

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. H. H. Scheld
Aus der Experimentellen Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie
Leiter Prof. Dr. P. P. Lunkenheimer

Harmonische Reduktion des linken Ventrikels

INAUGURAL - DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Atila, Mehmet
aus Bad Oeynhausen
2005

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. P. P. Lunkenheimer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Ullrich Spiegel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. H. H. Scheld
Aus der Experimentellen Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie
Leiter Prof. Dr. P. P. Lunkenheimer

Referent: Prof. Dr. P. P. Lunkenheimer
Koreferent: Prof. Dr. Hans-Ullrich Spiegel

Zusammenfassung

Harmonische Reduktion des linken Ventrikels

Atila, Mehmet

In der vorliegenden Arbeit wurde die harmonische Reduktion des linken Ventrikels am Modell des ausgewachsenen Hausschweins (Genehmigung Bezirksregierung Münster, Ref G 24/2001, 25. April 2001), unter Verwendung von Saugkappen variabler Größe untersucht.

In 10 weiblichen Schweinen mit einem Gewicht von 80 +/- 5 kg und mit Herzen normaler Größe und Funktion wurde eine Saugkappe, in Größe und Form an das abzufaltende Wandsegment angepasst, auf die epikardiale Oberfläche des schlagenden Herzens gesetzt. Diese Methode erlaubt eine Faltung der ventrikulären Wand ohne Eröffnung der Kammerwand und daher auch ohne die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine und der Kardioplegie. Mit Einsetzen der Saugung wird das abgefaltete Wandsegment von der linksventrikulären Funktion ausgeschlossen. Wir führten Messungen der linksventrikulären und der pulmonalarteriellen Drücke, des ventrikulären Durchmessers und der Herzmuskelwandspannung durch. Wenn es durch die erste diagnostische Saugung zu einer mehr als 30%igen Zunahme des pulmonalarteriellen Drucks kam, wurde an gleicher Stelle ein kleinerer Sauger verwendet.

Sobald eine mit einer nur geringen Zunahme des pulmonalarteriellen Drucks verbundene ventrikuläre Form erzielt war, wurden zwei Stahlspieße, parallel zur Saugkappe von der Spitze zur Basis durch die beiden Längsfalten der Auffaltung geschoben. Beide Spieße wurden durch zwei querverlaufende Nähte festgezogen. Zwei Wochen später wurden bei drei Schweinen vor dem Tod die linksventrikulären Funktionen gemessen, alle Tiere getötet und die Narbe, die durch die Faltung mit den Spießen entstand, in allen Herzen untersucht.

Alle Tiere überlebten den primären Eingriff. Durch die initiale Saugung nahmen die entwickelte Kraft um 46%, das Schlagvolumen um 34% und der linksventrikuläre Spitzendruck um 8% ab. Der diastolische Druck stieg im Mittel von 7,5 auf 15,5 mmHg. Nach zwei Wochen waren die Innenschichten des gefalteten Segments eindeutig beschädigt, während die Außenschichten des Myokards und die Koronararterien unbeschädigt waren.

Die Versuchsaspiration, verbunden mit der minimal invasiven Adaptationstechnik verhindert, dass ein unangemessen großes Segment reseziert wird, schließt die Ruptur der Wunde, eine Luftembolie, die Beeinträchtigung der koronararteriellen Versorgung und das komplexe Trauma verbunden mit der Verwendung des assistierten Kreislaufs, mit oder ohne Kardioplegie aus.

Die am Herzen normaler Größe ausgeführte Radiusreduktion führt zwangsläufig zu einer Abnahme des Pumpvolumens und zu einer Zunahme des pulmonalarteriellen Drucks. Durch die Versuchsaspiration kann die Faltung sicher durchgeführt werden und bereits vor der definitiven chirurgischen Naht werden die hämodynamischen Auswirkungen ersichtlich. Die Nahttechnik mit den Spießen gefährdet nicht die koronare Durchblutung.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2205

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Material und Methoden</u>	8
2.1 Messungen	11
2.2 Der Sauger	13
3. <u>Ergebnisse</u>	14
3.1 Morphologische Veränderungen	21
4. <u>Diskussion</u>	23
4.1 <u>Resektionsverfahren</u>	
4.1.2 Batista OP	28
4.2 <u>Myoplastische Verfahren</u>	
4.2.1 Dynamische Kardiomyoplastie	36
4.2.2 Skelettmuskelventrikel	42
4.2.3 Aortomyoplastie	42
4.3 <u>Formverändernde Verfahren</u>	
4.3.1 Myosplint-Verfahren	45
4.3.2 Cardio-Clasp-Verfahren	53
4.3.3 AcornCorCap	57
4.4 <u>Mechanische Unterstützungssysteme</u>	
4.4.1 LVAD	63
5. <u>Literaturverzeichnis</u>	72
6. <u>Danksagung</u>	83
7. <u>Lebenslauf</u>	84

1. Einleitung:

Das normale Herzgewicht liegt bei etwa 300 - 350 g bei Männern und bei etwa 250 - 300 g bei Frauen. Die Dicke des linken Ventrikels schwankt zwischen 13 und 15 mm, die des rechten zwischen 3 und 5 mm. Täglich fördert das Herz etwa 7.000 – 10.000 Liter Blut. Das Herz kann seine Schlagzahl und -kraft den äußeren Erfordernissen anpassen. Dieser außergewöhnlichen Leistung des Herzens wird man gewöhnlich erst dann gewahr, wenn das Herz an Funktion einbüßt.

Unter Herzinsuffizienz versteht man eine Herzmuskelschwäche mit verminderter Pumpleistung des Herzens. Pathophysiologisch ist das insuffiziente Herz nicht mehr in der Lage, die peripheren Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder besonders unter Belastung sicherzustellen. Die Menge des ausgeworfenen Blutes ist also zu gering, um den Körper bis in die weit vom Herzen entfernt gelegenen Bereiche ausreichend zu versorgen. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn die typischen Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention auftreten.

Herzversagen bleibt die führende Ursache von Morbidität und Mortalität mit ungefähr 550.000 neuen Fällen, die jedes Jahr in den Vereinigten Staaten diagnostiziert werden. Die orthotope Herztransplantation bleibt die wirksamste Behandlung bei terminaler Herzinsuffizienz (Abb. 1). Aber die begrenzte Anzahl an Organspendern, im Verhältnis zu einer zunehmenden Anzahl von Transplantationskandidaten, führte im Jahre 1998 in den Vereinigten Staaten zu einer wirksamen Behandlung von nur 3.400 Patienten, ein Niveau, das im Verlauf der vergangenen Jahre unverändert blieb. Die geschätzten jährlichen Behandlungskosten belaufen sich auf 10 bis 40 Milliarden \$.

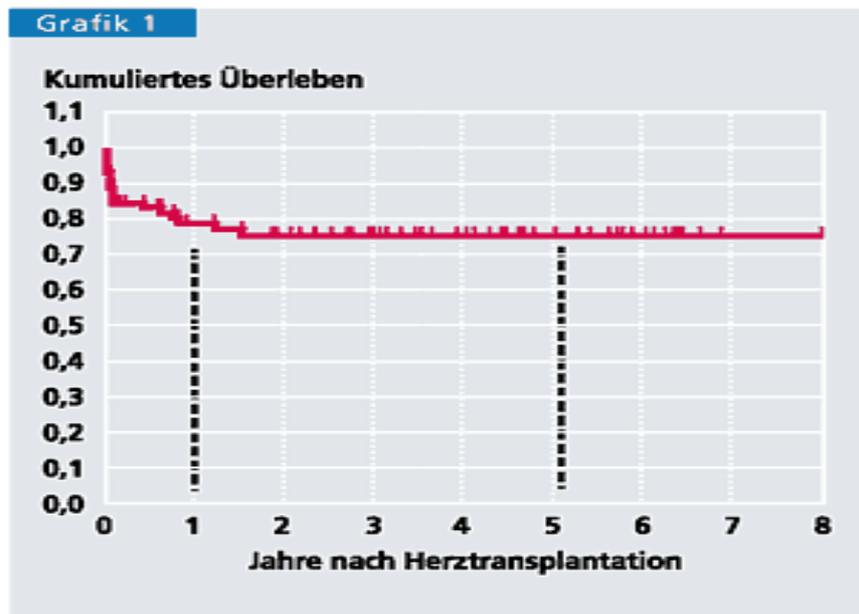


Abbildung 1 : Ergebnisse der Herztransplantation am Klinikum der Universität Regensburg (Jahre 1994-2003: n = 74).

Das Amerikanische „Institut für Medizin“ hat geschätzt, dass bis zum Jahr 2010 in den Vereinigten Staaten etwa 70.000 Patienten pro Jahr von einer Herztransplantation, mechanischer Kreislaufunterstützung oder einer anderen chirurgischen Therapie profitieren werden. Etwa 40% dieser Patienten leiden an dilatativer Kardiomyopathie und ungefähr 15 bis 30 % der Patienten sterben, während sie auf ein Spenderherz warten.

Wegen der geringen Spenderzahlen können in Deutschland jährlich nur etwa 600 Menschen transplantiert werden. In Europa leiden aber mindestens 6 Mio. Menschen an einer Herzinsuffizienz. Herzinsuffizienz wird immer mehr zu einer medizinischen Herausforderung, da die durchschnittliche Lebenserwartung weiterhin zunimmt. Trotz der Verbesserungen in der medizinischen Betreuung sterben ungefähr 50 % der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung.

Diese Zahlen machen deutlich, dass für diese Patienten Alternativen zur Herztransplantation gefunden werden müssen (1, 2).

Die intensive Erforschung dieser Krankheit in den letzten zwei Jahrzehnten hat zu einem weit besseren Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge geführt. Daraus haben sich therapeutische Möglichkeiten ableiten lassen, die zu einer Verringerung von Morbidität und Mortalität bei Herzinsuffizienz beigetragen haben. Trotz aller Fortschritte besonders auf dem Gebiet der Pharmakotherapie sterben jährlich etwa 1 Million Menschen weltweit an Herz-Kreislaufversagen.

Unter Volumenüberbelastung des Herzens kommt es zu einer Kammererweiterung. Bei vermehrter Druckbelastung kommt es zu einer Hypertrophie der Kardiomyozyten. Die Kardiomyozyten sind vergrößert, erhalten vergrößerte, leicht hyperchromatische und kastenförmige Kerne und sind reicher an Zellorganellen, insbesondere an kontraktilen Elementen und Mitochondrien. Bei der dilatativen Kardiomyopathie entsteht eine Dilatation des linken und/oder rechten Ventrikels mit begleitender schwerer Einschränkung der Pumpfunktion (Abb. 2). Herzrhythmusstörungen, thromboembolische Ereignisse sowie ein plötzlicher Herztod können in jedem Stadium der Erkrankung auftreten. Die ventrikuläre Dilatation führt über einen dehnungsinduzierten programmierten Zelltod (Apoptose) zu einer weiteren Dilatation und somit zu einer progredienten Myokardschädigung.

Um die Perfusion lebenswichtiger Organe aufrecht zu erhalten, kommt es systemisch zu einer neuroendokrinen Aktivierung (Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, mit erhöhter Freisetzung von NO, Vasopressin und Cytokinen, sowie erhöhten Plasmaendothelinspiegeln).

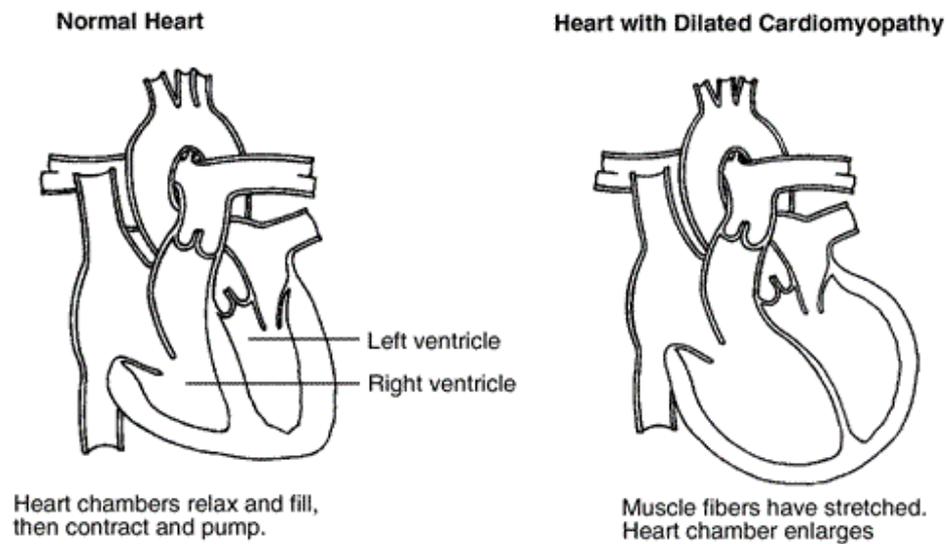


Abbildung 2

Aus der neuroendokrinen Aktivierung resultieren periphere Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention, Arrhythmieneigung und Katecholaminrefraktärität des Herzens sowie klinisch eine Zunahme der Symptomatik beim Patienten . Darüber hinaus begünstigen Angiotensin II und eine Adrenozeptorenstimulation weiterhin einen Zelltod durch Apoptose und Nekrose.

Morphologisch ist die Kammerwandstärke normal oder nur leicht verdickt. Histologisch zeigt das Interstitium Fibrosierungen unterschiedlichen Ausmaßes. Die Ursache ist noch unbekannt. Es wird angenommen, dass die Pumpfunktionsstörung auf den Verlust von kontraktilen Gewebe zurückzuführen ist.

Aufgrund der Dilatation und der damit verbundenen Verschiebung der Papillarmuskeln zur Herzspitze kann es zu einer Insuffizienz der Mitralklappe kommen (Abb. 3). Diese sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ist eine Komplikation der fortgeschrittenen Kardiomyopathie und wird mit einer schlechten Prognose verbunden.

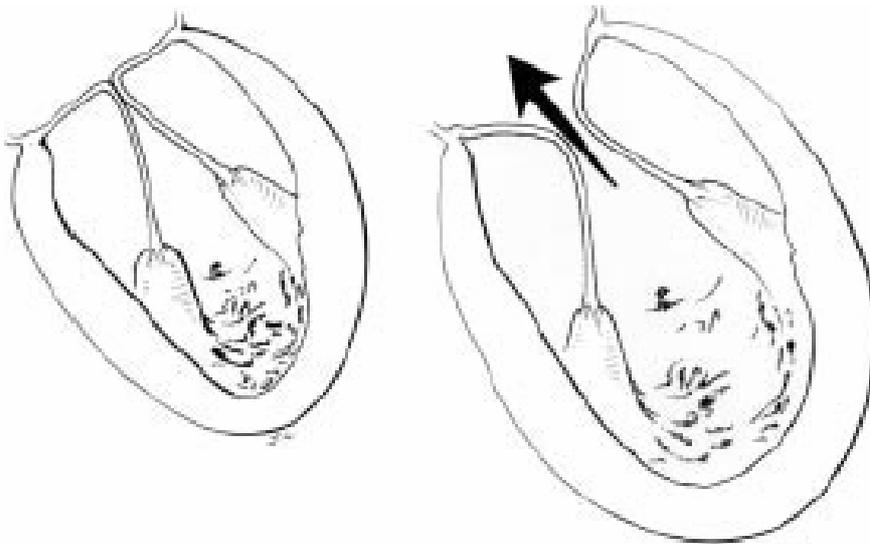


Abbildung 3: Die zunehmende linksventrikuläre Dilatation verursacht eine Insuffizienz der Mitralklappe.

Die Beziehung zwischen dem Radius der Krümmung und der Spannung in der Wand eines Hohlkörpers ist physikalisch definiert. Zwischen der Wandspannung K (Kraft pro Querschnitt der Wand) und dem Innendruck P eines kugelförmigen Hohlkörpers vom Radius r und der Wanddicke d gilt nach LAPLACE die Beziehung:

$$K = P \cdot \frac{r}{2d} \quad \text{bzw.} \quad P = K \cdot \frac{2d}{r}$$

Zum Beispiel halten die Reifen eines Rennrades, das Dreifache des Druckes eines Autoreifens aus, obwohl sie nur ein Viertel der Reifenstärke aufweisen. Es ist der Radius, nicht das Kammervolumen, der die Wandspannung für einen gegebenen Kammerdruck und eine Wanddicke bestimmt. Im erweiterten Herzen führen geometrische Formveränderungen zu einer stärkeren Belastung der myocardialen Zellen. Wenn diese zusätzliche Belastung ausgeschaltet werden könnte, würde dies zu einer Abnahme der Myocytenlast und dann zu einer verbesserten systolischen Ventrikelleistung führen.

In den letzten Jahren wurden verschiedene alternative chirurgische Therapieansätze entwickelt.

Hierzu gehören unter anderem die Kardiomyoplastie, die partielle linksventrikuläre Resektion (Batista-Operation) und die Implantation von linksventrikulären Herzunterstützungssystemen. Neuere Verfahren haben zum Ziel, die linksventrikuläre Form durch weniger invasive Techniken zu ändern (ACORN, MYOSPLINT, CardioClasp).

Durch die Anwendung dieser Methoden, mit dem Ziel, die Form der linken Kammer in Verbindung mit einer optimalen medikamentösen Behandlung zu verändern, werden die Überlebensraten verbessert, und die Patienten können eine Transplantation umgehen oder diese aufschieben. Diese Strategie erlaubt es, die begrenzte Anzahl an Spenderorganen für jene Patienten zu reservieren, die keine andere chirurgische oder medizinische Alternative haben.

Als die partielle linksventrikuläre Resektion eingeführt wurde, betrachtete man sie als eine vielversprechende Option beim Versuch, das Myokard zu erhalten, als Überbrückung oder als eine Alternative zur Transplantation (3-6, 10, 11, 15, 17, 19, 26). Der hauptsächliche Nachteil dieses Verfahrens ist ihr unvorhersehbarer Effekt auf die Herzfunktion. Die Größe, Form und Lokalisation des zu resezierenden Segments liegen im Ermessen des Chirurgen.

Es existiert keine Überwachungsmethode, die es erlaubt, während des Verfahrens die Wirkung der Radiusreduktion auf die rechtsventrikuläre Nachlast zu messen. Darüber hinaus sind alle nachteiligen Resultate irreversibel, wenn das Segment einmal reseziert ist. Die ursprüngliche Technik der Resektion und Adaptation der Wundlefnen haben außerdem einen zusätzlichen Verlust an koronarer Durchblutung mit sich gebracht (19). Das ungenügende Einengen der ventrikulären Basis wurde als Ursache einer späten postoperativen Mitralinsuffizienz angesehen (21).

Neuerdings wurde angenommen, dass die Methode entscheidend das spirale Myokard der Ventrikelspitze schädigen würde, auch wenn das Konzept von der Funktion eines einzigen myokardialen Bandes noch anatomisch bewiesen werden muss (26). Erste ermutigende klinische Resultate (4, 15, 18, 26) bestätigen, dass das grundlegende Konzept der partiellen linksventrikulären Resektion vernünftig ist. Um die Wirksamkeit dieser Technik zu belegen und die Resultate zu verbessern, haben wir nun eine Off-pump-Strategie entwickelt. Diese Methode erlaubt es, durch die Verwendung von variablen Saugern eine Faltung der ventrikulären Wand durchzuführen. Mit diesem Vorgehen vermeiden wir mögliche Gefahren, die sich aus der offenen Herzchirurgie ergeben. Noch wichtiger ist, dass die erste Anwendung des Saugers als ein diagnostisches Werkzeug dient. Durch die probatorische Sequestrierung der Segmente vor der endgültigen Plikation waren wir in der Lage, die ventrikuläre Funktion nach Faltung zu optimieren. Die initiale Saugphase simuliert den Zustand, der mit der endgültigen ventrikulären Plikation erreicht wird. Durch Verwendung dieser Technik wird es möglich sein, eine Radiusreduktion so durchzuführen, dass am Ende rechts- und linksventrikuläre Funktion aneinander angepasst sind. Die endgültige Plikation durch Spieße, beeinträchtigt nicht die koronaren Gefäße.

2. Material und Methoden:



Abbildung 4a: Faltung der linksventrikulären Wand unter Verwendung einer Saugkappe (oben) und zwei Stahlspießen, die durch die beiden Längsfalten der Auffaltung geschoben werden und durch zwei Querverlaufende Nähte festgezogen werden (unten).

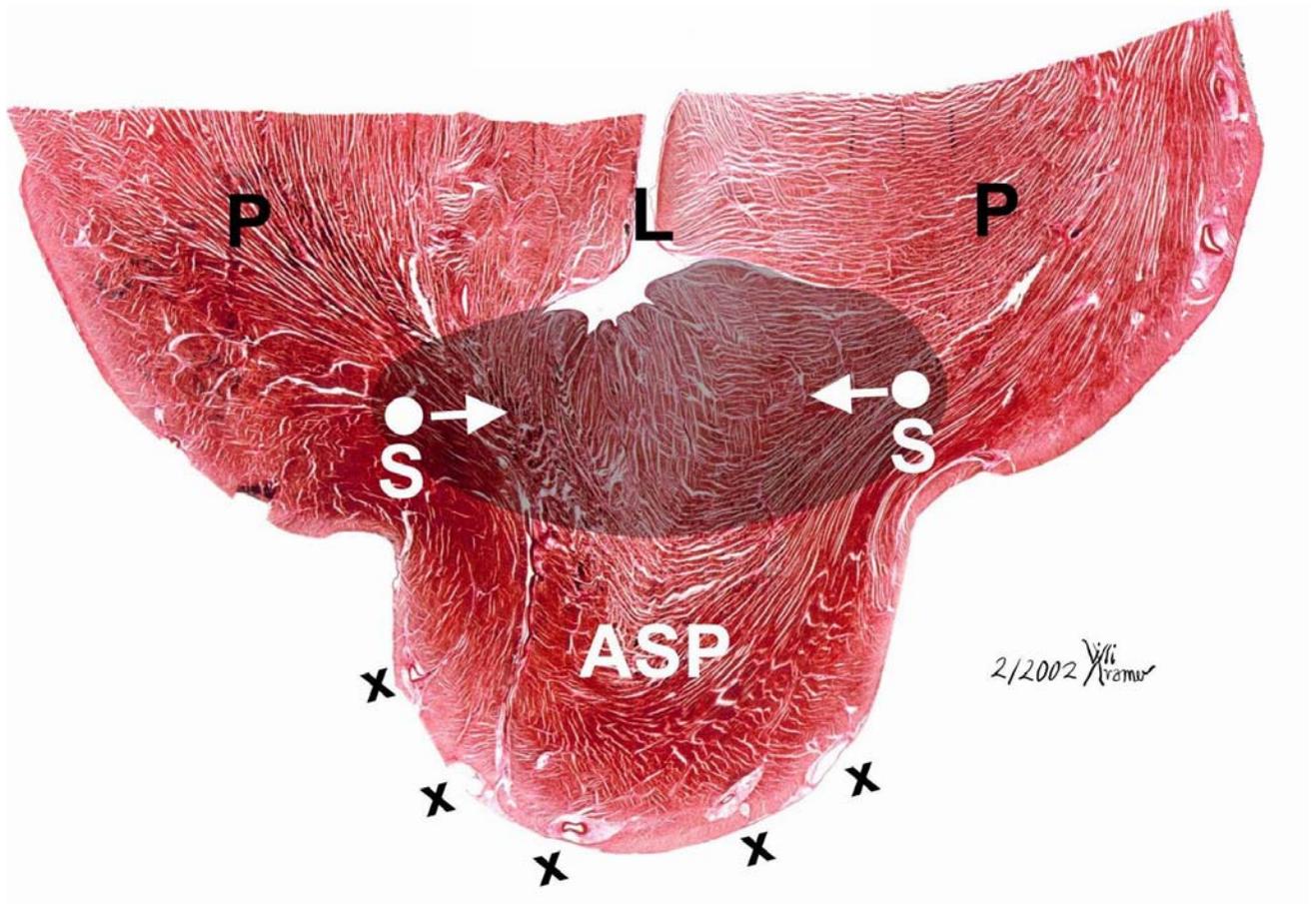


Abbildung 4b: Abgefaltetes Segment.

An 8 weiblichen Schweinen mit einem Gewicht von $80 \pm 7,6$ kg und mit Herzen normaler Größe und Funktion führten wir unter tiefer Ketamin-Halothan-Narkose eine linkslaterale Thorakotomie durch. Das Perikard wurde von der Basis bis zur Spitze gespalten, und das Herz wurde aus der perikardialen Hülle gelöst. 100mg Xylocain wurde wiederholt in die perikardiale Hülle injiziert. Eine Saugkappe, angepasst in Größe und Form an das abzufaltende Wandsegment, wurde auf die linksventrikuläre freie Wand gesetzt.

Die Saugung wurde von knapp unterhalb der Basis bis zur Spitze angesetzt. Hämodynamische Messungen wurden mit besonderem Augenmerk auf den pulmonalarteriellen Druck durchgeführt. Falls dieser mehr als 30 % anstieg, wurde die Saugung abgebrochen und ein kleinerer Sauger an der gleichen Stelle verwendet.

Um eine definitive Faltung des abgesaugten Bereiches zu erreichen, wurden zwei 1,5 mm dicke rostfreie Stahlspieße durch die beiden Längsfalten der Auffaltung geschoben. Sie wurden parallel zu den unteren langen Rändern der Saugkappe in 2 bis 3 mm Entfernung von der epikardialen Oberfläche gesetzt (Abb. 4). Zwei querverlaufende Nähte wurden dann unterhalb und über die Schienen hinaus durchgezogen, eine in der Nähe der Basis und die andere an der Spitze. Die beiden Fäden wurden festgezogen (Abb. 4). Die Saugung wurde beendet und der Sauger entfernt. Nach letzten Messungen wurde der Thorax geschlossen.

Alle Tiere erhielten eine Pflege im Einklang mit den „Prinzipien der Tierpflege im Laboratorium“ der Nationalen Gesellschaft für Medizinische Forschung sowie gemäß den „Richtlinien für die Pflege und Nutzung von Laboratoriums-Tieren“, die von der Nationalen Akademie für Wissenschaften vorbereitet und durch Nationale Gesundheitsinstitute veröffentlicht werden. Das Protokoll wurde vom Bundesausschuss für Tierpflege im Laboratorium genehmigt (Bezirksregierung Münster, Ref G 24/2001, 25. April 2001).

2.1 Messungen (Tabelle 1):

	Control		Aspiration		Sequestered	
LVEDP (mmHg)	7.42 ±	2.54	15.24 ±	6.94 (*)	10.86 ±	5.13 (*)
LVP (mmHg)	112.69 ±	14.75	103.83 ±	10.81 (∞)	108.09 ±	8.02
-dP/dt_{max} (mmHg/sec)	-1274.76 ±	277.07	-1126.11 ±	272.71 (*)	-1263.94 ±	257.00
+dP/dt_{max} (mmHg/sec)	1496.75 ±	281.9	1186.92 ±	166.1 (∞)	1339.37 ±	173.4
PAP_{diastole} (mmHg)	10.11 ±	3.8	15.01 ±	6.5 (*)	13.60 ±	5.2 (∞)
PAP_{systole} (mmHg)	25.46 ±	6.2	29.87 ±	8.1 (∞)	26.75 ±	5.8

Tabelle 1: Hämodynamische Messungen vor (Control) und während der Saugung (Aspiration), sowie nach definitiver chirurgischer Sequestration des abgefalteten Segments (Sequestered).

Zwei mit Flüssigkeit gefüllte Katheter wurden eingeführt, einer in die Lungenarterie, der andere über das apikale Grübchen in den linken Ventrikel. Die Druckmessungen erfolgten über Statham P Druckumwandler (Spectramed, Inc. Critical Care Division, Oxnard, Calif.), die auf dem Niveau des linken Ventrikels auf Null gesetzt wurden. Die myokardiale Wandspannung wurde durch die Implantation einer Nadelsonde (17) in die obere freie Wand des linken Ventrikels, mit größtmöglichem Abstand zum abgesaugten Wandabschnitt, gemessen. Die Sonde wurde in die zirkuläre Mittelschicht in der Nähe des Ramus interventricularis anterior eingestochen.

Zwei Mikrosonometerkristalle wurden eingeführt, um den ventrikulären Durchmesser zu bestimmen, das eine in die superioren und das andere in die inferioren äquatorialen Wandabschnitte. Die Messungen erfolgten vor und während der Aspiration der Ventrikelwand sowie nach der definitiven Abfaltung.

Bei drei von fünf Tieren wurden zwei Wochen nach dem Eingriff die hämodynamischen Messungen unter Vollnarkose wiederholt (Tabelle 1). Bei den anderen zwei Tieren erschwerten perikardiale Verwachsungen jeglichen Messansatz. Die Tiere wurden getötet. Die Herzen wurden entnommen und gewogen. Die postmortale makroskopische Morphologie war auf das Ausmaß der Narbe, mit besonderem Hinblick auf das subendokardiale Trauma, konzentriert.

Von drei Herzen, die eine Woche nach dem Eingriff entnommen wurden, machten wir vor und nach Entfernen der gesetzten Nähte Abgüsse der rechts- und linksventrikulären Hohlräume (Abb. 5).



Abbildung 5: Abgüsse der rechts- (links) und linksventrikulären (mitte und rechts) Hohlräume. Vom linken Ventrikel wurden zwei Abgüsse angefertigt, nämlich mit erhaltener Plikation (rechts) und nach Lösung der Plikation (mitte) durch Entfernen der Längsspieße. Die beiden Wandlefzen waren nämlich noch nicht fest verwachsen.

2.2 Der Sauger:

Es waren Sauger mit unterschiedlicher Länge und Weite verfügbar (Abb. 4), wobei die epikalen Abschnitte jeweils breiter waren als die Basis. In der Mitte zwischen der Basis und der Spitze waren die Sauger leicht tailliert. Die Weite des Saugers für jedes einzelne Herz wurde der Dicke der Wand entsprechend gewählt. Die Dicke wurde vorher durch senkrechte Punktion mit einer Kanüle bis zum Erreichen des Kammerlumens ermittelt.

3. Ergebnisse:

Es stellte sich heraus, dass die durch die Saugung allein hervorgerufenen akuten Änderungen in den abgekapselten Gebieten vorübergehend waren. Während der Saugung zog sich der abgekapselte Teil quasi isometrisch weiter zusammen. Nach Abschaltung des subatmosphärischen Druckes war die aspirierte Zone durch ödematöse Schwellung und einige fleckige subepikardiale Blutungen leicht markiert. Nach 10 Minuten sah die epikardiale Oberfläche wieder normal aus mit Ausnahme einiger feiner Spuren subepikardialer Blutungen.

Nach 10- bis 15-minütigen Versuchen der Saugung wurde die Funktion innerhalb einiger Minuten nach Abschaltung des Saugers wiederhergestellt. Beim dritten Tier, das untersucht wurde, verursachte die Einführung der Spieße lebensgefährliche Arrhythmien. Schließlich eintretendes Kammerflimmern konnte jedoch erfolgreich durch Elektrotherapie behandelt werden.

Bei den letzten fünf Tieren wurden nach Verabreichung von Xylocain auf die Oberfläche des Herzens keine weiteren lebensgefährlichen Arrhythmien beobachtet.

Das Schlagvolumen, das aus dem linksventrikulären Durchmesser berechnet wurde, verringerte sich während der Saugung, wobei der äußere Durchmesser des linken Ventrikels während der Systole und Diastole um 14 % abnahm. Der innere Durchmesser reduzierte sich während der Systole um 12 % und während der Diastole um 13 % (Abb. 6).

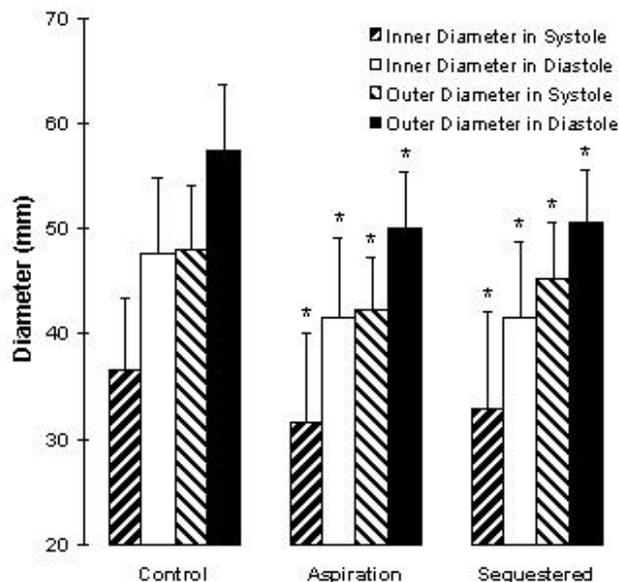


Abbildung 6: Äußerer und innerer Durchmesser des linken Ventrikels, während Systole und Diastole, gemessen vor (Control), während der Saugung (Aspiration) und nach definitivem festziehen der zwei Quernähte.

Der linksventrikuläre Spitzendruck fiel um 8 %, und der enddiastolische Druck nahm von $7,42 \pm 2,54$ mm Hg auf $10,86 \pm 5,13$ mm Hg zu. Das negative dp/dt Maximum verringerte sich um 13 % und das positive dp/dt Maximum um 22 % (Tabelle 1). Der pulmonalarterielle Systolendruck stieg um 24 % (Tabelle 1).

Die Herzfrequenz veränderte sich nicht signifikant (Abb. 7). Der totale periphere Widerstand nahm um 77 % zu (Abb.8).

Die entwickelte Kraft verringerte sich um 46 % (Abb. 10), das positive dF/dt Maximum um 55 %.

In Messungen, die 10 ± 2 Minuten nach Vollendung der definitiven Abfaltung eines Wandsegmentes erfolgten, hatte sich die Herzdynamik teilweise verbessert, während dessen nahm die ventrikuläre Größe von der Saugung bis zur definitiven Abkapselung nicht signifikant zu.

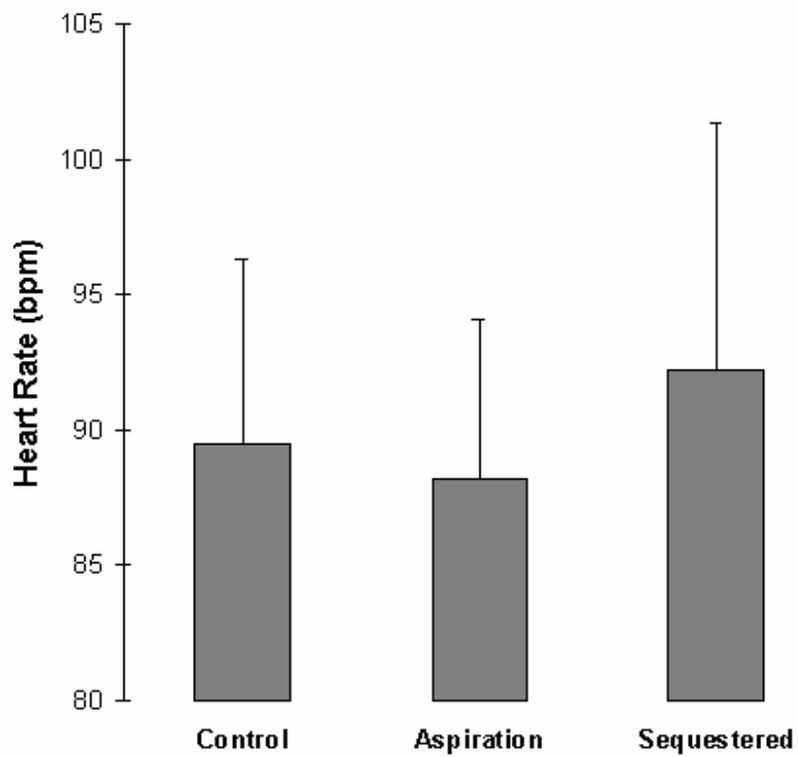


Abbildung 7: Herzfrequenz gemessen vor (Control), während der Saugung (Aspiration) und nach definitiver Sequestration (Sequestered).

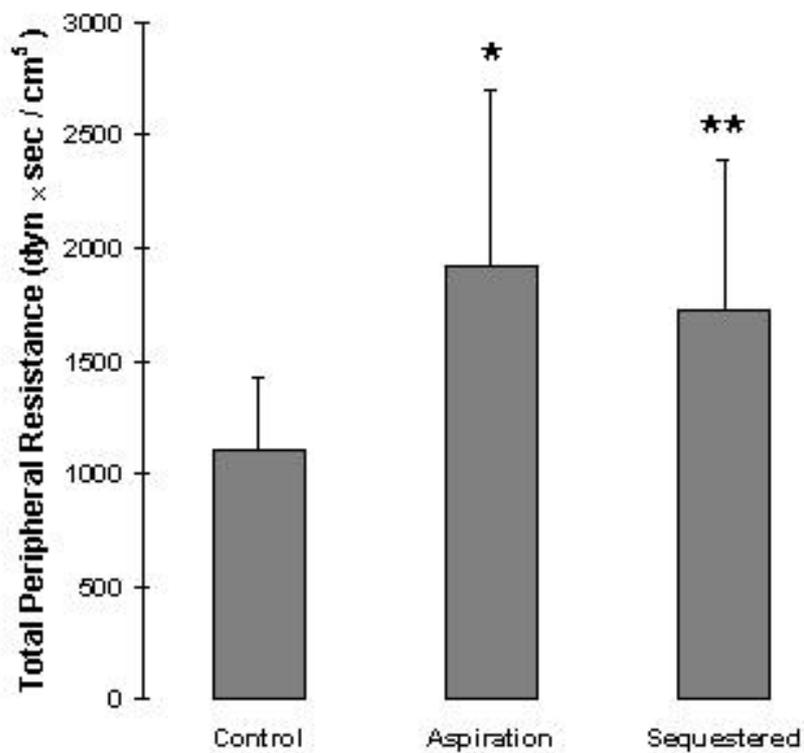


Abbildung 8: Totale periphere Widerstand gemessen vor (Control), während der Saugung (Aspiration) und nach definitiver Sequestration (Sequestered).

Im Einzelnen hatte der linksventrikuläre Durchmesser nur unbedeutend zugenommen (Abb. 6), ebenso nicht signifikant war der Anstieg der Herzfrequenz (Abb. 7) und eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes (Abb. 8). Das linksventrikuläre Volumen und das berechnete Schlagvolumen blieben unverändert (Abb. 9).

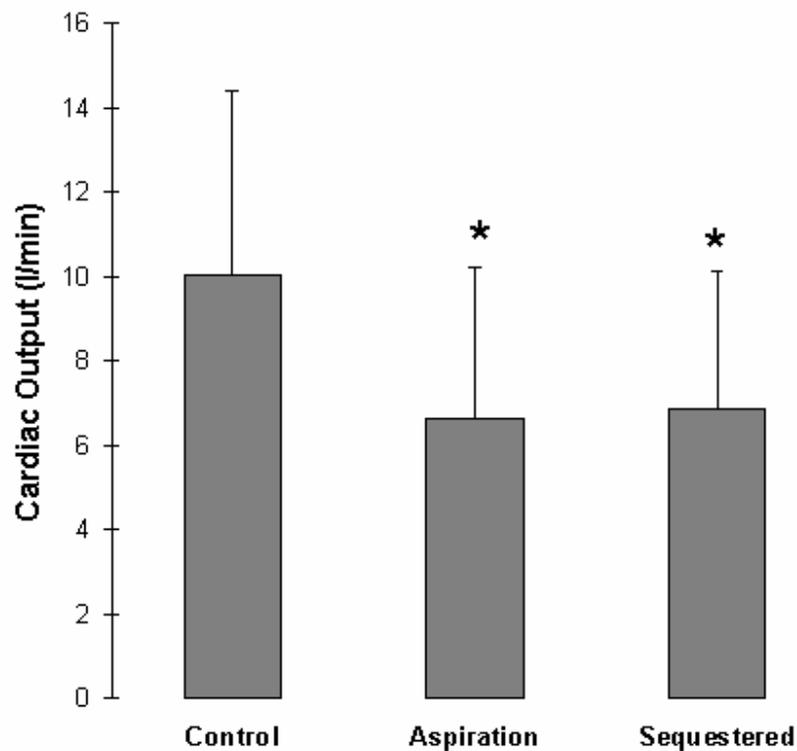


Abbildung 9: Schlagvolumen vor während und nach der Aspiration.

Der linksventrikuläre systolische Druck war gestiegen, der diastolische Druck und damit die pulmonalarteriellen Drücke während der Systole und Diastole abgesunken (Tabelle 1). Negative dp/dt hatten fast das Kontrollniveau erreicht und das positive dp/dt Maximum war wesentlich gestiegen (Tabelle 1). Ein deutlicher Anstieg ergab sich auch für die gemessenen Kräfte (systolische minus diastolische Kraft) (Abb. 10) sowie für positiv und negativ dF/dt max. (Abb.11).

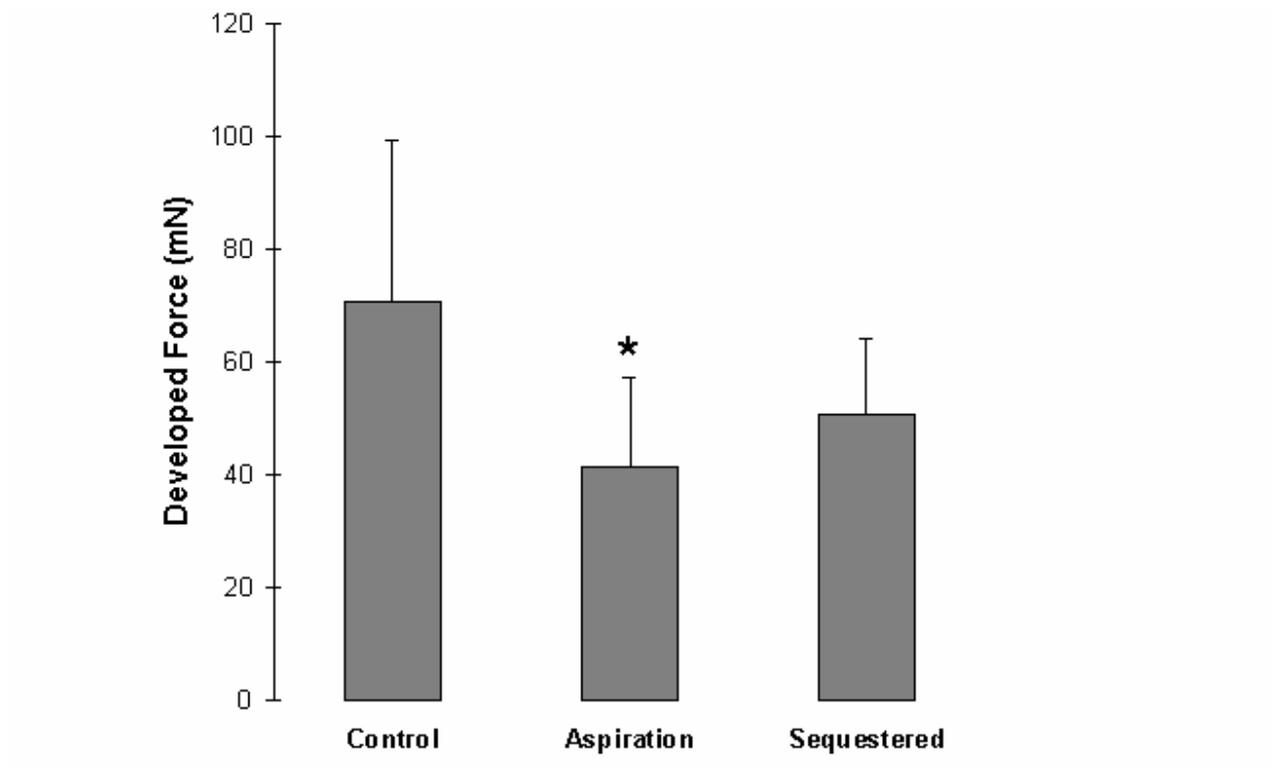


Abbildung 10: Entwickelte Kraft (systolische minus diastolische Kraft) in der linken Kammerwand, gemessen vor (Control) während der Saugung (Aspiration) sowie nach definitiver Sequestration (Sequestered).

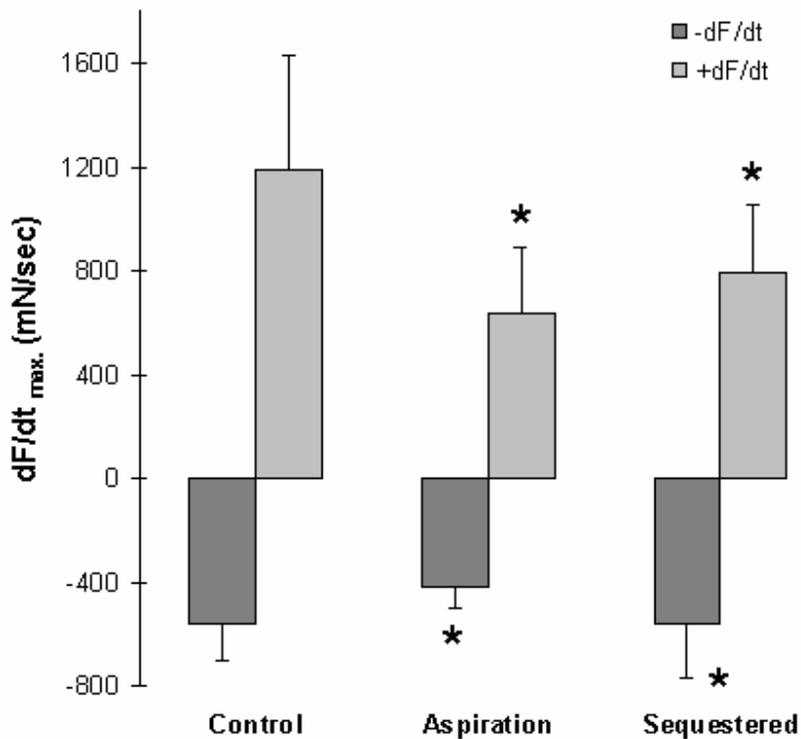


Abbildung 11: Maximale Geschwindigkeit des Anstiegs (+ dF/dt max) und des Abfalls (- dF/dt max) der Kraft, gemessen vor (Control) während der Saugung (Aspiration) und nach definitiver Sequestration (Sequestered).

Während der ersten 8 bis 10 postoperativen Tage zeigten die Tiere eine verminderte Toleranz gegenüber physischer Belastung und ein erhöhtes Schlafbedürfnis. Im Verlauf der nachfolgenden vier bis sechs Tage verbesserten sich ihr Fütterungsverhalten und ihre Neigung zu Spontanbewegung innerhalb ihres Stalles, jedoch mit Einschränkung bis zum abschließenden Experiment.

Hämodynamische Daten wurden von drei Tieren während des letzten Experimentes, 2 Wochen nach dem Eingriff, erhoben (Tabelle 1). Das Schlagvolumen in Ruhe ging nicht auf den präoperativen Kontrollstatus zurück.

Der linksventrikuläre Druck hatte sich in der Systole normalisiert, blieb aber in der Diastole angehoben. Die Herzfrequenz blieb im Mittel mit 95 ± 17 lit/min erhöht. Der pulmonalarterielle Druck hatte sich auf einem definitiv erhöhten Niveau stabilisiert.

3.1 Morphologische Veränderungen:

In keinem Fall der postmortalen Untersuchungen waren die Nähte mit den Papillarmuskeln oder den Sehnenfäden der Mitralklappe verwachsen. Der Gewebeschaden war auf den zentralen Teil der Wand beschränkt, wobei die Koronararterien offensichtlich durchgängig waren.

Gravimetrisch belief sich die Masse des abgefalteten Gewebes in Mittel auf $28 \pm 8,4$ % der Masse der linksventrikulären Wand und des Septums.

Die beiden Quernähte hatten in die Wand eingeschnitten, obwohl sie auf beiden Seiten durch Filz unterstützt worden waren, so dass die beiden gegenüberliegenden Abschnitte des zusammengenähten Teiles keine feste Narbe bildeten und voneinander getrennt blieben (Abb. 12). Der mittlere Abschnitt des interpapillären Segmentes klaffte, während sich der ventrikuläre Durchmesser an der Basis und an der Spitze, verglichen mit dem Kontrollstatus vor Beginn der Aspiration, etwas verengt darstellte.

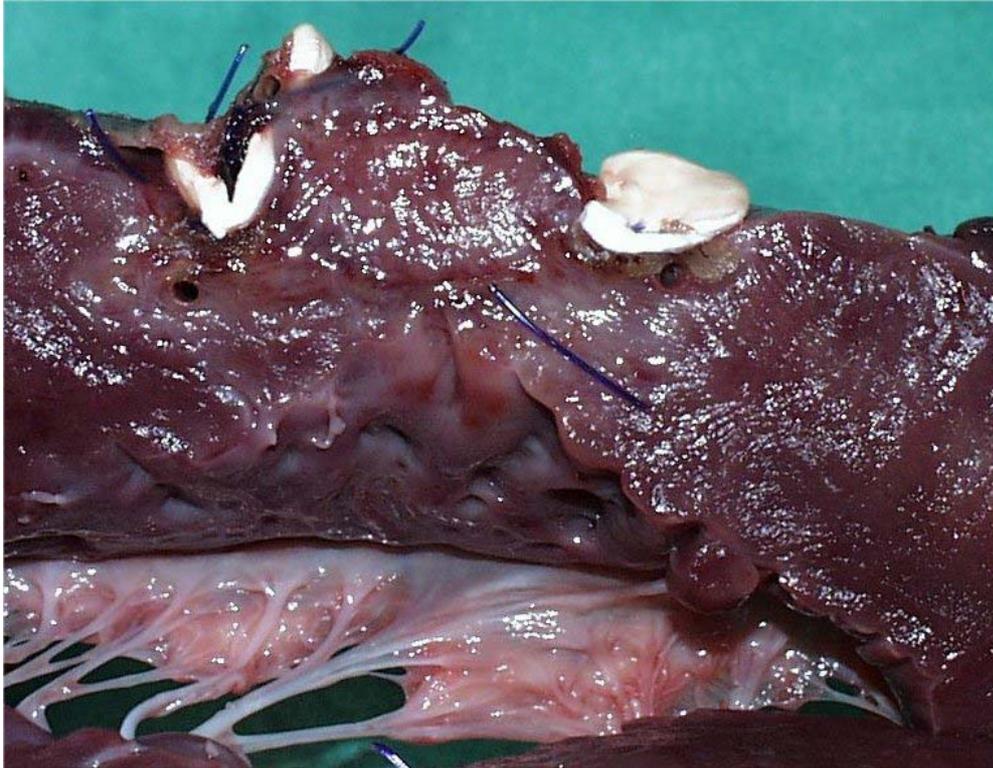


Abbildung 12: Tiefe Nekrose der linksventrikulären Oberfläche, hervorgerufen durch die Quernaht, die der Annäherung der beiden in den tieferen Schichten gelegenen (siehe Kanal) longitudinalen Schienen diente.

4. Diskussion:

Wir haben gezeigt, dass der normale linke Ventrikel fähig ist, eine erhebliche Verkleinerung seines Radius zu tolerieren. Jedoch resultiert daraus eine Einschränkung in der linksventrikulären Pumpfunktion, die aber mit dem Leben vereinbar ist. Mit dem Einsetzen der Aspiration verringerte sich das linksventrikuläre Schlagvolumen in Abhängigkeit vom Grad der ventrikulären Abfaltung um 34 ± 29 %. Das resultierende Missverhältnis zwischen rechts- und linksventrikulärer Pumpfunktion führt zu einer Zunahme des linksventrikulären Füllungsdrucks und des pulmonalarteriellen Drucks.

Im klinischen Einsatz am vorher erweiterten Herzen könnten während der Periode der Versuchsaspirationen der rechtsventrikuläre oder der pulmonalarterielle Druck gemessen werden. Es sollten dann die Größe und Form des Segments probeweise abgefaltet werden bis es zur Harmonisierung der Ventrikelfunktionen gekommen ist, d. h. bis der pulmonalarterielle Druck auf ein Minimum abgefallen ist, denn beim Patienten mit erweitertem Herzen führt die Volumenreduktionschirurgie zu einer verbesserten linksventrikulären Pumpfunktion (58) und dann auch zu einer Entlastung des vorgeschalteten Lungenkreislaufs und der rechten Kammer.

Zwei Wochen nach der definitiven Sequestrierung hatte die globale ventrikuläre Pumpfunktion zugenommen, weil der innere oder äußere ventrikuläre Durchmesser fast auf die Kontrolldimensionen zurückgegangen war, während beide Nähte in gewissem Maße nachgegeben hatten. Zunächst zeigt unsere Studie, dass grundsätzlich eine ventrikuläre Verkleinerung durch Abfaltung der Wand auch am normalen Herzen durchgeführt werden kann.

In der klinischen Situation gelten weniger einschränkende Indikationen bezüglich des linksventrikulären Durchmessers. Dieser soll wenigstens 70 mm betragen, um eine chirurgische Radiusverkleinerung zu rechtfertigen. Da die Abfaltung durch die Aspiration ein kurzes und minimal invasives Verfahren darstellt, könnte es auch in einer früheren Phase progressiver ventrikulärer Dilatation angewandt werden.

Eine wichtige Beobachtung war, dass sich die myokardiale Funktion von der frühen Phase der Aspiration bis zur letzten Phase nach der chirurgischen Sequestration etwas erholte. Dies erklärt sich dadurch, dass sich die linksventrikuläre Geometrie partiell zum Ausgangszustand zurückentwickelte. Alle Durchmesser hatten etwas nachgegeben. Der linksventrikuläre systolische Druck nahm leicht zu, der enddiastolische Füllungsdruck und die pulmonalarteriellen Drücke nahmen leicht ab. Positiv und negativ dp/dt max. stiegen an, ebenfalls die gemessene Kraft und positiv sowie negativ dF/dt max., während der totale periphere Widerstand und die Herzfrequenz sich nur unbedeutend verändert hatten.

Dies ist ein wesentliches Indiz für eine Erholung der Kontraktilität, welche während der frühen chirurgischen Präparation durch Narkotika und antiarrhythmische Medikamente unterdrückt wurde. Zum Zeitpunkt der letzten Messungen war eine Medikamentenwirkung mit Sicherheit seit wenigstens 20 Minuten ausgeschlossen. Die myokardiale Funktion stand also sicher nicht mehr unter einer negativen inotropen Wirkung.

Obwohl die linksventrikuläre Größe vom aspirierten bis zum letzten abgekapselten Status nur unbedeutend zugenommen hatte, ging die globale hämodynamische Pumpfunktion nicht auf das Kontrollniveau zurück.

Dennoch beweist die schnelle und unkomplizierte Erholung nach dem chirurgischen Eingriff, dass die geometrische Einschränkung der ventrikulären Pumpfunktion mit einem vertretbar eingeschränkten Leben, zumindest im experimentellen Rahmen, vereinbar ist. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Langzeitwirkung auf das Lungengefäßbett einschätzen zu können.

Es wurde behauptet, dass die partielle linksventrikuläre Resektion die Grundstruktur des Ventrikels kritisch verändern würde (28). Im besonderen wurde darauf hingewiesen, dass jegliche Unterbrechung in der Kontinuität der apikalen Spiralmuskelanordnung mit einer Verbesserung der globalen ventrikulären Funktion unvereinbar wäre (28).

Das Argument sollte auch für den linken Ventrikel nach Plikation gelten. Unsere Ergebnisse sprechen nicht für diese Annahme. Grundsätzlich basiert die Vorstellung von einer hervorragenden Bedeutung der Spiralmuskel besonders für den Wiederauffüllmechanismus der linken Kammer auf einer anatomischen Voraussetzung, die noch bewiesen werden muss.

Tatsächlich zeigten zahlreiche Arbeiten, dass das Herz ein modifiziertes Blutgefäß ist, und nicht wie ein Skelettmuskel strukturiert ist (12, 14, 27). Hinzu kommt, dass eine zunehmende Anzahl von ermutigenden klinischen Ergebnissen (15, 18, 19) gegen diese funktionelle Vorstellung spricht (28).

Die Abfaltung eines Teiles der linken Kammerwand, zunächst durch das Aspirieren und dann durch die Spießung lässt sich zusammen mit den nachfolgenden Messungen in etwa 15 Minuten durchführen. Der Anteil der Wand, der am normalen Herzen abgefaltet wurde, betrug bis zu einem Drittel der myokardialen Masse des linken Ventrikels. Die Technik erlaubt es, den ventrikulären Radius von der Basis zur Spitze zu reduzieren.

Ein Segment in Achterform mit deutlich betonter Taille in Höhe des Ursprungs der papillären Muskeln entstand. Leider ergab es sich im Terminalversuch, dass die Quernähte so tief ins Myokardium eingedrungen waren, dass der geraffte Wandabschnitt sich wieder geöffnet hatte. Der ventrikuläre Durchmesser hatte ein wenig zugenommen, ohne jedoch seine ursprüngliche Größe wiederzuerlangen.

Die Implantation von zwei parallelen Spießen in die Kammerwand dient dazu, den Druck im Bereich der Adaptation auf die gegenüberliegenden myokardialen Segmente zu homogenisieren. Wenn man für die Adaptation extramyokardial liegende Briden verwendet statt der zwei Quernähte, wird das Trauma weiter eingeschränkt und die Kompression stabilisiert. Auch das Risiko einer Okklusion der Koronargefäße, die auf und in den subepikardialen Schichten liegen, wird durch dieses Verfahren ausgeschlossen. Dies konnte durch inzwischen durchgeführte Versuche gezeigt werden.

Der resultierende Gewebeschaden liegt innerhalb des zentralen Teiles der Kammerwand. Unsere Obduktionsergebnisse zeigen, dass der endokardiale Schaden deutlich geringer ist als der Schaden, der bei den konventionellen Nahttechniken entsteht.

Die Koaptation, die durch die longitudinalen, intramuralen Spieße hervorgerufen wird, unterscheidet sich wesentlich vom „Myosplint-Verfahren“, das früher von McCarthy und seinen Kollegen veröffentlicht wurde (22). Unser Verfahren wurde entworfen, um einen definierten Wandabschnitt abzufalten und ihn damit von der globalen ventrikulären Pumpfunktion auszuschließen. Im Gegensatz dazu benutzt die alternative Myosplint-Technik (22) zwei horizontale transluminale Spieße, welche den links-ventrikulären Radius reduzieren, indem sie den antero – posterioren Durchmesser mindern. Die so erzeugte Querschnittsänderung hat die Figur einer Acht und erzeugt zwei fast kreisförmige Krümmungen. Jede dieser beiden Kreislumina hat, verglichen mit dem originalen Ventrikel, einen deutlich reduzierten Krümmungsradius.

Die probatorische Plikation durch Aspiration der linken Kammerwand wurde entwickelt, um schon vor endgültiger Verkleinerung die Wirkung abzuschätzen, und damit die Resektion von zu kleinen oder zu großen Segmenten zu verhindern. Saugnäpfe variabler Größe kommen in der Herzchirurgie schon zur Anwendung, um ein umschriebenes Gebiet zu stabilisieren oder die mechanischen Eigenschaften des Myokards zu vermessen (25). Die Versuchsaspiration verbunden mit der minimal invasiven Adaptationstechnik vermeiden die Resektion eines funktionell nicht passenden Segments, schließen die Gefahr der Ruptur der Wunde mit tödlicher Blutung, eine Luftembolie, die Beeinträchtigung der koronararteriellen Versorgung und das komplexe Trauma aus, das verbunden ist mit der Verwendung eines assistierten Kreislaufs, mit oder ohne Kardioplegie (7, 8, 13, 20, 23, 35, 28). Unsere Studien haben gezeigt, dass die Aspiration und Plikation der linksventrikulären Wand unter Xylocain-Schutz in der Tat wenig traumatische und zudem reversible Verfahren sind.

Insbesondere das Fehlen von Arrhythmien beweist, dass die Aspiration zu keiner anhaltenden Schädigung des abgesaugten Gebietes und seiner Umgebung führt (9).

Das abgefaltete Gebiet kann vergrößert oder verkleinert werden, wodurch seine Topographie und Form immer wieder variiert werden können, bis eine optimale ventrikuläre Funktion erreicht ist. Die Technik erlaubt eine vorausschauende Beurteilung des endgültigen Ergebnisses hinsichtlich einer Reduzierung der gemessenen Wandspannung, während die hämodynamische Pumpfunktion erhalten bleibt. Wir haben gezeigt, dass die Aspiration und definitive chirurgische Plikation auch vom normalen Herzen ertragen wird, was die bemerkenswerten Reserven des Herzens in Hinsicht auf die Pumpfunktion zeigt. Es kommt zur Zunahme der Herzfrequenz und zur Abnahme des totalen peripheren Widerstands und so zum Erhalt der physischen Belastbarkeit.

Unsere Technik hat jedoch Grenzen. Der Radius wird an einem geschlossenen Ventrikel reduziert. Für weitere Eingriffe etwa an der Mitralklappe benötigt man einen getrennten Zugang über den Vorhof, was dann doch wieder die Verwendung des extrakorporalen Kreislaufs erfordert. Weiterhin hat unsere Studie gezeigt, dass die Verwendung von Quernähten zur Adaptation der Spieße unzulänglich ist. Wir müssen jetzt externe Klammern entwickeln, um damit die Spieße an ihren beiden Enden zu sichern.

4.1 Resektionsverfahren

4.1.2 Batista-Operation

Die orthotope Herztransplantation ist ein wirksames chirurgisches Therapieverfahren bei Patienten mit Kardiomyopathie. Viele Gründe, besonders der Mangel an Spendern, und die mit der Immunsuppression verbundenen Nebenwirkungen haben die Herzchirurgen veranlasst, alternative Behandlungsmethoden zu entwickeln.

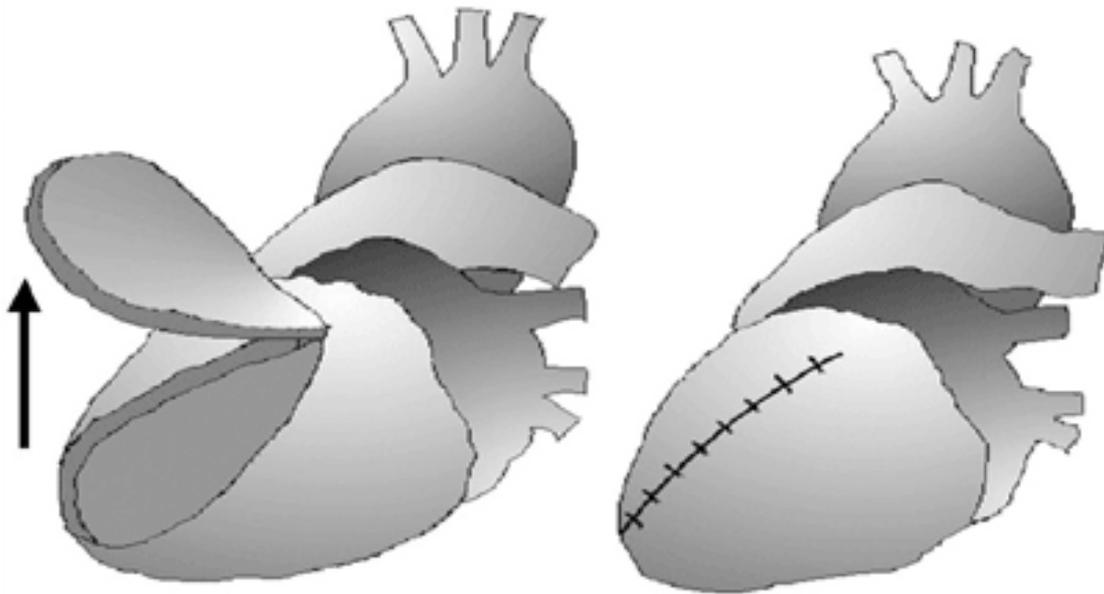


Abbildung 13: Partielle linksventrikuläre Resektion (Batista-OP).

Hierzu zählt das 1995 von dem brasilianischen Chirurgen Randal Batista eingeführte Verfahren der partiellen Ventrikulektomie ("Batista-Operation"). Dabei wird ein variabel großes Segment aus der Ventrikelwand reseziert und der Ventrikel dann wieder verschlossen (Abb. 13). In Abhängigkeit von der Ausgangsgröße des dilatierten Herzens müssen z.B. etwa 3cm des Umfangs entfernt werden, um eine Durchmesserreduktion von 1cm zu bewirken. Häufig muss gleichzeitig eine Mitralklappenrekonstruktion zur Wiederherstellung der Klappenschlussfähigkeit durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu der Ventrikelplastik bei infarktbedingtem Aneurysma wird hier vitales Muskelgewebe entfernt, um die Herzkammer wieder auf normale Größe zu verkleinern und damit den Herzmuskel in einen günstigeren Arbeitsbereich zu verschieben. Die zunehmende Dilatation des Herzens und insbesondere des linken Ventrikels im Rahmen des Remodeling bei chronischer Herzinsuffizienz führt zu einer zunehmenden Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion und zu einem zunehmenden Risiko sekundärer Komplikationen (Thrombembolie, Rhythmusstörungen).

Das Batista-Verfahren bietet eine architektonische Korrektur des linken Ventrikels. Im besten Falle, wird durch die Reduktion des Durchmessers eine weitgehend physiologischere Geometrie wieder hergestellt (Abb. 14).

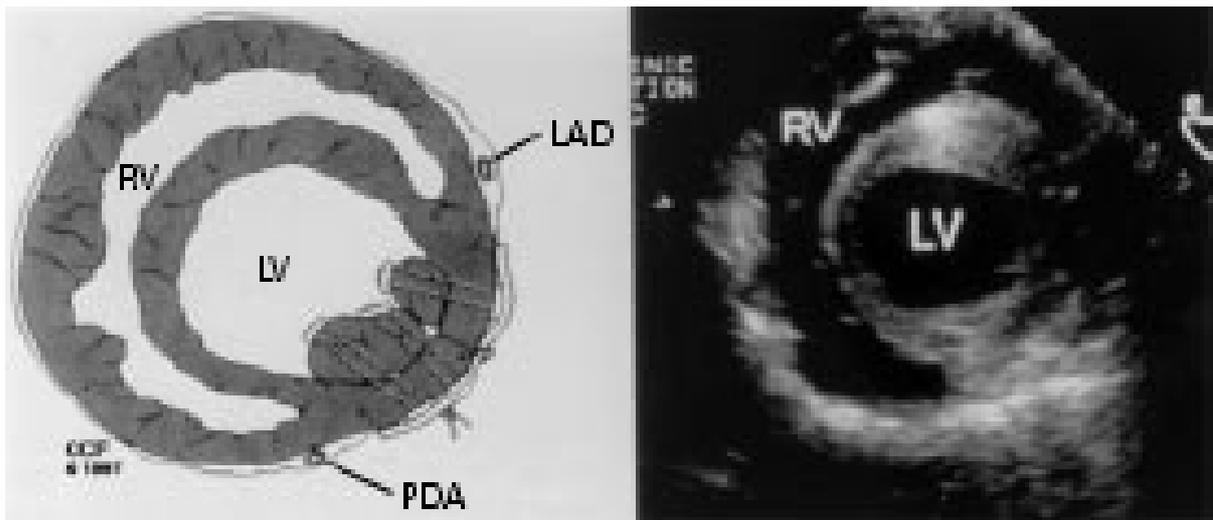


Abbildung 14: Schematische und echokardiografische Darstellung der partiellen linksventrikulären Resektion.

Das Batista-Verfahren wird bislang vor allem bei Patienten eingesetzt, deren Herzschwäche nicht mehr durch Medikamente behoben werden kann und deren Gesundheitszustand eine Transplantation nicht zulässt. In zahlreichen experimentellen Studien versuchen Kardiologen und Herzchirurgen weltweit, die Methode zu optimieren und die immer noch zu hohe Sterblichkeit nach dem operativen Eingriff zu senken.

Bisher hat sich diese Operation allerdings nicht als Standardverfahren etabliert, da die publizierten Ergebnisse zu große Unterschiede zeigen. Offensichtlich ist eine äußerst differenzierte Indikationsstellung für den Operationserfolg entscheidend.

Die aktuell laufenden experimentellen Studien sollen weitere Erkenntnisse über die pathologisch-anatomischen Voraussetzungen liefern, die einen Einfluss auf die Operationsprognose haben.

Einer der Hauptfaktoren für das klinische Fortschreiten der Herzinsuffizienz ist die Entwicklung einer Mitralinsuffizienz, die auftritt, wenn sich die linke Kammer erweitert und dadurch sphärischer wird. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die unmittelbaren hämodynamischen Verbesserungen nach der Batista-Operation hauptsächlich auf der Beseitigung der Mitralregurgitation beruhen.

Für die Mitralklappenreparatur wurde Pionierarbeit von Bolling geleistet. Sie stellt wahrscheinlich den leichtesten und elegantesten Weg dar. In einer Serie von mehr als 60 Patienten, gleichmäßig verteilt auf ischämische und dilatative Kardiomyopathie, lag Bolling's operative Sterblichkeit bei weniger als 2%. Die statistischen Überlebensraten lagen bei 82% nach einem Jahr und bei 72% nach zwei Jahren. Noch interessanter ist, dass alle Patienten nicht nur funktionelle, sondern auch hämodynamische Verbesserungen zeigten. Jedoch scheint es zweifelhaft, ob bei allen Patienten, unabhängig von ihrer Ätiologie, die Größe des linken Ventrikels oder die gleichzeitig bestehende pulmonale Hypertonie von der Mitralklappenkorrektur profitieren. Keine andere Serie hat ähnliche Ergebnisse gezeigt. Obwohl die Ergebnisse von anderen Autoren eine höhere operative Sterblichkeit und geringere Verbesserungen zeigten, bleibt die Frage, ob diese chirurgische Option verworfen werden soll.

Wahrscheinlich nicht, da wir nur auf der Suche nach einem palliativen Verfahren sind, dass die Überlebensraten bedeutend und den funktionellen und hämodynamischen Status einigermaßen verbessern kann (30, 31).

Die Mitralklappenrekonstruktion bleibt eines der Hauptargumente sowohl für jene, die die Wirksamkeit des Batista-Verfahrens beschwören als auch für jene die sie leugnen.

Für diejenigen, die das Batista-Verfahren ablehnen, würde eine isolierte Mitralklappenrekonstruktion immer genügen, unabhängig von der Größe der linken Kammer, wie auch in Bollings Ansatz dargelegt. Im Gegensatz dazu ist für jene, die die Batista-Operation bevorzugen die Mitralklappenrekonstruktion nur ein Bestandteil der Operation, aber für sich alleine nicht ausreichend.

Zuletzt muss man zwischen Mitralklappenrekonstruktion alleine und zusätzlicher Herzmuskelreduktion unterscheiden.

Bei Patienten, bei denen nur eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt wurde, kam es erst spät zu einer Annäherung an ein normaleres linksventrikuläres Masse-zu-Volumen-Verhältnis ohne den Verlust von Herzmuskelmasse. Die Studie der Universität von Michigan demonstriert eine postoperative Verminderung im Sphärenindex und im linksventrikulären Volumen. Bei diesen Patienten konnte der Circulus vitiosus der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie unterbrochen werden. Andere Autoren bezweifeln diesen Befund.

Allerdings hat McCarthy die alleinige Batista-Operation bei Patienten mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie ohne begleitenden Mitralrückfluss erfolgreich ausgeführt. Dies zeigt, dass die Mitralklappenkomponente in einigen Patienten nicht der Hauptfaktor für die Herzinsuffizienz ist.

Die klinischen Ergebnisse des Batista-Verfahrens sind sehr widersprüchlich. Zunächst sind die Auswahlkriterien für geeignete Patienten nicht endgültig definiert. Deshalb werden derzeit verschiedene Verfahren erprobt, um eine bessere Selektion der für dieses Verfahren geeigneten Patienten zu gewährleisten.

Die Wirkungen einer Volumenreduktionsoperation auf die allgemeinen ventrikulären Pumpeigenschaften sind nach ihrer unterschiedlichen Wirkung auf die systolische und diastolische Ventrikelfunktion zu unterscheiden. Diese hängen von der kontraktilen Funktion der resezierten Region entscheidend ab.

Isomura und Kollegen fanden in pathologisch-anatomischen Untersuchungen des resezierten Herzmuskels heraus, dass das Myokard nicht homogen geschädigt, aber in vielen Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie fokal erkrankt war.

Auf der Grundlage dieser Erfahrungen begannen sie den intraoperativen Echotest zu verwenden, um die schwächste akinetische Region festzustellen. Wenn die postero-laterale Wand akinetisch war, konnte mit dem Batista-Verfahren eine Verbesserung der Herzfunktionen erreicht werden. War im Gegensatz dazu die postero laterale Wand voll funktionstüchtig, sollte dieser Muskelbereich auf keinen Fall reseziert werden (32).

Moulton und Kollegen zum Beispiel, haben die Eigenschaften der Herzmuskelhinterwand im MRT unter Stressbedingungen untersucht. Weitere Verfahren die verwendet werden können, sind die Dobutamin-Stress-Echokardiographie und die Positronen Emissions Tomographie. Ihre Bedeutung für die prä- und intraoperative Patientenselektion gilt es zu belegen (33, 34).

Grundsätzlich wird diskutiert ob schon Patienten operiert werden sollten, die sich in der New York Heart Association (NYHA) Klasse III stabilisiert haben, oder erst solche, die sich in der Klasse IV befinden und von positiv inotrop wirksamen Substanzen abhängig sind. Konertz spricht sich eindeutig für die späte Indikation aus (58).

Batista hat diese Operation in seinem Land (Brasilien) durchgeführt, ohne jemals Auswahlkriterien anzugeben. Prä- und postoperative Daten fehlen ebenso wie sichere Daten zur mittleren Überlebenszeit. Dennoch haben einige Kliniken versucht, gezielt Patienten auszuwählen, wie die Cleveland Klinik, wo McCarthy und Kollegen ischämische Kardiomyopathie von idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie unterschieden. Da ein vernarbtes und lückenhaftes Myokard keinen verbessernden Effekt durch die Batista-Operation erwarten ließ, haben sie empfohlen, das Verfahren nur bei idiopathischer Kardiomyopathie anzuwenden. Aus ihrer Erfahrung an 60 Patienten berichten die Chirurgen der Cleveland Klinik, dass 6 Patienten wieder für eine Transplantation aufgelistet werden mussten und dass 11 Patienten ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) benötigten.

Das 1Jahres-Überleben lag bei 78,9%. Jedoch konnten diese Ergebnisse in anderen Zentren nicht sicher reproduziert werden (35).

Konertz und Kollegen haben vom Januar 1995 bis Dezember 2000 hundert Patienten nach diesem Verfahren operiert. Einschlusskriterien waren eine ventrikuläre Auswurffraktion von weniger als 20% oder ein linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser von mehr als 70 mm. 15 Patienten starben früh und 19 spät zwischen dem 2. und 30. Monat postoperativ. Das Statistische 1, 2, 3, 4, und 5Jahres-Überleben wurde mit 70, 60, 58, 58, 58% angegeben. Der linksventrikuläre Durchmesser konnte von im Mittel 73 mm postoperativ bis auf 55 mm reduziert werden. Postoperativ befanden sich 80% der Patienten in der NYHA Klasse I oder II (36).

Zusammenfassend sind postoperative Morbidität und Letalität, besonders die Inzidenz ventrikulärer Tachyarrhythmien weiterhin zu hoch. Trotz initialer Besserung müssen viele dieser Patienten im weiteren Verlauf einer Herztransplantation zugeführt werden, so dass die linksventrikuläre partielle Ventrikulektomie meist eine Überbrückungstherapie und keine definitive therapeutische Versorgung darstellt.

Trotz des Anfangsenthusiasmus zeigten klinische Studien, dass obwohl die Wandspannung reduziert wurde, ein Teil der Patienten auf lange Sicht keine hämodynamische Verbesserung erfuhr. Die klinischen Ergebnisse zeigten, dass trotz der potentiell nützlichen Wirkungen auf die systolischen Funktionen, das Batista-Verfahren die diastolische Funktion des linken Ventrikels empfindlich beeinträchtigt.

Bei der Analyse der endsystolischen und enddiastolischen Druckvolumenkurven (ESDVK bzw. EDDVK) von herzinsuffizienten Patienten zeigt sich sowohl in den systolischen als auch diastolischen Kurven eine Verschiebung zu größeren Volumina. Nach der Batista-Operation kommt es zwar zu einer Linksverschiebung in der systolischen Druck-Volumenbeziehung (gesteigerte Kammerkontraktilität), jedoch wird diese erlangt mit einer ähnlich großen oder gar größeren Linksverschiebung auch der enddiastolischen Druck-Volumenbeziehung. Daraus ergibt sich insgesamt nur ein kleiner Nettonutzen für die ventrikuläre Pumpkapazität.

Eine entscheidende Bedeutung hat nach den neuesten Erfahrungen von B. Frazier aus Texas der Grad der Fibrosierung der Patienten (persönliche Mitteilung an Prof. Lunkenheimer). Patienten die lange pharmakologisch vorbehandelt waren, zeigten deutlich schlechtere Ergebnisse als solche bei denen sich eine Kammerdilatation erst frisch ausgebildet hatte. Die lange vorbehandelten Patienten zeigten im histologischen Bild eine starke Fibrose, die anderen Patienten nicht. Vom Standpunkt der Biomechanik bedeutet dies, dass ein gefesseltes, da fibrotisch durchwachsendes, Myokard die notwendigerweise größeren Bewegungsamplituden der Kammer nach Radiusreduktion nicht durchzuführen in der Lage ist. Ein wesentlicher Aspekt aller Bemühungen um eine Chirurgie der Herzinsuffizienz wird also die direkte Behandlung der Myokardfibrose sein.

Die Chirurgie der Herzinsuffizienz steckt erst in ihren Anfängen, dies gilt besonders für palliative Verfahren, so dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, bevor definitive Schlüsse gezogen werden können.

4.2 Myoplastische Verfahren

4.2.1 Dynamische Kardiomyoplastie

Vor fünfzehn Jahren richtete Larry Stevenson in Vorträgen die Aufmerksamkeit auf einen großen Muskellappen, den M. latissimus dorsi und schlug vor, dass diese potentielle Kraftquelle für den Zweck der Kreislaufhilfe ausgenutzt werden sollte. 1985 führten Carpentier und Kollegen die erste erfolgreiche dynamische Kardiomyoplastie an einem Menschen durch. Ein Meilenstein, der von zwei Grundprinzipien abhängig war: dem Verständnis der Transformation des Skelettmuskels und der Entwicklung des Cardiomyostimulators, mit dem es möglich war, den Skelettmuskel synchron mit der Herzkontraktion zu stimulieren. Seitdem wurde dieses Verfahren weltweit über 1500mal als Alternative zur Herztransplantation bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz im NYHA – Stadium III und IV durchgeführt (37, 38).

Das chirurgische Verfahren besteht aus einer 2 Phasen-Operation, bei welcher der M. latissimus dorsi angehoben wird, die Nerven- und Blutversorgung in der Axilla wird intakt gelassen. Der Muskellappen wird dann in den Brustkasten verlegt und um das Herz herum gewickelt (Abb. 15). Bevor mit dem Stimulierungsprotokoll begonnen wird, werden dem Muskellappen zwei Wochen Zeit für die Heilung und die Adhärenz an das Epikardium gegeben. Von der dritten bis zur zehnten Woche nach der Operation wird die Muskelstimulierung allmählich gesteigert bis der Muskel eine vollständige Stimulierung mit sechs einzelnen Impulsen erhält. Dadurch wird eine aktive Gürtelwirkung geschaffen, die die zunehmende Dilatation des insuffizienten Herzens stoppt ja sogar rückgängig macht. In einigen Fällen soll sich daraufhin die globale Herzfunktion dramatisch verbessert haben (38).

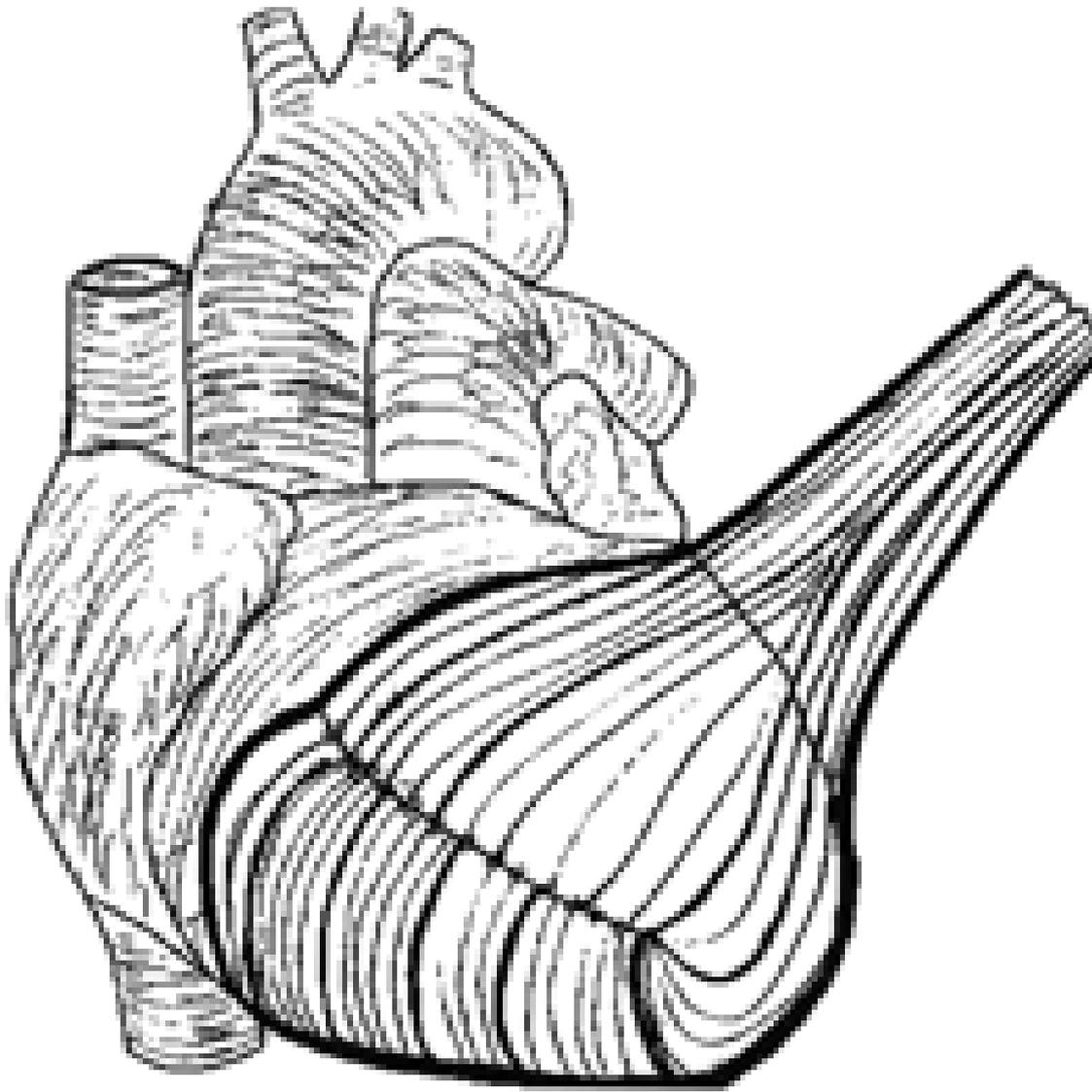


Abbildung 15: Um das Herz gewickelter Lappen des M. latissimus dorsi.

Die dynamische Kardiomyoplastie gewinnt neuerdings wegen der hohen Kosten und hohen Komplikationsrate von mechanischen Herzunterstützungssystemen und dem Mangel an Organ Spendern an Interesse.

Es gibt zwei Haupthypothesen für den Mechanismus, durch den die dynamische Kardiomyoplastie die Symptome bei Patienten, die davon profitieren, lindert: Beschränkung der Herzdilatation und verbesserte systolische Kontraktion.

Eine Verbesserung der systolischen Kontraktion konnte durch Messungen der Ejektionsfraktion, des Schlagvolumens oder anhand von Druck – Volumen – Messungen nicht bewiesen werden.

Leider waren diese Studien außerstande, die große Variabilität in der Antwort auf die klassische Kardiomyoplastie zu erklären, die wahrscheinlich durch die unterschiedliche Degeneration des Muskels zustande kam.

Im Allgemeinen scheinen die Patienten eine verbesserte physische Verfassung aufzuweisen. Diese Verbesserungen konnten aber nicht immer durch Messungen objektiviert werden, und so blieb die Wirkung im Sinne einer klinischen Verbesserung strittig.

Kardiomyoplastie wurde mit Enthusiasmus in Brasilien aufgenommen, einem Land mit vielen jungen Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, verursacht durch die Chagas'-Krankheit. Die frühen Ergebnisse dort waren besser als jene, die in Europa erzielt wurden. Ein Unterschied, der später auf die unterschiedliche Natur der behandelten Krankheit zurückgeführt wurde.

Die Wirksamkeit der Kardiomyoplastie wird gegenwärtig sowohl experimentell als auch klinisch in randomisierten Studien (C-SMART = Cardiomyoplasty-Skeletal Muscle Assist Randomized Trial) untersucht. Obwohl die Patienten von einer subjektiven Verbesserung bezüglich ihrer Trainingstoleranz berichtet haben, muss der von der Kardiomyoplastie abgeleitete hämodynamische Nutzen noch belegt werden (39).

Schließlich haben aber mehrere Faktoren zur Aufgabe des Kardiomyoplastie-Verfahrens beigetragen. Zum einen funktioniert ein Skelettmuskel durch lineare Verkürzungen. Sobald es um das Herz herum gewickelt ist, muss es aber radiale Verkürzungen produzieren um den nötigen Druck zu generieren. Auf diese Art wird 90% der Kraft, die für die lineare Arbeit aufgewandt wird, vergeudet (37). Außerdem muss der um das Herz gelegte Muskel die Kammer während der Systole komprimieren, wenn die Wandspannung am größten ist, und wie die Kammer, muss er sich auf die diastolische Perfusion für seine eigene Blutversorgung verlassen.

Desweiteren ist nach Laplace, der Muskel umso weniger wirksam, je größer das Volumen der eingewickelten Kammer ist (37).

Kardiomyoplastie verbessert zwar das klinische Befinden des Patienten, behindert aber andererseits die rechtsventrikuläre Füllung. Das wirft die Frage nach der Wirkung der Kardiomyoplastie auf die Vorhoffunktion auf.

Es wird angenommen, dass die Kardiomyoplastie durch die Beeinträchtigung der passiven diastolischen Ausdehnung oder durch die Verminderung der Antwort auf die ANP-Produktion einen ungünstigen Effekt auf die Vorhoffunktion hat. Um die genauen Wirkungen der dynamischen Kardiomyoplastie auf die Vorhoffüllung zu klären, werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

Die Kardiomyoplastie birgt zwei Hauptprobleme:

Während der ersten acht Wochen wird der Muskel trainiert. In dieser Phase wird der Muskel stimuliert, ist aber noch nicht dazu bereit, die Arbeit am Herzen aufzunehmen. Außerdem erleidet der Muskel einen Ernährungsmangel durch die vaskuläre Verzögerung, also die Zeit zwischen Mobilisierung und Erholung des Muskels, die dazu dient, die Blutversorgung der peripheren Anteile des Muskels zu sichern. Zuweilen wird der um das Herz gewickelte Anteil des Muskels ischämisch gefunden. In dieser Form kann er sogar zu einer Tamponade des insuffizienten Herzens beitragen. Es kann sein, dass Patienten mit terminaler Insuffizienz diese initialen zwei Monate, nicht überleben.

Einer der Faktoren, die die systolische Hilfe einschränkt, ist die Muskelleistung nach voller Konditionierung, entsprechend dem FDA Phase II Versuchsstimulierungsprotokoll. Der schnelle, mächtige (aber früh erschöpfende) M. latissimus dorsi wird durch fortlaufende Stimulierung in einen sich langsam kontrahierenden Muskel transformiert, der bei mäßiger Kraftentwicklung durchaus erschöpfungsbeständig wäre. Das bedeutet, dass die Kontraktionsphase eines vollständig angepassten M. latissimus dorsi länger als die Herzsysteme dauern kann.

Dann führt die langfristige fortlaufende Stimulierung am Ende zu einer fortschreitenden Degeneration des Latissimus dorsi. Dies erklärt auch die nicht zufriedenstellenden langfristigen Ergebnisse nach frühen positiven Erfahrungen.

Aus diesem Grund wurde eine langfristige Teiltransformation des M. latissimus dorsi vorgeschlagen. Es wurden weniger Impulse als in den Standardstimulierungsprotokollen pro Tag angewandt. So konnte die Muskeldegeneration durch überlange Kontraktionsphasen vermieden werden.

Zu diesem Zweck wurde ein Stimulierungsprotokoll eingeführt, bei dem die Stimulierung des M. latissimus dorsi durch ganztägige Pausen unterbrochen wird.

Es ist belegt, dass ein Muskel, der durch fortlaufende Stimulierung transformiert wurde, einen erheblichen Kraftverlust erleidet. Dies ist im Allgemeinen auf Änderungen in der Faserart oder den Verlust an Typ 2-Myofibrillen (sich schnell kontrahierende Myofibrillen) zurückzuführen. Die Einführung von Ruheperioden während der chronischen, elektrischen Konditionierung vermindert die fibrotischen Degenerationen und Fettablagerungen im Muskel, so dass ein erschöpfungsbeständigerer Muskel entsteht (39).

„Vascular delay“ („Vaskuläre Verzögerung“) ist eine chirurgische Methode, die von plastischen Chirurgen verwendet wird, um das Überleben von Muskellappen zu verlängern. Bei diesem Verfahren wird ein Teil der Arterien, die einen Muskel oder ein Gewebe versorgen, ligiert. Der Muskel wird für mehrere Tage in seiner Originalposition belassen bevor er bewegt wird. Dadurch wird die Revaskularisierung des Muskels stimuliert. Deshalb wurde diese Methode auch für die Kardiomyoplastie vorgeschlagen, um die Lebensdauer des M. latissimus dorsi zu verbessern.

Der M. latissimus dorsi ist einem hohen Risiko ausgesetzt, distale Nekrosen zu entwickeln. Der Muskel muss in seiner Gesamtheit hochgehoben werden, um durch den Brustkasten und um das dilatierete Herz gelagert zu werden.

Tobin und Kollegen prüften unter Verwendung von Röntgenbildern die intramuskuläre vaskuläre Versorgung des M. latissimus dorsi bei Hunden und frisch verstorbenen Menschen. Sie stellten fest, dass die Intercostalarterien 67% und 69% der vaskulären Versorgung des M. latissimus dorsi bei Menschen beziehungsweise Hunden übernehmen. Außerdem konnten sie zeigen, dass die Mobilisierung des Latissimus dorsi die distale Perfusion um mehr als 90% vermindert (41).

Trotz des wichtigen potentiellen Nutzens besteht ein großer Nachteil bei der Verwendung dieser Methode in der langen Wartezeit von mehreren Tagen.

Die meisten Berichte in der Literatur beschreiben optimale Verzögerungsperioden zwischen 10 und 21 Tagen. Bei den Kandidaten für das Kardiomyoplastie-Verfahren besteht jedoch in den meisten Fällen eine terminale Herzinsuffizienz. Diese Patienten dem zusätzlichen Risiko einer 2wöchigen Latenz auszusetzen, ist daher schwer zu rechtfertigen.

Wan und Kollegen zeigten in einer Studie an Ratten, dass die Verzögerungsperiode in der Tat verkürzt werden kann, ohne die nützlichen Wirkungen auf die Muskellebensfähigkeit zu gefährden. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine „vaskuläre Verzögerung“ von nur 3 Tagen ähnlich wirksam ist wie eine Verzögerung von 1.-2. Wochen (42).

Neuerdings wurde die Praestimulation des M. latissimus dorsi vorgeschlagen. Woo und Kollegen berichteten, dass die Praestimulation bei der Erhaltung des distalen Blutflusses wesentlich wirksamer ist als die „vaskuläre Verzögerung“. Diese Methode wäre weniger invasiv und würde bereits unmittelbar nach der Operation eine Herzunterstützung gewährleisten.

4.2.2 Skelettmuskelventrikel

Eine vielversprechende experimentelle Methode ist der Gebrauch von pumpenden Kammern, die aus dem M. latissimus dorsi geformt werden. Die so geformten Skelettmuskelventrikel (SMV) werden in einem einzelnen chirurgischen Verfahren an die absteigende Brusttaorta von Schweinen angeschlossen.

Die durch einen Skelettmuskel erbrachte aktive Hilfe kann optimiert werden, indem aus dem Muskel eine separate Hilfspumpe oder ein Skelettmuskelventrikel konfiguriert wird. Die Wirksamkeit dieses Ansatzes wurde eindeutig durch die Arbeit in Detroit demonstriert, wo subkutane Skelettmuskel Ventrikel (SMV) bis zu 4 Jahre als diastolische Counterpulsatoren in Hunden gearbeitet haben. Die chirurgische Methode für das Formen von Skelettmuskelventrikeln wurde zunehmend verfeinert und Probleme wie Thromboembolien und Ruptur sind im Wesentlichen überwunden. Jedoch eine subkutane Platzierung der Skelettmuskelventrikel ist bei Menschen nicht leicht möglich.

Das gegenwärtige zweistufige chirurgische Verfahren ist für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz unannehmbar und die Ligation der absteigenden Brusttaorta wird von der Mehrheit der Chirurgen nicht akzeptiert (42, 43).

4.2.3 Aortomyoplastie

Die Aortomyoplastie ist ein experimentelles chirurgisches Verfahren, in der der M. latissimus dorsi um die Brustaorta herum gewickelt wird, um sich während der Diastole zusammenzuziehen und dadurch eine diastolische counterpulsation (Gegenpuls) zu schaffen.

Hypothetisch wird angenommen, dass die Aortomyoplastie die Herzfunktion in einer ähnlichen Weise verbessern könnte, wie die intraaortale Ballonpumpe. Erste klinische Auswertungen zeigen eine Verbesserung der funktionellen NYHA-Klasse und der Lebensqualität der Patienten, bei denen eine Aortomyoplastie durchgeführt wurde.

Zusammenfassend scheint die dynamische Brustaortomyoplastie eine effiziente Methode zu sein, um Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz zu helfen, die sich als refraktär gegen eine medikamentöse Behandlung erwiesen und bei denen eine Herztransplantation nicht mehr angezeigt ist. Eine ausgedehnte klinische Prüfung und eine längere klinische Beobachtung wären notwendig, um die langfristigen Wirkungen dieser Methode zu beurteilen (44, 45).

Bisher wurden nur die dynamische Kardiomyoplastie und die dynamische Aortomyoplastie klinisch eingesetzt, und dies, obwohl das häufig für die Kardiomyoplastie verwendete Protokoll weit entfernt vom Ideal ist. Langzeit Kontrollen zeigten, dass 80% der Patienten symptomatische Verbesserungen erfahren.

Verglichen mit medikamentös behandelten Patienten gaben die Kardiomyoplastie-Patienten eine beträchtlich größere Verbesserung der Lebensqualität im Alltagsablauf an.

Diese verbesserten Symptome werden jedoch nicht immer durch objektive Messungen einer verbesserten Herzleistung bestätigt. Der Nutzen beruht wahrscheinlich auf einer Reduktion der Wandspannung, wodurch der Teufelskreis von Dilatation und wachsender Überlastung unterbrochen wird.

1-Jahres-Überlebensraten von 73% und 86% wurden berichtet. Im frühen postoperativen Verlauf konnte zwar eine Verbesserung von NYHA-Klasse und funktionellen Messgrößen wie z.B. die linksventrikuläre Ejektionsfraktion gemessen werden. Im Langzeitverlauf konnten diese Effekte aber nicht immer bestätigt werden.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach diesem Verfahren verbesserte sich mittlerweile von 39% bis zu 54%. Andererseits war die Sterblichkeit bei Patienten mit persistierender New York Heart Association Klasse IV deutlich höher, so dass dieses Verfahren früher als die Herztransplantation angezeigt wäre. Nur die Ergebnisse einer randomisierten Studie können die potentiellen Einflüsse der Kardiomyoplastie auf das Überleben von Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz definieren (46, 47, 48, 49, 50).

Die Aortomyoplastie könnte bessere Ergebnisse erreichen, da sie an einem viel kleineren Durchmesser arbeitet. Skelettmuskelventrikel könnten möglicherweise dazu beitragen, wenn richtig gestaltet und konfiguriert, den geringen Wirkungsgrad der Kardiomyoplastie zu überwinden.

Aufgrund der bisher vorliegenden Ergebnisse hat sich die Kardiomyoplastie bisher nicht als Alternative zur Herztransplantation etablieren können. Sie kann in Einzelfällen sinnvoll sein bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz bei denen eine Herztransplantation kontraindiziert ist. Die letzten Ergebnisse der dynamischen Kardiomyoplastie bei Patienten, die präoperativ konditioniert wurden, werden weiterhin durch die hohe Zahl plötzlicher Herztode beschränkt.

Dabei können möglicherweise die Langzeitergebnisse der Kardiomyoplastie durch die Kombination mit einem Cardioverter-Defibrillator verbessert werden, wodurch die Hauptursache der Spätsterblichkeit, der plötzliche Herztod, verhindert werden könnte.

4.3 Formverändernde Verfahren

4.3.1 Myosplint-Verfahren

Das Myocor-Myosplint wurde entworfen, um die linksventrikuläre (LV) Wandspannung durch Reduktion des äquatorischen Radius zu vermindern, damit sich die Kontraktionsbereitschaft des dilatierten Herzens wieder erhole.

Mit zwei quer gestochenen Dornen werden die gegenüberliegenden Wände des insuffizienten Herzens einander angenähert und dadurch der Kammerradius verringert (Abb. 16). Das Implantat besteht aus zwei bis drei Nadeln, die durch die vordere und hintere Kammerwand gestochen werden, eine nahe der Kammerbasis, eine im Bereich des Mittelgeschosses und eine nahe der Spitze. Die Nadeln sind zudem mit starken Endplatten auf dem Epikard verankert. Es entsteht also ein längs-taillierter linker Ventrikel (51, 54).

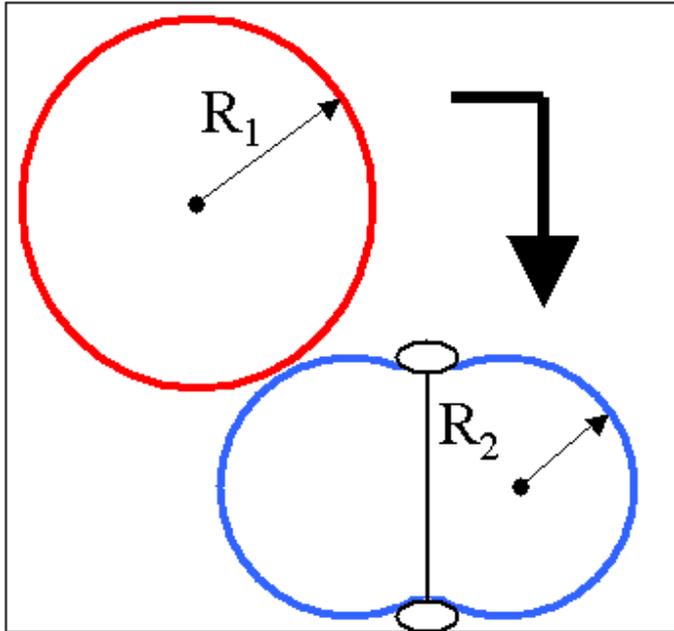


Abbildung 16: Aus einem, vergrößerten Ventrikel mit hoher Wandspannung R_1 werden durch Durchmesserverkleinerung des ballonierten Ventrikels zwei Teilventrikel mit reduzierter Wandspannung geschaffen.

Ein spezielles Instrument mit der Form eines C (C-Instrument) wurde entwickelt, um dem Chirurgen eine genaue Platzierung der Splints zu ermöglichen und die Strukturen des Herzens (Blutgefäße, Papillarmuskeln und Mitralklappe) zu schützen (Abb. 17).

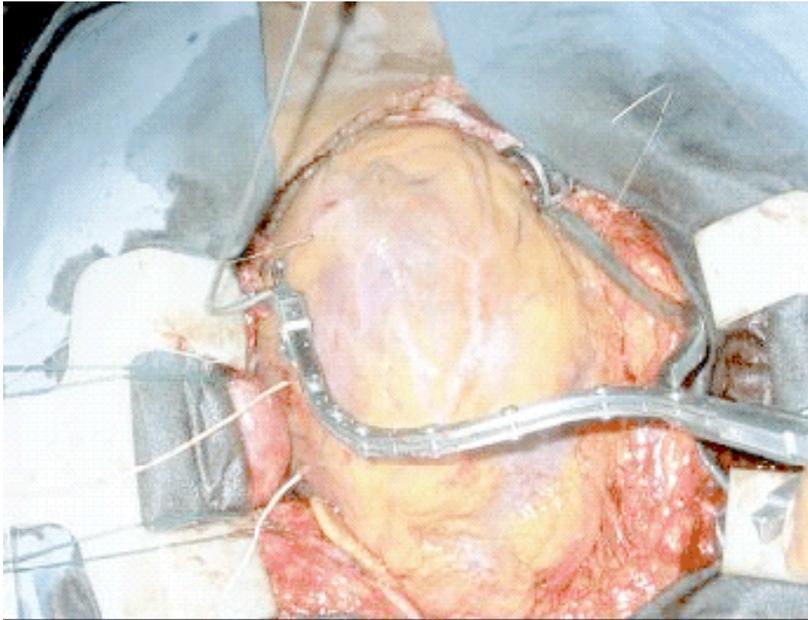


Abbildung 17: Implantation der Splints durch die Herzkammer mittels C-Instrument.

Nach Platzierung und Messung wurden die Splints festgezogen und mit epikardialen Endplatten verriegelt, um eine 20% Reduktion des Durchmessers zu erreichen (Abb. 18).

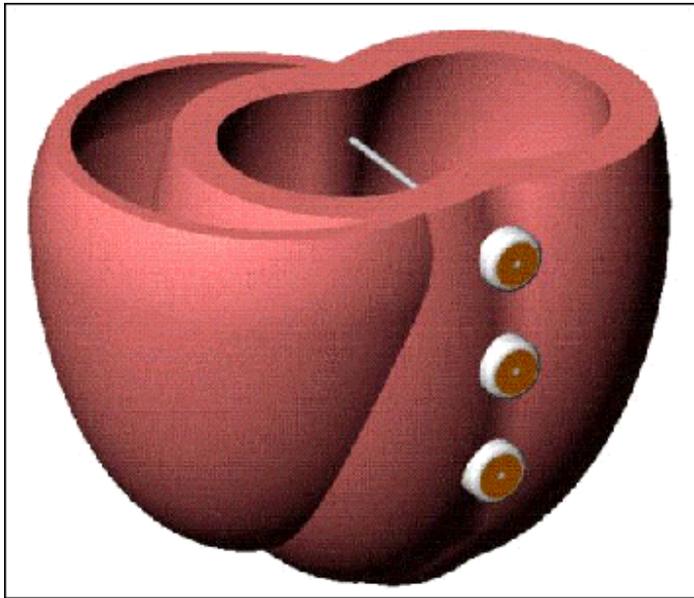


Abbildung 18: Schematische Darstellung der implantierten und angezogenen Myosplints.

Die Verwendung der epikardialen Echokardiographie erlaubt die direkte Darstellung der Papillarmuskeln und der Klappenstrukturen.

Dies ist besonders wichtig, da die Lage intraventrikulärer Strukturen, besonders der Papillarmuskeln, bei klinisch dilatativer Kardiomyopathie verändert sein kann (51, 54).

In experimentellen Studien bestätigten Takagaki et al. durch epikardiale Echokardiographie die Formveränderung. Das Verfahren wird off-pump am schlagenden Herzen angewandt. Die Autoren berechneten eine 20 % Abnahme der Wandspannung und erreichten dadurch eine Zunahme der linksventrikulären Auswurffraktion. Herzzeitvolumen und ventrikuläre Drucke waren unverändert. Dieser Effekt blieb über 30 Tage erhalten (51, 54).

McCarthy und Kollegen, die eine Schlüsselrolle in der systematischen klinischen Auswertung der Batista-Operation spielten, das Verfahren aber letztlich negativ beurteilten, haben die Idee, dass die Reduktion des Krümmungsradius eine günstige Wirkung auf die ventrikuläre Funktion haben kann, nicht verworfen.

Sie entwickelten ersatzweise das Myosplint-Verfahren, um die gegenüberliegenden Seiten der Kammer anzunähern und dadurch die Kammer funktionell in zwei Segmente zu teilen, jede mit einem kleineren Radius als das Originalherz.

Experimentell zeigten McCarthy und Kollegen, dass das Myosplint Verfahren wie beabsichtigt, die ventrikulären enddiastolischen Volumina, endsystolischen Volumina und die Wandspannung reduziert, während die Ejektionsfraktion zunimmt. Diese Wirkungen blieben bis zur untersuchten Maximalzeit von einem Monat erhalten. Jedoch gab es keine signifikante Verbesserung des Herzminutenvolumens, des enddiastolischen Druckes oder des mittleren arteriellen Druckes. Diese Daten zeigen, dass es zur Verschiebung der Arbeitskurve der Kammer nach links (kleinere Volumina bei gleichem Druck) kommt, sowohl für die endsystolischen als auch für die enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehung (52). Angesichts der sehr unphysiologischen Faserkrümmungen, mit Umkehrung der naturgegebenen Krümmungsrichtung stellt sich die Frage, ob das Myosplint-Verfahren tatsächlich zur Rückbildung der Hypertrophie führt und ob solche Veränderungen Auswirkungen auf die klinischen Symptome, die Progression der Krankheit und/oder die Sterblichkeit haben werden.

Die klinischen Prüfungen, die Anfang 2001 in Europa begannen, kamen nicht zu ermutigenden Ergebnissen. Gegenwärtig wird das Verfahren in den USA als Teil einer von der FDA genehmigten Phase 1-Studie untersucht.

Im Herzzentrum Leipzig läuft zur Zeit eine Studie zur Wirkung einer Myocor®-Myosplint®-Operation auf die Pumpfunktion und die regionale Perfusion des Myokards. Neben der Bewertung des klinischen Zustandes der Patienten sind apparative Untersuchungen zur Objektivierung des Behandlungsergebnisses prä- und postoperativ im Verlauf bis zu 12 Monaten vorgesehen.

Die echokardiographische Bestimmung der Ventrikelvolumina und der kardialen Auswurfleistung sind postoperativ durch die implantatbedingte unregelmäßige Kammerform unzuverlässig. Deshalb werden prä- und postoperativ jeweils eine Radionuklidventrikulografie sowie eine Myokardperfusionsszintigrafie, jeweils unter Ruhebedingungen, durchgeführt. Enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Volumina sowie die Ejektionsfraktionen werden bestimmt, und sollen im Verlauf mit den Ergebnissen der Echokardiografie verglichen werden. Außerdem soll der Effekt der Operation auf die regionale Myokardperfusion bewertet werden.

Die frühe Phase klinischer Untersuchungen hat sich auf die Sicherheit und die Durchführbarkeit des Systems konzentriert. Das Nichtvorhandensein bedeutender Komplikationen macht diese Therapie zunächst ethisch vertretbar.

Myosplint-Implantation wurde sowohl als einzige Therapie als auch in Kombination mit einer begleitenden Mitralklappenreparatur angewandt. Diese Studien zeigten, dass, um den vollen Nutzen der Myosplint-Implantation zu erlangen, eine funktionsfähige Mitralklappe erforderlich ist. Falls dies nicht der Fall ist, muss eine Mitralklappenkorrektur durchgeführt werden. Die Mitralfunktion ist oft belastungsabhängig und kann daher bei Belastung oder physischer Aktivität dramatisch zunehmen. Deshalb muss der Grad der Mitralregurgitation vor dem chirurgischen Eingriff bestimmt werden.

Allerdings besteht eine hohe Variabilität in der Mitralklappenfunktion, die auch während eines chirurgischen Eingriffs, besonders bei Patienten mit anamnestischer Funktionsvariabilität, beobachtet werden kann. Deshalb sollten transösophageale und epikardiale Echokardiographie benutzt werden, um die Funktionsfähigkeit der Mitralklappe auch während des chirurgischen Eingriffs zu bewerten. Gegenwärtig wird eine insuffiziente Mitralklappe ab einem Mitralregurgitations-Grad von ≥ 2 repariert.

In der Universitätsklinik Großhadern führen Schenk und Kollegen an einer der ersten Kliniken überhaupt die Myosplint-Operation durch. In einer im Jahre 2002 vorgestellten Studie wurden bei 7 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie Myosplints implantiert (53).

Drei Patienten erhielten die Myosplint-Implantation als alleinige Therapie. Ein Patient erfuhr hierbei in der frühen follow-up Phase eine Verstärkung seiner vorher schon bestehenden sanften Mitralregurgitation. Diese Verschlechterung war hauptsächlich auf die nicht korrigierte Mitralklappeninsuffizienz zurückzuführen.

Die Erfahrungen berücksichtigend, hätte bei diesem Patienten ein kombiniertes Verfahren wahrscheinlich bessere Ergebnisse gezeigt. Im Gegensatz dazu konnten bei den zwei anderen Patienten, die auch nur eine Myosplint-Implantation erhielten, keine Hinweise für eine Zunahme der Mitralregurgitation gefunden werden, weder während des chirurgischen Eingriffs noch in der frühen postoperativen Phase. Die Erholungsphase dieser Patienten gestaltete sich völlig unauffällig.

Vier Patienten erhielten ein kombiniertes Verfahren, bestehend aus Myosplint-Implantation und Mitralklappenkorrektur. Es wurden keine ernsthaften Komplikationen in dieser Gruppe von Patienten beobachtet, so dass ein kombiniertes Verfahren wahrscheinlich sicherer und erfolgreicher ist. Bei diesen Patienten wurde eine positive kontraktile Antwort erwartet. Bedingt durch die nun funktionsfähige Mitralklappe nimmt die Herzauswurfraction ab.

Die Netto-Wirkung beider Therapien, bei gleichzeitiger Durchführung, ergibt wahrscheinlich keine oder nur eine bescheidene Zunahme der Auswurffraktion, mit höheren Volumina, die das Gewebe erreichen. Weitere Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um diese Hypothese zu bestätigen (53).

Zusammenfassend kann aus diesen ersten Erfahrungen in einer kleinen Gruppe von Patienten darauf geschlossen werden, dass die Myosplint-Implantation sicher und ohne ernsthafte Komplikationen durchgeführt werden kann. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben aber nicht zu folgern, dass sich eine drastische Verschlechterung der Herzleistung, wie sie oft ohne operative Intervention zu beobachten ist, durch diese Operation vermeiden lässt.

In Verbindung mit einer optimalen medikamentösen Therapie konnten Steigerungen in der Herzkontraktilität festgestellt werden, die zu einer erhöhten Belastbarkeit des Patienten und zu besserer Lebensqualität führten.

Eine klinisch wirksame Mitralinsuffizienz ist sicher eine wichtige Komplikation die die Bewertung der Wirkung aller radiusreduzierender Therapien erschwert. Die langfristigen Effekte der Myosplint-Therapie und der Formveränderung auf die Herzfunktion müssen in einer größeren, randomisierten Studie evaluiert werden.

Diese Studie sollte die Ergebnisse der Myosplint-Implantation mit begleitender Mitralreparatur im Vergleich zur alleinigen Mitralreparatur einerseits, und die Myosplint Implantation im Vergleich zur alleinigen medizinischen Therapie andererseits einschließen.

Wie bereits erwähnt, wurden verschiedene Formen chirurgischer Therapien untersucht mit dem Ziel das insuffiziente Herz umzuformen. Es ist notwendig, die Wirkungen von solchen Verfahren auf einen breiten Bereich von mechanischen und biochemischen Eigenschaften des Herzens besser zu definieren; Überlegungen die auf die Wandspannung allein begrenzt sind, können nicht das ganze Bild zeigen.

Die Wichtigkeit des verbesserten Verständnisses begründet sich zumindest darin, dass Ärzte, die daran denken, ihren Patienten solche Therapien zukommen zu lassen, in der Lage sind, das Potential zu beurteilen, das eine chirurgische Herzinsuffizienztherapie mit wenig akutem (wenn überhaupt vorhanden) hämodynamischem Nutzen, letztlich hat.

4.3.2 Das CardioClasp-Verfahren

CardioClasp formt mittels zweier einkerbender Stangen den linken Ventrikel zu zwei überall kommunizierenden Kammern mit reduziertem Radius um (Abb. 19). In verschiedenen Modellen wurde geprüft, ob das CardioClasp-Verfahren durch das passive Umformen des linken Ventrikels und durch das Reduzieren der Wandspannung die systolische Leistung des Herzens verbessern kann.



Abbildung 19: Reduktion des linksventrikulären Radius. Links vergrößerter Ventrikel, mitte Batista-OP und rechts das CardioClasp.

CardioClasp besteht aus drei Hauptbestandteilen: Zwei starre „gepolsterte“ Stangen und ein dem Herzen anpassbarer Strick. Die Stangen sind 0,64 cm breit und haben eine definierte, dem Herzen ähnliche Krümmung. Jeder der Stangen sind längen- und torsionsflexible Kontaktpolster beigefügt. Ein in der Länge anpassbarer Strick verbindet die zwei Stangen auf jeder Seite des linken Herzens (Abb. 20).

Nach der Implantation wird CardioClasp am Herzen fixiert und so eingestellt dass eine etwa 30% (+/-) enddiastolische antero-posteriore Dimensionsreduktion der linken Kammer erreicht wird (Abb.21).



Abbildung 20

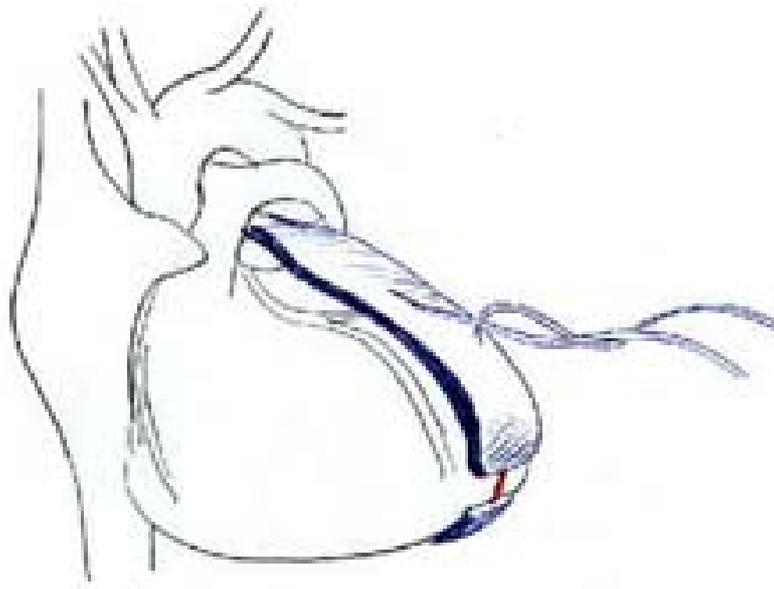


Abbildung 21

Abbildung 20 und 21: zeigen das CardioClasp-System, das verwendet wird, um die Linke Kammer umzuformen. Die vordere Stange wird entlang der vorderen Längsachse der linken Kammer platziert, nämlich im Bereich des Ramus interventricularis anterior. Die hintere Stange wird entlang der posterioren Längsachse des linken Ventrikels nahe des Ramus interventricularis posterior platziert.

Kashem und Kollegen führten das CardioClasp Verfahren an Hunden durch. In ihren Experimenten reduzierte das CardioClasp den linksventrikulären antero-posterioren Durchmesser um 31,8%, dies wurde durch direkte epikardiale transthorakale Echokardiographie demonstriert. Die berechnete linksventrikuläre Wandspannung sank mit dem CardioClasp von $108,3 \pm 8,2$ auf $58,6 \pm 3,5$ g/cm² ab. Die fractional area of contraction (FAC) wurde eindeutig um 27% gesteigert.

Herz-Zeit-Volumen, linksventrikuläre systolische und diastolische Spitzendrücke, sowie die regionale Herzmuskeldurchblutung blieben unverändert (60).

Das Ziel der medizinischen Versorgung von Herzversagen sollte die Reduzierung der Nachlast sein. Dies wird normalerweise erreicht, indem der vaskuläre Widerstand erniedrigt wird. Die resultierenden niedrigen arteriellen Blutdrücke können jedoch die Blutströmung zu lebenswichtigen Organen, wie dem Gehirn und der Niere, kompromittieren. Das CardioClasp-System kann die Spannung auf den myocardialen Zellen reduzieren ohne den arteriellen Blutdruck zu verringern. Dies führt zu einer verbesserten systolischen Leistung des linken Ventrikels.

Echobilder zeigten, dass der durch CardioClasp reduzierte linksventrikuläre Durchmesser zu einer Vergrößerung des effektiven Kontraktionsgebietes führte. Das CardioClasp war fähig, den linken Ventrikel unter Bewahrung der kontraktile Masse zu verkleinern.

Inzwischen sind diese Formen der superio-inferioren Kammerverkleinerung aus der klinischen Anwendung zurückgezogen worden, weil sie in Langzeitversuchen keine Verbesserung des klinischen Befindens der Patienten erbrachten.

4.3.3 AcornCorCap

Das Cardiac Support Device (CSD, Acorn Cardiovasc.Inc.) ist ein Polyesternetz, das operativ um die Ventrikel gelegt wird, um eine weitere Dilatation des Herzens bei Patienten mit Kardiomyopathie zu verhindern. Konertz hat am 23. April 1999 den ersten von seither insgesamt über 130 Patienten nach diesem Prinzip operiert (55, 56). Das Netz umfaßt das Herz zwischen Herzmuskel und Herzbeutel (Abb. 22). Die Kompression durch das Netz übernimmt einen Teil der Wirkung eines älteren, aber sehr aufwendigen Verfahrens, nämlich die der dynamischen Kardiomyoplastie. Es bestand darin, einen Rückenmuskel um das Herz zu schlingen in der Erwartung, durch dessen Kontraktionen die Pumpkraft des Herzens zu erhöhen. Allerdings konnte bei der dynamischen Kardiomyoplastie nie eine Verbesserung der systolischen Funktion nachgewiesen werden. Der wesentliche Effekt bestand in der elastischen Begrenzung der Diastole, dem sog. „girdling effect“. Diesen Effekt macht sich auch die passive Kardiomyoplastie mittels eines elastischen Polyesternetzes (CSD, Acorn Cardiovascular Inc.) zunutze. Der wesentliche Vorteil im Vergleich zur Batista-Operation ist, dass es früh und damit vorbeugend eingesetzt werden kann. Damit ist allerdings die Indikation zur Anwendung des Verfahrens eine andere als die zur Batista-Chirurgie. Das Netz erwies sich bei Konertz ideal bei Patienten im Zustand NYHA II bis III. Im Stadium NYHA IV erwies es sich als praktisch wirkungslos.

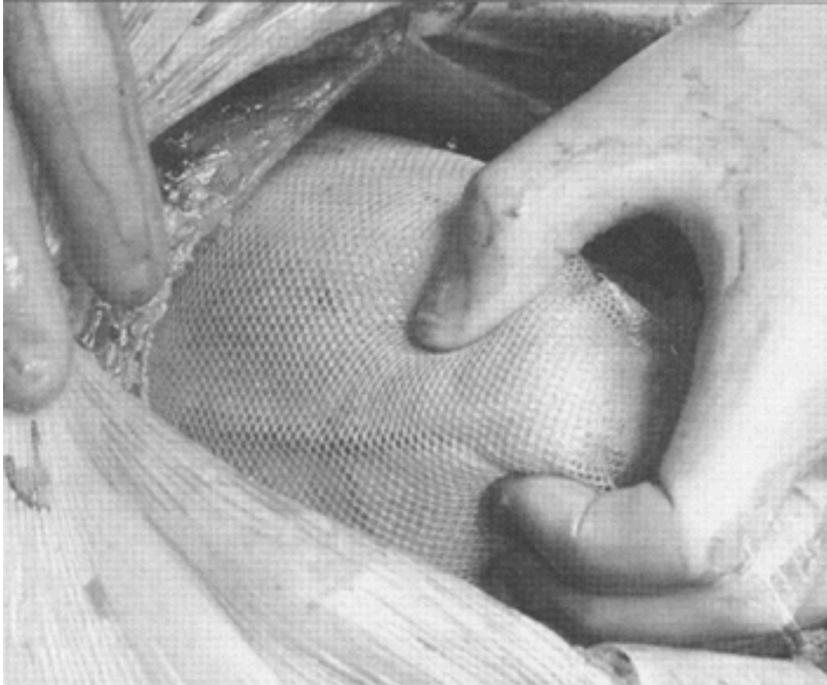


Abbildung 22: Herz im Netz.

Der initiale Myokardschaden der zur dilatativen Kardiomyopathie führt kann verschiedene Ursachen haben. Es wird angenommen, dass die frühen kompensatorischen Mechanismen wie die ventrikuläre Dilatation und die neurohormonelle Aktivierung dazu dienen, eine adäquate Herzleistung und Gewebepfusion wiederherzustellen. Wenn das Herz geschädigt wird, sinkt seine Pumpleistung. Um die Versorgung des peripheren Gewebes aufrechtzuerhalten, muss das Herz sich immer weiter vergrößern. Dies ist vergleichbar mit einem Schneeball, der einen Abhang herunterrollt. Das Herz versucht auf die initiale Schädigung zu antworten, aber es verletzt sich umso mehr, denn sobald der Umbauprozess begonnen hat, ist er autoinduktiv. Die entstehende ventrikuläre Dilatation erhöht die Wandspannung. Diese Faktoren wiederum führen zu einer maladaptiven Genexpression, zur Stimulierung der lokalen neurohormonellen Aktivität, zu ungünstigen Veränderungen in der extrazellulären Matrix und zu einer möglichen Apoptose von Myozyten (58).

Mit dem Cardiac Support Device wird beabsichtigt, die Wandspannung während der Enddiastole zu reduzieren. Das CorCap ist so gearbeitet, dass es einerseits stark genug ist, das Herz an einer weiteren Vergrößerung zu hindern, andererseits aber flexibel genug, die normale Pumpleistung nicht zu beeinflussen. Weitere Studien haben Verbesserungen bezüglich der Myocytenfunktion- und Struktur gezeigt. Hierzu gehören verbesserte Myocytenkontraktion und -Relaxation, verminderte Hypertrophie und weniger interstitielle Fibrosen bei den mit CSD behandelten Tieren, verglichen mit der Kontrollgruppe. Das CSD wurde so eingestellt, dass eine sofortige Reduktion des enddiastolischen Durchmessers von bis zu 10% erreicht wurde, ohne die Pumpleistung einzuschränken. Die Kontrolle erfolgt mit Hilfe der transesophagealen Echokardiographie (55).

Das Verfahren wurde von Prof. Hanni Sabbah aus Detroit entwickelt und an Hunden und Schafen erprobt. Sabbah konnte nach drei Monaten eine Verbesserung der Pumpleistung und eine tendenzielle Rückbildung der Herzvergrößerung beobachten.

Dagegen hatte sich das Herz der Hunde, die nicht operiert worden waren, in den folgenden drei Monaten stetig vergrößert. Gleichzeitig war die Pumpleistung weiter gesunken. Durch mehrfache intrakoronare Mikroembolisationen wurde die primäre Herzinsuffizienz hervorgerufen. Vor der Implantation wurde bei den behandelten Tieren eine bestehende Mitralklappeninsuffizienz korrigiert, nicht aber in der Kontrollgruppe. Die behandelten Tiere zeigten keine konstriktiven Effekte, die die normale systolische und diastolische Funktion des Herzens beeinträchtigt. Alle Tiere überlebten die Implantation und die nachfolgende Kontrollphase. Ähnliche Ergebnisse wurden nach sechs Monaten beobachtet. Sabbah hat außerdem berichtet, dass die Expression der Dehnungsproteine (p21Ras, Cs-Fos, p38 μ / β MAP kinase) in der mit CorCap behandelten Gruppe abgenommen hatte.

In experimentellen Studien zeigten Sabbah und Kollegen, dass die prozentuale Muskelfaserverkürzung bei den mit dem CSD behandelten Hunden von 1.5% auf 2.8% zunahm. Außerdem nahm die maximale Geschwindigkeit der Verkürzung (dS/dt) von 26 mm/sec auf 48 um/sec zu. Histologische Analysen ergaben, dass die mit dem CSD behandelten Tiere eine geringere Myozytenhypertrophie und weniger interstitielle Fibrosen aufwiesen.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind die Brain- (BNP) und Atrial- (ANP) natriuretischen Peptide erhöht. Dieser Befund wird mit einer schlechten Langzeitprognose in Verbindung gebracht. Rastogi und Kollegen konnten eine Abnahme dieser Peptide nach CSD-Behandlung nachweisen. Diese Ergebnisse unterstützen frühere Befunde, die besagen, dass der wesentliche Nutzen vom CSD in der Verhinderung der Kammerdilatation liegt (59).

In die Studien von Konertz wurden Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie aufgenommen. Voraussetzung waren ein Alter von über 18 Jahren, ein enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser > 60 mm oder ein endsystolischer Durchmesser > 50mm und anamnestisch mindestens NYHA-Klasse 3 oder 4.

Das Ziel dieser Studien war es, zu dokumentieren, dass eine sichere Implantation des CSD möglich ist. Besonderes Augenmerk galt hierbei, Änderungen im Koronarfluss auszuschließen (55, 56, 57, 58).

Die Implantation erfolgt bei schlagendem Herzen unter Verwendung einer Herz – Lungen - Maschine. Bei gegebener Indikation werden zunächst reparative Verfahren wie z.B. die Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt. Konertz rekonstruiert die Klappe mittels eines Annuloplastieringes. Das hat den Vorteil, dass dem Patienten die eigene Klappe erhalten bleibt und damit auch der Klappenhalteapparat in Funktion bleibt. Dieses Haltesystem bewirkt auch die typische Form des Herzens. Ohne den Halteapparat entwickelt das Herz eine funktionell ungünstige Kugelform.

Konertz legt auch Wert darauf, dass die Geometrie des Herzens - das Verhältnis von Länge zu Breite - wiederhergestellt wird.

Hierzu wird das kranke Herz vor dem Eingriff gemessen (Apex, Basis und Umfang). Danach wählt der Chirurg aus den industriell angebotenen sechs verschiedenen Größen eine Passform aus, die möglichst straff anliegt. Nach diesen reparativen Maßnahmen wird das CSD über das Herz gestülpt und mittels Nähten am A- V- Sulcus fixiert (Abb. 22).

Nachdem das Herz mit Blut gefüllt ist, wird das Netz angepasst. Hierzu wird das Netz mittels einer Klemme gestrafft und das überstehende Gewebe entfernt. Anschließend wird die Schnittstelle vernäht.

Sechs Monate nach der Implantation hatte sich die Leistungsfähigkeit bei allen Patienten um mindestens eine NYHA-Klasse verbessert. Echokardiographisch wurde ein Anstieg der LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) bei gleichzeitigem Rückgang des LVEDD (linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser) gemessen. Der Grad der Mitralinsuffizienz verbesserte sich bei allen Patienten. Konertz berichtete von einer 10%igen Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers und einer 30%igen Zunahme der linksventrikulären Auswurffraktion. Kontrolluntersuchungen wurden nach 3, 6 und 12 Monaten postoperativ durchgeführt.

Als Nachweismethode dienten die 2-D- Doppler- Echokardiographie sowie Rechts- und Linksherzkatheter. Sie fanden keine signifikante Ventrikelkonstriktion weder in Systole noch in Diastole, keine Kompression der Koronararterien, und eine erhaltene koronare Strömungsreserve auf Adenosin. Postoperativ waren alle ihre Patienten in NYHA-Klasse II oder I. Netzbedingte postoperative Komplikationen traten nicht auf. Die spätpostoperative Komplikationsrate ist sehr gering, so dass das CSD sicher implantierbar ist.

Bei den Patienten, die nur das CSD erhalten hatten, war nach 3 Monaten keine Mitralinsuffizienz mehr nachweisbar (präoperativ Grad 1 - 3). Alle Patienten zeigten Verbesserungen in ihrer Leistungsfähigkeit (55, 56, 57, 58).

Vom April 1999 bis zum Juli 2000 operierten Konertz und Kollegen 29 Patienten nach diesem Prinzip. Die Ergebnisse dieser Studie besagen, dass sich sechs und zwölf Monate nach CSD-Implantation ein positiver Trend abzeichnet und dass dieser auch nach zwei Jahren erhalten bleibt (56).

Desweiteren hat Konertz gezeigt, dass die Batista-Operation mit der „passiven Kardiomyoplastie“ kombiniert werden kann.

Auf der Grundlage dieser Daten sind randomisierte klinische Studien initiiert worden, um die Wirksamkeit vom CSD bei herzinsuffizienten Patienten zu beurteilen.

Für eine endgültige Beurteilung, wie wichtig dieses Verfahren für die Herztherapie in Zukunft sein wird, ist es bei der kleinen Zahl von operierten Patienten und dem kurzen Beobachtungszeitraum noch zu früh.

4.4 Mechanische Unterstützungssysteme

4.4.1 ("Left Ventricular Assist devices", LVAD)

Ventrikuläre Unterstützungssysteme sind vollständig oder teilweise implantierbare mechanische Pumpen, die die Pumpfunktion des Ventrikels ganz oder zum Teil übernehmen und so für einen ausreichenden Blutfluss (pulsatil oder nicht-pulsatil) beim Patienten sorgen (Abb. 23). Indikationen sind die passagere Unterstützung bei akuter Herzinsuffizienz infolge fulminanter Myokarditis, Infarkt, oder im Endzustand einer dilatativen Kardiomyopathie. Im letzteren Falle dient das Verfahren der Überbrückung bis zur Transplantation.

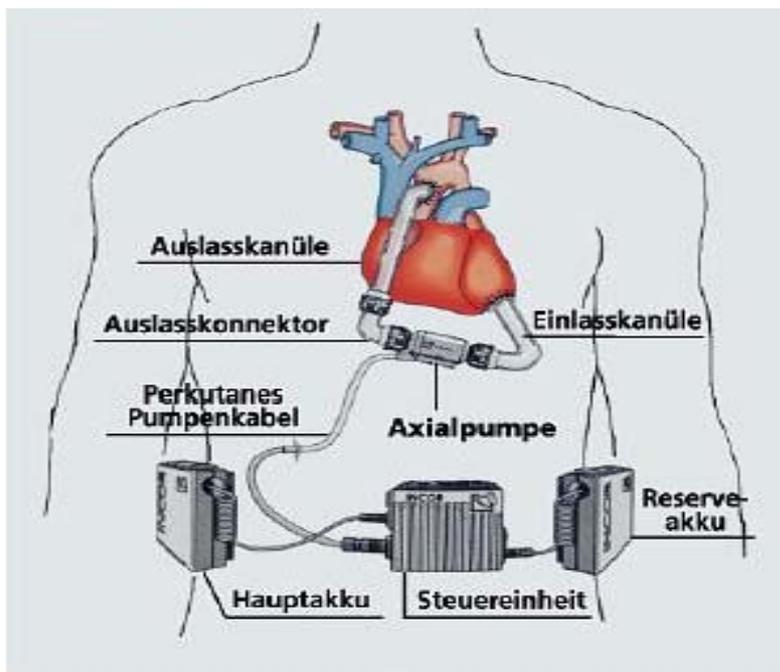


Abbildung 23: Prinzipieller Aufbau eines implantierbaren Linksherzunterstützungssystems mit Axial-Fluss-Pumpe (Berlin Heart INCOR I System) zwischen Herzspitze und Aorta ascendens.

Eine Vielzahl verschiedener mechanischer, implantierbarer oder extrakorporaler Unterstützungssysteme stehen derzeit zur Verfügung. Neue tragbare Systeme sind so sicher, dass Patienten damit aus einer stationären Betreuung entlassen werden können. Diese Systeme (z.B. HeartMate, Novacor) erlauben es den Patienten, die Klinik zu verlassen und ein weitgehend unabhängiges Leben zu führen (Abb. 24). Die Systeme können ein Herzzeitvolumen bis zu 10 l/min fördern. Die Patienten können Alltagsbeschäftigungen nachgehen und in bis zu 30% der Fälle wieder ihre Arbeit aufnehmen. Hauptproblem sind Initial die Gefahr der Thrombembolie, lebensbedrohende Blutungen nach notwendiger strenger Antikoagulation, sowie im Langzeitverlauf auch Infektionen des Implantates als Fremdkörper.

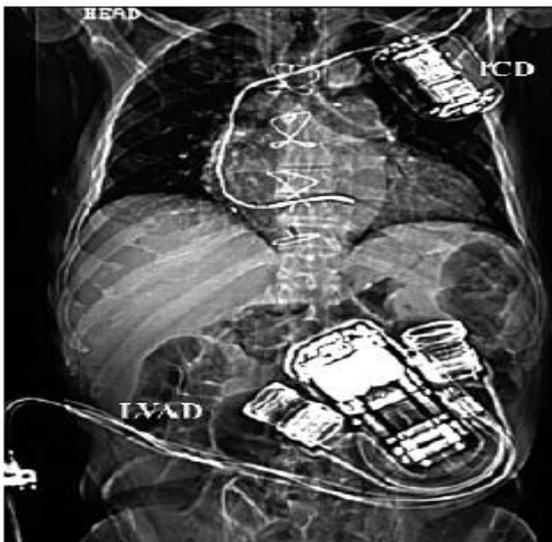


Abbildung 24: Röntgenaufnahme (posterior-anteriorer Strahlengang) eines Patienten mit Implantiertem Cardioverter-Defibrillator (ICD) und einem in der Abdominalwand platzierten Linksherzunterstützungsystems (Novacor-LVAD).

Inzwischen können die immer weiter verbesserten Systeme auch für längere Zeit im Körper belassen werden. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer Erholung des eigenen linken Ventrikels, so dass eine Entwöhnung vom System versucht werden kann und letztlich das System explantiert wird.

Darüber hinaus stehen dauerhaft implantierbare Systeme zur Verfügung, die insbesondere für Patienten, die einer Transplantation nicht mehr zugänglich sind, eine lebensverlängernde Perspektive eröffnen. Diese Indikation soll durch Weiterentwicklung bzw. Einführung kleinerer vollimplantierbarer Pumpsysteme an Bedeutung gewinnen. Besonderes Interesse gilt der Identifikation von Patienten, deren Myokard die Fähigkeit hat, sich unter der chronischen mechanischen Entlastung zu erholen, so dass das implantierte Pumpsystem ohne darauf folgende Transplantation explantiert werden kann.

Zusätzlich zu den pulsatilen Pumpen der ersten Generation (HeartMate, Novacor) sind vor kurzem Rotationspumpen (CorAide, Jarvik 2000) entwickelt worden, die einen fortlaufenden Blutfluss liefern (Abb. 25). Die größeren Vorteile dieser Pumpen gegenüber den pulsatilen Pumpen sind ihre kleine Größe, das Fehlen von Ventilen und Conduits, niedrigerer Energieverbrauch und niedrigere Kosten. Dieser Gerätetyp strebt eine permanente Unterstützung und damit eine Alternative zur Transplantation an.

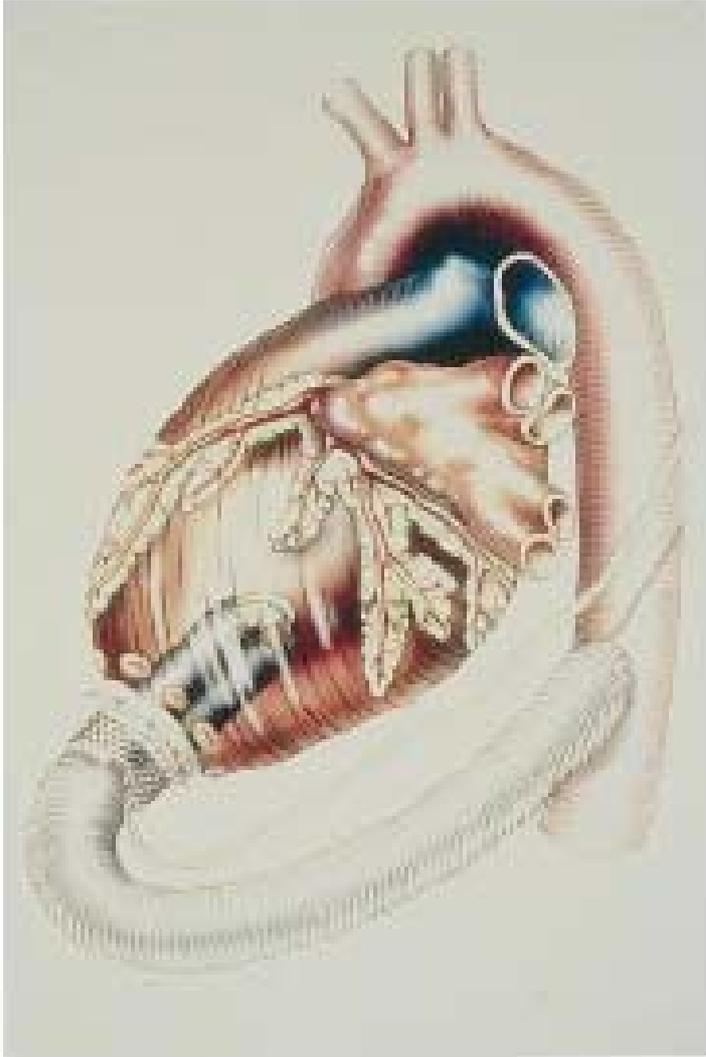


Abbildung 25: Jarvik 2000 (gewährleistet einen kontinuierlichen Blutfluss).

Die offensichtlichen Engpässe bei der Anwendung solcher permanenter Unterstützungssysteme sind Infektionen, Thromboembolien, Geräteverschleiß und die hohen Kosten. Die Risiken der Infektion werden im Wesentlichen auf die externen Energiequellen oder auf die Conduits zurückgeführt. Die Rotationspumpen benötigen keinen Conduit. Mögliche Nachteile von Pumpen die einen fortlaufenden Blutfluss gewährleisten, sind die nonpulsatile Natur des Blutflusses und die Komplexität der Kontrollmechanismen.

Mögliche langfristige Wirkungen des nonpulsatilen Blutflusses bleiben weiterhin umstritten. Obwohl diese Geräte weniger Komplikationen in Form von Thromboembolien und Infektionen zeigen, bleibt vor jeder Entscheidung zur Implantation die Frage ob diese Patienten nicht ebenso lange mit einer Standardmedikamentenbehandlung überleben könnten (61).

Die REMATCH-Studie (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for Treatment of Congestive Heart Failure) war die erste randomisierte Studie, die bewies, dass ein linksventrikuläres Unterstützungssystem das Herz langfristig unterstützen kann und dabei die Überlebensraten sowie die Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz verbessert. Die Überlebensrate in der LVAD-Gruppe war sowohl nach 1 Jahr (51 vs. 28%) als auch nach 2 Jahren (28 vs. 10%) besser als in der Medikamentengruppe (62, 63).

Die Implantation von linksventrikulären Unterstützungssystemen war mit einer absoluten Abnahme der Mortalität um 27% nach einem Jahr verbunden. Diese Befunde implizieren, dass bei 1000 Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems mindestens 270 Tode jährlich verhindern könnte. Diese Behandlung ist also viermal wirksamer als die mit Betablockern oder Angiotensin Converting Enzyminhibitoren, die nur 70 von 1000 Patienten mit dieser Krankheit zu retten in der Lage ist. Dennoch muss das Ausmaß dieser Reduktion im Kontext der größeren Komplexität der Therapie mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem gegenüber einer Medikamententherapie betrachtet werden (64).

Kachektische Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz haben eine äußerst schlechte Prognose. Die Autoren der REMATCH-Studie beobachteten, dass die LVADs die Malabsorption der Patienten nicht umkehrten. In diesem Kontext hat eine neue Studie gezeigt, dass es Patienten mit niedrigem Body Mass Index nach der Implantation viel schlechter ging, als Patienten mit höherem Body Mass Index, und dass diese Patienten in den ersten 3 Monaten nach der Operation auch nicht an Gewicht zunahmen.

Trotz des deutlichen Überlebensnutzens sind die Morbidität und Sterblichkeit, die mit der Verwendung des linksventrikulären Unterstützungssystems verbunden sind, beträchtlich. Vor allem waren Infektion und mechanischer Ausfall des Geräts die Hauptfaktoren für die zweijährige Überlebensrate von nur 28% der LVAD-Patienten. Die Geräte benötigen eine perkutane Verbindung, die zu einem Eintrittsherd für bakterielle Infektion werden kann.

Der Ausfall des LVADs war die zweithäufigste Todesursache. Die Geschwindigkeit des Auftretens von neurologischen Symptomen war in der LVAD-Gruppe 4,35mal so hoch wie in der medikamentösen Therapiegruppe. Jedoch waren 76 Prozent der Patienten ohne routinemäßige Antikoagulation in der LVAD Gruppe frei von ernsthaften neurologischen Ereignissen. Der relativ niedrige Anteil von Patienten in der LVAD-Gruppe, die einen ischämischen Schlaganfall (10 Prozent) während des follow-ups aufwiesen, ist wahrscheinlich auf die einzigartige Strukturoberfläche des verwendeten LVADs (HeartMate) zurückzuführen (62).

Stevenson und Miller versuchten, die Gruppe von Patienten in der REMATCH-Studie mit dem größten Überlebensnutzen und der besten Lebensqualität durch LVAD zu identifizieren.

Von den 129 Patienten in der REMATCH-Studie erhielten 91 (71%) Infusionen mit inotropen Substanzen als Basistherapie. Unter diesen Patienten betrug die 6 Monats-Überlebensrate 58% in der LVAD-Gruppe, gegenüber 39% in der Gruppe, die eine optimale medikamentöse Versorgung erhielt und nach einem Jahr 49% bzw. 22%. Von den Patienten, die inotrope Infusionen bekommen hatten, waren nach zwei Jahren in der LVAD-Gruppe noch 24% am Leben. In der Gruppe mit medikamentöser Therapie waren alle Patienten verstorben. Unter den Patienten, die keine inotropen Infusionen als Basistherapie erhielten, betrug die 6 Monats-Überlebensrate 61%, sowohl in der LVAD- als auch in der Medikamentengruppe und nach einem Jahr 56% bzw. 40%.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der größte Nutzen der LVAD-Therapie bei den Patienten erzielt wurde die bei Aufnahme in die Studie mit inotropen Medikamenten behandelt wurden.

Die unmittelbare Erweiterung der gegenwärtig erfolgreichen LVAD-Technologie auf eine weniger kranke Patienten Gruppe, würde wahrscheinlich keine mit der REMATCH-Studie vergleichbaren Ergebnisse zeigen. Für die gegenwärtige Auswahl von Kandidaten allerdings sollte die Verwendung einer intravenösen Therapie mit Inotropen nicht als ausreichende Indikation für das LVAD als Zieltherapie betrachtet werden. Inotrope Infusionen werden häufig bei Patienten angewendet, die sie nicht benötigen, wenn sie nur in erfahrenen Zentren auf eine angemessene medikamentöse Therapie umgestellt werden.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die verbesserte Überlebensrate in dieser Studie unter Therapie mit LVAD letztlich auf die 70% der Patienten beschränkt war, die inotrope Infusionen erhielten (63).

Sowohl die intravenöse Therapie mit inotropen Substanzen als auch left ventricular assist devices (LVAD) können verwendet werden, um Patienten bis zur Herztransplantation zu konservieren. Aaronson und Kollegen stellten bei der Überprüfung der Vor- und Nachtransplantationsergebnisse von Patienten, die entweder mit einem LVAD oder inotropen Substanzen für eine Transplantation überbrückt wurden, unterschiedliche Überlebenszeiten fest.

Sie fanden eine nichtsignifikante Tendenz in Richtung verbesserten Überlebens bis zur Transplantation und eine statistisch bedeutsame Verbesserung bezüglich der Nachtransplantations-Überlebensrate für die LVAD-Gruppe. Diese Daten demonstrieren, dass die mit der LVAD-Implantation verbundene frühe perioperative Sterblichkeit mit der Zeit durch eine verbesserte Überlebensrate bis zur Transplantation und nach der Transplantation ausgeglichen wird. Die einjährige Überlebensrate nach der Transplantation betrug 90% bei den Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung und 67% in der Kontrollgruppe.

Massad und Kollegen verglichen die Transplantationsergebnisse an 53 Patienten, die mechanische Kreislaufunterstützung als Brücke zur Transplantation mit dem HeartMate LVAD erhielten mit 203 Patienten, die ohne LVAD-Unterstützung transplantiert wurden. Hierbei konnten sie keine statistisch signifikanten Unterschiede der 1-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation feststellen (94% für die LVAD-Gruppe und 88% für die Gruppe ohne mechanische Unterstützung). Die Behandlung mit LVADs als eine Brücke zur Herztransplantation scheint bedeutend verbesserte langfristige Überlebensraten zu liefern (65).

Während der klinischen Erfahrungen mit den LVADs haben im letzten Jahrzehnt zahlreiche Zentren in einer kleinen aber wachsenden Anzahl von Fällen eine Erholung des linken Ventrikels beobachtet. Das System konnte explantiert werden, und die Patienten benötigten auch keine Transplantation mehr. Einige Berichte haben gezeigt, dass eine schwerwiegende akute Myokarditis und ein nichtkoronarer Schock sich nach Wochen bis Monaten einer mechanischen Unterstützung vollständig zurückbilden konnten. Die Erholung der ventrikulären Funktionen bis hin zur Explantation des Gerätes, konnte auch an einigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gezeigt werden. Dem stehen jedoch eher skeptische Ansichten gegenüber, nach denen der Anteil an entwöhnbaren Patienten mit langfristiger Erholung des Myokards äußerst gering sei.

Im Falle der dilatativen Kardiomyopathie geht die Erholung allerdings eindeutig mit einer Normalisierung der Herzstruktur und einer Umkehrung der Kammervergrößerung einher. Es gibt viele offene Fragen. Zunächst ist es wichtig, die Patienten zu identifizieren, die die besten Aussichten für eine Erholung der Herzfunktionen unter der LVAD-Therapie besitzen. Des Weiteren müssen optimale Modalitäten der Unterstützung, entsprechende adjuvante medizinische Therapien und optimale Entwöhnungsstrategien entwickelt werden. Eine andere wichtige Frage ist die langfristige Überlebensrate der vom System entwöhnten Patienten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse eine ermutigende Langzeitüberlebensrate nach Erholung der ventrikulären Funktionen bei den mit LVADs unterstützten und dann vom Gerät entwöhnten Patienten. Die Erholung des natürlichen Herzens ist selbstverständlich das bevorzugte klinische Ergebnis besonders für junge Patienten, die sonst eine langfristige Immunsuppressive Therapie benötigen. Obwohl die Anzahl von Patienten klein ist, sind die Ergebnisse ermutigend genug, um LVAD-Patienten mit Myokarditis und beginnender Kardiomyopathie eine Chance zu geben.

Eine kurze Anamnese scheint ein vielversprechender Marker für die potentielle Umkehrbarkeit der Herzinsuffizienz zu sein.

Die Daten der Berliner Gruppe zeigen auch Unterschiede zwischen den Patienten mit einer Anamnese von mehr und weniger als 3 Monaten (66).

Das Ziel sollte eine Verschiebung der Transplantation sein, bis es unumgänglich klar wird, dass das Herz irreversibel geschädigt wurde. Die Transplantation sollte nur als letzter Ausweg angewendet werden, wenn keine adäquate Erholung des Herzens eintritt.

Um die Wirkung der LVAD-Implantation auf die Trainingskapazität zu überprüfen, haben Jonge und Kollegen einen Vergleich zwischen einer Gruppe von Nachtransplantatpatienten mit und ohne ein vorheriges LVAD gemacht. Die Studie zeigt, dass die Trainingskapazität von Patienten, die mit einem HeartMate LVAD behandelt wurden, über die Zeit zunimmt und nach 12 Wochen vollständig mit den Aktivitäten des normalen täglichen Lebens kompatibel ist. Ein Jahr nach der Herztransplantation scheint es keinen Unterschied in der Trainingskapazität zwischen den Patienten zu geben, die mit oder ohne vorherige LVAD-Therapie überbrückt wurden. Auf die Übungskapazität bezogen, könnte der permanente Einsatz eines LVADs als eine potentielle Alternative zur Herztransplantation angesehen werden (67).

5. Literaturverzeichnis:

1. Rose Eric, Gelijns Annetine, Moskowitz Alan, Heitjan Daniel: Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart failure. The new england J of Medicine Vol. 345(20) Nov 2001 pp 1435-1443.
2. Takagaki Masami, McCarthy Patrick, Ochiai Yoshie, Raymond Doi et al: Novel device change left ventricular shape for heart failure treatment: Device design and implantation procedure. ASAIO J Volume 47 (3) May/June 2001 pp 244-248.
3. Batista R: Partial left ventriculectomy – the Batista procedure. Eur-J-Cardiothorac -Surg. 1999; 15 Suppl 1: S 12-9; discussion S39-43.
4. Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N et al: Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. J Cardiac Surgery 1996; 11: 96-97.
5. Bestetti RB: Sudden cardiac death as a complication of left partial ventriculectomy in patients with endstage dilated cardiomyopathy (letter). Int-J-Cardil. 1998, 1; 67 (2): 183-5.

6. Blanche C, Frota-Filho JD, Trento A, Lucchese F: Technical considerations for partial left ventriculectomy (Batista operation). *J-Cardiovasc-Surg-Torino* 1998; 39 (6): 829-32.
7. Bouchard, D., R. Cartier: Off-pump revascularization of multivessel coronary artery disease has a decreased myocardial infarction rate. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 14 (Suppl 1), 1998, S20-S24.
8. Buffolo, E., J. C. Silva de Andrade, J. N. R Branco, C.A. Teles, L. F. Aguiar, W.J. Gomes: Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 61, 1996, 63-66.
9. Burton FL, Cobbe S: Effect of sustained stretch on dispersion of ventricular fibrillation intervalls in normal rabbit hearts. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 351-359.
10. Dowling RD, Koenig SC, Ewert DL, Laureano MA, Gray LA: Acute cardiovascular changes of partial left ventriculectomy without mitral valve repair. *Ann-Thorac -Surg.* 1999; 67 (5): 1470-2.
11. Gorcsan J, Feldmann AM, Kormos RL, Mandarino WA, Demetris AJ, Batista RJ: Heterogeneous immediate effects of partial left ventriculectomy on cardiac performance. *Circulation* 1998, 10; 97: 839-42.
12. Greenbaum RA, Siew Yen HO, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH: Left ventricular fibre architecture in man. *Br. Heart J.*, 45: 248-264, 1981.

13. Gu, Y.J., M.A. Mariani, W. Oeveren, J.G.: Grandjean, P.W. Boonstra: Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 65, 1998, 420-424.

14. Jouk PS, Usson Y, Michalowicz G, Grossi L: Three-dimensional cartography of the pattern of myofibres in the second trimester fetal human heart. *Anat. Embryol.*, 202 103-118, 2000.

15. Konertz W: From what die patients after partial ventriculectomy? *The Heart Failure Epidemic: A Surgical Challenge*. Berlin, 29.04. – 01.05.1999.

16. Levine, T., Levine A. B., Bolenbaugh J, Stomel R. J.: Impact of Left Ventricular Size on Pharmacologic Reverse Remodeling in Heart Failure. *Clin. Cardiol.* 23, 2000, 355-358.

17. Lunkenheimer PP, Lunkenheimer A, Whimster WF, Edel G, Stroh N, van Aken H: Local myocardial and global ventricular function compared during positive Inotropic medication. *Bas. Res. Cardiol.* 81 (Suppl) (1986): 59-71.

18. Lunkenheimer PP, Redmann K, Cryer CW, Batista RJV, Nery de Lima PR, Salerno TA: Wall stress measured before and after ventriculectomy in: *Partial Left Ventriculectomy: Its Theory, Results and Perspectives*. Ed: Akira T. Kawaguchi, Leonard M. Linde. Elsevier Science 1998.

19. Lunkenheimer PP, Redmann K, Cyer CW, Sanches-Quintana D, Yen Ho S, Anderson RH, Batista RW: Late Ventricular Structure Following Partial Left Ventriculectomy: A Case Report. *Ann. Thorac Surg.* In press.

20. Mayers, I., T. Hurst, L. Puttagunta, A. Radomski, T. Mycyk, G. Sawicki, D. Johnson, M.W. Radomski: Cardiac surgery increases the activity of matrix metalloproteinases and nitric oxide synthase in human hearts. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 122, 2001, 746-752.

21. McCarthy JF, McCarthy PM, Starling RC, Smedira NG, Scalia GM, Wong J, Kasirajan-Goormastic M, Young JB: Partial left ventriculectomy and mitral valve Repair for end-stage congestive heart failure. *Eur-J-Cardiothorac-Surg.* 13: 1998, 337-43.

22. McCarthy PM, Takagaki M, Ochiai Y, Tabata T, Shiota T, Quin JX, Thomas JD, Mortier TJ, Schoeder RF, Schweich CJ, Fukamachi K: Device-based changes in Left Ventricular shape: A new concept for the treatment of dilated cardiomyopathy. *J Thorac and Cardiovasc. Surg* 122, 2001, 482-490.

23. Misoph M, J. Babin-Ebell, S. Schwender, R. Grossmann, F. Keller, O. Elert: Response of the cellular immune system to cardiopulmonary bypass in vivo. *Thorac cardiovasc Surgeon* 45 1997, 217-223.

24. Murkin J.M., W.D. Boyd, S. Ganapathy, S.J. Adams, R.C. Peterson: Beating heart surgery: Why expect less central nervous system morbidity? *Ann Thorac Surg* 68, 1999, 1498-1501.

25. Okamoto R.J., Moulton M.J., Peterson S.J., Li D., Guccione J.M.:
Epicardial suction: A new approach to mechanical testing of the passive ventricular wall. *J Biomechanical Engineering* 122, 2000, 479-487.

26. Redmann K, Lunkenheimer PP, Dietl KH, Cryer CW, Batista RJV, Anderson RH:
Immediate Effects of Partial Left Ventriculectomy on Left Ventricular Function.
J Card Surg 1999; 13: 453-462.

27. Sanchez-Quintana D., Climent V., Garcia-Martinez M, Rojo M, Hurle JM: Spatial arrangement of the heart muscle fascicles and intramyocardial connective tissue in the Spanish fighting bull (*Bos taurus*). *J Anat.* 184, 273-283, 1994.

28. Torrent-Guasp F., M. Ballester, G.D. Buckberg, F. Carreras, A. Flotats, J. Carrio, A. Ferreira, L.E. Samuels, J. Narula: Spatial orientation of the ventricular muscle band; Physiologic contribution and surgical implications. *J. Thoracic and Cardiovasc Surg* 122, 2001, 389-392.

29. Wan S., M.B. Izzat, T.W. Lee, I.Y.P. Wan, N.L.S. Tang, A.P.C. Yim: Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 68, 1999, 52-57.

30. Steven F. Bolling, Iva A. S, Francis D. Pagani: Surgical Alternatives for Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 729-733.

31. Gilles Dreyfus, Sherban Mihealainu: The Batista procedure. J Heart 2001; 85: 1-2 (January).
32. Tadashi Isomara, Hisayoshi Suma, Taiko Horii, Toru Sato et al: Left ventricle restoration in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. Risk factors and predictors of outcome and change of mid-term ventricular function. European J of Cardio-thoracic Surgery 19 (2001) 684-689.
33. Mark Ratcliffe: Batista's Operation: What Have We Learned? J of the American College of Cardiology December 2000; 2115-8.
34. Abe T, Fukada J, Morishita K.: The Batista procedure: fact, fiction and its role in the management of heart failure. Heart Fail Rev 2001 Sep; 6 (3) : 195-9.
35. David V. Jayakar: Surgical treatment of chronic heart failure. Postgraduate Medicine Vol 109/ No3/ March 2001.
36. W. Konertz, H. Hotz, D. Kivelitz, M. Zytowski: 5 Year results after partial left ventriculectomy in an european heart failure population. The J of Heart a Lung Transplantation Vol 21, Number 1 2002.
37. M P Hayward: Dynamic cardiomyoplasty: time to wrap it up? Heart 1999; 82: 263-264.

38. Mariell Jessup, MD: Dynamic Cardiomyoplasty: Expectations and Results. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 68-72.

39. Yoshio Ootaki, Masayoshi Okada, Takuro Tsukube and Yutaka Okita: The Effect of Cardiomyoplasty on Left Atrial Function in Experimental Canine Models. From the Department of surgery, Division II, kobe University School of Medicine, Japan.

40. Gianluca Rigatelli, Ugo Carraro, Mario Barbiero, Mario Zanchetta et al: Activity-rest stimulation protocol improves cardiac assistance in dynamic cardiomyoplasty. European J of Cardio-thoracic Surgery 21 (2002) 478-482.

41. Kashem Abul, Santamore William, hassan sarmina et al: Can latissimus dorsi muscle stimulation benefit heart during training period after vascular delay? ASAIO J Volume 47(6) Nov/Dec 2001 pp 655-661.

42. Wan Chris, Maldonado Claudio, Papanicolaou George, Anderson Gary et al: Reducing the Vascular Delay Period in Latissimus Dorsi Muscle Flaps for Use in Cardiomyoplasty. Plastic & Reconstructive Surgery Volume 109(5) 15 April 2002 pp 1630-1637.

43. Massimo Capoccia, Hazel Sutherland, Stanley Salmons and Jonathan C. Jarvis: The Hemodynamic Function of Intrathoracic Skeletal Muscle Ventricles After Recovery from Surgery in Pigs. Artificial Organs 26(3): 235-237, 2002.

44. Hedayati N, Sherwood JT, Schomisch SJ, Carino JL, Cmolik BL: Circulatory benefits of diastolic counterpulsation in an ischemic heart failure model after aortomyoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Jun; 123 (6): 1067-73.

45. Jorge Trainini, Jose C. Barisani, Edmundo I. Cabrera Fischer et al: Chronic Aortic Counterpulsation with Latissimus Dorsi in Heart Failure: Clinical Follow-Up. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 1120-1128.

46. Chekanov Valeri, Chachques Juan, Brum Fernando, Arzuaga Julio et al: LD -PACE II: A New Cardiomyostimulator for Cardiac Bioassist. *ASAIO J* Volume 47 (1) January 2001 pp 50-55.

47. Moreira LF, Stolf NA.: Dynamic cardiomyoplasty as a therapeutic alternative: current status. *Heart Failure Rev* 2001 Sep; 6 (3): 201-12.

48. Rigatelli Gianluca, Carraro Ugo, Barbiero Mario, Zanchetta Mario et al: New Advances in Dynamic Cardiomyoplasty: Doppler Flow Wire Shows Improved Cardiac Assistance in Demand Protocol. *ASAIO J* Volume 48 (1) January/February 2002 pp 119-123.

49. Woo EB, Jarvis JC Hooper TL, Salmons S.: Avoiding ischemia in latissimus dorsi muscle grafts: electrical prestimulation versus vascular delay. *Ann Thorac Surg* 2002 Jun; 73 (6): 1927-32.

50. L.P. Moreira, N.A. Stolf, F. Bacal, E.A. Bocchi et al: Long-Term Outcomes of Dynamic Cardiomyoplasty: What we learned and challenges for future applications. *The J of Heart And Lung Transplantation* Volume 20, Number 2 2002.

51. Takagaki Masami, McCarthy Patrick, Ochiai Yoshie, Raymond Doi et al: Novel device change left ventricular shape for heart failure treatment: Device design and implantation procedure. *ASAIO J* Volume 47 (3) May/June 2001 pp 244-248.

52. Daniel Burkhoff: New heart failure therapy: The shape of things to come? *The J of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, September 2001 Volume 122 Number 3.

53. Soren Schenk, Hermann Reichenspurner, Dieter Boehm, Jan Groetzner et al: Myosplint implant and shape-change procedure: Intra- and perioperative safety and feasibility. *Failing Heart - Surgical Aspects, J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 680-686.

54. Takagaki Masami, McCarthy Patrick et al: Device based left ventricular shape change: Validation of conductance technology in shape changed hearts. *ASAIO J* Volume 48 (3) May/June 2002 pp 268-271.

55. H. Hotz, S. Dushe, W. Konertz: Indikationen, Technik und erste Ergebnisse der passiven Kardiomyoplastie. *Z Kardiol* 90: Suppl 1, I/16 – I/21 (2001).

56. Wolfgang F. Konertz, F. Kleber, S. Dushe, H. Hotz et al: Efficacy trends with the Acorn cardiac support device: Two year follow-up. JACC Cardiac Function and Heart Failure March 6, 2002.

57. W. Konertz, S. Dushe, C. Enzweiler, B. Hamm: Evidence of decreasing LV size and volume after cardiac support device (CSD) Implantation. The J of Heart and Lung Transplantation, January 2002.

58. W. Konertz, J. Shapland, H. hotz et al: Passive containment and reverse remodeling by novel textile cardiac support device. Circulation, 2001; 104: I-270) American Heart Association, Inc.

59. Sharad Rastogi, Ramesh C. Gupta, Sudhish Mishra, George Suzuki et al: Therapy with the Acorn Cardiac Support Device reduces mRNA expression of brain and atrial natriuretic peptides in left ventricular myocardium of dogs with heart failure. JACC Cardiac Function and Heart Failure March 6, 2002.

60. Kashem Abul, Santamore William P., Hassan Sarmina et al: CardioClasp: A new passive device to reshape cardiac enlargement. ASAIO J 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Maj/June 2002; pp 253-259.

61. Kiyotaki Fukamachi, Yoshie Ochiai, Kazuyoshi Doi et al: Chronic evaluation of the Cleveland Clinic CorAide left ventricular assist system in calves. Artificial Organs 26(6): 529-533 Blackwell Publishing; 2002.

62. Wolfram Doehner, Poitr Ponikowski, Stefan D. Anker: PRESTO (a mammoth trial that could have been prevented), HPS and REMATCH. *International J of Cardiology* 83 (2002) 99-102.
63. Lynne Warner Stevenson, Leslie Miller, Patrice Desvigne-Nickens, Donna Mancani et al: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH). *Williams and Miller JACC* Vol. 40 NO.1, July 3, 2002: 1-18.
64. Rose Eric, Gelijns Annetine, Moskowitz Alan, Heitjan Daniel: Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart failure. *The new england J of Medicine* Vol. 345(20) Nov 2001 pp 1435-1443.
65. Keith Aaronson, Michael J. Eppinger, David Dyke et al: Left Ventricular Assist Device Therapy Improves Utilization of Donor Hearts. *J of the American College of Cardiology* Vol.39, No. 8, 2002; 39:1247-54.
66. David J. Farrar, William R. Holman, Lawrence R. McBride, Robert L. Kormos et al: Long-Term Follow-up of Thoratec Ventricular Assist Device Bridge-to-Recovery Patients Successfully Removed From Support After Recovery of Ventricular Function. *The J of Heart and Lung Transplantation* Vol. 21, No 5, May 2002.
67. Nicolas de Jonge, Hans Kirkels, Jaap R. Lahpor et al: Exercise Performance in Patients With End-Stage Heart failure After Implantation of a Left Ventricular Assist Device and After Heart Transplantation. *J of the american College of Cardiology* Vol. 37, No. 7, 2001; 37: 1794-9.

6. Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung meiner Arbeit unterstützt haben.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. H. H. Scheld und Herrn Prof. Dr. P. P. Lunkenheimer.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. P. P. Lunkenheimer für die immerwährende Unterstützung meiner Arbeit und die Vermittlung eines reichhaltigen Wissens.

Herrn Dr. K. Redmann danke ich für seine Betreuung und Geduld.

7. Lebenslauf:

Name	Mehmet Atila
geboren am	30.04.1978 in Bad Oeynhausen
Eltern	Selma Atila, Selbstständig (Kauffrau) Ilyas Atila, Selbstständig (Kaufmann)
wohnhaft	Friedrich-Rückertstr. 18, 32584 Löhne
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
1985-1989	Besuch der Wichern Grundschule in Bad Oeynhausen
1989-1995	Besuch der Realschule Süd in Bad Oeynhausen
1995- 1998 08.06.1998	Besuch des Weser Gymnasiums in Vlotho Abitur
SS 1998	Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Sep. 2000	Ärztliche Vorprüfung
März 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
29.04.2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12.05.2005	Approbation durch das Regierungspräsidium Detmold



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster . 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn
Prof. Dr. med. P.P. Lunkenheimer
Experimentelle Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie des
Universitätsklinikums Münster
Domagkstr. 11

48149 Münster

Dienstgebäude
Domplatz 1-3
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: 2110
Zimmer: 431
Frau Möllers
Aktenzeichen
50.0835.1.0 (G 24/2001)

25. April 2001

Betr.: Tierschutz;
hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Bezug: Ihr Antrag vom 05.03.2001, hier eingegangen am
14.03.2001

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d :

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Lunkenheimer,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I. S. 1105) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

Antwort des Herzmuskels auf chirurgische Maßnahmen bestimmt, krankhaft erweiterte Herzen in eine physiologische Form und Größe zu überführen.

Kurzbezeichnung: "Formgebende Potenz des Herzmuskels"

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr
Prof. Dr. P.P. Lunkenheimer
Experimentelle Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie des
Universitätsklinikums Münster
Domagkstr. 11

48149 Münster

Herr
Dr. Klaus Redmann
Experimentelle Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie des
Universitätsklinikums Münster
Domagkstr. 11

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

e-mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de X-400: C=de, A=dbp, P=dvs-nrw, O=bezreg-muenster, S=poststelle Telefax (0251) 411-2525

Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40 001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61 820

Öffentliche Verkehrsmittel - Buslinien 1 . 5 . 6 . 17 bis Haltestelle Prinzipalmarkt und 2 . 10 . 11 . 14 . 21 . 64 bis Domplatz

Diese Genehmigung gilt bis zum 31. 07. 2003.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

60 Hausschweine.

Auflagen:

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Piontkowski