

KLINIKA KARDIOCHIRURGII I TRANSPLANTOLOGII
KATEDRA KARDIO – TORAKOCHIRURGII
UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

Mateusz Puślecki

**OCENA SPOSOBU POBRANIA TĘTNICY PIERSIOWEJ
WEWNĘTRZNEJ LEWEJ METODAMI KLASYCZNĄ
I SZKIELETOWANIA W ZABIEGACH BEZPOŚREDNIEJ
REWASKULARYZACJI MIĘŚNIA SERCOWEGO**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. med. Marek Jemielity

Poznań 2013

homini homine nihil pulchrius videtur

Najbliższym

Wykaz skrótów

	nazwa angielska	nazwa polska
ACT	activated clotting time	aktywowany czas krzepnięcia
BIS	bispectral index	indeks bispektralny
BITA	bilateral internal thoracic artery	zastosowanie prawej i lewej tętnicy piersiowej
BMI	body mass index	indeks masy ciała
CABG	Coronary Artery Bypass Graft	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CEP	circulating endothelial precursor cells	krążące komórki prekursorowe śródbłonna
CKMB	Creatine Kinase test	izoenzym MB kinazy kreatynowej
ECC	extracorporeal circulation	krążenie pozaustrojowe
ECHO	Echocardiography	echokardiografia
EEG	Electroencephalography	elektroencefalografia
EKG	Electrocardiography	elektrokardiografia
eNOS	enzyme Endothelial Nitric Oxide Synthase	syntaza tlenu azotu
IABP	Intraaortic Balloon Pump	kontrapulsacja – balon wewnątrzaoortalny
ITA	Internal Thoracic Artery	tętnica piersiowa wewnętrzna
LAD	Left Anterior Descending	tętnica zstępująca przednia
LIMA	Left Internal Mammary Artery	tętnica piersiowa wewnętrzna lewa
LVEF	left ventricular ejection fraction	frakcja wyrzutowa lewej komory
MAP	mean arterial pressure	średnie ciśnienie tętnicze
MIDCAB	Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass	pomostowanie z minitorakotomii
OB	Biernacki Reaction	Odczyn Biernackiego
OPCAB	Off Pump Coronary Artery Bypass	pomostowanie bez krążenia pozaustrojowego
RIMA	Right Internal Mammary Artery	tętnica piersiowa wewnętrzna prawa
SITA	single internal thoracic artery	zastosowanie jednej tętnicy piersiowej
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
TECAB	Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass	endoskopowy zabieg pomostowania
TI	Thallium	Tal
VAC	Vacuum Assisted Closure	system opatrunków próżniowych
VAS	Visual Analogue Scale	skala wizualna analogowa

SPIS TREŚCI

WPROWADZENIE	6
1. Rys historyczny	6
2. Charakterystyka tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej	9
3. Uwagi anatomiczne i histologiczne dotyczące tętnicy piersiowej wewnętrznej..	10
3.1. Anatomia i topografia.....	10
3.2. Budowa histologiczna.....	12
4. Unaczynienie mostka	14
5. Sposoby chirurgiczne pobrania graftu	15
5.1. Technika klasyczna	16
5.2. Technika szkieletowania.....	16
6. Zastosowanie	17
ROZDZIAŁ I	18
1. Cel.....	18
ROZDZIAŁ II	19
1. Dobór i charakterystyka chorych	19
2. Metoda badania.....	23
2.1. Zabieg operacyjny	23
2.1.1. Technika klasyczna w pęczku naczyniowym (P).....	24
2.1.2. Technika szkieletowania (S)	25
2.2. Ocena śródoperacyjna	26
2.3. Badanie histologiczne.....	26
2.3.1. Analiza histologiczna	27
2.4. Wybór markerów immunohistochemicznych.....	27
2.5. Badanie immunohistochemiczne	27
2.6. Ocena kliniczna	29
2.6.1. Kliniczny złożony punkt końcowy	29
2.6.2. Ocena szpitalna	29
2.6.3. Ocena odległa.....	30
2.6.3.1. Badanie Echokardiograficzne – po 3 miesiącach	31
3. Analiza statystyczna.....	32
ROZDZIAŁ III	33
1. Wyniki.....	33
2. Ocena śródoperacyjna	33
3. Ocena histologiczna	36
4. Wyniki badania pooperacyjnego.....	42
4.1. Ocena EKG i Echokardiograficzna – w 6 dobie	45
5. Ocena odległa	46
5.1. Ocena EKG i Echokardiograficzna – po 3 miesiącach	51

Rozdział IV	53
1. Omówienie wyników i dyskusja	53
1.1. Czas pobrania	53
1.2. Długość pomostu	54
1.3. Średnica i wypływ z naczyń	55
1.4. Ryzyko uszkodzenia naczyń	57
1.5. Unaczynienie mostka i ryzyko infekcji	61
1.6. Dolegliwości bólowe oraz zaburzenia czucia	64
1.7. Przebieg kliniczny, utrata krwi i drożność pomostu	65
2. Podsumowanie	69
3. Wnioski	71
Streszczenie.....	72
Abstract.....	75
Załączniki	78
1. Spis tabel	78
2. Spis rycin.....	79
3. Zgoda chorego	80
4. Informacja dla chorego.....	81
5. Protokół chorego	82
Piśmiennictwo	84

WPROWADZENIE

1. Rys historyczny

W ciągu ostatniego półwiecza choroba wieńcowa stała się jednym z głównych problemów klinicznych i do dziś stanowi najistotniejszą przyczynę zgonów w społeczeństwach uprzemysłowionych. Chirurgia choroby wieńcowej jest aktualnie najczęściej wykonywaną procedurą operacyjną na świecie. Ponad połowę wskazań do operacji serca stanowi właśnie choroba wieńcowa.

Pierwsze próby rewaskularyzacji mięśnia sercowego sięgają lat trzydziestych dwudziestego wieku. W 1935 roku Claud S. Beck wykonał abrazję nasierdza u człowieka z równoczesnym naszyciem uszypułowanego przeszczepu z mięśnia piersiowego większego w celu wytworzenia krążenia obocznego w mięśniu sercowym¹. Dziesięć lat później wykonał arterializację żył wieńcowych – niestety bez powodzenia. Istotny postęp osiągnięto dopiero w 1948 roku, kiedy kanadyjski chirurg Arthur Vineberg w Montrealu, zaproponował wszczepienie pod nasierdzie lewej komory tętnicę piersiową wewnętrzną wraz z krwawiącymi obocznikami². Po przeprowadzonym zabiegu pomiędzy tętnicą piersiową a naczyniami wieńcowymi z czasem wytwarzały się połączenia oboczne. Dzięki tej technice nie uzyskano jednak istotnej poprawy w ukrwieniu mięśnia sercowego i likwidacji długu tlenowego. Zabieg ten, nazywany też rewaskularyzacją pośrednią serca, stosowano do końca lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku, zwłaszcza w uogólnionej miażdżycy tętnic wieńcowych.

Od 1952 roku chirurg rosyjski Władimir Demichow oraz Gordon Murray wraz ze współpracownikami wykonywali eksperymentalne zespolenia u psów pomiędzy aortą wstępującą, a gałęzią zstępującą przednią lewej tętnicy wieńcowej za pomocą przeszczepów tętnicy pachowej lub szyjnej³. Były to pierwsze próby wytworzenia krążenia omijającego miejsce niedrożne w tętnicy (ang. bypass). Nieznajomość dokładnej anatomii topograficznej naczyń wieńcowych oraz stopnia zaawansowania i lokalizacji zmian miażdżycowych stanowiły główną przyczynę niskiej skuteczności tych zabiegów. Dopiero w 1959 roku, dzięki wprowadzeniu przez Masona Sonesa nowoczesnej techniki wybiórczej koronarografii (cineangiografii) została otwarta droga do rewaskularyzacji bezpośredniej⁴. Początkowo entuzjastycznie przyjęte próby endarektomii jak i rozpychania niedrożnych naczyń przy użyciu metalowych

zgłębników prowadziły często do uszkodzenia ścian naczyń i były związane z dużą śmiertelnością. Bazując na tych doświadczeniach zaczęto poszukiwać metody pozwalającej na ominięcie zwężeń w naczyniach wieńcowych.

Nowy etap w chirurgii wieńcowej rozpoczął się w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku po wprowadzeniu żylnych pomostów aortalno-wieńcowych. Pierwszej bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego za pomocą graftu żylnego dokonali w 1964 roku Garrett, Dennis i De Bakey⁵. Operację wykonano na bijącym sercu, łącząc aortę wstępującą z gałęzią przednią zstępującą za pomocą autogennej żyły odpiszczelowej.

Za początek nowoczesnej ery kardiologii uznano dokonania René Favalaro, który jako pierwszy zastosował pomosty żyłne na szerszą skalę. Udoskonalając tę metodę doprowadził do kompletnej, pełnej rewaskularyzacji bezpośredniej wszystkich istotnie zwężonych naczyń wieńcowych⁶.

W międzyczasie kontynuowano badania nad możliwością stosowania graftów tętnicznych w chirurgii wieńcowej. Począwszy od 1964 roku Spencer zespał u psów tętnicę piersiową wewnętrzną lewą z gałęzią okalającą lewej tętnicy wieńcowej, w warunkach krążenia pozaustrojowego. Równocześnie w Leningradzie Kolessov przeprowadził – po raz pierwszy u człowieka – operację zespolenia tętnicy zstępującej przedniej z tętnicą wieńcową, na bijącym sercu. Były to pierwsze próby tętnicznych pomostów w chirurgii serca⁷. Prawdopodobnie jednak, jako pierwsi na świecie zespalali tętnicę piersiową wewnętrzną z naczyniem wieńcowym u ludzi Longmire i Cannon. Pierwszy taki zabieg został wykonany w 1958 roku. W swoich notatkach historycznych Shumaker, przedstawiając kierowany przez Longmire'a zespół chirurgów pisze:

„W czasach, kiedy wykonywaliśmy trombendarektomie wieńcowe, również jak myślę wykonaliśmy kilka pierwszych zespożeń tętnic piersiowych z naczyniami wieńcowymi...musieliśmy to robić, kiedy naczynie wieńcowe, które poddawane było endarektomii ulegało rozerwaniu i w akcie desperacji wykonywaliśmy zespolenie tętnicy piersiowej wewnętrznej z końcem dystalnym prawej tętnicy wieńcowej, co okazało się być bardzo dobrą koncepcją”⁸.

W cieniu zachwyty nad żylnymi pomostami aortalno-wieńcowymi, bazując na doświadczeniach Kolessova, kolejni chirurdzy kontynuowali pracę nad zespoleniami wykonywanymi za pomocą tętnicy piersiowej wewnętrznej oraz poszukiwaniu innych pomostów tętnicznych. W 1968 roku Bailey i Hirose oraz Cushing wykonali zespolenie

tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej z prawą tętnicą wieńcową⁹. Następnie Green zaczął łączyć ten rodzaj zespolenia z graftami żylnymi w operacjach rewaskularyzacji bezpośredniej¹⁰, a w 1972 roku Barner początkowo zaczął stosować to naczynie jako wolny graft aortalno-wieńcowy, by w tym samym roku wykorzystać dla potrzeb chirurgii wieńcowej prawą i lewą tętnicę piersiową wewnętrzną¹¹.

W Polsce pierwszą operację z użyciem tętnicy piersiowej wewnętrznej wykonał Ryszard Jaszewski w 1984 roku w Łodzi. Dwa lata później, Marian Zembala w Klinice w Zabrze wszczepił u chorego obie tętnice piersiowe wewnętrzne.

Z czasem, na podstawie odległych obserwacji zaczęto dochodzić do wniosku, że pomimo korzyści wynikających z wykorzystania żyły odpiszczelowej, możliwy jest nawrót dolegliwości. Związane jest to z dalszym rozwojem procesu miażdżycowego, pojawianiem się nowych zwężeń w naczyniach zrewaskularyzowanych, a także jest następstwem włóknienia warstw ściany samych pomostów żylnych. Nadal poszukiwano pomostu bardziej odpornego na procesy degeneracyjne i przerostowe ściany, a dalsze badania nad tętnicą piersiową wewnętrzną doprowadziły do wniosku, że błona wewnętrzna tego naczynia jest mniej podatna na włóknienie czy przerost. Dowiedziono także, że zmiany miażdżycowe występują w tętnicy piersiowej rzadko i w mniejszym nasileniu.

Niestety w latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia, jedynie niewiele ponad 10% kardiochirurgów było zwolennikami powszechnego stosowania tętnicy piersiowej wewnętrznej. Było to związane z niewątpliwie trudniejszą do opanowania techniką jej preparowania i wykonywania zespolień z naczyniami wieńcowymi, a także z obawami, co do wydolności tego pomostu, szczególnie w warunkach większego obciążenia fizycznego organizmu i samego mięśnia sercowego. W badaniach scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego (zarówno spoczynkowej i wysiłkowej) z wykorzystaniem talu (Tl-201), u chorych po operacji rewaskularyzacji bezpośredniej mięśnia sercowego udowodniono pełną wydolność tego pomostu podczas wysiłku fizycznego¹².

Po uświadomieniu sobie że, ze względu na swoją budowę to tętnice powinny być lepszym materiałem do wykonywanych pomostów, powrócono do wcześniej zarzuconych badań nad innymi graftami tętniczymi, jak również zaczęto poszukiwać nowych.

W 1992 roku, Acar ponownie zastosował w chirurgii wieńcowej tętnicę promieniową, która po raz pierwszy została zastosowana w 1971 roku przez

Carpentiera¹³. Udoskonalając już istniejące techniki pobierania i przygotowywania graftów tętniczych sięgnięto także po tętnicę żołądkowo – sieciową (pierwszy raz wszczepioną w 1966 roku przez Bailey'a), kontynuowano pracę nad tętnicą nabrzuszną dolną oraz tętnicą śledzionową¹⁴. O ile tętnice piersiowe wewnętrzne lewa i prawa jak i tętnica promieniowa były i są powszechnie stosowane, to pozostałe grafty tętnicze są mniej popularne ze względu na bardziej skomplikowane techniki preparowania oraz specjalne wskazania przy doborze chorych do operacji pomostowania.

2. Charakterystyka tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej

Wszystkie doświadczenia i późne obserwacje chorych po zabiegach rewaskularyzacji bezpośredniej mięśnia sercowego skutkowały tym, że tętnica piersiowa wewnętrzna, obok rutynowo stosowanych graftów z żyły odpiszczelowej, stała się pomostem „z wyboru” i jest obecnie najczęściej stosowanym pomostem tętniczym w chirurgii wieńcowej.

Według van Brussela, w ciągu pierwszego roku od zabiegu 8-12% pomostów żylnych ulega zamknięciu, w trakcie kolejnych lat 15-30%, a po 10 latach tylko jedna trzecia z nich pozostaje drożna¹⁵. Udowodniono również, że odsetek drożnych pomostów tętniczych, a zwłaszcza tętnicy piersiowej wewnętrznej, jest znacznie wyższy, sięgający po 10 latach blisko 95%¹⁶.

Przewaga tętnicy piersiowej wewnętrznej nad innymi pomostami została udowodniona i jest niekwestionowana¹⁷. Z powodzeniem znalazła zastosowanie w operacjach rewaskularyzacji bezpośredniej mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym (CABG – Coronary Artery Bypass) jak i zabiegach małoinwazyjnych: operacje bez krążenia pozaustrojowego (OPCAB – Off-Pump Coronary Artery Bypass); z dostępu parasternotomijnego lub minitorakotomię boczną (MIDCAB – Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass); zabiegi wykonywane przez porty i małe nacięcia w przestrzeniach międzyżebrowych (Port-Access); całkowicie endoskopowe pomostowanie naczyń wieńcowych (TECAB – Totaly Endoscopic Coronary Artery Bypass)¹⁸; chirurgia wieńcowa z zastosowaniem technik telemanipulacyjnych¹⁹ – robot „Da Vinci” i system „Zeus”.

3. Uwagi anatomiczne i histologiczne dotyczące tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej

3.1. Anatomia i topografia

Tętnica piersiowa wewnętrzna lewa jest najczęściej pojedynczą gałęzią tętnicy podobojczykowej lewej. Stosunkowo często odchodzi wspólnie z pniem tarczowoszyjnym lub jego poszczególnymi elementami²⁰, a zmienność ta wynosi ok. 30%. Inne warianty wspólnego odejścia opisywane są kazuistycznie.

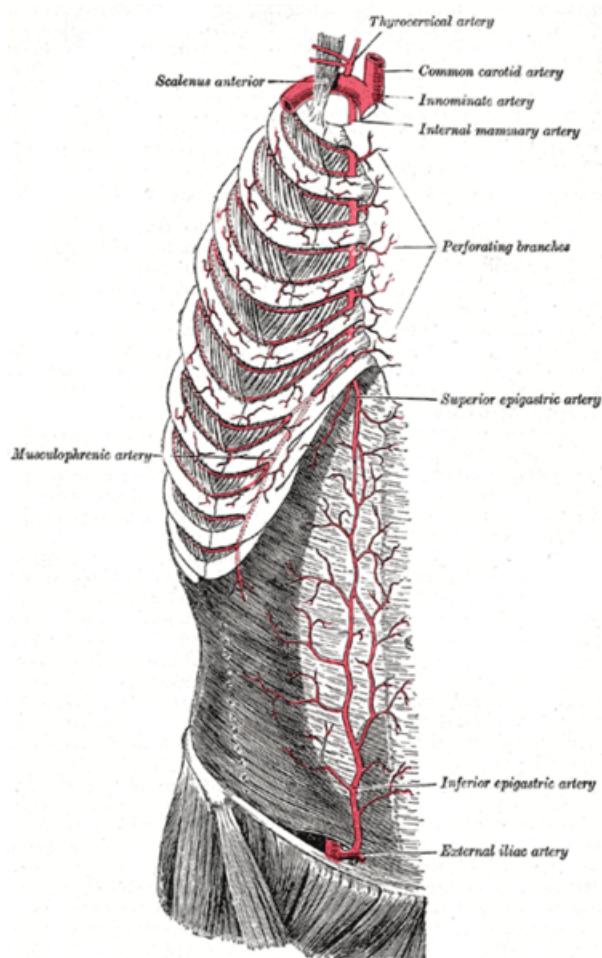
Tętnica piersiowa wewnętrzna odchodzi pod kątem prostym z dolnego obwodu części wstępującej tętnicy podobojczykowej, w pobliżu brzegu przyśrodkowego mięśnia pochyłego przedniego. Przebiega ona nad osklepkim opłucnej – zwraca się przyśrodkowo i ku dołowi, do tyłu od żyły podobojczykowej, i dochodzi poza tylną powierzchnię stawu mostkowo-obojczykowego. Tutaj, około 2 cm od swojego odejścia, tętnicę od przodu (w około 30% od tyłu²¹) krzyżuje nerw przeponowy. Dalej biegnie ku dołowi w śródpierściu górnym i przednim. W II przestrzeni międzyżebrowej lokalizuje się 1,5 do 2,5 cm od środkowej linii mostka, a schodząc ku dołowi przemieszcza się bocznie, na wysokości IV i V żebra na ok. 2,5 do 3,5 cm. Na prawie całej swojej długości leży bezpośrednio na chrząstkach żeber i mięśniach międzyżebrowych, pokryta powięzią wewnątrzpiersiową, tkanką przedopłucnową i opłucną ścienną. Od III żebra dodatkowo jest pokryta mięśniem poprzecznym klatki piersiowej. Na wysokości VI żebra²² dzieli się najczęściej na dwie gałęzie: tętnicę nabrzuszną górną, która będąc przedłużeniem pnia głównego zespala się z tętnicą nabrzuszną dolną; oraz tętnicę mięśniowo-przeponową, która na wysokości VII żebra zespala się z tętnicami międzyżebrowymi.

Tętnica piersiowa wewnętrzna lewa na całej swojej długości oddaje liczne gałęzie unaczyniające worek osierdziowy, mostek oraz narządy śródpiercia (w kolejności odejścia):

- śródpiersiowe (łac. *rami mediastinales*) – zmienne pod względem wielkości i ilości, unaczyniają śródpierście przednie;
- grasicze (łac. *rami thymici*) – unaczyniają grasicę;
- oskrzelowe (łac. *rami bronchiales*) – unaczyniają dolną część tchawicy oraz oskrzela i zespala się z gałęziami oskrzelowymi aorty;

- tętnicę osierdziowo-przeponową – unaczyniająca worek osierdziowy;
- żebrową boczną (łac. *ramus costalis lateralis*) – stosunkowo częsty wariant anatomiczny (u 11-16% osób, z tego w ok. 1/3 przypadków obustronnie²³). Jeśli jest obecna, odchodzi na wysokości pierwszej chrząstki żebrowej i na powierzchni wewnętrznej bocznej ściany klatki piersiowej biegnie skośnie ku dołowi oddając gałązki zespalaające się z tętnicami międzyżebrowymi;
- mostkowe (łac. *rami sternales*) – 3-9, najczęściej 5, tętniczek, które wspólnie z drugostronnymi tworzą sieć tętniczą tylną mostka. Unaczyniają okostną mostka, błonę tylną mostka oraz okoliczne tkanki miękkie. Często odchodzą wspólnie z gałęziami przeszywającymi;
- przeszywające (łac. *rami perforantes*) – 3-7, najczęściej 4-5, tętniczek wychodzących na przednią powierzchnię klatki piersiowej, z których najwyższa biegnie między głowami mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego lub obojczykiem i pierwszym żebrem. W dalszym przebiegu wysyłają przyśrodkowo gałęzie unaczyniające okostną mostka i błonę przednią mostka, z gałęziami drugostronnymi, tworząc sieć tętniczą przednią mostka. Ponadto rozgałęziają się w pobliskich mięśniach, skórze oraz gruczole sutkowym;
- międzyżebrowe przednie (łac. *rami intercostales anteriores*) – biegną w sześciu górnych przestrzeniach międzyżebrowych, jedna wzdłuż górnego, druga – wzdłuż dolnego brzegu. Gałązka górna jest zwykle silniejsza. Łącznie daje to 12 gałęzi, ale od tętnicy piersiowej wewnętrznej odchodzi 4-10, a najczęściej 5-7 naczyń, które następnie odpowiednio się rozgałęziają. Gałęzie międzyżebrowe przednie kierują się bocznie i zespalaają się z tętnicami międzyżebrowymi tylnymi;
- tętnicę mięśniowo-przeponową i tętnicę nabrzuszną górną – tętnice końcowe powstające na poziomie szóstej przestrzeni międzyżebrowej;
- przeponową – obecna w przypadku podziału końcowego na trzy gałęzie (7%).

Rycina 1. Przebieg tętnicy piersiowej wewnętrznej.



Źródło: Gray's Anatomy – Wikimedia Commons

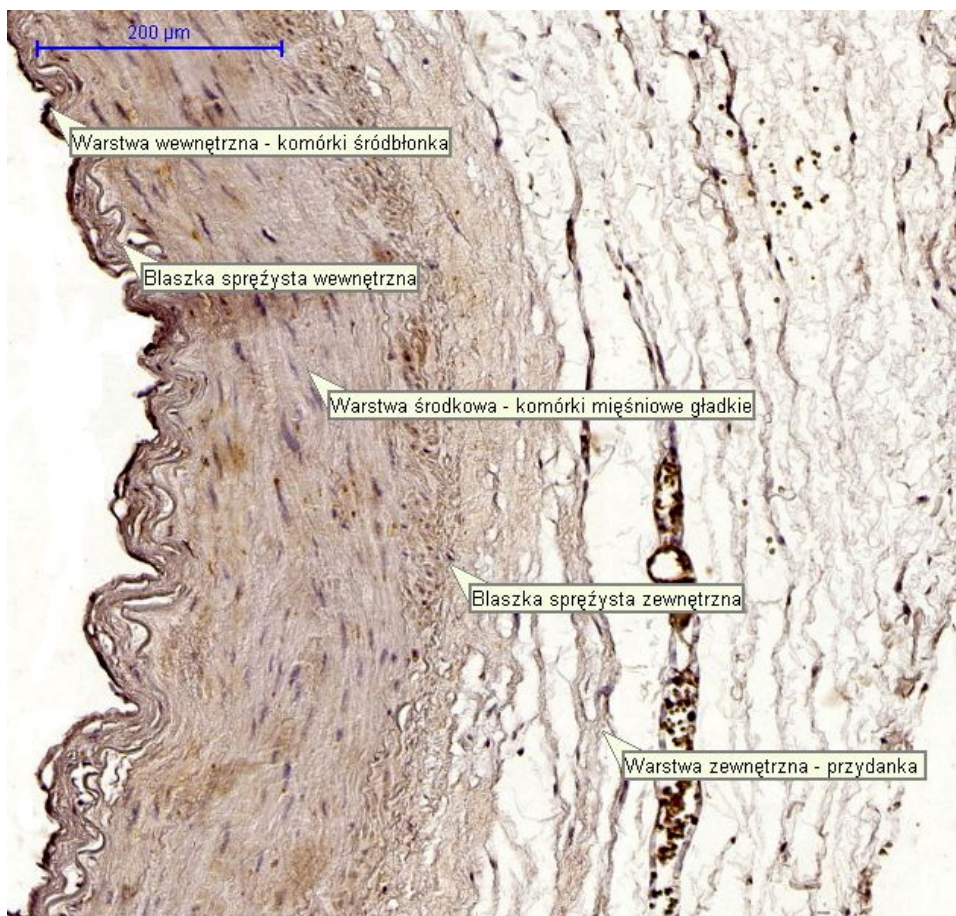
Poprzez gałęzie mostkowe zespala się z prawą tętnicą piersiową wewnętrzną (RIMA). Tętnicy towarzyszą początkowo dwie żyły, łączące się we wspólny pień z ujściem do żyły podobojczykowej. Długość tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej wynosi średnio ok. 20 cm (16-25 cm).

3.2. Budowa histologiczna

W odcinku początkowym wymiar poprzeczny tętnicy piersiowej wewnętrznej wynosi 4 do 5 mm, a przy rozwidleniu jej średnica wewnętrzna ok. 1-3 mm. Jest to typ elastyczny tętnicy, charakterystyczny dla wszystkich dużych leżących blisko serca fragmentów tętnic, jednak jej końcowy odcinek ma budowę mieszaną elastyczno-mięśniową z przewagą mięśniowej. Ten fragment jest szczególnie podatny na skurcz.

Tętnica ta zbudowana jest od wewnątrz ze śródbłonka naczyniowego – nabłonek komórkowy płaski. To silny organ parakryny i endokryny, odpowiadający za produkcję substancji biorących udział w procesie gry naczyniowej: tlenek azotu, serotonina, bradykinina, prostaglandyny. Śródbłonek od warstwy środkowej – błony mięśniowej szczelnie oddziela blaszka sprężysta wewnętrzna (lamina elastica interna). Składa się ona z błony wewnętrznej oraz zewnętrznej i ma charakter ciągły na całym przebiegu naczynia z wyjątkiem obwodowego odcinka tętnicy, w jej części mięśniowej, gdzie przyjmuje charakter blaszki okienkowanej na długości 1 do 3 mm przed rozwidleniem. Jej ciągła i spójna struktura przeciwdziała aktywnej proliferacji komórek mięśniowych gładkich w procesie tworzenia tzw. blaszki miażdżycowej. Ten fakt oraz obecność substancji biorących udział w grze naczyniowej odpowiada za szczególne cechy tego naczynia. Z zewnątrz otoczona jest przez blaszkę sprężystą zewnętrzną oraz łącznotkankową przydankę.

Rycina 2. Przekrój poprzeczny tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej – barwienie hematoksyliną. Oryginalne powiększenie 100 x.



4. Unaczynienie mostka

Unaczynienie mostka jest zaopatrywane przez sześć źródeł naczyniowych, z czego aż pięć łączy się z tętnicą piersiową wewnętrzną w sposób bezpośredni lub pośredni, a jedna tętnica przebiega w pobliżu.

Rycina 3. Gałęzie unaczyniające mostek.

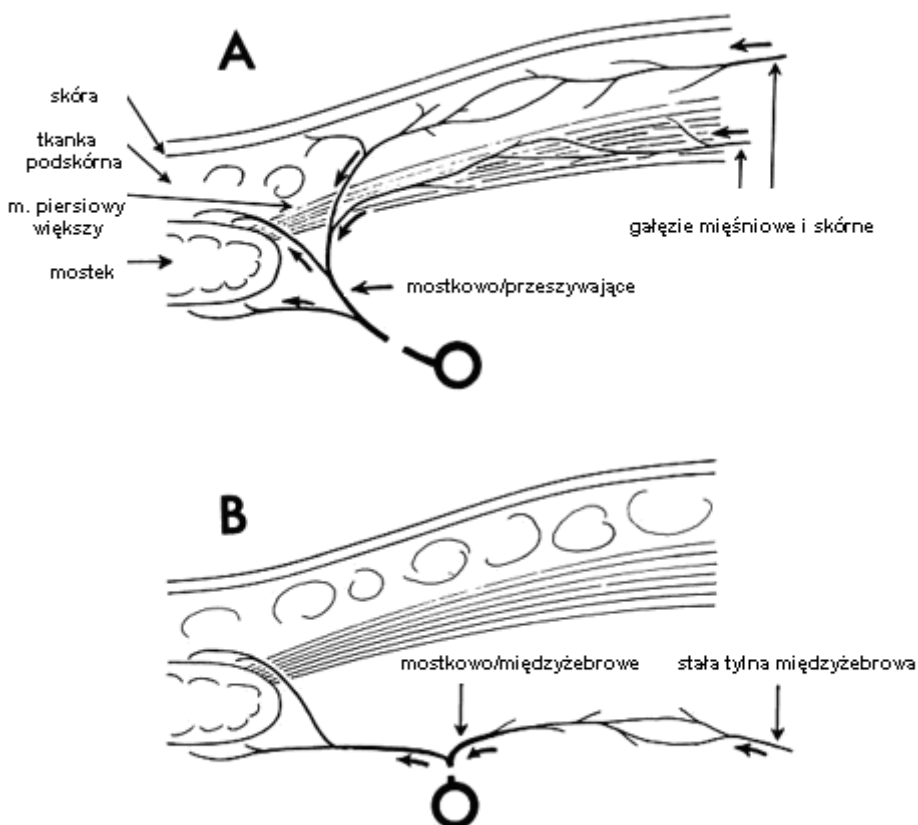


Źródło: Ramon A. de Jesus i Robert D. Acland; *Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. Ann Thorac Surg 1995;59:163-168, (zmodyfikowane).*

Trzy z nich: mostkowe (*sternales*), międzyżebrowe (*intercostales*) oraz przeszywające (*perforantes*) odchodzą bezpośrednio od tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej. Naczynia pośrednie, kolateralne to: mostkowo-przeszywające (*sterno/perforantes*) i mostkowo-międzyżebrowe (*sterno/intercostalis*). Stała tętnica tylna międzyżebrowa (*constans posterior intercostalis*) to naczynie o najmniejszej roli, przebiegające niezależnie i niewytwarzające połączenia – anastomozy. Stosunek ilościowy zaopatrzenia naczyniowego bezpośredniego do pośredniego wynosi 5:2²⁴. Po uruchomieniu tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej zaopatrzenie mostka po stronie lewej może przebiegać z gałęzi mostkowo-przeszywających i mostkowo-międzyżebrowych. Z tego powodu wspólne pnie tych gałęzi wynoszące odpowiednio: dla gałęzi mostkowo-przeszywających 1-16 mm od pnia LIMA (w 95%

przypadków jest to mniej niż 10 mm) i mostkowo-międzyżebrowych 1-12 mm od pnia LIMA (średnio 4 mm) powinny być oszczędzone w trakcie preparowania chirurgicznego jeszcze przed podziałem na gałęzie mostkowe, międzyżebrowe i przeszywające.

Rycina 4. Unaczynienie mostka poprzez krążenie oboczne po wypreparowaniu tętnicy piersiowej wewnętrznej: A. poprzez gałęzie mostkowo-przeszywające i B. poprzez gałęzie mostkowo-międzyżebrowe.



Źródło: Ramon A. de Jesus i Robert D. Acland; *Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. Ann Thorac Surg 1995;59:163-168, (zmodyfikowane).*

5. Sposoby chirurgiczne pobrania graftu

Tętnica piersiowa wewnętrzna lewa w zabiegach rewaskularyzacji mięśnia sercowego może być pobrana metodą klasyczną – w pęczku naczyniowym lub metodą szkieletowania. Obie techniki stosowane są zarówno w przypadku pobierania w sposób otwarty jak i endoskopowy. Każda ma swoich zwolenników jak i przeciwników, jednak doświadczenia oraz istniejące doniesienia w piśmiennictwie nie przesądzają o wyższości żadnej z metod.

5.1. Technika klasyczna

Technika klasyczna jest najpowszechniejszym sposobem pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej. Polega ona na wypreparowaniu pęczka naczyniowego tętniczo-żylnego wraz z otaczającymi tkankami, fragmentami mięśni i powięzi. Pęczek proksymalnie zostaje najczęściej uwolniony na wysokości pierwszego żebra, a dystalnie na wysokości V-VI żebra w miejscu podziału na tętnicę nabrzuszną górną i mięśniowo-przeponową.

Jest to chirurgicznie szybka, dość prosta i przede wszystkim bezpieczna technika. Ten sposób w minimalnym stopniu naraża graft tętniczy na uszkodzenie, ponadto pozostawione tkanki otaczające dają możliwość odżywiania samego naczynia. Wśród ograniczeń tej metody wymienia się określoną długość i elastyczność naczynia, warunkowaną przez tkanki otaczające, a także w konsekwencji mniejszy wpływ spoczynkowy i mniejszy zasięg naczynia²⁵. Za najważniejszą wadę tej metody uważa się znaczną redukcję ukrwienia lewej połowy mostka – nawet o 80% i związane z tym większe ryzyko głębokiej infekcji śródpiersia, szczególnie u chorych z cukrzycą^{26 27}.

5.2. Technika szkieletowania

Zaproponowana przez Sauvage²⁸ technika szkieletowania tętnicy piersiowej wewnętrznej jest stosowana z powodzeniem od ponad 35 lat i została szerzej opisana przez Keeley'a w 1987 roku²⁹. Po odpreparowaniu opłucnej ściennej i odpowiednim nacięciu powięzi wewnątrzpiersiowej, mobilizuje się tętnicę piersiową wewnętrzną klipsując odcięte bocznice, pozostawiając w łożu otaczające tkanki wraz z żyłami.

Jest to technika wymagająca dłuższego czasu pobrania oraz znacznego doświadczenia i precyzji. Manipulacje w pobliżu samego naczynia niosą ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji spastycznej tętnicy, krwawienia i uszkodzenia graftu. Ponadto pozbawienie para- i endokrynnego środowiska tkanek otaczających może mieć wpływ na wynik odległy zastosowanego graftu, poprzez możliwie zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku ściany naczynia oraz sklerotyzacji³⁰.

Jako główne zalety szkieletowania wymienia się większą mobilność i długość naczyń, większą zdolność relaksacji ściany naczyń – zwiększony przepływ przez pobrany graft³¹, a przede wszystkim lepsze warunki gojenia rany pooperacyjnej³².

6. Zastosowanie

Tętnica piersiowa wewnętrzna lewa jest najczęściej stosowana w chirurgii wieńcowej jako pomost „in situ” – odcięty zostaje jedynie jej koniec dalszy. Jest to pomost z wyboru w przypadku rewaskularyzacji tętnicy zstępującej przedniej. Rzadziej jest stosowana do rewaskularyzacji gałęzi unaczyniających ścianę boczną serca oraz epizodycznie jako pomost sekwencyjny czy też wolny – tzw. „free graft” (zespolecie proksymalne na aorcie).

Coraz powszechniejszą strategią staje się zastosowanie lewej i prawej tętnicy piersiowej wewnętrznej jednocześnie (bilateral internal thoracic artery) – BITA. Przy próbie wykonania w pełni tętniczej rewaskularyzacji zespala się pomosty „koniec do boku” – pomost T lub Y z zastosowaniem wyszkieletowanej tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej, tętnicy promieniowej lub prawej tętnicy piersiowej wewnętrznej (RIMA) – pomosty hybrydowe.

ROZDZIAŁ I

1. Cel

Celem niniejszej rozprawy jest porównanie zastosowania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej w zabiegach bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego pobranych metodą klasyczną – w pęczku naczyniowym i metodą szkieletowania. Obie techniki mają swoich zwolenników jak i przeciwników, jednak istniejące doniesienia w piśmiennictwie oraz częściowe tylko badania nad bezpieczeństwem, przydatnością i odległymi wynikami ich zastosowania, nie przesądzają o wyższości żadnej z metod.

Za podstawowe cele badania przyjęto:

- Ocenę porównawczą sposobów chirurgicznego pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej w operacjach CABG
- Ocenę histologiczną i immunohistochemiczną stopnia uszkodzenia pomostów pobranych metodą szkieletowania i w pęczku naczyniowym
- Ocenę kliniczną wczesnych wyników rewaskularyzacji z użyciem tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej pobranych metodami szkieletowania i w pęczku naczyniowym

ROZDZIAŁ II

1. Dobór i charakterystyka chorych

Zgodę na przeprowadzenie badań uzyskano na podstawie orzeczenia Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 219/09.

Chorych, po poinformowaniu o udziale w badaniu oraz po uzyskaniu pisemnej zgody przydzielano kolejno do jednej z dwóch grup (załącznik 3 i 4). W grupie I (**P**) (30 chorych) tętnicę piersiową pobrano metodą klasyczną w pęczku naczyniowym, a w grupie II (**S**) (30 chorych) metodą szkieletowania.

Badano grupę 60 chorych (18 kobiet i 42 mężczyzn w wieku od 48 do 86 lat; średnia wieku $64,92 \pm 8,22$), u których w zabiegach rewaskularyzacji bezpośredniej mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym, zastosowano tętnicę piersiową wewnętrzną lewą. Do operacji zakwalifikowano chorych, uwzględniając dane kliniczne z wywiadu oraz analizę badań koronarograficznych.

Za kryteria wykluczające z badania przyjęto:

- współistniejące choroby zastawek serca;
- przebyte urazy przedniej ściany klatki piersiowej;
- frakcję wyrzutową lewej komory serca $EF < 30\%$;
- POChP (Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc);
- $BMI > 35$.

Podstawowe dane demograficzne i kliniczne chorych przed operacją – w tym obciążenia i najważniejsze czynniki ryzyka – zebrano i zestawiono w tabeli (tab. 1).

Tabela 1. Dane demograficzne chorych, choroby współistniejące oraz czynniki ryzyka operacyjnego.

	I (P) N = 30	II (S) N = 30	p
Wiek [lata]	64,43 ± 9,55	65,40 ± 8,17	ns
Płeć (K/M)	K – 11 (36,7%) M – 19 (63,3%)	K – 7 (23,3%) M – 23 (76,7%)	ns
Wzrost [cm]	164 (150 ÷ 178)	171,5 (150 ÷ 182)	ns
Waga [kg]	78,00 ± 13,73	83,50 ± 16,40	ns
BMI Indeks masy ciała [kg/m²]	27,2 (22,4 ÷ 34,9)	29,4 (20,4 ÷ 34,9)	ns
Euroscore	3 (0 ÷ 10)	3 (0 ÷ 7)	ns
Euroscore Logistic [%]	1,87 (0,88 ÷ 15,40)	2,26 (0,88 ÷ 6,75)	ns
NYHA	I – 18 (60,0%) II – 12 (40,0%) III – 0 (0)	I – 16 (53,3%) II – 11 (36,7%) III – 3 (10%)	ns
Wcześniejszy incydent wieńcowy	N – 13 (43,3%)	N – 16 (53,3%)	ns
Cukrzyca	N – 9 (30,0%)	N – 8 (26,7%)	ns
Nadciśnienie	N – 21 (70,0%)	N – 22 (73,3%)	ns
Dyslipidemia	N – 22 (73,3%)	N – 21 (70,0%)	ns
Otyłość BMI > 30	N – 11 (36,7%)	N – 12 (40,0%)	ns
Nikotynizm	N – 18 (60,0%)	N – 21 (70,0%)	ns
Tryb przyjęcia	Pilny – 3 (10,0%) Planowy – 27 (90,0%)	Pilny – 11 (36,7%) Planowy – 19 (63,3%)	0,014

ns – nonsignificant; BMI – body mass index; NYHA – New York Heart Association

Porównywane grupy oceniono jako nieróżniące się pomiędzy sobą, zaobserwowano jedynie istotną statystycznie różnicę w ocenie trybu przyjęcia do szpitala celem leczenia operacyjnego. W grupie drugiej II (S) blisko 37% chorych kierowanych było w trybie pilnym, w grupie pierwszej I (P) tylko 10%. Różnica ta wynikała z przypadkowego, kolejnego doboru chorych.

Po przeprowadzonym wywiadzie u wszystkich chorych pobrano krew na badania laboratoryjne. W rozprawie analizowano wybrane wyniki badań: morfologia i OB, parametry nerkowe, glukoza oraz markery uszkodzenia mięśnia sercowego (TnI i CKMB).

Wartości wyników laboratoryjnych w obu grupach mieściły się w zakresie prawidłowych norm przyjętych przez Laboratorium Analityczne i nie różniły się istotnie statystycznie z wyjątkiem oznaczenia hematokrytu oraz stężenia CKMB (tab. 2).

Tabela 2. Badania laboratoryjne przedoperacyjne.

	I (P)	II (S)	p
Hemoglobina [g/dl]	9,01 (6,00 ÷ 9,81)	8,61 (6,35 ÷ 10,12)	ns
Hematokryty [%]	42,00 ± 3,72	40,47 ± 3,73	0,043
Leukocyty [G/l]	7,65 (5,10 ÷ 16,20)	7,60 (4,20 ÷ 15,90)	ns
Erytrocyty [T/l]	4,64 (3,38 ÷ 5,46)	4,40 (3,42 ÷ 5,46)	ns
Płytki krwi [G/l]	230,16 ± 70,30	210,23 ± 59,43	ns
OB [mm/h]	10 (2 ÷ 26)	10 (2 ÷ 26)	ns
Glukoza [mmol/l]	6,37 (4,11 ÷ 12,9)	6,39 (4,64 ÷ 11,24)	ns
Kreatynina [μmol/l]	89,10 (65,00 ÷ 159,60)	101,55 (55,60 ÷ 191,20)	ns
Mocznik [mmol/l]	6,37 ± 2,05	6,83 ± 1,81	ns
TNI pre-op [μg/l]	0,00 (0,00 ÷ 0,09)	0,00 (0,00 ÷ 0,07)	ns
CKMB [IU/l]	2,52 (0,11 ÷ 11,05)	3,29 (1,46 ÷ 24,89)	0,033

ns – nonsignificant; OB – Odczyn Biernackiego; TNI – Troponina I; CKMB – izoenzym MB kinazy kreatynowej;

Wykonano także badanie elektrokardiograficzne (EKG) z dwunastoma odprowadzeniami, oceniając aktualny rytm serca oraz nieprawidłowości w zapisie pod kątem przebytych incydentów niedokrwienych – obecność nieprawidłowego załamka Q (według definicji ESC/AHA/ACC/WHF, 2007). Wszystkie dane zamieszczano w indywidualnych protokołach (załącznik 5).

W ocenie przedoperacyjnych zapisów elektrokardiograficznych nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (tab. 3).

Tabela 3. Przedoperacyjne badanie EKG.

ELEKTROKARDIOGRAFIA	I (P)	II (S)	p
Rytm zatokowy	N – 30 (100,0%)	N – 28 (93,3%)	ns
Migotanie przedsionków	N – 0 (0)	N – 2 (6,7%)	ns
Obecność patologicznego załamka Q	N – 5 (16,7%)	N – 2 (6,7%)	ns

ns – nonsignificant

Wszyscy chorzy z obu grup poddani zostali badaniu echokardiograficznemu. Badanie wykonywane było przez jednego, doświadczonego kardiologa aparatem echokardiograficznym EnVisor C (*Philips, USA*). W badaniu oceniano wielkość jam serca, morfologię i funkcję zastawek, a także globalną i odcinkową kurczliwość mięśnia sercowego. Frakcję wyrzutową lewej komory wyliczano za pomocą zmodyfikowanej metody Simpsona (metoda sumacji dysków) opierającej się na pomiarach w dwóch projekcjach koniuszkowych – czterojamowej i dwujamowej (4CH i 2CH).

Obie grupy prezentowały porównywalne wyniki wyliczonej w echokardiografii przezklatkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (tab. 4).

Tabela 4. Ocena echokardiograficzna.

ECHOKARDIOGRAFIA (pre-op)	I (P)	II (S)	p
LVEF (%)	55 (41 ÷ 67)	53 (35 ÷ 65)	ns

ns – nonsignificant; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

Analiza przedoperacyjna zapisów badań koronarograficznych w grupach nie wykazała różnic istotnych statystycznie pod względem ilości zwężeń naczyń wieńcowych, w tym zająęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej, wymagających rewaskularyzacji (tab. 5).

Tabela 5. Wynik opisowy badania koronarograficznego.

KORONAROGRAFIA	I (P)	II (S)	p
Choroba pnia LTW	N – 12 (40,0%)	N – 15 (50,0%)	ns
Choroba 3 naczyń	N – 27 (90,0%)	N – 21 (70,0%)	ns
Choroba 2 naczyń	N – 3 (10,0%)	N – 9 (30,0%)	ns
Choroba 1 naczynia	N – 0 (0)	N – 0 (0)	-

ns – nonsignificant; LTW – lewa tętnica wieńcowa

2. Metoda badania

2.1. Zabieg operacyjny

Wszyscy chorzy zostali poddani zabiegowi bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, z użyciem krążenia pozaustrojowego, z dostępu przez sternotomię pośrodkową. Zastosowano taki sam protokół postępowania anestezjologicznego i prowadzenia krążenia pozaustrojowego.

Chorzy w premedykacji otrzymali Temazepam (Signopam) 10 mg (p.o.) godzinę przed przyjęciem na salę operacyjną. Przed indukcją znieczulenia wprowadzona została kaniula żylna o średnicy 1,7 mm do żyły obwodowej przedramienia oraz w znieczuleniu miejscowym, cewnik do tętnicy promieniowej. Od tego momentu pomiar ciśnienia tętniczego wykonywano metodą inwazyjną. Wprowadzenie do zabiegu operacyjnego uzyskano po podaniu Midanium 0,04-0,05 mg/kg m.c., Fentanylu 2-3 µg/kg m.c., Etomidatu 0,25 mg/kg m.c., zwiotczenie mięśni pozwalające przeprowadzić intubację dotchawiczą po podaniu Pancuronium 0,1 mg/kg m.c. Po intubacji dotchawiczej wdrożona została wentylacja mechaniczna kontrolowaną objętością. Wstępne ustawienia takie jak: objętość oddechowa (Vt) 5-7 ml/kg, częstość oddechów (f) 12/min, stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂) 0,5; korygowano tak, aby poziom końcowo-wydechowego stężenia CO₂ (etCO₂) wynosił 4,0-4,7 kPa. Głębokość znieczulenia oceniana była przy pomocy monitora indeksu bispektralnego BIS (metoda oceny głębokości znieczulenia oparta na analizie sygnału EEG). Przez prawą żyłę podobojczykową wprowadzono cewnik trójdrożny do okołoperacyjnej infuzji leków. Znieczulenie ogólne podtrzymywano

infuzją propofolu i isofluranu pod kontrolą wartości BIS. Infuzja fentanylu w dawce 20 µg/kg ponowiona była przed rozcięciem mostka.

Wszyscy chorzy otrzymywali profilaktykę antybiotykową, zgodną z aktualnymi zaleceniami Komisji ds. Zakażeń Szpitalnych w formie dożylnego preparatu cefalosporyny II generacji bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym, a także w trzech kolejnych dobach hospitalizacji.

Mycie pola operacyjnego wykonano dwukrotnie u każdego z badanych stosując zawsze taką samą technikę. Zastosowano preparat Braunoderm (1%, 10 mg/g; *Alcohol isopropylicus + Povidonum iodatum*; Braun, Niemcy).

Krążenie pozaustrojowe prowadzono w warunkach umiarkowanej hipotermii (28°C). Kaniulowano aortę wstępującą oraz prawy przedsionek na wspólny spływ żylny. Przepływ krwi przez urządzenie płuco-serce ustawiono w temperaturze 37°C według przelicznika 2,4 l/min/m² tak, aby średnie ciśnienie tętnicze pozostawało w granicach 50-70 mmHg. Układ do krążenia pozaustrojowego wypełniano według obowiązującego w Klinice schematu.

Jako protekcję mięśnia sercowego stosowano zimny (4°C), wysokopotasowy (16 mEq/l) płyn krystaloidowy według formuły szpitala św. Tomasza w Londynie. W obrazie migotania komór podawano go w dawce 20 ml/kg m.c. do opuszki aorty. Infuzję w wielkości połowy tak wyliczonej dawki powtarzano co 20 minut. Temperaturę ciała monitorowano za pomocą sondy umieszczonej w noso-gardzieli.

Chorym w grupie I (P) tętnicę piersiową wewnętrzną lewą pobierano w pęczku naczyniowym, natomiast w grupie II (S) metodą szkieletowania. Procedury te wykonywał jeden doświadczony chirurg. Do pobrania graftu zastosowano w poszczególnych grupach ten sam dostęp chirurgiczny oraz instrumentarium.

Niezależnie od sposobu pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej, za jej pomocą rewaskularyzowano zawsze tętnicę zstępującą przednią (LAD – left anterior descending).

2.1.1. Technika klasyczna w pęczku naczyniowym (P)

Po wykonaniu sternotomii pośrodkowej i założeniu haka rozwierającego uwidaczniano tętnicę piersiową wewnętrzną lewą. Za pomocą elektrokoagulacji monopolarnej (moc wyjściowa – 40 W) (*generator Force FX – Valleylab; Covidien, USA*) wypreparowywano pęczek naczyniowy tętniczo-żylny wraz z otaczającymi

tkankami, fragmentami mięśni i powięzi, podążając wzdłuż lewego odłamu mostka ku górze – aż do wysokości pierwszego żebra. Większe bocznicę tętnicze i żyłne zaopatrywano za pomocą klipsów hemostatycznych. Dystalnie odpreparowywano pęczek na wysokości V-VI żebra w miejscu podziału tętnicy.

Po dożylnym podaniu heparyny (300j.m./kg m.c.) w celu wydłużenia aktywowanego czasu krzepnięcia (ang. activated clotting time – ACT) powyżej 400 s oraz wykonaniu pomiarów długości pomostu, naczynie zabezpieczano gazikiem nasączonym roztworem papaweryny. Koniec dystalny odcinano w trakcie krążenia pozaustrojowego w miejscu podziału naczynia, bezpośrednio przed wykonaniem zespolenia z tętnicą zstępującą przednią.

Końcowy 5 mm odcinek naczynia odcinano i zawieszano w płynie Bouin'a jako materiał do badań histologicznych i immunohistochemicznych. Następnie podawano za pomocą kaniuli o średnicy 0,9 mm do światła naczynia 20 ml roztworu przygotowanego z:

- 0,2 ml (1000 j.m.) heparyna;
- 2 ml (5 mg) isoptin;
- 0,2 ml 8,4% NaHCO₃;
- 2,5 ml (2,5 mg) nitrogliceryna (NTG);
- dopełniono do 300 ml roztworem Ringera.

Koniec naczynia zamykano klipsem hemostatycznym. Po odsłonięciu tętnicy zstępującej przedniej, nacięciu jej i przygotowaniu do zespolenia i po czasie co najmniej 10 minut, odcinano zaklipsowany fragment tętnicy piersiowej. Po wykonaniu pomiaru średnicy wewnętrznej pomostu, badano swobodny wypływ krwi przez 60 sekund. W trakcie pomiaru odnotowywano średnie ciśnienie tętnicze oraz rzut z pompy urządzenia płuco-serce. Następnie za pomocą szwu ciągłego monofilamenowego 7-0 wykonywano zespolenie tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej do tętnicy zstępującej przedniej (LIMA do LAD).

2.1.2. Technika szkieletowania (S)

Z dostępu opisanego powyżej, po odpreparowaniu opłucnej ściennej i odpowiednim nacięciu powięzi wewnątrzpiersiowej za pomocą elektrokoagulacji

monopolarnej (moc wyjściowa – 20 W) mobilizowano tętnicę piersiową wewnętrzną, klipsując odcięte bocznice oraz pozostawiając w łożu otaczające tkanki wraz z żyłami. Pobrane naczynie zabezpieczano gazikiem z papaweryną. Dalsze postępowanie było identyczne jak w przypadku pobrania naczynia metodą klasyczną w pęczku.

2.2. Ocena śródoperacyjna

W protokole operacyjnym umieszczano następujące dane:

- czas krążenia pozaustrojowego [min], czas zaklemowania aorty [min], konieczność wsparcia inotropowego, zastosowanie IABP;
- czas pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej [min];
- długość graftu – pomiar graftu od szypuły (wysokość I żebra) do odciętego końca dystalnego [mm] za pomocą linijki;
- średnica wewnętrzna samej tętnicy wieńcowej [mm] – pomiar przy odciętym końcu dalszym za pomocą linijki lub sondy naczyniowej;
- wypływ z naczynia – ocena wypływu przez 60 sekund [ml/min] – wypływającą krew zbierano do pojemnika, następnie zlewano do kalibrowanego cylindra miarowego (menzurka);
- odnotowywano również wszelkie powikłania wynikające z zastosowania danej techniki.

2.3. Badanie histologiczne

Po odcięciu końca dystalnego LIMA odcinano fragment tętnicy długości około 5 mm, a następnie preparat zawieszony i utrwalony w płynie Bouin'a przekazywano do Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, celem badania mikroskopowego. Po zastosowaniu klasycznej techniki histologicznej preparat zatapiano w parafinie i uzyskiwano skrawki grubości 5 μm (około 10-20 skrawków z jednego odcinka). Barwienia wykonano metodą hematoksylina + eozyna (H + E), rezorcyna i fuksyna (R + F) oraz metodą Mallory'ego (M).

2.3.1. Analiza histologiczna

Przygotowane preparaty analizowano z równoczesnym zapisem fotografii cyfrowej za pomocą Skanera MIRAX MIDI (*Carl Zeiss, Niemcy*) z maksymalnym 200 x optycznym powiększeniem. Analizowano obrazy błony wewnętrznej, środkowej i zewnętrznej tętnicy. Oceniano śródbłonek naczyń pod kątem uszkodzeń ciągłości, oraz ewentualnej obecności podprzydankowego krwiaka. Wyniki przedstawiano w dwustopniowej skali 0 – brak uszkodzenia, 1 – obserwowane uszkodzenia oraz 0 – brak krwiaka, 1 – obecny krwiak.

2.4. Wybór markerów immunohistochemicznych

Do oceny ewentualnych uszkodzeń graftów, obok klasycznych technik histologicznych, wykorzystana została grupa antygenów stosowanych w ocenie ciągłości śródbłonek naczyniowego:

- ocena integralności morfologicznej CD31^{33 34};
- ocena integralności funkcjonalnej (czynnościowej) eNOS³⁵;
- ocena zróżnicowania komórek śródbłonek i potencjału regeneracyjnego CD34, CD133^{36 37}.

2.5. Badanie immunohistochemiczne

Badania immunohistochemiczne wykonywano na skrawkach parafinowych. Oznaczenia każdorazowo przeprowadzono na 4-10 skrawkach, wykorzystując w tym celu co drugi skrawek uzyskany we wstępnym przygotowaniu materiału.

Celem wykazania lokalizacji antygenów w strukturach histologicznych każdej z pobranych tętnic piersiowych, zastosowano enzymatyczną metodę immunohistochemiczną ABC (awidyna – biotynylowana peroksydaza) z termicznym odsłanianiem antygenów (mikrofale) w przypadku antygenów CD34 i CD31 oraz bez zastosowania mikrofali – antygen CD133 oraz syntaza tlenu azotu eNOS (z pominięciem etapów 3 i 4). Postępowano zgodnie z poniższymi etapami:

- 1) Odparafinowanie preparatów w ksylenie i alkoholach o malejącym stężeniu (2 x 100%, 90%, 85%, 80%, 70%);
- 2) Płukanie w wodzie bieżącej – 10 min;

- 3) Gotowanie w kuchence mikrofalowej w PBS (phosphate buffered salina) – 17 min;
- 4) Płukanie w buforze PBS – 3 min;
- 5) Hamowanie aktywności endogennej peroksydazy za pomocą 1% H₂O₂ w wodzie destylowanej – 30 min;
- 6) Płukanie w buforze PBS – 3 min;
- 7) Inkubacja z normalną surowicą kozią (1:20, Dako) – 30 min;
- 8) Inkubacja ze specyficznymi przeciwciałami – 18 h w 4°C, a następnie 1 h w temperaturze pokojowej;
- 9) Płukanie w PBS – 3x3 min;
- 10) Inkubacja w roztworze zawierającym dekstran skoniugowany z peroksydazą i przeciwciała II rzędu skierowane przeciw antygenom mysim i króliczym (Dako REAL EnVision/HRP, Rabbit/Mouse, Dako) – 30 min;
- 11) Płukanie w PBS – 3 x 3 min;
- 12) Inkubacja z 3,3' – diaminobenzydyną (DAB), stanowiącą substrat dla peroksydazy – 5-7 min;
- 13) Płukanie w wodzie bieżącej – 10 min;
- 14) Barwienie hematoksyliną – 2 min;
- 15) Płukanie w wodzie bieżącej – 10 min;
- 16) Odwodnienie w szeregu alkoholi o wzrastającym stężeniu (70%, 80%, 85%, 90%, 2x100%) oraz ksylenie (2x);
- 17) Zamknięcie preparatów za pomocą bezwodnego płynu montującego – histofluidu (Marienfeld) i szkiełek nakrywkowych.

Zastosowano następujące specyficzne przeciwciała (I rzędu):

- anty CD133 (Novus Biologicals), rozcieńczenie 1:3000;
- anty CD34 (Dako), rozcieńczenie 1:50;
- anty CD31 (Dako), rozcieńczenie 1:40;
- anty eNOS (BD Biosciences), rozcieńczenie 1:2500.

Do reakcji kontrolnych uzyskanych odczynów immunohistochemicznych skrawki inkubowano w tych samych warunkach jak powyżej, ale z pominięciem etapu inkubacji z przeciwciałami swoistymi anty – CD133, anty – CD34, anty – CD31 i anty – eNOS. Przeciwciała to zastępowano buforem PBS.

Tak przygotowane preparaty analizowano z wykorzystaniem Skanera MIRAX MIDI (*Carl Zeiss, Niemcy*) i oprogramowania MIRAX Viewer, zwracając szczególną uwagę na obecność w komórkach śródbłonna antygenu CD133, CD34 i CD31 i syntazy eNOS (odczyn w postaci ciemnej obwódki odpowiadającej swoim położeniem błonie wewnętrznej).

W przypadku oceny ekspresji antygenu CD133 zastosowano ocenę jakościową obecności lub braku ekspresji, stosując odpowiednio oznaczenia 1 i 0. W przypadku pozostałych antygenów stosowano zróżnicowaną, czterostopniową skalę intensywności ekspresji: 0 – brak ekspresji (–); 1 – słaba ekspresja (+); 2 – średnia ekspresja (++); 3 – silna ekspresja (+++).

2.6. Ocena kliniczna

2.6.1. Kliniczny złożony punkt końcowy

Za kliniczny złożony punkt końcowy uznano: zgon do 30 doby, zawał serca oraz udar mózgu.

2.6.2. Ocena szpitalna

W protokole pooperacyjnym w trakcie hospitalizacji odnotowywano następujące parametry:

- Pomiar stężenia TnI (pomiar w 0, 1 oraz w 2 dobie) [$\mu\text{g/l}$];
- czas pobytu na oddziale pooperacyjnym, czas hospitalizacji [dni];
- drenaż pooperacyjny – pomiar po 48h od operacji [ml];
- liczbę przetoczonych preparatów krwiopochodnych;
- gojenie rany pooperacyjnej klatki piersiowej – wczesne powikłania gojenia rany;
- dolegliwości bólowe klatki piersiowej – ocena wczesna po 6 dniach: wizualna analogowa skala (10 cm) natężenia subiektywnego odczuwania dolegliwości bólowych 0-10 (VAS – visual analogue scale); 0 – brak dolegliwości bólowych; 10 – najsilniejsze dolegliwości bólowe;

- obecność zaburzeń czucia powłok klatki piersiowej – porównanie obecności zaburzeń czucia symetrycznie po stronie prawej i lewej klatki piersiowej. 0 – brak zaburzeń czucia w badaniu palpacyjnym, czucie prawidłowe; 1 – obecność zaburzeń czucia: osłabienie czucia, przeczulica, drętwienie;
- wynik badania echokardiograficznego z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory LK (6 doba);
- wynik badania – EKG z dwunastoma odprowadzeniami (badanie z 6 doby).

Za kryteria rozpoznania świeżego niedokrwienia mięśnia sercowego uznawano:

- pojawienie się nowych zmian w zapisie elektrokardiograficznym;
- wystąpienie nowych zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym;
- górną granicę normy dla Troponiny I po 12 godzinach od operacji (TNI0 < 3,5 µg/l), 24 godzinach (TNI1 < 3,0 µg/l) i po 48 godzinach (TNI 2 < 2,5 µg/l).

2.6.3. Ocena odległa

Chorych z badanych grup stale monitorowano w opiece ambulatoryjnej, a po upływie trzech miesięcy od wypisu ponownie kierowano do Kliniki Kardiochirurgii celem kontrolnego badania obserwacji odległej. Przedmiotowo oceniano ranę pooperacyjną klatki piersiowej pod względem: zaburzeń w gojeniu się rany, infekcji, obecności dolegliwości bólowych klatki piersiowej (VAS – wizualna analogowa skala (10 cm) natężenia subiektywnego odczuwania dolegliwości bólowych 0-10; 0 – brak dolegliwości bólowych; 10 – najsilniejsze dolegliwości bólowe) oraz zaburzeń czucia powłok klatki piersiowej (0 – brak zaburzeń czucia w badaniu palpacyjnym, czucie prawidłowe; 1 – obecność zaburzeń czucia: osłabienie czucia, przeczulica, drętwienie). Ponadto wykonano badanie elektrokardiograficzne.

2.6.3.1. Badanie Echokardiograficzne – po 3 miesiącach

Wszyscy chorzy z obu grup poddani zostali ponownemu badaniu echokardiograficznemu. Badanie wykonywane było przez tego samego kardiologa z zastosowaniem takiego samego aparatu ECHO i głowicy jak przed zabiegiem. Protokół badania nie różnił się od podanego wcześniej.

3. Analiza statystyczna

W analizie statystycznej zmiennych ilościowych stosowano test W Shapiro-Wilk dla sprawdzenia normalności rozkładu w grupach. W przypadku stwierdzenia rozkładu normalnego wartości oznaczanych parametrów przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej \pm odchylenie standardowe. Porównania pomiędzy grupami wykonywano przy pomocy testu t-Studenta. Wartości mierzonych parametrów w grupach bez rozkładu normalnego przedstawiono przy pomocy mediany i wartości minimalnej oraz maksymalnej. Dla grup nie spełniających warunków rozkładu normalnego stosowano test kolejności par Wilcoxona, będący nieparametryczną alternatywą testu t-Studenta dla próbek zależnych oraz test U Manna-Whitneya będący nieparametryczną alternatywą testu t-Studenta dla próbek niezależnych.

Do analizy zmiennych jakościowych w poszczególnych grupach użyto testu Chi^2 Pearsona, a ocenę korelacji dokonano za pomocą testu porządku rang Spearmana. Za wartość statystycznie istotną (p – value) przyjęto wartość $p < 0,05$; (ns – nonsignificant – nieistotny).

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem programu statystycznego *Statistica* wersja 10.0 (*StatSoft, Inc. Polska*).

ROZDZIAŁ III

1. Wyniki

Wszyscy chorzy przeżyli okres 30 dni od zabiegu, bez powikłań w postaci zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu.

2. Ocena śródoperacyjna

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w czasie krążenia pozaustrojowego (ECC – extracorporeal circulation) oraz czasie zaklemowania aorty. Nie różniła się statystycznie liczba chorych, którzy wymagali wspomaganie inotropowego (aminy katecholowe) i mechanicznego poprzez zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP – intraaortic balloon pump). Nie wykazano różnicy statystycznej w przypadku liczby zespołów wykonanych u każdego chorego. W badanych grupach mediana liczby zespołów wyniosła 3 (tab. 6).

Tabela 6. Dane okołooperacyjne.

	I (P)	II (S)	p
Czas krążenia pozaustrojowego (ECC) [min]	82,33 ± 17,23	79,89 ± 14,69	ns
Czas zaklemowania aorty [min]	45,40 ± 12,36	47,53 ± 9,07	ns
Konieczność wspomagania inotropowego	N – 12 (40,0%)	N – 15 (50,0%)	ns
Konieczność wspomagania krążenia – IABP	N – 0 (0)	N – 1 (3,3%)	ns
Liczba zespołów	3 (1 ÷ 4)	3 (1 ÷ 4)	ns

ns – nonsignificant; ECC – extracorporeal circulation; IABP – Intraaortic Balloon Pump

W tabeli 7 zebrano parametry dotyczące pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej. Śródoperacyjnie zmierzony czas pobrania okazał się istotnie statystycznie dłuższy w przypadku techniki szkieletowania (mediana dla P – 10 min; mediana dla S – 21,5 min). Średnica pomostu w obu grupach okazała się podobna, natomiast w grupie drugiej – S tętnica była istotnie dłuższa. Podobnie istotnie statystycznie większy był spoczynkowy wypływ krwi z graftu (mediana dla P – 81 ml/min, dla – S 137,5 ml/min) (tab.7). Zestawione wyniki średniego ciśnienia tętniczego i rzutu uzyskanego z krążenia pozaustrojowego w momencie dokonywania pomiaru wypływu z naczynia były podobne.

Dane różniące się istotnie statystycznie przedstawiono na wykresie (ryc. 5). Ponadto wykazano brak zależności pomiędzy średnicą graftu a wypływem krwi z naczynia, przy bardzo niskiej sile korelacji prostolinijnej $r < 0,3$ (ryc. 6).

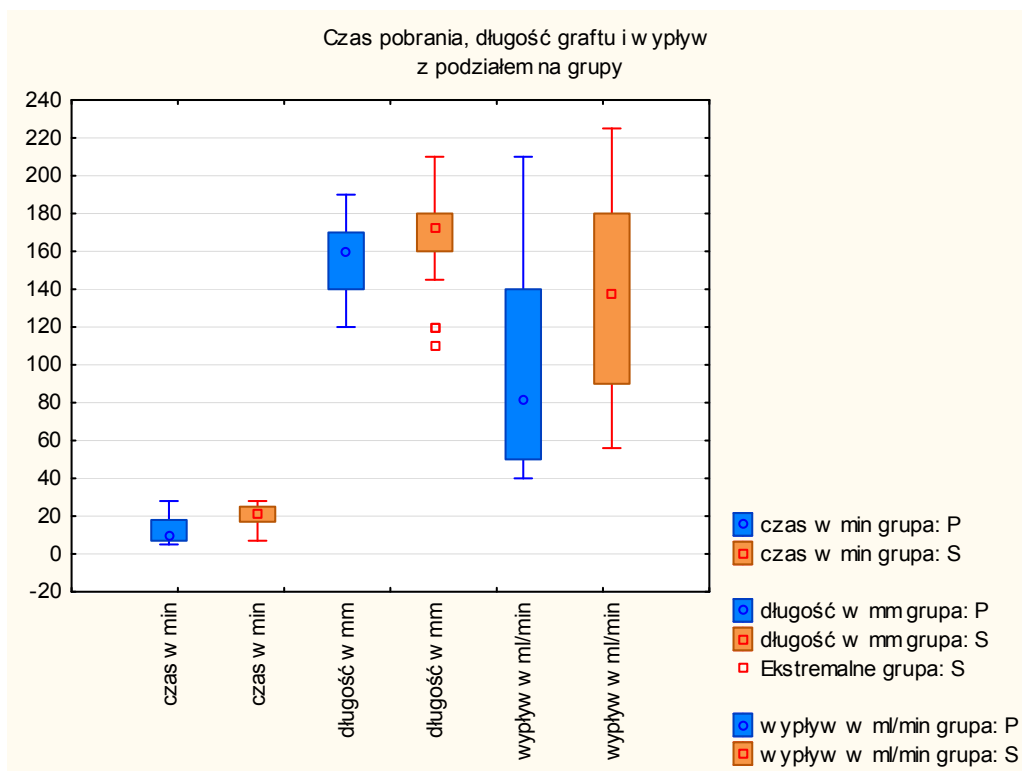
W badanych grupach nie odnotowano śródoperacyjnych powikłań dyskwalifikujących pobraną tętnicę piersiową wewnętrzną. Każdorazowo pod uwagę wzięto ocenę makroskopową graftu oraz minimalny, akceptowalny wypływ spoczynkowy ≥ 40 ml/min.

Tabela 7. Dane śródoperacyjne

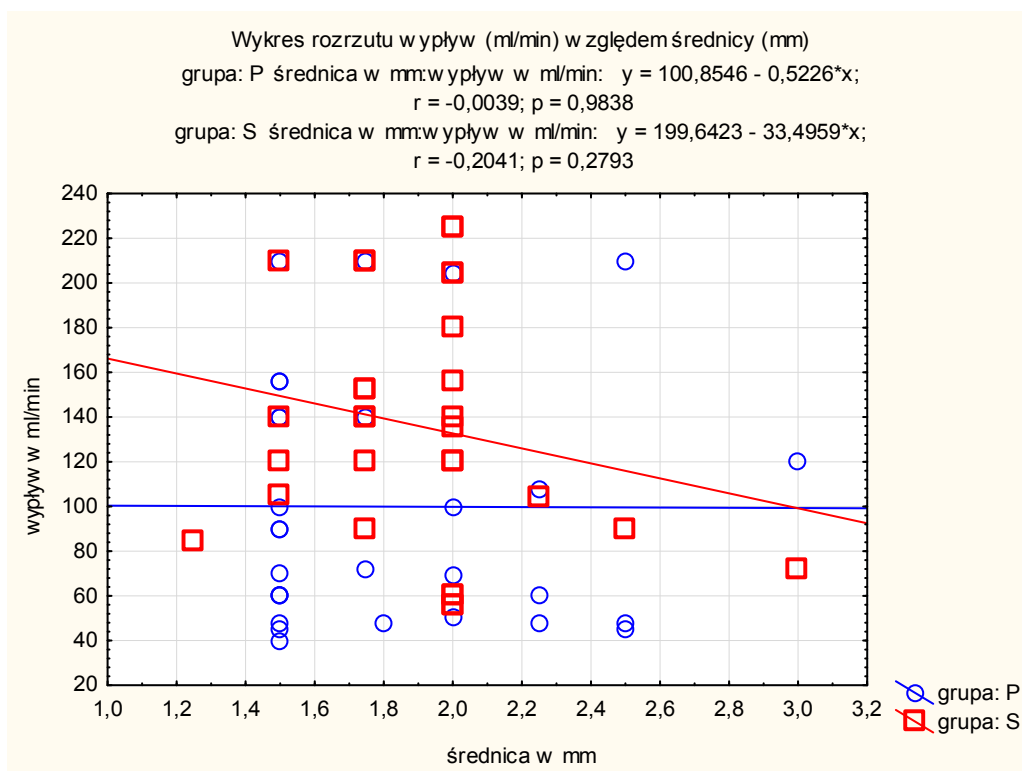
	I (P)	II (S)	p
Czas pobrania LIMA [min]	10,0 (5 ÷ 28)	21,5 (7 ÷ 28)	0,00005
Długość graftu [mm]	160,0 (120 ÷ 190)	172,5 (110 ÷ 190)	0,008
Średnica graftu [mm]	1,6 (1,50 ÷ 3,00)	2,0 (1,25 ÷ 3,00)	ns
Wypływ spoczynkowy [ml/min]	81,0 (40 ÷ 210)	137,5 (56 ÷ 225)	0,009
Średnie ciśnienie MAP [mmHg]	62 (50 ÷ 100)	60 (57 ÷ 70)	ns
Rzut ECC [l]	4,35 (3,00 ÷ 4,90)	4,05 (2,12 ÷ 5,20)	ns

ns – nonsignificant; LIMA – Left Internal Mammary Artery; MAP – mean arterial pressure; ECC – extracorporeal circulation

Rycina 5. Czas pobrania, długość graftu i wpływ krwi z tętnicy.



Rycina 6. Wykres rozrzutu i korelacji pomiędzy wpływem krwi z tętnicy a średnicą graftu.



P – tętnica w pęczku; S – tętnica szkieletowana

3. Ocena histologiczna

W wykonanych klasycznych barwieniach histologicznych [(H + E); (R + F); (M)] nie uwidoczniono uszkodzenia w żadnej z warstw – w śródbłonku, błonie środkowej i przydane ściany naczynia oraz obecności krwiaka podprzydankowego w badanych grupach. (tab. 8)

Tabela 8. Ocena histologiczna pobranych fragmentów tętnic.

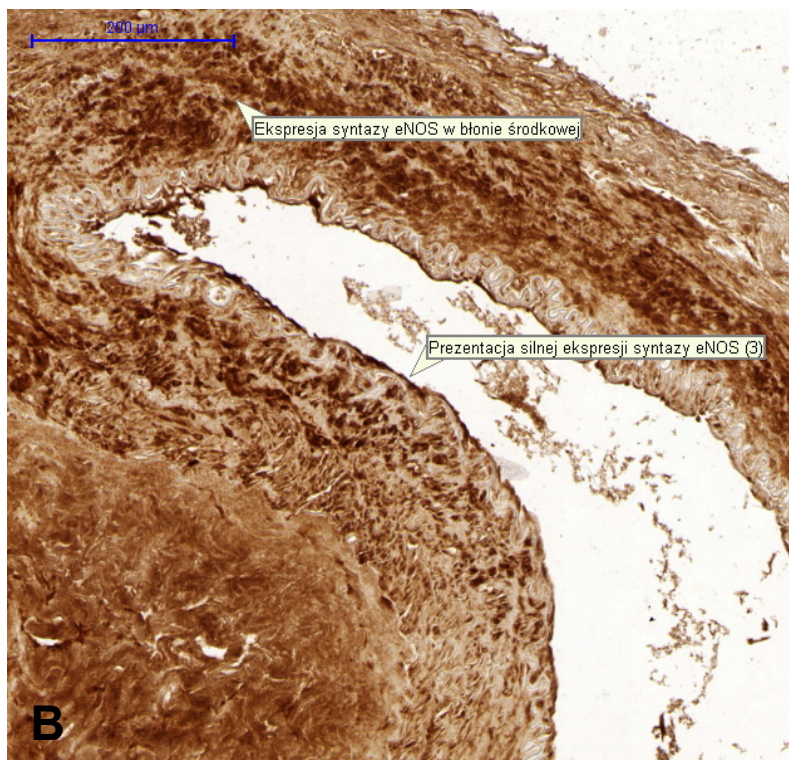
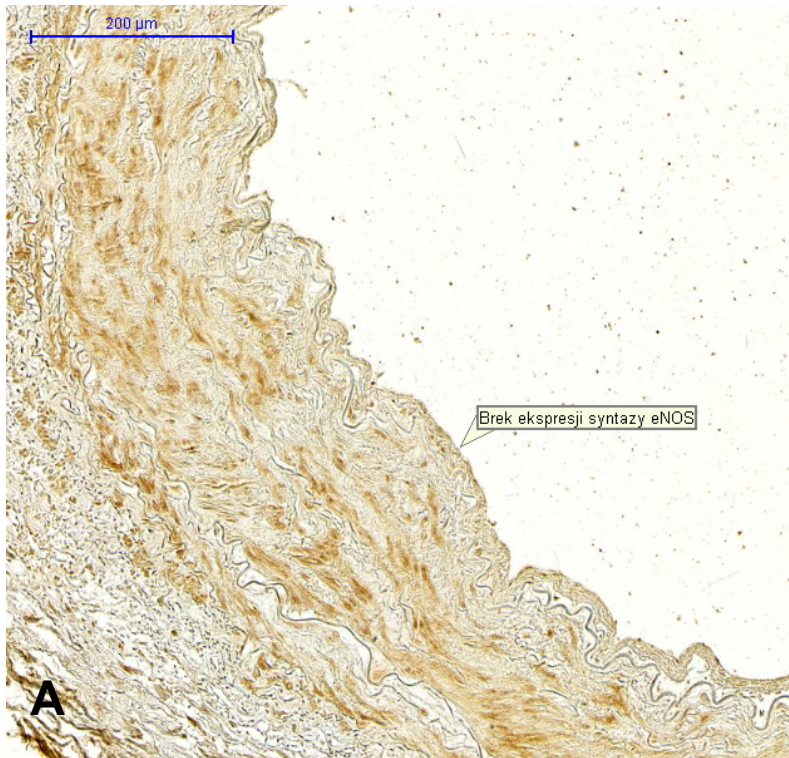
OCENA HISTOLOGICZNA	I (P)	II (S)	p
Obecność uszkodzenia	N – 0 (0)	N – 0 (0)	ns
Obecność krwiaka podprzydankowego	N – 0 (0)	N – 0 (0)	ns

ns – nonsignificant

Prezentacja ekspresji poszczególnych antygenów, w badaniach immunohistochemicznych, była wyrażona obecnością wybarwionej brunatnej obwódki pokrywającej wewnętrzną powierzchnią naczynia.

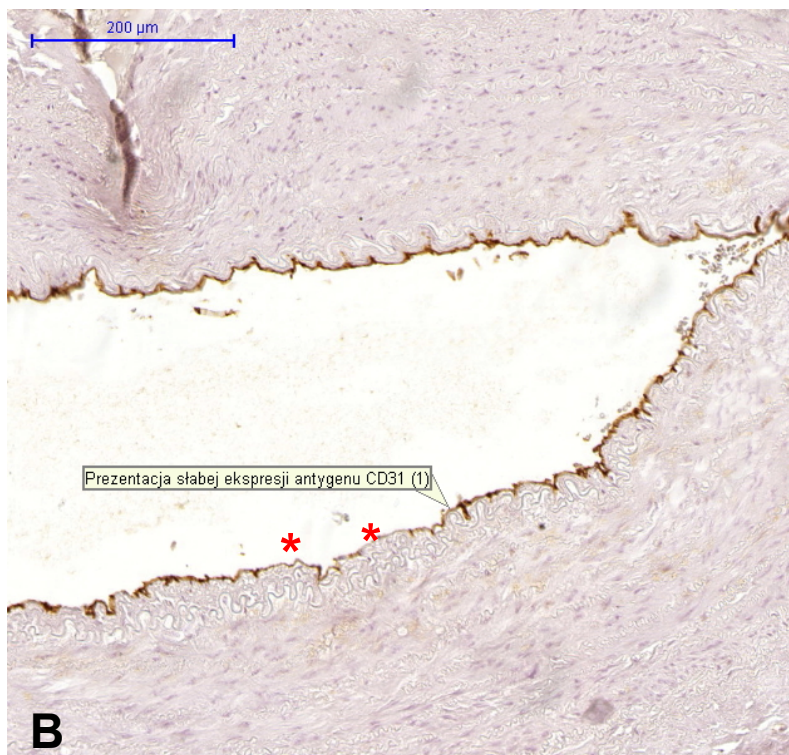
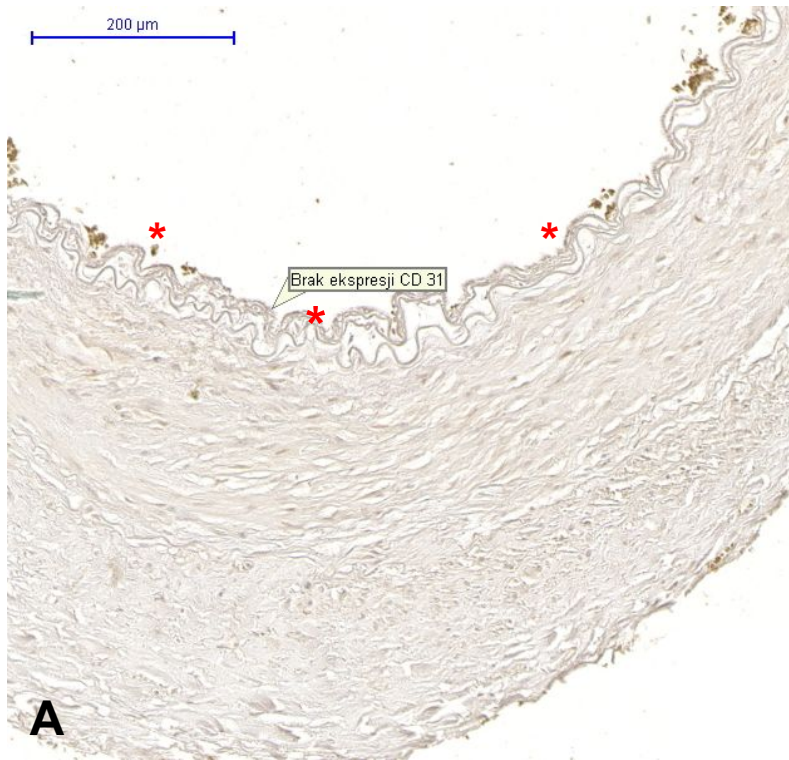
Aktywność antygenów CD133, CD34, oraz syntazy tlenu azotu eNOS (ryc. 7) w komórkach śródbłonka fragmentów tętnic, oceniana za pomocą techniki immunohistochemicznej była porównywalna w badanych grupach. Wykazano jedynie istotną statystycznie różnicę w przypadku oceny ekspresji antygeny CD31, która była silniejsza w grupie I (P) (tab. 9). W grupie II (S) gdzie tętnicę szkieletowano odczyn na antygen CD31 był często słabszy, nieregularny z fragmentami immunonegatywnymi śródbłonka – niewykazującymi immunohistochemicznej obecności CD31 (ryc. 8). Na rycinach (9-12) zestawiono aktywność poszczególnych antygenów w badanych grupach.

Rycina 7. Reakcja immunohistochemiczna obrazująca ekspresję syntazy tlenku azotu eNOS. A – brak ekspresji w śródbłonku naczyń; B – silna ekspresja w śródbłonku naczyń i w błonie środkowej. Oryginalne powiększenie 100 x.



Rycina 8. Przekrój przez ścianę tętnicy piersiowej wewnętrznej. Ekspresja CD31 w komórkach śródbłónka. A – brak ekspresji; B – słaba ekspresja (tętnica szkieletowana); C – silna ekspresja (tętnica w pęczku). Oryginalne powiększenie 100 x.

* – oznaczono immunonegatywne fragmenty śródbłónka



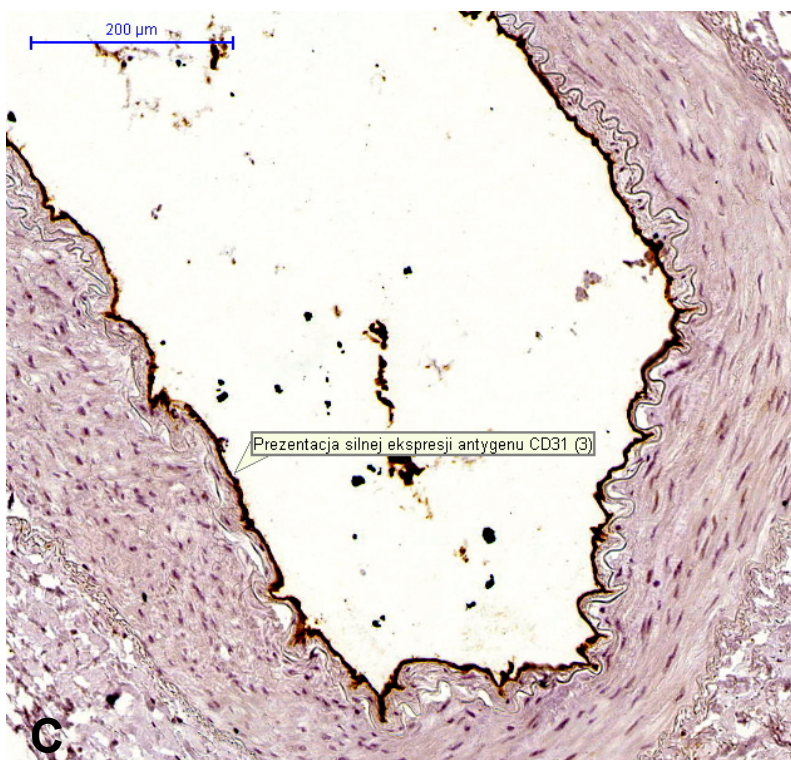
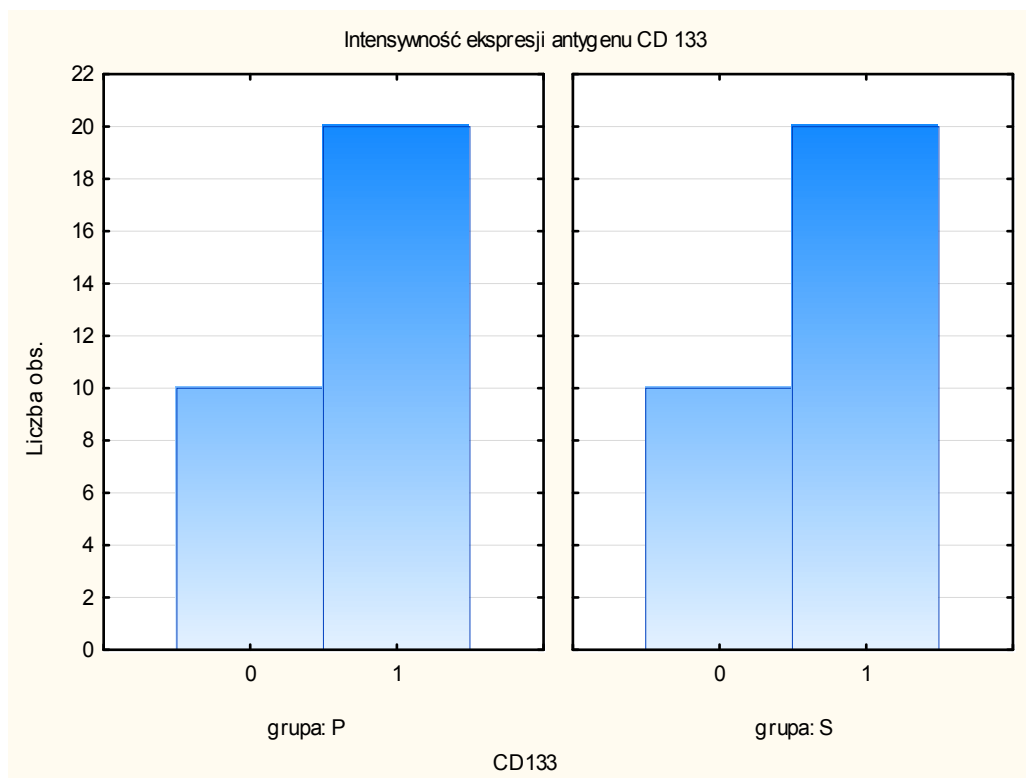


Tabela 9. Ocena intensywności ekspresji antygenów CD133, CD34, CD31 i eNOS.

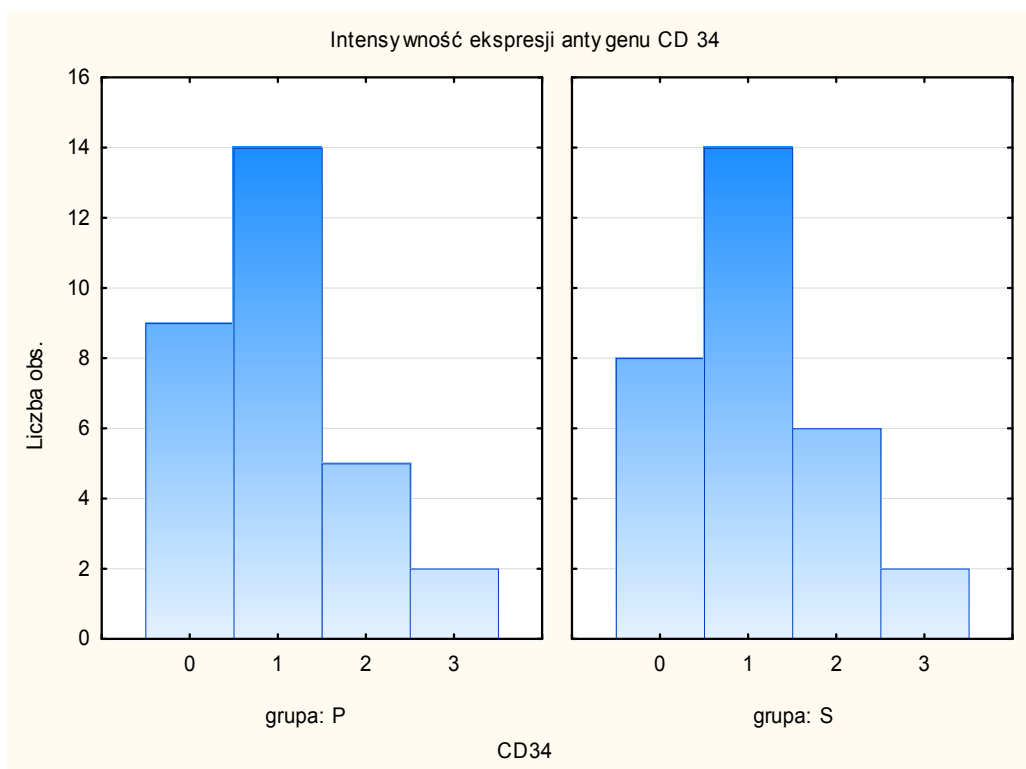
			I (P)	II (S)	p
CD133	0	brak ekspresji	N – 10 (33,3%)	N – 10 (33,3%)	ns
	1	obecna ekspresja	N – 20 (66,7%)	N – 20 (66,7%)	
CD34	0	brak ekspresji	N – 9 (30,0%)	N – 8 (26,7%)	ns
	1	słaba ekspresja	N – 14 (46,7%)	N – 14 (46,7%)	
	2	średnia ekspresja	N – 5 (16,7%)	N – 6 (20,0%)	
	3	silna ekspresja	N – 2 (6,7%)	N – 2 (6,7%)	
CD31	0	brak ekspresji	N – 7 (23,3%)	N – 7 (23,3%)	0,02
	1	słaba ekspresja	N – 15 (50,0%)	N – 23 (76,7%)	
	2	średnia ekspresja	N – 4 (13,3%)	N – 0 (0)	
	3	silna ekspresja	N – 4 (13,3%)	N – 0 (0)	
eNOS	0	brak ekspresji	N – 6 (20,0%)	N – 6 (20,0%)	ns
	1	słaba ekspresja	N – 14 (46,7%)	N – 19 (63,3%)	
	2	średnia ekspresja	N – 5 (16,7%)	N – 2 (6,7%)	
	3	silna ekspresja	N – 5 (16,7%)	N – 3 (10,0%)	

ns – nonsignificant; eNOS – syntaza tlenku azotu

Rycina 9. Intensywność ekspresji antygenu CD133.

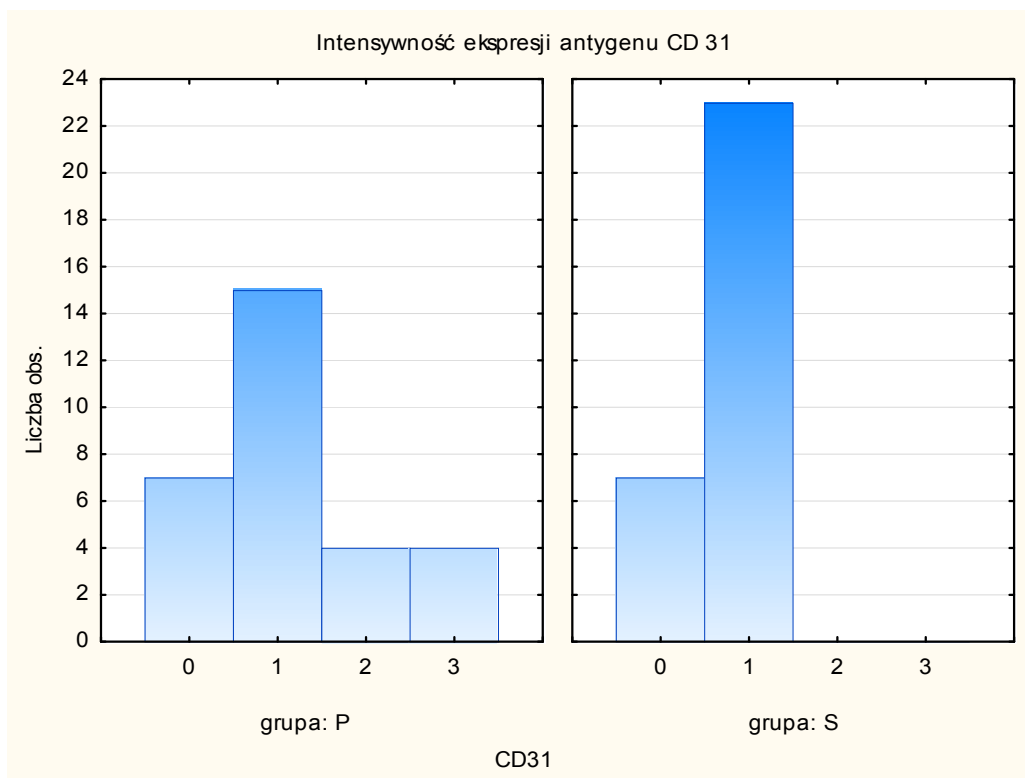


Rycina 10. Intensywność ekspresji CD34.

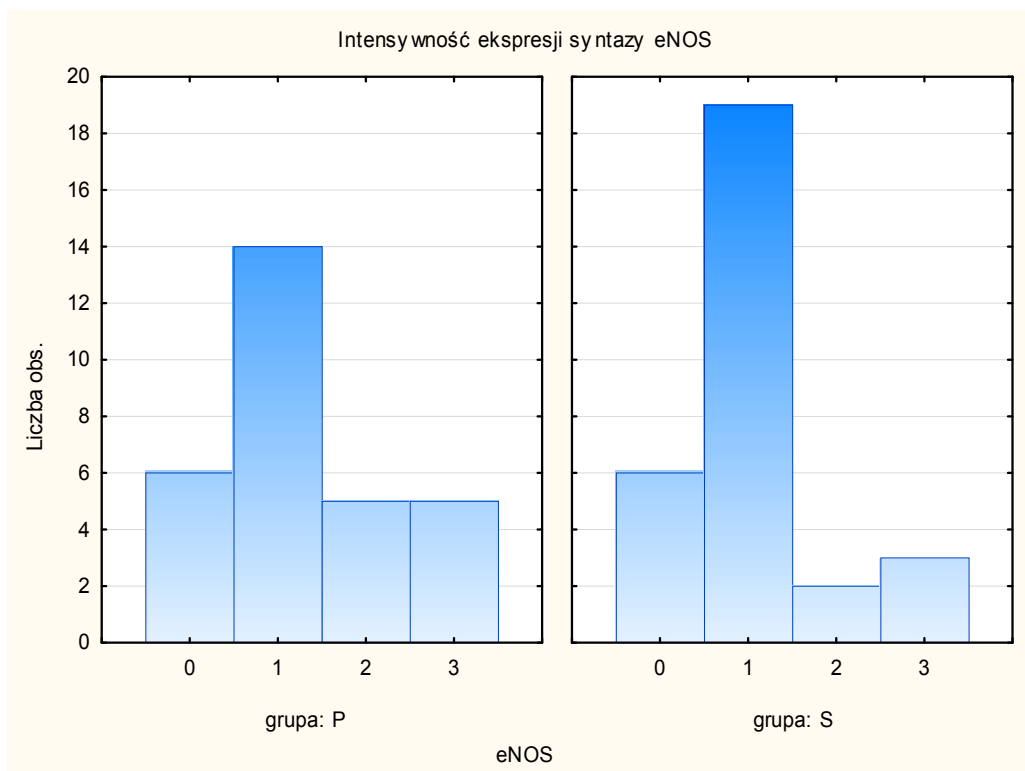


P – tętnica w pęczku; S – tętnica szkieletowana

Rycina 11. Intensywność ekspresji CD31.



Rycina 12. Intensywność ekspresji syntazy eNOS.



P – tętnica w pęczku; S – tętnica szkieletowana; eNOS – syntaza tlenku azotu

4. Wyniki badania pooperacyjnego

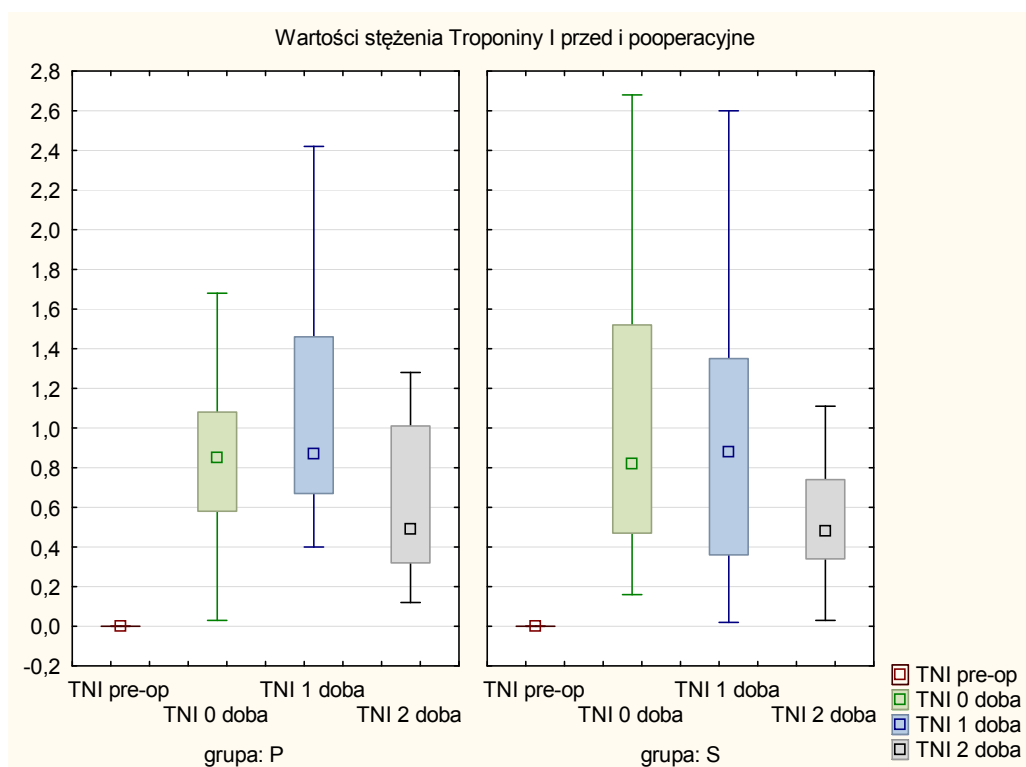
Na żadnym etapie badania tj. w 12 (TNI0), 24 (TNI1) i 48 (TNI2) godzin od zabiegu, oznaczone stężenia Troponiny I nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami (tab. 10)(ryc. 13). Wyniki te, w każdym punkcie pomiaru były niższe od wartości, dla których uznano granicę rozpoznania okołoperacyjnego niedokrwienia mięśnia sercowego tj. TNI0 < 3,5 µg/l; TNI1 < 3,0 µg/l; TNI2 < 2,5 µg/l.

Tabela 10. Wartości stężenia Troponiny I przed i po zabiegu operacyjnym.

TROPONINA I	I (P)	II (S)	p
TNI pre-op [µg/l]	0,00 (0,00 ÷ 0,09) 0,004 ± 0,017	0,00 (0,00 ÷ 0,07) 0,008 ± 0,017	ns
TNI 0 doba [µg/l]	0,85 (0,03 ÷ 2,74) 0,965 ± 0,584	0,82 (0,16 ÷ 3,15) 1,157 ± 0,864	ns
TNI 1 doba [µg/l]	0,87 (0,40 ÷ 2,80) 1,097 ± 0,648	0,88 (0,02 ÷ 2,60) 0,984 ± 0,693	ns
TNI 2 doba [µg/l]	0,49 (0,12 ÷ 2,44) 0,650 ± 0,473	0,48 (0,03 ÷ 1,11) 0,511 ± 0,307	ns

ns – nonsignificant; TNI – Troponina I

Rycina 13. Wartości stężenia Troponiny I w określonych czasach pomiaru.



P – tętnica w pęczku; S – tętnica szkieletowana

Czas pobytu na oddziale pooperacyjnym oraz całkowity czas hospitalizacji w badanych grupach były zbliżone. W każdej z grup jeden chory wymagał reinterwencji chirurgicznej z powodu zwiększonego drenażu pooperacyjnego. Objętości utraconej krwi obserwowane w skalowanym zbiorniku drenażu ssącego w chwili usunięcia układu, tj. po 48 godzinach od zabiegu, nie różniły się istotnie. Wszyscy chorzy otrzymali w trakcie hospitalizacji preparaty krwiopochodne, a ich ilość w badanych grupach nie różniła się istotnie statystycznie (tab.11).

Tabela 11. Czas pobytu szpitalnego, utrata krwi oraz zużycie preparatów krwiopochodnych.

POBYT	I (P)	II (S)	p
Oddział pooperacyjny [liczba dni]	2,0 (2,0 ÷ 6,0)	2,0 (2,0 ÷ 6,0)	ns
Hospitalizacja [liczba dni]	10,0 (8,0 ÷ 16,0)	12,0 (7,0 ÷ 20,0)	ns
Całkowity drenaż [ml]	805 (450 ÷ 1500)	730 (265 ÷ 2500)	ns
Reperacja – krwawienie	N – 1 (3,3%)	N – 1 (3,3%)	ns
Ilość preparatów KKCz [j.]	3 (2 ÷ 5)	3 (2 ÷ 4)	ns
Ilość preparatów FFP [j.]	1 (0 ÷ 4)	1 (0 ÷ 4)	ns

ns – nonsignificant; KKCz – Koncentrat Krwinek Czerwonych; FFP – Świeżo Mrożone Osocze

W 6 dobie pooperacyjnej podsumowano powikłania dotyczące gojenia się rany pooperacyjnej klatki piersiowej po sternotomii. W I grupie (P) u 3 chorych zaobserwowano trudności w gojeniu się rany klatki piersiowej, z czego w dwóch przypadkach była to infekcja powierzchowna dotycząca skóry i tkanki podskórnej z niewielkim wyciekami z rany. U jednego chorego w tej grupie wystąpiła infekcja głęboka mostka, z niestabilnością odłamów kostnych, wymagająca restabilizacji. W grupie II (S) u jednego chorego wystąpiła infekcja powierzchowna rany klatki piersiowej. W badanych grupach problemy z gojeniem rany wystąpiły jedynie u chorych z wywiadem obciążonym cukrzycą typu 2. W porównaniu grup liczba powikłań infekcyjnych oraz przypadków zastosowania antybiotykoterapii wtórnej nie różniły się znamienne statystycznie (tab. 12).

Odnotowano również inne powikłania w badanych grupach. W grupie I (P) wystąpiła u jednego chorego odma opłucnowa lewostronna bezpośrednio po usunięciu drenażu pooperacyjnego. W grupie II (S) u jednego chorego obserwowano infekcję rany pooperacyjnej po pobraniu żyły odpiszczelowej podudzia prawego (wymagającą wdrożenia antybiotykoterapii – Ciprofloksacyna), u innego konieczne było wykonanie laparotomii zwiadowczej z powodu podejrzenia niedrożności jelit. Powyższe powikłania odnotowano jako istotne dla przebiegu hospitalizacji, nie mające jednakże wpływu i bezpośredniego związku z przedmiotem badania.

Dolegliwości bólowe po zabiegu, ocenione na wizualnej analogowej skali (VAS) były porównywalne w badanych grupach. Zaburzenia czucia lewej połowy klatki piersiowej statystycznie częściej obserwowano w grupie chorych, u których tętnicę pobrano metodą klasyczną w pęczku (u blisko 67% chorych w grupie I (P) i 37% w grupie II (S)) (tab. 12).

Tabela 12. Powikłania w gojeniu rany pooperacyjnej klatki piersiowej, dolegliwości bólowe i zaburzenia czucia do 6 doby.

6 DOBA		I (P)	II (S)	p
Powikłania	Infekcja powierzchowna	N – 2 (6,7%)	N – 1 (3,3%)	ns
	Infekcja głęboka	N – 1 (3,3%)	N – 0 (0)	ns
Antybiotykoterapia wtórna		N – 3 (10,0%)	N – 2 (6,7%)	ns
Niestabilność mostka		N – 1 (3,3%)	N 0 (0)	ns
Dolegliwości bólowe Skala VAS (0-10)		4 (3 ÷ 6)	4,5 (1 ÷ 7)	ns
Zaburzenia czucia		N – 20 (66,7%)	N – 11 (36,7%)	0,02

ns – nonsignificant; VAS – Visual Analogue Scale

4.1. Ocena EKG i Echokardiograficzna – w 6 dobie

W ocenie pooperacyjnych zapisów elektrokardiograficznych nie wykazano różnic istotnych statystycznie w badanych grupach. Okresowo w każdej z badanych grup wystąpiły zaburzenia rytmu pod postacią napadowego migotania przedsionków (po 2 chorych) oraz przemijający blok przedsionkowo komorowy drugiego stopnia (AV II) wymagający stymulacji okresowo we wczesnym okresie po zabiegu (po 1 chorym w każdej grupie). Liczba powikłań związanych z zaburzeniami rytmu nie różniła się istotnie (tab. 13).

Tabela 13. Badanie elektrokardiograficzne do 6 doby.

ELEKTROKARDIOGRAFIA	I (P)	II (S)	p
Rytm zatokowy	N – 30 (100,0%)	N – 28 (93,3%)	ns
Migotanie przedsionków			
Utrwalone	N – 0 (0)	N – 2 (6,7%)	ns
Napadowe	N – 2 (6,7%)	N – 2 (6,7%)	ns
Blok AV	N – 1 (3,3%)	N – 1 (3,3%)	ns

ns – nonsignificant; AV – przedsionkowo-komorowy

W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym w 6 dobie pooperacyjnej obserwowano porównywalne wyniki frakcji wyrzutowej lewej komory w badanych grupach. Odnotowano istotny statystycznie wzrost zmierzonej frakcji wyrzutowej LK w porównaniu z badaniem przedoperacyjnym (tab. 14).

Tabela 14. Badanie echokardiograficzne w 6 dobie.

ECHOKARDIOGRAFIA (6 doba)	I (P)	II (S)	p ¹
LVEF (%) – preop	55 (41 ÷ 67)	53 (35 ÷ 65)	ns
LVEF (%) – 6 doba	59 (45 ÷ 70)	55 (40 ÷ 70)	ns
p²	0,02	0,04	

p¹ – zmienne niezależne; p² – zmienne zależne (test par Wilcoxon)

ns – nonsignificant; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

5. Ocena odległa

Wszystkich chorych badano ponownie po upływie 3 miesięcy od zabiegu operacyjnego (mediana czasu, po którym ponownie zbadano chorych wyniosła dla całej populacji 90 dni (85 ÷ 105)).

Odnotowano jeden przypadek infekcji rany pooperacyjnej klatki piersiowej z przetoką w dolnym biegunie rany, z niewielkim wyciekami i dyskretną niestabilnością mostka. Był to ten sam chory z grupy I (P), u którego w trakcie hospitalizacji wykonano dwukrotnie reperację, raz z powodu krwawienia i ponownie z powodu

infekcji głębokiej mostka. W porównaniu grup nie wykazano statystycznej różnicy w liczbie powikłań w gojeniu rany pooperacyjnej.

Pomimo znamiennej statystycznie obniżenia dolegliwości bólowych klatki piersiowej (tab. 15) (ryc. 14-15) w każdej z grup, dolegliwości te po 3 miesiącach od zabiegu ocenione na wizualnej analogowej skali, były istotnie wyższe w grupie I (P). Podobnie utrzymujące się zaburzenia czucia lewej połowy klatki piersiowej statystycznie częściej występowały w grupie pierwszej I (P), a liczba chorych zgłaszających te dolegliwości w ciągu 3 miesięcy nie uległa zmianie (N 20 – 66,7%). Zmniejszyła się liczba chorych skarżących się na zaburzenia czucia w grupie drugiej, w której tętnicę pobrano metodą szkieletowania II (S), jednak zmiana ta nie była statystycznie istotna (tab. 15 -16)(ryc. 16).

Tabela 15. Powikłania w gojeniu rany pooperacyjnej klatki piersiowej, dolegliwości bólowe i zaburzenia czucia w 3 miesiące po zabiegu.

3 MIESIĄCE		I (P)	II (S)	p
Powikłania	Infekcja	N – 1 (3,3%)	N – 0 (0)	ns
	Wyciek	N – 1 (3,3%)	N – 0 (0)	ns
Antybiotykoterapia wtórna		N – 1 (3,3%)	N – 0 (0)	ns
Niestabilność mostka		N – 1 (3,3%)	N – 0 (0)	ns
Dolegliwości bólowe Skala VAS (0-10)		1 (0 ÷ 3)	1 (0 ÷ 2)	0,01
Zaburzenia czucia		N – 20 (66,7%)	N – 5 (16,7%)	0,0001

ns – nonsignificant; VAS – Visual Analogue Scale

Porównywalnie 93% chorych w grupie I (P) i 97% w grupie II (S) odczuwała znaczną poprawę wydolności i tolerancji wysiłku (tab. 16).

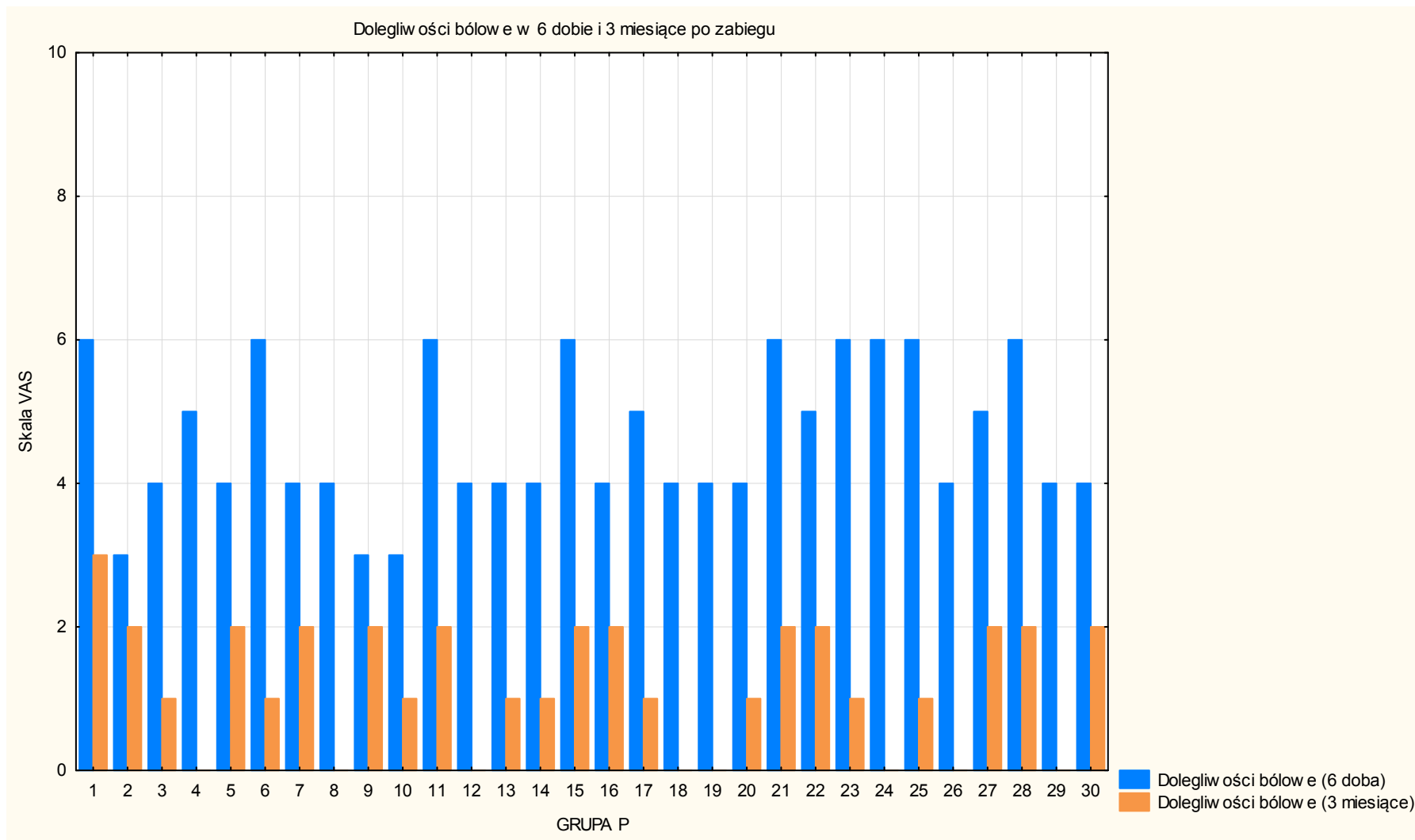
Tabela 16. Porównanie dolegliwości bólowych i zaburzeń czucia powłok klatki piersiowej w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu oraz odczucie poprawy wydolności.

	I (P)	II (S)	p¹
Dolegliwości bólowe Skala VAS (0-10) (6 doba)	4,0 (3 ÷ 6) 4,6 ± 1,0	4,5 (1 ÷ 7) 4,4 ± 1,2	ns
Dolegliwości bólowe Skala VAS (0-10) (3 mies.)	1 (0 ÷ 3) 1,2 ± 0,8	1 (0 ÷ 2) 0,7 ± 0,5	0,01
p²	0,00002	0,00004	
Zaburzenia czucia			
(6doba)	N – 20 (66,7%)	N – 11 (36,7%)	0,02
(3 miesiące)	N – 20 (66,7%)	N – 5 (16,7%)	0,0001
p²	ns	ns	
Subiektywne odczucie poprawy wydolności			
	N – 28 (93,3 %)	N – 29 (96,67%)	ns

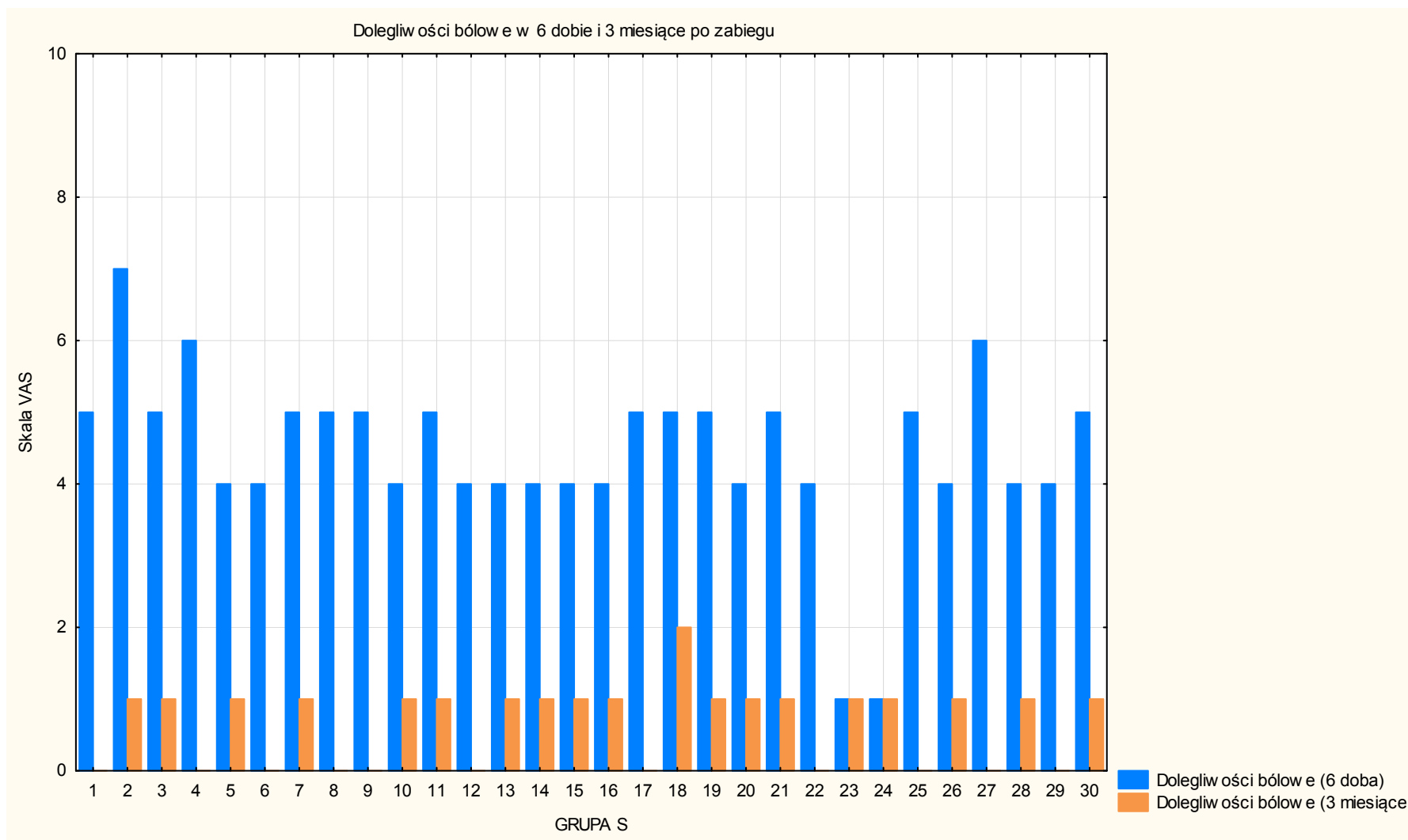
p¹ – zmienne niezależne; *p²* – zmienne zależne (test par Wilcoxon)

ns – nonsignificant; VAS – Visual Analogue Scale

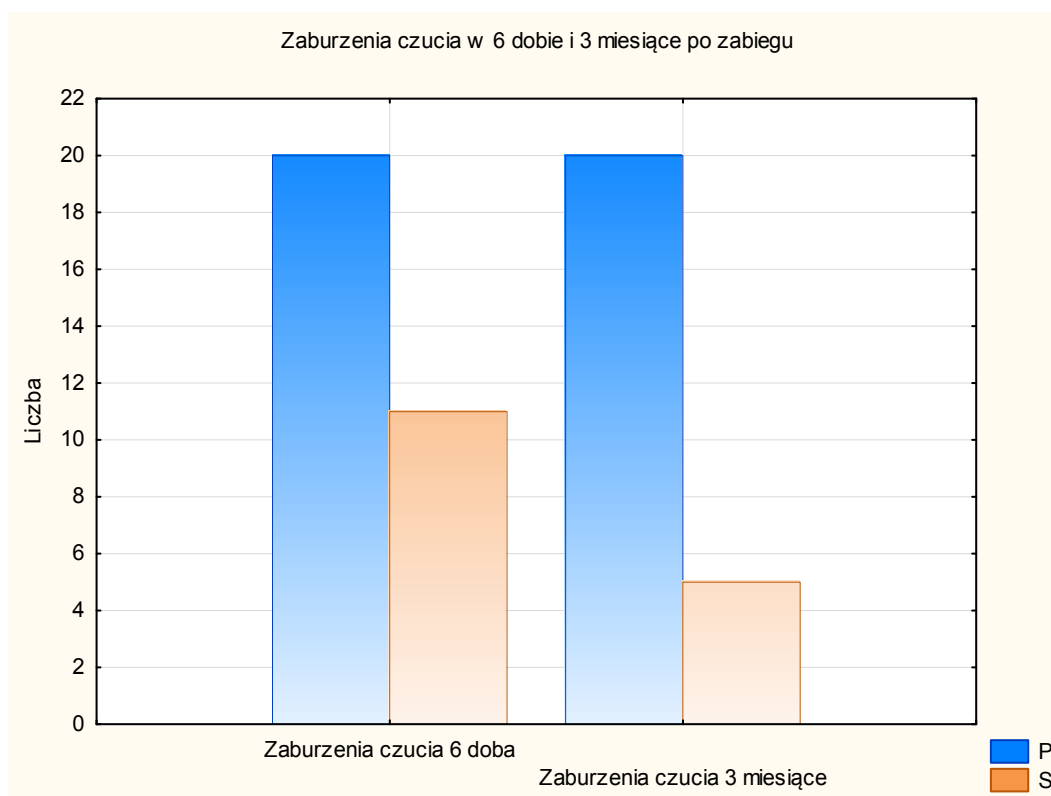
Rycina 14. Dolegliwości bólowe klatki piersiowej wg. skali VAS u poszczególnych chorych w grupie I (P) w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu.



Rycina 15. Dolegliwości bólowe klatki piersiowej wg. skali VAS u poszczególnych chorych w grupie II (S) w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu.



Rycina 16. Zaburzenia czucia powłok klatki piersiowej w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu.



P – tętnica w pęczku; S – tętnica szkieletowana

5.1. Ocena EKG i Echokardiograficzna – po 3 miesiącach

W trzy miesiące po zabiegu w ocenie zapisów elektrokardiograficznych nie wykazano różnic istotnych statystycznie w badanych grupach (tab. 17).

Tabela 17. Badanie elektrokardiograficzne 3 miesiące po zabiegu.

ELEKTROKARDIOGRAFIA	I (P)	II (S)	p
Rytm zatokowy	N – 30 (100,0%)	N – 28 (93,3%)	ns
Migotanie przedsionków	N – 0 (0)	N – 2 (6,7%)	ns

ns – nonsignificant

W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym, 3 miesiące po zabiegu obserwowano brak istotnych statystycznie różnic w wynikach frakcji wyrzutowej lewej komory pomiędzy badanymi grupami (tab. 18).

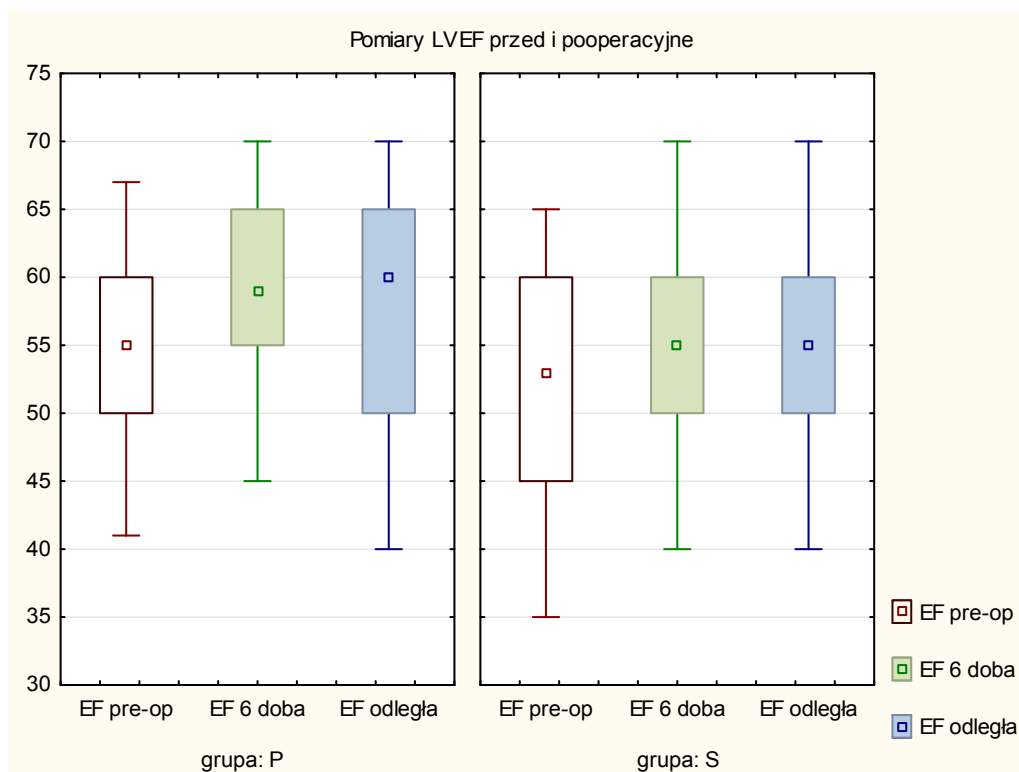
Tabela 18. Badanie echokardiograficzne 3 miesiące po zabiegu.

ECHOKARDIOGRAFIA (odległa)	I (P)	II (S)	p
LVEF (%)	60 (40 ÷ 70)	55 (40 ÷ 70)	ns

ns – nonsignificant; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

W trakcie kontrolnych badań odnotowano porównywalne wyniki frakcji wyrzutowej LK w analizowanych grupach w zestawieniu z badaniami z 6 doby pooperacyjnej, a istotny statystycznie przyrost LVEF utrzymał się na podobnym poziomie jak w poprzednim badaniu (ryc. 17).

Rycina 17. Zestawienia wartości frakcji wyrzutowej EF lewej komory w poszczególnych etapach badania.



P – tętnica w pęczku; S – tętnica szkieletowana; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

Rozdział IV

1. Omówienie wyników i dyskusja

Zabiegi chirurgii wieńcowej stanowią aktualnie największą gałąź kardiologii. Niewątpliwym sukcesem rewaskularyzacji, głównie pod względem przeżycia chorych, wynika z niekwestionowanej korzyści zastosowania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej jako pomostu do tętnicy zstępującej przedniej³⁸. Naczynie to ma unikalne cechy odporności na zmiany miażdżycowe, uwapnienie błony środkowej czy przerost śródbłonka, czego odzwierciedleniem są doskonałe odległe wyniki drożności. Żaden inny graft tętniczy lub żylny nie daje tak dobrych wyników odległych³⁹.

Obserwacja wyników odległych skłoniła kardiologów do prób zastosowania obu tętnic piersiowych wewnętrznych. Wiele badań wykazało, że wyniki zastosowania BITA mogą być jeszcze lepsze, a 10-15 letnie przeżycie chorych okazało się istotnie wyższe w stosunku do SITA⁴⁰. BITA pozwala na wydłużenie okresu wolnego od dolegliwości dławicowych, zmniejszenie odsetka reoperacji, konieczności wykonania dodatkowych procedur specjalistycznych oraz odległych zawałów mięśnia sercowego, szczególnie wśród chorych z cukrzycą. To głównie w tej grupie chorych podkreśla się istotne korzyści, jakie wynikają ze szkieletowania tętnic piersiowych. Technika ta pozwala na uzyskanie dłuższych pomostów, dających większe możliwości rewaskularyzacji bardziej odległych segmentów naczyń wieńcowych przy zachowaniu ukrwienia odłamów mostka, z lepszym gojeniem się rany pooperacyjnej i zmniejszeniem dolegliwości bólowych oraz zaburzeń czucia⁴¹.

1.1. Czas pobrania

Czas pobrania graftu jest zależny przede wszystkim od doświadczenia i sprawności chirurga preparującego tętnicę. W przypadku szkieletowania jest on dłuższy, co jest związane z koniecznością zastosowania większej precyzji przy równocześnie wyższym ryzyku uszkodzenia naczynia. Peterson i wsp. potwierdził znacząco, bo blisko o 15 minut dłuższy czas szkieletowania tętnicy⁴². Inne badanie uwzględniające krzywą uczenia, zestawia czasy szkieletowania względem pobrania w pęczku jako porównywalne (27 ± 1 vs. 24 ± 1 min)⁴³.

W badaniu przeprowadzonym w rozprawie, wyniki czasu pobrania tętnicy nie odbiegały znacząco od tych przytaczanych w literaturze, technika szkielegowania trwała blisko dwa razy dłużej niż preparowanie klasyczne (mediana dla S – 21,5 min; mediana dla P – 10 min)

1.2. Długość pomostu

Długość tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej jest osobniczo zmienna w populacji, jednak wielu badaczy wykazało, iż technika szkielegowania istotnie zwiększa długość LIMA. Przy braku jasnych sposobów standaryzacji pomiaru Deja i wsp. w porównaniu długości wykazał tendencję do jej przyrostu w przypadku szkielegowania ($20,3 \pm 0,5$ vs. $17,8 \pm 1,1$ cm; $P = 0,11$)³¹, a także w badaniach Kandemira i wsp.⁴⁴ wykazano różnicę istotną statystycznie ($19 \pm 0,6$ vs. $15,7 \pm 0,4$ cm; $P < 0,001$). Próbę zobiektywizowania pomiaru podjął w swojej pracy Boodhwani⁴³. U każdego z chorych jedną tętnicę piersiową szkielegowano, drugą pobierano w pęczku. Pomiaru dokonywano od I żebra aż do rozwidlenia naczynia. Następnie za pomocą owiniętej w połowie długości naczynia tasiemki jedwabnej, z zawieszonym zaciskiem jako obciążeniem, dokonywano porównywalnych pomiarów kontrolowanego rozciągnięcia tętnic. Dzięki tej technice, wykazano nieznacznie większą długość tętnic szkielegowanych ($18,2 \pm 0,3$ vs. $17,7 \pm 0,3$ cm; $P = 0,09$). Nie jest zatem do końca jasne czy sama technika pobrania decyduje o długości. Na pewno wyszkielegowanie naczynia pozwala na pozabawienie pomostu tkanek otaczających i zwiększa podatność naczynia na rozciąganie.

Wyniki pomiarów długości graftów badanych w rozprawie, potwierdzają te przytaczane powyżej, szkielegując tętnicę uzyskano istotnie większą długość naczynia (mediana dla S – 172.5 mm vs. mediana dla P – 160 mm; $P = 0,008$). Każdorazowo, niezależnie od techniki długość pomostu była wystarczająca do wykonania zespolenia z tętnicą zstępującą przednią.

Wymierną korzyścią wynikającą z wydłużenia pomostu jest możliwość niemal nieograniczonego zastosowania tętniczej rewaskularyzacji do praktycznie wszystkich naczyń wieńcowych⁴⁵, bezpośrednio lub przy zastosowaniu graftów sekwencyjnych i kompozytowych – T lub Y graft⁴⁶.

1.3. Średnica i wypływ z naczyń

Trudność w odpowiedzi na pytanie o wpływ pobrania tętnicy na wypływ krwi z naczyń, wynika głównie z braku obiektywnej techniki pomiaru. Najprostszy sposób, również zastosowany w obecnym badaniu to pomiar spoczynkowego wypływu z pobranego graftu w ciągu jednej minuty. W metaanalizie Athanasiou⁴⁷ mediana dla różnicy wypływu pomiędzy tętnicą wyszkieleowaną a pobraną w pęczku wyniosła 32,9 ml/min, a w większości badań wykazano istotnie niższe wypływy krwi z tętnic wypreparowanych w pęczku. W dostępnych doniesieniach udowodniono, że w przypadku techniki szkieletowania, początkowy wypływ bezpośrednio po pobraniu może być niższy, co jest związane z obkurczeniem się tętnicy w wyniku manipulacji w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń, a średni wypływ zmniejsza się w trakcie trwania całego zabiegu. Wynika to prawdopodobnie z ogółocenia naczyń z tkanek otaczających pełniących rolę para- i endokrynną i tym samym większą podatność na spazm. Chwilowy wypływ spoczynkowy może być większy niż w przypadku pobrania w pęczku, dzięki większej podatności na rozkurcz, która wynika z wtórnego poszerzenia się naczyń, wzrostem średnicy graftu pozbawionego tkanek otaczających ale i większej penetracji papaweryny podanej zewnętrznie poprzez obnażoną powierzchnię naczyń. Tętnica w pęczku jest mniej podatna na spazm wynikający z mechanicznego podrażnienia naczyń, ale i możliwości rozkurczu naczyń są ograniczone przez tkanki otaczające.

W grupach porównanych w trakcie badania spoczynkowy wypływ krwi był istotnie statystycznie większy z graftu wyszkieleowanego (mediana dla P – 81 ml/min, dla – S 137,5 ml/min). Za wypływ dyskwalifikujący pobraną tętnicę wyznaczono wartość mniejszą od 40 ml/min. Dość wysokie wyniki w porównaniu z dostępnymi w piśmiennictwie, są prawdopodobnie związane z podaniem zewnętrznym papaweryny oraz bezpośrednio do światła naczyń roztworu mającego właściwości wazodylatacyjne. Protokół postępowania w przypadku obu technik był jednak identyczny, co pozwala uznać uzyskane wyniki za obiektywne. Pomiar wypływu spoczynkowego dokonywany był bezpośrednio przed zespoleniem naczyń z LAD, a czas, który upłynął od momentu pobrania pozwalał na zniwelowanie wpływu preparowania na wypływ z naczyń. Stworzenie jednakowych warunków pobranym graftom potwierdza zdecydowanie wyższą podatność rozkurczową tętnicy wyszkieleowanej.

Ocena integralności funkcjonalnej za pomocą badań immunohistochemicznych ekspresji syntazy tlenku azotu eNOS, poruszana w tej rozprawie, przy porównywalnych wynikach w obu grupach może świadczyć o podobnym potencjale czynnościowym do rozkurczu tętnic pobranych różnymi technikami.

Takami i Ina⁴⁸ oraz Choi i Lee⁴⁹ w badaniach z zastosowaniem oceny przepływu ilościowego w czasie, w badaniach angiograficznych potwierdzili w przypadku szkieletowanych tętnic połączonych z LAD istotnie statystycznie większą średnicę zespożeń przy równoczesnym wyższym przepływie przez pomost.

W badaniu będącym przedmiotem tej rozprawy wykazano porównywalne wymiary średnic pobranych graftów oraz brak zależności pomiędzy średnicą a wpływem krwi z naczynia, przy bardzo niskiej sile korelacji.

Na podstawie obserwacji klinicznej chorych, w przypadku ustąpienia dolegliwości dławicowych po zabiegu można pośrednio uznać, że objętość przepływającej krwi przez zespojenie jest wystarczająca w spoczynkowej pracy mięśnia sercowego oraz w przypadku wysiłkowego obciążenia mięśnia.

Nie do końca wyjaśniony pozostaje związek pomiędzy spoczynkowym wpływem krwi z pomostu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na krew dostarczoną przez graft omijający zwężenie lub niedrożność w naczyniu wieńcowym. Niewiele dostępnych jest prac omawiających zależność wyniku operacyjnego choroby wieńcowej od zmierzonego śródoperacyjnie spoczynkowego wpływu krwi z tętnicy piersiowej. Chiżyński i wsp.¹² w swoim badaniu udowadnia, że podniesienie wartości minimalnego wpływu spoczynkowego z naczynia do 100 ml/min, poniżej którego w badaniu śródoperacyjnym należałoby taki pomost zdyskwalifikować, mogłoby zwiększyć ilość optymalnych wyników pooperacyjnych pod względem perfuzji przez mięsień sercowy, szczególnie w czasie wysiłku fizycznego, do blisko 98% przypadków chorych.

Obecność substancji biorących udział w grze naczyniowej w śródbłonku naczyń oraz wysoka zdolność rozkurczowa tętnicy piersiowej, niezależnie od techniki pobrania, mogą sugerować istnienie rezerwy naczyniowej pomostu, która będzie gwarantować dostateczny przepływ w przypadku znacznego obciążenia mięśnia sercowego.

1.4. Ryzyko uszkodzenia naczynia

Wielu autorów za główną wadę techniki szkieletowania podaje znacznie wyższe ryzyko uszkodzenia makroskopowego naczynia, co dyskwalifikuje graft w trakcie zabiegu oraz możliwe uszkodzenia morfologii śródbłonka, których nie sposób zauważyć w trakcie pobierania, a które mogą mieć wpływ na odległą drożność tętnicy piersiowej⁵⁰. Daly i wsp.⁵¹ w swoim eksperymentalnym badaniu u psów zespałał tętnicę piersiową szkieletowaną i pobraną w pęczku z gałęzią okalającą. W przypadku szkieletowania wykazał znaczny spadek drożności (do 67%) związany z przerostem błony wewnętrznej w stosunku do techniki klasycznej.

Da Campo wysunął hipotezę, że utrata naturalnej oporności tętnicy piersiowej na zmiany przerostowe i miażdżycę może być związana z utratą vasa vasorum oraz funkcjonalnej czynności tkanek otaczających oraz z limfatycznym obrzękiem naczynia pozbawionego swobodnego drenażu przez naczynia żyłne, które towarzyszą tętnicy.

W kolejnych badaniach nie udało się potwierdzić powyższych tez. Sasajima u psów szkieletował jedną tętnicę piersiową, a drugą pobierał w pęczku jako naczynie kontrolne. Po 3 i 12 tygodniach po zabiegu nie było dowodów na uszkodzenie tętnicy wyskieletowanej, nie obserwowano krwinków, a warstwa śródbłonka pozostawała nienaruszona, bez przerostu, martwicy oraz włóknienia i przyrostu zewnątrzkomórkowych włókien kolagenu⁵². Tętnica była wrośnięta w otaczające tkanki łączne, w których obserwowano neoangiogenezę i przyrost ilości vasa vasorum. Ueda i wsp.³⁰ po 12 tygodniach od wyskieletowania tętnic piersiowych u psów stwierdził, że utrata vasa vasorum nie wywołuje niedokrwienia i przebudowy błony środkowej, a obecna neoangiogeneza jest jedynie wtórną odpowiedzią na zrost z tkankami nasierdza, nie indukującą proliferacji komórek mięśni gładkich błony środkowej odpowiedzialnych za przerost błony wewnętrznej oraz rozwój procesu miażdżycowego. Ponadto podjął próbę oceny immunohistochemicznej, wykazując równie wysoką aktywność czynnika von Willebranda (vWF) i syntazy tlenu azotu eNOS w przypadku szkieletowania oraz techniki klasycznej, potwierdzając strukturalną i funkcjonalną ciągłość śródbłonka.

W badaniach u ludzi Noera⁵³ porównywał fragmenty naczyń pobranych różnymi technikami w mikroskopii świetlnej i nie wykazał cech przerostu śródbłonka oraz mikroskopijnych rozwarstwień błony wewnętrznej oraz uszkodzeń blaszki

elastycznej. W randomizowanym, porównawczym badaniu Gaudino i wsp.⁵⁴ nie stwierdził makroskopowych uszkodzeń tętnic preparowanych różnymi technikami. Opisał dwa przypadki krwiaka podprzydankowego, po jednym w każdej z grup. Barwienia immunohistochemiczne wykazały wysoki stopień integralności śródbłonka ($97,2\% \pm 1,9$ w przypadku szkieletowania i $96,8\% \pm 2,1$ w przypadku techniki klasycznej).

W badaniu klinicznym Yoshikai i wsp. potwierdził w ocenie za pomocą mikroskopii elektronowej⁵⁵, że szkieletowanie tętnicy nie ma wpływu na jej uszkodzenie oraz integralność strukturalną i jest całkowicie zależne od bezpieczeństwa chirurgicznych manipulacji.

Technika szkieletowania powoduje odnerwienie naczynia i podobnie jak w przypadku sympatektomii sugerowano, że może to pozbawiać naczynie autoregulacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na czynność relaksacyjną śródbłonka, co potwierdzono w badaniach jednakowej reakcji na acetylocholinę śródbłonek naczyń pobranych różnymi technikami. Deja i wsp. wykazał ponadto zwiększoną wrażliwość na noradrenalinę oraz niezależną od śródbłonka naczynia czynność relaksacyjną nitroprusydku sodu w wyszkieletowanych fragmentach tętnic³¹. Mniejsza wrażliwość w przypadku naczyń pobranych w pęczku może być związana ze spowolnieniem odpowiedzi poprzez tkanki otaczające, w szczególności przez okołonaczyniową tkankę tłuszczową, uwalniającą prawdopodobnie czynnik relaksacyjny działający poprzez zależne od wapnia kanały potasowe⁵⁶ lub poprzez aktywację kinazy tyrozynowej zależnej od aktywacji kanałów potasowych (K^+) znajdujących się w komórkach mięśni gładkich naczyń⁵⁷. Malinowski i wsp. potwierdził zależną od obecności tkanek okołonaczyniowych w pęczku, zmniejszoną odpowiedź na serotoninę oraz angiotensynę II przy jednoczesnym braku implikacji klinicznych powyższych wyników⁵⁸. Ostatnie doświadczenia Kushwaha i wsp. porównujące grafty wolne z graftami uszypułowanymi potwierdziły brak wpływu odnerwienia naczynia oraz utraty vasa vasorum i drenażu chłonnego na podatność czynnościową naczynia także w długofalowej obserwacji⁵⁹.

W badaniu histologicznym z zastosowaniem klasycznych barwień preparaty fragmentów tętnic uzyskane od grup I (P) i II (S) nie różniły się w istotny sposób. W żadnym przypadku nie wykazano uszkodzenia ściany naczynia oraz obecności krwiaka podprzydankowego. Obie metody, klasyczna i szkieletowania wydają się być porównywalnie bezpieczne dla ciągłości ściany tętnicy.

Oprócz klasycznych barwień do analizy pobranych fragmentów tętnic wykorzystuje się niejednokrotnie dokładniejsze techniki immunohistochemiczne. W rozprawie podjęto próbę oceny ciągłości śródbłonnków oraz stopnia ewentualnego uszkodzenia błony wewnętrznej naczyń na podstawie analizy ekspresji antygenów CD31, CD34 i CD133 oraz śródbłonkowej syntazy tlenu azotu.

W badaniach oceniono integralność funkcjonalną błony wewnętrznej, za pomocą ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu. Ekspresję eNOS wykazano w 80% ocenianych preparatów tętnic, uzyskując porównywalne wyniki w obu badanych grupach. Syntaza eNOS jest odpowiedzialna za produkcję tlenu azotu (NO)³⁴, czynnika odpowiedzialnego za proces relaksacji mięśniówki naczyń krwionośnych i jest obecna we wszystkich komórkach śródbłonka (endothelium)³⁵ oraz w tkankach otaczających. Powyższy wynik może świadczyć o podobnym potencjale czynnościowym do rozkurczu tętnic pobranych różnymi technikami.

Ponadto tak jak w badaniach Kandemira i wsp., w przypadku techniki szkieletowania wykazano znaczną redukcję vasa vasorum oraz brak ekspresji w nich syntazy eNOS⁴⁴. Athanasiou potwierdził, że koncentracja vasa vasorum w przypadku tętnicy piersiowej nie ma żadnego wpływu na ciągłość funkcjonalną naczynia oraz wyniki odległe⁴⁷.

Antygeny CD31, CD34 i CD133 są białkami transbłonowymi z nadrodziny immunoglobulin, lokalizują się w komórkach błony wewnętrznej naczynia, głównie w śródbłonku naczyń krwionośnych. CD31 jest charakterystycznym markerem wszystkich śródbłonnków o ciągłym charakterze, występuje w tętnicach, żyłach i naczyniach włosowatych, nie ulega natomiast ekspresji w układzie limfopoetycznym.

W dostępnym piśmiennictwie, analizując integralność morfologiczną tętnicy piersiowej, autorzy stosowali jedynie ocenę aktywności czynnika von Willebranda^{30 54}. W niniejszej rozprawie ocenę integralności morfologicznej śródbłonka naczyniowego wykonano na podstawie analizy ekspresji antygeny CD31. Jego przydatność została udokumentowana w piśmiennictwie dotyczącym innych naczyń^{33 34}.

Na podstawie oceny jakościowej ekspresji antygeny CD31 w badanych fragmentach tętnic wykazano, że liczba przypadków z obecną ekspresją analizowanego antygeny w badanych grupach była jednakowa i wyniosła N = 23 (77%), niezależnie od zastosowanej techniki preparowania naczynia. W przypadku 7 chorych w każdej grupie wykazano brak ekspresji antygeny CD31.

Różnica statystycznie znamiennej pojawiła się w przypadku oceny intensywności ekspresji tego antygenu. W przypadku fragmentów tętnic uzyskanych techniką szkieletowania ekspresja CD31 była istotnie statystycznie mniejsza, co może świadczyć o większym prawdopodobieństwie naruszenia ciągłości strukturalnej śródbłonna i uszkodzenia naczyń w trakcie preparowania. Nieregularny i słabszy odczyn może również wynikać z огоłocenia tętnicy, uprzednio funkcjonalnie i morfologicznie umiejscowionej w pęczku naczyniowo-tkankowym, z tkanek otaczających, wtórnym i niekontrolowanym poszerzeniem się naczyń oraz wzrostem średnicy graftu. Takie gwałtowne rozciągnięcie naczyń może być odpowiedzialne za uszkodzenie i mniejszą integralność morfologiczną śródbłonna.

Ponadto analizie poddano ekspresję antygenów CD34 i CD133, określających różnicowanie komórek śródbłonna i ich potencjał regeneracyjny^{36 37}. CD34 i CD133 wykazują swoją ekspresję głównie w krążących komórkach prekursorowych śródbłonna (CEP – circulating endothelial precursor cells). Pochodzące ze szpiku kostnego CEP odgrywają istotną rolę w postnatalnej neoangiogenezie i neowaskularyzacji oraz w procesach naprawczych uszkodzonej błony wewnętrznej naczyń. CD133 to głównie marker niedojrzałości krążących komórek progenitorowych, a CD34 może świadczyć o wysokim potencjale proliferacyjnym do tworzenia kolonii komórkowych. Te markery nie są obecne w dojrzałych i złuszczonej się komórkach śródbłonna.

Uzyskane wyniki oceny ekspresji CD 34 i CD 133 w grupach I (P) i II (S) były porównywalne, a potencjał regeneracyjny śródbłonna jest prawdopodobnie niezależny od sposobu pobrania tętnicy piersiowej.

Powyższa obserwacja pozwala sądzić, że pomimo możliwych uszkodzeń do których dochodzi w trakcie preparowania pomostu, obecny mechanizm regeneracji śródbłonna będzie wystarczający do zapewnienia jego ciągłości w okresie pooperacyjnym, a istniejąca destrukcja nie zaważy na odległej drożności tętnicy piersiowej lewej.

Sama technika szkieletowania pozwala na makroskopową ocenę jakości pobranego graftu, obecności krwiaków, uszkodzenia ściany, czy też rozwarstwienia, niedostępnej dla tętnicy pobranej w pęczku. Taka ocena pozwala na ewentualną wczesną dyskwalifikację pomostu i zastąpienia go innym oraz uniknięcia okołoperacyjnych problemów związanych z drożnością naczyń i zespolenia. Podkreślić należy ponadto często niedoceniany aspekt szkieletowania, odsłonięcie

naczynia pozwala na jego swobodne ułożenie i uniknięcie skręcenia wokół własnej osi. Może się to niestety zdarzyć w przypadku pobrania naczynia w pęczku, gdzie trudności w identyfikacji przebiegu tętnicy mogą skutkować skręceniem graftu w pęczku oraz poważną konsekwencją w postaci hipoperfuzji i niedrożności pomostu.

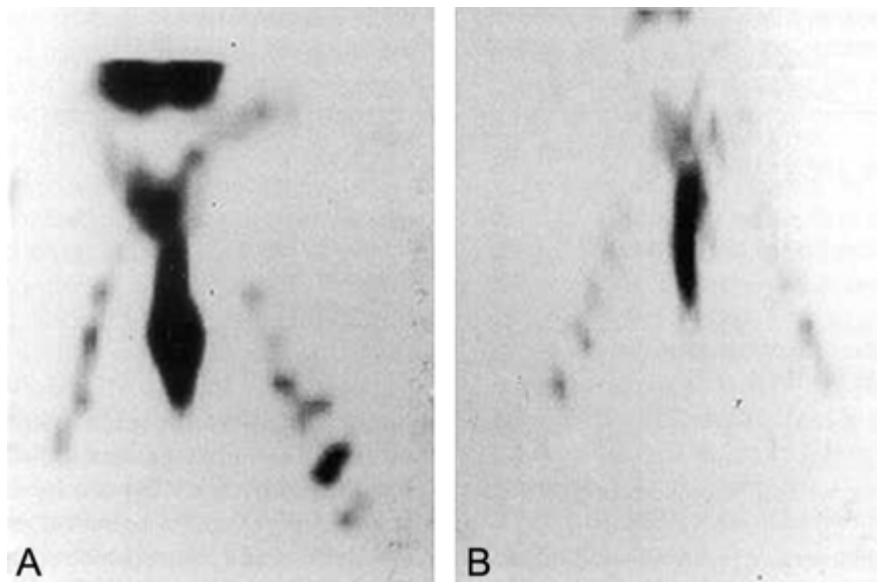
Jednoznaczna odpowiedź na pytanie, czy technika w pęczku jest bezpieczniejsza od szkieletowania, głównie pod względem zachowania jedności strukturalnej naczynia z punktu oceny długofalowej drożności pomostu, na tym etapie badania nie jest możliwa. Próbę jej sformułowania można podjąć przy znacznym wydłużeniu czasu obserwacji klinicznej.

1.5. Unaczynienie mostka i ryzyko infekcji

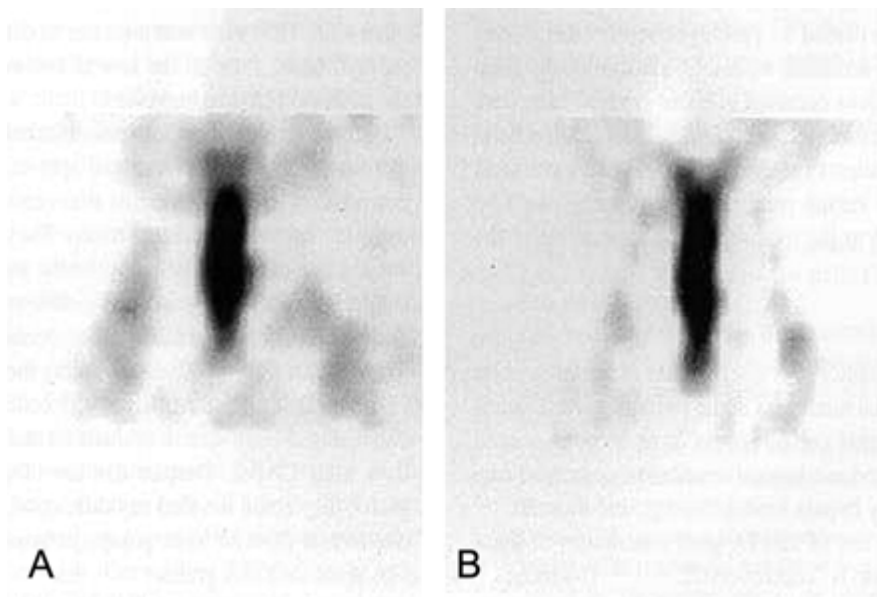
Szczegółowo unaczynienie mostka zostało omówione we wprowadzeniu do rozprawy. Przepływ przez odłamy mostka w głównej mierze zależy od ilości nieuszkodzonych gałęzi mostkowo-międzyżebrowych i mostkowo-przeszywających.

Niezależnie od techniki, w trakcie preparowania tętnicy uszkodzeniu ulegają wszystkie gałęzie zaopatrujące mostek w sposób bezpośredni tj. gałęzie mostkowe, międzyżebrowe i przeszywające. Wybór techniki szkieletowania pozwala na zaoszczędzenie większości pośrednich źródeł unaczynienia mostka tj.: gałęzi mostkowo-międzyżebrowych i mostkowo-przeszywających. Pobranie tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej w pęczku naczyniowym znacznie redukuje, według niektórych autorów nawet o 80%^{26 60} zaopatrzenie w krew lewą połowę mostka w przebiegu pooperacyjnym. Jest to szczególnie widoczne w badaniach – przed i pooperacyjnych SPECT (single proton emission computed tomography) z zastosowaniem Technetu 99 – przeprowadzonych przez zespół Cohen'a^{61 62}. W przypadku pobrania tętnicy piersiowej metodą w pęczku w badaniu pooperacyjnym wykazano znaczny ubytek wychwytu znacznika w lewej połowie mostka (Ryc. 18). W przypadku szkieletowania tętnicy piersiowej pooperacyjnej wychwyty znacznika był podobny do przedoperacyjnego (Ryc. 19).

Rycina 18. Znakowanie mostka za pomocą Technetu 99 w badaniach SPECT u chorego, u którego tętnicę piersiową wewnętrzną lewą pobrano techniką w pęczku. A – przed pobraniem, B – po pobraniu.



Rycina 19. Znakowanie mostka za pomocą Technetu 99 w badaniach SPECT u chorego, u którego tętnicę piersiową wewnętrzną lewą pobrano techniką szkieletowania. A – przed pobraniem, B – po pobraniu.



Źródło: *Assessment of sternal vascularity with single photon emission computed tomography after harvesting of the internal thoracic artery. Cohen AJ, Lockman J, Lorberboym M, Bder O, Cohen N, Medalion B, Schachner A. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:496-502.*

W dostępnych badaniach pojawia się coraz więcej dowodów na to, że szkieletowanie tętnicy piersiowej wewnętrznej pozwala na zmniejszenie ryzyka powierzchownej infekcji rany pooperacyjnej oraz głębokiego zakażenia mostka, poprzez zminimalizowanie destrukcji unaczynienia odłamów kostnych. Jest to szczególnie widoczne u chorych, u których pobrano prawą i lewą tętnicę piersiową (BITA) oraz w grupach chorych obciążonych cukrzycą typu 2. De Paulis i wsp. w swoim badaniu porównał 450 chorych poddanych rewaskularyzacji za pomocą dwóch tętnic wieńcowych (BITA) z czego u 300 chorych grafty pobrano w pęczku a u 150 wyszkieletowano, z grupą 450 chorych, u których zastosowano jedynie lewą tętnicę wieńcową (SITA)⁶³. BITA wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia, przy czym rodzaj zastosowanej techniki preparowania był niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia infekcji rany. Korzystny efekt szkieletowania wykazano wśród chorych z cukrzycą także w przypadku SITA, u których ryzyko zapalenia śródpiersia może sięgać 10%. Podobnie w badaniach Petersona wykazano istotne obniżenie ryzyka zarówno infekcji powierzchownych (11,1% vs. 1,3%; P = 0,03) jak i głębokich (22,1% vs. 5,1%; P = 0,03) wśród chorych z cukrzycą, szczególnie przy zastosowaniu BITA⁴². Głębokie infekcje mostka niosą za sobą znaczące ryzyko powikłań i zgonu⁶⁴, a grupa chorych, u których ono wystąpiło wymaga trzykrotnie dłuższych pobytów w oddziale intensywnym oraz szpitalnych, a także odnotowuje się wśród tych chorych trzykrotnie wyższą śmiertelność⁶⁵.

W zestawionych w pracy grupach częstość infekcji była podobna. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic, a problemy z gojeniem rany wystąpiły jedynie u chorych z wywiadem obciążonym cukrzycą typu 2. Wszyscy chorzy otrzymali w profilaktyce wtórnej empirycznie – Ciprofloxacynę, w przypadku głębokiej infekcji zastosowano antybiotykoterapię wtórną – celowaną stosując Vankomycynę.

Po trzech miesiącach w badanych grupach jedynie jeden chory, u którego tętnicę pobrano w pęczku miał objawy infekcji z obecnością przetoki w ranie oraz dyskretną niestabilnością mostka. Był to ten sam chory, u którego uprzednio wykonano reperację z powodu krwawienia oraz kolejną w trakcie hospitalizacji z powodu infekcji głębokiej obejmującej mostek. Ze względu na ograniczoną infekcję w dolnym biegunie rany, w trakcie dwutygodniowego pobytu, z powodzeniem stosowano terapię opatrunkami próżniowymi typu VAC (Vacuum Assisted Closure), uzyskując całkowite wygojenie rany.

Nieistotne statystycznie ryzyko infekcji, w zależności od techniki preparowania, w badanych grupach znajduje odzwierciedlenie w wynikach w dostępnym piśmiennictwie i jest głównie związane z niewielką liczebnością badanych grup oraz pobraniem tylko jednej tętnicy piersiowej wewnętrznej (SITA)⁶⁶. Korzyści wynikające ze szkieletowania w przypadku pobrania obu tętnic wieńcowych, szczególnie u chorych z cukrzycą, są bezdyskusyjne⁶⁷. Na uwagę zasługuje fakt, że pomimo braku istotności statystycznej infekcja rany pooperacyjnej w grupie chorych z tętnicą pobraną w pęczku wystąpiła w trzech przypadkach, w grupie gdzie tętnicę szkieletowano jedynie w jednym przypadku.

1.6. Dolegliwości bólowe oraz zaburzenia czucia

Liczne badania kliniczne wykazały, że technika szkieletowania pozwala na zmniejszenie dolegliwości bólowych klatki piersiowej po zabiegach CABG z pobraniem tętnicy piersiowej^{61 68}. „Postmammary syndrom” – czyli zespół dolegliwości po pobraniu tętnicy piersiowej, po raz pierwszy opisany przez Mailis’a i wsp. może się utrzymywać nawet do 15 miesięcy powodując znaczące osłabienie, utrudnienie motoryki klatki piersiowej oraz spowolnienie rehabilitacji⁶⁹. Opisano po pobraniu tętnicy piersiowej okresowo występującą przeculicę oraz zaburzenia czucia powłok klatki piersiowej, a także przetrwałe dolegliwości bólowe. W badaniach nad chorymi poddanymi zabiegom torakochirurgicznym oraz u kobiet, które przeszły zabieg mastektomii wykazano, że przewlekłe dolegliwości bólowe klatki piersiowej mają istotny wpływ na komfort życia^{70 71}. Boodhwani i wsp. oceniał dolegliwości bólowe u chorych poddanych zabiegom rewaskularyzacji mięśnia sercowego z zastosowaniem dwóch różnych technik preparowania tętnicy piersiowej w 4 tygodnie i po 3 miesiącach od zabiegu. Technika szkieletowania miała wpływ na istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych ocenianych na analogowej skali wizualnej (VAS) oraz deficytów czucia w trzy miesiące po zabiegu⁴³.

W przedstawionych w rozprawie wynikach odczuwania dolegliwości bólowych klatki piersiowej wykazano brak istotnych różnic we wczesnym okresie pooperacyjnym, jednak trzy miesiące po zabiegu dolegliwości te były istotnie statystycznie wyższe w grupie, w której zastosowano metodę klasyczną. Podobnie utrzymujące się zaburzenia czucia lewej połowy klatki piersiowej statystycznie częściej występowały w grupie pierwszej I (P), a liczba chorych sygnalizujących

obecność tych dolegliwości w okresie 3 miesięcy od zabiegu nie uległa zmianie (N = 20 – 66,7%). W grupie II (S) liczba chorych zgłaszających zaburzenia czucia zmniejszyła się o połowę. Powyższe obserwacje pozwalają stwierdzić, że technika szkieletowania poprzez zachowanie nerwów międzyżebrowych w trakcie preparowania pozwala na skuteczne obniżenie dolegliwości bólowych i zaburzeń czucia w przebiegu pooperacyjnym.

1.7. Przebieg kliniczny, utrata krwi i drożność pomostu

Przebieg kliniczny w badanych grupach był podobny, a odsetek chorych wymagających wspomaganie inotropowego (aminy katecholowe) i mechanicznego poprzez zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP – intraaortic balloon pump) nie odbiegała znacząco od wyników przytaczanych w literaturze^{41 44}.

Na żadnym etapie badania oznaczone parametry Troponiny I nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Wartości te mieściły się w górnych zakresach normy, dla których uznano granicę rozpoznania okołooperacyjnego niedokrwienia mięśnia sercowego. W trakcie hospitalizacji i w ciągu 30 dni od zabiegu nie wystąpiło żadne ze zdarzeń, określanych jako kliniczny złożony punkt końcowy, czyli zawał serca i udar mózgu, a wszyscy chorzy przeżyli. Na powyższy wynik może mieć wpływ niewielka liczebność badanych grup.

W przebiegu pooperacyjnym czasy pobytu na oddziale pooperacyjnym oraz hospitalizacji były porównywalne i nie odbiegały od tych podawanych w dostępnym piśmiennictwie^{32 40}.

W każdej z grup jeden chory był reoperowany z powodu zwiększonego drenażu okołooperacyjnego. W jednym przypadku nie znaleziono ewidentnego miejsca krwawienia, w drugim krwawienie dotyczyło zespolenia pomostu żylnego na aorcie. W żadnym z powyższych przypadków nie stwierdzono krwawienia z pobranej tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej oraz z łoża po naczyniu na ścianie klatki piersiowej.

Okołooperacyjna utrata krwi (mediana dla P – 805 ml, dla S – 730 ml) była podobna, wszyscy chorzy otrzymali w trakcie hospitalizacji preparaty krwiopochodne, a ich ilość w badanych grupach nie różniła się istotnie statystycznie. W swoich pracach Calafiore⁷², Bonacchi⁶⁸ i Cartier⁷³ opisali znaczącą redukcję utraty krwi w przypadku szkieletowania tętnicy piersiowej, ponadto Calafiore wykazał istotną

redukcję koniecznych transfuzji preparatów krwiopochodnych w przypadku tej techniki. Według autorów jest to związane, przede wszystkim ze skuteczniejszą hemostazą, możliwą właśnie w przypadku odsłonięcia całej tętnicy wraz z jej licznymi gałęziami.

Odnotowano istotny statystycznie przyrost zmierzonej w echokardiografii frakcji wyrzutowej LK w porównaniu z badaniami poprzednimi w każdej z grup, bez istotnych różnic pomiędzy nimi. Uzyskane wyniki mogą pośrednio świadczyć o podobnej skuteczności w rewaskularyzacji tętnicy zstępującej przedniej za pomocą lewej tętnicy wieńcowej pobranej różnymi technikami. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w pracach Athanasiou⁴⁷ i Onorati⁸³, w których autorzy opisują istotny przyrost frakcji wyrzutowej po zabiegach rewaskularyzacji, niezależny od sposobu pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej.

W trakcie dwuletniej obserwacji chorych badanych w tej rozprawie nie wystąpił żaden zgon ani udokumentowany incydent wieńcowy związany z niedokrwieniem obszaru serca zaopatrywanego przez zrewaskularyzowaną tętnicę zstępującą przednią. W jednym przypadku, w którym chory zmarł w trakcie badania koronarograficznego z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego, zawał serca wystąpił z prawej tętnicy wieńcowej. Pomimo udrożnienia tętnicy dozawałowej zabieg angioplastyki zakończył się zgonem. Dominująca prawa tętnica wieńcowa nie była rewaskularyzowana w trakcie zabiegu chirurgicznego ze względu na brak istotnych zmian w badaniu angiograficznym.

Spośród dwójki pozostałych chorych, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego, u pierwszego był on spowodowany przez zamknięcie tętnicy okalającej, a u drugiego prawej tętnicy wieńcowej. Interesujący jest fakt, że w obu tych przypadkach zamknięcie dotyczyło naczyń, w których przedoperacyjnie nie opisywano zmian istotnych i nie były one rewaskularyzowane. Ponadto właśnie u tych chorych wykazano prawidłowy przepływ przez zespolenie LIMA – LAD.

W przypadku porównywania techniki szkieletowania i w pęczku najistotniejszym aspektem wydaje się być drożność tych pomostów w obserwacji odległej.

Doskonała odporność tętnicy piersiowej na miażdżycę została udowodniona i o ile w przypadku techniki klasycznej dysponujemy długoletnimi (20 letnie) obserwacjami bardzo dobrej drożności pomostu, o tyle w przypadku techniki szkieletowania brakuje pełnych i długofalowych badań.

Obserwacje nad drożnością badanej tętnicy pobranej w pęczku sięgają już 20 lat⁷⁴, a badania z oceną angiograficzną blisko 90% chorych, którzy przeżyli wykazały 89% drożność pomostu pobranego klasycznie. Znaczny spadek drożności (96% vs. 86,5% $P = 0,02$) wykazano w ciągu 10 lat obserwacji u chorych, u których zastosowano tzw. wolny graft z tętnicy piersiowej⁷⁵, Cheanvechai⁷⁶ i Yamashiro⁷⁷ opisali wyższość grafu „in situ” nad pomostem wolnym.

Wpływ szkielegowania na drożność długofalową nie został jednoznacznie ustalony. Dostępne są jedynie cztery badania porównujące obie techniki pod względem drożności tętnicy piersiowej.

Kai i wsp.⁷⁸ porównał retrospektywnie chorych, u których wykonano rewaskularyzację bez krążenia pozaustrojowego z wyszkielegowaną tętnicą piersiową (n=162) z grupą operowanych w ECC z tętnicą pobraną w pęczku (n=23). Wyszkielegowane lewe tętnice piersiowe (LITA) w badaniu angiograficznym po miesiącu wykazywały drożność 96,4% w porównaniu do 100% tych pobranych w pęczku, natomiast wyszkielegowane prawe tętnice wieńcowe (RITA) 97,8% w porównaniu do 97,5% preparowanych klasycznie.

Hirose i wsp.⁷⁹ w prospektywnym badaniu zebrał 115 chorych poddanych CABG z wyszkielegowaną LIMA i drugą grupę 99 chorych, którzy w trakcie zabiegu otrzymali obie tętnice piersiowe (BITA) pobrane w pęczku. Drożności zbadana w badaniach koronarograficznych w pierwszym miesiącu wyniosła dla każdej tętnicy niezależnie od techniki 100%.

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Amano⁸⁰ chorzy z wykonaną tętnicą rewaskularyzacją z zastosowaniem szkielegowanych lub pobranych w pęczku tętnic promieniowych oraz tętnic piersiowych wewnętrznych zostali ocenieni po 12 miesiącach. W badaniach angiograficznych drożność LIMA pobranych w pęczku wyniosła 100%, a szkielegowanych 99,1%.

Calafiore i wsp. opracował dane dla 304 chorych, którzy otrzymali grafty pobrane metodą klasyczną i 842 chorych, u których tętnice wyszkielegowano. Wczesna ocena drożności po miesiącu wyniosła 98,2% dla szkielegowanych tętnic i 97,5% dla tych w pęczku. Późne badania koronarograficzne po 15 miesiącach wykazały drożność LIMA odpowiednio 96,8% i 94,3%⁷².

Technika szkielegowania nie jest stosowana wystarczająco długo, aby jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie o drożność odległą, sięgająca jak w przypadku tętnic w pęczku blisko 20 lat. W przytoczonych badaniach porównawczych

krótko i średnioodległa drożność pomostów szkieletowanych była równie wysoka jak w przypadku pobranych w pęczku.

W większości badań nieporównawczych, drożność tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej, wyszkieletowanej sięga co najmniej 90%⁸¹. W najdłuższym dostępnym w piśmiennictwie okresie obserwacji odległej tj. ponad 7 latach w badaniach Kramera i wsp. drożność tętnic, pobranych techniką szkieletowania, wyniosła 91%⁸².

Porównywalne wyniki drożności pomostów pobranych różnymi technikami pozwalają wysunąć tezę, że obie techniki preparowania są równie bezpieczna dla chorych, szczególnie w obserwacji odległych wyników rewaskularyzacji mięśnia sercowego⁸³.

2. Podsumowanie

Technika szkieletowania może dawać wiele korzyści w trakcie zabiegów rewaskularyzacji mięśnia sercowego, potencjalnie poprawiając nawet ich wyniki, jednak wielu chirurgów wciąż wyraża niechęć do jej stosowania. Główne obawy dotyczą konieczności zastosowania większej precyzji w trakcie preparowania (krzywa uczenia) oraz realnej możliwości uszkodzenia pomostu i niepewnej drożności długoterminowej.

Technika w pęczku ma ugruntowaną pozycję od dziesiątek lat jednak szkieletowanie pozwala na zachowanie ukrwienia mostka, zmniejsza dolegliwości bólowe oraz deficyty czuciowe klatki piersiowej. Zmniejsza częstość występowania głębokich i powierzchowne zakażeń rany mostka po BITA, co potwierdzono w wielu badaniach w szczególności u chorych z cukrzycą. Istnieją obiecujące wyniki, które sugerują, że technika szkieletowania może poprawiać rokowanie w zabiegach bez krążenia pozaustrojowego oraz u chorych w podeszłym wieku. Nie ma dowodów na istnienie jakiegokolwiek różnicy wczesnej (12 miesięcznej) drożności tętnicy piersiowej, względem techniki w pęczku. Brakuje w piśmiennictwie jednoznacznych dowodów na to, że szkieletowanie zagraża integralności morfologicznej naczynia. Tym cenniejszy wydaje się wynik uzyskany z powyższego badania, porównującego dwie techniki preparowania tętnicy i oceniający integralność strukturalną śródbłonna w analizie ekspresji CD31. Wynik ten może pośrednio świadczyć o zwiększonym ryzyku powstania uszkodzeń w pomostach pobieranych techniką szkieletowania. Czy powyższa obserwacja ma bezpośredni wpływ na odległą drożność pomostu i zespolenia z tętnicą zstępującą przednią, można będzie ocenić po odpowiednio długim okresie obserwacji efektów rewaskularyzacji. Na uwagę zwraca fakt, że potencjał czynnościowy i regeneracyjny śródbłonna jest prawdopodobnie niezależny od sposobu pobrania tętnicy piersiowej. Dostępne w piśmiennictwie badania odległej drożności pomostów pobranych metodą klasyczną i szkieletowania, świadczą o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie każdej z technik.

Należy zauważyć również, że w przypadku zastosowania jedynie lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej, pobranej metodą szkieletowania, korzyści z tej techniki nie są tak widoczne jak w przypadku zastosowania szkieletowania obu tętnic piersiowych wewnętrznych, szczególnie u chorych z cukrzycą.

Trudno jednoznacznie odpowiedzieć czy tętnice pobrane w pęczku dają gorsze wypływy krwi przy braku jednoznacznej i obiektywnej metody badania. Pobranie tętnic w sposób klasyczny trwa krócej, a metoda ta nie daje takich możliwości rozciągania naczynia jak w przypadku szkielegowania, które może być korzystniejsze w przypadku wystąpienia napięć przy zespoleniu.

Istnieje bardzo niewiele randomizowanych badań klinicznych porównujących tętnice szkielegowane i nieszkielegowane. Najczęściej wykorzystują one zastępcze, niekliniczne punkty końcowe takie jak, przepływ w tętnicy, długość, czy funkcja naczynioruchowa. Wszystkie badania, które oceniają klinicznie ważne punkty końcowe są nierandomizowane i jednoośrodkowe. Dość skąpe i ograniczone są badania opisujące bezpieczeństwo długoterminowe oraz te dotyczące odległej oceny angiograficznej drożności pomostów.

Poważnym ograniczeniem badania, będącego przedmiotem rozprawy, wydaje się być stosunkowo mała grupa badanych chorych oraz brak oceny długofalowych skutków rewaskularyzacji z zastosowaniem porównywanych technik chirurgicznych. Kwestia ta wymaga dalszych badań w porównywanych grupach, po upływie określonego czasu, wynoszącego co najmniej dziesięć lat.

3. Wnioski

1. Pobranie tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej techniką szkieletowania trwa istotnie dłużej niż metodą klasyczną w pęczku, pozwala jednak na pozyskanie dłuższego pomostu oraz uzyskanie większego spoczynkowego wypływu krwi z naczynia.
2. Spośród wykonanych analiz z wykorzystaniem metod histologicznych, jedynie za pomocą badań immunohistochemicznych wykazano możliwość nieznacznie większego uszkodzenia śródbłonka tętnicy przy zastosowaniu techniki szkieletowania.
3. Zastosowanie techniki szkieletowania dla pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej, pozwala na znaczne zmniejszenie pooperacyjnych dolegliwości bólowych oraz ograniczenie zaburzeń czucia powłok klatki piersiowej.

Streszczenie

Wprowadzenie:

Tętnica piersiowa wewnętrzna lewa zespolona z tętnicą zstępującą przednią jest złotym standardem w chirurgii wieńcowej. Do dnia dzisiejszego nie rozstrzygnięto jednoznacznie, która z technik jej pobierania, czy w pęczku naczyniowym, czy w formie wyszkieleutowanej zapewnia lepsze wyniki kliniczne.

Cel:

Za cel niniejszej rozprawy przyjęto śródoperacyjną ocenę porównawczą dwóch sposobów pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej w zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego, ocenę histologiczną tętnicy pobranej metodą szkieletowania i w pęczku naczyniowym oraz ocenę kliniczną wczesnych wyników rewaskularyzacji z użyciem tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej w zależności od techniki pobrania pomostu tętniczego.

Chorzy i metoda:

Badaniem objęto 60 operowanych chorych (18 kobiet i 42 mężczyzn) w wieku od 48 do 86 lat ($64,9 \pm 8,2$ lat), u których w zabiegach rewaskularyzacji bezpośredniej mięśnia sercowego zastosowano tętnicę piersiową wewnętrzną lewą. Chorych przyporządkowano kolejno do jednej z dwóch grup badawczych różniących się sposobem pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej. W pierwszej zastosowano technikę klasyczną w pęczku naczyniowym (grupa I (P), N = 30), w drugiej grupie tętnicę piersiową wyszkieletowano (grupa II (S), N = 30). Wszystkie operacje wykonywano ze sternotomii pośrodkowej z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego w umiarkowanej hipotermii (28°C).

W trakcie zabiegu porównywano czas pobrania, długość i średnicę pomostu tętniczego oraz spoczynkowy wypływ z naczynia w porównywalnych warunkach średniego ciśnienia tętniczego i rzutu generowanego przez pompę rolkową w układzie do krążenia pozaustrojowego. Ponadto obwodowy fragment naczynia w obu grupach badano histologicznie i oceniano immunohistochemicznie aktywność CD31, CD34, CD133 oraz syntazy tlenu azotu (eNOS). Za kliniczny złożony punkt końcowy badania ustalono wystąpienie zgonu do 30 dnia po operacji, zawał serca oraz udar mózgu. W przebiegu szpitalnym porównywano czas hospitalizacji, utratę krwi oraz

zużycie preparatów krwiopochodnych. Jednocześnie porównywano wyniki badań laboratoryjnych i pracownianych (elektro- i echokardiograficzne) przed zabiegiem oraz w 6 i 90 dobie po zabiegu. Monitorowano także proces gojenia się rany, w tym obecność ewentualnych powikłań, zaburzenia czucia oraz dolegliwości bólowe w trakcie pobytu w szpitalu, a także 90 dni po zabiegu.

Wyniki:

W ciągu 30 dni od zabiegu nie wystąpiło żadne z definiowanych w protokole badania zdarzeń, określanych jako kliniczny złożony punkt końcowy.

Śródoperacyjnie zmierzony czas pobrania tętnicy był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku techniki szkieletowania (10 min w grupie P i 21,5 min w grupie S; $p < 0,001$). Stosując technikę szkieletowania możliwe było pobranie dłuższego pomostu tętniczego (172,5 mm w grupie S i 160 mm w grupie P; $p < 0,05$). Choć średnica pobranego pomostu w obu grupach była porównywalna to jednak spoczynkowy wypływ krwi z końca dystalnego naczynia był istotnie statystycznie większy w grupie tętnicy wyszkieletowanej (137,5 ml/min w grupie S i 81 ml/min w grupie P; $p < 0,05$). Aktywność antygenów CD133, CD34 oraz syntazy tlenku azotu eNOS w ocenie immunohistochemicznej była porównywalna. W przypadku aktywności antygeny CD31, określającego integralność morfologiczną śródbłonna, stwierdzono silniejszą jego ekspresję w grupie I (P).

W każdej z grup jeden chory wymagał reinterwencji chirurgicznej z powodu zwiększonego drenażu okołoperacyjnego. Objętości utraconej krwi oraz zapotrzebowanie na preparaty krwiopochodne nie różniły się istotnie. Odnotowano istotny statystycznie przyrost zmierzonej w echokardiografii frakcji wyrzutowej lewej komory (LK) w porównaniu z badaniami przedoperacyjnymi w 6 i w 90 dobie po zabiegu, jednakże nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Nie obserwowano istotnych różnic w gojeniu się rany pooperacyjnej w badanych grupach oraz liczby towarzyszących powikłań. Pomimo odnotowanego w każdej z grup znamienego statystycznie obniżenie dolegliwości bólowych, dolegliwości te po 3 miesiącach od zabiegu ocenione na wizualnej analogowej skali były istotnie wyższe w grupie I (P). Podobnie utrzymujące się zaburzenia czucia statystycznie częściej występowały w grupie pierwszej I (P), a liczba chorych zgłaszających te dolegliwości w ciągu 3 miesięcy nie uległa zmianie (N = 20 – 66,7%).

Wnioski:

Pobranie tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej techniką szkieletowania trwa istotnie dłużej niż metodą klasyczną w pęczku, pozwala jednak na pozyskanie dłuższego pomostu oraz uzyskanie większego spoczynkowego wypływu krwi z naczynia.

Spośród wykonanych analiz z wykorzystaniem metod histologicznych, jedynie za pomocą badań immunohistochemicznych, wykazano możliwość nieznacznie większego uszkodzenia śródbłonka tętnicy przy zastosowaniu techniki szkieletowania.

Zastosowanie techniki szkieletowania dla pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej, pozwala na znaczne zmniejszenie pooperacyjnych dolegliwości bólowych oraz ograniczenie zaburzeń czucia powłok klatki piersiowej.

Słowa kluczowe: technika klasyczna w pęczku, technika szkieletowania, immunohistochemia, tętnica piersiowa wewnętrzna lewa

Abstract

Introduction:

Nowadays, the left internal mammary artery (LIMA) implanted to the left anterior descending artery is the gold standard in coronary artery bypass grafting (CABG). However, up to now it has been not established which technique of LIMA harvesting, pedicled or skeletonized provided better clinical CABG results.

Objective:

The purpose of this study was to compare two different methods of LIMA harvesting in CABG patients. The intraoperative data, histological findings as well as early clinical results of CABG with respect to two techniques of LIMA harvesting in CABG patients were analyzed.

Patients and methods:

The study involved 60 patients (18 women and 42 men) at the mean age of 64.9 ± 8.2 years (ranged from 48 to 86 years) who underwent CABG with the use of LIMA. Patients were assigned to one of two study groups with different methods of LIMA harvesting. In the first group LIMA was taken as a pedicled graft with surrounding tissues (group I (P), N = 30), in the second one LIMA was skeletonized (group II (S), N = 30). All operations were performed from median sternotomy with the use of cardiopulmonary bypass in mild hypothermia (28°C). During procedure, LIMA harvesting time, its length and diameter and resting blood outflow were compared between groups. The comparable hemodynamic conditions such as mean arterial blood pressure and blood flow produced by heart-lung machine were achieved during aforementioned measurement. Additionally, the most peripheral segments of LIMA were obtained and then analyzed histologically. LIMA samples were examined under light microscope and activity of such proteins as CD31, CD34, CD133 and nitric oxide synthase (eNOS) were evaluated by means of immunohistochemistry.

The composite primary clinical endpoint was defined as death within one months after surgery, myocardial infarction or stroke. In-hospital stay time, perioperative blood loss and the use of blood products were analyzed. Additionally, findings in the laboratory tests, in ECG and echocardiographic studies before surgery

and at 6th and 90th day after surgery were compared between studied groups. Eventually, the process of wound healing that confined the presence of any local complications, sensory abnormalities and wound-related pain intensity during in-hospital stay and 90 days after surgery were evaluated.

Results:

Nobody reached primary composite clinical endpoint of the study either in group P or group S.

LIMA harvesting time was significantly shorter in group P (10 minutes vs. 21.5 minutes, in group P and S, respectively, $P < 0.001$). The length of the harvested graft was significantly higher in group S (172.5 mm vs. 160 mm, in group S vs. group P; $P < 0.05$). Although the mean diameter of LIMA in both groups was comparable the resting blood outflow was significantly higher in group S (137.5 ml/min in group S and 81 ml/min in group P, $P < 0.05$). Immunohistochemically assessed expression of CD133, CD34 antigens and eNOS did not differ between groups. Activity of CD31 antigen, a marker of the morphological integrity of the endothelium, was revealed to be stronger group P.

In each group, one patient required surgical reintervention because of excessive postoperative drainage. The volume of blood loss and the need for blood products transfusions did not differ significantly between studied groups. Postoperative transthoracic echocardiography performed 6 and 90 days after surgery revealed statistically significant increase in calculated left ventricular ejection fraction (LVEF). However, no difference with respect to LVEF was noted between groups. The number of wound healing complications did not differ between CABG patients. Significant reduction in pain intensity in both groups was recorded throughout follow up. However, 3-month follow up assessment with the use of visual analogue scale showed higher pain intensity in group I (P). Similarly, persistent sensory disturbances occurred significantly more often in group I (P) and they persisted with the similar prevalence within 3-month follow up ($N = 20 - 66,7\%$).

Conclusions:

An application of skeletonized technique of LIMA harvesting during CABG enables to obtain longer graft with higher resting blood outflow. This method is also associated with marked reduction in late postoperative pain intensity and sensory

disturbances in comparison with classical technique. However, the pedicle method of LIMA harvesting is faster and probably less traumatic to the vessel wall, particularly endothelial integrity.

Key words: pedicled, skeletonized, immunohistochemistry, left internal mammary artery

Załączniki

1. Spis tabel

- Strona 20 - Tabela 1. Dane demograficzne chorych, choroby współistniejące oraz czynniki ryzyka operacyjnego.
- Strona 21 - Tabela 2. Badania laboratoryjne przedoperacyjne.
- Strona 22 - Tabela 3. Przedoperacyjne badanie EKG.
- Strona 22 - Tabela 4. Ocena echokardiograficzna.
- Strona 23 - Tabela 5. Wynik opisowy badania koronarograficznego.
- Strona 33 - Tabela 6. Dane okołooperacyjne.
- Strona 34 - Tabela 7. Dane śródoperacyjne.
- Strona 36 - Tabela 8. Ocena histologiczna pobranych fragmentów tętnic.
- Strona 39 - Tabela 9. Ocena intensywności ekspresji antygenów CD133, CD34, CD31 i eNOS.
- Strona 42 - Tabela 10. Wartości stężenia Troponiny I przed i po zabiegu operacyjnym.
- Strona 44 - Tabela 11. Czas pobytu szpitalnego, utrata krwi oraz zużycie preparatów krwiopochodnych.
- Strona 45 - Tabela 12. Powikłania w gojeniu rany pooperacyjnej klatki piersiowej, dolegliwości bólowe i zaburzenia czucia do 6 doby.
- Strona 46 - Tabela 13. Badanie elektrokardiograficzne do 6 doby.
- Strona 46 - Tabela 14. Badanie echokardiograficzne w 6 dobie.
- Strona 47 - Tabela 15. Powikłania w gojeniu rany pooperacyjnej klatki piersiowej, dolegliwości bólowe i zaburzenia czucia w 3 miesiące po zabiegu.
- Strona 48 - Tabela 16. Porównanie dolegliwości bólowych i zaburzeń czucia powłok klatki piersiowej w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu oraz odczucie poprawy wydolności.
- Strona 51 - Tabela 17. Badanie elektrokardiograficzne 3 miesiące po zabiegu.
- Strona 52 - Tabela 18. Badanie echokardiograficzne 3 miesiące po zabiegu.

2. Spis rycin

- Strona 12 - Rycina 1. Przebieg tętnicy piersiowej wewnętrznej
- Strona 13 - Rycina 2. Przekrój poprzeczny tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej – barwienie hematoksylina. Oryginalne powiększenie 100 x.
- Strona 14 - Rycina 3. Gałęzie unaczyniające mostek.
- Strona 15 - Rycina 4. Unaczynienie mostka poprzez krążenie oboczne po wypreparowaniu tętnicy piersiowej wewnętrznej: A. poprzez gałęzie mostkowo-przeszywające i B. poprzez gałęzie mostkowo-międzyżebrowe.
- Strona 35 - Rycina 5. Czas pobrania, długość graftu i wypływ krwi z tętnicy.
- Strona 35 - Rycina 6. Wykres rozrzutu i korelacji pomiędzy wypływem krwi z tętnicy a średnicą graftu.
- Strona 37 - Rycina 7. Reakcja immunohistochemiczna obrazująca ekspresję syntazy tlenu azotu eNOS. A – brak ekspresji w śródbłonku naczynia; B – silna ekspresja w śródbłonku naczynia i w błonie środkowej. Oryginalne powiększenie 100 x.
- Strona 38 - Rycina 8. Przekrój przez ścianę tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej. Ekspresja CD31 w komórkach śródbłonka. A – brak ekspresji; B – słaba ekspresja (tętnica szkieletowana); C – silna ekspresja (tętnica w pęczku). Oryginalne powiększenie 100 x.
- Strona 40 - Rycina 9. Intensywność ekspresji antygenu CD133.
- Strona 40 - Rycina 10. Intensywność ekspresji antygenu CD34.
- Strona 41 - Rycina 11. Intensywność ekspresji antygenu CD31.
- Strona 41 - Rycina 12. Intensywność ekspresji syntazy eNOS.
- Strona 43 - Rycina 13. Wartości stężenia Troponiny I w określonych czasach pomiaru.
- Strona 49 - Rycina 14. Dolegliwości bólowe klatki piersiowej wg. skali VAS u poszczególnych chorych w grupie I (P) w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu.
- Strona 50 - Rycina 15. Dolegliwości bólowe klatki piersiowej wg. skali VAS u poszczególnych chorych w grupie II (S) w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu.
- Strona 51 - Rycina 16. Zaburzenia czucia powłok klatki piersiowej w 6 dobie i 3 miesiące po zabiegu.
- Strona 52 - Rycina 17. Zestawienia wartości frakcji wyrzutowej EF lewej komory w poszczególnych etapach badania.
- Strona 62 - Rycina 18. Znakowanie mostka za pomocą Technetu 99 w badaniach SPECT u chorego, u którego tętnicę piersiową wewnętrzną lewą pobrano techniką w pęczku. A – przed pobraniem, B – po pobraniu.
- Strona 62 - Rycina 19. Znakowanie mostka za pomocą Technetu 99 w badaniach SPECT u chorego, u którego tętnicę piersiową wewnętrzną lewą pobrano techniką szkieletowania. A – przed pobraniem, B – po pobraniu.

3. Zgoda chorego

FORMULARZ ZGODY

Ja, niżej podpisany, wyrażam z pełną świadomością zgodę na zastosowanie jednej z dwóch uznanych metod pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej w operacji bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Jednocześnie potwierdzam, że od lekarza prowadzącego uzyskałem informację o porównywalnej skuteczności każdej z metod oraz o stopniu ryzyka operacyjnego proponowanego leczenia.

Poznań, dnia

.....

Własnoręczny podpis chorego

Potwierdzam, że wyżej podpisany chory uzyskał niezbędną informację dotyczącą obecnego stanu zdrowia, wskazań do proponowanego leczenia oraz potencjalnych korzyści i możliwych powikłań.

Poznań, dnia

.....

Pieczętka i podpis lekarza

4. Informacja dla chorego

INFORMACJA

W trakcie operacji rewaskularyzacji mięśnia sercowego, której Pan/Pani będzie poddany/a zostanie wykorzystana, jako pomost tętniczy – tętnica piersiowa wewnętrzna lewa. Zaletą tego pomostu jest jego znakomita drożność w obserwacji odległej. Pomost ten może być pobrany chirurgicznie w dwojaki sposób, a obie techniki są równo bezpieczne. Dostępne doniesienia w piśmiennictwie nie dają odpowiedzi o wyższości żadnej z metod. U Pani/Pana zostanie losowo wybrana metoda chirurgicznego pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej. Wybór którejkolwiek z nich nie podnosi ryzyka operacyjnego ani nie wpływa na wyniki odległe leczenia. Dla oceny każdej z metod konieczne jest pobranie śródoperacyjnie niewielkiego fragmentu tętnicy piersiowej wewnętrznej oraz kilku próbek krwi do badań laboratoryjnych. Według dostępnej wiedzy medycznej badania powyższe nie wpłyną na bezpieczeństwo zabiegu.

Poznań, dnia

5. Protokół chorego

KARTA CHOREGO

Imię i nazwisko:			
Data urodzenia:			
PESEL:			
Nr książki głównej:		Nr	
Adres:			

Data przyjęcia:	Telefon:	Data wypisu:
-----------------	----------	--------------

BADANIE PRZEDOPERACYJNE

Rozpoznanie kliniczne													
Inne choroby									Cukrzyca				
	T		N										
Dane kliniczne:	WZROST		WAGA		BMI		Log EUROSCORE						
KORO	PIEŃ		LAD		CX		RCA		Choroba				
EKG													
ECHO	Ao	LA	dLV	sLV	RV	IVS	Tś	EF					
Data:													
Bad. Lab.	Morfologia + OB						Bun	cre	glu	Troponina i CKMB			
	<i>rbc</i>	<i>wbc</i>	<i>plt</i>	<i>hgb</i>	<i>hct</i>	<i>OB</i>				<i>Przed op.</i>	<i>0 doba</i>	<i>1 doba</i>	<i>2 doba</i>

BADANIE ŚRÓDOPERACYJNE

CZAS krążenia		CZAS zaklemowania	
Technika	CZAS w min	DŁUGOŚĆ w mm	ŚREDNICA w mm
			WYPŁYW w ml (60 s)

BADANIE HISTOLOGICZNE I IMMUNOHISTOCHEMICZNE

H + E	R + F	Mallory	Uszkodzenie	CD31	CD34	eNOS	CD133		
0 / 1	0 / 1	0 / 1							

WCZESNA OCENA POOPERACYJNA (6/7 doba)

POBYT	DRENAŻ	POWIKŁANIA	INFEKCJA	WYCIEK	ANTYB.	BÓL	ZAB. CZUCIA	
dni	ml	T/N	T / N	T / N		0-10 (.....)	T / N	
EKG								
ECHO	Ao	LA	dLV	sLV	RV	IVS	Tś	EF
Data:								

ODLEGLA OCENA POOPERACYJNA (90 doba)

Po-oper.	POPRAWA	POWIKŁANIA	INFEKCJA	WYCIEK	ANTYB.	BÓL	ZAB. CZUCIA	
dni	T/N	T/N	T / N	T / N		0-10 (.....)	T / N	
EKG								
ECHO	Ao	LA	dLV	sLV	RV	IVS	Tś	EF
Data:								

INNE:

Piśmiennictwo

- ¹ Beck CS: The development of a new blood supply to the heart by operation, in Levy RL (ed): Disease of the Coronary Arteries and Cardiac Pain. New York, Macmillan, 1936; Chap. 17.
- ² Vineberg AM: Treatment of coronary artery insufficiency by implantation of the internal mammary artery into the left ventricular myocardium. *J Thorac Surg* 1952; 23:42–54.
- ³ Demikhow VP: Experimental Transplantation of Vital Organs. Authorized translation from the Russian by Basil Haigh. New York, Consultants Bureau, 1962.
- ⁴ Sones FM, Shirey EK: Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735.
- ⁵ Garrett EH, Dennis EW, DeBaKey ME: Aortocoronary bypass with saphenous vein grafts: Seven-year follow-up. *JAMA* 1973;223:792.
- ⁶ Favalaro RG: Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334.
- ⁷ Kolessov VI: Mammary artery – coronary artery anastomosis as a method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535.
- ⁸ Shumaker HB Jr.: The Evolution of Cardiac Surgery. Indianapolis, Indiana University Press, 1992;141.
- ⁹ Bailey CP, Hirose T: Successful internal mammary – coronary arterial anastomosis using a minivascular suturing technic. *Int Surg* 1968;49:416.
- ¹⁰ Green GE, Stertzer SH, Reppert EH: Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968;5:443.
- ¹¹ Barner HB, Standeven JW, Reese J: Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:668.
- ¹² Chiżyński K, Kuśmierk J, Iwaszkiewicz-Zasłonka A, Jaszewski R, Zasłonka J: Ocena wysiłkowej perfuzji mięśnia sercowego u pacjentów po pomostowaniu tętnic wieńcowych z użyciem tętnicy piersiowej wewnętrznej. *Pol Przegl Kardiol* 2002;4(3):233–237.
- ¹³ Acar C, Jebara VA, Portoghese M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, Chachques JC, Fabiani JN, Deloche A, Guemontprez JL: Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54(4):652–660.
- ¹⁴ Bailey CP, Hirose T, Brancato R, Aventura A, Yamamoto N: Revascularization of the posterior (diaphragmatic) portion of the heart. *Ann Thorac Surg* 1966;2:791.
- ¹⁵ van Brussel BL, Ernst SM, Kelder HC, Plokker HW, Voors AA: Progression of atherosclerosis after venous coronary artery bypass graft surgery: a 15 – years follow – up study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;41(2):141–150.
- ¹⁶ Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC: Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1–6.
- ¹⁷ Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV: Coronary by-pass surgery with internal thoracic artery grafts: effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216–219.
- ¹⁸ Bochenek A, Cisowski M, Gerber W, Kucewicz E, Toczek K: Torakoskopowe pobieranie tętnicy piersiowej wewnętrznej do małoinwazyjnego pomostowania wieńcowego. *Kardiol Pol* 1998;49:650–654.

-
- ¹⁹ Kappert U, Cichon R, Schneider I: Closed chest coronary artery surgery on the beating heart using a robotic system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;20:809–911.
- ²⁰ Cigali BS, Ulucam E, Bozer C: Accessory inferior thyroid artery and internal thoracic artery originating from the thyrocervical trunk (Case report) *Anatomical Science International* 2008;83(4):283–285.
- ²¹ Henriquez-Pino J, Mandiola EA, Prates JC: Origin of the internal thoracic artery and its relationship to the phrenic nerves. *Journal Surgical and Radiologic Anatomy* 1993;15(1):31–34.
- ²² Henriquez-Pino J, Gomes WJ, Prates JC, Buffolo E: Surgical Anatomy of the Internal Thoracic Artery (Table 2.). *Ann Thorac Surg* 1997;64:1041–1047.
- ²³ Henriquez-Pino J, Mandiola EA, Prates JC : Lateral costal branch of the internal thoracic artery. *Clinical Anatomy* 2008;6(5):295–299.
- ²⁴ Ramon A. de Jesus RA, Acland RD: Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. *Ann Thorac Surg* 1995;59:163–168.
- ²⁵ Wendler O, Tscholl D, Huang Q, Schäfers HJ: Free flow capacity of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery grafts in coronary artery bypass grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:247–250.
- ²⁶ Seyfer AE, Shriver CD, Miller GM, Graeber GM: Sternal blood flow after median sternotomy and mobilization of the internal mammary arteries. *Surgery* 1988;104:899–904.
- ²⁷ Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, Crooke GA, Galloway AC, Colvin SB, Culliford AT, Baumann FG, Yao K, Spencer FC : Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:342–346.
- ²⁸ Sauvage LR, Wu HD, Kowalsky TE, Davis CC, Smith JC, Rittenhouse EA, Hall DG, Mansfield PB, Mathisen SR, Usui Y: Healing basis and surgical techniques for complete revascularization of the left ventricle using only the internal mammary arteries *Ann Thorac Surg* 1986;42:449–465.
- ²⁹ Keeley SB. The skeletonized internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1987;44:324–325.
- ³⁰ Ueda T, Taniguchi S, Kawata T, Mizuguchi K, Nakajima M, Yoshioka A: Does skeletonization compromise the integrity of internal thoracic artery grafts? *Ann Thorac Surg* 2003;75:1429–1433.
- ³¹ Deja MA, Golba KS, Malinowski M, Kolowca M, Biernat J, Kajor M, Spyt TJ: Skeletonization of internal thoracic artery affects its innervation and reactivity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:551–557.
- ³² Parish MA, Asai T, Grossi EA, Esposito R, Galloway AC, Colvin SB, Spencer FC: The effects of different techniques of internal mammary artery harvesting on sternal blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1303–1307.
- ³³ Nowicki M, Misterski M, Malinska A, Perek B, Ostalska-Nowicka D, Jemielity M, Witkiewicz W, Zabel M; Endothelial integrity of radial artery grafts harvested by minimally invasive surgery – immunohistochemical studies of CD31 and endothelial nitric oxide synthase expressions: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(4):471-477.
- ³⁴ Nowicki M, Buczkowski P, Miskowiak B, Konwerska A, Ostalska-Nowicka D, Dyszkiewicz W: Immunocytochemical study on endothelial integrity of saphenous vein grafts harvested by minimally invasive surgery with the use of vascular mayo strippers. A randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;86(3):372-376.

-
- ³⁵ Broeders MAV, Doevendans PA, Maessen JG, van Gorsel E, Oude Egbrink MGA, Daemen JAP, Tangelde GJ, Reneman RS, van der Zee R: The human internal thoracic artery releases more nitric oxide in response to vascular endothelial growth factor than the human saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:305–309.
- ³⁶ Gansera B, Rohrbach H, Gillrath G, Vogel V, Angelis I, Kiask T, Neumaier-Präuser P, Nerlich A, Kemkes BM: Is there a difference between diabetic and non-diabetic ITAs? Histomorphological and Immunohistochemical examinations of Internal Thoracic Arteries. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52(5):255–260.
- ³⁷ Hilker M, Buerke M, Lehr HA, Oelert H, Hake U: Bypass graft disease: analysis of proliferative activity in human aorto-coronary bypass grafts. *Heart Surg Forum* 2002;5(4):331–341.
- ³⁸ 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. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248–258.
- ³⁹ Lytle BW: Prolonging patency: choosing coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004;351:2262–2264.
- ⁴⁰ Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I: Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation* 1998;98:11:1–6.
- ⁴¹ Lytle B, Blackstone EH, Loop FD, Haughtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM: Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855–872.
- ⁴² Peterson MD, Borger MA, Rao V, Peniston CM, Feindel CM: Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1314–1319.
- ⁴³ Boodhwani M, Lam BK, Nathan HJ, Mesana TG, Ruel M, Zeng W, Sellke FW, Rubens FD: Skeletonized internal thoracic artery harvest reduces pain and dysesthesia and improves sternal perfusion after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, within-patient comparison. *Circulation* 2006;114:766–773.
- ⁴⁴ Kandemir O, Buyukates M, Gun BD, Turan SA, Tokmakoglu H: Intraoperative and histochemical comparison of the skeletonized and pedicled internal thoracic artery. *Heart Surg Forum* 2007;10:158–161.
- ⁴⁵ Pevni D, Mohr R, Lev-Run O, Locker C, Paz Y, Kramer A, Shapira I: Technical aspects of composite arterial grafting with double skeletonized internal thoracic arteries. *Chest* 2003;123:1348–1354.
- ⁴⁶ Tector AJ, Kress DC, Downey FX, Schmahl TM: Complete revascularization with internal thoracic artery grafts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:29–46.
- ⁴⁷ Athanasiou T, Crossman MC, Asimakopoulos G, Cherian A, Weerasinghe A, Glenville B, Casula R: Should the internal thoracic artery be skeletonized? *Ann Thorac Surg* 2004;77:2238–2246.
- ⁴⁸ Takami Y, Ina H: Effects of skeletonization on intraoperative flow and anastomosis diameter of internal thoracic arteries in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1441–1445.
- ⁴⁹ Choi JB, Lee SY: Skeletonized and pedicled internal thoracic artery grafts: effects on free flow during bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:909–913.
- ⁵⁰ Del Campo C: Pedicled or skeletonized? A review of the internal thoracic artery graft. *Tex Heart Inst J* 2003;30:170–175.

-
- ⁵¹ Daly RC, McCarthy PM, Orszulak TA, Schaff HV, Edwards WD: Histologic comparison of experimental coronary artery bypass grafts. Similarity of in situ and free internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:19–29.
- ⁵² Sasajima T, Wu MH, Shi Q, Hayashida N, Sauvage LR: Effect of skeletonizing dissection on the internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1009–1013.
- ⁵³ Noera G, Pensa P, Lodi R, Lamarra M, Biagi B, Guelfi P: Influence of different harvesting techniques on the arterial wall of the internal mammary artery graft: microscopic analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:16–20.
- ⁵⁴ Gaudino M, Toesca A, Nori SL, Glieca F, Possati G: Effect of skeletonization of the internal thoracic artery on vessel wall integrity. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1623–1627.
- ⁵⁵ Yoshikai M, Ito Tsuyoshi, Kamohara K, Yunoki J, Fumoto H: Endothelial integrity of ultrasonically skeletonized internal thoracic artery: morphological analysis with scanning electron microscopy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(2):208–211.
- ⁵⁶ Gao YJ, Zeng ZH, Teoh K, Sharma AM, Abouzahr L, Cybulsky I; Lamy A, Semelhago L, Lee RMKW: Perivascular adipose tissue modulates vascular function in the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1130–1136.
- ⁵⁷ Lohn M, Dubrovskaja G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM: Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J* 2002;16:1057–1063.
- ⁵⁸ Malinowski M, Deja MA, Golba KS, Rolender T, Biernat J, Wos W: Perivascular tissue of internal thoracic artery releases potent nitric oxide and prostacyclin-independent anticontractile factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:225–231.
- ⁵⁹ Kushwaha SS, Bustami M, Tadjkarimi S, Ilsey CD, Mitchell AG, Yacoub MH: Late endothelial function of free and pedicled internal mammary grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:453–462.
- ⁶⁰ Arnold M: The surgical anatomy of sternal blood supply. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:596–610.
- ⁶¹ Cohen AJ, Lockman J, Lorberboym M, Bder O, Cohen N, Medalion B, Schachner A: Assessment of sternal vascularity with single photon emission computed tomography after harvesting of the internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:496–502.
- ⁶² Lorberboym M, Medalion B, Bder O, Lockman J, Cohen N, Schachner A, Cohen AJ: 99mTc-MDP bone SPECT for the evaluation of sternal ischaemia following internal mammary artery dissection. *Nucl Med Commun* 2002;23(1):47–52.
- ⁶³ De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, Nardella S, Zeitani J, Del Giudice C, De Peppo AP, Tomai F, Chiarello L: The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: the role of skeletonization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:536–543.
- ⁶⁴ Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LAR, Taylor PC: Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990;49:179–186.
- ⁶⁵ Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, David TE: Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1050–1056.
- ⁶⁶ Cosgrove DM, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Stewart RW, Gill CC, Golding LA, Goormastic M: Does bilateral internal mammary artery grafting increase surgical risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:850–856.

-
- ⁶⁷ Toumpoulis IK, Theakos N, Dunning J: Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:787–791.
- ⁶⁸ Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Salica A, Frati G, Sani G: Respiratory dysfunction after coronary artery bypass grafting employing bilateral internal mammary arteries: the influence of intact pleura. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:827–833.
- ⁶⁹ Mailis A, Umana M, Feindel CM: Anterior intercostal nerve damage after coronary artery bypass graft surgery with use of internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1455–1458.
- ⁷⁰ Karmakar MK, Ho AM: Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin* 2004;14:345–352.
- ⁷¹ Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA: Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer*. 2005;92:225–230.
- ⁷² Calafiore AM, Vitolla G, Iaco AL, Fino C, Di Giammarco G, Marchesani F, Teodori G, D'Addario G, Mazzei V: Bilateral internal mammary artery grafting: midterm results of pedicled versus skeletonized conduits. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1637–1642.
- ⁷³ Cartier R, Leacche M, Couture P: Changing pattern in beating heart operations: use of skeletonized internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1548–1552.
- ⁷⁴ Voutilainen SM, Jarvinen AA, Verkkala KA, Keto PE, Heikkinen LO, Voutilainen PE, Harjola PT: Angiographic 20-year follow-up of 61 consecutive patients with internal thoracic artery grafts. *Ann Surg* 1999;229:154–158.
- ⁷⁵ Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshal WG Jr.: Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990;49:210–219.
- ⁷⁶ Cheanvechai C, Irrazaval MJ, Loop FD, Effler DB, Rincon G, Sones FM Jr.: Aorta-coronary bypass grafting with the internal mammary artery: clinical experience in 70 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:278–281.
- ⁷⁷ Yamashiro S, Sakata R, Nakayama Y, Ura M, Arai Y, Morishima Y: Long-term angiographic evaluation of free internal thoracic artery grafting for myocardial revascularization. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:378–382.
- ⁷⁸ Kai M, Hanyu M, Soga Y, Nomoto T, Nakano J, Matsuo T, Umehara E, Kawato M, Okabayashi H: Off-pump coronary artery bypass grafting with skeletonised bilateral internal thoracic arteries in insulin-dependent diabetics. *Ann Thorac Surg* 2007;84:32–37.
- ⁷⁹ Hirose H, Amano A, Takanashi S, Takahashi A: Skeletonized bilateral internal mammary artery grafting for patients with diabetes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:287–292.
- ⁸⁰ Amano A, Takahashi A, Hirose H: Skeletonized radial artery grafting: improved angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1880–1887.
- ⁸¹ Ali E, Saso S, Ashrafian H, Athanasiou T: Does a skeletonized or pedicled left internal thoracic artery give the best graft patency? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;(1):97–104.
- ⁸² Kramer A, Mohr R, Lev-Ran O, Braunstein R, Pevni D, Locker C, Uretzky G, Shapira I: Midterm results of routine bilateral internal thoracic artery grafting. *Heart Surg Forum* 2003;6:348–352.
- ⁸³ Onorati F, Esposito A, Pezzo F, di Virgilio A, Mastroberto P, Renzulli A: Hospital outcome analysis after different techniques of left internal mammary grafts harvesting. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1912–1919.