

# 1. Einleitung

## 1.1 klinischer Hintergrund

Die d-Transposition der großen Arterien (d-TGA, Abbildung 1) ist mit einer Inzidenz von 4-6% aller Vitien der zweithäufigste zyanotische Herzfehler. Die großen Arterien sind vertauscht, so dass eine ventrikulo-arterielle Diskordanz besteht, bei der der Lungen- und der Körperkreislauf voneinander getrennt sind. Der morphologisch rechte Ventrikel pumpt als Systemventrikel das systemvenöse, sauerstoffarme Blut unter Umgehung der Lunge in die Aorta, während das pulmonalvenöse sauerstoffreiche Blut vom linken Ventrikel aus über die Pulmonalarterie wieder in die Lunge fließt. Der natürliche Verlauf dieses Herzfehlers

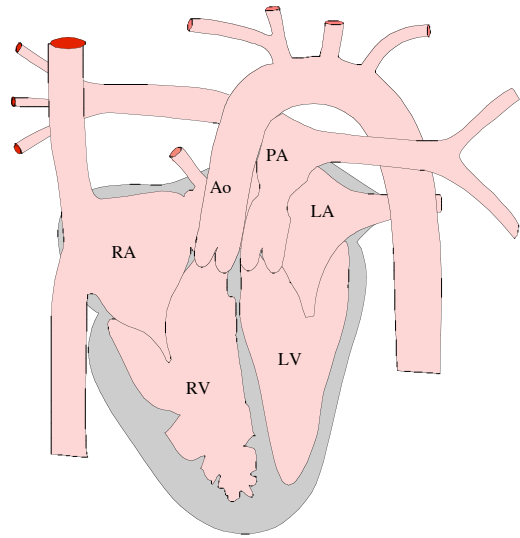


Abb. 1 d-Transposition der großen Arterien (d-TGA)

und das Überleben der ersten Lebensstage ist abhängig vom Grad der Mischung des venösen und arteriellen Blutes über einen Vorhofseptumdefekt und / oder den Ductus arteriosus. Das Rashkind-Manöver, bei dem transkutan mit einem Ballonkatheter das Vorhofseptum rupturiert wird (Rashkind 1966), sowie die kontinuierliche intravenöse Gabe von Prostaglandin E<sub>1</sub> sichern postnatal die ausreichende Mischung des Blutes. Die Lebenserwartung ohne interventionelle Therapie beträgt wenige Wochen bis Monate (Liebman 1969). Die operative Therapie der d-Transposition der großen Arterien bestand in vielen Zentren bis in die 90er Jahre in der Vorhofumkehr nach Senning (1959) bzw. Mustard

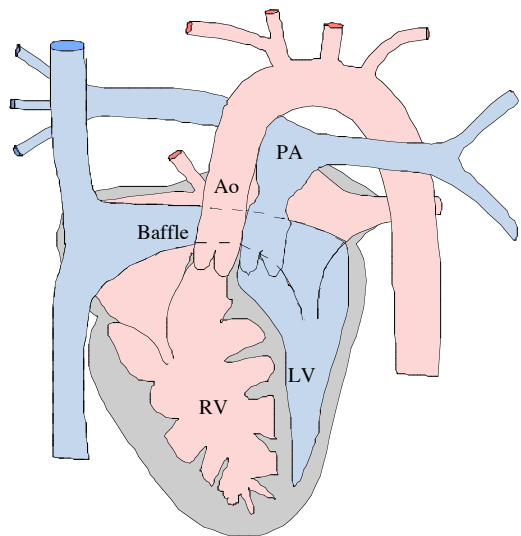


Abb. 2 d-TGA nach Mustard-Operation

(1964). Dabei leitet ein durch beide Vorhöfe angelegter Tunnel - das „Baffle“ - das sauerstoffarme Blut aus den Hohlvenen zur Mitralklappe, so dass es vom linken Ventrikel zur

Pulmonalarterie gepumpt wird. Das sauerstoffreiche Blut fließt aus den Lungenvenen am Baffle vorbei zur Trikuspidalklappe und vom rechten Ventrikel in die Aorta (Abbildung 2). In vielen Zentren wurde dieses Operationsverfahren bis Anfang der 90iger Jahre angewendet. Heutzutage ist die Standardmethode zur Korrektur die „arterielle Switch-Operation“, bei der die großen Arterien sowie die Herzkranzgefäße umgesetzt werden (Jatene 1976, Yacoub 1977, Kirklin 1992, Klautz 1989, Krian 1991, Shinoka 1993). Diese Operation muss innerhalb der ersten zwei bis vier Lebenswochen vor der Adaptation des linken Ventrikels an die niedrigen, pulmonalarteriellen Drucke erfolgen.

Bei den nach Mustard oder Senning palliativ operierten Patienten kommt es zu einer progredienten Insuffizienz des morphologisch rechten Systemventrikels (Yacoub 1977, 1979; Quaegebeur 1977, 1986) und schließlich um das 3. Lebensjahrzehnt zum Herzversagen mit den Zeichen der Dilatation des rechten Ventrikels, einer zunehmenden Trikuspidalinsuffizienz sowie therapierefraktären atrialen und ventrikulären Tachyarrhythmien (Shinoka, 1993; Helbing, 1994; Hochreiter, 1994, Carrel 2000). Für diese Patienten bleibt als ultima ratio lediglich die Herztransplantation.

Yacoub beschrieb 1977 für nicht voroperierte Säuglinge jenseits der Neugeborenenperiode mit d-TGA ein zweizeitiges Vorgehen, nach dem in einem ersten operativen Schritt durch die künstliche Einengung der Pulmonalarterie mittels Anlage eines Teflonbändchens (Abbildung 6) eine konzentrische Hypertrophie des funktionell rechten, aber anatomisch linken Ventrikels induziert wird, um dann im zweiten Schritt die anatomische Korrektur mit Umsetzen der großen Gefäße und Korrektur der Koronarien durchzuführen (Yacoub 1977, Lange 1986). Diese Säuglinge hatten im Vergleich zu älteren Patienten zusätzlich einen Vorhofseptumdefekt als „Überlaufventil“ für den Fall eines Druckanstiegs im pulmonalvenösen Vorhof oder einen aorto-pulmonalen Shunt zur Erhöhung des pulmonalen Blutflusses. Der bei der akuten Bändelung temporär myokardial insuffiziente linke Ventrikel schien im Vergleich zu älteren Patienten ein adaptionsfähigeres Myokard zu besitzen. Trotz dieser günstigeren hämodynamischen wie myokardialen Voraussetzungen führte die akute Druckbelastung durch das nicht regulierbare Pulmonalarterienbanding zur Dekompensation des linken Ventrikels vor der Ausbildung einer ausreichenden Myokardhypertrophie (Yacoub 1977; Lange 1985; Mee 1986/1989).

Das von Yacoub beschriebene Training des linken Ventrikels durch ein starres Bändchen wurde durch mehrere Techniken modifiziert (siehe folgender Abschnitt) und sowohl bei nicht voroperierten Säuglingen als auch und insbesondere bei palliativ nach Mustard oder

Senning operierten Patienten angewendet, ohne das bis jetzt ein zuverlässiges Instrument für das behutsame Training des linken Ventrikels auf die zu erwartende fünffache Druckbelastung des Systemkreislaufes resultiert. Aktuelle Publikationen zeigen, dass auch unter den verbesserten operativen Möglichkeiten keine günstigere Prognose des kurz- und mittelfristigen Verlaufs erreicht werden kann (Däbritz 2001). Ließe sich anstelle der *starr* eine *regulierbare* Bändelung der Pulmonalarterie vornehmen, könnte progressiv unter Anpassung an die jeweilige hämodynamische Situation eine Hypertrophie des linksventrikulären Myokards ohne das Risiko einer Dekompensation erreicht werden. Die Alternative zur Herztransplantation besteht daher im zweizeitigen operativen Vorgehen: *im ersten Schritt* wird über mehrere Wochen die an die hämodynamischen Verhältnisse angepasste, adjustierbare Bändelung der Pulmonalarterie unter engmaschiger Überwachung der Ventrikelfunktion vorgenommen; nach erzielter Hypertrophie der linken Kammer (Abbildung 3) wird dann *im zweiten Schritt* die Rücknahme der Vorhofumkehr und die arterielle Switch-Operation der großen Gefäße und Koronararterien durchgeführt (Abbildung 4, Mee, 1986, 1989). Das Ziel ist der korrigierte Endzustand mit atrioventrikulärer und ventrikuloarterieller Konkordanz (Abbildung 5).

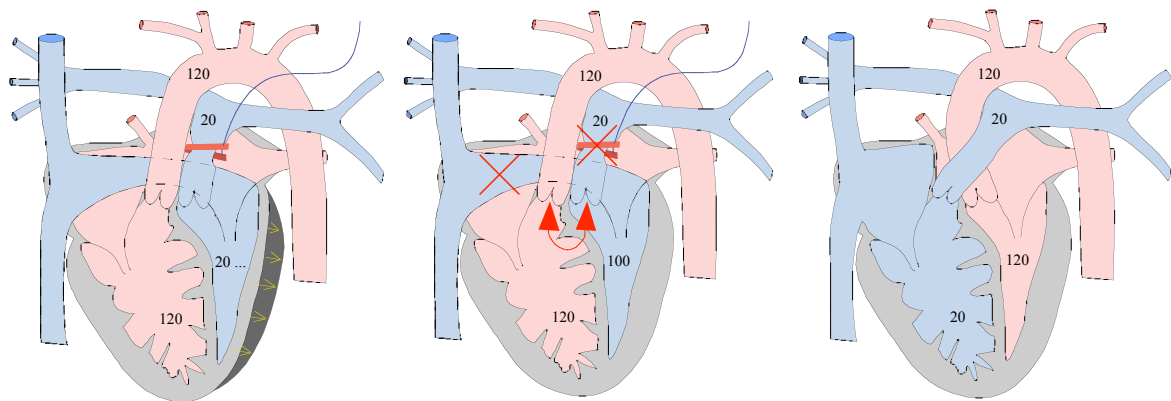


Abb. 3 Hypertrophie-Induktion

Adjustierbare Bändelung der Pulmonalarterie zur progressiven Druckbelastung des linken Ventrikels

Abb. 4 Double-Switch-Operation

... nach Adaptation des linken Ventrikels an Systemdruckniveau  
Revision der Vorhofumkehr und  
Umsetzen der großen Arterien ...

Abb. 5 korrigierter Endzustand

... im Endzustand korrigierte atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Anatomie.  
Anpassung der Druckniveaus

(Zahlenangaben: systolische Druckwerte in mmHg)

## 1.2 Gefäßklemmen

In der Chirurgie werden verschiedene Formen von Gefäßklemmen verwendet. Etablierte Klemmen sind z.B. die ”Kocherklemme” zur passageren Okklusion von Arterien oder großen Venen in Form einer kleinen Zange mit zentraler Achse oder die in der Neurochi-

rurgie angewandte ”Crutchfield-Klemme” (Crutchfield 1959, Martinez 1975). Die Indikationen und Anwendungsbereiche dieser und ähnlicher Klemmen schließen jedoch eine Verwendung zur gezielten Pulmonalarterienkompression aus.

In der kardiovaskulären Chirurgie angeborener Herzfehler finden bzw. fanden folgende Methoden der Gefäßkonstriktion routinemäßig oder experimentell Verwendung:

### 1.2.1 Nicht-regulierbare Gefäßkonstriktion

Die Anlage eines Teflonbändchens um die Lungenarterie (”Pulmonalarterien-Banding”) ist eine einfach durchführbare Methode und wird seit ihrer Erstbeschreibung (Muller 1952) routinemäßig angewendet (Abbildung 6). Das Pulmonalarterien-Banding benötigt keinen kardiopulmonalen Bypass, ist wenig traumatisch und daher auch bei kritisch kranken Neugeborenen anwendbar. Nach dem Vernähen des um die Pulmonalarterie geschlungenen Bändchens ist eine Korrektur ohne Re-Operation allerdings nicht mehr möglich.

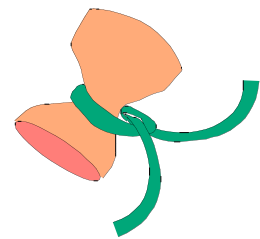


Abb. 6 Teflon-Bändchen

### 1.2.2 Regulierbare Gefäßkonstriktion

Mehrere Formen regulierbarer Gefäßkonstriktoren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelt. Muraoko et al publizierten 1983 den ersten regulierbaren Konstriktor, der zur Kompression der Pulmonalarterie eingesetzt wurde (Abbildung 7). Eine von einem Goretex-Schlauch umgebene Drahtschlinge („Snare“) wurde um das Gefäß gelegt und durch einen Katheterschaft bis zu einer subkutan platzierten Stellschraube führte. Diese konnte transkutan mit einem speziellen Schraubendreher so justiert werden, dass sich die Drahtschlinge um das Gefäß zuzog. Higashidate publizierte 1989 eine modifizierte Version, bei der ein Drahtende in einem Stopper an der Pulmonalarterie arretiert und nur das andere Ende zu einer Stellschraube geführt wurde. Die Steuerung erfolgte ebenfalls durch einen transkutan eingeführten Schraubendreher.

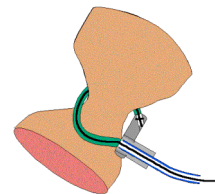


Abb. 7 Konstriktor nach Muraoko / Higashidate

Eine Form eines semi-zirkulären, selbst adjustierenden Gefäßkonstriktors wurde von Lange et al 1985 entwickelt (Abbildung 8) und erfolgreich im Tierversuch erprobt. Seine Funktion basiert auf einem quellbaren Kunststoff, dem hygroscopischen Casein Ame-

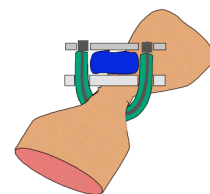


Abb. 8 Konstriktor nach Lange

roid, der eine definierte Menge Flüssigkeit aufnehmen kann. Durch Volumenzunahme drückt das Ameroid eine Traverse gegen einen U-förmig um die Pulmonalarterie gelegten Stahlzug. Nach maximaler Flüssigkeitsaufnahme wird der Strömungsquerschnitt des Gefäßes damit auf einen fixen Endwert reduziert.

Das von Solis 1987 publizierte Modell, genannt „Hydrauler“ (Abbildung 9), welches von Le Bret 2001 modifiziert wurde, besteht aus einem um die Lungenarterie platzierten und mit einem subkutan fixierten Reservoir verbundenen Ballonkatheter. Durch transkutane Injektion definierter Flüssigkeitsvolumina in das Reservoir kam es zur Expansion des von einer Manschette umgebenen Ballons und somit steuerbaren Kompression des Gefäßes.

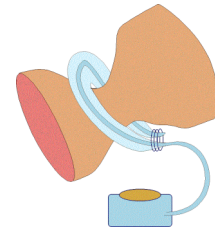


Abb. 9 Konstriktor nach Solis / Le Bret

Ein anderes System ähnelt einer Schlauchschelle, wobei der Durchmesser einer um die Pulmonalarterie gelegten Lasche über ein Schneckengewinde verändert werden kann. Die Steuerung erfolgt von extern über einen Schraubendreher via eine transthorakale Führung. Dieses System kam ebenfalls nur kurz zu klinischem Einsatz (Abbildung 10, Ahmadi 1995).

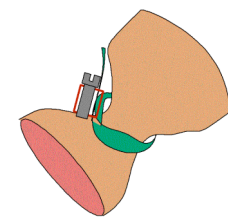


Abb. 10 Konstriktor nach Ahmadi

Die Firma Osypcka konstruierte 1996 einen Konstriktor, bei dem anstelle des von Lange und Berger verwendeten Ameroids eine Traverse mittels einer Schraube einen Stempel gegen den U-förmig um die Pulmonalarterie gelegten Stahlzug drückt und dadurch den Strömungsquerschnitt verringert (Abbildung 11). Zur Regulation der Schraube wurde ein überlanger Schraubenzieher mit flexiblem Schaft durch eine transthorakale Führung nach intrakorporal vorgeführt (Schlensak, 1997). Ohne tierexperimentelle Vorversuche kam dieser Konstriktor bei 2 Neugeborenen akut erfolgreich, jedoch mittelfristig wegen Materialbruchs nur frustan zum klinischen Einsatz (Däbritz, 1999, 2001).

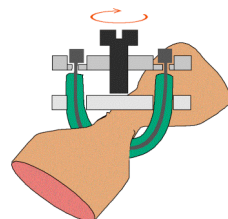


Abb. 11 Konstriktor nach Osypcka

Corno publizierte einen telemetrisch regulierbaren Konstriktor „FloWatch®“ (Abbildung 12), der die Pulmonalarterie bogenförmig einengt (Corno 2002). Nach Versuchen an Jungschweinen wurde der Konstriktor zwar erfolgreich klinisch eingesetzt, ist jedoch auf die Anwendungen bei Säuglingen limitiert.

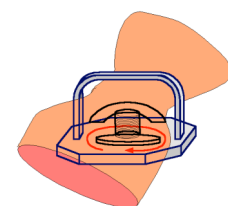


Abb. 12 Konstriktor FloWatch®

Eine chirurgisch-interventionelle Variante, ein Pulmonalarterien-

bändchen zu „regulieren“, realisierte die Arbeitsgruppe um Vince et al (Vince 1996). Das von einem Kardiochirurgen operativ platzierte Teflon-Bändchen ließ sich nach mehreren Wochen je nach Indikation durch eine perkutane Ballondilatation im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung aufdilatatieren. Das Einreißen des Teflonmaterials an zuvor definierten und präparierten Stellen und in Folge die Erweiterung des Bändchens in groben Schritten war der gewünschte Effekt. Dieses Verfahren eignet sich, einen initial zu drastisch reduzierten Blutfluss durch Dilatation des Bändchens zu verbessern. Eine den kompensatorischen Möglichkeiten des Ventrikels angepasste Form der Regulation des Druckgradienten, welche sich in Millimeter-Dimensionen des Umfangs der Pulmonalarterie verändern lässt, war mit diesem Ansatz jedoch nicht möglich. Vor allem aber bedingt das Hypertrophie-Training die progressive *Steigerung* und nicht die *Reduktion* des Gradienten, so dass die Indikation zum Einsatz dieses Verfahrens eine andere ist.

### 1.3 Zielsetzung

Wir strebten mit dem vorliegenden Projekt die Entwicklung eines *spaltförmigen* Konstriktors an, den wir unter der Prämisse der externen Regulierbarkeit in der Spaltform aus rheologischen wie hämodynamischen Gesichtspunkten favorisierten. Hauptmerkmal seiner Funktionalität sollte neben der stufenlosen Bändelung der Pulmonalarterie das problemlose Wiederöffnen sein, um damit die individuelle Adaptation des Ausmaßes der Konstriktion selbst bei plötzlicher hämodynamischer Verschlechterung gewährleisten zu können. Die rheologischen Vorteile des Spaltkonstriktors liegen in der Geometrie des Gefäßlumens begründet, die aus der spaltförmigen im Vergleich zur zirkulären Konstriktion resultiert. Bei der spaltförmigen Konstriktion bleibt der volle Umfang des Gefäßes erhalten, so dass die Veränderung der Querschnittsfläche ein kontinuierlicher Vorgang bezüglich der Gefäßwand-Deformierung ist (Abbildung 14, 15). Im Gegensatz dazu kommt es bei zirkulärer Konstriktion zu einer Einstülpung der Gefäßwand in das Lumen und schließlich zu einer ausgeprägten ”Schottenrock”-artigen Faltenbildung in der noch verbleibenden, perfundierten Querschnittsfläche (Abbildung 13, 15; Laks, 1999, Corno 2002). Abbildung 13 zeigt vereinfacht die resultierende Gefäß-

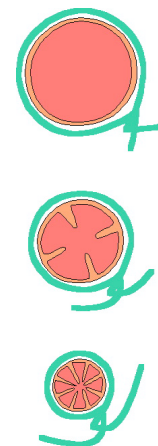


Abb. 13 Gefäßgeometrie bei zirkulärer Konstriktion

geometrie bei Anlage des Konstriktors um einen resizierten Pulmonalarterienstamm. Das Ausmaß der zirkulären Konstriktion bzw. der Umfang des anzulegenden Bändchens wird nach einer Formel von Trusler und Mustard errechnet (Umfang = 20 mm (bzw. 24 mm) + 1 mm/je kg Körpergewicht bei Nicht-Shunt-Vitien (bzw. Shunt-Vitien)) und intraoperativ anhand des invasiv gemessenen Gradienten über der geschaffenen Stenose angepasst (Trusler 1972). Die Fältelung der Gefäßwand in das Lumen führt dabei zu mehreren Problemen wie Turbulenzen an den Wandeinstülpungen und einer erhöhten Thrombogenität. Darüber hinaus kommt es wenige Wochen postoperativ zum Verwachsen der einander anliegenden Fältelungen und in Folge zur *Zunahme* der Querschnittsfläche. Die intraoperativ als adäquat gemessene Querschnittsreduktion nimmt dadurch ab, so dass die Bändelung zu „lose“ und inadäquat niedrig wird. Das vor diesem Hintergrund von Laks (Laks 1999) verwendete Verfahren des „inzisionalen Pulmonalarterienbandings“ dient dazu, den Gradienten langfristig kalkulierbar konstant zu halten. Dabei wird am Pulmonalarterienstamm vor Anlage des Teflon-Bändchens eine Stenose durch Raffung erzeugt. Nach Anlegen und Fixieren des Teflon-Bändchens an dieser Stenose ist die Fältelung der Gefäßwand somit weniger ausgeprägt und der Gradienten im postoperativen Verlauf gleichbleibend. Die Raffung des Pulmonalarterienstamms muss nach Entfernung des Bändchens resiziert bzw. mit einer Erweiterungsplastik korrigiert werden.

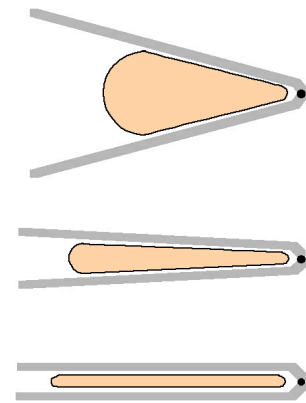


Abb. 14 Gefäßgeometrie bei spaltförmiger Konstriktion

Ein starres Banding zur Reduktion des Blutflusses ist als Schutz vor pulmonalarterieller Überflutung bei shuntrelevanten Ventrikelseptundefekten oder univentrikulären Herzen zwar meistens ausreichend. Die oben beschriebenen Effekte der Veränderung des Gradienten angesichts der Gefäßwandfältelung einerseits und das im Verlauf des Wachstums bei Kindern zunehmende relative Missverhältnis zwischen der Pulmonalarterienentwicklung und dem starren Banding unterstreichen jedoch den Bedarf eines justierbaren Konstriktors. Insbesondere für das

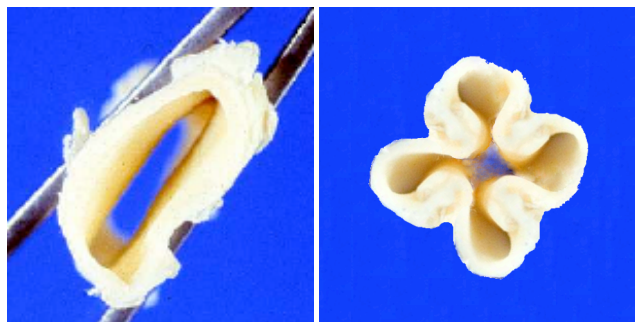


Abb. 15 Geometrie des Gefäßlumens bei spaltförmiger bzw. zirkulärer Konstriktion



Hypertrophie-Training des linken Ventrikels als essentielle Vorbereitung für eine spät durchgeführter arterielle Switch-Operation oder für eine Double Switch-Operation nach zurückliegender Vorhofumkehr ist eine jederzeit regulierbaren Nachlasterrhöhung unerlässlich, welche eine rasche Reaktion auf die jeweiligen hämodynamischen Bedingungen erlaubt und die Kompensation der Druckbelastung durch den Ventrikel ermöglicht.

Das Ziel des Tierversuches ”Adjustierbarer Gefäßkonstriktor” war die Konzeption, Entwicklung und Erprobung eines von extern regulierbaren Konstriktors in einem in-vitro Strömungs- und anschließend zwei-Phasen Tiermodell. Die Vorversuche der Arbeitsgruppe um Lange haben gezeigt, dass die Induktion einer Myokardhypertrophie durch Nachlaststeigerung innerhalb von 3 bis 4 Wochen möglich ist. Der dabei verwendete Ameroid-Konstriktor (Abbildung 8, Lange 1985) war jedoch nicht steuerbar, so dass die Nachlastanhebung den hämodynamischen Verhältnissen nicht nachträglich angepasst werden konnte. Die Bauformen anderer Arbeitsgruppen kamen nicht zu routinemäßigem, klinischen Einsatz (Muraoka 1983, Higashidate 1989, Solis 1986, Le Bret 2001) oder waren angesichts ihrer Dimensionen nur für die Anwendung bei Säuglingen konzipiert (Ahmadi 1997, Schlensak 1997, Däbritz 1999/2001, Corno 2002, Abbildung 45).

Es waren die folgenden Kriterien für den Konstriktor und seinen Einfluss auf die Hämodynamik zu erfüllen:

1. medizintechnische Aspekte des Konstriktors:

- 1-1 Biokompatibilität der verwendeten Materialien;
- 1-2 feinjustierbares Schließen sowie aktives Öffnen des Konstriktors zu jedem Zeitpunkt;
- 1-3 Infektionsprophylaxe durch Sterilisierbarkeit des Systems;
- 1-4 die Form des Konstriktors sowie der nach extrakorporal geleitete Steuerzug mussten den anatomischen Gegebenheiten entsprechen, ohne zu Irritationen der Pulmonalarterie, des linken Vorhofohrs, der Aorta oder zu führen (Abbildung 3);
- 1.4 die einzelnen Teile der Konstriktoreinheit sollten leicht zu dekonnectieren sein, um bei Bedarf problemlos ausgetauscht werden zu können.

2. Aspekte der Hypertrophieentstehung und rechtsventrikulären Funktion:

1. schrittweise Anhebung des rechtsventrikulären, systolischen Drucks als hämodynamische Zielgröße durch progressive Konstriktion innerhalb von 3 bis 4 Wochen auf 80% des systemarteriellen Drucks;



2. Erhalt der rechtsventrikulären Funktion während der Nachlasterrhöhung gemessen am enddiastolischen Druck und der echokardiographisch bestimmten Flächen-EF;
3. histologische Validierung der Myokardhypertrophie bezüglich degenerativer Veränderungen anhand der Befunde der Myokardbiopsien.