

# Koronar bypasskirurgi uden brug af hjerte-lunge-maskine

1. reservelæge Kim C. Houlind, afdelingslæge Bo Juel Kjeldsen,  
1. reservelæge Kim A. Terp,  
afdelingslæge Susanne Nørregaard Madsen,  
afdelingslæge Thomas A. Schmidt, overlæge Susanne Juel Holme  
& overlæge Poul Erik Mortensen

DOORS-gruppen under Dansk Thoraxkirurgisk Selskab

## Resumé

Gennem de seneste år er der opstået fornyet interesse for koronar bypassoperation uden brug af hjerte-lunge-maskine. Prospektive, randomiserede undersøgelser har vist lavere hyppighed af postoperativ blødning, neurokognitiv dysfunktion, atriefibrillation, og infektioner ved kirurgi med anvendelse af hjerte-lunge-maskine end ved konventionel koronar bypasskirurgi. Endvidere er der ved måling af biokemiske markører fundet tegn til mindre beskadigelse af myokardium og nyrer samt et mindre udtalt generelt inflammatorisk respons ved operation uden hjerte-lunge-maskine end ved konventionel koronar bypasskirurgi. Til gengæld har der været udtrykt bekymring for anastomosekvaliteten og dermed for langtidsergebnederne med hensyn til angina.

Der er behov for større, randomiserede undersøgelser til at afklare, om der er en gevinst med hensyn til hyppighed af perioperativ død, apopleksi eller myokardieinfarkt.

Revaskularisering af myokardiet ved anastomose af venegrafter til koronararterier udført på bankende hjerte, *off-pump coronary artery by-pass*, (OPCAB) blev introduceret af *Sabiston* [1] og *Garrett* i 1960'erne [2]. Teknikken var imidlertid meget teknisk krævende og resultaterne ret varierende. Med indførelsen af hjerte-lunge-maskinen (HLM) blev det muligt at standse hjertet og udføre operationen i et blodtomt, ubevægeligt felt, og *Kolesov* [3] og *Favaloro* [4] rapporterede om gode resultater, hvorefter koronar bypasskirurgi med brug af HLM (CABG) blev standardoperationen i den industrialiserede verden. Man fortsatte dog hovedsagelig af økonomiske grunde med at udføre OPCAB. Teknikken fik ny popularitet efter at *Bernetti* [5] og *Buffalo* [6] i 1980'erne offentliggjorde serier med lave komplikationsrater efter OPCAB. Samtidig blev der rejst mistanke om, at HLM kunne forårsage kognitiv dysfunktion [7].

Tidligere omfattede OPCAB-operationerne stort set kun grafter til højre koronararterie og hjertets forside. Mobilisering af det bankende hjerte med henblik på adgang til hjertets bagside kan medføre en kritisk hæmodynamisk situation. En teknik med anlæggelse af dybe, perikardiale suturer, som løfter hjertet frem, har vist sig ofte at kunne overvinde dette problem og har sammen med fremkomsten af nye stabilisatorer

bedret adgangen til hjertets bagside. Samtidig har rapporter om lav mortalitet og morbiditet øget interessen. Det er dog fortsat kontroversielt, om HLM med fordel kan undværes ved koronar bypasskirurgi. Fortalere for OPCAB-teknikken hævder, at den er forbundet med lavere mortalitet, morbiditet og omkostninger end konventionel CABG. Kritikerne kræver dokumentation for, at patienterne får anastomoser af god kvalitet til alle nødvendige kar. Teoretiske fordele ved hver af metoderne er opsummeret i **Figur 1**. Fra forskellige centre rapporteres om frekvensen af OPCAB-operationer på alt mellem 0% og 100% [8-9]. Gennem de seneste år er der gennemført flere kontrollerede, randomiserede undersøgelser. På den baggrund fandt vi det interessant at gennemgå den foreliggende litteratur.

Denne oversigt har til formål at fremlægge den nuværende viden om resultaterne af OPCAB sammenlignet med CABG.

## Metode

En systematisk gennemgang af litteraturen er foretaget ved en MEDLINE- og Cochrane-søgning ved brug af søgeordene »OPCAB«, »off-pump«, »offpump« OR »MIDCAB« med begrænsning til engelsksprogede artikler udført den 23. juni 2003. De i dette arbejde refererede artikler samt oversigtsartikler er eftersat for yderligere litteratur. På basis af abstrakter fra i alt 1.116 hit udvalgte de prospektive, randomiserede undersøgelser til nærmere vurdering, ligesom de største prospektive og retrospektive opgørelser af uselekterede patienter og undergrupper af patienter med særlig høj operativ risiko blev gennemgået. Korrespondancer, kasuistikker, dyreeksperimentelle og in vitro-eksperimentelle studier og studier, der kun var publiceret i abstraktform, blev ekskluderet.

I denne gennemgang er hovedvægten lagt på de randomiserede, prospektive studier, dog suppleret med referencer til nogle af de væsentligste, ikke-randomiserede studier.

## Resultater af litteraturgennemgangen

I alt indgår der 1.213 patienter i 11 prospektive, randomiserede studier af konsekutivt udvalgte patienter eller lavrisiko-

CCABG	OPCAB
Blodtomt, ubevægeligt operationsfelt Stabil hæmodynamik	Mindre inflammatorisk respons Ingen global iskæmitid Mindre manipulation af aortaroden

**Figur 1.** Principielle forskelle mellem koronar bypasskirurgi med brug af hjerte-lunge-maskine (CCABG) og *off-pump coronary artery by-pass* (OPCAB).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Prospektive randomiserede studier *off-pump coronary artery by-pass* (OPCAB) vs. koronar bypasskirurgi med brug af hjerte-lunge-maskinge (CABG). Studierne er beskrevet ved de primære endepunkter og konklusionerne herpå samt ved den kombinerede hyppighed af apopleksi, akut myokardieinfarkt og død i opfølgingsperioden.

Studium	In- og eksklusionskriterier	Antal patienter	Primære endepoints	Konklusion	Major events (stroke, AMI, død)
Diegeler <i>et al</i> , I (10)	Lavrisikopatienter	20 OPCAB, 20 CABG	TCD-hits, S100, kognitiv dysfunktion efter 7 dage	Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 0/20, CABG 1/20
Diegeler <i>et al</i> , II (11)	Lavrisikopatienter	10 OPCAB, 10 CABG	Inflammatorisk respons	Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 0/10, CABG 0/10
Octopus study group (12)	Lavrisikopatienter	139 OPCAB, 142 CABG	Kognitiv dysfunktion efter 3 måneder	Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 8/142, CABG 8/139
Tang <i>et al</i> (13)	Lavrisikopatienter	20 OPCAB, 20 CABG	Renal dysfunktion	Ingen forskel	OPCAB 0/20, CABG 0/20
BHACAS I (14)	Lavrisikopatienter	100 OPCAB, 100 CABG	AFLI	Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 1/100, CABG 6/100
BHACAS II (15)	Lavrisikopatienter	100 OPCAB, 101 CABG	Sammen med BHACAS I, død og hjertesygdom efter 1-3 år	Ingen forskel	OPCAB 0/100, CABG 1/101
Wandschneider <i>et al</i> (16)	Konsekutive patienter	41 OPCAB; 67 CABG	S100-niveau	Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 0/41, CABG 2/67
Czerny M <i>et al</i> (17)	Konsekutive patienter	40 OPCAB, 40 CABG	Inflammatorisk respons og myokardieskade	Ingen forskel Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 0/40, CABG 0/40
Gulielmos <i>et al</i> (18)	Lavrisikopatienter	10 CABG, 10 OPCAB	Inflammatorisk respons og myokardieskade	Ingen forskel Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 0/10, CABG 0/10
SMART (19)	Konsekutive patienter	98 OPCAB, 99 CABG	Graft patency ved udskrivelse	Ingen forskel	OPCAB 3/98, CABG 6/99
Baker <i>et al</i> (20)	Lavrisikopatienter	14 CABG, 12 OPCAB	Myokardieskade, kognitiv dysfunktion efter 7 dage	Forskel til fordel for OPCAB Ingen forskel	OPCAB 2/12, CABG 4/14
Güler <i>et al</i> (21)	Etkarssyge patienter med svært nedsat lungefunktion	18 CABG, 19 OPCAB	Ekstubationstid, lungefunktion	Forskel til fordel for OPCAB	Ikke angivet
Zamvar <i>et al</i> (22)	Trekarssyge	30 CABG, 30 OPCAB	Kognitiv dysfunktion	Forskel til fordel for OPCAB	OPCAB 0/30, CABG 0/30

AFLI: Postoperativ atrieflimren.

TCD-hits: Højekkegene signaler ved transkraniel Doppler-undersøgelse.

patienter [10-20]. De primære endepunkter og resultater heraf er opsummeret i **Tabel 1**.

To randomiserede studier omhandler patienter med forhøjet operativ risiko. Güler *et al* [21] undersøgte postoperative respirationskomplikationer hos patienter med præoperativ nedsat lungefunktion, mens Zamvar *et al* [22] undersøgte neurokognitiv status postoperativt hos patienter med sygdom i alle tre koronare kargebeter.

### Operationsteknik

Ved CABG opnås der adgang til hjertet gennem sternotomi og spaltning af perikardiet. Herefter indføres kanyler til HLM i aorta og i højre atrium. Aorta ascendens afklemmes med en tværgående tang, hvorefter cirkulationen overtages af HLM. Hjertet standses ved hjælp af en kaliumholdig kardioplegivæske. Herefter kan der anlægges anastomoser på koronarkarrene, idet det er en fordel for kirurgen, at hjertet ligger stille, og at koronarkarrene er blodtomme. Herefter fjernes tværtangen, hjertet begynder igen at pumpe, og der anlægges anastomoser på aorta ascendens under dække af en sidetang, som kun afklemmer en del af lumen. Aorta- og venekanylerne fjernes herefter.

Også OPCAB indledes med sternotomi og perikardiotomi. Det område, hvor anastomosen skal anlægges, stabiliseres med sugekopper, så bevægelserne begrænses under syningen (**Figur 2**). Der opnås adgang til hjertets bagside ved anlæggelse af suturer anbragt dybt i perikardiet, hvorfra de støtter hjertet og/eller ved anbringelse af en sugekop over apex, som muliggør mobilisering af hjertet. Et blodtomt felt sikres enten ved afklemning af karret med tourniquet, ved indføring af en rørformet shunt i karret gennem arteriotomien eller ved en kombination af de to teknikker. Herefter syes de distale anastomoser. Endelig syes de proksimale anastomoser under dække af sidetang.

Både ved CABG og OPCAB kan der anvendes forskelligt graftmateriale: perifere arterier eller vener som fri graft eller som stilet graft i form af a. thoracica interna. Der er beskrevet og anvendt en lang række afvigelse fra de her beskrevne standardoperationsteknikker.

### Resultater

#### Mortalitet

Mortaliteten ved koronar bypassoperation for uselekterede patienter ligger i størrelsesordenen 2-3% [23]. På den baggrund

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

har ingen af de publicerede, randomiserede studier statistisk styrke til, at man via dem kan påvise en eventuel forskel. I BHACAS 1 + 2 studierne [14-15] fandtes 2% 30-dages mortalitet i CABG-gruppen, mens der ikke var dødsfald i OPCAB-gruppen ( $p = 0,50$ ), og ved halvvejsfollowup efter 1-3 år fandtes der hhv. 3,5% mortalitet i CABG-gruppen og 2% i OPCAB-gruppen. Octopus Study Group havde ingen tidlig mortalitet i hverken CABG- eller OPCAB-gruppen [12]. SMART-studiet havde hhv. 1% og 2% mortalitet i OPCAB- og CABG-grupperne ( $p = 0,99$ ) [19].

Blandt de større, ikke-randomiserede opgørelser har *Cleveland et al* analyseret tal fra the Society of Thoracic Surgeons (STS) database [23]. De inkluderer operationer udført i 1998 og 1999 i 126 centre, hvor man havde erfaring i OPCAB, i alt 118.140 CCABG- og 11.717 OPCAB-operationer. Den risikojusterede mortalitet i denne store opgørelse var 2,94% i CABG-gruppen og 2,32% i OPCAB-gruppen ( $p < 0,0001$ ). *Magee et al* sammenlignede 6.466 CABG-opererede med 1.983 OPCAB-opererede på to amerikanske centre i 1998-2000 [24]. Trods en signifikant større, præoperativ morbiditet i OPCAB-gruppen fandt de her en signifikant lavere mortalitet på 1,8% mod 3,5% i CABG-gruppen ( $p = 0,002$ ).

I konsekutive serier af ældre patienter er der fundet signifikant lavere mortalitet ved OPCAB i forhold til CABG. Således fandt *Al-ruzzeh* en 30-dages-mortalitet på hhv. 0% og 11% hos konsekutivt udvalgte patienter over 75 år ( $p < 0,01$ ) [25], og *DeMaria* rapporterede om hhv. 4,8%'s og 15,9%'s mortalitet hos patienter  $> 80$  år ( $p = 0,04$ ) [26]. Også andre højrisikopatienter, heriblandt patienter med hovedstammestnose og dårlig venstre ventrikelfunktion, synes i særlig grad at have fordel af OPCAB-teknikken [27, 28].

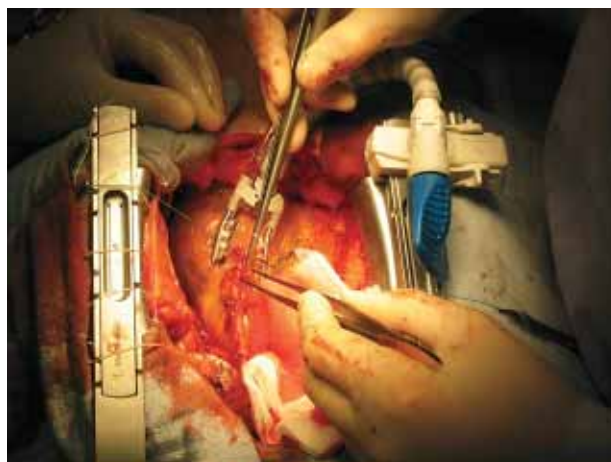
Sammenfattende er der grad 3-evidens for lavere dødelighed i OPCAB-grupperne. Der findes ingen signifikant forskel i de randomiserede undersøgelser, som dog heller ikke var dimensionerede til at finde en forskel i mortalitet.

### Morbiditet

#### Inflammatorisk respons og blødningstendens

Ethvert kirurgisk indgreb, herunder OPCAB-procedurer, forårsager et immunologisk respons. Specifikt for operationer med brug af HLM er dog en særlig forøget frigivelse af komplementfaktorerne C3d og C5a, interleukin (IL-) 8, tumornekrosefaktor (TNF)-alpha og det anti-inflammatoriske IL-10 [29]. Det forøgede inflammatoriske repons tilskrives almindeligvis blodets kontakt med nonendoteliale overflader i HLM's slanger, men kan også udløses af brug af krystalloid kardioplegivæske [30]. Den kliniske betydning heraf er uklar, men frigivelsen af inflammatoriske mediatorer har været sat i forbindelse med risikoen for postoperativ *acute respiratory distress syndrome* og for dyb sternuminfektion, som forekom mindre hyppigt i OPCAB-gruppen i BHACAS 1- og 2-studierne [14-15].

Sammen med komplementaktivering forårsager også bl.a. mekanisk belastning af trombocytter i HLM og fibrino-



Figur 2. Anastomose mellem a. thoracica interna-graft og koronararterie ses ved hjælp af stabilisator (midt i billedet). Foto: Hans-Henrik Kimose.

lyse øget blødningstendens efter CABG. Der fandtes større postoperativt transfusionsbehov hos CABG-patienter end hos OPCAB-patienter både i BHACAS 1- og 2-studiet [14-15], i Octopus-studiet [12] og i SMART-studiet [19].

#### Kardiovaskulære komplikationer

Risikoen for peroperativt akut myokardieinfarkt (AMI) ved CABG kan teoretisk være forhøjet i tilfælde af utilstrækkelig kardioplegi, mens omvendt en korterevarig afklemning af det native koronarark samt nedsat flow gennem den intravaskulære shunt kan forårsage myokardieiskæmi ved OPCAB. AMI-hyppigheden som følge af graftokklusion regnes desuden for at være afhængig af anastomosekvaliteten. I de randomiserede studier af lavrisikopatienter er AMI-hyppigheden mellem 1% og 5% uden signifikant forskel mellem OPCAB- og CABG-grupperne. Frigivelsen af kreatininkinase-MB [12, 15] og troponin-T [18, 20] postoperativt er dog større ved CABG end ved OPCAB, hvilket tyder på større myokardieskade. Postoperative arrytmier, særlig atrieflimren (AFLI), er en hyppig komplikation i forbindelse med koronar bypasskirurgi. Hyppighederne rapporteres ret forskelligt afhængigt af definitioner og monitoreringsgrad. Størst forskel findes i BHACAS 1-studiet [14], hvor der rapporteres om en hyppighed af AFLI på 45% i CABG-gruppen og 11% i OPCAB-gruppen ( $p = 0,001$ ).

#### Cerebrale komplikationer

Visse undersøgelser har tydet på, at der optræder alvorlige, varige neurokognitive skader efter brug af HLM [8]. Skaderne antages at opstå på baggrund af mikroembolier opstået i maskinen eller ved manipulation af aortaroden og på baggrund af det generelle, inflammatoriske respons. Et væsentligt argument for OPCAB-teknikken har derfor været det neuroprotektive aspekt. Det er imidlertid væsentligt at erindre, at patienterne ofte er generelt aterosklerotiske og derved har en betydelig risiko for både manifest stroke og for mere diskrete,

iskæmisk betingede cerebrale skader, selv uden operation [31], samt at neurokognitiv dysfunktion også er hyppigt forekommende efter operationer, som ikke involverer brug af HLM.

Flere af de randomiserede studier har omfattet neuropsykologiske undersøgelser. I nogle [10, 12], men ikke i alle [14, 20] har man tidligt postoperativt fundet en forskel til fordel for OPCAB. I Octopus Study Group [12] fandt man en statistisk signifikant forskel efter 3 mdr.s opfølgning, men ingen efter 12 mdr.s opfølgning. *Zanvar et al* [22], som kun undersøgte trekarssyge, fandt derimod en betydelig større hyppighed af neurokognitiv reduktion hos patienter, som havde været på HLM efter en og ti uger end hos OPCAB-opererede.

### Graft patency/reangina

Ingen af de randomiserede studier omhandler opfølgning for reangina ud over højst tre år, og i ingen af studierne kan der påvises forskel mellem de to operationstyper med hensyn til behov for reoperation for angina eller behov for perkutan koronarintervention (PCI). Visse ikke-randomiserede opgørelser har dog givet anledning til bekymring om langtidsresultaterne af OPCAB. *Gundry et al* [32] publicerede en 7-års klinisk opfølgning af 107 OPCAB-patienter, der var blevet opereret i 1989-1990, hvor han sammenlignede dem med 112 CABG-patienter, der var blevet opereret i den samme periode. Grupperne havde sammenlignelig overlevelse, men 20% af OPCAB-patienterne havde haft behov for PCI eller ny CABG mod kun 7% af CABG-patienterne. På denne baggrund har der været bekymring for anastomosernes kvalitet ved OPCAB-procedurer. Disse patienter er dog opereret inden de nye stabilisatorssystemer kom frem. *Poirier et al* analyserede kvantitativt koronarangiografier på 34 patienter, hvoraf 20 var opereret uden brug af stabilisatorer og fandt signifikant bedre anastomosekvalitet hos de resterende 14 [33]. I nyere studier, heriblandt et dansk [34], er graftholdbarheden ved OPCAB dog på niveau med CABG.

### Økonomi

Både i BHACAS-studierne [14-15], i Octopus-studiet [12] og i SMART-studiet [19], hvor patienten, pårørende og alt ikke-opererende personale var blindet i forhold til operationstypen, fandtes indlæggelsestiden at være reduceret med ca. en dag hos OPCAB-patienter sammenlignet med CABG-opererede, og i Octopus-studiet fandtes de totale omkostninger at være reduceret med 14% [12].

### Konklusioner

Sammenligning af resultaterne af CABG og OPCAB viser grad 1b-evidens for mindre transfusionsbehov, mindre myokardiebeskadigelse og lavere omkostninger ved OPCAB-operationer. Desuden grad 3-evidens for lavere mortalitet og hyppighed af AMI samt apopleksi. Omvendt findes i ældre materialer grad 3-evidens for større hyppighed af reangina efter

OPCAB end efter CABG. Hos højriskogrupper findes grad 1-3 evidens for lavere morbiditet ved OPCAB-teknikken. Der er behov for større, prospektive, randomiserede undersøgelser. Et sådant studium er under forberedelse i Dansk Thoraxkirurgisk Selskabs og Hjerteforeningens regi og er planlagt til at omfatte i alt 900 patienter.

Korrespondance: *Kim Houliind*, Hjerter-, Lunge-, Karkirurgisk Afdeling T, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N.  
E-mail kim.houliind@iekf.au.dk

Antaget: 20. april 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Hjerteforeningen takkes for støtte til udarbejdelsen af manuskriptet  
Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 34 numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

### Litteratur

- Hattler BG Jr, Sabiston DC Jr. Myocardial revascularization. *Surgery* 1969;66:620-6.
- Garret HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. *JAMA* 1973;223:792-4.
- Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535-44.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-9.
- Benetti FJ. Direct coronary surgery with sphenoid vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg* 1985;26:217-22.
- Buffolo E, Andrade JC, Succi J et al. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;33:26-9.
- Smith PL, Treasure T, Newman SP et al. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1986;1:823-5.
- Newman MF, Kirchner JL, Philips-Bute B et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
- Roy A, Stanbridge RL, O'Regan D et al. Progression to 100% off-pump coronary artery bypass with the Octopus 1 dual holder. *Heart Surg Forum* 2001;4:174-8.
- Diegeler A, Hirsch R, Schneider F et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1162.
- Diegeler A, Doll N, Rauch T et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2000;102(suppl III):95-100.
- Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R et al. Octopus Study Group. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-6.
- Tang ATM, Knott J, Nanson J et al. A prospective randomised study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:118-23.
- Ascione R, Williams S, Lloyd CT et al. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating heart coronary operations: a prospective randomised study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:689-96.
- Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC et al. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-9.
- Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E et al. Off-pump coronary bypass operation significantly reduce S100 release: an indicator for less cerebral damage? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1577-9
- Czerny M, Baumer H, Kilo J et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:737-42
- Gulielmos V, Menschikowski M, Dill H-M et al. Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting – a prospective randomised comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:594-601.
- Puskas JD, Williams WH, Duke PG et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:797-808.



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

20. Baker RA, Andrew MJ, Ross IK et al. The Octopuss II stabilizing system: biochemical and neuropsychological outcomes in coronary artery bypass surgery. *Heart Surgery Forum* 2000;4:19-23.
21. Güler M, Kirali K, Toker ME et al. Different CABG Methods in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Thorac Surg* 2001;71:152-7.
22. Zamvar V, Williams D, Hall J et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1268-71.
23. Cleveland JC, Shroyer LW, Chen AY et al. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1282-9.
24. Magee MJ, Jablonski KA, Stamou SC et al. Elimination of cardiopulmonary bypass improves early survival for multivessel coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1196-203.
25. Al-Ruzzeq S, George S, Yacoub M et al. The clinical outcome of off-pump coronary artery bypass surgery in the elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1152-6.
26. DeMaria RG, Carrier M, Fortier S et al. Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians. *Circulation* 2002;106(suppl 1):15-10.
27. Yeatman M, Caputo M, Ascione R et al. Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease: safety, efficacy and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:239-44.
28. Al-Ruzzeq S, Nakamura K, Atkanasiou T et al. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003;23:50-5.
29. Brown PP, Mack MJ, Simon AW et al. Comparing clinical outcomes in high-volume and low-volume off-pump coronary bypass operation programs. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1009-15.
30. Wan S, Izzat MM, Lee TW et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-6.
31. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM Jr et al. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1377-84.
32. Gundry SR, Romano MA, Shattuck OH et al. Seven-year follow-up of coronary artery bypasses performed with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1273-8.
33. Poirier, NC, Carrier M, Lespérance J et al. Quantitative angiographic assessment of coronary anastomoses performed without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:292-7.
34. Lund O, Christensen J, Holme S et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass: independent risk factors and off-pump graft patency. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:901-7.

## Pigæbleforgiftning og det antikolinerge syndrom

Reservelæge Morten Ruhwald

Pigæble (*Datura stramonium*) er en 15-100 cm høj grøn plante med grenet stængel og store, ægformede, groft bugtettandede blade. Den blomstrer i juli-september med store tragtformede, hvide blomster. Frugten er en valnødestor pigget frø kapsel, der indeholder 50-500 blåsorte frø (Figur 1). Planten er udbredt fra Sydøsteuropa til Østasien og er indført uden for dette område som bl.a. lægeurt. Som andre medlemmer af natskyggefamilien indeholder pigæble belladonnaalkoide, hovedsagelig hyoscyamin, skopolamin og atropin, der forekommer i hele planten, dog med den højeste koncentration i frøene (0,2-0,5%) [1].

### Pigæbleforgiftning

På grund af belladonnaalkoidernes antikolinerge og hallucinogene egenskaber har pigæbleplanten gennem årtusinder været benyttet som afrodisiakum, rusmiddel, gift og lægeplante. Udnyttelse af plantens toksiske potentiale er bl.a. beskrevet i Odysseen. Som elskovsmiddel var pigæble i middelalderen kendt som et »infernalsk middel i hænderne på bordelværtinder, udlevede skøger, vellystninge og frække forførere«, af samme årsag er planten anbefalet i den indiske kærlighedsmanual Kama Sutra.

Siden romertiden er udtræk af pigæble og andre belladonnaalkaloidholdige natskyggeplanter i kombination med opiatvalmuesaft blevet anvendt til inhalationsanæstesi som den såkaldte spongia somnifera. Svampen skal vædes med plantesaft og tørres, når den skal tages i brug, fugtes den i varmt vand og placeres under næsen på patienten. Patienten

falder hurtigt i søvn og kan angiveligt herefter undergå et operativt indgreb uden fare for at føle smerte. Metoden gik i glemmebogen i middelalderen, men blev genopdaget i midten af 1800-tallet som alternativ til æter. Siden 1700-tallet er pigæbleplanten blevet anvendt mod bl.a. epilepsi, neuralgi og gigt, og fra 1800-tallet og frem til sent i forrige århundrede mod astma bl.a. i form af pulvis fumalis stramonii, »røgemiddel« til astmacigaretter og candelae stramonii (astmalys). Samme pulver blev i 1960'ernes og 1970'ernes USA anvendt som hallucinogen og derfor gjort receptpligtigt i 1968. Til psykodeliske formål spises eller ryges pigæblets tørrede frø og plantedele, drikkes som pigæblete og påsmøres hud og slimhinder som salve [2-8].



Figur 1. Pigæble (*Datura stramonium*) med blomst og frø kapsel.