

1. EINLEITUNG

Begriffsbestimmung

„Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie mit schlechter Prognose“ (Strödter [1]).

Lange Zeit wurde unter dem Begriff Herzinsuffizienz lediglich die durch eine vorhergegangene Herzerkrankung entstandene Unfähigkeit des Herzmuskels verstanden, ein den peripheren metabolischen Bedürfnissen genügendes Herzzeitvolumen zu fördern. Die Task Force on Heart Failure der European Society of Cardiology forderte 1995 für die Stellung der Diagnose Herzinsuffizienz erstens den objektiven Nachweis einer kardialen Dysfunktion in Ruhe durch entsprechende diagnostische Verfahren und zweitens das Vorhandensein begleitender Symptome in Ruhe oder unter Belastung wie das Auftreten von Dyspnoe, schnellere Ermüdbarkeit oder periphere Ödembildung. [2]

In den letzten Jahren gewonnene pathophysiologische Erkenntnisse und die Ergebnisse großer Therapiestudien zeichnen heute eine differenzierteres Bild des Syndroms chronische Herzinsuffizienz. Eine manifeste chronische Herzinsuffizienz ist danach weniger das fixierte Endstadium einer kardialen Erkrankung als vielmehr ein dynamischer Prozess, der durch pathologische myokardiale Arbeitsbedingungen in Gang gesetzt wird, über eine Aktivierung zunächst physiologischer neurohumoraler Kompensationsmechanismen bei fortbestehenden Stimuli zunehmend zu strukturellen Umbauprozessen im Myokard mit apoptotischem Zelluntergang und Verlust der geordneten Interzellulararchitektur führt und letztlich in eine progressive Dilatation mündet. (Dieser Vorgang kompensatorischer Strukturalterationen wird als *Remodeling* bezeichnet.) Die fortschreitende ventrikuläre Dilatation bedingt wiederum eine zusätzliche Verschlechterung der Arbeitsbedingungen und führt schließlich zu einem *circulus vitiosus*, der mit einer immer deutlicher werdenden Symptomatik einhergeht und in endgültiger Konsequenz ein terminales Herzversagen zur Folge hat.

Der oben dargestellte chronische Verlauf einer Herzinsuffizienz muß unterschieden werden von der akuten Form, die kurzfristig zum Beispiel nach einem Myokardinfarkt oder einer fulminanten Lungenarterienembolie auftritt und grundsätzlich andere unmittelbare Therapiestrategien verlangt. [3]

In der Praxis wird der Begriff Herzinsuffizienz oft einer systolischen Funktionsstörung gleichgesetzt. Tatsächlich liegt häufig gleichzeitig – der systolischen Insuffizienz voraus-

gehend oder sekundär – auch eine Störung der diastolischen Funktion vor. Die Frage nach der Prävalenz einer durch eine alleinige diastolische Dysfunktion bedingten Herzinsuffizienz wurde allerdings bislang nicht abschließend beantwortet. [4, 5]

Bedeutung des Problems Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eines der häufigsten internistischen Krankheitsbilder und stellt zum Beispiel in den USA die meistgenannte Einweisungsdiagnose für stationäre Behandlungen dar. [6] Dabei scheint sich die Prognose trotz einer Reihe von Fortschritten in der medikamentösen Therapie und der Verbesserung der Prognose der in die großen Therapiestudien eingeschlossenen Patienten in der Gesamtpopulation kaum verändert zu haben.

[7, 8]

Die Zahl der herzinsuffizienten Patienten wird in den USA, für die die meisten epidemiologischen Daten vorliegen, auf 2 – 3 Millionen geschätzt. [9, 10, 11] Für Westeuropa rechnet man mit etwa 1,3 Millionen Betroffenen. [12] Bei zwei Untersuchungen an größeren Bevölkerungsgruppen von jeweils mehr als 5000 Personen in Großbritannien bzw. den Niederlanden wurde mit einer Häufigkeit von 3,1 bzw. 3,9 % eine Herzinsuffizienz diagnostiziert. [13, 14] Die Prävalenz der Erkrankung liegt dabei in der Gruppe der bis 59-jährigen bei etwa 1 %, erhöht sich auf ca. 4 – 5 % in der Altersgruppe bis 75 Jahre und steigt oberhalb dieser Altersgrenze auf über 10 % an. [10, 13] In jedem Jahr wird in den USA mit dem Auftreten von annähernd 400.000 neuen Fällen von Herzinsuffizienz gerechnet. [9] Nach den Daten der Framingham-Studie verdoppeln sich sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz mit jeder Lebensdekade. [15] Darüber hinaus nimmt die Inzidenz der Erkrankung in der Bevölkerung durch die Veränderung der Alterspyramide auch im Generationenverlauf zu. [16]

Die Mortalitätsdaten bei Herzinsuffizienz sind bezüglich der Prognose den Mortalitätsdaten schwerer Formen maligner Erkrankungen vergleichbar. [1] Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Framingham-Studie 1,7 Jahre für Männer und 3,2 Jahre für Frauen. Auch nach Abzug der 90-Tage-Mortalität (diese Patientengruppe bleibt in Therapiestudien in der Regel ebenfalls unberücksichtigt) liegt die Überlebenszeit lediglich bei 3,2 Jahren für Männer und 5,4 Jahren für Frauen. [17] Das ist gleichbedeutend mit einer um das vier- bis achtfache erhöhten Sterblichkeit gegenüber einer Normalpopulation. Die 5-Jahres-Mortalität aller Patienten zusammengenommen wird mit 50 % angegeben. [15] Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad IV erhöht sich die Sterblichkeit auf ca. 50 % innerhalb eines Jahres (!) (Placebo-Arm der CONSENSUS-Studie [18]).

Von den Patienten der Framingham-Gruppe mußten innerhalb der ersten 6 Jahre 60 – 70 % aufgrund rezidivierend auftretender Herzinsuffizienz-Symptome zum Teil mehrfach erneut behandelt werden. Im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen beeinträchtigt die Herzinsuffizienz die Lebensqualität am stärksten. [1] Auch die durch die Erkrankung bedingte Co-Morbidität übertrifft die anderer chronischer Erkrankungen.

Nicht zuletzt erreichen die Aufwendungen für die Behandlung der Herzinsuffizienz auch eine beträchtliche ökonomische Relevanz. Die jährliche entstehenden Kosten wurden in den USA von verschiedenen Quellen zwischen 10 und 15 Mrd. \$ geschätzt. [9, 10]

Es ist zu erwarten, daß die Einführung neuer Therapien durch eine Verlängerung der Überlebenszeiten letztlich zu einer weiteren Zunahme der Population herzinsuffizienter Patienten führt. [16]

Ätiologie

Jede Erkrankung, die den Herzmuskel pathologischen Arbeits- oder Belastungsverhältnissen aussetzt, kann, wenn sie lange genug besteht oder das Ausmaß der initialen Schädigung groß genug ist, in das klinische Syndrom einer Herzinsuffizienz münden. Dazu zählen die koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien (vor allem die dilatative Form), Herzklappenerkrankungen, die arterielle Hypertonie, Myokarditiden, toxische Schädigungen des Herzmuskels, die pulmonale Hypertonie und auch Arrhythmien.

Bei den Teilnehmern der Framingham-Untersuchung stand die arterielle Hypertonie als auslösende Kondition mit etwa 70 % noch im Vordergrund. Wie die großen Herzinsuffizienz-Studien zeigen, dominiert heute die koronare Herzerkrankung als Ursache der chronischen Linksherzinsuffizienz, gefolgt von der dilatativen Kardiomyopathie (PROMISE 54 % isch./ 40 % dilat.; SOLVD 72 %/ 18 %). Diese Verschiebung der Ätiologie geht mit einer sichereren Detektion und konsequenteren Behandlung der arteriellen Hypertonie sowie einer zunehmenden Verlängerung der Krankheitsverläufe bei KHK durch umfangreichere Therapieoptionen (revaskularisierende Verfahren) einher.

Pathophysiologie

Zur Bewältigung unphysiologischer Arbeitsbedingungen in Folge einer auslösenden Erkrankung steht dem Herz-Kreislauf-System eine Reihe von kompensatorischen Mechanismen zur Verfügung. Kurzfristige Erhöhungen des enddiastolischen Volumens werden – dem Frank-Starling-Mechanismus folgend – mit einer Erhöhung der Kontraktionskraft durch Zunahme der diastolischen Faserspannung beantwortet. Zur längerfristigen

Anpassung an eine veränderte Belastungssituation werden vermehrt neurohumorale Regelkreise aktiviert, die anfänglich unerlässlich für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Zirkulation sind, bei einer überschießenden Stimulation jedoch deletäre Auswirkungen haben.

Die Stimulation des vegetativen Nervensystems über zentrale Druckrezeptoren bewirkt zuerst eine Steigerung von Herzfrequenz und –inotropie sowie eine Erhöhung des Arteriolentonus. Eine dauerhafte Aktivierung führt allerdings über die Ausbildung einer Katecholaminresistenz und weitere Anhebung des Noradrenalinspiegels zu einem fixierten hohen peripheren Widerstand und damit zu einer Erhöhung von Nachlast und myokardialen Sauerstoffverbrauch. Einen weiteren Kompensationsmechanismus bildet die druckgesteuerte Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Apparat der Niere, die über das in einer Aktivierungskaskade entstehende Angiotensin II eine Vasokonstriktion vermittelt und durch eine stimulierte Aldosteronfreisetzung eine Natrium- und Flüssigkeitsretention zur Folge hat (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, RAAS). Die zunächst nützliche Erhöhung des peripheren Widerstandes und die gesteigerte Vorlast setzen das Herz bei Entgleisung des Systems permanent deutlich ungünstigeren Lastbedingungen aus. Durch eine funktionelle Kopplung von vegetativem System und RAAS potenzieren sich deren Wirkungen. Die Menge des zentralen Blutvolumens wird durch Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof überwacht, die die Ausschüttung zweier gegensätzlich agierender Botenstoffe steuern: Das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das zentral freigesetzte antidiuretische Hormon (ADH). Beide Stoffe wirken über die Beeinflussung der Diurese und Veränderung des Arteriolentonus. Auch dieser Regelkreis verliert seine kompensatorische Wirkung im Zuge einer Herzinsuffizienzentwicklung.

Im Zellgefüge des Herzmuskels lösen die pathologischen Arbeitsbedingungen eine Vielzahl von funktionellen und strukturellen Umbauvorgängen aus, die in ihrer Gesamtheit als *Remodeling* bezeichnet werden. Die Myozyten reagieren auf die Mehrbelastung zunächst mit einer Hypertrophie. Einerseits führt die rezeptorvermittelte Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden durch die weiter oben dargestellten Botenstoffe und noch eine Reihe anderer lokaler Mediatoren zu einer Exprimierung myozytärer Wachstumsgene; andererseits erzeugt die aufgrund pathologischer Vor- und Nachlasterhöhungen zunehmende ventrikuläre Wandspannung einen direkten mechanischen Wachstumsreiz im Myokard. Unter Umständen gelingt dem Herzmuskel durch die Massenvermehrung vorerst eine zumindest teilweise Normalisierung der Wandspannung bei noch tolerabel erhöhtem enddiastolischen Füllungsdruck. Gleichzeitig bewirken die Wachstumsstimuli im Binde-

gewebsgerüst eine Zellproliferation und eine gesteigerte Synthese von Kollagenfasern. Die aus der Hypertrophie resultierende Materialvermehrung kann zu einer verminderten Dehnbarkeit des Myokards und damit zu einer diastolischen Relaxationsstörung führen.

Ein Fortbestehen der unphysiologischen Überlastung hat eine erneute Zunahme der Wandspannung zur Folge, die der Herzmuskel schließlich oberhalb einer kritischen Grenze, die unter anderem durch das Herzgewicht und die Koronarperfusionsreserve festgelegt wird, nicht mehr durch proliferative Prozesse kompensieren kann. Im Gefolge des Muskelwachstums und des gestiegenen Sauerstoffverbrauches stellt sich mehr und mehr eine relative Koronarinsuffizienz mit rezidivierenden Myokardhypoxien ein. Ein im weiteren verstärkt einsetzender Verlust kontraktiler Einheiten scheint vor allem durch einen Prozess des programmierten Zelltodes ausgelöst zu werden, die sogenannte *Apoptose*. Diesem Mechanismus wird in neueren Untersuchungen eine wesentliche Bedeutung für die Ausbildung einer Herzinsuffizienz zugeschrieben. Im Zuge der überschießenden Bindegewebssynthese gehen die geordnete Faserstruktur und durch eine daraus folgende Auflösung der Quervernetzung der Muskelfasern die Stützfunktion des Bindegewebes verloren. Das gelockerte Zellgefüge kann dem intrakavitären Druck weniger Widerstand entgegensetzen, wodurch eine Dilatation eingeleitet wird. Nach dem LaPlace-Gesetz nimmt damit die Wandspannung und resultierend auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch weiter zu. Die in der Folge verminderte Auswurfleistung sowie konsekutive Steigerung des diastolischen Füllungsvolumens und des enddiastolischen Druckes fördern wiederum eine weitere Dilatation. Diese Ereigniskette mündet in einen *Circulus vitiosus*, dessen Fortschreiten mit einer progressiven Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und der zunehmenden Herzgröße sowie Entwicklung von Herzinsuffizienzsymptomen einhergeht.

Klinische Manifestation und Verlauf

Entwickelt sich eine Herzinsuffizienz im Gefolge einer kardialen Grunderkrankung wie einer koronaren Herzerkrankung oder eines Klappenfehlers, manifestieren sich in der Regel zuerst die Symptome dieses Grundleidens wie zum Beispiel eine Angina-pectoris-Symptomatik im Falle einer KHK. Liegt ursächlich eine idiopathische Kardiomyopathie zugrunde, bemerken die Betroffenen anfänglich eher unspezifische Auswirkungen wie eine verringerte Belastbarkeit, schnellere Ermüdung und das Auftreten von Luftknappheit unter Belastung. Das weitere klinische Erscheinungsbild wird hauptsächlich durch zwei Komponenten bestimmt. Zum einen entsteht als Folge der verminderten Auswurfleistung bei Belastung – im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auch in Ruhe – eine zeitweilige oder

chronische Minderperfusionssituation, die zunächst als Dyspnoe empfunden wird, in Kombination mit anderen Faktoren wie der Wirkung vasoaktiver Mediatoren aber beispielsweise auch zu der häufig begleitend auftretenden Niereninsuffizienz führen kann. Das Risiko für das Erleiden eines Schlaganfalles ist in dieser Patientengruppe um das Vier- bis Siebenfache erhöht. Dieses Unvermögen, ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu fördern, bezeichnet man als *Vorwärtsversagen* des Herzens. Andererseits kommt es durch die verminderte Fördermenge zu einem pulmonal- und systemvenösen Rückstau, dem sogenannten *Rückwärtsversagen*. Daraus resultieren Symptome wie eine periphere Ödembildung und die Ausbildung von Pleuraergüssen und Ascites. Über die Druckerhöhung in der Lungenstrombahn wird die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie begünstigt. Im Rahmen einer akuten Dekompensation kann sich aus dem dann nochmals verstärkten pulmonalen Rückstau ein Lungenödem entwickeln.

Falls nicht ohnehin initial bereits Klappeninsuffizienzen vorgelegen hatten, entstehen durch die Übertragung der Ventrikeldilatation auf den bindegewebigen Klappenhalteapparat zunehmende Insuffizienzen der Atrioventrikularklappen, die ihrerseits eine weitere Verschlechterung des klinischen Bildes unterstützen. So zieht eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz eine Vergrößerung des linken Vorhofes nach sich. In deren Folge stellt sich häufig chronisches Vorhofflimmern ein, das nach den Daten der SOLVD-Studie zusätzlich prognoseverschlechternd wirkt. [18]

Die progressive Myokarddilatation macht das Herz durch die Entstehung ektopter Erregungsherde verstärkt anfällig für die Ausbildung maligner Arrhythmien. Nach Schätzungen sind bis zu 50 % der Todesfälle bei Herzinsuffizienz auf einen plötzlichen Herztod zurückzuführen, wobei allerdings der Anteil an zugrundeliegenden Herzrhythmusstörungen nicht eindeutig festgelegt werden kann. [7]

In kürzer werdenden Abständen unterbrechen Episoden kardialer Dekompensationen das labile Gleichgewicht der Herz-Kreislauf-Regulation und machen stationäre Behandlungen erforderlich. Der Leidensdruck der Patienten nimmt mit fortschreitendem Krankheitsverlauf durch diese Vielzahl der die Lebensqualität zum Teil erheblich einschränkenden Begleiterscheinungen immer mehr zu.

Möglichkeiten der Therapie

An erster Stelle einer strukturierten Herzinsuffizienztherapie muß die Suche nach etwaigen zugrundeliegenden Erkrankungen und deren Behandlung stehen. Dazu gehören die Ausschaltung von Stenosen der Herzkranzgefäße auf operativem oder katheterinterventionel-

lem Wege, die chirurgische Korrektur von Klappenvitien, die Behandlung von Herzmuskelerkrankungen, die Einstellung chronisch hypertoner Blutdruckwerte und die Therapie von Herzrhythmusstörungen mit Medikamenten oder Ablationsverfahren. In diesem Zusammenhang ist auch die kardiale Resynchronisationstherapie zu nennen, bei der eine dys-synchrone Ventrikelkontraktion infolge einer intraventrikulären Leitungsstörung durch ein spezielles Schrittmacheraggregat ausgeglichen wird.

Aufgrund der Vielzahl von Versuchen, die Behandlung der Herzinsuffizienz auf medikamentösem oder interventionellem Wege zu verbessern, ist eine lückenlose Darstellung des derzeitigen Erkenntnisstandes vor allem der pharmakologischen Herzinsuffizienztherapie innerhalb dieses Rahmens nicht möglich. Das Hauptaugenmerk wird daher auf die für die Einordnung des hier diskutierten Verfahrens bedeutsamen Behandlungsmethoden gelegt. Über ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Prozesse bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz wurde auch die Einführung neuer medikamentöser Therapiekonzepte möglich. Ein wichtiger Schritt war dabei die Etablierung der Anwendung von ACE-Hemmern. Durch die Unterbrechung der überschießenden Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems konnte ein Anstieg der Auswurfraction und eine Verringerung der linksventrikulären Dilatation und Hypertrophie sowie resultierend eine Verbesserung der Prognose erreicht werden. Diese Effekte wurden insbesondere für die Substanzen Captopril und Enalapril in zahlreichen großen Studien nachgewiesen und zuerst für die Behandlung moderater Herzinsuffizienz beschrieben (SOLVD-Studie). [18, 19] Die CONSENSUS-Studie zeigte, daß auch Patienten mit NYHA-Stadium IV von einer ACE-Inhibition profitieren. [20] Besonders intensiv wurden die positiven Auswirkungen einer ACE-Hemmer-Gabe im Langzeitverlauf nach Myokardinfarkt untersucht und in einer Reihe von Arbeiten wie zum Beispiel der SAVE-Studie dokumentiert. [21, 22]

Nachdem die Gabe von β -Blockern bei Herzinsuffizienz durch die initial negativ inotrope Wirkung lange als kontraindiziert gegolten hatte, regte die Beschreibung ungünstiger Noradrenalin-Effekte infolge einer pathologischen Überstimulation des sympathischen Systems Untersuchungen zur Beeinflussung der neurohumoralen Aktivierung durch eine β -Blockade an. [23, 24] In mehr als 15 placebokontrollierten Studien wie MDC oder der Carvedilol-Studie konnte eine teilweise Rückbildung der myokardialen Umbauvorgänge und eine Verringerung der Mortalität hauptsächlich für Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol gezeigt werden, womit auch die Gabe von β -Blockern in den aktuellen Therapieempfehlungen für die Herzinsuffizienzbehandlung einen festen Platz eingenommen hat. [25, 26, 27, 28] Daß diese sogar bei Patienten mit NYHA-Grad IV sinnvoll sein kann, belegte

die im Jahr 2000 vorgestellte KOPERNIKUS-Studie. [1]

Trotz dieser offensichtlichen Therapieerfolge blieb die Prognose des Syndroms Herzinsuffizienz weiterhin ernst. So wurde beispielsweise die 3,5-Jahres-Mortalität in der SOLVD-Studie um gerade 4,5 % gesenkt. Jedoch sollten unter Berücksichtigung des vorhandenen Potentials dieser und weiterer Medikamente die pharmakologischen Therapiemöglichkeiten in jedem Fall ausgeschöpft worden sein, bevor die Wahl eines chirurgischen Verfahrens in Betracht gezogen wird.

Für Patienten, die aufgrund ausgeschöpfter konventioneller Therapiereserven schließlich einer chirurgischen Therapie zugeführt werden sollen, galt längere Zeit die Herztransplantation als einzige und letzte Behandlungsoption. [29] Aus verschiedenen Gründen steht dieses Verfahren allerdings mittlerweile längst nicht mehr allen Patienten zur Verfügung und ist darüber hinaus auch nicht für alle Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz geeignet. Zum einen hat sich durch die abnehmende Spendebereitschaft in der Bevölkerung und den gleichzeitigen Anstieg der Zahl potentieller Empfänger ein zunehmendes Ungleichgewicht zwischen Organangebot und Transplantationsbedarf herausgebildet. [30] Die Operationszahlen blieben in den letzten Jahren relativ konstant, während die Meldelisten stetig länger werden. Dadurch erhöht sich die Wartezeit und damit auch die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit auf der Warteliste. [31] Ein weiteres Problem ergibt sich in Folge der immer besseren Behandlungsmöglichkeiten der kardialen Grunderkrankungen beziehungsweise deren Komplikationen: Die mit einer chronischen Herzinsuffizienz erkrankten Patienten werden im Durchschnitt immer älter und entwickeln im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf vermehrt Begleiterkrankungen oder Folgezustände, die oftmals der Erwägung einer Transplantation entgegenstehen. Aufgrund des Alters oder eventueller Kontraindikationen werden sie dann für eine Herztransplantation häufig nicht mehr berücksichtigt. Hinzu kommt, daß für viele Patienten auch eine primär erfolgreich durchgeführte Transplantation mit zum Teil nicht unerheblichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. So werden die Nebenwirkungen der lebenslang erforderlichen Medikamente zur Immunsuppression zum Teil als sehr belastend empfunden; darüber hinaus können zur Abklärung und gegebenenfalls Therapie fraglicher oder manifester Abstoßungsreaktionen häufige Krankenhausaufenthalte erforderlich werden. Aus den oben geschilderten Ursachen sowie durch die zunehmende gesundheitspolitische Bedeutung des Problems chronische Herzinsuffizienz und den großen Leidensdruck der Betroffenen entstand ein Bedarf für alternative chirurgische Behandlungsverfahren. Ausgehend von der Erkenntnis, daß die mit der Herzinsuffizienz einhergehende Ventrikel-

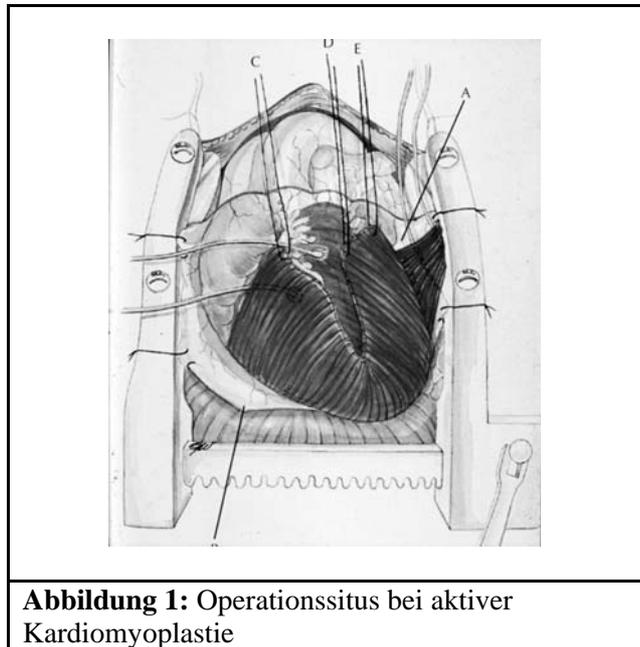
dilatation die Herzarbeit zunehmend unökonomisch werden läßt und eng an den Krankheitsverlauf gekoppelt ist, wurden ventrikelrekonstruierende Operationstechniken entwickelt. R. Batista führte 1994 die nach ihm benannte Operation ein, bei der ein Segment des linken Ventrikels entfernt wurde und dieser durch die spezielle Schnittführung sowohl in der Größe als auch in der Form wieder den Dimensionen normaler Herzen angenähert werden konnte. [32] Neu und nicht unumstritten war dabei, daß tatsächlich vitales Myokard exzidiert wurde und nicht postinfarzielles Narbengewebe, wie es bei der Aneurysmektomie geschieht. Von mehreren Arbeitsgruppen, die diese Technik einsetzten, wurde in der Folge ein Rückgang der Ventrikeldiameter und vor allem auch eine Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik und der Leistungsfähigkeit beobachtet. [33, 34, 35, 36, 37] Zum Teil wurde aber auch über spätere Redilatationen berichtet. [38] Eine vor allem frühpostoperativ hohe Komplikationsrate und das häufige Auftreten maligner ventrikulärer Herzrhythmusstörungen im Verlauf verhinderten letztendlich eine weitere Verbreitung dieses Ansatzes. [38, 39]

Eine weitere chirurgische Therapieform, die sogenannte aktive Kardiomyoplastie, soll aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für die Entwicklung des in dieser Arbeit vorgestellten Verfahrens im nächsten Abschnitt ausführlicher betrachtet werden.

Erfahrungen aus der aktiven Kardiomyoplastie

Das Verfahren der aktiven oder auch dynamischen Kardiomyoplastie wurde Mitte der achtziger Jahre zur Behandlung herzinsuffizienter Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eingeführt. [40] Dabei wird einseitig der M. latissimus dorsi präpariert, unter Erhaltung der Gefäßversorgung in den Thorax verlagert und um das Herz geschlagen. Über einen gleichzeitig implantierten Schrittmacher – den sogenannten Myostimulator – wird der Muskel zunächst nach einem festgelegten Konditionierungsprotokoll dergestalt stimuliert, daß die Typ-II-Skelettmuskelfasern in der Folge zu einer ermüdungsfreien Kontraktion befähigt werden, bevor schließlich durch Neuprogrammierung des Stimulators die Muskelkontraktion mit der Systole synchronisiert wird. Der so transformierte Muskel soll dann durch eine aktive Verkürzung in der Auswurfphase die Ventrikelkontraktion unterstützen. Obwohl in einer Vielzahl von Verlaufskontrollen eine funktionelle Verbesserung der operierten Patienten und ein Rückgang der Herzinsuffizienzsymptomatik beobachtet werden konnte, [41, 42] erbrachten Messungen hämodynamischer Parameter zum Nachweis der systolischen Funktionsverbesserung durch verschiedene Arbeitsgruppen zum Teil gegensätzliche Resultate. [43, 44] Parallel dazu mehrten sich Hinweise, daß ein wichtiger,

wenn nicht sogar der wesentliche Effekt der Muskelumhüllung des Herzens in einer passiven Begrenzung der Ventrikeldilatation besteht. [45]



Zur Gewinnung eines differenzierteren Bildes über die Wirkmechanismen der Kardiomyoplastie wurden daraufhin verschiedene Versuchsprotokolle in tierexperimentellen Herzinsuffizienzmodellen überprüft und weiterführende Nachuntersuchungen bei operierten Patienten vorgenommen. [46, 47, 48, 49] So konnten Kass et al 1995 anhand kathetertech- nisch gewonnener linksventrikulärer Druck-Volumen-Analysen bei drei Patienten nach dynamischer Kardiomyoplastie zeigen, daß auch bei ausgeschaltetem Myostimulator chronische Veränderungen im Sinne einer Umkehr des Remodeling-Prozesses (*reverse remodeling*) wie ein Rückgang des enddiastolischen Volumens und eine Linksverschiebung der Druck-Volumen-Kurven nachweisbar waren, wohingegen die Aktivierung der Muskelkontraktion nur geringe Akuteffekte bewirkte. [47] Auch im Tiermodell mittels einer in Hunden durch hochfrequente Schrittmacherstimulation induzierten Herzinsuffizienz konnte 1997 durch Patel et al der sogenannte *girdling-effect* einer passiven Muskelumhüllung der Ventrikel reproduziert werden. Nach Kardiomyoplastie mit einem zum Zweck der Konditionierung zwar stimulierten, aber nicht ventrikelsynchron getakteten M. latissimus dorsi wurde eine Stabilisierung der linksventrikulären Volumina, der diastolischen Relaxation und des enddiastolischen Druckes im Vergleich zu einer kontinuierlichen Verschlechterung dieser Parameter in der Kontrollgruppe gemessen. [48] Ähnliche

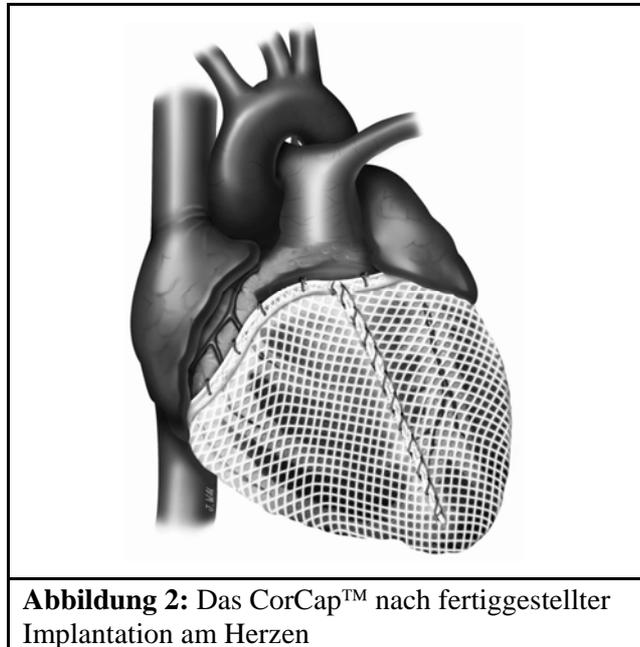
Erfahrungen mit einem nichtstimulierten Kardiomyoplastie-Modell waren bereits 1993 von Capouya et al beschrieben worden. [46]

Das Cardiac Support Device: Entwicklung und Konzept

Aus den in Auswertung der Ergebnisse der dynamischen Kardiomyoplastie gewonnenen Erkenntnissen erhob sich die Frage, ob – wenn die Effekte des Verfahrens tatsächlich in ihrem Hauptanteil passiv durch Umhüllung der Ventrikel vermittelt werden – eine vergleichbare Wirkung nicht auch durch Verwendung eines synthetischen Materials anstelle des Muskellappens erreicht werden könnte. [47, 48] Einerseits könnte dadurch die Prozedur der Implantation wesentlich verkürzt und vereinfacht und damit das begleitende Operationsrisiko gesenkt werden, andererseits würden der aufwendige Vorgang der Muskelkonditionierung und –stimulation sowie die dazu erforderliche Schrittmacherimplantation entfallen. Zudem waren nach Latissimus-dorsi-Implantation eine ungünstige Beeinflussung des *cardiac output* in der frühpostoperativen Phase durch die zunächst noch unstimuliert im Perikard liegende Muskelmasse sowie eine Skelettmuskeldegeneration und –fibrose im Langzeitverlauf beschrieben worden. [43, 50]

Erste Hinweise auf eine mögliche Durchführbarkeit eines alternativen Verfahrens stellten Vaynblat et al 1997 vor, indem sie Hunde, in denen zuvor mittels intrakoronarer Doxorubicinjektion eine Herzinsuffizienz induziert worden war, einer von den Autoren als *cardiac binding* bezeichneten Kardiomyoplastie unter Verwendung einer Gore-Tex-Membran unterzogen. Die dabei in der Kontrollgruppe fortschreitende Ventrikeldilatation und Erhöhung des enddiastolischen Druckes konnte bei den durch die Membran gestützten Herzen nachweislich aufgehalten werden. [51] Die große Bedeutung des für die synthetische Membran verwendeten Materials wurde im Ergebnis der Untersuchungen von Oh et al an einem durch Schrittmacherüberstimulation erzeugten Herzinsuffizienzmodell deutlich. Die Implantation eines relativ rigiden Marlex-Gewebes bewirkte zwar eine Begrenzung der ventrikulären Dilatation und des Kontraktilitätsverlustes im Vergleich zur Kontrollgruppe, beide Effekte fielen jedoch gegenüber einer Vergleichsgruppe, in der ein nichtstimulierter M. latissimus dorsi implantiert worden war, weniger deutlich aus. Dies wurde als Auswirkung einer größeren Elastizität und eines durch Konformationsänderungen höheren Anpassungsvermögens des Skelettmuskels diskutiert. [52] Shah und Vaynblat versuchten, den sich aus der mangelnden Nachgiebigkeit eines synthetischen Materials möglicherweise ergebenden konstriktiven Effekten mit einer Modifikation ihres Kardiomyoplastiemodells durch Interposition eines Perikardstreifens in die Gore-Tex-Membran

zu begegnen. Wie schon in der Vorarbeit war bei den behandelten Herzen erneut eine Stabilisierung der Ventrikeldilatation nachweisbar; zusätzlich konnte auch eine Verbesserung der Überlebenschancen nach erfolgreichem *cardiac binding* beobachtet werden. Hinweise auf konstriktive Effekte wurden nicht gefunden. [53]



Aus der Analyse der beschriebenen Vorarbeiten zeichnete sich ab, daß ein synthetisches Gewebe als Material für eine passive Myoplastik des Herzens zwar eine gewisse Festigkeit besitzen müßte, die einer weiteren ventrikulären Dilatation einen ausreichenden Widerstand entgegensetzt, dabei aber so elastisch bleiben sollte, daß keine Füllungsbehinderung durch eine restriktive Wirkung verursacht wird. Diesen Überlegungen folgend wurde das *CorCap™ Cardiac Support Device* (CSD, Acorn Cardiovascular Inc., MN, USA) entwickelt, ein zu einem Netzgewebe verarbeitetes Polyestermaterial, das aufgrund seiner speziellen Netzstruktur nachgiebig genug ist, sich der äußeren Form des Herzens anzupassen, durch die Festigkeit des verwendeten Grundmaterials dem Herzmuskel jedoch auch einen suffizienten Rückhalt zur Begrenzung einer weiteren Ausdehnung bietet (Abbildung 2). Inwieweit diese besonderen Merkmale nach Durchführung einer *passiven Kardiomyoplastie* mit dem Cardiac Support Device zur Geltung kommen würden, wurde zunächst wiederum an verschiedenen Herzinsuffizienzmodellen überprüft, wobei insbesondere die Vorarbeiten von Hani N. Sabbah vom Henry Ford Heart and Vascular Institute Detroit und die einer Arbeitsgruppe um Power und Raman von der Universität Melbourne richtungweisend waren. Sabbah nutzte für seine Untersuchungen das Modell einer bei Hunden durch

koronare Mikroembolisation induzierten Herzinsuffizienz und konnte bei den mit einem CSD behandelten Tieren einen Rückgang der linksventrikulären Volumina und einen Anstieg der Auswurffraktion nachweisen. [54, 55] Übereinstimmend gelang Power und Raman in durch Schrittmacherüberstimulation herzinsuffizienten Schafen durch die passive Kardiomyoplastie mit dem CSD eine Stabilisierung von linksventrikulärer Dilatation und Kontraktilität im Vergleich zu einer progredienten Verschlechterung der kardialen Funktion in der Kontrollgruppe. [56]

Parallel zur Auswertung der experimentellen Resultate verdichteten sich zunehmend auch die theoretischen Grundlagen der Wirkung der passiven Kardiomyoplastie. Wie bereits gezeigt worden war, scheint die progressive Kammerdilatation eine sehr wichtige Rolle in der Unterhaltung des *remodeling*-Prozesses zu spielen. An diesem Punkt greift das CSD in den *circulus vitiosus* ein, indem es eine weitere Dilatation begrenzt und durch die äußere Stützwirkung auf das Herz die myokardiale Wandspannung vermindert. Der Rückgang der permanenten Dehnung des Muskelzellverbandes ermöglicht eine allmähliche Erholung der Myozytenfunktion. Die pathologisch überstimulierte Genexpression und damit auch die Induktion von Mechanismen des programmierten Zelltodes nimmt in der Folge der verringerten Einwirkung von Dehnungsreizen ab. Zusätzlich werden die vor allem vom Gefäßendothel produzierten lokalen Mediatoren in geringeren Konzentrationen freigesetzt. Im Ergebnis der funktionellen Umstellungen bilden sich neben einer tendentiellen Normalisierung der Größe und äußeren Form der Myozyten schließlich auch die Strukturänderungen der extrazellulären Matrix zum Teil zurück. Diese Umkehr der pathologischen Umbauprozesse im Myokard, die auf Organebene zu einer zumindest partiellen Wiederherstellung der ventrikulären Geometrie und Funktion führt, wird als *reverse remodeling* bezeichnet. H.N. Sabbah konnte in seinem Herzinsuffizienzmodell nach passiver Kardiomyoplastie mit dem Cardiac Support Device sowohl eine Erholung der Myozytenfunktion und eine Abnahme der interstitiellen Fibrose als auch eine verringerte Konzentration mehrerer im Rahmen myokardialer Umbauvorgänge sonst typischerweise vermehrt synthetisierter Proteine nachweisen. [57, 58, 59] Darüber hinaus wurde in den mit einem CSD behandelten Herzen eine signifikante Reduktion der Häufigkeit myozytärer apoptotischer Zelltode gemessen. [60]

Nachdem dergestalt ein fundierter experimenteller Vorlauf geschaffen worden war, konnte schließlich am 23. April 1999 in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie an der Charité Berlin erfolgreich die weltweit erste Implantation eines Acorn-CSD bei einem 69-jährigen Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie vorgenommen werden.