

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

HABILITATIONSSCHRIFT

**Untersuchungen zu klinischem Stellenwert
und zugrundeliegenden Mechanismen der
transmyokardialen Laserrevaskularisation**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Dr.med.habil.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Thomas Krabatsch
aus Prenzlau

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. G. Schuler, Leipzig
2. Prof. Dr. R. Moosdorf, Marburg

Datum der Habilitation: 29. Januar 2002

Inhalt

Abstrakt:	6
Abstract	7
Glossar	8
1 Einleitung	9
1.1 Wurzeln der transmyokardialen Laserrevaskularisation.....	11
1.2 Das Amphibienherz	13
1.3 „Myokardiale Akkupunktur“	14
1.4 Grundlagen der Gewebeablation mit Lasern	15
2 Aufgabenstellung.....	19
3 Der klinische Stellenwert der transmyokardialen Laserrevaskularisation	20
3.1 Die isolierte TMLR	20
3.1.1 Aufgabenstellung.....	20
3.1.2 Methodik.....	20
3.1.2.1 Patientenselektion – Indikation und Kontraindikationen.....	20
3.1.2.2 Operative Aspekte der isolierten TMLR.....	23
3.1.2.3 Untersuchungsverfahren	24
3.1.2.4 Statistische Methoden.....	26
3.1.3 Ergebnisse.....	26
3.1.3.1 Angina pectoris und andere subjektive Befunde	28
3.1.3.2 Physische Leistungsfähigkeit.....	32
3.1.3.3 Myokardiale Kontraktilität	33
3.1.3.3.1 Globale Kontraktilität	33
3.1.3.3.2 Regionale Kontraktilität.....	37
3.1.3.3.3 Dopplerechokardiographieuntersuchungen.....	37
3.1.3.4 Myokardiale Vitalität und Perfusion.....	39
3.1.3.5 Morbidität, Mortalität und weitere Befunde	42
3.1.4 Diskussion	45
3.1.5 Zusammenfassung	62
3.2 Analyse zu den Prädilektoren des Therapieerfolges.....	62
3.2.1 Aufgabenstellung.....	62
3.2.2 Methodik.....	62
3.2.2.1 Patientenauswahl und Gruppenbildung	62
3.2.2.2 Statistische Methoden.....	63
3.2.3 Ergebnisse.....	63
3.2.4 Diskussion	65
3.2.5 Zusammenfassung	66
3.3 Die adjuvante TMLR im Rahmen von aortokoronaren Bypass-Operationen.....	67
3.3.1 Aufgabenstellung.....	67
3.3.2 Methodik.....	68
3.3.2.1 Patientenselektion und Stichprobenumfang.....	68

3.3.2.2	Operative Aspekte der TMLR in Kombination mit ACVB	69
3.3.2.3	Untersuchungsverfahren	70
3.3.2.4	Statistische Methoden	72
3.3.3	Ergebnisse	72
3.3.4	Diskussion	74
3.3.5	Zusammenfassung	76
3.4	Die wiederholte chirurgische TMLR	76
3.4.1	Aufgabenstellung	76
3.4.2	Methodik und Ergebnisse	77
3.4.3	Diskussion und Zusammenfassung	79
3.5	Die TMLR bei Transplantatvaskulopathie	79
3.6	Die thorakoskopische TMLR	80
3.7	Die perkutane Laserrevaskularisation durch den Kardiologen	81
4	Untersuchungen zu zugrundeliegenden Mechanismen der transmyokardialen Laserrevaskularisation – Histologische Analyse	83
4.1	Aufgabenstellung	83
4.2	Methodik	83
4.3	Ergebnisse	86
4.3.1	Perioperativ verstorbene Patienten	86
4.3.2	Spätbefunde	87
4.4	Diskussion	96
4.5	Zusammenfassung	104
5	Untersuchungen zu zugrundeliegenden Mechanismen der transmyokardialen Laserrevaskularisation – Tierexperimentelle Analyse	105
5.1	Einleitung und Aufgabenstellung	105
5.2	Untersuchungsmodell	106
5.3	Behandlungs- und Untersuchungsprotokoll	115
5.4	Ergebnisse	117
5.5	Diskussion	126
5.6	Zusammenfassung	137
6	Untersuchung zu Sicherheitsaspekten der Laseranwendung am Herzen	138
6.1	Induktion maligner Rhythmusstörungen durch ungetriggerte Lasersysteme	138
6.1.1	Einleitung und Aufgabenstellung	138
6.1.2	Untersuchungsmodell	139
6.1.3	Behandlungs- und Untersuchungsprotokoll	139
6.1.4	Ergebnisse	140
6.1.5	Diskussion	142
6.1.6	Zusammenfassung	142
6.2	Das Ausmaß der myokardialen Schädigung durch die Lasereinwirkung	142
6.2.1	Einleitung und Aufgabenstellung	142
6.2.2	Methodik	143

6.2.3	Ergebnisse.....	143
6.2.4	Diskussion	151
6.2.5	Zusammenfassung	153
6.3	Auftreten einer operationswürdigen Mitralinsuffizienz nach TMLR.....	153
6.3.1	Problemstellung und Methodik.....	153
6.3.2	Ergebnisse.....	155
6.3.3	Diskussion	156
6.4	Sonstige unerwünschte Effekte der TMLR	157
7	Zusammenfassung	158
8	Literatur	160
	Danksagung.....	197

Abstrakt

Die transmyokardiale Laserrevaskularisation ist ein chirurgisches Therapieverfahren, das als ultima ratio bei Patienten mit schwerster diffuser koronarer Herzerkrankung eingesetzt wird. Es führt bei der Mehrzahl der operierten Patienten zu einem signifikanten Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms und einer deutliche Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit. Dieser Effekt hält offensichtlich mehrere Jahre an. Nach unseren Erfahrungen ist eine transmyokardiale Laserrevaskularisation dann relativ gefahrlos wiederholbar.

Eine Zunahme der Myokardperfusion oder der myokardialen Kontraktilität in den laserbehandelten Arealen konnte bislang nicht sicher nachgewiesen werden. Ebenso wurde bislang nicht belegt, daß die myokardiale Kontraktilität in den TMLR-Gebieten postoperativ ansteigt. Eine präoperativ bestehende Diabetes mellitus ist möglicherweise ein Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit im ersten Jahr nach TMLR und eine geringere Wahrscheinlichkeit, von der Operation hinsichtlich des Angina-pectoris-Syndroms zu profitieren.

Im Einklang mit zahlreichen anderen Arbeitsgruppen gehen wir nach histologischer Analyse der Herzen verstorbener TMLR-Patienten davon aus, daß sich transmyokardiale Laserkanäle im frühen postoperativen Verlauf wieder verschließen. In der Umgebung der Laserkanäle setzt in der Folgezeit eine ausgeprägte Angioneogenese ein, die möglicherweise durch den spezifischen Effekt der Laserstrahlung mitunter ein erhebliches Ausmaß erlangen kann. Diese Angioneogenese könnte durchaus den Hauptwirkmechanismus der TMLR darstellen.

Durch eine TMLR mit dem CO₂-Laser kommt es nicht zu einer nennenswerten Zerstörung von kontraktilem Myokard.

Schlagerworte: Koronare Herzerkrankung, Laser, TMLR, Herzchirurgie

Abstract

Transmyocardial laser revascularization (TMR) has been increasingly used during the past years in patients suffering from severe diffuse coronary artery disease. The therapy is based upon the creation of transmyocardial channels in the free wall of the left ventricle by means of a laser. Several prospective, controlled, randomized studies were able to show that after TMR 70% of the patients operated on experienced a marked decline in angina symptoms and an increase in physical endurance and quality of life. These effects seem to last for years, and a TMR procedure can then be repeated. Whereas the regional and global myocardial function seems not to be influenced by transmyocardial laser revascularization, the question of an improvement in myocardial perfusion is still unanswered.

Diabetic patients seem to be less likely to respond to the laser treatment and to carry a significant higher risk for death during the first postoperative year.

Like several other study groups we found the TMR channels created by a CO₂ laser closed by fibrin clots, erythrocytes and macrophages in the first postoperative days. There were no connections obvious between the channels and the ventricular cavity. Within the surrounding of the channels, however, we observed a marked neoangiogenesis. Induction of angiogenesis seems to be the underlying principle of TMR.

CO₂ laser TMR does not result in significant injury to the myocardium.

Key words: coronary artery disease, laser, TMR, TMLR, cardiac surgery

Glossar

%SS	Percentual segmental shortening
ACVB	Aorto-koronarer Venenbypass
AML	Anterior mitral leaflet
bFGF	Basic fibroblast growth factor
BRDU	Bromdesoxyuridin
CASS	Coronary artery surgery study
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase – Muscle/Brain
CI	Cardiac index
COX	Cyclooxygenase
DSE	Dobutamin-Stress-Echokardiographie
EECP	Enhanced external counterpulsation
HE	Hematoxylin-Eosin
Ho:YAG	Holmium-YAG
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HW	Hinterwand
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IAP	Instabile Angina pectoris
ICR	Intercostalraum
IE	Internationale Einheiten
IMP	Intramyokardialer Druck
i.v.	Intravenös
ISMN	Isosorbidmononitrat
ISDN	Isosorbiddinitrat
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof (left atrium)
LDH	Laktatdehydrogenase
LV	Linker Ventrikel
LVP	Linksventrikulärer Druck
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVESP	Linksventrikulärer endsystolischer Druck
LVSWI	Left ventricular stroke work index
MBF	Myokardialer Blutfluß
MCP-1	Monocyte chemoattracting protein 1
MI	Mitralinsuffizienz
MIDCAB	Minimal invasive direct coronary artery bypass
MKE	Mitralklappenersatz
MRT	Magnetresonanztomographie
n.u.	Nicht untersucht
Nd:YAG	Neodym-YAG
NTG	Glyceroltrinitrat
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass
PAPm	Mittler pulmonalarterieller Druck
PCW	Pulmonalarterieller Verschlussdruck (wedge-Druck)
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
PET	Positronen-Emissionstomographie
PML	Posterior mitral leaflet
PM(L)R	Perkutane Myokardiale (Laser) Revaskularisation
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SCS	Spinal cord stimulation
SF-36	Short Form-36 Lebensqualitätsfragebogen
SJM	St. Jude Medical
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SW	Seitenwand
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TGF- β	Transforming growth factor β
TMLR	Transmyokardiale Laserrevaskularisation
TTE	Transthorakale Echokardiographie
tpO ₂	Sauerstoffpartialdruck im Gewebe
VEGF	Vasvular endothelial growth factor
VW	Vorderwand
YAG	Yttrium – Aluminium – Granat
ZVD	Zentral-venöser Druck

1 Einleitung

In den entwickelten Industrieländern nimmt die koronare Herzerkrankung eine Schlüsselstellung hinsichtlich Morbidität und Mortalität der Bevölkerung ein. Die aortokoronare Bypassoperation ist seit nunmehr 30 Jahren das chirurgische Standardverfahren zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung [82, 191]. Sie stellt neben der medikamentösen Therapie und den interventionell-kardiologischen Maßnahmen wie der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie mit und ohne Stent-Implantation [339] eine der drei Hauptsäulen in der Behandlung der betroffenen Patienten dar.

Die Perfektionierung dieser drei Hauptbehandlungsmethoden führte in den vergangenen Jahrzehnten einerseits zu einem Sinken der kardiovaskulären Mortalität, andererseits hingegen zu einer zunehmenden Anzahl von Patienten mit fortgeschrittenen Formen der koronaren Herzerkrankung, die sich teilweise bereits mehreren Angioplastien und Bypassoperationen unterzogen hatten und bei denen nunmehr bis in die Peripherie der Koronararterien arteriosklerotische Stenosierungen bestehen. Diesen Patienten kann mit den oben angeführten Standardtherapien zumeist nicht oder zumindest nicht langfristig geholfen werden. Andererseits gibt es für die Behandlung dieser Patientengruppe aber auch nur wenige, entweder in ihren Ergebnissen unbefriedigende oder bislang noch nicht in großen, kontrollierten Studien untersuchte therapeutische Alternativen, die derzeit allesamt nur als ultima-ratio-Methoden gelten können (s. Tab. 1).

Die von Bailey et al. 1957 erstmals beschriebene chirurgische koronare Thrombendarteriektomie wurde lange Zeit als therapeutische Option bei schwerster diffuser Koronarsklerose angesehen [16]. Dieses Verfahren geht jedoch mit einer hohen perioperativen Sterblichkeit und unbefriedigenden mittel- und langfristigen Ergebnissen einher. So betrug die perioperative Sterblichkeit bei Bypassoperationen, die eine TEA von mehreren Koronararterienästen einschlossen, in einer Studie an 635 Patienten 7.8 %, und nach 18 Monaten waren 55% der endarteriektomierten Gefäße verschlossen oder hochgradig stenosiert [271]. Auch neuere Studien haben diese ernüchternden Ergebnisse der koronaren TEA bestätigt, so daß diese Methode in jüngster Zeit zurückhaltend angewendet wird und für die oben beschriebene Patientengruppe keine therapeutische Alternative darstellt [83]. Aufgrund einer oft nur moderat eingeschränkten Ventrikelfunktion erscheint aber auch die Herztransplantation, insbesondere vor dem Hintergrund eines permanenten Spenderorganmangels, für diese Patienten nicht indiziert. Da bei den betroffenen Patienten jedoch aufgrund oft heftigster Angina pectoris ein hoher Leidensdruck und letztlich auch ein erhebliches Risiko besteht, an der Erkrankung zu versterben, wurde vermehrt seit der Mitte der achtziger Jahre nach alternativen Therapiekonzepten gesucht.

Zu diesen alternativen Konzepten (Tab. 1) gehört neben der intermittierenden Langzeit-Urokinasetherapie, der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS), der Rückenmarksstimulation (SCS) und der wiederholten Ganglion-stellatum-Blockade [48] als aktuell noch praktizierte Form der heute in der Therapie der Angina pectoris eher als obsolet geltenden Sympathektomie [174] auch seit 1993 die transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMLR) [273].

Dieses Verfahren, bei dem mit Hilfe eines Lasers in der freien Wand des linken Ventrikels transmyokardiale Kanäle angelegt werden, wurde inzwischen bei fast 6000 Patienten weltweit eingesetzt (Abb. 1). In Deutschland verfügt fast jede vierte herzchirurgische Klinik über eigene Erfahrungen mit der TMLR.

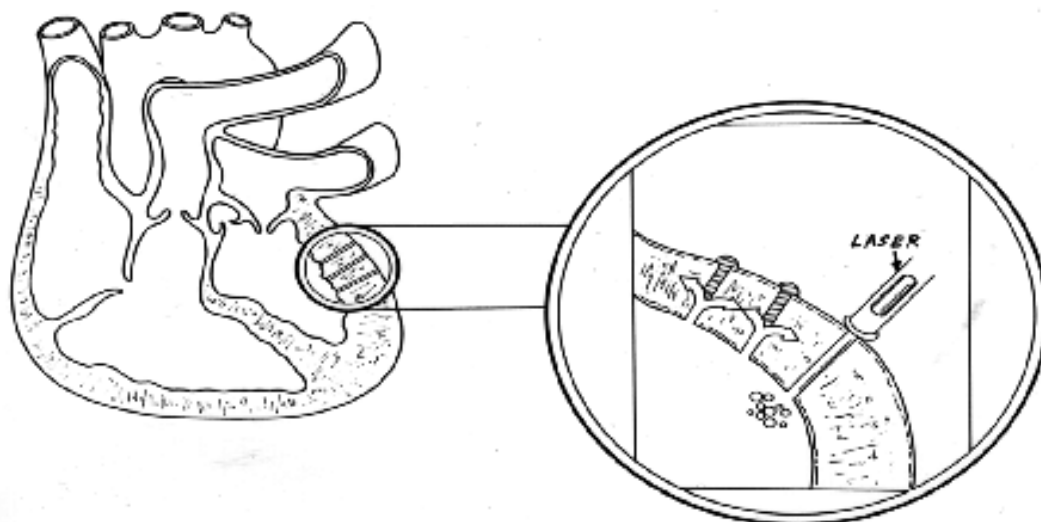


Abb. 1: Schematische Darstellung des Prinzips der TMLR

Tab. 1: Therapieformen, die bei Patienten mit schwerster diffuser KHK, für die eine Bypassoperation oder PTCA nicht erfolgversprechend ist, gegenwärtig Anwendung finden

Methode	Prinzip	Ergebnisse	Literatur
Koronare Thrombendarteriektomie	Stenosierende Plaques werden offen chirurgisch extrahiert	Hohe perioperative Sterblichkeit, hohe Gefäßverschlußrate	[16, 83, 271]
Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)	Elektrostimulation ¹ 3 mal täglich eine Stunde über kutane Brustwand-Elektroden im Dermatome mit der höchsten Schmerzintensität	Soll koronare Vasomotion modulieren, wahrscheinlich eher Senkung des Doppelproduktes und damit des myokardialen Sauerstoffverbrauches, es liegen keine großen kontrollierten Studien vor	[27, 28, 46, 123, 163, 307]
Rückenmarksstimulation (SCS)	Elektrostimulation nach subkutaner Implantation eines Stimulators in den linken Oberbauch und einer Elektrode, die epidural bis Th1-2 vorgeschoben wird	Analgetischer Effekt gesichert, ein antiischämischer Effekt wurde bislang nur in kleineren EKG-Studien demonstriert	[18, 36, 64, 90, 158, 214, 314]
Intermittierende Langzeit-Lysetherapie	500000 IE Streptokinase i.v. 3 mal wöchentlich über 12 Wochen, führt durch Senkung der Fibrinogenkonzentration im Blut zur verbesserten Rheologie und Thrombolyse	Signifikanter Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms nur für die ersten 3 Monate nach Behandlungsende gesichert	[233, 332, 367-369]
Forcierte externe Gegenpulsation (EECP)	Aufblasbare Manschetten werden an den Waden und Oberschenkeln des Patienten plaziert und pulssynchron aufgeblasen und abgelassen. Es erfolgen 35 jeweils einstündige Behandlungen.	Anginahäufigkeit wird reduziert und die körperliche Belastbarkeit steigt.	[13, 56, 57]
Endotheliale Wachstumsfaktoren	Intrakoronare oder intramyokardiale Injektion von aFGF, bFGF, VEGF oder entsprechender Gentransfer führt zur Angiogeneese	Erste Phase-I und -II-Studien belegen die Ungefährlichkeit der Verfahren und geben erste Hinweise auf einen antianginösen und perfusionsverbessernden Effekt, die intramyokardiale Applikation scheint der intrakoronaren überlegen	[124, 217, 236, 356, 357, 371]
Freies M.laticissimus-dorsi-Transplantat	Nach Aufrauen des Epikards über dem nicht revascularisierbaren Zielareal wird ein handtellergroßer Muskellappen fixiert und dessen Arterie aortal und die Vene rechts-atrial anastomosiert	Eine unkontrollierte Studie an 15 Patienten berichtet über postoperative Zunahme der physischen Leistungsfähigkeit und Verschwinden von ST-Streckenveränderungen	[24]
Transmyokardiale Laserrevascularisation (TMLR)	Mit Hilfe eines Lasers werden in der freien Wand des linken Ventrikels transmyokardiale Kanäle angelegt	s.u.	s.u.

¹ die Intensität der Stimulation wird so gewählt, daß sie gerade unterhalb der Schmerzschwelle liegt. Der Abstand zwischen 2 Elektroden beträgt zumeist 20 cm, die Stimulationsdauer 5 min.

Der Stellenwert der transmyokardialen Laserrevaskularisation in der Behandlung von Patienten mit schwersten Formen der koronaren Herzerkrankung, die damit erzielten klinischen Ergebnisse sowie grundlegende Aspekte des möglichen Wirkmechanismus des Verfahrens sind Gegenstand dieser Arbeit.

1.1 Wurzeln der transmyokardialen Laserrevaskularisation

Ursprünglich basiert die transmyokardiale Laserrevaskularisation auf der Idee, über mit einem Laser angelegte, senkrecht durch die freie Wand des linken Ventrikels verlaufende Kanäle sauerstoffreiches Blut unter Umgehung des erkrankten Koronarsystems direkt aus dem Kavum des linken Ventrikels in das Myokard zu leiten, wo es Anschluß an das intramyokardiale Gefäßnetz finden soll [273, 275-277, 279, 319, 322]. Die Laserkanäle sollten also als ventrikulo-koronare Verbindungen fungieren.

Ventrikulo-koronare Verbindungen und Sinusoide

Insbesondere seit den systematischen Arbeiten von Wearn, die 1933 veröffentlicht wurden, sind neben den Koronararterien und -venen am Herzen verschiedene kleine Gefäße bekannt, die in direkter Verbindung zum rechten oder linken Ventrikelkavum stehen [446]. Zu ihnen gehören arterio-ventrikuläre, veno-ventrikuläre und kapillaro-ventrikuläre Gefäße, die einen maximalen Durchmesser von 1mm erreichen können [107]. Welche Rolle diese Gefäße am menschlichen Herzen spielen, ist wenig erforscht. Zumindest ist ihre Zahl wohl bei schweren Fällen der Koronararteriosklerose, bei denen bekanntermaßen der gesamte extrakoronare Blutfluß zum Herzen erhöht ist [130], deutlich vermehrt, so daß Hoffmann annahm, das diese „Connectiones ventriculocoronariae... bei Koronarsklerose der Ausgleichversorgung des Herzmuskels“ dienen [133]. Außerdem sind solche direkten Verbindungen bei Patienten mit Pulmonalatresie und intaktem Ventrikelseptum bekannt, wo sie offensichtlich auch nenenswert zur Myokardperfusion beitragen können [230], und auch bei Neugeborenen mit kritischer Pulmonalstenose wurden sie gefunden [26]. Auch bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom wurde die Existenz zahlreicher ventrikulo-arterieller Verbindungen nachgewiesen [316]. Analog zu diesen Gefäßen sollten die neu geschaffenen TMLR-Kanäle sauerstoffreiches Blut direkt aus dem linken Ventrikel in das Myokard leiten.

Die Laserkanäle sollten dabei Anschluß an kleinere intramyokardiale Arteriolen und Kapillaren, insbesondere aber auch an die sogenannten Sinusoide finden. Nach Wearn bilden die Sinusoide ein Netzwerk aus intramyokardialen Hohlräumen, die 50-250 µm Durchmesser aufweisen, und deren sehr dünne Wände lediglich eine Endothelauskleidung zeigen. Sie anastomosieren mit Kapillaren, stehen aber auch untereinander und auch mit dem Ventrikellumen in Verbindung [133]. Später wurde das Vorhandensein einer diskontinuierlichen Basalmembran als weiteres Merkmal hinzugefügt.

Die Existenz dieser Strukturen ist jedoch höchst umstritten. So gehen einige Arbeitsgruppen davon aus, daß Wearn et al. in ihren Korrosionsstudien aufgrund zu hoher Perfusionsdrucke künstliche interstitielle Spalträume schafften. Diese Kunstprodukte könnten dann als Sinusoide interpretiert worden sein, obwohl es sie am vitalen Herzen überhaupt nicht gibt [419].

Indirekte Revaskularisation

Operative Verfahren, die mit der Zielsetzung eingesetzt wurden, die myokardiale Durchblutung zu verbessern, ohne dabei direkt an den stenosierten Koronararterien anzugreifen, werden als indirekte Revaskularisationsverfahren bezeichnet. Da bei der TMLR die erkrankten Koronararterien unbehandelt bleiben, ist auch sie den zahlreichen indirekten, extrakoronaren Revaskularisationskonzepten zuzuordnen, die heute jedoch allesamt historischen Charakter haben und nicht mehr klinisch eingesetzt werden (s. Tab. 2).

Tab. 2: Historische Operationsverfahren, die ohne direkten Angriff an den Koronararterien mit dem Ziel einer myokardialen Durchblutungsverbesserung oder zumindest der Linderung von Angina pectoris eingesetzt wurden (unvollständig)

Erstbeschreibung	Verfahren	Quelle
1920 Jonnesco	Sympathektomie, d.h. chirurgische Entfernung der Cervicalganglien zur Therapie der Angina pectoris sowie mit dem Ziel einer Koronardilatation	[168]
1925 Mandl	paravertebrale Alkoholinjektion zur Therapie der Angina pectoris sowie mit dem Ziel einer Koronardilatation	[295]
1926 Boas	Subtotale Thyroidektomie zur Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauches	[295]
1930 Sussmann	Paravertebrale Bestrahlung zur Therapie der Angina pectoris sowie mit dem Ziel einer Koronardilatation	[406]
1935 Beck	Kardioperikardiopexie = Mechanische epikardiale und perikardiale Abrasion zum Erzielen einer sterilen Perikarditis als Angioneogenesereiz	[19, 21]
1935 Beck	Kardiomyopexie = Aufbringen eines Pectoralis-Muskellappens nach Epicardabrasion als „Blutquelle“	[19]
1936 O’Shaughnessy	Kardioomentopexie = Aufnähen eines gestielten Omentumlappens auf das Myokard als „Blutquelle“	[324]
1939 Thompson	Kardioperikardiopexie = Mechanische epikardiale und perikardiale Abrasion und Einbringen von Talkum zum Erzielen einer sterilen Perikarditis als Angioneogenesereiz	[408, 409]
1939 Fauteux	Sinus-venosus- und Koronarvenen-Ligatur mit dem Ziel einer Erhöhung der O ₂ -Utilisation	[81]
1939 Fieschi	Bilaterale Ligatur der distalen A. thoracica interna zur erhöhten Perfusion perikardio-kardialer Anastomosen	[84]
1946 Vineberg	Direktimplantation der A. thoracica interna in einen chirurgisch geschaffenen intramyokardialen Tunnel als „Blutquelle“	[433]
1955 Harken	chemische Kardioperikardiopexie = epikardiale und perikardiale Abrasion durch Einbringen von Phenol zum Erzielen einer sterilen Perikarditis als Angioneogenesereiz	[117]
1956 Kline	Kardiopneumopexie = Aufnähen von Lungengewebe nach Ligatur der Pulmonalvene auf das mechanisch abraderte Herz zum Erzielen broncho-kardialer Anastomosen	[183]
1956 Goldman	intramyokardiale Implantation von T-förmigen Kunststoffröhrchen zur direkten Einleitung sauerstoffreichen Blutes aus dem linken Ventrikelkavum	[106]
1957 Massimo	intramyokardiale Implantation von perforierten A.carotis-Segmenten zur direkten Einleitung sauerstoffreichen Blutes aus dem linken Ventrikelkavum	[261]
1963 Lary	Endokardinzisionen zur direkten Einleitung sauerstoffreichen Blutes aus dem linken Ventrikelkavum	[226]
1965 Sen	transmyokardiale Nadelpunktion zur direkten Einleitung sauerstoffreichen Blutes aus dem linken Ventrikelkavum	[377]

Mittels einiger dieser historischen Operationsverfahren wurde bereits früher versucht, analog zu den ventrikuloarteriellen Gefäßen das Blut aus dem linksventrikulären Kavum direkt in die Herzwand zu leiten. So haben Goldman und Massimo unabhängig voneinander T-förmige Plastikkatheter und perforierte Segmente der A. carotis so in die Herzwand implantiert, daß deren eines Ende in das Ventrikelkavum reichte, was zu einem direkten Blutfluß in das Myokard führen sollte [106, 261]. Lary führte über ein kleines Loch in der Herzspitze in das Kavum des linken Ventrikels ein spezielles Skalpell ein, mit dem er 4 – 8 einige Zentimeter lange endokardiale Inzisionen anlegte, über die das Blut direkt in das Myokard strömen sollte [226].

Sen versuchte dies später durch einfache Nadelpunktion zu erzielen. Dieses von ihm als „myokardiale Akkupunktur“ bezeichnete Verfahren wurde später von verschiedenen Arbeitsgruppen systematisch untersucht (s. Abschnitt 1.3) [336, 337, 440, 442-445].

Da die klinischen Ergebnisse, die mit einer „myokardialen Akkupunktur“ erzielt wurden, unbefriedigend waren, was in erster Linie auf einen raschen thrombotischen Verschluss der Kanäle zurückgeführt wurde, legte 1981 der Chirurg Mahmood Mirhoseini aus Milwaukee/USA transmyokardiale Kanäle erstmals mit einem Laser an. Er postulierte, daß die Verwendung eines Lasers diese rasche Okklusion der Kanäle verhindern sollte [273]. Mirhoseini gilt als der Pionier der transmyokardialen Laserrevaskularisation [274-280].

1.2 Das Amphibienherz

Mit dem Bestreben, Blut direkt aus dem Ventrikelkavum in die Herzwand zu leiten, versuchten die verschiedenen Arbeitsgruppen ein in der Natur bereits realisiertes Prinzip nachzuahmen, nämlich das des Amphibienherzens. So wies bereits Sen darauf hin, daß bei Amphibien die Blutversorgung des Myokards weniger über Koronararterien als über ein dichtes Netzwerk aus direkt aus dem Ventrikelkavum entspringenden Kanälen erfolgt.

Phylogenetisch haben die ventrikulo-arteriellen Gefäßverbindungen wahrscheinlich ihren Ursprung in der bei Amphibien realisierten Art und Weise der Myokardperfusion. Zumindest findet sich auch in der Ontogenese des Menschen noch vor Ausbildung von Koronararterien eine Phase, in der das Myokard durch ein dichtes Netzwerk interzellulärer Spalten oder Sinusoide gekennzeichnet ist, durch das über Diffusion ein Substrataustausch erfolgt. Amphibien sind Kaltblüter und haben daher einen deutlich geringeren Grundumsatz als der Mensch. Bezogen auf ihr Körpergewicht von bis zu 300kg haben sie im Vergleich zum Menschen sehr kleine Herzen, die im Mittel nur 150g schwer sind. Unter Ruhebedingungen sind die Herzfrequenz, der arterielle Mitteldruck und der diastolische Blutdruck deutlich geringer als beim Menschen [14, 108].

Kohmoto hat unter dem Blickwinkel der TMLR anatomische und physiologische Aspekte der Myokardperfusion an Alligatorherzen untersucht. Diese weisen zunächst einige strukturelle Besonderheiten auf. Sie sind biventrikulär und haben zwei Aorten, wobei die größere rechte Aorta, welche die brachiocephalen Arterien abgibt, aus dem linken Ventrikel und die kleinere linke aus dem rechten Ventrikel entspringt. Kurz oberhalb der bikuspiden Aortenklappe der rechten Aorta entspringen zwei Koronararterien. Diese bilden epikardial ein dichtes Gefäßnetz, von dem Gefäße durch die gesamte Ventrikelwand bis in endocardnahe Abschnitte ziehen. Die Wand der Ventrikel besteht makroskopisch aus zwei Schichten, einer knapp 3 mm starken äußeren kompakten Myokardschicht und einer 15 mm dicken schwammartigen endokardialen Schicht. In dieser endokardnahen Schicht befindet sich ein dichtes Netzwerk aus Kanälen und Sinusoiden, die ihren Ursprung im Ventrikelkavum haben. Die dazwischen liegenden Myokardinseln sind nur zwei bis acht Zellagen stark. Daraus resultiert eine extrem große Austauschfläche, die erst eine direkte Perfusion aus dem Ventrikel sowie eine Diffusion von Sauerstoff und Substraten in das Myokard ermöglicht. Die schmale äußere Myokardschicht hingegen ist ähnlich dem Säugetiermyokard aufgebaut.

Durch Injektion von farbmarkierten Mikrosphären konnten Komoto et al. den Anteil der direkten transmyokardialen sowie der koronaren Perfusion des Myokards quantifizieren. Während die kompakte

Außenzone des Myokards zu 75% über die Koronarien perfundiert wurde, rührt die Blutversorgung der endokardialen Zone zu zwei Dritteln direkt aus dem Ventrikelkavum her² [186].

Bereits 1961 hatten Greenfield et al. Untersuchungen zur Hämodynamik der Krokodile publiziert. Danach beträgt der Druck in der rechten Aorta bei dieser Gattung systolisch zwischen 40 und 50 mmHg, diastolisch um 30 mmHg. Der LVEDP ist ähnlich den Verhältnissen beim Menschen sehr niedrig – er wurde mit 1-4 mmHg bestimmt [108].

Aus den dargestellten anatomischen Gegebenheiten wird bereits deutlich, daß der Vergleich der Perfusionsverhältnisse in einem Amphibienherzen mit seinem dichten, schwammähnlichen Spaltenwerk in den inneren zwei Dritteln des Myokards und den in einem humanen Herzen nach Anlage von 30 – 40 TMLR-Kanälen eher unzulässig ist. Selbst mit einer exzessiven TMLR dürfte sich nicht eine annähernd so große Austauschfläche erzielen lassen, wie sie an Amphibienherzen gefunden wird, die ihrerseits weitaus kleiner als Menschenherzen sind und aufgrund der Poikilothermie der Amphibien eine geringere Pumpleistung zu erbringen haben.

1.3 „Myokardiale Akkupunktur“

Der indische Chirurg Sen vertrat 1965 die Ansicht, daß sich ischämisches Myokard wie ausgetrockneter, rissiger Boden verhält, den man nur mit einem Schlauch bewässern müsse, und der die eingeleitete Flüssigkeit in seinen Spalten gierig aufsaugen würde, wenn sie nur unter ausreichendem Druck zugeführt würde [377]. Analog zu den Amphibien schlug er vor, eine sogenannte „snake heart operation“ vorzunehmen, in dem durch einfache transmurale Nadelpunktion zahlreiche ungefähr 1 cm lange Kanäle geschaffen werden, die das unter hohem Druck stehende sauerstoffreiche intraventrikuläre Blut der linken Herzkammer direkt in das Myokard leiten. In enger Anlehnung an das Amphibienherz erzeugte er pro Quadratzentimeter 20 Punktionskanäle mit einer Nadel, deren Außendurchmesser 1.2 mm betrug. Er beobachtete unmittelbar nach Anlage der Kanäle eine heftig spritzende Blutung, die nach wenigen Minuten spontan sistierte. Die auf diese Art behandelten Hunde überlebten signifikant häufiger eine Ligatur der linken Koronararterie, und in den bis zu 8 Wochen postoperativ angefertigten histologischen Untersuchungen fanden sich fast ausschließlich offene Punktionskanäle, die mit Erythrozyten angefüllt waren, wenngleich eine Endothelialisierung nicht gesehen wurde. Sen schlußfolgerte daraus, daß das Verfahren zu einer sofortigen Durchblutungsverbesserung des Myokards führt, er fügte die Beobachtung hinzu, daß ein kurzzeitiges Abklemmen der Aorta ascendens unmittelbar nach Schaffung der Kanäle diesen Effekt noch erhöhe, und äußerte die Hoffnung, mit dieser Methode sogar infarzierte Myokardareale „revitalisieren“ zu können [377].

1968 faßte Sen die bis dahin an 120 Hunden erzielten Ergebnisse in einer weiteren Arbeit zusammen [378]. Diese enthält auch zahlreiche Berichte über Befunde, die zwar vor der Jahreskonferenz der Indischen Chirurgengesellschaft vorgetragen, nicht aber in Schriftform publiziert wurden. Danach haben Hershey und

² Aus methodischen Gründen wird mit der Mikrosphärentechnik der transmyokardiale Blutfluß wahrscheinlich unterschätzt. Diese Methode basiert auf der Annahme eines unidirektionalen Flusses. In den transmyokardialen Kanälen des Amphibienherzens fließt das Blut aber in der Systole in das Myokard und in der Diastole zurück in den Ventrikel (siehe auch [186]), was die gefundene intramyokardiale Mikrosphärenkonzentration vermindert.

White die Effektivität der Nadelpunktionsmethode mit der der Vineberg-Operation an einem Tiermodell mit chronischer Ischämie verglichen. Sie kamen zu dem Schluß, das die Nadelpunktion der Vineberg-OP hinsichtlich einer Perfusionsverbesserung überlegen sein müsse (in [378]). Histologische Befunde nach Nadelpunktion wurden von Venugopal et al. in einem Zeitraum zwischen wenigen Tagen und sechs Monaten nach der Operation untersucht. Unmittelbar postoperativ beobachteten sie zwar weitgehend durch einen Fibrinpfropf verschlossene Kanalöffnungen, später soll die Mehrzahl der Kanäle jedoch wieder rekanalisiert gewesen sein, und es fanden sich gar Aussprossungen aus der Kanalwand in das umgebende Myokard hinein, die wiederum Anschluß an native Gefäße gezeigt haben sollen (in [378]).

Bis 1968 hatte Sen vier Patienten mit der „Akkupunkturmethode“ erfolgreich behandelt, von denen drei unmittelbar nach einem akuten Infarkt und einer nach akzidenteller Durchtrennung des RIVA operiert wurden. In seiner Publikation finden sich auch Ausführungen über die persönliche Kommunikation mit Denton Cooley, der seinerseits in einigen Fällen „zur Verbesserung der Herzfunktion nach verlängertem kardiopulmonalen Bypass, insbesondere wenn die Koronarperfusion inadäquat war,...“ multiple transmyokardiale Nadelpunktionen angelegt hatte (in [378]).

Hershey berichtete 1968 über einen Patienten, den er während einer Vineberg-Operation bei langanhaltendem Kammerflimmern erst dann erfolgreich kardiovertieren konnte, nachdem er in Erinnerung an die Arbeiten von Sen 100 transmyokardiale Nadelpunktionskanäle angelegt hatte [126]. Da der A.thoracica interna-Pedikel nicht sofort nach der Vineberg-Operation, sondern aufgrund der einsetzenden Neoangiogenese erst nach einigen Wochen zur Myokardperfusion beitragen würde, hielt Hershey die Kombination mit der Nadelpunktion insbesondere in Notfallsituationen für indiziert.

In der Folgezeit war das Nadelpunktionsverfahren Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen [336, 337, 440]. In Deutschland wurde die transmyokardiale Nadelpunktion insbesondere von dem Hannoveraner Chirurgen Paul Walter untersucht. Er verwendete erstmals nuklearmedizinische Methoden zur Untersuchung der Myokardperfusion. Die von ihm verwendeten Punktionsnadeln wiesen Außendurchmesser zwischen 1.4 und 4.0 mm auf. Eine signifikante Zunahme des myokardialen Blutflusses konnte er lediglich nach Verwendung der 4mm-Kanüle feststellen [442-445]. In einem Tierexperiment bestimmte Walter außerdem den Blutfluß aus dem Sinus coronarius unter den Bedingungen des totalen Rechtsherzbypasses vor und nach Nadelpunktion. Dabei konnte er feststellen, daß sich nach den Punktionen der Fluß um 10 bis 50 ml/min erhöhte [443]. Schließlich analysierte Walter die myokardiale Aktivität verschiedener LDH-Isoenzyme vor und nach Nadelpunktion mit einer Agargelelektrophorese-Methode. Aus den gewonnenen Daten schlußfolgerte er, daß die Punktion mit der 4mm-Kanüle zu einem Anstieg der Myokardperfusion um 200% geführt hatte [444]. Mit dem Aufkommen der aortokoronaren Bypasschirurgie als direktem Revaskularisationsverfahren erlosch zum Ende der siebziger Jahre jedes Interesse an den oben geschilderten Verfahren. Erst als über fünfzehn Jahre später zunehmend deutlich wurde, daß es Patienten gibt, die von einer Bypassoperation nicht profitieren, erlebte die diesbezügliche Forschung eine Renaissance.

1.4 Grundlagen der Gewebeablation mit Lasern

Laserstrahlung ist durch drei entscheidende Merkmale gekennzeichnet:

- Sie ist kohärent, d.h. alle Wellenzüge laufen zeitlich und räumlich phasengleich zueinander.

- Die Strahlung ist stark kollimiert, d.h. die Strahlenbündel laufen nahezu parallel zueinander. Der Laserstrahl nimmt daher auch über große Entfernungen kaum an Durchmesser zu.
- Die Strahlung ist monochromatisch, d.h. alle Wellenzüge sind in Wellenlänge, Frequenz und Energie gleich.

Mit einem Laser lassen sich extrem hohe Strahlungsleistungen erreichen. Die Laserleistungen der meisten medizinischen Laser liegen zwischen 0.1 und 100 Watt. Der für die TMLR benutzte Heart Laser® stellt mit seiner Leistung von 800 Watt eine echte Ausnahme dar. Leistungsdichte und Einwirkzeit sind die hauptsächlichsten Parameter eines Laserstrahls, die die Wirkung auf Gewebe beeinflussen. Die Leistungsdichte ergibt sich als Quotient aus Laserstrahlleistung und Strahlquerschnitt.

Die Grundlage der Laserverstärkung stellt der Prozeß der ‚induzierten Emission‘ dar. Atome müssen dazu zuvor von einem niedrigeren auf ein höheres Energieniveau gehoben worden sein, was als Besetzungsinversion bezeichnet wird. Als Stoffe, bei denen eine solche Besetzungsinversion erzeugt werden kann, kommen in Frage:

- freie Atome, Moleküle, Ionen in Gasen oder Dämpfen,
- flüssigkeitsgelöste Farbstoffmoleküle
- in Festkörper „eingebaute“ Atome oder Ionen,
- dotierte Halbleiter und
- freie Elektronen.

Nach Art des Lasermediums kann man also grob in Gas-, Flüssigkeits-, Halbleiter- und Festkörperlaser unterscheiden. Die Besetzungsinversion kann durch verschiedene Anregungsmechanismen erzielt werden, die dem Lasermedium in geeigneter Weise Energie zuführen. Dazu gehören das Anregen durch sehr intensives Licht ("optisches Pumpen"), das Anregen in einer elektrischen Gasentladung und das Anregen durch elektrischen Strom bei den Halbleiterlasern. Auch durch chemische Reaktionen kann das Anregen der Besetzungsinversion erfolgen.

Für die transmyokardiale Laserrevaskularisation wurden bislang im wesentlichen der CO₂-Laser, Ho:YAG-Laser und Excimer-Laser eingesetzt, deren technische Charakteristika in Tab. 3 zusammengefaßt dargestellt sind.

Der **CO₂-Laser** ist ein Gaslaser (Abb. 2). Als Lasermedium wird ein Gemisch aus Helium, Stickstoff und CO₂ eingesetzt, wobei am Laserprozeß direkt N₂- und CO₂-Moleküle beteiligt sind. Helium dient zur Wirkungsgraderhöhung des Laserprozesses. Je nach Resonatorbedingungen können Laserlinien im Bereich von 9-11 µm entstehen. Für die TMLR wird Laserstrahlung mit einer Wellenlänge von 10,6 µm genutzt. Der technisch erreichte Wirkungsgrad ist mit 30% sehr hoch. Der Laser kann je nach Art der Ladung kontinuierlich oder gepulst betrieben werden.

Für die Wellenlänge des CO₂-Lasers von 10,6 µm sind die üblichen optischen Materialien wie Glas oder Quarz aufgrund ihrer hohen Absorption in diesem Wellenlängenbereich nicht benutzbar. Die Laserstrahlung kann daher nicht in flexible Fasern eingespeist und für die TMLR von endokardial benutzt werden.

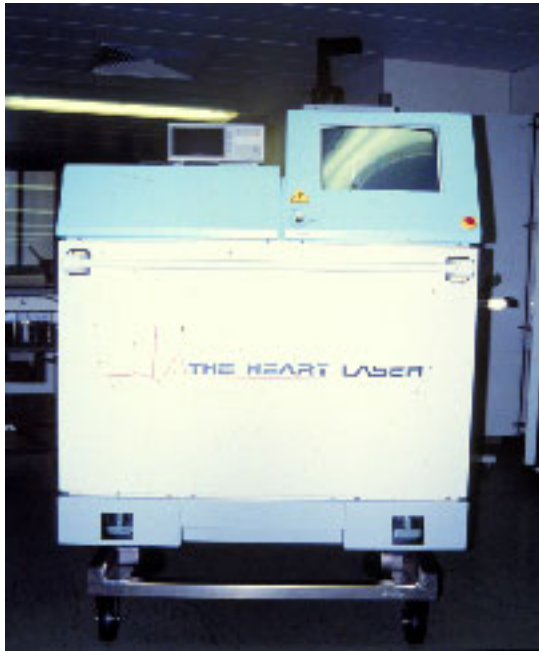


Abb. 2: Der CO₂-Heart-Laser®

Der **Ho:YAG-Laser** ist ein Festkörper-Laser. Als Lasermedium dient ein Kristall mit einer definierten Konzentration von Holmium, wobei im Kristall in einem Wirtsgitter aus Yttrium-Aluminium-Granat einzelne Ionen durch Holmium ersetzt wurden. Die Anregung erfolgt zumeist optisch, vorzugsweise durch Hochdruck-Blitzlampen. Dieser Lasertyp wird vorwiegend im gepulsten Modus betrieben. Die Wirkung der gepulsten Strahlung beruht im wesentlichen auf einer schnellen Erhitzung des bestrahlten Bereiches. Dieser wird teilweise verdampft, teilweise kommt es zum explosionsartigen Herausschleudern von Fragmenten. Die Wellenlänge der emittierten Strahlung liegt bei 2.12 μm . Diese läßt sich problemlos in flexible Quarzfasern einkoppeln.

Der **Excimer-Laser** ist ein Gaslaser, der im Bereich von 157-351 nm, also im Ultraviolettbereich emittiert (Abb. 3). Als aktives Medium wird ein Gemisch aus einem Edelgas (z.B. Argon, Krypton oder Xenon) und einem Halogen (Chlor oder Fluor) genutzt, wobei je nach Kombination verschiedene Wellenlängen emittiert werden. Die Edelgas-Halogen-Verbindungen werden auch als Dimere bezeichnet. Aus den Wörtern „Excited Dimer“ wurde die Bezeichnung „Excimer“ gebildet.

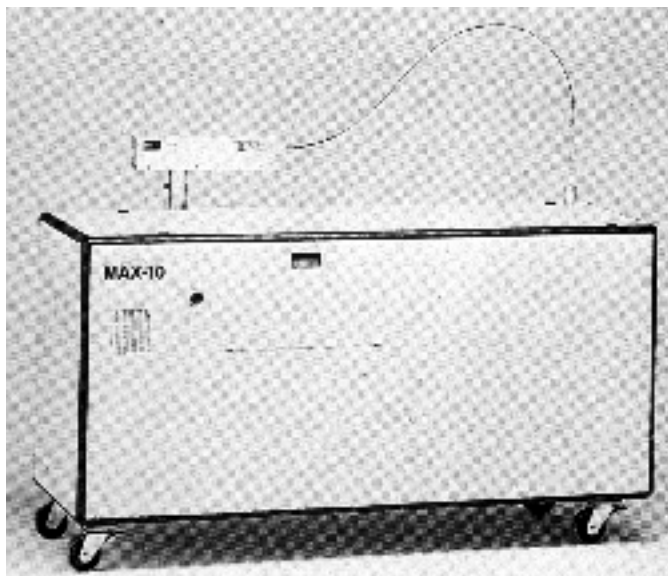


Abb. 3: Der von uns verwendete Excimer-Laser vom Typ
Medolas LAS-10

Der von uns verwendete Laser basiert auf Xenonchlorid als Lasergas und emittiert eine Strahlung mit einer Wellenlänge von 308 nm. Diese lässt sich zum Beispiel in eine flexible Quarzfaser einkoppeln.

Das Erzeugen eines myokardialen Kanals mit Hilfe eines Lasers erfolgt durch die Ablation von Gewebe. Diese ist die Folge des Aufbrechens von molekularen Bindungen innerhalb des Gewebes durch die eingestrahlenen Photonen. Unterschiedliche Wellenlängen der Laserstrahlung führen dabei zu unterschiedlichen molekularen Mechanismen. So werden die Photonen von Infrarot-Laserstrahlung in erster Linie durch die im Gewebe vorhandenen Wassermoleküle absorbiert, während ultraviolette Laserstrahlung direkt von verschiedenen chemischen Bindungen absorbiert wird. Beide Mechanismen führen in unterschiedlichem Ausmaß zu verschiedenen Sekundäreffekten, wie dem Auftreten von Schockwellen, dem Entstehen freier Radikale oder zur Wärmebildung, die ihrerseits auf das umgebende Gewebe einwirken.

Tab. 3: Technische Charakteristika der wichtigsten für die TMLR verwendeten Laser

	Excimer-Laser	Ho:YAG-Laser	CO₂-Laser
Wellenlänge	308 nm	2.08 µm	10.6 µm
Pulslänge	150 ns	600 µs	50 ms
Energie pro Puls [J]	0.02	2	40
Leistung [W]	0.8	10	800
Repetitionsrate [Hz]	<40	5	Single shot
Resultierender Kanaldurchmesser [mm]	0.5	1	1
Schockwellendruck [bar]	ca. 500	ca. 10	ca. 3

2 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit soll in ihrem ersten Teil den klinischen Stellenwert der TMLR bestimmen. Dazu soll im einzelnen analysiert werden,

- welchen Einfluß die Operation auf ein bestehendes Angina-pectoris-Syndrom sowie die physische Leistungsfähigkeit der Patienten hat,
- ob sich postoperativ eine Zunahme der Myokardperfusion oder der myokardialen Kontraktilität in den laserbehandelten Arealen nachweisen läßt,
- wie lange diese Effekte anhalten,
- wie hoch die perioperative Sterblichkeit nach TMLR ist und mit welcher Morbidität zu rechnen ist,
- ob es Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit nach TMLR und eine geringere Wahrscheinlichkeit, von der Operation hinsichtlich des Angina-pectoris-Syndroms zu profitieren, gibt,
- ob eine zusätzliche TMLR im Rahmen von Bypassoperationen, die zu einer unvollständigen Revaskularisation des Herzens führen, sinnvoll und für den Patienten vorteilhaft ist.
- ob und mit welchem Risiko eine transmyokardiale Laserrevaskularisation wiederholbar ist.
-

Die histologische Analyse der Herzen verstorbener TMLR-Patienten sollte Auskunft darüber geben, ob die Laserkanäle im frühpostoperativen Verlauf offen bleiben, mit Endothel ausgekleidet werden und ob somit eine Perfusion über diese Kanäle analog den Verhältnissen am Amphibienherz denkbar wäre.

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen sollten die Frage beantworten, ob ein Blutfluß über TMLR-Kanäle aufgrund der bestehenden Druckverhältnisse am Myokard überhaupt möglich ist, und ob es Hinweise darauf gibt, daß ein solcher Fluß unmittelbar nach Anlage der Laserkanäle unabhängig von deren späterem Schicksal stattfindet.

Schließlich sollte analysiert werden, welche Sicherheitsaspekte bei der Laseroperation zu beachten sind und in welchem Ausmaß mit einer thermischen Schädigung des Myokards zu rechnen ist.

3 Der klinische Stellenwert der transmyokardialen Laserrevaskularisation

3.1 Die isolierte TMLR

3.1.1 Aufgabenstellung

In dieser Sektion sind die subjektiven und objektiv messbaren klinischen Befunde zusammengefaßt, die wir bei Patienten prä-, intra- und postoperativ erhoben haben, die im Zeitraum vom 1.11.1994 bis 28.02.2001 eine ausschließliche TMLR erhielten. Dabei sollten insbesondere folgende Fragestellungen Beantwortung finden:

- Ist nach der TMLR ein meßbarer Rückgang des Angina pectoris-Syndroms zu verzeichnen?
- Sind die Patienten postoperativ körperlich höher belastbar?
- Ändern sich die regionale und globale Kontraktilität des linken Ventrikels nach der Operation?
- Finden sich postoperativ Änderungen in der Myokardzintigraphie, die auf eine verbesserte Perfusion in den TMLR-behandelten Myokardarealen schließen lassen?
- Welche typischen Komplikationen sind mit einer TMLR verbunden?
- Wie lange halten die möglicherweise erzielten TMLR-Effekte an?

Als wir 1994 mit dem klinischen Einsatz des Laserverfahrens begannen, gab es weltweit noch keine publizierten Erfahrungen an nennenswerten Patientengruppen mit der TMLR. Um ein eventuelles Risiko für den Patienten möglichst gering zu halten, führten wir zunächst eine klinische Pilotstudie durch. An dieser Studie nahmen Patienten mit koronarer Dreifäßerkrankung teil, die in unsere Einrichtung zur elektiven Bypassoperation überwiesen wurden, bei denen jedoch bereits präoperativ aufgrund der koronarangiographischen Befunde absehbar war, daß höchstwahrscheinlich ein kleineres Myokardareal aufgrund eines ungünstigen koronaren Verschlusßmusters oder zu kleiner Koronargefäße nicht mit einem Bypass versorgt werden kann. In diesem Areal führten wir während der Bypassoperation eine TMLR durch. Die gewonnenen Erfahrungen und der mittlerweile verfügbare Heart-Laser[®], mit dem die TMLR nun auch am schlagenden Herzen möglich war, ermutigten uns, nach Beendigung der Pilotstudie auch isolierte Laseroperationen vorzunehmen, die Gegenstand dieses Abschnittes sind. Die Ergebnisse der Pilotstudie sind aufgrund der geringen Differenzierbarkeit zwischen TMLR-Effekten und Bypasseffekten ungeeignet, das therapeutische Potenzial der TMLR zu beurteilen; sie sollen daher hier nicht detailliert aufgeführt werden.

3.1.2 Methodik

3.1.2.1 Patientenselektion – Indikation und Kontraindikationen

Für eine isolierte transmyokardiale Laserrevaskularisation wurden von uns Patienten ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Vorliegen einer schweren diffusen koronaren Herzerkrankung,
- bestehende Indikation zu einer Bypassoperation, wobei dieser Eingriff wegen der koronaren Gefäßmorphologie nicht erfolgversprechend erscheint,
- eine PTCA ist nicht indiziert bzw. möglich,

- der Patient ist in Bezug auf die vorliegende KHK maximal medikamentös therapiert.

Bei der Indikation zur Bypassoperation folgten wir den derzeit üblichen Richtlinien, die im wesentlichen auf der aktuellen Revision von 1999 [73] der Empfehlungen des American College of Cardiology und der American Heart Association basieren. Danach ist eine Bypassoperation mit allgemeiner Übereinstimmung dann indiziert, wenn bei dem Patienten eine koronare Dreifäßerkrankung, eine Zweifäßerkrankung mit RIVA-Beteiligung, eine Hauptstammstenose oder die Erkrankung eines RIVA mit großer Perfusionszone sowie ein gegenüber medikamentöser Therapie resistentes Angina-pectoris-Syndrom besteht sowie nach einem PTCA-Zwischenfall³. Die Einschätzung, daß trotz vorhandener signifikanter Stenosierungen ein Gefäß nicht mit Aussicht auf langfristigen Erfolg mit einem arteriellen oder venösen Bypass versorgt werden kann, mußten wir immer dann treffen, wenn ein Gefäß bis in seine Peripherie hinein langstreckig verengt war oder zahlreiche Stenosen aufwies, und wenn der innere Gefäßdurchmesser weniger als 1 Millimeter betrug. Die Patienten wurden nur dann einer isolierten TMLR unterzogen, wenn dieser Befund alle stenosierten Koronararterienäste betraf, die für die Perfusion des Herzens von wesentlicher Bedeutung waren. In Abbildung 4 und 5 sind Beispiele für Koronarbefunde von Patienten aufgeführt, die wir später einer TMLR unterzogen, wobei auf die Schwierigkeit hingewiesen werden muß, die Schwere einer koronaren Herzerkrankung in nicht-bewegten Bildern darzustellen. Die Patienten galten für uns nur dann als maximal medikamentös therapiert, wenn Nitrate, Ca-Antagonisten, Betarezeptorenblocker und Thrombozytenaggregationshemmer in der maximal indizierten bzw. verträglichen Dosierung eingesetzt wurden und zusätzlich eine rigorose medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterols erfolgte.

Desweiteren sahen wir den Eingriff als kontraindiziert an, wenn der Patient Zeichen der dekompensierten Herzinsuffizienz aufwies, der linke Ventrikel aufgrund zahlreicher abgelaufener Infarkte eine so weit verminderte Kontraktilität zeigte, daß bei ischämischer Kardiomyopathie die Indikation zur Herztransplantation bestand sowie bei bestehenden Klappenerkrankungen, die ihrerseits eine Operationsindikation darstellten. Maßgeblich für die Indikationsstellung zur TMLR war in der Praxis in erster Linie der Befund der Koronarangiographie. Insbesondere bei Patienten mit abgelaufenen Myokardinfarkten lieferte darüber hinaus die ²⁰¹Thallium-Myokardszintigraphie weitere Hinweise zum Vorliegen von Myokardischämien und Narben und damit zur Auswahl der Zielgebiete für die Lasertherapie.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die 168 von uns einer isolierten TMLR unterzogenen Patienten.

³ Daneben gibt es eine Reihe weiterer Indikationen, bei denen eher von einem Nutzen der Bypassoperation gegenüber anderen therapeutischen Optionen auszugehen ist. Details siehe [73]

Tab. 4: Präoperative Charakteristika der Patienten, die eine isolierte TMLR erhielten (n=168)

Parameter	Einheit	Mittel-wert	Spanne	95%-Konfidenzintervall
weibliches Geschlecht	%	15.5		
Alter	a	63.3	41 – 84	
Voroperationen				
eine	%	69.6		
zwei	%	19.6		
> 2	%	1.7		
Zustand nach PTCA	%	38.1		
Dreigeßßerkrankung	%	85.7		
Zweigeßßerkrankung	%	12.5		
Eingeßßerkrankung	%	1.7		
Gensini-Score ⁴		121.4	66 – 352	
LVEF	%	44.7	20 – 70	43.7 – 45.6
LVEDD	mm	55.5	35 – 84	54.8 – 56.2
Diabetes mellitus	%	32.1		
IDDM	%	16.1		
pAVK	%	22.6		
präoperative ergometrische Belastbarkeit	W	54.3	0 – 125	52.2 – 56.3
gesamte Gruppe	W	63.2	25 – 125	61.1 – 64.2
nur belastbare Patienten	%	7.9		
Anteil nicht belastbarer Patienten				
Patienten mit i.v.-Therapie ⁵	%	19.0		
szintigraphischer Ischämienachweis	%	61.1		
szintigraphischer Nachweis einer Myokardinsuffizienz ⁶	%	41.2		
CCS-Klasse	Einheiten ⁷	3.5	2 - 4	3.4 – 3.6
NYHA-Klasse	Einheiten ⁸	2.6	1 - 4	2.5 – 2.7

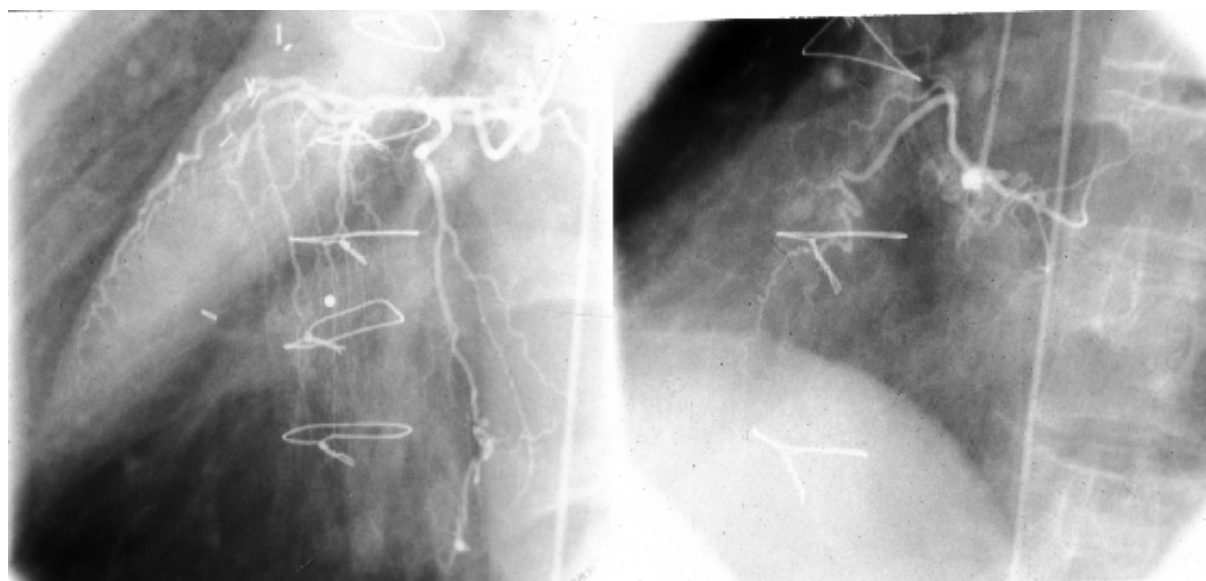


Abb. 4: Beispielkoronarbefund zweier weiterer Patienten, die eine isolierte TMLR erhielten. Hier fanden sich im RCX-Gebiet keine anschlussfähigen Äste.

⁴ dieser wurde nur für ein Teilkollektiv von 13 Patienten bestimmt

⁵ Heparin oder NTG über Perfusor

⁶ erhöhter pulmonaler uptake; dieser Parameter wurde nur an einer Teilgruppe erhoben (n=119)

⁷ nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society

⁸ nach der Klassifikation der New York Heart Association



Abb. 5: Beispielkoronarbefund zweier weiterer Patienten, die eine isolierte TMLR erhielten. Hier fanden sich im RCX-Gebiet keine anschlussfähigen Äste.

3.1.2.2 Operative Aspekte der isolierten TMLR

Bei Patienten mit einer nicht-bypassfähigen diffusen Sklerose *aller* erkrankten Koronararterien erfolgte eine ausschließliche TMLR. Ein Anschluß an die extrakorporale Zirkulation war dafür nicht notwendig - es konnte am schlagenden Herzen operiert werden. Als operativer Zugang hat sich die anterolaterale Thorakotomie im 5. ICR links bewährt. Da ungefähr 90% der Patienten, die eine isolierte TMLR erhielten, bereits am Herzen voroperiert waren, konnten auf diese Art retrosternale Verwachsungen elegant umgangen werden. Auch konnte jedes Areal des linken Ventrikels ohne nennenswerte Luxation des Herzens über diesen Zugang erreicht werden. Der Patient befand sich dazu in Rechtsseitenlage. Die Beatmung über einen Doppellumentubus hat sich unseres Erachtens für diese Operation bewährt. Nach der Thorakotomie erfolgte das Einbringen eines Thoraxspreizers. Eventuell bestehende Verwachsungen der Lunge mit der Brustwand und dem Mediastinum z.B. nach Präparation der A.mammaria während vorangegangener Bypassoperationen mußten vorsichtig gelöst werden, um dann nach Übergang auf Ein-Lungen-Beatmung diese ausreichend retrahieren zu können und einen freien Zugang zum Herzen zu bekommen.

Der Herzbeutel wurde nun ungefähr 1 cm anterior des Nervus phrenicus und seiner Begleitgefäße parallel zu diesem Nerv-Gefäß-Bündel eröffnet. Anschließend erfolgte das Lösen sämtlicher epi-perikardialer Verwachsungen, wobei insbesondere im Bereich offener Bypass-Grafts höchste Vorsicht geboten war, um diese einerseits nicht zu verletzen, und andererseits keine Embolisation eventueller wandständiger Plaques aus diesen Grafts zu provozieren. Eine zweite perikardiale Längsinzision nahmen wir 1 cm posterior des Nervus phrenicus vor, so daß wir den so entstehenden Pedikel aus Nerv und Begleitgefäßen mit einem vessel-loop umfahren und so leicht manipulieren konnten.

Nachdem wir den linken Ventrikel aus allen Verwachsungen befreit hatten, begann der Prozeß der eigentlichen TMLR. Basierend auf den präoperativen echokardiographischen Wanddickenbestimmungen erfolgte das Einstellen der technischen Laserparameter. In den vorher festgelegten Zielregionen wurden nun Laserkanäle mit einer Dichte von $1/\text{cm}^2$ Herzoberfläche unter strenger Beachtung der Koronargefäße angelegt. Dies erfolgte unter gleichzeitiger TEE-Kontrolle; die technischen Laserparameter wurden nötigenfalls immer wieder adjustiert (siehe auch Kapitel 5.3).

Die danach eintretende heftige Blutung aus den angelegten Laserkanälen wurde durch leichtes Aufdrücken von Kompressen gestillt. Um den Blutverlust pro Zeiteinheit gering zu halten und eine ausreichende Übersichtlichkeit des Situs zu behalten, legten wir Serien von ca. 5 – 10 Kanälen an, warteten dann zunächst deren Blutstillung ab und fuhren sodann mit der nächsten Kanalserie fort. Dies wiederholten wir so lange, bis alle vorher ausgewählten Myokardregionen behandelt worden waren.

Nach abschließender Kontrolle auf Bluttrockenheit und Spülung des Operationsgebietes mit 37°C -warmer physiologischer Kochsalzlösung erfolgte das Einbringen zweier Thoraxdrainagen und schließlich der schichtweise Wundverschluß, wobei wir nach Infiltration der Thorakotomiewunde mit langwirkenden Lokalanästhetika zusätzlich einen dünnlumigen Katheter in den posterioren Wundpol einlegten, um in den ersten 2 postoperativen Tagen intermittierend Lokalanästhetika im Sinne einer Intercostalblockade applizieren zu können.

3.1.2.3 Untersuchungsverfahren

Die Untersuchung der Patienten erfolgte nach dem in Tabelle 5 dargestellten Untersuchungsplan.

Tab. 5: Untersuchungsplan für Patienten nach isolierter TMLR

	vor TMLR	nach TMLR								
		vor Entlassung	3	6	12	18	2	3	4	5
		Monate nach TMLR				Jahre nach TMLR				
Herzkatheter	x		x							
Echokardiographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ergometrie	x		x	x	x		x	x	x	x
Szintigraphie	x		x	x	x		x	x	x	x
klin. Status = Befragung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Angina pectoris

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde der Patient ausführlich befragt. Danach erfolgte die Klassifizierung in die CCS- und NYHA-Klassen.

Echokardiographie

Die Echokardiographieuntersuchung erfolgte in der Regel als transthorakale Untersuchung. Nur bei Vorliegen ungünstiger Schallbedingungen führten wir eine TEE durch. Zur Echokardiographieuntersuchung verwendeten

wir ein Vingmed System Five Gerät⁹ sowie eine multiplane 5-7 MHz-Sonde. Der Patient wurde für die Untersuchung in Rechtsseitenlage gebracht. Die Analyse der regionalen Wandbewegung erfolgte im transgastralen biventrikulären Querschnitt (kurze Achse). Dazu wurde der linke Ventrikel gemäß den gemeinsamen Richtlinien der American Society of Echocardiography und der Society of Cardiovascular Anesthesiologists in 20 Segmente aufgeteilt [380] (s. Abb. 6). Für jedes Segment wurde entsprechend der Kontraktilität ein Wert zwischen 0 und 4 festgelegt (0=Normokinesie, 1=leichte Hypokinesie, 2=deutliche Hypokinesie, 3=Akinesie, 4=Dyskinesie). Abweichend von der Originalmethode, bei der die 20 Teilwerte zu einem Summenwert für den gesamten linken Ventrikel addiert werden, bildeten wir die Summen getrennt für alle laserbehandelten und nicht laserbehandelten Areale und ermittelten durch Division dieser Summen durch die Anzahl der laserbehandelten bzw. nicht behandelten Areale, die von Patient zu Patient variierte, sodann zwei durchschnittliche Wandbewegungsstörungsindizes. Die Bestimmung der LVEF erfolgte im M-Mode.

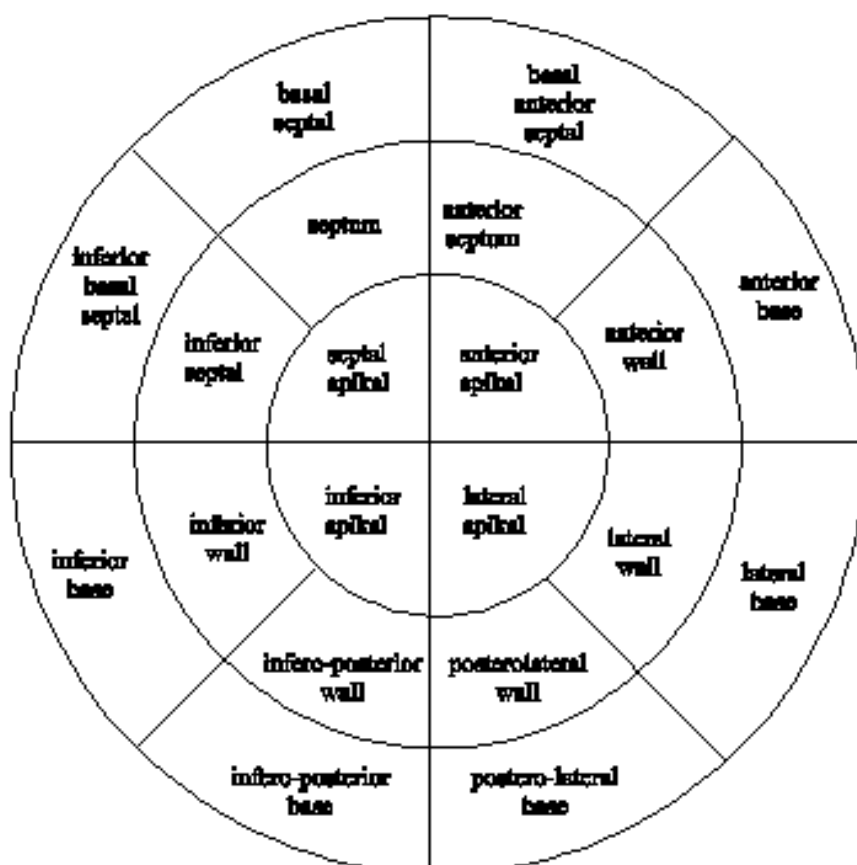


Abb. 6: Aufteilung des linken Ventrikels in 20 Segmente für die regionale Wandbewegungsanalyse

Ergometrie

Während der Fahrradergometrie wurden die Patienten unter Ableitung eines 12-Kanal-EKGs stufenweise belastet. Die Untersuchung begann mit einer Belastung von 25 Watt. Jeweils nach 3 Minuten erfolgte eine

⁹ GE Vingmed, Horten, Norwegen

Steigerung um weitere 25 Watt bis zum Erreichen der alterstypischen Belastungsherzfrequenz. Ein vorzeitiger Abbruch erfolgte bei Vorliegen eines Abbruchkriteriums (ischämietypische ST-Veränderungen, Angina pectoris, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen, exzessive systolische Blutdruckerhöhung > 230 mmHg oder anormale systolische Blutdruckregulation, periphere Erschöpfung/Beinermdung). Bei Patienten, die bereits die Steigerung der Belastung auf 50 Watt nicht tolerierten, wurde diese beginnend bei 25 Watt in 5-Watt-Schritten erhöht.

Thallium-Myokardszintigraphie

Bei nahezu allen Patienten erfolgte präoperativ eine Thallium-Myokardszintigraphie unter ergometrischer Belastung. Alle Untersuchungen erfolgten mit der gleichen Gammakamera (Einkopf-Gammakamera, Matrix 64x64 Bildpunkte, 180° Rotation) nach Injektion von ^{201}Th . Zusätzlich zur visuellen Standardauswertung erfolgte bei einem Teilkollektiv von 42 konsekutiven Patienten präoperativ und 3 Monate postoperativ eine spezielle Analyse des relativen prozentualen ^{201}Th -Uptakes in 5 definierten LV-Segmenten (apikal, septal, anterior, lateral und inferior) mittels Bullseye-Technik und Schnittebenenanalyse. Hierbei galt das nicht behandelte Septum als Referenzregion. Die Auswertung erfolgte parallel von 3 unabhängigen Untersuchern. Nur Veränderungen des relativen Uptakes von $\geq 10\%$ in mindestens einem der laserbehandelten Segmente wurden als Befundänderung gewertet. Getrennt für Segmente, in denen 1 bis 5, 6 bis 10 sowie mehr als 10 Laserkanäle angelegt wurden, wurde die Änderung des relativen Uptakes 3 Monate postoperativ im Vergleich zur prä-TMLR-Analyse jeweils für die Ruhe- und Belastungsaufnahme ermittelt.

3.1.2.4 Statistische Methoden

Für quantitative Meßparameter wurden Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall bzw. Standardabweichung ermittelt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Box-Plots. Gruppenvergleiche wurden mit t-Tests bzw. Pearson's-Chi²-Test durchgeführt. Im Fall von mehreren zu vergleichenden Gruppen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, wobei der Fehler 1. Art (α) nach der Methode von Scheffe adjustiert wurde. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

3.1.3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 1.11.1994 bis 01.03.2001 erfolgte bei 168 Patienten eine isolierte TMLR. Die Tatsache, daß noch nicht alle 168 Patienten den kompletten Nachuntersuchungszeitraum absolviert haben, die peri- und postoperative Sterblichkeit, aber auch eine im zeitlichen Verlauf nachlassende Compliance der Patienten führte dazu, daß zu den einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten nicht alle Patienten dem kompletten Untersuchungsprotokoll unterzogen werden konnten. In Tabelle 6 ist die Größe der jeweils untersuchten Patientengruppen differenziert nach den einzelnen Untersuchungszeitpunkten und –verfahren aufgeführt. Die Daten der 3- und 4-Jahres-Nachuntersuchung konnten aufgrund der geringen Datendichte keinen Eingang in unsere Analyse finden.

Tab. 6: Anzahl der zu den einzelnen Analysezeitpunkten jeweils mit den verschiedenen Verfahren untersuchten Patienten

	präoperativ	vor Entlassung	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Herzkatheter	168	---	99	---	---	---	---	---	---	---
Echokardiographie	166	92	108	98	93	54	55	7	10	26
Ergometrie	160	---	123	102	96	---	54	7	11	26
Szintigraphie	167	---	101	103	96	---	55	7	11	26
Klin. Status = Befragung	166	----	124	126	117	66	71	7	13	37

3.1.3.1 Angina pectoris und andere subjektive Befunde

Nach TMLR zeigten die Patienten einen signifikanten Rückgang ihres Angina-pectoris-Syndroms. Der CCS-Wert lag 3 Monate nach der Operation im Mittel um 1.0 niedriger als vor der TMLR, nach einem Jahr um 1.08 niedriger, und bei den Patienten, die einer 5-Jahres-Nachuntersuchung unterzogen werden konnten, lag er gar nach diesem Zeitraum noch um 1.3 Einheiten niedriger als präoperativ.

Die Abbildungen 7 und 8 sowie Tabelle 7 geben genaueren Aufschluß über die Daten. Legt man den strengeren Maßstab einer Verbesserung um mindestens 2 CCS-Einheiten an, so traf dies bezogen auf Patienten, die präoperativ den Klassen 3 und 4 zugeordnet wurden, nach 3 Monaten auf 34%, nach einem Jahr auf 37% und nach 5 Jahren auf 44% der nachuntersuchten Patienten zu.

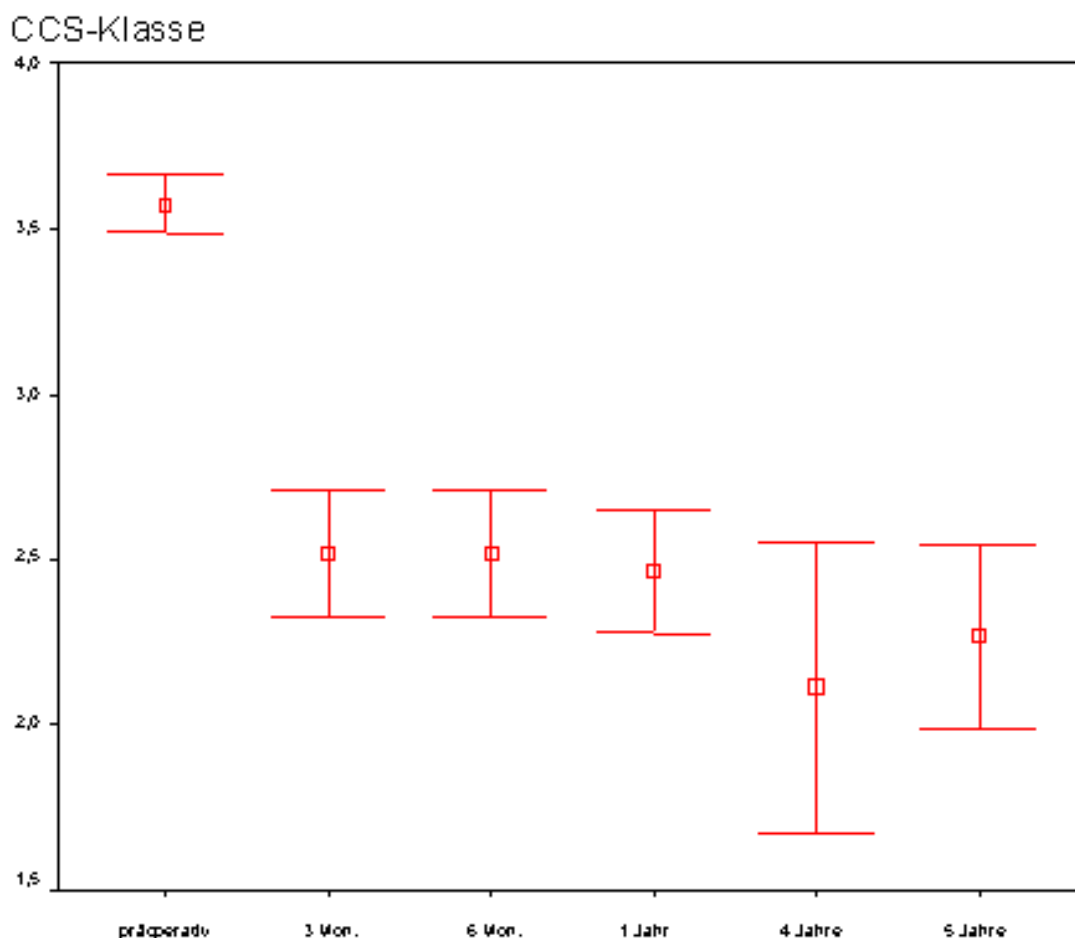


Abb. 7: Angina pectoris präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Dargestellt ist der Mittelwert und das 95%-Konfidenzintervall bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt untersuchten Patienten.

Tab. 7: Angina pectoris präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Die Werte zu den einzelnen Nachuntersuchungen sind jeweils den präoperativen Werten der selben Patienten gegenübergestellt.

CCS	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	p
präoperativ	118	3.53	3.48 – 3.58	< 0.001
3 Monate	118	2.52	2.42 – 2.62	
präoperativ	114	3.58	3.53 – 3.62	< 0.001
6 Monate	114	2.52	2.42 – 2.62	
präoperativ	104	3.54	3.48 – 3.60	< 0.001
1 Jahr	104	2.46	2.37 – 2.55	
präoperativ	17	3.53	3.36 – 3.70	< 0.001
4 Jahre	17	2.12	1.93 – 2.33	
präoperativ	45	3.51	3.41 – 3.80	< 0.001
5 Jahre	45	2.27	2.13 – 2.40	

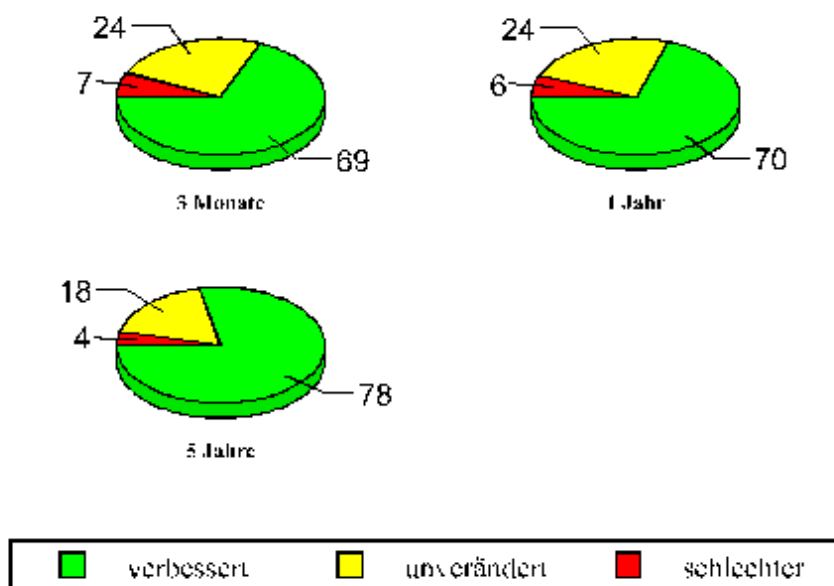


Abb. 8: Anteil der Patienten in Prozent, die sich hinsichtlich der CCS-Klasse zu den einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten verbessert, nicht verändert oder verschlechtert haben (bezogen auf die Gesamtheit der jeweils nachuntersuchten Patienten).

Legt man für die Zustandsverbesserung des Patienten die NYHA-Klassifikation zugrunde, so ergibt sich ebenfalls für fast alle Nachuntersuchungszeitpunkte eine signifikante Verbesserung. Die Verhältnisse sind in Abb. 9 und Tab. 8 genauer analysiert.

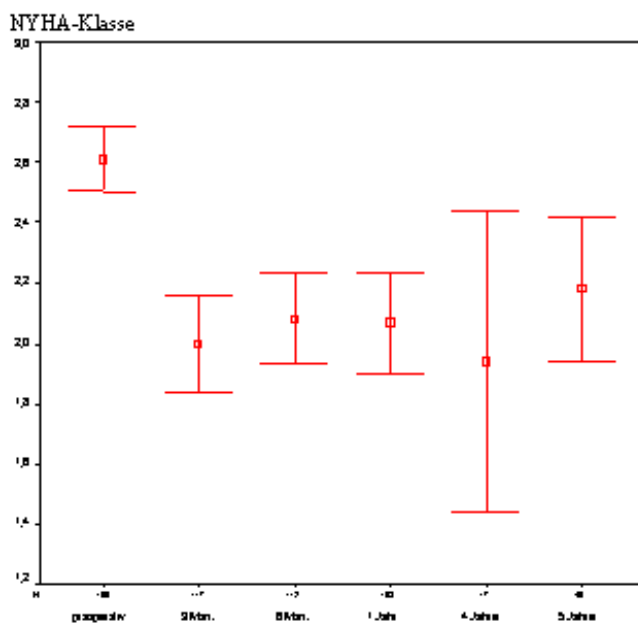


Abb. 9: NYHA-Klasse präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Dargestellt ist der Mittelwert und das 95%-Konfidenzintervall für alle zum jeweiligen Zeitpunkt untersuchten Patienten.

Tab. 8: NYHA-Klasse präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Die Werte zu den einzelnen Nachuntersuchungen sind jeweils den präoperativen Werten der selben Patienten gegenübergestellt.

NYHA	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	p
präoperativ	116	2,60	2,53 – 2,67	< 0.001
3 Monate	116	1,99	1,91 – 2,07	
präoperativ	111	2,59	2,53 – 2,65	< 0.001
6 Monate	111	2,09	2,02 – 2,16	
präoperativ	102	2,55	2,48 – 2,62	< 0.001
1 Jahr	102	2,07	1,99 – 2,15	
präoperativ	16	2,19	1,96 – 2,42	0.388
4 Jahre	16	1,94	1,69 – 2,19	
präoperativ	45	2,69	2,60 – 2,78	0.001
5 Jahre	45	2,18	2,06 – 2,30	

3.1.3.2 Physische Leistungsfähigkeit

Nach der TMLR wurde bei der Mehrheit der Nachuntersuchten eine signifikante Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit deutlich. Im Mittel stieg die ergometrische Belastbarkeit um fast 20 Watt an. Läßt man die Ergebnisse der 3- und 4-Jahresnachuntersuchung wegen der geringen Fallzahl außer acht, so zeigte sich spätestens nach 5-Jahren eine wieder etwas nachlassende mittlere ergometrische Belastbarkeit, wenngleich sie noch immer signifikant über dem präoperativen Niveau lag (Abb. 10 und Tab. 9).

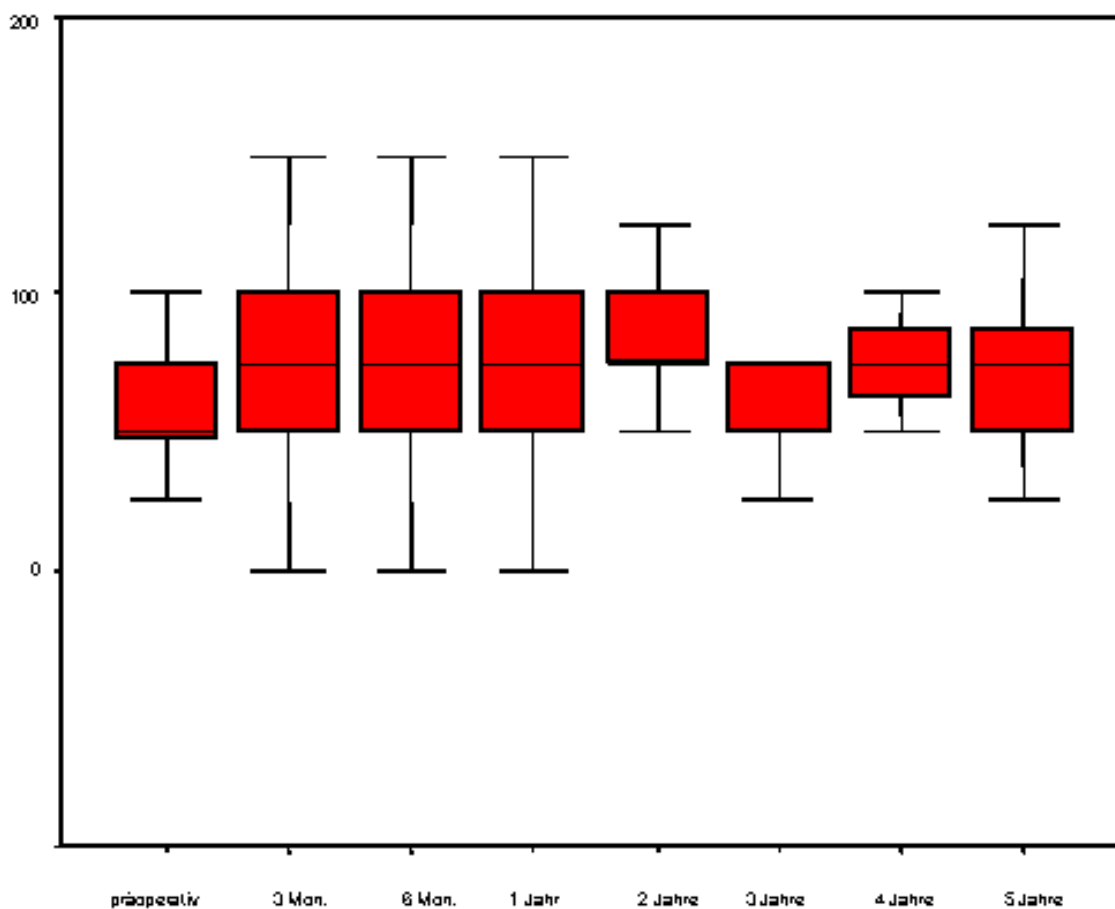


Abb. 10: Ergometrische Belastbarkeit in Watt präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Dargestellt ist der Mittelwert und das 95%-Konfidenzintervall für alle zum jeweiligen Zeitpunkt untersuchten Patienten.

Tab. 9: Ergometrische Belastbarkeit präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Die Werte zu den einzelnen Nachuntersuchungen sind jeweils den präoperativen Werten der selben Patienten gegenübergestellt.

Belastung	n	Mittelwert [W]	95%-Konfidenzintervall	p
präoperativ	121	56.07	53.74 – 58.40	< 0.001
3 Mon.	121	74.55	72.07 – 77.03	
präoperativ	101	54.90	52.28 – 57.52	< 0.001
6 Mon.	101	75.50	72.62 – 78.38	
präoperativ	95	55.68	53.07 – 58.29	< 0.001
1 Jahr	95	77.68	74.92 – 80.44	
präoperativ	54	62.04	58.85 – 65.23	< 0.001
2 Jahre	54	81.02	77.00 – 85.04	
präoperativ	7	57.14	50.00 – 64.28	0.689
3 Jahre	7	60.71	53.28 – 68.14	
präoperativ	11	68.18	62.25 – 74.11	1.000
4 Jahre	11	68.18	58.59 – 77.77	
präoperativ	27	57.59	53.95 – 61.23	0.027
5 Jahre	27	69.44	64.39 – 74.49	

3.1.3.3 Myokardiale Kontraktilität

Die myokardiale Kontraktilität wurde zu allen Nachuntersuchungen echokardiographisch sowie einmalig während der Ventrikulographie anlässlich der Herzkatheteruntersuchung 3 Monate nach TMLR untersucht.

3.1.3.3.1 Globale Kontraktilität

Zwischen der ventrikulographisch und der echokardiographisch bestimmten globalen linksventrikulären Kontraktilität fanden sich anlässlich der 3-Monats-Nachuntersuchung keine signifikanten Differenzen, so daß wir hier nur die echokardiographisch bestimmten Daten darstellen.

Durch die TMLR kam es weder zu einer signifikanten Verbesserung noch zu einer Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität. Lediglich 2 Jahre nach TMLR bestimmten wir niedrigere LVEF-Werte als präoperativ. Insgesamt bestand ab dem 2. postoperativen Jahr eine geringfügige, nicht signifikante Tendenz zu einem Rückgang der LVEF (Abb. 11 und Tab. 10).

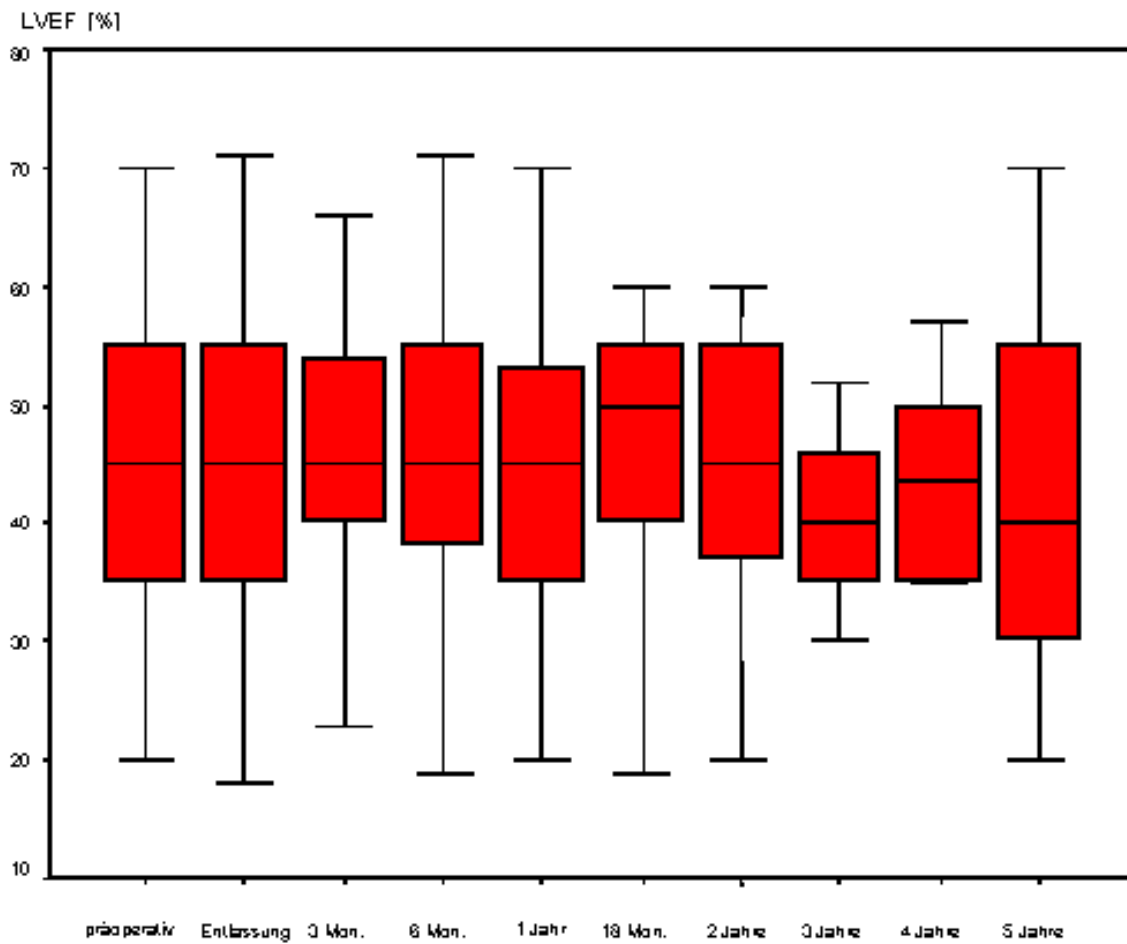


Abb. 11: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Dargestellt ist der Mittelwert und das 95%-Konfidenzintervall.

Tab. 10: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Die Werte der einzelnen Nachuntersuchungen sind jeweils den präoperativen Werten der selben Patienten gegenübergestellt.

LVEF	n	Mittelwert [%]	95%-Konfidenzintervall	p
präoperativ	93	44,5	43,3 – 45,7	0,440
bei Entlassung	93	43,6	42,3 – 44,9	
präoperativ	87	45,4	44,1 – 46,7	0,915
3 Mon.	87	45,2	44,1 – 46,3	
präoperativ	96	46,3	45,2 – 47,4	0,260
6 Mon.	96	45,1	44,0 – 46,2	
präoperativ	96	46,2	45,1 – 47,3	0,190
1 Jahr	96	44,8	43,7 – 45,9	
präoperativ	71	46,8	45,5 – 48,1	0,435
18 Mon.	71	45,9	44,7 – 47,1	
präoperativ	51	47,2	45,8 – 48,6	0,006
2 Jahre	51	43,4	41,8 – 45,0	
präoperativ	3	47,3	43,4 – 51,2	0,135
3 Jahre	3	40,7	36,0 – 47,4	
präoperativ	10	47,0	44,3 – 49,7	0,467
4 Jahre	10	44,0	41,3 – 46,7	
präoperativ	33	46,5	44,6 – 48,4	0,195
5 Jahre	33	43,4	41,1 – 45,7	

Signifikante Veränderungen der linksventrikulären Dimensionen ließen sich nach TMLR nicht nachweisen. In Abb. 12 und Tab. 11 sind die entsprechenden Werte des LVEDD zusammengefaßt.

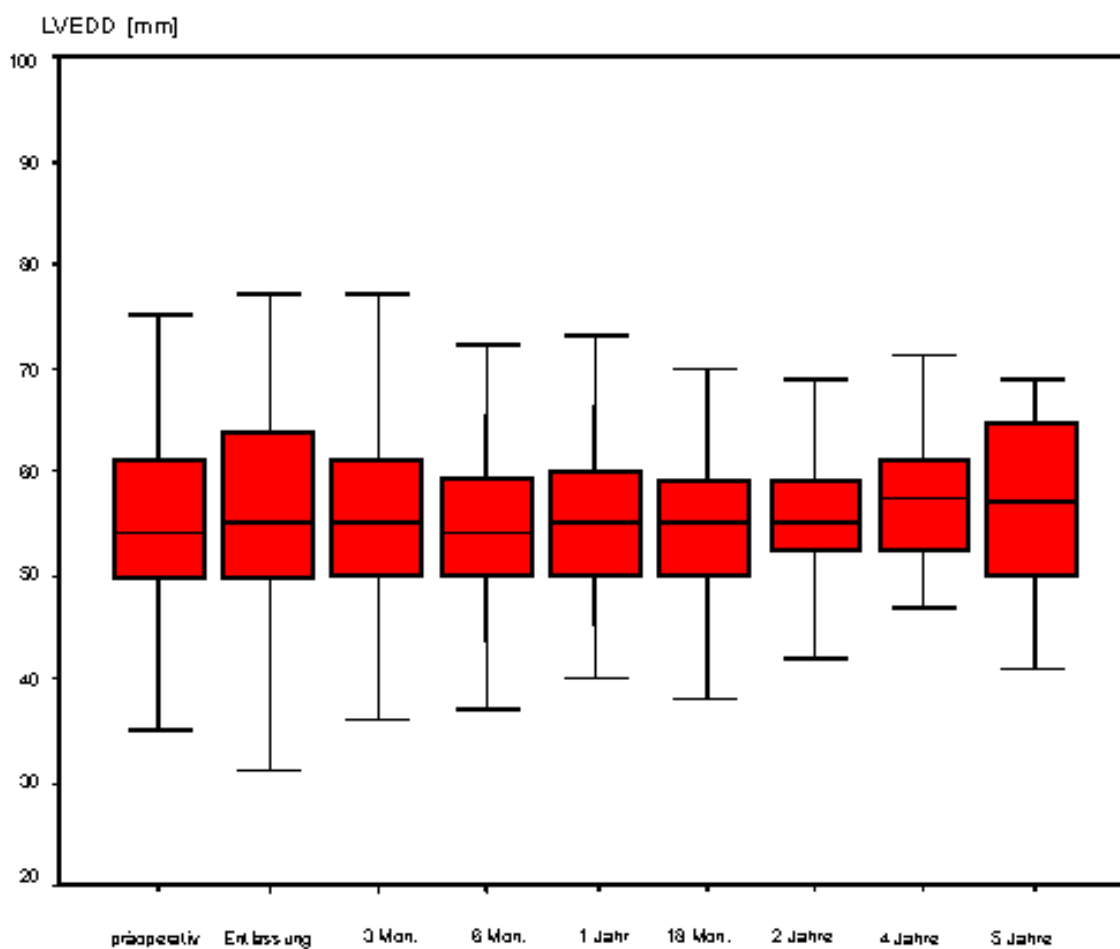


Abb. 12: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Dargestellt ist der Mittelwert und das 95%-Konfidenzintervall.

Tab. 11: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser präoperativ und zu den verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Die Werte der einzelnen Nachuntersuchungen sind jeweils den präoperativen Werten der selben Patienten gegenübergestellt.

LVEDD	n	Mittelwert [mm]	95%-Konfidenzintervall	p
präoperativ	51	55,9	54,7 – 57,1	0,910
bei Entlassung	51	55,8	54,4 – 57,2	
präoperativ	67	56,2	55,1 – 57,3	0,669
3 Mon.	67	55,8	54,7 – 56,9	
präoperativ	63	54,7	53,7 – 55,7	0,416
6 Mon.	63	55,5	54,6 – 56,4	
präoperativ	67	55,0	54,1 – 55,9	0,671
1 Jahr	67	55,4	54,9 – 56,3	
präoperativ	46	54,7	53,6 – 55,8	0,420
18 Mon.	46	55,6	54,6 – 56,6	
präoperativ	10	54,1	52,4 – 55,8	0,325
4 Jahre	10	57,1	54,6 – 59,6	
präoperativ	22	55,9	54,2 – 57,6	0,654
5 Jahre	22	56,8	55,0 – 58,6	

3.1.3.3.2 Regionale Kontraktilität

Um den Einfluß der TMLR auf die regionale Kontraktilität des linken Ventrikels zu bestimmen, führten wir bei 35 konsekutiven Patienten eine detaillierte echokardiographische Wandbewegungsanalyse durch, in deren Folge für die laserbehandelten und die nicht laserbehandelten Areale ein durchschnittlicher Wandbewegungsstörungsindex ermittelt wurde. Dabei ergaben sich weder im Gruppenvergleich, noch im Vergleich prä- und postoperativ erhobener Daten signifikante Unterschiede. Tendenziell wurden postoperativ etwas geringere durchschnittliche Wandbewegungsstörungsindizes ermittelt (Abb. 13).

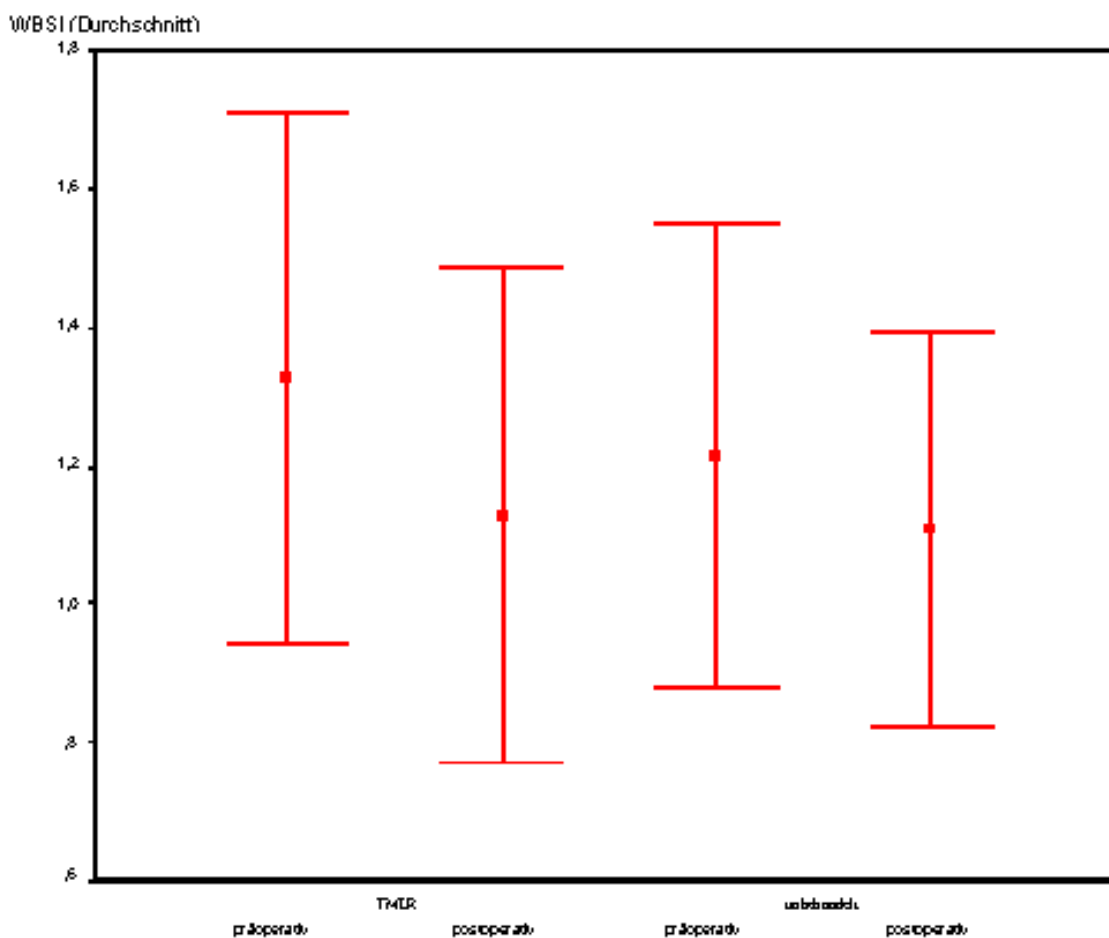


Abb. 13: Durchschnittlicher Wandbewegungsstörungsindex für laserbehandelte Myokardareale (links) und unbehandelte Myokardareale (rechts). Dargestellt sind die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle.

3.1.3.3.3 Dopplerechokardiographieuntersuchungen

Mit einem hochauflösenden Doppler-Echokardiographiegerät untersuchten wir Patienten vor und nach TMLR auf direkte Sichtbarkeit der angelegten Laserkanäle. Aufgrund seiner hohen Auflösung war das verwendete Geräte in der Lage, dopplersonographisch einen Fluß in Strukturen von 1 Millimeter Durchmesser

nachzuweisen. Somit sollte das Gerät in der Lage sein, im Falle eines Blutflusses durch die angelegten Laserkanäle diese darzustellen.

Wir untersuchten mit dem Gerät zunächst einige nicht-TMLR-operierte Patienten. Hierbei ließen sich epikardial verlaufende Koronararterienäste relativ mühelos darstellen.

Desweiteren wurden drei Patienten nach TMLR untersucht. Bei einem Patienten fanden sich in der freien Wand des linken Ventrikels senkrecht zur Herzoberfläche verlaufende, blutdurchströmte Strukturen (s. Abb. 14). Ob es sich dabei wirklich um offene Laserkanäle handelt, muß in Zweifel gezogen werden.

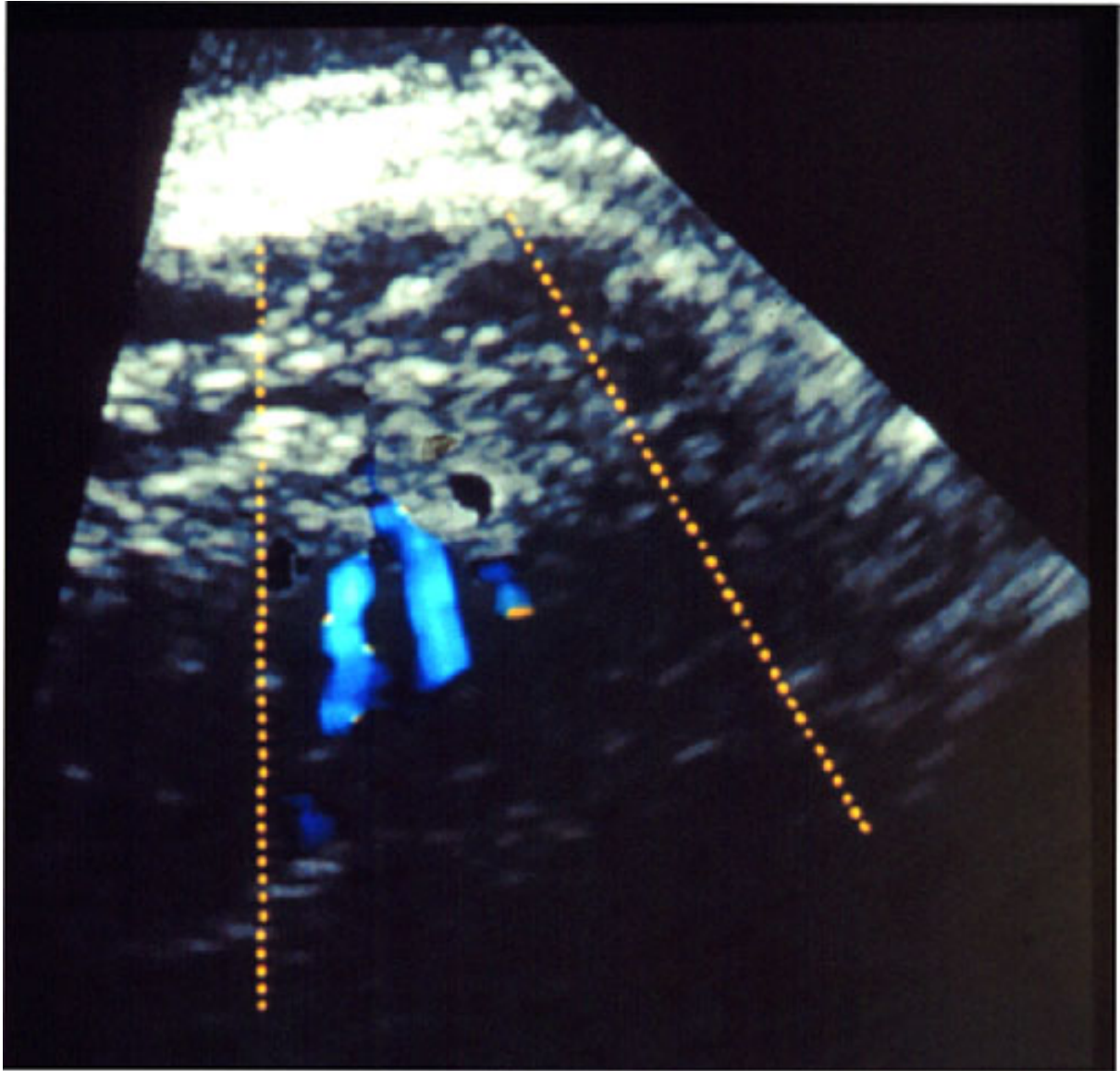


Abb. 14: Dopplerechokardiographische Darstellung des linken Ventrikels bei einem Patienten 6 Monate nach TMLR. Bei den beiden blauen, senkrecht zur Herzoberfläche verlaufenden Strukturen könnte es sich möglicherweise um TMLR-Kanäle handeln.

3.1.3.4 Myokardiale Vitalität und Perfusion

Einhundertsiebenundsechzig der 168 Patienten, die eine isolierte TMLR erhielten, wurden präoperativ einer ²⁰¹Thallium-Szintigraphie unterzogen. Dabei gelang bei 102 Patienten (61.1%) der Nachweis einer Myokardischämie. Eine oder mehrere Myokardnarben fanden sich bei 108 Patienten (64.7%).

Zu den einzelnen Nachuntersuchungen gab es sowohl Patienten, bei denen eine präoperative Myokardischämie nun szintigraphisch nicht mehr nachweisbar war, als auch Patienten, die nun eine Myokardischämie aufwiesen, obwohl dies vor der TMLR nicht der Fall war. Die genaue Größe der einzelnen Patientengruppen kann Tab. 12 entnommen werden. Eine signifikante Zu- oder Abnahme der ischämischen Myokardareale im Szintigraphiebefund fanden wir bezogen auf die gesamte Patientengruppe nach TMLR nicht.

Bei 42 Patienten erfolgte eine semiquantitative Auswertung der Myokardszintigramme mittels Bullseye-Technik. Dreißig dieser 42 Patienten zeigten einen unveränderten Perfusionsstatus, 8 eine höhere und 4 eine geringere Perfusion als vor der TMLR. Weder bezogen auf den gesamten linken Ventrikel noch bezogen auf einzelne laserbehandelte Segmente konnten signifikante Veränderungen festgestellt werden. Einzelne Patienten jedoch zeigten durchaus auffällige Perfusionsänderungen, für die in den Abbildungen 15 und 16 Beispiele aufgeführt sind.

Bei 39 dieser 42 Patienten wurde zusätzlich der pulmonale Uptake analysiert. Dieser stieg von präoperativ im Mittel 41% auf 44% drei Monate nach der TMLR nicht signifikant an.

Tab. 12: Konversion des Ischämiebefundes in der ²⁰¹Thallium-Szintigraphie zu den einzelnen Nachuntersuchungszeiträumen.

Präoperative Ischämie		3 Mon.	6 Mon.	1 Jahr	
ja	n=102	22	23	19	Patienten, bei denen postoperativ keine Ischämie mehr nachweisbar war
		21.6	22.5	18.6	% der Patienten mit präoperativer Ischämie
		36.1	43.4	39.6	% der nachuntersuchten Patienten mit präoperativer Ischämie
nein	n=65	16	10	18	Patienten mit postoperativ neu aufgetretener Ischämie
		24.6	15.4	27.7	% der Patienten ohne präoperativer Ischämie
		42.1	35.7	58.1	% der nachuntersuchten Patienten ohne präoperativer Ischämie

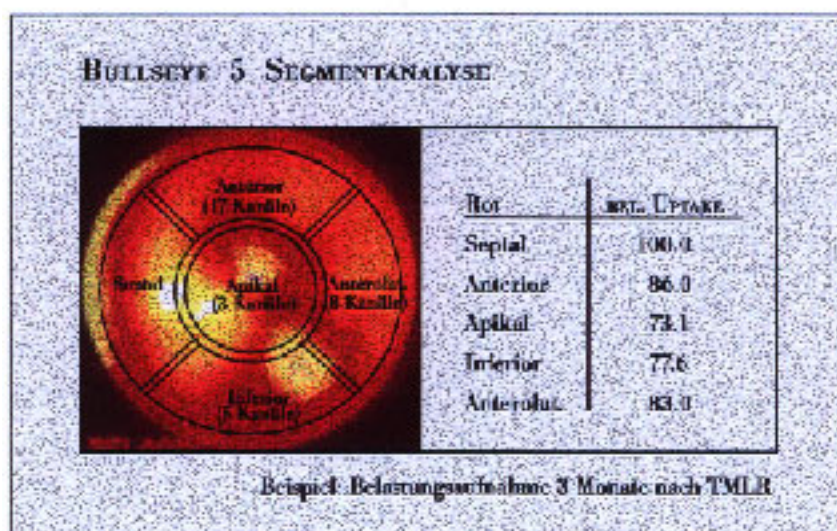
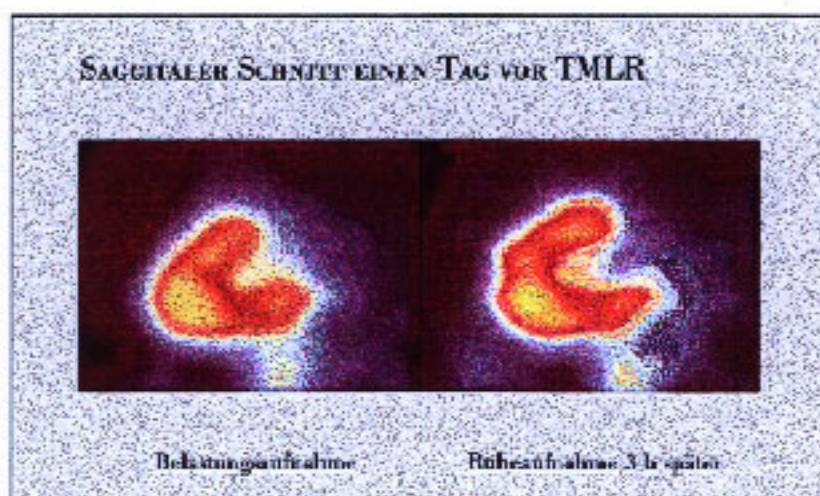
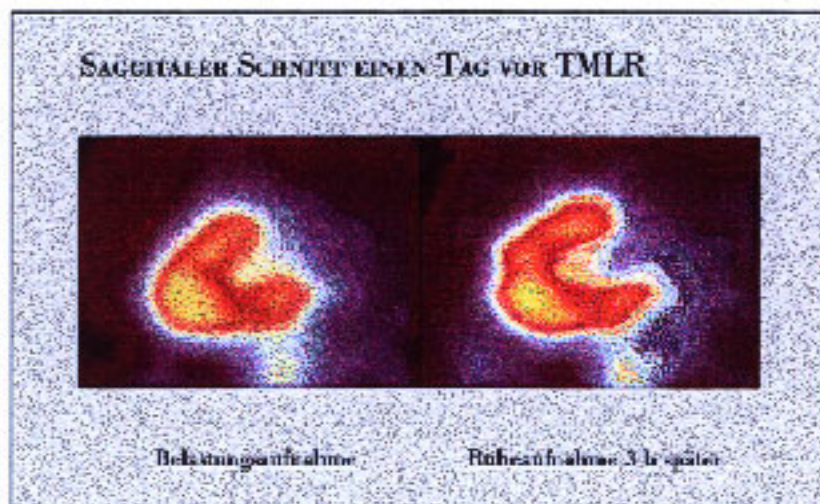


Abb. 15: Beispiel für eine regional verbesserte myokardiale Perfusion nach TMLR. Anterior und anterolateral ist 3 Monate nach TMLR im Vergleich zur präoperativen Untersuchung eine Perfusionsverbesserung in der Ruheaufnahme zu erkennen. Die von inferior bis apikal reichende Narbe erscheint in der Belastungsaufnahme gering vergrößert.

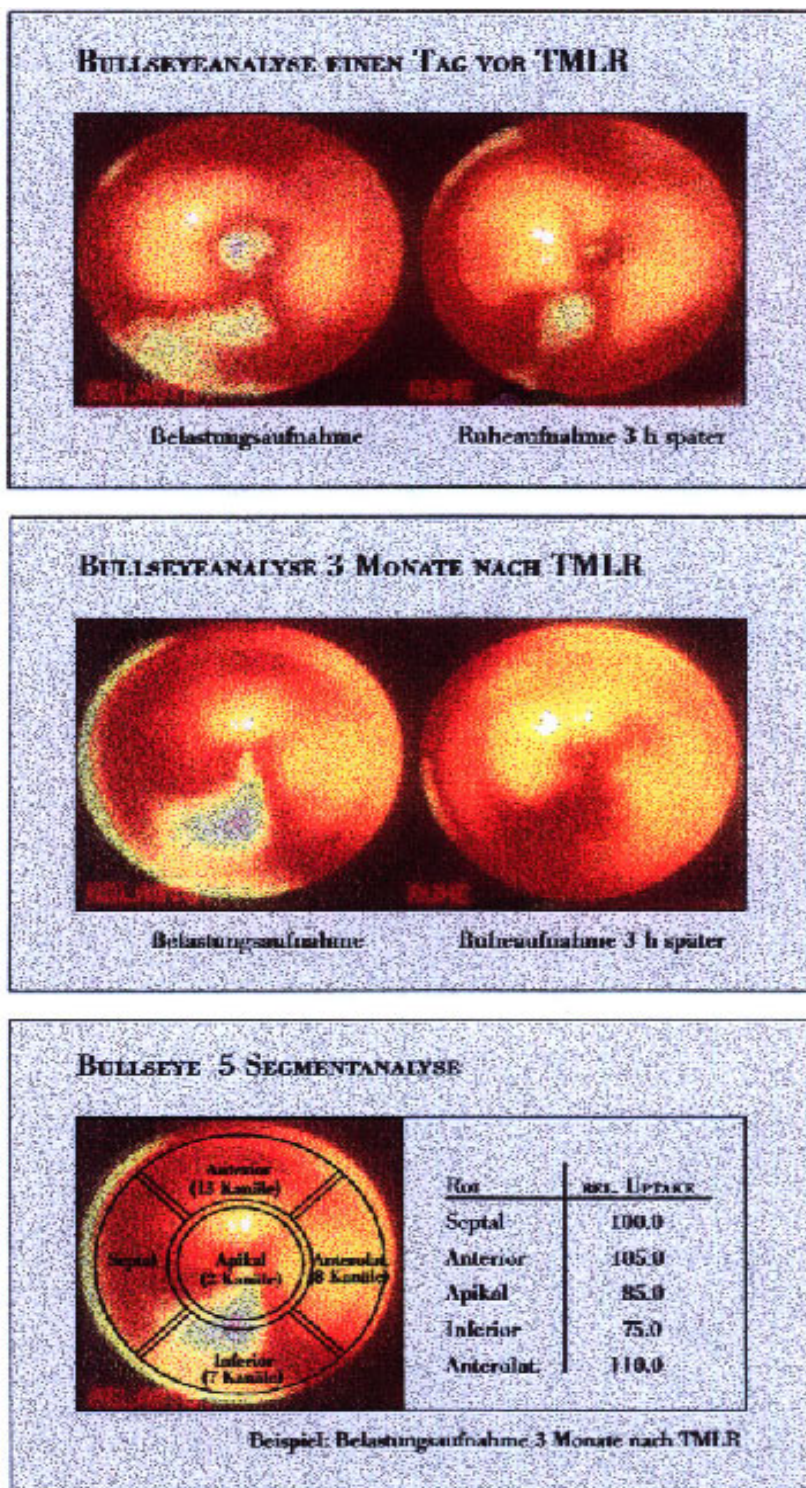


Abb. 16: Beispiel für eine verringerte myokardiale Perfusion nach TMLR. In der Voruntersuchung stellt sich der linke Ventrikel in dem gewählten sagittal Schnitt normal groß dar. Eine Narbe oder deutliche Ischämie ist nicht zu erkennen. Drei Monate postoperativ ist der linke Ventrikel dilatiert. Es findet sich neben einer apikalen Narbe eine inferiore Ischämie.

3.1.3.5 Morbidität, Mortalität und weitere Befunde

Von den 168 Patienten, die im gesamten Untersuchungszeitraum vom 1.11.1994 bis 1.3.2001 einer isolierten TMLR unterzogen wurden, verstarben während des Follow-up-Zeitraumes 40. Das mittlere follow-up-Intervall betrug dabei 5.18 Jahre (95%-Konfidenz-Intervall 4.9 – 5.5 Jahre).

Während die perioperativen Todesfälle wesentlich durch kardiale Todesursachen bestimmt wurden, finden sich unter den Spättodesfällen fast zur Hälfte nicht kardiale Todesursachen. Detaillierte Angaben sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Die perioperative Sterblichkeit betrug für das Gesamtkollektiv 6.5 %. Sie lag in der Serie der ersten 50 Patienten noch bei 10%, unter den letzten 50 Patienten nur noch bei 2%.

Tab. 13: Gruppierung der 40 Todesfälle nach isolierter TMLR hinsichtlich Zeitpunkt und Ursache des Todes.

	kardiale Todesursachen	Nicht kardiale Todesursachen	n
Perioperativ verstorben	plötzliches Kammerflimmern (4)	Sepsis nach Pneumonie (1)	11
	low-cardiac-output nach Infarkt (6)		
Später verstorben	„Herzversagen“ (6)	Malignom (3)	29
	low-cardiac-output nach erneutem ACVB ¹⁰ (3)	apoplektischer Insult (2)	
	Infarkt (4)	Ulcus-ventriculi-Blutung (1)	
	andere (3)	Sepsis (2)	
		Meningitis (1)	
		Pneumonie (2)	
		Körperverletzung mit Todesfolge (1)	
	andere (1)		

In Abbildung 17 und Tabelle 14 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Kaplan-Meier-Methode nach isolierter TMLR dargestellt.

Eine Wundinfektion, die zur operativen Revision gezwungen hätte, sahen wir bei keinem der 168 von uns operierten Patienten. Nur ein Patient mußte wegen Nachblutung rethorakotomiert werden (0.6%). Dieser zeigte 4 Stunden nach Operationsende plötzlich einen erheblichen Blutverlust über die Thoraxdrainagen. Er wurde rasch in den OP verbracht, wo sich nach Rethorakotomie eine heftig spritzende Blutung aus einem Laserkanal in der Lateralwand des linken Ventrikels zeigte. Da es ausgeschlossen erschien, daß dies bei der primären OP übersehen wurde, hatte sich das Gerinnsel im epikardialen Kanalanteil, das den Kanal ursprünglich verschloß, offensichtlich wieder gelöst.

Die Analyse des postoperativen Verlaufs kardialer Enzyme findet sich in Abschnitt 6.2.

¹⁰ der erneute Versuch einer ACVB-Operation erfolgte jeweils nicht in unserer Einrichtung

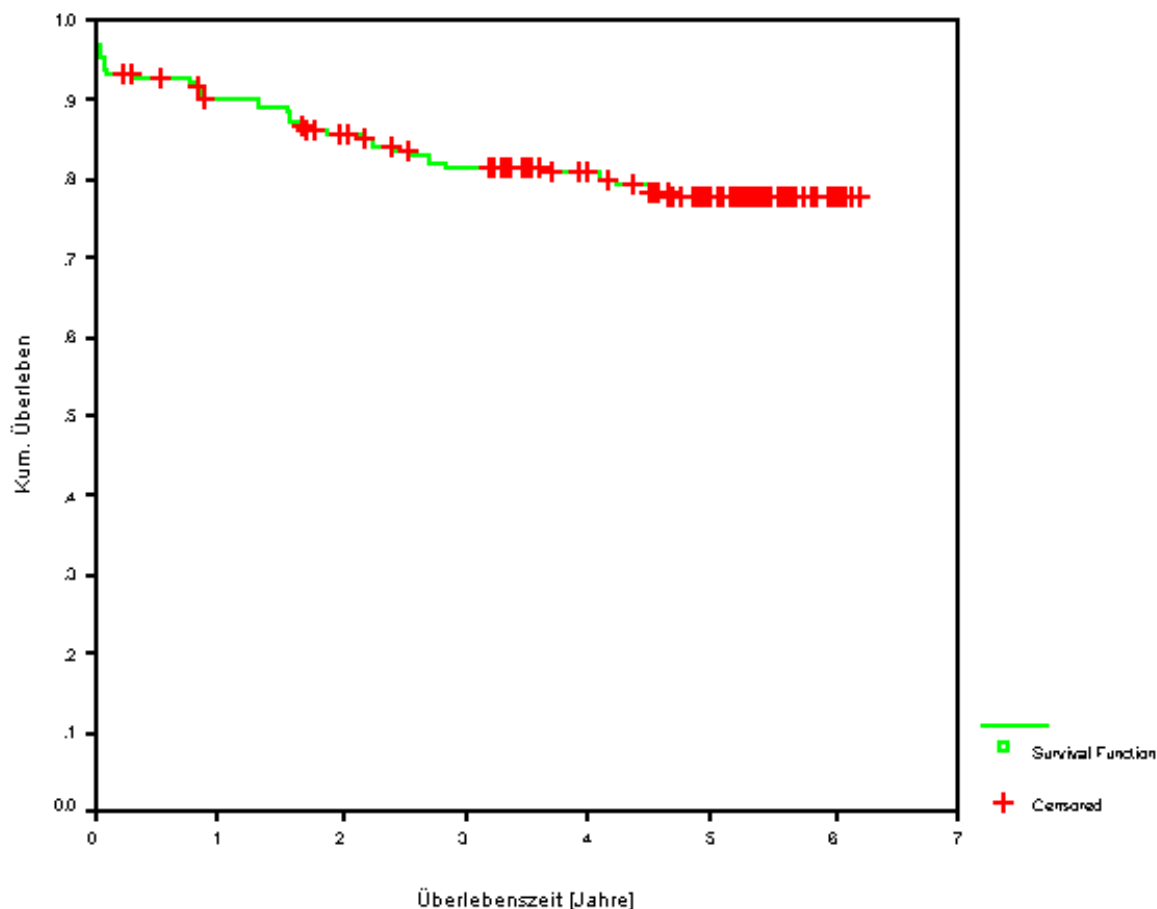


Abb. 17: Überlebenswahrscheinlichkeit nach isolierter TMLR
(nach Kaplan-Meier)

Tab. 14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach isolierter TMLR (nach Kaplan-Meier)

	Überlebens-wahrscheinlichkeit [%]	95%-Konfidenz-Intervall	Patienten „at risk“	Anzahl der Ereignisse
1 Jahr	90.4	88.1 – 92.7	148	17
2 Jahre	85.5	82.7 – 88.1	136	26
3 Jahre	81.6	78.5 – 84.6	122	33
4 Jahre	80.8	77.7 – 83.9	110	36
5 Jahre	77.8	74.5 – 81.2	80	40
6 Jahre	77.8	74.5 – 81.2	6	40

Achtzehn der 168 TMLR-operierten Patienten mußten sich während des follow-up-Intervalls erneut einer Herzoperation unterziehen. Neben sechs Re-TMLR-Operationen erfolgte bei 6 weiteren Patienten ein Re-ACVB, bei 3 Patienten ein Mitralklappenersatz (davon 2 mit Re-ACVB) und bei 3 Patienten eine Herztransplantation. Weitere 14 Patienten wurden von den behandelnden Kardiologen einer erneuten PTCA unterzogen. In den Abbildungen 18 und 19 ist nach der Methode von Kaplan-Meier die Freiheit von kardialen Interventionen (PTCA oder Operation) und von operativen Eingriffen am Herzen in den ersten 6 Jahren nach TMLR dargestellt.

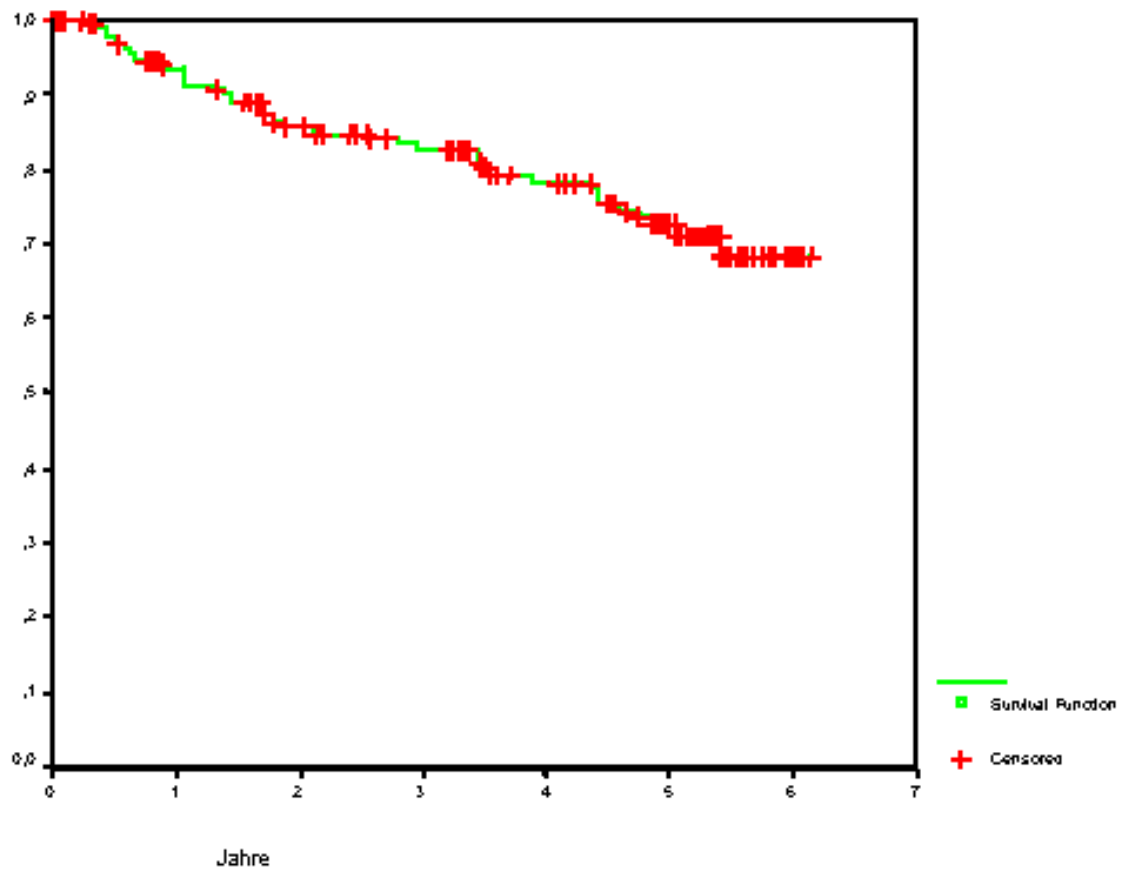


Abb. 18: Freiheit von erneuten kardialen Interventionen
(Herzoperation oder PTCA) nach isolierter TMLR
(nach Kaplan-Meier)

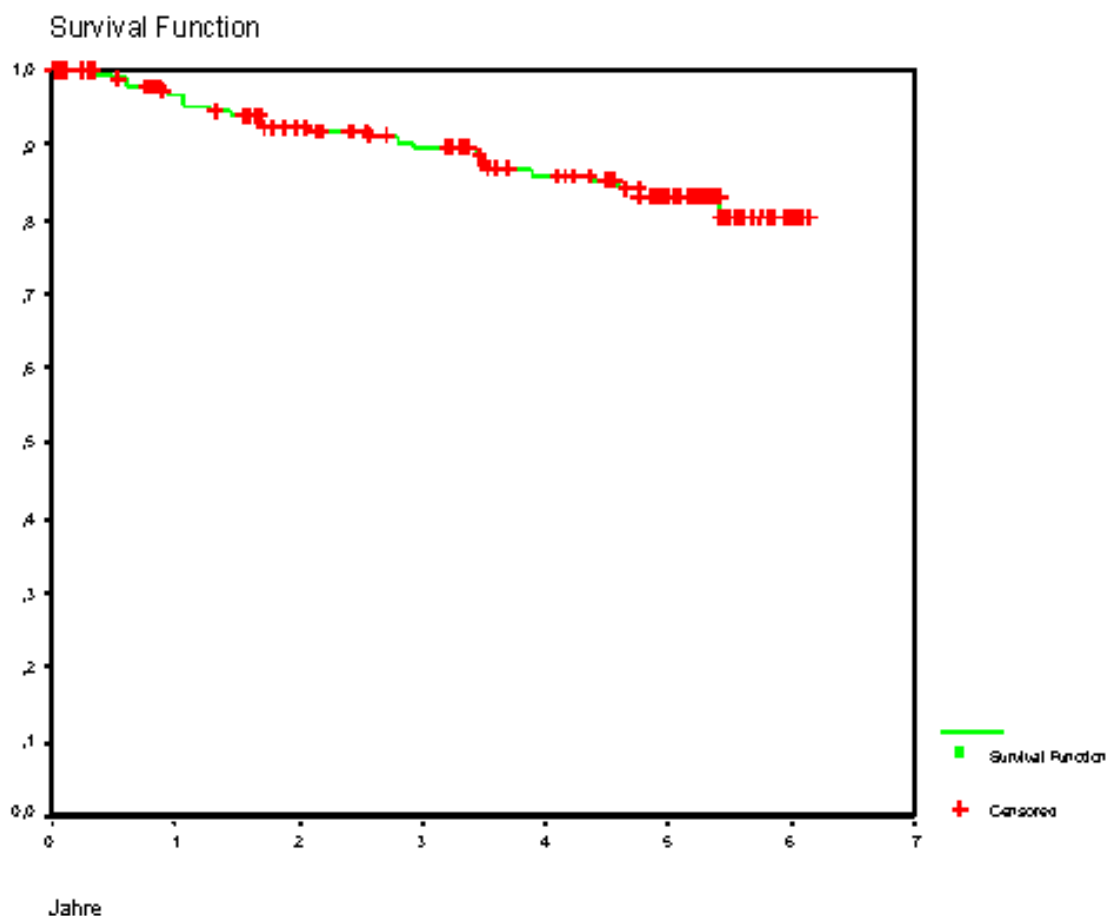


Abb. 19: Freiheit von erneuten Herzoperationen nach isolierter TMLR (nach Kaplan-Meier)

Acht Patienten erhielten im Zeitraum nach der TMLR eine erneute Bypassoperation (davon 2 mit MKE), wovon 3 in unserer Einrichtung und 5 Patienten in anderen Kliniken operiert wurden. Drei dieser Patienten verstarben perioperativ, so daß die Sterblichkeit nach erneuter Bypassoperation hier bei 37.5% lag.

3.1.4 Diskussion

Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur TMLR vs. Fortsetzung der medikamentösen Therapie

Neben zahlreichen Einzelstudien wurden zur TMLR zwischen 1999 und 2000 die Ergebnisse von fünf größeren kontrollierten, randomisierten Vergleichsuntersuchungen zwischen diesem Laserverfahren und der naheliegendsten Alternative, der Fortsetzung der medikamentösen Therapie, publiziert [1, 8, 41, 95, 370]. Diese Studienergebnisse haben nicht nur den Stellenwert des Verfahrens in der Therapie der schwersten, diffusen

Koronarsklerose definiert¹¹, sie haben auch die bis dahin häufig sehr emotional geführte Debatte zu dieser Methode merklich abgekühlt. Bevor wir unsere Ergebnisse diskutieren und sie mit denen anderer Autoren vergleichen, sollen daher zunächst die wichtigsten Daten aus diesen fünf Studien zusammengefaßt werden. Alle Studien haben ihre spezifischen Limitationen. So war in der US-amerikanischen CO₂-Laser-Multicenterstudie [95] und in der Untersuchung zum Ho:YAG-Laser [8] unter bestimmten Umständen ein cross-over aus der Medikationsgruppe in die TMLR-Gruppe erlaubt, was in der Studie von Frazier mehr als die Hälfte aller initial für eine medikamentöse Therapie randomisierten Patienten betraf und die Auswertung der Daten erheblich komplizierte.

In fast idealer Übereinstimmung konnte in diesen Studien gezeigt werden, daß die TMLR zu einem erheblichen Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms und einer gesteigerten körperlichen Belastbarkeit zumindest im ersten postoperativen Jahr führt. Kontraktilitäts- und Perfusionsveränderungen konnten bei den operierten Patienten jedoch nicht nachgewiesen werden (s. Tab. 15).

Jones et al. haben 1999 ebenfalls Ergebnisse einer randomisierten Studie zwischen TMLR und Fortsetzung des medikamentösen Regimes veröffentlicht, die aber wahrscheinlich zumindest partiell ein Teilkollektiv der multizentrischen Ho:YAG-Laser-Studie behandeln [166]. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms bei gleichzeitigem Anstieg der physischen Leistungsfähigkeit im ersten postoperativen Jahr ausschließlich in der TMLR-Gruppe.

Schofield hatte im Gegensatz zu den anderen Arbeitsgruppen seinerzeit aus den Studienergebnissen die Empfehlung abgeleitet, die TMLR nicht weiter in der Behandlung von Patienten mit schwerster diffuser Koronarsklerose einzusetzen, da er die erzielten Verbesserungen hinsichtlich Angina und physischer Belastbarkeit nicht für klinisch relevant hielt [370]. Dies hatte eine lebhafte Debatte ausgelöst, in der sich zahlreiche TMLR-Zentren zu Wort meldeten und den Ansichten von Schofield et al. widersprachen oder die Wertigkeit der gesamten Studie aufgrund von methodischen Unzulänglichkeiten in Frage stellten [128, 143, 223, 264, 289].

¹¹ Ihre Bedeutung läßt sich auch daran ablesen, daß immerhin 4 der 5 Untersuchungen im Lancet oder dem New England Journal of Medicine publiziert wurden.

Tab. 15: Kontrollierte, randomisierte Vergleichsuntersuchungen zwischen TMLR und der Fortsetzung der medikamentösen Therapie

Autor	Jahr	Laser	Patienten		beteiligte Zentren	Kanäle	Peri-operative Sterblichkeit nach TMLR [%]	Ergebnisse nach einem Jahr					
			TMLR	Medikamentöse Therapie				Angina	physische Belastbarkeit	Kontraktilität	Perfusion	Überlebenswahrscheinlichkeit [%] ¹²	
												TMLR	Med. Therapie
Aaberge [1]	2000	CO ₂	50	50	1	48 ± 7	4	nur in TMLR-Gruppe sign. reduziert	Belastungszeit nur in TMLR-Gruppe sign. erhöht	n.u.	n.u.	88	92
Allen [8]	1999	Ho:YAG ¹³	132	143	18	39 ± 11	5	nur in TMLR-Gruppe sign. reduziert	nur in TMLR-Gruppe sign. höher	n.u.	keine Unterschiede im ²⁰¹ Th-SPECT	84	89
Burkhoff [41]	1999	Ho:YAG ¹⁴	92	90	16	18 (9 – 42)	1.1	nur in TMLR-Gruppe sign. reduziert	in TMLR-Gruppe sign. verbessert, in Med.-Gruppe sign. verschlechtert	n.u.	Szintigraphische Befunde unverändert	95	90
Frazier [95]	1999	CO ₂	91	101	12	36 ± 13	3	nur in TMLR-Gruppe sign. reduziert	n.u.	n.u.	20% verbessert in TMLR-Gruppe, 27% verringert in der Med.-Gruppe	85	79
Schofield [370]	1999	CO ₂	94	94	1	30 (6-75)	5	nur in TMLR-Gruppe sign. reduziert	keine sign. Veränderungen, nach 3 und 6 Mon. in TMLR-Gruppe sign. längere Belastungszeit	keine sign. Veränderung der LVEF	Siehe Text	89	96

¹² auf Basis der Kaplan-Meier-Schätzung¹³ Eclipse Surgical Technologies, Sunnyvale, CA, USA¹⁴ CardioGenesis Corp., Sunnyvale, CA, USA

Indikation und Kontraindikationen

Die Mehrzahl der kardiochirurgischen Zentren, die TMLR-Operationen vornehmen, stimmen hinsichtlich der Indikationen und Kontraindikationen dahingehend überein, daß es sich um eine ultima-ratio-Maßnahme für Patienten mit schwerster KHK handelt, die anderweitig nicht erfolgreich behandelt werden können. Nur in der Frühphase des klinischen Einsatzes der TMLR wurde über die Möglichkeit der Laseroperation bei frühen Formen der KHK nachgedacht [249], und lediglich in der Studie von Raffa et al. finden sich 34 Patienten, bei denen primär zwar eine Indikation für eine Bypassoperation und auch günstige Anschlußverhältnisse bestanden hatten, die sich aber selbst dafür entschieden hatten, zunächst eine TMLR durchführen zu lassen [345]. Die Ansicht, daß die TMLR eine Alternative zur Re-ACVB-Operation darstellen könnte, ist eher die Ausnahme [426].

Aus unserer Sicht ist die isolierte TMLR nur für einen sehr kleinen Anteil der Patienten mit KHK indiziert. Aaberge gibt für die norwegische Bevölkerung einen jährlichen Bedarf an isolierten TMLR-Operationen von 24 Eingriffen pro 1 Million Einwohner an [1]. Daraus würden sich für Deutschland knapp 2000 Eingriffe pro Jahr ergeben, eine Zahl, die bislang niemals erreicht wurde.

Wir haben im Laufe unserer Studie die Indikationskriterien nur geringfügig modifiziert. So behandelten wir anfangs auch Patienten, bei denen weniger Angina pectoris, als vielmehr Dyspnoe im Vordergrund der Beschwerden stand. Da ein merklicher Rückgang der Dyspnoesyndromatik nach TMLR jedoch nicht zu verzeichnen war, konzentrierten wir uns zunehmend auf Patienten mit Angina pectoris im Stadium III und IV nach CCS.

In dem Maße wie Erfahrungen mit der TMLR gesammelt wurden, kristallisierten sich zunächst auf rein empirischer Basis einzelne Subgruppen heraus, für die der Eingriff mit einer hohen Gefährdung bzw. geringeren Erfolgsaussichten verbunden ist. So gilt in letzter Zeit das Vorliegen von instabiler Angina pectoris in vielen TMLR-Zentren als Kontraindikation für den Eingriff, wobei dieser Zustand von den einzelnen Gruppen unterschiedlich definiert wird. Als Argument gegen eine TMLR bei den betroffenen Patienten wird zumeist die erfahrungsgemäß hohe Morbidität und Mortalität in dieser Subgruppe angeführt. Möglicherweise spielt dabei auch eine Rolle, daß einige diskutierte Effekte der TMLR wie die Induktion einer Neoangiogenese erst nach einigen Wochen wirksam werden. Hingegen hatten Dowling et al. 85 Patienten mit IAP einer TMLR unterzogen, wobei dies als Unmöglichkeit des Unterbrechens einer intravenösen antianginösen Therapie oder Unmöglichkeit einer physischen Belastung während der präoperativen Thallium-SPECT-Untersuchung definiert wurde. Die perioperative Sterblichkeit lag in dieser Patientengruppe mit fast 12% am oberen Rand der allgemein berichteten Spanne, war jedoch nicht so hoch, wie aus der klinischen Routine zu vermuten gewesen wäre [71]. Würde man Dowlings Kriterien auf unsere TMLR-Patienten beziehen, ergäbe sich für unsere Patienten-Subgruppe, die Dowlings Kriterien erfüllt (n=29), eine 30-Tagessterblichkeit von 18% und eine 1-Jahres-Sterblichkeit von 21%, was die Gefährdung dieser Patienten verdeutlicht.

Auch Hattler et al. haben die TMLR bei Patienten mit instabiler Angina pectoris eingesetzt. Sie definierten diesen Zustand als dreimaliges Fehlschlagen des Versuches, Patienten mit Ruheangina von einer intravenösen antianginösen Medikation zu entwöhnen. Die perioperative Sterblichkeit betrug bei diesen Patienten 16% im Vergleich zu 3% bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, wohingegen sich weder die Erfolgsrate der TMLR hinsichtlich einer symptomatischen Verbesserung der Patienten, die in beiden Gruppen signifikant war, noch die 1-Jahressterblichkeit zwischen beiden Gruppen unterschied [120].

In der Literatur finden sich Schilderungen einzelner Fälle, wo bei Patienten mit sogenanntem „Syndrom-X“, also dem Bestehen von typischen pectanginösen Beschwerden bei Fehlen jeglicher Koronarstenosen, erfolgreich eine TMLR durchgeführt wurde. Da die genauen pathophysiologischen Mechanismen dieses Syndroms jedoch noch weitgehend ungeklärt sind, ist es unmöglich, von diesen erfolgreich mit TMLR behandelten Fällen Rückschlüsse auf die Wertigkeit oder zugrundeliegende Mechanismen des Laserverfahrens zu ziehen [221].

Die Mehrheit unserer TMLR-Patienten, aber auch der anderer Arbeitsgruppen, hat sich bereits einer oder mehrerer Bypass-Operationen unterzogen. Ein auffällig hoher Anteil an Patienten, für die die TMLR der erste operative Eingriff am Herzen darstellte (sog. „virgin cases“), findet sich hingegen mit 87.4% in der Analyse von Agarwal et al., ohne daß die Ergebnisse dabei auffällig von anderen publizierten Studien abweichen würden [5]. In der ersten Phase des klinischen Einsatzes der TMLR wurde wohl aus Gründen der Vorsicht eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion als Kontraindikation für die Durchführung dieser Operation betrachtet. Insbesondere bei abgelaufenen ausgedehnten Myokardinfarkten wurde außerdem wegen des Fehlens geeigneter vitaler Zielareale bei diesen Patienten kein Sinn in der Durchführung der TMLR gesehen. Unter den ersten 100 unserer TMLR-Patienten profitierten zudem Patienten mit einer deutlich eingeschränkten linksventrikulären Funktion signifikant weniger von der TMLR [211], so daß wir wie zahlreiche andere Zentren generell Zurückhaltung übten bei dem Einsatz des Laserverfahrens in dieser speziellen Patientengruppe. Lutter et al. sehen dies jedoch generell als unbegründet an. Sie präferieren bei dieser Patientengruppe bereits präoperativ den Einsatz der IABP. Damit konnten sie die perioperative Mortalität bei Patienten mit LVEF < 35% und instabiler Angina pectoris nach TMLR auf 0% senken [245]. Bei einer LVEF < 20% sehen aber auch Lutter et al. eine TMLR eher als kontraindiziert an [239].

Nägele et al. betrachten eine stark eingeschränkte Ventrikelfunktion nicht wegen der möglicherweise erhöhten perioperativen Sterblichkeit, sondern wegen der langfristig schlechten Prognose als kontraindiziert. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in ihrer Analyse bei Patienten mit einer präoperativen LVEF unter 40% nur noch 30% [311].

Einen ausschließlichen Ischämienachweis im Interventrikularseptum würden wir als relative Kontraindikation für eine TMLR betrachten, da es insbesondere mit dem CO₂-Laser nicht ohne weiteres möglich ist, Kanäle im Septum anzulegen. Maass et al. berichteten über die TMLR des Ventrikelseptums bei 5 Patienten. In zwei Fällen erfolgte die Laserbehandlung während einer gleichzeitig erfolgten Aneurysmektomie, zweimal über die Trikuspidalklappe nach Inzision des rechten Vorhofs und einmal anteroseptal durch Anpressen des rechten oder linken Ventrikels [249].

Angina pectoris

In unserer Patientengruppe kam es zu einem signifikanten und langanhaltenden Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms bei der Mehrzahl der operierten Patienten.

Eine Vielzahl von klinischen Studien belegt unseres Erachtens zweifelsfrei, daß durch die transmyokardiale Laserrevaskularisation das Angina-pectoris-Syndrom der Patienten effektiv behandelt werden kann [1, 5, 7, 41, 43, 59, 70, 95, 211, 238, 291, 311].

Das umfangreichste Patientengut unter allen klinischen Studien zur TMLR liegt dem „Transmyocardial laser revascularization international registry report“ zugrunde, der 1999 von Burns et al. publiziert wurde [43]. Drei,

6, und 12 Monate postoperativ wurde bei 47%, 45% bzw. 34% der 932 Patienten ein Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms von 2 oder mehr CCS-Klassen festgestellt, wobei zu berücksichtigen ist, daß 9% der Patienten präoperativ den CCS-Klassen 0 und 1 zugeordnet wurden und sich somit überhaupt nicht um 2 Klassen verbessern konnten.

Einen Rückgang der Angina pectoris um mindestens 2 CCS-Einheiten sahen wir in unserem Kollektiv bezogen auf Patienten, die präoperativ den Klassen 3 und 4 zugeordnet wurden, nach 3 Monaten bei 34%, nach einem Jahr bei 37% und nach 5 Jahren bei 44% der nachuntersuchten Patienten.

In der randomisierten Studie von Aaberge reduzierte sich nach 3 Monaten bei 63% der Patienten die Angina-Klasse um mindestens 1 CCS-Stufe, nach 1 Jahr waren dies sogar 71%. Legt man das strengere Kriterium einer Verbesserung von mindestens 2 CCS-Klassen an, so waren es 29% und 39%, was in der gleichen Größenordnung wie in unserer Analyse lag. In der Kontrollgruppe hingegen gab es keinerlei Veränderungen der Symptomatik. Die medikamentöse Therapie wurde dabei in beiden Gruppen nicht signifikant modifiziert [1]. Noch eindrucksvollere Ergebnisse berichtete Frazier aus der US-amerikanischen Multicenterstudie. Hier wurden nach einem Jahr sogar 72% der Patienten 2 oder mehr CCS-Klassen niedriger klassifiziert als vor der Operation [95].

Auch nach TMLR mit dem Ho:YAG-Laser kommt es zu einem signifikanten Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms. So verzeichneten Allen et al. in ihrer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Vergleichsuntersuchung zwischen TMLR und Fortführung der antianginösen Therapie 3, 6 und 12 Monate postoperativ einen signifikant ausgeprägteren Rückgang des CCS-Wertes in der Lasergruppe. Nach einem Jahr zeigten hier sogar 76% der TMLR-Patienten noch einen Rückgang von 2 oder mehr CCS-Klassen im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation, aber immerhin auch 32% der medikamentös behandelten Patienten erfüllten diese Bedingung [8].

Ergometrische und spiroergometrische Befunde

Ähnlich wie in unserem TMLR-Kollektiv berichtet die absolute Mehrzahl der Studiengruppen, die das Ausmaß der ergometrischen Belastbarkeit nach TMLR untersucht haben, über deren signifikanten Anstieg nach der Operation (siehe auch Tab. 15 und Tab. 17). Hierbei muß jedoch beachtet werden, daß die aktuelle ergometrische Belastbarkeit eines Patienten zahlreichen Einflußfaktoren ausgesetzt und starken Schwankungen unterworfen ist. Teilweise wird daher sogar gefordert, den Mittelwert aus jeweils zwei Belastungsuntersuchungen zu bilden, um die Validität der Ergebnisse zu erhöhen, was jedoch die Patienten erheblich belastet und nur in wenigen Studien praktiziert wurde.

In der kontrollierten randomisierten Untersuchung von Aaberge fand sich nach einem Jahr eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris unter physischer Belastung in der TMLR-Gruppe. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme, die Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung von 1 mm sowie auf das Doppelprodukt zwischen den beiden Gruppen. Wie wir beobachtete auch Aaberge, daß Angina pectoris nach TMLR nur noch selten, dafür aber häufiger Dyspnoe Kriterium für den Abbruch der körperlichen Belastung ist [1].

Agarwal sah erst nach einem Jahr signifikante Verbesserungen der physischen Belastbarkeit sowohl für die Belastbarkeitsdauer als auch die sogenannten metabolischen Äquivalente („METs“). Die Befunde der 6-Monats-Untersuchungen ergaben noch keine signifikant veränderten Daten gegenüber den prä-TMLR-Analysen [5].

Raffa et al. hatten sowohl die maximale Sauerstoffaufnahme als auch die metabolischen Äquivalente nach TMLR bestimmt. Bei beiden Parametern fanden sie postoperativ signifikant höhere Werte, die im ersten postoperativen Jahr kontinuierlich weiter anstiegen [345].

Nuklearmedizinische Befunde

Es ist uns nicht gelungen, mittels der verschiedenen nuklearmedizinischen Analysen eine Perfusionsverbesserung nach TMLR nachzuweisen. Im Langzeitverlauf zeigten die Patienten im Gegenteil eher eine Zunahme von Speicherdefekten, was auf die Progredienz der koronaren Herzerkrankung zurückzuführen sein dürfte.

Ob die TMLR überhaupt zu einer Perfusionsverbesserung des behandelten Myokards führt, ist jedoch auch nach Analyse der publizierten Ergebnisse klinischer Studien nicht klar.

Frazier et al. veröffentlichten die Ergebnisse der US-amerikanischen Multicenter-Studie zur TMLR mit dem CO₂-Laser, in der TMLR-Patienten mit solchen verglichen wurden, bei denen die medikamentöse Therapie fortgesetzt wurde. Sie fanden eine im Mittel um 20% verbesserte Myokardperfusion in der TMLR-Gruppe und eine durchschnittlich um 27% verringerte Perfusion in der Gruppe mit fortgesetzter medikamentöser Therapie [95].

Agarwal untersuchte mit der Thallium-Myokardszintigraphie präoperativ und 3 Monate postoperativ fast 100 TMLR-Patienten. Er fand dabei keine Hinweise auf eine verbesserte Perfusion der laserbehandelten Myokardgebiete [5]. Auch Allen et al. konnten in ihrer randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie zur TMLR versus medikamentöser Therapie keine verbesserte Perfusion finden, halten dies aber eher für eine Folge der geringen Sensitivität dieser Untersuchungsmethode [8].

Die erste PET-Analyse an Patienten nach TMLR wurde 1995 von Frazier et al. publiziert [91]. Diese Studie umfaßte 12 Patienten. Dabei zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der regionalen Perfusion, 30% der TMLR-behandelten Areale waren 1 Jahr postoperativ besser perfundiert, 40% zeigten eine Abnahme der Perfusion. Die Arbeitsgruppe differenzierte das behandelte Myokard zusätzlich in eine subepikardiale und eine subendokardiale Zone. Das Verhältnis der Perfusion dieser beiden Zonen zueinander zeigte anlässlich der 1-Jahres-Untersuchung eine signifikante Veränderung: Während subepikardial die Perfusion abnahm, wurde subendokardial eine Zunahme gesehen. Dies galt für Ruhe- sowie für Belastungsuntersuchungen. Dieser Befund wurde immer wieder als Indiz für die Zunahme der myokardialen Perfusion nach TMLR gewertet, was er unseres Erachtens jedoch nicht ist.

Eine weitere PET-Analyse wurde 1999 von Rimoldi et al. publiziert. Sie verwendeten zur Messung des myokardialen Blutflusses nicht wie Frazier et al. ¹³N-Ammonium sondern ¹⁵O-Wasser. Sieben Patienten wurden präoperativ sowie 7 und 35 Wochen nach CO₂-Laser-TMLR untersucht. Dabei konnte keine Durchblutungsverbesserung in den laserbehandelten Arealen gesehen werden. Hingegen zeigten die unbehandelten Myokardareale postoperativ unter Dobutamin-Belastung eine signifikant stärkere Zunahme der Perfusion als präoperativ. Rimoldi et al. schlußfolgerten aus ihren Ergebnissen im Gegensatz zu Frazier, daß die TMLR nicht zur Perfusionsverbesserung des behandelten Myokards führt [351].

Neben diesen wenigen PET-Analysen gibt es zahlreiche Studienergebnisse von SPECT-Untersuchungen an TMLR-Patienten.

So haben Grüning et al. eine kleinere Patientengruppe insgesamt 5 mal einer Tc-99m-Sestamibi-Szintigraphie unterzogen (präoperativ, 1, 3, 6 und 12 Monate postoperativ). Die Ergebnisse waren jedoch in hohem Maße inkonsistent. Während sich die szintigraphischen Befunde bei einem Drittel der Patienten nach TMLR verbesserten, kam es bei dem Großteil zu keinen Veränderungen, und einige Patienten zeigten eher einen Rückgang der myokardialen Perfusion nach dem Lasereingriff [110].

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Kostkiewicz ähneln sehr stark unseren eigenen. Auch sie hatten 3 und 6 Monate nach TMLR, die allerdings mit einem Holmium:YAG-Laser erfolgte, zwar bei 70% der 15 behandelten Patienten eine ergometrische Verbesserung gesehen, die mittels ^{99m}Tc-MIBI-Szintigraphie bestimmte Anzahl reversibler Speicherdefekte verringerte sich jedoch nur bei 33% der Patienten. Die Untersucher sahen dabei von der 3-Monats- zur 6-Monats-Nachuntersuchung einen klaren Trend zur Verbesserung des Szintigraphiebefundes, was wiederum ein Hinweis auf eine erst verzögert einsetzende Angioneogenese sein könnte [197].

Ebenfalls mit der ^{99m}Tc-MIBI-Szintigraphie analysierten Burns et al. 2 Jahre nach Erscheinen der Arbeit von Schofield [370] (siehe Text) die Myokardperfusion in der selben Patientengruppe. Schofield berichtete 1999, daß es sowohl bei den TMLR-Patienten als auch bei den medikamentös weiterbehandelten Patienten zu einem tendenziellen Rückgang der Anzahl reversibler Speicherdefekte gekommen war, was allerdings bei den medikamentös behandelten Patienten mit einer gleichzeitigen Zunahme irreversibler Defekte einherging, während in der TMLR-Gruppe die Patienten nun vermehrt ein normales Speicherverhalten zeigten. Hierbei handelte es sich allerdings um statistisch nicht signifikante Trends [370]. Die Analyse von Burns et al. kam nun hingegen zu dem Ergebnis, daß 3 und 6 Monate nach Einschluß in die Studie die TMLR-Patienten während der Stress-Untersuchung ein höheres Maß an myokardialer Ischämie in der anterolateralen und apikalen Region zeigten, was nach 12 Monaten nicht mehr der Fall war. Allerdings fehlt in der Studie eine Analyse der Befunde vor Studieneinschluß bzw. vor TMLR. Inferior zeigten die TMLR-Patienten 6 Monate postoperativ eher eine deutlich bessere Perfusion. Die Autoren erfaßten jedoch nicht die Anzahl der in den einzelnen Myokardregionen applizierten Kanäle, so daß die Ergebnisse im Ganzen aus unserer Sicht keine klare Aussage zulassen. Sie sind nicht nur in sich wenig schlüssig, sondern stehen auch teilweise in Gegensatz zu den Befunden, die Schofield 2 Jahre zuvor publizierte. Burns et al. jedoch schlußfolgern, daß die TMLR zu einer Verringerung der myokardialen Durchblutung geführt habe [42].

Zusammenfassend konnte bislang in verschiedenen nuklearmedizinischen Analysen eine Durchblutungsverbesserung nach TMLR zumeist nicht gesehen werden.

Myokardiale Kontraktilität

Auch einen Einfluß der TMLR auf die myokardiale Kontraktilität konnten wir zumindest hinsichtlich der globalen linksventrikulären Funktion nicht verzeichnen. Zwar verzeichneten wir in der echokardiographischen Segmentanalyse postoperativ tendenziell etwas geringere Wandbewegungsstörungsindizes, die Unterschiede zu den präoperativ erhobenen Meßwerten waren jedoch, wahrscheinlich aufgrund der geringen Patientenzahl, nicht signifikant. Auch beobachteten wir diese Tendenz sowohl bei den laserbehandelten als auch bei den unbehandelten Myokardarealen.

In der Analyse von Agarwal änderte sich im gesamten einjährigen Nachuntersuchungsintervall die globale myokardiale Kontraktilität nicht signifikant. Zwar beobachtete er nach 6 Monaten einen geringfügigen Anstieg

der LVEF, der 12-Monatswert lag jedoch bereits wieder geringfügig unterhalb des präoperativen Ausgangsniveaus [5].

Auch in Burns' Auswertung der Daten des „Transmyocardial laser revascularization international registry report“, dem mit 932 Lasereingriffen das umfangreichste Patientengut unter allen klinischen Studien zur TMLR zugrunde liegt, war ein Jahr nach der Laseroperation ein Rückgang der LVEF zu verzeichnen. Dieser war mit 4% zwar nicht unbedingt klinisch bedeutsam, aufgrund der hohen Patientenzahl jedoch statistisch signifikant [43].

Cooley berichtete zwar 6 Monate nach TMLR über eine signifikante Abnahme regionaler Wandbewegungsstörungen in den laserbehandelten Arealen, ein Jahr nach TMLR war die globale und regionale Kontraktilität in der selben Patientengruppe hingegen im Vergleich zur Ausgangssituation wieder unverändert [59].

Einer Dobutamin-Stressechokardiographieuntersuchung mit detaillierter Analyse der globalen und regionalen Wandbewegung und induzierbarer Ischämiezeichen unterzogen Donovan et al. 12 Patienten vor sowie 6 und 9 Monate nach isolierter TMLR. Die globale Kontraktilität änderte sich über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht. Hingegen zeigten die TMLR-Gebiete zu den postoperativen Analysezeitpunkten bereits in Ruhe eine signifikant bessere Kontraktilität. Unter maximaler pharmakologischer Belastung war dieser Unterschied noch ausgeprägter. Dies war auf eine Abnahme der Anzahl von Segmenten mit ischämischem Kontraktionsablauf bei unveränderter Anzahl von infarzierten Segmenten zurückzuführen. Zwischen den Ergebnissen der einzelnen postoperativen Analysezeitpunkte gab es in Donovans Untersuchung keine signifikanten Unterschiede [70]. Die Studie von Donovan nimmt mit diesen positiven Ergebnissen jedoch eher eine Sonderstellung ein. Die Mehrzahl der Untersucher kommt hingegen zu dem Schluß, daß durch die TMLR die myokardiale Kontraktilität nicht verbessert wird, die Anlage der Laserkanäle aber auch nicht zu einer Verschlechterung der Myokardfunktion führt.

Visuelle Darstellung der Laserkanäle

Die auch von unserer Arbeitsgruppe dopplerechokardiographisch gesehenen kanalähnlichen Strukturen lösten eine lebhafte Debatte unter den beteiligten Wissenschaftlern und Zentren aus. Letztlich konnte nicht geklärt werden, ob es sich dabei wirklich um perfundierte Laserkanäle handelt [212].

In der Literatur findet sich jedoch durchaus eine Anzahl von Kasuistiken, die über visuelle Darstellungen offener Laserkanäle berichten [50, 212, 331, 349, 423].

Reuthebuch et al. berichteten bereits 1997 über den kontrastmittelechokardiographischen Nachweis offener, perfundierter Laserkanäle. Sie injizierten 6ml eines Echokontrastmittels, welches aus 3.9µm großen Partikeln bestand, in den linken Ventrikel. Simultan erfolgte die Darstellung des Kontrastmittelabstromes mittels transoesophagealer Echokardiographie. Bei jedem der 5 im Mittel 2.4 Monate nach TMLR mit dem CO₂-Laser untersuchten Patienten fand Reuthebuch in verschiedenen Arealen des linken Ventrikels einen direkten Kontrastmittelabstrom in das Myokard, was er als „offene Laserkanäle“ interpretierte. Das Kontrastmittel verteilte sich dabei in erster Linie in den endokardnahen Myokardanteilen. Nach durchschnittlich 10 Herzaktionen war es über das native Koronargefäßsystem komplett ausgewaschen worden. Im Gegensatz dazu gelang kein intraventrikulärer Kontrastmittelnachweis, wenn das Medium in die nativen Koronararterien oder in offene Bypass-Grafts injiziert wurde [349].

Choo konnte diese Ergebnisse später auch tierexperimentell reproduzieren. Allerdings führte er die kontrastmittelechokardiographischen Untersuchungen intraoperativ unmittelbar nach Anlage der Laserkanäle mit einem Ho:YAG-Laser durch [50].

Auch im 2D-Echokardiogramm ohne zusätzliche Kontrastmittelinjektion wurden TMLR-Kanäle dargestellt. Van der Wouw veröffentlichte intraoperative Echokardiographie-Bilder vom linksventrikulären Myokard eines Patienten, bei dem 50 Kanäle mit einem Excimer-Laser angelegt wurden [423].

Eine Gruppe von 5 Patienten wurde von Weber et al. 4 bis 7 Tage nach TMLR mit dem CO₂-Laser mittels Magnetresonanztomographie untersucht. Eine Visualisierung der angelegten Kanäle war im 0.5T-System unter EKG-Triggerung jedoch nicht möglich. Der Vergleich von prä- und postoperativen MRT-Scans und von laserbehandelten und unbehandelten Myokardarealen ergab keinerlei signifikante Unterschiede [447].

Morbidität und Mortalität

Wundinfekte und Nachblutungen finden sich nach TMLR nur sehr selten. Sie sollen daher hier nicht gesondert diskutiert werden. Der Verlauf der herzspezifischen Enzyme Creatinkinase und Creatinkinase-MB wird in Kapitel 6 gesondert analysiert und diskutiert. Die perioperative und Spätsterblichkeit fand sich in unserem Patientenkollektiv in der selben Größenordnung wie in anderen TMLR-Studien.

Einen guten Überblick über die Inzidenz verschiedener Komplikationen gewinnt man aus dem „Transmyocardial laser revascularization international registry report“. Hier traten LV-Dysfunktionen in 8.2% der Fälle, Blutungskomplikationen in 7.6%, ventrikuläre Arrhythmien in 6.3%, Infektionen in 4.1% und perioperative Myokardinfarkte in 3.5% der Fälle auf [43].

Verschiedene Arbeitsgruppen haben die perioperative Infarktrate von TMLR-Patienten genauer untersucht. Daß die perioperative Mortalität und Morbidität überhaupt weitgehend durch Infarkte charakterisiert ist, scheint uns ein weiteres Argument gegen eine sofortige Durchblutungsverbesserung durch die angelegten Laserkanäle zu sein.

In der randomisierten Studie von Aaberge wurde eine perioperative Infarktrate von 8% in der TMLR-Gruppe beobachtet. Daneben sah er bei 35% der Patienten perioperativ Zeichen der Linksherzinsuffizienz. Pulmonale Infektionen traten bei 8% der operierten Patienten auf. Die Autoren sahen in ihrer Serie Linksherzversagen trotz IABP- und Katecholaminunterstützung als ausschließliche Ursache für perioperative Todesfälle [1]. Auch Tjomsland et al. beobachteten bei 8% der operierten Patienten perioperative Infarkte [411].

Agarwal et al. sahen 60% der perioperativen Letalität durch Infarkte verursacht, zusätzliche 20% hatten andere kardiale Ursachen. In einer univariaten Analyse identifizierten sie weibliches Geschlecht, hohes Alter und perioperativen Infarkt als Risikofaktoren für ein perioperatives Versterben der Patienten; nach multivariater logistischer Regressionsanalyse verblieb nur noch ein Alter über 55 Jahren als unabhängiger, signifikanter Risikofaktor [5].

Allen et al. untersuchten in ihrer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Vergleichsuntersuchung zwischen TMLR und Fortführung der antianginösen Therapie 3, 6 und 12 Monate postoperativ das Auftreten von Q-Wellen- und Non-Q-Wellen-Infarkten. Sie fanden dabei zwischen beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede, allerdings traten diese mit 4% und 12% auch relativ selten auf [8].

Auch Hughes et al. haben die Infarkt- und Ischämierate nach CO₂-Laser-TMLR untersucht. In den ersten 48 Stunden nach der Operation fanden sie bei 52% der Patienten ischämische EKG-Veränderungen, von denen mehr als die Hälfte klinisch stumm blieb. Einen Myokardinfarkt sahen sie bei 23.8% aller Patienten, was uns unverständlich hoch erscheint (s. auch die Analyse der postoperativen CK-MB-Werte unserer Patienten in Kapitel 6.2) [151]. Diese Ergebnisse weisen möglicherweise daraufhin, daß die Effekte der TMLR maßgeblich durch die später einsetzende Angiogenese bestimmt sind, und daher unmittelbar postoperativ noch ein hohes Risiko für das Auftreten von Ischämieepisodes besteht. In einer anderen Analyse der selben Arbeitsgruppe war die perioperative Morbidität vor allem durch Ischämieepisodes (44%), Herzinsuffizienz (29%), Arrhythmien (18%), Niereninsuffizienz (12%) und Pneumonien (12%) gekennzeichnet. Bei einem Viertel der Patienten bestand ein postoperativer Transfusionsbedarf [152].

Die TMLR ist mit einer signifikanten perioperativen Mortalität verbunden. In einer Analyse der Arbeitsgruppe um Hughes betrug die perioperative Sterblichkeit nach TMLR mit dem CO₂-Heart-Laser 5.9% [152]. Allen et al. mußten an ihrer Serie von 42 Patienten, die eine TMLR mit einem Ho:YAG-Laser erhielten, eine perioperative Sterblichkeit von 11.9% verzeichnen, die insbesondere Patienten mit präoperativ bestehender instabiler Angina betraf [9]. In der ebenfalls von Allen publizierten, bereits erwähnten randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie zur TMLR versus medikamentöser Therapie waren dies 5%, von denen 80% auf Linksherzversagen oder plötzliche Arrhythmien zurückzuführen waren. Auch in dieser Studie zeichnete sich ein deutlicher „Lerneffekt“ ab: Unter den letzten 100 konsekutiven Patienten, die der TMLR-Gruppe zugewiesen wurden, betrug die perioperative Sterblichkeit nur noch 2% [8].

Dieser konsekutive Rückgang der frühpostoperativen Sterblichkeit, den wir auch in unserem Patientenkollektiv verzeichnen konnten, unterstreicht die Bedeutung eines optimalen perioperativen Managements bei TMLR-Patienten. Dies dürfte einerseits an der zugrundeliegenden schwersten diffusen KHK liegen, andererseits jedoch durch wahrscheinlich fehlende positive Soforteffekte der Operation in Hinsicht auf die myokardiale Durchblutung und möglicherweise auch eine passagere Abnahme der ventrikulären Compliance und Kontraktilität aufgrund einer myokardialen Ödembildung in der Umgebung der Laserkanäle begründet sein (siehe auch Kapitel 4 und 5). Klinisch erfordert das perioperative hämodynamische Management der Patienten in jedem Falle ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Sensibilität, was sich zum Beispiel auch aus den Daten des „Transmyocardial laser revascularization international registry report“ ablesen läßt, wo jeder achte Patient postoperativ einer Suprareninunterstützung bedurfte und in 8% eine IABP implantiert wurde [43].

Daß im früh-postoperativen Stadium nach TMLR der Cardiac Index passager reduziert ist, beobachteten auch Tjomsland et al. in ihrer Studie an 49 Patienten. Das Minimum war dabei eine Stunde nach OP-Ende erreicht. Bereits nach 4 Stunden zeigten die Patienten wieder einen Anstieg des CI, der dann sogar signifikant über dem präoperativen Niveau lag. Die Aussagekraft dieses Befundes ist jedoch gering, da allein schon durch die Anlage der Laserkanäle, in Tjomslands Studie im Mittel 48, eine passagere Hypovolämie auftritt, die diesen Rückgang erklären könnte. Auch gibt es aus unserer Sicht in der frühpostoperativen Phase, in der sich der Patient in der Regel auf der Intensivstation befindet, zu viele mögliche Einflußfaktoren, um exakt den Effekt der TMLR auf hämodynamische Parameter zu bestimmen. Die Autoren faßten Tod aus kardialer Ursache, Myokardinfarkt und postoperative Herzinsuffizienz mit Katecholamin- oder IABP-Unterstützungsbedarf als „cardiac adverse events“ zusammen und ermittelten in einer multivariaten Analyse, daß hiervon in den ersten 30 Tagen nach TMLR mit dem CO₂-Laser in erster Linie Patienten mit hoher präoperativer CCS-Klasse, einem Diabetes mellitus oder einer Hauptstammstenose betroffen waren. Hohes Patientenalter, niedrige LVEF, eine PTCA in der Anamnese und die

Medikation mit Diuretika oder ACE-Hemmern fanden sich zwar ebenfalls häufiger bei Patienten, bei denen perioperativ „cardiac adverse events“ auftraten, erwiesen sich aber in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Risikofaktoren [411].

Angaben zur von den verschiedenen Arbeitsgruppen gemessenen 1-Jahres-Sterblichkeit sind in Tabelle 16 zusammengefaßt.

Tab. 16: Ein-Jahres-Sterblichkeit nach isolierter TMLR

Quelle	1-Jahres-Sterblichkeit [%]
Dowling [71]	22.4
Hattler [120]	12.0
Jones [166]	11.9
Burkhoff [41]	5.0
Landolfo [218]	14.7
Lee [231]	13.3
Manjunath [255]	17.0
Nägele [311]	23.0

Über die a-priori-Sterblichkeit dieser Patienten geben die Studien, bei denen Patienten zwischen TMLR und Fortführung der medikamentösen Therapie randomisiert wurden, Auskunft. Dies waren in der Analyse von Schofield et al., die allerdings besonders „kranke“ Patienten von vornherein ausgeschlossen hatte, nur 4% [370], in einem Falle gar 21% , bezogen auf alle Studien im Mittel 10 Prozent [1, 8, 41, 95, 370].

Daß die Langzeitsterblichkeit nach TMLR erheblich von der präoperativen linksventrikulären Funktion bestimmt wird, schlußfolgerten Nägele et al. aus den Ergebnissen ihrer 3-Jahres-Analyse an 60 TMLR-Patienten. Während Patienten mit einer Ausgangs-LVEF von $\geq 40\%$ eine 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80% aufwiesen, betrug diese bei Patienten mit einer LVEF unter 40% nur 30% [311].

Kraatz et al. sind hingegen eher der Ansicht, daß die Anzahl der Areale, die nicht mittels TMLR behandelt werden müssen, sei es wegen fehlender Stenosierungen, wegen offener Bypass-Grafts oder wegen der Möglichkeit, zusätzlich zur TMLR noch Bypass-Grafts anzulegen, für die langfristige Prognose der Patienten entscheidend sind. Die mit 77.8% höchste Drei-Jahres-Sterblichkeit verzeichneten sie bei den Patienten, bei denen der gesamte linke Ventrikel laserbehandelt werden mußte [198]. In unserer Studie lag die Drei-Jahres-Sterblichkeit von Patienten, die eine Laserbehandlung in einem, zwei oder drei der 3 großen Gefäßgebiete (LAD, RCX, RCA) erhielten bei 29, 30 und 31%. Allerdings wurden in der Studie von Kraatz Patienten, die eine isolierte TMLR erhielten mit solchen verglichen, bei denen zusätzlich noch ein oder mehrere Bypass-Graft anastomosierbar waren. Dieses Vorgehen ist unseres Erachtens nicht unproblematisch. Andererseits unterstreichen Kraatz' Ergebnisse den hochgradig palliativen Charakter der TMLR und verweisen auf die absolute Notwendigkeit, die Patienten so weit wie möglich mit Bypass-Grafts zu revaskularisieren.

Postoperativ notwendige Hospitalisationen

Aaberge et al. sahen während des einjährigen Nachuntersuchungszeitraumes nach TMLR nicht seltener Hospitalisationen als in der medikamentös weiterbehandelten Kontrollgruppe [1].

Allen et al. verzeichneten hingegen in ihrer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Vergleichsuntersuchung zwischen TMLR und Fortführung der antianginösen Therapie in der Lasergruppe im ersten postoperativen Jahr signifikant weniger Krankenhausaufenthalte [7].

Horvath et al. haben in der U.S.-amerikanischen Multicenterstudie, die 200 isolierte TMLR-Operationen mit dem CO₂-Laser umfaßte, die Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Angina pectoris in dem Jahr vor der TMLR mit der Anzahl im ersten postoperativen Jahr verglichen. Sie verzeichneten dabei einen Rückgang von im Mittel 2.5 auf 0.5 [140]. In der Studie von Landolfo ging die Zahl von 2.4 auf 1.7 signifikant zurück [218]. Diese Ergebnisse müssen jedoch vor dem Hintergrund der Tatsache beurteilt werden, daß alle Patienten im ersten Jahr nach TMLR ohnehin dreimalig zur Nachuntersuchung hospitalisiert wurden.

Denervierung

Einige Patienten, die einer TMLR unterzogen wurden, berichteten bereits unmittelbar postoperativ über einen deutlichen Rückgang oder gar ein absolutes Verschwinden ihres Angina-pectoris-Syndroms. Nur wenige Arbeitsgruppen werten dies als Ausdruck der Perfusion über die angelegten Laserkanäle [60]. Vielmehr wurde diskutiert, ob durch den Laser nicht eher epikardiale Nervenfasern verletzt würden, was zu einer verminderten afferenten Schmerzleitung und letztlich dazu führte, daß der Patient weniger Angina pectoris verspüren kann. Diese Theorie geht in erster Linie auf zwei Arbeiten von Kwong et al. zurück [215, 216]. Sie konnten 1997 tierexperimentell zeigen, daß der neural vermittelte Blutdruckabfall durch epikardiales Auftropfen von Bradykinin nach TMLR ausbleibt. Dieser Effekt ähnelt dem der Zerstörung der epikardialen Nervenfasern durch Phenol, woraus die Autoren schlußfolgerten, daß durch die TMLR wahrscheinlich die epikardialen Nervenfasern zerstört wurden [215]. Nicht-transmurale Kanäle erzielten diesen Effekt nur teilweise [216]. Allerdings erfolgten beide Experimente mit einem Holmium:YAG-Laser, der für seine ausgeprägte thermische Gewebewirkung bekannt ist. Analoge Experimente wurden für den CO₂-Laser nicht durchgeführt.

Eine der wohl umfangreichsten experimentellen Untersuchungen zur Frage der kardialen Denervierung durch TMLR unternahmen Hirsch et al.. Sie untersuchten am Hundeherzen die intrinsische Aktivität epikardialer sensorischer Neuriten nach Applikation von Veratridin und Bradykinin, die sympathische und parasymphatische neuronale Aktivierung auf elektrische oder chemische Reize sowie die direkte β -Rezeptoren-Stimulation an Kardiomyozyten vor und nach TMLR. Dabei ließen sich nach Anlage von 20 Laserkanälen keinerlei signifikante Veränderungen feststellen. Auch nach Anlage von weiteren 40 Kanälen änderte sich dieser Umstand nicht, so daß die Autoren die These der Denervierung damit als widerlegt ansahen [132].

Al-Sheikh et al. haben präoperativ und zwei Monate nach TMLR an einer kleinen Gruppe von 8 Patienten gleichzeitig Veränderungen der myokardialen Perfusion mittels ¹³N-NH₃-PET und der sympathischen Innervation des linken Ventrikels mit ¹¹C-Hydroxyephedrin gemessen. Alle Patienten zeigten zwar postoperativ einen Rückgang des bestehenden Angina-pectoris-Syndroms um durchschnittlich 2.4 CCS-Klassen, jedoch keine signifikanten Änderungen der Myokardperfusion. Die Hydroxyephedrin-Aufnahme ging bei 6 von 8 Patienten postoperativ signifikant zurück, woraus die Autoren auf eine Denervierung durch die TMLR schlossen [11]. Allerdings erfolgte bei allen Patienten eine TMLR mit dem Ho:YAG-Laser, und es wurden im Mittel 50 TMLR-Kanäle angelegt. Die erzielte summatorische Nekrosezone dürfte dabei ungefähr fünf mal so groß sein, wie bei einer CO₂-Laser-TMLR mit Anlage von 30 Laserkanälen, was natürlich auch die Wahrscheinlichkeit einer Zerstörung epikardial verlaufender sympathischer Nervenfasern entsprechend erhöht.

Unter Verwendung von gleicher Untersuchungsmethodik und gleichem Laser analysierten Stoll et al. die Denervierung von Schweineherzen. Auch sie sahen eine Woche nach TMLR Innervationsdefekte in den behandelten Myokardarealen. Nach 8 Wochen hatte die Größe dieser Defektzonen jedoch schon wieder

abgenommen [399]. Dieser hinreichend bekannte Reinnervationsmechanismus sollte daher eine mögliche Denervierung durch die TMLR nach einigen Monaten wieder aufheben.

Eine Denervierung des Herzens durch die TMR müßte im weiteren Verlauf zu Episoden von stummen Ischämien führen, was sich langfristig in einer Zunahme von irreversiblen Speicherdefekten in den Perfusionsuntersuchungen sowie einer Abnahme der regionalen und schließlich auch der globalen myokardialen Kontraktilität äußern und zu einer Abnahme der LVEF führen sollte. Diese Veränderungen sind für TMLR-Patienten jedoch in der absoluten Mehrheit der klinischen und experimentellen Studien nicht nachgewiesen worden.

Placeboeffekt

Jede ärztliche Maßnahme ist bekanntermaßen von einem Placeboeffekt begleitet, so auch die TMLR. Diesen Effekt exakt zu quantifizieren, stößt auf methodische Probleme. So ist es beispielsweise methodisch nicht vertretbar, etwa Patienten, die einer isolierten TMLR unterzogen werden sollen, zu randomisieren und bei einem Teil der Patienten eine Scheinoperation vorzunehmen. Bei kombinierten Operationen (TMLR+ACVB) ist zumindest eine Teilverblindung möglich, bei der zwar der behandelnde Arzt, nicht aber der Patient weiß, ob eine zusätzliche TMLR erfolgte, oder nicht. Der zu erwartende Placeboeffekt dürfte bei kombinierten Operationen jedoch im Schatten des Bypasseffektes stehen, also hier eher von untergeordneter Bedeutung sein.

Aus der Erfolgsrate historischer Operationsmethoden, die aus heutiger Sicht kausal kaum oder wenig zur myokardialen Perfusionsverbesserung beigetragen haben dürften, kann der Placeboeffekt einer chirurgischen Maßnahme in Hinblick auf die Linderung eines Angina-pectoris-Syndromes jedoch abgeschätzt werden. So verzeichnete beispielsweise Glover et al. in den ersten 5 Monaten nach bilateraler Durchtrennung der A. thoracica interna bei 68% seiner Patienten einen Rückgang der Symptomatik, 35% waren gar vollständig beschwerdefrei [104]. Noch anschaulicher wird der Placeboeffekt bei Analyse der Studie zur bilateralen A. thoracica-Ligatur von Dimond et al. aus dem Jahre 1960. Dieser hatte einige Patienten lediglich einer Scheinoperation unterzogen, die neben dem Hautschnitt auch die Präparation der Arterie, nicht aber deren Ligatur umfaßte. Alle auf diese Art operierten Patienten zeigten postoperativ Beschwerdefreiheit oder einen merklichen Rückgang der Angina. Ein Patient verstarb allerdings unvermittelt nach mäßiger körperlicher Belastung [68].

Zumeist wird jedoch davon ausgegangen, daß der Placeboeffekt von begrenzter Zeitdauer sein sollte. Zumindest die Tatsache, daß auch 5 Jahre nach TMLR einige Patienten noch signifikant weniger Angina verspüren und körperlich belastbarer sind als vor der Operation, dürfte kaum auf den Placeboeffekt zurückführbar sein.

Langzeit-Follow-up

Derzeit gibt es erst wenige publizierte Studien, die über einige Jahre die klinischen Befunde nach TMLR untersuchten. Offensichtlich nimmt der Effekt der TMLR auf das Angina-pectoris-Syndrom mit der Zeit ab, was durch das Fortschreiten der Grunderkrankung eine Erklärung finden könnte. In unserer Studie verstarben nicht wenige Patienten innerhalb eines Follow-up-Zeitraumes von 5 Jahren, und ein weiterer nicht geringer Anteil von Patienten mußte erneut kardialen Operationen oder kardiologischen Interventionen unterzogen werden. Die

verbleibenden Patienten zeigten allerdings in unverändert hohem Maße weniger Beschwerden als vor der TMLR.

De Carlo et al. sahen zwar ein Jahr nach Ho:YAG-Laser-TMLR einen Rückgang der CCS-Klasse von präoperativ im Mittel 3.6 ± 0.5 auf 1.8 ± 0.8 , nach 3 Jahren waren dies jedoch bereits wieder 2.2 ± 0.7 . Dennoch war auch nach 3 Jahren der CCS-Wert noch signifikant niedriger als vor der TMLR. Die aktuarische Überlebensrate betrug nach 3 Jahren 76%, wobei die Mehrzahl der Spättodesfälle kardiale Ursachen hatte [62]. Ähnliche Ergebnisse fanden Naegele et al. in ihrer 3-Jahresanalyse an 60 Patienten nach TMLR mit dem CO₂-Laser. Auch hier fand sich ein signifikanter Rückgang der CCS-Klasse von präoperativ im Mittel 3.3 ± 0.5 auf 1.8 ± 0.8 , nach 3 Jahren waren dies jedoch bereits wieder 2.6 ± 0.9 , wobei selbst dann der CCS-Wert noch signifikant niedriger als vor der TMLR war [311].

Schneider et al. konnten 14 Patienten nach isolierter TMLR mit dem Ho:YAG-Laser über einen Zeitraum von 3 Jahren nachbeobachten. Während nach 18 Monaten die mittlere CCS-Klasse noch signifikant geringer als präoperativ war, lag sie nach 24 und 36 Monaten zwar immer noch um 1 unter dem präoperativen Niveau, wegen der geringen Fallzahl war der Unterschied aber nicht mehr statistisch signifikant. Insofern muß die von den Autoren getroffene Schlußfolgerung, daß nach 2 Jahren keine symptomatische Verbesserung mehr nachweisbar sei, eingeschränkt werden. Nach drei Jahren waren in dieser Studie 36% der Patienten nach isolierter TMLR verstorben [366].

Offensichtlich hält der TMLR-Effekt also über einige Jahre an, er nimmt jedoch im zeitlichen Verlauf, wahrscheinlich wegen der fortschreitenden Grunderkrankung, kontinuierlich ab.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für 3, 4 und 5 Jahre nach der Operation betragen in unserer Analyse 81.6, 80.8 und 77.8%. Es gibt in der Literatur unseres Wissens keine veröffentlichten Daten, aus denen die entsprechenden Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten hervorgehen, die eine schwerste, diffuse koronare Dreigefäßerkrankung, was in unserer Patientengruppe auf 86% zutrif, bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF in unserer Patientengruppe im Mittel 44.7%) aufweisen. Für Patienten mit koronarer Dreigefäßerkrankung, die im Rahmen der zwischen 1974 und 1979 durchgeführten CASS-Studie dem medikamentösen, also nicht-chirurgischen Studienarm zugewiesen worden waren, betrug die 3-, 4- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 78, 74 und 70% in der gesamten Gruppe. Untersucht man lediglich diejenigen Patienten, die bei Studieneintritt eine LVEF zwischen 35 und 49% aufwiesen, so betragen die entsprechenden Werte 75, 70 und 63% [79]. Diese Patienten wären per definitionem jedoch allesamt Kandidaten für eine Bypassoperation gewesen, so daß davon ausgegangen werden kann, daß bei ihnen „günstigere“ Formen der koronaren Herzerkrankung vorlagen als bei den Patienten unserer TMLR-Gruppe. Allerdings sind seit der CASS-Studie mehr als 20 Jahre vergangen, so daß die zwischenzeitlich verfügbaren modernen Pharmaka oder interventionelle Methoden sicherlich zu einer Verringerung der Sterblichkeit bei den medikamentös behandelten Patienten der CASS-Studie geführt hätten.

Ob die TMLR langfristig zu höheren Überlebensraten führt, kann aus unseren Daten nicht abgeschätzt werden. Randomisierte Langzeitstudien zur TMLR vs. medikamentöser Therapie sind bislang jedoch ebenfalls noch nicht publiziert worden, so daß diese Frage weiterhin als offen gelten muß.

Vergleich verschiedener Laser

Nur wenige Arbeitsgruppen, die die chirurgische TMLR durchführen, haben dabei Erfahrungen mit verschiedenen Lasern. Unsere Pilotserie mit dem Excimer-Laser läßt sich mit den Patienten, die wir mit dem CO₂-Laser operierten, nicht vergleichen, da die erste Gruppe ausschließlich in Kombination mit ACVB operiert wurde und die Operationen alle in den Jahren 1994 und 1995 erfolgten, wo es generell noch sehr wenig Erfahrungen mit der TMLR gab.

Lansing et al. haben über 437 Patienten mit dem CO₂-Laser und weitere 70 Patienten mit einem Ho:YAG-Laser operiert. Dabei zeigte die zweite Patientengruppe hinsichtlich Mortalität, Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms und Verbesserung der Thallium-Szintigraphie ungünstigere Ergebnisse im Vergleich zur CO₂-Laser-Gruppe. Während die CO₂-Laser-Patienten im ersten postoperativen Jahr eine weitere, kontinuierliche Verbesserung der klinischen Befunde zeigten, verbesserten sich in der Ho:YAG-Laser-Gruppe die anlässlich der 3-Monats-Nachuntersuchung gemessenen Parameter im weiteren Verlauf nicht mehr [222, 224].

Im Tierexperiment wurden die verschiedenen Laser jedoch von mehreren Arbeitsgruppen hinsichtlich zahlreicher Parameter untersucht (s. dazu auch Kapitel 5).

Tab. 17: Klinische Studien zur isolierten TMLR (Auswahl)

Autor	Jahr	Laser	n	Design	mittlere Kanalanzahl	Ergebnisse				
						Angina	physische Belastbarkeit	Kontraktilität	Perfusion	Perioperative Sterblichkeit [%]
Agarwal [5]	1999		102	unizentrisch	23 ± 8	nach 1 Jahr sign. reduziert	nach 1 Jahr sign. höher	LVEF unverändert	unverändert	14.7
Allen [9]	1998	Ho:YAG	42	unizentrisch	45 ± 11	nach 3 und 6 Mon. sign. reduziert	n.u.	n.u.	n.u.	11.9
Burns [43]	1999	CO ₂	932	multizentrisch	29 ± 12	nach 3, 6 und 12 Mon. sign. reduziert	nach 3, 6 und 12 Mon. sign. höher	LVEF nach 1 Jahr um 4% gefallen	n.u.	9.7
Cooley [59]	1996	CO ₂	21	unizentrisch	36 ± 5	nach 1 Jahr sign. reduziert	nach 1 Jahr sign. höher	nach 1 Jahr unverändert	verändert ¹⁵	9.5
De Carlo [62]	2000	Ho:YAG	34	unizentrisch	36 ± 9	nach 1 Jahr sign. reduziert, nach 35 Mon. sign. angestiegen	sign. höher	n.u.	n.u.	2.9
Diegeler [67]	1998	Ho:YAG	16	unizentrisch	28 ± 4	nach 7 Mon. reduziert	sign. höher	unverändert	unverändert	0
Dowling [71]	1998	Ho:YAG	85	unizentrisch	35 ± 11	nach 3, 6 und 12 Mon. sign. reduziert	n.u.	n.u.	n.u.	11.7
Gassler [101]	1997	CO ₂	61	unizentrisch	?	nach 3, 6 und 12 Mon. sign. reduziert	n.u.	nach 12 Mon. LVEF sign. reduziert	n.u.	6.5
Horvath [144]	1996		20	unizentrisch	21 ± 4	nach 1 Jahr sign. reduziert	n.u.	n.u.	in behandelten Arealen sign. verbessert	20
Horvath [140]	1997	CO ₂	200	multizentrisch	30 ± 12	nach 1 Jahr sign. reduziert	n.u.	n.u.	sign. weniger Perfusionsdefekte	9
Landolfo [218]	1999	CO ₂	34	multizentrisch	22 ± 10	nach 3, 6 und 12 Mon. sign. reduziert	n.u.	n.u.	unverändert	6
Manjunath [255]	1999	CO ₂	102	unizentrisch	?	nach 12 Mon. sign. reduziert, 54% anginafrei	nach 12 Mon. sign. höher	nach 12 Mon. unverändert	n.u.	15
Nägele [311]	1998	CO ₂	60	unizentrisch	33	in den ersten 3 Jahren nach TMLR sign. reduziert	n.u.	n.u.	nach 6 Mon. verschlechtert	12
Raffa [345]	1996	CO ₂	100	unizentrisch	25	nach einem Jahr 91% anginafrei	nach 1 Jahr sign. erhöht	n.u.	bei 92% der Patienten nach 1 Jahr sign. besser	10

¹⁵ das Verhältnis von subendokardialer zu subepikardialer Perfusion in Ruhe war nach 12 Monaten um 20% höher als präoperativ (PET)

3.1.5 Zusammenfassung

Die transmyokardiale Laserrevaskularisation führt bei der Mehrzahl der operierten Patienten zu einem signifikanten Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms. Dieser Effekt hält für mehrere Jahre an. Gleichzeitig ist eine deutliche Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit der Patienten zu beobachten. Eine Zunahme der Myokardperfusion in den laserbehandelten Arealen konnte nicht sicher nachgewiesen werden. Auch wurde bislang nicht belegt, daß die myokardiale Kontraktilität in den TMLR-Gebieten postoperativ anstieg. Die perioperative Sterblichkeit lag nach TMLR anfangs bei ca. 10%, sie ist mit steigender klinischer Erfahrung jedoch kontinuierlich gesunken. Ob die TMLR langfristig die Lebenserwartung der operierten Patienten erhöht, ist aus den gegenwärtig vorliegenden Daten nicht zu entscheiden.

3.2 Analyse zu den Prädilektoren des Therapieerfolges

3.2.1 Aufgabenstellung

Zahlreiche klinische Untersuchungen an größeren Patientengruppen belegen, daß zwar ungefähr 70% der operierten Patienten von der TMLR profitieren, bei ungefähr 30% jedoch hinsichtlich eines Rückganges der Angina oder einer vermehrten physischen Belastbarkeit kein Erfolg beobachtet werden kann [1, 7, 39, 95, 370]. Bislang wurde unseres Wissens noch nicht systematisch untersucht, welche Patienten von der Laseroperation profitieren, und welche nicht. Das Verfahren gilt in der Regel als indiziert, wenn der Patient trotz maximaler medikamentöser Therapie an Angina pectoris der CCS-Klasse III oder IV leidet und weder ein Kandidat für eine Bypassoperation, noch für eine PTCA oder eine Herztransplantation ist (siehe Kapitel 3.1). Da die TMLR jedoch auch mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden ist, wäre es vorteilhaft, wenn man bereits präoperativ genauer abschätzen könnte, welche Patienten wahrscheinlich von der Operation profitieren, und welche nicht.

Wir untersuchten daher retrospektiv anhand unseres TMLR-Kollektives, hinsichtlich welcher bereits präoperativ bekannter Faktoren sich diejenigen Patienten, die später von der Operation profitierten, von denen unterschieden, bei denen die Operation nicht zu einer Verbesserung des klinischen Status führte.

Daneben suchten wir nach Faktoren, die diejenigen Patienten kennzeichnen, die ein unverhältnismäßig hohes Risiko haben, im ersten postoperativen Jahr aus kardialer Ursache zu versterben.

3.2.2 Methodik

Von den 170 Patienten, die im Zeitraum von 11/1994 bis 4/2001 an unserer Einrichtung einer isolierten TMLR mit dem CO₂ Heart Laser (PLC Medical Systems, Milford, USA) unterzogen wurden, lagen von 134 Patienten neben kompletten präoperativen Daten auch die Ergebnisse der Einjahres-Nachuntersuchung vollständig vor bzw. sie waren im ersten postoperativen Jahr verstorben. Diese Patientengruppe bildete die Grundlage dieser Teilanalyse. Die Indikationsstellung zur TMLR und die Operationstechnik erfolgten wie in Abschnitt 3.1 dargelegt.

3.2.2.1 Patientenauswahl und Gruppenbildung

Die Entscheidung, ob ein Patient von der TMLR profitiert hat und damit zu den Respondern (Gruppe R) oder zu den Non-respondern (Gruppe NR) zu zählen war, wurde anhand der Ergebnisse der 1-Jahres-Nachuntersuchung getroffen. Als wesentliches Kriterium wurde dabei die CCS-Klasse herangezogen. Alle Patienten, die sich hier

um eine oder mehrere Klassen verbessert hatten, galten als Responder und Patienten, die in eine höhere Klasse eingestuft wurden, als Non-responder. Patienten, die sich zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Nachuntersuchung in der selben CCS-Klasse wie präoperativ befanden, wurden nur dann als Responder eingestuft, wenn sie sich mindestens hinsichtlich zweier Minor-Kriterien verbessert hatten (s. Tab. 18), sonst galten sie als Non-responder. Patienten, die innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstorben waren, galten als Non-responder, es sei denn, sie verstarben aus nicht-kardialer Ursache und von den Daten der 3- oder 6-Monats-Nachuntersuchung war bekannt, daß sie auf deren Basis als Responder zu gelten hätten.

Für die Analyse der Faktoren, die für einen Tod aus kardialer Ursache innerhalb des ersten postoperativen Jahres prädestinieren, wiesen wir Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach TMLR aus kardialer Ursache verstarben, der Subgruppe A und alle anderen Patienten der Subgruppe B zu.

Tab. 18: Kriterien für die Zuordnung in Gruppe R oder NR

	Parameter	Bedingung
Hauptkriterium	CCS Klasse	Abfall um mindestens 1 Klasse
Nebenkriterien	NYHA Klasse	Abfall um mindestens 1 Klasse
	Physische Leistungsfähigkeit	Anstieg um mindestens 25 Watt
	LVEF	Anstieg um mindestens 10%
	²⁰¹ Th Szintigraphiebefund	verbessert ¹⁶

3.2.2.2 Statistische Methoden

Für die Subgruppen R und NR sowie A und B wurden die in Tab.19 aufgeführten, präoperativ bekannten Daten verglichen. Für alle quantitativen Meßparameter wurden Mittelwert und 95 % -Konfidenzintervall bzw. Standardabweichung ermittelt. Gruppenvergleiche wurden mit t-Tests bzw. Pearson's-Chi²-Test durchgeführt. Der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Zielgrößen 'Profit' und 'Überleben' wurde mittels univariater und multivariater logistischer Regression ermittelt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.3 Ergebnisse

Nach den oben definierten Kriterien konnte 1 Jahr nach der TMLR bei 84 (62.8%) der Patienten eingeschätzt werden, daß sie von der Operation profitiert haben (Subgruppe R). Sechszwanzig Patienten hatten sich um ein oder mehrere CSS-Klassen verbessert (79.7%), und 18 Patienten wurden bei gleicher CCS-Klasse aufgrund von Verbesserungen zweier Minor-Kriterien als Responder gewertet. In der Gruppe der Non-responder (n=50) fanden sich neben den 32 Patienten mit vollständigen Ergebnissen der 1-Jahres-Nachuntersuchung 18 Patienten, die innerhalb des ersten postoperativen Jahres aus kardialer Ursache verstorben waren, und die die Subgruppe A bildeten. Die 5 Patienten, die aus nicht kardialer Ursache verstarben, und bei denen von den Daten der 6-Monats-Nachuntersuchung bekannt war, daß sie zu diesem Zeitpunkt von der Operation profitiert hatten, wurden der Responder-Gruppe zugeordnet. Gruppe B bestand aus 116 Patienten. Die Verteilung der präoperativ bekannten Daten ist für die beiden Gruppen R und NR in Tabelle 19 und für die beiden Subgruppen A und B in Tabelle 20 dargestellt.

¹⁶ nach unabhängiger Einschätzung zweier Radiologen

Tab. 19: Präoperativ bekannte Parameter in den Gruppen R und NR. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall.

Parameter	Gruppe R n=84		Gruppe NR n=50		p
	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	
Alter [a]	62.8	61.1 – 64.4	64.5	62.6 – 66.4	0.17
Geschlecht männlich [%]	81.0		89.1		0.21
Größe [m]	1.71	1.70 – 1.73	1.72	1.71 – 1.74	0.36
Gewicht [kg]	78.6	76.0 – 81.3	78.9	75.6 – 82.2	0.91
1-Gefäßerkrankung [%]	0		5.4		0.06
2-Gefäßerkrankung [%]	13.9		7.3		0.20
3-Gefäßerkrankung [%]	86.1		87.3		0.95
Hauptstammstenose [%]	19.0		27.3		0.26
Z.n. Bypass-OP [%]	89.8		89.1		0.88
Z.n. Infarkt [%]	79.7		83.6		0.65
Z.n. PTCA [%]	31.6		32.7		0.90
offene Bypass-Grafts [%]	74.7		67.3		0.64
ergometrische Belastbarkeit [W]	61.2	54.8 – 67.6	54.1	45.4 – 62.8	0.18
szintigraphischer Ischämienachweis [%]	59.5		60.0		0.23
COLD [%]	3.8		9.1		0.20
art. Hypertonus [%]	63.3		54.5		0.31
Hyperlipoproteinämie [%]	58.2		52.7		0.53
Diabetes mellitus [%]	21.5		43.6		0.006
Mitralinsuffizienz [%]	21.5		27.3		0.59
LVEF echokardiographisch [%]	45.1	42.7 – 47.5	42.7	39.3 – 46.1	0.24
LVEF ventrikulographisch im HK [%]	49.3	45.8 – 52.9	48.6	43.8 – 53.4	0.80
LVEDP [mmHg]	15.3	13.3 – 17.5	17.2	14.2 – 20.2	0.30

Die Gruppen R und NR unterschieden sich ausschließlich in der Häufigkeit des Bestehens eines Diabetes mellitus signifikant voneinander. Die Chance für Patienten mit Diabetes mellitus, von der TMLR zu profitieren, war nur etwa 1/3 so groß (odds-ratio = 0,35 [0,17 - 0,75]), wie bei Patienten, die präoperativ nicht an einem Diabetes litten.

Auch die Subgruppen A und B unterschieden sich in der Häufigkeit des Bestehens eines Diabetes mellitus signifikant voneinander (Tab. 20). Die Chance für Patienten mit Diabetes mellitus, im ersten postoperativen Jahr nach der TMLR zu versterben, war mehr als dreimal so groß (odds-ratio = 3,3 [1,53 - 7,08]), wie bei Patienten, die präoperativ nicht an einem Diabetes litten. Zusätzlich fanden sich unter den Verstorbenen mehr Patienten mit stärker eingeschränkter LVEF, gleichzeitig bestehender Mitralinsuffizienz, geringer ergometrischer Belastbarkeit und geringerem Körpergewicht. Als Ergebnis der multivariaten Varianzanalyse erwiesen sich ein bestehender Diabetes mellitus, eine geringe linksventrikuläre EF sowie ein geringes Körpergewicht als unabhängige Risikofaktoren für ein Versterben aus kardialer Ursache im ersten Jahr nach TMLR.

Tab. 20: Präoperativ bekannte Parameter in den Gruppen A und B. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall.

Parameter	Gruppe A = Verstorbene n=18		Gruppe B = Überlebende n=116		p
	Mittelwert	95%- Konfidenzintervall	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	
Alter [a]	64,5	62,4 - 66,5	63,0	61,4 - 64,5	0,24
Geschlecht männlich [%]	85,7 %		83,5		0,86
Größe [m]	170,7	168,9 - 172,6	172,5	170,9 - 174,0	0,17
Gewicht [kg]	75,3	71,9 - 78,7	80,8	78,3 - 83,3	0,01
1-Gefäßerkrankung [%]	2,0 %		2,4		0,99
2-Gefäßerkrankung [%]	10,2 %		11,8		0,71
3-Gefäßerkrankung [%]	87,8 %		85,9		0,69
Hauptstammstenose [%]	18,8		28,6		0,19
Z.n. Bypass-OP [%]	87,8		90,6		0,52
Z.n. Infarkt [%]					0,40
Z.n. PTCA [%]	26,5		35,3		0,42
offene Bypass-Grafts [%]	23,3		18,2		0,32
ergometrische Belastbarkeit [W]	49,5	41,2 - 57,8	63,5	57,1 - 69,9	0,01
szintigraphischer Ischämienachweis [%]	98,0		100		0,17
COLD [%]	10,2		3,5		0,36
art. Hypertonus [%]	57,1		61,2		0,45
Hyperlipoproteinämie [%]	62,4		44,9		0,05
Diabetes mellitus [%]	53,1		78,8		0,001
Mitralinsuffizienz [%]	63,8		81,9		0,01
LVEF echokardiographisch [%]	39,2	35,7 - 42,7	47,0	44,8 - 49,2	<0,001
LVEDD echokardiographisch [mm]					
LVEF ventrikulographisch im HK [%]	42,5	37,5 - 47,6	53,1	49,9 - 56,3	0,001
LVEDP [mmHg]	16,8	13,5 - 20,1	15,9	13,8 - 17,9	0,62

Die Gruppen der Diabetiker und der Nicht-Diabetiker unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters, der Anzahl der betroffenen Koronararterienäste, der Geschlechtsverteilung, der Häufigkeit des Bestehens einer Hyperlipoproteinämie, des Anteils an Rauchern sowie der mittleren präoperativen CCS-Klasse.

3.2.4 Diskussion

Daß in dieser Teilanalyse nur 62% der Patienten von der TMLR profitieren, ist vergleichsweise wenig, liegt aber an unserer Praxis, aus kardialer Ursache verstorbene Patienten zu den Non-respondern zu zählen. Bezogen auf die Gesamtzahl derjenigen Patienten, die eine komplette 1-Jahres-Nachuntersuchung absolvierten (n=116), betrug der Anteil der Responder 72.4%, was durchaus mit anderen Studienergebnissen vergleichbar ist [1, 8, 39, 43, 95, 311, 370, 401, 426].

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß die Prognose von Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung signifikant schlechter ist, als von nicht-diabetischen Patienten [3, 391]. Insofern ist es nicht überraschend, daß auch unter den von uns einer TMLR unterzogenen Patienten die Sterblichkeit der Diabetiker höher ist.

Daß die Diabetiker aber auch generell seltener von der TMLR profitieren, könnte ein Hinweis darauf sein, daß der Effekt der TMLR auf die Häufigkeit und die Intensität pektanginöser Beschwerden in der Tat maßgeblich durch die einsetzende Angiogeneese hervorgerufen wird.

Eine Vielzahl von Faktoren, die zu einer verminderten Angio- oder Arteriogenese führen, sind bisher bekannt. Neben dem Alter des betreffenden Individuums führen auch zahlreiche Pharmaka, eine Hypercholesterinaemie oder auch ein Diabetes mellitus bekanntermaßen zur Verminderung der Gefäßneubildung (s. Tabelle 21).

Tab. 21: Faktoren, welche die Angio- oder Arteriogenese hemmen (unvollständig)

Faktor		Effekt	vermuteter Mechanismus
Alter		verminderte Angiogenese	altersabhängige endotheliale Dysfunktion und verminderte VEGF Expression [353]
Diabetes mellitus		verminderte Kollateralbildung	Verminderte Reagibilität der Monozyten auf VEGF-A [441], multifaktorielle endotheliale Dysfunktion [55], [2]
Hypercholesterinämie		verminderte Kollateralbildung	Endothelzell-Dysfunktion [422]
Pharmaka			
	ASS	verminderte Angiogenese	Endothelzell-Dysfunktion, COX-1- und COX-2-Inhibition [167]
	Furosemid	verminderte Angiogenese	vermindert die Endothelzellproliferation durch die Hemmung des Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ -Co-Transports [328]
	ISMN, ISDN	verminderte Angiogenese	induzieren NO-Freisetzung, welches seinerseits antiangiogenetisch wirkt [338]
	Captopril	verminderte Angiogenese	Hemmung der chemotaktischen Aktivität der Endothelzellen [435]
	Spironolacton	verminderte Angiogenese	Hemmung der Endothelzellproliferation [181]

Seit einigen Jahren gibt es zunehmend Hinweise darauf, daß sowohl die Angio- als auch die Arteriogenese bei Diabetikern nicht in gleicher Weise wie bei Nicht-Diabetikern abläuft. Einerseits finden sich bei diabetischen Patienten Prozesse mit gesteigerter Angiogenese, wie beispielsweise die diabetische Retinopathie, worauf auch z.B. eine erhöhte Serum-VEGF-A-Konzentration bei Diabetikern hinweist. Andererseits gibt es eindeutige Belege für eine verminderte Kollateralbildung bei diabetischen Patienten [2], die wahrscheinlich auf eine reduzierte zelluläre Reagibilität der Monozyten auf VEGF-A zurückzuführen ist [441]. Da die NO-Freisetzung in der VEGF-induzierten Angiogenese eine wichtige Rolle spielt [329], könnte auch eine bei Diabetikern beobachtete verminderte NO-Bildung für die gestörte Angiogenese verantwortlich sein [334]. Aber auch eine erhöhte NO-Freisetzung, z.B. als Wirkung verschiedener Pharmaka, kann die Neoangiogenese hemmen [338]. Daß die Diabetiker nur deshalb weniger von der TMLR profitieren, weil sie wegen der diabetischen Neuropathie möglicherweise ohnehin präoperativ seltener an Angina pectoris leiden, und sich damit a-priori in der CCS-Klasse weniger verbessern können, kann für unsere Patientengruppe ausgeschlossen werden, da unsere Patienten mit Diabetes mellitus präoperativ nicht weniger an Angina pectoris litten als Nicht-Diabetiker. In der Literatur wurde das Bestehen eines Diabetes mellitus bereits von Tjomsland als genereller Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität nach TMLR identifiziert [411].

3.2.5 Zusammenfassung

Wir haben einen präoperativ bestehenden Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit im ersten Jahr nach TMLR und eine geringere Wahrscheinlichkeit, von der Operation hinsichtlich des Angina-pectoris-Syndroms zu profitieren, identifiziert. Dies kann einerseits durch die bekannte Tatsache hervorgerufen sein, daß die Prognose von Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung ohnehin signifikant schlechter ist, als von nicht-diabetischen Patienten. Andererseits könnte es auch einen weiteren Hinweis darauf darstellen, daß die Effekte der TMLR maßgeblich durch eine in der Umgebung der Kanäle einsetzende Angiogenese

hervorgerufen werden, da verschiedene Mechanismen bekannt sind, die dazu führen, daß sowohl die Angio- als auch die Arteriogenese bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern vermindert ist. Insbesondere gibt es eindeutige Belege für eine verminderte Kollateralbildung bei diabetischen Patienten.

Ob dies generell zu der Praxis führen sollte, Diabetiker nicht einer TMLR zu unterziehen, sollte erst nach Reproduktion unserer Ergebnisse an größeren Patientengruppen entschieden werden.

3.3 Die adjuvante TMLR im Rahmen von aortokoronaren Bypass-Operationen

3.3.1 Aufgabenstellung

In der konventionellen Koronarchirurgie findet sich eine Anzahl von Patienten, die aufgrund des konkreten Koronarbefundes trotz koronarer Dreifäßkrankung nicht in allen 3 Hauptgefäßarealen revaskularisierbar sind. In einer größeren Untersuchung an über 2800 elektiven ACVB-Patienten waren dies 28% [164]. Für einen Teil dieser Patienten ist dies aufgrund eines gut ausgebildeten Kollateralsystems wahrscheinlich nur von geringem Nachteil. Bei einem nicht geringen Teil dieser durch eine Bypassoperation nur unvollständig revaskularisierbaren Patienten stellen sich hingegen vergleichsweise früh postoperativ wieder Beschwerden ein bzw. sie bleiben körperlich weniger belastbar. Außerdem sind die kurz-, mittel- und langfristigen Überlebenswahrscheinlichkeiten nach kompletter Revaskularisation signifikant höher als nach inkompletter Bypassversorgung [22, 164].

Schon sehr früh entstand daher die Idee, in Fällen, in denen eine vollständige Revaskularisation durch Bypassanlage nicht erzielbar ist, die verbleibenden Areale einer Laserrevaskularisation zu unterziehen. In diesem Kapitel sind die subjektiven und objektiv messbaren klinischen Befunde zusammengefaßt, die wir bei Patienten prä-, intra- und postoperativ erhoben haben, die eine adjuvante TMLR im Rahmen einer Bypassoperation erhielten.

Diese Patienten sind in 2 Untergruppen zu differenzieren: Die erste Untergruppe bestand aus 18 Patienten, die wir 1994 im Rahmen einer Pilotstudie mit einem Excimer-Laser behandelten. Da es zu diesem Zeitpunkt in Deutschland keinerlei Erfahrungen mit der TMLR gab, erfolgte diese Untersuchung ausschließlich unter der Fragestellung der ‚Praktikabilität‘ und unerwünschter Nebenwirkungen der TMLR. Da aus heutiger Sicht die hierbei gewonnenen Ergebnisse wenig über den Stellenwert einer adjuvanten TMLR im Rahmen von aortokoronaren Bypassoperationen aussagen, der damals verwendete Excimer-Laser kaum noch für die TMLR verwendet wird und die Fragen der ‚Praktikabilität‘ und unerwünschter Nebenwirkungen der Laseroperation an anderer Stelle detaillierter ausgeführt werden, wird auf die Darstellung der Daten dieser Pilotstudie verzichtet. Die zweite Untergruppe besteht aus 22 Patienten, die bislang an einer randomisierten, einseitig verblindeten, klinischen Studie teilnahmen¹⁷. In diesem Kapitel präsentieren wir eine Zwischenauswertung, da die Studie planmäßig erst in ungefähr 2 Jahren abgeschlossen sein wird.

Die COMBILASER-Studie soll untersuchen, ob eine zusätzliche TMLR für koronarchirurgisch unvollständig revaskularisierte Patienten von Vorteil ist. Der bekannte TMLR-Effekt, das Auftreten von Angina pectoris zu reduzieren, sollte diesen Patienten zu einem längeren beschwerdefreien Intervall verhelfen. Wenn die TMLR

¹⁷ Untersuchungen zur Wirksamkeit einer komplementären transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMLR) bei bypasschirurgisch unvollständig revaskularisierbaren Patienten mit koronarer Dreifäßkrankung – COMBILASER-Studie

zudem die Durchblutung in dem bypasschirurgisch unversorgten Ventrikelareal verbessert, so sollte dies stresschokardiographisch sichtbar werden und möglicherweise auch Einfluß auf die regionale Wandbewegung haben.

Durch die Tatsache, daß weder Patient noch Untersucher wissen werden, ob eine zusätzliche TMLR erfolgte oder nicht, sollte bei ausreichend großer Patientenzahl eine zuverlässige Aussage über den Stellenwert einer adjuvanten TMLR möglich sein.

3.3.2 Methodik

3.3.2.1 Patientenselektion und Stichprobenumfang

Für die COMBILASER-Studie wurden Patienten mit einer koronaren Dreifäßerkrankung ausgewählt, die für eine aortokoronare Bypassoperation vorgesehen waren und bei denen bereits präoperativ absehbar war, daß trotz Vorliegen einer koronarer Dreifäßerkrankung wahrscheinlich nur ein oder zwei der Hauptgefäßareale (RIVA-, RCX-, RCA-Stromgebiet) durch Bypassanlage versorgt werden können. Die Patienten wurden dabei durch ein Randomisierungsprogramm entweder der Gruppe 1, bei der das bypasschirurgisch nicht therapierbare Myokardareal unversorgt blieb, oder der Gruppe 2, die in diesem Areal eine adjuvante TMLR erhielt, zugewiesen.

Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen:

- Patienten, die eine Vollnarkose nicht tolerieren oder aus anderen Gründen nicht operationsfähig sind
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- frischer Myokardinfarkt in den 4 präoperativen Wochen
- Ejektionsfraktion < 30% in der Laevokardiographie
- geistige Behinderung
- extrem schlechte Schallbedingungen (Echokardiographie)
- chron. Vorhofflimmern
- Nichtvorliegen der Einverständniserklärung
- Patientenalter < 18 Jahre
- Vorliegen einer Schwangerschaft

Die Untersuchungen sollen an 100 Patienten erfolgen. Den optimalen Stichprobenumfang ermittelten wir durch Wahl des N mit der größtmöglichen Power. Die Berechnungen dazu ergaben bei einem vorgegebenen klinisch relevanten Unterschied von $\delta=10\%$ hinsichtlich der Hauptzielvariable (s.u.) und $\alpha=5\%$ bei $n=45$ eine hohe Power von $\pi=81.2\%$. Ein Stichprobenumfang von $n=50$ (45 + drop out rate von 10%) in jeder der zwei Behandlungsgruppen sollte daher für die vorliegende Fragestellung optimal sein.

3.3.2.2 Operative Aspekte der TMLR in Kombination mit ACVB

Patienten, bei denen eine Indikation zur aortokoronaren Bypassoperation besteht, die stenosierten Koronararterien jedoch teilweise aufgrund einer schweren diffusen Sklerose nicht bypassfähig sind, erhielten eine adjuvante TMLR während der ACVB-Operation.

Der Patient befindet sich dazu in Rückenlage und Intubationsnarkose. Nach medianer Sternotomie und Durchtrennen des Thymusrestes wird der Herzbeutel eröffnet. Anschließend erfolgt die Präparation der arteriellen Bypass-Grafts. Gleichzeitig entnimmt ein Assistent die nötigen Segmente der Vena saphena magna aus dem Bein. Nach Einbringen seitlicher Perikardhochhaltenähte und systemischer Heparinisierung werden an der distalen Aorta ascendens und dem rechten Vorhof Tabaksbeutelnähte vorgelegt und es erfolgt der Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine. Zusätzlich wird in die Aorta ascendens eine Kardioplegie- und Ventleitung eingebracht. Nach Aufnahme der extrakorporalen Zirkulation und Einleiten einer milden bis moderaten Hypothermie wird das Herz angeflimmert, die Aorta ascendens geklemmt und Kardioplegielösung unter gleichzeitiger topischer Eiswasserkühlung appliziert. Nach sorgfältiger Inspektion und Präparation der Koronararterienäste werden nun alle stenosierten anschlussfähigen Gefäße mit Bypassgrafts anastomosiert. Über den ersten fertiggestellten Venenbypass erfolgt die kontinuierliche Applikation von Kardioplegielösung. In dieser Phase fällt der Chirurg nun endgültig die Entscheidung, ob wesentliche Myokardareale durch Bypass-Grafts nicht revaskularisierbar sind und damit ein lohnendes Zielgebiet für die TMLR darstellen. Nach Fertigstellung aller distalen Bypassanastomosen erfolgt zunächst jedoch die Freigabe der Aortenklemme, gegebenenfalls die Rhythmisierung des Herzens und das Wiedererwärmen des Patienten, während gleichzeitig an der nun tangential ausgeklemmten Aorta ascendens die proximalen Venenanastomosen gefertigt werden. Nach Kontrolle auf Bluttrockenheit aller Anastomosen und spannungs- und knickfreie Lage aller Grafts erfolgt anschließend das Aufnähen von Schrittmacherelektroden auf den rechten Vorhof und Ventrikel sowie die Einlage eines LA-Druckmeßkatheters.

Unmittelbar vor Abgang von der HLM wird in dem nicht mit Bypass-Grafts versorgten Myokardareal die TMLR durchgeführt¹⁸. Dazu wird zunächst so viel Blutvolumen in die Zirkulation zurückverlagert, bis das Herz deutlich auszuwerfen beginnt, da eine ausreichende Ventrikelfüllung für eine sichere Durchführung der TMLR notwendig ist (siehe Kapitel 6.3). Basierend auf den präoperativen echokardiographischen Wanddickenbestimmungen erfolgt die Wahl der technischen Laserparameter. Es werden nun Laserkanäle mit einer Dichte von 1/cm² Herzoberfläche unter strenger Beachtung des Verlaufes der Koronargefäße angelegt. Dies erfolgt unter gleichzeitiger TEE-Kontrolle; die technischen Laserparameter werden nötigenfalls immer wieder adjustiert.

Nach Fertigstellen aller Laserkanäle wird nun zügig von der HLM abgegangen, dekanüliert und mit der Neutralisation der Heparinwirkung durch Gabe von Protaminsulfat begonnen. Das Auflegen von trockenen Kompressen auf die anfangs heftig blutenden Laserkanäle unterstützt die Hämostase. Nach Einbringen von

¹⁸ Es erscheint uns wichtig daraufhinzuweisen, daß die Anlage der Laserkanäle erst nach ausreichender Reperfusion, wenn alle Voraussetzungen für eine Beendigung der extrakorporalen Zirkulation gegeben sind, begonnen wird. Anderenfalls würde es nach TMLR unter Vollheparinisierung zu einer erheblichen Blutung über die Laserkanäle und zumeist auch zur intramyokardialen Haematombildung kommen.

Drainagen und abschließender Kontrolle auf Bluttrockenheit erfolgt der Verschluß des Sternums unter Zuhilfenahme von Drahtcerclagen sowie der schichtweise Wundverschluß und die Anlage eines sterilen Verbandes.

3.3.2.3 Untersuchungsverfahren

Folgende Meßgrößen sollten während der Studie untersucht werden:

- Anzahl und Ausmaß stressechokardiographisch nachweisbarer ischämischer Areale im Bereich des linken Ventrikels,
- Veränderungen der echokardiographisch bestimmten globalen linksventrikulären Kontraktilität,
- Veränderungen der echokardiographisch bestimmten regionalen linksventrikulären Kontraktilität in den bypasschirurgisch unversorgten Myokardarealen,
- die perioperative und Spätsterblichkeit,
- das Auftreten von Myokardinfarkten,
- die postoperative Lebensqualität sowie Zeitpunkt und Intensität des Wiederauftretens von Angina pectoris

Myokardischämie in der Dobutaminstressechokardiographie

Als primäre Zielvariable wurde die stressechokardiographisch meßbare regionale linksventrikuläre Kontraktilität gewählt. Wir verwendeten eine Stress-Echo-Einheit mit digitalem Speichermedium und eine multiplane transoesophageale Sonde¹⁹. Alle Patienten wurden während des gesamten Untersuchungsablaufes kontinuierlich mit einem 12-Kanal-EKG und einer seriellen Blutdruckmessung überwacht.

Die DSE erfolgte unter Weiterverabreichung der regulären antianginösen Medikation des Patienten. Nach Erfassung von Ruhe-Herzfrequenz und -Blutdruck erfolgte eine oropharyngeale Schleimhautanästhesie mit Xylocain-Spray. Nach Einführen der Sonde in den Oesophagus wurde mit der Bildaquisition erst begonnen, wenn der anfängliche Anstieg der Ruheherzfrequenz nur noch max. 15/min über der Ausgangsfrequenz lag. Es wurde bei jedem Patienten die transgastrale kurze Achse, die lange Achse sowie der transoesophageale 4-Kammer-Blick eingestellt. Die Bildaquisition erfolgte unter Ruhebedingungen sowie anschließend unter pharmakologischer Belastung mit 5 und 10 µg/kgKG Dobutamin über jeweils 3 min zur Vitalitätsdiagnostik und schließlich unter schrittweiser Erhöhung der Dobutamindosierung auf 20, 30 und 40 µg/kgKG über jeweils 3 min bis zum Erreichen der Ausbelastungs- bzw. Abbruchkriterien zur Ischämiediagnostik. Nach der letzten Dobutaminstufe injizierten wir 1 mg Atropin i.v., falls die Herzfrequenz nicht ausreichend angestiegen war. Die Auswertung erfolgte zur Beurteilung der Vitalität als visuelle Beurteilung der segmentalen Wandbewegung bei 5 und 10 µg/kgKG Dobutamin unter Vergabe eines Punktwertes (1= normo- oder hyperkinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch). Die Analyse vorliegender Ischämien erfolgte ebenfalls als visuelle Beurteilung der segmentalen Wandbewegung, nun jedoch auf der höchsten Belastungsstufe wiederum unter Vergabe eines Punktwertes nach oben genanntem Schema.

¹⁹ erfahrungsgemäß lassen sich viele Patienten transthorakal nicht in ausreichender Qualität untersuchen

Globale linksventrikuläre Kontraktilität

Als Untersuchungsmethode diente die Echokardiographie. Als Maß für die globale linksventrikuläre Kontraktilität bestimmten wir die LVEF sowie den Summenwert der echokardiographischen Wandbewegungsanalyse.

Regionale linksventrikuläre Kontraktilität

Als Untersuchungsmethode diente die standardisierte echokardiographische Wandbewegungsanalyse. Der linke Ventrikel wurde gemäß den gemeinsamen Richtlinien der American Society of Echocardiography und der Society of Cardiovascular Anesthesiologists [380] in 16 standardisierte Segmente unterteilt. Für jedes Segment erfolgte die Vergabe eines Punktwertes in Bezug auf die regionale Kontraktilität (1= normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch).

Perioperative und Spätsterblichkeit

Es wurde der Zeitpunkt des Todes und dessen Ursache erfaßt.

Myokardinfarkte

Als Untersuchungsmethode diente ein Standard-EKG. Als Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarktes galten ein R-Verlust oder neu aufgetretene Q-Zacken in den Extremitäten- oder Brustwandableitungen.

Lebensqualität und Angina pectoris

Die postoperativ auftretenden Beschwerden und die Häufigkeit und Intensität von Angina pectoris wurden mit dem Beschwerdefragebogen SF-36²⁰, einem Anginafragebogen²¹ und der Klassifikation der Canadian Cardiological Society quantifiziert.

Die Koronarangiographie 12 Monate postoperativ sollte insbesondere ausschließen, daß es zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Bypass-patency-rate gab.

Die Untersuchungen erfolgten präoperativ, 6, 12 und 24 Monate postoperativ gemäß dem in Tabelle 22 aufgeführten Untersuchungsplan.

Tab. 22: Untersuchungsplan

	präoperativ	postoperativ		
		6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.
SF-36	x	x	x	x
Angina-Fragebogen	x	x	x	x
Dobutamin-Stressechokardiographie mit echokardiograph. Wandbewegungsanalyse	x	x	x	x
Koronarangiographie	x		x	
Ergometrie	x	x	x	x
EKG	x	x	x	x

²⁰ IQOLA SF-36 Standard German Version

²¹ Seattle Angina Questionnaire nach [396]

3.3.2.4 Statistische Methoden

Für quantitative Meßparameter wurden Mittelwert und 95 % -Konfidenzintervall bzw. Standardabweichung ermittelt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Box-Plots. Gruppenvergleiche wurden mit t-Tests bzw. Pearson's-Chi²-Test durchgeführt. Im Fall von mehreren zu vergleichenden Gruppen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, wobei der Fehler 1. Art (α) nach der Methode von Scheffe adjustiert wurde. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

3.3.3 Ergebnisse

Bislang willigten 41 Patienten in die Teilnahme an der COMBILASER-Studie ein. Intraoperativ konnten 19 entgegen den aus der Koronarangiographie abgeleiteten Erwartungen vollständig durch Bypassanlage revaskularisiert werden, so daß letztlich 22 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Jeweils 11 wurden nach Randomisierung der TMLR+ACVB-Gruppe zugewiesen, und 11 Patienten blieben unvollständig revaskularisiert.

Die präoperativ erhobenen Ausgangsdaten sind in Tab. 23 zusammengefaßt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es abgesehen von einem höheren Anteil an Diabetikern in der Gruppe der unvollständig revaskularisierten Patienten nicht. Daten zur Bypass-Operation sind in Tabelle 23 zusammengefaßt.

Anläßlich der 1-Jahres-Nachuntersuchung unterschieden sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich aller untersuchter Faktoren nicht signifikant voneinander.

Tab. 23: Präoperative Ausgangsdaten der Patienten der COMBILASER-Studie

	ACVB+TMLR	ACVB inkompl.	p
n	11	11	NS
Gewicht	76,5 ± 14,61, 40-101	78,5 ± 7,83, 63-87	NS
CCS	2,8 ± 0,75, 1-4	2,7 ± 1,10, 1-4	NS
NYHA	2,3 ± 0,65, 1-3	2,1 ± 0,70, 1-3	NS
Calciumantagonisten	27%	18 %	NS
Betablocker	55%	73 %	NS
ACE-Hemmer	55 %	45 %	NS
Nitrate	82 %	82 %	NS
mg Nitrate (ISDN)	77,5 ± 46,30, 40-160	104,4 ± 37,12, 40-160	NS
Digitalis	9 %	9 %	NS
Diuretika	27%	18 %	NS
andere Koronartherapeutika	36 %	64 %	NS
Antiarrhythmika	0 %	9 %	NS
ASS	100 %	82 %	NS
Marcumar	0 %	0 %	NS
orale Antidiabetika	18 %	27 %	NS
Insulin	0 %	27 %	NS
Lipidsenker	45 %	55 %	NS
LVEF [%]	48,6 ± 9,62, 30-60	53,4 ± 10,98, 35-65	NS
LVEDD [mm]	51,4 ± 11,64, 42-68	54,5 ± 10,45, 43-74	NS
LVEDS [mm]	41,9 ± 9,79, 30-63	41 ± 10,03, 28-61	NS
VW [mm]	10,3 ± 2,56, 7-14	10,9 ± 1,64, 8-13	NS
SW [mm]	9 ± 0,89, 8-10	10,7 ± 1,70, 8-13	NS
HW [mm]	9,3 ± 1,58, 7-12	11,2 ± 1,64, 9-14	NS
IVS [mm]	10,9 ± 1,90, 8-14	10,8 ± 1,58, 8-13	NS
DSE-Score präop.	22,0 ± 6,51, 16-38	22,7 ± 7,41, 16-36	NS
DSE-Score low präop	19,5 ± 4,52, 16-29	19,8 ± 6,53, 16-36	NS
DSE-Score max präop	24,9 ± 4,91, 20-37	25,6 ± 7,32, 16-43	NS
DSE-Ischämienachweis präop.	73 %	90 %	NS
SF36 GenH	15,5 ± 4,43, 8-21	17,9 ± 4,36, 10-24	NS
SF36 Phys	18,4 ± 6,15, 10-28	19,8 ± 6,00, 13-30	NS
SF36 RolePh	4,9 ± 1,38, 4-8	5,6 ± 1,64, 4-8	NS
SF36 RoleEm	4,5 ± 1,27, 3-6	5,1 ± 1,36, 3-6	NS
SF36 Soc	7,8 ± 1,83, 4-10	8,2 ± 2,39, 4-10	NS
SF36 Pain	6,7 ± 2,63, 3-11	7,8 ± 2,39, 4-11	NS
SF36 Vit	11,1 ± 4,72, 4-17	13,8 ± 3,61, 7-19	NS
SF26 Ment	19,5 ± 4,95, 11-28	20,9 ± 5,24, 11-27	NS
SAQ Phys	26 ± 8,29, 11-37	32 ± 11,68, 17-51	NS
SAQ AS	2,8 ± 1,14, 1-4	3,3 ± 1,34, 2-5	NS
SAQ AF	7,9 ± 2,38, 4-12	8,0 ± 2,98, 4-12	NS
SAQ Treat	17,4 ± 1,96, 13-20	15,6 ± 3,05, 9-19	NS
SAQ Dis	7,6 ± 1,74, 5-10	7,4 ± 3,28, 3-14	NS
maximale Belastung [W]	81 ± 26,65, 50-125	77,8 ± 23,15, 50-100	NS
LVEF ventrikulographisch [%]	56,4 ± 14,18, 39-80	58,1 ± 15,01, 38-80	NS
LVEDP [mmHg]	16,9 ± 10,11, 4-35	14,4 ± 10,41, 8-33	NS

Tab. 24: Intraoperative Daten zu den Patienten der COMBILASER-Studie

	ACVB+TMLR	ACVB inkompl.	
n	11	11	NS
Anzahl Venengrafts	17	20	NS
Anzahl A.mammaria	8	8	NS
Anzahl Kanäle/Patient	10 ± 1,6		
Zielgebiet RIVA	0	1	NS
Zielgebiet RCX	8	7	NS
Zielgebiet RCA	5	3	NS
Z.n. ACVB	2	2	NS

Tab. 25: Ergebnisse anlässlich der 1-Jahres-Nachuntersuchung

	ACVB+TMLR	ACVB inkompl.	
n	8	8	NS
Gewicht	81,9 ± 10,79, 69-105	79,3 ± 6,14, 70-88	NS
CCS	1,25 ± 0,71, 1-3	1,5 ± 0,76, 1-3	NS
NYHA	2,0 ± 0,76, 1-3	2,0 ± 0,53, 1-3	NS
Calciumantagonisten	25 %	38 %	NS
Betablocker	75 %	63 %	NS
ACE-Hemmer	88 %	50 %	NS
Nitrate	50 %	25 %	NS
mg Nitrate (ISDN)	65 ± 37,86, 40-120	50 ± 42,42, 20-80	NS
Digitalis	25 %	13 %	NS
Diuretika	50 %	13 %	NS
andere Koronartherapeutika	13 %	25 %	NS
Antiarrhythmika	0%	13 %	NS
ASS	63 %	88 %	NS
Marcumar	25 %	13 %	NS
orale Antidiabetika	25 %	0 %	NS
Insulin	0 %	38 %	NS
Lipidsenker	63 %	63 %	NS
LVEF	45,1 ± 8,64, 35-60	46,5 ± 10,11, 35-60	NS
LVEDD	55 ± 6,87, 39-67	51,9 ± 6,66, 42-65	NS
LVEDS	40,3 ± 8,40, 26-55	37,6 ± 7,15, 25-46	NS
VW	9,7 ± 1,21, 8-11	9,1 ± 2,03, 6-12	NS
SW	9,0 ± 1,41, 7-10	8,2 ± 1,64, 6-10	NS
HW	9,4 ± 1,51, 7-12	8,6 ± 1,85, 6-11	NS
IVS	9,3 ± 1,28, 8-11	9,5 ± 2,01, 7-11	NS
DSE-score	21,6 ± 2,71, 17-25	23,8 ± 9,58, 17-40 (N=5)	NS
DSE-score low	19,6 ± 2,13, 17-23	22,2 ± 10,26, 16-40 (N=5)	NS
DSE-score max	20,3 ± 2,43, 17-24	24,2 ± 9,23, 16-40 (N=5)	NS
Ischämienachweis	38 %	67 % (N=5)	NS
SF36 GenH	17,9 ± 3,0, 13-22	18,4 ± 5,16, 13-29	NS
SF36 Phys	16,8 ± 4,65, 10-21	17,7 ± 5,00, 12-23	NS
SF36 RolePh	5,7 ± 1,70, 4-8	4,7 ± 1,21, 4-7	NS
SF36 RoleEm	4,9 ± 1,55, 3-6	4 ± 1,41, 3-6	NS
SF36 Soc	8,4 ± 1,77, 6-10	7,6 ± 2,26, 4-10	NS
SF36 Pain	8,9 ± 2,80, 4-11	8 ± 2,24, 4-11	NS
SF36 Vit	15,9 ± 3,53, 11-20	13,9 ± 2,85, 9-19	NS
SF26 Ment	20,7 ± 5,59, 15-28	21,4 ± 4,96, 14-28	NS
SAQ Phys	41,8 ± 9,44, 27-54	30 ± 10,53, 17-44	NS
SAQ AS	4,3 ± 1,04, 3-5	4 ± 0,81, 3-5	NS
SAQ AF	11 ± 1,41, 8-12	11 ± 0,63, 10-12	NS
SAQ Treat	17,7 ± 3,50, 12-21	15,8 ± 3,45, 10-21	NS
SAQ Dis	11,8 ± 3,45, 5-15	9,4 ± 2,92, 6-15	NS
Belastung max.	89,3 ± 24,4, 50-125 (N=7)	75 ± 18,90, 50-100 (N=8)	NS
DSE Ischämienachweis			
neu	0	1	NS
unverändert	5	1	NS
nicht mehr	3	3	NS

3.3.4 Diskussion

In unserer Untersuchung unterschieden sich die Patienten, die einer unvollständig revaskularisierenden Bypassoperation unterzogen wurden, anlässlich der 1-Jahres-Nachuntersuchung hinsichtlich aller untersuchter Faktoren nicht signifikant von denen, die zusätzlich eine TMLR erhielten. Dies ist möglicherweise jedoch auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen. Die Studie wird derzeit noch fortgesetzt.

Sehr häufig besteht bei den Patienten mit diffuser koronarer Herzerkrankung noch die Möglichkeit, ein oder mehrere stenosierte Gefäße mit Bypass-Grafts zu revaskularisieren. In der Literatur finden sich daher zahlreiche Berichte über eine solche Kombinationsoperation aus ACVB und TMLR [7, 29, 67, 156, 358, 414-417, 426], die zumeist aus methodischen Gründen nicht zwischen TMLR-Effekten und ACVB-Effekten differenzieren

konnten. Es liegen hingegen bislang nur wenige kontrollierte, randomisierte Studien zu einem möglichen Effekt einer adjuvanten TMLR vor.

Allen et al. publizierten die Ergebnisse einer größeren US-amerikanischen Multicenterstudie, bei der 263 Patienten, bei denen wie in unserer COMBILASER-Studie präoperativ bereits absehbar war, daß sie in mindestens einem Gefäßgebiet nicht mit Bypass-Grafts revaskularisiert werden können. Diese Patienten wurden dann randomisiert entweder einer ACVB-Gruppe mit unvollständigem Revaskularisationsergebnis oder einer ACVB+TMLR-Gruppe zugewiesen. Die adjuvante TMLR erfolgte dabei mit einem Ho:YAG-Laser. Die perioperative Sterblichkeit war in der ACVB-Gruppe mit 7.6% signifikant höher als in der ACVB+TMLR-Gruppe. Auch benötigten letztere Patienten signifikant weniger Inotropika-Unterstützung und tendenziell seltener eine intraaortale Ballonpumpe. Die Autoren werteten dies als Hinweis auf einen Blutfluß durch die offenen Laserkanäle, der selbst im Falle einer späteren Okklusion zumindest in den ersten Tagen nach TMLR existent sein soll. Als Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse hatten die Patienten, die unvollständig revaskularisiert wurden und keine adjuvante TMLR erhielten gegenüber den kombiniert operierten Patienten ein 2.2fach höheres Risiko, nach 12 Monaten verstorben zu sein, einen Myokardinfarkt erlitten zu haben oder an Angina der CCS-Klasse 3 oder 4 zu leiden. Die physische Leistungsfähigkeit stieg postoperativ in beiden Subgruppen signifikant an, während die mittlere CCS-Klasse in der ACVB+TMLR-Gruppe nach 12 Monaten tendenziell, aber nicht signifikant niedriger war als in der ACVB-Gruppe [7].

Interessanterweise sah auch die Arbeitsgruppe des Bodensee-Herzzentrums in Kreuzlingen, die in Europa wohl über die umfangreichste Erfahrung mit der TMLR verfügt, in der Gruppe der kombiniert operierten Patienten eine höhere perioperative Sterblichkeit als nach isolierter TMLR (11.8% vs. 9.7%) [426].

Auch mit anderen kardialen Eingriffen ist die TMLR bereits kombiniert worden. So berichten Hughes et al. über einen Patienten, bei dem sie über eine linke laterale Thorakotomie nach femoro-femoralem Anschluß der Herz-Lungenmaschine und systemischer Hypothermie von 26 °C bei Kammerflimmern die Mitralklappe ersetzten und anschließend eine TMLR der Posterolateralwand des linken Ventrikels vornahm [148]. Kalangos et al. kombinierten eine TMLR mit einer partiellen Resektion des linken Ventrikels nach Batista bei einem Patienten im Endstadium der ischämischen Kardiomyopathie. Da sie postoperativ ein Verschwinden szintigraphischer Perfusionsdefekte und eine verbesserte systolische Ventrikelfunktion feststellten, halten sie einen solchen Kombinationseingriff bei der beschriebenen Patientengruppe für durchaus indiziert [175].

Daneben gibt es Berichte über Behandlungsstrategien, die eine PTCA gefolgt von einer chirurgischen TMLR umfassen [386]. Insbesondere die PMR wird allerdings ohnehin sehr häufig mit einer PTCA kombiniert. Iskandrian et al. haben ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphiebefunde eines Patienten publiziert, der bei koronarer Dreifäßerkrankung neben Bypass-Grafts auf den RIVA, den Diagonalast und einen Marginalast bei geringem distalen Runoff der RCA eine TMLR der linksventrikulären Hinterwand erhielt. Postoperativ war der Patient nicht nur anginafrei und physisch signifikant stärker belastbar, sondern er zeigte auch einen vollkommen normalisierten Szintigraphiebefund, der präoperativ noch extensive Perfusionsdefekte in allen linksventrikulären Myokardarealen zeigte. Einen wirklichen Beweis, welchen Anteil daran die durchgeführte TMLR hatte, bleiben die Autoren jedoch schuldig [156].

TMLR und minimal-invasive Bypassoperation

In Einzelfällen wurde die TMLR auch im Rahmen minimalinvasiver Bypassoperationen eingesetzt. So hat unsere Arbeitsgruppe außerhalb der hier angeführten Studien einen Patienten einer OPCAB-Operation

unterzogen, wo der RIVA mit der linken A. thoracica interna und die RCA mit einem Venenbypass anastomosiert wurde. Das gesamte RCX-Stromgebiet zeigte bei proximalem Verschuß des RCX keinerlei anschlußfähige Gefäße, so daß wir hier eine TMLR vornahmen. Der postoperative Verlauf des Patienten war komplikationslos. Auch andere Arbeitsgruppen haben die TMLR mit OPCAB-Operationen kombiniert [358, 415].

Bortolotti et al. berichten über einen Patienten, an dem sie einen MIDCAB-Eingriff mit Anastomosierung der linken A. thoracica interna auf den RIVA sowie eine TMLR der Vorder- und Seitenwand des linken Ventrikels vornahmen. Ursprünglich hatten sie die Durchführung einer isolierten TMLR geplant, mußten allerdings intraoperativ feststellen, daß der distale RIVA durchaus anschlußfähig war. Über die linke anterolaterale Thorakotomie im 5. ICR präparierten sie die Brustwandarterie und nahmen am schlagenden Herzen die Anastomosierung auf den RIVA vor. Zusätzlich wurde das RCX-Gebiet sowie die anterolaterale Wand des linken Ventrikels einer TMLR unterzogen [29].

Über ihre Erfahrungen beim Einsatz der TMLR während ACVB-Operationen in OPCAB-Technik an 77 Patienten berichten Trehan et al., wobei zumeist der RIVA oder die RCA mit Bypass-Grafts revaskularisiert und im RCX-Stromgebiet Laserkanäle angelegt wurden. Die perioperative Sterblichkeit lag in dieser Serie bei 1.3%, nach einem Jahr waren 89% der Patienten anginafrei und 91% zeigten signifikant bessere Myokardszintigraphiebefunde. Trehan führte bei einigen Patienten auch dann im RCX-Gebiet eine TMLR durch, wenn er bei guten Anschlußverhältnissen das Risiko für eine Operation mit der Herz-Lungen-Maschine für zu hoch hielt [415, 417].

3.3.5 Zusammenfassung

Die Zwischenauswertung unserer COMBILASER-Studie gibt bislang keine Antwort auf die Frage, ob eine zusätzliche TMLR im Rahmen von Bypassoperationen, die zu einer unvollständigen Revaskularisation des Herzens führen, sinnvoll und für den Patienten vorteilhaft ist.

In der Literatur gibt es bislang nur wenig Daten, die einen solchen Vorteil zu belegen scheinen.

3.4 Die wiederholte chirurgische TMLR

3.4.1 Aufgabenstellung

Ungefähr ein Viertel der Patienten, die einer isolierten TMLR unterzogen werden, profitieren von dieser Operation nicht [1, 8, 41, 95, 370]. Im längerfristigen Verlauf nimmt außerdem ein anfänglicher Effekt bei einem weiteren Teil der Patienten deutlich ab [62, 311, 366], so daß für einige Patienten erneut die Frage entsteht, wie ein bestehendes Angina-pectoris-Syndrom behandelt werden könnte.

In Einzelfällen kann bei diesen Patienten eine PTCA oder eine Bypassoperation erfolgversprechend sein, auch wenn eine Voraussetzung für die Indikationsstellung zur TMLR war, daß diese Therapieverfahren eher nicht indiziert sind. Da jedoch bei fast allen Patienten bereits vor der TMLR eine Bypassoperation durchgeführt wurde, erfolgt nicht selten zum Zeitpunkt der TMLR ein gewisser Anteil der Myokardperfusion über diese Bypass-Grafts. Da sich diese im weiteren Verlauf sukzessive verschließen, kann eine erneute Bypass-Operation durchaus eines Tages indiziert sein, auch wenn der Patient einige Zeit zuvor eine TMLR erhielt. Dies gilt analog auch für die PTCA. Die natürlicherweise fortschreitende koronare Herzerkrankung kann zu Stenosen an

Koronararterienästen führen, die anlässlich der TMLR noch keine signifikanten Verengungen aufwiesen, woraus sich schließlich eine PTCA-Indikation ergeben kann.

Wenn diese Verfahren jedoch nicht durchführbar erscheinen, die medikamentöse Therapie bereits in maximaler Dosierung erfolgt, aber dennoch die Lebensqualität des Patienten durch erhebliche Angina pectoris eingeschränkt ist, so drängen insbesondere Patienten, die in der ersten Zeit nach der TMLR eine erhebliche Linderung ihrer Beschwerden erfahren hatten, auf die Durchführung einer erneuten Laseroperation.

3.4.2 Methodik und Ergebnisse

Bei 6 Patienten, die bereits eine TMLR erhalten hatten, haben wir einen zweiten Lasereingriff durchgeführt. Diese Patienten, die zum Zeitpunkt der Re-TMLR im Mittel 64,3 Jahre alt waren (Range 54 – 79 Jahre) und mit einer LVEF von durchschnittlich 45% eine noch gut erhaltene linksventrikuläre Kontraktilität zeigten, hatten allesamt von der ersten TMLR deutlich profitiert.

Intraoperativ sahen wir bei allen 6 Patienten heftigste pleurale Verwachsungen, die vorsichtig gelöst werden mußten. Darüber hinaus bestanden zum Ersteingriff jedoch keine wesentlichen Unterschiede. Perioperative Todesfälle mußten wir nicht verzeichnen. Alle Patienten konnten nach einem komplikationslosen stationären postoperativen Verlauf nach Hause entlassen werden.

Tabelle 26 gibt einen Überblick über wichtige klinische Parameter.

Die erste Patientin, die wir einer erneuten TMLR unterzogen, zeigte im gesamten weiteren, nun schon 38 Monate währenden postoperativen Beobachtungszeitraum überhaupt keine Angina pectoris mehr. Ihre körperliche Leistungsfähigkeit verbesserte sich deutlich, sie war wieder in der Lage, selbständig den Verrichtungen des täglichen Lebens nachzugehen, Fahrrad zu fahren und leichte körperliche Arbeiten zu verrichten.

Tab. 26: Übersicht über die 6 Patienten, die eine zweite TMLR erhielten

Nr.	Geschlecht	Alter [a]	ACVB	Zeitraum nach 1. TMLR [Mon.]	CCS vor OP	NYHA vor OP	Anzahl Kanäle	Profit	physische Belastbarkeit (subjektiv)	CCS aktuell	NYHA aktuell	Mon. nach OP	Bemerkungen
1	w	54	3	15	4	3	36	Ja	höher	1	1	38	beschwerdefrei
2	m	55	1	13	4	3	10	Nein	geringer	4*	3*	36*	2 Jahre nach Re-TMLR ACVB + Aneurysmektomie (extern), Implantation eines Elektro-Stimulators zur AP-Therapie
3	m	67	3	17	4	4	28	Nein	geringer	4	4	23	O ₂ -Bedarf, Implantation eines Elektro-Stimulators zur AP-Therapie, dennoch Ruhe-AP
4	m	79	1	35	4	2	26	Nein	geringer	4	2	9	wieder AP
5	w	62	1	41	4	3	12	Ja	gleich	3**	2**	14	Z.n. postoperativem apoplektischem Insult, Pat. 14 Monate nach Re-TMLR verstorben
6	m	69	1	10	4	2	24	Ja	?	3	3	3	AP bei RR-Entgleisungen

* vor Re-ACVB

** telefonischer Kontakt ca. 1 Jahr nach Re-TMLR

Wenngleich uns diese Tatsache ermutigte, in Einzelfällen den Lasereingriff zu wiederholen, sahen wir doch nicht bei allen Re-TMLR-Patienten so eindrucksvolle Verbesserungen des Beschwerdebildes.

3.4.3 Diskussion und Zusammenfassung

Sechs Patienten, die nach TMLR zunächst signifikant weniger oder keine Beschwerden mehr zeigten, wurden an unserer Einrichtung bei Wiederauftreten der Symptomatik einer zweiten TMLR unterzogen. Aus dieser kleinen Patientengruppe läßt sich die Schlußfolgerung ableiten, daß eine transmyokardiale Laserrevaskularisation relativ gefahrlos wiederholbar ist, und daß es im Einzelfall, zum Beispiel nach Verschluß eines Grafts, der zum Zeitpunkt der ersten TMLR noch offen war, Situationen geben kann, wo dies eine sinnvolle Therapiemaßnahme darstellt.

Bislang gibt es neben der TMLR kein Therapieverfahren, welches sich in kontrollierten Studien an größeren Kollektiven für die betroffene, an einer schwersten diffusen koronaren Herzerkrankung leidende Patientengruppe gleichermaßen als effektiv erwiesen hätte.

Bei Patienten, die von dem ersten Lasereingriff nicht profitieren konnten, sehen wir jedoch keine Veranlassung zu hoffen, daß eine Wiederholung des Eingriffs bessere Ergebnisse erbringen könnte.

Da die Hälfte unserer Patienten von der erneuten TMLR nicht wenigstens mittelfristig profitieren konnte, sind wir jedoch generell höchst zurückhaltend mit einer Indikationsstellung zur Re-Operation. In der Literatur gibt es neben unseren Erfahrungen [208] keinerlei Erfahrungsberichte über eine Re-TMLR. Es bleibt zu hoffen, daß in Zukunft neuere therapeutische Optionen, z.B. die Therapie mit angiogenen Wachstumsfaktoren, den betroffenen Patienten effektiver Linderung verschaffen kann.

3.5 Die TMLR bei Transplantatvaskulopathie

Bei fast der Hälfte der Patienten, die die ersten 5 Jahre nach einer Herztransplantation überlebt haben, besteht eine signifikante Allograft-Vaskulopathie [424]. Während es bislang kaum medikamentöse Therapiemöglichkeiten gibt, sind vereinzelt PTCA-Interventionen oder Bypassoperationen vorgenommen worden, wenn bei Vorliegen sogenannter Typ-A-Läsionen die Stenose lokalisierbar und erfolgreich erscheinbar ist. Häufig ist die Erkrankung jedoch eher diffuser Natur, und es bestehen langstreckige, distal lokalisierte Typ-B-Läsionen, so daß diese Techniken nicht eingesetzt werden können. Eine theoretisch mögliche Re-Transplantation ist vor dem Hintergrund ernüchternder klinischer Ergebnisse [80, 424] und eines permanenten Spenderorganmangels ebenfalls keine echte Alternative.

Schon in den ersten Jahren des klinischen Einsatzes der TMLR wurden daher Überlegungen angestellt, ob das Verfahren möglicherweise bei Patienten mit Transplantatvaskulopathie erfolgreich einsetzbar wäre [258, 270]. Frazier beispielsweise sieht im Nichtvorhandensein muskulärer Wandschichten in den seiner Ansicht nach langfristig offenen TMLR-Kanälen eine ideale Eigenschaft, die die TMLR für die Behandlung der Transplantatvaskulopathie geradezu prädestiniert [94].

Auch an unserer Einrichtung wurden zwei Patienten nach Herztransplantation bei bestehender Transplantatvaskulopathie einer TMLR unterzogen. Einer dieser Patienten verstarb nach ausgedehntem

Myokardinfarkt früh postoperativ trotz mechanischer Kreislaufunterstützung, der andere zeigte keinerlei Profit von der Operation, so daß wir die TMLR bei dieser Indikation nicht weiter einsetzten.

Malik et al. berichten über eine Serie von 4 transplantierten Patienten, die bei bestehender Transplantatvaskulopathie erfolgreich einer TMLR mit dem Ho:YAG-Laser unterzogen wurden. Bei allen Patienten bestand vor der TMLR ein gegenüber medikamentöser Therapie refraktäres intrathorakales Druckgefühl verbunden mit Luftnot unter körperlicher Belastung. Während drei Patienten in üblicher Weise über eine anterolaterale Thorakotomie operiert wurden, erfolgte bei einem Patienten für die TMLR eine mediane Sternotomie. Drei Monate postoperativ war bei allen Patienten die Angina-Symptomatik um 2 CCS-Klassen zurückgegangen, und die Thallium-Szintigraphie zeigte unter Dipyridamol-Belastung signifikant weniger ischämische Areale. Die Autoren halten die TMLR daher für „eine einzigartige und effektive Methode in der Behandlung der diffusen Transplantatvaskulopathie“ [254].

Auch die Arbeitsgruppe um McFadden berichtete über 4 Patienten, die bei Transplantatvaskulopathie einer TMLR mit dem Ho:YAG-Laser unterzogen wurden. In zwei Fällen wurde der Lasereingriff allerdings mit der Anlage von Bypass-Grafts kombiniert. Alle Patienten überlebten den Eingriff und zeigten postoperativ deutlich weniger Angina pectoris, allerdings verstarb ein Patient 10 Monate nach isolierter TMLR an einem Myokardinfarkt [263]. Die gleiche Arbeitsgruppe hat zwei Jahre später ihre langfristige mit diesen Patienten erzielten Resultate publiziert. In den ersten 2 Jahren nach TMLR waren 2 der 4 behandelten Patienten aus kardialer Ursache verstorben, ein weiterer litt an heftigster Angina pectoris auch in Ruhe, und der vierte zeigte immer wieder kardiale Dekompensationen und aktuell ein NYHA-Stadium III [265].

Aus unserer Sicht kommt der TMLR bei der Behandlung der Transplantatvaskulopathie eher eine untergeordnete Rolle zu. Die betreffenden Patienten leiden häufig nicht in erster Linie an Angina pectoris, sondern zeigen eher Symptome der Herzinsuffizienz, stumme Ischämien oder Arrhythmien. Ein signifikanter Therapieeffekt wäre nach TMLR aber nur bezüglich eines Angina-pectoris-Syndroms zu erwarten.

3.6 Die thorakoskopische TMLR

Da eine anterolaterale Thorakotomie, über die eine isolierte TMLR in der Regel erfolgt, von nicht unerheblichen postoperativen Schmerzen begleitet ist, gab es bereits sehr früh Bestrebungen, die TMLR über einen thorakoskopischen Zugang zu ermöglichen [249]. Für den Ho:YAG- und den Excimer-Laser, die über Fasersysteme operieren, ist dies technisch problemlos realisierbar. Aber auch mit den Standard-Handstücken des CO₂-Heart-Lasers ist ein thorakoskopisch gestützte TMLR möglich.

Nachdem die Systeme erfolgreich im Tiermodell verwendet wurden [66], gab es allsbald auch zunehmend Berichte über thorakoskopische Laserrevaskularisationen am Menschen [137, 267].

Hierbei wird in der Regel im 5. ICR ein Thorakoskopieport in der mittleren Axillarlinie eingeführt. Zwei weitere Zugänge erfolgen weiter anterior in der mittleren Klavikularlinie ebenfalls im 5. sowie im 4. ICR.

In der Kasuistik von Milano, der über eine thorakoskopische TMLR berichtet, war der Patient kardial bereits voroperiert. Das thorakoskopische Lösen der Verwachsungen verlängerte die Operationszeit dabei auf 3 Stunden [267]. Eine weite Verbreitung fand die thorakoskopische TMLR bislang jedoch nicht. Selbst in den wenigen Zentren, die über einschlägige Erfahrungen verfügen, wurden nur ein Zehntel der TMLR-Operationen thorakoskopisch durchgeführt [268].

Die thorakoskopische TMLR sollte aus unserer Sicht Patienten vorbehalten bleiben, die noch nicht kardial voroperiert sind, da die ansonsten notwendige Adhäsiolelyse insbesondere bei Fällen mit offenen Bypass-Grafts auf thorakoskopischem Wege technisch sehr schwierig sein dürfte.

3.7 Die perkutane Laserrevaskularisation durch den Kardiologen

Seit 1998 ist es möglich, über spezielle Quarz-Glasfaser-Katheter die Laserrevaskularisation des Herzens auch über einen perkutanen, transfemorale Zugang durchzuführen. Das Verfahren ging damit teilweise in die Hand der Kardiologen über.

Für den Patienten scheinen die Vorteile der PMR bestechend: Die eigentliche Herzoperation entfällt, der Zugang über die Arteria femoralis ist vergleichsweise atraumatisch, eine Narkose und längere Hospitalisierung sind nicht notwendig. Außerdem ist mit dem perkutanen im Gegensatz zum chirurgischen Verfahren auch das Septum behandelbar, und das Risiko, offene Bypass-Grafts zu verletzen, ist weitaus geringer.

Bei genauerer Analyse sind das chirurgische und das perkutane Laserverfahren jedoch nur vom Prinzip vergleichbar, während in der Praxis die Unterschiede dominieren. So erfolgt die chirurgische TMLR sehr häufig mit dem CO₂-Laser, während die PMR nur mit dem Ho:YAG- und dem Excimer-Laser möglich ist, da sich die Wellenlänge des CO₂-Lasers derzeit noch nicht durch Fasern leiten läßt. Während bei dem chirurgischen Verfahren immer zunächst transmurale Kanäle von epikardial nach endokardial angelegt werden, erfolgt die PMR stets von der Innenseite des Ventrikels her und muß unbedingt das Anlegen von transmuralen Kanälen vermeiden, um nicht zu einer Perikardtamponade zu führen. So erzeugen die Kardiologen mit der PMR an der Innenseite der Ventrikelwand auch eher kleine Gruben, als Kanäle. Sollte die Denervierung bei dem zugrundeliegenden Wirkprinzip des Laserverfahrens eine Rolle spielen, dann müßte die PMR weniger effektiv sein, da die afferenten Nervenfasern am Herzen in erster Linie subepikardial verlaufen. Schließlich kann der Chirurg während der TMLR die Laserkanäle millimetergenau plazieren und exakt das vorher bestimmte ischämische Herzareal behandeln, während die Orientierung im Kavum des linken Ventrikels für den Kardiologen schwierig ist und nicht unbedingt gewährleistet werden kann, daß die Zielareale gleichmäßig mit Laserkanälen versehen werden. Röntgenologisch geführte Lasersysteme (Fa. Cardiogenesis/Eclipse) lassen sich dabei von solchen Systemen unterscheiden, bei denen die Positionierung der Kanäle auf den Ergebnissen eines elektromechanischen Mappings beruht (Fa. Biosense, NY, USA). Letztere haben möglicherweise den Vorteil, daß aus den abgeleiteten elektrischen Potentialen direkt zwischen infarziertem und viablem Myokard unterschieden werden kann [122].

Zunächst haben eine Reihe von nicht-kontrollierten Studien Hinweise darauf erbracht, daß in den ersten Monaten nach der PMR die Ergebnisse in Hinblick auf einen Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms mit denen nach chirurgischer TMLR offensichtlich vergleichbar sind. So berichteten zahlreiche Arbeitsgruppen über ein Nachlassen der Beschwerden bei den behandelten Patienten [98, 193, 196, 227, 228, 317, 318]. Allerdings fehlen derzeit noch längerfristige Ergebnisse. Ein Jahr nach der Laser-Intervention zeigen die Patienten signifikant weniger Angina und eine deutlich verbesserte physische Leistungsfähigkeit. Eine verbesserte myokardiale Perfusion nach PMR konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [229].

In der jüngsten Vergangenheit wurden auch zur PMR erste prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien abgeschlossen, die das Verfahren mit einer Fortsetzung des medikamentösen Managements vergleichen. Im Gegensatz zur chirurgischen TMLR war hier ein möglicher Placebo-Effekt besser analysierbar, da keine

Thorakotomie, die ja bekanntlich ihrerseits einen erheblichen Placebo-Effekt aufweist, erfolgen mußte und der Patient weitgehend „blind“ gehalten werden konnte. Die Untersuchungen zeigten im wesentlichen gleiche Ergebnisse wie nach chirurgischer TMLR [318].

Die Ergebnisse der ersten prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie zur PMR wurden im Jahre 2000 von Oesterle et al. publiziert. Die 221 Patienten aus 12 US-amerikanischen Zentren und dem Papworth-Hospital Cambridge/UK wurden entweder medikamentös therapiert oder erhielten eine zusätzliche PMR mit dem Holmium:YAG-Laser. Ein Jahr postoperativ fand sich bei den PMR-Patienten eine signifikant höhere körperliche Leistungsfähigkeit bei geringerer Angina pectoris sowie eine deutlich höhere Lebensqualität. Die 1-Jahres-Sterblichkeit lag mit 7.3% in der PMR-Gruppe nicht signifikant über der in der Gruppe der medikamentös behandelten Patienten, aber doch unterhalb der nach chirurgischer TMLR (s. auch Tab. 16) [318].

Nach bisher unveröffentlichten Berichten ist es jedoch in einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie nicht gelungen, positive Effekte der PMR nachzuweisen.

Bei genauer Analyse der publizierten Daten wird deutlich, daß es sich bei den PMR-behandelten Patienten wahrscheinlich nicht exakt um das gleiche Patientengut handelt, auf dem die Studien zur chirurgischen TMLR basieren. Offensichtlich hat ein weit geringerer Anteil der kardiologisch behandelten Patienten eine diffuse koronare Dreigefäßerkrankung. So haben Lauer et al. bei 27 ihrer 34 PMR-Patienten nur ein einziges Myokardareal behandelt, und die Ventrikelfunktion war in der Regel mit einer LVEF von rund 60% völlig normal [227]. Dies spiegelt sich auch in der durchschnittlichen Anzahl der angelegten Kanäle wider. So haben Galli et al. in ihrer Studie durchschnittlich 13 Laserkanäle angelegt [98], Whitlow [450] und Shawl [382] jeweils im Mittel 17, während bei einer chirurgischen TMLR zumeist zwischen 30 und 40 Laserkanäle angelegt werden. Das Auftreten von Ventrikelperforationen mit konsekutiver Perikardtamponade, die später eine Drainage erforderte, wurde nur in Einzelfällen nach PMR berichtet [98].

Auch nach PMR kommt es offensichtlich rasch wieder zu einem Verschluß der angelegten Kanäle. Zwar sahen Perin et al. unmittelbar nach einer perkutanen Laserrevaskularisation unter Verwendung des Eclipse-Systems angiographisch 3 offene Kanäle. Der Befund erscheint jedoch wenig überzeugend, da nur 3 Kanäle dargestellt wurden und diese für PMR-Kanäle extrem lang erscheinen, wenn man berücksichtigt, daß der Laserkatheter des Eclipse-Systems nur wenige Millimeter in das Myokard einzudringen vermag [331].

Verschiedene Arbeitsgruppen haben experimentell und auch in ersten klinischen Versuchen die myokardialen Kanäle schließlich nicht mehr mit dem Laser, sondern mit anderen Methoden angelegt. Neben Ultraschall- [392], Hochfrequenzstrom- [462] und Kälteapplikation kamen auch erneut mechanische Punktionskatheter [194, 389] zum Einsatz. Ob und welche dieser Alternativverfahren günstigere Ergebnisse als die Lasermethode zeigen werden, ist gegenwärtig noch nicht absehbar. Ultraschallapplikatoren könnten theoretisch durch Fokussierung auf eine bestimmte Gewebetiefe Kanäle sogar vollkommen ohne Operation oder Katheterintervention erzeugen [392].

4 Untersuchungen zu zugrundeliegenden Mechanismen der transmyokardialen Laserrevaskularisation – Histologische Analyse

4.1 Aufgabenstellung

Bis heute ist die Frage, ob die Laserkanäle im Langzeitverlauf wirklich offen bleiben oder nicht, noch nicht vollständig geklärt. Sowohl aus tierexperimentellen als auch aus klinisch-autoptischen Befunden wurden Arbeiten publiziert, die zum Teil ein Offenbleiben der Kanäle klar verneinen, andererseits aber auch offene Kanäle fanden. Das vorliegende Kapitel soll die histologischen Befunde nach transmyokardialer Laserrevaskularisation systematisch analysieren und versuchen, die Frage, ob die Laserkanäle tatsächlich offen bleiben oder nicht zu beantworten und darüber hinaus Rückschlüsse auf einen möglichen Wirkmechanismus des Verfahrens zu ziehen.

Die hier präsentierten Ergebnisse wurden teilweise bereits 1996 im Journal of Cardiac Surgery publiziert [205]. In der Folgezeit konnten sie durch die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen bestätigt werden [100, 102, 149, 187, 188, 253, 373, 374, 385, 403, 452]. Dennoch gibt es auch heute noch einzelne Zentren, die die Ansicht vertreten, die transmyokardiale Laserrevaskularisation basiere auf dem Blutfluß durch endothelialisierte, offene Laserkanäle.

4.2 Methodik

Zwölf der 168 durch eine alleinige TMLR behandelten Patienten verstarben perioperativ. Die Angehörigen von 7 der 12 verstorbenen Patienten willigten in eine Sektion ein. Zwei weitere Herzen konnten nach einem längeren Zeitraum untersucht werden (s.u.). In Tabelle 27 ist ein Überblick über anamnestische und klinische Daten zu den 7 perioperativ verstorbenen Patienten und ein Vergleich mit dem Gesamtpatientengut dargestellt.

In Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut des Rudolf-Virchow-Klinikums der Charité Berlin erfolgte eine detaillierte histologische Untersuchung der 9 Herzen, bei denen ursprünglich insgesamt mehr als 250 Laserkanäle angelegt worden waren.

Nach der Explantation wurden die Herzen zunächst gespült und für mindestens 3 Wochen in toto in 10%iger neutral gepufferter Formalinlösung fixiert. Insbesondere bei den perioperativ verstorbenen Patienten waren häufig die Kanalöffnungen auf der Endocard- oder Epicardseite sichtbar (Abb. 20). Die Vorder-, Seiten- und Hinterwand des linken Ventrikels wurde zunächst in Blöcke von maximal 20 mm Kantenlänge geschnitten. Das Schneiden der Präparate erfolgte bei Blöcken mit sichtbaren Kanalöffnungen längs zum vermuteten Kanal. Blöcke ohne makroskopisch sichtbare Kanalöffnungen wurden in Würfel von 5 mm Kantenlänge zerschnitten. Alle so gewonnenen Primärböcke wurden sodann in Paraffin eingebettet und zu Präparaten mit einer Schichtdicke von 6-8 µm weiterverarbeitet.

Auf diese Art wurden ca. 500 Präparate gewonnen. Neben der üblichen Haematoxylin-Eosin- und Elastica-van-Gieson-Färbung kamen verschiedene immunhistologische Färbemethoden auf Basis der Avidin-Biotin-Methode zur Anwendung. Als primäre Antikörper verwendeten wir CD 68 (DAKO Clone KP1, 1:4000) zur Darstellung von Makrophagen. Dieser Antikörper färbt zudem periphere Blutmonozyten, Myeloid-Precursor-Zellen, periphere Blut-Granulozyten, T-Zellen und Mastzellen. Für die Endothelzelldarstellung verwendeten wir neben

Factor VIII (DAKO, Clone JC/70A, 1:50) und UEA-1 (Ulex europaeus Antigen, E-Y-Laboratories, Lot 060916CA, 1:1600) insbesondere CD 31 (DAKO Clone JC/70A, 1:100). Diese Substanz reagiert neben

Tab. 27: Klinische Daten zu den 9 Patienten, deren Herzen nach TMLR histologisch untersucht wurden

Patient Nr.	Alter [a]	Intervall zwischen TMLR und Todeszeitpunkt [d]	Todesursache	LVEF [%]	LVEDP [mmHg]	Kanalanzahl	Anzahl früherer Bypass-Operationen	Anzahl früherer Infarkte
1	64	3	akuter Myokardinfarkt	51	8	15	3	1
2	66	5	unbekannt, wahrscheinlich Asystolie	45	18	34	1	1
3	65	14	sept. Multiorganversagen	37	38 (?)	39	1	2
4	59	7	Sepsis	26	27	15	1	2
5	70	20	Sepsis	35	4	36	0	1
6	54	2	akuter Myokardinfarkt	30	?	14	0	1
7	75	6	akuter Myokardinfarkt	42	?	32	1	2
Gesamte Patientengruppe	63.5			44.0	18.0	32	1.2	1.3
8	64	445	akuter Myokardinfarkt	?	?	„several“ ²²	1	2
9	49	241	²³	18			2	

²² im Op-Bericht des Texas-Heart-Institute fand sich nur die Angabe, daß anterolateral einige TMLR-Kanäle angelegt wurden

²³ der Patient ist nicht verstorben, er wurde herztransplantiert

Endothelzellen auch mit Thrombozyten und Megakaryozyten. Als Proliferationsmarker verwendeten wir Ki-67 (Dianova, Clone MIB 1, 1:100), welches mit dem Ki-67-Antigen, einem spezifischen proliferationsassoziierten Kernantigen, reagiert. Letztlich fand ein Farbstoff für die Darstellung von Kollagen-Typ-4 Verwendung (MEDAC GmbH, Lot 013.05, 1:400), der speziell mit Kollagen-Fasern reagiert. Für die morphometrische Analyse benutzten wir das LEICA Quantimed Q600 Morphometer, für die Färbungen ein DAKO ChemMate Detection Kit (Code No. K 5005).

Zwei weitere Herzen wurden nach einem erheblich längeren Intervall nach TMLR untersucht. Im ersten Fall überlebte der Patient den Lasereingriff 16 Monate. Er war bei koronarer Dreifäßerkrankung 15 Jahre zuvor mit einer Bypassoperation versorgt worden. Nach komplettem Bypassverschluß erhielt er im Januar 1994 eine kombinierte Bypassoperation mit TMLR in Houston/USA, da zu diesem Zeitpunkt eine TMLR in Deutschland noch nicht durchgeführt wurde. Obwohl der postoperative Verlauf durch ein low-cardiac-output-Syndrom mit Notwendigkeit der intraaortalen Gegenpulsation kompliziert war, erholte sich der Patient nach diesem Eingriff schließlich gut und war anschließend 14 Monate beschwerdefrei. Unter dem Bild einer akuten Linksherzdekompensation erfolgte danach die stationäre Wiederaufnahme. Eine Woche später erlitt er einen akuten Vorderwandinfarkt, der schließlich zum Tod des Patienten führte.

Das zweite dieser beiden Herzen stammt von einem Patienten, der acht Monate nach TMLR herztransplantiert wurde. Bei seit Jahrzehnten bestehender koronarer Dreifäßerkrankung hatte er sich bereits zweimal einer Bypassoperation unterzogen. Zum Zeitpunkt der Laserrevaskularisation, die in unserer Einrichtung erfolgte, bestand trotz dreier offener Bypass-Grafts bei hochgradig diffusen Stenosierungen aller Koronararterien Angina pectoris vom CCS-Grad 4 und zudem hochgradige Dyspnoe. Dieser Patient hatte postoperativ zu keinem Zeitpunkt von der Laseroperation profitiert. Die linksventrikuläre Funktion nahm im weiteren Verlauf kontinuierlich ab, so daß der Patient schließlich für eine Herztransplantation akzeptiert und gelistet wurde. Nach einer Wartezeit von 2 Monaten konnten wir diese schließlich erfolgreich durchführen.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Perioperativ verstorbene Patienten

Bereits in der lichtmikroskopischen Untersuchung der HE-Präparate wurde sichtbar, daß es durch das Anlegen der Kanäle vereinzelt zu Verbindungen zwischen Arteriolen und den Kanälen gekommen war (Abb. 21). Die Kanäle zeigten zum Teil eine direkte Kommunikation zu kleineren Arteriolen in ihrer Umgebung.

Zum Zeitpunkt der histologischen Untersuchung waren bis auf 2 Kanäle alle untersuchten Laserkanäle verschlossen. Prinzipiell unterschieden sich die Befunde von Patienten, die innerhalb der ersten 3 Tage nach der TMLR verstorben waren, deutlich von denen später verstorbener Patienten.

Bei den Frühbefunden imponierte ein zylindrischer Myozytenverlust, der durch ein lockeres Netzwerk von Fibrin, Erythrozyten und Granulozyten aufgefüllt war (Abb. 22). Dabei wurde deutlich, daß der geschaffene Laserkanal analog zum Laserstrahl einen Durchmesser von ca. 1 mm aufweist.

Jeder Kanal war von einer schmalen Karbonisationszone umgeben, der sich eine Nekrosezone anschloß. Diese war in Präparaten aus den ersten postoperativen Tagen 200 - 400 µm, um den 5. postoperativen Tag bis 500 µm stark (Radius, Abb. 23). In der postoperativen Frühphase beobachteten wir in den Venolen in der Kanalumgebung vermehrt kleinste Partikel, die dem nekrotischen Material innerhalb der Kanäle ähnelten (Abb. 24).

Kanäle von Patienten, die 2 bis 3 Wochen nach der transmyokardialen Laserrevaskularisation verstarben, zeigten ein etwas anderes histologisches Bild. Das frische intrakanalikuläre Gerinnsel wurde ersetzt durch ein Granulationsgewebe von wechselnder Dichte. In diesem Gewebe bestand eine hohe Konzentration von Makrophagen und Monozyten. In der CD-68-Inkubation, der spezifischen Färbung für diese Zellpopulationen, erschien der Kanal als ein intensiv gefärbter Streifen (Abb. 25). Dies scheint Ausdruck einer intensiven Phagozytose des perikanalikulären nekrotischen Materials zu sein. Das Ausmaß dieser zellulären Aktivität konnte auch durch Verwendung eines spezifischen Proliferationsmarkers wie MiB-1 demonstriert werden. Hier wurden vor allem Makrophagen sichtbar, daneben aber auch zahlreiche Fibroblasten, was auf eine Transformation in Narbengewebe hinweist.

Die Färbung auf Kollagen-Typ-IV, welches vor allem in Basalmembranen von Gefäßen zu finden ist, ergab eine hohe Anzahl gefärbter Strukturen in den verschlossenen Kanälen (Abb. 26). Unter höherer Vergrößerung sah man unzählige girlandenartige Strukturen, die den Kanal durchzogen. Auch die Färbung auf Endothelzellen (CD 31-Inkubation, Abb. 27) ergab ein ähnliches Bild: Intrakanalikulär wurden zahlreiche gefärbte Strukturen sichtbar. Unter ausreichender Vergrößerung erkennt man ein dichtes Netz von Kapillaren, die eine typische Endothelauskleidung aufweisen und außen von Kollagen-Typ-IV-haltigen Basalmembranen umgeben zu sein schienen (Abb. 28). Dieses Kapillarnetz wies an einigen Stellen durchaus eine deutlich höhere Dichte auf, als es für das Myokard typisch ist. Die Kapillaren wiesen innerhalb der Kanäle zumeist eine Längsorientierung auf.

4.3.2 Spätbefunde

Das Herz des 16 Monate nach TMLR verstorbenen Patienten zeigte neben einer mittelgradigen zellulären Hypertrophie mit Kerngrößenvarianzen und Kernhyperchromasie eine fleckförmig ausgebildete interstitielle Fibrose mit Übergang in eine herdförmige Schwielenbildung. In sämtlichen angefertigten Schnittpräparaten ließen sich weder offene noch fibrosierte Laserkanäle erkennen.

Das während der Transplantation 8 Monate nach Laserrevaskularisation explantierte Herz zeigte neben einer schweren diffusen KHK, einer exzentrischen Hypertrophie und offenen Bypass-Grafts eine ausgeprägte Endokardfibrose. Histologisch sahen wir Kardiomyozyten mit erheblichen Faserdurchmesserschwankungen, vergrößerten, teilweise hyperchromatischen oder bizarr verformten Kernen. Linksventrikulär fand sich eine erhebliche, perivaskulär konzentrierte und fleckförmig ausgebildete kollagenfaserreiche Fibrose. Laserkanäle ließen sich trotz Anfertigung mehrerer hundert Präparate nicht identifizieren.



Abb. 20: Makroskopische Sicht auf den linken Ventrikel nach TMLR von epikardial (oben) bzw. endokardial (unten). Deutlich sichtbar sind die verschlossenen Kanalöffnungen.

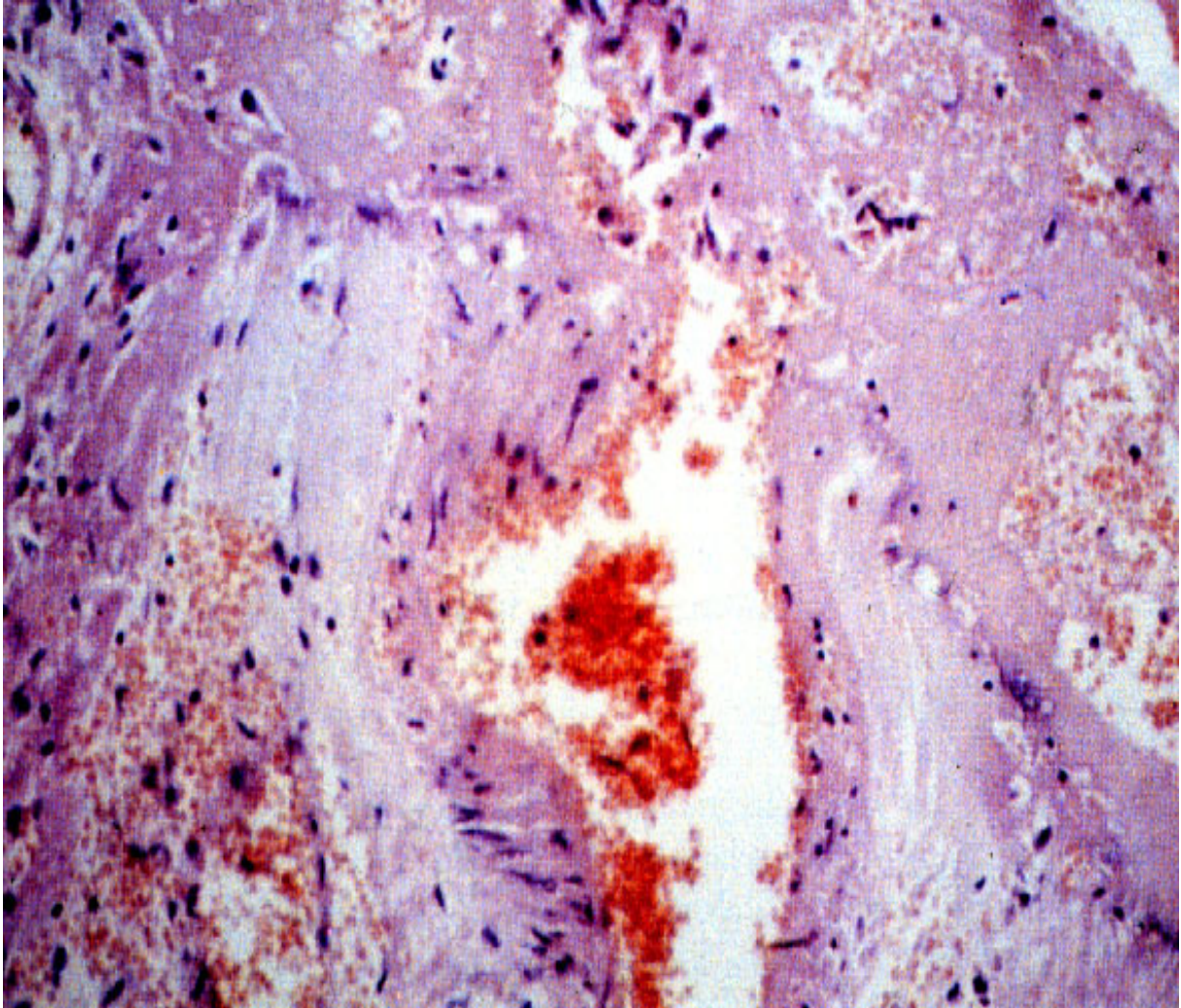


Abb. 21: Die in der Bildmitte sichtbare Arteriole weist oben rechts eine direkte Verbindung zu einem Laserkanal auf (HE-Färbung, 110-fache Vergrößerung).

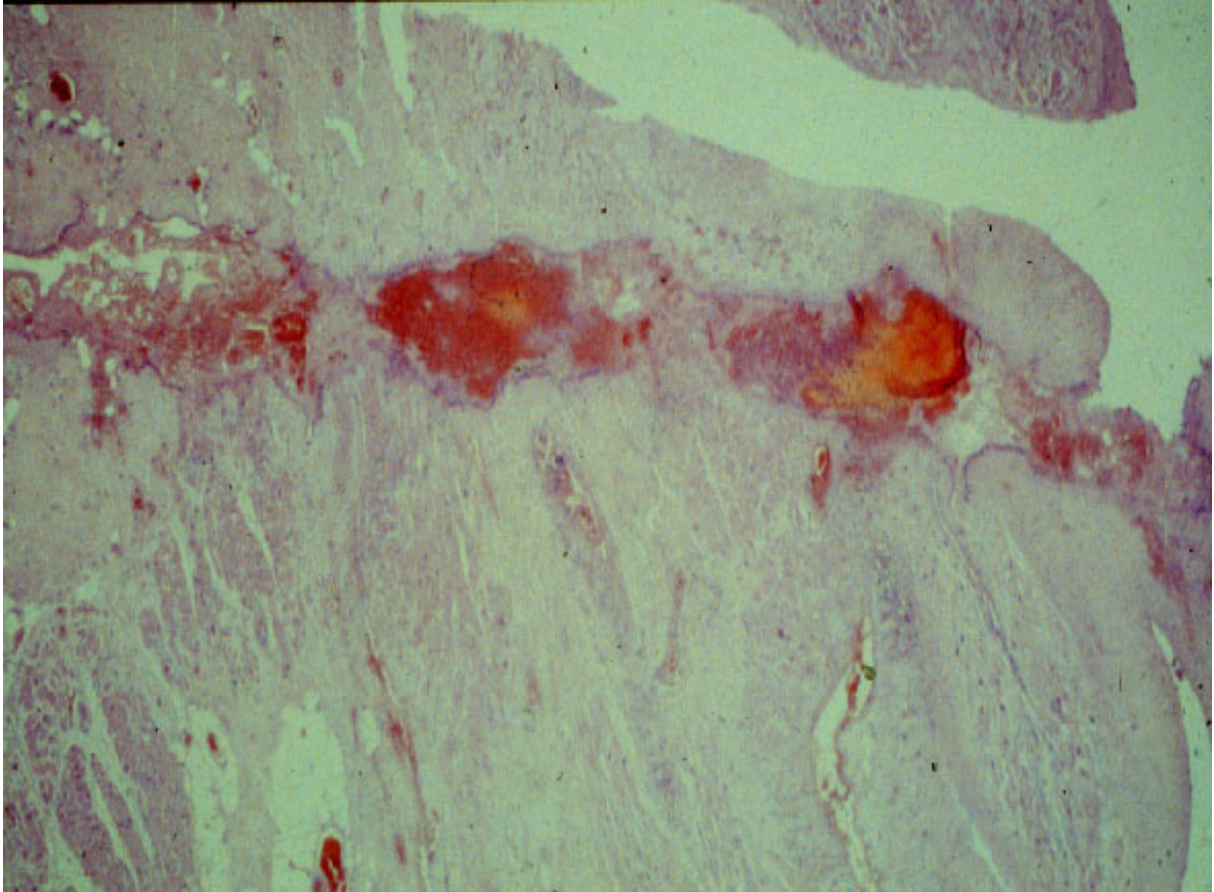


Abb. 22: Frisch verschlossener TMLR-Kanal (5 Tage nach TMLR, HE-Färbung, 10-fache Vergrößerung). Der Kanal liegt direkt neben einer trabekulären Einziehung (oben, rechts).

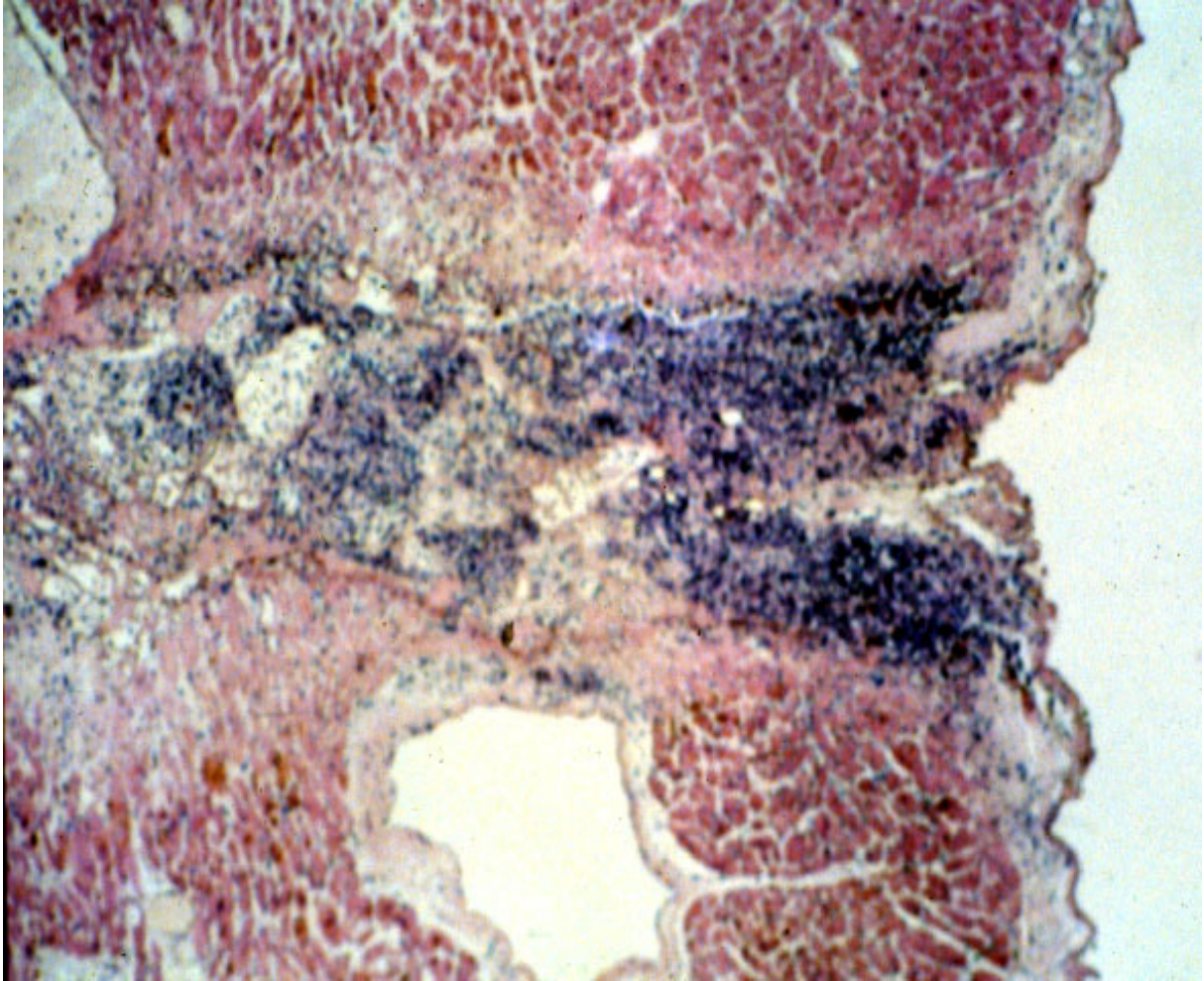


Abb. 23: Frisch verschlossener TMLR-Kanal, der in unmittelbarer Nähe einer Arterie verläuft (5 Tage nach TMLR, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung).

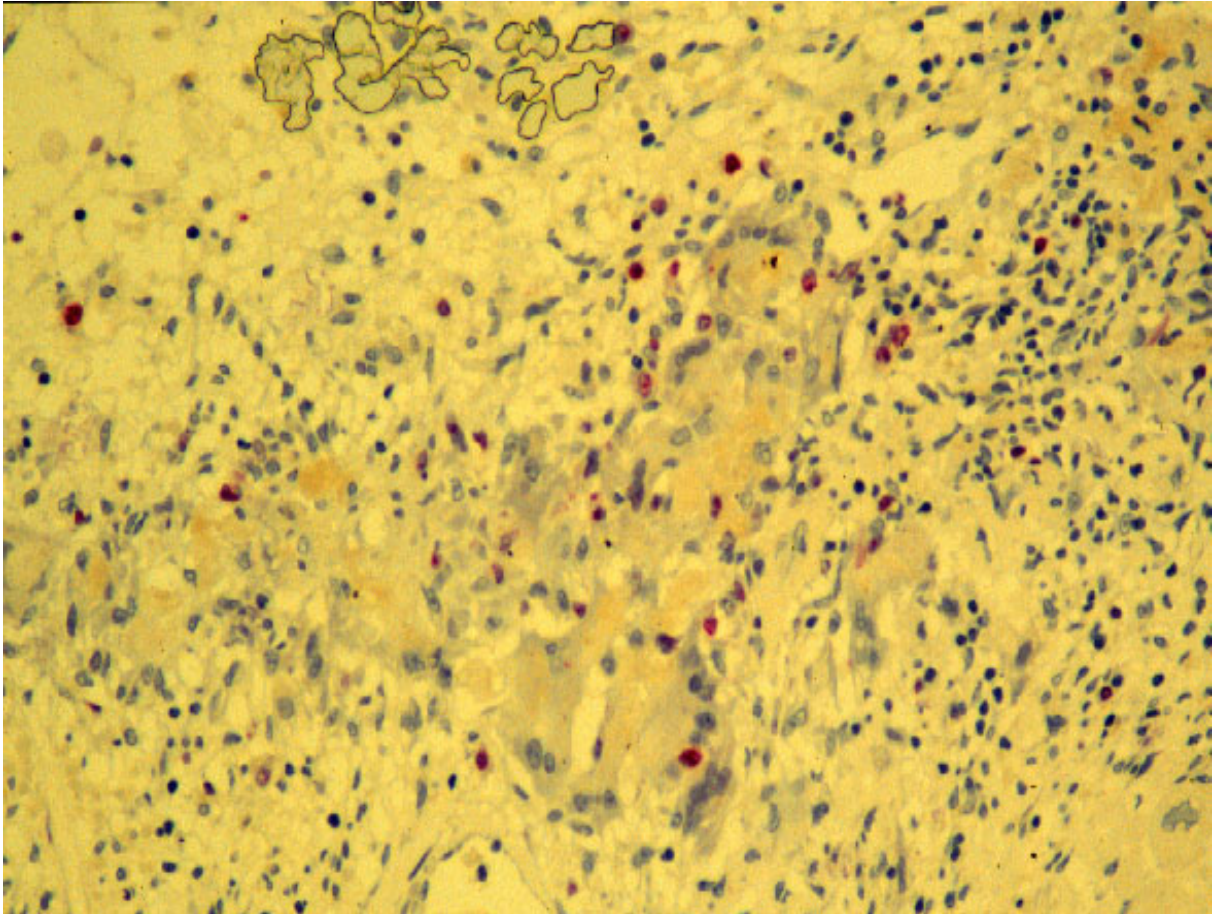


Abb. 24: Kleinste Partikel aus nekrotischem Material ähnlich dem im Kanallumen fanden sich vereinzelt in den Venen der Kanalumgebung (3 Tage nach TMLR, Azan-Färbung, 440-fache Vergrößerung).

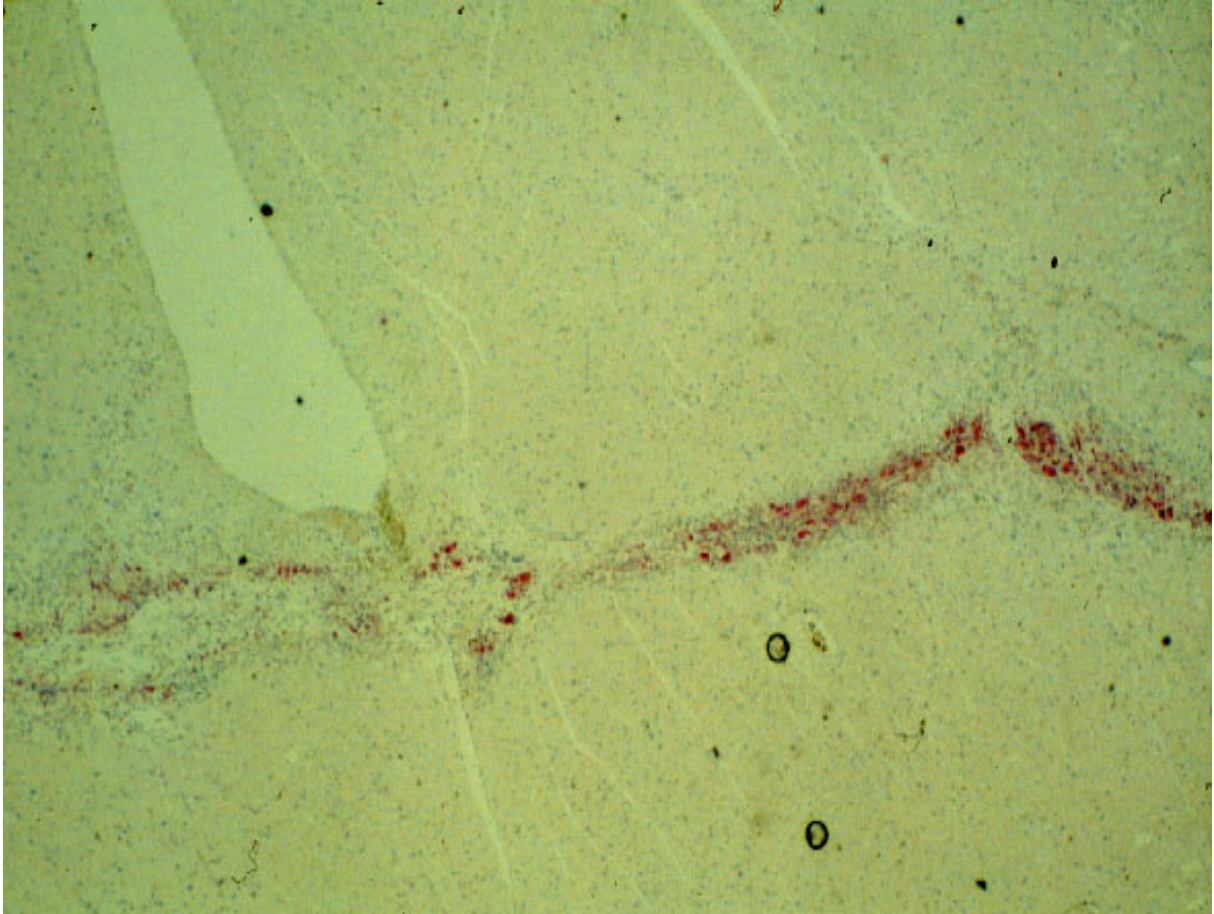


Abb. 25: CD-68-Inkubation (21 Tage nach TMLR, Monozyten-, Makrophagenfärbung, 28-fache Vergrößerung). Der Kanal erscheint als intensiv gefärbter Streifen.

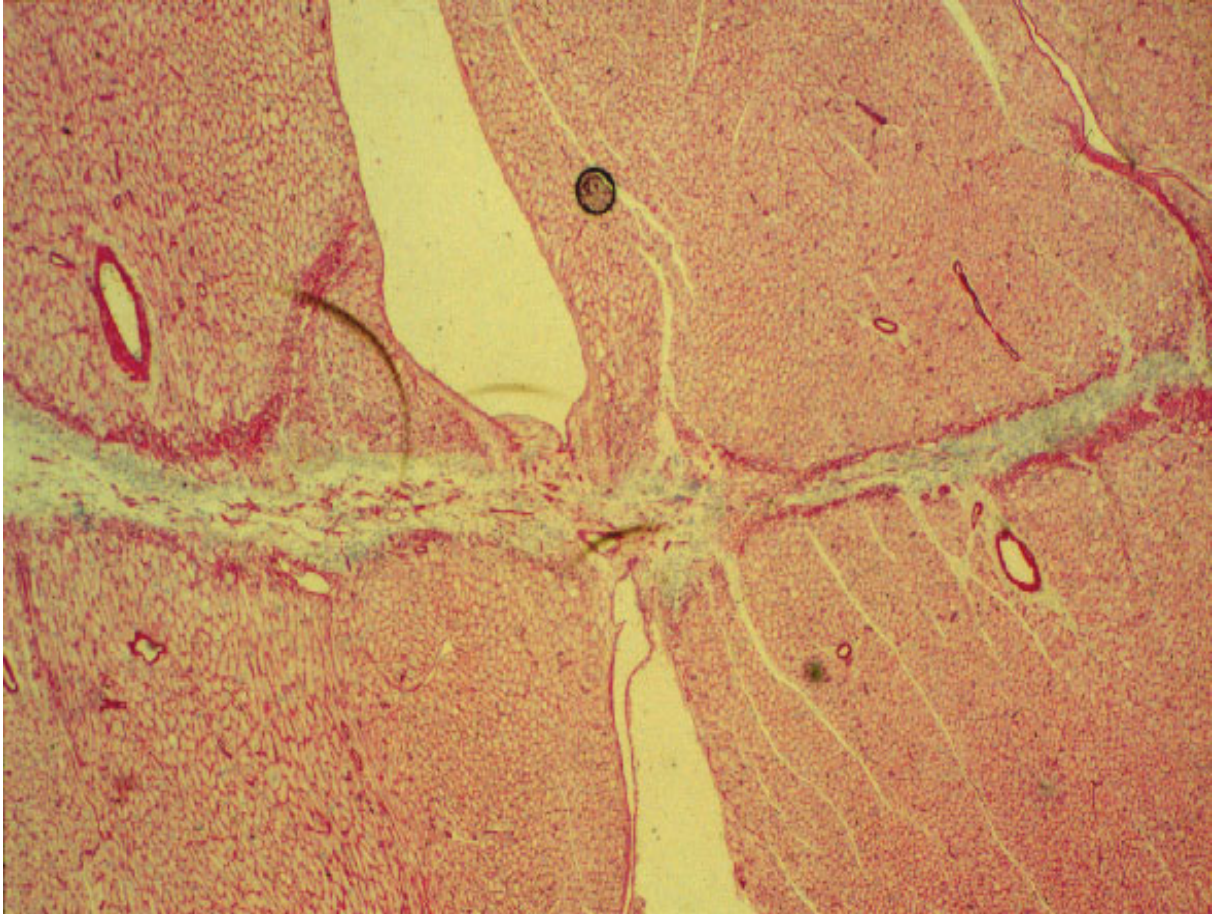


Abb. 26: Färbung auf Typ-IV-Kollagen. Im verschlossenen Kanal findet sich eine deutliche Farbstoffablagerung (21 Tage nach TMLR, 28-fache Vergrößerung).

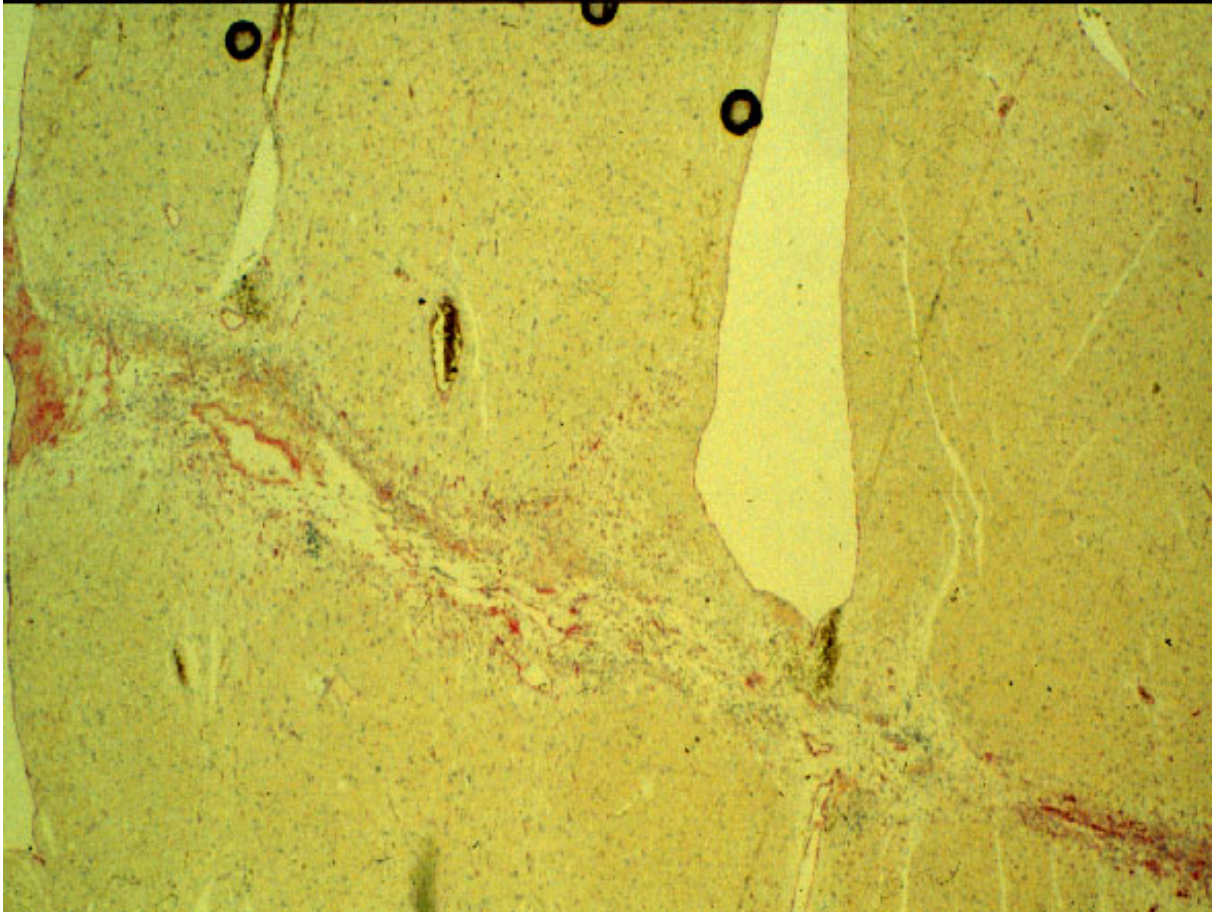


Abb. 27: CD-31-Inkubation (21 Tage nach TMLR, Endothelzellfärbung, 20-fache Vergrößerung). Die Dichte CD-31-positiver Zellen ist im ehemaligen Kanallumen größer als im umgebenden Myokard.

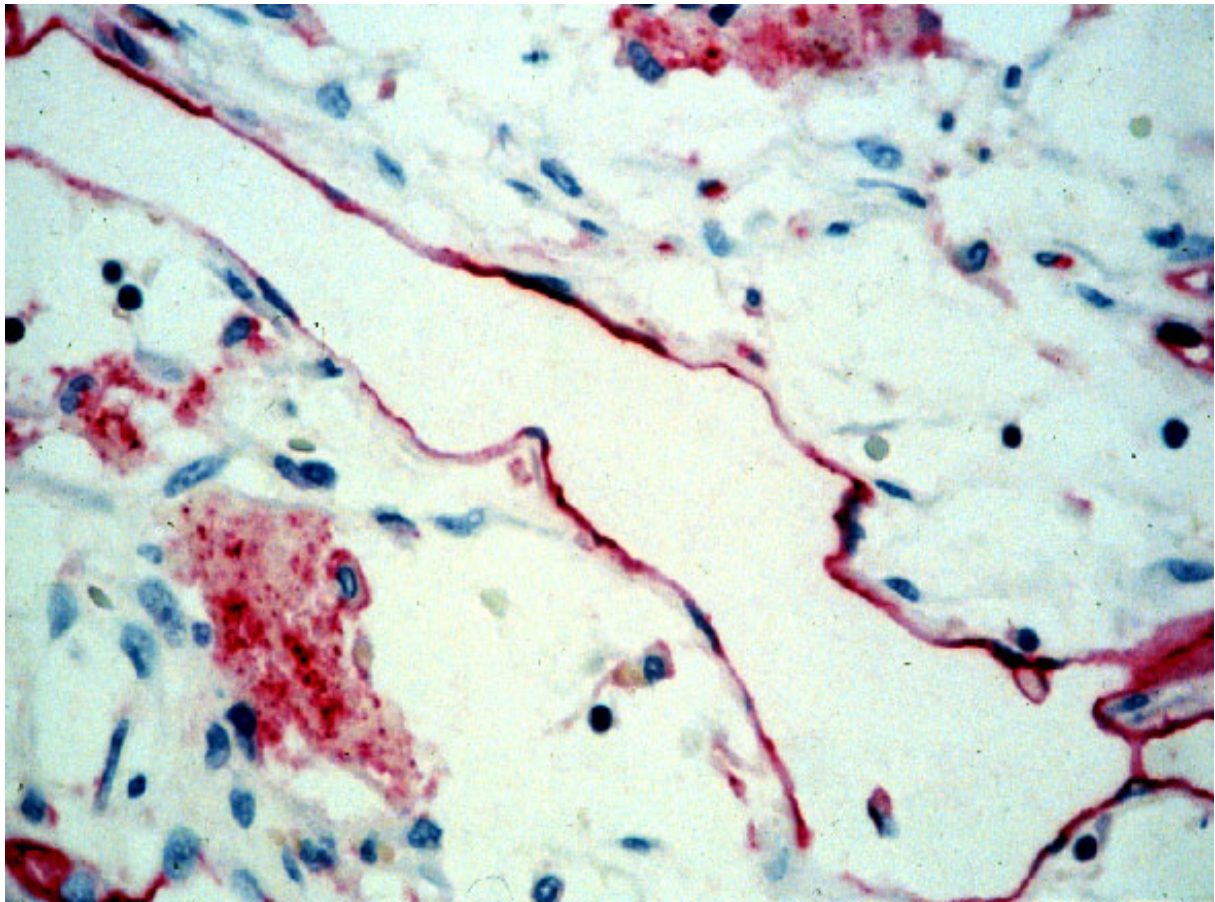


Abb. 28: CD-31-Inkubation (21 Tage nach TMLR, Endothelzellfärbung, 440-fache Vergrößerung). Endothelausgekleidete Neokapillaren durchziehen die verschlossenen Laserkanäle.

4.4 Diskussion

Inzwischen gibt es eine Vielzahl publizierter histologischer Untersuchungen zu TMLR-Kanälen [5, 30, 37, 69, 86, 88, 100, 102, 149, 153, 187, 188, 246, 251, 253, 298, 299, 372-374, 385, 403, 452, 463, 464]. Insbesondere die Arbeit von Gassler et al. scheint unsere Ergebnisse in nahezu idealer Weise zu bestätigen [102].

Okklusion der Laserkanäle

Die absolute Mehrheit der von uns untersuchten Laserkanäle war im histologischen Bild verschlossen. Wir halten es daher für wahrscheinlich, daß sich TMLR-Kanäle grundsätzlich innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage wieder verschließen. Offensichtlich stellt die Thermokoagulation von Myozyten, die mit einer erheblichen Exposition von interstitiellem Kollagen verbunden sein dürfte, einen starken thrombogenen Stimulus dar. Dies korreliert mit der aus der klinischen Anwendung bekannten Tatsache, daß sich Blutungen aus frisch angelegten Laserkanälen, die zunächst besonders in der Phase der Systole durchaus heftig spritzen können, allein

durch Aufdrücken einer Kompresse über wenige Minuten stillen lassen. Bei intakter Gerinnung wird zumindest die äußere Kanalöffnung also rasch wieder thrombotisch* verschlossen. Daß dies nicht auch für den Rest des Kanals zutrifft, wurde zwar immer wieder behauptet [60, 273], ist jedoch bisher nicht zweifelsfrei und reproduzierbar bewiesen worden. Zwar argumentieren die Verfechter der „patent-channel“-Theorie, daß diese Blutstillung nur durch die Bildung eines kleinen, ausschließlich an der epikardialen Öffnung des Kanals gelegenen Thrombus erzielt wird, während die endokardial gelegenen Kanalanteile durchgängig bleiben, uns erscheint diese Argumentation aber doch sehr konstruiert.

Bei der Beurteilung von Befunden verschlossener Laserkanäle in Autopsiepräparaten sollte jedoch berücksichtigt werden, daß verschlossene Kanäle bei Verstorbenen nicht zwangsläufig auch auf verschlossene Kanäle bei den vielen überlebenden TMLR-Patienten schließen lassen, die ja zumeist maßgeblich von der Operation profitierten [373, 374, 385].

Wir halten es jedoch für höchst unwahrscheinlich, daß sich die von uns beobachteten verschlossenen Kanäle erst in Zusammenhang mit dem Tod des Patienten verschlossen haben. Die Veränderungen, die wir in den Kanälen der Patienten sehen konnten, die 2 - 3 Wochen nach der Operation verstarben, benötigen Zeit. Sie können nicht erst in Zusammenhang mit dem Tod des Patienten entstanden sein. Wir halten es daher für nicht unwahrscheinlich, daß diese Prozesse auch bei den Patienten stattfinden, die die Operation überleben und später subjektiv davon profitieren. Insbesondere die Analyse der verschiedenen Todesursachen läßt es bei den meisten Patienten eher unwahrscheinlich erscheinen, daß es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Tod des Patienten und dem Kanalverschluß gibt.

Aber auch histologische Analysen an anderen Spezies bestätigen weitgehend unsere Vermutung, daß sich transmyokardiale Kanäle ebenso wie Nadelpunktionskanäle frühzeitig wieder thrombotisch verschließen, auch wenn ursprünglich spekuliert wurde, daß die spezifischen Eigenschaften des Lasers dieses verhindern könnten [273]. So wurden an Ratten [456], Hunden [86, 187, 190], Schafen [145] und Schweinen [105, 149, 153, 298, 299, 464] grundsätzlich ähnliche histologische Befunde erhoben, wie an humanen Autopsiepräparaten [37, 101, 102, 205, 372-374, 385], so daß unseres Erachtens heute kein Zweifel mehr daran bestehen kann, daß es früh postoperativ zu einem thrombotischen Verschluß der Kanäle kommt. Auch Verbindungen zwischen Kanal und freiem Ventrikelkavum konnte die Mehrheit der Studiengruppen nicht nachweisen [37, 102, 188, 205, 374, 385, 463].

Nur von wenigen Arbeitsgruppen sind bisher langfristig offene Laserkanäle publiziert worden. Tierexperimentell fand zunächst Mirhoseini 3.5 Monate nach TMLR am Hund noch offene, endothelialisierte Laserkanäle [277]. Offene Laserkanäle wurden zudem von Mack ebenfalls am Hund [251], bei Schafen [145] und an der Ratte [457] gefunden. Aber auch in humanen Autopsiepräparaten wurden sehr vereinzelt längerfristig offene Kanäle nachgewiesen. So fanden Cooley et al. 3 Monate nach TMLR immerhin 9 von 30 intraoperativ angelegten Kanälen offen mit einem Kanallumen von 20 bis 75 µm und einem Fibrosesaum von 150-500 µm Breite. Diese Kanäle enthielten Erythrozyten, zeigten Verbindungen zu den umliegenden Gefäßen sowie dem Ventrikelkavum, und die Autoren schlußfolgerten daraus, daß die Kanäle auch eine funktionelle Bedeutung besitzen [60]. Diese Arbeitsgruppe gehört noch heute zu den wenigen überzeugten Verfechtern der „open-channel“-Theorie. Noch

* der Terminus „thrombotisch“ ist eigentlich nicht exakt, da es sich bei dem Kanal nicht um ein präformiertes Gefäß handelt. Der Anschaulichkeit halber wird er jedoch weiter verwendet.

1998 bezeichneten sie einen fast vollständig verschlossenen Kanal in einem Autopsiepräparat 55 Tage nach TMLR als „partiell offen“ [94], was Smith in einem „invited commentary“ relativierte.

Schweitzer hat in einer Untersuchung an 10 innerhalb der ersten 18 Tage nach TMLR Verstorbenen, bei denen während der Operation im Mittel 41 Kanäle angelegt worden waren, histologisch nur jeden zehnten Kanal nachweisen können. Während bei früh postoperativ Verstorbenen noch die Mehrheit dieser Kanäle offene Lumina zeigte, nahm deren Anzahl mit der postoperativen Überlebenszeit kontinuierlich ab. Auch waren alle untersuchten endokardialen Kanalöffnungen durch Fibrinpfröpfe verschlossen, die kammerseitig in den ersten Tagen durchaus von kleineren Parietalthrombosen begleitet waren, sich später jedoch von einer Endothelschicht überzogen zeigten [374].

Dennoch wurde zunächst die Hoffnung nicht aufgegeben, offene und endothelialisierte Laserkanäle zu erzeugen. Diese Hoffnung basierte neben den Befunden von Mirhoseini und Cooley auch auf den Ergebnissen von Hardy et al., der in einem Vergleich zwischen Laser- und Nadelpunktionskanälen zeigen konnte, daß erstere bis zu 14 Tage offen bleiben, während alle Nadelpunktionskanäle nach 48 Stunden okkludiert waren [115].

Durch die Wahl optimaler technischer Laserparameter oder durch Auswahl geeigneter myokardialer Targetareale sollte es nach Ansicht einiger Arbeitsgruppen dennoch möglich sein, einen thrombotischer Verschluß der Kanäle zu verhindern.

So untersuchte Mueller et al. das histologische Schicksal von Ho:YAG-Laserkanälen am Schweinemyokard [299]. Bei der Hälfte seiner Versuchstiere erzeugte er unmittelbar im Anschluß an den Laserprozeß einen ausgedehnten Myokardinfarkt im Laserareal, um die Hypothese zu testen, daß Laserkanäle eventuell nur in ischämischem Myokard offen bleiben. In beiden Studienarmen konnte er zwischen 1 und 6 Wochen postoperativ ausschließlich verschlossene Laserkanäle finden. Möglicherweise war das verwendete Infarktmodell jedoch für diese Fragestellung weniger geeignet; uns erscheint z.B. eine Ischämieinduktion mit Ameroidkonstriktoren in diesem Falle adäquater zu sein. Aber auch am Modell der chronischen Ischämie wurde der Verschluß der Kanäle beobachtet. So erzeugten Zlotnick et al. am Schwein mit Ameroidkonstriktoren eine chronische Ischämie; sechs Wochen später wurden die Tiere einer TMLR mit dem Heart-Laser[®] unterzogen. In der histologischen Analyse, die 4 Wochen postoperativ erfolgte, konnten sie 69% der Kanäle identifizieren, die jedoch alle fibrotisch verschlossen waren [464].

Fleischer et al. versuchten, durch zusätzliche intramyokardiale Applikation von Profilin, einem Peptid, das neben der Erhöhung der Endothelzelladhäsivität und –motilität auch in die Regulation dynamischer Prozesse des Zytoskelettes eingreift, oder durch VEGF-Genstransfer in die Myozyten über Transfektion mit einem Adenovirus offene Laserkanäle zu erzielen [88]. Aber auch dieser Versuch schlug fehl.

Neben den beiden Thesen, die Laserkanäle seien langfristig offen bzw. früh wieder verschlossen, gibt es jedoch noch eine dritte Theorie, die der Kanalrekanalisation. Mack et al. fanden in einem Experiment mit dem Excimer-Laser am Schaf nach 72 Stunden durchgehend thrombotisch verschlossene Kanäle. Nach 4 Wochen hingegen fanden sich fast ausschließlich offene, endothelialisierte Laserkanäle mit einem Lumen zwischen 10 und 100 µm. Sie stellten die These auf, daß sich im ursprünglich verschlossenen Kanal endothelialisierte Hohlräume bilden, die später konfluieren und sich zu einem offenen Kanal entwickeln können. Die karbonisierte Kanalwand könne dabei für die Endothelzellen ein geeignetes Skelett bilden [250]. Unsere histologischen Befunde von den beiden Patienten, die mehrere Monate nach TMLR verstarben, geben jedoch keine Hinweise auf eine Rekanalisation der Laserkanäle.

Auswirkungen des Untersuchungszeitpunktes

Wenngleich bei der Beurteilung histologischer Befunde zur TMLR der untersuchten Spezies offensichtlich keine entscheidende Rolle zukommt, so ist es hingegen von wesentlicher Bedeutung, welcher Zeitraum zwischen der Anlage der Kanäle und der Analyse liegt. Zu den ausgesprochen früh-postoperativen histologischen Studien gehört eine Arbeit von Lutter et al. [246]. Er fand zwei Stunden postoperativ bei einem im low-cardiac-output-Syndrom verstorbenen TMLR-Patienten offene Kanäle mit einem Lumen von nahezu 1mm, welches konzentrisch von einer 1-2mm breiten Nekrosezone umgeben war, der sich eine 1-3mm breite Zone der myofibrillären Degeneration und Ödembildung anschloß. Insgesamt fand sich also um jeden TMLR-Kanal eine Schädigungszone, deren Radius ca. 5mm groß war. Das Ausmaß der myokardialen Schädigung war somit weit größer als vermutet, auch wenn Lutter et al. spekulierten, daß die Veränderungen in der äußeren Degenerationszone reversibel sein sollten. Immerhin schlußfolgerten sie aus ihren Beobachtungen, daß die TMLR bei Patienten mit bereits präoperativ beeinträchtigter Kontraktilität nur mit besonderer Vorsicht einzusetzen sei. In histologischen Untersuchungen im späteren Verlauf nach TMLR kann das Ausmaß der TMLR-Wirkung auf das Myokard offensichtlich leicht unterschätzt werden.

Angioneogenese

Eine Angioneogenese steht häufig in engem Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion. Seit langer Zeit ist bekannt, daß Makrophagen und Monozyten verschiedene angiogene Wachstumsfaktoren freisetzen. Wir halten es daher für wahrscheinlich, daß es aufgrund der Monozyten- und Makrophageninvasion, die durch den thermischen Lasereffekt hervorgerufen wird, am Ort des Kanals zu einer anhaltend hohen Konzentration dieser angiogenen Wachstumsfaktoren kommt. Bortone et al. konnten nachweisen, daß die Leukozyten- und insbesondere Neutrophilenzahl im peripheren Blut nach PMR signifikant ansteigen. Daneben fanden sie einen deutlich erhöhten Blut-Procalcitoninspiegel, einem Marker für eine systemische inflammatorische Reaktion [30]. Auch dürften hohe Zytokinkonzentrationen, die typisch für thermische Schädigungen sind, für die Angiogenese mit verantwortlich sein. In der Folge bilden sich kapillarähnliche Strukturen aus, die wachsen. Nach Burkhoff führt diese regionale Angioneogenese zur Verbesserung der Kollateralisierung zwischen den einzelnen Myokardarealen, was klinisch Ausdruck in einer erhöhten Angina-pectoris-Schwelle findet, jedoch mit „herkömmlichen“ klinischen Methoden der Perfusionsanalyse wie Thallium-SPECT oder auch PET nicht nachgewiesen werden kann [40].

Nicht eindeutig kann dabei differenziert werden, ob der Hauptstimulus für die Angioneogenese aus dem durch die thermische Laserwirkung alterierten Myokard oder aus dem intrakanalikulär gebildeten Thrombus herrührt. Möglicherweise spielen auch beide Faktoren eine Rolle.

Gassler untersuchte die Auswirkungen der TMLR auf das Herzskelett. Er fand eine deutlich erhöhte Tenascin-Expression in den lasergeschädigten Bindegewebssepten, jedoch eine normale Vimentin-Expression. Er ist der Ansicht, daß weniger die kleinen Gefäße in den Bindegewebssepten des Herzskelettes, als die myokardialen Kapillaren Ausgangspunkt der Angioneogenese nach TMLR sind [100].

Fuchs et al. konnten für TMR-Gebiete neben 3-fach erhöhten Gewebskonzentrationen von VEGF und bFGF auch vermehrt MCP-1 nachweisen [96]. Daß dieser Effekt längerfristig anzuhalten scheint, belegt eines der

wenigen publizierten langfristigen Tierexperimente. Hughes et al. fanden noch 6 Monate nach TMLR am Schwein in den laserbehandelten Ischämiearealen eine fast 5fach erhöhte Gefäßdichte im Vergleich zu unbehandelten ischämischen Myokardgebieten [153].

Die Größe der gefundenen neugebildeten Arteriolen lag in einer Analyse von Kohmoto zwischen 50 und 100µm. Arteriolen mit mehreren Schichten glatter Muskelzellen fanden die Autoren noch in 3mm Entfernung zum angelegten Laserkanal. Daß sich diese Gefäße neu gebildet hatten, konnte er durch den hohen Anteil PCNA-positiver Kerne in den Zellen ihrer Gefäßwand nachweisen [187]. Auch Mueller et al. beobachteten 4 Wochen nach TMLR mit einem Ho:YAG-Laser am Schwein eine Verdoppelung der Gefäßdichte im verschlossenen Laserkanal, nicht jedoch in der unmittelbaren Kanalumgebung. Sie untersuchten darüber hinaus die Gefäßdichte im Längsverlauf eines Laserkanals. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der PET-Studie von Frazier et al. [91], die zu dem Schluß kamen, daß insbesondere die subendokardiale Durchblutung nach TMLR steigt, vermutete Mueller, einen Gefäßdichtegradienten von subendokardial nach subepikardial zu finden. Dies ließ sich anhand seiner Studie jedoch nicht nachweisen [298].

Auch Yamamoto konnte überzeugend darlegen, daß nach der TMLR eine erhebliche Angiogeneese einsetzt. Er fand in einem chronischen Ischämiemodell (Ameroidkonstriktoren) nach TMLR mit dem Ho:YAG-Laser an 14 Hunden ausschließlich verschlossene Laserkanäle. Zusätzlich injizierte er 1, 2, und 3 Wochen nach TMLR seinen Versuchstieren Bromdesoxyuridin (BRDU), welches nur von proliferierenden Zellen inkorporiert wird. Dieses konnte er 2 Monate postoperativ in Endothel- und glatten Muskelzellen der Wand zahlloser kleiner Gefäße in einem Radius von bis zu 3mm um die Laserkanäle nachweisen. Da sich zum gleichen Zeitpunkt nur noch wenige PCNA-positive Zellen fanden, halten Yamamoto et al. die Angiogeneese nach 2 Monaten für abgeschlossen. Daß ausschließlich die TMLR-Gruppe 2 Monate postoperativ unter Adenosin-induziertem Stress einen erhöhten myokardialen Blutfluß zeigte, was mit farbcodierten Mikrosphären nachgewiesen wurde, interpretierten die Autoren als Hinweis auf die funktionelle Bedeutung der neu gebildeten Gefäße [463]. In einer technisch aufwendigen dreidimensionalen Rekonstruktion aller intramyokardialen Arteriolen mit einem Durchmesser zwischen 20 und 110µm konnten Schweitzer et al. nachweisen, daß sich nach TMLR im behandelten Myokard zylinderförmige Netzwerke dieser Arteriolen finden, die dem Verlauf der früheren Laserkanäle entsprechen könnten. Auch beschrieben sie einige wenige Verbindungen dieses Gefäßnetzes zum freien Ventrikelkavum [372].

Im chronischen Tierversuch an einem porcinen Ischämiemodell sah Hughes 6 Monate nach TMLR in den laserbehandelten ischämischen Myokardarealen nicht nur eine signifikant erhöhte myokardiale Durchblutung, die er mittels PET untersuchte, sondern auch eine vergleichsweise bessere myokardiale Kontraktilität in der Dobutamin-Stressechokardiographie [149]. Damit gelang ihm tierexperimentell der Nachweis, daß die erzielte Angiogeneese auch für die lokale Perfusion und Funktion von Bedeutung ist.

Moosdorf et al. konnten tierexperimentell nachweisen, daß eine zusätzlich zur TMLR erfolgte Applikation von VEGF-Protein oder -Gentransfer den erzielten Angiogeneeseeffekt deutlich erhöht. Auch fand sich bei den Tieren mit Kombinationstherapie ein höherer Anteil an neu formierten Arteriolen, wohingegen nach isolierter TMLR insbesondere die Zahl der Kapillaren anstieg [290].

Narbenbildung und Schrumpfung

Wie aus Studien zur allgemeinen Wundheilung hinlänglich bekannt ist, kommt es im Rahmen einer Narbenbildung häufig zu ausgeprägten Schrumpfungsprozessen, an denen Fibroblasten und Myofibroblasten beteiligt sind. Dies gilt auch für die Umwandlung eines thrombotisch verschlossenen Laserkanals in eine Narbe. So bezifferte Fisher das Ausmaß der Schrumpfung der perikanalikulären thermischen Nekrosezone mit 50% innerhalb der ersten 3 Wochen und 85% nach insgesamt 6 Wochen [86]. In einer ähnlichen Untersuchung fanden Mueller et al. innerhalb von 5 Wochen nach TMLR mit einem Ho:YAG-Laser eine Schrumpfung um 75% [299]. Sie halten diesen Prozeß für so wesentlich, daß sie in ihrer Arbeit spekulieren, ob etwa die Schrumpfung der zahlreichen während der TMLR angelegten Kanäle im Rahmen ihrer Umbildung zu Narben insgesamt zu einer Verkleinerung des linken Ventrikels führen könnte. Nach dem Gesetz von Laplace sollte sich dann die Wandspannung des Ventrikels vermindern, was in einem geringeren Energie- bzw. Sauerstoffbedarf resultieren würde. Somit wäre die narbige Schrumpfung der thrombotisch verschlossenen Laserkanäle letztlich für den klinisch beobachteten Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms bei den TMLR-Patienten verantwortlich. Nach Whittaker führt die intramyokardiale Narbenbildung hingegen allenfalls zu einer Zunahme der Steifigkeit des linken Ventrikels im Sinne einer restriktiven Funktionsstörung [452]. Auch hält er es für möglich, daß es sich bei der beobachteten Zunahme der Gefäßdichte nicht um eine absolute, sondern nur um eine relative Erhöhung der Gefäßanzahl handelt. Bei der ausgeprägten narbigen Schrumpfung wären nach einigen Wochen auch ohne Angioneogenese bezogen auf die untersuchte Fläche mehr Gefäße zu beobachten. Diese These wird aber meines Erachtens z.B. durch die Arbeit von Yamamoto [463] klar widerlegt.

Histologische Befunde von Patienten, die den Lasereingriff viele Monate bis Jahre überlebt haben, sind in der Literatur nur wenige publiziert. Summers et al. berichten über die histologischen Befunde vom Myokard eines Patienten, der knapp 9 Monate nach TMLR an einem Verkehrsunfall verstarb. Bis dahin war der Patient nach der Operation komplett beschwerdefrei gewesen. Es fanden sich zahlreiche fokale Narben, die senkrecht zur Herzoberfläche verliefen und wenige kleine Gefäße enthielten. Offene Laserkanäle wurden nicht gefunden. Die Beobachtungen decken sich also im wesentlichen mit unseren Spätbefunden.

Domkowski et al. konnten hingegen histologisch in den laserbehandelten Arealen auch 9 Monate nach TMLR noch eine doppelt so hohe Gefäßdichte wie in den unbehandelten Gebieten sehen. Sie untersuchten das Herz eines Patienten, der während der ersten 6 Monate nach TMLR einen signifikanten Rückgang der Angina-pectoris-Symptomatik verspürte, dann aber wieder symptomatisch wurde. Neun Monate nach TMLR wurde er schließlich herztransplantiert. Wenngleich sämtliche Kanäle zum Untersuchungszeitpunkt verschlossen waren, so konnten die Untersucher mit verschiedenen immunhistologischen Färbemethoden (CD 31, Faktor VIII) zahlreiche blutgefüllte Gefäße in den Kanälen und ihrer Umgebung nachweisen [69].

Eine Sonderstellung nimmt die Publikation von Stock et al. ein, die einen Patienten mit einer LVEF von 17% ohne Vorliegen von signifikanten Koronarstenosen einer TMLR unterzogen. Neun Monate postoperativ mußte der Patient nach nur kurzzeitiger subjektiver Verbesserung seines Status dann doch transplantiert werden, und die Autoren unterzogen das explantierte Herz einer histologischen Analyse. Außer zahlreicher Narbenstränge von 1.5 bis 2mm Durchmesser konnten sie jedoch keine offenen Kanäle finden [398].

Ist die Angiogenese ein laserspezifischer Effekt?

Mirhosheini stellte bereits sehr früh die These auf, daß sich Kanäle, die durch einen Laser angelegt wurden, im Vergleich zu Nadelpunktionskanälen durch spezifische Eigenschaften auszeichnen [273, 277]. Die Vermutung wurde durch die Ergebnisse von Fisher et al. gestützt, der eine grundsätzlich verzögerte Wundheilung nach Laserapplikation im Vergleich zur Wundheilung nach chirurgischen Inzisionen feststellte [87]. Wenngleich diese Spezifik aber offensichtlich nicht so weit führt, daß die Kanäle langfristig offenbleiben, so bleibt doch dringend die Frage zu klären, ob die mit dem Laserprozeß initiierte Angiogenese qualitativ oder zumindest quantitativ von der üblicherweise mit Wundheilung einhergehenden Angiogenese zu unterscheiden ist. Obwohl es nunmehr eine Vielzahl publizierter Ergebnisse zu dieser Fragestellung gibt, kann meines Erachtens die oben gestellte Frage dennoch nicht eindeutig beantwortet werden.

Die Diskussion dieses Aspektes wurde insbesondere durch eine Arbeit von Pelletier et al. eröffnet, der nachweisen konnte, daß auch durch einfache Nadelpunktion ein erhebliches Maß an Angiogenese ausgelöst werden kann [330]. In einer Untersuchung an Ratten konnte er demonstrieren, daß es durch Anlage von nur 6 transmyokardialen Nadelpunktionskanälen zu einer signifikanten Zunahme der intramyokardialen Gefäßdichte kommt. Diese erreichte eine Woche postoperativ ihr Maximum. Dieser Prozeß ging mit einem signifikanten Anstieg der TGF- β - und bFGF-Expression einher, wohingegen kein signifikanter Anstieg von VEGF gemessen werden konnte. Von der ersten bis zur 8. postoperativen Woche nahm die Gefäßdichte in der Kanalumgebung jedoch wieder kontinuierlich ab.

Fisher et al. fanden in ihrer histologischen Analyse zur TMLR am Hund in den laserbehandelten Arealen nach 6 Wochen zahlreiche Arteriolen mit muskulärem Wandaufbau, die er als untypisch für eine einfache Wundheilung ansah und daher auf eine spezifische Laserwirkung zurückführte [86]. Andere Untersucher konnten jedoch keine Unterschiede zu einer normalen Wundheilung feststellen [88].

Verschiedene Arbeitsgruppen haben tierexperimentell Laserkanäle mit Kanälen verglichen, die auf andere Weise, zumeist durch einfache Nadelpunktion, erzeugt wurden (siehe auch Abschn. 1.3). Chu et al. vertreten dabei die Auffassung, Nadelpunktionskanäle wiesen so geringe Unterschiede zu Laserkanälen auf, daß der hohe apparative und finanzielle Aufwand, der mit dem Einsatz eines Lasers verbunden ist, nicht gerechtfertigt sei [52]. Sie untersuchten an einem chronisch-ischämischen Schweinmodell die VEGF-Expression in der Umgebung von TMLR- und Nadelpunktionskanälen und fanden 6 Wochen postoperativ keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsformen. Methodologische Schwachpunkte der Untersuchung relativieren jedoch diese Befunde; so wurde ein niedrig-energetischer CO₂-Laser (100W) verwendet, und die Kanalanzahl war mit 10 deutlich geringer als in der klinischen Routine. Auch gibt diese Studie keine Antwort auf die Frage, ob durch Nadelpunktion auch langfristig ähnliche Ergebnisse erzielbar wären wie mit der Laserrevaskularisation.

Auch Mack et al. begaben sich auf die Suche nach spezifischen Effekten der Laserapplikation. Sie verwendeten für ihre Untersuchung am Schaf ein spezielles nadelförmiges Handstück mit abschaltbarer Laseremission. Damit legten sie neben typischen TMLR-Kanälen auch mechanisch erzeugte Kanäle an, indem die Abgabe von Laserstrahlung einfach unterbrochen wurde. Nach 30 Tagen sahen sie ausschließlich in der Umgebung der Laserkanäle eine signifikante Angiogenese, woraus sie schlußfolgerten, daß die Laserenergie eine wesentliche Komponente des TMLR-Konzeptes darstellt [250].

Dem stehen Ergebnisse von Malekan et al. entgegen, der an einem nichtischämischen Schafmodell CO₂-Laser-Kanäle mit mechanisch erzeugten Kanälen verglich. Letztere legte er mit einem speziellen Bohrer an. Die 4 Wochen später erhobenen histologischen Befunde waren jedoch in jeder Hinsicht identisch: Alle Kanäle waren verschlossen, und in dem intrakanalikulären Granulationsgewebe fanden sich Arteriolen mit mehrschichtigem glattmuskulären Wandaufbau sowohl in den Laserkanälen und ihrer Umgebung als auch in den mechanisch gebohrten Kanälen [253].

Der Einfluß des verwendeten Lasertyps

Das histologische Bild scheint jedoch nicht unwesentlich von der Art des verwendeten Lasers abhängig zu sein. So sind Kanäle, die mit einem Ho:YAG-Laser angelegt wurden, zwar auch nach einigen Tagen wieder verschlossen, und die Umgebung des Kanals zeigt eine inflammatorische Reaktion, was z.B. Bortone et al. bereits 4 bis 5 Stunden nach PMR im Leukozytenscan zeigen konnten [30], jedoch scheint die thermische Nekrosezone, die einen mit dem Ho:YAG-Laser angelegten Kanal umgibt, im Vergleich zu CO₂-Laserkanälen deutlich größer zu sein. Die daraus resultierende Narbenbildung mit Verlust an kontraktilem Myokard hält Bortone für so wesentlich, daß er fordert, so wenig wie möglich Kanäle anzulegen. Dies steht allerdings im Gegensatz zu der Tatsache, daß auch er in seiner Studie keinen signifikanten Creatinkinase- oder Troponin-I-Anstieg nach dem Lasereingriff verzeichnen konnte.

In unserer Analyse fanden wir die Laserkanäle in den ersten Tagen von einer ca. 0.5 mm breiten Zone der thermischen Schädigung umgeben. Schweitzer ermittelte bei unmittelbar nach TMLR verstorbenen Patienten 0.5 bis 0.75 mm [374]. Okada teilte die geschädigte Randzone um einen Kanal noch einmal in eine innere Karbonisationszone, für die er eine Breite von 100 µm ermittelte, und eine Zone der Koagulationsnekrose, die 200 µm breit war. Allerdings verwendete er einen 90 Watt – CO₂-Laser [319].

Fisher fand in einer CO₂- und Holmium:YAG-Laser vergleichenden Untersuchung alle Kanäle nach 24 Stunden verschlossen. Die akute thermoakustische Schädigungszone, deren Charakteristika in einer faszikulären Separation der Myozyten sowie einer Aufweitung des perivaskulären Interstitiums bestanden, war wiederum bei Verwendung des Ho:YAG-Lasers 3fach größer. Innerhalb dieser Schädigungszone fand er zunächst ein gefäßreiches Proliferationsgewebe, welches unter erheblicher Schrumpfung schließlich in eine Narbe umgewandelt wurde. Sechs Wochen post operationem war aufgrund der ausgeprägteren Schrumpfung der Ho:YAG-Laserkanäle das histologische Bild in beiden Lasergruppen nicht mehr unterscheidbar [86].

Drei verschiedene Laser (CO₂, Ho:YAG, Xenonchlorid-Excimer) verglich Hughes mit einer Sham-Thorakotomie in einem chronischen Tierversuch an einem porcinen Ischämiemodell [149]. Die höchste perikanalikuläre Gefäßdichte ließ sich dabei nach Einsatz des Ho:YAG-Lasers beobachten, wobei mit dem CO₂-Laser und dem Ho:YAG-Laser signifikant höhere Gefäßdichten, eine signifikant erhöhte myokardiale Durchblutung sowie eine vergleichsweise bessere myokardiale Kontraktilität in der Dobutamin-Stressechokardiographie als mit dem Excimer-Laser oder der Sham-Operation erzielt wurden. Bedenklich stimmt, daß Hughes keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebothherapie und dem Einsatz des Excimerlasers fand, obwohl dieser in der perkutanen Laserrevaskularisation breite Verwendung gefunden hat. Whittaker et al. hält es durchaus für möglich, daß sich zwar mit CO₂- und Ho:YAG-Lasern, die im Infrarot-Bereich arbeiten, keine langfristig offenen Kanäle erzeugen lassen, Ultraviolett-Laser wie der Excimer- oder Nd:YAG-Laser aufgrund ihrer spezifischen physikalischen Eigenschaften dafür hingegen ideal geeignet sind. Zu dieser Schlußfolgerung gelangt er nach der Analyse eines Tierversuches mit einem Excimer-Laser ($\lambda = 355\text{nm}$,

20 Hz, 10mJ/Puls, 600µm-Faser) an Ratten, bei dem er noch 2 bis 5 Monate nach TMLR Offenheitsraten der Laserkanäle von 89% verzeichnen konnte. Das Kanallumen war hierbei bis zu 140 µm groß. Er begründete dies mit der grundsätzlich verschiedenen Ablationswirkung der beiden Laserarten. Während die Energie der Infrarotlaser insbesondere von Wasser absorbiert wird, woraus eine thermische Gewebeschädigung resultiert, erzielen Ultraviolettlaser eine Gewebsablation über eine direkte Photonenabsorption der intermolekulären Bindungen, was zu einer weit geringeren thermischen Wirkung auf das umliegende Gewebe führt (sog. „kalte“ Laser). Auch konnte Whittaker Verbindungen der so erzeugten Laserkanäle an das Ventrikelkavum und umliegende Gefäße demonstrieren. Schließlich war nach Anlage der Laserkanäle und zusätzlichem Erzeugen eines Myokardinfarktes das resultierende Nekroseareal signifikant kleiner, was auf die funktionelle Bedeutung der Laserkanäle hinweisen soll [457]. Da die räumlichen Verhältnisse zwischen Laserkanal und Ventrikelwand zwischen Ratten- und Menschenherzen jedoch höchst unterschiedlich sind, scheint es dringend geboten, diese Ergebnisse an größeren Säugetieren zu reproduzieren.

4.5 Zusammenfassung

Unsere histologische Analyse ergab, daß zum Zeitpunkt der Untersuchung praktisch alle Laserkanäle durch ein Granulationsgewebe verschlossen waren. Gleichzeitig war eine zelluläre Abräumreaktion zu beobachten. In den Präparaten von Patienten, die erst einige Wochen nach der TMLR verstarben, waren im verschlossenen Kanallumen zahlreiche vakuolenähnliche Hohlräume sichtbar. Durch verschiedenen Färbemethoden (CD 68, CD 31 und einen polyklonalen Kollagen-Typ-IV-Farbstoff) konnte eindeutig gezeigt werden, daß diese Hohlräume mit Endothelzellen ausgekleidet und von Basalmembranen umgeben, also wie Kapillaren aufgebaut sind. Drei Wochen nach der TMLR wiesen die verschlossenen Laserkanäle ein kapillarähnliches Netz auf, dessen Dichte z.T. über der üblicherweise in Narbengewebe beobachteten Kapillardichte liegt. Acht bis 16 Monate nach TMLR ließen sich die angelegten Laserkanäle histologisch nicht mehr nachweisen.

Im Einklang mit zahlreichen anderen Arbeitsgruppen gehen wir daher davon aus, daß sich transmyokardiale Laserkanäle unmittelbar nach ihrer Anlage wieder verschließen. In der Umgebung der Laserkanäle setzt gleichzeitig eine ausgeprägt Angiogeneese ein, die wahrscheinlich durch den spezifischen Effekt der Laserstrahlung mitunter ein erhebliches Ausmaß erlangen und auch funktionell zu einer besseren regionalen Durchblutung mit konsekutivem Rückgang des klinischen Angina-pectoris-Syndromes führen kann. Diese Angiogeneese könnte durchaus den Hauptwirkmechanismus der TMLR darstellen.

Für die Beantwortung der Frage nach dem geeignetsten Lasertyp für die TMLR erscheint die Datenlage derzeit noch nicht ausreichend.

5 Untersuchungen zu zugrundeliegenden Mechanismen der transmyokardialen Laserrevaskularisation – Tierexperimentelle Analyse

5.1 Einleitung und Aufgabenstellung

Daß es durch den Einsatz der TMLR gelingt, ein Angina-pectoris-Syndrom signifikant zu lindern, wird heute kaum mehr bezweifelt. Die derzeit vorliegenden Daten scheinen dies zumindest für die ersten 2 postoperativen Jahre zu belegen (s. Kapitel 3). Lebensqualität und physische Belastbarkeit werden durch das Verfahren ebenfalls deutlich verbessert. Weniger geklärt hingegen ist die Frage, ob es nach TMLR zu einer Durchblutungsverbesserung des Myokards kommt. Da die Verfahren, die zur Untersuchung der myokardialen Perfusion am Patienten Verwendung finden, aufwendig sind und zudem über ein begrenztes Auflösungsvermögen verfügen, wurde diese Fragestellung bevorzugt in tierexperimentellen Studien untersucht. Sen und Mirhoseini, auf deren Arbeiten die transmyokardiale Laserrevaskularisation maßgeblich basiert, waren davon ausgegangen, daß dem Verfahren das Prinzip des Amphibienherzens zugrunde liegt, wobei durch die angelegten Kanäle eine nennenswerte Blutmenge aus dem linken Ventrikel direkt in das intramyokardiale Gefäßnetz geleitet wird (s. Abschnitt 1). Das Offenbleiben der Kanäle stellt für diese Theorie eine *conditio sine qua non* dar. Nachdem in den letzten Jahren zunehmend autoptische und tierexperimentelle Befunde publiziert worden sind, die auf einen Frühverschluß der Kanäle schließen lassen (s. Kapitel 4), wurden weitere Hypothesen zum Wirkmechanismus der TMLR, wie die zur Angioneogenese oder zur Denervierung Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist trotz Nachweis der klinischen Wirksamkeit der TMLR jedoch die Frage noch weitgehend ungeklärt, welcher Mechanismus der TMLR zugrunde liegt. Schon sehr frühzeitig wurde prinzipiell in Frage gestellt, daß überhaupt Blut aus dem Ventrikel in die Myokardwand fließen kann, da der intramurale Druck der Ventrikelwand insbesondere in endokardnahen Wandanteilen höher ist als im Ventrikelkavum, was auf Untersuchungen von Pifarre mit Nadelpunktionen an Hundeherzen aus dem Jahre 1968 zurückgeht [336, 337]. Diese These wurde lange Zeit mit der Behauptung abgetan, die heftig spritzende Blutung aus den frisch angelegten Laserkanälen sei Beweis genug, daß das Blut aus dem Ventrikelkavum in die Laserkanäle gelangen könnte. Systematisch untersucht wurde dies aber lange Zeit nicht. Die Arbeitsgruppe von Pifarre hingegen ist noch heute der Ansicht, daß ein solcher Blutfluß physiologisch unmöglich sei.

In der jüngsten Vergangenheit ergaben sich jedoch Hinweise, daß durch zusätzliche Applikation von endothelialen Wachstumsfaktoren in die Umgebung der Laserkanäle, insbesondere jedoch durch einen Gentransfer [35] oder durch Wahl eines geeigneteren Lasers [457] ein langfristiges Offenbleiben der TMLR-Kanäle erzielt werden könnte. Dies rückt die Frage nach der prinzipiellen Möglichkeit der Myokardperfusion über die Kanäle direkt vom Ventrikelkavum wieder in den Vordergrund des Interesses.

Ziel der in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchung sollte es sein, die Frage nach möglichen Soforteffekten der TMLR zu klären.

Ungeachtet der später einsetzenden Angioneogenese oder einer eventuellen Denervierung suchten wir nach Hinweisen für eine sofortige Durchblutungsverbesserung von ischämischem Myokard durch das Anlegen von

TMLR-Kanälen. Hierbei gingen wir von der These aus, daß sich im Falle eines Blutflusses über die Laserkanäle lokale metabolische Parameter und die Kontraktilität von laserbehandelten gegenüber unbehandelten Myokardregionen während intermittierender Ischämie weniger verschlechtern sollten.

Weiterhin sollte durch gleichzeitige Messung des Ventrikeldruckes und des intramyokardialen Druckes analysiert werden, ob aufgrund des bestehenden Druckgefälles überhaupt Blut in die Herzwand strömen kann. Parallel dazu sollten Messungen des intramyokardialen Sauerstoffpartialdruckes und der Laktatkonzentration im Gewebe weitere indirekte Hinweise auf die Perfusionsänderungen im laserbehandelten Myokard geben. Für die klinische Betreuung der Patienten insbesondere in der frühen postoperativen Phase, in der eine Angiogeneese ja noch keine nennenswerte Rolle spielen sollte, wäre eine Analyse der Soforteffekte der TMLR von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

5.2 Untersuchungsmodell

Bei der Versuchsplanung gingen wir von der bekannten Tatsache aus, daß eine myokardiale Ischämie zu einer verminderten Kontraktilität der betroffenen Herzwandgebiete führt. Der Grad der resultierenden Kontraktilitätsstörungen korreliert dabei über weite Strecken mit dem Ausmaß der Ischämie. Sollte den betroffenen Myokardarealen durch angelegte TMLR-Kanäle jedoch eine weitere Durchblutungsquelle zur Verfügung stehen, so müßte sich das Ausmaß der Kontraktilitätsstörung im Vergleich zu unbehandelten ischämischen Gebieten reduzieren. Analog führte eine Ischämie zu verminderten Gewebe-pO₂-Werten und zu erhöhten Laktatkonzentrationen im betroffenen Myokard. Der Gewebe-pO₂-Wert (tPO₂) sollte im Falle einer zusätzlichen Blutversorgung durch Laserkanäle weniger stark abfallen, die Gewebe-Laktat-Konzentration weniger stark ansteigen.

Die Untersuchung erfolgte an einem akuten Ischämiemodell an Schweineherzen in vivo, wobei an 12 Schweinen die Ischämie durch Koronarokklusion (Gruppe A) und bei 5 weiteren Schweinen eine Ischämie unter Verwendung von 30µm großen Partikeln durch deren Embolisation in die Koronararterien (Gruppe B) hervorgerufen wurde. Diese zweite Subgruppe sollte der Tatsache Rechnung tragen, daß bei Patienten, die einer TMLR unterzogen werden, zumeist keine regionale, umschriebene Koronarstenose besteht, sondern eine diffuse Koronarsklerose, die insbesondere auch die distalen Gefäßabschnitte betrifft. Bei diesen Tieren erfolgte die Messung der myokardialen Laktatkonzentration mit Hilfe der Mikrodialyse.

Versuchstiere und Narkose

Verwendet wurden 17 weibliche Schweine im Alter von 4 bis 10 Monaten mit einem Gewicht von 20 bis 45 kg (mean 28,3 ± 7,2 kg). Nach intramuskulärer Injektion von 4 mg Azaperon (Stresnil®) und 0,05 mg/kg Atropin eine Stunde vor Narkosebeginn wurden über eine Ohrvene 0,01 mg/kg Fentanyl und 3 - 4 mg/kg Hypnomidate injiziert. Nach Intubation erfolgte die maschinelle Beatmung mit 40% Sauerstoff unter Muskelrelaxation mit Pancuronium (0,3 mg/kg·h). Die Anästhesie wurde mit Fentanyl 0,01 mg/kg·h und Hypnomidate 10 mg/kg·h aufrechterhalten. Zur Stabilisierung des intravasalen Volumens infundierten wir physiologische Elektrolytlösung gewichtsabhängig in einer Dosierung von 10 bis 40 ml/10 kg·h. Die systemische Antikoagulation erfolgte durch eine Bolusinjektion von 10.000 IE Heparin und anschließender Infusion von 5000 IE/h. Alle Tiere wurden nach

den geltenden Rechtsvorschriften zu Tierhaltung und experimentellen Untersuchungen an Tieren behandelt. Für die Studie lag eine Tierversuchsgenehmigung²⁴ vor .

Präparation

Nach Präparation der Halsgefäße wurde in die rechte A. carotis eine Katheterschleuse (9 Fr) zur Platzierung eines Millar-Tipmanometers (SPC 784A) mit zwei Drucksensoren im linken Ventrikel und der Aorta ascendens eingeführt. Über die Vena jugularis plazierten wir einen vierlumigen Infusionskatheter (6 Fr) im rechten Vorhof. Nach medianer Sternotomie und Eröffnung des Perikards wurde die Aortenwurzel freipäpariert und ein Flußmeßkopf zur Aortenflußmessung (Transonic T 208) angebracht.

Der Ramus interventricularis anterior (RIVA) wurde in seinem mittleren Drittel nach Abgang des ersten Diagonalastes freipräpariert. Hier erfolgte die Platzierung eines Flußmeßkopfes zum Bestimmen des Koronarflusses sowie die Anlage eines soft-vessel-loops, um eine passagere Koronarroklusion (Gruppe A) bzw. eine intrakoronare Embolisation (Gruppe B) und damit eine Ischämie auslösen zu können. Abbildung 29 zeigt die Region des RIVA, an der die passagere Okklusion erfolgte.

²⁴ G 0383/96 Landesamt für Gesundheits-, Arbeits- und Tierschutz Berlin

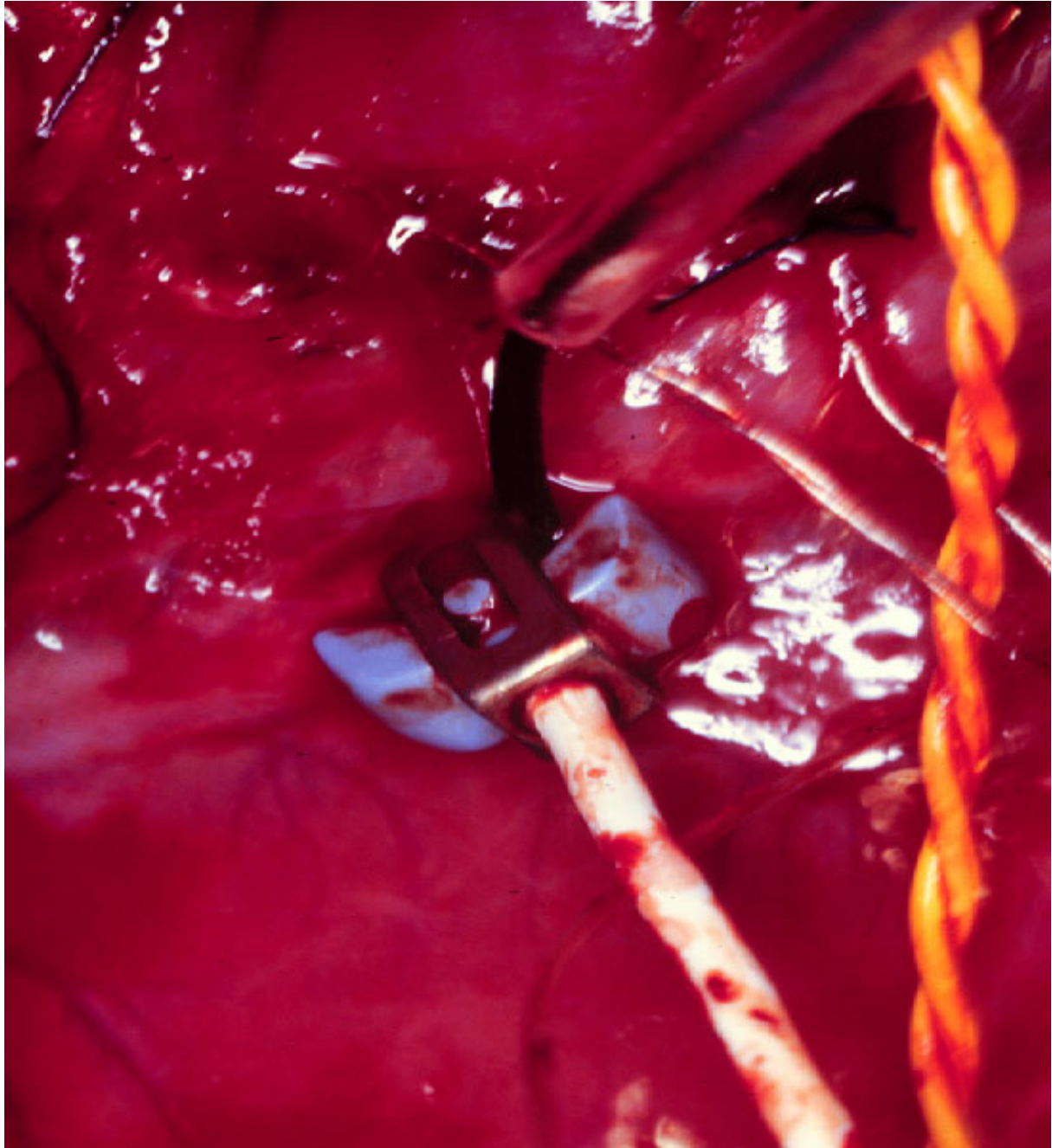


Abb. 29: Dargestellt ist die RIVA-Region in dessen mittlerem Drittel. Deutlich sichtbar ist der Flußmeßkopf sowie der vessel-loop zum Erzeugen der passageren RIVA-Okklusion.

Am linken Ventrikel wurden nun 3 verschiedene Areale definiert. Zwei Areale befanden sich im RIVA-Versorgungsgebiet distal der Okklusions- bzw. Embolisationsstelle. Von diesen zwei Ischämiearealen wurde eines später einer TMLR unterzogen (fortan mit ‚Region 1‘ bezeichnet), während das andere als nichtgelasertes Ischämieareal diente (‚Region 2‘). Das dritte Myokardareal wurde im Versorgungsgebiet des Ramus circumflexus definiert. Es diente als normal perfundiertes Kontrollareal und trug die Bezeichnung ‚Region 3‘ (siehe Abb. 30).

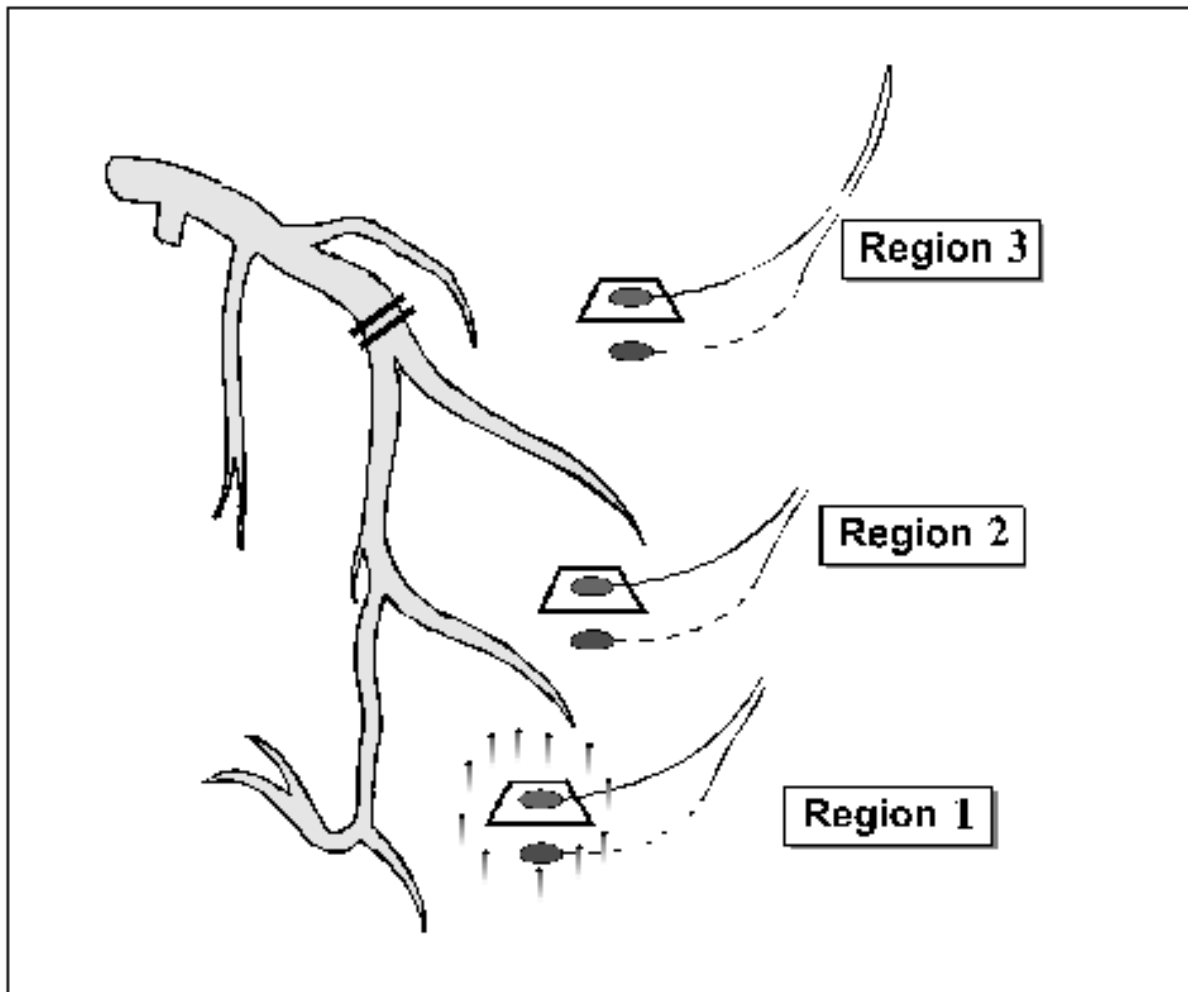


Abb. 30: Aufteilung des linksventrikulären Myokards in 3 Regionen

Zur Beurteilung der Wanddickenänderung als Ausdruck der lokalen Myokardfunktion wurden je zwei Ultraschallkristalle (Triton) in den 3 unterschiedlichen Arealen des linken Ventrikels platziert. Ob bei dem jeweiligen Versuch das basale oder das apikale ischämische Myokardareal mit dem Laser behandelt wurde, ob ‚Region 1‘ also mehr basal oder apikal gelegen war, wurde nach dem Zufallsprinzip festgelegt. In der Region 3 an der Posterolateralwand des linken Ventrikels im Versorgungsbereich der A. circumflexa erfolgte die Platzierung des dritten Sonokristallpaares. Außerdem wurde ein 0,6 mm PE-Schlauch in die den RIVA begleitende Koronarvene zur Blutgasbestimmung gelegt.

In Abbildung 31 ist der Situs während des Experimentes (Gruppe A) dargestellt.

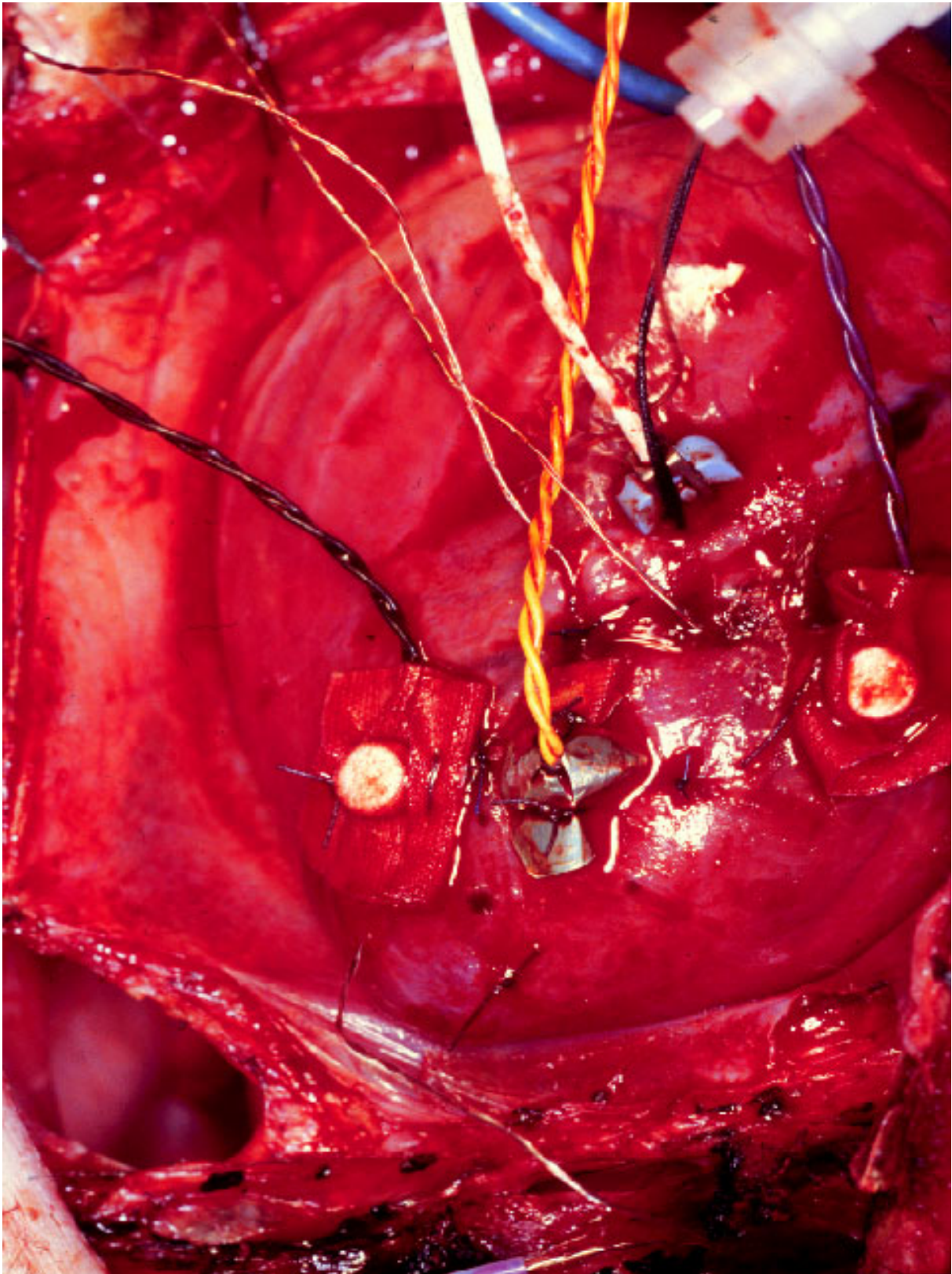


Abb. 31: Situs während der Okklusionsversuche (Gruppe A).
Deutlich sichtbar sind die drei Sonokristallpaare und
die Stelle am RIVA, an der die passagere Okklusion
erfolgte.

In den einzelnen Regionen wurden darüber hinaus je eine Licoxsonde²⁵ zur Erfassung des Gewebs-pO₂ installiert.

Die Validität dieser Methode wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben [25]. Eine Polarographiesonde mit einer Gold-Kathode und einer Silber-Anode mißt dabei die Konzentration gelösten Sauerstoffs in einer mit Pufferlösung gefüllten Meßkammer, die sich über eine Diffusionsmembran mit dem umgebenden Gewebe im Gleichgewicht befindet. Abbildung 32 zeigt die Licox-Meßapparatur mit dem dazugehörigen Rechner zur Datenaufnahme.

²⁵ Fa. GMS, Kiel, Germany



Abb. 32: Licox-System zur Messung des
Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe

Ebenso erfolgte im ischämischen Bereich die Einlage eines Millar-Mikro-Tipmanometers²⁶, um den intramyokardialen Wanddruck (IMP) zu erfassen.

²⁶ SPR-249, 3 Fr

Parallel erfolgte intermittierend die Analyse der arteriellen und koronarvenösen Blutgaswerte mit einem Blutgasautomat²⁷.

Bei den Tieren der Gruppe B wurde zusätzlich in ‚Region 1‘ die Laktatkonzentration mit Hilfe der Mikro dialyse bestimmt. Aufgrund des hohen technischen Aufwandes konnte dieser Parameter nur in einer Region analysiert werden. Die Mikro dialyseapparatur bestand aus der CMA/20 Mikro dialyse-Sonde (Abb. 33) mit einem äußeren Durchmesser von 0,5 mm und einer 10 mm langen Membran²⁸.

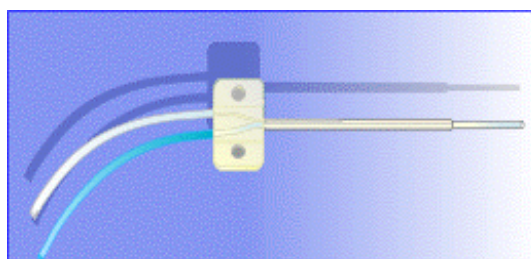


Abb. 33: CMA/20 Mikro dialyse-Sonde mit zuführendem (blau) und ableitendem (weiß) Plastikschlauch.

Diese Mikro dialyse-Sonde besteht aus konzentrisch angeordneten weichen, elastischen inneren und äußeren Plastikschläuchen und ist an der Spitze durch eine Membran bedeckt (Abb. 34). Die molekulare Ausschlußgrenze dieser Membran liegt bei 100.000 Dalton. Durch den zuführenden Anschlußschlauch der Mikro dialyse-Sonde wurde modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung unter Verwendung einer Perfusionspumpe²⁹ gepumpt. Die Flußrate wurde nach entsprechenden Vorversuchen auf 0.1 ml/h (1.6 µl/min) festgelegt.

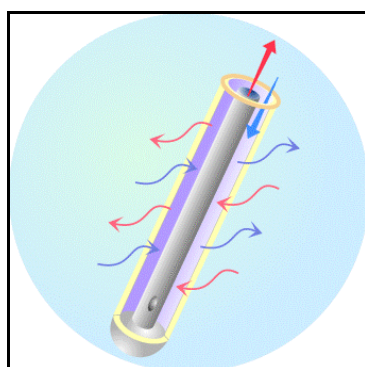


Abb. 34: Prinzip der Mikro dialyse an der Membran der Mikro dialyse-Sonde.

²⁷ ABL 5 Blutgasautomat, Radiometer, Kopenhagen

²⁸ Fa. CMA AB, Stockholm, Schweden

²⁹ Perfusor® segura, Braun

Die Mikrodialyse-Sonde wurde in Seldinger-Technik in das mittlere Myokard ungefähr in gleichem Abstand zum Endo- und Epikard eingesetzt. Hierfür wurde zum Einführen ein splittbares Plastikröhrchen über eine Nadel geschoben (Abb. 35). Die Nadel wurde mitsamt dem Plastikröhrchen in ‚Region 1‘ in einem Winkel von etwa 30 Grad in das Myokardgewebe eingestochen. Die Nadel wurde entfernt und nur das Plastikröhrchen blieb stecken, so daß die Mikrodialyse-Sonde anstelle der Nadel in das Herzgewebe eingesetzt werden konnte. Die Sonde wurde mit einer Naht ausreichend fixiert, damit sie durch die Muskelkontraktion nicht herausluxieren konnte. Zuletzt wurde das Plastikröhrchen durch Zug an beiden Enden gespalten und auf diese Weise entfernt. Das Mikrodialyssat wurde in Eppendorf-Gefäßen gesammelt. Die Proben wurden alle 10 Minuten entnommen, da diese Menge (ca. 16 µl) für die Bestimmung der Laktat-Konzentration mit dem Biosen®-Messgerät benötigt wurde. Die Probengewinnung erfolgte während der Initialmessungen, nach Embolisation sowie nach TMLR bei allen Tieren der Gruppe B.

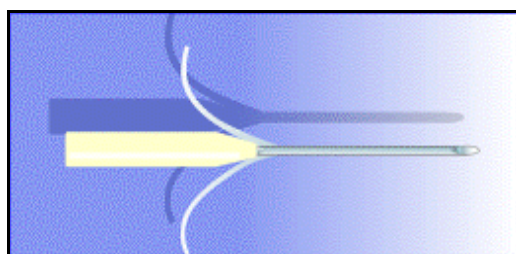


Abb. 35: Nadel mit splittbarem Plastikröhrchen zur Implantation der Mikrodialyse-Sonde in das Myokardgewebe.

Parameter

Aus den Druckkurven (Millar-Tipmanometer), den Flußsignalen, den Wanddicken-Signalen sowie den Ergebnissen der Oximetrie und der Laktatmessung wurden folgende Parameter nach Digitalisierung (2 ms Abtastrate) unter Verwendung des Software-Paketes CORDAT II berechnet (Mittelwerte über einen Atemzyklus):

Tab. 28: Parameter und Definitionen

Parameter	Definition	Dimension	Besonderheiten
HR	Herzfrequenz	l/min	vom EKG abgeleitet
LVPmax	Druckmaximum	mmHg	Tipmanometer, Ventrikeldruck
dp/dtmax	Druckanstiegsgeschwindigkeit	mmHg/s	Spitzenwert des Differentialquotienten von LVP
dp/dtmin	Druckabfallsgeschwindigkeit	mmHg/s	Minimum des Differentialquotienten von LVP
HZV	Herz-Zeit-Volumen	l/min	Integral des Aortenflußwertes pro Minute
CBFm	mittlerer Koronarfluß	ml/min	Integral des Koronarflußwertes pro Minute
IMP	intramyokardialer Druck	mmHg	Wanddruck subendokardial
loop1	Druck-Weg-Schleife	mm-mmHg	Ischämiezone mit TMLR = Region 1
loop2	Druck-Weg-Schleife	mm-mmHg	Ischämiezone ohne TMLR = Region 2
loop3	Druck-Weg-Schleife	mm-mmHg	Nichtischämische Kontrollzone = Region 3
tpO ₂	Gewebs-pO ₂	mmHg	in den beiden Ischämiezonen
Laktat	Laktatkonzentration im Gewebe	mmol/l	in Gruppe B

5.3 Behandlungs- und Untersuchungsprotokoll

Okklusionsversuche (Gruppe A)

Nach Einstellen eines hämodynamischen steady states wurden zunächst Basismessungen durchgeführt. Dann erfolgte die Unterbrechung der RIVA-Perfusion zunächst für 30 s und die Messung der Auswirkungen dieser Ischämie.

Nach einer 15 minütigen Erholungszeit erfolgte sodann die TMLR im Bereich der Region 1, wobei 12 bis 15 Kanäle radiär um das epikardiale Sonokristall mit einem Excimer-Laser²⁶ angelegt wurden. Nach einer weiteren 15-minütigen Stabilisierungsphase wurde die Koronarakklusion wiederholt. Sämtliche Parameter wurden also zum Ausgangszeitpunkt, während der Initialokklusion, nach TMLR, sowie bei erneuter Okklusion des RIVA nach TMLR erfaßt (Abb. 36).

Embolisationsversuche (Gruppe B)

Bei 5 weiteren Schweinen wurde nach den Basismessungen eine Ischämie statt durch Okklusion des RIVA durch Injektion von bis zu 30µm großen Partikeln in die Koronararterien hervorgerufen, um der Tatsache Rechnung zu tragen, daß bei Patienten, die einer TMLR unterzogen werden, zumeist keine regionale, umschriebene Koronarstenose besteht, sondern eine diffuse Koronarsklerose. Zur Embolisation wurden ROTOP HSA Mikrosphären B20³¹, Durchmesser 15-30µm verwendet. Diese waren in NaCl/Tween-80-Lösung ultraschallgelöst und wurden intrakoronar unter Zuhilfenahme eines Mikrokatheters an einer Stelle des RIVA injiziert, die dem Ort der Okklusion in Gruppe A entsprach. Es wurden genau so viele Mikrosphären injiziert, bis die Fläche der Druck-Wegschleife als Ausdruck der regionalen Herzarbeit der betroffenen Regionen auf etwa 50% reduziert war. Nach Einstellen von steady-state-Bedingungen erfolgten die prä-TMLR-Messungen. Es erfolgte sodann die TMLR wie oben beschrieben.

Fünfzehn Minuten nach TMLR wurden die post-TMLR-Messwerte erhoben (Abb. 37).

²⁶ Max-30, Fa. Medolas

³¹ Fa. Rossendorfer Isotope

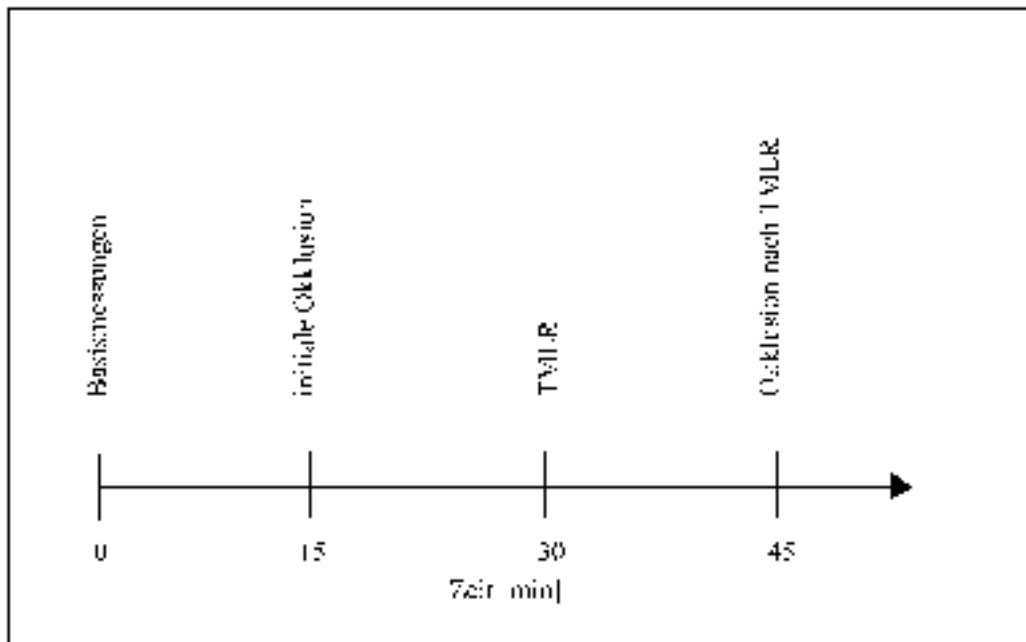


Abb. 36: Zeitliche Folge von TMLR und RIVA-Okklusionen
(Gruppe A)

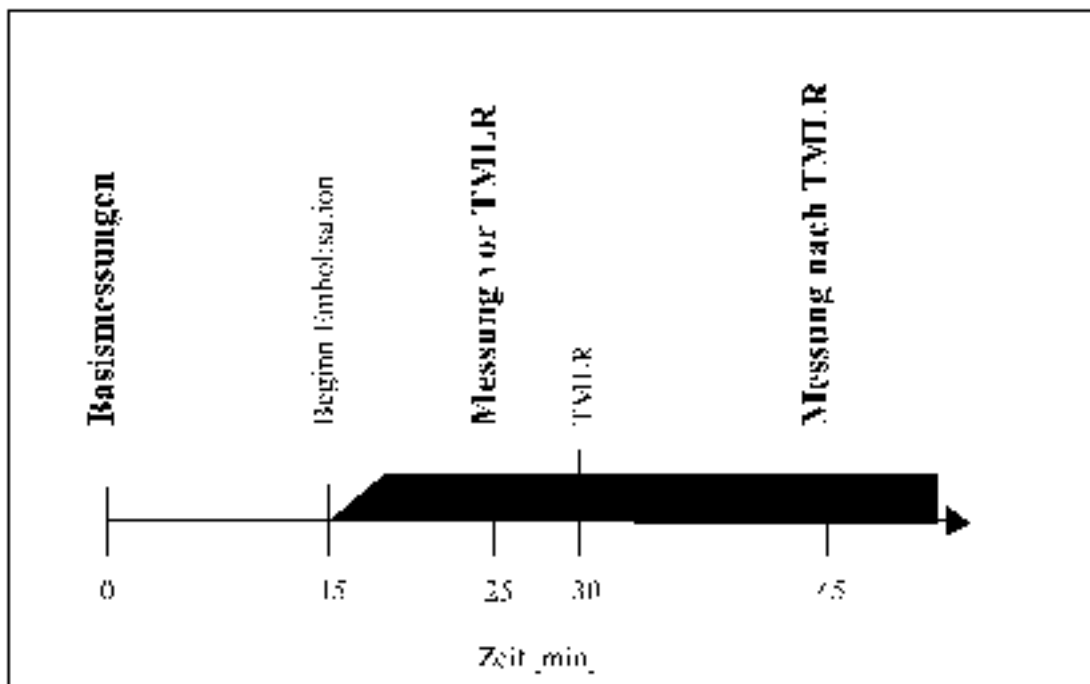


Abb. 37: Zeitliche Folge von Embolisation und TMLR
(Gruppe B)

Statistische Datenanalyse

Für sämtliche Meßparameter wurden Mittelwert und Streuung (SEM) ermittelt. Daneben wurde der Friedman-Test (nicht-parametrische Varianzanalyse, korrigiert für wiederholte Messungen) für paarige Meßwerte innerhalb einer Gruppe angewandt. Für die Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der nichtparametrische U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben angewandt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

5.4 Ergebnisse

Kontraktilität und Gewebs- pO_2 während der Basisokklusion

Während der initialen Koronarokklusion verminderte sich zwar die regionale Kontraktilität in den betroffenen Myokardarealen, die Gesamthämodynamik der Versuchstiere blieb jedoch stabil.

Unmittelbar nach Drosselung der RIVA-Perfusion, die über den Flußfühler am proximalen RIVA kontrolliert wurde, zeigte sich eine deutliche Abnahme der Druck-Wegschleife aus Wanddickenänderung und Ventrikeldruck in beiden Regionen im ischämischen Bereich (loop1 und loop2, s. Abb. 38), nicht aber in der Region in der Posterolateralwand (loop3). Der Flächeninhalt von loop1 (TMLR-Region) nahm um 43 bis 85% ab, im Mittel auf $35,8\% \pm 2,2\%$, von loop2 um 35 bis 88%, im Mittel auf $46,8\% \pm 3,4\%$ des Ausgangswertes. Der systolische IMP sank während der Okklusion um 4 bis 51%, im Mittel auf $70,91 \pm 3,9\%$ (157 auf 108 mmHg, s. Abb. 38). Der Gewebs- pO_2 sank kurzfristig um 30 bis 65% des Ausgangswertes (im Mittel von 8,9 auf 5,1 mmHg), um nach 3 bis 6 Minuten über den Ausgangswert zu steigen und schließlich wieder das Präokklusionsniveau zu erreichen. Die globalen Herzfunktionsparameter (LVP, dP/dt_{max} , dP/dt_{min}) nahmen dagegen nur gering ab und Tau als Zeichen der Relaxationsbeeinträchtigung zu. Die Meßwerte sind in Tabelle 29 zusammengefaßt.

Kontraktilität und Gewebs- pO_2 während der TMLR

Durch die TMLR wurde im Bereich der Region 1 die Fläche der Druck-Wegschleife, dP/dt_{max} , dP/dt_{min} und die Relaxationszeitkonstante Tau geringfügig aber nicht signifikant gesenkt (s. Tab. 29). Während des Laserprozesses beobachteten wir zeitweise ventrikuläre Arrhythmien, die sich jedoch spontan zurückbildeten. Die Blutungen aus den angelegten Laserkanälen sistierten auch ohne chirurgische Übernähung.

Kontraktilität und Gewebs- pO_2 während der Okklusion nach TMLR

Eine Koronarokklusion nach der TMLR (Okklusion 2) führte in der Region 1 (gelaserte Ischämiezone) in 8 von 12 Fällen zu einer geringeren Reduktion der Fläche der Druck-Wanddicken-Schleife, im Mittel auf 65,7% verglichen mit einem Abfall auf 35,8% bei der Okklusion vor der TMLR ($p < 0,05$). Auch der systolische IMP sank weniger als bei der Okklusion vor der TMLR (85,6 gegenüber 70,9%). Die Abnahme des Gewebs- pO_2 war

dagegen nur in 6 von 9 Fällen deutlich geringer (bei Okklusion vor der TMLR von 13,27 auf 5,00 mmHg, nach der TMLR von 18,62 mmHg auf 11,83). Zwischen beiden Okklusionen bestand kein signifikanter Unterschied. Die globalen Herzfunktionsparameter änderten sich nicht signifikant.

Verhältnis von IMP und LVP

Im normal perfundierten Myokard (Basismessungen) war der intramyokardiale Druck in den endocardnahen Wandanteilen mit im Mittel $157,1 \pm 9,6$ höher als der linksventrikuläre Druck mit $102,1 \pm 5,2$ (siehe linke Spalte in Tab. 29).

Unmittelbar nach Auslösen der Ischämie sank der IMP auf Werte von $107,8 \pm 5,7$ signifikant ab, ohne daß sich auch der LVP signifikant veränderte. Er erreichte bei einigen Tieren Werte, die niedriger waren als der LVP. Durch die TMLR kam es zu keinen signifikanten LVP-Änderungen. Allerdings führte die zweite Okklusion (nach TMLR) in den laserbehandelten Arealen zwar erneut zu einem Abfall des IMP, der jedoch signifikant weniger deutlich ausfiel als bei der ersten Okklusion ($128,4 \pm 16,1$).

Embolisationsversuche

Während der Embolisation sank die Fläche der Druck-Weg-Schleife wie vorher festgelegt in den Ischämieeregionen auf etwa 50% des Ausgangswertes. Dabei stieg die Laktatkonzentration von $1,28 \pm 0,14$ mmol/l auf $1,94 \pm 0,46$ mmol/l signifikant an. Nach der TMLR kam es zu einem leichten Abfall der Laktatkonzentration auf $1,86 \pm 0,38$ mmol/l, der jedoch nicht die Signifikanzgrenze erreichte.

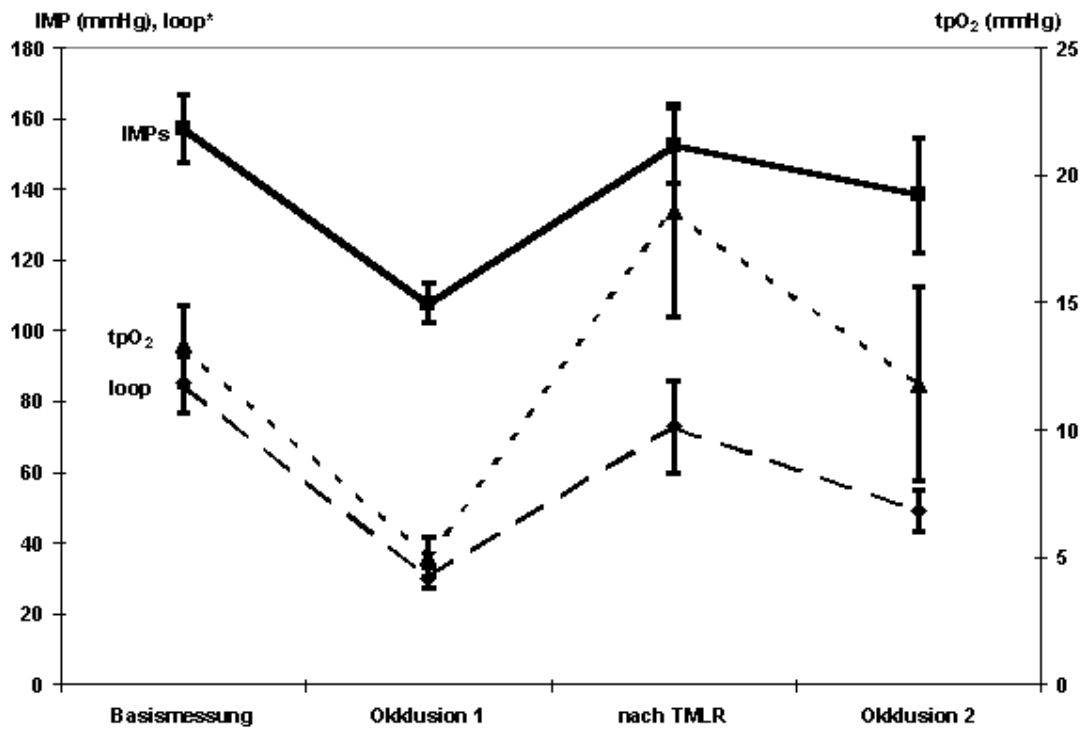


Abb. 38: IMP, loop und tpO₂ während der verschiedenen Messungen in ‚Region 1‘ (Mittelwert und Standardabweichung)

Tab. 29: Basismessungen, Messungen während Okklusion 1, nach TMLR, sowie nach Okklusion 2

n = 12	Basismessungen	Okklusion 1	D%	Messung nach TMLR	Okklusion 2	D%
LVPs (mmHg)	102,1 ± 5,2	93,3 ± 9,7	92,12 ± 2,7	96,2 ± 3,7	91,8 ± 5,1	93,2 ± 3,0
IMPs Region1 (mmHg)	157,1 ± 9,6	107,8 ± 5,7	70,91 ± 3,9	152,2 ± 10,7	<i>128,4 ± 16,1</i>	<i>85,6 ± 2,4</i>
CBF (ml/min)	23,8 ± 2,8	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,4	21,9 ± 3,3	0,1 ± 0,0	0,5 ± 0,1
dp/dtmax (mmHg/s)	3600 ± 300	3220 ± 310	89,0 ± 3,2	2830 ± 240	2790 ± 220	95,4 ± 5,1
loop1area (mm*mmHg)	85 ± 8	30 ± 3	35,8 ± 2,2	73 ± 13	<i>44 ± 6</i>	<i>65,7 ± 12,3</i>
loop2area (mm*mmHg)	88 ± 10	41 ± 5	46,8 ± 3,4	70 ± 7	37 ± 5	47,1 ± 6,1
loop3area (mm*mmHg)	91 ± 6	86 ± 7	98,9 ± 8,6	82 ± 11	85 ± 12	92,1 ± 5,9
Tau (ms)	42 ± 6	46 ± 5	9,5 ± 0,9	44 ± 6	48 ± 8	63,6 ± 11,5
tpO ₂ (mmHg)	13,27 ± 1,6	5,0 ± 0,8	37,6 ± 9,1	18,6 ± 4,2	11,83 ± 3,8	63,6 ± 11,5

fett = p < 0.05 gegenüber Vorwert (Effekt der Okklusion)

kursiv = p < 0.05 gegenüber Wert bei Okklusion 1 (TMLR-Effekt)

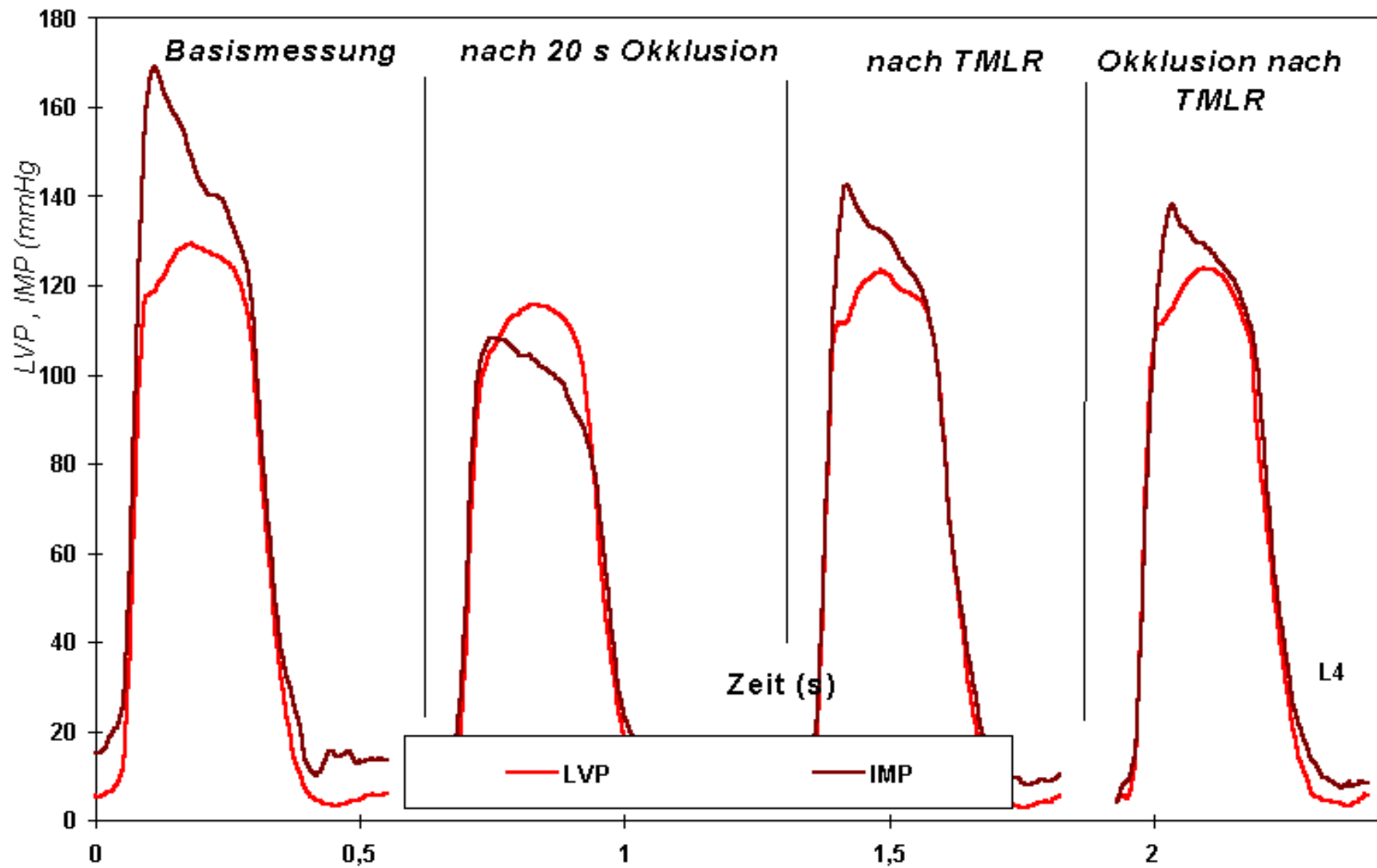


Abb. 39: LVP und IMP während der verschiedenen Meßzeitpunkte in Gruppe A

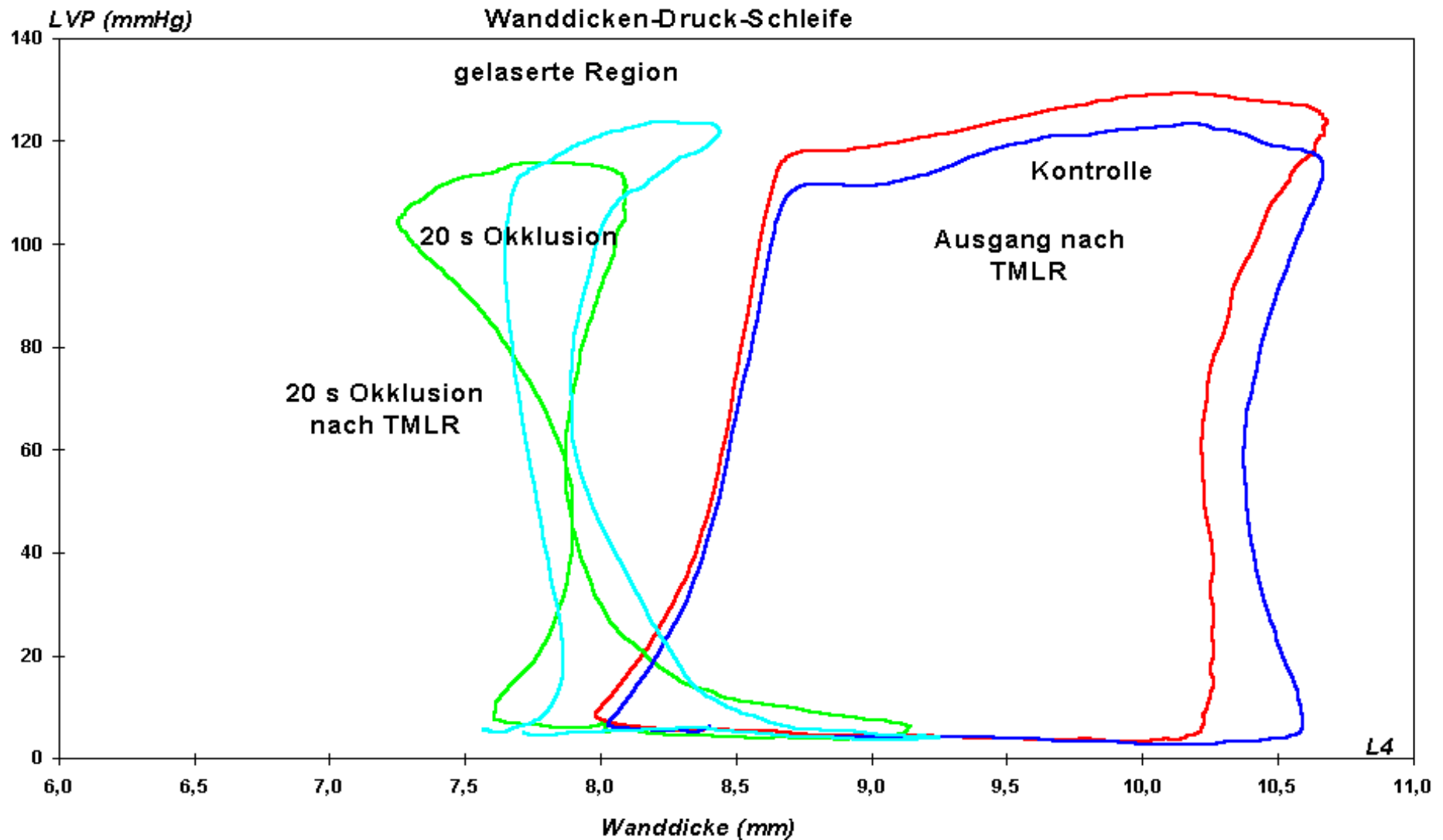


Abb. 40: Beispiel für die Änderungen der Wanddicken-Druckschleife der Region 1 in Gruppe A (Tier Nr. 4).

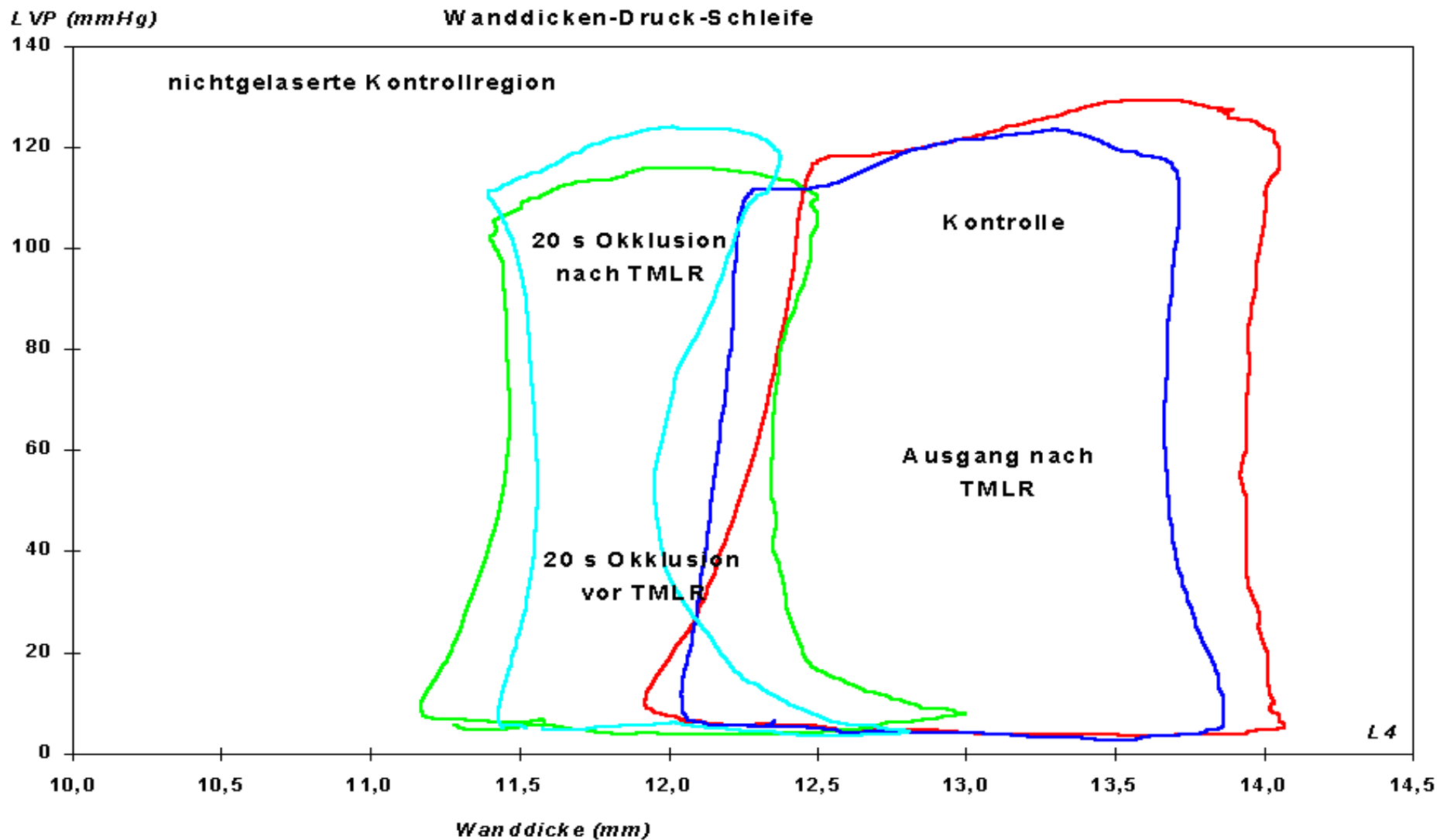


Abb. 41: Beispiel für die Änderungen der Wanddicken-Druckschleife der Region 2 in Gruppe A (Tier Nr. 4).

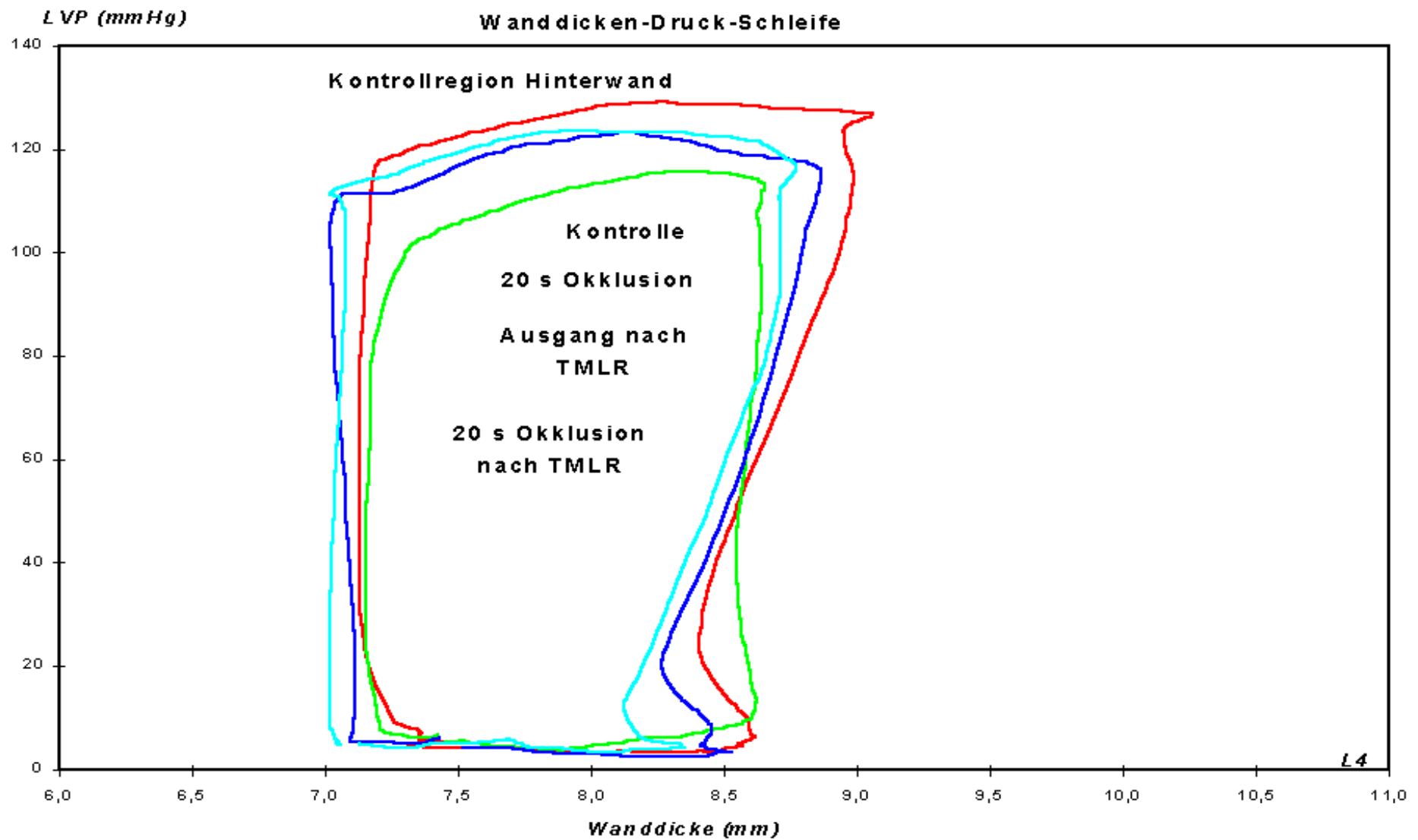


Abb. 42: Beispiel für die Änderungen der Wanddicken-Druckschleife der Region 3 in Gruppe A (Tier Nr. 4).

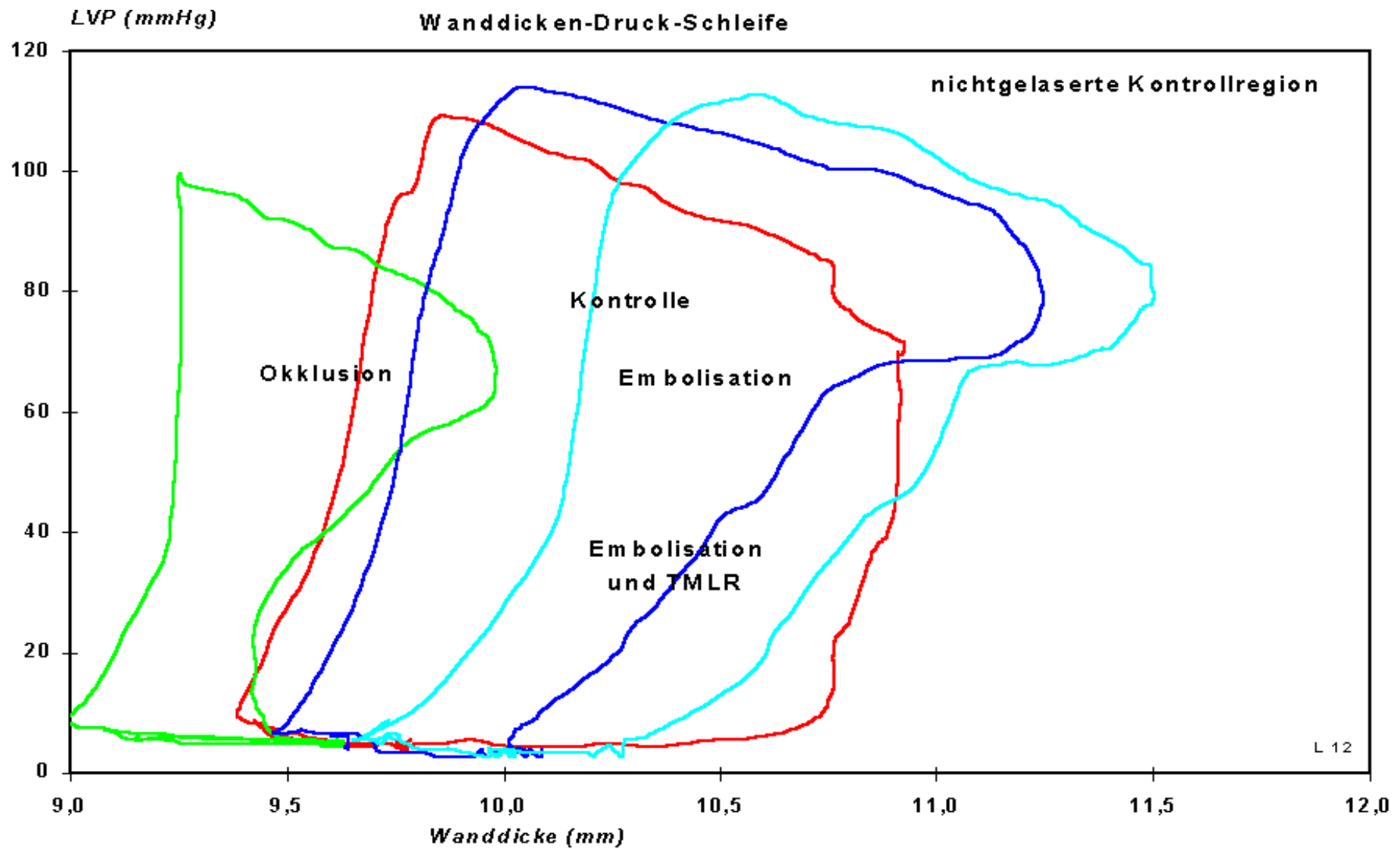


Abb. 43: Beispiel für die Änderungen der Wanddicken-Druckschleife der Region 1 in Gruppe B (Tier Nr. 12).

5.5 Diskussion

Methodenkritik

Wir verwendeten für die TMLR in unserem Tierexperiment aus Gründen der Verfügbarkeit einen Excimer-Laser und nicht den von uns in der klinischen Anwendung bevorzugten CO₂-Laser. Für die Analyse von Soforteffekten der TMLR halten wir dies jedoch für durchaus gleichwertig, da die resultierende Kanalgeometrie bei beiden Lasern vergleichbar ist, und die thermische Nekrosezone sowohl bei Verwendung des CO₂-Lasers als auch des Excimer-Laser weitaus kleiner ausfällt, als z.B. nach TMLR mit dem Ho- oder Nd:YAG-Laser, wie wir an anderer Stelle zeigen konnten [303].

Bei dem verwendeten Tiermodell wurde von uns, im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen [74, 112, 145, 162, 171, 219, 247, 252, 262, 277, 284, 297, 312, 350, 412, 455, 456], bewußt kein Myokardinfarkt erzeugt, sondern nur eine akute Ischämie, da wir nicht davon ausgehen, daß der TMLR in der Therapie des akuten Myokardinfarktes eine nennenswerte Bedeutung zukommen wird, auch wenn an diesem Modell teilweise beeindruckende Ergebnisse erzielt wurden [112, 145, 162, 277] (s.S. 149, TMLR am ‚Infarktmodell‘).

Tierversuche zur Beeinflussung einer akuten myokardialen Ischämie haben prinzipiell den Nachteil, daß die Ischämiefolgen nur über einen sehr begrenzten Zeitraum zu beobachten sind und chronische Umbauvorgänge im Myokard, wie sie beim Patienten vorliegen, fehlen oder nicht vergleichbar sind. Deswegen gestatten die von uns vorgestellten Versuchsergebnisse nur eine Aussage, ob überhaupt in der ersten Phase nach einer TMLR eine funktionelle und metabolische Veränderung in dieser Herzregion gemessen werden kann. Zudem ist eine akute Koronarokklusion nicht vergleichbar mit einer chronischen Koronarinsuffizienz bei Patienten, denen nicht durch eine direkte Revaskularisierung geholfen werden kann und die damit für eine TMLR in Frage kommen. Die Frage, ob durch die TMLR akut überhaupt Veränderungen erzielt werden, deren Basis ein Blutfluß durch die Laserkanäle ist, erscheint dagegen durchaus an diesem Modell beantwortbar zu sein, unabhängig davon, ob damit auch ein klinischer Langzeiterfolg verbunden ist.

In unserem Versuch fehlt eine separate Kontrollgruppe, vielmehr dienen die Tiere als eigene Kontrolle, da wir bei jedem Tier neben der TMLR-Zone ein nichtbehandeltes Ischämieareal sowie ein normal perfundiertes Kontrollareal definierten. Dies ist methodologisch nicht unproblematisch, da sich selbstverständlich z.B. jedes Auslösen einer regionalen Ischämie auch auf die anderen Myokardareale auswirkt. Das von uns gewählte Verfahren spart nicht nur Versuchstiere, sondern gestattet Aussagen am gleichen Tier, da durch die drei Myokardareale sowohl gelaserte als auch nicht gelaserte Ischämieareale mit einer Kontrollregion verglichen werden können.

Wiederholte Koronarokklusionen führen prinzipiell immer zu dem Phänomen des ‚ischemic preconditioning‘, d.h. mit jeder folgenden Koronarokklusion wird das Ausmaß der zu beobachtenden funktionellen Veränderungen wie z.B. die Abnahme der Kontraktilität geringer. Dies berechtigt sicherlich zur Kritik an unserem Experiment. In Vorversuchen konnten wir hingegen belegen, daß kurze Okklusionen von 30 Sekunden Dauer bei den von uns gewählten Pausen durchaus vergleichbare Ischämiefolgen auslösen. Unsere Ergebnisse legen eine akute Durchblutungsverbesserung durch die TMLR indirekt nahe. Nur in den mit TMLR vorbehandelten Ischämiearealen zeigte sich nach erneuter Okklusion des RIVA eine geringer eingeschränkte regionale Kontraktilität sowie ein moderater Abfall des intramyokardialen Sauerstoffpartialdruckes. Die unbehandelten Ischämieareale zeigten weit schwerere Störungen der Kontraktilität bei geringerem tpO₂. Eventuelle Effekte eines ischemic preconditioning hätten sich aber gleichermaßen in Region 1 und 2 auswirken müssen, was jedoch

nicht der Fall war. Auf dieses Phänomen kann die bessere Protektion des TMLR-Gebietes somit nicht allein zurückgeführt werden.

Mit der Verwendung von Partikeln zur Koronarembolisation versuchten wir, eine Situation zu simulieren, die den humanen Verhältnissen bei diffuser Koronarsklerose eher entspricht. Außerdem kann eine Beeinflussung der Kollateralversorgung bei einer Mikroembolisation weitgehend ausgeschlossen werden. Hierbei erwies es sich jedoch als ausgesprochen schwierig, steady-state-Bedingungen zu erzielen. Dies führte zu der geringen Anzahl verwendbarer Versuchsergebnisse (n=5) und der hohen Streuung.

Die von uns verwendete Mikrodialysetechnik ist ein aufwendiges und teilweise auch störanfälliges Versuchsverfahren. Mit der Mikrodialyse ist es nicht möglich, ein vollständiges Gleichgewicht zwischen der Pufferlösung und der umgebenden Flüssigkeit zu erreichen, so dass zunächst untersucht werden mußte, welcher Anteil in das Mikrodialysat diffundiert. Die Konzentration eines einzelnen Metaboliten hängt nicht nur von der Konzentrationsdifferenz zwischen dem Perfusat und der extrazellulären Flüssigkeit ab, sondern auch von der Flussgeschwindigkeit innerhalb der Mikrodialyse-Sonde. Die absolute Rückgewinnung, die sog. Recovery einer Substanz wird bestimmt durch die Ausschlussgrenze der Dialysemembran („cut-off“), die Größe der Austauschoberfläche, die Perfusionsflußrate und den Diffusionskoeffizienten der Bestandteile durch die extrazelluläre Flüssigkeit. Die Recovery liefert daher nur einen Näherungswert für die reelle Konzentration des Metaboliten in der extrazellulären Flüssigkeit, zumal Meßzeiten von 10 Minuten wegen der notwendigen geringen Perfusionsrate von 0,1 ml/h in Kauf genommen werden müssen.

Wahl einer geeigneten Spezies

Eine Vielzahl der publizierten experimentellen Daten zur TMR wurde am Hundemodell gewonnen (siehe Tabellen 31 und 32). Wir wählten hingegen das Schwein als Tiermodell, da die Anzahl der Kollateralgefäße im Schweineherzen minimal ist, und die Dimensionen und Versorgungstypen in dieser Spezies ungefähr denen des menschlichen Herzens entsprechen. Diese Vorteile würden wir auch für das Schafherz als gegeben ansehen. Hingegen bestehen diesbezüglich wesentliche Limitierungen der publizierten experimentellen Ergebnisse am Hundemodell, da das Hundeherz für seine exzellente Kollateralisierung sowie für eine ausgesprochene interindividuelle Variabilität der Gefäßversorgung bekannt ist. Experimente am Rattenherzen [112, 456] halten wir für weniger aussagekräftig, da die Relation von Kanaldurchmesser zu Myokarddicke in diesem Modell wesentlich von den Verhältnissen einer klinischen TMLR abweicht.

Das Verhältnis von intramyokardialem und intraventrikulärem Druck

Die Relation zwischen intramyokardialem und intraventrikulärem Druck war lange Zeit Gegenstand einer lebhaften wissenschaftlichen Debatte, da sie neben der TMLR bzw. Myokardrevaskularisation durch mechanische Nadelpunktion auch entscheidend für die Beurteilung der physiologischen Grundlagen einer früher weit verbreiteten Operationsmethode wie der Vineberg-Operation war.

So mag die Effizienz der Vineberg-Operation, bei der ein Pedikel der A.thoracica interna in einen intramyokardialen Tunnel eingezogen wurde, ohne daß direkte Gefäßanastomosen angelegt wurden [427-434], zwar nicht unumstritten gewesen sein, sie wurde jedoch in zahlreichen Arbeiten belegt [76, 315, 379, 413]. So konnte auch unsere Arbeitsgruppe zeigen, daß der Pedikel Anschluß an das intramyokardiale Gefäßnetz gewinnt und über mehrere Jahrzehnte zur myokardialen Perfusion beitragen kann [202] (Abb. 44). Wenn aber nachweislich Blut aus einem Vineberg-Pedikel, in dem ja kein höherer Druck herrscht als im linken Ventrikel, in das intramyokardiale Gefäßnetz fließen kann, so sollte dies ein deutlicher praktischer Hinweis dafür sein, daß der IMP den LVP offensichtlich nicht übersteigt.

In der Vergangenheit wurde ein Blutfluß über TMLR-Kanäle jedoch wiederholt grundsätzlich in Frage gestellt, da man zumindest seit den Arbeiten von Pifarre et al. davon ausging, daß im gesunden Myokard der intramyokardiale Druck zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus den intraventrikulären Druck übersteigt, und der existente Druckgradient jeden Blutfluß aus dem Ventrikelkavum in das Myokard verhindert [336]. Pifarre hatte 1968 experimentell an Hunden ermittelt, daß der IMP während der Systole 60-100 mmHg über dem Aortendruck liegt und auch in der Diastole diesen noch um 20-75 mmHg übersteigt. Allerdings verzichtete er bei diesen Messungen auf die Induktion einer Ischämie, was die Höhe der gemessenen Werte erklären könnte. Ein Jahr später veröffentlichte die selbe Arbeitsgruppe Ergebnisse eines Experimentes mit Nadelpunktionen am Hundemyokard nach Ligatur des RCX. Postoperativ hatten sich jedoch alle Kanäle wieder verschlossen, und weder Infarktgröße noch Sterblichkeit waren in der Nadelpunktionsgruppe geringer als in der Placebogruppe, was die Autoren mit Hinweis auf die existierenden Druckverhältnisse als zwingend logisch ansahen [337]. Wir konnten hingegen nachweisen, daß die von Pifarre gemessene Druckrelation im Zustand der Ischämie nicht gemessen werden kann, und daß hier vielmehr der intraventrikuläre Druck den intramyokardialen übersteigt, da aufgrund der Ischämie in der betroffenen Region weniger Druck erzeugt wird als unter physiologischen Bedingungen. Durch die TMLR kam es in unserem Versuch jedoch wieder zum Anstieg des IMP, was einerseits als indirekter Hinweis für eine Reduktion der Ischämie gewertet werden könnte, andererseits jedoch einem Blutfluß durch die Kanäle wieder zunehmend entgegen wirkt. Es wäre zu erwarten, daß sich hier auf einem bestimmten Niveau ein steady state einstellt.

Eddicks et al. konnten diese Inversion des IMP-IVP-Verhältnisses bei Ischämie am isolierten haemoperfundierten Schweineherzen bestätigen [75].

Die Messung des IMP birgt jedoch zahlreiche methodische Probleme. So wurden in der Praxis sehr unterschiedliche Werte bestimmt, je nachdem ob die Untersucher die Messungen über eine Flüssigkeitssäule mit einem Drucktransducer oder mit einem elektronischen Tipmanometer durchführten.

Konsens besteht jedoch zu der Beobachtung, daß intramyokardial ein Druckgefälle von endokardial nach epikardial existiert [17, 116].

Nach Baird et al. ist der LVP immer höher als der IMP, er kann in endocardnahen Abschnitten höchstens ebenso groß wie der IMP sein [17]. Sabbah et al. untersuchten das Verhalten des IMP in Abhängigkeit vom Grad der

ausgelösten Ischämie in einem Hundemodell. Unter normaler Perfusion ermittelten sie einen IMP, der den LVP um 44 ± 6 mmHg überstieg. Nach Ligatur des RIVA wurde das betroffene Myokard hypokinetisch und diese Differenz betrug nur noch 15 ± 1 mmHg, um schließlich nach Ausbildung von akinetischem Myokard überhaupt nicht mehr nachweisbar zu sein. Als das betroffene Myokardareal unter anhaltender Ischämie schließlich ein dyskinetisches Kontraktionsverhalten zeigte, überstieg nun der LVP den IMP um 29 ± 6 mmHg [359]. Hardy sah bei seinen Versuchstieren nach TMLR einen Abfall des IMP. Der von ihm bestimmte IMP war allerdings immer geringer als der LVP [116].

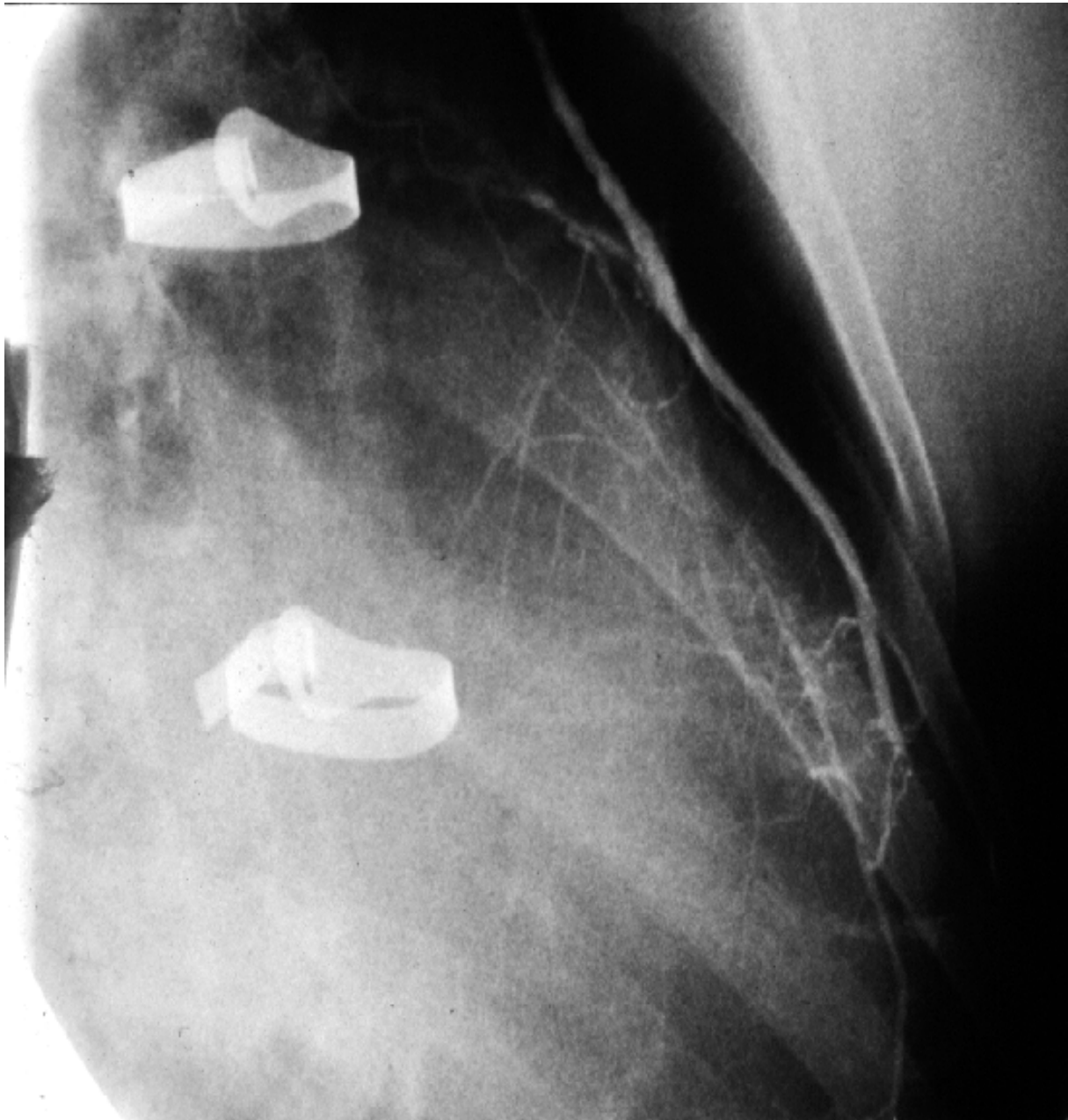


Abb. 44: Angiographische Darstellung des distalen RIVA nach Kontrastmittelinjektion in die linke A.thoracica interna 30 Jahre nach Vineberg-Operation

Unsere Ergebnisse bestätigen die schon von Pifarre beobachtete Tatsache, daß in normoperfundiertem Myokard der intramyokardiale Wanddruck zumindest in den endocardnahen Regionen den linksventrikulären Druck übersteigt. Allerdings ist dies bei Vorliegen einer Ischämie nicht unbedingt der Fall. Grundsätzlich ist ein Blutfluß aus dem Ventrikelkavum in das Myokard am ischämischen Herzen also offensichtlich nicht unmöglich.

Kontraktilität als indirekter Perfusionsparameter

Die Tatsache, daß die myokardiale Durchblutung auch durch die Kontraktilität der betreffenden Areale widerspiegelt wird, findet klinisch z.B. in der Dobutamin-Stressechokardiographie breite Anwendung. So wurde auch nach TMLR nachgewiesen, daß beide Parameter in engem Zusammenhang stehen. Hughes et al. haben in ihrem Experiment an Hunden vor und nach TMLR den myokardialen Blutfluß mittels PET und die Kontraktilität durch DSE untersucht. Bei den Tieren, die einer TMLR mit dem CO₂-Laser oder mit dem Ho:YAG-Laser unterzogen worden waren, fanden sie in der PET einen signifikant höheren MBF und in der DSE regional und global eine höhere kontraktile Reserve als in den Kontrollgruppen [150].

In einem anderen Experiment hat die selbe Arbeitsgruppe, ähnlich wie wir, allerdings ohne Auslösen einer Ischämie, die Soforteffekte der TMLR hinsichtlich regionaler und globaler Kontraktilität analysiert. Ebenso wie in unserem Versuch wurden dazu Sonomicrometer verwendet. Nach TMLR mit dem CO₂-Laser beobachtete auch Hughes eine geringfügige, nicht signifikante Abnahme der regionalen Kontraktilität. Dies erreichte im Falle des Holmium:YAG-Lasers die Signifikanzgrenze und ging bei beiden Lasertypen mit einem erhöhten myokardialen Wassergehalt, also einer Myokardödembildung, und damit mit einer erhöhten myokardialen Steifigkeit einher [154].

Einige Arbeitsgruppen untersuchten Veränderungen der Kontraktilität an normal perfundierten Herzen. Dieses Modell ist jedoch eher geeignet, Schädigungsmechanismen durch die TMLR zu untersuchen, da sich an normal perfundiertem und daher auch normal kontrahierendem Myokard kaum eventuelle Verbesserungen zeigen lassen. Tabelle 30 faßt diese Untersuchungen zusammen.

Tab. 30: Übersicht über tierexperimentelle Untersuchungen zur TMLR an normal perfundierten Herzen

Autor	Jahr	Spezies	Laser ²⁸	Intervall zwischen TMLR u. Analyse [d]	Wesentliche Resultate
Mueller [296]	1998	Schwein	Ho:YAG	0	geringfügige, transiente Kontraktilitätsstörung durch TMLR
Lutter [242]	1999	Schwein	CO ₂	0	nach TMLR verminderte Kontraktilität und myokardiale Ödembildung
Hughes [154]	2000	Schwein	CO ₂ , Ho:YAG	0	Ho:YAG-Laser, nicht aber CO ₂ -Laser führt zu verminderter Kontraktilität und reduziertem MBF. Myokardödem und vermehrte Steifheit in beiden Gruppen.

Martin et al. beobachteten eine signifikante Zunahme der prozentualen segmentalen Verkürzung sowie des regionalen myokardialen Blutflusses in einem chronischen Ischämiemodell am Schwein 18 Wochen nach

²⁸ CO₂ = Heart-Laser[®], falls nicht anders spezifiziert

TMLR. Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die TMLR mit dem CO₂-Laser oder mit dem Excimer-Laser erfolgte [260].

Mueller hat an normoperfundiertem Schweinemyokard die Effekte der TMLR mit einem Ho:YAG-Laser hinsichtlich der regionalen und globalen Kontraktilität gemessen. Er fand zwar 5 Minuten nach Anlegen von jeweils 20 Laserkanälen einen geringfügigen, aber signifikanten Rückgang von LVEF und regionaler Kontraktilität, bereits 30 Minuten postoperativ hatten sich beide Parameter jedoch wieder normalisiert [296]. Im Gegensatz zu diesen Befunden sah Lutter in einem Experiment an gesunden, nicht-ischämischen Schweineherzen nach TMLR mit dem CO₂-Laser einen signifikanten Rückgang des linksventrikulären stroke-work-Index (LVSWI), der auch nach 6 Stunden nicht wieder angestiegen war und ebenfalls mit einem erhöhten myokardialen Wassergehalt einherging. Der Kontraktilitätsrückgang wurde verstärkt, wenn statt der klinisch üblichen Kanaldichte von einem Kanal pro cm² die doppelte Kanalmenge angelegt wurde. Allerdings gingen diese Befunde nicht mit einem meßbaren Rückgang der Myokardperfusion einher [242]. Die Aussagekraft dieses Versuchs ist jedoch dadurch begrenzt, daß sich die Kontraktilität von gesundem Myokard a priori nur verschlechtern kann, wobei doch im klinischen Alltag häufig minderperfundierte, hypokinetische Areale behandelt werden. Daher komplettierte die Arbeitsgruppe ihre Untersuchungen mit einem längerfristigen Versuch an Schweinen, bei denen experimentell eine chronische Ischämie erzeugt wurde [240]. Drei Monate postoperativ war der LVSWI in den laserbehandelten Gruppen signifikant angestiegen. Auch die segmentale myokardiale Verkürzung unter Stress war zwar unmittelbar nach TMLR signifikant abgefallen, zeigte jedoch nach 3 Monaten einen wiederum signifikanten Anstieg, der deutlich über das prä-TMLR-Niveau hinaus führte. Diese Versuche von Lutter et al. legen nahe, daß es wahrscheinlich kurzfristig nach TMLR zu einer Störung der myokardialen Kontraktilität und Ödembildung kommt, längerfristig aber offenbar Mechanismen einsetzen, welche diese Störung nicht nur kompensieren, sondern zu einer Verbesserung der Kontraktilität führen.

Messung des myokardialen Sauerstoffpartialdruckes und der Laktatkonzentration

Unter Ischämiebedingungen fällt der myokardiale Sauerstoffpartialdruck signifikant ab, was auch in unserem Tierexperiment deutlich der Fall war. Unsere Messungen ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Okklusionen vor und nach TMLR. Die Streuung der Meßwerte nahm jedoch im Verlauf der Versuche kontinuierlich zu, was bereits daraufhin weist, daß es mit den von uns verwendeten Licox-Sonden nicht immer einfach ist, stabile Meßbedingungen zu erhalten. Bei 6 von 9 Tieren fand sich jedoch bei Okklusion nach der TMLR eine geringere relative Abnahme des Gewebs-pO₂ als bei der Okklusion vor der TMLR.

Misfeld et al. haben mit der gleichen Apparatur die Veränderungen des myokardialen Sauerstoffpartialdruckes nach TMLR am Schwein untersucht [284]. Allerdings unterzogen sie die Tiere einer anhaltenden Ligatur aller Diagonaläste, was eher zu einem Infarkt als zu einer Ischämie geführt haben dürfte. Der beobachtete starke Abfall des tpO₂ hielt auch nach durchgeführter TMLR weiter unvermindert an.

Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete anderenorts über Messungen des Sauerstoffpartialdruckes nach klinischer TMLR. Dabei wurden 9 Patienten über 72 Stunden einer kontinuierlichen myokardialen tpO₂-Messung unterzogen, nachdem die Kabel der intraoperativ angelegten Meßsonden durch die Haut ausgeleitet wurden. In den ersten 24 postoperativen Stunden sahen die Untersucher bei 8 von 9 Patienten einen signifikanten Anstieg

des tpO_2 . Dies korrelierte mit dem später beobachteten Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms bei den Patienten [199].

Messungen der intramyokardialen Laktatkonzentration nach TMLR wurden von Reuthebuch et al. publiziert. Allerdings erfolgten die Messungen nicht wie in unserem Versuch intravital mittels Mikrodialyse, sondern spektrophotometrisch nach Entnahme von Biopsien. Reuthebuch wählte zudem ein akutes Infarktmodell. Seine Arbeitsgruppe konnte zwischen laserbehandelten und unbehandelten Infarktgebieten keine Laktatkonzentrationsunterschiede sowie keine Unterschiede in der Konzentration energiereicher Phosphate feststellen [350].

TMLR am Infarktmodell

Uns erscheint es eher unwahrscheinlich, daß über frisch angelegte Laserkanäle dem Myokard so viel Blut zufließt, das ein akuter Myokardinfarkt, der z.B. über eine anhaltende Koronarokklusion ausgelöst wird, verhindert oder zumindest dessen Ausmaß reduziert werden kann.

Dennoch haben einige Arbeitsgruppen dieses Modell für die Untersuchung von TMLR-Effekten gewählt [74, 112, 145, 162, 171, 219, 247, 252, 262, 277, 284, 297, 312, 350, 412, 455, 456].

Hierbei scheint es uns wesentlich zu sein, ob die TMLR vor oder nach der Infarktinduktion erfolgte. Einige Arbeitsgruppen erzeugten die Laserkanäle in erheblichem zeitlichen Abstand zur Koronarligatur, so daß unseres Erachtens die durch den Infarkt ausgelösten strukturellen Veränderungen am Myokard bereits irreversibel gewesen sein dürften [145, 262]. In diesen Fällen ist es erstaunlich, daß teilweise durchaus protektive Effekte der späteren TMLR nachzuweisen waren. Tabelle 31 gibt einen Überblick über experimentelle Untersuchungen am Modell des akuten Infarktes.

Tab. 31: Übersicht über tierexperimentelle Untersuchungen zur TMLR am Modell eines akuten Infarktes

Autor	Jahr	Spezies	Laser ²⁹	Intervall ³⁰	Wesentliche Resultate
Mirhoseini [277]	1982	Hund	CO ₂ (400 W)	0	Sterblichkeit sinkt durch TMLR von 100% auf 27.7%
Goda [105]	1987	Schwein	CO ₂ (20 W)	0-56	keine Effekte der TMLR hinsichtlich Mortalität, Kontraktilität; unmittelbar nach TMLR Rückgang der ST-Hebungen.
Hardy [116]	1990	Hund	CO ₂	0	Perfusion in Laserarealen vermindert, Kontraktilität geringer
Landreneau [219]	1991	Hund	CO ₂ (80 W)	0	regionale Kontraktilität durch TMLR nicht verbessert, pH und Adenosingehalt nicht angestiegen ³¹
Jeevanandam [162]	1991	Hund	Ho:YAG	42	geringere Infarktausdehnung ³² in Lasergruppe
Guo [112]	1993	Ratte	Nd:YAG	1	geringere Infarktausdehnung und bessere Haemodynamik in Lasergruppe
Whittaker [455]	1993	Hund	Ho:YAG	0	keine Verbesserung des MBF und der Kontraktilität sowie keine Verringerung der Infarktausdehnung nach TMLR
Horvath [145]	1995	Schaf	CO ₂	0/30	geringere Infarktausdehnung u. bessere Kontraktilität in Lasergruppe
Whittaker [456]	1996	Ratte	Ho:YAG	60	Verringerung der Infarktausdehnung durch Nadelpunktion, nicht aber durch TMLR
Kadipasaoglu [171]	1997	Hund	CO ₂	0/42	keine Unterschiede in den ersten 6 h nach TMLR, kleinere Nekrosezonen und bessere regionale und globale Kontraktilität nur in der Lasergruppe
Choo [50]	1998	Schaf	Ho:YAG	0	direkter Nachweis des Blutflusses über die Kanäle mittels Echokontrastmittel
Lutter [247]	1998	Schwein	CO ₂	0	geringere Infarktausdehnung in TMLR-Gruppe ohne MBF- oder Kontraktilitätsverbesserung
Misfeld [284]	1998	Schwein	CO ₂	0	keine Verbesserung der tpO ₂ durch TMLR
Malekan [252]	1998	Schaf	CO ₂	56	Ventrikel- und Aneurysmagröße, Wanddicken, EF, LVSWI durch TMLR nicht beeinflusst
Mueller [297]	1998	Schwein	Ho:YAG	30	keine Unterschiede hinsichtlich Kontraktilität zwischen Placebo- und Lasergruppe
Eckstein [74]	1999	Schaf	Ho:YAG	0/28	keine Hinweise für Perfusion über Laserkanäle
Tjomsland [412]	1999	Schwein	Ho:YAG	0	keine Unterschiede in der Infarktausdehnung zwischen Infarktgruppen mit und ohne TMLR, signifikant weniger Arrhythmien in der TMLR-Gruppe
Reuthebuch [350]	1999	Schwein	CO ₂	0	keine Unterschiede in der Konzentration von Laktat und energiereichen Phosphaten zwischen TMLR- und nichtgelaserter Infarktregion
Matoba [262]	1999	Hund	CO ₂ (100 W)	30	geringere Infarktausdehnung und größere Wanddicken in der Lasergruppe
Nakamura [312]	1999	Hund	CO ₂ (100 W)	0 bis 2	geringerer Anstieg gefolgt von rascherem Abfall von CK und CKMB in der Lasergruppe
Kanellopoulos [176]	1999	Schwein	Ho:YAG ³³	0	Kontraktilität nach PMR vermindert, kein Hinweis für signifikante Perfusion über Kanäle, histologisch Hämatome und Gewebedestruktion

²⁹ CO₂ = Heart-Laser®, falls nicht anders spezifiziert

³⁰ Intervall zwischen TMLR und Analyse [d]

³¹ die TMLR erfolgte in kardioplegischem Herzstillstand an der Herz-Lungen-Maschine

³² die Infarktausdehnung beschreibt den Anteil von nekrotischem Gewebe an der „area at risk“

³³ Die Laserrevaskularisation erfolgte als PMR mit einem Katheter vom Endocard aus

Zahlreiche Arbeitsgruppen bestimmten den relativen Anteil von Narbengewebe an der zumeist mit Färbemethoden vorher quantifizierten „area at risk“ und fanden dabei in der TMLR-Gruppe eine signifikant geringere Infarktausdehnung [112, 145, 162, 171, 248, 262, 456].

Eine „makroskopische“ Betrachtungsweise wählten Malekan et al. in ihrem Versuch an Schafen. Sie beobachteten echokardiographisch die Ausbildung eines linksventrikulären Aneurysmas und die myokardiale Kontraktilität nach Ligatur des RIVA und des 2. Diagonalastes. Unmittelbar vor Infarktinduktion wurde die Hälfte der Tiere einer TMLR mit dem CO₂-Laser unterzogen. Acht Wochen später konnte die Arbeitsgruppe keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Ventrikel- und Aneurysmagröße, Wanddicken, Kontraktilität und verschiedener haemodynamischer Parameter feststellen [252].

Auch Horvath et al. fanden in ihrer Untersuchung an 30 Schafen in der TMLR-Gruppe, bei der eine Stunde nach Induktion des Myokardinfarktes die Anlage von 15 Kanälen mit einem CO₂-Laser erfolgte, eine signifikant geringere Ausdehnung der Infarktareale. Dieses Ergebnis erscheint vor dem Hintergrund des Zeitintervalls nahezu unglaublich. Histologisch waren 30 Tage später die offenen TMLR-Kanäle von viablem Myokard umgeben. Dies ging mit einer signifikant besseren Kontraktilität der gelaserten Infarktareale im Vergleich zu unbehandelten Infarktanteilen einher [145]. Ähnlich positive Ergebnisse fanden Guo an Ratten unter Verwendung eines Nd:YAG-Lasers [112] sowie Kadipasaoglu ebenfalls mit dem CO₂-Laser [171]. Auch unter Verwendung eines low-power-CO₂-Lasers (100 W) konnten Matoba et al. einen Monat nach TMLR signifikant geringere Infarktausdehnungen messen, wenn 30 Minuten nach RIVA-Ligatur eine Laserbehandlung erfolgte [262]. Eckstein gelang es nicht, die Ergebnisse von Horvath zu reproduzieren. Allerdings verwendete er einen Ho:YAG-Laser [74]. Auch Mueller et al., die ebenfalls einen Ho:YAG-Laser verwendeten, konnten keinerlei Effekte der TMLR hinsichtlich der regionalen und globalen Kontraktilität einen Monat nach Ligatur von Marginalästen und anschließender TMLR messen [297].

Lutter fand jedoch wie Horvath in seinem Experiment an Schweinen, bei denen er zunächst mit dem CO₂-Laser anterolateral eine TMLR durchführte und 30 Minuten später den RIVA ligierte, geringere Infarktausdehnungen in der TMLR-Gruppe. Allerdings ging dies tendenziell mit einem eher geringeren MBF und unveränderter Kontraktilität im Vergleich zur unbehandelten Infarktgruppe einher [247].

Über die Kinetik der Serum-CK- und -CK-MB-Konzentration nach Induktion eines akuten Infarktes mit und ohne anschließender TMLR berichtet Nakamura. Er beobachtete in der Lasergruppe einen signifikant geringeren Anstieg dieser Enzyme sowie anschließend einen rascheren Abfall [312].

Perfusionsmessungen nach TMLR

Da sich TMLR-Kanäle nach unseren Ergebnissen und denen zahlreicher anderer Arbeitsgruppen wahrscheinlich relativ früh postoperativ wieder verschließen (siehe Kapitel 4), eignet sich der Zeitraum unmittelbar nach Anlage der Laserkanäle in besonderer Weise für die Untersuchung der prinzipiellen Möglichkeit eines Blutflusses durch die Kanäle.

Ein nicht unbedeutender Anteil der Patienten, die sich einer TMLR-Operation unterzogen, berichten bereits unmittelbar postoperativ über das Verschwinden jeglicher Angina pectoris. Dafür gibt es neben einer möglichen Denervierung des Myokards durch die TMLR nur die „klassische“ Erklärung einer sofortigen Durchblutungsverbesserung der betreffenden Areale durch die angelegten Laserkanäle. Die dazu publizierten

tierexperimentellen Ergebnisse sind jedoch inhomogen. Über die langfristigen Auswirkungen der TMLR auf die myokardiale Perfusion geben insbesondere vor dem Hintergrund einer alsbaldigen Okklusion der Laserkanäle hingegen eher Experimente am chronischen Ischämie-Modell Auskunft. Tabelle 32 faßt die tierexperimentellen Untersuchungen an ischämischen Herzen zusammen.

Tab. 32: Übersicht über tierexperimentelle Untersuchungen zur TMLR am akut oder chronisch ischämischen Herzen

Autor	Jahr	Spezies	Laser ³⁴	Modell	Intervall ³⁵	Wesentliche Resultate
Hardy [116]	1990	Hund	CO ₂ (86W)	akute Ischämie	0	Perfusion in Laserarealen vermindert, Kontraktilität geringer
Kohmoto [190]	1997	Hund	Ho:YAG	isolierter Kanal ³⁶ mit/ohne akuter Ischämie	0	Blutflußkapazität eines Laserkanals = 0.6 (ohne) bis 1.4 ml/min (mit Ischämie)
Horvath [141]	1998	Schwein	?	chron. Ischämie	84	bessere Kontraktilität in TMLR-Arealen
Hughes [149]	2000	Schwein	CO ₂ , Ho:YAG, Excimer	chron. Ischämie	180	MBF, kontraktile Reserve und Angiogenese in CO ₂ - und Ho:YAG-Lasergruppe signifikant erhöht, nicht jedoch in Excimer-Gruppe
Wadia [439]	2000	Schwein	CO ₂ ³⁷	chron. Ischämie	42	verbesserte regionale Kontraktilität in der Lasergruppe in Ruhe und insbesondere unter Dobutamin-Stress
Lutter [240]	2000	Schwein	CO ₂	chron. Ischämie	90	MBF in Lasergruppen höher, Nekroseausdehnung geringer, regionale Kontraktilität signifikant erholt, keine Unterschiede im LVSWI
Ozaki [327]	2000	Schaf	Ho:YAG	chron. Ischämie	14-70	Ruhe-MBF in Lasergruppe nach 10 Wochen signifikant erhöht, regionale Kontraktilität unverändert
Martin [260]	2000	Schwein	CO ₂ Excimer	chron. Ischämie	126	regionaler MBF und Kontraktilität (%SS) in beiden Lasergruppen signifikant höher
Hattan [119]	2000	Hund	CO ₂	akute Ischämie	0	NADH-Fluoreszenz in unmittelbarer Kanalumgebung hoch als Zeichen der verminderten Perfusion

³⁴ CO₂ = Heart-Laser®, falls nicht anders spezifiziert

³⁵ Intervall zwischen TMLR u. Analyse [d]

³⁶ Details siehe S.144

³⁷ gepulster CO₂-Laser, 8-12 J in 1.5 ms, entspricht 5000-8000 W, 1 mm beam diameter

Mittels radioaktiv oder farbig markierter Mikrosphären kann die myokardiale Perfusion exakt quantifiziert werden; diese Technik gilt bislang als Goldstandard der experimentellen Perfusionsmessung.

Hardy's Arbeitsgruppe hat bereits 1990 die myokardiale Perfusion in TMLR-Arealen im Vergleich zu unbehandelten Gebieten unter akuter Ischämie mit radioaktiv markierten Mikrosphären gemessen. Dabei sah er in den TMLR-Gebieten eine signifikant geringere Perfusion, woraus er schlußfolgerte, daß sich ein retrograder Fluß aus dem intramyokardialen Gefäßsystem über die Laserkanäle in das Ventrikelkavum etabliert haben könnte. Erst nach artefizieller Erhöhung des intraventrikulären Blutdruckes um 100% fand sich eine Zunahme der Perfusion in den Lasergebieten im Vergleich zu den Kontrollarealen [116]. Allerdings verwendete Hardy noch nicht den Hochenergie-Heart-Laser[®], sondern einen CO₂-Laser mit einer Ausgangsleistung von 86 Watt (Sharpplan 743). Aber auch Lutter konnte unter Verwendung des Heart-Lasers[®] mit der Mikrosphärentechnik keine signifikante Zunahme der Durchblutung nach TMLR feststellen [247].

Eckstein et al. haben versucht, mit einer Infrarot-Thermokamera den Blutfluß durch Laserkanäle nachzuweisen. Sie erzeugten dazu am Schaf einen akuten Myokardinfarkt durch Okklusion des Diagonalastes und untersuchten nach anschließender TMLR das epikardiale Wärmebild des Infarktareals. Unterschiede zu den nichtgelaserten Infarktarealen fanden sie nicht. Möglicherweise ist die Eindringtiefe dieses Verfahrens aber auch zu gering; mit maximal 5mm dürften gerade die endocardnahen Regionen mit einer Thermokamera nicht darstellbar sein, was aber vor dem Hintergrund der Tatsache, daß sich die Kanäle ja bereits wenige Minuten nach ihrer Anlage an der äußeren Kanalöffnung wieder thrombotisch verschließen, die eigentliche „region of interest“ darstellen dürfte. Vier Wochen später wurden die Tiere zusätzlich im MRT untersucht. Hier konnte Eckstein zwar ausgedehnte Infarktareale darstellen, die TMLR-Kanäle jedoch nicht überzeugend identifizieren [74].

Sehr ähnlich zu unserem Versuchsprotokoll war der von Hattan et al. in ihrem Experiment am Hund gewählte Versuchsaufbau. Auch sie definierten wie wir 3 unterschiedliche Myokardareale und untersuchten die Herzen während transientscher Ischämien vor und nach TMLR. Dabei verwendeten sie neben der Mikrosphärentechnik auch die NADH-Spektrometrie. In ihrem Experiment ergaben sich jedoch keinerlei Hinweise auf eine Perfusion über die angelegten Laserkanäle. In unmittelbarer Kanalumgebung war der NADH-Gehalt am höchsten, was wahrscheinlich Ausdruck der thermischen Myokardnekrose war [119].

Aber es gibt auch eine größere Zahl von Berichten über eine Zunahme des MBF nach TMLR von ischämischem Myokard. Hughes et al. haben den myokardialen Blutfluß in ihrem Experiment an Hunden mittels PET untersucht. Sie erzeugten durch Anlage eines hydraulischen Okkluders am RCX eine chronische Ischämie und wiesen nach 2 Wochen mit PET und DSE das Vorliegen von „hibernating myocardium“ nach. Dieses behandelten sie mit 3 verschiedenen Lasern und untersuchten die Tiere 6 Monate später erneut. Bei den Tieren, die einer TMLR mit dem CO₂-Laser oder mit dem Ho:YAG-Laser unterzogen worden waren, fanden Hughes et al. in der PET einen signifikant höheren MBF und in der DSE regional und global eine höhere kontraktile Reserve als bei den Sham- oder Excimer-Laser-behandelten Tieren [150], was er bei weitgehend verschlossenen Kanälen auf eine ausgeprägtere Angiogenese in den ersten beiden Gruppen zurückführte [153].

Über ein interessantes Experiment zur Messung der Blutflußkapazität eines TMLR-Kanales berichtete Kohmoto. Er legte an 5 Hunden von epikardial jeweils einen nicht vollständig transmuralen Laserkanal an, an dessen (epikardiale) Öffnung er die A.thoracica interna end-zu-end anastomosierte. Über einen Flußsensor konnte er nun den biphasischen Fluß durch das Gefäß analysieren. Unter Ruhebedingungen flossen dabei im Mittel 0.6 ml/min durch die Arterie in den Kanal; unter Ischämiebedingungen erhöhte sich der Fluß hingegen auf fast das Dreifache. Nach Injektion farbiger Mikrosphären konnte er diese in der Umgebung des Kanals nachweisen,

wobei eine negative Korrelation zwischen Mikrosphärendichte und Entfernung zum Kanallumen bestand und noch 1 cm von der Kanalmitte entfernt Mikrosphären nachweisbar waren [190].

5.6 Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse legen eine akute Durchblutungsverbesserung durch die TMLR indirekt nahe. Nur in den mit TMLR vorbehandelten Ischämiearealen zeigte sich nach erneuter Okklusion des RIVA eine geringer eingeschränkte regionale Kontraktilität sowie ein moderater Abfall des intramyokardialen Sauerstoffpartialdruckes. Die unbehandelten Ischämieareale zeigten weit schwerere Störungen der Kontraktilität bei tendenziell geringerem tpO_2 . Es konnte belegt werden, daß sich unter Ischämiebedingungen die Druckdifferenz zwischen Ventrikelkavum und Myokardwand umkehren kann und somit eine Perfusion vom Kavum in das Myokard prinzipiell möglich wäre.

Unsere eigenen histologischen Untersuchungen an humanen Autopsiepräparaten haben gezeigt, daß es wahrscheinlich schon in den ersten Tagen nach TMLR zu einem akuten thrombotischen Verschuß der Kanäle kommt [205]. Insofern lassen unsere Ergebnisse keinen Schluß auf eine mögliche Langzeitwirkung der TMLR zu. Sie scheinen jedoch zu belegen, daß ein Blutfluß über TMLR-Kanäle in der Frühphase nach dem Lasereingriff stattfinden kann.

Experimentelle Untersuchungen zur TMLR erfolgten in großer Zahl am Modell des akuten Infarktes, welches unseres Erachtens für die Beurteilung der TMLR eher ungeeignet ist und auch mehrheitlich keine protektive Wirkung der TMLR nachweisen konnte. Hingegen belegt ein Großteil der Untersuchungen an chronisch ischämischen Herzen, daß die myokardiale Perfusion in den TMLR-Gebieten anzusteigen scheint. Dies wurde sowohl für den CO_2 - als auch für den Ho:YAG-Laser in mehreren Studien gezeigt.

6 Untersuchung zu Sicherheitsaspekten der Laseranwendung am Herzen

Da die Laserwirkung bei der TMLR auf einer Vaporisierung des Gewebes basiert, besteht bei ihrem Einsatz grundsätzlich die Gefahr der Zerstörung funktionell wichtiger myokardialer Strukturen, wie beispielsweise des subvalvulären Halteapparates der Mitralklappe oder von Koronararterienästen. Daneben führt die thermische Lasereinwirkung zur Denaturierung von Eiweißmolekülen auch außerhalb des eigentlichen Laserkanals, woraus in Abhängigkeit vom verwendeten Lasertyp weiträumigere Nekrosebildungen resultieren können. Schließlich wurden während des Anlegens der TMLR-Kanäle komplexe Herzrhythmusstörungen beobachtet, die insbesondere bei den Patienten mit schwerer diffuser KHK, die ja bei allen TMLR-Kandidaten vorliegt, lebensgefährlich sein können.

Unsere Untersuchungen und Überlegungen zu den Sicherheitsaspekten der transmyokardialen Laserrevaskularisation sind in diesem Kapitel zusammengefaßt.

6.1 Induktion maligner Rhythmusstörungen durch ungetriggerte Lasersysteme

6.1.1 Einleitung und Aufgabenstellung

Bis zur Mitte der neunziger Jahre fand nur der hochenergetische Heart-Laser[®] für den Einsatz am schlagenden Herzen Verwendung. Mit dem zunehmenden Einsatz der transmyokardialen Laserrevaskularisation wurde dann aber eine wachsende Anzahl verschiedener Laser von den Herstellern angeboten, mit denen eine TMLR erfolgen kann.

Während anfangs Niedrigenergielaser nur am kardioplegierten Herzen eingesetzt wurden, empfahlen später immer mehr Firmen auch den Einsatz ihrer Laser am schlagenden Herzen. Niedrigenergielaser benötigen für das Anlegen eines Laserkanals einige Sekunden Zeit. Um dabei die Herzaktionen so wenig wie möglich zu stören, verfügen diese Laser in der Regel über eine EKG-Triggerung.

Mit der Idee, die Laserstrahlung EKG-getriggert, also nur in bestimmten, genau definierten Phasen des Herzzyklus abzugeben, wurde zwei verschiedenen Überlegungen Rechnung getragen:

1. ist seit langer Zeit bekannt, daß mechanische oder elektrische Einwirkungen auf das Herz insbesondere in der Repolarisationsphase zu Rhythmusstörungen führen können, die über einfache Extrasystolen hinaus gehen und durchaus zu lebensbedrohlichen Zuständen (Kammerflattern, Kammerflimmern) führen können. Dies ist insbesondere bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung der Fall, wie sie durch ein Kollektiv von Kandidaten für die TMLR repräsentiert werden.
2. soll durch die ausschließliche Abgabe von Laserenergie in der Phase der maximalen Füllung des linken Ventrikels, die elektrokardiographisch der R-Zacke entspricht, das Beschädigen der Papillarmuskeln und insbesondere der Chordae tendineae der Mitralklappe vermieden werden, da das Blut im linken Ventrikel „überschüssige“ Laserenergie in hohem Maße absorbiert. Diese Absorption geschieht je nach verwendetem Lasertyp entweder durch das im Blut enthaltene Hämoglobin oder durch Wasser.

Schließlich drängten Ende der neunziger Jahre zunehmend Firmen auf den Markt, die ungetriggerte TMLR-Systeme anboten. Mit diesen Lasern sollte ebenfalls eine TMLR ohne Sicherheitsbedenken für den Patienten möglich sein.

Das Auftreten von Arrhythmien bei Verwendung nicht-EKG-getriggter Laser im Vergleich zu EKG-getriggerten Systemen sollte daher systematisch am Tiermodell untersucht werden. Neben der Häufigkeit der Induktion von Arrhythmien sollte dabei auch ihr klinischer Schweregrad Beachtung finden.

6.1.2 Untersuchungsmodell

Die experimentelle Untersuchung erfolgte an sieben Hunden (20 bis 30kg Körpergewicht) und einem Schwein (ca. 40kg Körpergewicht). Alle in dieser Studie untersuchten Tiere wurden in Übereinstimmung mit den „Principles of Laboratory Animal Care^{38cc}“ bzw. dem „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals^{39cc}“ behandelt⁴⁰.

6.1.3 Behandlungs- und Untersuchungsprotokoll

Die Tiere wurden durch i.v.-Injektion von 15ml Pentobarbital 2.5% als Bolus in Narkose versetzt und es erfolgte die Anlage einer invasiven arteriellen Druckmessung sowie eines 6-Kanal-EKGs. Sodann wurde der Thorax über eine linke anterolaterale Thorakotomie eröffnet. Nach Retraktion der Lunge und Eröffnen des Pericards wurden seitliche Pericardhochhaltenähte angelegt. Der linke Ventrikel war auf diese Weise von allen Seiten leicht zugänglich.

Nach einer präoperativ erstellten Randomisierungstabelle wurden nun in vorher genau definierten Regionen des linken Ventrikels entweder mit dem EKG-synchronisierten oder mit dem asynchronen Laser TMLR-Kanäle angelegt und gleichzeitig EKG-Aufzeichnungen erhoben. Die jeweilige Laserregion und der Lasertyp wurden also zufällig (nach Randomisierungstabelle) ausgewählt.

Da Rhythmusstörungen an ischämischem Myokard leichter ausgelöst werden können als an normal durchblutetem Herzmuskelgewebe, wurde bei zwei Versuchstieren (ein Hund und ein Schwein) vor Applikation der Laserstrahlung eine Myokardischämie durch Ligatur des RIVA in seinem medialen Drittel erzeugt („Ischämiegruppe“). Beide Tiere wurden anschließend durch kontinuierliche Applikation eines Antiarrhythmikums (Lidocain[®] (Hund) bzw. Bretylium[®] (Schwein)) rhythmusstabilisiert, so daß unmittelbar vor Laseranwendung wieder ein stabiler Sinusrhythmus ohne Extrasystolen vorlag. Auf diese Weise sollte die klinische Situation bei TMLR-Patienten, bei denen fast immer ischämische Myokardareale existieren, besser simuliert werden.

Die technischen Parameter der verwendeten Laser und deren Einstellung können der Tab. 33 entnommen werden.

³⁸ formuliert von der National Society for Medical Research

³⁹ National Academy of Sciences (NIH publication 85-23, revised 1985)

⁴⁰ Die experimentelle Untersuchung wurde an der Columbia Universität, New York durchgeführt.

Tab. 33: Technische Parameter der verwendeten Laser

	EKG-synchronisiertes System	Asynchrones System
Lasertyp	Ho:YAG	Ho:YAG
Wellenlänge	2.1 μm	2.1 μm
Hersteller	CardioGenesis Inc.	Schwartz Electro-Optics
EKG-Triggerung	durch R-Zacke	keine
Energie pro Puls	2.0 Joule	1.4 Joule
Repetitionsrate	bursts aus 3 Pulsen	5 Hz
Pulslänge	350 \pm 30 ms	300 \pm 30 ms

Die intraoperativ verwendeten TMLR-Handstücke und optischen Fasern waren für beide Systeme identisch. Sie wurden epikardial unter leichtem Druck aufgesetzt. Der Laser-Prozeß wurde bei dem Cardiogenesis-System durch Tritt auf einen Fußschalter begonnen, während der asynchrone Laser durch eine zweite Person auf ein Kommando hin ausgelöst wurde. Es wurde jeweils so viel Energie abgegeben, bis die Spitze des Handstückes das Ventrikelkavum erreicht hatte, was durch ein Nachlassen des Gegendruckes deutlich spürbar wurde. Ein pulsatilem Bluten aus dem Laserkanal bestätigte diesen Befund. In typischer Weise wurde durch 2-3 minütiges Aufdrücken einer Kompresse wieder Blutrockenheit erzielt. Das Übernähen einzelner Laserkanäle war in keinem Falle notwendig. Auf diese Weise wurden bei jedem Tier 20 Kanäle angelegt, insgesamt also 160 Laserkanäle, von denen jeweils 80 mit dem asynchronen System und 80 mit dem EKG-getriggerten Laser angelegt wurden.

Intraoperativ erfolgte eine regelmäßige Adjustierung der Laser, um etwaige Schwankungen der applizierten Laserenergie durch veränderte Transmissionsbedingungen auszugleichen.

Nach Beendigung der EKG-Aufzeichnungen wurden die Tiere getötet.

6.1.4 Ergebnisse

Die acht Tiere wurden entsprechend dem Behandlungsprotokoll einer TMLR unterzogen. Jedes Tier erhielt 20 TMLR-Kanäle, wobei 10 mit dem asynchronen Laser und 10 mit dem EKG-getriggerten Lasersystem angelegt wurden (Ausnahme „Ischämiegruppe“, s.u.). Die EKG-Aufzeichnungen wurden unmittelbar vor Anlage des ersten TMLR-Kanals begonnen und kontinuierlich fortgeführt. Sie endeten frühestens 30 Sekunden nach Anlage des letzten Laserkanals.

Die Gesamtzahl der aufgetretenen schweren Arrhythmieepisodes wurde ermittelt und ist in Abb. 45 in Abhängigkeit vom verwendeten Lasersystem dargestellt. Schwere Arrhythmieepisodes wurden dabei definiert als Salven, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflattern oder -flimmern.

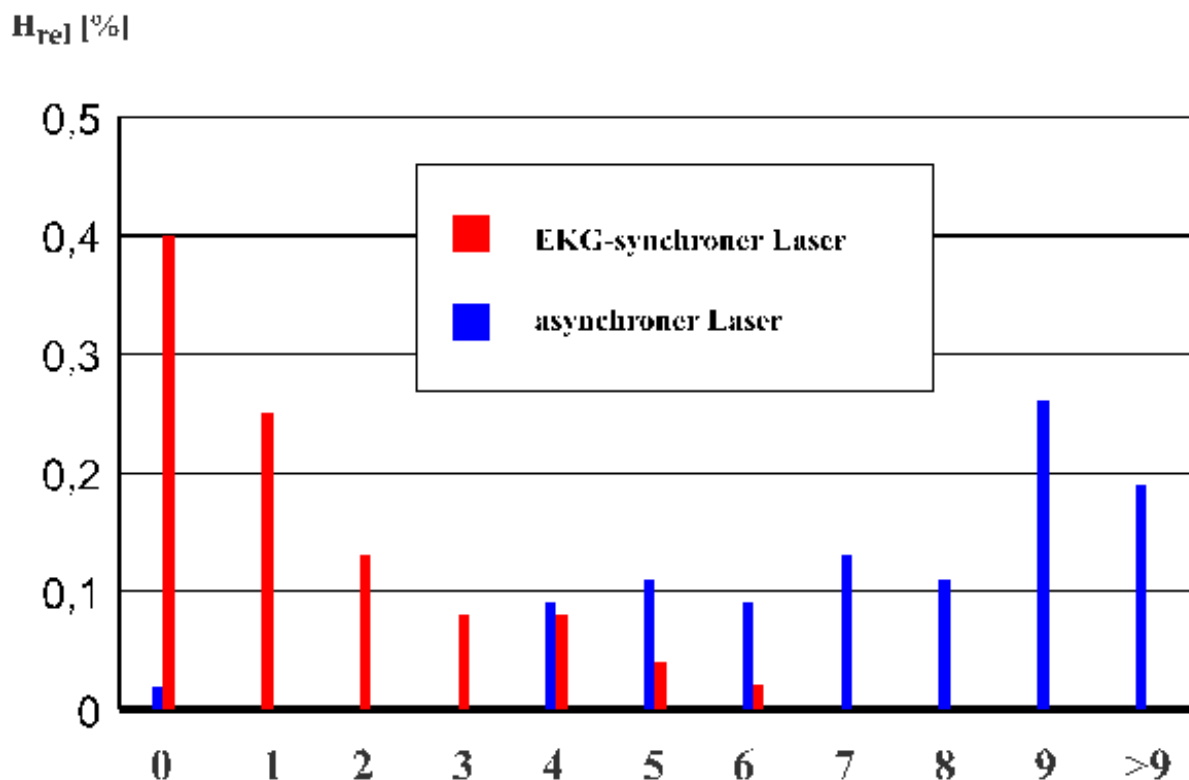


Abb. 45: Anzahl aufgetretener schwerer Arrhythmieepisodes (Abszisse) in Abhängigkeit vom verwendeten Lasersystem bezogen auf die Gesamtzahl der erzeugten Laserkanäle.

Während es bei Verwendung des EKG-getriggerten Lasers bei 40% der angelegten Laserkanäle zu keinerlei schweren Rhythmusstörungen kam und bei weiteren 25% nur einmalig Rhythmusstörungen auftraten, führte die Verwendung des ungetriggerten Lasers in fast der Hälfte der Kanäle zu 9 oder mehr Episoden von schweren Arrhythmien.

Die beiden Tiere der „Ischämiegruppe“ zeigten weit ausgeprägtere Rhythmusstörungen. So führte bereits die Anlage des ersten Kanals mit dem ungetriggerten Laser bei dem Hund zu einer ventrikulären Tachykardie gefolgt von Kammerflimmern. Trotz mehrerer Kardioversionsversuche gelang es bei diesem Tier nicht, wieder einen stabilen Herzrhythmus herzustellen und es verstarb in tabula. Ein ähnliches Verhalten zeigte das Schwein, wenngleich es nach mehrfacher Kardioversion wieder einen Sinusrhythmus erlangte, so daß das Experiment beendet werden konnte.

Die Verwendung eines nicht-EKG-getriggerten Lasers führte also in fast jedem Falle zum Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen, die insbesondere bei Vorliegen einer myokardialen Ischämie lebensbedrohlichen Charakter erlangen kann.

6.1.5 Diskussion

Das Erlangen eines festen Stellenwertes der transmyokardialen Laserrevaskularisation in der chirurgischen Therapie der koronaren Herzerkrankung setzt eine hohe Sicherheit der Laseranwendung für den Patienten voraus. Die vorliegenden Ergebnisse legen es nahe, am schlagenden Herzen ausschließlich EKG-getriggerte Laser zu verwenden, um die Induktion lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen durch die Laseranwendung zu verhindern. Insbesondere am ischämischen Herzen, wie es bei einer Vielzahl der TMLR-Patienten vorliegt, erscheint die Anwendung ungetriggelter Lasersysteme daher nicht vertretbar.

Wenngleich die technischen Laserparameter hinsichtlich Pulslänge und Energie pro Puls bauartbedingt bei den beiden verwendeten Lasern nicht absolut identisch sein konnten, so scheinen uns die Ergebnisse doch eindeutig auf die Überlegenheit des EKG-getriggerten Systems hinsichtlich der untersuchten Zielgrößen hinzuweisen. Neben den untersuchten Hunden wurde mit der Verwendung eines Schweins bewußt eine zweite Spezies gewählt, um eventuelle Verfälschungen des Ergebnisses durch die bei Hunden bekannte ausgeprägte Kollateralisierung zwischen den einzelnen großen Koronararterienästen zu eliminieren. Durch diesen hohen Kollateralisierungsgrad könnte bei Hunden zumindest theoretisch eine erhöhte Arrhythmieschwelle bestehen. In der Literatur sind nur wenige Arbeiten zur Induktion von Rhythmusstörungen während der transmyokardialen Laserrevaskularisation publiziert.

So fanden Kadipasaoglu et al. in einem Tierversuch ventrikuläre Tachykardien bei Verwendung des CO₂-Heart-Lasers[®] nur bei 3% der erzeugten Kanäle. Mit Ho:YAG- oder Excimer-Lasern war dies hingegen bei 70% der angelegten Kanäle der Fall [173]. Diese Ergebnisse zeigen, daß nicht nur die Frage einer eventuellen EKG-Triggingerung unter Sicherheitsaspekten von Bedeutung ist. Offensichtlich sind Systeme, bei denen die Laserstrahlung in eine optische Faser eingekoppelt wird, welche direkt epikardial auf das Myokard aufgesetzt und dann unter Abgabe von Laserenergie vorgeschoben wird, arrhythmogener als Laser, die nach dem Prinzip des Freistrahls arbeiten.

6.1.6 Zusammenfassung

Die Verwendung eines ungetriggerten Ho:YAG-Lasers führte im Tierexperiment im Vergleich zu einem EKG-getriggertem System signifikant häufiger zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Diese können insbesondere beim Vorliegen einer Myokardischämie lebensbedrohlichen Charakter erlangen. Eine TMLR am schlagenden Herzen sollte daher nur mit EKG-getriggerten Lasersystemen erfolgen.

6.2 Das Ausmaß der myokardialen Schädigung durch die Lasereinwirkung

6.2.1 Einleitung und Aufgabenstellung

Da bei der TMLR durch Vaporisation von Gewebe Kanäle in vitalem Myokard erzeugt werden, resultiert aus jeder Operation ein Verlust an kontraktilen Herzmuskel. Aus unseren histologischen Untersuchungen und denen anderer Arbeitsgruppen (s. Kapitel 4) ist bekannt, daß nach TMLR mit einem CO₂-Heart-Laser[®] der Laserkanal mit seinem Radius von 500 µm von einer Nekrosezone umgeben ist, die ebenfalls ca. 500 µm Breite aufweist. Daraus würde bei 30 angelegten Laserkanälen nur ein Verlust von knapp 1 cm² Ventrikelwand resultieren. Legt

man hingegen die Zahlen von Schweitzer et al. [374] zugrunde, wären dies 2.6 cm² und nach Lutter et al. bei 30 Laserkanälen sogar 23 cm² [246].

Insbesondere im letzten Fall sollte dies klinisch in einer früh postoperativ reduzierten Kontraktilität und in einem Anstieg der Serumkonzentration der Enzyme Creatinkinase und Creatinkinase-MB Ausdruck finden.

Da bislang eine systematische Untersuchung dieser Problematik an einer größeren Patientengruppe nicht publiziert wurde, besteht jedoch noch Unklarheit darüber, ob diese Enzyme nach TMLR in gleicher Weise wie nach Bypassoperationen zu interpretieren sind. Bislang wurde nämlich auch diskutiert, ob die Hitzedenaturierung der Eiweiße in der Umgebung der Laserkanäle vielleicht zwar zu einer Nekrose, nicht aber zu einem nennenswerten Anstieg der Enzyme im Blut führen würde, weil diese möglicherweise strukturell so verändert sein könnten, daß sie mit den laborchemischen Standardtest nicht nachgewiesen werden können.

6.2.2 Methodik

Wir analysierten bei 163 Patienten, die eine isolierte TMLR erhielten, in den ersten 7 postoperativen Tagen den Verlauf der Serumkonzentrationen der Creatinkinase und des Isoenzym CK-MB. Dabei bestimmten wir jeweils die Maximalwerte der Enzyme und die Zeitdifferenz zwischen der Operation und dem Auftreten dieses Maximalwertes (fortan mit ‚Zeitdifferenz‘ bezeichnet). Diese Werte wurden mit den Daten einer Kontrollgruppe verglichen, die sich aus 35 konsekutiven ACVB-Patienten und 30 konsekutiven Re-ACVB-Patienten des gleichen Behandlungszeitraumes zusammensetzte. In der TMLR-Gruppe wurde zusätzlich präoperativ und am Entlassungstag echokardiographisch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt, um mögliche Korrelationen zwischen dem Enzymverlauf und einer eventuellen Abnahme der Kontraktilität zu erfassen. Alle Echokardiographieuntersuchungen erfolgten durch den gleichen Untersucher mit ein und demselben Gerät. Zusätzlich wurde für die TMLR-Patienten die Beziehung zwischen dem postoperativen Verlauf der Enzymkonzentrationen sowie der Veränderung der LVEF und den intraoperativ gewählten technischen Laserparametern applizierte Kanalanzahl, applizierte Gesamtenergie, mittlere und maximale Energie pro Kanal untersucht.

Für quantitative Meßparameter wurden Mittelwert und 95 % -Konfidenzintervall bzw. Standardabweichung ermittelt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Box-Plots. Gruppenvergleiche wurden mit t-Tests bzw. Pearson's-Chi²-Test durchgeführt. Im Fall von mehreren zu vergleichenden Gruppen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, wobei der Fehler 1. Art (α) nach der Methode von Scheffé adjustiert wurde. Weiterhin ermittelten wir den Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Analyse der Korrelation von Enzymwerten und LVEF-Änderung. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

6.2.3 Ergebnisse

In den 3 Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters der operierten Patienten. Alle Patienten litten an einer koronaren Dreifäßerkrankung. In der TMLR-Gruppe war der Anteil der voroperierten Patienten mit 91.4% signifikant höher als in der Gesamt-Kontrollgruppe mit 46%. Innerhalb der beiden Untergruppen des Kontrollkollektivs gab es hinsichtlich aller analysierten Parameter keine signifikanten Unterschiede. Bei allen Patienten fiel zeitlich das Maximum der Gesamt-CK auch auf das Maximum der CK-MB.

In der TMLR-Gruppe wurden mit $607,8 \pm 558,4$ U/l signifikant höhere Gesamt-CK-Werte und mit $30,4 \pm 43,4$ U/l tendenziell, aber nicht signifikant höhere CK-MB-Werte als in den beiden Kontrollgruppen (Gesamt-CK_{max} $285,0 \pm 292,3$ U/l, CK-MB_{max} $24,6 \pm 25,1$ U/l) gemessen (s. Tab. 34 und Abb. 46). Der Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK war jedoch in der TMLR-Gruppe signifikant niedriger und erreichte mit im Mittel $4,5 \pm 3,0$ % zumeist nicht die klinisch bedeutsame 6%-Grenze (s. Abb. 47). In den Kontrollgruppen erreichte dieser Anteil $10,1 \pm 6,4$ %. In der TMLR-Gruppe wurde das postoperative Maximum der CK- und CK-MB-Werte 25 Stunden nach der Operation und damit signifikant später gemessen als in den Kontrollgruppen ($8,7 \pm 9,1$ h, s. Abb. 48). Tabelle 34 gibt einen Überblick über die gemessenen Werte, wobei die Kontrollgruppe in ihre beiden Untergruppen differenziert wurde.

Tab. 34: Überblick über die Messwerte zum postoperativen Verlauf von CK und CK-MB

	Gruppe	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
CK _{max} [U/l]	TMLR	163	607,7853 [*]	521,4 – 694,2
	ACVB	35	231,3429	156,9 – 305,7
	Re-ACVB	30	347,6667	215,1 – 480,2
CK-MB _{max} [U/l]	TMLR	163	30,4233	23,7 – 33,9
	ACVB	30	24,2286	14,2 – 34,3
	Re-ACVB	35	25,1333	17,8 – 32,4
Anteil CK-MB [%]	TMLR	163	4,5352 [*]	4,1 – 5,0
	ACVB	35	10,0897	8,0 – 12,2
	Re-ACVB	30	10,1315	7,5 – 12,7
Zeitdifferenz [h]	TMLR	162	24,9938 [*]	22,1 – 27,9
	ACVB	30	7,0571	4,11 – 10,0
	Re-ACVB	35	10,6333	7,1 – 14,2

^{*} signifikanter Unterschied zur Gruppe ACVB (p<0.001)

[□] signifikanter Unterschied zur Gruppe Re-ACVB (p<0.001)

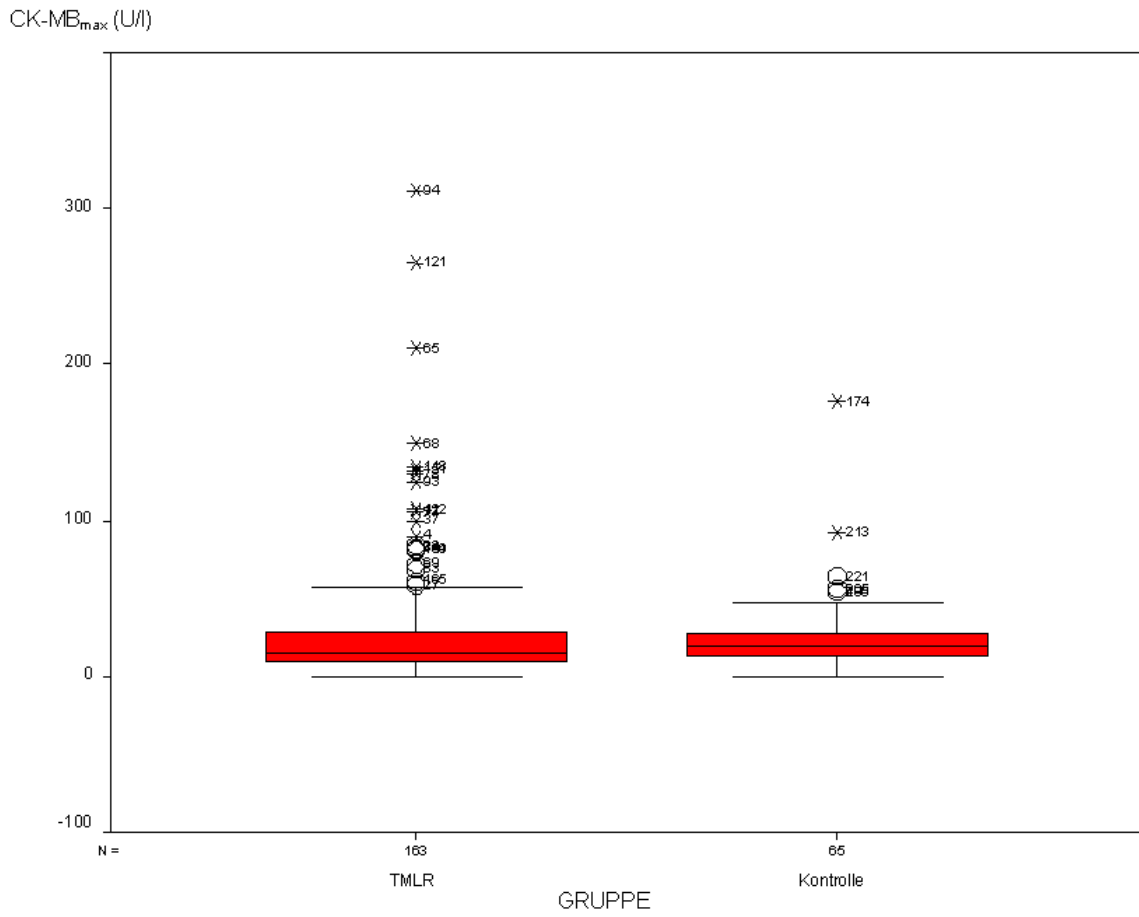


Abb. 46: Maximalwert der CK-MB in den einzelnen Gruppen

Anteil CK-MB_{max} an Gesamt-
CK_{max} [%]

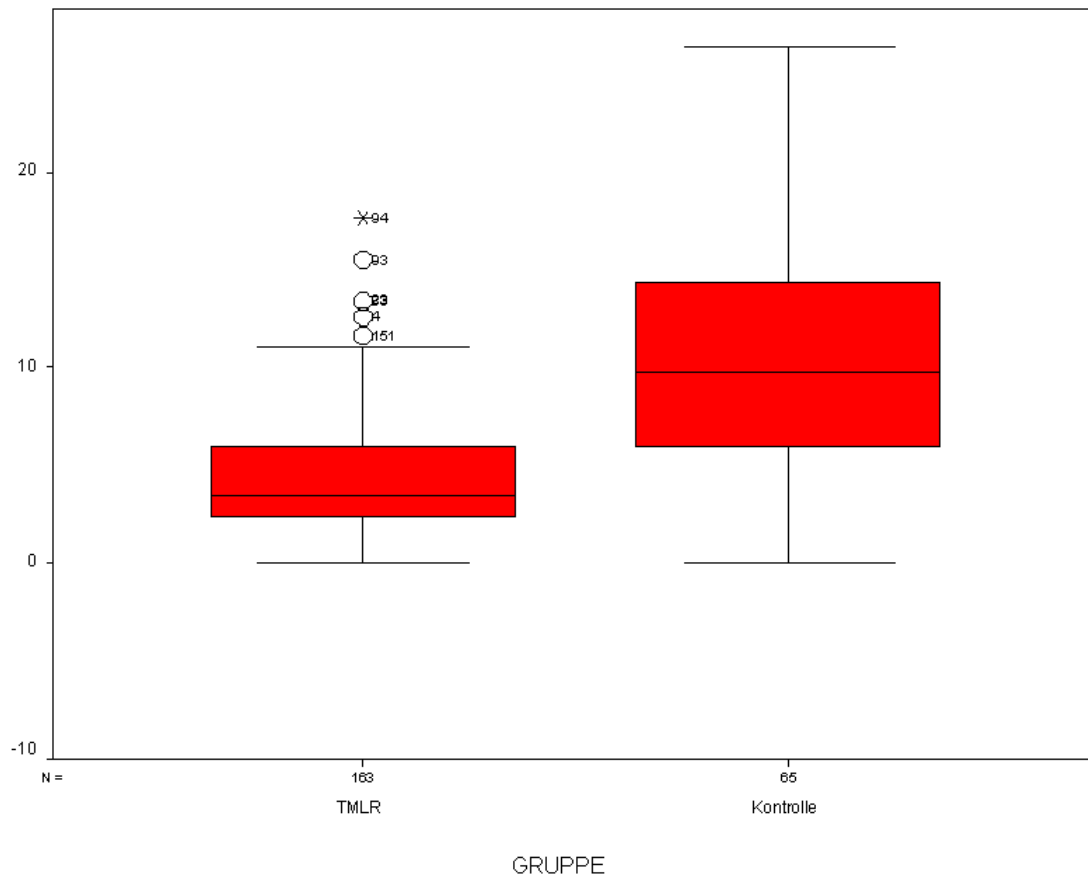


Abb. 47: Anteil der CK-MB_{max} an der Gesamt-CK_{max} in den einzelnen Gruppen

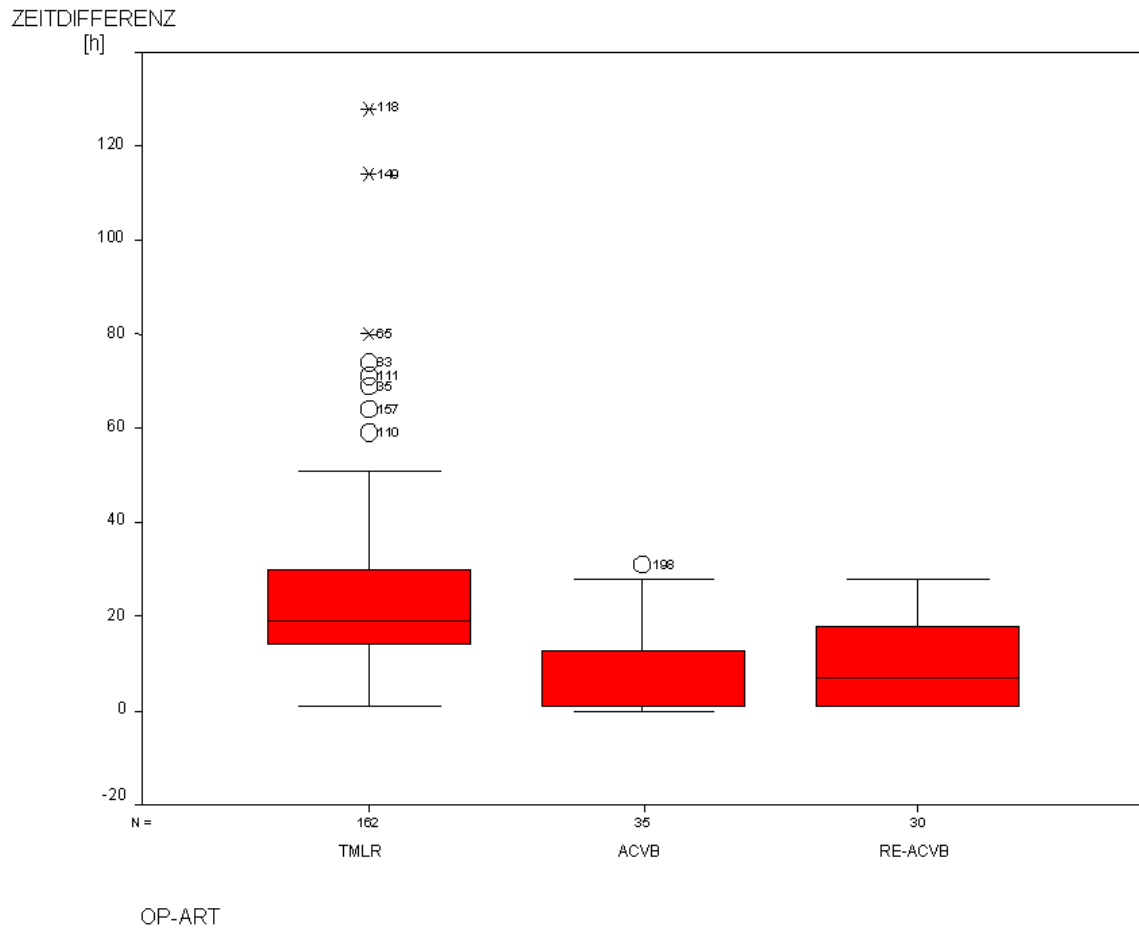


Abb. 48: Zeitdifferenz zwischen OP und Maximalwert von CK und CK-MB in den einzelnen Gruppen

DIFFERENZ EF [%]

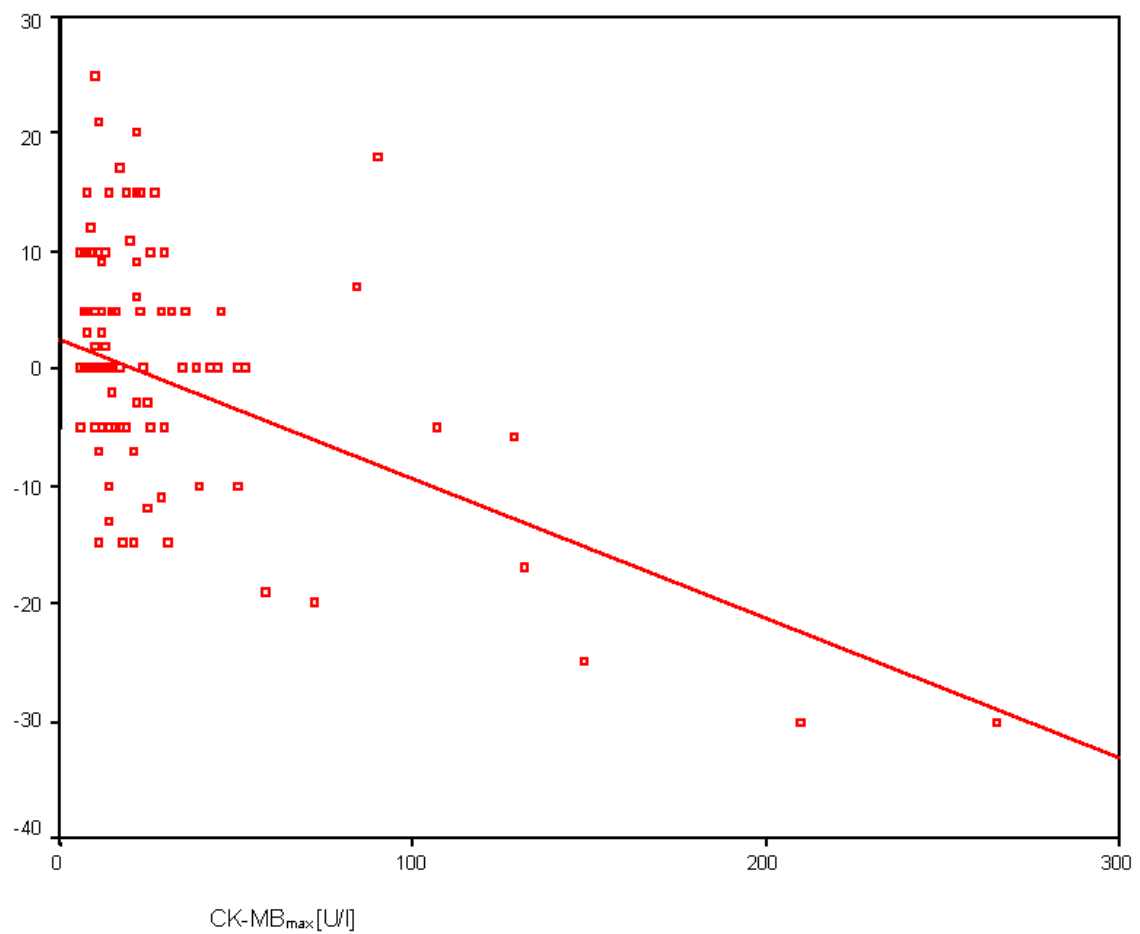


Abb. 49: Differenz zwischen LVEF am Entlassungstag und präoperativer LVEF in Abhängigkeit von der CK-MB_{max}

DIFFERENZ-EF [%]

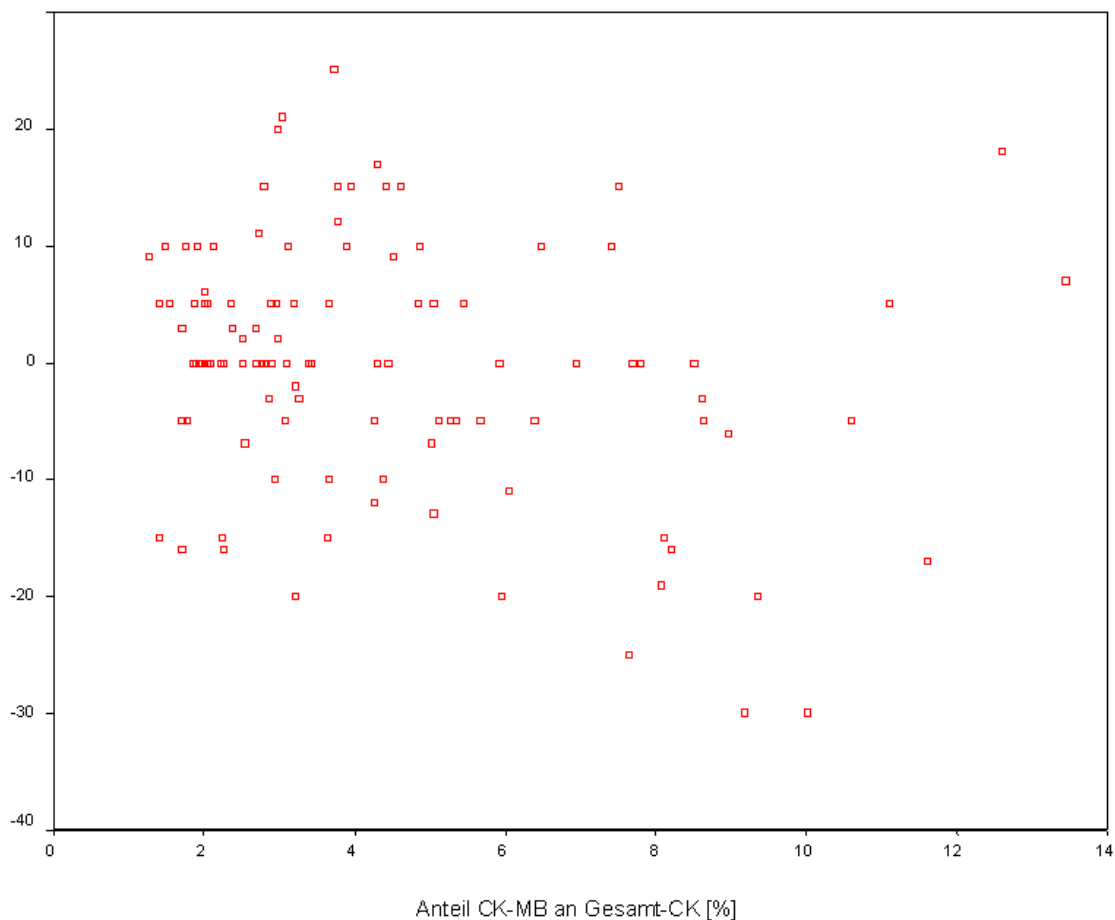


Abb. 50: Differenz zwischen LVEF am Entlassungstag und präoperativer LVEF in Abhängigkeit vom Anteil der CK-MB_{max} an der Gesamt-CK_{max}

In Tabelle 35 ist eine Übersicht über die intraoperativ gewählten technischen Laserparameter und die applizierte Kanalanzahl dargestellt.

Tab. 35: Technische Laserparameter

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Kanalanzahl	163	8	60	31,69	9,01
mittlere Energie pro Laserkanal [J]	161	10	69	24,70	8,74
maximale Energie pro Laserkanal [J]	161	15	99	35,48	15,24
Applizierte Gesamtenergie [J]	161	144	2164	783,73	360,58

Wir untersuchten, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen Parametern und einem deutlichen Anstieg der CK-MB oder gar einem deutlichen Abfall der postoperativ gemessenen LVEF gibt. Einen signifikanten

Zusammenhang konnten wir jedoch nicht nachweisen. Nur eine schwache Korrelation fanden wir zwischen der gesamten applizierten Laserenergie und der Änderung der LVEF. Ein geringfügiger Zusammenhang bestand zwischen der mittleren Energie pro Laserkanal und der LVEF dahingehend, daß geringere Energien eher mit einem EF-Abfall korrelierten. Die Ergebnisse sind in Abb. 49 für den Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK und in Abb. 50 für die Veränderung der LVEF dargestellt. Tabelle 36 gibt die gemessenen Korrelationskoeffizienten an.

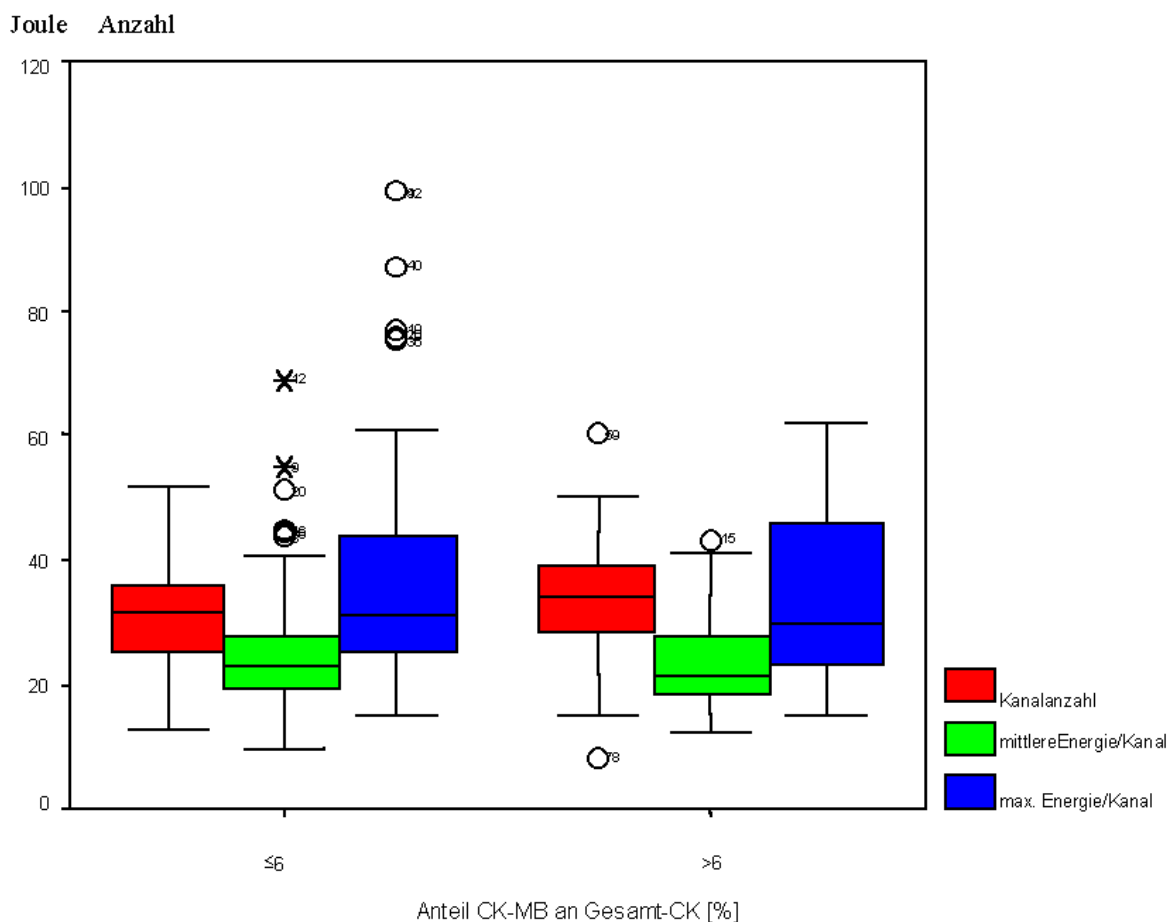


Abb. 51: Kanalanzahl, mittlere und maximale Energie pro Kanal für TMLR-Patienten, die postoperativ einen Anteil der CK-MB_{max} an der Gesamt-CK_{max} von über bzw. ≤ 6% aufwiesen

Tab. 36: Korrelation zwischen einzelnen technischen Laserparametern und der LVEF-Differenz bzw. diesen und dem Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK im Serum. Angegeben sind die Pearson-Korrelationskoeffizienten.

	LVEF-Differenz	Anteil CK-MBmax an Gesamt-CKmax
Gesamtenergie	0,143	0,045
Kanalanzahl	-0,209	0,150
mittlere Energie/Kanal	0,287	-0,071
Energie _{max} /Kanal	0,253	-0,096

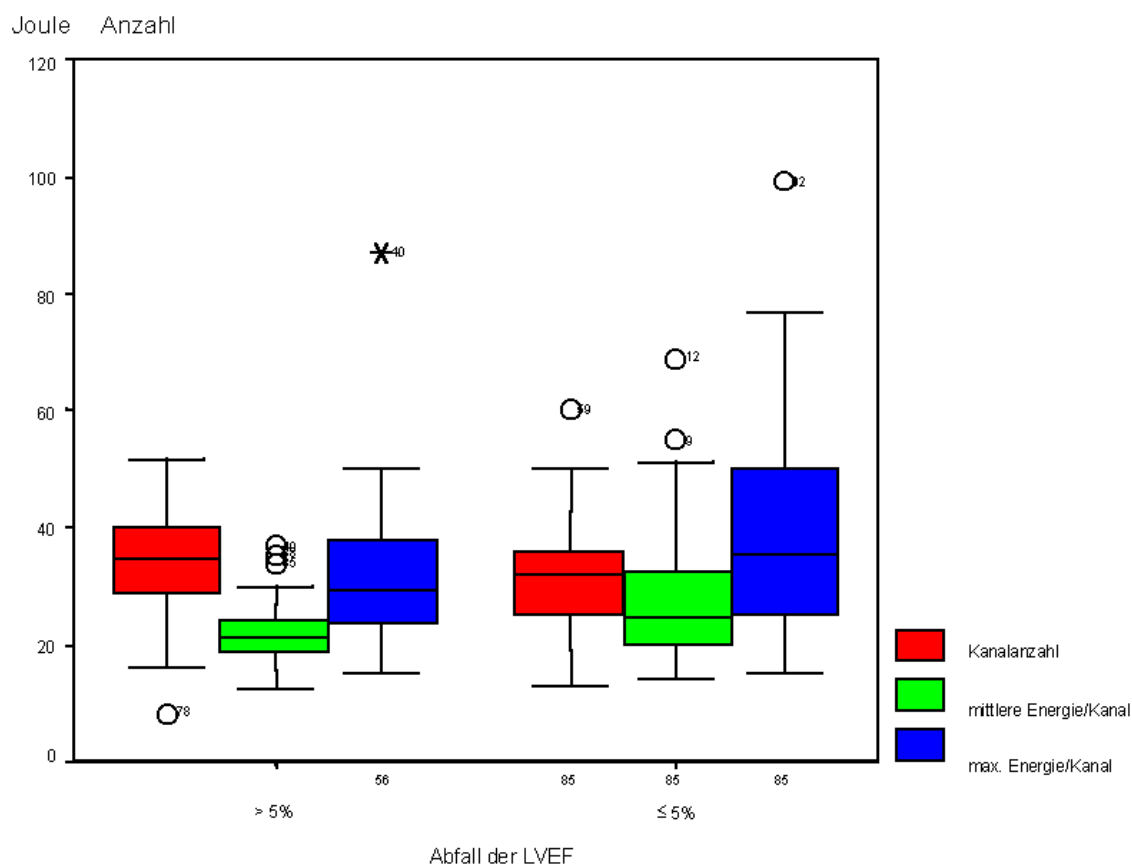


Abb. 52: Kanalanzahl, mittlere und maximale Energie pro Kanal für TMLR-Patienten, die postoperativ einen Abfall der LVEF von über 5% bzw. \leq 5% aufwiesen

6.2.4 Diskussion

Die Beurteilung eines Anstieges der CK und ihrer Isoenzyme ist nach herzchirurgischen Eingriffen mitunter nicht einfach. Die Creatinkinase spielt in der Energiebereitstellung der Zelle eine zentrale Rolle, indem sie die Reaktion von Creatin und ATP zu Creatinphosphat und ADP in den Mitochondrien und im Zytosol reversibel katalysiert. Sie wird daher grundsätzlich bei allen größeren Gewebeuntergängen freigesetzt. Klinisch betrifft dies in erster Linie Skelettmuskulatur, das Herzmuskelgewebe und das Gehirn. Ihre 3 Isoenzyme CK-MM, CK-BB und CK-MB haben ein spezifisches Verteilungsmuster, wobei die CK-MB vor allem im Myokard vorkommt. Eine detaillierte Analyse des Verlaufs der CK und CK-MB nach TMLR im Vergleich zu Patienten nach anderen herzchirurgischen Eingriffen ist bislang in der Literatur nicht publiziert.

Unsere Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß nach TMLR ebenso wie nach Bypassoperationen der CK- und CK-MB-Analyse eine erhebliche Bedeutung in der Diagnostik perioperativer Infarkte zukommt. Auch nach TMLR zeigen die Patienten mit einem besonders deutlichen CK-MB-Anstieg oder einem erhöhten Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK postoperativ vermehrt einen Rückgang der Kontraktilität.

Aus dem zentralen TMLR-Register, dessen Daten 1999 967 Patienten nach TMLR mit dem Heart-Laser® umfaßten und von Burns et al. publiziert worden, ist bekannt, daß ungefähr 3.5% der Patienten in der

postoperativen Phase nach TMLR einen Myokardinfarkt erleiden [43]. Dies ist wahrscheinlich nicht mehr als nach Bypass-Operationen, mit Sicherheit aber nicht mehr als nach Re-ACVB.

Im Vergleich zu Bypassoperationen kommt es nach TMLR zu einem höheren Anstieg der Gesamt-CK, was durch den Zugang der anterolateralen Thorakotomie erklärt werden könnte, bei der es zur ausgeprägteren Durchtrennung von Skelettmuskulatur als bei einer medianen Sternotomie kommt. Der relative Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK blieb nach TMLR im Gegensatz zu den bypassoperierten Patienten zumeist unter 6%. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Menge des durch die thermische Laserwirkung zerstörten kontraktilen Myokards gering ist und funktionell kaum ins Gewicht fällt. Daß dennoch die TMLR-Gruppe die höchsten CK-MB-Werte zeigt, muß außerdem vor dem Hintergrund der Tatsache gesehen werden, daß die Patienten in diesem Kollektiv die schwersten Formen der KHK zeigten, da diese operative Maßnahme erst dann indiziert ist, wenn katheter-interventionelle Maßnahmen oder die operative Revaskularisation durch ACVB nicht mehr möglich ist. Möglicherweise läuft die Nekrose thermisch geschädigter Myozyten langsamer als nach Ischämie ab, was den verzögerten Anstieg der beiden Enzyme nach TMLR im Vergleich zu Bypassoperationen erklären könnte. Eine Korrelation zwischen der Menge der applizierten Laserenergie und dem Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK bestand nicht. Nur eine schwache Korrelation fanden wir zwischen der gesamten applizierten Laserenergie und der Änderung der LVEF. Ein geringfügiger Zusammenhang bestand zwischen der mittleren Energie pro Laserkanal und der LVEF dahingehend, daß geringere Energien eher mit einem EF-Abfall korrelierten. Die gemessene Korrelation ist jedoch nicht sehr stark, so daß wir nicht glauben, daraus andere Schlußfolgerungen für die klinische Praxis ableiten zu können, als daß eine TMLR mit dem CO₂-Laser nicht zu einer nennenswerten Zerstörung von kontraktilen Myokard führt.

In der Literatur sind zahlreiche tierexperimentelle und einige klinische Arbeiten publiziert, die das Ausmaß der Schädigung des Myokards durch die einzelnen bei der TMLR verwendeten Laser untersuchen. Bei Verwendung eines Ho:YAG-Lasers scheint das Ausmaß der thermischen Nekrosezone, die einen angelegten Kanal umgibt, im Vergleich zur TMLR mit dem CO₂-Laser deutlich größer zu sein. Die bei dem ersten Laser resultierende Narbenbildung mit Verlust an kontraktilen Myokard hält Bortone für so wesentlich, daß er fordert, so wenig wie möglich Kanäle anzulegen. Dies steht allerdings im Gegensatz zu der Tatsache, daß auch er in seiner tierexperimentellen Studie keinen signifikanten Creatinkinase- oder Troponin-I-Anstieg nach dem Lasereingriff verzeichnen konnte [30]. Aber auch Kitade et al. verzeichneten im Tiermodell mit einem Ho:YAG-Laser einen fast doppelt so hohen Anstieg der CK-MB und sogar einen 9fachen Troponinanstieg im Vergleich zur TMLR mit dem CO₂-Laser [180]. Mit einem Excimer-Laser fanden Mack et al. im Tierexperiment am Schaf keinen signifikanten postoperativen CK-Anstieg nach TMLR [250].

Mueller hat am Schwein die Effekte der TMLR mit einem Ho:YAG-Laser an gesundem Myokard hinsichtlich der regionalen und globalen Kontraktilität gemessen. Er fand zwar 5 Minuten nach Anlegen von jeweils 20 Laserkanälen einen geringfügigen, aber signifikanten Rückgang von LVEF und regionaler Kontraktilität, bereits 30 Minuten postoperativ hatten sich beide Parameter jedoch normalisiert, woraus er schlußfolgerte, daß es sich bei der TMLR um ein ungefährliches Verfahren handele [296]. In einem weiteren Experiment hat er die hämodynamischen Konsequenzen einer maximalen Laserrevaskularisation mit dem Ho:YAG-Laser untersucht. Dazu legte er bei Kälbern so lange TMLR-Kanäle an, bis er einen Kreislaufzusammenbruch verzeichnete. Die Kanäle waren dabei mit 1.75mm Kanaldurchmesser fast doppelt so breit wie beim klinischen Einsatz des Heart-Lasers. Zum Zusammenbruch der Herzfunktion kam es im Mittel nach Anlage von 215 Laserkanälen. Bis dahin waren, abgesehen von einer stetig steigenden Herzfrequenz, hämodynamische Parameter wie PAPm, ZVD, PCW

und CI stabil. Wir würden daraus schlußfolgern, daß eine übliche klinische TMLR-Operation mit Anlage von 30-40 Laserkanälen nicht a priori zu einer hämodynamischen Instabilität führt. Mueller et al. zogen den Schluß, daß eine stabile hämodynamische Situation nicht gegen einen gravierenden myokardialen Schaden sprechen muß [300].

In einer vergleichenden Untersuchung am Tiermodell haben Kadipasaoglu et al. mit dem CO₂-Laser, dem Ho:YAG- und dem XeCl-Excimer-Laser die 3 hauptsächlich zur TMLR genutzten Lasertypen hinsichtlich ihrer traumatischen Wirkung auf das Myokard untersucht. Sie ermittelten dabei für den Heart-Laser® mit 520 ± 250 µm exakt die gleiche Breite der perikanalikulären thermischen Schädigungszone wie wir (s. Kapitel 4). Die Autoren schlußfolgerten, daß von den untersuchten 3 Lasertypen der CO₂-Laser signifikant weniger Myokardnekrose erzeugt als die anderen beiden Systeme [173].

Allerdings besteht bei der TMLR noch zusätzlich die Gefahr, intramyokardial verlaufende Koronararterienäste zu verletzen, denn ihre genaue intraoperative Identifikation ist durch die epiperikardialen Verwachsungen nach den zumeist vorangegangenen Bypassoperationen nicht immer einfach.

Daß dies nicht nur eine theoretisch bestehende Gefahr ist, konnten Sigel et al. in ihrer Publikation über humane Autopsiepräparate nach Laserrevaskularisation eindrucksvoll zeigen. Sie berichteten über einen verstorbenen Patienten, bei dem ein Laserkanal tangential auf eine arteriosklerotische Koronararterie traf. In der Folge kam es nicht nur zur Verletzung des Gefäßes mit späterem thrombotischem Verschuß desselben, sondern auch zur Embolisation von Kalkplaques in die Koronararterienperipherie [385].

6.2.5 Zusammenfassung

Nach einer TMLR kommt der CK- und CK-MB-Analyse ebenso wie nach Bypassoperationen eine erhebliche Bedeutung in der Diagnostik perioperativer Infarkte zu. Auch nach TMLR zeigen die Patienten mit einem besonders deutlichen CK-MB-Anstieg oder einem erhöhten Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK postoperativ vermehrt einen Rückgang der myokardialen Kontraktilität.

Im Vergleich zu Bypassoperationen kommt es nach TMLR wahrscheinlich aufgrund der anterolateralen Thorakotomie zu einem höheren Anstieg der Gesamt-CK. Der relative Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK blieb nach TMLR im Gegensatz zu den bypassoperierten Patienten häufiger unter 6%. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Menge des durch die thermische Laserwirkung zerstörten kontraktilen Myokards gering und funktionell nicht von großer Bedeutung ist.

Der beobachtete verzögerte Anstieg der beiden Enzyme nach TMLR im Vergleich zu Bypassoperationen beruht möglicherweise auf einer langsameren Enzymfreisetzung aus thermisch geschädigten Myozyten im Vergleich zu Gewebe, das aufgrund von Ischämie abstirbt.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Menge der applizierten Laserenergie und dem Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK oder der Änderung der LVEF bestand nicht. Daraus schlußfolgern wir, daß eine TMLR mit dem CO₂-Laser nicht zu einer nennenswerten Zerstörung von kontraktilen Myokard führt.

6.3 Auftreten einer operationswürdigen Mitralinsuffizienz nach TMLR

6.3.1 Problemstellung und Methodik

Bei der TMLR besteht neben der Erzeugung einer thermischen Myokardnekrose zusätzlich die Gefahr, daß der Laserstrahl nach Passieren der Herzwand im Kavum des linken Ventrikels auf die Chorden der Mitralklappe trifft und diese zerstört. Daraus resultierte eine akute, oder im Falle einer thermischen Schädigung, die erst später

zur Chordenruptur führt, eine subakute Mitralinsuffizienz. Insbesondere bei der Behandlung der basalen Posterolateralwand besteht anatomisch die Möglichkeit, den Mitralhalteapparat zu verletzen (s. Abb. 53).

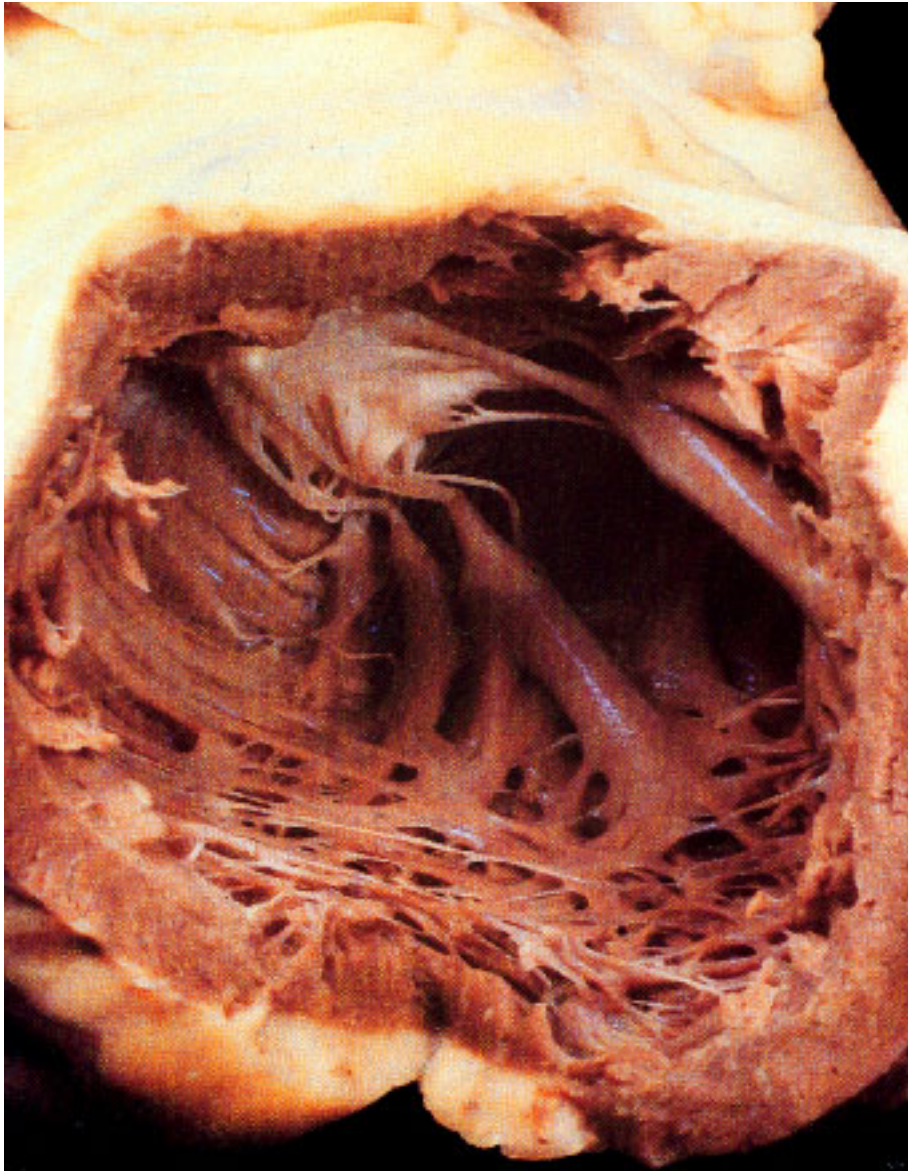


Abb. 53: Blick in den linken Ventrikel von apikal. Insbesondere basal posterolateral liegen die Chorden der Mitralklappe nahe an der Ventrikelwand.

Wir analysierten die Häufigkeit des Auftretens einer operationswürdigen Mitralinsuffizienz nach TMLR. Alle Patienten wurden dazu 3, 6, und 12 Monate nach der TMLR echokardiographisch untersucht. Mitralinsuffizienzen ab Grad III galten als operationsbedürftig. Zusätzlich wurden die intraoperativen Parameter Kanalanzahl, Zielregionen, applizierte Gesamtlaserenergie, sowie maximal und durchschnittlich applizierte Energie pro Kanal erfaßt.

Intraoperativ erfolgte die Einstellung der technischen Laserparameter zunächst in Abhängigkeit von der präoperativ während der Echokardiographie bestimmten Wandstärke des linken Ventrikels. Unter kontinuierlicher transoesophagealer Echokardiographie erfolgte dann das Anlegen der Laserkanäle.

Wenn der Laserstrahl die gesamte Herzwand durchschlagen hat und auf das Blut im linken Ventrikel trifft, wird die verbleibende Energie vom Blut absorbiert, wobei dieses verdampft. Anhand der Menge der entstehenden Gasblasen (Wasserdampf) kann echokardiographisch abgeschätzt werden, ob die abgegebene Laserenergie eher zu hoch oder zu niedrig für die Anlage transmuraler Kanäle im betreffenden Wandareal ist (s. Abb. 54). Die Einstellungen des Lasers wurden dann gegebenenfalls nach jedem Kanal neu adjustiert.

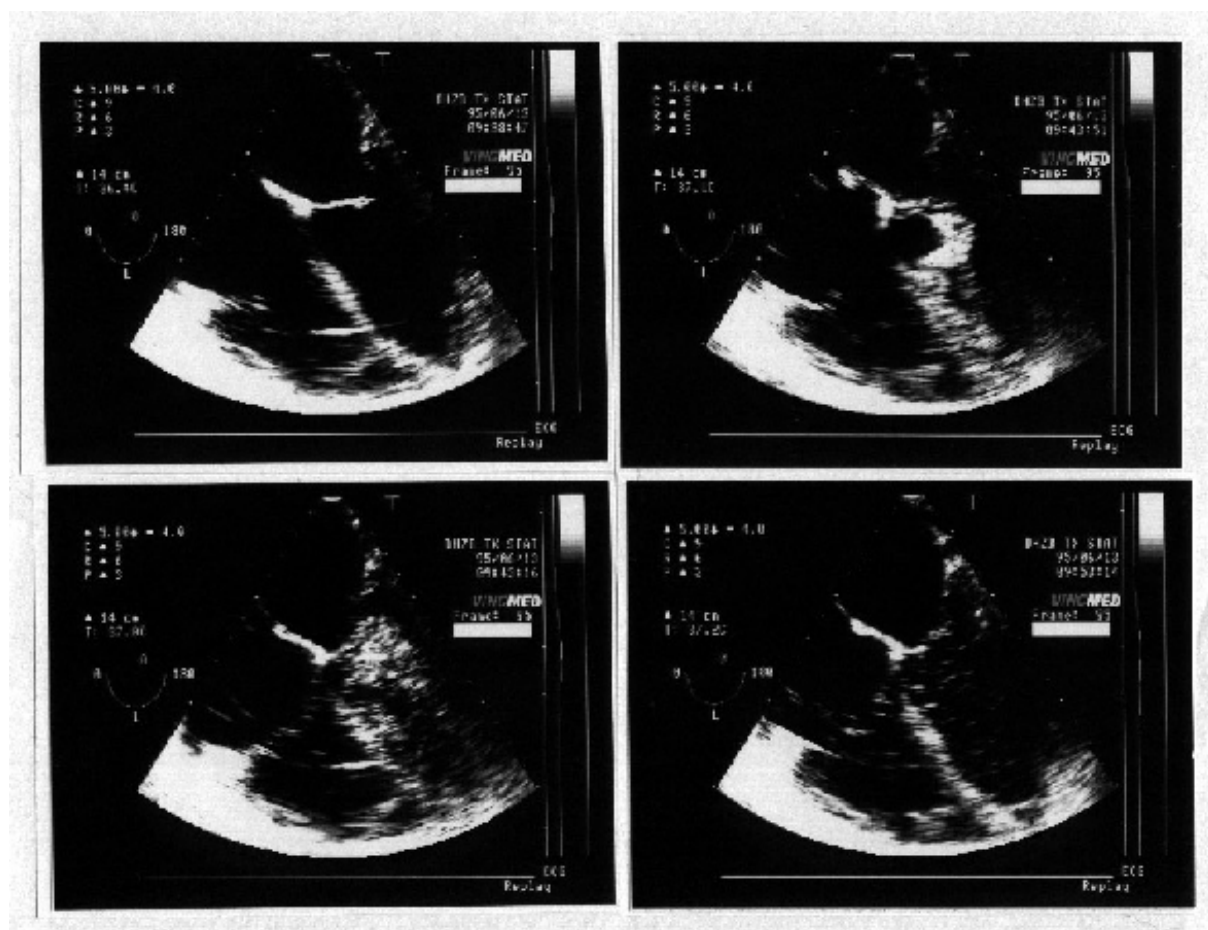


Abb. 54: Intraoperative TEE-Überwachung. Deutlich sichtbar ist die Bildung einer intrakavitären Gaswolke (rechts oben), die sich in der linken Herzkammer verteilt (links unten) und dann während der nächsten Herzaktionen sukzessive ausgeworfen wird (links und rechts unten).

6.3.2 Ergebnisse

Bei 3 von 168 Patienten, die einer isolierten TMLR unterzogen wurden, mußten wir im postoperativen Verlauf echokardiographisch eine operationswürdige Mitralinsuffizienz feststellen. Tabelle 37 gibt einen Überblick über prä-, intra- und postoperative Parameter bei diesen Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Alle drei Patienten erhielten einen Klappenersatz mit Erhalt des subvalvulären Halteapparates und überstanden diesen ohne nennenswerte Komplikationen.

Tab. 37: Prä-, intra- und postoperative Parameter bei Patienten mit operationswürdiger Mitralinsuffizienz nach TMLR im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	Patient #1	Patient #2	Patient #3	Gesamt-kollektiv
Alter [a]	59	65	75	63.2 ± 7.35
Geschlecht	w	w	m	
Voroperationen	keine	3fach ACVB	4fach ACVB 2fach Re-ACVB	
LVEF präoperativ [%]	45	45	40	44.5 ± 11.6
LVEDD präoperativ [mm]	57	59	60	55.5 ± 8.5
MI präoperativ [Grad]	ohne Angabe	I - II	0	63.4% 0 36.6% 1 oder 2
MI vor MKE [Grad]	III	IV	III	
Kanalanzahl	32	20	43	32 ± 9
davon Kanalanzahl				
anterior	4	16	6	
lateral	15	4	12	
posterior	1		6	
apikal	12		7	
Gesamtenergie [Joule]	584	300	874	822 ± 386
max. Energie pro Kanal	50	56	34	38.5 ± 15.7
mittlere Energie pro Kanal	18	15	20	25.5 ± 9.4
Intervall TMLR-MKE [Monate]	20	16	2	
intraoperativer Befund	kein Chordenabriß, ischämische MI	„floppy valve“, Anulusdilatation, elongierte Chorden, Abriß der Pfeilerchorden vom AML	Anulusdilatation, elongierte Chorden, Chordenruptur an mittlerer Muschel des PML	
implantierte Prothese	mech., SJM 31mm	mech., Carbomedics 31mm	biol., Hancock 31mm	

6.3.3 Diskussion

Auffälligerweise bestand bei Patient #2 bereits vor der TMLR eine Mitralinsuffizienz vom Grad 1-2, so daß wir es für wahrscheinlich halten, daß dieser Befund in dem Zeitraum von 1 Jahr und 3 Monaten nach der Operation sukzessive zunahm, und nicht unbedingt durch die Laseroperation verursacht worden sein muß. Allerdings mußte bei Patient #1 und #2 teilweise mit sehr hohen Laserenergien gearbeitet werden, um transmyokardiale Kanäle zu erzeugen.

Hingegen ist die Tatsache, daß bei Patient #3 bereits 2 Monate nach dem Lasereingriff bei präoperativ unauffälliger Mitralklappe eine drittgradige Mitralinsuffizienz zu beobachten war, hochgradig verdächtig auf eine Schädigung des subvalvulären Halteapparates durch den Laserstrahl. Auch wurde bei diesem Patienten besonders ausgiebig die Lateralwand behandelt. Die applizierte Gesamtkanalanzahl war überdurchschnittlich hoch.

Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung sind jedoch a priori gefährdet, eine ischämische Mitralinsuffizienz auszubilden, so daß der Einfluß der TMLR nicht exakt abschätzbar ist. Für Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erleiden, ist bekannt, daß sie in 16% eine chronische mittel- bis hochgradige Insuffizienz der Mitralklappe ausbilden [235]. Nach Hickey et al. zeigen 19% der Patienten, die eine Koronarangiographie erhalten, auch Zeichen einer Mitralinsuffizienz, wobei 3% klinisch signifikant sind [131]. Auf der Basis dieser Zahlen wäre in unserer Gruppe von 168 Patienten mit schwerster diffuser KHK unabhängig von jedem operativen Eingriff mit mindestens 8 Fällen von klinisch bedeutsamer Mitralinsuffizienz zu rechnen.

Bei immerhin 36% unserer Patienten war bereits vor der TMLR eine Mitralinsuffizienz vom Grad I oder II nachweisbar.

Montijano et al. berichteten über eine Patientin, bei der einen Monat nach TMLR eine akute Mitralinsuffizienz auftrat, die einen Mitralklappenersatz erforderlich machte. Da diese Patienten keinerlei regionale Wandbewegungsstörungen und auch sonst keine Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarktes zeigte, war eine traumatische Lasereinwirkung während der TMLR nicht unwahrscheinlich. Intraoperativ fand sich eine isolierte Chordenruptur [286]. Auch Lansing sah in seiner Gruppe von TMLR-Patienten, die immerhin über 250 Patienten umfaßte, einen Patienten mit operationsbedürftiger Mitralinsuffizienz auf der Basis eines Chordaabrisses. Der Patient wurde erfolgreich einer Mitralklappenrekonstruktion unterzogen [221]. Horvath et al. mußten bei einem von 200 Patienten, die im Rahmen einer multizentrischen Studie analysiert wurden, bereits während der TMLR eine akute Mitralinsuffizienz feststellen, die die Erweiterung des geplanten Eingriffes und den sofortigen Ersatz der Mitralklappe erforderte [140].

Die Tatsache, daß in unserer Patientengruppe alle 3 Fälle bei Patienten auftraten, die wir 1995 und 1996 einer TMLR unterzogen, in den Folgejahren diese Komplikation jedoch nicht mehr beobachtet wurde, läßt möglicherweise auch auf einen gewissen Lerneffekt hinsichtlich der Wahl der minimal nötigen Laserenergie und der topographischen Platzierung der Kanäle hoffen.

6.4 Sonstige unerwünschte Effekte der TMLR

Seit dem Beginn der klinischen Anwendung der TMLR ist bekannt, daß der Laserstrahl nach Passage der Ventrikelwand einen gewissen Anteil des intraventrikulär befindlichen Blutes so stark erhitzt, daß es verdampft. Die resultierenden Wasserdampf-Blasen können echokardiographisch sichtbar gemacht werden (s. Abschnitt 6.3). Die Menge des entstehenden Gases ist dabei proportional zur Restenergie des Laserstrahles beim Erreichen des Ventrikelkavums.

Die entstehenden Gasblasen werden in den folgenden Herzaktionen durch die Aortenklappe ausgeworfen und gelangen so in die Peripherie und damit auch in das Gehirn.

Welche funktionellen Folgen die wiederholte zerebrale Embolisation dieser Gasmengen hat, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Von Knobelsdorff konnte dabei zeigen, daß es durch die Embolisation weder zu einer veränderten Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri media noch zu einem nachfolgenden Sauerstoffkonzentrationsabfall im Jugularvenenblut kommt [436]. Grocott et al. haben versucht, den Embolisationseffekt einer TMLR mit dem CO₂-Laser zu quantifizieren und infrarotspektroskopisch dessen Einfluß auf die zerebrale Oxigenierung zu messen. Sie konnten dabei nicht nur zeigen, daß die TMLR keinen Einfluß auf die Oxigenierung des Gehirns hatte, sondern sahen auch keinerlei neurologische oder kognitive Defizite bei den behandelten Patienten. Die Autoren hielten es für wahrscheinlich, daß die Gasblasen relativ schnell wieder in Lösung gingen, und somit keine negativen Auswirkungen auf das Gehirn nachweisbar waren [109].

7 Zusammenfassung

- Die transmyokardiale Laserrevaskularisation führt bei der Mehrzahl der operierten Patienten zu einem signifikanten Rückgang des Angina-pectoris-Syndroms. Dieser Effekt hält offensichtlich für mehrere Jahre an. Gleichzeitig ist eine deutliche Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit der Patienten zu beobachten.
- Eine Zunahme der Myokardperfusion oder der myokardialen Kontraktilität in den laserbehandelten Arealen konnte bislang nicht sicher nachgewiesen werden. Ebenso wurde bislang nicht belegt, daß die myokardiale Kontraktilität in den TMLR-Gebieten postoperativ ansteigt. Das Laserverfahren sollte daher nur als Ultima-ratio-Methode bei konventionell nicht therapierbaren Patienten eingesetzt werden.
- Die perioperative Sterblichkeit lag nach TMLR anfangs bei ca. 10%, sie ist mit steigender klinischer Erfahrung jedoch kontinuierlich gesunken. Ob die TMLR langfristig die Lebenserwartung der operierten Patienten erhöht, ist aus den gegenwärtig vorliegenden Daten nicht zu entscheiden. Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion wiesen deutlich geringere 1-Jahres-Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit gut erhaltener Ventrikelfunktion auf.
- Eine präoperativ bestehende Diabetes mellitus ist möglicherweise ein Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit im ersten Jahr nach TMLR und eine geringere Wahrscheinlichkeit, von der Operation hinsichtlich des Angina-pectoris-Syndroms zu profitieren. Dies gilt es an größeren Patientengruppen zu überprüfen.
- Die Zwischenauswertung unserer COMBILASER-Studie gibt bislang keine Antwort auf die Frage, ob eine zusätzliche TMLR im Rahmen von Bypassoperationen, die zu einer unvollständigen Revaskularisation des Herzens führen, sinnvoll und für den Patienten vorteilhaft ist. In der Literatur gibt es bislang ebenfalls nur wenige Daten, die einen solchen Vorteil nahelegen.
- Einige Patienten, die nach TMLR zunächst signifikant weniger oder keine Beschwerden mehr zeigten, wurden an unserer Einrichtung bei Wiederauftreten der Symptomatik einer zweiten TMLR unterzogen. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß eine transmyokardiale Laserrevaskularisation relativ gefahrlos wiederholbar ist.
- Im Einklang mit zahlreichen anderen Arbeitsgruppen gehen wir nach histologischer Analyse der Herzen verstorbener TMLR-Patienten davon aus, daß sich transmyokardiale Laserkanäle im frühen postoperativen Verlauf wieder verschließen. In der Umgebung der Laserkanäle setzt in der Folgezeit eine ausgeprägte Angioneogenese ein, die wahrscheinlich durch den spezifischen Effekt der Laserstrahlung mitunter ein erhebliches Ausmaß erlangen und auch funktionell zu einer besseren regionalen Durchblutung mit konsekutivem Rückgang des klinischen Angina-pectoris-Syndromes führen kann. Diese Angioneogenese könnte durchaus den Hauptwirkmechanismus der TMLR darstellen.
- Für die Beantwortung der Frage nach dem geeignetsten Lasertyp für die TMLR erscheint die Datenlage derzeit noch nicht ausreichend.
- Unsere tierexperimentellen Ergebnisse legen eine akute Durchblutungsverbesserung des Myokards unmittelbar nach Anlage der Laserkanäle indirekt nahe. Es konnte belegt werden, daß sich unter Ischämiebedingungen die Druckdifferenz zwischen Ventrikelkavum und Myokardwand umkehren kann und somit eine Perfusion vom Kavum in das Myokard prinzipiell möglich wäre. Ein Großteil der Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen an chronisch ischämischen Herzen hingegen belegt, daß die myokardiale Perfusion in den TMLR-Gebieten anzusteigen scheint. Dies wurde sowohl für den CO₂- als auch für den Ho:YAG-Laser mehrfach gezeigt.
- Die Verwendung eines ungetriggerten Ho:YAG-Lasers führte im Tierexperiment im Vergleich zu einem EKG-getriggertem System signifikant häufiger zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Diese können insbesondere beim Vorliegen einer Myokardischämie lebensbedrohlichen Charakter erlangen. Eine TMLR am schlagenden Herzen sollte daher nur mit EKG-getriggerten Lasersystemen erfolgen.
- Nach einer TMLR kommt der CK- und CK-MB-Analyse ebenso wie nach Bypassoperationen eine erhebliche Bedeutung in der Diagnostik perioperativer Infarkte zu. Im Vergleich zu Bypassoperationen kommt es nach TMLR wahrscheinlich aufgrund der anterolateralen Thorakotomie zu einem höheren Anstieg der Gesamt-CK. Da der relative Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK nach TMLR im Gegensatz zu bypassoperierten Patienten häufiger unter 6% blieb, ist es wahrscheinlich, daß die Menge des durch die thermische Laserwirkung zerstörten kontraktilen Myokards gering und funktionell nicht von großer Bedeutung ist. Eine signifikante Korrelation zwischen der Menge der applizierten Laserenergie und dem

Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK oder der Änderung der LVEF bestand nicht. Daraus schlußfolgern wir, daß eine TMLR mit dem CO₂-Laser nicht zu einer nennenswerten Zerstörung von kontraktilem Myokard führt.

- In seltenen Fällen kann nach TMLR eine Mitralinsuffizienz auftreten. Diese Komplikation sollte bei Wahl der minimal nötigen Laserenergie und Beachtung der topographischen Anatomie vermeidbar sein.

8 Literatur

1. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S, Geiran O, Abdelnoor M, Forfang K. Transmyocardial revascularization with CO₂ Laser in patients with refractory angina pectoris. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:1170-1177.
2. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal S, Arinc H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
3. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PF. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham study. *Journal of the American Medical Association* 1988;260:3456-60.
4. Abramov D, Bhatnagar G, Tamariz M, Guru V, Goldman BS. Current status of transmyocardial laser revascularization: review of the literature. *Canadian Journal of Cardiology* 1999;15:303-10.
5. Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;67:432-436.
6. Allen K, Shaar CJ. The Eclipse Ho:YAG surgical transmyocardial laser. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. *Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis*. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 9-19.
7. Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA, Fudge TL, Mostovych M, Schuch D, Szentpetery S, Shaar CJ. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000;119:540-549.
8. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, Angell WW, Petracek MR, Shaar CJ, O'Neill WW. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1029-1036.
9. Allen KB, Dowling RD, Heimansohn DA, Reitsma E, Didelot L, Shaar CJ. Transmyocardial revascularization utilizing a holmium:YAG laser. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1998;14 *Suppl 1*:S100-4.
10. Allen KB, Shaar CJ. Transmyocardial laser revascularization: surgical experience overview. *Semin Interv Cardiol* 2000;5:75-81.
11. Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, Sawada SG, Zipes DP, Engelstein ED. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999;100:135-140.
12. Aranki SF, Nathan M, Cohn LH. Has laser revascularization found its place yet? *Curent Opinion in*

- Cardiology 1999;14:510-514.
13. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. Multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:1833-40.
 14. Axelsson M, Holm S, Nilsson S. Flow dynamics of the crocodilian heart. *American Journal of Physiology* 1989;256:R875-R879.
 15. Bailar III JC, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Annals of Internal Medicine* 1988;108:266-273.
 16. Bailey CP, May A, Lewman WM. Survival after coronary andarterectomy in man. *Journal of the American Medical Association* 1957;164:641-6.
 17. Baird RJ, Manktelow RT, Shah PA, Ameli FM. Intramyocardial pressure. A study of its regional variations and its relationship to intraventricular pressure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1970;59:810-823.
 18. Barolat G, Sharan AD. Future trends in spinal cord stimulation. *Neurological Research* 2000;22:279-84.
 19. Beck CS. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Annals of Surgery* 1935;102:801-813.
 20. Beck CS, Brofman BL. The surgical management of coronary artery disease: background, rationale, clinical experiences. *Annals of Internal Medicine* 1956;45:975-88.
 21. Beck CS, Tichy VL, Moritz AR. Production of a collateral circulation to the heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935;32:759-61.
 22. Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, Holmes DR, Fisher LD, Alderman EL, Myers WO, Parsons LS, Reeder GS. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1992;86:446-57.
 23. Beranek JT. Long-lasting patent channels created by transmyocardial laser revascularization. *Lasers in Surgery and Medicine* 1999;25:375-8.
 24. Beyer M, Scheunert T, Gerber J, Oertel F, Hannekum A. Is indirect myocardrevascularization by means of a free musculus latissimus dorsi graft for the treatment of small vessel disease superior to transmyocardial laser revascularization? *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1997;45:147.
 25. Boekstegers P, Trupkovic T, Krieger M, Weiss C. Intramyocardial oxgen partial pressure measurements by means of PO2 catheters: studies in acute myocardial ischemia, reperfusion and during selective ECG-synchronised suction and retroinfusion of coronary veins (SSR). In:

- Ehrly AM, Fleckenstein W, Landgraf H, eds. *Clinical Pressure Measurement*. Berlin : Blackwell Ueberreuter Wissenschaft, 1992: 186-96.
26. Bonnet D, Gautier-Lhermitte I, Bonhoeffer P, Sidi D. Right ventricular myocardial sinusoidal-coronary artery connections in critical pulmonary valve stenosis. *Pediatric Cardiology* 1998;19:269-71.
 27. Borjesson M. Visceral chest pain in unstable angina pectoris and effects of transcutaneous electrical nerve stimulation. (TENS). A review. *Herz* 1999;24:114-25.
 28. Borjesson M, Eriksson P, Dellborg M, Eliasson T, Mannheimer C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in unstable angina pectoris. *Coronary Artery Disease* 1997;8:543-50.
 29. Bortolotti U, Milano A, Pratali S, De Carlo M. Simultaneous coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization through a small left thoracotomy. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1999;47:389-390.
 30. Bortone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Brindicci P, Sardaro V, D'Addabbo A, de Luca Tuppiti Schinosa L. Inflammatory response and angiogenesis after percutaneous transmyocardial laser revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;70:1134-8.
 31. Boyce S, Aranki S, Cohn L, Cooley D, Crew J, Fontana G, Frazier OH, Griffith B, Landolfo K, Lansing A, Lowe J, Lytle B, March R, Mirhoseini M, Smith C. Transmyocardial laser revascularization using the heart laser system US clinical experience phase 2 and 3. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 95-7.
 32. Boyce SW. The Heart laser CO2 surgical transmyocardial revascularization system. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. *Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis*. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 21-8.
 33. Bridges CR. Angiogenesis in myocardial laser "revascularization". *Herz* 2000;25:579-88.
 34. Bridges CR. Myocardial laser revascularization: the controversy and the data. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;69:655-662.
 35. Brilla CG, Rybinsky L, Rupp H, Moosdorf R. Transmyokardiale Laserrevaskularisation und Applikation von VEGF oder VEGF-Gentransfer beim Schwein. *Zeitschrift für Kardiologie* 1998;87:202.
 36. Brodison A, Chauhan A. Spinal-cord stimulation in management of angina. *Lancet* 1999;354:1748-9.
 37. Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4 1/2 weeks. *Annals of Thoracic Surgery* 1996;61:1532-1535.
 38. Burkhoff D, Fulton R, Wharton K, Billingham ME, Robbins R. Myocardial perfusion through

- naturally occurring subendocardial channels. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997;114:497-9.
39. Burkhoff D, Jones J. CardioGenesis surgical transmyocardial revascularization (angina treatments: lasers and normal therapies in comparison - the ATLANTIC trial). In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. *Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis*. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 3-7.
 40. Burkhoff D, Kornowski R. An examination of potential mechanisms underlying transmyocardial laser revascularization: channels, angiogenesis and neuronal effects. *Semin Interv Cardiol* 2000;5:71-4.
 41. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, Weiss J, Jones WJ. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;354:885-90.
 42. Burns SM, Brown S, White CA, Tait S, Sharples L, Schofield PM. Quantitative analysis of myocardial perfusion changes with transmyocardial laser revascularization. *American Journal of Cardiology* 2001;87:861-867.
 43. Burns SM, Sharples LD, Tait S, Caine N, Wallwork J, Schofield PM. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *European Heart Journal* 1999;20:31-37.
 44. Calafiore AM. Myocardial perfusion after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999;100:e117.
 45. Carlson PC. Patient care and expectations for recovery after transmyocardial laser revascularization. *AACN Clinical Issues* 1997;8:33-40.
 46. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. *Circulation* 1994;89:694-702.
 47. Cherian KM, Agarwal R, Sankar NM. Transmyocardial laser revascularization. *Advances in Cardiac Surgery* 1999;11:55-68.
 48. Chester M, Hammond C, Leach A. Long-term benefits of stellate ganglion block in severe chronic refractory angina. *Pain* 2000;87:103-5.
 49. Chiang BB, Roberts AM, Kashem AM, Santamore WP, Chien S, Gray L, Jr., Dowling R. Chemoreflexes: an experimental study. *Archives of Surgery* 2000;135:577-81.
 50. Choo SJ, Shah PM, Oury JH, Duran CMG. Contrast echocardiography as an intraoperative method to determine the area of myocardium perfused by transmyocardial laser channels: an experimental study. *Journal of Cardiac Surgery* 1998;13:484-8.
 51. Chu V, Kuang J, McGinn A, Giaid A, Korkola S, Chiu RC. Angiogenic response induced by

- mechanical transmyocardial revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;118:849-56.
52. Chu VF, Giaid A, Kuang JQ, McGinn AN, Li CM, Pelletier MP, Chiu RC. Thoracic Surgery Directors Association Award. Angiogenesis in transmyocardial revascularization: comparison of laser versus mechanical punctures. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;68:301-7.
 53. Clarke SC, Schofield PM. Percutaneous myocardial laser revascularization. *Heart* 2000;83:253-254.
 54. Cochrane JP, Beacon JP, Creasey GH, Russell RC. Wound healing after laser surgery: an experimental study. *British Journal of Surgery* 1980;67:740-3.
 55. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993;87:V67-V76.
 56. Conti CR. Alternative therapies for patients with persistent chronic stable angina. *Clin Cardiol* 1999;22:773-4.
 57. Conti CR. EECF - enhanced external counterpulsation. *Journal of the American Medical Association* 1999;33:1841-2.
 58. Cooley DA. Revascularization of the ischemic myocardium: Current results and expectations for the future. *Cardiology* 1987;74:275-285.
 59. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, Wilansky S, Moore WH. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;111:791-799.
 60. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization. Anatomic evidence of long-term channel patency. *Texas Heart Institute Journal* 1994;21:220-4.
 61. Cottier C, Kiowski W, von Bertrab R, Pfisterer M, Burkart F. Multiple coronary arteriocameral fistulas as a cause of myocardial ischemia. *American Heart Journal* 1988;115:181-184.
 62. De Carlo M, Milano AD, Pratali S, Levantino M, Mariotti R, Bortolotti U. Symptomatic improvement after transmyocardial laser revascularization: how long does it last? *Annals of Thoracic Surgery* 2000;70:1130-3.
 63. de Jongste MJ. Spinal cord stimulation for ischemic heart disease. *Neurol Res* 2000;22:293-8.
 64. de Jongste MJ, Nagelkerke D, Hooyschuur CM, Journee HL, Meyler PW, Staal MJ, de Jonge P, Lie KI. Stimulation characteristics, complications, and efficacy of spinal cord stimulation systems in patients with refractory angina: a prospective feasibility study. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1994;17:1751-60.
 65. Deckelbaum LI. Cardiovascular applications of laser technology. *Lasers in Surgery and Medicine* 1994;15:315-341.

66. deGuzman BJ, Lautz DB, Chen FY, Laurence RG, Ahmad RM, Horvath KA, Cohn LH. Thoracoscopic transmyocardial laser revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 1997;64:171-4.
67. Diegeler A, Schneider J, Lauer B, Mohr FW, Kluge R. Transmyocardial laser revascularization using the Holium-YAG laser for treatment of end stage coronary artery disease. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1998;13:392-7.
68. Dimond EG. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 1960;5:483-6.
69. Domkowski PW, Biswas SS, Steenbergen C, Lowe JE. Histological evidence of angiogenesis 9 months after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 2001;103:469-71.
70. Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE, Clements F, Coleman RB, Ryan T. Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:607-612.
71. Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL, Allen KB. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 1998;98:II73-5.
72. Downing SW. Transmyocardial laser revascularization. *N Engl J Med* 2000;342:436.
73. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Garson A, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith jr. SC. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 1999;100:1464-80.
74. Eckstein FS, Scheule AM, Vogel U, Schmid ST, Miller S, Jurmann MJ, Ziemer G. Transmyocardial laser revascularization in the acute ischaemic heart: no improvement of acute myocardial perfusion or prevention of myocardial infarction. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;15:702-708.
75. Eddicks S, Modersohn D, Grosse-Siestrup C, Vavelidis M, Stolte D, Ast I, Dörschel K, Konertz W. Influence of TMLR on regional cardiac function, tissue lactate, and PO₂ in an isolated haemoperfused pig working-heart. *International Journal of Artificial Organs* 2000;23:571.
76. Effler DB, Sones Jr. FM, Groves LK, Suarez E. Myocardial revascularization by Vineberg's internal mammary artery implant. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1965;50:527-31.
77. Eichstädt H. Methods of nuclear medicine to verify vitality and efficacy of TMLR. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 47-63.

78. Eliseenko VI, Skobelkin OK, Chegin VM, Degtiarev MK. Mikrogemotsirkulatsiia i angiogenez pri zazhivlenii ran pervichnym i vtorichnym natiazheniem. Bjuulleten eksperimentalnoj biologii i mediciny 1988;105:243-246.
79. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T, 3rd. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
80. Ensley R, Hunt S, Taylor D. Predictors of survival after repeat heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1992;11:S142-S158.
81. Fauteux M, Palmer JH. Treatment of angina pectoris of atheromatous origin by ligation of the great cardiac vein. *Canadian Medical Association Journal* 1941;45:295-8.
82. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1969;58:178-85.
83. Ferraris VA, Harrah JD, Moritz DM, Striz M, Striz D, Ferraris SP. Long-term angiographic results of coronary endarterectomy. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;69:1737-43.
84. Fieschi D. Criteri anatomoso-fisiologici per intervento chirurgico lieve in malati di infarto e cuore di angina. *Arch Ital Chir* 1942;63:305-10.
85. Fisher JC. The history of transmyocardial revascularization. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 111-21.
86. Fisher PE, Khomoto T, DeRosa CM, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D. Histologic analysis of transmyocardial channels: comparison of CO₂ and holmium:YAG lasers. *Annals of Thoracic Surgery* 1997;64:466-472.
87. Fisher SE, Frame JW, Browne RM, Tranter RM. A comparative histological study of wound healing following CO₂ laser and conventional surgical excision of canine buccal mucosa. *Archives of oral Biology* 1983;28:287-91.
88. Fleischer KJ, Goldschmidt-Clermont PJ, Fonger JD, Hutchins GM, Hruban RH, Baumgartner WA. One-month histologic response of transmyocardial laser channels with molecular intervention. *Annals of Thoracic Surgery* 1996;62:1051-1058.
89. Fontana GP. Transmyocardial laser revascularization: postoperative management. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 93-4.
90. Foreman RD, Linderth B, Ardell JL, Barron KW, Chandler MJ, Hull SS, TerHorst GJ, DeJongste MJ, Armour JA. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res* 2000;47:367-75.
91. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir M, Barasch E, Conger JL,

- Wilansky S, Moore WH. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 1995;92:II58-II65.
92. Frazier OH, Kadipasaoglu KA. Transmyocardial laser revascularization as a new therapeutic option for refractory coronary artery occlusive disease. *European Heart Journal* 1998;19:1420.
93. Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Cooley DA. Transmyocardial laser revascularization. Does it have a role in the treatment of ischemic heart disease? *Texas Heart Institute Journal* 1998;25:24-9.
94. Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Radovancevic B, Cihan HB, March RJ, Mirhoseini M, Cooley DA. Transmyocardial laser revascularization in allograft coronary artery disease. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:1138-41.
95. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1021-1028.
96. Fuchs X. Transmyocardial laser. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;69:19-30.
97. Gal D, Fonger JD, Rastegar H, DeJesus ST, Clarke RH, Isner JM. Analysis of photoproducts, free radicals, and particulate debris generated during in vivo argon laser myoplasty. *Lasers in Surgery and Medicine* 1991;11:125-132.
98. Galli M, Zerboni S, Politi A, Llambro M, Bonatti R, Molteni S, Ferrari G. Percutaneous transmyocardial revascularization with holmium laser in patients with refractory angina: a pilot feasibility study. *Giornale Italiano Cardiologia* 1999;29:1020-6.
99. Garcia Corrales F, Garcia-Rubira JC, Font JI, Berjillos M, de la Mata M, Clavero J, Cruz JM, Infantes CA. Transmyocardial revascularization with holmium laser. *Cardiology* 1998;90:187-94.
100. Gassler N, Rastar F, Hentz MW. Angiogenesis and expression of tenascin after transmural laser revascularization. *Histology and Histopathology* 1999;14:81-7.
101. Gassler N, Stubbe HM. Clinical data and histological features of transmyocardial revascularization with CO₂-laser. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;12:25-30.
102. Gassler N, Wintzer HO, Stubbe HM, Wullbrand A, Helmchen U. Transmyocardial laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation* 1997;95:371-375.
103. Genxue Q, Sun J, Xin L. TMR in China. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 77-9.
104. Glover RP, Davila JC, Kyle RH, Beard JC, Trout RG, Kitchell JR. Ligation of the internal mammary arteries as a means of increasing blood supply to the myocardium. *Journal of Thoracic Surgery* 1957;34:661-78.
105. Goda T, Wierzbicki Z, Gaston A, Leandri J, Vouron J, Loisanse D. Myocardial revascularization

- by CO₂ laser. *European Surgical Research* 1987;19:113-117.
106. Goldman A, Greenstone SM, Preuss FS, Strauss SH, Chang ES. Experimental methods of producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricle. *Journal of Thoracic Surgery* 1956;31:364-374.
107. Grant RT, Viko LE. Observations on the anatomy of the Thebesian vessels of the heart. *Heart* 1929;15:103-123.
108. Greenfield LJ, Morrow AG. The cardiovascular hemodynamics of crocodilia. *Journal of Surgical Research* 1961;1:97-103.
109. Grocott HP, Amory DW, Lowry E, Newman MF, Lowe JE, Clements FM. Cerebral embolization during transmyocardial laser revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997;114:856-8.
110. Gruening T, Kropp J, Wiener S, Franke WG, Tugtekin SM, Gulielmos V, Schuler S. Evaluation of transmyocardial laser revascularization (TMLR) by gated myocardial perfusion scintigraphy. *Annals of Nuclear Medicine* 1999;13:361-6.
111. Grundfest W, Papaianou T, Shi W, Shehada R, Fishbein M, Schwartz B, Ruppe C, Pacala T. Basic scientific considerations in TMR - in vitro and in vivo studies. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 131-142.
112. Guo JX, Pan J, Ma L, Chen MZ, Xu H, Shi AY. Experimental studies of laser myocardial revascularization in rats. *Chinese Medical Journal* 1993;106:665-67.
113. Gupta A, Henry GL, Foster AH. Management of coronary artery disease including transmyocardial laser revascularization. *Maryland Medical Journal* 1998;47:241-6.
114. Hall RR. The healing of tissues incised by a carbon-dioxide laser. *British Journal of Surgery* 1971;58:222-5.
115. Hardy RI, Bove KE, James FW, Kaplan S, Goldman L. A histologic study of laser-induced transmyocardial channels. *Lasers in Surgery and Medicine* 1987;6:563-573.
116. Hardy RI, James FW, Millard RW, Kaplan S. Regional myocardial blood flow and cardiac mechanics in dog hearts with CO₂ laser-induced intramyocardial revascularization. *Basic Research in Cardiology* 1990;85:179-197.
117. Harken DE, Balck H, Dickson JF, Wilson HE. De-epicardialization: a simple effective surgical treatment for angina pectoris. *Circulation* 1955;12:955-62.
118. Hartman RA, Whittaker P. The physics of transmyocardial laser revascularization. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:255-259.
119. Hattan N, Ban K, Tanaka E, Abe S, Sekka T, Sugio Y, Mohammed MU, Sato E, Shinozai Y, Onishi Y, Suma H, Handa S, Kawada S, Hori S, Iida A, Nakazawa H, Mori H. Transmyocardial

- revascularization aggravates myocardial ischemia around the channels in the immediate phase. *American Journal of Physiology - Heart and Circulation Physiology* 2000;279:H1392-H1396.
120. Hattler BG, Griffith BP, Zenati MA, Crew JR, Mirhoseini M, Cohn LH, Aranki SF, Frazier OH, Cooley DA, Lansing AM, Horvath KA, Fontana GP, Landolfo KP, Lowe JE, Boyce SW. Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;68:1203-1209.
 121. Hattler BG, Zenati MA, Domit TM, Griffith BP. Transmyocardial laser revascularization (TMR) in the patient with unstable angina. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 91-2.
 122. Haude M, Wienecke H, Altmann C, Konorza T, Herrmann J, Eggebrecht H, Erbel R. Elektromechanisch gesteuerte versus röntgenologisch geführte perkutane transluminale Lasermiokardrevaskularisation. *Herz* 2000;25:570-8.
 123. Hautvast RW, DeJongste MJ, ter Horst GJ, Blanksma PK, Lie KI. Angina pectoris refractory for conventional therapy--is neurostimulation a possible alternative treatment? *Clinical Cardiology* 1996;19:531-5.
 124. Hendel RC, Henry TD, Rocha-Singh K, Isner JM, Kereiakes DJ, Giordano FJ, Simons M, Bonow RO. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. *Circulation* 2000;101:118-21.
 125. Hershey JE. Transmyocardial revascularization: could mechanical puncture be more effective than puncture by laser? *Texas Heart Institute Journal* 2000;27:80-1.
 126. Hershey JE, White M. Transmyocardial puncture revascularization. A possible emergency adjunct to arterial implant surgery. *Geriatrics* 1969;24:101-108.
 127. Hetzer R. Transmyocardial laser revascularization - history and own experience. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 11-18.
 128. Hetzer R, Krabatsch T. Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet* 1999;353:1706-7.
 129. Hetzer R, Krabatsch T. TMR - history, present status and experience at Deutsches Herzzentrum Berlin. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - present status and developments*. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 11-20.
 130. Hetzer R, Warnecke H, Wittrock H, Engel HJ, Borst HG. Extracoronary collateral myocardial blood flow during cardioplegic arrest. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1980;28:191-6.
 131. Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, Harrell FE, Reves JG, Hinohara T, Califf RM, Pryor DB, Rankin JS. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management. *Circulation* 1988;78:151-9.

132. Hirsch GM, Thompson GW, Arora RC, Hirsch KJ, Sullivan JA, Armour JA. Transmyocardial laser revascularization does not denervate the canine heart. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;68:460-8.
133. Hoffmann E, Ringler W, Gebhardt C. Die Bedeutung ventrikulokoronarer Verbindungen für die Ausgleichsversorgung des Herzmuskels bei Koronarsklerose. *Zeitschrift für Kreislaufforschung* 1967;56:1218-26.
134. Horst M, Eichstaedt HC, Baer M, Voth E, Zirbes T, de Vivie ER. Diagnostic procedures fail to verify laser channel patency despite clinical improvement in patients following isolated and combined (+CABG) TMLR. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 60-6.
135. Hort W. Pathologic-anatomic aspects of chronic myocardial ischemia. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 3-10.
136. Horvath KA. Clinical studies of TMR with the CO₂ laser. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:281-5.
137. Horvath KA. Thoracoscopic transmyocardial laser revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:1439-41.
138. Horvath KA. Update on clinical trials of transmyocardial laser revascularization. *Cardiac and Vascular Regeneration* 2000;1:63-9.
139. Horvath KA, Chiu E, Maun DC, Lomasney JW, Greene R, Pearce WH, Fullerton DA. Stimulation of angiogenesis by CO₂ transmyocardial laser revascularization. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - present status and developments*. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 101-8.
140. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, Kadipasaoglu K, Lansing A, Mannting F, March R, Mirhoseini MR, Smith C. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997;113:645-654.
141. Horvath KA, Greene R, Belkind N, Kane B, McPherson DD, Fullerton DA. Left ventricular functional improvement after transmyocardial laser revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;66:721-5.
142. Horvath KA, Greene R, Belkind N, Kane B, McPherson DD, Fullerton DA. Restoration of regional wall motion after CO₂ TMR. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - present status and developments*. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 59-67.
143. Horvath KA, Kadipasaoglu KA. Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet* 1999;353:1704-

5.

144. Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn LH. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;111:1047-1053.
145. Horvath KA, Smith WJ, Laurence RG, Schoen FJ, Appleyard RF, Cohn LH. Recovery and viability of an acute myocardial infarct after transmyocardial laser revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:258-263.
146. Hughes GC, Abdel-aleem S, Biswas SS, Landolfo KP, Lowe JE. Transmyocardial laser revascularization: experimental and clinical results. *Canadian Journal of Cardiology* 1999;15:797-806.
147. Hughes GC, Annex BH, Yin B, Phippen AM, Lin P, Kypson AP, Peters KG, Lowe JE, Landolfo KP. Transmyocardial laser revascularization limits in vivo adenoviral-mediated gene transfer in porcine myocardium. *Cardiovascular Research* 1999;44:81-90.
148. Hughes GC, Donovan CL, Lowe JE, Landolfo KP. Combined TMR and mitral valve replacement via left thoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:1141-3.
149. Hughes GC, Kypson AP, Annex BH, Yin B, St. Louis JD, Biswas SS, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE. Induction of angiogenesis after TMR: a comparison of holmium: YAG, CO₂, and excimer lasers. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;70:504-509.
150. Hughes GC, Kypson AP, St. Louis JD, Annex BH, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Lowe JE, Landolfo KP. Improved perfusion and contractile reserve after transmyocardial laser revascularization in a model of hibernating myocardium. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;67:1714-20.
151. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL. Diagnosis, incidence, and clinical significance of early postoperative ischemia after transmyocardial laser revascularization. *American Heart Journal* 1999;137:1163-1168.
152. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL. Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:1021-1026.
153. Hughes GC, Lowe JE, Kypson AP, St. Louis JD, Phippen AM, Peters KG, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Annex BH, Landolfo KP. Neovascularization after transmyocardial laser revascularization in a model of chronic ischemia. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;66:2029-36.
154. Hughes GC, Shah AS, Yin B, Shu M, Donovan CL, Glower DD, Lowe JE, Landolfo KP. Early postoperative changes in regional systolic and diastolic left ventricular function after transmyocardial laser revascularization: a comparison of holmium:YAG and CO₂ lasers. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:1022-30.

155. Hussain FM, Heilbron M, Jr. A review of the literature: transmymocardial laser revascularization. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:57-63.
156. Iskandrian AE, Sink JD, VanDecker W. Images in cardiovascular medicine. Improvement of myocardial perfusion after transmymocardial laser revascularization and coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;98:728-729.
157. Ivanenko MM, Hering P, Klein M, Gams E. Transmymocardial laser revascularization: are new approaches with new lasers possible? In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 153-64.
158. Janfaza DR, Michna E, Pisini JV, Ross EL. Bedside implantation of a trial spinal cord stimulator for intractable anginal pain. *Anesth Analg* 1998;87:1242-4.
159. Jansen ED, Asshauer T, Frenz M, Motamedi M, Delacretaz G, Welch AJ. Effect of pulse duration on bubble formation and laser-induced pressure waves during holmium laser ablation. *Lasers Surg Med* 1996;18:278-93.
160. Jansen ED, Frenz MF, Kadipasaoglu K, Pfefer TJ, Altermatt HJ, Motamedi M, Welch AJ. Laser-tissue interaction during transmymocardial laser revascularization. *Biomedical Optics* 1996;5:1-5.
161. Jeevanandam V. Transmymocardial revascularization in patients with myocardial dysfunction (EF<35%). In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmymocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 88-90.
162. Jeevanandam V, Auteri JS, Oz MC, Watkins J, Rose EA, Smith CR. Myocardial revascularization by laser-induced channels. *Surgical Forum* 1991;41:225-227.
163. Jessurun GA, Tio RA, De Jongste MJ, Hautvast RW, Den Heijer P, Crijns HJ. Coronary blood flow dynamics during transcutaneous electrical nerve stimulation for stable angina pectoris associated with severe narrowing of one major coronary artery. *American Journal of Cardiology* 1998;82:921-6.
164. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;112:227-37.
165. Jones JW, Schmidt SE, Richman BW. Lasers in the treatment of ischaemic heart disease. *Ann Med* 2000;32:113-7.
166. Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC, 3rd, Sapire KJ, Burkhoff D, Baldwin JC. Holmium:YAG laser transmymocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;67:1596-601.
167. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh J, Tarnawski AS. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nature Medicine* 1999;5:1418-23.

168. Jonnesco T. Angine de poitrine guerrie par la resection du sympathique cervicothoracique. Bulletin Academia Med Paris 1920;84:93-102.
169. Kadipasaoglu KA, Donovan M, Cooley DA, Frazier H. Acute and chronic effects of TMR in canine acute ischemia and correlations with the outcomes of clinical trials. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyocardial laser revascularization - present status and developments. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 81-98.
170. Kadipasaoglu KA, Frazier OH. Transmyocardial laser revascularization: effect of laser parameters on tissue ablation and cardiac perfusion. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery 1999;11:4-11.
171. Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Conger JL, Sasaki E, de Villalobos DH, Cloy M, Piluiko V, Clubb FJ, Jr., Cooley DA, Frazier OH. Long- and short-term effects of transmyocardial laser revascularization in acute myocardial ischemia. Lasers in Surgery and Medicine 1997;20:6-14.
172. Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Conger JL, Sasaki E, de Villalobos DH, Cloy M, Piluiko V, Clubb FJ, Cooley DA, Frazier OH. Long- and short-term effects of transmyocardial laser revascularization in acute myocardial ischemia. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyocardial laser revascularization - present status and developments. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 35-48.
173. Kadipasaoglu KA, Sartori M, Masai TM, Cihan HB, Clubb FJ, Conger JL, Frazier OH. Intraoperative arrhythmias and tissue damage during transmyocardial laser revascularization. Annals of Thoracic Surgery 1999;67:423-431.
174. Kadowaki MH, Levett JM. Sympathectomy in the treatment of angina and arrhythmias. Annals of Thoracic Surgery 1986;41:572-8.
175. Kalangos A, Schweizer A, Licker M, Sekoranja L, Faidutti B. Partial left ventriculectomy combined with transmyocardial laser revascularization. Annals of Thoracic Surgery 1999;68:1397-1399.
176. Kanellopoulos GK, Svindland A, Ilebekk A, Goverud I, Kvernebo K. Transventricular non-transmural laser treatment of hypoperfused porcine myocardium acutely reduces left ventricular contractile function. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 1999;16:135-43.
177. Kantor B, C.J. M, Holmes Jr DR, Schwartz RS. Percutaneous myocardial revascularization using radiofrequency energy. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 29-39.
178. Khazei AH, Kime WP, Papadopoulos C, Cowley RA. Myocardial canalization. A new method of myocardial revascularization. Annals of Thoracic Surgery 1968;6:163-171.
179. Kim CB, Oesterle SN. Percutaneous transmyocardial revascularization. Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery 1997;15:293-298.
180. Kitade T, Okada M, Tsuji Y, Nakamura M, Matoba Y. Experimental investigations on relationships between myocardial damage and laser type used in transmyocardial laser revascularization

- (TMLR). Kobe Journal of Medical Science 1999;45:127-36.
181. Klauber N, Browne F, Anand-Apte B, D'Amato RJ. New activity of spironolactone. Inhibition of angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation* 1996;94:2566-71.
182. Klein M, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. Transmyocardial laser revascularization: clinical observations concerning the use of an excimer laser system. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 201-13.
183. Kline JL, Stearn H, Bloomer WE, Leibow AA. Application of a bronchial collateral circulation to the coronary arteries by cardiopneumopexy. *American Journal of Pathology* 1956;32:663-93.
184. Klövekorn WP. Contrast-echocardiography: confirmation of patency of laser channels after transmyocardial laser revascularization. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 98-9.
185. Koerner MM, Tenderich G, Koerfer R. Borderline indications for heart transplantation and alternative measures. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 99-108.
186. Kohmoto T, Argenziano M, Yamamoto N, Vliet KA, Gu A, DeRosa CM, Fisher PE, Spotnitz HM, Burkhoff D, Smith CR. Assessment of transmyocardial perfusion in alligator hearts. *Circulation* 1997;95:1585-91.
187. Kohmoto T, DeRosa CM, Yamamoto N, Fisher PE, Failey P, Smith CR, Burkhoff D. Evidence of vascular growth associated with laser treatment of normal canine myocardium. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:1360-7.
188. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, DeRosa CM, Smith CR, Burkhoff D. Physiology, histology, and 2-week morphology of acute transmyocardial channels made with a CO2 laser. *Annals of Thoracic Surgery* 1997;63:1275-1283.
189. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, Yano OJ, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D. Does blood flow through holmium:YAG transmyocardial laser channels? *Annals of Thoracic Surgery* 1996;61:861-868.
190. Kohmoto T, Uzun G, Gu A, Zhu SM, Smith CR, Burkhoff D. Blood flow capacity via direct acute myocardial revascularization. *Basic Research in Cardiology* 1997;92:45-51.
191. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1967;54:535-44.
192. Korkola S, Lachapelle K, Chiu RC. Exploring the scientific basis of surgery: transmyocardial revascularization. *Journal of the Formosan Medical Association* 1999;98:301-8.
193. Kornowski R, Baim DS, Moses JW, Hong MK, Laham RJ, Fuchs S, Hendel RC, Wallace D, Cohen DJ, Bonow RO, Kuntz RE, Leon MB. Short- and intermediate-term clinical outcomes

- from direct myocardial laser revascularization guided by biosense left ventricular electromechanical mapping. *Circulation* 2000;102:1120-5.
194. Kornowski R, Fuchs S, Leon MB. Mechanical Approaches for Myocardial Angiogenesis. *Current Interventional Cardiology Reports* 1999;1:199-204.
195. Kornowski R, Fuchs S, Leon MB. Biosense guided direct myocardial revascularization. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. *Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis*. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 65-75.
196. Kornowski R, Fuchs S, Leon MB. Percutaneous transmymocardial laser revascularization: overview of US clinical trials. *Semin Interv Cardiol* 2000;5:97-101.
197. Kostkiewicz M, Rudziski P, Tracz W, Dziatkowiak A. Changes in myocardial perfusion after transmymocardial laser revascularization in patients with end-stage angina pectoris. *Cardiology* 2000;94:173-178.
198. Kraatz EG, Misfeld M, Jungbluth B, Sievers HH. Survival after transmymocardial laser revascularization in relation to nonlasered perfused myocardial zones. *Annals of Thoracic Surgery* 2001;71:532-6.
199. Kraatz EG, Misfeld M, Rhau J, Metzlen E, Schmidtke C, Szabo K, Berndt S, Benthin U, Kühnel W, Sievers HH. Intramymocardial oxygen partial pressure in the first 72 hours after transmymocardial laser revascularization. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmymocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 101-2.
200. Kraatz EG, Misfeld M, Schmidtke C, Berndt S, Benthin U, Sievers HH. Follow-up of 70 patients after transmymocardial laser revascularization. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmymocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 103-4.
201. Krabatsch T, Dörschel K, Tülsner J, Hempel B, Hofmeister J, Lieback E, Hetzer R. Transmymokardiale Laserrevaskularisation - Erste Erfahrungen in der Therapie der diffusen koronaren Herzerkrankung. *Lasermedizin* 1995;11:1192-1198.
202. Krabatsch T, Grauhan O, Hetzer R. Unilateral vineberg arterial graft with a patency of 30 years. *Circulation* 2000;102:1724-5.
203. Krabatsch T, Modersohn D, Konertz W, Hetzer R. Acute changes in functional and metabolic parameters following transmymocardial laser revascularization: an experimental study. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000;6:383-8.
204. Krabatsch T, Petzina R, Baretti R, Hausmann H, Tambour L, Hetzer R. Die transmymokardiale Laserrevaskularisation als chirurgische Therapie der diffusen koronaren Herzerkrankung. *Lasermedizin* 2000;14:161-7.
205. Krabatsch T, Schaper F, Leder C, Tülsner J, Thalmann U, Hetzer R. Histological findings after transmymocardial laser revascularization. *Journal of Cardiac Surgery* 1996;11:326-331.

206. Krabatsch T, Schäper F, Tambeur L, Leder C, Thalmann U, Hetzer R. Histopathomorphologie nach transmyocardialer Laserrevaskularisation (TMLR). *Herz* 1997;22:205-210.
207. Krabatsch T, Tambeur L, Hausmann H, Tülsner J, Lieback E, Hetzer R. Erfolgreiche Behandlung eines Falles von progredienter diffuser Koronarsklerose durch wiederholte TMLR. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 1999;13:283-7.
208. Krabatsch T, Tambeur L, Lieback E, Hetzer R. Secondary transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *Journal of Cardiac Surgery* 1998;13:93-97.
209. Krabatsch T, Tambeur L, Lieback E, Hetzer R. Secondary transmyocardial laser revascularization as an ultima-ratio in the treatment of end-stage coronary artery disease. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - present status and developments*. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 117-24.
210. Krabatsch T, Tambeur L, Lieback E, Schäper F, Hetzer R. Transmyocardial laser revascularization in the treatment of severe diffuse coronary artery disease. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 177-86.
211. Krabatsch T, Tambeur L, Lieback E, Shaper F, Hetzer R. Transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998;4:64-71.
212. Krabatsch T, Tambeur L, Schäper F, Tülsner J, Lieback E, Hofmeister J, Eichstädt E, Hetzer R. Scientific basis of TMR - mechanisms under discussion. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 19-26.
213. Krabatsch T, Tülsner J, Hempel B, Hofmeister J, Mulahasanovic S, Lieback E, Hetzer R. Die transmyokardiale Laserrevaskularisation in der Therapie der diffusen koronaren Herzerkrankung. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 1996;10:19-26.
214. Krames E. Spinal Cord Stimulation: Indications, Mechanism of Action, and Efficacy. *Curr Rev Pain* 1999;3:419-426.
215. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, Pogwizd SM, Saffitz JE, Schuessler RB, Sundt TM, 3rd. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997;114:883-890.
216. Kwong KF, Schuessler RB, Kanellopoulos GK, Saffitz JE, Sundt TM, 3rd. Nontransmural laser treatment incompletely denervates canine myocardium. *Circulation* 1998;98:II67-71.
217. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, Pearlman JD, Ware JA, Brown DL, Gold JP, Simons M. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

- Circulation 1999;100:1865-71.
218. Landolfo CK, Landolfo KP, Hughes GC, Coleman ER, Coleman RB, Lowe JE. Intermediate-term clinical outcome following transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Circulation* 1999;100:II-128-II-133.
219. Landreneau R, Nawarawong W, Laughlin H, Ripperger J, Brown O, McDaniel W, McKown D, Curtis J. Direct CO₂ laser "revascularization" of the myocardium. *Lasers in Surgery and Medicine* 1991;11:35-42.
220. Lange RA, Hillis LD. Transmyocardial laser revascularization. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1075-1076.
221. Lansing AM. Syndrome X: relief by transmyocardial revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998;116:174-6.
222. Lansing AM. Transmyocardial revascularization: mechanism of action with carbon dioxide and holmium-yttrium-aluminum-garnet lasers. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998;115:1392.
223. Lansing AM. Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet* 1999;353:1705.
224. Lansing AM. Transmyocardial revascularization--late results and mechanisms of action. *Journal of the Kentucky Medical Association* 2000;98:406-12.
225. Lansing AM, Singh S, Lash JA. Transmyocardial revascularization for intractable angina. *Journal of the Kentucky Medical Association* 1996;94:432-436.
226. Lary BG. Effect of endocardial incisions on myocardial blood flow. *Archives of Surgery* 1963;87:424-7.
227. Lauer B, Junghans U, Stahl F, Kluge R, Oesterle SN, Schuler G. Catheter-based percutaneous myocardial laser revascularization in patients with end-stage coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34:1663-70.
228. Lauer B, Schuler G. Myokardiale Laserrevaskularisation bei therapierefraktärer Angina pectoris. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000;89:810-4.
229. Lauer B, Stahl F, Junghans U, Kluge R, Schuler G. Perkutane myokardiale Laser-Revaskularisation. Ein neues Therapieverfahren für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und schwerer Angina pectoris ohne konventionelle Therapieoption. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:377-82.
230. Lauer RM, Fink RM, Petry EL, Dunn MI, Diehl AM. Angiographic demonstration of intramyocardial sinusoids in pulmonary-valve-atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right ventricle. *New England Journal of Medicine* 1964;271:68-72.
231. Lee LY, O'Hara MF, Finnin EB, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, Okin PM, Isom OW, Rosengart TK. Transmyocardial laser revascularization with excimer laser: clinical results at 1

- year. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;70:498-503.
232. Lee LY, Rosengart TK. Transmyocardial laser revascularization and angiogenesis: the potential for therapeutic benefit. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;11:29-35.
233. Leschke M, Schoebel FC, Jax TW, Schannwell CM, Marx R, Strauer BE. Konservative Therapieansätze bei terminaler koronarer Herzkrankheit. Chronisch-intermittierende Urokinasetherapie. *Herz* 1997;22:262-71.
234. Li W, Chiba Y, Kimura T, Morioka K, Uesaka T, Ihaya A, Muraoka R. Transmyocardial laser revascularization induced angiogenesis correlated with the expression of matrix metalloproteinases and platelet-derived endothelial cell growth factor. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2001;19:156-163.
235. Llaneras MR, Nance ML, Streicher JT, Linden PL, Downing SW, Lima JA, Deac R, Edmunds LH. Pathogenesis of ischemic mitral insufficiency. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993;105:439-42.
236. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, Ashare AB, Lathi K, Isner JM. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:2800-4.
237. Lutter G, Frey M, Saurbier B, Nitzsche E, Hoegerle S, Brunner M, Martin J, Lutz C, Spillner G, Beyersdorf F. Behandlungsstrategien bei therapierefraktärer Angina pectoris: Transmyokardiale Laserrevaskularisation. *Zeitschrift für Kardiologie* 1998;87:199-202.
238. Lutter G, Frey M, Saurbier B, Nitzsche EU, Kletzin F, Kobba J, Martin J, Spillner G, Beyersdorf F. Transmyocardial laser revascularization (TMLR): the Freiburg experience. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 100.
239. Lutter G, Martin J, Beyersdorf F. Transmyokardiale Laserrevaskularisation. *Zentralblatt für Chirurgie* 1999;124:171-5.
240. Lutter G, Martin J, Dern P, Sarai K, Olschewski M, von Samson P, Burkle M, Beyersdorf F. Evaluation of the indirect revascularization method after 3 months chronic myocardial ischemia. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2000;18:38-45.
241. Lutter G, Martin J, Koster W, Grawitz AB, Esenwein P, Geiger A, von Specht B, Beyersdorf F. Analysis of the new indirect revascularization method by determining objective parameters of clinical chemistry, histo-chemistry and histology. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;15:709-16.
242. Lutter G, Martin J, Takahashi N, Yoshitake M, Schwarzkopf J, Nitzsche E, Beyersdorf F. Transmyocardial laser revascularization: experimental studies in healthy porcine myocardium. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;67:1708-13.

243. Lutter G, Sarai K, Beyersdorf F. TMR - experimental studies on prolonged acute regional ischemia. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyocardial laser revascularization - present status and developments. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 68-80.
244. Lutter G, Sarai K, Nitzsche E, Saubier B, Frey M, Hoegerle S, Martin J, Zipfel M, Spillner G, Beyersdorf F. Evaluation of transmyocardial laser revascularization by following objective parameters of perfusion and ventricular function. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2000;48:79-85.
245. Lutter G, Saubier B, Nitzsche E, Kletzin F, Martin J, Schlensak C, Lutz C, Beyersdorf F. Transmyocardial laser revascularization (TMLR) in patients with unstable angina and low ejection fraction. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1998;13:21-26.
246. Lutter G, Schwarzkopf J, Lutz C, Martin J, Beyersdorf F. Histologic findings of transmyocardial laser channels after two hours. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:1437-9.
247. Lutter G, Yoshitake M, Takahashi N, Nitzsche E, Martin J, Sarai K, Lutz C, Beyersdorf F. Transmyocardial laser-revascularization: experimental studies on prolonged acute regional ischemia. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1998;13:694-701.
248. Lutter G, Yoshitake M, Takahashi N, Nitzsche E, Martin J, Sarai K, Lutz C, Bürkle M, Specht Bv, Beyersdorf F. Transmyocardial laser revascularization (TMLR): experimental studies on acute regional ischemia. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 251-61.
249. Maass D. TMLR bei koronarer Herzkrankheit - Indikation, operative Technik und Taktik, klinische Resultate bei 152 Patienten. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyokardiale Laserrevaskularisation - Stand und Ausblicke. 11 ed. Landsberg : ecomed, 1995: 21-41.
250. Mack CA, Magovern CJ, Hahn RT, Sanborn T, Lanning L, Ko W, Isom OW, Rosengart TK. Channel patency and neovascularization after transmyocardial revascularization using an excimer laser: results and comparisons to nonlased channels. *Circulation* 1997;96:II-65-9.
251. Mack CA, Patel SR, Rosengart TK. Myocardial angiogenesis as a possible mechanism for TMLR efficacy. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:275-279.
252. Malekan R, Kelley ST, Suzuki Y, Reynolds C, Plappert T, Sutton MS, Edmunds LH, Jr., Bridges CR. Transmyocardial laser revascularization fails to prevent left ventricular functional deterioration and aneurysm formation after acute myocardial infarction in sheep. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998;116:752-62.
253. Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization. A nonspecific response to injury. *Circulation* 1998;98:II62-5.
254. Malik FS, Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Stapleton DD, Ochsner JL. Management of cardiac allograft vasculopathy by transmyocardial laser revascularization. *American Journal of*

- Cardiology 1997;80:224-225.
255. Manjunath BV, Mullasari SA, Jaiswal PK, Faizal A, Agarwal R, Cherian KM, Srividhya K. Intermediate-term follow-up after transmyocardial laser revascularisation. *Indian Heart Journal* 1999;51:55-8.
256. March RJ. Transmyocardial laser revascularization: current experience and future direction. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:301-306.
257. March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;11:12-18.
258. March RJ, Guynn T. Cardiac allograft vasculopathy: the potential role for transmyocardial laser revascularization. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1995;14:S242-6.
259. Marggraf G, Arnold A, Geiger A, Godje O, Knocks M, Krabatsch T, Lefering R, Lorenz K, Neugebauer E, Schmitt D, Schnelle K, Teebken O, Tugtekin M. Concept of and preliminary trial protocol for adjuvant treatment of mediastinitis with immunoglobulins after cardiac surgery (ATMI): response to comments and criticism [comment]. *European Journal of Surgery Supplement* 1999:79-84.
260. Martin JS, Sayeed-Shah U, Byrne JG, Danton MH, Flores KQ, Laurence RG, Cohn LH. Excimer versus carbon dioxide transmyocardial laser revascularization: effects on regional left ventricular function and perfusion. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;69:1811-1816.
261. Massimo C, Boffi L. Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *Journal of Thoracic Surgery* 1957;34:257-264.
262. Matoba Y, Okada M, Kitade T, Nakamura M, Tsuji Y. Pathological analysis of transmyocardial laser revascularization for acute myocardial ischemia. *Kobe Journal of Medical Science* 1999;45:93-107.
263. McFadden PM, Robbins RJ, Ochsner JL, Van Meter CH, Majorie S. Transmyocardial revascularization for cardiac transplantation allograft vasculopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1385-8.
264. McMurray J. Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet* 1999;353:1704.
265. Mehra MR, Uber PA, Prasad AK, Park MH, Scott RL, McFadden PM, Van Meter CH. Long-term outcome of cardiac allograft vasculopathy treated by transmyocardial laser revascularization: early rewards, late losses. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2000;19:801-4.
266. Milano A, Pietrabissa A, Bortolotti U. Transmyocardial laser revascularization using a thoracoscopic approach. *American Journal of Cardiology* 1997;80:538-539.
267. Milano A, Pietrabissa A, Bortolotti U. Thoracoscopic transmyocardial revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:1510-1.

268. Milano A, Pratali S, De Carlo M, Pietrabissa A, Bortolotti U. Transmyocardial holmium laser revascularization: feasibility of a thoracoscopic approach. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1998;14 Suppl 1:S105-10.
269. Milano A, Pratali S, Tartarini G, Mariotti R, De Carlo M, Paterni G, Boni G, Bortolotti U. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:700-704.
270. Miller LW, Donohue TJ, Wolford TA. The surgical management of allograft coronary disease: a paradigm shift. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;8:133-138.
271. Minale C, Nikol S, Zander M, Uebis R, Effert S, Messmer BJ. Controversial aspects of coronary endarterectomy. *Annals of Thoracic Surgery* 1989;48:235-41.
272. Miosge N, Sasaki T, Timpl R. Angiogenesis inhibitor endostatin is a distinct component of elastic fibres in vessel walls. *FASEB Journal* 1999;13:1743-50.
273. Mirhoseini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. *Journal of Microsurgery* 1981;2:253-260.
274. Mirhoseini M, Cayton MM. Transmyocardial laser revascularization: historical background and future directions. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:245-253.
275. Mirhoseini M, Cayton MM, Shelgikar S, Fisher JC. Laser myocardial revascularization. *Lasers in Surgery and Medicine* 1986;6:459-461.
276. Mirhoseini M, Fisher JC, Cayton M. Myocardial revascularization by laser: a clinical report. *Lasers in Surgery and Medicine* 1983;3:241-245.
277. Mirhoseini M, Muckerheide M, Cayton MM. Transventricular revascularization by laser. *Lasers in Surgery and Medicine* 1982;2:187-198.
278. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton M. Clinical and histological evaluation of laser myocardial revascularization. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1990;8:73-77.
279. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. New concepts in revascularization of the myocardium. *Annals of Thoracic Surgery* 1988;45:415-420.
280. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. Transmyocardial laser revascularization: a review. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1993;11:15-19.
281. Misfeld M, Kraatz EG, Schmidtke C, Berndt S, Benthin U, Sievers HH. Transmyocardial laser revascularization (TMR) versus TMR and single CABG: differences in postoperative outcome. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 105-6.
282. Misfeld M, Kraatz EG, Schmidtke C, Fuhrmeyer F, Sievers HH. TMLR with and without additional single grafting: differences in postoperative outcome? In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998:

- 241-9.
283. Misfeld M, Szabo K, Kraatz EG, Berndt S, Benthin U, Grossherr M, Eleftheriadis S, Kühnel W, Sievers HH. Transmyocardial laser revascularization: histological studies in an acute ischemia model. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 107-8.
284. Misfeld M, Szabo K, Kraatz EG, Grossherr M, Schmidtke C, Pilgrim M, Kuhnel W, Sievers HH. Electron-microscopic findings after transmyocardial laser revascularization in an acute ischemic pig model. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1998;13:398-403.
285. Moise A, Clement B, Saltiel J. Clinical and angiographic correlates and prognostic significance of the coronary extent score. *American Journal of Cardiology* 1988;61:1255-9.
286. Montijano A, Espinosa S, Melero JM, Such M. Delayed mitral regurgitation following transmyocardial revascularization with CO(2) laser. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2000;18:498-9.
287. Moosdorf R. TMLR - Erfahrungen in Marburg. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyokardiale Laserrevaskularisation - Stand und Ausblicke. 11 ed. Landsberg : ecomed, 1995: 47-51.
288. Moosdorf R. Transmyokardiale Revaskularisation. *Zeitschrift für Kardiologie* 1997;86:115-124.
289. Moosdorf R. Transmyocardial laser revascularisation. *Lancet* 1999;353:1705-6.
290. Moosdorf R. TMR and VEGF therapy/VEGF-gene transfer in a porcine model. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyocardial laser revascularization - present status and developments. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 109-14.
291. Moosdorf R, Rybinski L, Höffken H, Funck R, Maisch B. Transmyocardial laser revascularization. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 197-200.
292. Moosdorf R, Schoebel FC, Hort W. Transmyokardiale Laserrevaskularisation -- Morphologische, pathophysiologische und historische Grundlagen der indirekten Revaskularisation des Herzmuskels. *Zeitschrift für Kardiologie* 1997;86:149-64.
293. Morgan IS, Campanella C. Transmyocardial laser revascularization in Edinburgh. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 187-95.
294. Morse D, Campbell R, Riddle M. Transmyocardial revascularization: a case study. *American Journal of Critical Care* 1998;7:426-8.
295. Mueller RL, Rosengart TK, Isom OW. The history of surgery for ischemic heart disease. *Annals of Thoracic Surgery* 1997;63:869-78.
296. Mueller XM, Bettex D, Tevaearai HT, von Segesser LK. Acute effects of transmyocardial laser revascularization on left-ventricular function: an haemodynamic and echocardiographic study.

- Thoracic and Cardiovascular Surgeon 1998;46:126-9.
297. Mueller XM, Tevæearai HH, Genton CY, Bettex D, von Segesser LK. Transmyocardial laser revascularisation in acutely ischaemic myocardium. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1998;13:170-175.
298. Mueller XM, Tevæearai HT, Genton CY, Chaubert P, von Segesser LK. Are there vascular density gradients along myocardial laser channels? *Annals of Thoracic Surgery* 1999;68:125-9.
299. Mueller XM, Tevæearai HT, Genton CY, von Segesser LK. Myocardial scarring after transmyocardial laser revascularization: A potential mechanism of clinical improvement? *Lasers in Surgery and Medicine* 1999;25:79-87.
300. Mueller XM, Tevæearai HT, van Ness K, Augstburger M, von Segesser LK. Effets hemodynamiques de la revascularisation transmyocardique au laser maximale. *Swiss Surgery* 1998;Suppl 2:18-22.
301. Mukherjee D, Ellis SG. New options for untreatable coronary artery disease: angiogenesis and laser revascularization. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2000;67:577-83.
302. Müller G, Dörschel K. Grundlagen und Anwendungen der Photoablation am Herzmuskelgewebe. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyokardiale Laserrevaskularisation - Stand und Ausblicke*. 11 ed. Landsberg : ecomed, 1995: 15-20.
303. Müller G, Dörschel K, Modersohn D, Krabatsch T. The impact of TMR laser tissue interaction. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - present status and developments*. 20 ed. Landsberg : ecomed, 2000: 21-31.
304. Müller G, Schaldach B. Laser tissue interaction in regard to transmyocardial revascularization. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 80-7.
305. Müller GJ, Dörschel K, Schaldach B. Transmyocardial laser revascularization: a matter of the right wavelength? In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 123-129.
306. Munro I, Allen P. The possibility of myocardial revascularization by creation of a left ventriculocoronary artery fistula. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1969;58:25-32.
307. Murray S, Collins PD, James MA. Neurostimulation treatment for angina pectoris. *Heart* 2000;83:217-20.
308. Murray S, James MA. Transmyocardial laser revascularisation in clinical practice. *Lancet* 1999;354:1994.
309. Nägele H, Kalmar P, Lubeck M, Marcsek P, Nienaber CA, Rodiger W, Stiel GM, Stubbe HM. *Transmyokardiale Laserrevaskularisation -- Behandlungsoption der koronaren*

- Herzerkrankung? Zeitschrift für Kardiologie 1997;86:171-8.
310. Nägele H, Kalmar P, Nienaber CA, Rödiger W, Stubbe HM. Stellenwert der transmyokardialen Laser-Revaskularisation bei therapierefraktärer koronarer Herzkrankheit. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1997;122:1117-1120.
311. Nägele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rödiger W. Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. European Heart Journal 1998;19:1525-1530.
312. Nakamura M, Okada M, Matoba Y, Kitade T, Tsuji Y. Reperfusion in acute ischemic myocardium by transmyocardial revascularization using CO2 laser. Kobe Journal of Medical Science 1999;45:109-18.
313. Nathanson M, Ihnken K. Transmyocardial laser channeling, coronary artery bypass, statistical analyses, and their interpretations. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001;121:601.
314. Norrsell H, Pilhall M, Eliasson T, Mannheimer C. Effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on myocardial ischemia and heart rate variability: further results from the ESBY study. Cardiology 2000;94:12-8.
315. Ochsner JL, Moseley PW, Mills NL, Bower PJ. Long-term follow-up of internal mammary artery myocardial implantation. Annals of Thoracic Surgery 1977;23:118-21.
316. O'Connor WN, Cash JB, Cottrill CM, Johnson GL, Noonan JA. Ventriculocoronary connections in hypoplastic left hearts: an autopsy microscopic study. Circulation 1982;66:1078-1086.
317. Oesterle SN, Reifart NJ, Meier B, Lauer B, Schuler GC. Initial results of laser-based percutaneous myocardial revascularization for angina pectoris. American Journal of Cardiology 1998;82:659-62.
318. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, Heuser R, Dean L, Knopf W, Schofield P, Schaer GL, Reeder G, Masden R, Yeung AC, Burkhoff D. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Potential class improvement from intramyocardial channels. Lancet 2000;356:1705-10.
319. Okada M, Ikuta H, Shimizu K, Horii H, Nakamura K. Alternatives method of myocardial revascularization by laser: experimental and clinical study. Kobe Journal of Medical Science 1986;32:151-161.
320. Okada M. Experimental and clinical studies on transmyocardial laser revascularization (TMLR). In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 67-76.
321. Okada M, Nakamura M. Experimental and clinical studies on transmyocardial laser revascularization (TMLR). Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery 1998;16:197-201.

322. Okada M, Shimizu K, Ikuta H, Horii H, Nakamura K. A new method of myocardial revascularization by laser. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1991;39:1-4.
323. Oldenburg O, Erbel R. Medical treatment in the case of severe coronary artery disease. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 67-77.
324. O'Shaughnessy L. An experimental method of providing a collateral circulation to the heart. *British Journal of Surgery* 1936;23:665-70.
325. Owen AR, Stables RH. Myocardial revascularisation by laser. *International Journal of Cardiology* 2000;72:215-220.
326. Owen ER, Canfield P, Bryant K, Hopwood PR. Observations on the effects of CO₂-laser on rat myocardium. *Microsurgery* 1984;5:140-143.
327. Ozaki S, Meyns B, Racz R, Verbeken E, Leunens V, Dohmen P, Flameng W. Effect of transmyocardial laser revascularization on chronic ischemic hearts in sheep. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000;18:404-410.
328. Panet R, Markus M, Atlan H. Bumetanide and furosemide inhibited vascular endothelial cell proliferation. *Journal of Cellular Physiology* 1994;158:121-127.
329. Parenti A, Morbidelli L, Cui XL, Douglas JG, Hood JD, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. Nitric oxide is an upstream signal of vascular endothelial growth factor-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in postcapillary endothelium. *Journal of Biological Chemistry* 1998;273:4220-6.
330. Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman S, Dorfman J, Li CM, Philip A, Chiu RC. Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;66:12-8.
331. Perin EC, Dohmann HJ, Dohmann HF, de Mattos ND, Carvalho LA. Laser channels after percutaneous transmyocardial revascularization. *Circulation* 1999;99:2218.
332. Peters AJ, Schoebel FC, Jax TW, Neubaur TER, Strauer BE, Leschke M. Long-term Urokinase Therapy and Isovolemic Hemodilution: A Clinical and Hemodynamic Comparison in Patients with Refractory Angina Pectoris. *International Journal of Angiology* 1999;8:44-49.
333. Pfeiffer N. Will laser revascularization of the myocardium revolutionize treatment of heart disease? Two interpretations of the data. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1994;12:55-56.
334. Pieper GM, Peltier BA. Amelioration by L-arginine of a dysfunctional arginine/nitric oxide pathway in diabetic endothelium. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1995;25:397-403.
335. Pietrabissa A, Milano A, Bortolotti U, Mosca F. Operative technique for thoracoscopic transmyocardial laser revascularization. *Surgical Endoscopy* 1998;12:351-352.

336. Pifarre R. Intramyocardial pressure during systole and diastole. *Annals of Surgery* 1968;168:871-875.
337. Pifarre R, Jasuja ML, Lynch RD, Neville WE. Myocardial revascularization by transmymocardial acupuncture. A physiologic impossibility. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1969;58:424-431.
338. Pipili-Synetos E, Papageorgiou A, Sakkoula E, Sotiropoulou G, Fotsis T, Karakiulakis G, Maragoudakis ME. Inhibition of angiogenesis, tumor growth and metastasis by the NO-releasing vasodilators, isosorbide mononitrate and dinitrate. *British Journal of Pharmacology* 1995;116:1829-1834.
339. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King III SB, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy J-J, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-89.
340. Popov G, Evdokimov I, Evdokim S, Golovneva E, Belsky M. Pathophysiologic basis of laser TMR (The lesion of the heterogeneous myocardial tissue is the source of cell activation with secreted biological active substances (BAS)). In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 109.
341. Prasad VS, Sankar NM, Arumugam SB, Singh RK, Cherian KM. Transmyocardial laser revascularization - a new concept in the treatment of coronary artery disease. *Indian Heart Journal* 1995;47:49-51.
342. Pretre R, Turina MI. Laser to the heart: magic but costly, or only costly? *Lancet* 1999;353:512-513.
343. Puc MM, Levin S, Tran HS, Marra S, Hewitt CW, DelRossi AJ. Transmyocardial laser revascularization: current status. *Journal of Investigative Surgery* 2000;13:15-27.
344. Raffa H. TMLR - Erfahrungen in Jeddah/Saudi-Arabien. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyokardiale Laserrevaskularisation - Stand und Ausblicke*. 11 ed. Landsberg : ecomed, 1995: 43-6.
345. Raffa H, Memon F, Jabbad H, Moinuddin M, Kayali MT, Langer J, Ramadan M, Kumar D, Makarem H. Transmyocardial laser revascularization: Saudi experience. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 1996;4:75-79.
346. Rainoldi R, Candiani P, de Virgiliis G, Bini M, Sideri M, Mauri L, Garsia S, Remotti G. Connective tissue regeneration after laser-CO2 therapy. *International Surgery* 1983;68:167-70.
347. Rakov HL, Kingston NY. Therapeutic pericarditis by intrapericardial injection in chronic coronary insufficiency. *American Heart Journal* 1942;23:803-808.
348. Reifart N, Göhring S. Potential and limitations of PTCA in severe coronary artery disease. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin

Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 79-91.

349. Reuthebuch O, Bauer EP, Berwing K, Roth M, Klövekorn W-P. Transmyocardial laser revascularization: evidence of channel-perfusion by means of contrast-echocardiography. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1997;45:145.
350. Reuthebuch O, Podzuweit T, Thomas S, Binz K, Roth M, Klovekorn WP, Bauer EP. Transmyocardial laser revascularisation has no beneficial effect on high energy phosphates and lactate content during acute myocardial ischaemia in pigs. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 1999;16:144-9.
351. Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, Camici PG. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999;100:II134-II138.
352. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, Passamani E, Russell RO, Alderman EL, Kouchoukas NT, Kaiser GC, Ryan TJ, Killip T, Fray D. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Journal of Clinical Investigation* 1983;71:1854-66.
353. Rivard A, Fabre J-E, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, Magner M, Asahara T, Isner JM. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation* 1999;99:111-20.
354. Roethy W, Yamamoto N, Burkhoff D. An examination of potential mechanisms underlying transmyocardial laser revascularization induced increases in myocardial blood flow. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;11:24-28.
355. Rose EA. What's new in cardiac surgery. *Journal of the American College of Surgeons* 1996;182:83-88.
356. Rosengart TK. Transmyocardial laser revascularization--a technique in evolution. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:299-300.
357. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, Okin PM, Hahn RT, Devereux RB, Post MR, Hackett NR, Foster T, Grasso TM, Lesser ML, Isom OW, Crystal RG. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:468-74.
358. Saatvedt K, Dragsund M, Nordstrand K. Transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 1996;62:323-324.
359. Sabbah HN, Stein PD. Relation of intramyocardial and intracavitary pressure to regional myocardial asynergy in the canine left ventricle. *American Heart Journal* 1983;105:380-6.
360. Sanderson JE, Woo KS, Chung HK, Chan WW, Tse LK, White HD. The effect of transcutaneous

- electrical nerve stimulation on coronary and systemic haemodynamics in syndrome X. *Coronary Artery Disease* 1996;7:547-52.
361. Sasayama S, Franklin D, Ross J, Jr., Kemper WS, McKown D. Dynamic changes in left ventricular wall thickness and their use in analyzing cardiac function in the conscious dog. *American Journal of Cardiology* 1976;38:870-879.
362. Sayeed-Shah U, Mann MJ, Martin J, Grachev S, Reimold S, Laurence R, Dzau V, Cohn LH. Complete reversal of ischemic wall motion abnormalities by combined use of gene therapy with transmucosal laser revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998;116:763-9.
363. Sayeed-Shah U, Reul RM, Byrne JG, Aranki SF, Cohn LH. Combination TMR and gene therapy. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;11:36-39.
364. Schaper W, Buschmann I. Collateral circulation and diabetes. *Circulation* 1999;99:2224-2226.
365. Schmid C, Asfour B, Kondruweit M, Tjan TDT, Scheld HH. Possibilities and limits of cardiac surgery in patients with severe coronary artery disease. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 93-8.
366. Schneider J, Diegeler A, Krakor R, Walther T, Kluge R, Mohr FW. Transmucosal laser revascularization with the holmium:YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2001;19:164-169.
367. Schoebel FC, Frazier OH, Jessurun GA, De Jongste MJ, Kadipasaoglu KA, Jax TW, Heintzen MP, Cooley DA, Strauer BE, Leschke M. Refractory angina pectoris in end-stage coronary artery disease: evolving therapeutic concepts. *American Heart Journal* 1997;134:587-602.
368. Schoebel FC, Leschke M, Jax TW, Stein D, Strauer BE. Chronic-intermittent urokinase therapy in patients with end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris - a pilot study. *Clinical Cardiology* 1996;19:115-120.
369. Schoebel FC, Peters AJ, Schannwell CM, Holz B, Jax TW, Leschke M, Strauer BE. Antiischämischer Wirkungsnachweis bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris im Endstadium der koronaren Herzkrankheit - Ergebnisse zur chronisch-intermittierenden Urokinasetherapie. *Zeitschrift für Kardiologie* 1998;87 Suppl 2:188-92.
370. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J. Transmucosal laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:519-524.
371. Schumacher B, Pecher P, von Specht BU, Stegmann T. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:645-650.
372. Schweitzer W, Maass D, Schaepman M, Wagen M, Ranson D, Hardmeier T. Digital 3D image

- reconstruction of ventriculocapillary communication as revealed in one case after transmyocardial laser revascularization. *Pathology Research and Practice* 1998;194:65-71.
373. Schweitzer W, Schaepman M, Schneider J, Maass D, Hardmeier T. Histological findings after TMR - conclusions for the underlying principle. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 27-42.
374. Schweitzer W, Schneider J, Maass D, Hardmeier T. Transmyokardiale Laserrevaskularisation - Histopathologische Befunde an Laserkanälen bei 10 postoperativ verstorbenen Patienten 1 bis 18 Tage nach Behandlung mit einem CO₂-Laser. *Der Pathologe* 1997;18:374-84.
375. Seitelberger R, Wild T, Wolfram J. Transmyocardial laser revascularization with a holmium:YAG laser: initial clinical experience. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 215-9.
376. Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER, Pearlman JD, Simons M. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:1540-4.
377. Sen PK. Transmyocardial acupuncture - a new approach to myocardial revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1965;50:181-189.
378. Sen PK, Daulatram J, Kinare SG, Udwadia TE, Parulkar GB. Further studies in multiple transmyocardial acupuncture as a method of myocardial revascularization. *Surgery* 1968;64:861-870.
379. Sethi GK, Scott SM, Takaro T. Myocardial revascularization by internal thoracic arterial implants: long-term follow-up. *Chest* 1973;64:235-40.
380. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, Savage RM, Sears-Rogan P, Mathew JP, Quinones MA, Cahalan MK, Savino JS. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography. Task force for certification in perioperative transesophageal echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1999;12:884-900.
381. Sharples L, Schofield P, Caine N, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in clinical practice. *Lancet* 1999;354:1994-5.
382. Shawl FA, Domanski MJ, Kaul U, Dougherty KG, Hoff S, Rigali GE, Cornell SE, Shahab ST. Procedural results and early clinical outcome of percutaneous transluminal myocardial revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;83:498-501.
383. Shehada RE, Mansour HN, Grundfest WS. Laser tissue interaction in direct myocardial revascularization. *Seminars in Interventional Cardiology* 2000;5:63-70.
384. Shehada REN, Papaioannou T, Grundfest WS. Excimer laser transmyocardial revascularization

- system. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 105-16.
385. Sigel JE, Abramovich CM, Lytle BW, Ratliff NB. Transmyocardial laser revascularization: three sequential autopsy cases. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998;115:1381-1385.
386. Sim EK, Grignani RT, Cheng A, Lim TT, Lim YT, Saw HS. Hybrid cardiac revascularisation surgery. *Singapore Medical Journal* 2000;41:36-8.
387. Sim EK, Ling LH, Hubacek J, Grignani RT, El Oakley R, Saw HS. Tissue scar formation after transmyocardial laser revascularization. *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)* 2000;41:517-8.
388. Simini B. Transmyocardial laser revascularisation in clinical practice. *Lancet* 1999;354:1995-6.
389. Slepian MJ. Mechanical myocardial channeling: a mechanical alternative to laser TMR. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 41-63.
390. Smith JA, Dunning JJ, Parry AJ, Large SR, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularization. *Journal of Cardiac Surgery* 1995;10:569-572.
391. Smith JW, Marcus FI, Serokman R, Group ftMPR. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1984;54:718-21.
392. Smith NB, Hynynen K. The feasibility of using focused ultrasound for transmyocardial revascularization. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1998;24:1045-54.
393. Sola OM, Shi Q, Vernon RB, Lazzara RR. Cardiac denervation after transmyocardial laser. *Annals of Thoracic Surgery* 2001;71:732.
394. Spanier T, Smith CR, Burkhoff D. Angiogenesis: a possible mechanism underlying the clinical benefits of transmyocardial laser revascularization. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:269-273.
395. Spanier TB, Burkhoff D, Smith CR. Role for holmium:YAG lasers in transmyocardial laser revascularization. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:287-291.
396. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:333-41.
397. Stegmann TJ. FGF-1: a human growth factor in the induction of neoangiogenesis. *Experimental Opinions in Investigative Drugs* 1998;7:2011-5.
398. Stock U, Harringer W, Haverich A. Cardiac histopathology 9 months after laser revascularization (TMLR). *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1997;45:147.

399. Stoll HP, Hutchins GD, Fain RL, Winkle WL, Rieger KM, Scavo VA, Bills R, Mohamed Y, March KL. Transmyocardial laser revascularization (TMR) induces regional myocardial denervation. *Circulation* 1998;98:1-349.
400. Stone GW. Percutaneous transluminal myocardial revascularization (PTMR): the Eclipse system and studies. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. *Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis*. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 77-93.
401. Stubbe HM. Latest results in the clinical follow up and the histological findings in experimental studies. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 43-9.
402. Stubbe HM. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 167-76.
403. Summers JH, Henry AC, 3rd, Roberts WC. Cardiac observations late after operative transmyocardial laser "revascularization". *American Journal of Cardiology* 1999;84:489-490.
404. Sundt TM, 3rd, Kwong KF. Clinical experience with the holmium:YAG laser for transmyocardial laser revascularization and myocardial denervation as a mechanism. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;11:19-23.
405. Sundt TM, 3rd, Rogers JG. Transmyocardial laser revascularization for inoperable coronary artery disease. *Curent Opinion in Cardiology* 1997;12:441-446.
406. Sussmann ML. The treatment of angina pectoris by paravertebral short wave radiation. *American Journal of Roentgenology* 1930;24:163-8.
407. Thaning O. Transmyocardial laser revascularisation in South Africa. *South African Medical Journal* 1995;85:787-788.
408. Thompson SA. Development of cardio-pericardial adhesions following the use of talc. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 1939;40:260-1.
409. Thompson SA, Raisbeck MJ. Cardio-pericardiopexy; the surgical treatment of coronary arterial disease by the establishment of adhesive pericarditis. *Annals of Internal Medicine* 1942;16:495-520.
410. Thompson WD, Li WW, Maragoudakis M. The clinical manipulation of angiogenesis: pathology, side-effects, surprises, and opportunities with novel human therapies. *Journal of Pathology* 2000;190:330-337.
411. Tjomsland O, Aaberge L, Almdahl SM, Dragsund M, Moelstad P, Saatvedt K, Nordstrand K. Perioperative cardiac function and predictors for adverse events after transmyocardial laser treatment. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;69:1098-103.
412. Tjomsland O, Grund F, Kanellopoulos GK, Kvernebo K, Ilebekk A. Transmyocardial laser induces

- coronary hyperemia and reduces ischemia-related arrhythmias, but fails to delay development of myocardial necrosis after coronary artery occlusion in pigs. *Journal of Cardiovascular Surgery* 1999;40:325-31.
413. Trapp WG, Burton JD, Oforsagd P. Detailed anatomy of early Vineberg anastomosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1969;57:450-4.
414. Trehan N. Clinical experience with TMLR sole application and TMLR combined with CABG. In: Krabatsch T, Hetzer R, eds. *Transmyocardial laser revascularization - scientific basis and clinical value*. 17 ed. Landsberg : ecomed, 1998: 50-9.
415. Trehan N, Mishra M, Bapna R, Mishra A, Maheshwari P, Karlekar A. Transmyocardial laser revascularisation combined with coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;12:276-84.
416. Trehan N, Mishra M, Kohli VM, Mishra A, Jangid DR, Bapna R. Transmyocardial laser revascularisation as an adjunct to CABG. *Indian Heart Journal* 1996;48:381-8.
417. Trehan N, Mishra Y, Mehta Y, Jangid DR. Transmyocardial laser as an adjunct to minimally invasive CABG for complete myocardial revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;66:1113-8.
418. Triggiani M, Marchetto G, Alfieri O. Refractory angina despite patent coronary artery bypass grafts: treatment with transmyocardial laser revascularization and scintigraphic evidence of improved myocardial perfusion. *Giornale Italiano Cardiologia* 1999;29:72-5.
419. Tsang JC, Chiu RC. The phantom of "myocardial sinusoids": a historical reappraisal. *Annals of Thoracic Surgery* 1995;60:1831-5.
420. Tweden KS, Eales F, Cameron JD, Griffin JC, Solien EE, Knudson MB. Ventriculocoronary artery bypass (VCAB), a novel approach to myocardial revascularization. *Heart Surgery Forum* 2000;3:47-55.
421. Van Belle E, Meurice T, Tio FO, Corseaux D, Dupuis B, McFadden EP, Lablanche JM, Bauters C, Bertrand ME. ACE inhibition accelerates endothelial regrowth in vivo: a possible explanation for the benefit observed with ACE inhibitors following arterial injury. *Biochememical and Biophysical Research Communication* 1997;231:577-81.
422. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Bauters C, Isner JM. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
423. van der Wouw PA, van der Sloot JAP, van der Meulen J, Tukkie R, Beek JF. Transmyocardial laser channels. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1998;11:986-8.
424. Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, Stapleton DD. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. *American Heart Journal* 1995;129:791-799.

425. Verdaasdonk R, Schinopoulou A, Gründeman P, Beek J. Working mechanism of pulsed CO₂, holmium and excimer laser systems with regard to transmymocardial revascularization (TMR): in vivo implications. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 143-51.
426. Vincent JG, Bardos P, Kruse J, Maass D. End stage coronary disease treated with the transmymocardial CO₂ laser revascularization: a chance for the 'inoperable' patient. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;11:888-894.
427. Vineberg A. Clinical and experimental studies in the treatment of coronary artery insufficiency by internal mammary artery implant. *Journal of the International College of Surgery* 1954;22:503-18.
428. Vineberg A. The problem of blocked aorto-coronary artery vein grafts. Report of three cases with successful treatment by intraventricular arterial implants and omental grafts. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1973;66:428-38.
429. Vineberg A. Revascularization by unilateral-bilateral ventricular mammary artery implants and peri-coronary omental grafts. Ten year follow-up. *Vascular Surgery* 1973;7:80-105.
430. Vineberg A, Afridi S, Sahi S. Direct revascularization of acute myocardial infarction by implantation of left internal mammary artery into infarcted left ventricular myocardium. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1975;140:44-52.
431. Vineberg A, Miller D. Internal mammary-coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Canadian Medical Association Journal* 1951;64:204.
432. Vineberg A, Zamora B. Revascularization of the right ventricular myocardium via right coronary arterial system by right internal mammary artery implantation. *American Journal of Cardiology* 1968;22:218-26.
433. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Canadian Medical Association Journal* 1946;55:117-119.
434. Vineberg AM, Lewin MM. Revascularization of both cardiac ventricles by right ventricular implants. *Canadian Medical Association Journal* 1972;106:763-9.
435. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, Chesler L, Solt DB, Johnson MD, Molteni A, Polverini PJ, Bouck NP. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. *Journal of Clinical Investigation* 1996;98:671-9.
436. von Knobelsdorff G, Brauer P, Tonner PH, Hanel F, Naegale H, Stubbe HM, Esch JS. Transmymocardial laser revascularization induces cerebral microembolization. *Anesthesiology* 1997;87:58-62.
437. von Oppell UO. Laser trans-myocardial revascularisation in South Africa. *South African Medical Journal* 1995;85:496-497.

438. Vosberg HR. Assessment of myocardial perfusion and metabolism: promises and limitations. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. TMLR - management of coronary artery disease. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 224-31.
439. Wadia Y, Khaki A, Kajitani M, Mori Y, Irvine T, Sahn D, Yessik M, Bahlman D, Furnary A, Gregory K. Effects of transmyocardial laser revascularization by using a prototype pulsed CO₂ laser on contractility and perfusion of chronically ischemic myocardium in a porcine model. *ASAIO Journal* 2000;46:786-91.
440. Wakabayashi A, Little ST, Connolly JE. Myocardial boring for the ischemic heart. *Archives of Surgery* 1967;95:743-52.
441. Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor -A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus. A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000;102:185-90.
442. Walter P, Hempelmann G, Hundeshagen H, Borst HG. Blutflussmessungen im ischämischen Myokard und nach Ausführung einer Revaskularisationsmethode mit Hilfe von Rubidium-86. *Mitteilungen der Gesellschaft für Nuklearmedizin* 1970;12:1-14.
443. Walter P, Hundeshagen H, Borst HG. Treatment of acute myocardial infarction by transmural blood supply from the ventricular cavity. *European Surgical Research* 1971;3:130-138.
444. Walter P, Lamprecht W, Hundeshagen H, Borst HG. Myocardial blood flow and alterations of LDH isoenzymes in infarcted heart muscle and after transmural punctures. *Cardiology* 1971;56:371-376.
445. Walter P, Zazvorka F, Hundeshagen H, Borst HG. Experimental evaluation of transmural puncture as a treatment of acute myocardial infarction. *Bulletin de la Societe Internationale de Chirurgie* 1973;32:3-11.
446. Wearn JT, Mettier SR, Klumpp TG, Zschiesche LJ. The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of the heart. *American Heart Journal* 1933;9:143-164.
447. Weber C, Maas R, Steiner P, Beese M, Hvalic M, Stubbe M, Bucheler E. Transmyokardiale Laserrevaskularisation - erste Erfahrungen der Bildgebung in der MRT. *Fortschritte Röntgenstrahlung* 1998;169:260-6.
448. Whitbourn RJ, Oesterle SN. The CardioGenesis percutaneous myocardial revascularization system. In: Kornowski R, Epstein SE, Leon MB, eds. *Handbook of myocardial revascularization and angiogenesis*. London : Martin Dunitz Ltd, 2000: 95-103.
449. White M, Hershey JE. Multiple transmyocardial puncture revascularization in refractory ventricular fibrillation due to myocardial ischemia. *Annals of Thoracic Surgery* 1968;6:557-63.
450. Whitlow PL, Knopf WD, O'Neill WW, Kaul U, Londero H, Shawl FA. Six months follow-up of percutaneous transmyocardial revascularization in patients with refractory angina. *Journal of*

- the American College of Cardiology 1999;33:29A.
451. Whittaker P. Detection and assessment of laser-mediated injury in transmyocardial revascularization. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* 1997;15:261-267.
452. Whittaker P. Transmyocardial revascularization: the fate of myocardial channels. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;68:2376-2382.
453. Whittaker P, Abela GS. *Direct myocardial revascularization: history, methodology, technology.* 2000; Kluwer Academic Publishers, Boston/Dordrecht/London.
454. Whittaker P, Kloner RA. Transmural channels as a source of blood flow to ischemic myocardium? Insights from the reptilian heart. *Circulation* 1997;95:1357-9.
455. Whittaker P, Kloner RA, Przyklenk K. Laser-mediated transmural myocardial channels do not salvage acutely ischemic myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;22:302-309.
456. Whittaker P, Rakusan K, Kloner RA. Transmural channels can protect ischemic tissue. Assessment of long-term myocardial response to laser- and needle-made channels. *Circulation* 1996;93:143-152.
457. Whittaker P, Spariosu K, Ho ZZ. Success of transmyocardial laser revascularization is determined by the amount and organization of scar tissue produced in response to initial injury: results of ultraviolet laser treatment. *Lasers in Surgery and Medicine* 1999;24:253-60.
458. Whittaker P, Zheng S, Patterson MJ, Kloner RA, Daly KE, Hartman RA. Histologic signatures of thermal injury: applications in transmyocardial laser revascularization and radiofrequency ablation. *Lasers in Surgery and Medicine* 2000;27:305-18.
459. Whittaker P, Zheng SM, Kloner RA. Chronic response to direct myocardial revascularization: a preliminary study. In: Abela GS, ed. *Proceedings of diagnostic and therapeutic cardiovascular interventions III.* Bellingham, Wash. : SPIE - the International Society for Optical Engineering, 1993: 160-6.
460. Williams SG, Wright DJ, Lindsay SJ, Tan LB. Transmyocardial laser revascularisation in clinical practice. *Lancet* 1999;354:1994.
461. Williams SG, Wright DJ, Tan LB. Transmyocardial laser revascularization. *New England Journal of Medicine* 2000;342:436-7.
462. Yamamoto N, Gu A, DeRosa CM, Shimizu J, Zwas DR, Smith CR, Burkhoff D. Radio frequency transmyocardial revascularization enhances angiogenesis and causes myocardial denervation in canine model. *Lasers in Surgery and Medicine* 2000;27:18-28.
463. Yamamoto N, Kohmoto T, Gu A, DeRosa C, Smith CR, Burkhoff D. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31:1426-1433.

464. Zkotnick AY, Ahmad RM, Reul RM, Laurence RG, Aretz HT, Cohn LH. Neovascularization occurs at the site of closed laser channels after transmyocardial laser revascularization. *Surgical Forum* 1996;47:286-7.
465. Zucker M, Ivron R. Intraoperative perfusion measurements in MIDCAB and TMLR surgery by thermal imaging: a new clinical software. In: Klein M, Schulte HD, Gams E, eds. *TMLR - management of coronary artery disease*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1998: 233-7.

Danksagung

Mein Dank gebührt in erster Linie meiner Frau, Kerstin Krabatsch, geb. Kipka, ohne die ich mich niemals in dem erforderlichen Umfang meiner beruflichen Tätigkeit hätte widmen können.

Desweiteren danke ich meinem Bruder Andreas, der mir als angehender Informatiker bei allen Fragen der Datenverarbeitung half.

Frau Elke Wenzel danke ich herzlich, die über einen Zeitraum von mehreren Jahren die Daten zu unseren TMLR-Patienten akribisch sammelte und sämtliche klinische Studien zur TMLR koordinierte. Den Herren Dan Burkhoff, MD, PhD, Dr. Dörschel und PD Dr. Modersohn sowie den Medizinstudenten M. Vavelidis, S. Eddicks, S. Stolte und I. Ast danke ich für die Unterstützung bei den tierexperimentellen Untersuchungen. Zu Dank verpflichtet bin ich außerdem den Herren Dr. Schäper und Prof. Dr. Meyer für die Hilfe bei den histologischen Analysen sowie die Beratung hinsichtlich der Auswertung der erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde. Herrn PD Dr. Hummel danke ich herzlich für seine kritische Wertung der Daten der CK-Analyse (Kap. 6.2.).

Mein besonderer Dank gilt Frau J. Stein für die Durchführung sämtlicher statistischer Analysen und Tests. Herzlich bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin der Strahlenklinik des Rudolf-Virchow-Klinikums Herrn PD Dr. Amthauer, Dr. Gutberlet und Dr. Jochens sowie Herrn cand. med. Parsch für die Zusammenarbeit bei den Perfusionsuntersuchungen und die Überlassung von Bildmaterial.

In besonderer Weise danke ich Herrn Prof. Dr. R. Hetzer, der mich bereits 1994 auf die transmyokardiale Laserrevaskularisation aufmerksam machte und in jeder Hinsicht bei den verschiedenen Teilprojekten unterstützte, und der als mein chirurgischer Lehrer meinen Werdegang als Arzt maßgeblich prägte.

Berlin, im Mai 2001

Th. Krabatsch