nacheinander erfolgenden Präparation beider Brustwandarterien – ein weiterer Vorteil bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko. Trotz zeitweiliger Popularität der A. radialis ist jedoch zu beachten, dass dieses Graft weniger resistent hinsichtlich Arteriosklerose und Intimahyperplasie im Vergleich zur A. mammaria interna ist [48]. Die langfristige Offenheit von A.-radialis-Grafts wird signifikant durch das Kaliber und den Stenosegrad des Koronargefäßes und die Qualität des distalen Abflusses beeinflusst [56]. Aufgrund des kompetitiven Flusses verbietet sich die Verwendung der A. radialis daher für weniger ausgeprägte Koronarstenosen. Vor allem sind die besonderen pathophysiolo-

gischen Bedingungen bei diabetischen Patienten zu beachten. Choudhary et al. konnten mit ihrer Studie zeigen, dass A.-radialis-Grafts diabetischer Patienten eine beeinträchtigte Endothelfunktion aufweisen und vermehrt zu Vasospasmen neigen [57]. Außerdem weisen die Aa. radiales von diabetischen Patienten häufig vermehrte Kalkablagerungen auf, weshalb diese Conduits bei vielen dieser Patienten nicht verwendet werden können [58].

Weitere Möglichkeiten. Als weitere Alternative kämen theoretisch die A. gastroepiploica und die A. epigastrica inferior in Frage, wobei man sich allerdings den Vorteil eines verminderten Risikos sternaler Komplikationen durch die Risiken eines Zweihöhleingriffs erkauft.

... und wie viele sollten es sein?

Zwei A.-mammaria-interna-Grafts sind besser als eins! Zahlreiche Studien belegen, dass die Verwendung beider Aa. mammariae interna – im Vergleich zur Verwendung nur einer A. mammaria interna mit Venengrafts – das Langzeitüberleben signifikant verbessert [59, 60]. Die Ergebnisse der Studie von Lytle et al. zeigen eindrucksvoll, dass sich der Überlebensvorteil durch die Verwendung beider A.-mammaria-interna-Grafts auch nach einem Verlauf von 20 Jahren noch zunehmend bemerkbar macht [59]. Hier ist insbesondere das Risikoprofil der einzelnen Patienten zu beachten: So hatten junge Patienten ohne weitere Komorbidität exzellente Überlebensraten – unabhängig von der operativen Strategie –, obgleich ein Vorteil für die beidseitige Verwendung der A. mammaria interna bestand, der im Verlauf von 20 Jahren noch zunahm. Ältere Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion hatten signifikant verminderte 20-Jahres-Überlebensraten, jedoch einen immensen Vorteil durch die Verwendung beider Brustwandarterien [59].

Bislang wurden oftmals vorrangig jüngere Patienten mit mehrfachen arteriellen Grafts versorgt, unter der Vorstellung, dass besagte Patienten von dieser Revascularisationsstrategie durch eine verminderte Rate kardialer Ereignisse, nachhaltige Besserung der Angina-pectoris-Symptomatik und die verminderte Notwendigkeit von Reoperationen am meisten profitieren [61]. Von den Patienten, die zum Operationszeitpunkt < 50 Jahre alt sind, leben 20 Jahre nach dem Eingriff immerhin noch annähernd 80%, zu einem Zeitpunkt, an dem der Vorteil der arteriellen Mehrfachrevascularisation immer noch zunimmt [59]. Doch auch unter den Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation > 70 Jahre alt sind, lebt ein beträchtlicher Teil noch nach 15 Jahren und erfährt – wie die Daten der Studie von Lytle et al. zeigen – einen erheblichen Nutzen [59].

Risiko sternaler Wundinfektionen

Trotz mannigfaltiger Evidenz für ein verlängertes Überleben und eine verminderte Rate kardialer Ereignisse vermeiden viele Chirurgen die Gewinnung beider A.-mammaria-interna-Grafts aufgrund des erhöhten Risikos sternaler Infektionen, besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus [52]. Die tiefe sternale Wundinfektion ist schließlich eine gefürchtete Komplikation, die mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht [62]. So kommt es, dass insbesondere bei Patienten mit insulintherapiertem Diabetes mellitus von den meisten Chirurgen die Präparation beider Brustwandarterien vermieden wird, obwohl nachweislich genau diese Patientengruppe von der genannten Revaskularisationsstrategie am meisten profitiert [50, 63].

Neuere Studien zeigen, dass gerade bei Diabetikern die Beachtung des Risikoprofils jedes einzelnen Patienten von entscheidender Bedeutung ist: Die Studie von Matsa et al. zeigt eine Untergruppe diabetischer Patienten mit einem erhöhten Risiko sternaler Wundinfektionen: übergewichtige diabetische Frauen. Die Kombination von Diabetes, Übergewicht und weiblichem Geschlecht war mit einem zehnfach erhöhten Risiko tiefer sternaler Wundinfektionen assoziiert (15% vs. 1,4% bei diabetischen Patienten ohne diese Kombination von Risikofaktoren) [64]. In anderen Studien erhöhte diese Kombination von Risikofaktoren das Risiko sternaler Wundinfektionen sogar um das 22fache [65]. Außerdem hatten diabetische Patienten mit der Risikokonstellation chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, PAVK und einem BMI > 30 eine sternale Infektionsrate von 28%, verglichen mit einer Rate von 2,3% bei Patienten ohne diese Risikofaktoren [61].

Im Lichte dieser Studien erscheint es nicht mehr gerechtfertigt, diabetischen Patienten die unbestreitbaren Vorteile mehrfacher arterieller Grafts vorzuenthalten. Vielmehr kommt es auf eine differenzierte Risikoabwägung unter genauer Beachtung der Komorbidität an. Bei Patienten mit zwei oder mehr der genannten zusätzlichen Risikofaktoren könnte jedoch ein konservativeres Vorgehen mit Verwendung von Venengrafts angezeigt sein, da das Risiko sternaler Wundinfektionen in der Gegenwart multipler Risikofaktoren exponentiell zunimmt [61].

Was ist bei der Präparationstechnik zu beachten?

Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte die Gewinnung der A. mamma interna nicht als Pedikel, sondern in skelettierter Weise erfolgen. Diese Präparationstechnik bietet einige entscheidende Vorteile: Wie sich mittels SPECT-Analysen nachweisen ließ, wird durch dieses Verfahren die kollaterale Blutversor-

gung des Sternums weitgehend geschont [61, 66]. Die Erhaltung von Kollateralen zum Sternum durch die Skelettisierungstechnik trägt wahrscheinlich am meisten zu einer deutlich verminderten Komplikationsrate bei [67]. Neuere Studien zeigen, dass bei diabetischen Patienten durch die skelettierende Präparationstechnik auch bei beidseitiger Gewinnung der A. mamma interna das Risiko sternaler Wundinfektionen auf das Risiko nichtdiabetischer Patienten reduziert werden konnte [61, 68, 69]!

In skelettierter präparierten A.-mammaria-interna-Grafts kann eine höhere Flussrate nachgewiesen werden [70, 71]. Da die Kalibergröße durch die Skelettierung vermehrt wird, wird andererseits auch die „flow competition“ zwischen dem Graft und dem Koronargefäß vermindert, was uns wiederum gestattet, die A.-mammaria-interna-Grafts auf „high flow“-Koronararterien mit geringgradigeren Stenosen zu anastomosieren [67]. Ein weiterer, nicht zu unterschätzender Vorteil der skelettierenden Gewinnung der Brustwandarterien besteht in nachweislich verminderten postoperativen Brustwandschmerzen [69]. Bei dieser Präparationstechnik hat sich der Einsatz des Elektrokauters mit geringer Leistungsabgabe (20–30 W) [63] und des Ultraschallskalpell (Harmonic Scalpel, Ultracision) [67] bewährt.

... und bei der Zuordnung der Grafts zu einem Zielgebiet?

Die einzige Revaskularisationsstrategie, die nachweislich in großer Fallzahl das Überleben von diabetischen Patienten verbessern konnte, ist die Verwendung der A. mamma interna [34], und Taggart et al. konnten in ihrer Metaanalyse unter Einschluss von über 15 000 Patienten zeigen, dass die Verwendung von zwei A.-mammaria-Grafts zur Revaskularisierung des linken Ventrikels mit einem signifikant verbesserten Langzeitüberleben einherging [50]. Es sollte also bedacht werden, dass nur die linksseitige Revaskularisation mittels zweier A.-mammaria-Grafts als Prädiktor für ein verbessertes Langzeitüberleben angesehen werden kann [50].

Die Ergebnisse der Studie von Sabik et al. zeigen, dass die Offenheitsraten von A.-mammaria-Grafts niedriger waren, wenn sie als Bypass für die rechte Koronararterie genutzt wurden, als wenn sie zur Revaskularisierung des linken Koronarsystems verwendet wurden [72]. Die Ursachen sind in kompetitivem Flussverhalten der nativen Koronargefäße zu suchen. Mit zunehmender chirurgischer Erfahrung wurden die A.-mammaria-Grafts selektiver für die Revaskularisierung der rechten Koronararterie eingesetzt, was zu einer verbesserten Offenheitsrate beigetragen hat. Die A.-mammaria-Grafts zeigten nach 10 Jahren eine bessere Offenheitsrate als Venengrafts, außer wenn sie auf

geringergradig stenosierte rechte Koronararterien anastomosiert wurden. Um Arterien des rechten Koronarsystems mit einer Stenose < 70% zu versorgen, könnte die Verwendung von Venengrafts somit die bessere Wahl sein [72]. Hinsichtlich der Graftkonfiguration (In-situ-Grafts vs. Composite-Grafts) zeigen die bislang vorliegenden Studien keine signifikanten Unterschiede im Langzeitverlauf [73, 74].

Welche Vorteile bietet die „off-pump“-Chirurgie?

Ogleich mit Bypassoperationen unter Anwendung der extrakorporalen Zirkulation heutzutage exzellente Ergebnisse erzielt werden können, birgt der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine doch auch gewisse Risiken: Durch Einbringung der arteriellen Kanüle in die Aorta ascendens können atheromatöse Plaques aus der Gefäßwand gelöst werden, und durch den Hochgeschwindigkeitsfluss des aus der Kanüle austretenden Blutstroms kann es zur Embolisation von Wandbestandteilen einer atherosklerotisch veränderten Aorta in das Gehirn oder andere Organe kommen [75]. Der Kontakt der Blutbestandteile mit den Fremdoberflächen des Schlauchsystems und des Oxygenators geht mit einer Aktivierung des Immunsystems und des Gerinnungssystems einher und führt über das „capillary leak syndrome“ zu einer Beeinträchtigung zahlreicher Organfunktionen. Daher stellt sich die Frage, ob nicht gerade diabetische Patienten mit ihrer erhöhten Komorbidität von „off-pump“-Verfahren unter Vermeidung der extrakorporalen Zirkulation profitieren. Durch eine total-arterielle Revascularisierung unter Verwendung beider Aa. mammae internae und Anastomosierung der Bypässe in die linke A. mammaria interna lässt sich zudem eine Manipulation der Aorta ascendens gänzlich vermeiden. Neuere Studien weisen nach, dass „off-pump“-Operationen bei diabetischen Patienten zu einer Verminderung der postoperativen Morbidität und der Krankenhausverweildauer beitragen können [76]. Insbesondere zeigte sich eine signifikant geringere Inzidenz postoperativen Nierenversagens [76, 77] und perioperativer Schlaganfälle [76, 78]. Die Ergebnisse der Arbeit von Sajja et al. lassen erkennen, dass besonders diabetische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von einem Verzicht auf die Herz-Lungen-Maschine profitieren [79].

Bedeutung der perioperativen Stoffwechselführung bei diabetischen Koronarpatienten (intensive Insulintherapie)

Die Ergebnisse der Studien von Zerr et al. [80] und Furnary et al. [81] zeigen eindrucksvoll, dass nicht die Diagnose „Diabetes mellitus“, sondern die un-

kontrollierte postoperative Hyperglykämie der eigentliche Risikofaktor für die tiefe sternale Wundinfektion bei Patienten mit Diabetes mellitus ist. Seit der ersten Veröffentlichung dieser Studienergebnisse 1997 werden im Herzzentrum Lahr/Baden konsequent Insulinperfusoren zur Stoffwechselführung in der frühen postoperativen Phase eingesetzt.

Zuvor hatten Malmberg et al. in der 1996 publizierten „Diabetes Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study“ gezeigt, dass die Überlebensraten diabetischer Patienten, die Myokardinfarkte erlitten hatten, verbessert werden konnten, wenn sie in der Akutsituation mit Insulininfusionen behandelt wurden, um Normoglykämie zu erzielen [82]. Die glykometabolische Kontrolle zum Zeitpunkt des Infarktgeschehens schien hier die entscheidende Rolle zu spielen.

Van den Berghe et al. konnten mit ihrer 2001 veröffentlichten Arbeit zeigen, dass eine strenge Blutzuckerführung mit Zielwerten von 80–110 mg/dl die Rate von Sepsis, akutem Nierenversagen und „critical illness“-Polyneuropathie (CIP) drastisch senkte, mit einer signifikant kürzeren Beatmungsdauer einherging und zu einer Reduktion der allgemeinen Krankenhausmortalität um 34% führte [83]. Die CIP kompliziert den Genesungsverlauf durch verschiedene Grade von Muskelschwäche und kann außerdem durch Einbeziehung des N. phrenicus Probleme beim Weaning vom Respirator verursachen. Die genaue Ursache der CIP ist nicht bekannt, es konnten jedoch verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden, wie z.B. die Verwendung von Kortikosteroiden, Muskelrelaxanzien, Vasopressoren oder Aminoglykosiden [84]. Bei kritisch kranken Patienten könnte zudem das periphere Nervensystem besonders anfällig für die Schädigung durch Hyperglykämie (aufgrund passiver Glucoseaufnahme und die vermehrte Bildung und/oder die verminderte Bindung freier Sauerstoffformen) sein. Die Minderung des Polyneuropathierisikos durch intensive Insulintherapie – unabhängig von der weiteren Anwendung dieser Medikamente – deutet darauf hin, dass Hyperglykämie, Insulinmangel oder beide zur axonalen Dysfunktion und Degeneration beitragen [85]. Die verminderte Notwendigkeit mechanischer Beatmung bei Patienten, die eine intensive Insulintherapie erhielten, lässt sich z.T. durch die verminderte Rate von CIP, aber möglicherweise auch durch einen direkten anabolen Effekt von Insulin auf die respiratorische Muskulatur erklären. Furnary et al. konnten mit ihrer 2003 publizierten Studie zeigen, dass sich durch kontinuierliche Insulininfusionen bei diabetischen Patienten, die sich koronaren Bypassoperationen unterzogen, die risikoadjustierte perioperative Mortalität um 50% senken ließ. Dieses Ergebnis wurde ausschließlich durch die Verminderung kardi-

aler Todesfälle bewirkt [81]. In diesem Zusammenhang sind die Energetik des gesunden Myokards und deren Störungen bei diabetischen Patienten im perioperativen Verlauf koronarer Bypassoperationen zu beachten:

Das Myokard wurde als „omnivore“ beschrieben, da es in der Lage ist, verschiedene Substrate für die Adenosintriphosphat-(ATP-)Produktion und die Energieversorgung der beständigen Zyklen von ventrikulärer Kontraktion und Relaxation zu nutzen. Zu den bekannten Substraten gehören freie Fettsäuren, Glucose, Pyruvat, Lactat, Ketone und sogar Aminosäuren. Im normalen nichtdiabetischen Myokard rühren 60% der ATP-Produktion von Lipolyse und β -Oxidation von Palmitaten oder freien Fettsäuren her, während 35% aus glykolytischen Quellen stammen. Rückkopplungsmechanismen über die Konzentration von Coenzym A in den Mitochondrien sichern eine Balance zwischen diesen beiden Stoffwechselfaden [86].

Eine eingeschränkte Bioverfügbarkeit von Insulin, wie sie vor allem bei diabetischen Patienten im Postaggressionsstoffwechsel anzutreffen ist, führt zu erhöhten Serumkonzentrationen und vermehrter myokardialer Nutzung freier Fettsäuren und bewirkt die Inhibierung der Glucosenuztung. Die Glykolyse ist somit im diabetischen Myokard inhibiert und die Oxidation freier Fettsäuren in paradoxer und schädlicher Weise aktiviert. Freie Fettsäuren und deren teilweise β -oxidierte Metaboliten akkumulieren im Myokard. Diese Verbindungen sind dafür bekannt, dass sie die Kontraktilität vermindern und die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien erhöhen [87]. Obwohl freie Fettsäuren mehr ATP als Glucose unter vollständig aerober Oxidation produzieren, tun sie dies auf Kosten eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs. Dies erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch und verschärft die zelluläre Ischämie zu einem Zeitpunkt begrenzter Sauerstoffzufuhr.

Die kontinuierliche Zufuhr von Insulin hingegen steigert direkt die Glykolyse, vermittelt den aktiven Transport phosphorylierter Glucose durch die Zellmembran und inhibiert die weitere Lipolyse – und beugt somit der Ansammlung toxischer Metaboliten vor [88]. Glucose-Insulin-Kalium-Lösungen (GIK) vermögen bei akut ischämischen Myokard die Kontraktilität zu steigern, Arrhythmien zu vermindern und den myokardialen Sauerstoffverbrauch abzusenken [88]. Die klinischen und experimentellen Studien über GIK von Lazar et al. haben uns gezeigt, dass diese Therapieform die postischämische Gewebenekrose, die Infarktgröße und die Azidose vermindert sowie einem „myocardial stunning“ vorbeugt [89, 90]. Zunehmend zeichnet sich ab, dass der glykometabolische Zustand des Myokards die entscheidende Variable ist, die unmittelbaren Einfluss auf die Mortalität diabe-

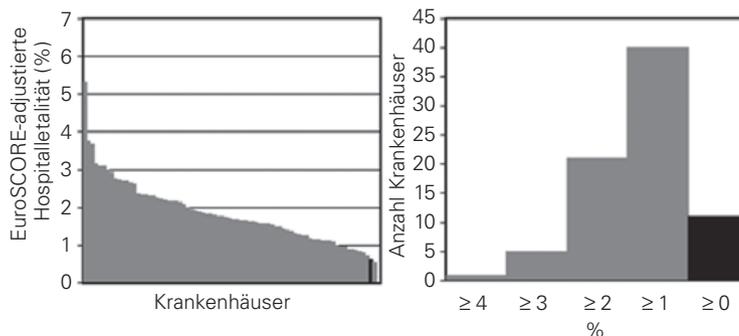


Abbildung 1. BQS-Bundesauswertung 2006, isolierte Koronarchirurgie, Qualitätssindikator Krankenhausletalität.

Verteilung der Krankenhausergebnisse: risikoadjustierte Hospitalletalität bei allen Patienten, die beim ersten Eingriff isoliert koronarchirurgisch operiert wurden, mit vollständiger Dokumentation zum EuroSCORE. Alle 78 deutschen Herzzentren wurden erfasst. Das Herzzentrum Lahr/Baden ist farblich hervorgehoben.

Figure 1. BQS federal evaluation 2006, isolated coronary artery bypass surgery, quality indicator in-hospital lethality.

Distribution of the hospital results: risk-adjusted in-hospital lethality in all patients who have undergone first-time coronary artery bypass grafting with full documentation of the EuroSCORE. All of the 78 German Heart Centers have been registered, the Heart Institute Lahr/Baden is tagged with a black bar.

tischer Patienten in der Bypasschirurgie hat. Unter einer straffen Blutzuckereinstellung konnte die Mortalität diabetischer Patienten auf die Mortalität nichtdiabetischer Patienten abgesenkt werden [81].

Seit der Einführung der mechanischen Beatmung konnten nur wenige intensivmedizinische Maßnahmen das Überleben deutlich verbessern. Die Ergebnisse der genannten Studien verdeutlichen, dass die strikte Stoffwechselführung diabetischer Patienten unter Einsatz kontinuierlicher Insulininfusionen heutzutage zum Standardrepertoire jeder herzchirurgischen Intensivstation gehören sollte.

Schlusswort

Immer häufiger werden Operateure mit diabetischen Koronarpatienten konfrontiert, die eine Vielzahl von bekannten Risikofaktoren für eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität aufweisen. Doch auch die operativen Verfahren haben sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. Der vermehrte Einsatz von Blutkardioplegie ermöglichte gefahrlos längere Ischämiezeiten zum Zwecke einer möglichst vollständigen Revaskularisation, die vermehrte Anwendung arterieller Grafts führte nachweislich zu verbesserten Überlebensraten im Langzeitverlauf, und immer häufiger werden Operationen am schlagenden Herzen – unter Vermeidung der extrakorporalen Zirkulation und deren spezifischer Risiken – durchgeführt. Dank der zunehmenden Erfahrung mit der anspruchsvollen Klientel diabetischer Koronarpatienten kann die koronare Bypassoperation in spezialisierten Zentren heutzuta-

ge als eine sichere Therapieoption angesehen werden, die auch für diese Patienten mit einer geringen Morbidität und Mortalität einhergeht.

Beispielhaft wird nachfolgend die Ergebnisqualität des Herzzentrums Lahr/Baden in der Koronarchirurgie dargestellt, das wie alle anderen herzchirurgischen Kliniken in Deutschland an der Qualitätssicherung der BQS teilnimmt. Die Darstellung der Ergebnisse zur Krankenhausletalität erfolgte im Jahr 2004 erstmals in risikoadjustierter Form anhand eines von der BQS und der Fachgruppe Herzchirurgie gemeinsam entwickelten Registrationsmodells (logistischer KCH-Score). Die Position des Herzzentrums Lahr/Baden im anonymisierten bundesweiten Vergleich (BQS-Bundesauswertung 2006) ist in Abbildung 1 mit einem schwarzen Balken markiert. Überdurchschnittliche Ergebnisse sind heutzutage in der Koronarchirurgie nur zu erzielen, wenn der Risikogruppe der diabetischen Koronarpatienten die erforderliche Aufmerksamkeit entgegengebracht wird und angemessene Behandlungskonzepte zur Anwendung gelangen.

Doch auch die besten Operationsergebnisse haben für diabetische Patienten nur einen sehr begrenzten Nutzen, wenn im postoperativen Langzeitverlauf nicht die Anstrengungen einer intensiven Tertiärprävention unternommen werden. Die Versorgung diabetischer Koronarpatienten erfordert ein hochqualifiziertes Netzwerk, das von der Akutklinik über die Rehabilitationsklinik bis zur Nachsorge beim Hausarzt sowie niedergelassenen Diabetologen und Kardiologen reichen sollte. Das postoperativ eingeleitete Management der kardiovaskulären Faktoren sollte – im Sinne einer gefäßprotektiven Therapie – intelligent aufeinander abgestimmt sein und nicht nur auf die reine Korrektur einzelner Risikofaktoren abzielen. Angesichts der demographischen Entwicklung ist absehbar, dass nur in einer intensiven Zusammenarbeit aller betroffenen Fachdisziplinen die Herausforderungen dieser Epidemie künftig bewältigt werden können.

Autorenklärung: Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren versichern, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen das Manuskript positiv oder negativ beeinflusst haben könnten.

Literatur

- Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335–44.
- Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS Jr, et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993;87:831–40.
- Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005;293:1501–8.
- Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:753–8.
- Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA, et al. Prevalence and risks of undiagnosed diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:2397–402.
- Hauner H. Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:777–82.

- Hauner H, Köster I, Schubert I. Prevalence of diabetes mellitus and quality of care in Hessen, Germany, 1998–2004. *Dtsch Arztebl* 2007; 104:2799–805.
- Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993;16:642–52.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. *The KORA survey* 2000. *Diabetologia* 2003; 46:182–9.
- Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. Mainz: Kirchheim, 2008.
- Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, et al. Long-term survival of patients after coronary artery bypass graft surgery: comparison of the pre-stent and post-stent eras. *Ann Thorac Surg* 2006;82:806–10.
- Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *Circulation* 1991;84:Suppl V:V1–27.
- Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation* 1997;96:1761–9.
- Brooks MM, Jones RH, Bach RG, et al, for the BARI Investigators. Predictors of mortality and mortality from cardiac causes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial and registry. *Circulation* 2000;101:2682–9.
- Niles NW, McGrath PD, Malenka D, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1016–8.
- The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600–6.
- Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Trial. *Circulation* 2001;104:533–8.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117–24.
- Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004;109:2290–5.
- Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174–83.
- Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420–8, discussion 1428–9.
- Van Domburg RT, Takkenberg JJ, Noordzij LJ, et al. Late outcome after stenting or coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel disease: a single-center matched-propensity controlled cohort study. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1563–9.
- Holmes DR, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634–40.
- Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663–70.
- Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583–91.
- Hill RA, Dunder Y, Bakhai A, et al. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 2004;25:902–19.
- Guyton RA. Coronary artery bypass is superior to drug-eluting stents in multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1949–57.
- Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *Am J Cardiol* 2005; 95:640–3.
- Lemos P, Serruys P, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare metal stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 2004;109:190–5.
- Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J* 2007; 154:688–93.
- Herz I, Moshkovitz Y, Loberman D, et al. Drug-eluting stents versus bilateral internal thoracic grafting for multivessel coronary disease. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2086–90.
- Javadi A, Steinberg DH, Buch AN, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:Suppl:1200–6.
- Gum PA, O'Keefe JH Jr, Borkon AM, et al. Bypass surgery versus coronary angioplasty for revascularization of treated diabetic patients. *Circulation* 1997;96:Suppl:117–10.
- Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:217–25.
- Abizaid A, Kornowski R, Mintz G, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584–9.

36. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M, et al. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. Balloon Angioplasty Revascularization Investigation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1420–5.
37. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110:1226–30.
38. Klein LW. Are drug-eluting stents the preferred treatment for multivessel coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:22–6.
39. Greenberg D, Bakhai A, Neil N, et al. Modeling the impact of patient and lesion characteristics on the cost-effectiveness of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:Suppl A:538A.
40. Kuntz RE. Importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy: the diabetes-percutaneous transluminal coronary angioplasty dilemma. *Circulation* 1999;99:847–51.
41. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:e340–437.
42. Thielmann M, Neuhauser M, Knipp S, et al. Prognostic impact of previous percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus and triple-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:470–6.
43. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, et al. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:989–97.
44. Rankin JS, Harrell FE Jr. Measuring the therapeutic efficacy of coronary revascularization: implications for future management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:944–8.
45. Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, et al. Influence of diabetes and bilateral internal thoracic artery grafts on long-term outcome for multivessel coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:281–8.
46. Lev-Ran O, Braunstein R, Neshet N, et al. Bilateral versus single internal thoracic artery grafting in oral-treated diabetic subsets: comparative seven-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;77:2039–45.
47. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, et al. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616–26.
48. Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, et al. Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. *Circulation* 1999;100:Suppl I:139–44.
49. Wendler O, Landwehr P, Bandner-Risch D, et al. Vasoreactivity of arterial grafts in the patient with diabetes mellitus: investigations on internal thoracic artery and radial artery conduits. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:305–11.
50. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870–5.
51. Possati G, Gaudino M, Prati F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation* 2003;108:1350–4.
52. Borger MA, Rao V, Weisel RD, et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1050–6.
53. Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, et al. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:342–6, discussion 346–7.
54. He GW, Ryan WH, Acuff TE, et al. Risk factors for operative mortality and sternal wound infection in bilateral internal mammary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:196–202.
55. Gansera B, Schmidler F, Gillrath G, et al. Does bilateral ITA grafting increase perioperative complications? Outcome of 4462 patients with bilateral versus 4204 patients with single ITA bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:318–23.
56. Maniar HS, Sundt TM, Barner HB, et al. Effect of target stenosis and location on radial artery graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:45–53.
57. Choudhary BP, Antoniadou C, Brading AF, et al. Diabetes mellitus as a predictor for radial artery vasoreactivity in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1047–53.
58. Nicolosi AC, Pohl LL, Parsons P, et al. Increased incidence of radial artery calcification in patients with diabetes mellitus. *J Surg Res* 2002;102:1–5.
59. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2005–12, discussion 2012–4.
60. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:781–6.
61. De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: the role of skeletonization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:536–43.
62. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990;49:179–86, discussion 186–7.
63. Momin AU, Deshpande R, Potts J, et al. Incidence of sternal infection in diabetic patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1765–72, discussion 1772.
64. Matsa M, Paz Y, Gurevitch J, et al. Bilateral skeletonized internal thoracic artery grafts in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:668–74.
65. Lev-Ran O, Mohr R, Pevni D, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting in diabetic patients: short-term and long-term results of a 515-patient series. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1145–50.
66. Lorberboym M, Medalion B, Bder O, et al. 99mTc-MDP bone SPECT for the evaluation of sternal ischaemia following internal mammary artery dissection. *Nucl Med Commun* 2002;23:47–52.
67. Hirose H, Amano A, Takashi S, et al. Skeletonized bilateral internal mammary artery grafting for patients with diabetes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:287–92.
68. Bical OM, Khoury W, Fromes Y, et al. Routine use of bilateral skeletonized internal thoracic artery grafts in middle-aged diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2050–3.
69. Peterson MD, Borger MA, Rao V, et al. Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1314–9.
70. Choi JB, Lee SY. Skeletonized and pedicled internal thoracic artery grafts: effect on free flow during bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:909–13.
71. Wendler O, Tscholl D, Huang Q, et al. Free flow capacity of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery grafts in coronary artery bypass grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:247–50.
72. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg* 2005;79:544–51.
73. Lev-Ran O, Paz Y, Pevni D, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: mid-term results of composite versus in-situ crossover graft. *Ann Thorac Surg* 2002;74:704–11, discussion 710–1.
74. Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: long-term clinical and angiographic results of in situ versus y grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:990–6.
75. Albert A, Beller C, Arnrich B, et al. Is there any impact of the type of aortic end-hole cannula on stroke occurrence? Clinical evaluation of straight and bent-tip aortic cannulae. *Perfusion* 2002;17:451–6.
76. Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1604–9.
77. Weerasinghe A, Athanasiou T, Al-Ruzeh S, et al. Functional renal outcome in on-pump and off-pump coronary revascularization: a propensity-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1577–83.
78. Abraham R, Karamanoukian HL, Jajkowski R, et al. Does avoidance of cardiopulmonary bypass decrease the incidence of stroke in diabetics undergoing coronary surgery? *Heart Surg Forum* 2001;4:135–40.
79. Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM, et al. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:378–88.
80. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356–61.
81. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007–21.
82. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996;17:1337–44.
83. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
84. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:480–9.
85. Sidenius P. The axonopathy of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1982;31:356–63.
86. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part I: General concepts. *Circulation* 2002;105:1727–33.
87. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155–8.
88. Ferranini E, Santoro D, Bonadonna R, et al. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993;264:E308–15.
89. Lazar HL, Zhang X, Rivers S, et al. Limiting ischemic myocardial damage using glucose-insulin-potassium solutions. *Ann Thorac Surg* 1995;60:411–6.
90. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497–502.

Korrespondenzanschrift

Dr. Achim Helmut Lauruschkat
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Herzzentrum
Lahr/Baden
Hohbergweg 2
77933 Lahr
Telefon (+49/7821)
925-100, Fax -110
E-Mail: Lauruschkat@herz-lahr.de