

## 4. DISKUSSION

### Einführung

Aufgrund ihrer Verbreitung, der schlechten Prognose und der steigenden Behandlungsaufwendungen stellt die chronische Herzinsuffizienz heute in den Industrienationen ein beträchtliches medizinisches, soziales und gesundheitspolitisches Problem dar. Als wichtige pathophysiologische Komponente für die Ausprägung einer Herzinsuffizienz wurde die infolge pathologischer Genexpression und überstimulierter neurohumoraler Regelkreise entstehende Dilatation der Herzkammern identifiziert. Der zunächst noch kompensatorisch wirksame Vorgang der Ventrikeldilatation, der anfänglich eine Aufrechterhaltung der Auswurfleistung bei erhöhten Füllungsdrücken erlaubt, ist bei weiterem Fortschreiten unmittelbar mit einer progressiven Verminderung der Herzleistung und einer Verschlechterung des klinischen Krankheitsbildes verknüpft.

Das Acorn Cardiac Support Device, ein innerhalb gewisser Grenzen elastisches Polyester-netz, wird fest um die beiden Ventrikel gelegt, um eine weitere Zunahme der Dilatation zu verhindern. Den Anstoß zur Entwicklung dieses Verfahrens gaben Erfahrungen aus der aktiven Kardiomyoplastie, bei der ein um die Ventrikel geschlungener Skelettmuskel-lappen durch aktive mit der Kammersystole synchronisierte Kontraktionen im Sinne eines biologischen Unterstützungssystems die Auswurfleistung verbessern sollte. Die im Langzeitverlauf nachweisliche Verbesserung des Befindens der auf diese Weise operierten Patienten schien jedoch weniger auf eine aktive Verstärkung der Pumparbeit als vielmehr auf eine passive Begrenzung der Ventrikeldilatation, den sogenannten *girdling effect*, zurückzuführen zu sein. Die Überlegung, daß ein solcher Rückhalteeffekt mit wesentlich geringerem Aufwand auch durch Verwendung eines synthetischen Materials anstelle des Muskels zu erreichen sein müßte, führte zu Entwicklung des Cardiac Support Device. Nachdem die experimentelle Untersuchung der Eigenschaften und Möglichkeiten dieses Produktes ermutigende Resultate gezeigt hatte, ging es im nächsten Schritt darum, die Sicherheit und Durchführbarkeit der Implantation des CSD im klinischen Alltag nachzuweisen. In diesem Rahmen wurde von April 1999 bis Juli 2000 bei 29 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie unterschiedlicher Genese eine passive Kardiomyoplastie mit dem Cardiac Support Device vorgenommen.

## **Klinischer Verlauf**

Bedingt durch die geringe Patientenzahl, die spezifische Gruppenzusammensetzung und die besondere Form der Therapie lassen sich die den klinischen Verlauf beschreibenden Parameter der operierten Patienten sowohl unmittelbar nach dem Eingriff als auch im späteren Verlauf nur sehr eingeschränkt mit denen anderer herzchirurgischer Patientengruppen vergleichen und entsprechend einordnen. Viele Eingriffe, die wie der hier betrachtete eine Rekonstruktion der linksventrikulären Geometrie anstreben, gehen mit prozedural bedingten chirurgischen Läsionen unmittelbar am Ventrikelmyokard einher, wie das beispielsweise bei der partiellen Ventrikulektomie der Fall war oder im Rahmen einer Aneurysmektomie erforderlich ist. Abgesehen davon, daß eine Ventrikelinzision die perioperative Morbidität schon durch die prinzipielle Möglichkeit von Blutungskomplikationen beeinflusst, hat zusätzlich die traumatische Irritation des Myokards eine Vulnerabilität hinsichtlich ventrikulärer Herzrhythmusstörungen zur Folge. Für die partielle Ventrikulektomie wurden in der Literatur sehr unterschiedliche initiale Krankenhaussterblichkeiten angegeben, die unter anderem stark vom Anteil präoperativ hämodynamisch instabiler Patienten abhängig sind. Die Angaben reichen von sehr vorteilhaften 3,2% in der Serie der Cleveland-Clinic mit 62 Patienten [39], wobei dabei die Patienten unberücksichtigt blieben, die unmittelbar über ein temporäres Assist-System transplantiert wurden, bis hin zu von Suma et al berichteten 57% in der Untergruppe mit Akut-Operationen. [62] Repräsentativ scheinen mittlere Sterblichkeitsraten wie die von Moreira et al publizierte von etwa 20% bei 43 Patienten zu sein. [38] Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf wurde von Moreira auf 50,5% nach 2 Jahren beziffert, bei Franco-Cereceda lebten nach 3 Jahren noch 60% der Patienten. In einer eigenen Reihe von 30 Ventrikulektomien lag das 1-Jahres-Überleben bei 85%. [33]

Die vom Wirkmechanismus her der CorCap-Therapie ähnliche aktive Kardiomyoplastie wiederum erforderte aufgrund der notwendigen Verlagerung des großen Rückenmuskels in den Thorax ein ungleich aufwendigeres und langwierigeres operatives Verfahren, das dementsprechend mit einer hohen perioperativen Belastung verbunden war, die sich in einer erhöhten Hospitalletalität von bis zu 14% niederschlägt. [63] Die Überlebensrate nach 2 Jahren variierte je nach Patientenzusammensetzung von noch günstigen 70% von 22 Patienten bei Lorusso et al [64] bis hin zu 45% unter den 70 Patienten der U.S. Phase II-Population. [65]

Mit einer 30-Tage-Letalität von 7,69% und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 77% innerhalb der hier betrachteten Patientenpopulation mit passiver Kardiomyoplastie scheinen

sowohl das perioperative Risiko etwas geringer als auch der mittelfristige Verlauf günstiger zu sein als bei den genannten stärker invasiven Verfahren. Gegenüber konservativen Ansätzen muß natürlich trotzdem immer noch das zusätzliche dem chirurgischen Eingriff immanente Risiko hingenommen werden.

Von den herzchirurgischen Standardverfahren ist der CSD-Implantation noch am ehesten die isolierte Mitralklappenchirurgie vergleichbar. Die Ergebnisse von 2590 dieser Operationen in Deutschland wurden im Rahmen der jährlichen Auswertung der Qualitätssicherung Herzchirurgie durch die Bundesgeschäftsstelle (BQS) vorerst letztmalig 2003 analysiert. [66] Dabei betrug die Letalität während der ersten 30 Tage nach der Operation 4,25%. Allerdings hatten diese Patienten eine normale linksventrikuläre Funktion mit einer mittleren Ejektionsfraktion von 59,8%, so daß ein direkter Vergleich mit der 30-Tage-Letalität der hier vorgestellten Population von 7,7% nicht angestellt werden kann. Der BQS-Report wies präoperativ einen Anteil von 16,27% der Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung und von 30,79% mit chronischem Vorhofflimmern aus, in dieser Serie waren es jeweils 42,31%. Postoperativ trat bei 9,59% der dort erfaßten Patienten eine Retentionsstörung auf, im Vergleich dazu waren es hier 35%. Die Morbidität ist also gegenüber einer normalen Vergleichsgruppe um einiges höher.

In der Literatur findet sich auch eine begrenzte Anzahl von Erfahrungen mit Mitralklappenoperationen bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion. Die Charakteristik der dort beschriebenen Patientengruppen ist etwa der der hier vorgestellten vergleichbar. In den Arbeiten werden auch Zahlen zur 2-Jahres-Sterblichkeit genannt, die von 14% aus einer Publikation der Cleveland Clinic bis zu aus Ann Arbor/Michigan berichteten 29% reichen. In diesem Bereich liegen auch die im Rahmen der CSD-Therapie beobachteten 23% Letalität nach zwei Jahren. [97, 91]

Ein wesentliches Maß für die Wirksamkeit der Therapie sind eine Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit sowie eine Verringerung der Häufigkeit, Schwere und Dauer von symptomatischen Phasen der Herzinsuffizienz, da über die in der Folge höhere Lebensqualität der Behandlungserfolg für die Patienten unmittelbarer spürbar wird als durch die Angabe abstrakter statistischer Überlebenswahrscheinlichkeiten. Darüber hinaus ist die große Bedeutung verschiedener die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit charakterisierender Parameter für die Prognose der Erkrankung bereits umfassend dokumentiert worden. [67, 68] Auch der Schweregrad der Erkrankung läßt sich über den klinischen Status gut abschätzen. [69] Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zur Beschreibung des Leistungsvermögens und der Symptomatik der Patienten vornehmlich die Einstufung nach der

NYHA-Klassifikation verwendet. Zusätzlich wurden auch Fragebögen zur Lebensqualität komplettiert, deren Auswertung aber zentral vorgenommen wurde und bei der Verfassung dieser Abhandlung nicht zur Verfügung stand. Bereits zum Nachuntersuchungstermin nach drei Monaten wurde die kardiopulmonale Belastungstoleranz bei fast allen Patienten auf der NYHA-Skala um mindestens eine Klasse höher bewertet als vor der Implantation. Diese auch statistisch signifikante klinische Verbesserung blieb – von geringen Schwankungen abgesehen – im weiteren Verlauf auf dem einmal erreichten höheren Niveau stabil beziehungsweise nahm bei den Patienten mit zusätzlicher Mitralklappenoperation sogar noch etwas zu. Um die zumindest teilweise auf der subjektiven Einschätzung des jeweiligen Untersuchers basierende NYHA-Einschätzung durch Meßdaten validieren zu können, wurde nach Möglichkeit jeweils noch eine Spiroergometrie durchgeführt und dabei als Leitwert die maximale Sauerstoffaufnahme bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Belastungstests an zwei verschiedenen Kreislaufmeßplätzen (Fahrradergometer bzw. Laufband) mit einem jeweils anderen Ablaufprotokoll durchgeführt wurden. Leider war wegen technischer Schwierigkeiten durch einen Geräteausfall phasenweise keine Untersuchung möglich, zudem konnten einige Patienten aufgrund spezifischer Probleme wie zum Beispiel einer Hüftgelenksendoprothese oder einer Zehenamputation keine Ergometrie absolvieren, so daß letztlich nicht zu jedem Nachkontrolltermin ein Meßwert gewonnen werden konnte. In der Verlaufsdarstellung der Ergebnisse wird ein Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme über die Zeit von über 30% sichtbar, der in Gruppe 2 ohne Kombinations-eingriff etwas deutlicher ausfällt. Daß der statistische Test für diese Verbesserung noch keine Signifikanz ausweist, liegt wohl am ehesten an der relativ geringen Werteanzahl. Festzuhalten bleibt, daß der Großteil der Patienten nach der passiven Kardiomyoplastie in geringerer Frequenz und Ausprägung an Symptomen der chronischen Herzinsuffizienz leidet ist und bei Belastungen wieder auf eine größere Leistungsreserve zurückgreifen kann. Zusammenfassend ist ein operativer Eingriff bei einer Patientengruppe mit chronischer Linksherzinsuffizienz zwar generell mit einer höheren Morbidität und Mortalität behaftet, als wenn keine solche linksventrikuläre Dysfunktion vorliegen würde; trotzdem konnte die CorCap-Implantation auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse anderer Verfahren der Herzinsuffizienzchirurgie mit vertretbarem perioperativen Risiko und einem akzeptablen Langzeitergebnis, was die Sterblichkeit anbetrifft, durchgeführt werden und – was wesentlich ist – führte zu einem besseren körperlichen Befinden und einer höheren Lebensqualität der so behandelten Patienten. Bei der Beurteilung des klinischen Verlaufes muß zusätzlich berücksichtigt werden, daß es

sich bei der hier vorgestellten Untersuchung um eine Erstanwendung handelte. Es konnte also nicht auf Erfahrungen mit bereits behandelten Patienten zurückgegriffen werden. Zwar waren als Ein- und Ausschlußkriterien die weiter oben aufgeführten groben Eckpunkte formuliert worden, welche Patienten aber tatsächlich langfristig von der Therapie profitieren, welche vielleicht weniger geeignet sind und in welchen Fällen die Anwendung des Verfahrens sogar zu risikoreich ist, das heißt wie letztlich die Indikation zu diesem Eingriff zu stellen ist, mußte während der Anwendungsbeobachtung erst empirisch entwickelt werden. Zum Teil wurden dadurch in der Anfangsphase auch Patienten operiert, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr berücksichtigt worden wären. Aus diesen Gründen wurden während des Studienablaufs die Ein- und Ausschlußkriterien auf der Grundlage von Zwischenauswertungen einer kritischen Neubewertung unterzogen und vor allem die Ausschlußparameter nochmals ergänzt. Die bis dahin gesammelten Erfahrungen hatten gezeigt, daß Patienten mit bereits weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium weniger gut auf die Therapie ansprachen, dabei aber einem besonders hohen Operationsrisiko unterlagen und daher keine geeigneten Kandidaten für eine passive Kardiomyoplastie sind. Die ausgehend von diesen Erkenntnissen formulierten Korrelate einer Herzinsuffizienz im Spätstadium, wie sie in nachstehender Tabelle zusammengestellt sind, sollten eine Identifizierung dieser besonderen Patientengruppe erleichtern.

Ergänzung zu Ausschlußkriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spätes Stadium der Herzinsuffizienz mit erhöhtem Operationsrisiko (4 der folgenden Parameter müssen zutreffen): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LVEDD <math>\geq</math> 80 mm</li> <li>○ <math>VO_{2max} \leq</math> 13 ml/kg/min</li> <li>○ Systolischer RR in Ruhe <math>\leq</math> 80 mmHg (in Ergometrie)</li> <li>○ Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Studienbeginns</li> <li>○ Dauer der Herzinsuffizienz <math>\geq</math> 8 Jahre</li> <li>○ belastungsinduzierte Zunahme des systolischen RR <math>\leq</math> 10 % (in Ergometrie)</li> <li>○ Zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest <math>\leq</math> 350 m</li> <li>○ Serum-Harnstoff <math>\geq</math> 100 mg/dl</li> <li>○ Kachexie (klinischer Eindruck)</li> </ul> </li> </ul>

Bei retrospektiver Anwendung der zusätzlichen Regeln stellte sich heraus, daß 4 der sechs verstorbenen Patienten, darunter die beiden Früh Todesfälle, nach diesen Kriterien von der CSD-Implantation ausgeschlossen worden wären.

### **Linksventrikuläre Funktionsparameter**

Im Tierexperiment hatte sich bereits wiederholt eine günstige Beeinflussung von linksventrikulärer Größe und Funktion nach Umscheidung des Herzens mit einem dafür entsprechend angepaßten Polyesternetz nachweisen lassen. Eine günstige Beeinflussung des dilatierten linken Ventrikels wurde daher auch als Resultat der ersten klinischen Anwendung dieses chirurgischen Therapieverfahrens im Rahmen der hier betrachteten Untersuchung bei herzinsuffizienten Patienten erhofft. Die Auswertung der echokardiographischen Nachkontrollen aller Patienten (Gruppe 1) hinsichtlich der internen Durchmesser des linken Ventrikels belegen, daß nach Implantation des CorCap im Zeitverlauf eine Größenabnahme des linken Ventrikelcavums zu verzeichnen ist. Sowohl bei der Betrachtung des enddiastolischen als auch des endsystolischen Diameters wird eine Größenreduktion sichtbar.

Gleichzeitig zeigten die Werte für die enddiastolische Längsachse der linken Kammer im Verlauf keine signifikante Änderung. In der Kombination der Veränderungen von Ventrikeldurchmesser und –länge wird deutlich, daß der äußere Umriß des Ventrikelcavums sich von einer eher kugligen wieder der normalerweise vorliegenden mehr elliptischen Form annähert, da bei gleichbleibender Längsausdehnung der Querschnitt abnimmt. Es kommt also im Zeitverlauf nach CSD-Implantation zumindest teilweise zu einer Wiederherstellung der ursprünglichen Ventrikelgeometrie, die eine Voraussetzung für ökonomischere Arbeitsbedingungen bildet.

Die Abnahme der Ventrikeldilatation erweist sich dabei als ein über den Untersuchungszeitraum fortschreitender Prozeß. Es handelt sich daher nicht nur um einen einmaligen postoperativen Effekt, der sich eventuell noch durch eine rein mechanische Einengung des Herzens durch das Netz erklären ließe, sondern man beobachtet offensichtlich einen physiologischen Vorgang mit Umbauprozessen auf zellulärer und molekularer Ebene, der durch die unterstützende Wirkung des Netzes in Gang gesetzt wird. Sabbah et al haben diese Beobachtungen durch die Fortführung der tierexperimentellen Untersuchungen auch auf ein theoretisches Fundament gestellt, indem sie für etliche biochemische und physiologische Parameter, deren Werte sich im Rahmen des myokardialen „Remodeling“ charakteristisch verändern, eine günstige Entwicklung nach Therapie mit dem CorCap nachweisen konnten. So konnte gezeigt werden, daß die im Rahmen einer manifesten Herzinsuffizienz typischerweise gesteigerte Genexpression bestimmter Wachstumsfaktoren (Fibroblasten- und Endothel-Wachstumsfaktor) sowie Matrix-Metalloproteinasen im Intervall nach passiver Kardiomyoplastie wieder abnimmt und sich der normaler Kontrollen

annähert. [71] Auch Mediatorsubstanzen wie die natriuretischen Peptide (ANP, BNP) sowie proinflammatorisch wirksame Zytokine (TNF $\alpha$ , IL-6) werden unter der Behandlung mit dem CorCap wieder in geringerer Menge synthetisiert. [72] Die reaktive Hypertrophie der Myozyten bildet sich teilweise zurück, während sich die Kontraktionskraft und -geschwindigkeit der Muskelzellen gleichzeitig durch eine Normalisierung der Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums sowie der Zusammensetzung der kontraktilen Filamente verbessern. [70] Darüber hinaus wurde auch ein Rückbau struktureller Veränderungen der extrazellulären Matrix beobachtet. Zum einen nimmt dabei die Menge des während der Insuffizienz ausbildung überschießend synthetisierten interstitiellen Bindegewebes wieder ab, zum anderen kommt es zu einer vermehrten Kapillareinsprossung. Im Resultat verringert sich die Diffusionsdistanz des Blutsauerstoffes bis zur Herzmuskelzelle. [73] Innerhalb der beiden Untergruppen – Patienten ohne bzw. mit zusätzlicher Mitralklappenoperation – ist eine unterschiedliche Ausprägung der Therapiewirkung festzustellen. Während die Nachuntersuchung der Patienten mit alleiniger CSD-Implantation (Gruppe 2 genannt) hinsichtlich beider Kammerdurchmesser (enddiastolisch und endsystolisch) in ähnlicher Weise eine sehr deutliche und relativ kontinuierliche Rückbildung der Ventrikeldilatation ergab, fielen die Resultate für die Gruppe 3 mit kombinierter Mitralkirurgie weniger eindeutig aus. Enddiastolisch wurden die Ventrikel innerhalb dieser Patientengruppe im Verlauf ebenfalls kleiner, allerdings in geringerem Ausmaß. Die Werte des endsystolischen Durchmessers nehmen zunächst deutlich ab und sind nach sechs Monaten etwa denen von Gruppe 2 vergleichbar, um dann wieder nahezu auf das Ausgangsniveau anzusteigen. Offenbar sprechen die zusätzlich von einer Mitralklappeninsuffizienz betroffenen Herzen trotz gleichzeitiger operativer Korrektur dieses Vitiums weniger gut auf die Therapie mit dem CorCap an. Auf mögliche Gründe hierfür wird weiter unten noch eingegangen werden.

In den vorklinischen Arbeiten war eine Erholung der Myozytenfunktion beobachtet worden. Interessant war daher im Rahmen dieser Arbeit auch, inwieweit diese Funktionsverbesserung auf zellulärer Ebene meßbare Auswirkungen auf die globale Kontraktilität haben würde, in dieser Untersuchung beschrieben durch die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Im Ergebnis der Nachuntersuchungen konnte schließlich ein signifikanter Anstieg der Ejektionsfraktion als Maß der Auswurfleistung nachgewiesen werden. Wie schon bezüglich der internen Diameter festgestellt, ist auch das Ausmaß des LVEF-Anstieges nach isolierter CSD-Therapie stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Beteiligung der Mitralklappe, wobei aber auch für letztere eine Verbesserung der

Auswurfraction gemessen werden konnte. Für die LVEF gilt ebenfalls, daß die Zunahme schrittweise und relativ kontinuierlich über die komplette Nachuntersuchungsperiode stattfindet und daher ein bloßer initialer Operationseffekt als Erklärungsmodell nicht ausreichend ist. In nachfolgenden Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen erreichten die Veränderungen der Ejektionsfraction allerdings zum Teil keine Signifikanz. So stellten Gummert et al 2002 vorläufige Ergebnisse nach 15 Device-Implantationen zum Teil kombiniert mit Koronarby-pass-Operationen vor, die unter anderem eine verbesserte postoperative Leistungsfähigkeit belegten und auch für die Ejektionsfraction eine Steigerung zeigen konnten, die sich aber von der einer Kontrollgruppe nicht signifikant unterschied. [74] Livi et al wiesen 2005 anhand von 24 Patienten einen Rückgang der Ventrikeldiameter und eine Verbesserung der klinischen Leistungsparameter nach, während für die LVEF zwar ein positiver Trend, aber kein signifikanter Anstieg gemessen wurde. [75]

Die zentrale Rolle der zunehmenden Dilatation des linken Ventrikels im Rahmen der Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz wurde bereits weiter oben betont. Auch die besondere Bedeutung der linksventrikulären Größe und Funktion für die Prognose der Erkrankung ist in der Vergangenheit Gegenstand umfangreicher Untersuchungen gewesen. So wiesen unter anderen Douglas et al bereits 1989 anhand einer kleinen Patientengruppe mit idiopathischer Kardiomyopathie auf eine Korrelation zwischen enddiastolischem Ventrikeldiameter und Überlebenswahrscheinlichkeit hin. [76] Inzwischen konnte auch für große in kardiologische Therapiestudien eingeschlossene Patientengruppen gezeigt werden, daß die kardiale Morbidität und Mortalität mit zunehmender Dimension des linken Ventrikels signifikant und deutlich steigen. [77] Dieser Zusammenhang ist unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung sowohl bei nichtischämischer Genese [78] als auch bei Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt nachweisbar. [79] Im Rahmen der Auswertungen der Framingham-Herzstudie konnte sogar gezeigt werden, daß in einer Normalpopulation erhöhte linksventrikuläre interne Diameter auch ohne bereits manifeste Herzschwäche oder abgelaufenen Infarkt schon ein größeres Risiko für die spätere Ausbildung einer Herzinsuffizienz darstellen. [80] Die prognostische Bedeutung des Parameters LVEF wurde in den Arbeiten in Abhängigkeit von der jeweiligen Zusammensetzung der Patientengruppe zum Teil unterschiedlich bewertet. [78, 79] Jüngere Studien mit sehr großen Patientenzahlen erbrachten allerdings zunehmend Belege dafür, daß auch das Ausmaß der Reduktion der Ejektionsfraction mit einer ungünstigeren Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität korreliert. [77, 81]

In der Mehrzahl der obenstehend zitierten Veröffentlichungen wurden die den linken



Ventrikel charakterisierenden Meßwerte ebenso wie im Rahmen der vorliegenden Arbeit echokardiographisch erhoben. Über die Bestimmung der genannten echokardiographischen Parameter wird also eine reproduzierbare Einschätzung des Schweregrades sowie der Prognose einer chronischen Herzinsuffizienz und damit eine Beurteilung des individuellen Risikos möglich. [79] Da die Messung bzw. Auswertung der Parameter standardisiert und das Verfahren unkompliziert durchführbar und nichtinvasiv ist, ist es ideal für regelmäßige Verlaufskontrollen einsetzbar, um einerseits den Krankheitsverlauf verfolgen zu können, andererseits aber auch Therapiewirkungen zu dokumentieren. [82] Sowohl die Methode der Echokardiographie als auch die für diese Untersuchung gewählten Parameter sind daher gut geeignet, diese spezielle Patientengruppe hinsichtlich der Linksherzinsuffizienz zu beschreiben und Therapieerfolge abzubilden.

Die Validität der echokardiographischen Meßergebnisse bestätigte zusätzlich eine parallel durchgeführte Substudie der radiologischen Abteilung, in deren Rahmen eine Auswahl der Patienten mittels herzwegichteter Elektronenstrahl-Computertomographie untersucht wurde. Bislang wurden daraus zum einen die Befunde von 17 der Patienten vorgestellt – davon sieben mit Mitralrekonstruktion und sieben mit isolierter Implantation –, die jeweils vor und 6-9 Monate nach der Operation erhoben worden waren; zum zweiten wurde über zehn Patienten mit tomographischen Messungen präoperativ und ca. 32 Monate nach isolierter CorCap-Implantation berichtet. [83, 84] Dabei wurden jeweils in Korrelation mit den echokardiographischen Befunden eine signifikante Abnahme der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameter und Volumina im Verlauf sowie eine Zunahme der Auswurffraktion registriert. Interne Einzelwertvergleiche zeigten anhand ausgewählter Patienten eine gute Übereinstimmung der computertomographischen mit den echokardiographischen Meßergebnissen. Zusätzlich belegten die computertomographischen Rekonstruktionen eine Rückbildung der Veränderung der linksventrikulären Geometrie hin zu einer wieder mehr ellipsoiden Silhouette. Darüber hinaus ergab sich berechnet aus der Auswertung der prä- und postoperativen Myokarddicke ein statistisch signifikanter Rückgang der linksventrikulären Muskelmasse um etwa zehn Prozent.

Nachdem in der Anfangsphase die Konzeption der CorCap-Therapie eher auf ein bloßes Aufhalten der weiteren Ventrikeldilatation und damit des fortschreitenden Krankheitsverlaufes abzielte, war die deutliche Verbesserung der ventrikulären und Funktionsparameter, wie sie letztlich im Rahmen dieser Arbeit beobachtet worden ist, so nicht erwartet worden.

### **Mitralklappeninsuffizienz**

Eine begleitende Insuffizienz der Mitralklappe wird fast regelmäßig bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gefunden und ist dabei – insbesondere in höhergradiger Ausprägung – nicht selten mit einem schwereren Krankheitsverlauf vergesellschaftet. Die generelle Häufigkeit des Auftretens von Mitralklappeninsuffizienzen aller Schweregrade bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wird in der Literatur mit etwa 60% angegeben. [85, 86] In annähernd 20% der Fälle liegt eine höhergradige Regurgitation vor, das heißt eine mehr als zweitgradige nach der hier verwendeten Einteilung. [85, 87] In der in dieser Arbeit untersuchten Population wurde mit 92% bei der großen Mehrheit der Patienten eine gewisse Mitralklappeninsuffizienz festgestellt, die bei 42% der Gesamtheit als höher- bis hochgradig eingeschätzt wurde. In der Regel handelt es sich dabei um funktionelle Insuffizienzen ohne strukturelle Veränderungen oder Destruktionen am Klappenapparat. Durch die undichte Mitralklappe strömt ein Teil der enddiastolischen Füllung des linken Ventrikels in der Systole zurück in den Vorhof und steht für den vorwärtsgerichteten Auswurf in den Körperkreislauf nicht mehr zur Verfügung. Bei jeder Herzaktion muß dieses Pendelblut vom Ventrikel zusätzlich bewältigt werden, wodurch die Effektivität der Kontraktion abnimmt. Ein für die periphere Perfusion ausreichendes Schlagvolumen kann nur durch eine weitere Steigerung der enddiastolischen Füllung aufrechterhalten werden. Die simultan zunehmende Ventrikeldilatation unterhält zusätzlich den bereits weiter oben beschriebenen *Circulus vitiosus* der Herzinsuffizienz.

Das Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz verschlechtert signifikant die Prognose der Erkrankung. Verschiedene Autoren beschreiben anhand zum Teil großer Patientengruppen mit systolischer Herzinsuffizienz eine mit dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zunehmende Mortalität. [85-87] So lag bei den von Trichon et al vorgestellten 2057 Patienten die Überlebensrate nach 3 Jahren ohne Mitralklappeninsuffizienz bei 72%, während von den Patienten mit hochgradiger Insuffizienz nur 51% nach drei Jahren noch lebten. Koelling et al untersuchten 1421 Patienten und fanden in der Patientengruppe mit höchstens geringgradiger MI eine Überlebensrate von 58% nach 3 Jahren im Gegensatz zu 35% in der Gruppe mit hochgradiger Insuffizienz der Klappe. Daß bereits eine nur leichte MI einen ungünstigeren Krankheitsverlauf zur Folge haben kann, konnten Schroder et al an 3264 Patienten zeigen, die initial im Rahmen einer Koronarbybypassoperation transösophageal echokardiographisch untersucht wurden. [88] Angesichts dieser Zusammenhänge erschien die operative Korrektur des Vitiums zumindest bei höhergradigen Befunden trotz des höheren Operationsrisikos dieser Patientengruppe wünschenswert und vertretbar. Nachdem die große Bedeutung der

Erhaltung des Klappenhalteapparates erkannt und in der Therapieplanung berücksichtigt worden war, konnte die vormals mit schlechten Ergebnissen behaftete Mitralklappen-chirurgie bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion erfolgreich und mit akzeptablem Risiko durchgeführt werden. [89, 90] Inzwischen haben mehrere herzchirurgische Arbeitsgruppen gute mittelfristige Ergebnisse nach Mitralklappenoperationen bei Patienten mit Kardiomyopathie vorgestellt. [91-93] Bolling et al berichteten bereits über Erfahrungen mit mehr als 200 Patienten. [94, 95] Die Überlebensrate nach 5 Jahren lag je nach Zusammensetzung der Patientengruppe zwischen 66 bzw. 67% (Gummert et al, Bishay et al) bei isolierter Mitralchirurgie und 38% bei Chen et al mit einem hohen Anteil an zusätzlichen Bypassoperationen. Die Herzinsuffizienzsymptomatik der operierten Patienten verbesserte sich im Verlauf um mindestens eine Klasse nach der NYHA-Einteilung. Die erhoffte Verbesserung des Langzeitüberlebens ließ sich bislang allerdings nicht bestätigen – ein erster größerer von Wu et al angestellter Vergleich zwischen 126 chirurgisch und 293 medikamentös-konservativ behandelten Patienten mit hochgradiger Insuffizienz erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. [97]

Ausgehend von Untersuchungsergebnissen, wonach ein wesentliches pathophysiologisches Korrelat einer funktionellen Mitralinsuffizienz bei vergrößertem linken Ventrikel in einer fortschreitenden Annulusdilatation besteht, wurde die Mitralklappe in der überwiegenden Mehrzahl der obengenannten Fälle durch Raffung des nativen Klappenannulus mittels eines Ringimplantates rekonstruiert. [96]

Die im Rahmen dieser Serie verfolgte Therapiestrategie sah eine Mitralrekonstruktion durch Implantation eines unterdimensionierten Annuloplastieringes bei höhergradiger, das heißt mehr als zweitgradiger Insuffizienz vor, wobei die abschließende Entscheidung vom Operateur nach Ansicht des intraoperativen transösophagealen Echokardiogramms getroffen wurde. Insgesamt wurde die Mitralklappe initial bei 10 Patienten rekonstruiert und bei zweien ersetzt. Bei einem Patienten mußte die ursprünglich rekonstruierte Klappe aufgrund einer wieder zunehmenden Insuffizienz schließlich ebenfalls ersetzt werden, so daß letztlich 9 Patienten mit einer Mitralrekonstruktion nachuntersucht wurden, die im weiteren Verlauf keine oder nur geringe bis höchstens zweitgradige Insuffizienzen ohne eine erneute Verschlechterung zeigten.

Bei Patienten mit nur geringgradiger funktioneller Mitralinsuffizienz erschien nach Abwägung von Nutzen und Risiko unter Berücksichtigung der verfügbaren Datenlage eine zusätzliche Mitralklappenoperation und damit eine Ausweitung des Eingriffes nicht gerechtfertigt zu sein; in diesen Fällen wurde daher isoliert das CorCap implantiert. Anlässlich der

echokardiographischen Nachuntersuchungen fiel dann auf, daß es offensichtlich auch in dieser Gruppe zu einer Abnahme der Mitralinsuffizienz über die Zeit kommt, ein Befund, der so nicht erwartet worden war. Da die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz, die eine funktionelle MI positiv beeinflussen könnte [98], als eines der Einschlusskriterien bereits präoperativ optimiert worden war, mußte ein anderer Mechanismus für den Rückgang des transmitralen Reflux verantwortlich sein. Kono et al untersuchten im Tiermodell den zeitlichen Zusammenhang der Ausbildung einer Herzinsuffizienz und der Entwicklung einer Mitralinsuffizienz und gelangten zu dem Schluß, daß die Hauptursache für letztere in der Veränderung der linksventrikulären Geometrie hin zu einer mehr kugelförmigen Form zu suchen ist. Signifikante Änderungen anderer Merkmale der linksventrikulären Funktion wie der Volumina, des Anulusdurchmessers der Mitralis und der globalen Kontraktilität traten in dieser Arbeit erst später, nach der Manifestation einer Mitralinsuffizienz auf. [99] Diese Erkenntnis wurde durch Yiu et al präzisiert, die bei 128 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion echokardiographisch zeigten, daß eine systolische „Zeltstellung“ der Mitralsegel die Hauptkomponente der funktionellen Mitralinsuffizienz bildet. Diese Deformation der geschlossenen Klappe wird wiederum hauptsächlich durch einen Papillarmuskelfersatz nach posterior und apikal infolge eines linksventrikulären Umbaus ausgelöst. [100] Die nicht mehr ausreichende Koaptation der Mitralsegel ist also die valvuläre Manifestation eines „Problems“ des linken Ventrikels. Da die funktionelle Mitralinsuffizienz im Zeitverlauf nach isolierter Implantation des CorCap wieder abnimmt, kommt es also offenbar zu einer Rückbildung der für die Schlußunfähigkeit ursächlichen Veränderungen der Ventrikelarchitektur. Damit liefert der Rückgang der funktionellen Mitralinsuffizienz gleichzeitig einen Beleg dafür, daß die passive Kardiomyoplastie tatsächlich zu einer Umkehrung der linksventrikulären Umbauprozesse („reverse remodeling“) führt.

### **Der rechte Ventrikel**

Zum Zeitpunkt der Aufnahme der ersten Patienten in diese Studie wurde die chronische Herzinsuffizienz vor allem als Beeinträchtigung der Funktion des linken Ventrikels aufgefaßt; eine rechtsventrikuläre Funktionsstörung galt hauptsächlich als Folgeerscheinung, verursacht durch eine erhöhte Nachlast. Das Hauptaugenmerk lag deshalb zum Beginn der Untersuchungen auch auf der Erfassung linksventrikulärer Parameter. Darüber hinaus existierten zur Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion nicht in gleichem Maße standardisierte und allgemein anerkannte echokardiographische Meßmethoden wie für die linke Herzkammer. Daher liegen für die hier betrachteten Patienten echokardiographische

Daten hinsichtlich der Charakterisierung des rechten Ventrikels nur in Form unvollständiger Meßwerte zum enddiastolischen Diameter (RVEDD) vor. Die Anzahl der vor allem präoperativ nicht durchgehend bestimmten Werte ist für eine statistische Analyse nicht ausreichend.

Mittlerweile ist der Stellenwert der rechtsventrikulären Funktion bzw. Funktionsminderung im Rahmen des Gesamtkonzeptes zur Herzinsuffizienz durch die Anwendung unterschiedlicher Methoden eingehender beleuchtet und neu eingeordnet worden. Dabei wurde zunächst mittels Radionuklidventrikulographie nachgewiesen, daß die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion als unabhängige Variable Einfluß auf die Komplikationsrate und die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt. [101, 102] Diese Ergebnisse konnten im weiteren auch durch die Anwendung verschiedener echokardiographischer Methoden nachvollzogen werden, wobei in mehreren Arbeiten durch einen bestimmten Schwellenwert des jeweils die rechtsventrikuläre Funktion charakterisierenden Parameters Patienten mit einer hohen Komplikations- und Sterblichkeitsrate von solchen mit einer günstigeren Prognose signifikant unterschieden werden konnten. [103, 104]

Bei zehn der Patienten mit ausschließlicher CSD-Implantation, die sich – zunächst zum Zweck der Verifizierung der echokardiographischen Ergebnisse – für eine zusätzliche Computertomographie zur Verfügung stellten, wurden im Rahmen dieser Untersuchungen auch rechtsventrikuläre Parameter gemessen. Die spätere Analyse dieser Werte durch A. Lembcke ergab, daß im Intervall nach Implantation des CorCap (6-9 Monate) sowohl die rechtsventrikulären enddiastolischen Volumina und Diameter als auch die korrespondierenden endsystolischen Maße signifikant kleiner werden, während die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion von 38 auf 52% ansteigt. [105] Gleichzeitig nahm das Ausmaß einer begleitenden Trikuspidalinsuffizienz ab. Damit konnte zumindest für einen Teil der Patienten gezeigt werden, daß die Therapie mit dem CorCap den rechten Ventrikel nicht negativ beeinflußt, sondern im Gegenteil offensichtlich auch eine Erholung der rechtsventrikulären Funktion vermitteln kann.

### **Vergleich der Untergruppen**

Die Zuordnung der Patienten zu einer der beiden Untergruppen richtete sich danach, ob ein Zusatzeingriff an der Mitralis vorgenommen worden war oder nicht. Da die Entscheidung zu einer Mitralklappenoperation im wesentlichen von der präoperativen Ausprägung der Mitralinsuffizienz abhing, unterschieden sich dementsprechend die beiden Untergruppen im Grad der präoperativen Mitralinsuffizienz hochsignifikant. Hinsichtlich aller anderen

Parameter ergab der Gruppenvergleich keine weiteren Unterschiede mit statistischer Signifikanz. Dies betrifft sowohl die präoperativen Basischarakteristika als auch die postoperativen Studienparameter. Lediglich der Verlauf des LVESD zeigte ausschließlich in der Gruppe mit isolierter CSD-Implantation eine signifikante Entwicklung, wobei aber der zwischen den beiden Untergruppen divergente Kurvenverlauf im Testverfahren keine Signifikanz erreicht. Es finden sich allerdings bei genauerer Betrachtung dennoch erkennbare Gruppendifferenzen, auch wenn diese nicht das Niveau statistischer Relevanz erreichen. Ein direkter Vergleich zeigt für etliche Parameter jeweils durchgehend ungünstigere Werte für die Patienten mit begleitender Mitralklappenchirurgie (Gruppe 3); sie waren offenbar „kranker“. So ergibt sich aus der Gegenüberstellung der präoperativen Basisdaten, daß die Patienten, bei denen eine höhergradige Mitralinsuffizienz eine zusätzliche operative Korrektur erforderte, im Durchschnitt etwas älter waren, größere linke Herzen mit geringerer Auswurfleistung aufwiesen und schlechter kardiopulmonal belastbar waren als die Patientengruppe 2 mit isolierter CorCap-Implantation. Außerdem litten mehr Patienten an Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern oder einer Niereninsuffizienz. Ähnliche Zusammenhänge waren auch bereits bei der Untersuchung wesentlich umfangreicherer Patientenkollektive gefunden worden. [85, 87, 88] Im Nachuntersuchungszeitraum wurden zunächst einmal keine relevanten Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen den Untergruppen zum Beispiel hinsichtlich der Mortalität oder der Häufigkeit erneuter kardialer Dekompensationen beobachtet. Auch die positive Entwicklung der Herzinsuffizienzsymptomatik – gemessen an der NYHA-Eingruppierung – verlief in beiden Gruppen etwa gleich. Allerdings stellen sich in der Gruppe 2 nach isolierter Implantation des Support Device sowohl die Rückbildung der linksventrikulären Dilatation als auch die Zunahme der Kontraktilität des linken Ventrikels im Verlauf deutlicher ausgeprägt dar, das heißt, der linke Ventrikel besitzt in dieser Patientengruppe offenbar ein im Durchschnitt größeres Erholungspotential. Gleichzeitig differieren die postoperativen Mitralinsuffizienz-Schweregrade zwischen den Gruppen nicht wesentlich, nachdem die höhergradigen Vitien erfolgreich korrigiert worden waren, so daß eine Beeinflussung des klinischen Verlaufes durch etwaige noch verbliebene Restundichtigkeiten an der Mitralklappe unwahrscheinlich ist. Zusammenfassend scheinen die Patienten mit höhergradiger begleitender Mitralinsuffizienz sich präoperativ auf einem insgesamt ungünstigeren Ausgangsniveau bzw. in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu befinden und eventuell auch weniger gut auf die Therapie mit dem CorCap anzusprechen, auch wenn diese deskriptiv aus den graphischen Darstellungen der Daten abgeleitete Annahme statistisch nicht belegt werden kann.

Demgegenüber unterscheidet sich allerdings die Erkrankungsdauer, gemessen als Zeitspanne vom ersten Auftreten von Symptomen oder von der Erstdiagnose an, zwischen den beiden Untergruppen nicht signifikant.

Daran, daß in der Patientengruppe mit ausschließlich isolierter Implantation des Cardiac Support Device eine mindestens ebenso gute, wenn nicht sogar bessere Wirkung der Therapie zu beobachten ist, wird auch offensichtlich, daß der positive Effekt der passiven Kardiomyoplastie auf die Funktionsparameter und die Symptomatik einer chronischen Herzinsuffizienz nicht nur – wie anfänglich zum Teil kritisch angemerkt – durch die operative Korrektur einer Mitralklappeninsuffizienz zustande kommt. Im Gegenteil: Da die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz die unmittelbare Folge einer Veränderung der Ventrikelgeometrie ist [99], führt die Behandlung des ventrikulären „Problems“, das heißt die günstige Beeinflussung der linksventrikulären Funktionsparameter, letztendlich auch zu einer Abnahme der funktionell bedingten Schlußunfähigkeit an der Mitralklappe. Die Annahme, daß die Patienten mit einer höhergradigen Mitralinsuffizienz im Vergleich schlechtere Voraussetzungen für eine Therapie bieten, wird gestützt durch bereits zuvor zitierte Arbeiten, nach denen die Prognose einer chronischen Herzinsuffizienz mit zunehmendem Grad einer begleitenden MI signifikant ungünstiger wird. [85, 87] Auch eine chirurgische Wiederherstellung der Schlußfähigkeit konnte zwar die Symptome der Grunderkrankung mildern [93], die Überlebenswahrscheinlichkeit aber nicht entscheidend verbessern. [97] Es ist in der Regel davon ausgegangen worden, daß die Ausbildung eines relevanten transmitralen Refluxes an ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium gebunden ist. In neueren Arbeiten konnte eine direkte Korrelation zwischen höheren MI-Schweregraden und einer zunehmenden linksventrikulären Dilatation als Gradmesser für eine spätere Erkrankungsphase jedoch nicht bestätigt werden [100]. Nicht jedes an einer chronischen Kardiomyopathie erkrankte Herz scheint demnach mit progredienter Vergrößerung der linken Kammer zwangsläufig eine höhergradige Mitralinsuffizienz auszubilden. Von 15 der hier vorgestellten Patienten mit besonders großem linken Ventrikel (LVEDD  $\geq 75$  mm) wiesen immerhin 6 (40%) präoperativ keine höhergradige Mitralinsuffizienz auf. Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz ist insofern wohl am ehesten als eine Komplikation der chronischen Herzinsuffizienz zu betrachten, die nicht unbedingt einen bestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung markiert, sondern eher eine besondere Patientengruppe mit schlechterer Prognose und eventuell verminderter Zugänglichkeit für Therapieversuche kennzeichnet.

## **Einschränkungen**

Die Aussagekraft der in dieser Arbeit vorgestellten Daten wird durch die relativ geringe Patientenzahl limitiert, die zumindest zum Teil durch den vorgegebenen Rahmen einer ersten klinischen Anwendungsbeobachtung und die damit verbundenen strengen Ein- schlußkriterien bedingt war. Dabei spielte vor allem die Nichtberücksichtigung von Patien- ten mit therapielevanten Stenosen der Herzkranzgefäße eine große Rolle, da in der Mehr- zahl der Fälle der Ausbildung einer Linksherzinsuffizienz eine koronare Herzerkrankung zugrundeliegt. Die Patientenpopulation ist darüber hinaus insbesondere durch die vari- ierende Ausprägung der begleitenden Mitralklappeninsuffizienz nicht homogen und wahr- scheinlich auch unterschiedlichen Risikogruppen zuzuordnen, wie weiter oben dargelegt. Die Relevanz der Verlaufsbeurteilungen innerhalb der Gruppen wird davon allerdings nicht beeinträchtigt. Durch die notwendige Gruppeneinteilung in Abhängigkeit von einem Zusatzeingriff an der Mitralklappe wird jedoch die Anzahl der unmittelbar vergleichbaren Patienten nochmals reduziert.

Bei allen zur besseren Veranschaulichung und Einordnung der Ergebnisse angestellten Vergleichen mit Patientenkollektiven aus großen Herzinsuffizienzstudien ist unbedingt zu beachten, daß die hier betrachtete Patientengruppe keinen charakteristischen Querschnitt durch die Gesamtpopulation von Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz darstellt, da durch die prinzipielle Vorentscheidung zum Versuch einer chirurgischen Therapie bereits durch den zuweisenden Kardiologen eine Vorauswahl vorgenommen worden war. Es wurden dadurch vornehmlich Patienten berücksichtigt, bei denen eine optimale konser- vativ-medikamentöse Behandlung, die zunächst die Hauptsäule der Therapie bildet, keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik hatte erzielen können.

Zur Untersuchungsmethodik muß einschränkend angemerkt werden, daß, wenngleich das Verfahren der transthorakalen Echokardiographie ausreichend etabliert und standardisiert ist und genaue und reproduzierbare Daten liefert, eine geringe Untersuchervariabilität trotzdem nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Zwar sind sowohl die präoperativen Daten als auch die Werte nach zwei Jahren im wesentlichen von 2 Untersuchern erhoben worden, wovon einer die präoperativen und der Verfasser die Follow-up-Echokardio- graphien durchgeführt hat, zwischenzeitlich waren aber bis zu 4 Ärzte an der echokardio- graphischen Befunderhebung beteiligt. Die Meßergebnisse der bei einem Teil der Patienten durchgeführten Elektronenstrahl-Computertomographie zeigten allerdings eine hohe Über- einstimmung mit den echokardiographisch bestimmten Pendanten und belegten damit eine trotz Untersuchervariabilität höchstens geringe Schwankungsbreite der Werte.



Wie bereits dargelegt wurde, ist der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion mittels Echokardiographie nicht die – nach aktuellem Kenntnisstand – notwendige Bedeutung beigemessen worden, ein Nachteil, der zumindest teilweise durch die Verfügbarkeit computertomographischer Daten zum rechten Ventrikel ausgeglichen wird.

Ähnlich verhält es sich mit der echokardiographischen Charakterisierung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Die Korrelation des diastolischen Füllungsmusters mit der klinischen Präsentation und der Prognose einer chronischen Herzinsuffizienz ist mittlerweile durch verschiedene Studien gut dokumentiert worden [106-109], die entsprechenden Parameter waren aber zum Zeitpunkt der Planung der vorliegenden Arbeit noch nicht fester Bestandteil des echokardiographischen Meßprotokolls.

Die Verlaufskontrolle diastolischer Funktionswerte sollte darüber hinaus der Beachtung eines wesentlichen Sicherheitsaspektes dienen. Die vollständige Umhüllung beider Ventrikel mit einem – wenn auch teilelastischen – Netzmaterial konnte möglicherweise eine konstriktive Wirkung zur Folge haben. Durch die Analyse einer Kombination bestimmter echokardiographischer Parameter der Ventrikeldiastole kann eine solche Konstriktion nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Deren Bestimmung ist allerdings zumeist an einen stabilen Sinusrhythmus gebunden, der nur bei einem Teil der Patienten vorlag, so daß auch in diesem Fall keine durchgehende und statistisch verwertbare Datenreihe erfaßt werden konnte. Um eine konstriktive Komponente trotzdem über jeden Zweifel hinaus verneinen zu können, wurden bei insgesamt 15 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Die Analyseresultate der entsprechenden hämodynamischen Messungen schlossen sowohl jedwede Beeinträchtigung der diastolischen Funktion einschließlich einer Konstriktion als auch eine ungünstige Beeinflussung des Koronararterienflusses durch das Netzimplantat aus. Darüber hinaus wurde bei der Aufzeichnung von Druck-Volumen-Schleifen eine Verschiebung der linksventrikulären Herzzykluskurven hin zu günstigeren Arbeitsbedingungen mit geringeren Kammervolumina bei gleichzeitig geringeren Füllungsdrücken gefunden. [110]

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

In der Folge demographischer Veränderungen und besserer Behandlungsmethoden der zugrundeliegenden Erkrankungen nimmt die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz immer mehr zu. Trotz beträchtlicher Fortschritte in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie besteht weiterhin ein großer Bedarf für herzchirurgische Therapiemöglichkeiten, während gleichzeitig die Herztransplantation nur einer begrenzten Zahl der Patienten als Therapieoption zur Verfügung steht. Angelpunkt der Krankheitsprogression ist die linksventrikuläre Dilatation und die sphärische Transformation der linken Herzkammer. Hier setzen alternative, die Ventrikelgeometrie rekonstruierende Operationsverfahren an. Das in dieser Arbeit vorgestellte CorCap™ Cardiac Support Device ist ein der Herzsilhouette entsprechend vorgeformtes teilelastisches Polyesternetz, welches im Rahmen einer Operation um die beiden Herzkammern gelegt wird und eine weitere Dilatation begrenzt.

Das CorCap wurde in einer ersten klinischen Anwendung im Rahmen einer Sicherheits- und Machbarkeitsstudie bei 29 Patienten implantiert. 26 der Patienten wurde in diese Auswertung aufgenommen, drei mit simultaner Ventrikulotomie nicht berücksichtigt. Es wurden zwei Untergruppen gebildet – eine mit ausschließlich isolierter Implantation des Unterstützungsnetzes, die andere mit zusätzlicher Mitralklappenchirurgie. Die Patienten wurden über zwei Jahre regelmäßig zu Nachkontrollen einbestellt, wobei außer der Registrierung unerwünschter Ereignisse jeweils eine echokardiographische Untersuchung erfolgte und die kardiopulmonale Belastbarkeit mindestens nach der NYHA-Klassifikation, zum Teil auch mittels Spiroergometrie und 6-Minuten Lauftest eingeschätzt wurde.

Die 30-Tage-Letalität lag bei 7,7 %, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren bei 77 %. Die Auswertung der echokardiographischen Daten zeigte eine signifikante Abnahme der Ventrikeldurchmesser im Zeitverlauf, während sich gleichzeitig die systolische Ventrikel funktion relevant verbesserte. Die NYHA-Stufe als Maß der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit wurde in den Nachkontrollen im Mittel höher bewertet als präoperativ. Das Ausmaß dieser Effekte war dabei in der Gruppe mit isolierter CSD-Implantation jeweils ausgeprägter. Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz verbesserte sich nach der operativen Korrektur der höhergradigen Mitralvitien signifikant; es war aber auch in der Gruppe ohne zusätzliche Mitralkirurgie ein deutlicher Rückgang der begleitenden Mitralinsuffizienzen zu verzeichnen.

**Die passive Kardiomyoplastie mit dem CorCap-Herzunterstützungssystem führt bei den behandelten Patienten zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik. Im Krankheitsverlauf pathologisch veränderte kardiale Parameter wie die linksventrikuläre Größe und Funktion werden günstig beeinflusst, was auf eine Rückbildung myokardial-struktureller Umbauprozesse im Sinne eines „reverse remodeling“ hindeutet. Aussagen zu Auswirkungen auf die Prognose der Erkrankung lassen sich auf der Basis der hier erhobenen Daten noch nicht treffen.**