

Transmyokardiale Laserrevaskularisation: etabliertes Verfahren, Akupunktur am Herzen oder Plazebo-Effekt?

A. Boss^a, F. Eckstein^a, M. Frenz^b, T. Schaffner^c, B. Meier^d, T. Carrel^a

Herkömmliche Behandlung der koronaren Herzkrankheit

Bei an der koronaren Herzkrankheit erkrankten Patienten liegt ein einheitlicher pathophysiologischer Mechanismus zu Grunde; die verengten Herzkranzgefässe sind nicht in der Lage, genügend Sauerstoff und Nährstoffe dem Herzmuskel zuzuführen, so dass es zunächst unter Belastung – später dann auch in Ruhe – zu einer Minderversorgung des Myokards und im Verlauf der Erkrankung zur Nekrose des Muskels kommen kann.

Die Therapie der koronaren Herzkrankheit basiert im wesentlichen auf drei etablierten Verfahren: medikamentöse Einstellung, kathetergestützten Techniken (Ballon-Dilatation, Stent-Einlage) und herzchirurgischen Massnahmen (aorto-koronare Bypass-Operation, allenfalls Herztransplantation als Ultima ratio). Damit kann einem Grossteil der Patienten geholfen werden, indem die typischen Symptome wie Angina pectoris oder Atemnot als Zeichen einer ungenügenden Herzleistung gebessert oder sogar beseitigt werden können. Dennoch stossen diese Methoden – auch bei zunehmender Popularität der interventionellen und chirurgischen Methoden – an Grenzen, zumal für Patienten mit sogenannter «terminaler» koronarer Herzkrankheit bislang kein zufriedenstellendes therapeutisches Konzept besteht. Die transmyokardiale Laserrevaskularisation wurde als potentielle Option für solche Patienten beschrieben.

Schon lange wurde an Konzepten geforscht, um die Sauerstoffversorgung des Herzens zu verbessern. 1951 hatte Vineberg die Brustwandschlagader direkt in das erkrankte Myokard eingepflanzt, 1957 beschrieb Longmire die koronare Endarterektomie (Ausschälen der zu Verengung führenden Gefässwandablagerung). 1961 versuchte Senning die verengte Gefässstelle mit einem Flicker aus patienteneigener Vene zu erweitern. Mit Favoloro wurde 1967

die moderne koronare Bypasschirurgie gegründet, die bis heute weitere Entwicklungen zu verzeichnen hat (z.B. Techniken ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, zunehmender Einsatz von Körperarterien anstatt von Venen, weniger invasive Zugänge). Die Grenzen dieser Methode sind jedoch erreicht, wenn der Durchmesser der erkrankten Koronararterie 1 mm unterschreitet, die Herzkranzgefässe diffus und langstreckig verändert sind (z.B. bei der diabetischen Angiopathie) oder wenn es sich um eine Erkrankung handelt mit vorangegangenen Interventionen und ohne wesentliche Möglichkeit, den Blutabfluss in die Peripherie des koronaren Gefässbettes zu steigern.

Grundlagen der transmyokardialen Laserbehandlung

Für Patienten, bei denen eine herkömmliche Behandlung nicht mehr durchführbar ist, haben in den letzten 15 Jahren Forschergruppen einen neuen Weg zur Verbesserung der myokardialen Durchblutung vorgeschlagen. Anatomisch-physiologische Beobachtungen am Herzen von Reptilien zeigen, dass deren Herzen nur rudimentär durch Herzkranzgefässe versorgt sind. Eine grössere Bedeutung wird der Durchblutung durch eine Vielzahl sich von der Herzkammer zentrifugal ausbreitender, den Muskel durchdringender sinusoidaler Gefässbrücken beigemessen. Diese ziehen wie ein Geflecht durch das Herzmuskelgewebe und somit wird sauerstoffreiches Blut in das Myokard gepresst. Im Gegensatz zum Warmblüterherz ergibt sich dadurch eine Flussrichtung vom Endokard zum Epikard und die Durchblutung findet in der Systole und nicht in der Diastole statt.

Vor bald 40 Jahren wurden bereits Versuche unternommen, um die Durchblutung des Herzens durch direkte Punktion mit einer Nadel («Herz-Akupunktur») zu verbessern [1]. Diese

^a Klinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital

^b Abteilung Laserforschung des Instituts für angewandte Physik, Universität Bern

^c Institut für Pathologie, Universität Bern

^d Abteilung für Kardiologie, Inselspital

Korrespondenz:
Prof. Dr. T. Carrel
Klinik für Herz- und Gefässchirurgie
Inselspital
CH-3010 Bern

thierry.carrel@insel.ch

Art der sogenannten «indirekten Myokardrevaskularisation» geriet wegen des Aufkommens der modernen Bypasschirurgie als Möglichkeit der «direkten Myokardrevaskularisation» zunehmend in Vergessenheit.

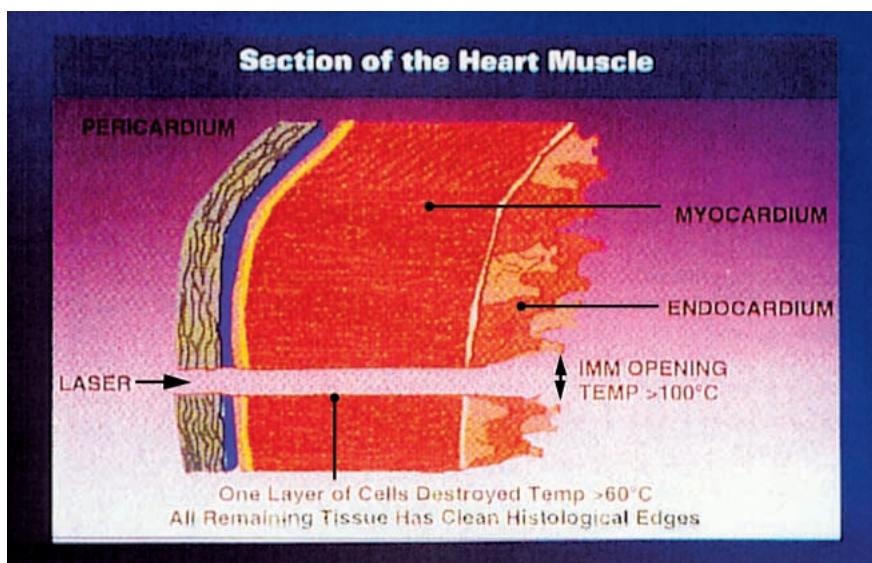
Erst ab 1980 hielt die Technik der indirekten Myokardrevaskularisation mit der Entwicklung der modernen Lasertechnologie als transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMLR) wieder Einzug als Behandlungsverfahren bei koronarer Herzkrankheit [2]. Mit der CO₂-Lasertechnologie wurde eine Technik verfügbar, mit deren Hilfe Kanäle durch das Myokard mit einem einzelnen Laserpuls geschossen werden können, ohne umliegendes Gewebe übermäs-

sig zu traumatisieren (Abb. 1). Diese Methode machte sich Mirhoseini zunutze; die ersten klinischen Resultate wurden 1986 veröffentlicht [3]. Seither ist die TMLR weltweit an mehreren tausend Patienten angewendet worden. Der CO₂-Laser (The Heart Laser, PLC Medical, Inc, Franklin, MA, USA) und der Holmium:Yttrium-Aluminium-Garnet (Holmium:YAG)-Laser (Eclipse Surgical Technologies, Inc, Sunnyvale, CA, USA) wurden vor kurzem durch die «Food and Drug Administration» (FDA) der Vereinigten Staaten für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit zugelassen.

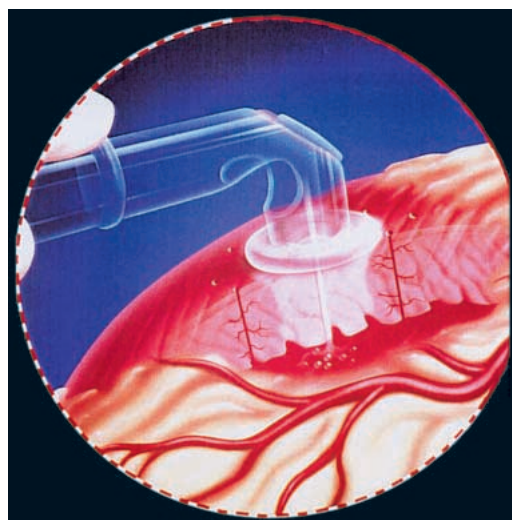
Abbildung 1.

Schematische Darstellung der Laser-Einwirkung auf das Myokard (a) und Detailaufnahme eines abgewinkelten Griffstückes (b), das auf dem Epikard zur Schussabgabe gelegt wurde.

(Aus: Broschüre CO₂-TMLR von PLC Medical Systems).



1a



1b

Die Laser-Technologie

Das Wort «Laser» ist ein Akronym für «light amplification by stimulated emission of radiation». Technisch gesehen werden dabei aus einem gasförmigen, festen oder flüssigen Lasermedium Photonen in Form eines Laserstrahles abgegeben. Ein Laserstrahl unterscheidet sich vom gewöhnlichen Licht durch eine geringe Divergenz, Monochromasie (d.h. alle Photonen besitzen die gleiche Wellenlänge), Kohärenz (d.h. Phasengleichheit aller Wellenzüge), durch eine hohe Intensität und die Möglichkeit, kurze Pulse zu erzeugen.

Bis heute sind im Bereich Kardiologie/Herzchirurgie drei unterschiedliche Lasertypen, der CO₂-, der Holmium- und der Xe-Cl-Excimer-Laser für die TMLR verwendet worden. Der CO₂- und der Holmium-Laser emittieren Strahlung im infraroten Spektralbereich, während der Excimer-Laser kurze Pulse im ultravioletten Bereich aussendet. Die hohe Energie des CO₂-Lasers, die mit Hilfe eines Spiegelarmes übertragen werden muss, erlaubt es, glatte Kanäle mit einem einzelnen Laserpuls zu erzeugen. Die Vorteile des Holmium- und Excimer-Lasers liegen in der Möglichkeit, die Strahlung mittels optischer, flexibler Fasern weiterzuleiten. Es sind jedoch mehrere Laserpulse notwendig, um einen Kanal durch das Myokard zu bohren, der im Vergleich zum CO₂-Laserkanal infolge der kurzen Pulsdauer eine sehr unregelmässige Form aufweist. Die Wirkung von Laserstrahlung auf Gewebe hängt im wesentlichen von deren Wellenlänge und von der Bestrahlungszeit ab. Von den zwei infraroten Laserquellen verursacht der Holmium-Laser eine deutlich grössere thermische Schädigung in der Umgebung des Gewebekanal als der CO₂-Laser (Abb. 2) [4–6]. Ob diese thermische Schädigung erwünscht ist und zum positiven therapeutischen Resultat beiträgt ist noch unklar. Es wird jedoch hypothesisiert, dass eine ausgedehnte Gewebeschädigung zu vermehrter lokaler Ausschüttung von angiogenetischen Wachstumsfaktoren führt und somit zu einer verstärkten

Neovaskularisation. Die perifokale Entzündung kann zur Angiogenese beitragen, indem die Entzündungszellen wie z.B. die Makrophagen und die Neutrophilen die Geweberegion um den Laserkanal infiltrieren und verschiedene Zytokine freisetzen können, die ihrerseits die Expression der angiogeneti-

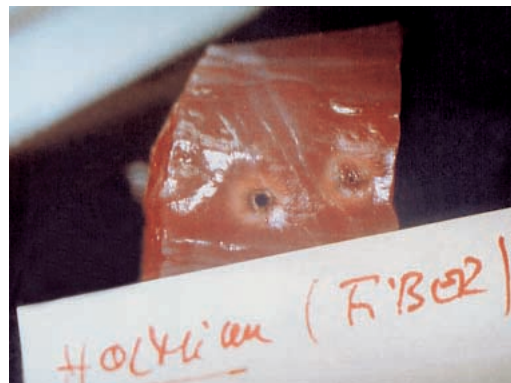
schen Wachstumsfaktoren stimulieren können [7–11]. Experimentelle Studien lieferten jedoch Indizien für eine Neovaskularisation in der Umgebung des gelaserten Myokardgewebes für alle Lasertypen.

Abbildung 2.

In-vitro-Behandlung des Herzmuskels mit transmyokardialer Laserung: die thermische Schädigung des CO₂-Lasers (a) scheint makroskopisch deutlich weniger ausgeprägt zu sein als die des Holmium-Lasers (b).



2a



2b

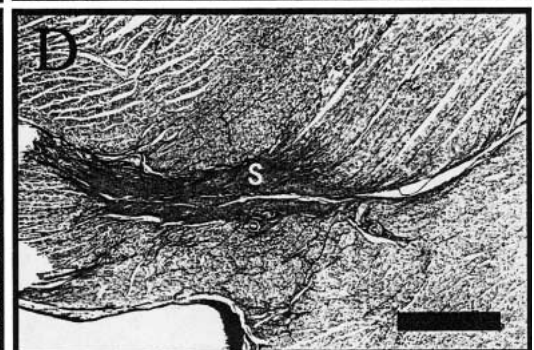
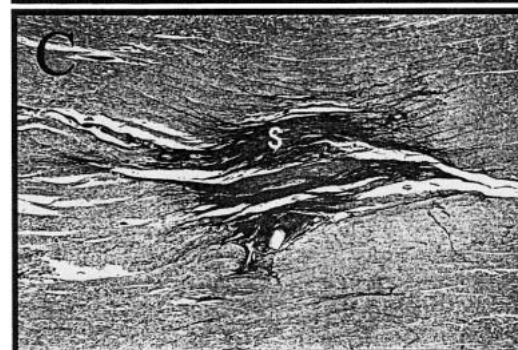
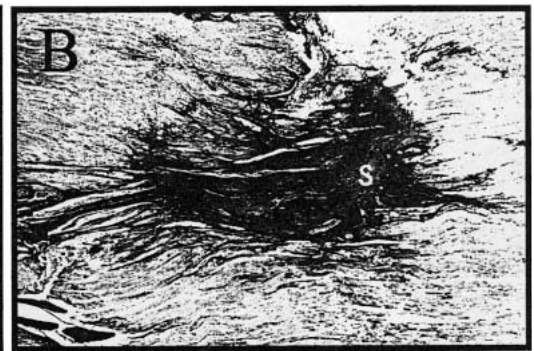
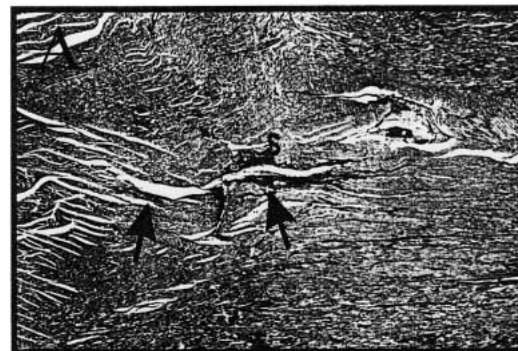
Experimentelle Studien und potentielle Mechanismen der Laserwirkung

Mirosheini hat die Wirkung des CO₂-Lasers am Beispiel des Hundemyokardes vor und unmittelbar nach Okklusion des Ramus interventricularis anterior untersucht. TMLR schien einen protektiven Effekt zu haben, weil eine signifikante Abnahme der Mortalität in der Gruppe der laserbehandelten Tiere – verglichen mit den unbehandelten Tieren – beobachtet werden konnte. Die Histologie zwischen drei Monaten und zwei Jahren postoperativ zeigte in einzelnen Fällen erstaunlicherweise offene Kanäle. Andere Autoren konnten diese Ergebnisse bestätigen [12, 13].

Kurz nach den ersten experimentellen Versuchen mehrten sich Berichte, die über einem frühpostoperativen Verschluss der Laserkanäle berichteten. Seither wurden auch viele autopsische Berichte veröffentlicht, die Mehrheit davon berichten vom Verschluss der Kanäle mit organisiertem thrombotischem Material und umgeben von Granulationsgewebe. Nach Wochen wird das thrombotische Material zunehmend durch Bindegewebe ersetzt; deshalb sprechen Burkhoff und Fisher vom «channel

Abbildung 3.

Mikroskopischer Aspekt nach CO₂-Laser (a und c) und Holmium-Laser (b und d). Vier Wochen (a und b) und drei Monate (c und d) nach transmyokardialer Laserbehandlung. Alle Kanäle sind verschlossen; nach drei Monaten ist eine ausgedehnte Fibrose vorhanden.



remnant», wenn sie einen solchen Myokardbezirk beschreiben [14–18].

Unsere eigenen Forschungsarbeiten, bei denen wir die akuten und chronischen Wirkungen von CO₂-, Holmium- und Erbium-Lasern auf das Schweinemyokard untersucht haben, bestätigen, dass die Laserkanäle innerhalb sechs Wochen – unabhängig von der verwendeten Laserquelle – durch Granulationsgewebe verschlossen werden (Abb. 3). Durch die unterschiedliche Absorption dieser drei Laserquellen und die unterschiedliche Art der Strahlenführung (Spiegelarm, Fiberapplikationssysteme) unterscheiden sich die Myokardnarben sehr deutlich in Form und Grösse. Während die Narben von CO₂- und Holmium-Laser im Bereich von 2,5–3 mm² liegen, erzeugt Erbium-Laser durch seine extreme Absorption im Gewebe Kanäle mit sehr kleiner Gewebeschädigung und damit auch sehr kleine Narben (0,8 mm²) (Abb. 4). Für alle Narben gilt, dass ihre Ausdehnungen parallel zu den Muskelfasern deutlich grösser ausfallen als quer dazu. Der Grund liegt zum einen darin, dass der bei der Gewebeablation entstehende Druck im Laser-

kanal die Muskelfasern mechanisch aufreissen kann und zum anderen in der Tatsache, dass die Wärmediffusion entlang der Muskelfasern grösser ist als quer dazu.

Die parallel zum klinischen Einsatz – oder auch erst nach Beginn der klinischen Studien durchgeführten Tierexperimente konnten keinen einheitlichen Wirkungsmechanismus der TMLR darlegen. So konnte am Tiermodell ein Offenbleiben der Laserkanäle in Einzelfällen nachgewiesen werden (Abb. 5), in der Mehrzahl der Untersuchungen – so auch in unseren Studien – konnte eine Durchgängigkeit dieser Kanäle nicht beobachtet werden. Deshalb wird heutzutage nicht mehr ein primäres Offenbleiben der Laserkanäle und eine damit verbundene gesteigerte Myokarddurchblutung sondern eher eine Induktion von neuem Gefässwachstum (z.B. um verschlossene Laserkanäle) angenommen. Der fehlende histologische Nachweis von offenen Kanälen wird durch zahlreiche experimentelle Studien unterstützt, bei denen keine akute Zunahme der Perfusion nachgewiesen werden konnte [14, 21, 22]. Somit hätte man diese Technik als

Abbildung 4. Hämatoxylin-Eosin-Färbungen des Schweinemyokards unmittelbar nach In-vitro- (a bis d) und In-vivo- (e und f) Behandlung mit dem transmyokardialen Laser. a. CO₂ b. Holmium mit Linse c. Holmium-Fiber d. Erbium e. Holmium mit Linse f. Holmium-Fiber Untersuchungen mit polarisierter Lichtmikroskopie. Die dunklen Gebiete deuten auf thermisch geschädigte Myokardareale. Es gab keinen Unterschied zwischen den mit den verschiedenen Lasertypen geschossenen Kanälen. Die Lichtung ist von karbonisiertem Gewebe umgeben. Erythrozyten sind sowohl in den Kanälen wie auch im interstitiellen Raum vorhanden. Unregelmässige Spaltbildungen erstrecken sich von der Lichtung aus in Richtung der Myokardfasern.

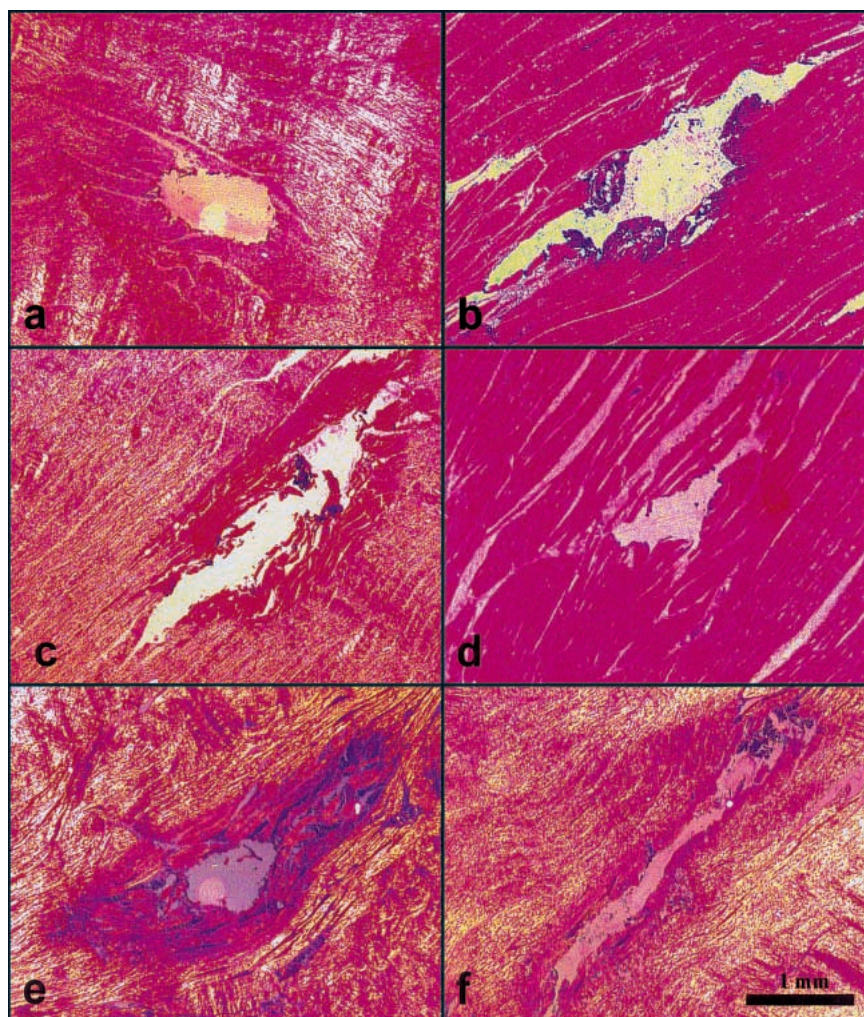
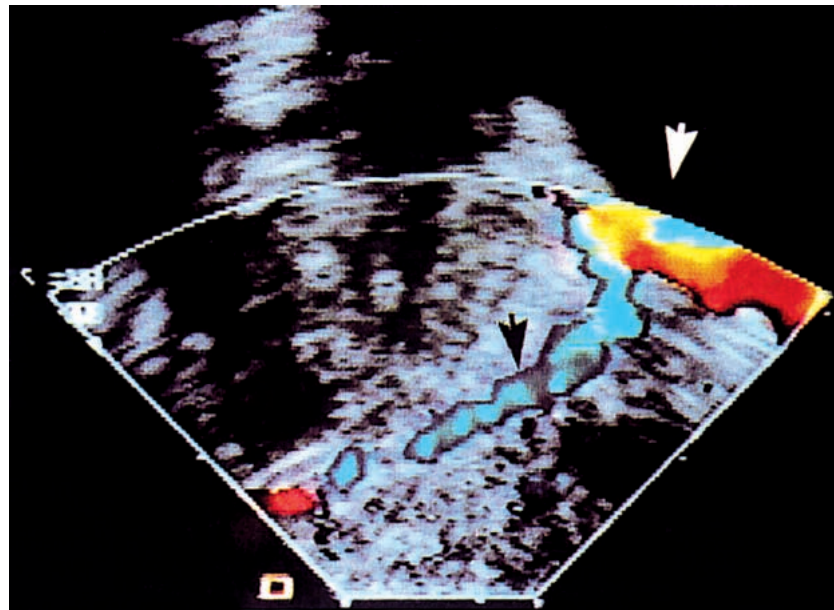
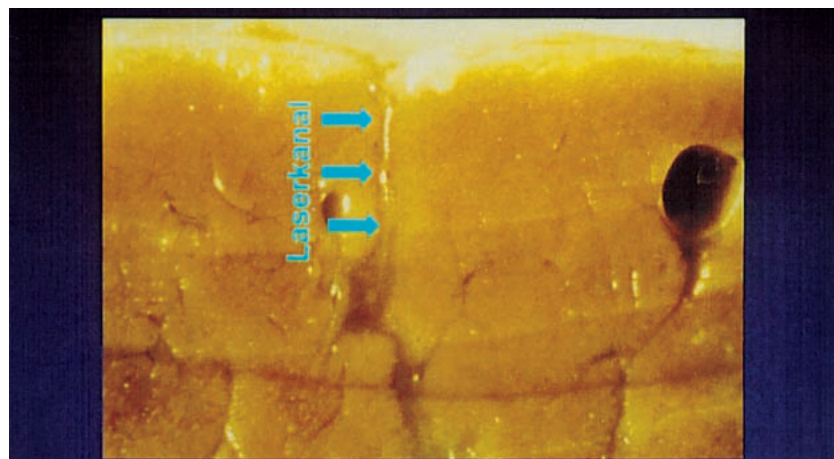


Abbildung 5.

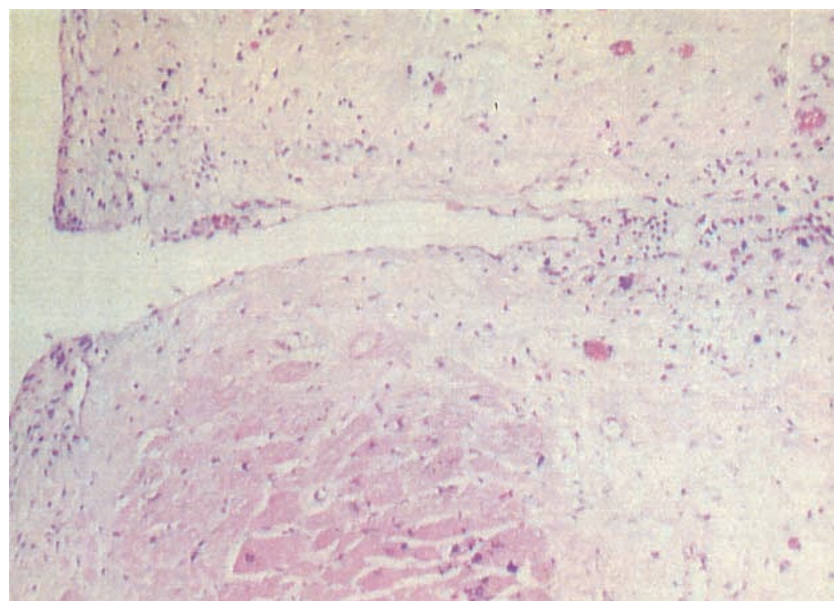
- a. Epikardialer Echo-Doppler beim Schwein mit Nachweis eines transmyokardialen Kanals mit breitem Durchfluss, sechs Monate nach TMLR in einem Modell von chronischer Myokardischämie. Solche Kanäle wurden in dieser Studie signifikant häufiger beobachtet als bei der Kontrollgruppe. Der schwarze Pfeil identifiziert den transmuralen Kanal, der weisse Pfeil das Endokard.
- b. Makroskopische Ansicht im Bereich der Wand des linken Ventrikels nach transmyokardialer Laserapplikation.
- c. Histologische Untersuchung eines gelaserten Myokardareales mit Nachweis einer Verbindung zwischen einem transmuralen Kanal und dem Ventrikelkavum (aus: Broschüre CO₂-TMLR von PLC Medical Systems).



5a



5b



5c

nicht den Erwartungen entsprechend vergessen, wäre nicht die inzwischen in mehreren klinischen Studien dokumentierte Besserung der pektanginösen Symptomatik nach TMLR beobachtet worden [23–29]. Die Diskrepanz zwischen dem Scheitern des zunächst vermuteten Wirkungsmechanismus und der klinischen Symptomverbesserung zwang dazu, nach neuen Erklärungsmodellen zu suchen. Einzelne Autoren beschrieben neue Blutgefässe in der Umgebung der Laserkanäle. Diese Gefässe wurden bereits fünf Tage nach Laserwirkung beobachtet. Das Auftreten dieser kapillarähnlichen Gefässe wurde als Teil der Reparaturprozesse interpretiert, die normalerweise mit der Bildung von Granulationsgewebe und später von Narbengewebe abgeschlossen werden. Whittaker fand, dass TMLR-Kanäle nach Ligatur einer Koronararterie zu keiner akuten Zunahme des myokardialen Blutflusses im entsprechenden Bezirk führen, ausser

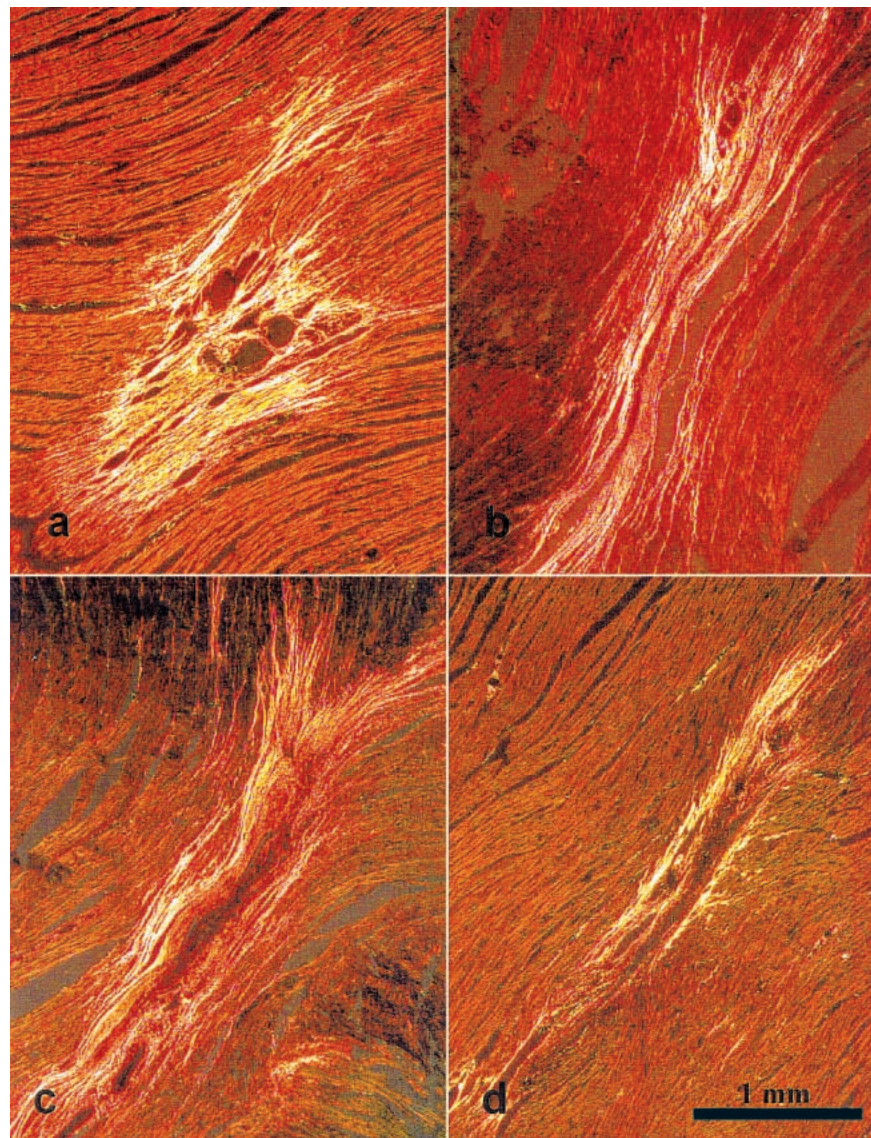
wenn die Kanäle zwei Monate vor der Koronarokklusion angelegt werden [30–32]. Eine günstige Wirkung der TMLR im Stadium des akuten Myokardinfarktes konnte in verschiedenen Studien auch nicht eindeutig nachgewiesen werden [33, 34].

Obwohl viele Studien sich mit den histologischen Veränderungen nach TMLR befasst haben, wurde der vorerst langzeitigen Entwicklung der myokardialen Perfusion und Funktion wenig Beachtung geschenkt. Einzelne Gruppen konnten jedoch im Tierexperiment eine Zunahme der Perfusion mittels Positron-Emissions-Tomographie und der kontraktile Reserve mittels Dobutamine-Stressechokardiographie sechs Monate nach TMLR nachweisen [26, 35].

Unsere eigenen Beobachtungen unterstützen die Hypothese einer Neo-Angiogenese; mit Hilfe einer immunhistochemischen Färbetechnik (Avidin, Biotin, Peroxidase) konnten wir bei

Abbildung 6.

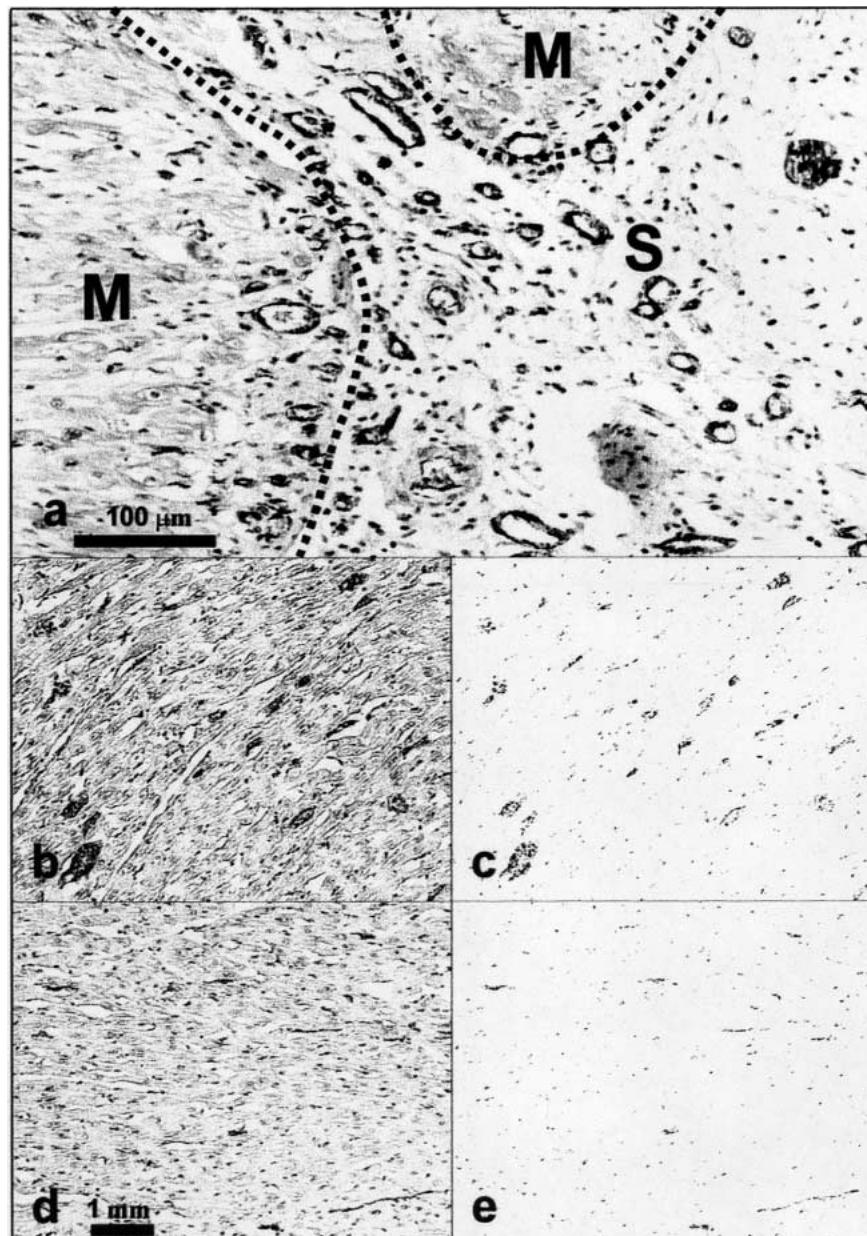
Van Gieson's gefärbte Schnitte mit repräsentativen Beispielen von Myokardfibrose sechs Wochen nach transmyokardialer Laserung beim Schwein. Folgende Lasertypen wurden untersucht:
 a. CO₂
 b. Holmium mit Linse
 c. Holmium-Fiber
 d. Erbium
 Alle Läsionen sind elliptisch konfiguriert mit der Längsachse entlang der Muskelbündel. Die Narben enthalten Kapillaren, Arteriolen sowie grössere venöse und arterielle Gefässe in unterschiedlicher Dichte.



allen Laserkanälen eine um 200 bis 300% Steigerung der Gefässendothelzellendichte in 5 mm Entfernung zur Narbe im Vergleich zur direkten Nachbarschaft zur Narbe zeigen (Abb. 6, 7). Diese Daten lassen vermuten, dass die TMLR einen biochemischen Reiz auslöst, der eine Entzündungsreaktion in Gang setzt, und somit durch angelockte Zellen wie Fibroblasten und Makrophagen eine Gefässneubildung induziert [9, 11, 36]. Sollte der Hauptwirkungsmechanismus der Laserrevaskularisation tatsächlich in der Induktion einer inflammatorischen Reaktion liegen, wäre die Kombination mit der Gentherapie ein bedeutender Fortschritt in der Therapie der koronaren Herzkrankheit. Auf experimenteller Ebene gelang die Einschleusung angiogenetischer (Entwicklung neuer Gefässe) Faktoren. Dabei wurden entweder DNA über

Vektoren oder direkt Wachstumsfaktoren wie z.B. FGF (Fibroblast Growth Factor) oder VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) in das Zielgewebe injiziert [1, 37, 38]. Der Nachweis, dass diese sehr kleinen Gefässe tatsächlich an der Durchblutung des Herzens teilnehmen, wurde bislang nicht erbracht. Skeptiker lassen verlauten, dass TMLR womöglich nur eine kostspielige Analgesie darstellt, die auf eine partielle Denervierung des linken Ventrikels basiert [39]. Weiter wird gar ein ausschliesslicher Placeboeffekt diskutiert. Insgesamt sind objektive Belege für eine Zunahme der Perfusion im ischämischen Myokard nach TMLR noch relativ spärlich. Diese Tatsache wirft die Frage auf, ob die TMLR die Bezeichnung «Revaskularisation» überhaupt verdient.

Abbildung 7. Neue Gefässe innerhalb der Narbe können nach immunhistochemischer Färbung des Endothels mittels Faktor VIII nachgewiesen werden. Die zahlreichen Arteriolen und Kapillaren weisen eine Endothelschicht auf und enthalten Erythrozyten. Das angrenzende Narbengewebe macht eine Perfusion des Myokards unwahrscheinlich. M = Myokard, S = Narbe (scar).



Klinische Erfahrungen

TMLR kann entweder als alleinige Therapie (durch seitliche Thorakotomie oder sogar durch Thorakoskopie) oder anlässlich einer Bypass-Operation (durch mediane Sternotomie) durchgeführt werden [40–42]. Die zweite Variante wird in der Mehrzahl der Fälle heute angewendet. Dabei wird in erster Linie einen CO₂-Laser (maximale Leistung 800 W, Energie 40 J) angewendet, gefolgt vom Holmium:YAG-Laser und vom Excimer-Laser. Eine perkutane TMLR wurde auch schon durchgeführt [43–45].

Der Laser ist EKG getriggert und der Schuss wird in einem Zeitfenster von nur 150 msec nach der Systole abgegeben; das Herz ist elektrisch in diesem Zeitintervall refraktär und somit kaum anfällig für Rhythmusstörungen, die durch den Laserschuss induziert werden könnten. Zudem findet zu diesem Zeitpunkt die maximale diastolische Füllung des Herzens statt, so dass die Energie des Laserstrahles absorbiert wird und die Hinterwand des Herzens nicht verletzt werden kann. Über einen langen, mit Spiegelgelenken ausgerüsteten Arm ist das Handgriffstück mit dem Lasergenerator verbunden. Der Spiegelarm ist notwendig, da die hohe Energie des CO₂-Lasers – im Gegensatz zu den energieschwächeren Holmium- oder Erbium-Lasergeräte – nicht über flexible Fasern transportiert werden kann. Das Handgriffstück wird vom Operateur mit leichtem Druck auf das schlagende Herz gepresst (Abb. 1b), nachdem das zu behandelnde Gebiet im Vorfeld durch Analyse der Koronar anatomie

und der regionalen Myokardfunktion festgelegt wurde. Bei einer TMLR werden ca. 20 bis 30, im Durchmesser ca. 1 mm breite Kanäle in das Myokard angelegt. Intraoperativ wird eine transösophageale Echokardiographie empfohlen; diese Untersuchung erlaubt eine Beurteilung der linksventrikulären Funktion und die Kontrolle, ob ein Schuss durch das Myokard durchgedrungen ist; dies ist an der Bläschenwolke, die im linken Ventrikel sichtbar wird, erkennbar. Letztere entsteht bei Absorption der Restenergie durch das Blut im Ventrikelkavum. Die Blutung an der epikardialen Oberfläche kann relativ kurzfristig durch manuelle Kompression auf die Laserkanäle gestillt werden.

Die Indikationsstellung hat seit der Einführung der TMLR keine wesentliche Ausdehnung erlebt; eine Laserrevaskularisation wird bei folgenden Situationen erwähnt: terminale koronare Herzkrankheit mit therapierefraktärer Angina pectoris, ungünstiger Anatomie für eine interventionelle oder isolierte chirurgische Revaskularisation und mit Nachweis von ischämischem aber noch vitalem Myokard (sogenannt «hibernating myocardium»). Wegen der höher zu erwartenden perioperativen Mortalität und Morbidität bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Herzinsuffizienz (Auswurf fraktion unter 35%) wird eine TMLR-Behandlung in diesen Fällen nicht empfohlen [29, 41, 46–48]. Seit dem ersten Bericht von Miroshchinski wurden zahlreichen Studien publiziert, die sich mit der isolierten Laseranwendung oder dem kombinierten Verfahren befassen (Tab. 1).

Tabelle 1. Auswahl einiger häufig zitierten Arbeiten mit Resultaten der isolierten TMLR in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit mit einem minimalen Follow-up von drei Monaten.

Autor	Patienten	Laser/ Anzahl Kanäle	CCS präop.	CCS postop.	Reduktion der Medi- kamente	Reduktion der Spital- aufnahmen	Perfusion
Frazier	21	CO ₂ /36	3,9	1,9	N/A	N/A	besser (PET)
March	12	CO ₂ /33	3,7	1,8	Nein	N/A	besser (SPECT)
Cooley	13	CO ₂ /36	3,7	1	N/A	Ja	besser (PET)
Horvath	20	CO ₂ /21	3,8	1,5	Ja	Ja	besser (SPECT)
Horvath	200	CO ₂ /25	N/A	N/A	Ja	N/A	besser (SPECT)
Vincent	127	CO ₂ /33	N/A	N/A	N/A	N/A	unverändert
Gassler	61	CO ₂ /30	3,5	1,8	N/A	Ja	unverändert
Milano	16	YAG/26	3,4	1,8	Nein	N/A	unverändert
Nägele	60	CO ₂ /33	3,3	2,3	N/A	Ja	unverändert
Donovan	27	CO ₂ /22	3,5	2,8	Nein	N/A	unverändert
Dowing	85	YAG/35	4,0	1,6	N/A	N/A	N/A
Burns	967	CO ₂ /29	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
March	151	CO ₂ /31	3,8	N/A	Ja	Ja	besser (SPECT)
Schofield	77	CO ₂ /30	N/A	N/A	Ja	Ja	besser (SPECT)
Agarwal	102	CO ₂ /23	2,6	0,8	Nein	N/A	unverändert

Bei therapierefraktärer koronarer Herzkrankheit wurde nach TMLR eine Abnahme der Angina-pectoris-Symptomatik in vielen Fällen beobachtet. Berichtet wird überdies in Einzelfällen über eine Zunahme der Belastungsfähigkeit, einen reduzierten Bedarf an antianginösen Medikamenten, eine Abnahme der Rehospitalisationsrate und über eine Verbesserung der Lebensqualität [27, 41, 42, 49, 50, 51]. Die 30-Tage-Mortalität schwankt in der Literatur zwischen 0 und 20%, wobei die Mehrheit der Todesfälle kardial bedingt sind und eine instabile Angina pectoris als Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Mortalität gilt.

Das zeitliche Auftreten einer klinischen Verbesserung ist von Studie zu Studie sehr unterschiedlich und dauert in der Regel Wochen. Letztere Beobachtung ist mit der Theorie der Angiogenese erklärbar, währenddem ein akuter Therapieeffekt lediglich über einen Placeboeffekt oder die Denervation erklärt werden kann. Ob eine Steigerung der Myokardperfusion in den gelaserten Arealen für die klinische Verbesserung tatsächlich verantwortlich ist, konnte noch nicht nachgewiesen werden.

Prospektive randomisierte Studien

Bis heute wurden nur wenige kontrollierte, prospektiv randomisierte Studien von TMLR versus medikamentöse Behandlung veröffentlicht [27, 49, 50, 52]. Zwei Studien bezogen sich auf sogenannte «no-option»-Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und therapiere-

fraktärer Angina pectoris der CCS-Klasse III oder IV. Eine multizentrische Studie aus den Vereinigten Staaten beinhaltete 198 Patienten; Eine Verschiebung von der medikamentösen zur chirurgischen Gruppe für Patienten mit instabiler Angina pectoris, die während 48 Stunden auf einer Überwachungsstation hospitalisiert werden mussten, war erlaubt. 91 Patienten wurden primär mittels TMLR (Gruppe 1) behandelt und 101 mit medikamentöser Behandlung (Gruppe 2). 60 Patienten wurden im Verlauf von Gruppe 2 zur Gruppe 1 umgeteilt. Nach einem Jahr hatten 72% der Patienten nach TMLR (aber nur 37% der übrigen Patienten) eine Abnahme der Angina-Symptomatik um zwei Klassen, und zeigten eine Verbesserung der körperlichen Leistung und des psychischen Wohlbefindens, die mittels SF-36-Fragenkatalog evaluiert worden waren (Abb. 8). Eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Perfusion nach TMLR konnte mittels ²⁰¹Tl-SPECT nachgewiesen werden, währenddem die Perfusion in der Gruppe der medikamentös behandelten Patienten sich während dem Beobachtungsintervall verschlechterte. Aufgrund dieser Resultate wurde dem CO₂-TMLR-Gerät durch die FDA die Zulassung erteilt.

Eine ähnliche Studie aus Europa (ATLANTIC: Angina Treatments Lasers and Normal Therapies in Comparison) zeigte unterschiedliche Resultate: aufgenommen wurden 188 Patienten aus einem Zentrum und entweder in die Gruppe TMLR oder in die medikamentöse Gruppe randomisiert [50]. Als wesentlicher Unterschied zur amerikanischen Studie war ein Cross-over von der einen zur anderen Gruppe nicht vorgesehen. Analog zur amerikanischen Studie wurde in der TMLR-Gruppe eine Reduktion der Angina-Klasse nach 12 Monaten beobachtet, das Ausmass der symptomatischen Verbesserung war jedoch weniger eindrucklich: nur 25% der Patienten zeigten eine Verbesserung der Angina um 2 Klassen. Nach TMLR wurden weniger Rehospitalisationen wegen instabiler Angina notwendig und der Bedarf an antianginöser Medikation war geringer als in der Kontrollgruppe.

Eine weitere interessante randomisierte Studie (Laser versus antianginöse Medikation) befasste sich mit Patienten in der CCS-Klasse III und IV. In der PACIFIC-Studie (Potential Angina Class Improvement From Myocardial Channels) wurden die Patienten mit einer kathetergestützten Methode behandelt, d.h. es wurden vom Inneren des linken Ventrikels Kanäle geschaffen (Abb. 9). In dieser Studie waren Belastungsfähigkeit und Symptomatik nach drei und sechs Monaten signifikant besser in der Gruppe nach Laserbehandlung. Zwölf Monate nach dem Laserverfahren hatte sich die Angina pectoris um 1,3 Angina-Klassen verbessert im

Abbildung 8. Untersuchung der Lebensqualität mit dem Seattle Angina Questionnaire nach drei, sechs und zwölf Monaten. Diese Studie konnte eine signifikante Besserung der Beschwerden nach jeder Nachsorge-Untersuchung beweisen [52].

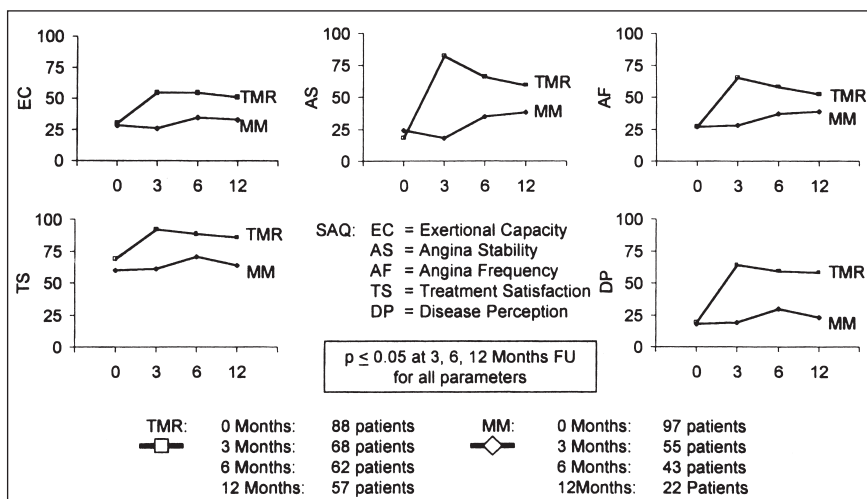
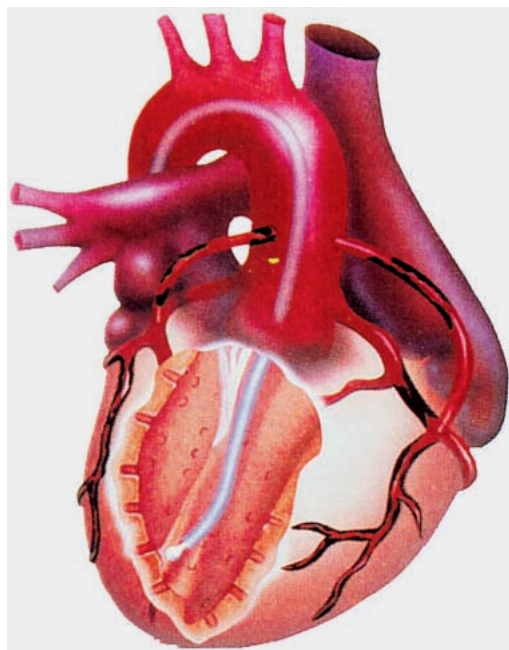


Abbildung 9. Schematische Darstellung eines endokavitären Holmium-Laser-Gerätes, mit welchem eine perkutane transmyokardiale Laserbehandlung ermöglicht wird.



Vergleich zu nur 0,3 bei den Kontrollpatienten. Die Inzidenz von Nebenwirkungen und Komplikationen war in beiden Studien sehr gering.

Schlusswort

Die anfänglich hochgelobte Laser-Revaskularisation hat sich klinisch zurecht kaum etabliert. Bislang sind zwar weltweit mehrere tausend Patienten mit TMLR behandelt worden, es hat sich jedoch gezeigt, dass nur höchstens ein ausgesuchtes Patientenkollektiv von einer TMLR-Therapie profitieren kann – wenn überhaupt. Allen Lasertypen gemeinsam scheint ein klinischer Effekt (z.B. Reduktion der Angina pectoris) der TMLR zu sein. Dies wurde in aner-

kannten wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert. Einen Einfluss der TMLR auf die Pumpleistung des Myokards und damit auf die Auswurfleistung des Herzens scheint hingegen nicht nachweisbar, auch wenn in verschiedenen Studien eine erhöhte Myokarddurchblutung nachgewiesen werden kann. Dieser Widerspruch der Reduktion der Beschwerdesymptomatik und der andererseits gleichbleibenden Herzleistung spiegelt sich auch in den Ergebnissen der experimentellen Forschung der transmyokardialen Lasertherapie wider.

Bis zu 20% aller Patienten, die einer herkömmlichen Myokardrevaskularisation zugeführt werden, haben mindestens ein Gefäss, das infolge der diffusen Veränderungen nicht angeschlossen werden kann. Bei diesen Patienten kann die kombinierte Behandlung TMLR und Bypasschirurgie erwogen werden. An der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie des Inselspitals in Bern wird diese Therapieform mit einem CO₂- oder einem Holmium:YAG-Laser bei Bedarf seit 1998 angeboten. Seit mehreren Jahren wird in Bern Grundlagenforschung im Bereich TMLR durchgeführt, mit deren Hilfe bald einzelne neue Erkenntnisse in der Wirkungsweise dieser Behandlung auf der histologischen Ebene zu erhoffen sind.

Zusammenfassend wird die transmyokardiale Laserrevaskularisation – so inhomogen und auch widersprüchlich sich derzeit die Ergebnisse auf diesem Gebiet darstellen – die etablierten Therapieverfahren der koronaren Herzkrankung nicht ersetzen können. Als ergänzende Therapieform scheint jedoch die TMLR bei ausgewählten Patienten gelegentlich effektiv und relativ risikoarm zu sein. Die publizierten positiven Ergebnisse sind über dem Zweifel der reinen Placebowirkung und der voreingenommenen Interpretationen kaum erhaben.

Literatur

- Pifarré R, Jasujy ML, Lynch RD, Neville WE. Myocardial revascularization by transmyocardial acupuncture: a physiologic impossibility. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58:424-31.
- Mirhoseini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. *J Micro Surg* 1981;2:253-60.
- Mirhoseini M, Cayton MM, Sheldikar S, Fisher JC. Clinical report: laser myocardial revascularization. *Lasers Surg Med* 1986; 6:459-61.
- Genyk I, Frenz M, Ott B, Walpoth B, Schaffner T, Carrel T. Acute and chronic effects of transmyocardial laser revascularization in the non-ischemic pig myocardium by using three laser systems. *Lasers Surg Med* 2000;27:438-50.
- Frenz M, Ott B, Weber HP, Dittli U, Carrel T, Walpoth B et al. The optimum wavelength for TMLR? An in vitro and in vivo study with 3 different lasers. *Biomedical Optical Spectroscopy and Diagnostic/Therapeutic Laser Application* 1998; 22:287-92.
- Jansen ED, Frenz M, Kadipasaoglu K, Pfefer J, Altermatt HJ, Motamedi M et al. Laser-tissue interaction during transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 1997;63:640-7.
- Roethy W, Yamamoto N, Burkhoff D. An examination of potential mechanisms underlying transmyocardial laser revascularization induced increases in myocardial blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:24-8.
- Knowlton AA. The role of heart shock proteins in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:121-31.
- Leibovich SJ, Wiseman DM, Macrophages, wound repair and angiogenesis. In: Barul A, Pines E, Cadwell M, Hunt TK (eds.). *Growth factors and other aspects of wound healing: biological and clinical implication*. New York: Alan R Liss, Inc;1988:131-45.
- Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR. Angiogenesis in transmyocardial revascularisation: a nonspecific response to injury. *Circulation* 1998; 98(Suppl 19):II62-5.
- Chu V, Kuang JQ, Mc Ginn A, Glaid A, Korkola S, Chiu RC. Angiogenic response induced by mechanical transmyocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:859-66.
- Whittacker P. Transmyocardial revascularization: the fate of myocardial channels. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2376-82.
- Berwing K, Bauer EP, Strasser R, Klövekorn WP, Bertschmann W. Transmurale Laserrevaskularisa-

- tion: Erste Nachweise einer Perfusion offener Laser-Kanäle. *Z Kardiol* 1996;85(Suppl 2):197.
- 14 Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR. Histologic appearance of transmymocardial laser channels after 41/2 weeks. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1532-4.
 - 15 Fleischer KJ, Goldschmidt-Clermont PJ, Fonger JD, Hutchins GM, Hruban RH, Baumgartner WA. One-month histologic response of transmymocardial laser channels with molecular intervention. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1051-8.
 - 16 Eckstein F, Scheule A, Vogel U, Schmid S, Miller S, Jurmann M et al. Transmymocardial laser revascularization in the acute ischaemic myocardium; no improvement of acute myocardial perfusion or prevention of myocardial infarction. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1999;15:702-8.
 - 17 Gassler N, Wintzer H-O, Stubbe H-M, Wullbrand A, Helmchen U. Transmymocardial laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation* 1997;95:371-5.
 - 18 Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, DeRosa CM, Smith CR et al. Physiology, histology and 2-week morphology of acute transmymocardial channels made with a CO₂ laser. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1275-83.
 - 19 Walpöth B, Celik B, Altermatt HJ, Frenz M, Althaus U, Carrel T. Transmymokardiale Laserrevascularisation: histologische und MR-Auswertung. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127(Suppl 85):6.
 - 20 Weber HP, Frenz M, Ott B, Dittli U, Genyk I, Walpöth B et al. CO₂, Ho:Yag and Er:Yag lasers for transmymocardial laser revascularization. *Laser Physics* 1999;9:602-8.
 - 21 Fisher PE, Khomoto T, DeRosa CM, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D. Histologic analysis of transmymocardial channels: comparison of CO₂ and Holmium:YAG lasers. *Ann Thorac Surg* 1997;64:466-72.
 - 22 Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, Yano OJ, Spotnitz Hm et al. Does blood flow through Holmium: YAG transmymocardial laser channels? *Ann Thorac Surg* 1996;61:861-8.
 - 23 Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeier MH, Pehivanoglu S, Kolff JW et al. Transmymocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:791-9.
 - 24 Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE, Clements F, Coleman RB, Ryan T. Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmymocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:607-12.
 - 25 Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeier M, Barasch E et al. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 1995;92(Suppl 9):II58-65.
 - 26 Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmymocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341(14):1021-8.
 - 27 Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP et al. Transmymocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmymocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:645-53.
 - 28 Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn LH. Transmymocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1047-53.
 - 29 Vincent JG, Bardos P, Kruse J, Maass D. End stage coronary disease treated with the transmymocardial CO₂ laser revascularization: a chance for the "inoperable patient". *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:888-94.
 - 30 Hardy RL, James FW, Millard RW, Kaplan S. Regional myocardial blood flow and cardiac mechanics in dog hearts with CO₂ laser induced intramymocardial revascularization. *Basic Res Cardiol* 1990;85:179-97.
 - 31 Whittaker P, Kloner RA, Przyklenk K. Laser-mediated transmural myocardial channels do not salvage acutely ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:302-9.
 - 32 Whittaker P, Rakusan K, Kloner RA. Transmural channels can protect ischemic tissue: assessment of long-term myocardial response to laser-and needle-made channels. *Circulation* 1996;93:143-52.
 - 33 Müller XM, Tevaearai HH, Genton CY, Bettex D, von Segesser LK. Transmymocardial laser revascularisation in acutely ischaemic myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:170-5.
 - 34 Horvath KA, Smith WJ, Laurence RG, Schoen FJ, Appleyard RF, Cohn LH. Recovery and viability of an acute myocardial infarct after transmymocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:258-63.
 - 35 Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmymocardial laser revascularization. *Circulation* 1999 (Suppl 19):II134-139.
 - 36 Battegay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med* 1995;73:333-46.
 - 37 Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman S, Dorfman J, Li CM, Philip A et al. Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmymocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998;66:12-8.
 - 38 Sayeed-Shah U, Reul MJ, Byrne JG, Aranki SF, Cohn LH. Combination TMR and gene therapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:36-9.
 - 39 Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC. Transmymocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:883-9.
 - 40 deGuzman BJ, Lautz DB, Laurence RG, Chen FY, Ahmad RM, Hotvath KA et al. Thoracoscopic transmymocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 1997;64:171-4.
 - 41 Trehan N, Mishra M, Bapna R, Mishra A, Maheshari P, Karlekar A. Transmymocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:276-84.
 - 42 Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA et al. Transmymocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:540-9.
 - 43 Kim CB, Kesten R, Javier M, Hayase M, Walton AS, Billingham ME et al. Percutaneous method of laser transmymocardial revascularization. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;40:223-8.
 - 44 Lauer B, Junghans U, Stahl F, Kluge R, Oesterle SN, Schuler G. Catheter-based percutaneous myocardial laser revascularisation in patients with end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1663-70.
 - 45 Mulcahy D, Knight C, Stables R, Fox K. Lasers, burns, cuts, tinges and pumps: a consideration of alternative treatment for intractable angina. *Br Heart J* 1994;71:406-7.
 - 46 Oesterle SN, Walton AJ, Kernoff R. Percutaneous trans-endocardial laser revascularization. *Circulation* 1995;92(Suppl 1):616.
 - 47 Kanellopoulos GK, Svinland A, Ilebekk A, Gorevud I, Kvernebo K. Transventricular non-transmural laser treatment of hyperfused porcine myocardium acutely reduces left ventricular contractile function. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1999;16:135-43.
 - 48 Maisch B, Funck R, Schonian U, Moosdorf R. Indication for transmymocardial laser therapy. *Z Kardiol* 1996;85(Suppl 6):269-79.
 - 49 Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T et al. Transmymocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Feb 13;353:519-24.
 - 50 Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC et al for the ATLANTIC Investigators. Transmymocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999;354:885-90.
 - 51 Landolfo CK, Landolfo KP, Hughes GC, Coleman ER, Coleman RB, Lowe JE. Intermediate-term clinical outcome following transmymocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Circulation* 1999(Suppl 19):II128-33.
 - 52 March RJ. Transmymocardial laser revascularization with the CO₂ laser: one year results of a randomized controlled trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:12-8.

Résumé

Considérant l'enthousiasme généralisé puis le scepticisme grandissant concernant la revascularisation transmyocardiale au laser (TMLR), on est forcé de dire aujourd'hui que toute procédure cherchant à imiter la perfusion du cœur de reptile peine à être admise comme intervention de routine. La notion du myocarde humain irrigué par une trame spongiforme de microcapillaires et de sinusoides a été embrassé par de nombreux chercheurs, ayant appliqué le laser par voie externe puis endocavitaire en combinaison avec d'autres technologies visant à introduire des facteurs de croissance angiogénique à l'intérieur et à proximité de canaux fraîchement créés.

La revascularisation transmyocardique au laser a été décrite comme étant une option intéressante pour les malades atteints d'une maladie coronarienne diffuse défiant les méthodes conventionnelles (dilatation par ballonnet, chirurgie de pontages) et lorsqu'une transplantation cardiaque ne peut pas être envisagée. Alors que le débat existe toujours sur la meilleure voie d'abord pour appliquer le laser transmyocardique, une question majeure continue d'intriguer: quel en est le mécanisme d'action? Aucune étude n'a permis d'expliquer pourquoi cette technique semble être efficace chez certains patients et pas du tout chez d'autres et d'apporter une preuve substantielle d'une contribution à l'augmentation de la perfusion du muscle cardiaque. La théorie des canaux améliorant la perfusion effective du

muscle cardiaque a été écartée depuis que de multiples histologies n'ont pas permis de mettre en évidence de tels canaux perméables à court ou moyen terme. Les investigations se portent plutôt sur les aspects de l'angiogenèse stimulée peut-être par l'énergie laser ou du moins par les processus de cicatrisation en décollant; ce mécanisme ne permet cependant pas d'expliquer pourquoi la majorité des patients démontre une amélioration instantanée des symptômes alors que le processus d'angiogenèse nécessite plusieurs semaines. La dénervation sympathique et la nécrose du tissu ischémique ont été considérées mais plutôt abandonnées comme mécanisme expliquant l'amélioration de la symptomatologie angineuse.

En 1996, la revascularisation par laser transmyocardique semblait devenir une thérapie révolutionnaire de la maladie coronarienne; l'impact sur le marché financier était notable puisque l'action de la compagnie PLC Medical System – le protagoniste le plus actif dans la branche – s'élevait à 32 US\$. L'action a chuté par la suite et la vente d'appareils est restée bien en dessous des estimations. Un des problèmes principaux semble être l'utilisation peu régulière des installations, avec une moyenne de un à deux cas par mois dans certaines institutions. Au vu des résultats conflictuels, l'extension des indications au-delà d'une minorité de patients souffrant d'angor invalidisant et présentant des lésions inabordables par les méthodes conventionnelles n'est pas justifiable aujourd'hui.