

2. MATERIAL UND METHODEN

Studienaufbau und Ziele der Arbeit

Nach Abschluß der experimentellen Vorarbeiten war die erste klinische Untersuchung des Cardiac Support Device als Sicherheits- und Machbarkeitsstudie konzipiert; das heißt, das Hauptanliegen war die Führung des Nachweises, daß das Verfahren ohne Sicherheitsbedenken zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden kann. Dabei ging es vor allem um die genaue Dokumentation aller Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse vor allem im Hinblick auf das perioperative Risiko, auf mögliche konstriktive Nebenwirkungen durch die Umhüllung der Herzkammern und auf eine eventuelle Beeinträchtigung der Durchblutung der Herzkranzgefäße. Dazu wurden im Linksherzkatheter Druck-Volumen-Schleifen aufgezeichnet und die Koronarreserve geprüft sowie mittels der Echokardiographie Daten zum Ausschluß von konstriktiven Wirkungen erhoben.

Darüber hinaus war von großem Interesse, inwieweit die aus den Herzinsuffizienzmodellen erhaltenen Hinweise auf ein Aufhalten beziehungsweise sogar eine Umkehrung des *remodeling*-Prozesses durch das CSD auch im Rahmen der klinischen Erprobung reproduzierbar sein würden. In diesen Kontext ist diese Arbeit einzuordnen, die – eingebettet in die Gesamtstudie – speziell auf eine Verlaufsbeobachtung von Veränderungen der Ventrikeldilatation und -funktion sowie der Entwicklung der Leistungsfähigkeit gerichtet war.

Die Untersuchung von Veränderungen linksventrikulärer Funktionsparameter, die im Sinne eines *reverse remodeling* interpretiert werden können, und ihrer Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit und die Ausprägung der Herzinsuffizienzsymptome ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Dazu wurden präoperativ und jeweils 3, 6, 12 und 24 Monate nach Implantation eine Reihe echokardiographischer Daten wie unter anderen die linksventrikulären Diameter, die Auswurfleistung sowie der Grad der Mitralklappeninsuffizienz erhoben und die kardiopulmonale Belastbarkeit nach der Einteilung der New York Heart Association (NYHA) ermittelt. Zusätzlich wurden im Rahmen der Nachuntersuchungen zwischenzeitlich aufgetretene unerwünschte Ereignisse dokumentiert, ein Elektrokardiogramm abgeleitet und eine laborchemische Routinekontrolle veranlaßt.

Das Studienprotokoll wurde vor der ersten Implantation durch die Ethikkommission der

Charité gebilligt. Die Patienten willigten jeweils mit ihrer Unterschrift in die Therapie ein, nachdem sie im Vorfeld ausführlich und gründlich über das geplante chirurgische Verfahren, den Studiencharakter der Behandlung und auch über mögliche alternative Therapien aufgeklärt worden waren.

Ein- und Ausschlußkriterien

Die vollständigen Ein- und Ausschlußkriterien sind in untenstehender Tabelle aufgeführt. Grundsätzlich wurden Patienten mit der Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie für die Implantation eines Cardiac-Support-Device berücksichtigt, wobei sowohl ischämische als auch nichtischämische Ausgangspunkte für die Entwicklung von Ventrikeldilatation und Herzinsuffizienz zugelassen wurden. Die Notwendigkeit der Durchführung weiterer

Einschlußkriterien	Ausschlußkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatative Kardiomyopathie ischämischen oder nichtischämischen Ursprungs • Erwachsene (18 – 80 Jahre) • Stabile und optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (unverändert seit ≥ 1 Monat) • Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) ≥ 30 mm/m², echokardiographisch gemessen • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 35 % oder LVEF ≤ 40 %, wenn MI \geq III° und MKR geplant • Mitralklappeninsuffizienz \leq II°, wenn nicht MKR/ MKE geplant ist • NYHA-Klasse III oder IV oder NYHA II mit VO_{2max} ≤ 16 ml/kg/min oder Episode von NYHA III – IV in Krankengeschichte • Akzeptable Nierenfunktion (Serumkreatininspiegel $< 3,5$ mg/dl) • Akzeptable Lungenfunktion (FEV₁ $> 1,5$ l) • Unterschriebene rechtswirksame Einverständniserklärung 	<ul style="list-style-type: none"> • Geplante partielle Ventrikulektomie nach Batista • Signifikante Kardiomegalie, welche die maximale CSD-Größe überschreitet • Wahrscheinlichkeit von kardiothorakalen Adhäsionen, die die korrekte Plazierung des CSD verhindern würden • Offener aortokoronarer Bypass, wenn die Plazierung des CSD dessen Durchfluß behindern würde • Patienten mit NYHA-Klasse IV mit der Notwendigkeit der i.v.-Gabe positiv inotroper Medikamente • Andere Erkrankungen, die die Lebenserwartung auf < 2 Jahre reduzieren • Präsenz von unkontrollierten Arrhythmien mit hämodynamischer Instabilität oder unkontrollierte arterielle Hypertonie • Akuter Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate • Aktive Infektionen • Teilnahme an anderen klinischen Studien

chirurgischer Maßnahmen wie zum Beispiel einer Mitralklappenrekonstruktion bei der häufig begleitend auftretenden Mitralklappeninsuffizienz stellte keinen Hinderungsgrund für die Planung einer passiven Kardiomyoplastie dar. Lediglich bei Vorliegen einer signifikanten koronaren Herzerkrankung mit der Notwendigkeit und Möglichkeit der Anlage aortokoronarer Bypässe wurde auf eine zusätzliche CSD-Implantation im Rahmen dieser Studie verzichtet. Auch Patienten, bei denen nach bereits früher erfolgter aortokoronarer Bypassoperation noch offene Bypassgefäße nachgewiesen werden konnten, deren Perfusion durch ein darüberliegendes CSD gefährdet worden wäre, wurden von der Studie ausgeschlossen. Prinzipiell bildete eine vorausgegangene Herzoperation allerdings kein absolutes Ausschlußkriterium, insofern nicht mit überdurchschnittlich stark ausgeprägten kardiothorakalen bzw. –perikardialen Verwachsungen gerechnet werden mußte, die eine adäquate Platzierung des CSD technisch als nicht durchführbar erscheinen ließen.

Eine sehr wichtige Voraussetzung war, daß Patienten, die für diese Form der chirurgischen Herzinsuffizienzbehandlung vorgesehen wurden, im Vorfeld bereits stabil und gründlich medikamentös therapiert worden waren. Vor allem wurde auf die Einnahme eines ACE-Hemmers oder eines analogen Präparates geachtet. Eine zusätzliche Betablocker-Therapie war wünschenswert, wurde aber vom Protokoll nur für Patienten gefordert, bei denen kein zusätzliches herzchirurgisches Verfahren wie zum Beispiel eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt werden mußte.

Patienten und Gruppeneinteilung

Im Rahmen dieser ersten klinischen Anwendung der passiven Kardiomyoplastie mit dem *Cardiac Support Device* wurden insgesamt 29 Patienten in einem Zeitraum von 15 Monaten operiert. Drei der Patienten wurden von vornherein von der vorliegenden Datenauswertung ausgenommen, da bei ihnen parallel Eingriffe am linksventrikulären Myokard durchgeführt wurden, deren gesonderter Einfluß auf die kardialen Funktionsparameter und den klinischen Verlauf sich nicht sicher abgrenzen läßt. In einem dieser Fälle handelte es sich dabei um eine partielle Ventrikulektomie, bei einem anderen Patienten wurde eine linksventrikuläre Thrombektomie vorgenommen und schließlich einem weiteren Patienten ein linksventrikuläres Assistensystem implantiert. Die in dieser Arbeit betrachtete Gesamtpopulation umfaßt daher 26 Patienten und wird im weiteren als **Gruppe 1** bezeichnet. In Abhängigkeit von der Art des operativen Eingriffs wurden daraus zwei Untergruppen gebildet. Die eine, im folgenden **Gruppe 2** genannt, enthält 12 Patienten mit ausschließlich isolierter Implantation des CorCap ohne zusätzliche operative Verfahren. Die zweite – **Gruppe 3** –

schließt alle Patienten mit zusätzlicher Mitralklappenchirurgie ohne weitere Kombinationseingriffe ein und beinhaltet ebenfalls 12 Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten aus Gruppe 3 wurde eine Mitralklappenrekonstruktion (-annuloplastie) mittels Ringimplantat durchgeführt (10 Pat.); zwei Patienten erhielten einen Mitralklappenersatz unter Erhaltung des subvalvulären Apparates. Zwischen den beiden Untergruppen 2 und 3 gibt es keine Überschneidungen. Zwei weitere Patienten, die noch andere Kombinationseingriffe erhielten (ein Pat. Aortenklappenersatz, ein Pat. Mitrals- und zusätzlich Trikuspidalrekonstruktion) sind in keiner Untergruppe vertreten und werden nur mit der Gesamtheit der Patienten in Gruppe 1 betrachtet.

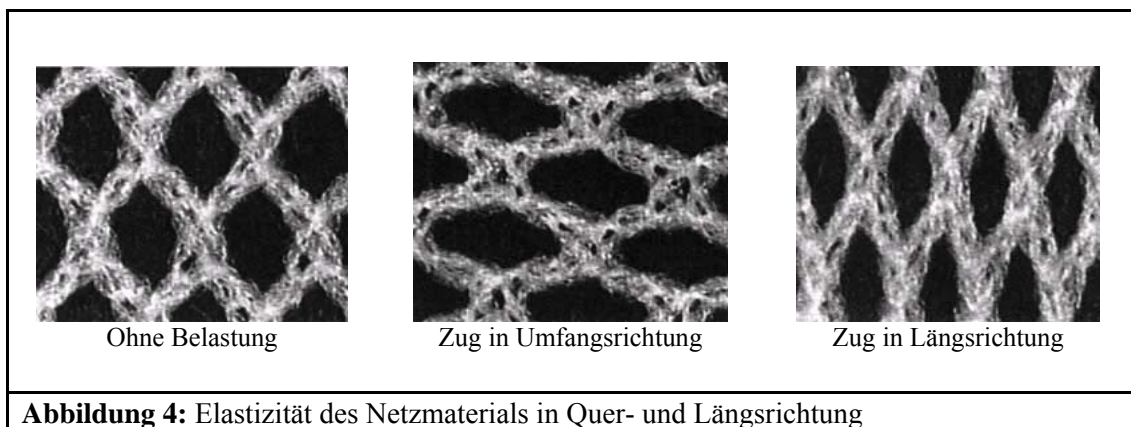
Das Cardiac Support Device (Acorn Cardiovascular, Inc., St. Paul, MN, USA)

Das Cardiac Support Device (CorCap™) besteht aus einem netzartig strukturierten Polyestergewebe, das in eine etwa der äußeren Silhouette der beiden Ventrikel entsprechende Form vernäht wird. Polyester wird bereits seit längerer Zeit erfolgreich als Bestandteil anderer kardialer oder vaskulärer Implantate eingesetzt, so in Gefäßprothesen, in den Nahtlingen mechanischer Herzklappen, in Annuloplastierungen und Patchgeweben und nicht zuletzt in chirurgischen Fäden. Das Material ist besonders aufgrund seiner Stabilität gegenüber einem biologischen Abbau und seiner mechanischen Eigenschaften für Langzeitanwendungen geeignet.



Die zur Herstellung des Cardiac Support Device verwendeten Fasern bestehen aus etwa 34 Polyester-Monofilamenten (Abbildung 3). Die Art der Verarbeitung ist darauf ausgerichtet, eine möglichst flache Struktur des resultierenden Gewebes zu erhalten, um die später in

das Gewebe reaktiv einwachsende Bindegewebsschicht möglichst dünn zu halten. Die Größe der Netzzwischenräume ist so gehalten, daß einerseits ein Einschneiden der Fasern in das Myokard verhindert wird, andererseits aber beispielsweise das Aufbringen von passageren epikardialen Schrittmacherelektroden durch das Netz hindurch problemlos möglich ist. Aufgrund der angewandten speziellen Webetechnik führen selbst während der Operation in das Gewebe geschnittene Defekte zum Beispiel für die Durchführung von Koronarbypassanastomosen nicht zu einer „Laufmaschen“-Bildung. Die Vernähung zur endgültigen Form erfolgt mit einer PTFE-beschichteten Polyester-Naht. Im Laufe der Herstellung wird das Gewebe mehrfach intensiven Reinigungsprozessen unterzogen, um eventuelle Chemikalienrückstände aus dem Fertigungsprozess oder andere potentielle Kontaminationen vollständig zu entfernen.



Operationsmethode

Der Zugang zum Operationsgebiet erfolgt über eine konventionelle mediane Sternotomie. Nach der anschließenden Eröffnung des Perikards wird das Herz in Länge und Umfang vermessen, wobei der Umfang in Höhe der Herzbasis und die Länge von der Herzspitze zur Basis gemessen werden. Zur Durchführung dieser Längenermittlung stehen mittlerweile verschiedene spezielle Meßwerkzeuge zur Verfügung. Das den erhobenen Werten am besten entsprechende Device wird dann aus einem Satz von 5 verschiedenen Größen ausgewählt. Dabei kommt einer möglichst genauen Übereinstimmung der Länge besondere Bedeutung zu, da diese später nur noch unwesentlich verändert werden kann. Der Umfang kann stärker variieren, muß aber in jedem Fall über dem gemessenen Wert an der Herzbasis liegen. Da die Implantation im Rahmen einer Safety-Study erfolgte und alle begleitenden Risiken möglichst ausgeschlossen werden sollten, wurde generell bei allen hier betrachteten Patienten die Operation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine durch-

geführt. Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation werden zunächst begleitende herzchirurgische Verfahren wie zum Beispiel die Rekonstruktion der Mitralklappe ausgeführt.

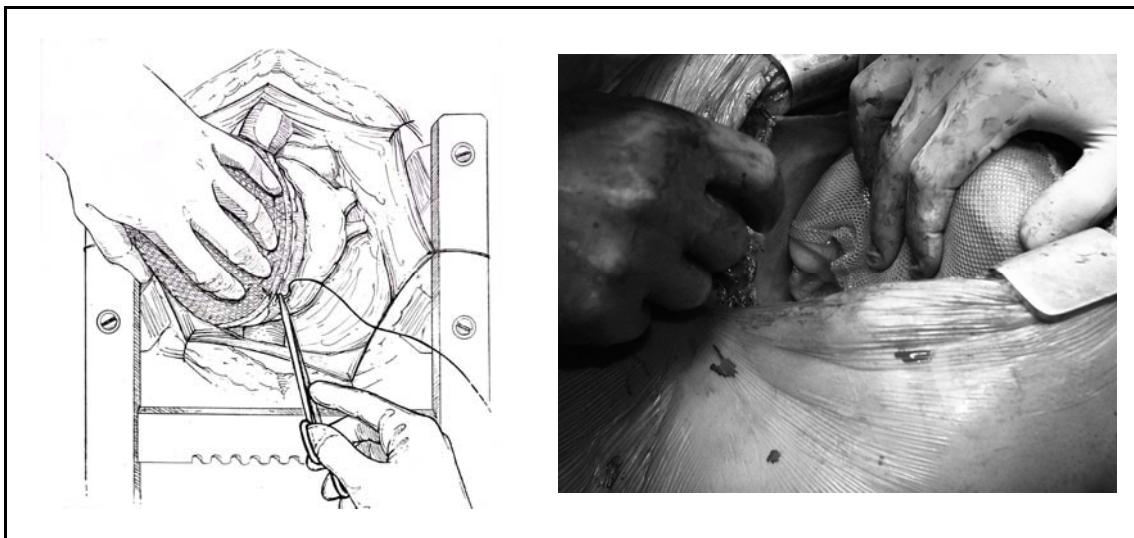


Abbildung 5: Operationstechnik – Fixierung im atrio-ventricular-Sulcus

Diese wurde in der Regel durch Implantation eines Cosgrove Annuloplastieringes (Edwards Lifesciences Germany GmbH) vorgenommen. Im Anschluß wird das Polyesternetz bei noch vollständig entlastetem Herzen über die Ventrikel gestülpt und mit 4-0 Prolene-Nähten zuerst im posterioren Bereich im Atrio-Ventrikular-Sulcus fixiert (Abbildung 5). Nach bereits partieller Füllung des Herzens erfolgt die weitere Fixierung im Bereich der

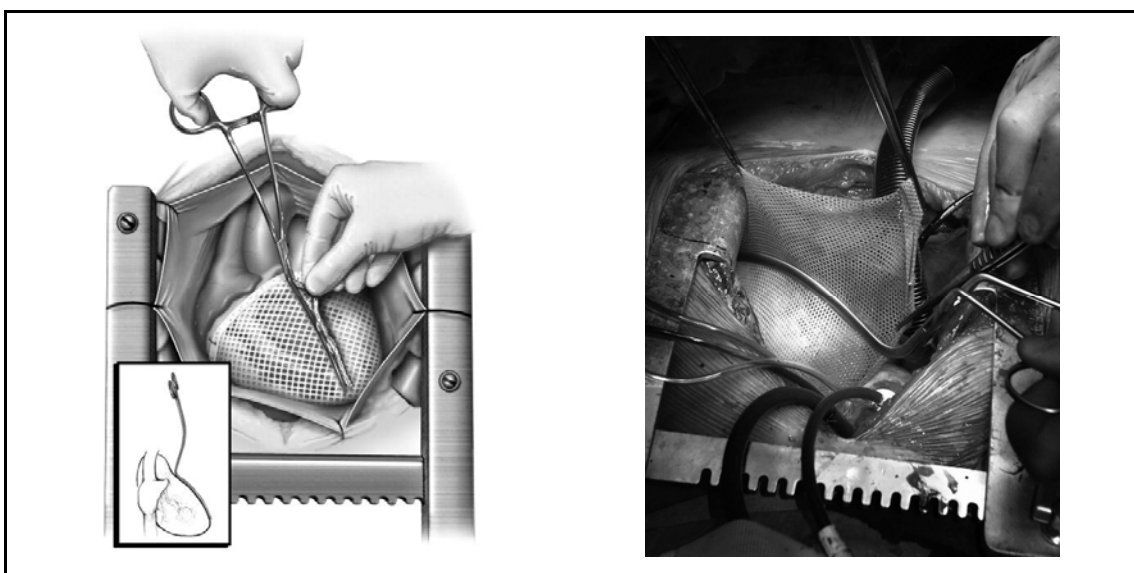
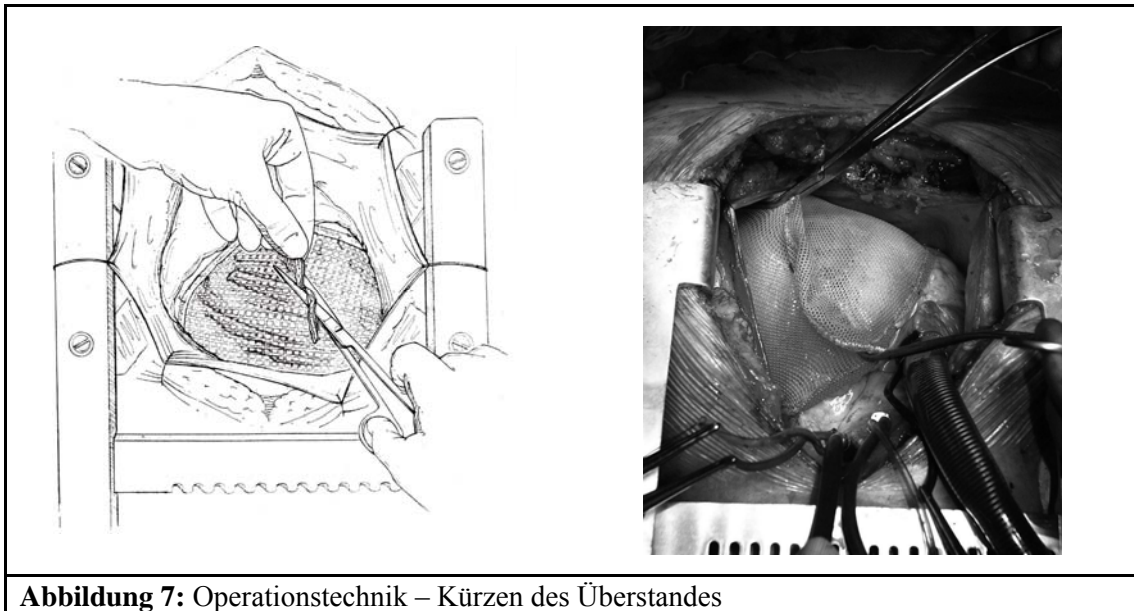


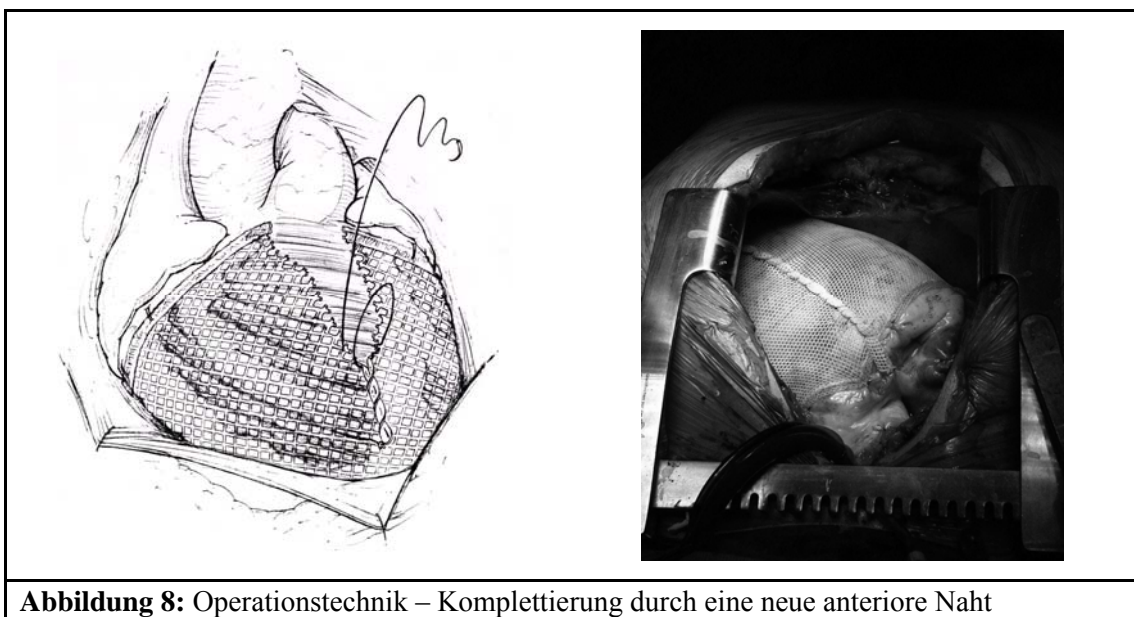
Abbildung 6: Operationstechnik – Anpassung mittels einer speziellen Klemme

lateralen Herzanteile. Zur endgültigen Größenanpassung wird dann das Herz wieder voll belastet. Das Netz wird auf der Vorderseite des Herzens unter Verwendung von speziellen

Klemmen gestrafft (Abbildung 6), der Überstand entfernt (Abbildung 7) und schließlich das Ergebnis der Anpassung mit zwei fortlaufenden 4-0 Prolene-Nähten gesichert (Abbildung 8).



Die erreichte Spannung des Netzes kann grob durch leichtes Abheben des Gewebes mit der Pinzette abgeschätzt werden. Das unter dem abgehobenen Bereich liegende freie Areal sollte etwa einen Durchmesser von 1 cm aufweisen. Danach erfolgt in üblicher Weise die Beendigung der extrakorporalen Zirkulation.



Die Auswirkung der Implantation auf die Ventrikel wird zusätzlich noch intraoperativ mittels transösophagealer Echokardiographie überprüft, wobei besonders auf das Ausmaß

der Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Diameters geachtet wird, die nach bisherigen Erfahrungen zehn Prozent des Ausgangswertes nicht überschreiten sollte. Die postoperative Betreuung folgt etablierten klinikinternen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, die bereits auf Erfahrungen mit Patienten nach aktiver Kardiomyoplastie und nach partieller Ventrikulektomie zurückgehen und unter anderem die baldmögliche Wiederaufnahme der präoperativ applizierten Herzinsuffizienzmedikation sowie eine speziell abgestimmte antibiotische Prophylaxe beeinhalteten.

Erfassung der Patientendaten

1. Allgemeine Patientendaten

- Alter
Für die Angabe des Patientenalters wurde der Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie zugrundegelegt.
- Geschlecht
- Genese der Herzinsuffizienz
Es wird im wesentlichen zwischen ischämischer und nichtischämischer Kardiomyopathie unterschieden.
- Dauer der klinisch manifesten Herzinsuffizienz
Die Anamnesedauer wurde vom ersten Auftreten von NYHA III- bzw. IV-Symptomen oder – häufiger – von der ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen und damit der Erstdiagnose an gerechnet.
- Medikamentenanamnese
Wichtig war die Erfassung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie einschließlich ACE-Hemmern, β -Blockern, Digitalispräparaten und Diuretika sowie einer Antiarrhythmikamedikation.
- Relevante Begleiterkrankungen
Für die Beurteilung der Co-Morbidität wurden vor allem Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder eine vorausgegangene Schrittmacherimplantation, ein Diabetes mellitus, eine Niereninsuffizienz, Lungenfunktionsstörungen und eine vorherige Herzoperation berücksichtigt.

2. Kardiopulmonale Belastbarkeit

- NYHA-Klassifikation
Die Einschätzung des NYHA-Grades erfolgte nach den in der Tabelle dargestellten Kriterien:

NYHA	Symptomatik
I	Beschwerdefreiheit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

- 6-Minuten-Gehtest
Dieser Test wurde erst später in das Untersuchungsprotokoll aufgenommen und daher nicht bei allen Patienten durchgeführt.

3. Echokardiographische Befunde

- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)
- Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD)
- Größe des linken Vorhofes (LA)
- Linksventrikuläre diastolische lange Achse (LD)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- Grad der Mitralklappeninsuffizienz (MR)
- Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR)
- Kalkulierter systolischer Pulmonalarteriendruck (PAP)

Auf Details bezüglich der Erhebung der echokardiographischen Befunde wird im folgenden ausführlicher eingegangen.

Die echokardiographische Befunderhebung

Die echokardiographische Untersuchung wurde am liegenden Patienten in Linksseitenlage durchgeführt. Bei dem verwendeten Echokardiographiegerät handelte es sich um das mit einem 3,5-MHz-Schallkopf ausgestattete Modell HP Sonos 5500 der Firma Hewlett Packard (jetzt: Philips).

Der endsystolische und enddiastolische Diameter des linken Ventrikels sowie die Myokarddicke von Interventrikularseptum und Hinterwand wurden in der Regel in der M-Mode-Darstellung der parasternalen langen Achse in Höhe der Papillarsehnen gemessen, nur bei schlechten Schallbedingungen oder ungünstiger Lage der Herzachse wurden diese Messungen im B-Bild vorgenommen. In der gleichen Anlotebene wurde im B-Bild die Größe des linken Vorhofes endsystolisch parallel zur Mitralklappenebene bestimmt. Zusätzlich erfolgte in dieser und in der parasternalen kurzen Achse eine erste Beurteilung der Herzklappenfunktion mittels Farbdoppler. Die weiteren Messungen wurden in der apikalen Schallachse vorgenommen. Im apikalen 4-Kammer-Blick wurde zunächst die linksventrikuläre Ejektionsfraktion planimetrisch nach der Simpson-Methode (Scheibchensummationsmethode) errechnet, wobei zur Verifizierung des Ergebnisses die enddiastolische und endsystolische Fläche jeweils in mehreren Einstellungen umfahren wurden. Der Grad einer Mitralklappeninsuffizienz wurde durch Farbdopplerdarstellung im 2- und 4-Kammer-Blick unter Berücksichtigung der Fläche, Ursprungsbreite (Vena contracta) und Höhe des Regurgitationsjets im linken Vorhof eingeschätzt (siehe Tabelle).

Grad MI	Refluxbreite	Refluxlänge	V. contracta	Befund
I	< 1 cm	< ½ LA	<4 mm	Geringe MI
II	< 1 cm oder > 1cm	> ½ LA < ½ LA	4-6 mm	Mäßige MI
III	> 2 cm	> ½ LA	7-10 mm	Mittelschwere MI
IV	LA ausgefüllt		>10 mm	Schwere MI

(Nach Th. Böhmeke: Checkliste Echokardiographie [47])

Im *pulsed-wave-doppler* wurde dann das Flußprofil der Mitralklappendurchströmung dargestellt und bei rhythmischer Herzaktion die Höhe der E-Welle des passiven frühdiastolischen Einstromes sowie die der A-Welle als Ausdruck der Vorhofkontraktion vermessen; aus beiden Werten wurde anschließend der E/A-Quotient gebildet.

Die Funktion der Aortenklappe wurde mittels Farbdoppler bezüglich eines Rückflusses und durch die Messung des Durchströmungsgradienten im *continious-wave-doppler* beurteilt.

Die Graduierung einer eventuell vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgte in ähnlicher Weise wie bei der Mitralis anhand der Morphologie des Regurgitationsjets im 4-Kammer-Blick. Über das Durchflußprofil im *continious-wave-doppler* konnte im Falle des Vorliegens einer relevanten Regurgitation der systolische pulmonalarterielle Druck kalkuliert werden. Der zentralvenöse Druck wurde dabei generell Null gleichgesetzt.

Datenverarbeitung

Die erhobenen Werte wurden unter Verwendung der relationalen Datenbanksystems Access der Firma Microsoft erfaßt und geordnet. Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte zum Teil mithilfe der Tabellenkalkulation Microsoft Excel; für die statistische Auswertung wurden die Programme SPSS Version 11.5 und SAS Version 8 eingesetzt. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und die zeitlichen Verläufe zur besseren Veranschaulichung jeweils graphisch dargestellt. Um die Resultate der statistischen Auswertung vollständig aufzuführen und dabei die Diagramme nicht mit Informationen zu überfrachten, wurden für die Mehrzahl der Parameter die Datensätze zusätzlich auch tabellarisch wiedergegeben. Metrische Werte werden dabei durch Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie Minimum und Maximum beschrieben, während die Angabe kategorialer Daten als absolute bzw. relative Häufigkeit erfolgt. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen mußten für metrische Variable nichtparametrische Prüfverfahren angewendet werden. Die

präoperativen Basiswerte und die nur einmal erfaßten klinischen Parameter wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft. Bei der Analyse der entsprechenden kategorialen Daten wurde mit dem Chi-Quadrat-Test gerechnet. Die Bewertung der Veränderung der einzelnen Parameter über die Zeit innerhalb der Gruppen und der Vergleich der zeitlichen Verläufe zwischen den Gruppen wurden mittels einer nichtparametrischen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen (Brunner) vorgenommen. Für alle statistischen Analysen wird ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen. Alle Ergebnisse sind explorativ zu betrachten. Um zeigen zu können, daß eine günstige Veränderung bestimmter Parameter im Zeitverlauf nicht lediglich durch das zunehmende Fehlen besonders ungünstiger Werte zu späteren Nachuntersuchungs-Zeitpunkten zustande kommt bzw. vorgetäuscht wird (z.B. durch Versterben besonders schwer erkrankter Patienten), wurden graphisch-deskriptiv jeweils die Verlaufskurven der Patienten mit absolviertem 2-Jahres-Termin den Graphen der Gesamtheit der behandelten Patienten gegenübergestellt.