

**Kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie**  
**bei Patienten vor und nach chirurgischer Ventrikelrekonstruktion**  
**– Analyse potentieller Prädiktoren der postoperativen**  
**Herzfunktion –**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von: Jan Hüther

geboren am 17.01.1983 in Zweibrücken

angefertigt an der: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Universität Leipzig, Herzzentrum Leipzig GmbH

Chefarzt Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet

Betreuer: Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet und Prof. Dr. med. Torsten Doenst

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.04.2012

## **Bibliographische Beschreibung:**

Hüther, Jan: Kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie bei Patienten vor und nach chirurgischer Ventrikelrekonstruktion – Analyse potentieller Prädiktoren der postoperativen Herzfunktion

Universität Leipzig, 2011: Dissertation.

73 Seiten<sup>1</sup>, 90 Literaturstellen<sup>2</sup>, 8 Abbildungen, 7 Tabellen.

## **Referat:**

Die DOR-Plastik (Surgical Ventricular Reconstruction, SVR) ist ein chirurgisches Verfahren zur Rekonstruktion ventrikulärer kardialer Strukturen bei Herzinsuffizienz-Patienten mit apikaler A- und Dyskinesie. Jedoch gibt es spätestens seit dem negativen Ergebnis einer großen multizentrischen Studie (STICH-trial, Jones et al. 2009 [1]) eine Kontroverse über den tatsächlichen prognostischen Nutzen der Operation. Ziel dieser Arbeit war es in diesem Zusammenhang mittels kardialer Magnet-Resonanz-Tomographie (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) generierte potentielle Prädiktoren der funktionellen Erholung nach der DOR-Plastik zu analysieren. Dafür wurden in dieser Arbeit bei 24 Patienten die kardialen Volumina, die kardiale Funktion, das lokale und totale myokardiale Narbengewebe und verschiedene geometrische Indizes bestimmt und ausgewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass die quantitative Ermittlung des basalen myokardialen Narbengewebes und des apikalen Volumenindex (AVI) dabei helfen könnten, eine Subgruppe von Patienten zu definieren, die von der DOR-Plastik profitiert.

---

<sup>1</sup> Seitenzahl insgesamt

<sup>2</sup> Zahl der im Literaturverzeichnis ausgewiesenen Literaturangaben

## **Inhalt**

<b>1. Einleitung und Darlegung des Anliegens .....</b>	<b>5</b>
1.1. Die DOR-Operation.....	8
1.1.1.Historische Entwicklung .....	9
1.2. Die kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie.....	11
1.1.2.Late Enhancement.....	12
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
2.1. Patientenpopulation.....	15
2.2. Operation.....	15
2.3. Kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie .....	17
2.4. Transthorakale Echokardiographie (TTE).....	18
2.5. Determinierung volumetrischer, geometrischer und funktioneller Parameter.....	18
2.5.1Linksventrikuläre Volumetrie.....	18
2.5.2Linksventrikuläre Funktionsanalyse.....	20
2.5.3Linksventrikuläre Geometrie.....	24
2.5.4Analyse der myokardialen Vitalität.....	26
2.5.5Statistische Auswertung.....	29
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
3.1. Demographische Daten.....	30
3.2. Frühes funktionelles „outcome“.....	31
3.3. Operative Charakteristika.....	31
3.4. MRT-Analyse.....	33
3.5. Mittleres Überleben.....	40
3.6. Multivariate Analyse.....	41
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>43</b>
4.1. Einordnung.....	43
4.2. Funktion, Narbe, Indizes.....	45
4.3. Limitationen.....	50
<b>5. Zusammenfassung der Arbeit.....</b>	<b>51</b>

5.1. Problemstellung.....	51
5.2. Material und Methoden.....	52
5.3. Resultate.....	53
5.4. Schlussfolgerung.....	53
<b>6. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>56</b>
<b>8. Lebenslauf und Darstellung des wissenschaftlichen Werdeganges.....</b>	<b>69</b>
8.1. Persönliche Daten.....	69
8.2. Universitäre und klinische Ausbildung.....	69
8.3. Schulische Ausbildung.....	70
8.4. Wissenschaftliche Laufbahn.....	70
<b>9. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....</b>	<b>72</b>
<b>10. Anhang und Originalpublikation.....</b>	<b>73</b>

## 1. Einleitung und Darlegung des Anliegens

Das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz unterschiedlichster Genese stellt vor dem Hintergrund seiner Epidemiologie und seiner klinischen Konsequenzen eine große Herausforderung der Medizin dar. Es wird geschätzt, dass „ein Prozent der westlichen Weltbevölkerung die Diagnose *Herzinsuffizienz* trägt“ [2]. Wobei hier naturgemäß eine altersspezifische Prävalenz zu bedenken ist. In Deutschland lag die Herzinsuffizienz 2007 isoliert betrachtet mit sechs Prozent an Position 3 der Todesursachen [3]. Für den Patienten bedeutet die Diagnose eine erhebliche Reduzierung der Lebenserwartung, da unbehandelt die „1-Jahresletalität in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium 50 %“ [4] beträgt. Generell kann gesagt werden, dass vier Jahre nach Diagnosestellung cirka 50% der Patienten gestorben sind [5]. Therapeutische Optionen zur Behandlung der Herzinsuffizienz umfassen allgemeine Maßnahmen, die medikamentöse, die interventionelle oder die chirurgische Therapie. Laut den Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) werden für die medikamentöse Therapie im Wesentlichen ACE-Inhibitoren (respektive AT-II-Rezeptor-Antagonisten), Beta-Blocker, Aldosteron-Antagonisten und Diuretika als Klasse-I-Empfehlung (class 1 recommendation) [6] genannt. Als therapeutische „ultima ratio“ bei hochgradiger Herzinsuffizienz [2] bleibt die Herztransplantation, bei Überlebensraten von 83% respektive 76% nach einem beziehungsweise drei Jahren nach Transplantation [7]. Wegen des Faktums der Organknappheit, die sich unter anderem durch eine zwar in der letzten Dekade gesunkenen, dennoch immer noch hohen Mortalität der Patienten, die auf der Warteliste zur Herztransplantation stehen, ausdrückt [8, 9], wurde jedoch versucht, auch auf dem Feld alternativer Therapiemaßnahmen deutliche Fortschritte zu erzielen. In diesem Zusammenhang ist neben der Entwicklung mechanischer Assistenz-Systeme [10] vor allem die Verbesserung der chirurgischen Therapien zu nennen.

Neben der Herzklappen- und der Bypass-Chirurgie stellt auch die sogenannte „DOR-Operation“, also der Versuch einer chirurgischen Ventrikelrekonstruktion (SVR), ein mögliches Therapieverfahren dar. Jedoch waren bisher weder der prognostische Erfolg der SVR für die Patienten unstrittig belegt, noch eindeutige Indikationskriterien für die Durchführung festgelegt worden. Zudem ist es schwierig, den alleinigen Nutzen der Ventrikelrekonstruktion zu messen, da in einer großen Anzahl der Fälle die DOR-Operation lediglich zusätzlich zur Bypass-Operation beziehungsweise zur Herzklappenchirurgie durchgeführt wird.

Im März 2009 wurden die Ergebnisse einer multizentrischen Studie (STICH-trial) [1] publiziert, die genau diese Frage zu beantworten versuchte. In dieser Studie, an der 127 Einrichtungen aus 26 Ländern beteiligt waren, wurden Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35%, die unter einer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) litten, eingeschlossen. Die Patienten wurden in drei Studienarme randomisiert: 1) Medikamentöse Therapie allein gegenüber zusätzlicher Bypass-Operation; 2) Alleinige Bypass-Operation gegenüber zusätzlicher chirurgischer Ventrikelrekonstruktion; 3) Patienten, für die jede der drei Therapieoptionen in Betracht kam, wurden entweder nur medikamentös therapiert, medikamentös therapiert mit zusätzlicher Bypass-Operation oder medikamentös therapiert mit zusätzlicher Bypass-Operation und chirurgischer Ventrikelrekonstruktion [11]. Mittels dieses Studiendesigns sollte unter anderem folgende Frage beantwortet werden, die für die vorliegende Arbeit von entscheidender Bedeutung ist: Gibt es einen zusätzlichen Nutzen der DOR-Operation gegenüber alleiniger Bypass-Operation?

Diese Frage musste mit Einschränkungen nach den Ergebnissen dieser Studie mit „nein“ beantwortet werden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass es nach der Durchführung einer

SVR weder zu einer „Verbesserung der Symptome oder der Belastbarkeit noch zu einer Reduktion bezüglich der Todesrate oder der Rehospitalisierung aufgrund eines kardialen Grundes“ [1] kam. Klare Indikationskriterien für eine erfolgreiche SVR wurden in dieser Studie nicht herausgearbeitet, so dass die Frage weiterhin unbeantwortet blieb, ob es nicht doch Subgruppen von Patienten gibt, die von dieser Operation profitieren könnten.

Das Anliegen dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob es präoperativ zu bestimmende MR-Parameter gibt, um eine Gruppe von Patienten zu definieren, die von einer DOR-Plastik profitieren könnte. Die kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie (CMR) ist in diesem Zusammenhang eine geeignete diagnostische Methode, insbesondere wegen der noch relativ neuen Technik des „Late Enhancements“ zur Infarktnarbandetektion bzw. generell zur Gewebedifferenzierung, aber selbstverständlich auch aufgrund ihrer Überlegenheit gegenüber anderen bildgebenden Verfahren bezüglich Reproduzierbarkeit, räumlicher und zeitlicher Auflösung zur Funktionsanalyse, ventrikulären Volumenbestimmung und des hohen Kontrastes zwischen Blut und Myokard. Die aktuelle Datenlage bezüglich der Etablierung solcher potentieller prognostischer Parameter mittels der konventionellen Echokardiographie oder der Dreidimensionalen-Echokardiographie ist bisher limitiert [12, 13] und im Bereich der kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie praktisch nicht existent.

Nach einer ausführlichen Einleitung und Vorstellung der Methoden der DOR-Operation und der Kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie im ersten Abschnitt wird im zweiten Abschnitt die Methodik dieser Arbeit erläutert. Im nächsten Abschnitt werden die Ergebnisse dargestellt, woraufhin unter viertens eine ausführliche Diskussion dieser Resultate zu finden ist. Angehängt am Ende der Arbeit ist die Originalpublikation aus dem Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.

## ***1.1. Die DOR-Operation***

Wie bereits oben beschrieben erhielten alle Patienten dieser Arbeit eine sogenannte Ventrikelrekonstruktion. Dabei handelt es sich um die seit 1984 von Dor [14] durchgeführte gleichnamige DOR-Operation, deren erste Ergebnisse von über 100 Patienten im Jahre 1990 publiziert wurden [15]. Hauptindikationen, die in der Literatur genannt werden, sind linksventrikuläre Aneurysmen und Asynergien [16] (Akinesie, Dyskinesie), wobei Menicanti und Di Donato drei Haupttypen der infrage kommenden Patienten definierten: Typ 1: wahres Aneurysma; Typ 2: intermediärer Typ, Typ 3: ischämische dilatative Kardiomyopathie [17].

Das Ziel dieser Methode ist es, das linksventrikuläre Volumen zu reduzieren und die Form des linken Ventrikels durch Exkludierung apikalen Narbengewebes elliptischer zu gestalten [2], das heißt dem pathomorphologisch veränderten Ventrikel durch die Rekonstruktion eine möglichst physiologische Anatomie zu verleihen. Alle a- und dyskinetischen, nicht resezierbaren Areale sollen hierbei möglichst von der ventrikulären Kavität exkludiert werden und hierdurch eine Ventrikelgeometrie wiederherzustellen, die im besten Falle derjenigen vor dem Infarkt entspricht. Die durch die Operation entstehende apikale Öffnung wird dann mittels eines zirkulären Kunststoffpatches (Dacron-Patch) verschlossen [16, 18].

Zur Vermeidung einer zu großen linksventrikulären Volumenreduktion mit der Folge einer „low-output“- bedingten postoperativen Herzinsuffizienz wurde von Dor vorgeschlagen, routinemäßig intraoperative ventrikuläre Größenmessungen vorzunehmen [2]. Zur noch besseren Adaptation an eine vermeintlich „beste“ Geometrie wurde der Einsatz von sogenannten „shapers“ beziehungsweise „sizing devices“ [19, 20] vorgeschlagen, also Formgebern, die intraoperativ intraventrikulär eingeführt werden können und mittels Inflation von Kochsalzlösung dem Formgeber die gewünschte „optimale Geometrie“ herzustellen helfen.



Die gesamte Prozedur kann sowohl am schlagenden wie auch am still stehenden Herzen durchgeführt werden. Vor dieser Prozedur wird in der Regel zunächst ein gegebenenfalls zusätzlich vorhandenes Mitralklappenvitium beseitigt und eine komplette koronare Revaskularisation durchgeführt [16]. Eine Überlegenheit einer der beiden Operationsmöglichkeiten am schlagenden Herzen bei Normothermie oder der Operation am still stehenden Herzen durch Kardioplegie und Hypothermie ist bislang nicht bewiesen [21, 22].

### ***1.1.1. Historische Entwicklung***

Der Entwicklung der DOR-Operation [23, 24] und der später von Buckberg [25] beschriebenen sogenannten „beating-heart“-Technik (modifizierte DOR-Operation), ging die linksventrikuläre Aneurysmaresektionschirurgie voraus, deren wichtigste namentliche Repräsentanten neben Vincent Dor Cooley [26, 27], Jatene [28] und Batista [29, 30] sind.

Die ersten von Cooley (1958) und Jatene (1962) durchgeführten Eingriffe können mit dem Begriff einer konventionellen Aneurysmektomie beschrieben werden, mit Resektion des Aneurysmas und longitudinalem Zunähen der verbleibenden Öffnung.

Die von Batista beschriebene „partial left ventriculectomy (PLV)“ (Batista’s procedure), die von diesem besonders zur Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie bei Chagas-Erkrankungen<sup>3</sup> angewandt wurde, bestand vornehmlich in einer Reduktion des ventrikulären Volumens, wobei zur Erreichung dieses Zieles auch vitales Myokard der lateralen Wand exzidiert wurde. Die Intention dieser Volumenreduktion war eine Reduktion der linksventrikulären Wandspannung und damit auch eine Verbesserung der linksventrikulären

---

<sup>3</sup> „Chagas-(-Cruz) Krankheit (Carlos Chagas, 1879-1934, Bakteriologie, Rio de Janeiro), Südamerikanische Trypanosomiasis: durch Trypanosoma cruzi verursachte, in Mittel- und Südamerika vorkommende Krankheit. Überträger sind Raubwanzen; (...) Symptome: Hautreaktionen (sog. Chagom), Schwellung der regionären Lymphknoten; nach 1-2 Wo. Fieber, generalisierte Lymphadenitis, Milz- u. Lebervergrößerung, Tachykardie, hypotonie; in bis zu 50% (bes. bei Kleinkindern) ist der Ausgang tödlich (Herz- und Kreislaufschwäche, meningoenzephalitis. Bei der chronischen Form werden v.a. Herz und Gefäße (...) geschädigt.“ [90]

Funktion [29, 30]. Gute initiale funktionelle Verbesserungen waren jedoch mit einer hohen Rate des Wiederauftretens von Herzinsuffizienz in den ersten Jahren nach der Operation verbunden [31]. Das erneute Auftreten einer kardialen Dekompensation als Folge der Batista-Prozedur wurde im weiteren Verlauf auch von anderen Arbeiten beschrieben [32], so dass der Einsatz dieser Methode weitgehend aufgegeben worden ist [2]. Lundblad et al. konnten kürzlich zeigen, dass die daraufhin favorisierte Patch-Technik gegenüber der hier aufgeführten „linearen“ Methoden der Batista Operation in Bezug auf die perioperative Mortalität und das Langzeitüberleben von Vorteil ist [33]. Nachfolgende Studien konnten diesen Vorteil jedoch nicht bestätigen [34].

Die von Vincent Dor eingeführte gleichnamige DOR-Operation ihrerseits hat die beschriebenen Techniken in zwei Punkten deutlich weiterentwickelt. Sie sollte ebenso wie die Batista-Prozedur zu einer signifikanten Volumenreduktion des linken Ventrikels mit einer Erniedrigung der Wandspannung und Verbesserung der linksventrikulären Funktion führen. Hierbei erweiterte die DOR-Prozedur die bereits geschilderten Verfahren jedoch um den sogenannten „geometric approach“, also den Versuch einer geometrischen Rekonstruktion des Ventrikels mittels der Verwendung eines Kunststoffpatches mit dem Ziel „physiologischer Formgebung“. Dabei wurde zusätzlich versucht, narbiges, also avitales Gewebe möglichst von der Kavität zu exkludieren, mit dem Ziel die Funktion des übrigen Myokards zu verbessern. In einigen Publikationen konnte bereits gezeigt werden, dass diese Technik gute Ergebnisse bezüglich des Langzeitüberlebens bei akzeptabel geringer operativer Mortalität erbringt [35].

## ***1.2. Die kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie***

Seit der Einführung der kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie (CMR) in den frühen 1980er Jahren wurden enorme Fortschritte in Richtung höherer zeitlicher und örtlicher Auflösung zur besseren funktionellen Beschreibung und Gewebecharakterisierung erzielt [36], selbst MRT-gestützte Interventionen sind im kardiovaskulären Bereich mittlerweile möglich [37].

Der Einsatz der kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie auch im Zusammenhang mit der Analyse von Patienten vor und nach der DOR-Prozedur wurde - wie in den folgenden Zeilen besprochen - schon seit längerer Zeit diskutiert und häufig als eine viel versprechende Methode eingestuft.

Beispielsweise wurden schon speziellere Techniken zur Wandbewegungsanalyse wie das dynamische MRT-Tagging in einem 105 Patienten umfassenden Kollektiv nach DOR operierter Patienten evaluiert [38]. Lloyd et al. (2006) sahen in der kardialen MRT gar ein „wirklich nützliches und umfassendes Mittel zur Planung und Evaluierung der Operation“ [39].

Von Lloyd et al. (2006) wurden des Weiteren sechs Felder genannt, die zur präoperativen Planung der Ventrikelrekonstruktion analysiert werden sollten und unter Beachtung kleinerer Limitationen mittels der kardialen MRT bedient werden könnten. Diese sind „das quantitative Ausmaß des a- oder dyskinetischen Myokards, der Status des umliegenden Myokards, das linksventrikuläre Volumen, das Vorkommen von vitalem Muskelgewebe, die Größe des Mitralanulus und die Weite der Papillarmuskelbasis“.

Dass mittels der Cine-MRT nicht nur die gesamte Muskelmasse, sondern auch die intrakardialen Volumina und die Funktion des rechten und linken Ventrikels quantifiziert werden können, ist schon seit Beginn der 1990er Jahre dokumentiert worden [40-43] und hat durch die Verkürzung der Untersuchungszeit [44] im weiteren Verlauf Eingang in die

klinische Praxis erhalten. Auch der Vitalitätsnachweis wurde mit dem Phänomen des „myokardialen enhancements“ bereits in den 1980er Jahren beschrieben [45-47] ebenso wie die genaue Einschätzung von Wandbewegungsstörungen mittels der CMR [48-53].

### ***1.1.2. Late Enhancement***

Dass sich Kontrastmittel in Infarktgebieten anreichern kann, ist eine Erkenntnis aus den 1970er und 1980er Jahren, als dieses anhand der Computertomographie erstmals beschrieben wurde [54] und später auch in der MRT gezeigt werden konnte [55].

Dass auch in unserer Patientenserie verwandte Gadolinium-DTPA hat dabei als Kontrastmittel die Eigenschaft sich bei intakter Zellmembran ausschließlich extrazellulär zu verteilen [56, 57], wobei dieser extrazelluläre Raum im Verhältnis zum intrazellulären Raum unter nicht-pathologischen Bedingungen wesentlich kleiner ist, so dass es unter physiologischen Bedingungen im gemeinsamen extrazellulären und intrazellulären Kompartiment zusammen genommen nur zu einer relativ niedrigen Konzentration des Kontrastmittels kommen kann, da jenes bei gut durchblutetem Gewebe durch schnelles „Auswaschen“ aus dem Gewebe abtransportiert wird. Dieser Umstand bildet die Grundlage zum Verständnis über die Entstehung des sogenannten typischen „Late Enhancement-Signals“ in Infarktarealen: Unter Infarktbedingungen entstehen durch die ischämische Schädigung der Zellen Membranrupturen, die einerseits durch Austritt intrazellulärer Substanz den Extrazellulärraum erweitern und andererseits einen Eintritt des Kontrastmittels in die Myozyten ermöglichen. Beide Effekte führen zu einer höheren Konzentration an Gadolinium-DTPA in diesem Bereich.

In diesen pathophysiologischen Gegebenheiten liegt es auch begründet, dass unterschiedliche Erkrankungen, die auch mit einer Vergrößerung des Extrazellulärraumes einhergehen,

ebenfalls durch die Technik des Late Enhancements erfasst werden können. Dies ist auch der Grund für eine der Limitationen dieser Technik des Vitalitätsnachweises, die somit keine hundertprozentige Spezifität in Bezug auf die Ursache des „enhancements“ bietet. Dieses kann sowohl in nicht ischämisch bedingten Herzmuskelerkrankungen, wie der Myokarditis und der myokardialen Amyloidose, als auch in [chronisch] ischämisch bedingten Herzerkrankungen gefunden werden [58]. In diesem Zusammenhang wurden „enhancement-Muster“ beschrieben, die mit bestimmten pathologischen Zuständen korrelierten [59-62]. Ein spezielles Phänomen, das im Bereich einer Infarkt Narbe nach Kontrastmittelapplikation auftreten kann, wird angiographisch unter dem Namen „no reflow-Phänomen“, in der MRT unter der Bezeichnung „Mikrovaskuläre Obstruktion“ geführt. Hierbei handelt es sich um einen in den Late-Enhancement-Aufnahmen erkennbaren hypointensen Bereich im Infarktreal [63, 64], in dem es nicht zu einer Aufnahme von Kontrastmittel kommt. Im Bereich der Angiographie, in der dieses Phänomen schon länger bekannt war, wurde eine Korrelation zwischen dem Auftreten dieses Phänomens und der Patientenprognose hergestellt [65-68]. Mittlerweile werden Kontrastmittelmodifikationen evaluiert, die im Tierversuch bereits zeigen konnten, dass sie die Kapazität besitzen, die Akuität eines Infarktereignisses abzubilden [69]. Eine weitere Möglichkeit, um akuten von chronischem Infarkt zu differenzieren, bietet die wasser- bzw. ödemsensitive T2-gewichtete MR-Bildgebung [70]. Es wurde bereits in mehreren klinischen Studien am Menschen ausgehend von tierexperimentellen Studien [48, 56, 71] gezeigt, dass die „late enhancement“ Technik mit hoher Sensitivität die Präsenz, Lage und lokale Ausdehnung myokardialen Narbengewebes dokumentieren kann [72, 73].

Außerdem scheint aufgrund der guten räumlichen Auflösung auch eine Überlegenheit der MRT im Aufspüren kleinerer subendokardialer Läsionen gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie z.B. der Myokardszintigraphie, zu existieren [74], was für diese Arbeit aus folgendem Grund von eminent wichtiger Bedeutung war. Gerade im interessierenden „remote

muscle“ in den basalen Abschnitten des linken Ventrikels, also im Bereich desjenigen Myokards, das nicht primär vom Infarkt und vom daraus erfolgenden myokardialen Umbau der Formation eines Herzwandaneurysmas betroffen ist, lassen sich, wenn überhaupt, oftmals nur kleine Läsionen finden, die allerdings möglicherweise von besonderer prognostischer Bedeutung für Patienten nach DOR-Plastik sind, weil sie anders als die apikalen Anteile nicht exkludiert werden können.

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1. Patientenpopulation***

Für diese retrospektive Analyse wurden aus der 192 Patienten umfassenden Datenbank von Patienten, bei denen eine DOR-Plastik am Herzzentrum Leipzig durchgeführt wurde, 24 Patienten des Zeitraums zwischen 2002 und 2008 identifiziert, bei denen komplette prä- und postoperative MRT-Datensätze existierten. Alle 24 Patienten unterzogen sich einer Ventrikelrekonstruktion als Teil ihrer kompletten herzchirurgischen Versorgung. Alle Patienten stimmten der wissenschaftlichen Analyse der bei ihnen erhobenen klinischen Parameter zu, indem sie vor der Operation im Rahmen der Aufklärung über operative Risiken eine Einverständniserklärung unterschrieben. Die Studie wurde entsprechend den Bedingungen der Deklaration von Helsinki und den Regularien der Ethikkommission der Universität Leipzig durchgeführt.

### ***2.2. Operation***

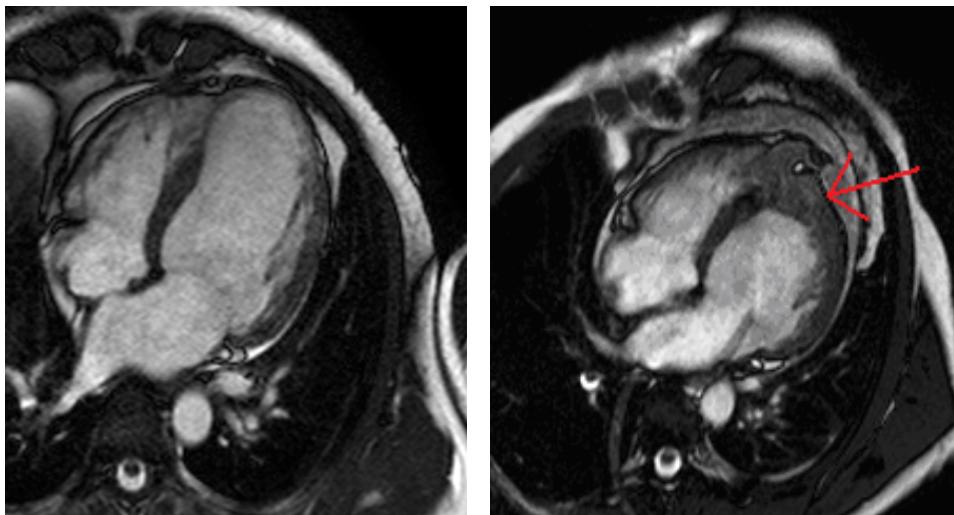
Alle Patienten erhielten eine sogenannte Ventrikelrekonstruktion nach dem Vorbild der bereits erläuterten DOR-Operation.

Die Patienten wurden an eine Herz-Lungenmaschine angeschlossen und entweder mittels antegrader Infusion kardiopleger Lösung in die Aortenwurzel und Absenkung der Körpertemperatur auf 32-34°C (n=22) oder durch Anfibrillation (n=2) zum Herzstillstand gebracht. Die Patienten erhielten in 18 Fällen zusätzlich Koronarbybasse (9 Einfach-, 6 Doppel-, 1 Dreifach-, und 2 Vierfach-Bypasse), in sieben Fällen zusätzliche

Mitralklappenrekonstruktionen (MKR), in zwei Fällen einen Aortenklappenersatz und in weiteren zwei Fällen kam eine Intraaortale Ballonpumpe (IABP) perioperativ zum Einsatz.

Die eigentliche Operation wurde nach folgendem Schema durchgeführt: Die ventrikuläre Vorderwand wurde inzidiert, eventuell vorhandene Ventrikelthromben entfernt und die Übergangszone zwischen infarziertem und noch vitalem Myokard visuell und manuell identifiziert, wobei anschließend eine sogenannte Tabaksbeutelnaht zirkulär um die eröffnete Zone angelegt und diese sodann festgezogen wurde. Im Fall einer noch fortbestehenden Öffnung nach Raffung der Tabaksbeutelnaht wurde dieser Defekt sodann mit Hilfe überlappender filzverstärkter Prolene-Nähten direkt oder mithilfe eines Patches verschlossen.

Abbildung 1 zeigt eine kardiale MRT-Studie eines repräsentativen Patienten vor und nach Ventrikelrekonstruktion.



**Abbildung 1:** Kardiale CINE-MRT einer SSFP-Sequenz im Vier-Kammer-Blick vor (links) und nach (rechts) Ventrikelrekonstruktion. Der rote Pfeil im rechten Bild markiert das von der Kavität exkludierte vorher als non-vitales Myokard identifizierte Gewebe.



Am Ende der Operation wurde die aortale Kreuzklemme entfernt und die Patienten nach adäquater Reperfusion von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt. Der Situs wurde anschließend geschlossen und der entsprechende Patient zur weiteren routinemäßigen postoperativen Behandlung auf die Intensivstation des Herzzentrums verlegt.

### ***2.3. Kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie***

Die Aufnahmen wurden an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät (Intera, Philips, Best, The Netherlands, Gradientenfeldstärke:  $40 \text{ mT/m}$  in  $200 \mu\text{s}$ ) erzeugt, wobei speziell für die Herzbildgebung eine Acht-Elemente „phased-array“-Oberflächenspule verwendet wurde. Die Datenakquisition wurde retrospektiv anhand des Herzzyklus „gated“ und zeitlich aufgelöste anatomische Bilder erzeugt, die die myokardiale Wandbewegung darstellen können, sogenannte CINE MRT-Bilder. Um dies zu erreichen wurde jede Messung während multipler EKG-Zyklen wiederholt, so dass die daraus abgeleiteten CINE-Sequenzen einer Mittelung mehrerer Herzzyklen entsprechen. Alle Messungen wurden anhand einer speziellen Gradientenechosequenz, der sogenannten SSFP-Sequenz („steady state free precession“) mit  $TE / TR = 1,6 / 3,2 \text{ ms}$  und einer Bandbreite von  $450 \text{ Hz/Pixel}$  generiert, wobei der Flip-Winkel auf  $50^\circ$  gesetzt wurde. Eine zeitliche Auflösung von  $<25\text{ms}$  wurde in Abhängigkeit von der Herzfrequenz des Patienten erreicht. Alle CINE-MRT Bilder wurden in kontinuierlichen Kurzachsenschnitten (ohne „gap“) mit Abdeckung des gesamten linken und rechten Ventrikels und im 2-Kammer- und 4-Kammer-Blick mit einer 8mm Schichtdicke akquiriert.

Zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik wurde eine Standard Inversion-Recovery-Gradientenechosequenz (IR-GRE) in den selben Schichtorientierungen benutzt, nachdem dem jeweiligen Patienten 10 bis 20 Minuten zuvor eine doppelte Dosis ( $0,2\text{mmol/kg KG}$ ) der

Substanz Gadolinium-DTPA (Magnevist; Schering, Berlin, Germany) intravenös appliziert wurde. Die Sequenz hatte folgende Parameter: Repetitionszeit / Echozeit [repetition time (TR, ms)/echo time (TE, ms)] 4.3 / 1.2 ms, Inversionszeit [Inversion Time (TI)] 200-250 ms (abhängig von den Resultaten einer vorher angefertigten Look-Locker T1-Kartierungs-Sequenz), Bandbreite (bandwidth) 450 Hz/Pixel, Flip-Winkel (flip angle) 15°, Datenmatrix (data matrix) 126 x 256 (325 x 400 mm FOV, Pixelgröße 2.6 x 2.1 mm), zeitliche Auflösung (temporal resolution) <50 ms und Schichtdicke (section thickness) 8mm, keine Lücke (no gap).

#### ***2.4. Transthorakale Echokardiographie (TTE)***

Die zweidimensionale transthorakale Echokardiographie mit Dopplerregistrierung wurde von jedem Patienten als standardmäßige präoperative Voruntersuchung durchgeführt. Dabei wurde bei jedem Patienten der Grad der Mitralinsuffizienz bestimmt, der für diese Analyse benutzt wurde.

#### ***2.5. Determinierung volumetrischer, geometrischer und funktioneller Parameter***

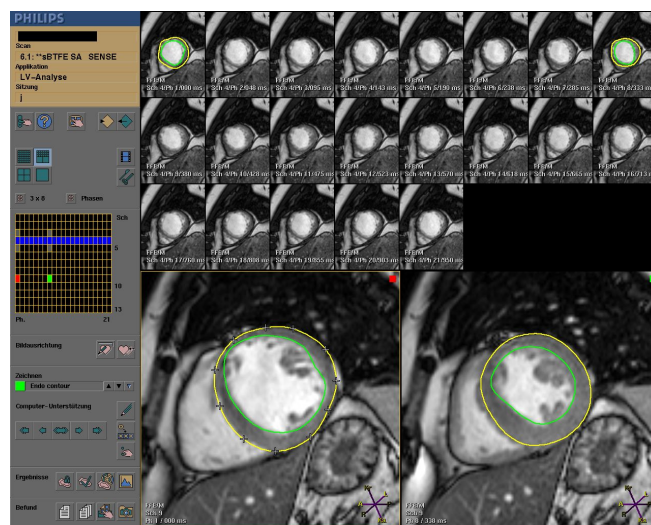
##### ***2.5.1 Linksventrikuläre Volumetrie***

Alle Messungen wurden im 4-Kammer- (horizontal long axis, HLA), im 2-Kammer- (vertical long axis, VLA) und in kontinuierlichen Kurzschnittschnitten (ohne „gap“) angefertigt.

Unter Benutzung der Software „Extended MR Work Space, Release 2.6.1 2008, Philips Medical System, Nederland BV.“ wurden in allen Schichten der kurzen Achse die endo- und epikardialen myokardialen Grenzen in der Enddiastole und Endsystole mittels des

Computer-Mouse-Cursors manuell umfahren und somit deren Flächeninhalte planimetriert. Die End-Diastole wurde anhand der maximalen, die End-Systole anhand der minimalen Ausdehnung des linken Ventrikels definiert. Die Papillarmuskeln wurden der intrakardialen Kavität zugerechnet (Abb. 2).

Folglich wurden linksventrikuläre Volumina generiert, die anschließend unter Addition das totale enddiastolische und endsystolische Volumen ergaben (sogenannter „Simpson’s rule algorithm“) [75]). Die linksventrikuläre Muskelmasse (LV-MM) wurde automatisch durch die Software angegeben. Alle auf die Körperoberfläche bezogenen ermittelten Indizes wurden unter Benutzung der Formel von DuBois errechnet [76]. Abbildung 2 zeigt die Benutzeroberfläche des oben beschriebenen Computerprogramms zur Analyse der intraventrikulären Volumina.



**Abbildung 2:** Benutzeroberfläche des Computerprogrammes zur Analyse intraventrikulärer Volumina. Man erkennt einen Richtung Herzbasis gelegenen Kurzachsenschnitt. Das Endokard wurde manuell grün umrandet, das Epikard gelb. Das linke Bild zeigt die end-diastolisch eingezeichneten Konturen, das rechte Bild die end-systolischen Konturen. Die Papillarmuskeln und Trabekel wurden jeweils dem linksventrikulären Kavum zugeordnet.

### 2.5.2 *Linksventrikuläre Funktionsanalyse*

Als relativ einfach zu erhebenden und ubiquitär verwendeten und deshalb vergleichbaren Gradmesser der globalen systolischen linksventrikulären Funktion wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF [%] ) als Verhältnis der enddiastolischen und endsystolischen Volumina errechnet [77].

$$LV-EF (\%) = \frac{(EDV-ESV)}{EDV} * 100$$

Das Schlagvolumen (LV-SV) konnte ebenfalls durch einfache Berechnung der Differenz zwischen jenen beiden Volumina berechnet werden [78].

$$LV-SV (ml) = EDV - ESV$$

Abschließend wurden in Analogie zur Echokardiographie das Herzminutenvolumen (HMV) durch Kenntnis der Herzfrequenz (Hf)

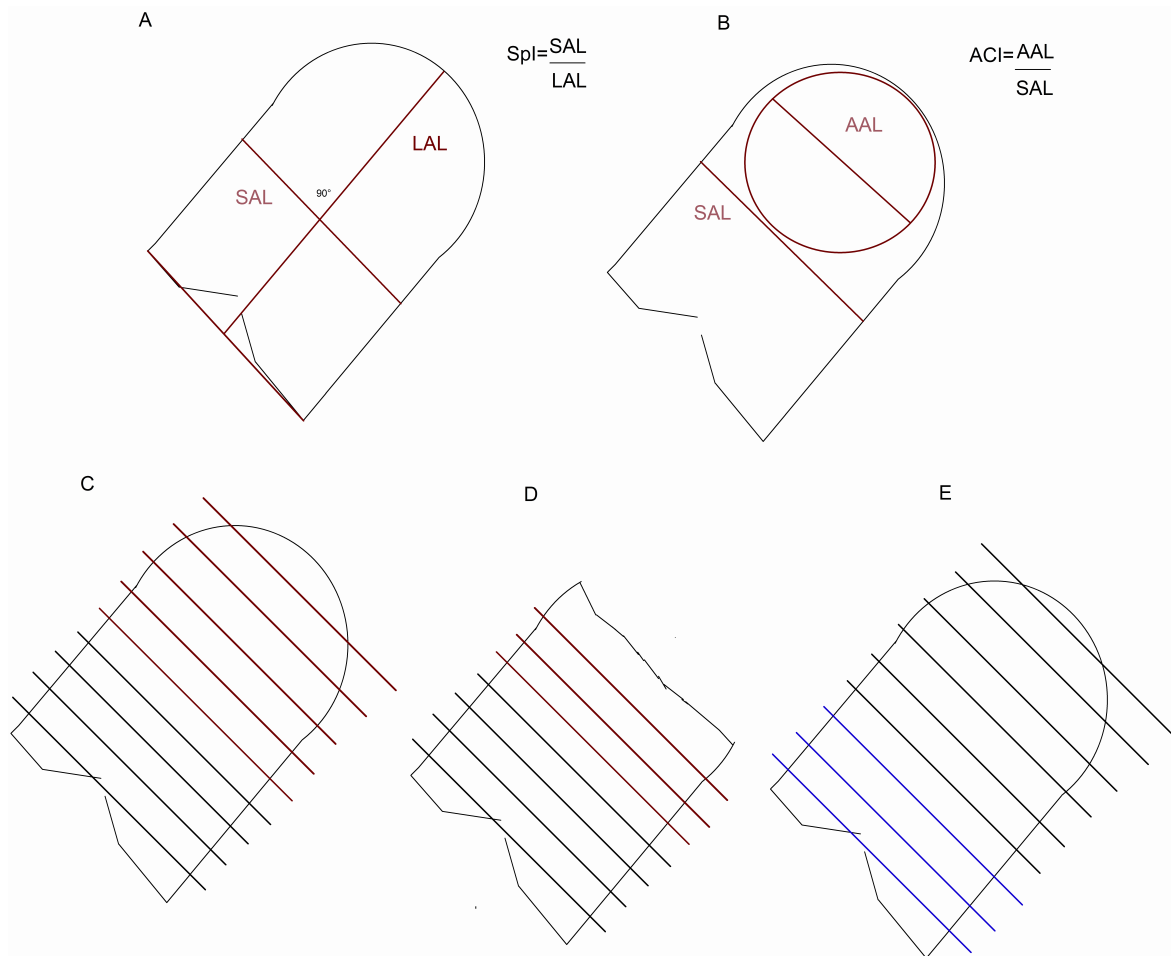
$$HMV (ml/min) = SV * Hf$$

sowie der sogenannte Herzindex (Cardiac Index, CI) durch Kenntnis der Körperoberfläche (body surface area, BSA) der Patienten – berechnet.

$$CI = \frac{SV * Hf}{BSA}$$

Abbildung 3 illustriert die Determinierung der nun im Folgenden näher erläuterten weiteren, weniger gebräuchlichen bzw. neu definierten ventrikulären Indizes zur Beschreibung der Funktion und Ventrikelgeometrie (Kap. 2.5.3). Da bei der DOR-Plastik die herzbasisnahen Abschnitte nicht direkt chirurgisch, sondern nur indirekt durch die veränderte Ventrikelgeometrie beeinflusst werden, stellte sich die Frage, ob der Funktion des herzbasisnahen Abschnitts (Abbildung 3 e) des linken Ventrikels eine besondere Bedeutung für den Erfolg oder Misserfolg einer Ventrikelrekonstruktion zukommen könnte. Hierzu wurde von uns der Parameter der regionalen basalen Ejektionsfraktion (RBEF) eingeführt:

$$RBEF (\%) = \frac{(RBEDV - RBESV)}{RBEDV} * 100$$



**Abbildung 3:**

Schematische Darstellung verschiedener verwendeter geometrischer, volumetrischer und funktioneller Indizes:

3a-b: Definition des Kugel- (Sphericity Index, SpI) und Konizitätsindex (Apical Conicity Index, ACI).

Abbildung 3c-d:  
Definition des Apikalen Volumen Index (Apical Volume Index, AVI).

Abbildung 3e:  
Definition der regionalen, basalen Ejektionsfraktion (RBEF).

Die Anzahl der notwendigen Kurzachsenschnitte gleicher Breite, die notwendig waren, um den gesamten linken Ventrikel abzudecken hing naturgemäß von der Größe des linken Ventrikels ab. (Abbildung 3 c-d). Das jeweilige Schichtvolumen wurde anhand der

Schichtfläche und Schichtdicke ermittelt. Das Verhältnis von mittlerem enddiastolischen und mittlerem endsystolischen Volumen der drei am weitesten basal gelegenen Schichten des Ventrikels (in blau unterlegt) wurde benutzt, um die regionale basale Ejektionsfraktion (RBEF) darzustellen. Somit beschreibt dieser von uns eingeführte Index die Volumenveränderung während des Herzzyklus in den drei am weitesten basal gelegenen Schichten. Zwar war die Festlegung auf genau drei basale Schichten relativ willkürlich, war jedoch der Intention geschuldet sicherzustellen, dass die Schichten nicht durch die Operation direkt betroffen sein sollten. Die drei basalen Schichten verhalten sich relativ konsistent in Bezug auf ihre Größe und Form auch nach dem operativen Eingriff. Diese Schichten hatten den weitesten Abstand zur eigentlichen Operationszone, die sich bei allen Patienten apikal befand. Unsere Hypothese war es hierbei, dass Patienten mit guter präoperativer basaler Funktion mehr von der Intervention einer DOR-Operation profitieren müssten im Vergleich zu Patienten, die auch basal eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion aufweisen.

Die SSFP-CINE-Sequenzen wurden zusätzlich auch im Hinblick auf lokale linksventrikuläre Funktionsstörungen mit Hilfe einer Wandbewegungsanalyse unter Verwendung des 17-Segment-Modells der American Heart Association (AHA) [79] anhand des folgenden Schemas untersucht. Jedes linksventrikuläre Wandsegment wurde prä- und postoperativ unter Benutzung der folgenden Einteilung qualitativ klassifiziert:

0=Normokinesie

1=Hypokinesie

2=Akinesie

3=Dyskinesie

Die Messungen wurden mehrfach wiederholt, um potentielle Fehler zu minimieren.

### **2.5.3 Linksventrikuläre Geometrie**

Durch Analyse des 2- und 4-Kammerblicks wurden weitere drei verschiedene Indizes generiert, die die Form und Geometrie des Ventrikels beschreiben sollen. Abbildung 3a-b beschreiben schematisch und Abbildung 4 anhand eines Patientenbeispiels im 2-Kammerblick wie die geometrischen Indizes definiert sind.

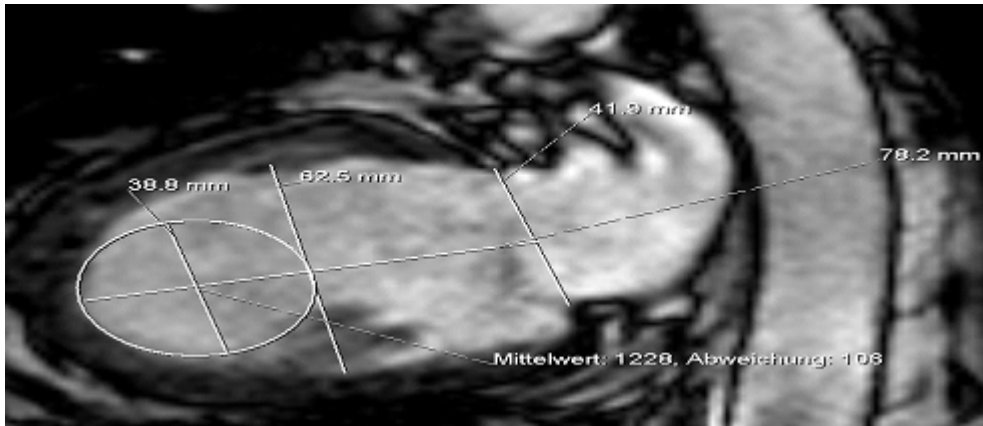
Die Länge der lange Achse (**LAL**, long axis length) bezeichnet die Distanz vom Apex bis zum Mittelpunkt einer Referenzlinie durch den Mitralklappenannulus gemessen im 2-Kammerblick, lange Achse (Abb. 3a).

Die Länge der kurzen Achse (**SAL**, short axis length) bezeichnet die Distanz zwischen zwei sich gegenüberliegenden ventrikulären Wänden (Vorder- und Hinterwand im 2-Kammer-Blick, Septum und laterale Wand im 4-Kammer-Blick) genau auf halber Distanz und senkrecht des LAL (Abb. 3a).

#### **Kugelindex (Sphericity Index, SpI):**

Der Kugelindex (SI, Sphericity Index) beschreibt hierbei das Verhältnis der beiden Diameter der kurzen und langen Achsen (SAL/LAL) zueinander.





**Abbildung 4:** Repräsentatives Patientenbeispiel im sogenannten 2-Kammerblick. Eingezeichnet sind die lange Achsenlinie (LAL), die vom Apex bis zur Mitte einer Mitralklappenannulusverbindungsline reicht, sowie die kurze Achsenlinie (SAL), die die lange Achsenlinie genau auf halber Strecke senkrecht schneidet.

Schließlich ist der maximale in den Apex platzierbare Kreis eingezeichnet, der zur Bestimmung des ACI herangezogen wird [12].

#### **Apikaler Konizitätsindex (Apical Conicity Index, ACI):**

Der Apikale Konizitätsindex (ACI, apical conicity index) wurde anhand einer Vorpublikation von DiDonato et al. [12] rekonstruiert. Der größtmögliche Kreis, der am besten in den Apex passt wurde eingezeichnet und dessen Durchmesser durch die SAL geteilt.

*“The sphere that best fits the apex”* DiDonato et al. 2006 (10)

#### **Apikaler Volumenindex (Apical Volume Index, AVI):**

Abbildung 3c und 3d beschreiben wie der Apikale Volumenindex (AVI, Apical Volume Index) bestimmt wurde. Das ventrikuläre Volumen wurde in Schichten gleicher Dicke eingeteilt. Der präoperative AVI ist definiert als das Verhältnis des Volumens der apikalen zur basalen Hälfte des linken Ventrikels. Postoperativ wurde der AVI folgendermaßen berechnet: Aufgrund des ventrikelreduktiven Charakters der modifizierten DOR-Operation gibt es naturgemäß postoperativ weniger apikale Schichten als präoperativ. Die basalen Schichten sind prinzipiell nicht bezüglich ihrer Anzahl sondern höchstens bezüglich ihres

Volumens verändert. Das Volumen mit den noch erhaltenen apikalen Schichten wird folglich ins Verhältnis zur gleichen Anzahl basaler Schichten gesetzt. Da das apikale Volumen mehr als das basale Volumen durch die DOR-Operation reduziert wird, wäre am ehesten eine Abnahme des AVI zu erwarten, wobei das Ausmaß der Abnahme mit dem Ausmaß der Radikalität der Volumenreduktion und dem Ausmaß der basalen geometrischen Reorganisation zusammenhängt. Eine eher sphärische Form des Ventrikels beeinflusst theoretisch gesehen das basale Volumen weniger als eine eher konische Form, die die Tendenz hat, die Herzbasis zu verschmälern. Da sich hier der Mitralklappenapparat befindet, ist weiterhin zu erwarten, dass auch die Mitralklappenfunktion von Alterationen im Bereich der basalen Geometrie beeinflusst wird.

Alle Indizes wurden in der Endsystole und der Enddiastole, vor und nach der chirurgischen Intervention angefertigt.

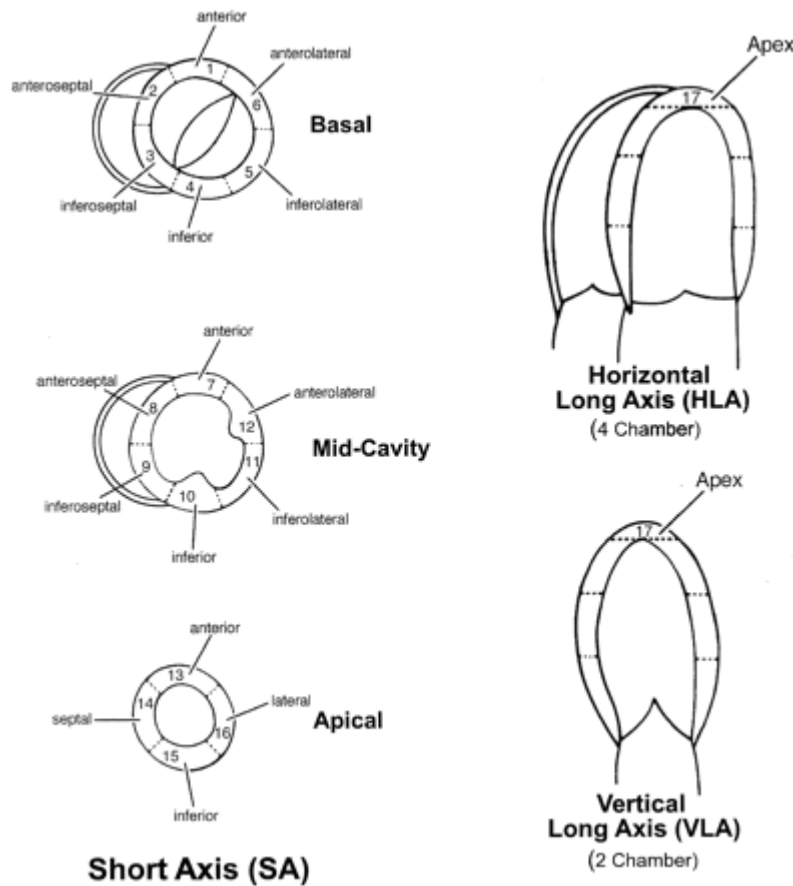
#### ***2.5.4 Analyse der myokardialen Vitalität***

Zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik wurden die sogenannten „late gadolinium-DTPA“-Sequenzen ausgewertet. Areale, die eine Signalintensität von mindestens zwei Standardabweichungen über dem mittleren Signal von vitalem umliegendem Myokard auswiesen und die typische Morphologie „infarzierten“ Myokards zeigten, wurden als sogenannte Areale mit „Hyperenhancement“ definiert und daraufhin durch Planimetrie in allen akquirierten Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenzen (IR-GRE) quantifiziert. Schließlich wurden die planimetrierten Narbenareale noch mit der Schichtdicke multipliziert, um die Gesamtnarbenmasse zu erhalten, welche wiederum selbst ins Verhältnis zur Gesamtmuskelmasse des Herzens gesetzt wurde.

Zusätzlich dazu wurde für jedes Segment des 17-Segment-Modells der AHA [79] das lokale Ausmaß der Narbe klassifiziert anhand des folgenden Schemas:

- transmural (>75% Narbe in einem Segment)
- intermediär (50%)
- subendokardial (<25%)
- keine Narbe (0%)

Jeder Patient hatte im Zuge seiner kardialen Erkrankung schon mindestens einmal vor der Ventrikelrekonstruktion eine Herzkatheteruntersuchung erhalten. Dadurch war sowohl der Koronarversorgungstyp als auch der gesamte Koronarstatus bekannt. Durch Kenntnis dieser Untersuchungen und durch Kenntnis der später während der Operation durchgeführten Bypassimplantationen konnte basierend auf dem 17-Segment Modell der American Heart Association (AHA) für jedes Segment individuell ermittelt werden, ob es durch die Bypassimplantation revaskularisiert werden konnte oder nicht. Abbildung 5 zeigt zunächst das genannte Grundschema des 17-Segment Modells.



**Abbildung 5:** 17-Segment Modell der American Heart Association [79].

Trotz hoher Variabilität lassen sich doch standardisierte Angaben über die Versorgung der einzelnen Segmente durch die die Hauptkoronargefäße machen.

*„Although there is tremendous variability in the coronary artery blood supply to myocardial segments, it was believed to be appropriate to assign individual segments to specific coronary artery territories. (...) The greatest variability in myocardial blood supply occurs at the apical cap, segment 17, which can be supplied by any of the 3 arteries. Segments 1, 2, 7, 8, 13, 14, and 17 are assigned to the left anterior descending coronary artery distribution. Segments 3, 4, 9, 10, and 15 are assigned to the right coronary artery when it is dominant. Segments 5, 6, 11, 12, and 16 generally are assigned to the left circumflex artery”[79] .*

### **2.5.5 Statistische Auswertung**

Für alle Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen ( $\pm$ SEM) errechnet. Die statistische Analyse wurde unter Benutzung der SPSS Software 15.0 für Windows (Version 15.0.1, SPSS, Chicago Ill) angefertigt. Zunächst wurde eine univariate Analyse der Daten durchgeführt. Dafür wurden die 24 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bildet die Gruppe mit einer überdurchschnittlichen Verbesserung der EF ( $>12\%$ ), Gruppe 2 mit einer unterdurchschnittlichen ( $<12\%$ ). Die einzelnen Parameter wurden danach mittels eines gepaarten, zwei-geteilten „Student t-Test“ auf Signifikanz geprüft. Anschließend wurde für alle Daten eine multivariate Analyse durchgeführt.

Zusätzlich wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve erstellt zum Vergleich von Patienten mit hoher funktioneller Verbesserung gegenüber Patienten mit niedriger oder fehlender Verbesserung. Unterschiede wurden dann als signifikant gewertet, wenn sich ein p-Wert kleiner als 0,05 ergab.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Daten

Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten aller 24 Patienten, die im Mittel 59 Jahre alt waren und sich zum Zeitpunkt der Operation hauptsächlich in den NYHA-Stadien III und IV befanden. Die Patienten zeigten eine für dieses Kollektiv charakteristische Verteilung von kardialen Risikofaktoren, z.B. hohe Prävalenzen für arterielle Hypertonie, Diabetes, Dyslipid-

**Tabelle 1:** Demographische Daten der 24 Patienten. Einteilung der Patienten nach überbeziehungsweise unterdurchschnittlicher Verbesserung bezüglich der EF (%)

Parameter	Patienten	$\Delta EF > 12\%$	$\Delta EF < 12\%$	p-Wert
Alter	58,7	61,7	57,1	0,354
NYHA-Stadium				
I	4/24	2/10	2/14	1,000
II	2/24	1/10	1/14	1,000
III	11/24	5/10	6/14	1,000
IV	7/24	2/10	5/14	1,000
art. Hypertonie	16/24	6/10	9/14	1,000
Diabetes	9/24	5/10	4/14	0,403
Pulm. Hypertonie	4/24	3/10	1/14	0,272
pAVK	1/24	0/10	1/14	1,000
COPD	4/24	1/10	3/14	0,615
Dyslipidämie	16/24	6/10	10/14	0,673
PTCA	7/24	2/10	5/14	0,653
Herzoperation	2/24	1/10	1/14	1,000
MI	15/24	5/10	10/14	0,403
KHK				
1-Gefäß	6/24	3/10	3/14	0,665
2-Gefäß	7/24	3/10	4/14	1,000
3-Gefäß	11/24	4/10	7/14	0,697

Alter in Jahren; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, chronische obstruktive Lungenkrankheit; NYHA, New York Heart Association; PTCA, perkutane transkoronare Angioplastie in Eigenanamnese; Herzoperation, chirurgische Intervention am Herzen in Eigenanamnese; MI, präoperativer Myokardinfarkt; KHK, koronare Herzkrankheit. p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der zwei Subgruppen.

ämie und vormalige koronare Interventionen. Bei zwei Patienten waren anamnestisch sogar vorausgegangene Bypassoperationen bekannt. Alle Patienten hatten entweder einen Myokardinfarkt erlitten, der zur Formation eines apikalen Aneurysmas führte, oder zeigten einen Zustand nach ischämischer Kardiomyopathie und koronarer Herzkrankheit, ohne dass ein besonderes kardiales Ereignis zu eruieren war. Sechs Patienten zeigten eine Eingefäß-, sieben eine Zweigefäß und elf eine Dreigefäßerkrankung. Das mittlere Intervall zwischen einem eventuell erlittenen Herzinfarkt und der kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie-Untersuchung betrug  $3,3 \pm 5,2$  Jahre.

### ***3.2. Frühes funktionelles „outcome“***

Was später noch genauer zu erläutern ist, soll der Übersichtlichkeit halber hier schon einmal vorweggenommen werden. Die Ejektionsfraktion verbesserte sich im Mittel um 12 Prozent nach Durchführung der kompletten chirurgischen Prozedur. Um solche Patienten zu identifizieren, die einen hohen Nutzen von der Operation aufwiesen, teilten wir die Patienten in zwei Gruppen ein. In eine Gruppe mit überdurchschnittlicher Verbesserung der Ejektionsfraktion, also mehr als zwölf Prozent, und in eine andere, mit unterdurchschnittlicher Verbesserung der Ejektionsfraktion, also weniger als zwölf Prozent. Bezüglich ihrer demographischen Daten unterschieden sich diese beiden Gruppen nicht signifikant (Tab.1).

### ***3.3. Operative Charakteristika***

Tabelle 2 zeigt die operativen Parameter der Patienten. Die Mehrzahl der Patienten wurde elektiv operiert. Vier Patienten benötigten präoperativ die Gabe niedrig dosierter Inotropika,

wobei nach der Operation mehr als die Hälfte der Patienten die Gabe von Inotropika benötigte. Bei zwei Patienten wurde darüber hinaus noch die Indikation zur Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) gestellt. Diese beiden Patienten gehörten derjenigen Gruppe mit unterdurchschnittlicher funktioneller Verbesserung ( $EF \Delta < 12\%$ ) nach Ventrikelrekonstruktion an.

Tabelle 2. Operative Parameter der Patienten.

Parameter	Patienten	$\Delta EF > 12\%$	$\Delta EF < 12\%$	p-Wert
Dringlichkeit der Operation				
- Electiv	14/24	8/10	6/14	0,104
- dringlich	8/24	2/10	6/14	0,388
- notfallmäßig	2/24	0/10	2/14	0,493
Bypass	18/24	7/10	11/14	0,665
- kein	6/24	3/10	3/14	0,665
- einfach	9/24	4/10	5/14	1,000
- zweifach	6/24	2/10	4/14	1,000
- dreifach	1/24	0/10	1/14	1,000
- vierfach	2/24	1/10	1/14	1,000
Mitralklappenrekonstr.	7/24	5/10	2/14	0,085
Dauer der Operation (min)	200	206	195	0,642
Herz-Lungen-Maschine (min)	103	109	98	0,513
aortale Kreuzklemme (min)	58	57	58	0,933
präoperative Inotropika				
- keine	20/24	8/10	12/14	1,000
- niedrig dosiert	4/24	2/10	2/14	1,000
- hoch dosiert	0/24	0/10	0/10	
postoperative Inotropika				
- keine	11/24	4/10	7/14	0,697
- niedrig dosiert	11/24	6/10	5/14	0,408
- hoch dosiert	2/24	0/10	2/14	0,493
IABP	2/24	0/10	2/14	1,000

IABP= intraaortale Ballonpumpe. p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der beiden Subgruppen.

Bei der Mehrheit der operierten Patienten wurden während der Prozedur zusätzlich Bypässe implantiert und bei einem Viertel wurde zusätzlich noch die Mitralklappe rekonstruiert aufgrund einer mäßigen bis schweren Mitralklappeninsuffizienz.



Außerdem gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Subgruppen. Der mittlere Grad der Mitralinsuffizienz der Patienten, die keine Mitralklappenrekonstruktion erhielten verbesserte sich leicht von  $0,47 \pm 0,51$  auf  $0,41 \pm 0,51$  ( $p=0,668$ ) nach der Operation. Vier Patienten zeigten eine Verbesserung und zwei Patienten eine Verschlechterung um einen Schweregrad, ohne dass eine Indikation zur Reintervention bestand. Bei 15 Patienten blieb der Insuffizienzgrad gleich. Alle rekonstruierten Klappen zeigten eine mindestens mäßige Mitralklappeninsuffizienz vor der Rekonstruktion, wobei diese durch die Rekonstruktion in allen Fällen behoben werden konnte ( $n=7$ ). Das NYHA-Stadium, indem sich die Patienten präoperativ befanden, verbesserte sich statistisch signifikant im Gesamtkollektiv von  $2,9 \pm 1,0$  auf  $2,1 \pm 1,2$  ( $p=0,009$ ).

### ***3.4. MRT-Analyse***

Tabelle 3 zeigt die erhobenen MRT-Befunde der Patienten vor und nach der Ventrikelrekonstruktion. In Übereinstimmung mit vielen Vorpublikationen [1, 12, 80] konnte man auch in diesem Kollektiv eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Volumina und die bereits mehrfach erwähnte Verbesserung der Ejektionfraktion von im Mittel 12% feststellen. Der in Material und Methoden beschriebene Kugelindex (Sphericity Index, SI, siehe Methoden) vergrößerte sich, d.h. er näherte sich im Mittel dem Wert eins, also der Kugelform, an. Der apikale Konizitätsindex (Apical Conicity Index, ACI) und der neu eingeführte apikale Volumenindex (Apical Volume Index, AVI) verkleinerten sich im Mittel, d.h. sie näherten sich dem Wert Null an. Die linksventrikuläre Muskelmasse bestand nach Analyse der sogenannten „Narben- oder „Late Gadolinium Enhancement“-Sequenzen“ (LGE) im Mittel ungefähr zu einem Viertel aus infarziertem Narbengewebe. Dessen relativ größter Anteil

befand sich erwartungsgemäß in den apikalen Regionen, dessen relativ kleinster Anteil in den eher basalen Regionen des Herzens.

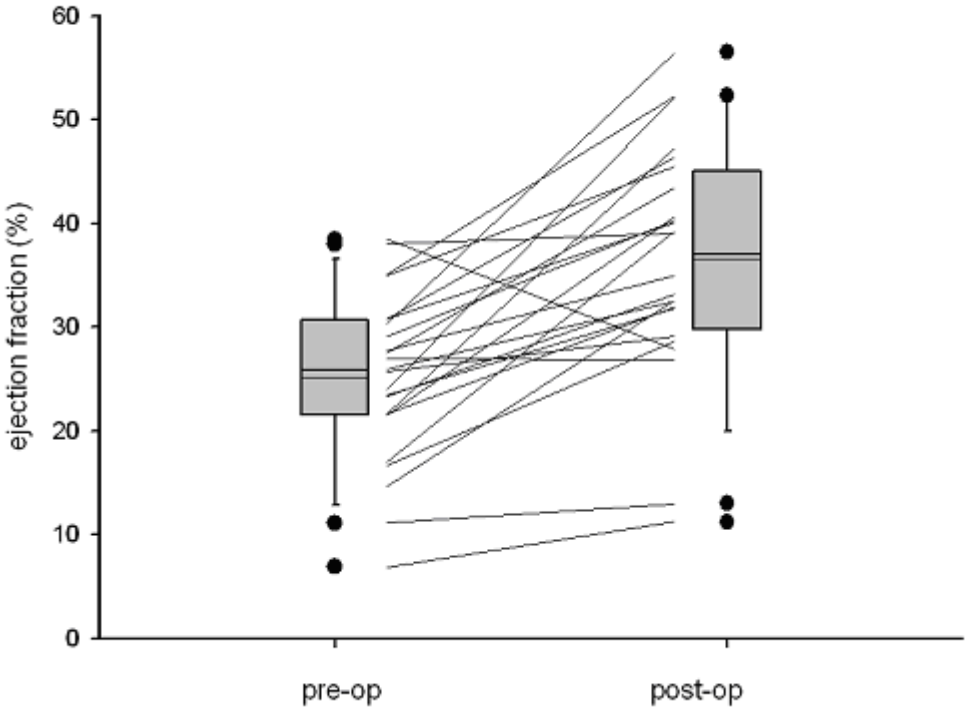
Tabelle 3. MRT-Parameter der 24 Patienten vor und nach Ventrikelrekonstruktion.

Parameter	prä	post	p-Wert
LV-EF (%)	25±1,64	37±2,28	<0,001
LV-EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	148±10,8	95±8,77	<0,001
LV-ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	114±10,9	64±8,68	<0,001
LV-MM (ml)	180±12,8	142±9,13	<0,001
HI (l/min*m <sup>2</sup> )	2,49±0,13	2,48±0,13	0,961
Apicale WB	2,80±0,07	2,44±0,13	0,007
Basale WB	0,76±0,08	0,56±0,08	0,001
RBEF (%)	52,9±3,41	54,5±3,30	0,530
SpI (4CH-dia)	0,60±0,01	0,76±0,03	<0,001
ACI (4CH-dia)	0,71±0,03	0,58±0,02	<0,001
AVI			
- Diastole	0,45±0,02	0,26±0,02	<0,001
- Systole	0,54±0,02	0,32±0,03	<0,001
Narbenvolumen (ml)	42,98±5,56	n.a.	
Gesamtnarbe (%)	24,56±2,88	n.a.	
Apikale Narbe (%)	71,67±1,58	n.a.	
Mitt-Kavitäre Narbe (%)	37,29±3,22	n.a.	
Basale Narbe (%)	10±2,53	n.a.	

LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDVI= linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex; LVESVI= linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex; LV-MM= linksventrikuläre Muskelmasse; HI= Herzindex; SpI=Kugelindex (sphericity index); ACI=Apikaler Konizitätsindex (apical conicity index); AVI= Apikaler Volumenindex (apical volume index); Basale und Apikale WB (Wandbewegung): 3=Dyskinesie, 2=Akinesie, 1=Hypokinesie, 0=Normokinesie; RBEF= Regionale Basale Ejektionsfraktion.

Abbildung 6 zeigt die mittlere und für jeden Patienten individuelle Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch die Operation. Die mittlere Verbesserung der LV-EF betrug 12 Prozent (wie oben beschrieben bezieht sich darauf die Einteilung in die zwei Subgruppen). Tabelle vier zeigt nun eine nähere MRT-bezogene Analyse der zwei Subgruppen. Es waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Volumenreduktion, der Gesamtnarbe, des Kugelindex (SpI) und des apikalen Konizitätsindex (ACI) festzustellen.

Auch die regionale basale Ejektionsfraktion (RBEF) differierte nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.



**Abbildung 6:** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF [%]) der 24 Patienten vor und nach der Operation. In der Mitte sind die individuellen Veränderungen dargestellt.

Tabelle 4: Vergleich der Gruppen mit einer Verbesserung der EF > 12% und < 12 % bezüglich der untersuchten MR-Parameter.

Parameter	$\Delta EF > 12\%$		$\Delta EF < 12\%$	
	prä-op	post-op	prä-op	post-op
LV-EF	24 ± 2,17	44±2,80*	26±2,39	31±2,50*
LV-EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	146 ± 14,7	81±10,2*	150±15,7	106±12,7*
LV-ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	113 ± 13,2	47±8,41*	115±16,7	77±12,9*
RBEF (%)	54 ± 4.88	58±4.48*	53±4.85	52±4.70*
Basal Wall motion	0.70 ± 0.13	0.45±0.11	0.80±0.11	0.64±0.10*
SpI	0.57 ± 0.02	0.77±0.05	0.61±0.02	0.75±0.03
ACI	0.71 ± 0.05	0.56±0.04*	0.71±0.03	0.60±0.02
AVI	0.47 ± 0.11	0.20±0.08	0.44±0.05	0.31±0.11 <sup>+</sup>
total scar (ml)	41 ± 10.4	n.a.	44±6.29	n.a.
total scar (%)	21 ± 5	n.a.	26±4	n.a.
apical scar (%)	74 ± 1	n.a.	70±3	n.a.
mid-cavity scar (%)	39 ± 5	n.a.	38±4	n.a.
<b>basal scar (%)</b>	<b>3 ± 2</b>	<b>n.a</b>	<b>15±4<sup>+</sup></b>	<b>n.a.</b>

LV-EF= left ventricular ejection fraction; LVEDVI= left ventricular end diastolic volume index; LVESVI= left ventricular end systolic volume index; RBCI= regional basal contractility index; basal wall motion scale: 3=dyskinesia, 2= akinesia, 1= hypokinesia, 0=normokinesia; SpI=sphericity index; ACI=apical conicity index; AVI= apical volume index. \*p<0.05 versus pre-op, + p<0.05 versus  $\Delta EF > 12\%$ .

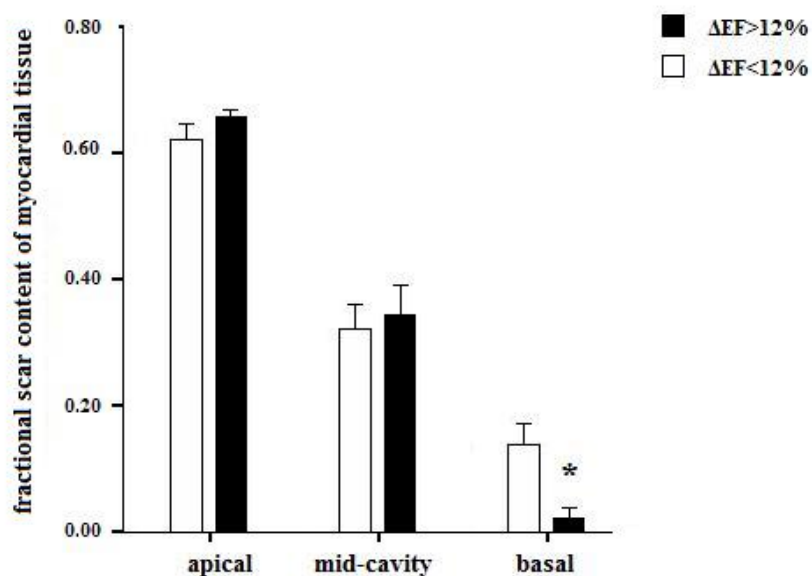
Tabelle 5 zeigt die lokale Narbengewebsverteilung für die Segmente des 17-Segment Modells der AHA, das für diese Arbeit als Basis der regionalen Analyse von Vitalität und Funktion diente (siehe Material und Methoden). Die Narbenverteilung erwies sich in ihrer Ausprägung hauptsächlich transmural in den apikalen Abschnitten, intermediär im mittleren Bereich des Ventrikels (mittkavitär) und überwiegend subendokardial im Bereich der Herzbasis. Keine Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen konnten sowohl für die apikale als auch die mittkavitäre Region festgestellt werden.

Tabelle 5: Lokale Narbengewebsverteilung (in %) im Bereich des linken Ventrikels der 24 Patienten vor der Operation. Grundlage der Segmenteinteilung ist das 17-Segment Modell der AHA.

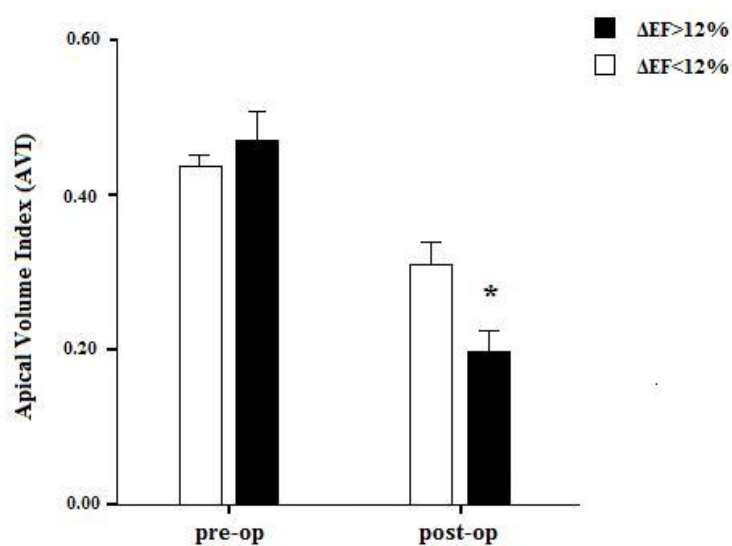
Region	Patienten	$\Delta EF > 12\%$	$\Delta EF < 12\%$	p-Wert
Gesamtnarbe (%)	25±3	15±5	14±4	0,338
Regional Narbe (%)				
<u>Apikal</u>				
- apex (17)	0,75±0,00	0,75±0,00	0,75±0,00	1,000
- lateral (16)	0,69±0,03	0,73±0,03	0,66±0,06	0,310
- inferior (15)	0,69±0,04	0,73±0,03	0,66±0,06	0,350
- septal (14)	0,72±0,02	0,75±0,00	0,70±0,03	0,128
- anterior (13)	0,73±0,01	0,75±0,00	0,73±0,02	0,410
<u>Mid-Cavity</u>				
- anterolateral (12)	0,28±0,07	0,28±0,11	0,28±0,08	0,960
- inferolateral (11)	0,25±0,06	0,23±0,10	0,27±0,07	0,735
- inferior (10)	0,24±0,06	0,33±0,11	0,18±0,05	0,198
- inferoseptal (9)	0,38±0,06	0,45±0,10	0,36±0,09	0,482
- anteroseptal (8)	0,55±0,04	0,53±0,10	0,61±0,04	0,413
- anterior (7)	0,54±0,05	0,53±0,10	0,59±0,04	0,523
<u>Basal</u>				
- anterolateral (6)	0,05±0,04	0,00±0,00	0,10±0,06	0,240
- inferolateral (5)	0,03±0,03	0,00±0,00	0,10±0,10	0,336
- inferior(4)	0,03±0,02	0,00±0,00	0,10±0,03	0,128
- inferoseptal (3)	0,01±0,04	0,03±0,03	0,16±0,07	0,140
- anteroseptal (2)	0,23±0,06	0,10±0,06	0,34±0,10	0,059
- anterior (1)	0,14±0,05	0,03±0,03	0,23±0,08	0,047

>0,75 transmural, 0,5= intermediär <0,25 subendokardial, 0=keine Narbe

Abbildung 7a stellt hingegen das regionale Ausmaß des Narbengewebes des basalen Myokards dar. Patienten mit geringer funktioneller Verbesserung ( $\Delta EF < 12\%$ ) zeigten im Mittel signifikant mehr basales Narbengewebe als Patienten mit hoher funktioneller Verbesserung ( $\Delta EF > 12\%$ ). Abbildung 7b zeigt den neu eingeführten apikalen Volumenindex (apical volume index, AVI). Patienten mit deutlicher Verbesserung der Ejektionfraktion zeigten nach der Ventrikelrekonstruktion einen niedrigeren AVI Indexwert als Patienten mit geringerer EF-Verbesserung.



**Abbildung 7a:** Regionale Narbenverteilung in der Subgruppenanalyse



**Abbildung 7b:** Veränderung des apikalen Volumenindex (AVI) in der Subgruppenanalyse

Tabelle 6 zeigt die lokale Wandbewegungsanalyse ebenfalls basierend auf dem 17-Segment Modell der AHA und auf dem im Methodenteil beschriebenen Punktwertsystem. Sowohl im

mittleren Ventrikelbereich als auch in den basalen Abschnitten des Myokards ergeben die Resultate Hinweise auf eine signifikante Verbesserung der lokalen Wandbewegung postoperativ.

Basierend auf der Ermittlung der Revaskularisierung (durch Bypassimplantation) war es möglich, detailliert Segmente, die komplett revaskularisiert wurden, von solchen Segmenten zu unterscheiden, die nicht komplett revaskularisiert wurden. Basierend auf diesem Verfahren, das naturgemäß nur ein Näherungsverfahren war, da es auf einem starren Modell der Koronarversorgung basierte, konnte trotzdem herausgefunden werden, dass lediglich 22% aller Wandbewegungsverbesserungen in Segmenten lokalisiert waren, die durch die Bypasschirurgie revaskularisiert wurden, so dass 77% aller regionalen Wandbewegungsverbesserungen in Segmenten vorkamen, die nicht von einer

**Tabelle 6:** Wandbewegungsanalyse vor und nach Ventrikelrekonstruktion basierend auf dem 17-Segment Modell der American Heart Association (AHA).

Region	prä-op	post-op	p-Wert
<u>Apikal</u>			
- apex (17)	2,9±0,06	2,75±0,11	0,103
- lateral (16)	2,75±0,11	2,38±0,17	0,026
- inferior (15)	2,75±0,10	2,21±0,17	0,002
- septal (14)	2,79±0,09	2,33±0,18	0,008
- anterior (13)	2,79±0,09	2,54±0,13	0,031
<u>Mittkavitär</u>			
- anterolateral (12)	1,33±0,13	0,63±0,15	<0,001
- inferolateral (11)	1,66±0,13	1,13±0,15	<0,001
- inferior (10)	1,5±0,13	1,00±0,14	0,001
- inferoseptal (9)	1,5±0,10	1,13±0,10	<0,001
- anteroseptal (8)	1,5±0,10	1,0±0,10	<0,001
- anterior (7)	1,33±0,16	0,79±0,13	0,001
<u>Basal</u>			
- anterolateral (6)	0,33±0,10	0,25±0,09	0,162
- inferolateral (5)	0,33±0,10	0,25±0,09	0,162
- inferior (4)	0,83±0,13	0,63±0,12	0,022
- inferoseptal (3)	1,04±0,14	0,79±0,12	0,011
- anteroseptal (2)	1,13±0,13	0,83±0,12	0,005
- anterior (1)	0,92±0,12	0,63±0,12	0,005

Wandbewegungsskala: 3= Dyskinesie, 2= Akinesie, 1= Hypokinesie, 0= Normokinesie

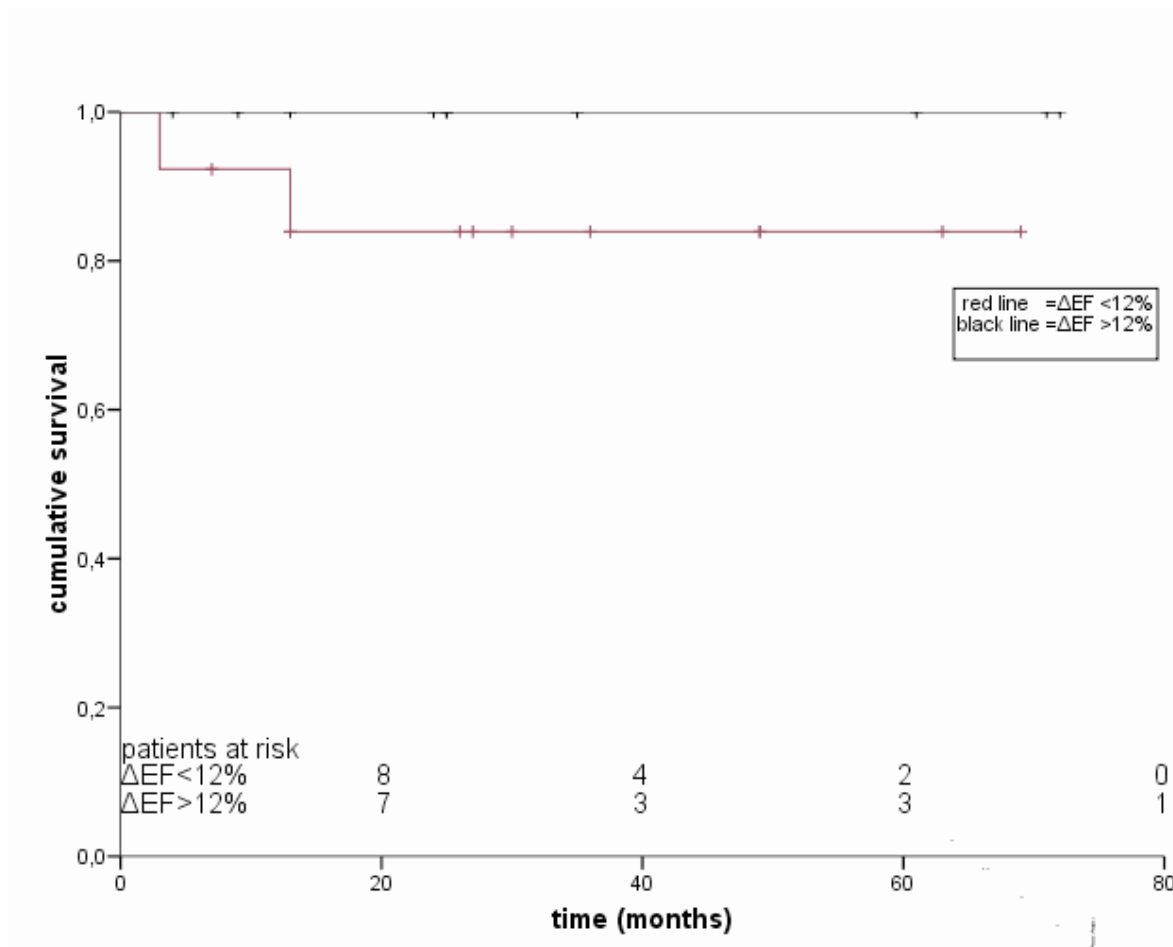
Revaskularisation erfasst wurden respektive erfasst werden konnten, so dass der Effekt der funktionellen linksventrikulären Verbesserung nicht auf die Verbesserung der Perfusion durch die Bypasschirurgie alleine zurückgeführt werden konnte.

Vor allem im basalen Abschnitt des Herzens lagen 86% der dortigen Wandbewegungsverbesserungen außerhalb des Revaskularisationsgebietes.

### ***3.5. Mittleres Überleben***

Abbildung 8 zeigt eine Kaplan Meier-Überlebenskurve für die zwei oben beschriebenen Subgruppen. In unserer Kohorte betrug das mittlere Überleben 66 Monate. Während dieser Zeit starben zwei Patienten (8,3%) drei und 13 Monate nach der Operation. Beide Patienten zeigten präoperativ einen hohen Grad an myokardialen Narben (27,6% und 46,7%). Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass beide Patienten postoperativ einen deutlich unterdurchschnittlichen Anstieg ihrer Ejektionsfraktionen zu verzeichnen hatten (4,3% und 8,3%), wodurch beide derjenigen Subgruppe geringer funktioneller Erholung angehörten ( $\Delta EF < 12\%$ ).





**Abbildung 8:** Kaplan Meier Überlebenskurve der zwei Subgruppen.

### 3.6. Multivariate Analyse

Tabellte 7 zeigt die durchgeführte Multivariate Analyse der untersuchten Parameter. Die meisten Parameter wurden als unabhängige prognostische Parameter ausgeschlossen. Sogar gewöhnlich sicher unabhängige prognostische Variablen wie das Patientenalter und die Zugehörigkeit zu einer NYHA-Klasse konnten ebenso wie die in dieser Arbeit besonders interessierenden Parameter des basalen late enhancements und des Apikalen Volumenindex nicht als unabhängige Variablen des funktionellen outcome identifiziert werden. Einzig die präoperative Ejektionsfraktion und die Dringlichkeit der Operation wurden als unabhängige Variablen ermittelt.

**Tabelle 7:** Multivariate Analyse mit EF-post-OP als abhängiger Variablen**unabhängige Parameter**

Parameter	B	SD	Beta	T	p-Wert
EF-prä-OP	0,720	0,205	0,518	3,509	0,002
OP-Dringlichkeit	-7,991	2,499	-0,472	-3,198	0,004

EF-prä-OP, Ejektionsfraktion präoperativ

**nicht eingeschlossene Parameter**

Parameter	Beta In	t	p-Wert	part. Korrelation
NYHA-Klasse	0,148	0,906	0,376	0,199
Alter	-0,073	-0,461	0,650	-0,103
Geschlecht	-0,019	-0,122	0,904	-0,027
Z.n. Herz-OP	0,033	0,216	0,831	0,048
Hyperlipidämie	0,206	1,369	0,186	0,293
art. Hypertonie	0,052	0,336	0,740	0,075
pulm. Hypertonie	-0,001	-0,004	0,997	-0,001
D. mell. Typ 2	-0,081	-0,525	0,605	-0,117
Nikotinabusus	0,141	0,947	0,355	0,207
BMI	0,096	0,603	0,553	0,134
pAVK	-0,039	-0,257	0,800	-0,057
COPD	0,259	1,739	0,097	0,362
Niereninsuffizienz	-0,208	-1,245	0,228	-0,268
Herzfrequenz prä-OP	0,236	1,486	0,153	0,315
KHK	0,020	0,129	0,899	0,029
LE prä-OP	-0,125	-0,739	0,469	-0,163
Volumen diast. prä-OP	-0,315	-1,512	0,146	-0,320
Volumen syst. prä-OP	-0,402	-1,619	0,121	-0,340
EDV-Ind-prä-OP	-0,430	-1,970	0,063	-0,403
ESV-Ind-prä-OP	-0,531	-2,041	0,055	-0,415
AVI prä-OP	0,162	1,088	0,289	0,236
Basales LE	0,180	1,231	0,232	0,265
ACI-4Ch-prä-OP	0,042	0,278	0,784	0,062
SI-4Ch-prä-OP	-0,248	-1,607	0,124	-0,338

NYHA, New York Heart Association; Z.n. MI, Zustand nach Myokardinfarkt; BMI, Body Mass Index; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, chronische obstruktive Lungenerkrankung; KHK, koronare Herzkrankheit; LE prä-OP, late enhancement präoperativ; EDV-Ind-prä-OP, Enddiastolischer Volumenindex präoperativ; ESV-Ind-prä-OP, Endsystolischer Volumenindex präoperativ; AVI prä-OP, Apikaler Volumenindex präoperativ; ACI-4Ch-prä-OP, Apikaler Konizitätsindex präoperativ im 4-Kammerblick; SI-4Ch-prä-OP, Kugelindex präoperativ im 4-Kammerblick

## **4. Diskussion**

Diese Arbeit konnte zeigen, dass eine MRT-basierte Analyse des regionalen Narbengehalts des Myokards, besonders im Bereich der Herzbasis, möglicherweise dabei helfen kann, eine Subgruppe von Patienten zu charakterisieren, die einen evidenten Nutzen durch die Anwendung der modifizierten DOR-Prozedur aufweist. Außerdem zeigte diese Arbeit, dass die zum Teil bereits echokardiographisch vorbeschriebenen geometrischen Indizes und Vorstellungen, dass bestimmte geometrische Formen (sphärisch versus konisch) des linken Ventrikels einer optimalen, physiologischen Geometrie entsprechen, möglicherweise doch nur einen geringen Einfluss auf die Verbesserung der Ventrikelfunktion haben. Schließlich wurde demonstriert, dass das Ausmaß der Volumenreduktion, das durch den neu eingeführten apikalen Volumenindex (AVI) exakt dargestellt werden kann, mit einer funktionellen Verbesserung assoziiert ist.

In einer durchgeführten Multivariaten Analyse konnte jedoch für keinen in Frage kommenden Parameter ein unabhängiger prognostischer Nutzen nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass in dieser Analyse auch ansonsten sicher unabhängige Merkmale wie die NYHA-Klassifikation und das Alter der Patienten ausgeschlossen wurden, legt jedoch den Verdacht nahe, dass das Kollektiv von 24 untersuchten Patienten zu klein ist, um verlässliche unabhängige statistische Aussagen zu treffen. Eine größere Studie ist nötig, um besonders den Einfluss des basalen late enhancements auf das outcome der Patienten statistisch valide zu belegen.

### ***4.1. Einordnung***

Die DOR-Operation ist seit 1984 eine anerkannte chirurgische Methode für Patienten mit apikaler A- und Dyskinesie, die sich häufig nach ausgedehnten Vorderwandinfarkten

manifestieren und häufig mit der Formation großer apikaler Herzwandaneurysmen einhergehen. Jedoch war der tatsächliche Nutzen der Operation bislang nicht empirisch belegt. Dies hat vor allem drei Gründe. Erstens, gibt es bislang keine Arbeit mit ausreichender Patientenzahl, die diesen Nutzen isoliert oder wenigstens komplementär zur Goldstandardtherapie in einem solchen Patientenkollektiv für die DOR-Prozedur belegt. Zweitens, gibt es bislang keine belastbaren Indikationskriterien für die DOR-Prozedur, was in Ermangelung dieser klaren Indikationskriterien einer empirischen Studie a priori Grenzen setzt.

Drittens, auch wenn dies mehr oder weniger für alle chirurgischen-manuellen Bereiche gilt, differiert die chirurgische Technik, die Art und Weise wie die Prozedur durchgeführt werden soll und die Meinung über das zu erzielende Resultat, also ob und wenn ja, welche Formgebung des linken Ventrikels intendiert wird. Dies erschwert zusätzlich die Vergleichbarkeit der operierten Patientenkollektive, besonders in einem doch bezüglich der Gesamtanzahl operierter Patienten überschaubaren Patientenreservoir.

Der einzige Weg aus diesem empirischen Vakuum, war die Initiation einer multizentrischen Studie, die von September 2002 bis Januar 2006 unter dem Namen „Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure“ (STICH) [1] 1000 Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 35% in drei Arme randomisierte (siehe Einleitung). Für diese Arbeit entscheidend war der folgende Studienarm: Randomisation entweder zur alleinigen Bypassimplantation oder Randomisation zur Bypassoperation mit konkomitanter Ventrikelrekonstruktion. Das Ergebnis der Studie, die im April 2009 veröffentlicht wurde, besagte, dass zwar erneut der bekannte volumenreduktive Charakter der Prozedur gezeigt werden konnte, jedoch war dies nicht mit einer Reduktion der Mortalität verbunden [1].

Indikationskriterium für die Applikation der DOR'schen Prozedur war neben einer Ejektionsfraktion von weniger als 35% und einer vorhandenen Herzinsuffizienz oder

Koronaren Herzkrankheit (KHK) eine im apikalen Bereich dominierende linksventrikuläre A- oder Dyskinesie, die mittels chirurgischer Ventrikelrekonstruktion behandelt werden kann („dominant anterior left ventricular dysfunction that was amenable to surgical ventricular reconstruction“).

Da nun der „STICH-trial“ keinen zusätzlichen Effekt für die modifizierte DOR-Operation erbrachte, jedoch der Mangel an spezifischeren Einschlusskriterien zwangsläufig zu einer relativ heterogenen Population führen musste, an der die Ventrikelrekonstruktion angewendet wurde – es also ein Nebeneinander gegeben haben muss von Patienten mit klar definiertem apikalen Aneurysma und gleichzeitig gut erhaltener umliegender Myokardfunktion und von Patienten, die neben der apikalen Dysfunktion auch umliegend große akinetische Bezirke aufwiesen. Folglich ist festzustellen, dass aufgrund der Heterogenität der operierten Kohorte, sogar bei Annahme einer mittleren funktionellen Verbesserung natürlich die Gesamtkohorte für jeden Patienten, der sich sozusagen als „zufälligen Profiteur“ der Prozedur herausstellt, einen anderen Patienten enthält, der entweder sehr wenig profitierte oder dem mit der Operation sogar geschadet wurde. Die Identifizierung klarer präoperativer Determinanten zur belastbaren Indikationsstellung der DOR-Operation erscheint vor diesem Hintergrund sehr wichtig.

#### ***4.2. Funktion, Narbe, Indizes***

Eine Hypothese und Grundlage dieser Arbeit war es anzunehmen, dass die Funktion des übrigen Myokards, also des sogenannten „remote muscle“ der das infarzierte, narbige Myokard unmittelbar umschließt, einer dieser Determinanten des Operationserfolges sein könnte, die zu einer klareren Indikationsstellung für die DOR-Operation führen könnte. Unsere Daten konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht herstellen. Eine gut erhaltene, präoperative mittlkavitäre und basale Wandbewegung (also die des sogenannten „remote

muscle“) korrelierten nicht mit einer postoperativen Funktionsverbesserung. Ein weiterer Report des STICH-trials unterstützt dieses Ergebnis, da es hier auch nicht möglich war, anhand der Analyse regionaler Kontraktilität eine von der Ventrikelrekonstruktion profitierende Subgruppe zu definieren [81].

Unsere Daten zeigten jedoch, dass das Vorhandensein von Narbe (scar) im basalen Abschnitt des Myokards invers mit der postoperativen Funktion korrelierte. Diese Ergebnisse stimmen im Wesentlichen mit denen der Arbeit von Takeda et al.[82] überein, die ebenfalls den regionalen Narbengehalt in einer kleineren Kohorte (15 Patienten) als diese, jedoch nicht die Gesamtnarbenmasse und die geometrischen Indizes bestimmten. Eine Aussage, ob nicht dann doch eher die Gesamtnarbenmasse präoperativ das outcome bestimmt, ist somit anhand dieser Studie nicht möglich gewesen und die alleinige Korrelation des basalen Narbengehalts mit dem outcome der Patienten spekulativ. Durch die Bestimmung des Gesamtnarbengehalts in dieser Arbeit und dessen genauen linksventrikulären Verteilung konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass es zwischen dem Narbengehalt apikal und mittkavitär zwischen beiden Gruppen (EF>12 vs. EF<12%) trotz unterschiedlichem outcome keinen Unterschied gab. Einzig bezüglich des basalen Narbengehalts war in der unvariierten Analyse ein signifikanter Unterschied feststellbar (in Analogie zu Takeda et al.). Nicht zuletzt deswegen, wächst die Evidenz, dass der basale linksventrikuläre Narbengehalt ein wichtiger präoperativer Prediktor des funktionellen „outcomes“ nach SVR sein könnte [82, 83]. Studien an größeren Patientenkollektiven sind jedoch notwendig, um dessen wahren prognostischen Wert genauer zu bestimmen.

Die lokale, basale Wandbewegungsverbesserung war zwar auch in der Gruppe mit überdurchschnittlicher LV-EF-Verbesserung nach SVR höher als in der Gruppe mit unterdurchschnittlicher LV-EF-Verbesserung, aber nicht statistisch signifikant (Tab.). Somit reflektiert der basale Narbengehalt als Prädiktor des funktionellen „outcome“ nach SVR am ehesten die methodische Überlegenheit der „late gadolinium enhancement“(LGE)-Methode

gegenüber der wohl „fehleranfälligen“ visuellen Wandbewegungsanalyse. Der Vorteil des LGE besteht wohlmöglich vor allem darin, dass es objektiv irreversible myokardiale Schäden anzeigt, während die Wandbewegungsalterationen, auch wenn diese mit neuester Technologie z.B. als „tagged MR imaging (spatial modulation of magnetization with harmonic phase analysis)“ [38, 84] festgestellt werden können, signifikant in ihrer Ausprägung variieren und von zusätzlichen dynamischen Faktoren (z.B. der Vorlast) beeinflusst werden [85].

Ein anderes intensiv diskutiertes Themenfeld ist die Frage nach der besten geometrischen Form des linken Ventrikels prä- und postoperativ. Buckberg et al. [86] und Menicanti et al. [20] berichteten, dass die Kreation eines elliptischen Ventrikels von großer funktioneller Bedeutung sei und daraufhin wurden einige spezifische Operations-Modifikationen, wie z.B. die Verwendung von Formgebern (shapers), beschrieben, die dem Ziel der Fortentwicklung der Dorschen Methode dienen sollten [87, 88]. Empirisch konnte der Beweis jedoch bislang nicht geführt werden, dass eine bestimmte Ventrikelform einen positiven Einfluss auf das funktionelle „outcome“ der Patienten hat. Die Verwendung kugelförmiger Schablonen zur Messung des intrakardialen Restvolumens, also des Volumens, welches zur Sicherung eines notwendigen minimalen Herzminutenvolumens belassen werden muss, ist weit verbreitet. Vincent Dor hatte durch die Verwendung dieser Hilfsmittel selbst eine relativ starke Neigung, kugelförmige Ventrikel zu kreieren, eine Ventrikelform, der sich auch die Ventrikel der Patienten in unserer Studie annäherten (Kugelindex von  $0,6 \pm 0,01$  prä-OP auf  $0,76 \pm 0,03$  post-OP) und – was anhand des funktionellen outcome ableitbar – keinen Verdacht auf einen objektivierbaren Nachteil erbrachte. Dor publizierte mit dieser Technik ebenso exzellente Überlebensdaten [16]. Eine randomisierte Studie im Vergleich zu anderen Ventrikelgeometrien existiert allerdings bisher nicht. Die hier dargestellte Analyse der geometrischen Indizes (Kugelindex, Apikaler Konizitätsindex) unterstützt also eher die

Auffassung der Kugelformbefürworter, beziehungsweise diejenige Auffassung, dass es bislang keinen gesicherten Nutzen einer bestimmten Geometrie gibt, dass es sogar noch kontrovers ist, ob die DOR-Technik, die unter der Maßgabe, eine möglichst physiologische Geometrie zu erhalten, eingeführt wurde, überhaupt einen Vorteil gegenüber anderen chirurgischen Aneurysmaresektionsverfahren beispielsweise gegenüber der linearen Resektion bietet [89]. Es konnte vielmehr auch keine Beziehung zwischen der Veränderung der Ventrikelform in Bezug auf die Indizes SpI und ACI und der funktionellen Erholung des Ventrikels hergestellt werden. Auch wenn unsere Daten zumindest nahe legen, dass kugelförmige Ventrikel die Möglichkeit der signifikanten funktionellen Verbesserung nicht ausschließen, kann hier einschränkend jedoch keine Aussage zum Einfluss elliptischer Formgebung gemacht werden, da jeder unserer Patienten postoperativ einen eher kugelförmigen Ventrikel aufwies. Trotzdem legen diese Zusammenhänge nahe, dass weder die lokale präoperative Wandbewegung noch die geometrischen Indizes alleine gut geeignet sind, die funktionelle Erholung bzw. den funktionellen Benefit der SVR vorherzusagen. Mithilfe der quantitativen Bestimmung des basalen Narbengehalt scheint dies im Vergleich dazu eher möglich zu sein.

Wie bereits oben beschrieben wurde in dieser Arbeit ein neuer Volumenindex eingeführt. Der präoperative apikale Volumenindex (AVI) wird bestimmt als Verhältnis des Volumens der apikalen Hälfte des Ventrikels zur basalen Hälfte. Dies ist möglich durch Einteilung des Ventrikels in gleichbreite Schichten. Aufgrund der Tatsache, dass die DOR-Prozedur die Rekonstruktion vornehmlich im Bereich des Apex vornimmt, kann man vereinfachend davon ausgehen, dass sich lediglich die Anzahl apikaler Schichten verringert und nicht die der basalen. So gesehen war die postoperative Verringerung des AVI im Sinne der Resektion apikaler Aneurysmaanteile zu erwarten gewesen. Jedoch war nicht vorsehbar, dass bei Patienten mit guter funktioneller Verbesserung eine statistisch signifikant stärkere Absenkung



dieses Indexes auftrat. Dies könnte zu der Schlussfolgerung führen, dass eine aggressivere Volumenreduktion einen positiven Einfluss auf die Funktionsverbesserung hat.

Jedoch muss hier einschränkend gesagt werden, dass die regionale Wandbewegung zwischen beiden Subgruppen nicht differierte. Die Ejektionsfraktion selbst ist ihrerseits eine Funktion ventrikulärer Volumina. So gesehen, erscheint die hergestellte Assoziation zwischen kleineren Volumina und größerer Verbesserung der postoperativen Ejektionsfraktion eventuell mehr ein mathematischer als ein wirklich funktioneller Effekt.

Die Betrachtung jedoch beider Parameter zusammen, nämlich die Überprüfung der Integrität der basalen Abschnitte mittels der LGE-Technik und des postoperativen AVI, legt den Schluss nahe, dass es einen Vorteil geben muss, der mehr als ein rein mathematischer Effekt imponiert. Denn vom pathophysiologischen Konstrukt ist es ersichtlich, dass eine aggressive Operation (also starke Verminderung des AVI post) nur dann zu einer substantiellen EF-Verbesserung führt, wenn der remote muscle bzw. der Rest-Ventrikel noch über ein ausreichend funktionierendes Myokard verfügt.

Zusätzlich muss bei allen funktionellen Schlussfolgerungen, die möglicherweise zu ziehen sind, immer darauf hingewiesen werden, dass es nicht eindeutig möglich ist, die Effekte der Ventrikelrekonstruktion von den Effekten der Revaskularisationschirurgie eindeutig zu trennen. Trotz dieser Limitationen wird basierend auf der in dieser Studie verwendeten Methode des „matchings“ von regionaler Wandbewegungsverbesserung und dem Vorhandensein (oder dem Nichtvorhandensein) von konkomitanter Revaskularisation in den 17 Segmenten doch der Verdacht nahe gelegt, dass die Ventrikelresektion selbst einen positiven funktionellen Effekt hat, der unabhängig von der Bypasschirurgie besteht. Immerhin wurden fast alle Segmente bezüglich ihrer Wandbewegung postoperativ besser, wohingegen nur knapp ein Fünftel davon direkt revaskularisiert wurde.

### **4.3. Limitationen**

Die größte Limitation dieser Arbeit besteht in der begrenzten Anzahl eingeschlossener Patienten und dem eingeschränkten „follow-up“ Zeitraum. Aufgrund dieser Einschränkungen war es nicht möglich den Einfluss der Prozedur auf das von der funktionellen Verbesserung theoretisch unabhängige klinische „outcome“ zu messen. Aufgrund dessen ist der Beweis, ob die oben dargestellten Unterschiede im funktionellen Bereich, z.B. in Bezug auf die Ejektionsfraktion, diejenige Subgruppe identifizieren kann, der ein zusätzlicher Nutzen durch eine Ventrikelrekonstruktion zukommt, durch diese Arbeit nicht abschließend zu führen. Die Überlebenskurve der Kohorte (siehe Resultate) kann in diesem Zusammenhang jedoch als Indiz für diese Vermutung dienen. Trotz der geringen Patientenzahl ist diese Analyse noch eine der derzeit größten Analysen in diesem Bereich und die erläuterten Zusammenhänge verdienen es, in größeren Studien mit primären Endpunkten weiter evaluiert zu werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass diese Arbeit zeigt, dass die Analyse des regionalen Narbengehalts mit Hilfe der Methode der kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie helfen kann, diejenige Subgruppe von Patienten zu definieren, die einen eindeutigeren Nutzen von der DOR-Operation hat. Außerdem wird in dieser Arbeit demonstriert, dass die bisher beschriebenen geometrischen Indizes und die Vorstellungen von einer bestimmten optimalen postoperativen Ventrikelgeometrie nicht geeignet zu sein scheinen, um eine Verbesserung der postoperativen Funktion vorherzusagen bzw. zu erzielen.

## **5. Zusammenfassung der Arbeit**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

### **Kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie bei Patienten vor und nach chirurgischer Ventrikelrekonstruktion – Analyse potentieller Prädiktoren der postoperativen Herzfunktion**

eingereicht von        Jan Hüther

angefertigt in        Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
                                  Universität Leipzig, Herzzentrum GmbH

betreut von            Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet  
                                  Prof. Dr. med. Torsten Doenst

September 2011

#### ***5.1. Problemstellung***

Die DOR-Prozedur (Surgical Ventricular Reconstruction, SVR) ist ein weithin anerkanntes chirurgisches Verfahren zur Rekonstruktion ventrikulärer kardialer Strukturen bei Herzinsuffizienz-Patienten mit apikaler A- und Dyskinesie. Diese Operation unterscheidet sich signifikant von anderen den linken Ventrikel verkleinernden Techniken, die auf der bloßen Aneurysmaresektion mit longitudinalem Zunähen der entstehenden Öffnung basieren, dergestalt, dass hier zur Wiederherstellung einer möglichst physiologischen elliptischen Geometrie ein apikaler Kunststoffpatch verwandt wird. Trotz guter Langzeitüberlebensraten der in Studien eingeschlossenen operierten Patienten war der prognostische Nutzen der DOR-

Prozedur bis zuletzt ungewiss. Der „*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial*“ (STICH), eine prospektive, randomisierte und multizentrische Studie, die in einem Studienarm direkt zwei Gruppen, die entweder eine alleinige Bypassoperation oder eine Bypassimplantation mit zusätzlicher chirurgischer Ventrikelrekonstruktion erhielten, miteinander verglich, konnte jedoch keinen zusätzlichen Nutzen der DOR-Prozedur zum Beispiel bezüglich des Überlebens der Patienten nachweisen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, in diesem Zusammenhang mittels kardialer Magnet-Resonanztomographie (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) generierte potentielle Prädiktoren der funktionellen Erholung nach der DOR-Prozedur zu analysieren. Gerade die CMR hat hierfür besonders nützliche Eigenschaften aufgrund ihrer hohen Qualität bezüglich Auflösung und Kontrast, der Möglichkeit der Anwendung von Cine-Sequenzen, also bewegter Aufnahmen, des Vitalitätsnachweises via „Late Enhancement“ und nicht zuletzt wegen der hohen Reproduzierbarkeit der Messungen, insbesondere im Vergleich zur Echokardiographie.

## ***5.2. Material und Methoden***

Es wurden bei 24 Patienten vor und nach Ventrikelrekonstruktion die kardialen Volumina, die Herzfunktion mittels Ejektionsfraktion und geometrische Indizes [Kugelindex (Sphericity Index, SpI: Verhältnis von kurzer zu lange ventrikulärer Achse); Apikaler Konizitätsindex (Apical Conicity Index, ACI: Verhältnis der apikalen Achse zur kurzen ventrikulären Achse); Apikaler Volumenindex (Apical Volume Index, AVI: Verhältnis des apikalen zum basalen Volumen). Außerdem wurde die totale Narbenmasse und der lokale Narbengehalt der Patienten vor der Prozedur bestimmt.

### **5.3. Resultate**

Wie erwartet wurden die ventrikulären Volumina der Patienten signifikant reduziert (-64.2%) und die Ejektionsfraktion stieg im Mittel um Zwölf Prozent ( $p < 0,01$ ) an. Der Kugelindex (SpI) erhöhte sich im Mittel von  $0,60 \pm 0,07$  auf  $0,76 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ). Der Apikale Konizitätsindex (ACI) verkleinerte sich ebenso signifikant von  $0,71 \pm 0,13$  auf  $0,58 \pm 0,09$  wie der AVI von  $0,45 \pm 0,08$  auf  $0,26 \pm 0,11$ . Präoperativ bestand die ventrikuläre Wand zu  $25 \pm 14\%$  aus myokardialem Narbengewebe (Apikal:  $72 \pm 8\%$ , mitt-kavitär:  $38 \pm 14\%$ , basal:  $10 \pm 12\%$ ). Patienten mit überdurchschnittlicher Verbesserung ihrer Ejektionsfraktion ( $> 12\%$ ) zeigten präoperativ signifikant weniger basales Narbengewebe und postoperativ eine höhere Reduktion des apikalen Volumenindex (AVI) als Patienten mit unterdurchschnittlicher Ejektionsfraktionsverbesserung ( $< 12\%$ ). Die untersuchten Wandbewegungsscores zeigten diese Tendenz in den basalen Abschnitten ebenfalls, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die durchgeführte Multivariate Analyse konnte einen unabhängigen Einfluss der untersuchten Variablen auf die postoperative Herzfunktion nicht nachweisen.

### **5.4. Schlussfolgerung**

Die Analyse des basalen Narbengehalts und der Bestimmung des Apikalen Volumenindex (AVI) könnten es ermöglichen, eine Subgruppe von Patienten zu definieren, denen ein zusätzlicher prognostischer Nutzen durch die DOR-Operation zukommt. Eine Studie mit einer größeren Patientenzahl wird benötigt, um diese Schlussfolgerung weiter zu untermauern.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACE-I.	Angiotensin-Converting-Enzyme- Inhibitor
ACI	Apical Conicity Index, Apikaler Konizitätsindex
AHA	American Heart Association
AT-II-A.	Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist
AVI	Apikaler Volumenindex
BSA	Body Surface Area
CMRI	Cardiac Magnetic Resonance Imaging
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
HLA	Horizontal Long Axis
Hz	Hertz
KHK	Koronare Herzerkrankung
MI	Mitralinsuffizienz
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NYHA	New York Heart Association
PLV	Partial Left Ventriculectomy (Batista)
RBEF	Regionale Basale Ejektionsfraktion
SpI	Sphericity Index, Kugelindex
SSFP	Steady-State-Free-Precession
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
SV	Schlagvolumen
SVR	Surgical Ventricular Reconstruction, Dor-Prozedur
TE	Time of Echo

TR Time of Repetition

VLA Vertical Long Axis

## 7. Literaturverzeichnis

1. Jones, R.H., et al., *Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction*. N Engl J Med, 2009. **360**(17): p. 1705-17.
2. Goldstein, D.J., D. Smego, and R.E. Michler, *Surgical aspects of congestive heart failure*. Heart Fail Rev, 2006. **11**(2): p. 171-92.
3.  
  
*<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml>*.
4. Herold, G.e.a., *Innere Medizin*. 2006.
5. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(10): p. 933-89.
6. Jessup, M., et al., *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice*



*Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation, 2009. 119(14): p. 1977-2016.*

7. *United Network for Organ Sharing/International Society for Heart and Herat-Lung Trnasplantation Registry.*
8. Johnson, M.R., et al., *Heart transplantation in the United States, 1999-2008.* Am J Transplant. **10**(4 Pt 2): p. 1035-46.
9. McCarthy, P.M., et al., *Early results with partial left ventriculectomy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **114**(5): p. 755-63; discussion 763-5.
10. Goldstein, D.J., M.C. Oz, and E.A. Rose, *Implantable left ventricular assist devices.* N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1522-33.
11. Velazquez, E.J., et al., *The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(6): p. 1540-7.
12. Di Donato, M., et al., *Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and 'new' conicity index comparisons.* Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29 Suppl 1**: p. S225-30.
13. Maffessanti F, C.C., Lang RM, Caiani EG, *Development of a Method for Left Ventricular Shape Evaluation Based on Surfaces Obtained by Real-Time 3D Echocardiographic Images.* Computers in Cardiology, 2007. **34**: p. 1-4.

14. Dor, V., *Left ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy*. J Card Surg, 2002. **17**(3): p. 180-7.
15. Dor, V., *Surgery for left Ventricular Aneurysms*. Current opinion in cardiology, 1990. **5**: p. 773–780.
16. Dor, V., et al., *Endoventricular patch reconstruction of ischemic failing ventricle. a single center with 20 years experience. advantages of magnetic resonance imaging assessment*. Heart Fail Rev, 2004. **9**(4): p. 269-86.
17. Menicanti, L. and M. Di Donato, *Left ventricular aneurysm/reshaping techniques*. MMCTS, 2005. **2005**(0425): p. 596-.
18. Dor V, Kreitmann .P., Jourdan J, et al., *Interest of physiological closure (circumferential plasty on contractile areas) of left ventricle after resection and endocardectomy for aneurysm of akinetic zone: comparison with classical technique about a series of 209 left ventricular resections [abstract]*. J Cardiovasc Surg, 1985. **26**:73.
19. Strobeck, J., et al., *Importance of shape and surgically reshaping the left ventricle in ischemic cardiomyopathy*. Congest Heart Fail, 2004. **10**(1): p. 45-53.
20. Menicanti, L. and M. Di Donato, *Surgical left ventricle reconstruction, pathophysiologic insights, results and expectation from the STICH trial*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26 Suppl 1**: p. S42-6; discussion S46-7.

21. D'Onofrio, A., et al., *Surgical ventricular reconstruction with different myocardial protection strategies. A propensity matched analysis.* Interact Cardiovasc Thorac Surg. **10**(4): p. 530-4.
22. Maxey, T.S., et al., *The beating heart approach is not necessary for the Dor procedure.* Ann Thorac Surg, 2003. **76**(5): p. 1571-4; discussion 1574-5.
23. Dor, V., et al., *Left ventricular aneurysm: a new surgical approach.* Thorac Cardiovasc Surg, 1989. **37**(1): p. 11-9.
24. Dor, V., *Left ventricular aneurysms: the endoventricular circular patch plasty.* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **9**(2): p. 123-30.
25. Buckberg, G.D., *Congestive heart failure: Treat the disease, not the symptom--return to normalcy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(90030): p. 41S-49.
26. Cooley, D.A., et al., *Ventricular aneurysm after myocardial infarction; surgical excision with use of temporary cardiopulmonary bypass.* J Am Med Assoc, 1958. **167**(5): p. 557-60.
27. Cooley, D.A., *Ventricular endoaneurysmorrhaphy: a simplified repair for extensive postinfarction aneurysm.* J Card Surg, 1989. **4**(3): p. 200-5.
28. Jatene, A.D., *Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. **89**(3): p. 321-31.

29. Batista, R.J., et al., *Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease*. J Card Surg, 1996. **11**(2): p. 96-7; discussion 98.
30. Batista, R.J.V., et al., *Partial Left Ventriculectomy to Treat End-Stage Heart Disease*. Ann Thorac Surg, 1997. **64**(3): p. 634-638.
31. Franco-Cereceda, A., et al., *Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: is this an alternative to transplantation?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121**(5): p. 879-93.
32. Baretta, R., et al., *Batista procedure: elliptical modeling against spherical distention*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(1): p. 52-7.
33. Lundblad, R., M. Abdelnoor, and J.L. Svennevig, *Surgery for left ventricular aneurysm: early and late survival after simple linear repair and endoventricular patch plasty*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(3): p. 449-56.
34. Doss, M., et al., *Long term follow up of left ventricular function after repair of left ventricular aneurysm. A comparison of linear closure versus patch plasty*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. **20**(4): p. 783-5.
35. Menicanti, L., et al., *Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(2): p. 433-41.
36. Burdine, J.A. and P.H. Murphy, *Cardiac imaging by nuclear magnetic resonance*. Tex Heart Inst J, 1983. **10**(1): p. 45-8.

37. Jacquier, A., C.B. Higgins, and M. Saeed, *MR imaging in assessing cardiovascular interventions and myocardial injury*. Contrast Media Mol Imaging, 2007. **2**(1): p. 1-15.
38. Carmichael, B.B., et al., *Effects of surgical ventricular restoration on left ventricular function: dynamic MR imaging*. Radiology, 2006. **241**(3): p. 710-7.
39. Lloyd, S.G. and G.D. Buckberg, *Use of cardiac magnetic resonance imaging in surgical ventricular restoration*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29 Suppl 1**: p. S216-24.
40. Semelka, R.C., et al., *Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging*. Radiology, 1990. **174**(3 Pt 1): p. 763-8.
41. Lorenz, C.H., et al., *Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging*. J Cardiovasc Magn Reson, 1999. **1**(1): p. 7-21.
42. Sakuma, H., et al., *Improved reproducibility in measuring LV volumes and mass using multicoil breath-hold cine MR imaging*. J Magn Reson Imaging, 1996. **6**(1): p. 124-7.
43. Bloomgarden, D.C., et al., *Global cardiac function using fast breath-hold MRI: validation of new acquisition and analysis techniques*. Magn Reson Med, 1997. **37**(5): p. 683-92.

44. Tseng, W.Y., *Magnetic resonance imaging assessment of left ventricular function and wall motion*. J Formos Med Assoc, 2000. **99**(8): p. 593-602.
45. de Roos, A., et al., *MR imaging of acute myocardial infarction: value of Gd-DTPA*. AJR Am J Roentgenol, 1988. **150**(3): p. 531-4.
46. Eichstaedt, H.W., et al., *Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA*. Clin Cardiol, 1986. **9**(11): p. 527-35.
47. Wesbey, G.E., et al., *Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium*. Radiology, 1984. **153**(1): p. 165-9.
48. Kim, R.J., et al., *Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function*. Circulation, 1999. **100**(19): p. 1992-2002.
49. Kim, R.J., et al., *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction*. N Engl J Med, 2000. **343**(20): p. 1445-53.
50. Mahrholdt, H., et al., *Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging*. Eur Heart J, 2002. **23**(8): p. 602-19.
51. Pennell, D.J., et al., *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report*. J Cardiovasc Magn Reson, 2004. **6**(4): p. 727-65.
52. Sandstede, J.J., *Assessment of myocardial viability by MR imaging*. Eur Radiol, 2003. **13**(1): p. 52-61.

53. Ramani, K., et al., *Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 1998. **98**(24): p. 2687-94.
54. Higgins, C.B., et al., *Evaluation of myocardial ischemic damage of various ages by computerized transmission tomography. Time-dependent effects of contrast material*. *Circulation*, 1979. **60**(2): p. 284-91.
55. Rehr, R.B., et al., *Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration*. *Am J Cardiol*, 1986. **57**(10): p. 864-8.
56. Rehwald, W.G., et al., *Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury*. *Circulation*, 2002. **105**(2): p. 224-9.
57. Weinmann, H.J., et al., *Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent*. *AJR Am J Roentgenol*, 1984. **142**(3): p. 619-24.
58. Zhang, Z.H., et al., *Retrospective analysis of magnetic resonance myocardial delayed enhancement*. *Chin Med Sci J*, 2006. **21**(4): p. 245-51.
59. Stork, A., et al., *[Patterns of delayed-enhancement in MRI of ischemic and non-ischemic cardiomyopathies]*. *Rofo*, 2007. **179**(1): p. 21-30.

60. Mahrholdt, H., et al., *Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies*. Eur Heart J, 2005. **26**(15): p. 1461-74.
61. Bogaert, J. and S. Dymarkowski, *Delayed contrast-enhanced MRI: use in myocardial viability assessment and other cardiac pathology*. Eur Radiol, 2005. **15 Suppl 2**: p. B52-8.
62. Hunold, P., et al., *Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(5): p. 1420-6.
63. Lima, J.A., et al., *Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1117-25.
64. Kim, R.J., et al., *Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction*. Circulation, 1996. **94**(12): p. 3318-26.
65. Morishima, I., et al., *Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1202-9.



66. Wu, K.C., et al., *Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction*. *Circulation*, 1998. **97**(8): p. 765-72.
67. Topol, E.J. and J.S. Yadav, *Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease*. *Circulation*, 2000. **101**(5): p. 570-80.
68. Ito, H., et al., *Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction*. *Circulation*, 1996. **93**(2): p. 223-8.
69. Kirschner, R., et al., *Differentiation of acute and four-week old myocardial infarct with Gd(ABE-DTTA)-enhanced CMR*. *J Cardiovasc Magn Reson*. **12**: p. 22.
70. Abdel-Aty, H., et al., *Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction*. *Circulation*, 2004. **109**(20): p. 2411-6.
71. Fieno, D.S., et al., *Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(6): p. 1985-91.
72. Wu, E., et al., *Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction*. *Lancet*, 2001. **357**(9249): p. 21-8.
73. Simonetti, O.P., et al., *An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction*. *Radiology*, 2001. **218**(1): p. 215-23.

74. Saraste, A., S. Nekolla, and M. Schwaiger, *Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial infarction and viability*. J Nucl Cardiol, 2008. **15**(1): p. 105-17.
75. Folland, E.D., et al., *Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques*. Circulation, 1979. **60**(4): p. 760-766.
76. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition, 1989. **5**(5): p. 303-11; discussion 312-3.
77. Buckwalter, K.A., et al., *Gated cardiac MRI: ejection-fraction determination using the right anterior oblique view*. AJR Am J Roentgenol, 1986. **147**(1): p. 33-7.
78. Higgins, C.B., et al., *Functional evaluation of the heart with magnetic resonance imaging*. Magn Reson Med, 1988. **6**(2): p. 121-39.
79. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Int J Cardiovasc Imaging, 2002. **18**(1): p. 539-42.
80. Athanasuleas, C.L., et al., *Surgical ventricular restoration: the RESTORE Group experience*. Heart Fail Rev, 2004. **9**(4): p. 287-97.
81. Oh J, M.L., Bochenek A, Pohost G, Cherniavsky A, Bonow R, Wos S, Rao V, Rogowski J, Ferrazzi P, Berman D, Lee K, on behalf of the STICH Investigators,

*Influence of Baseline Global and Regional Cardiac Function on Outcome of Patients Randomized to CABG With or Without Surgical Ventricular Reconstruction (SVR)*, in *Late Breaking Clinical Trial Update, American Heart Association, November 17, 2009.*

82. Takeda, K., et al., *Use of quantitative analysis of remote myocardial fibrosis with delayed-enhancement magnetic resonance imaging to predict outcomes after surgical ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **136**(6): p. 1514-21.
83. Ogawa, M., et al., *Surgical ventricular restoration based on evaluation of myocardial viability with delayed-enhanced magnetic resonance imaging.* Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **55**(4): p. 149-57; discussion 157.
84. Kramer, C.M., et al., *Reverse remodeling and improved regional function after repair of left ventricular aneurysm.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(4): p. 700-6.
85. Bombardini, T., *Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis.* Cardiovasc Ultrasound, 2005. **3**: p. 27.
86. Buckberg, G.D., *Form versus disease: optimizing geometry during ventricular restoration.* Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29 Suppl 1**: p. S238-44.
87. Di Donato, M., et al., *Effects of the Dor procedure on left ventricular dimension and shape and geometric correlates of mitral regurgitation one year after surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121**(1): p. 91-6.

88. Athanasuleas, C.L., et al., *Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **13**(4): p. 448-58.
89. Lange, R., et al., *Absent long-term benefit of patch versus linear reconstruction in left ventricular aneurysm surgery*. Ann Thorac Surg, 2005. **80**(2): p. 537-41; discussion 542.
90. Bogensberger, S., *Lexikon Medizin*. Naumann und Göbel Verlagsgesellschaft mbH 2000; 3., neu bearbeitete Auflage:268-9

## 8. Lebenslauf und Darstellung des wissenschaftlichen Werdeganges

### 8.1. Persönliche Daten

Geburtsdatum: 17.01.1983  
Geburtsort: Zweibrücken  
Familienstand: verheiratet, eine Tochter  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### 8.2. Universitäre und klinische Ausbildung

- 2011 Beginn der Facharztweiterbildung Innere Medizin als Assistenzarzt am St.Elisabeth-Krankenhaus Leipzig
- 2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: gut (2,5) am 27.05.  
Gesamtnote: 2,66
- 2009 – 2010 Praktisches Jahr
- 3.Tertial: Herzzentrum Leipzig, Klinik für Innere Medizin  
- Kardiologie vom 30.11.2009 bis 03.01.2010  
Universitätsklinikum Leipzig, Departement für Innere Medizin  
- Nephrologie vom 05.10.2009 bis 29.11.2009
- 2.Tertial: Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurochirurgie  
- vom 10.08.2009 bis 04.10.2009  
Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Viszeralchirurgie  
- vom 15.06.2009 bis 09.08.2009
- 1.Tertial: Herzzentrum Leipzig, Abt. für Diagnostische und Interv. Radiologie  
- vom 23.02.2009 bis 14.06.2009
- 2007 – 2008 Studium der Humanmedizin an der Université Henri Poincaré in Nancy, Frankr.  
-Praktikum der Neurologie vom 01.10.2007 bis 30.11.2007, Note: 19/20  
-Praktikum der HNO vom 01.12.2007 bis 31.01.2008, Note: 15/20  
-Praktikum der Ophthalmologie vom 01.02.2008 bis 30.03.2008, Note: 18/20  
-Praktikum der Psychiatrie vom 17.03.2008 bis 28.03.2008, Note: 18/20
- 2007 Famulatur an der Chinese University of Hong Kong, China, Abteilung für Innere Medizin vom 01.08. bis 31.08.  
Famulatur auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig vom 03.03. bis 01.04.
- 2006 Famulatur in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Leipzig vom 28.08. bis 26.09.
- 2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: befriedigend (3,0) am 24.09.

- 2004            Krankenpflegedienst am Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie vom 02.08-02.09.
- 2003            Krankenpflegedienst am Hospital zum Heiligen Geist, Fritzlär vom 21.07. bis 17.08.
- 2003 – 2010    Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig

### **8.3. Schulische Ausbildung**

- 2002            Allgemeine Hochschulreife am 14.06.2002, Note: 1,5
- 1999 – 2002    Theodor-Heuss-Schule in Homberg/Efze
- 1993-1999     Gustav-Heinemann-Schule in Borken (Hessen)
- 1989-1993     Grundschule in Borken (Hessen)

### **8.4. Wissenschaftliche Laufbahn**

- 2011            Cardiac Magnetic resonance imaging for the assessment of ventricular function, geometry and viability before and after surgical ventricular reconstruction  
*J. Hüther, T. Doenst, S. Nitzsche, H. Thiele, F.-W. Mohr and M. Gutberlet*  
*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*  
*(Stand 29.09.2011 – article in press als e-Publikation bereits veröffentlicht vor Print-Veröffentlichung)*
- 2010            “Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Surgical Ventricular Reconstruction – Basal Late Enhancement predicts functional recovery”  
*Jan Hüther, Torsten Doenst, Stefan Nitzsche, Jürgen Passage, Holger Thiele, Friedrich-Wilhelm Mohr und Matthias Gutberlet*  
Manuskript zur Zeit im Review-Prozess zur Publikation im Journal “radiology“
- Postervortrag bei der 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim am Freitag, den 09.04.  
“Basal Myocardial Scar as Predictor of Functional Improvement After Left Ventricular Surgical Ventricular Reconstruction”  
*T. Doenst, J. Huether, S. Nitzsche, J. Passage, M. Gutberlet, F. W. Mohr*  
*(Leipzig)*

Abstract mit Vortrag beim 39. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie in Stuttgart am 16.02.  
“CMR-based quantification of basal myocardial scar as predictor of functional improvement after left ventricular surgical reconstruction”  
*T. Doenst, J. Huether, S. Nitzsche, M. Gutberlet, F.W. Mohr (Leipzig)*

2009 Poster beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für kardiale Bildgebung (ESCR) in Leipzig vom 8.-10.10.  
“Cardiac Magnetic Resonance Imaging to assess function, geometry and scar before and after Surgical Ventricular Reconstruction”  
*J. Hüther, S. Nitzsche, J. Passage, H. Thiele, F.-W. Mohr, T. Doenst, M. Gutberlet*

Abstract mit Vortrag beim 38. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie in Stuttgart am 17.02.  
“Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess the Impact of SVR”  
*J. Hüther, T. Doenst, J. Passage, S. Nitzsche, M. Gutberlet, F.W. Mohr*

04' 2008 Beginn der Dissertation am Herzzentrum Leipzig. Doktorvater: Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet, Prof. Dr. med. Torsten Doenst.

## 9. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift



## **10. Anhang**

**Originalpublikation im Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**