

Rechnergestützte chirurgische Rekonstruktion von Herzkranzgefäßen: Hightech-Lösung für ein klinisches Problem

Kayhan N, Krempien R², Wannemacher M², Vahl CF

Klinik für Herzchirurgie,
Im Neuenheimer Feld 110,

²Klinik für Radiologie und Strahlentherapie,
Im Neuenheimer Feld 400,
69120 Heidelberg

Abstract: end stage coronary artery disease with linear stenosis of the main vessels despite several coronary interventions (including stent implantation) is a current challenge for surgical treatment. As the long term results are mainly determined by the pathology of the coronary vessels a simple revascularisation with arterial or venous grafts provides no adequate solution of the problem. An exactly controlled 3D-reconstruction of the coronary vessels including selective thrombendariectomy (TEA) seems to be a new approach that may be limited by early neo-intima-proliferation of the coronary vessels. Intraoperativ brachytherapy may be a tool to inhibit (or control) this process. Scientists of different disciplines have begun to develop a tool, that will provide a surgical solution of this problem, that is embedded in a high-tech environment.

1 Einleitung

Die koronarchirurgische Intervention ist der häufigste Eingriff in der Herzchirurgie. Allerdings profitieren Patienten im Endstadium der koronaren Herzerkrankung (lineare Stenosen der epicardialen Gefäße, Z.n. Einbringen von Stentmaterialien in das Gefäß) nicht entscheidend von einer chirurgischen Coronarintervention, da die Grundpathologie des Herzkranzgefäßes weiterbesteht. Auch die Neuentwicklungen innerhalb der Herzchirurgie (minimal-invasive Zugangsweise, Operationen ohne Herz-Lungen Maschine, roboterunterstützte Eingriffe etc) erbringen für diese Patienten keinen Vorteil, da diese neuen Verfahrensweisen das Grundproblem, d.h. die Coronarpathologie, nicht berühren.

2 Wissenschaftlicher Ansatz

In dieser Situation scheint ein Therapiekonzept, das sich darauf beschränkt, lediglich Engstellen im Herzkranzsystem zu überbrücken, nicht mehr für alle Patienten

angemessen, so daß substantiell neue chirurgische Strategien erforderlich sind. In Heidelberg wird bei Patienten im Endstadium der koronaren Herzerkrankung das Konzept der kompletten Rekonstruktion der Herzkranzgefäße vertreten. Dazu wird beispielsweise das Fremdkörpermaterial, aber auch die verkalkten Areale aus dem Herzkranzgefäßsystem herausgeschält, abgetragen, geglättet oder entfernt und das so wiederhergestellte Koronarlumen mit einer Arterie langstreckig überdacht, ehe diese mit einem Bypass versorgt wird (z.B.: langstreckige, radikale TEA und Gefäßrekonstruktion). Innerhalb der einzelnen Projekte des SFB 414 wurden daher während der zurückliegenden Antragsperiode auch Forschungsarbeiten durchgeführt, die insbesondere auf die Unterstützung des Projektes: Rekonstruktion von Herzkranzgefäßen (H5) gerichtet waren.

3 Stand der Forschung

Als bisher einzige klinisch eingeführte rekonstruktive chirurgische Maßnahme der Rekonstruktion von Herzkranzgefäßen wird entweder eine Patchplastik mit oder ohne Thrombendarteriektomie durchgeführt. Allerdings begrenzt – nach gegenwärtigem Kenntnisstand – eine hohe Restenosierungsrate von 30-50% als wesentliche Spätkomplikation dieses grundsätzlich attraktiv erscheinende Konzept. Die hohe Restenoserate ist dabei vor allem Ausdruck der reaktiven neointimalen Proliferation, die ihrerseits Folge des Operationstraumas ist. Versuche die Restenosierungsrate pharmakologisch zu reduzieren waren – ähnlich wie im kardiologischen Patientengut nach Stentimplantation – bisher wenig überzeugend [Le01a]. Daher erscheint, das in Heidelberg mitentwickelte Konzept einer endoluminalen Bestrahlung zur Verhinderung einer neointimalen Proliferation faszinierend und erfolgsversprechend [He00b, He96c, He98d, YNH99]. Die im kardiologischen Krankengut gemachten Erfahrungen sind nur bedingt auf die chirurgische Situation übertragbar, da die chirurgische Intervention primär ungleich radikaler und daher auch traumatischer ist. Dennoch sind die Erfolge (in selektierten kleinen Patientengruppen) im kardiologischen Krankengut beeindruckend [Fa01, Sa99a, sa99b, Wa01b]. In der GAMMA-WRIST-Studie [Ki01, Wa00a] wurden 130 Patienten mit In-Stent-Restenosen untersucht, deren Pathophysiologie (hohe Proliferationsrate, hohes Risiko) für eine Bestrahlung geeignet schien. Der relative Therapieeffekt von 67%, bezogen auf die angiographische Restenoserate nach Bestrahlung (22%) versus Kontrollen (60%) war gut und mit der SCRIPPS-Studie (n=55) vergleichbar. Sehr gute Ergebnisse zeigte auch die GAMMA-1-Studie mit einer Reduktion der Ereignisrate auf 42% [Le01b, Te00]. Außerhalb von In-Stent-Stenosen ist der Wirkungsnachweis der Brachytherapie schwerer zu führen, da eine vergleichbar starke Proliferation nicht stattfindet. Diese Situation entspricht auch wiederum nicht der herzchirurgischen Situation. Dennoch sind Ergebnisse von Verin et al ermutigend, die bei einer β -Strahlenapplikation von 18 Gray bei 26 Patienten eine beeindruckend niedrige Restenoserate von nur 4 % nach 6 Monaten aufzeigten [Ve01b].

4 Vorarbeiten der Projektpartner

Da TEA und Strahlentherapie exakt geplant sein müssen, kann intraoperativ keine ad hoc Entscheidung getroffen werden, sondern die chirurgische Lösung muß in ein exakt abgestimmtes Hightech-Umfeld eingebettet sein. Voraussetzung für die Neuantragstellung des Projektes H5 war, daß die einzelnen Projekte im SFB 414 als Vorleistung bereits neue Instrumente bereitstellen konnten, die eine erfolgreiche Projektdurchführung unterstützen können.

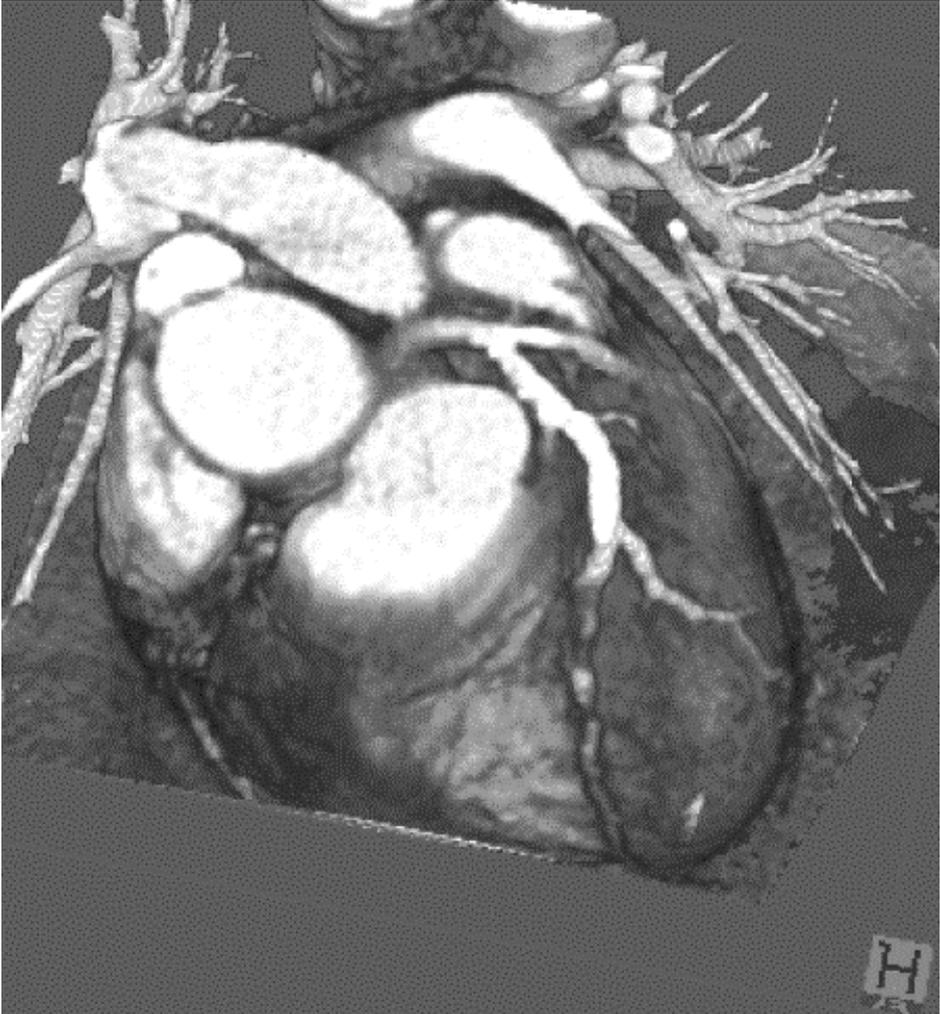


Abb 1: Rekonstruktion der Coronargefäße auf der Grundlage einer CT-Schnittbildserie (Aufnahmebedingungen: menschliches Herz, retrogrades gating, enddiastolischer Zustand)

So gelang in einer Kooperation der Projekte Q2, Q3 und H4 die Visualisierung des gesamten Koronarbaumes anhand von CT-Schnittbildserien. Diese am Großtiermodell begonnenen und evaluierten Techniken wurden anschließend an Patienten durchgeführt. Im doppel-blinden Protokoll haben Chirurgen konventionelle Herzkatheterfilme und 3D-Koronarbaumvisualisierungen befundet und auf der Grundlage des jeweiligen Bildmaterials nicht nur Stenosen identifiziert, sondern ein chirurgisches Vorgehen definiert.

Die Ergebnisse waren so überzeugend, daß anschließend Standardansichten für die chirurgische Operationsplanung mittels 3D-Schnittbildserien entwickelt worden sind, die für das Projekt zur Verfügung stehen [He01a]. In Q1, Q3 und Q4 sind Methoden entwickelt worden („Gefäßfinder“), die geeignet sind mittels geeigneter Algorithmen den Koronarbaum weitgehend automatisch zu verfolgen und das Koronarsystem in seinen Innen- und Außenabmessungen darzustellen.

Zur Prüfung der Auswirkungen der Bestrahlung auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion wurde in Q2 unter Modifikation des in München entwickelten Modells der „Rückenhaut-Kammer des Hamsters“ ein neues Modell entwickelt, das es gestattet, die Leukozyten-Endothel-Interaktion speziell vorbehandelter und selektiv isolierter Leukozyten zu untersuchen [Ve01a]. Diese Entwicklung ist ein wesentlicher Baustein für die wissenschaftliche Begleitung des Projektes H5, um zu prüfen, ob und welche Störungen der Endothelfunktion nach Bestrahlung nachweisbar sind [Sz98a, Sz 98b, Sz98c, Sz98d, Ti00].

Die echokardiographischen Methoden sind in H1 so weit entwickelt, daß eine hochdifferenzierte Diagnostik der Ventrikelfunktion und der jeweiligen Versorgungsgebiete der Koronararterien möglich ist. Dieses ist notwendig, um die Auswirkungen der Strahlentherapie und TEA in Abhängigkeit vom Versorgungsgebiet zu identifizieren. Die in H4 und Q4 entwickelten Methoden scheinen anwendbar zu sein auf die Simulation eines Eingriffes. So erscheint der Arbeitsaufwand übersehbar, aus den bestehenden Methoden Instrumente zu entwickeln, die eine virtuelle TEA ermöglichen und die Wirksamkeit der Strahldosis (virtuelle Dosimetrie) illustrieren.

Eine exakte chirurgische Technik verlangt eine verlässliche Identifikation der Zielstrukturen. Aus den Projekten K1 und K2 sowie aus Q2 kann für das Projekt H5 auf Erfahrungen bei der Applikation und Evaluation des Infra-Rot-Navigationssystems zurückgegriffen werden. Die bisher vorliegenden Daten sprechen dafür, daß eine Landmarken-gesteuerte Navigation möglich und hinreichend genau ist (Abweichungen: 1-2 mm). Erfolgversprechende Landmarken scheinen Coronarbaumbifurkationen zu sein, die im CT-Datensatz ebenso eindeutig aufgefunden werden können wie im intraoperativen situs.

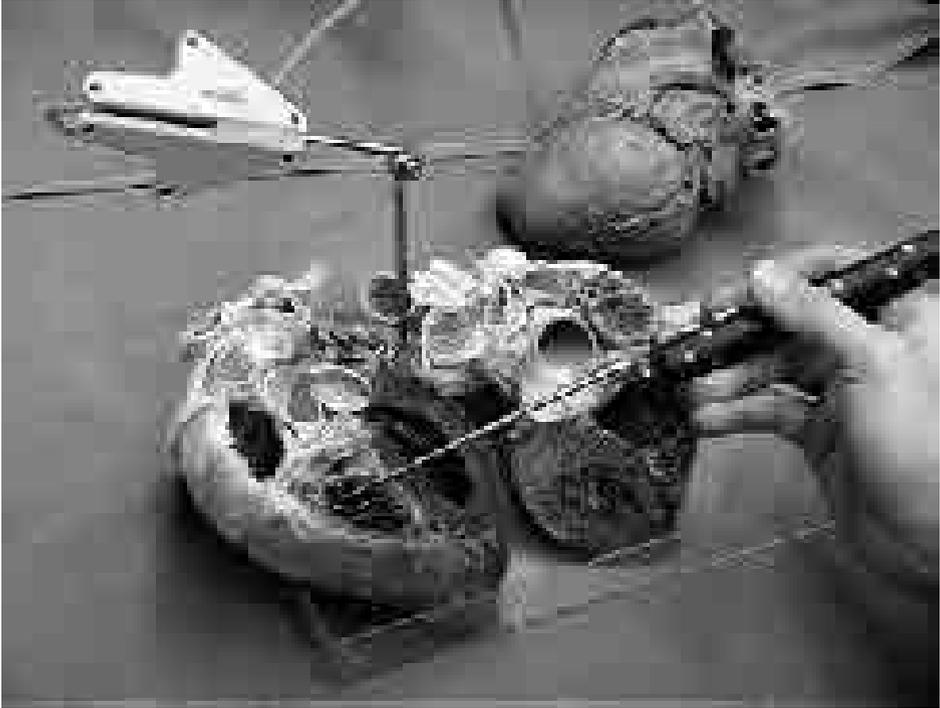


Abb 2 Infra-Rot-Navigation im Herzen

(Bedingungen: menschliches, isoliertes, plastiniertes Herz, Landmarken-Navigation.

Neben diesen chirurgisch-technisch relevanten Aspekten sind die Grundvoraussetzungen zur begleitenden Analyse der pathophysiologisch ungeklärten wissenschaftlichen Fragen im Kontext mit intraoperativer Brachytherapie aufgebaut und entwickelt worden (Projekte Q2, H4) [Ka01a, Ka01b]. Dazu gehört insbesondere die physiologische Untersuchungsmethodik, um die Wirkung von radioaktiver Strahlung auf das Kontraktionsverhalten [Va01b, Va01a] und den intrazellulären Metabolismus [Va01c, Va94d] des glatten Muskels und des Myocards zu untersuchen. Trotz des zunehmenden Einsatzes der Brachytherapie in den Händen von Kardiologen und trotz der sich daraus ergebenden Marktmechanismus, darf nicht vergessen werden, daß wesentliche Grundfragen dieses Therapiekonzeptes nicht geklärt sind. Weder gibt es gesicherte Information hinsichtlich der patientenspezifischen, für eine Brachytherapie optimalen Dosis noch liegen Analysen vor, ob nicht eine potentiell irreversibel schädigende Therapie vorschnell angeboten wird. Die Einbettung in das SFB-Umfeld bietet ideale Voraussetzungen dafür, das die Neueinführung eines klinisch höchst attraktiven Konzeptes innerhalb eines differenzierten wissenschaftlichen Umfeldes mit der gebotenen Sorgfalt und Vorsicht geschieht.

Literaturverzeichnis

- [Fa01] Farb A, Shroff S, John M, Sweet W, Virmani R. Late arterial responses (6 and 12 months) after (32)P beta-emitting stent placement: sustained intimal suppression with incomplete healing. *Circulation* 2001, 103(14): 1912-9.
- [He01a] Heggemann F. Spiral-Computertomographie: Wertigkeit dreidimensionaler Bildrekonstruktionen für die herzchirurgische Planung aortokoronarer Bypassoperationen. (Promotion, Universität Heidelberg, 2001).
- [He00b] Hehrlein C, Kovacs A, Wolf GK, Yue N, Nath R. A novel balloon angioplasty catheter impregnated with beta-particle emitting radioisotopes for vascular brachytherapy prevent restenosis; first in vivo results. *Eur Heart J* 2000, 21(24): 1994-6.
- [He96c] Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlosser K, Huttel E, Friedrich L, Fehsenfeld P, Kübler W. Pure beta-particle-emitting inhibit neointima formatio rabbits. *Circulation* 1996, 93(4): 641-5.
- [He98d] Hehrlein C, Brachmann J, Bode C, Kübler W. Catheter-assisted techniques for decreasing the rate of restenosis after coronary angioplasty: an overview of radiotherapy. *Z Kardiol* 1998, 87 suppl 2: 166-70.
- [Ka01a] Kayhan N, Yang X, Mehrkens A, Schöls W, Dössel O, Hagl S, Vahl CF. The length dependency of force development and the responsiveness of the contractile apparatus for Calcium are altered in isolated skinned myocardium obtained from patients with chronic atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg*, submitted 2001.
- [Ka01b] Kayhan N, Kloss T, Kewitz S, Schöls W, Dössel O, Hagl S, Vahl CF. Isometric and isotonic force frequency relationship in human chronic atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg*, submitted 2001.
- [Ki01] Kim HS, Waksman R, Cottin Y, Kollum M, Bhargava B, Mehran R, Chan RC, Mintz GS. Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *ACC* 2001, 37(4): 1026-30.
- [Le01a] Lee CW, Hong MK, Lee JH, Yang HS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Determinants and prognostic significance of spontaneous coronary recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001, 87(8): 951-4.
- [Le01b] Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001, 344: 250-256.
- [Sa99a] Sabate M, Kay IP, van Der Giessen WJ, Cequier A, Ligthart JM, Gomez-Hospital JA, Carlier SG, Coen VL, Marijnissen JP, Wardeh AJ, Levendag PC, Serruys PW. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in coronary segments previously treated with balloon angioplasty and intracoronary irradiation. *Circulation* 1999, 100 (15): 1623-9.
- [Sa99b] Sabate M, Serruys PW, van der Giessen WJ, Ligthart JM, Coen VL, Kay IP, Gijzel AL, Wardeh AJ, den Boer A, Levendag PC. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: A three dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999, 100(11): 1182-8.
- [Sz98a] Szabó G, Bátkai S, Bährle S, Dengler TJ, Vahl CF, Zimmermann R, Hagl S. Effects of nitric oxide synthesis on reperfusion injury and catecholamine responsiveness in a heterotopic rat heart-transplantation model. *J Cardiovasc Pharm* 1998, 31: 221-230.
- [Sz98b] Szabó G, Bährle S, Bátkai S, Stumpf N, Dengler TJ, Zimmermann R, Vahl CF, Hagl S. L-Arginine reduces reperfusion injury after heart transplantation. *World J Surg* 1998, 22: 791-798.

- [Sz98c] Szabó G, Bährle S, Fazekas L, MacDonald D, Stumpf N, Vahl CF, Hagl S. Endothelin-A receptor antagonist BQ123 protects against myocardial and endothelial reperfusion injury. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998, 46: 232-236.
- [Sz98d] Szabó G, Fazekas L, Bährle S, Mac Donald D, Stumpf N, Vahl CF, Hagl S. Endothelin-A and -B antagonist protect myocardial and endothelial function after ischemia/reperfusion in a rat heart transplantation model. *Cardiovasc Res* 1998, 39:683-690.
- [Te00] Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000, 101: 360-365.
- [Ti00] Tiefenbacher CP, Bleeke T, Vahl CF, Amann K, Vogt A, Kübler W. Endothelial dysfunction of coronary resistance arteries is improved by tetrahydrobiopterin in atherosclerosis *Circulation* 2000, 102: 2172-2179.
- [Va01a] Vahl CF, Mehrkens A, Kloss T, Kayhan N, Schöls W, Dössel O, Hagl S. The length dependency of intracellular Calcium transients is altered in myocardium obtained from patients with chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*, submitted 2001.
- [Va01b] Vahl CF, Kayhan N, Kewitz S, Yang X, Schöls W, Hagl S. Alteration of the force frequency-relationship in left and right atrial myocardium obtained from patients with chronic atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, submitted 2001.
- [Va01c] Vahl CF, Kayhan N, Bachmann B, Schöls W, Hagl S. Intracellular Calcium handling during afterloaded contractions in isolated human myocardium from patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation Res*, submitted 2001.
- [Va94d] Vahl CF, Bonz A, Timek T, Hagl S. Intracellular calcium transient of working human myocardium of seven patients transplanted for congestive heart failure. *Circ Res* 1994, 74(5): 952-8.
- [Ve01a] Verch M. Etablierung und Validierung einer neuen Methodik zur Differenzierung der Leukozyten-Endothel-Interaktion in vivo. (Promotion, Universität Heidelberg, 2001).
- [Ve01b] Verin V, Popowski Y, Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W. Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. The Dose-Finding Study Group. *N Eng J Med* 2001, 344: 243-249.
- [Wa00a] Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *ACC* 2001, 36: 65-68.
- [Wa01b] Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000, 101: 2165-2171.
- [YNH99] Yue N, Nath R, Hehrlein C. Dosimetry calculation for a novel phosphorus-32-impregnate balloon angioplasty catheter for intravascular brachytherapy. *Cardiovasc Radiat Med* 1999, 1(4): 349-57.