

Aus der Klinik für Herzchirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. H.H. Sievers

Operationstechnik und Hämodynamik klappenloser  
Biomechanischer Herzen  
- Eine Langzeitstudie an Burenziegen -

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von  
Andreas Brügge  
aus Neumünster/Holstein

Lübeck 2004

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert W. Guldner

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Februar 2005

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 08. Februar 2005

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung und Problemstellung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Einleitung.....	1
1.1.1. Allgemeine Vorbemerkungen .....	1
1.1.2. Mechanische Herzunterstützungssysteme .....	4
1.1.2.1. Nicht vollständig implantierbare Systeme.....	5
1.1.2.2. Implantierbare Systeme .....	8
1.1.3. Muskuläre Herzunterstützungssysteme .....	11
1.1.3.1 Historischer Überblick .....	11
1.1.3.2. Dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel .....	15
1.1.3.2.1. Extrathorakale Skelettmuskelventrikel am Kreislaufmodell.....	15
1.1.3.2.2. Intrathorakale Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät.....	18
1.2. Problemstellung .....	20
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
2.1. Tiere .....	22
2.2. Operationstechnik.....	23
2.2.1. Stimulatoren und Elektroden.....	23
2.2.1.1. Myostimulatoren.....	23
2.2.1.2. Muskelelektroden.....	23
2.2.2. Pumpkammer.....	24
2.2.3. Operatives Vorgehen .....	24
2.3. Stimulationsmuster und Medikation.....	26
2.3.1 Stimulationsmuster .....	26
2.3.2. Medikation .....	28
2.4. Hämodynamische Messverfahren.....	28
2.4.1. Druckmessung.....	28
2.4.1.1. Periphere Druckmessung.....	28
2.4.1.2. Zentrale Druckmessung .....	29
2.4.2. Schlagvolumenbestimmung .....	30
2.4.3. Schlagarbeit.....	31
2.4.4. Kontraktilität .....	32
2.5. Analyse der schwerkettigen Myosine (MHC).....	32
2.6. Statistik .....	33

<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1. Tiere .....	34
3.2. Operationstechnik .....	35
3.2.1. Stimulatoren und Elektroden .....	35
3.2.1.1. Myostimulatoren .....	35
3.2.1.2. Muskelelektroden .....	35
3.2.2. Pumpkammer .....	35
3.2.3. Operatives Verfahren .....	35
3.3. Hämodynamik .....	37
3.3.1. Druckmessung .....	37
3.3.3. Schlagarbeit .....	40
3.3.4. Kontraktilität .....	40
3.4. Schwerkettige Myosine .....	40
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>43</b>
4.1. Tiere .....	43
4.2. Operationstechnik und Pumpkammer .....	43
4.3. Stimulationsprotokoll und Medikation .....	46
4.4. Hämodynamik .....	46
4.5. Schwerkettige Myosine .....	47
4.6. Ausblick .....	48
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>50</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>52</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>62</b>
7.1. Veröffentlichungen .....	62
7.2. Danksagung .....	63
7.3. Curriculum Vitae .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ampl.	Amplitude
BF	Burstfrequenz
BMH	Biomechanische Herz
bpM	beats per minute, Schläge pro Minute
ca.	circa
DCMP	Dynamische Kardiomyoplastie
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hz	Hertz, 1/s
LDM	Musculus latissimus dorsi
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
PpM	Pulse pro Minute
PW	Pulsweite
SMV	Skelettmuskelventrikel
Tbl.	Tabelle
U/min	Umdrehungen pro Minute
USA	United States of America
V	Volt

# 1 Einleitung und Problemstellung

## 1.1. Einleitung

### 1.1.1. Allgemeine Vorbemerkungen

In den westlichen Industrieländern sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Todesursache Nummer Eins. Allein in den Vereinigten Staaten mit einer Bevölkerung von 270 Millionen Einwohner wird die Zahl der Patienten mit einer chronischen Herzmuskelschwäche auf etwa 4,6 Millionen mit einer jährlichen Zuwachsrate von 400000 Fällen geschätzt [3]. Hiervon betroffene Patienten leiden aufgrund der nachlassenden Förderleistung des Herzens und der dadurch resultierenden Sauerstoffmangelversorgung des Körpers unter Leistungsminderung, Atemnot und allgemeinem Krankheitsgefühl.

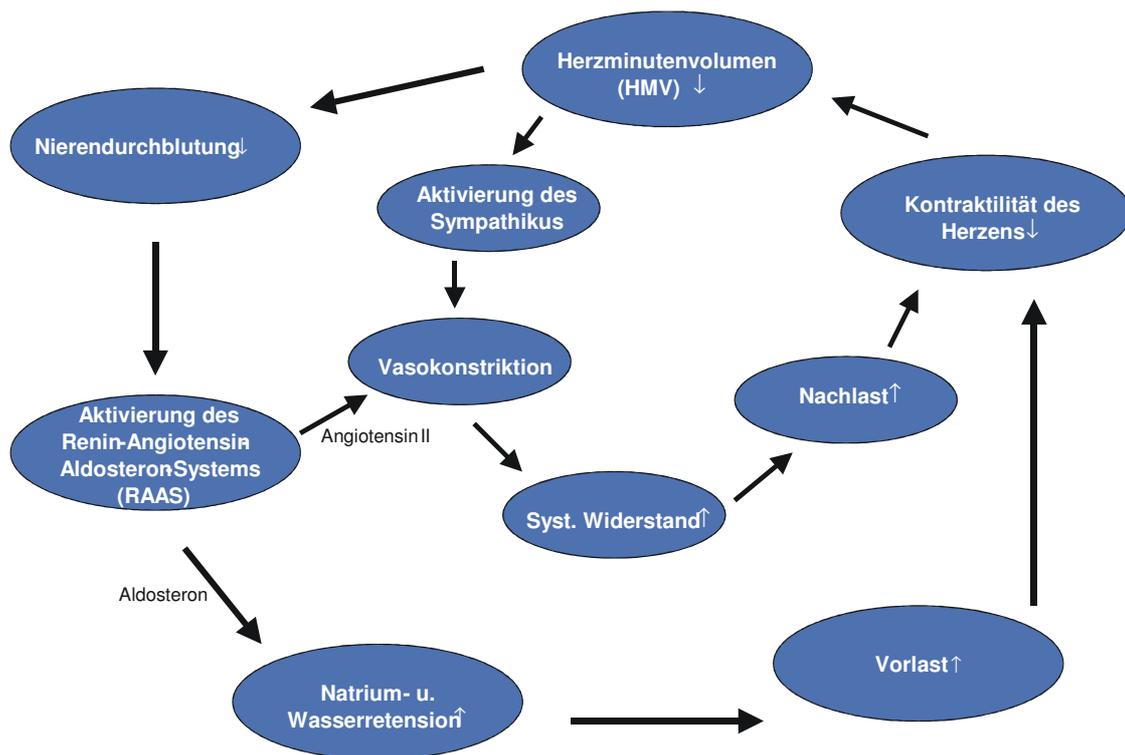
**Tab. 1:**  
**Einteilung der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation**

NYHA-Klasse	Beschwerden
I	völlige Beschwerdefreiheit bei normaler körperlichen Belastung
II	Geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung
III	Starke Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung
IV	Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit selbst bei geringer Belastung oder bereits in Ruhe

Der jeweilige Schweregrad einer Herzinsuffizienz kann anhand klinischer Symptome wie Dyspnoe und Belastbarkeit nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) sowohl eingeschätzt (siehe Tabelle 1); ebenso kann auch eine Prognose gestellt werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate einer Herzinsuffizienz des Stadiums NYHA II-III beträgt etwa 80%, die im Stadium NYHA-III noch etwa 65%, die im Stadium NYHA-IV lediglich noch etwa 30% [73]. So wurden im Jahre 1996 in den Vereinigten Staaten 43.800 Todesfälle der chronischen Herzmuskelschwäche zugeordnet. Dieses entspricht einer prozentualen Mortalität von 1% bezogen auf alle Herzkranken.

Der Organismus verfügt über eine Vielzahl funktioneller und neurohormoneller Kompensationsmechanismen um den Blutdruck und das zirkulierende Blutvolumen trotz verminderter Pumpleistung aufrecht zu erhalten. Hierdurch kann vorübergehend eine Leistungssteigerung des Herzens erreicht werden. Auf lange Sicht jedoch kommt es aufgrund zunehmend eingeschränkter Kompensationsmechanismen zu einem Circulus Vitiosus (siehe Abbildung 1) mit einer weiteren Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion.

Der Herzinsuffizienz kann durch die medikamentöse Behandlung bei vielen Patienten entgegen gewirkt werden. Sie kann jedoch nicht immer aufgehoben werden. Therapeutisch kommen die in Tabelle 2 aufgeführten Substanzgruppen nach einem klinisch angepassten Stufenplan alleine oder in Kombination miteinander zur Anwendung.



**Abbildung 1: Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz**  
Das verminderte Minutenvolumen des insuffizienten Herzens aktiviert eine Vielzahl von funktioneller und neurohormoneller Kompensationsmechanismen um den Blutdruck und das zirkulierende Blutvolumen aufrecht zu erhalten. Vorübergehend kann eine Leistungssteigerung des Herzens erreicht werden. Auf lange Sicht jedoch kommt es aufgrund der Abschwächung verschiedenster Kompensationsmechanismen (Aktivierung des RAAS bzw. des Sympathikus) zu einer Kontraktilitätsminderung des Herzens und damit wiederum zu einem verminderten Herzminutenvolumen.

**Tabelle 2: Wirkorte verschiedener Medikamentengruppen bei der Herzinsuffizienz**

Medikament	Wirkung
ACE-Hemmer	Vasodilatation, Senkung des peripheren arteriellen Widerstand, und Nachlast
β-Blocker	Dämpfung der Sympathikusaktivität
Phosphodiesterase-Hemmer	Nachlastsenkung, Kontraktilitätssteigerung
Diuretika	Senkung der Natrium- u. Wasserretention
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten	Senkung des peripheren arteriellen Widerstand, Vasodilatation
pos. Inotrope Substanzen (Digitalis, Katecholamine)	Kontraktilitätssteigerung

Überträgt man die amerikanischen Verhältnisse auf die deutsche Population, so bedeutet dies, dass ungefähr 4,1 Millionen Deutsche an einer chronischen Herzmuskelerkrankung leiden, wobei jährlich etwa 13000 Patienten am myokardialen Pumpversagen sterben würden.

Die Zahl der Patienten weltweit, deren kardiale Beschwerden durch eine Herztransplantation gebessert werden könnten, wird in verschiedenen Schätzungen zwischen 35000 und 165000 veranschlagt [107].

Die Herztransplantation ist heute immer noch die einzige definitive Therapie des

medikamentös nicht mehr behandelbaren Herzmuskelversagens. Im Jahre 1999 gab es 801 Neuanmeldungen zur Herztransplantation, wobei 52% davon in einer Kardiomyopathie begründet waren [28]. Demgegenüber steht die geringe Anzahl der jährlich durchgeführten Herztransplantationen. Im Jahre 1998 wurden weltweit 2961 [61] und in Deutschland 542 Operationen durchgeführt. 2001 waren es nur noch 410, 2002 sogar nur noch 395 Herztransplantationen [28,37] Zudem zeichnet sich bezüglich der Verfügbarkeit von Spenderorganen ein Rückgang ab [28,37,61,72,75].

Aus diesem Missverhältnis von Organspendern und dem hohen Bedarf ergibt sich die Notwendigkeit nach Alternativen zur Herztransplantation zu suchen.

Hierzu stehen prinzipiell mechanische und biologische Herzunterstützungssysteme zur Verfügung. Der große Nachteil der mechanischen Unterstützungssysteme besteht darin, dass sie nur zur Überbrückung bis zur Transplantation („bridge-to-transplant“) einzusetzen sind. Danach steht selten ein Spenderorgan zur Verfügung.

Muskuläre Herzunterstützungssysteme sind, von dem limitierten klinischen Einsatz der Kardiomyoplastik abgesehen, noch experimentelle Blutpumpen, die, wie im Folgenden aufgeführt, einer weiteren Entwicklung bedürfen.

### **1.1.2. Mechanische Herzunterstützungssysteme**

Wie oben schon erwähnt, sind die mechanischen Blutpumpen in der Regel nur als temporäres Unterstützungssystem ausgelegt, der zeitliche Rahmen für ihren Einsatz ist also von vornherein limitiert und beträgt nur Tage bis Monate. Indiziert ist ihre Anwendung nicht nur als „bridge-to-transplant“, man verwendet die mechanischen Unterstützungssysteme auch dann, wenn man sich von ihrem Einsatz als kurz- bis mittelfristige Entlastung des erkrankten Herzens eine Kreislaufstabilisierung und einen positiven, erholenden Effekt für das Herz erhofft („bridge-to-recovery“)  
[27,30,59,72,80,82].

Bei den mechanischen Herzunterstützungssystemen wird noch in folgender Weise unterschieden:

Die Gruppe der nicht vollständig implantierbaren Systeme. Hierzu gehören die intraaortale Ballonpumpe (IABP), sowie die stiftförmigen Axialpumpen und die univentrikulären Unterstützungssysteme (VAD = Ventricular Assist Device) für Rechts- und Linksherzunterstützung (auch als Kombination angewendet).

Die Gruppe der vollständig implantierbaren Systeme. Hierzu zählen das Novacor [113] und das TCI Heartmate [115], beide ermöglichen eine univentrikuläre Unterstützung, sowie auch das DeBakey-Assist [91] und das sogenannte „Lion-Heart“ [11].

Die nachfolgende Liste der zur Verfügung stehenden mechanischen Herzunterstützungssysteme ist nicht komplett, erwähnt werden nur die gängigsten klinisch angewandten mechanischen Blutpumpen, die im einzelnen mit ihren Funktionsweisen vorgestellt werden.

### **1.1.2.1. Nicht vollständig implantierbare Systeme**

#### **Intraaortale Ballonpumpe (IABP)**

Die IABP ist das einfachste und am häufigsten eingesetzte mechanische System. Es ist schnell verfügbar, einfach anzuwenden und kostengünstig. Weltweit wird es mehr als 100000 mal pro Jahr angewendet, dabei handelt es sich in 63,7% der Fälle um kardiologische und in 29,1% der Fälle um herzchirurgische Patienten [81].

Zur Kreislaufunterstützung wird ein Ballonkatheter über die Arteria femoralis eingeführt und in die thorakale Aorta platziert. Dieser Ballon mit einem Volumen von 30-50 ml wird in der Diastole des Herzens mit Helium, das durch einen Verbindungsschlauch einströmt, zyklisch aufgefüllt und vor der Systole wieder entleert (Nachlastsenkung). Durch den so entstehenden erhöhten mittleren Aortendruck cranial des Ballons bessert sich die Koronarperfusion entscheidend. Die maximale hämodynamische Augmentation im Sinne einer Nachlastsenkung bei Entleerung des Ballons ist sehr effektiv, obwohl sie nur 15-20% der Förderleistung des linken Ventrikels verbessern kann.

Als Alternativzugang zu den Leistengefäßen kann bei Thoraxeingriffen auch ein eigener Zugang zur Aorta ascendens über eine Gefäßprothese gelegt werden.

Indikationen zum Einsatz der IABP finden sich in der Kardiologie vor allem beim Pumpversagen des Herzens nach akutem Myokardinfarkt, der instabilen Angina Pectoris und bei akuter Myokardischämie im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung. In der Herzchirurgie wird die IABP postoperativ bei medikamentös nicht mehr beherrschbarer Einschränkung der muskulären Pumpfunktion des Herzens eingesetzt.

Nach nunmehr 35 Jahren klinischer Anwendung ist die IABP, trotz möglicher schwerwiegender Komplikationen wie Durchblutungsstörungen des Beines, die bis zur Amputation führen können, immer noch der Goldstandard einer mechanischen Kreislaufunterstützung [81].

### **Impella – Mikroaxialpumpe**

Dieses Unterstützungssystem wird in den Herzhöhlen platziert und arbeitet mit seinem Motordurchmesser von lediglich 6,45 mm nach dem Prinzip des Archimedes. Hierbei handelt es sich um eine volumenfördernde Schraube, deren Pumpenkopf Blut aus dem linken Ventrikel aufnimmt und vor der Aortenklappe wieder auswirft. Die Pumpe wird nach Legen zweier Tabaksbeutelnähte in die ascendierende Aorta eingeführt und retrograd über die Aortenklappe in den Ausflusstrakt des linken Ventrikels vorgeschoben.

Die Leistung des Systems ist begrenzt. Maximal fördert das linksventrikuläre System bei einer Umdrehung von 33000 U/min ca. 4,5 l/min. Das rechtsventrikuläre System fördert bei gleicher Umdrehung etwa 5,0 l/min. Beide Pumpen werden über Kabel mit einer Steuerkonsole verbunden, über Drucksensoren kann die korrekte Lage überprüft werden.

Die Impella-Mikroaxialpumpe wurde hauptsächlich für koronarchirurgische Eingriffe ohne Herz-Lungen Maschine entwickelt [102].

### **Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)**

Beim ECMO-System handelt es sich um eine modifizierte Herz-Lungen-Maschine. Es bietet eine Möglichkeit für eine verlängerte, jedoch weiterhin zeitlich begrenzte extrakorporale Unterstützung der Herz- und/oder Lungenfunktion.

Für die Eignung in der ECMO-Therapie müssen die Komponenten neben der Sicherheit im Langzeiteinsatz auch eine möglichst geringe Bluttraumatisierung aufweisen, um das Auftreten von Sekundärkomplikationen, wie die Aktivierung der Thrombozyten- und Proteinkaskaden, zu minimieren. Hierzu werden spezielle Blutkontaktflächenbeschichtungen in den Oxygenatoren eingesetzt. Weit verbreitet sind kovalente Heparinbeschichtungen. Immer häufiger werden auch biopassive Beschichtungsverfahren mit ähnlichen klinischen und immunologischen Ergebnissen zum Einsatz gebracht. Eine Reduktion der Oberflächenaktivierung ist insbesondere beim mehrtägigen Einsatz von erheblicher Bedeutung [89].

Bei Neugeborenen ist die Indikation für den Einsatz der ECMO aus primär pulmonaler Insuffizienz klar definiert. Dieses trifft für Patienten mit einer myokardialen Erkrankung nicht zu. Im Allgemeinen gilt jedoch, dass unabhängig von der Erkrankung die Indikation zur ECMO gegeben ist, wenn das Risiko des Patienten ohne eine solche Behandlung zu versterben bei über 50% liegt.

Die erfolgreiche ECMO-Therapie ist vor allem auch von der Selektion der Patienten abhängig. Bei einer kardialen ECMO-Indikation sind die Ergebnisse unbefriedigend. Im internationalen ELSO-Register lag bis Juli 2001 mit 4456 ECMO-Patienten die Gesamtmortalität bei 61% und aufgeschlüsselt: für kongenitale Vitien bei 62%, Herstillstand 74%, kardiogenem Schock 57% („postcardiotomy cardiogenic shock“ zwischen 64% und 84%), Myokarditis 40%, Kardiomyopathie 53% und Anderen bei 61%.

### **Helmholz-Medos VAD und Berlin Heart**

Bei beiden Systemen handelt es sich um Zwei-Kammer-Pumpkörper, eine Blut- und eine Luftkammer, welche durch ein bewegliches Diaphragma getrennt sind. Wird über einen Verbindungsschlauch nach extern nun ein Sog auf die Luftkammer ausgeübt, nähert sich das Diaphragma der Kammerwand und Blut wird aktiv eingesogen. Ist die Blutkammer gefüllt, wird Druckluft in die Luftkammer gepresst und dadurch die Blutkammer entleert. Der Blutstrom wird dabei durch künstliche Herzklappen an Ein- und Ausflusstutzen der Pumpenkammer gerichtet.

Diese Systeme ermöglichen sowohl eine univentrikuläre als auch eine biventrikuläre Unterstützung. Die Einflusskanülen werden jeweils in den Vorhöfen fixiert, die Ausflusskanülen mit der Aorta pulmonalis oder der Aorta ascendens anastomiert. Die implantierten Kanülen werden unterhalb des Rippenbogens durch die Haut nach außen geführt und mit den parakorporal gelegenen Pumpen verbunden. Der zum Antrieb notwendige Kompressor ist ebenfalls extrakorporal gelegen [105,110].

Das Berlin Heart mit dem Ersteinsatz 1987 ist das am längsten erprobte System in Deutschland. Das Medos VAD mit dem Ersteinsatz 1994 in Lübeck [50] zeichnet sich durch sein breites Einsatzspektrum, vom Säugling bis zum Erwachsenen, aus.

### **Thoratec VAD**

Seit seinem ersten klinischen Einsatz 1982 (USA) sind weltweit mehr als 1000 Patienten zeitweise mit einem Thoratec VAD behandelt worden.

Bei Versagen des natürlichen Herzens wird der Pumpenkörper mit Kanülen in den Kreislauf integriert. Das Blut wird aus dem natürlichen Herzen in das VAD-System geleitet und dann pulsatil mittels einer elektrisch betriebenen Platte in den Kreislauf ausgetrieben. Die Indikation zur Implantation des Thoratec VAD – Systems besteht für einen überwiegenden Teil der Patienten in der Überbrückung der Wartezeit bis zum Erhalt eines Spenderorgans („bridge-to-transplant“). Hierbei kann das System den Kreislauf komplett

oder univentrikulär ersetzen. In seltenen Fällen wird das Thoratec VAD auch als Überbrückung bis zur Erholung des natürlichen Herzens („bridge-to-recovery“) eingesetzt. Für beide Indikationen hat sich das System klinisch bewährt. Die Pumpenkörper, sowie die Antriebskonsole werden extrakorporal getragen[31,34].

### **Abiomed BVS 5000**

Dieses System ist besonders in den USA beliebt, in Deutschland ist es bisher noch nicht sehr verbreitet. Konstruiert wurde es zur kurzfristigen Überbrückung eines myokardialen uni- oder biventrikulären Pumpversagens und gehört zu der Gruppe der pneumatisch angetriebenen extrakorporalen Systeme, die einem pulsatilen Fluss aufbauen. Konstruiert ist das BVS 5000 ähnlich einem kardialen Aufbau mit Vorhof und Kammer. Die Füllung des Systemvorhofs erfolgt passiv über die Schwerkraft, eine 3-Segel-Klappe aus Polyurethan reguliert den Blutstrom zwischen Ein- und Ausflussskammer. Hierbei erfolgt die Austreibung aus der Systemkammer durch pneumatische Kompression [90].

### **1.1.2.2. Implantierbare Systeme**

#### **Baxter Novacor und TCI Heart Mate (Membranpumpen)**

Bei diesen Systemen handelt es sich um elektromechanisch betriebene isoliert linksventrikuläre Kreislaufunterstützungssysteme. Der Pumpenkörper wird mittels Gefäßprothesen mit dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens verbunden und vollständig implantiert. Biologische Herzklappenprothesen innerhalb des Zu- und Ausstromes bestimmen die Strömungsrichtung des Blutes im Pumpensystem. Die einzige Verbindung nach extrakorporal erfolgt über ein subkutan getunneltes Verbindungskabel zur extern gelegenen Steuereinheit. Diese Verbindung dient nicht nur der Energieversorgung der mechanischen Antriebsplatten, auch erfolgt hierüber die Datenerfassung.

Als Energiequellen werden je nach Bedarf Netzstrom oder spezielle Batterien verwendet, die der Patient in einer Tasche oder am Gürtel tragen kann und ihm einen Freiraum bis zu acht Stunden ermöglichen [35,113,115].

### **Jarvik 2000 (Axialpumpe)**

Beim Jarvik 2000 handelt es sich um eine Axialpumpe nach dem Archimedischen Prinzip, die in ein Titangehäuse eingebettet ist. Das Gehäuse enthält Induktionskupferspulen, die einen zentralen Magneten im Impeller wie einen Elektromotor mit Umdrehungen von 8000 bis 12000 U/min antreibt. Die Energieübertragung erfolgt über einen Stecker, der retroaurikulär fest mit dem Os parietale verschraubt wird.

Derzeit erfolgt die Implantation dieses Systems nur bei Transplantationskandidaten oder Patienten zur mechanischen Kreislaufunterstützung [106].

### **DeBakey-Assist**

Beim Micromed DeBakey LVAD handelt es sich ebenfalls um ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem, welches ähnlich wie beim Novacore über Gefäßprothesen mit der linken Herzkammer und der Aorta ascendens verbunden ist und für den Langzeitgebrauch konzipiert wurde. Auch hier wird nur eine Steuereinheit und die Stromversorgung außerhalb des Körpers getragen.

Im Gegensatz zum Novacore wird der Blutstrom hier nicht über Klappenprothesen gerichtet. Die wesentlich kleinere Pumpkammer des DeBerkley-Assist besteht aus einer sich kontinuierlich und hochtourig drehenden Schraube (7500-12500 U/min). Durch die gleichmäßige Rotation dieser Impeller-Schraube wird ein gleichmäßiger, nicht-pulsatiler Flow erzeugt, der sich von einem hinter dem Impeller befindlichen Flowmeter gemessen wird. So herrscht auch in der Peripherie ein nicht-pulsatiler Blutfluss, so dass ein Blutdruck am Arm oder Bein nach der herkömmlichen Methode nach Riva-Rocci nicht gemessen werden kann [91].

### **INCOR**

INCOR ist im Hinblick auf eine sehr lange Laufzeit konzipiert worden. Aus diesem Grunde verwendet man bei dieser Axialpumpe keine mechanische, sondern speziell entwickelte magnetische Lager.

Weitere Vorteile des INCOR-Systems liegen in der geringen Größe, dem niedrigen Geräuschpegel, dem geringen Energieverbrauch und der langen Lebensdauer bei Verschleißfreiheit. Die Hämolyserate beim INCOR ist deutlich reduziert, wie jede Axialpumpe wird die Gerinnungskaskade stark aktiviert. Bis Anfang 2003 konnte bei 14 Patienten dieses System erfolgreich implantiert werden [84].

### **LionHeart LVD-2000**

Erst seit 1999 steht dieses System als univentrikuläres Kreislaufunterstützungssystem zur Verfügung. Es ist komplett implantierbar und für den Langzeitgebrauch konzipiert worden.

Es setzt sich zusammen aus einer Blutpumpe mit Ein- und Auslasskanüle, Energiewandler, Controller, Batterieeinheit, transkutanem Energieübertragungssystem und Compliance-Kammer. Zur Energieübertragung sind keine perkutanen Kabel erforderlich und scheiden demnach als mögliche Infektionsquelle aus.

Der Motorcontroller treibt die Druckplatten (sog. „pusher-plates“) an und erreicht dabei ein maximales Pumpenauswurfvolumen von 8 l/min mit einem Schlagvolumen von 64 ml.

Erste klinische Anwendung fand das LionHeart im Oktober 1999 im Herzzentrum Bad Oeynhausen und wurde bis zum März 2002 bei 22 Patienten in und aus ganz Europa implantiert.

Bis August 2003 lebten noch neun von 22 Patienten, davon sieben in häuslicher Umgebung.

Zwei der 22 Patienten leben bereits seit mehr als einem Jahr, weitere zwei sogar über zwei Jahre mit ihrem Löwenherz [11].

### **AbioCor IRH**

Hierbei handelt es sich um eines der ersten Kunsterzen, das vollständig implantierbar ist und mit Hilfe eines transkutanen Energietransmissionssystems mit der notwendigen Energie versorgt wird. Es besteht aus drei Komponenten: einer thorakalen Einheit, einer wiederaufladbaren Batterie und einem abdominellen Modulanteil. Ein künstlicher rechter und linker Ventrikel mit jeweils zugehörigen Klappen sowie ein elektrohydraulisches Pumpensystem bilden die thorakale Pumpeneinheit mit einem Gewicht von ca. 1000 g.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur wenig klinische Erfahrung, da bis Anfang 2003 erst neun Patienten in den USA mit diesem Kunsterz versorgt wurden. Von diesen Patienten konnte bisher einer nach der Implantation für 17 Monate im relativ guten Allgemeinzustand in die häusliche Umgebung entlassen werden [53].

Hauptkomplikation der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme sind im Allgemeinen das erhöhte Risiko einer Thromboembolie sowie von Blutungen. Bei den nicht implantierbaren Systemen besteht zusätzlich ein hohes Risiko für eine Infektion an den Kabeldurchführungen durch die Haut [57,62,80,88,101].

Die vollständig implantierbaren Systeme sind bezüglich ihrer Infektionsrate günstiger [30,87,101], daher können sie auch weitaus länger im Patienten verweilen, sind aber sehr kostenintensiv [5,25,39,83]. Zudem müssen diese Systeme über den langen Behandlungszeitraum kontinuierlich überwacht werden.

Aus ökonomischer Sicht ist daher eine Versorgung aller Patienten mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem nicht finanzierbar.

### **1.1.3. Muskuläre Herzunterstützungssysteme**

#### **1.1.3.1 Historischer Überblick**

Da die mechanischen Blutpumpen nur zur Überbrückung eingesetzt werden können, ist man schon seit Ende der 50er Jahre bestrebt eine Alternative zur dauerhaften Behandlung anbieten zu können: die muskulär getriebenen Herzunterstützungssysteme. Hierbei wird zum Antrieb ein körpereigener Muskel, meist handelt es sich dabei um den breiten Rückenmuskel, den *Musculus latissimus dorsi* (LDM), verwandt. Dieser wird in experimentellen und zum Teil klinischen Studien unter Erhalt seiner vaskulären und nervalen Versorgung freipräpariert, mit Stimulationselektroden versehen und mittels spezieller Muskelstimulatoren zur Kontraktion gebracht. In verschiedenen Konfigurationen soll er der Kreislaufunterstützung dienen.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Entwicklung der muskulären Kreislaufunterstützung dargestellt:

Als Geburtsstunde der muskulären Herzunterstützungssysteme kann man die Studien zur Aortomyoplastik an Hunden durch Kantrowitz 1958 betrachten.

Schon hier versah Kantrowitz einen frei präparierten Muskellappen des Zwerchfells mit Stimulationselektroden und wickelte diesen um die Aorta desendens. Eine elektrische Stimulation des Muskels erfolgte in der Diastole des Herzens. Eine Druckunterstützung war, wenn auch nur für einen kurzen Zeitraum, messbar [64,65]. Limitiert wurde die Pumpfunktion der Aortomyoplastik durch die Ermüdung des Muskels nach wenigen Minuten.

Das Problem der schnellen Ermüdung beschäftigte im folgenden einige Wissenschaftler. Erste Lösungsvorschläge zeigte 1960 der Physiologe Buller auf. Er vertauschte die Nerven eines Muskel mit den Eigenschaften eines Sprinters, schnell und ermüdbar, (Typ-II-Muskelfasern), mit den Nerven eines Muskels mit den Eigenschaften eines Marathon-Läufers, ausdauernd, jedoch langsamer (Typ-I-Muskelfasern). Es zeigte sich,

dass hierdurch eine Umwandlung des Sprinter-Muskels in einen langsamen, ausdauernden Muskel stattfand [17,18].

In der Mitte der 60er Jahre zeigten die Briten Salmons und Sreter, dass eine Umwandlung eines schnellen, ermüdbaren Muskels in einen langsameren, aber dafür ermüdungsfreien Muskel auch durch künstliche Elektrostimulation ohne Mikrochirurgie möglich ist.

Sie setzten einen Sprinter-Muskel 6-8 Wochen einer elektrischen Dauerstimulation mit einer Frequenz von 10 Hz aus [96,98,109] und erreichten dadurch die Transformation der Muskelfaserzellen von ermüdbaren Typ-II-Fasern in unermüdbare Typ-I-Fasern.

Blieb bei einem künstlich transformierten Muskel jedoch die elektrische Stimulation aus, so ließ sich eine Rückumwandlung innerhalb von 3 Monaten des nun ausdauernden Muskels in einen wieder ermüdbaren Muskel feststellen [32].

Weitere Untersuchungen ergaben, dass der Muskel in Folge der elektrischen Transformation erheblich an Masse (bis zu 50-60%) und an Kontraktionskraft (80-85%) verlor. Mikro- und molekularbiologische Untersuchungen ergaben zudem einen kompletten Umbau des sarkoplasmatischen Retikulums und der Enzymausstattung des transformierten Muskels, passend zu einem verstärkten aeroben Stoffwechsel. Außerdem erhöhten sich die Dichte der Kapillaren und der Mitochondrien. Molekularbiologisch zeigt sich auf der Ebene der schweren und leichten Ketten des Myosins ein kompletter Umbau. Die schweren Ketten des Myosins wurden von einer zuvor gemischten (Typ-II/Typ-I) Zusammensetzung zu 100% in Typ-I-Fasern umgewandelt [26,32,33,92,95,96,97,108].

Termet nutzte 1966 den Musculus latissimus dorsi für ein "Muskelkorsett" um das Herz. Bei dieser sogenannten Kardiomyoplastik wickelte er den Muskel um ein Hundeherz und konnte nach Induktion eines Herzstillstandes mit Hilfe des stimulierten Muskels systolische Drücke von 60-80 mmHg erzeugen [111].

Die Methode der Kardiomyoplastik sollte später auch klinische Anwendung finden.

Die Konstruktion eines neuartigen implantierbaren Muskelschrittmachers durch Chiu, Drinkwater und Dewar 1980 brachte der Entwicklung eines muskulären Kreislaufunterstützungssystems einen großen Nutzen. Dieser Schrittmacher erzeugte keine Einzelimpulse wie bisher, sondern eine Folge von Pulsen, sogenannte Bursts. Man konnte nun tetanische, herzsynchrone Kontraktionen erzeugen [29].

Seit 1981 arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen auf der gesamten Welt, hervorzuheben ist hier unter anderen die Forschungsgruppe von Larry Stephanson, Detroit, USA, an der Verwirklichung einer autologen muskulären Blutpumpe, den sogenannten Skelettmuskelventrikeln. Hierbei wird der *Musculus latissimus dorsi* schraubenförmig um einen harten Kunststoffkern gewickelt und in einer ersten Operation extrathorakal platziert. Hier wird er dann über einen Zeitraum von 6-8 Wochen elektrisch transformiert und so unermüdbar gemacht.

In einer zweiten Operation löst man den Muskel vom Kunststoffkern und kann nun den Skelettmuskelventrikel auf die verschiedensten Weisen in den Kreislauf als Sackventrikel integrieren [1,2,12,13,22,38,41,58,77].

Nach Integration dieser Skelettmuskelventrikel in den Kreislauf war die Pumpleistung minimal. Der Preis für eine unermüdbare Muskelpumpe war eine Reduktion der Kraft und Leistung auf 15-20 % der Kraft eines ermüdbaren Muskels [93].

Andere Arbeitsgruppen, zum Beispiel die Forschungsgruppe um Guldner, Lübeck, Deutschland, entwickelten nicht nur neue Stimulations- und Trainingspläne, sondern überarbeiteten auch die Form des Skelettmuskelventrikels. Hierbei entstanden die sogenannten Durchgangs- oder "tube"-Ventrikel [43,44,51,52].

Die von Termet 1966 aufgebrachte Kardiomyoplastik wurde 1982 von Christ und Spira erneut untersucht und Termets Untersuchungsergebnisse verifiziert. Neben einem hämodynamischen Effekt stellte man zusätzlich noch eine erhöhte vaskuläre Versorgung des Herzens fest [24].

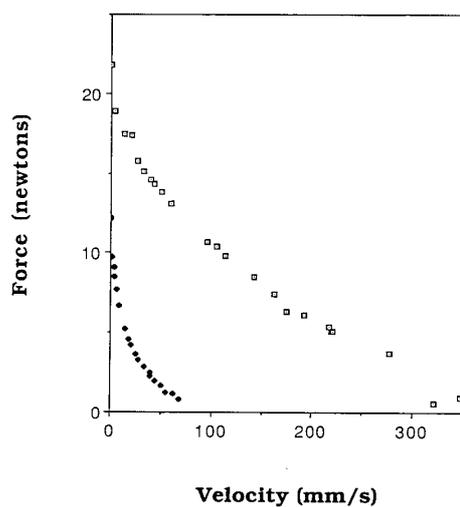
Erste klinische Anwendung fand die Kardiomyoplastik dann 1985 in Paris durch Carpentier. Nach einer Tumorentfernung des Herzens wurde der *Musculus latissimus dorsi* als Defektverschluss des linken Ventrikels genutzt. Bereits dreißig Tage nach der Operation konnte man einen Anstieg der Auswurfleistung des linken Ventrikels von 23% beobachten [19]. Mit fortschreitender Transformation des Muskels verringerte sich auch diese Augmentation.

Eine vergleichbare Operation wurde im selben Jahr durch Magovern in Pittsburgh, USA, durchgeführt [79].

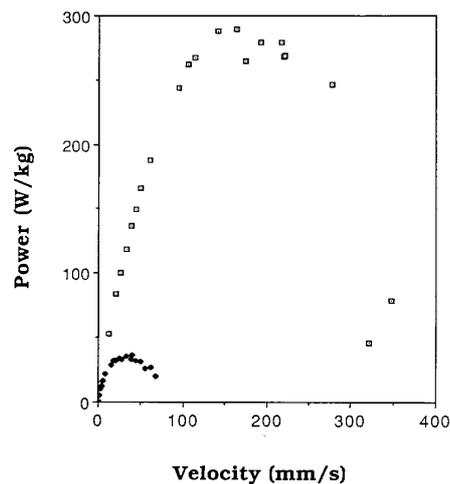
Über 1000 Patienten wurden schon mit einer Kardiomyoplastik im Sinne eines Wickelherzens versorgt, nicht mitgezählt sind hier die zahlreichen Operationen, in denen der MLD zur Defektdeckung des linken Ventrikels genutzt wurden.

Nach abgeschlossener elektrischer Transformation der schweren Ketten zu Typ-I-Muskelfasern konnte ein hämodynamischer Effekt einer Kardiomyoplastik jedoch nur noch in einem geringen Maße nachgewiesen werden [23,74,85]. Begründet liegt dieses an den veränderten Eigenschaften des transformierten Muskels. Neben der Kontraktionsgeschwindigkeit (Abb. 2) verliert der Muskel auch erheblich an Kraft und Leistung (Abb.3), lediglich 15% der ursprünglichen Kraft bleibt erhalten [93,94].

Problematisch ist auch, dass bei einer fortschreitenden myokardialen Insuffizienz der Herzdurchmesser und damit auch die Herzoberfläche vergrößert wird. Damit steigt auch die benötigte Kraft, die aufgewendet werden muss um die erhöhte Wandspannung des Herzen von außen zu überwinden.



**Abbildung 2: Kraft – Geschwindigkeits - verhalten eines unconditionierten Musculus tibialis anterior (helle Symbole) und eines 11- wöchig elektrisch konditionierten Muskels (dunkle Symbole) beim Kaninchen. Aus: Salmons S, Jarvis JC. The Working Capacity of Skeletal Muscle Transformed for Use in a Cardiac Assist Role. Transformed Muscle for Cardiac Assist. Eds: Chiu RCJ,Bourgeois IM. Future Publishing NY, 1990 S. 96.**



**Abbildung 3: Leistungs – Geschwindigkeits- verhalten eines unconditionierten Musculus tibialis anterior (helle Symbole) und eines 11- wöchig elektrisch konditionierten Muskels (dunkle Symbole) beim Kaninchen. Aus: Salmons S, Jarvis JC. The Working Capacity of Skeletal Muscle Transformed for Use in a Cardiac Assist Role. Transformed Muscle for Cardiac Assist. Eds: Chiu RCJ,Bourgeois IM. Future Publishing NY, 1990 S. 98.**

Eine effektive systolische Druckunterstützung ist bei diesem Missverhältnis zwischen dem Kraftbedarf zur Kompression des dilatierten Herzens und dem Kraftangebot des Typ-I-Faser-Muskels nicht möglich.

Auch wenn man keine oder nur eine geringe hämodynamische Wirkung der Kardiomyoplastik nachweisen konnte, so haben klinische Untersuchungen ergeben, dass sich trotzdem eine statisch signifikante Verbesserung des Patienten einstellt [78,74]. Weiterhin konnte man nachweisen, dass eine Kardiomyoplastik einer weiteren Dilatation des Herzens vorbeugen kann [63], es besteht sogar die Möglichkeit einer Verkleinerung des überdehnten Herzens.

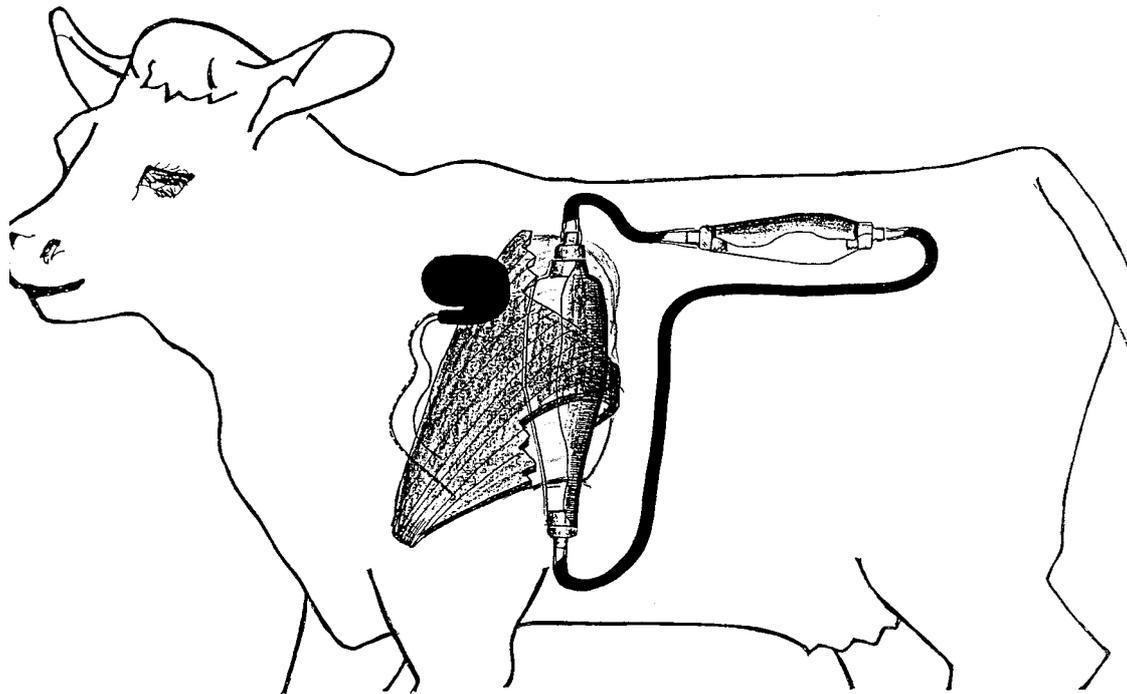
Der Massen- und Kraftverlust durch die Umwandlung der schnellen Typ-II-Fasern in Typ-I-Faser ist der limitierende Faktor bei allen Ansätzen, die autologe Muskulatur zur hämodynamischen Kreislaufunterstützung verwenden. Diese Problematik gilt es zu überwinden um eine breite klinische Anwendung zu ermöglichen.

### **1.1.3.2. Dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel**

#### **1.1.3.2.1. Extrathorakale Skelettmuskelventrikel am Kreislaufmodell**

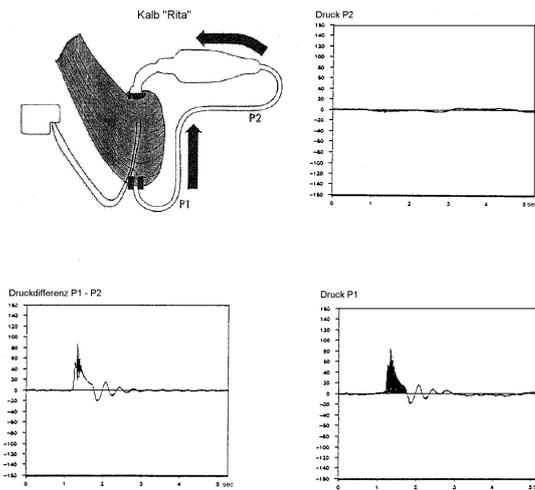
Zur effektiven Nutzung des autologen Muskels zur Unterstützung des Herz-Kreislaufsystems erwies es sich als sinnvoll die Pumpkammer zu verkleinern und ihre geometrische Form zu optimieren [51,54;93]. Weiterhin wurden auch die Flussbedingungen im Ventrikel selber verändert, statt des vorher benutzten Sackventrikels, der ähnlich den Kammern des Herzens angelegt war, nutzte man jetzt einen Durchflussventrikel. Dieser ist so konstruiert, dass es beim Durchfluss des Blutes zu weniger Verwirbelungen kommt und so das Risiko für Thromben erheblich gesenkt wird. Als dritten Punkt wurde ein neues Konditionierungsprogramm entwickelt um den Kraftverlusten des elektrisch transformierten Muskels entgegen zu wirken. Bei diesem sogenannten dynamischen Training wird der Muskelus latissimus dorsi nicht nur elektrisch stimuliert, sondern auch zugleich mechanisch gefordert [51]. Der Muskel pumpt hierbei in einem konstruierten Kreislauf physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) gegen einen Widerstandsschlauch. Das unter die Haut von Jersey-Kälbern implantierte Kreislaufmodell (Abb. 4) bestand aus einer Pumpkammer um die der MLD in einer Lage gewickelt wurde, einem Widerstandsschlauch von 50 cm Länge und einer dehnbaren Reservoirblase.

Pumpkammer und Reservoirblase wurden aus Silikonkautschuk (MDX4, Dow Corning) gegossen, der Widerstandsschlauch bestand aus Polyurethan (Durchmesser 12 mm, Wandstärke 2 mm). Er wurde so ausgesucht, dass über der Länge von 50 cm eine Druckdifferenz von 60 mmHg vorherrschte, dieses entsprach einem Fluss von 5 Litern pro Minute.

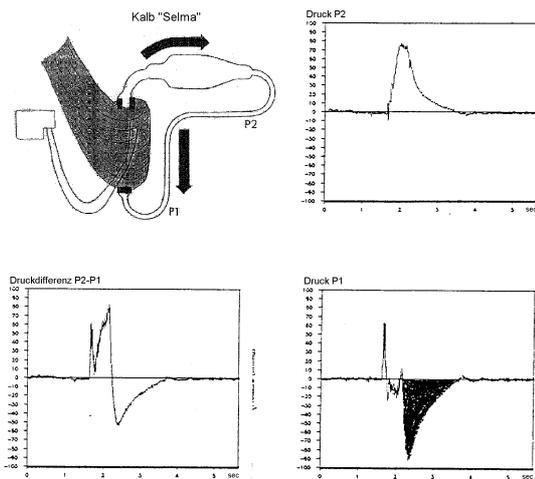


**Abbildung 4: Das mit Flüssigkeit gefüllte extrathorakale Kreislaufmodell besteht aus einer Pumpkammer, um die der MLD einlagig gewickelt wird, einem Widerstandsschlauch und einer Reservoirblase. Über intramuskulär platzierte Stimulationselektroden kann ein Muskelschrittmacher den Muskel zur Kontraktion bringen.**

Vor der Implantation des Modells wurden Druckkennlinien in Abhängigkeit des Durchflusses bestimmt. Hierbei wurden definierte Flüsse von 0,5-5 l/min vorgegeben und die jeweiligen Druckverluste über den Schlauch bestimmt. Durch spätere Messungen des Druckes in der Einfluss- bzw. Ausflussbahn des Widerstandsschlauches während einer Muskelkontraktion konnte man auf den herrschenden Rückfluss schließen. Per Integralrechnung konnte so auch das Schlagvolumen errechnet werden.



**Abbildung 5: Ergebnisse des extrathorakalem dynamischen Trainings von Skelettmuskelventrikeln bei Jersey-Kälbern. Druckverlustmessung bei Kalb Rita am 47. postoperativen Tag.**



**Abbildung 6: Druckverlustmessung bei Kalb Selma am 54. postoperativen Tag. Bei der Flußrichtung Pumpkammer → Reservoirblase → Widerstandsschlauch kann eine höhere Druckdifferenz zwischen den Messstellen P2 und P1 gemessen werden. Dies entspricht einem höheren Fluss.**

In der Abbildung 5 werden der schematische Aufbau des Kreislaufmodells und die Flussrichtung bei Kalb Rita aufgezeigt. In dieser Versuchsanordnung floss die physiologische Kochsalzlösung von der Pumpkammer über den Widerstandsschlauch in das Reservoir. Die Druckmessungen an den Messpunkten P1 und P2, sowie die eingezeichnete Druckdifferenz P1-P2 weisen ein deutlich geringeres Schlagvolumen aus. Vergleicht man dieses mit den Drücken P1 und P2, sowie der Druckdifferenz P2-P1 bei umgekehrter Versuchsanordnung (Abb. 6: Flussrichtung Pumpenkammer → Reservoir → Widerstandsschlauch), so zeigt dieses eine höhere mittlere Druckdifferenz, gleichbedeutend mit einem höheren Fluss. Ein dynamisches Training gegen einen elastischen Widerstand schien also effektiv zu sein.

Als Komplikation trat bei diesem Kreislaufmodell nach einigen Wochen Training eine mechanische Irritation der Haut auf. Weiterhin kamen vermehrt Infektionen auf, schlussendlich kam es zur Hautperforation. Dies machte es nötig, ein neues Trainingsgerät zu entwickeln, das zum einen intrathorakal implantierbar ist und die Notwendigkeit einer elektrischen Konditionierung des Muskels mit einem dynamischen Training gegen einen elastischen Widerstand verbinden kann.

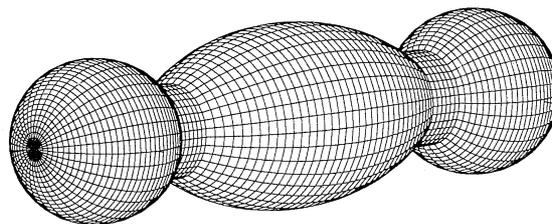
### 1.1.3.2.2. Intrathorakale Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät

An das neu entwickelte Trainingsgerät wurden folgende Anforderungen gestellt:

- es sollte in den Thorax implantierbar sein
- es sollte ein geringeres Risiko für Thrombenbildung haben
- es sollte ein dynamisches Training mit einem künstlichen Körperkreislauf mit ähnlichen Compliance-Bedingungen ermöglichen.

Hierdurch sollten die oben genannten Nachteile des extrathorakalen Modells ausgeglichen werden.

Die Arbeitsgruppe Guldner entwickelte ein geschlossenes Trainingsgerät aus Silikonkautschuk, bestehend aus einer Zentralkammer und zwei seitlich platzierten Ausgleichsblasen, das gefüllt mit isotonischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) intrathorakal platziert werden konnte. Aufgrund der Form und des Verhaltens bei Druck auf die Zentralkammer wurde dieses neue Trainingsgerät „Frosch“ genannt (siehe Abb. 7).



**Abbildung 7: Darstellung des elastischen Trainingsgerätes für Skelettmuskelventrikel mit Zentralkammer und zwei elastischen Seitenblasen. Wegen der aufdehnbaren Seitenblasen wird in Analogie zu den sich entfaltenden Schallblasen bei Fröschen das gesamte Trainingsgerät als „Frosch“ bezeichnet.**

Der LDM wird um die Zentralkammer gewickelt. Kontrahiert sich dieser, wird die Kammer komprimiert und die enthaltene Flüssigkeit wird gleichmäßig in die beiden Seitenblasen verdrängt. Hierdurch erhöht sich der Druck im Inneren des geschlossenen Systems. Entspannt sich der Muskel wieder, kann das in den Ausgleichsblasen befindliche Volumen wieder in die Zentralkammer zurück fließen. Es kommt zu einer Abnahme des inneren

Druckes, zusätzlich kommt es zu einer passiven Dehnung des Muskels in die Ausgangslage.

Durch einen in die Zentralkammer eingeklebten einlumigen Katheter, der in einer subkutan platzierten Kammer (Vascular Access Port, VAP) mündet, kann man dem System sowohl Flüssigkeit zufügen, als auch den Druckverlauf während einer Kontraktion messen. Hierzu wird die Messkammer mit einer Kanüle punktiert, die mit einem Druckaufnehmer verbunden ist.

Das dynamische Training, welches am „Frosch“ durchführbar ist, zeichnet sich durch eine auxotone Muskelkontraktion aus. Im Verlauf der Kontraktion verändert sich nicht nur die Kraft (Druckanstieg im Trainingsgerät = Muskelanspannung), es kommt durch eine Längenverkürzung des Muskels zu einer Kompression der Zentralkammer, welche mit einem Schlagvolumen gleichzusetzen ist [43,44,51,52]

Dieses neue Trainingsgerät ermöglicht es unter kontrollierten Bedingungen ein dynamisches Training von Skelettmuskelventrikeln durchzuführen. Hierdurch entsteht die Möglichkeit, neben der grundsätzlichen Frage der hämodynamischen Leistungsfähigkeit von Skelettmuskelventrikeln auch die besondere Fragestellung einer optimierten elektrischen Konditionierung, eines effektiven dynamischen Trainings und einer pharmakologischen Beeinflussung der Trainingsergebnisse zu bearbeiten.

Zunächst pumpete man gegen einen Widerstand von 60-70 mmHg ohne medikamentöse Unterstützung. Dieser Versuchsaufbau zeigte sich als nicht erfolgsversprechend. Man prüfte nun verschiedene Medikamente auf ihre muskelkraftverstärkende Wirkung und kam hierbei auf den  $\beta_2$ -Rezeptoragonisten Clenbuterol, wobei die kraftverstärkende Wirkung des Clenbuterols schon in heranwachsenden Schafen nachgewiesen werden konnte. Im Versuchsaufbau konnte nachgewiesen werden, dass ein dynamisch trainierter SMV unter Erhalt der Gefäßversorgung und mit medikamentöser Unterstützung durch Clenbuterol über mehrere Monate hinweg gegen einen Widerstand von 60-70 mmHg kontinuierlich mehr als 1 l/min pumpen kann [48].

## 1.2. Problemstellung

Wie vorhergehend schon ausführlich dargelegt, gibt es verschiedene Therapieansätze, die Funktion eines erkrankten und medikamentös ausbehandelten Herzens zu ersetzen oder zu unterstützen. Die Herztransplantation als biologischer Therapieansatz ist weltweit auf <3000 Fälle limitiert, dieses entspricht weniger als 5% des Bedarfes.

Das bedeutet, dass für die meisten terminal herzinsuffizienten Patienten (mehr als 90%) zur langfristigen Therapie aufgrund des Mangels an Spenderherzen weder eine Herztransplantation noch aus ökonomischer Sicht ein permanentes Kunstherz in Frage kommt.

Bestünde die Möglichkeit diesen Patienten, zumindest für die Zeit erhöhter körperlicher Belastung, eine gesteigerte kardiale Förderleistung von 2-3 l/min durch eine über mehrere Jahre funktionstüchtige Muskelpumpe zur Verfügung zu stellen, könnte sich die Lebensqualität deutlich bessern oder sogar Leben erhalten werden.

Ein weiterer Vorteil der autologen muskulären Blutpumpe wäre neben der kaum eingeschränkten Verfügbarkeit des Musculus latissimus dorsi das Fehlen von Abstoßungsreaktionen, verringertes Infektionsrisiko, sowie deutlich reduzierte Kosten gegenüber einer Herztransplantation oder einer Versorgung mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem oder einem Kunstherz.

Bisherige biomechanische Ansatzpunkte wie die dynamische Kardiomyoplastik (DCMP) oder auch Wickelherz [19] genannt, erwiesen sich als klinisch nicht erfolgreich und konnten sich nicht durchsetzen [23,74,85]. Hierfür gibt es zwei Gründe: zum einen ist der elektrisch konditionierte Muskel des DCMP zu schwach um ein vergrößertes insuffizientes Herz systolisch komprimieren zu können. Zum zweiten ist die Kontraktionsgeschwindigkeit der konditionierten Muskulatur deutlich geringer als diejenige des Myokards, so dass die DCMP dem Myokard zeitlich verzögert folgt und so keine Unterstützung für das insuffiziente Herz erbringt.

Im Gegensatz dazu stellen verschiedene Modelle von muskulären Blutpumpen mit kleinen Pumpkammern, einer Kontraktion in der langen Diastole, sowie einem geringen Energiebedarf zur Auslösung der Kontraktion eine erfolgversprechende Option für muskulär angetriebene Herzunterstützungssysteme dar [93].

Bei tierexperimentellen Studien der Arbeitsgruppe Stephenson wurden Skelettmuskelventrikel (SMV) beim Hund nach einer 2-3wöchigen Ruhephase mit Kapillarneueinsprossung (vascular delay) und weiteren 6-8 Wochen elektrischer Konditionierung (Prästimulation), um den Muskel unermüdbar zu machen, in einer zweiten Operation an den Kreislauf angeschlossen [1,14,58]. Diese als "Sack-Ventrikel" bezeichneten SMV leisteten aufgrund ihres relativ kleinen Schlagvolumens nur eine geringe Schlagarbeit. Um

ein Schlagvolumen von  $>1$  l/min zu erzeugen, müsste man größere SMV bauen. Allerdings konnte durch diese Experimente mit einem zweizeitigen operativen Vorgehen gezeigt werden, dass eine muskuläre Pumpe über 4 Jahre Blut fördern kann, ohne dass Muskelschäden nachweisbar sind.

Zu beachten ist jedoch, dass ein zweizeitiges operatives Vorgehen klinisch bei schwerkranken Herzinsuffizienten, auch aufgrund des erhöhten Blutverlustes beim Zweiteingriff, zu risikoreich sein dürfte. Zudem können und dürfen Ergebnisse mit kleinen Schlagvolumina beim Hundemodell nicht auf klinische Anforderungen extrapoliert werden, da hier eine erhebliche Differenz zwischen den benötigten Kontraktionskräften besteht.

An dem in Kapitel 1.1.3.2.2. beschriebenen intrathorakalen Trainingsmodell genannt Frosch konnten klinisch relevanten Schlagvolumina von 30-60 ml bei Burenziegen über 6-24 Monate nachgewiesen werden [43,112]. Weiterhin wurden während des Forschungszeitraums von insgesamt mehr als 12 Jahren der Einfluss unterschiedlicher Stimulationsmuster [43,44,68,], Druckbelastungen [43,44,48,68] und Pharmaka zum Muskelaufbau [48] untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen ermöglichten es uns ein SMV unter der Medikation von Clenbuterol von Beginn an gegen einen systemischen Widerstand von 60mmHg zu trainieren und damit klinikrelevante Pumpvolumina zu erreichen [48].

Basierend auf diesen grundlegenden Ergebnissen und Erfahrungen sollte ein Großtiermodell entwickelt werden, in dem wir eine zunächst klappenlose muskuläre Blutpumpe mit klinikrelevanter Größe (Biomechanisches Herz, BMH) in den Kreislauf integrieren. In der vorliegenden Arbeit sollte zum einen die einzeitige Operationstechnik zur Konstruktion des BMH erprobt und zum anderen die Hämodynamik analysiert werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Tiere

Für Burenziegen (siehe Abbildung 8) entschieden wir uns aus drei Gründen. Zum einen aufgrund der klinisch relevanten Größe mit einem vergleichbarem Gewicht eines erwachsenen Menschen, zum anderen aufgrund des breiten Thorax, in dem wir ohne Probleme die Pumpkammer unterbringen konnten. Der dritte Punkt war der kräftige Muskel der Fleischziegen, der uns eine gute Ausgangssituation zu unseren Versuchen bietet.

Tierärztlich wurden sie in der Abteilung für Versuchstierhaltung der Medizinischen Universität zu Lübeck (Leitung: Dr. Noel) betreut und standen unter der Aufsicht des Tierschutzbeauftragten des Regierungspräsidiums des Landes Schleswig-Holstein mit Sitz in Kiel.



**Abbildung 8: Kräftige afrikanische Burenböcke, in deren Thorax Biomechanische Herzen trainiert wurden, auf der Weide vor dem Tierstall der Medizinischen Universität zu Lübeck. Die Ziegen hatten in der gemeinsamen Tierhaltung der MUL (Leiter: Dr. med. vet. R. Noel) ideale Lebensbedingungen, die es erlaubten, dass die Tiere sowohl frei auf großen Weideflächen als auch in Ställen untergebracht werden konnte.**

Um Rankämpfe der Böcke zu vermeiden und somit die Verletzungsgefahr für die Tiere selbst, als auch für das Pflegepersonal und die Experimentatoren auf ein Minimum zu reduzieren, war eine Kastration der Tiere mit beidseitiger Orchidektomie unumgänglich. Diese wurde 4-6 Wochen vor der BMH-Operation durchgeführt.

Insgesamt wurde bei 12 Tieren das BMH implantiert, nur 5 konnten in die Langzeitbeobachtung aufgenommen werden.

Die nachfolgend beschriebenen hämodynamischen Untersuchungen stützen sich auf die gewonnenen Daten fünf männlicher Burenziegen, das Alter dieser betrug im Mittel  $3,3 \pm 1,2$  Jahre, das Gewicht im Mittel  $79 \pm 6,6$  kg.

## **2.2. Operationstechnik**

### **2.2.1. Stimulatoren und Elektroden**

#### **2.2.1.1. Myostimulatoren**

Innerhalb der Versuche wurden zwei verschiedene kommerziell erhältliche und bereits klinisch zugelassene Myostimulatoren verwendet.

1. Von der Firma Medtronic (Minneapolis, USA) das Modell Itrel II 7424.

Entwickelt als Neuro- und Muskelstimulator, heute vor allen Dingen bei epiduraler Sondenlage im Bereich des Rückenmarkes zur Schmerztherapie eingesetzt.

Ausgezeichnet durch eine hohe Variabilität der Stimulationsmuster, lässt jedoch keine Synchronisation mit der Herzaktion zu.

2. Von der Firma Telectronic (Denver, USA) das Modell 7220.

Dieser Stimulator lässt minimal 3 Burst pro Minute zu. Ein dynamisches Training mit dieser Einstellung bei beispielweise 10 Pulsen pro Burst erwies sich zu Beginn eines dynamischen Trainings als zu energiereich. Nach 3-4 Minuten trat bei einer solchen Stimulation bereits eine deutliche Ermüdung des Muskels auf. Es musste zunächst ein energieärmeres Training mit langsamer Energieerhöhung über 6-8 Wochen erfolgen. Vorteil dieses Schrittmachers ist seine Fähigkeit sich zur Herzaktion synchronisieren zu lassen.

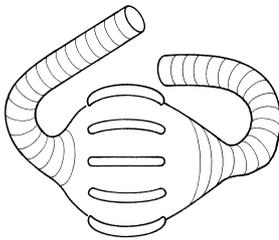
#### **2.2.1.2. Muskelelektroden**

Zum einen wurde eine epimysiale Elektrode von 30 mm Länge (custom-made, Medtronic, Bakken Research Center) am Muskel in unmittelbarer Nähe der Fasern des Nervus thorcodorsalis befestigt, zum anderen wurde an der gegenüberliegenden Seite eine handelsübliche 60 mm lange Elektrode (Medtronic SP5591-500-60-NMS) subfaszial platziert.

Zur Synchronisation mit der Herzaktion wurde eine myokardiale Schraubelektrode der Firma Medtronic (Model 4951, Medtronic, Minneapolis, USA) verwendet. Platziert wurde sie jeweils in die Herzspitze des linken Ventrikels.

### 2.2.2. Pumpkammer

Die stabilisierende Pumpkammer besteht aus einer zweigeschichteten Polyurethanmembran, ähnlich klinisch bewährter Pumpmembranen [50]. Hierbei ist die innere Blase etwa 0,5 mm dünn, während die äußere Ummantelung zusätzlich mit Silikon zum Muskel abgedichtet ist und eine Stärke von etwa 2 mm aufweist. Die fassförmige Kammer hat einen maximalen Durchmesser von 60 mm, am Ein- und Ausfluss einen Durchmesser von 16 mm. Die Länge der Pumpkammer beträgt 90 mm, das Fassungsvermögen etwa 150 ml. Verstärkt wird die Pumpkammer durch 16 zwischen den beiden Membranen zirkulär angeordneten Metallfedern. Jede Feder hatte eine Breite von 4 mm und einer Stärke von 0,5 mm.

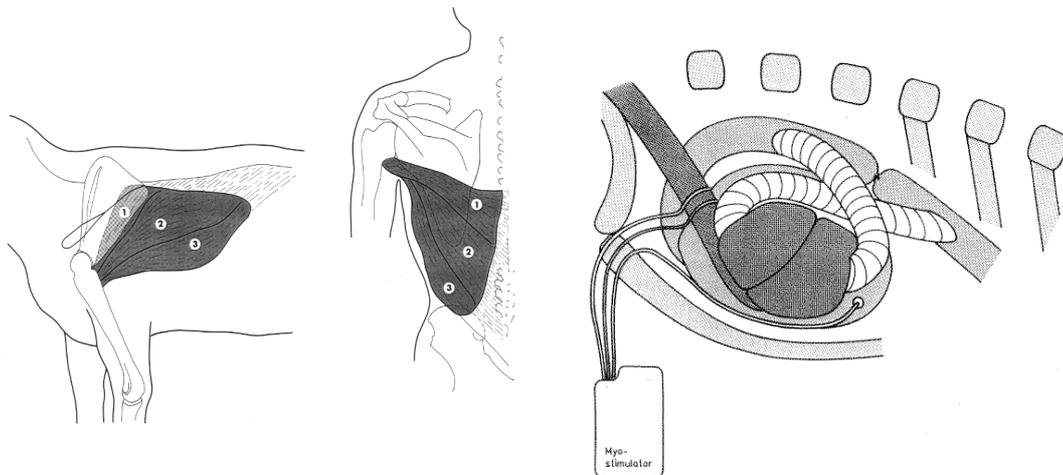


**Abbildung 9: Die stabilisierende Pumpkammer eines Biomechanischen Herzens.**

### 2.2.3. Operatives Vorgehen

Die Einleitung der Anästhesie erfolgt mit 100 mg Xylazinhydrochlorid (Rompun 2%, BayerVital GmbH, Leverkusen, Germany) und 1 mg Atropinsulfat (Atropinsulfat, Fresenius, Bad Homburg, Germany). Es erfolgt die oro-tracheale Intubation und eine Weiterführung der Narkose mit 10-30 ml/h Propofol 2% (Disoprivan 2%, GlaxoWellcome, Bad Oldesloe, Deutschland). Eine Kontrolle des Blutdruckes erfolgt über die Ohr-Arterie, der systolische Blutdruck wurde während der gesamten Operation bei Werten zwischen 80 mmHg und 120 mmHg stabilisiert.

Die Konstruktion des Biomechanischen Herzens beginnt mit einer Präparation und vollständigen Mobilisation des linken Musculus latissimus dorsi. Hierbei wird die Nerven- und Gefäßversorgung geschont, die Sehne jedoch am Humerus durchtrennt. Es werden zwei Elektroden am Muskel angebracht, eine epifaciale Elektrode in nächster Nähe zu den Nervenbahnen, an der gegenüberliegenden Seite eine intramuskuläre Elektrode. Der Muskel wird zu einem Muskelschlauch gefaltet, um die Pumpkammer spiralartig gewunden und befestigt. Hiernach wird das BMH über eine sparsame Thorakotomie im 2. ICR intrathorakal verlagert (siehe Abb. 10).



**Abb. 10:**  
**Topographische Lage des Musculus latissimus dorsi bei der Ziege von ca. 300 g und beim Menschen von ca. 600 g mit den Abschnitten Pars transversalis (1), Pars obliqua (2) und Pars transversalis (3) (links). Die Topographie eines Biomechanischen Herzens in Aorta-Descendens-Position bei der Ziege. Die Aorta ist zwischen den Anastomosen ligiert (rechts).**

Als Integrationsmöglichkeiten in den Kreislauf bieten sich zur Linksherzunterstützung drei Varianten an:

Aorto – aortal in Aorta descendens-Position

Aorto – aortal in Aorta ascendens-Position

Apico – aortal als Verbindung zwischen Herzspitze und Aorta

Die beiden letztgenannten Operationstechniken erfordern den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM).

Im folgenden wird die bevorzugte (siehe Kapitel 3.2 und 4.2) Aorta descendens-Position beschrieben:

Die Anastomosierung der Gefäßprothesen erfolgt end-zu-seit mit der thorakalen Aorta descendens in „crossing-over-Technik“ (siehe Abb. 10) über eine kaudale Thorakotomie im 5. ICR. Hiernach wird die Aorta zwischen den Anastomosen ligiert.

Es wird eine Sensing-Elektrode im Myokard des linken Ventrikel platziert, die die BMH-Kontraktion mit dem Herzzyklus synchronisiert [46].

Hiernach erfolgt die Konnektion der Muskelelektroden mit dem Muskelstimulator. Nach Einlage von zwei Throaxdrainagen wird die Thorakotomie verschlossen.

Es erfolgt eine Intensivüberwachung von 24-48 Stunden. Hiernach werden die Drainagen entfernt.

## **2.3. Stimulationsmuster und Medikation**

### **2.3.1 Stimulationsmuster**

Das Stimulationsprotokoll wurde anhand der eigenen Erfahrungen aus der Arbeitsgruppe entwickelt [43,44,48,68].

In den ersten drei Wochen wurde der Muskelschlauch durch den unsynchronisierten Itrel II (Metronic model 7424) stimuliert. Dieser löste zunächst eine Muskelkontraktion pro Minute aus und wurde dann nach drei Wochen Training auf drei Kontraktionen pro Minute erhöht (siehe auch Tabelle 3). Dieser unsynchronisierte Myostimulator musste zunächst verwendet werden, da zu diesem Zeitpunkt kein handelsüblicher EKG-getriggter Myostimulator erhältlich war, der in der Lage war solch geringe Frequenzen abzugeben. Um das Biomechanische Herz schlussendlich mit dem nativen Herz getriggert stimulieren zu können, wurde der Itrel II nach drei Wochen durch einen kleinen Eingriff in Lokalanästhesie durch einen Myostimulator der Firma Telectronic (Telectronics model 7220) ersetzt. Dieser Myostimulator wurde nach dem in der Tabelle 3 dargestellten Stimulationsmuster programmiert.

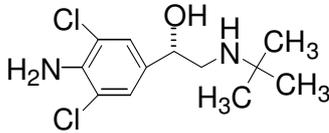
**Tabelle 3:  
Stimulationsprotokoll für das dynamische Training Experimenteller  
Biomechanischer Herzen**

Zeitraum	Burst PpM, n	PW, µs	Ampl., V	BF, Hz	Burst pro Minute				
					BpM	Synchronisiert Herzfrequenz, bpm			
0 – 21 d	5 – 10	120	2,0 – 5	33	Unchronisiert 0,3 - 3				
1. Monat	10	120	5	33	Modus	Synchronisiert Herzfrequenz, bpm			
						1:20	60 – 90	90 - 110	110 - 130
						Latenz (ms) BpM	350 3 – 4.5		
2. Monat	12	120	5 – 7	33	Modus	1:16	1:12		
						Latenz (ms)	350	240	
						BpM	3.8 – 5.6	7.5 – 9.2	
3. Monat	12	120	5 – 7	33	Modus	1:10	1:8	1:6	
						Latenz (ms)	350	240	160
						BpM	6 – 9	11.3- 13.8	18.3- 21.7
4. Monat	12	120	5 – 7	33	Modus	1:6	1:5	1:3	
						Latenz (ms)	350	240	160
						BpM	10-15	18-22	36.7- 43.3

PpM steht für Pulse pro Minute; PW, Pulsweite; Ampl, Stimulationsamplitude;  
BpM, Burst pro Minute; bpm, beats pro minute (Schläge pro Minute).  
Die Stimulation startete unsynchronisiert bis zum 21. Tag, gefolgt von einer zum Herz  
getriggerten Stimulation in einem 1:20 bis zum 1:3 Modus abhängig von der  
Herzfrequenz (60-90, 90-110, 110-130) und Training von minimal 3 bis maximal 43.3  
BpM

### 2.3.2. Medikation

Das dynamische Training wurde durch die Gabe des  $\beta_2$ -Rezeptoragonisten Clenbuterol pharmakologisch unterstützt.



**Abb. 11: Strukturformel des Clenbuterols. Clenbuterol wird als Racemat eingesetzt. Das (-)-Enantiomer ist verantwortlich für den  $\beta_2$ -mimetischen Effekt.**

Die Tiere erhielten für zwei Wochen an fünf Tagen eine Kapsel mit einer Dosierung von 150  $\mu$ g. Hiernach wurde die Dosierung auf 1 Kapsel an 3 Tagen der Woche reduziert. In einer klinischen Anwendung von Clenbuterol am Menschen können die Nebenwirkungen vernachlässigt werden. Dieses kann man aus der Anwendung in ähnlicher Dosis als Medikament bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung lernen. Weiterhin ist die allgemein bekannte arrhythmogene Wirkung von  $\beta_2$ -Rezeptoragonisten in Bezug auf Clenbuterol zu vernachlässigen, dieses zeigten schon Untersuchungen 1976 an der Ratte [36].

Die Antikoagulation wurde während der ersten beiden postoperativen Wochen mit Calciparin morgens und abends und 200 mg Aspirin per die begonnen und mit 100 mg Aspirin per die weitergeführt. Clenbuterol wurde 3x pro Woche in einer Dosis von 150  $\mu$ g per os appliziert.

## 2.4. Hämodynamische Messverfahren

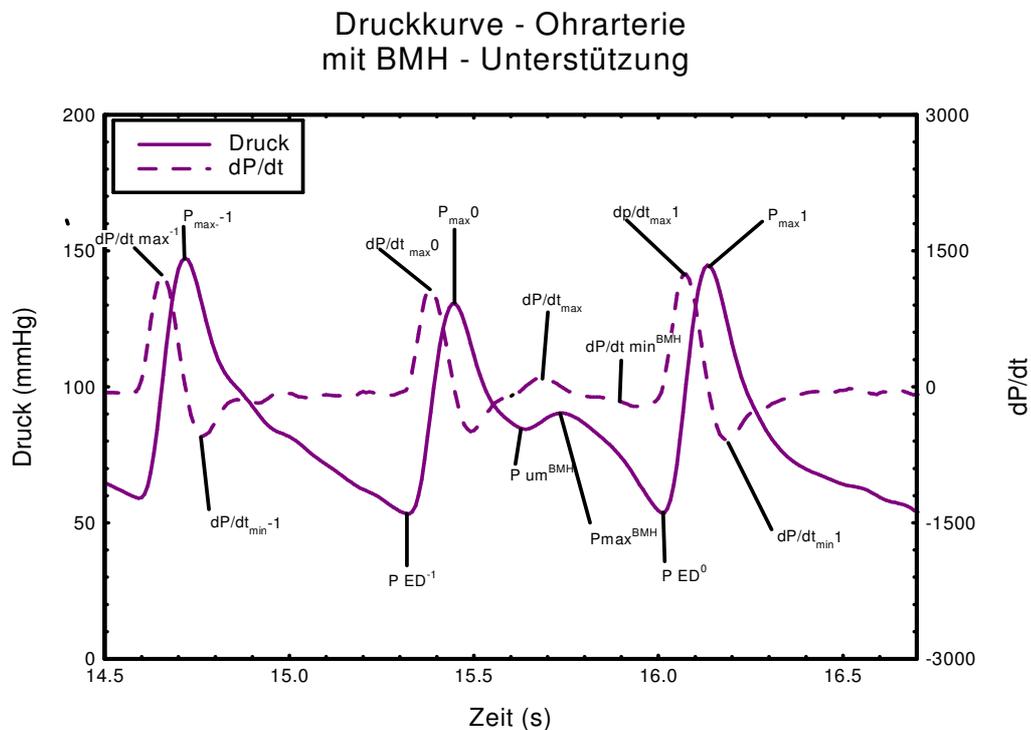
### 2.4.1. Druckmessung

#### 2.4.1.1. Periphere Druckmessung

Bei dieser invasiven Blutdruckmessung stellt man eine direkte Verbindung zwischen Druckaufnehmer und Blut her. Hierzu muss, um einen arteriellen Druck messen zu können, eine Venenverweilkanüle in eine periphere Arterie eingeführt und mit dem Druckaufnehmer verbunden werden. Bei der Ziege eignet sich hierfür eine der Ohrarterien. Aufgrund der Schmerzhaftigkeit muss dieser Versuch unter Kurznarkose erfolgen.

Zur Gewinnung der in dieser Arbeit ausgewerteten Daten wurden die zu untersuchenden Ziegen einmal die Woche mit Xylanzinhydrochlorid (Rompun 2.0%, BayerVital, Leverkusen, Deutschland) in eine Kurznarkose versetzt. Nach Wirkungseintritt wurde eine Ohrarterie mit einer 32 mm langen Venenverweilkanüle mit einem Außendurchmesser

von 1 mm punktiert. Während der Narkose und nach deren Abklingen kann hierüber ein peripher arterieller Druck mit einem Druckaufnehmer (Hewlett Peckart 1290) aufgezeichnet werden. (siehe Abb. 12).



**Abb. 12:**  
**Peripher arterielle Druckkurve der Ohrarterie. Aufgenommen wie in Kapitel 2.4.1.1. beschrieben und versehen mit einer Legende der bestimmten Parameter**

### 2.4.1.2. Zentrale Druckmessung

Die zentrale Blutdruckmessung wurde zeitlich analog zur Bestimmung des Schlagvolumens und der Schlagarbeit bestimmt. Hierbei wird durch das Lumen des im Ventrikel liegenden Conductance-Katheter eine Druckmesssonde eingeführt und mit einem Druckaufnehmer verbunden.

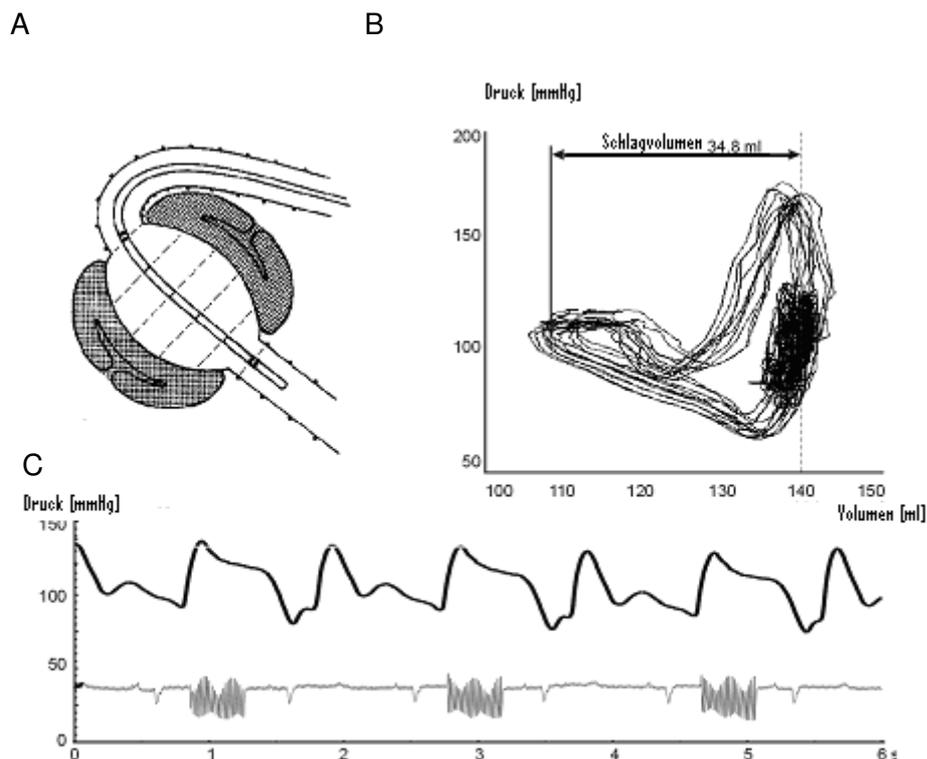
Die Aufzeichnung und Auswertung der gewonnenen Daten erfolgt analog zu denen der peripheren Druckmessung.

### 2.4.2. Schlagvolumenbestimmung

Das Schlagvolumen der BMHs wurde intraoperativ und vier Monate postoperativ mittels der Conductance-Katheter-Methode evaluiert.

Diese Methode wurde entwickelt, um die Volumenänderung des linken Ventrikels zu messen [7,8,9,103,104] und basiert auf der Bestimmung der sich im Herzzyklus ändernden elektrischen Leitfähigkeit des Blutes im Lumen.

Zur Schlagvolumenmessung im BMH erfolgt die invasive Platzierung des Conductance-Katheter mit seinen 12 Elektroden entsprechend der Abbildung 13A.



**Abb.: 13:**

**A: Schlagvolumenbestimmung mit einem im Ventrikellumen des BMH platzierten Conductance-Katheter.**

**B: Druck-Volumen-Schleife eines BMH am 132. postoperativen Tage mit einem Schlagvolumen von 34,8 ml und einer Förderleistung von 1400 ml pro Minute.**

**C. EKG mit Stimulation-Bursts und einem Druckkurvenverlauf einer peripheren Arterie, wobei das BMH 1:2 mit dem Herzen synchronisiert ist.**

Zwischen den beiden äußeren Elektroden wird durch Wechselstrom ein elektrisches Feld mit der Leitfähigkeit  $G(t)$  [8] erzeugt. Eine Änderung des intraluminalen Blutvolumens, entsprechend dem Schlagvolumen  $V(t)$ , hat ebenso eine Änderung der Leitfähigkeit  $G(t)$  zur Folge. Über diese Änderung der Leitfähigkeit ist die Schlagvolumenbestimmung mit der Gleichung 1 möglich [70].

$$V(t) = \sum V_i(t) = \frac{1}{\alpha} \cdot \frac{L^2}{\rho_{\text{Blut}}} \cdot (G(t) - G^P) \quad \text{Gleichung 1}$$

Die einzelnen Ringelektroden sind auf dem Katheter im Abstand L aufgebracht und unterteilen die Gesamtleitfähigkeit in 5 „Teilleitfähigkeiten“.

Die so gewonnenen Ergebnisse werden in eine elektronische Einheit eingespeist (Leycom, Cardio Dynamics, Leiden, Niederlande), die diese dann zu Schlagvolumina des BMH umrechnet.

Die Volumenänderungen werden simultan gegen Druckänderungen aufgetragen, so dass Druck-Volumen-Schleifen wie in Abb. 13B entstehen.

Zu beachten ist, dass es sich bei der Conductance-Katheter-Methode um eine relative Methode handelt. Um Absolutwerte zu erhalten muss mit einer zweiten Methode zuvor kalibriert werden. Hierzu wird das Schlagvolumen mit Hilfe der Thermodilutionsmethode mit einem Swan-Katheter bestimmt.

### 2.4.3. Schlagarbeit

Die Schlagarbeit oder auch Schlagenergie lässt sich aus den mit Hilfe der Conductance-Katheter-Methode gewonnenen Druck-Volumen-Schleifen des BMH errechnen [43,68,70].

Hierzu muss, da die Compliancekurve nicht linear verläuft, statt einer einfachen Produktbildung aus dem Mittelwert des systolischen und diastolischen Blutdrucks und

dem Schlagvolumen das Integral  $W = \int_{V_{\min}}^{V_{\max}} p \cdot dV$  in den Grenzen  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  zur

Berechnung verwendet werden, die Schlagenergie stellt sich hierbei als Fläche innerhalb der Druck-Volumen-Schleife dar.

Sind die Integrationsgrenzen bestimmt, führt die Auswertungssoftware des Conductance-Katheter die Berechnung durch.

Die Schlagarbeit gibt uns Auskunft über den Zustand des Muskels in seiner Funktionalität und Leistungsfähigkeit.

#### **2.4.4. Kontraktilität**

Während des gesamten Versuchsverlaufs wurde bei den fünf Ziegenböcken einmal die Woche mittels der im Kapitel 2.4.1.2 beschriebenen Methode die periphere arterielle Blutdruckkurve gemessen und aufgezeichnet. (siehe auch Abb. 13).

Diese Messungen wurden mit dem Programm Easy-Plot bearbeitet, so dass man anhand der arteriellen Druckkurven der BMH-unterstützten Herzschläge sowie deren ersten (zeitlichen) Ableitung ( $dP/dt$ ) verschiedene Parameter evaluieren konnte.

Zur Beurteilung des hämodynamischen Einflusses des BMH bestimmten wir jeden Parameter vor, während und nach einem BMH-unterstützten Herzschlag.

Hierzu gehörte neben dem mittleren diastolischen Druck ( $P_{MD}$ ) und dem minimalen diastolischen Druck ( $P_{ED}$ ) auch die Geschwindigkeit des maximalen Druckaufbau ( $dP/dt_{max}$ ).

#### **2.5. Analyse der schwerkettigen Myosine (MHC)**

Intraoperativ wurden Muskelproben des Musculus latissimus dorsi von der BMH-Gegenseite entnommen. Weitere Proben wurden nach Abschluss des Trainings sowohl vom selben Ort wie zuvor, als auch von der entsprechenden contralateralen Stelle am trainierten LDM entnommen.

Zur Analyse der MHC wurden die Muskelproben sofort nach Entnahme in flüssigen Stickstoff eingefroren und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Nach Aufbereitung und Pulverisierung der Proben [71,76,114] erfolgte die Myosin-Extraktion nach Hoh et al [55,56,71], Die so erhaltenen Substrate werden zur Elektrophorese auf ein Acrylamid-Gel gebracht. Dort erfolgt die Auftrennung über einen Zeitraum von 16-20 Stunden bei einer Stromstärke von 150 Volt [66,71].

Nach Herauslösen des Gels aus der Elektrophoresekammer erfolgt die Fixation mittels 50% Methanol über 24 Stunden. Hiernach erfolgt die Silberfärbung nach Oakley [86].

Zur Auswertung wurden die so behandelten Gele photodokumentiert und nach Einlesung mittels Scanner mit der Auswertungssoftware Gel-Pro Analyzer Version 3.0 quantifiziert [48,71].

Um die Muskelproben auch mikroskopisch (histologisch) beurteilen zu können wurden die Muskelpräparate nach einer Paraffineinbettung in üblicher Weise geschnitten und weiter verarbeitet. Als Färbemethoden kamen die HE-Färbung (Doppelfärbung mit Hämalaun-Eosin) und die Trichrom-Färbung nach Masson/Goldner zur Anwendung

### **2.6. Statistik**

Mit dem Kolmogonov-Smirnov-Test werden die Messwerte und die absoluten Fehler auf ihre Normalverteilung untersucht. Bei nicht normalverteiltem Kollektiv werden für die Mess- und Fehlerwerte der Median, sowie die 1. und 3. Perzentile gebildet. Im anglo-amerikanischen Raum ist die Angabe in Median und Perzentile unüblich. Da die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit in *Circulation* veröffentlicht wurden [45], werden die Daten als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

Zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer Signifikanz der gepaarten Werte aus den Gruppen der Tabellen 5 und 6 wurde, da keine Normalverteilung vorliegt, der Wilcoxon-Test ( $n=5$ ) durchgeführt. Ab einem Niveau von  $p < 0,05$  wurden die Unterschiede als signifikant angesehen. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit der Auswertungssoftware Win. Stat 3.0 (Kalmia Co. Inc.).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Tiere

Insgesamt wurde bei 12 Burenböcken ein Biomechanisches Herz implantiert. Alle Tiere überlebten die Operation, allerdings konnten nicht alle in die Versuchsgruppe aufgenommen werden, da einige Tiere frühzeitig verstarben (siehe Tabelle 4) und so das notwendige hämodynamische Datenmaterial nicht erhoben werden konnte.

**Tabelle 4**  
**Einteilung und Verlauf der mit einem experimentellen Biomechanischen Herzen versorgten Burenböcke**

Gruppe	Ziegenbock Nr.	Tage im Kreislauf	Verlauf
I		0,6	Intrabronchiale Blutung als Intubationsfolge
		0,6	Anastomosenblutung bei Heparinisierung
		1	Anastomosenblutung bei Heparinisierung
		2	Diffuse Blutung und Prothesenabknickung
II		2	Lungenödem bei Vorhofkompression
		3	Lungenödem bei Vorhofkompression
		2	Lungenödem bei Vorhofkompression
III	1	36	Prothesenabknickung
	2	32	Prothesenabknickung
	3	71	Prothesenabknickung
	4	59	Intestinale Embolisation
	5	414	Pumpkammerbruch mit intrathorakaler Blutung

Die Tiere der Gruppe III wurden als Ziege 1-5 in die in dieser Arbeit behandelten Versuchsgruppe aufgenommen und die hämodynamischen Daten zur Analyse wie ausführlich beschrieben aufgezeichnet.

Am erfolgreichsten konnte das BMH in Ziege 5 trainiert werden. Hier gelang es die hämodynamischen Daten bis zum 409. postoperativen Tag aufzuzeichnen. Der Burenbock verstarb am 414. postoperativen Tag, eine durchgeführte Sektion zeigte als Todesursache eine thorakale Blutung sowie eine Thrombosierung der Pumpkammer nach Perforation der inneren Polyurethanmembran durch eine gebrochene Metallfeder.

## **3.2. Operationstechnik**

### **3.2.1. Stimulatoren und Elektroden**

#### **3.2.1.1. Myostimulatoren**

Alle von uns verwendeten Myostimulatoren arbeiteten technisch einwandfrei.

Aufgrund der im Kapitel 2.2.1.1. beschriebenen technischen Eigenschaften war jedoch ein Schrittmacherwechsel in der 4. postoperativen Woche nötig um das dynamische Training durchführen zu können. Es gelang zu jeder Zeit problemlos und komplikationslos den Itrel II aus seiner subkutanen Tasche zu bergen und durch den Telectronic 7220 zu ersetzen. Postoperative Wundheilungsstörungen der Haut traten in drei Fällen auf und konnten durch stadiengerechte Wundbehandlung beherrscht werden.

#### **3.2.1.2. Muskelelektroden**

Auch die von uns eingesetzten Elektroden arbeiteten zu jeder Zeit technisch einwandfrei, ein Elektrodenbruch trat nicht auf. Bei den wöchentlich durchgeführten Datenaufzeichnungen wurde jeweils auch die Impedanz zwischen den beiden Elektroden gemessen. Diese betrug jeweils zwischen 220 und 310 Ohm.

Beim Einbringen der myokardialen Schraubelektrode zeigten sich intraoperativ vereinzelt Herzrhythmusstörungen, weiterreichende Komplikationen ergaben sich hieraus nicht.

### **3.2.2. Pumpkammer**

Bei der Sektion der Ziege 5 zeigt sich ein Materialfehler der Pumpkammer als Todesursache (siehe Tabelle 4 und Kapitel 3.1.).

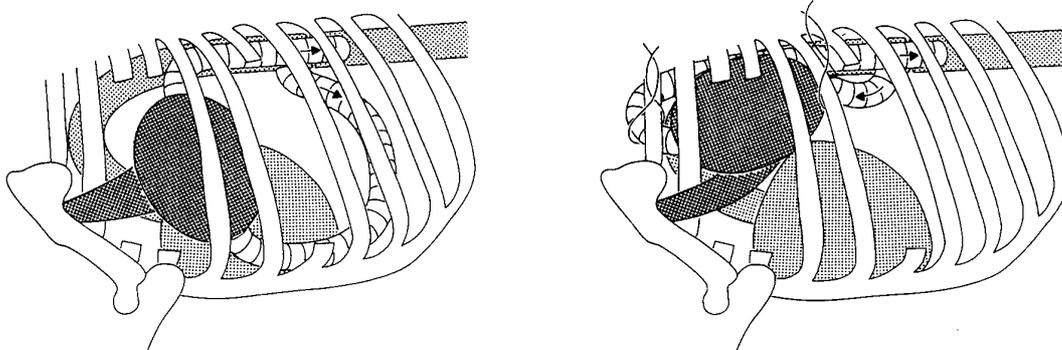
Ziege 4 starb am 59. postoperativen Tag, wie die Sektion ergab, an einer Mesenterialschämie mit dadurch bedingter Darmnekrose. Eine Emboliequelle konnte während der Sektion nicht gefunden werden. Die Polyurethanmembran der Pumpkammer zeigte keine Defekte.

### **3.2.3. Operatives Verfahren**

Wie im Kapitel 2.2.3. aufgezeigt gibt es drei Varianten zur Integration der experimentellen Biomechanischen Herzens in den Kreislauf.

Positioniert man das BMH in Aorta ascendens Position oder in Apico – aortal Position, benötigt man intraoperativ eine Herz-Lungen-Maschine um eine ausreichende Versorgung des Körpers während der Anlage der Anastomosen gewährleisten zu können. Durch diesen erhöhten technischen Aufwand steigt nicht nur der prä-, intra- und postoperative Zeitaufwand, auch die Operationskosten steigen hierdurch deutlich. Daher entschieden wir uns für die Implantation der BMH in Aorta descendens-Position.

Im Verlauf zeigten sich bei einigen Tieren Komplikationen, die sich anhand der Lage des BMH im Thorax beziehungsweise der Länge der Gefäßprothesen ergaben. (siehe Tabelle 4 und Abb. 14).



**Abbildung 14: Möglichkeiten der intrathorakalen Lage der experimentellen Biomechanischen Herzen**

Der Kompression des BMH auf den linken Vorhof und dem dadurch bedingten Lungenödem konnten wir entgegenwirken, indem wir das BMH an der Thoraxwand mit einigen kräftigen Nähten fixierten. Das Problem der Prothesenabknickung konnte trotz einer Kürzung der Prothesenschenkel noch nicht vollständig gelöst werden.

Die Burenböcke blieben nach der Operation noch 48 Stunden in intensivmedizinischer Betreuung. Hierzu wurde ein spezieller Käfig angefertigt, in dem die Ziege so positioniert war, dass die eingebrachten Drainagen, Zugänge und EKG-Elektroden nicht akzidentell entfernt werden konnten.

Nach Entfernung der Drainagen verblieben die Ziegen noch weitere drei Tage in einem gesonderten Gehege, wo die Wundheilung intensiv beobachtet und ein Kostaufbau, sowie eine medikamentöse Aufsättigung mit Clenbuterol durchgeführt wurden.

### 3.3. Hämodynamik

#### 3.3.1. Druckmessung

Die Drücke der experimentellen Biomechanischen Herzen wurden, wie bereits im Kapitel 2.4. aufgeführt, während der Operation durch die Conductance-Katheter-Methode evaluiert. Postoperativ erfolgte einmal wöchentlich die Aufzeichnung der peripheren arteriellen Blutdrücke über die Ohrarterie. Bei Ziege 5 konnte am 132. postoperativen Tag eine Conductance-Katheter-Untersuchung wiederholt werden.

Aufgezeichnet wurden jeweils 10 Sequenzen, die mindestens drei durch eine Muskelkontraktion des experimentellen Biomechanischen Herzens unterstützte Herzschläge enthielten.

Bei den Untersuchungen mit der Conductance-Katheter-Methode wurden zusätzlich die Schlagvolumina, sowie die Schlagarbeit ermittelt.

Diese über die Ohrarterie gewonnenen Druckkurven wurden dann in der Auswertungsphase mit dem Programm Easy Plot grafisch dargestellt und einzeln analysiert.

Hieraus ergab sich Folgendes:

Der intraoperative Druck im kontrahierenden Biomechanischen Herzen, gemessen mit der Conductance-Katheter-Methode (n=4), ergab einen maximalen Druck ( $P_{\text{BMHmax}}$ ) von  $131 \pm 14$  mmHg und einen minimalen Druck ( $P_{\text{BMHmin}}$ ) von  $19.4 \pm 6.2$  mmHg.

Die bei Ziege 5 gewonnenen Daten nach 132 Tagen dynamischen Trainings zeigten ein  $P_{\text{BMHmax}}$  von  $119 \pm 9$  mmHg und ein  $P_{\text{BMHmin}}$  von  $42 \pm 3$  mmHg (siehe Tab. 7).

Die über die Ohrarterie gewonnenen Daten nach einem Monat Training zeigten eine Steigerung des mittleren diastolischen Druckes ( $P_{\text{MD}}$ ) bei durch das BMH unterstützten Schlägen von  $2,9 \pm 1,1$  mmHg ( $P < 0.04$ ), dieses entspricht einer signifikanten Steigerung ( $p < 0,03$ ) von 2,9%. Der  $P_{\text{min}}$  sank um  $2,4 \pm 0,9$  mmHg ( $p < 0,04$ ) (Tabelle 5). Auch der enddiastolische Druck  $P_{\text{ED}}$  sank signifikant ( $p < 0,02$ ) um 2,4%.

Diese Biomechanischen Herzen zeigten eine deutliche hämodynamische Beeinflussung.

Wie man anhand der in Tabelle 6 aufgeführten Daten erkennen kann, sind die am Ende des Trainings gewonnenen Werte für  $P_{\text{MD}}$  und  $P_{\text{min}}$  der einzelnen Ziegenböcke mit den entsprechenden Werten nach einem Monat dynamischen Training (Tabelle 5) vergleichbar.

**Tabelle 5: Über die Ohrarterie gewonnene Trainingsdaten Biomechanischer Herzen nach 1 Monat**

Ziege	$P_{MD}$ [mmHg]		$P_{min}$ [mmHg]	$P_{ED}$ [mmHg]		$dP/dt_{max}$ [mmHg /s]			
	-1	0	0	-1	0	-1	+1		
	1	67.6 ± 3.2	71.2 ± 2.4	43.7 ± 0.18.9	63.4 ± 3.5	58.4 ± 4.1	514 ± 50	658 ± 59	
2	132.4 ± 0.6	131.6 ± 0.8	122.7 ± 0.6	128.0 ± 1.9	126.2 ± 3.0	180 ± 80	214 ± 97		
3	76.7 ± 0.1	79.6 ± 0.9	73.6 ± 3.4	72.4 ± 0.9	73.8 ± 3.3	545 ± 61	576 ± 68		
4	49.2 ± 11.0	50.6 ± 11.0	36.5 ± 12.5	42.5 ± 10.0	43.7 ± 13.2	469.8 ± 61	522.9 ± 93.5		
5	65.7 ± 1.9	67.4 ± 0.7	38.7 ± 1.4	57.5 ± 1.3	51.8 ± 5.3	637 ± 107	880 ± 201		
		$p < 0.04$		$p < 0.04$ (*)		$p < 0.11$		$p < 0.02$	

**Tabelle 6: Über die Ohrarterie gewonnene Trainingsdaten Biomechanischer Herzen am Ende der Versuche**

Ziege	Tage	$P_{MD}$ [mmHg]		$P_{min}$ [mmHg]	$P_{ED}$ [mmHg]		$dP/dt_{max}$ [mmHg /s]	
		-1	0	0	-1	0	-1	+1
		1	32	67.6 ± 3.2	71.2 ± 2.1	55.4 ± 5.4	63.4 ± 3.5	58.4 ± 4.1
2	36	83.7 ± 4.2	82.9 ± 3.8	78.4 ± 0.8	79.0 ± 3.5	80.0 ± 2.9	317 ± 44	386 ± 12
3	71	64 ± 1.3	65.7 ± 2	52.3 ± 1.5	56.5 ± 2.4	55.3 ± 3.6	488 ± 42	583 ± 53
4	59	71.5 ± 5.9	75.6 ± 4.3	61.4 ± 5.0	64.4 ± 5.4	61.4 ± 5.0	482 ± 29	487 ± 31
5	414	78.1 ± 2.3	81.3 ± 0.5	55.3 ± 2.7	71.3 ± 1.2	65.0 ± 1.0	471 ± 107	543 ± 44

-1= vor dem unterstützten Schlag; 0= unterstützter Schlag; +1= nach dem unterstützten Schlag

### 3.3.2. Schlagvolumenmessung

In der Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Schlagvolumenmessung durch die Conductance-Katheter-Methode aufgeführt.

Hierbei ergaben sich intraoperativ Schlagvolumina des BMH von  $53,8 \pm 22,4$  ml (n=4, Tabelle 7 und Abbildung 15).

Am 132. postoperativen Tag wurden bei Ziege 5 Volumina von  $34,8 \pm 1,6$  ml per Schlag (Abb. 13 B) beziehungsweise 1,4 l/min bei einer Schlagfrequenz des BMH von 40 bpm gemessen. Bei dieser Herzkatheter-Untersuchung wurde das BMH bei Frequenzen von 80 bpm in einem 1:2 Mode synchronisiert. Dieses entspricht im gewählten Stimulationsprotokoll aus Tabelle 3 einem 1:3 Mode bei einer Herzfrequenz von 110-130 bpm.

Die in Abbildung 13B erkennbare Verdichtung („coiling“) im Bereich zwischen 136 und 142 ml beruht auf minimalen Volumenänderungen in der Pumpkammer des BMH, ausgelöst durch die nicht unterstützten Herzaktionen.

**Tabelle 7: Schlagvolumen-Bestimmung Biomechanischer Herzen mittels CKM intraoperativ und zusätzlich bei Ziege 5 am 132. postoperativen Tag**

	SV	$P_{\text{BMHmax}}$	$P_{\text{BMH-MD}}$	$P_{\text{BMHmin}}$	W
Ziege	[ml]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[J]
1 *	$31.1 \pm 2.3$	$110 \pm 5$	$29 \pm 2$	$16 \pm 2$	$0.6 \pm 0.2$
2 *	$70.8 \pm 3.0$	$147 \pm 4$	$35 \pm 3$	$24 \pm 4$	$1.1 \pm 0.2$
3 *	$52.2 \pm 3.6$	$136 \pm 11$	$33 \pm 3$	$18 \pm 3$	$0.8 \pm 0.1$
4 *	Fehlfunktion der Messtechnik				
5 *	$87.0 \pm 5.1$	$142 \pm 6$	$34 \pm 1$	$28 \pm 5$	$1.0 \pm 0.2$
Tag 132.	$34.8 \pm 1.6$	$128 \pm 9$	$48 \pm 4$	$42 \pm 3$	$0.2 \pm 0.1$

V= Schlagvolumen,  $P_{\text{BMHmax}}$  = maximaler Druck während der Muskelkontraktion im BMH;

$P_{\text{BMH-MD}}$ = mittlerer „diastolischer“ Druck während der Muskelkontraktion im BMH;

$P_{\text{BMHmin}}$ = geringster Druck nach Muskelkontraktion im BMH, W= Schlagarbeit

### **3.3.3. Schlagarbeit**

Die durch die Conductance-Katheter-Methode gewonnenen Druck-Volumen-Schleifen erlauben nicht nur eine Bestimmung der verschiedenen Druckniveaus (vergleiche Kapitel 3.3.1.) und des Schlagvolumens (Kapitel 3.3.2.) der BMH, auch ist eine Berechnung der Schlagarbeit aus den gewonnenen Daten möglich.

Intraoperativ ergaben sich bei der Auswertung von n=4 BMH (vergleiche Tabelle 7) eine durchschnittliche Schlagarbeit von  $0,72 \pm 0,32$  J.

Nach 132 Trainingstagen und vollständiger Umwandlung der Muskelfasern (siehe Kapitel 3.3.4. ) zeigte sich eine deutlich reduzierte Schlagarbeit von  $0,2 \pm 0,07$  J.

### **3.3.4. Kontraktilität**

Um die Kontraktilität des Muskels in vivo zu bestimmen, verwenden wir die Geschwindigkeit des maximalen Druckaufbaus ( $dP/dt_{max}$ ). Um die Wirkung des BMH auf die Hämodynamik zu belegen, müssen die nativen Herzschläge vor (-1) und nach der BMH-Kontraktion (+1) in Relation zueinander gesetzt werden.

Die über die Ohrarterie gewonnenen Daten nach einem Monat und bei Ende des Versuches werden auf die übliche Weise (siehe Kapitel 2.4.4.) ausgewertet und in Tabelle 5 bzw. Tabelle 6 aufgelistet.

Die weitere Auswertung der Daten zeigt einen Monat postoperativ (Tabelle 5) eine signifikante Steigerung ( $p < 0,02$ ) der Kontraktilität von  $20,5 \pm 8,1\%$  und auch die Daten bei Ende des Versuches sind vergleichbar.

## **3.4. Schwerkettige Myosine**

Bevor die Muskelproben auf die in Kapitel 2.5. (55,56,76,86,114) und von Keller und Klempien (57,71) in unserer Arbeitsgruppe etablierten Methode verarbeitet wurden, erfolgte die makroskopische und mikroskopische Betrachtung (siehe Abb. 14). Hierbei zeigten sich in allen Muskelproben makroskopisch gut erhaltene Muskellappen. Insbesondere der Muskel der Ziege 5 zeigte nach 414 Tagen durchgehendem Training mit 18 mm die größte Muskeldicke mit sehr gutem makroskopischen und auch mikroskopischen Strukturerehalt.

Die Analyse der MHC bei den intraoperativ gewonnenen Muskelproben des kontralateralen Musculus latissimus dorsi (LDM) ergab durchschnittlich einen Gehalt von  $21,3 \pm 5,9\%$  Typ-I-Fasern und einen Anteil von  $78,7 \pm 5,9\%$  Typ-II-Fasern.

Makroskopie - Muskelquerschnitte

untrainiert

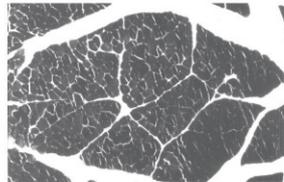


Dynamisch trainierter Muskel

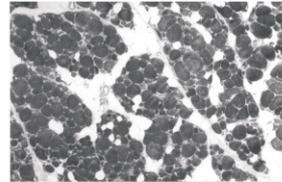


Mikroskopie - Trichromfärbung, Vergrößerung x 300

Muskel präoperativ

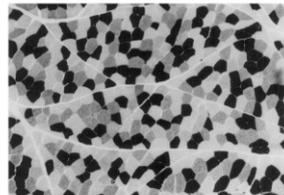


Dynamisch trainierter Muskel

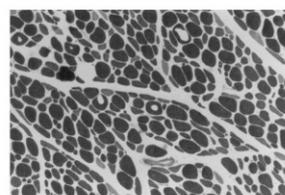


Histochemie - ATPase-Färbung nach Brooke und Kaiser, pH 4.53, x 250

Muskel präoperativ

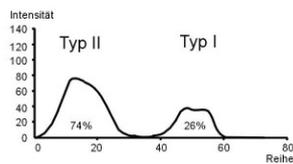


Dynamisch trainierter Muskel

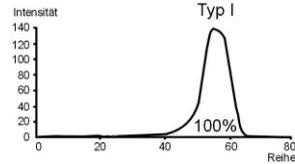


Biochemie - Gelelektrophorese schwerer Ketten des Myosins

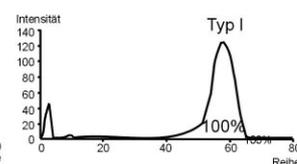
Muskel präoperativ



Dynamisch trainierter Muskel



Herzmuskel



**Abbildung 14**

- A: Makroskopie: Querschnitte des untrainierten MLD und des doppelt gefalteten Muskels**  
**B: Trichromfärbung von in Paraffin eingebetteten Muskelproben. Links präoperativ, rechts trainiert. Auch hier ist der Strukturverlust deutlich erkennbar**  
**C: Histochemisch lässt sich eine Umwandlung in funktionell adaptierte unermüdbare Typ-I-Fasern zu 100% erkennen**  
**D: Die schweren Ketten im unermüdbaren Muskel gleichen geleelektrophoretisch denjenigen des Herzens.**

Nach durchgeführtem dynamischen Training wie im Kapitel 2.3.1 und Tabelle 3 aufgeführt, ergab sich bei der Analyse bei allen 5 Tieren eine deutliche Umwandlung der Myosin Heavy Chains zugunsten der MHC-I.

Im Einzelnen zeigten die Muskelproben des trainierten LDM der Ziege 1 nach 36 Tagen Training durchschnittlich 36% MHC-I, bei Ziege 2 finden sich nach 32 Tagen 31%, bei Ziege 3 49% nach 71 Tagen und bei Ziege 4 nach 59 Tagen 34% Typ-I-Fasern. Die deutlichste Umwandlung von MHC-II in MHC-I fand sich erwartungsgemäß nach 414 Tagen Training bei den Proben der Ziege 5. Hier ergab die Analyse ein Anteil von 100% Typ-I-Faser Myosin.

## 4. Diskussion

### 4.1. Tiere

Die Arbeitsgruppe um Guldner nutzte zunächst Kälber als Versuchstiere. Da Kälber im Wachstum befindliche Tiere sind, kann man die so gewonnenen Ergebnisse nicht auf Modelle mit ausgewachsener Muskulatur übertragen [20]. Dieses ist insofern von Bedeutung, da muskuläre Herzunterstützungssysteme bei erwachsenen Patienten angewandt werden sollen.

Bei anderen Arbeitsgruppen dienten Hunde als Versuchstiere [1,14,58]. Da bei Langzeitversuchen unsere Teams ein- bis zweimal wöchentlich Messungen über 20-30 Minuten am still stehenden Tier erforderlich waren, eignen sich die vom Temperament eher ruhigen (kastrierten) Ziegen besser als beispielweise Hunde, Schweine und Schafe. Zudem konnten Iannuzzo und Mitarbeiter bei histologischen und histochemischen Analysen bei verschiedenen Tierarten wie Hund, Schwein und Ziege im Vergleich zur menschlichen Muskulatur feststellen, dass der LDM der Ziege der humanen Muskulatur in Bezug auf ihre Faserzusammensetzung, myofibrilläre ATPase-Aktivität, mitochondriale Enzymaktivität, sowie dem prozentualen Anteil an Typ-I-Fasern am ähnlichsten ist [21,60].

Dies sind nicht die einzigen Gründe, die die Burenziege, wie auch die Wiener-Arbeitsgruppe feststellte [40], als Versuchstier prädestiniert. Ihre Muskelmasse von ca. 150 g bei der weiblichen und ca. 300 g beim Bock liegt deutlich über derjenigen der sonstigen Hausziegen und der Hunde. Auch kommt sie der Muskelmasse des Menschen von ungefähr 600 g deutlich näher, so dass die Ergebnisse der Experimente auf klinische Anforderungen übertragen werden können.



Ihre Größe und Gewicht von 70-100 kg entsprechen ebenfalls dem eines durchschnittlichen erwachsenen Menschen, so dass die Übertragbarkeit der Größe des BMH vom Tiermodell auf den potenziellen Patienten möglich ist. Der breite Thorax, der ein problemloses Unterbringen des BMH erlaubt, ist ein weiterer Vorteil dieser Tierart. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Burenziege sich insgesamt hervorragend für Bau und Testung muskulärer Herzunterstützungssysteme geeignet.

### 4.2. Operationstechnik und Pumpkammer

Bisher erforderte der Bau von Skelettmuskelventrikeln ein zweizeitiges Vorgehen. Dieses beinhaltet zunächst die Konstruktion eines SMVs um einen Kunststoffkern, gefolgt von einer 2-3wöchigen Ruhephase mit Kapillarneueinsprossung (vascular delay) und einer

6-8wöchigen Phase der elektrischen Konditionierung. In einer zweiten Operation erfolgte dann die Integration des SMVs in den Kreislauf [1,14,58,77].

Um zunächst abzuklären, ob eine in einer einzeitigen Operation gebaute, muskuläre Blutpumpe im Kreislauf trainiert werden kann und effektiv pumpt, sollte der Versuchsaufbau möglichst sicher und einfach gestaltet werden. Daher verwendeten wir hier ein klappenloses Modell um Langzeitkomplikationen wie Klappendysfunktionen und thromboembolische Ereignisse zu vermeiden,

Jede Thorakotomie mit Aortotomie bei terminal herzinsuffizienten Patienten geht mit einem nicht unerheblichen Operations-Risiko einher. Dieses Risiko steigt mit der Dauer der Operation, dem Alter und den Vorerkrankungen. Des Weiteren ist die Komplikationsrate, insbesondere die Gefahr perioperativer Blutungen, bei einem zweiten operativen Eingriff erhöht. Daher ist davon auszugehen, dass bei den hier betroffenen multimorbiden Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III-IV ein einzeitiges Vorgehen eine geringere perioperative Mortalitätsrate und eine reduzierte Blutungskomplikation zur Folge haben wird als ein zweizeitiges Vorgehen.

Durch die End-zu-seit-Anastomosierung des BMH an die Aorta descendens, bei der die Aorta nur partiell seitlich abgeklemmt wird, entfällt die Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) und somit zusätzliche Komplikationsmöglichkeiten.

Bei den hier ausgewerteten Tieren der Gruppe 3 zeigten sich bei der makroskopischen und mikroskopischen Betrachtung der trainierten Muskulatur ein gut erhaltenes Muskelgewebe. Vereinzelt fanden sich jedoch bei der histologischen Untersuchung der Muskelproben der Tiere aus den Gruppen I-II Muskelnekrosen lateral der Faltung des Muskels. Diese Nekrosen könnten jedoch in Zukunft vermieden werden, wenn man statt der hier verwendeten Muskelschlauch-Technik den Muskel ungefaltete in mehreren Schichten um die Pumpkammer wickelt.

Die Ligatur der Aorta descendens zwischen den beiden Anastomosen erfolgte um den gesamten Blutfluss durch die Pumpkammer zu leiten und damit die Blutflussgeschwindigkeit zu erhöhen und die thromboembolischen Komplikationen zu minimieren.

Als weitere operativ bedingte Komplikationen sind das Lungenödem und die Prothesenabknickungen zu nennen (vergleiche Kapitel 3.1). Insgesamt führten diese Probleme bei sieben der zwölf Tiere zum Tode. Das Lungenödem konnten wir auf eine Kompression des BMH auf den linken Vorhof zurückführen. Die Prothesenabknickung

bedingte sich aus der Länge der Prothesenschenkel, sowie der cross-over-Anastomosierung. Um diese Komplikation in Zukunft zu vermeiden, werden beide Prothesenschenkel gekürzt und nicht mehr überkreuzt (siehe Abb. 10), sondern direkt anastomosiert. Des Weiteren soll das BMH an der Thoraxwand fixiert werden, um eine Dislokation der Pumpkammer und somit eine Prothesenabknickung und eine Kompression des linken Vorhofs zu vermeiden.

Strömungsmechanisch treten theoretisch bei der Fass-Form der Pumpkammer des BMH weniger Turbulenzen auf als bei „Sack-Ventrikeln“ mit einer Flussänderung über 300 Grad. Damit reduziert sich schon aufgrund der Form der beim BMH verwendeten Pumpkammer das Risiko der Thrombenbildung beträchtlich.

Auch ist die Größe der hier verwendeten Pumpkammer mit 150 ml (vergleiche Kapitel 2.2.2.) verglichen mit dem Fassungsvermögen der „Sack-Ventrikel“ von 20 ml [1,14,58,77] eher auf klinische Bedürfnisse übertragbar.

Mit den stabilisierenden Metallfedern zur Verstärkung der Pumpkammer sollte zweierlei erreicht werden: zunächst soll einer Ausdehnung der Pumpkammer entgegengewirkt werden, um einen übermäßigen Druck auf den eng um die Pumpkammer gewickelten Muskelschlauch zu vermeiden. Letzteres könnte ansonsten zu Muskelnekrosen und damit zu einer verminderten Pumpleistung führen. Zweitens sollen die 16 Metallfedern eine Ruptur der Kammer verhindern. Das gelang nicht immer. Bei Ziege Nummer 5 perforierte eine gebrochene Metallfeder durch die Polyurethanmembran der Pumpkammer (vergleiche Kapitel 3.1.). Diese Perforation hatte eine thorakale Blutung zur Folge, die letztendlich zum Tode führte. Um dieses in Zukunft zu vermeiden, wird bei der nächsten Generation Pumpkammern auf diese Metallfedern verzichtet werden. Zur Aufrechterhaltung der Form wird dann ein Nylongitter zwischen Doppelmembran und Silikonschicht eingearbeitet werden.

Bei den nächsten Pumpkammern soll noch eine zweischichtige Polyurethanmembran beibehalten werden. Diese hat sich, auch im Vergleich mit anderen Membranen bei künstlichen Herzunterstützungssystemen, bewährt [50]. Im Vergleich zu einer biologischen Auskleidung mit Perikard oder Pleura ist sie einfacher zu verarbeiten und schützt sicher vor einer Kammerruptur [4,112]. Für einen späteren klinischen Einsatz könnte sich zur Thromboembolieprophylaxe eine Beschichtung der Blutkontaktfläche aus autologem Endothel von Beinvenen eignen.

### **4.3. Stimulationsprotokoll und Medikation**

Wie schon im Kapitel 2.3.1. erwähnt, basiert das Stimulationsprotokoll auf vorherigen Experimenten der Arbeitsgruppe Guldner [43,44,48,68,69]. Unter Verwendung eben dieses Protokolls konnte man mit dem in Kapitel 1.1.3.2.2. ausführlich beschriebenen elastischen Trainingsmodell Schlagvolumina von mehr als 1 l/min pumpen [48]. Im Unterschied zu Stimulationsprotokollen anderer Blutpumpen beginnt dieses Stimulationsmuster schon intraoperativ.

Um dieses Stimulationsprotokoll durchführen zu können mussten wir, wie im Kapitel 2.3.1. aufgeführt, zwei verschiedene Myostimulatoren verwenden. Für die erste Phase des Trainings mit Burst-Frequenzen von 1-3 Schlägen pro Minute wurde der mit dem Herzen unchronisierte Irel II (Metronic model 7424) verwendet, da es keine handelsübliche EKG-getriggerte Myostimulatoren gab, die mit einer so niedrigen Anzahl von Burst stimulieren konnten.

Zukünftig soll ein von unserer Arbeitsgruppe entwickelter Prototyp eines Myostimulators dieses Problem lösen [67] und durch seine „Multiprogrammierbarkeit“ eine Vielzahl verbesserter Stimulationsmuster erzeugen können.

### **4.4. Hämodynamik**

Die Conductance-Katheter-Methode wurde entwickelt, um Volumenänderungen im linken Herzventrikel zu bestimmen [7,8,9,103,104]. Sie basiert auf der Registrierung der Änderung der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes im Ventrikellumen während der Befüllung und Entleerung des linken Ventrikels. Vor der Anwendung in der Polyurethan-Pumpkammer des im Kreislauf integrierten BMHs führte Klapproth eine Validierung dieser Volumetrie in vitro durch [68,69,70]. Diese Untersuchungen zeigten, dass weder Änderungen im elektrischen Feld, eine Parallel-Conductance, noch die Kontraktionsgeschwindigkeit einen Einfluss auf die Messgenauigkeit haben. Ein Vergleich der Schlagvolumenbestimmung mittels Conductance-Katheter-Methode mit einer unabhängigen Volumenmessung zeigte eine enge Korrelation ( $r=0.998$ ) mit einem maximalen relativen Fehler von  $6,1\pm 0,4\%$  [9]. Wir können daher von verlässlichen Werten bei der Schlagvoluminabestimmung ausgehen.

Zur Schlagvolumenmessung im BMH erfolgt die Platzierung des Conductance-Katheter mit seinen 12 Elektroden entsprechend der Abbildung 13A im Lumen der Pumpkammer. Zu beachten ist, dass es sich bei der Conductance-Katheter-Methode um eine relative Methode handelt. Um Absolutwerte zu erhalten, muss mit einer zweiten Methode zuvor kalibriert werden. Hierzu wird das Schlagvolumen mit Hilfe der Thermodilutionsmethode

mit einem Swan-Katheter bestimmt. Die Schlagarbeit oder auch Schlagenergie lässt sich aus den, mit Hilfe der Conductance-Katheter-Methode gewonnenen, Druck-Volumen-Schleifen des BMH errechnen [43,68,69,70].

In diesem Experiment konnte aus der Pumpkammer Blut bis zu 1,4 l/min gepumpt werden. Bei dieser Förderleistung handelt es sich jedoch keineswegs um ein zusätzliches, kreislaurelevantes Pumpvolumen, das auch die Pulmonalarterie passieren würde. Wegen eines hohen Pendelflusses am klappenlosen BMH und im Einklang mit Modellrechnungen bei vergleichbaren klappenlosen Pumpventrikeln durch die Wiener Arbeitsgruppe um Schima [100] ist höchstens eine kreislaufwirksame Flusszunahme von 3-4% zu erwarten. Diese Kalkulation macht deutlich, dass künftig nur von klappentragenden muskulären Pumpventrikeln mit einer deutlichen Unterstützung des insuffizienten Herzens zu rechnen ist.

### **4.5. Schwerekettenige Myosine**

Muskelfasern können aufgrund ihres verschiedenen ATP-Gehaltes, beziehungsweise einer unterschiedlichen ATPase-Aktivität, histochemisch differenziert werden [10,15,16]. Typ-I-Fasern mit hohem ATP-Gehalt sind langsame Muskelfasern mit großer Ausdauer („Marathonläufer“), Typ-II-Fasern mit niedrigem ATP-Gehalt sind schnell kontrahierende Muskelfasern mit schneller Ermüdung („Sprinter“). Weiterhin können sowohl Typ-I-, wie auch Typ-II-Fasern noch in Untergruppen unterteilt werden.

In der Gelelektrophorese zeigen MHC-I und MHC-II deutlich unterschiedliche Laufgeschwindigkeiten [66,71], daher können die Banden eindeutig unterschieden werden. Typ-I-Fasern enthalten schwerekettenige Myosine MHC-I, während man bei Typ-II-Fasern schwerekettenige Myosine MHC-II findet. In der Densitometrie konnte nun hier gezeigt werden, dass bei den Tieren 1-4 eine Umwandlung von Typ-II- zu Typ-I-MHC begonnen hatte. Bei Ziege 5 sprachen 100% MHC-I für eine vollständige Transformation der Muskelfasern.

Es ist also möglich, den LDM sowohl am Trainingsmodell [44,48], als auch im Kreislauf elektrisch zu transformieren und eine Umwandlung vom „Sprinter-“ zum „Ausdauer Muskel“ mit klinikrelevanter Förderleistung vorzunehmen.

#### 4.6. Ausblick

Im Rahmen dieser Untersuchung ist es gelungen, das Biomechanische Herz, eine autologe muskuläre Blutpumpe, in einer Operation zu bauen und im Kreislauf mit Clenbuterol aufzutrainieren und bis zu 414 Tagen pumpen zu lassen.

Vor einem klinischen Einsatz müssen jedoch noch verschiedene Fragen bearbeitet werden:

Wie kann die Trainingszeit von 4-6 Monaten bis zur klinisch relevanten oder maximalen Pumpleistung verkürzt werden? Erste Ergebnisse von zur Zeit durchgeführten transkutanen, niederfrequenten Dauerstimulationen des Musculus latissimus dorsi von 2-3 Wochen lassen bereits während der ersten postoperativen Woche klinisch relevante Förderleistungen von über 0.5 l/min messen. Unter Anwendung der neusten Verfahren und Erkenntnisse gelingt es unserer Arbeitsgruppe zum jetzigen Zeitpunkt, das Maximum der Förderleistung eines BMH mit 2-3 l bereits nach zwei Monaten zu erreichen.

Wie kann das effektive (durch die Arteria pulmonalis fließende) zusätzlich geförderte Pumpvolumen vergrößert werden? Dazu müssen die klappenlosen BMHs durch klappentragende BMHs ersetzt werden, da wegen eines hohen Pendelflusses klappenlose BMHs nur zu einem geringen Grad hämodynamisch wirksam sind. Modellrechnungen der Wiener Arbeitsgruppe um Schima [100] bei vergleichbaren klappenlosen Pumpventrikeln sprechen hier von einer kreislaufwirksamen Flusszunahme von 3-4%. Andere klinische Experimente unserer Arbeitsgruppe, die die Kreislaufwirksamkeit klappenloser BMHs mit der von klappentragenden vergleichen, zeigen ähnliche Zahlen. Erste Ergebnisse ergaben, dass bei Anwendung zweier Klappen die effektive Kreislaufunterstützung am insuffizienten Herzen über 60% betragen kann. Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigen auch, dass eine muskuläre Blutpumpe ein insuffizientes Herz besser und effektiver entlasten und unterstützen kann als am gesunden Myokard möglich.

Wie kann ein von der Innenfläche der Pumpkammer ausgehendes Thromboembolierisiko minimiert werden? Zur Verringerung des thromboembolischen Risikos sollte die Blutkontaktfläche der Pumpkammern mit athrombogenen autologem Gewebe überzogen sein. Dafür könnte sich eine Beschichtung der Pumpkammer mit autologem Endothel von Beinvenen eignen.

Da der Musculus latissimus dorsi (LDM) fast bei allen Patienten zur Verfügung steht, dürften Engpässe in der Bereitstellung nicht zu erwarten sein.

Des Weiteren würden autologe muskuläre Blutpumpen keine Abstoßungsreaktionen und keine erhöhte Infektionsrisiken bei fehlender Notwendigkeit einer Immunsuppression bewirken. Zudem fallen vermutlich geringere Kosten als bei Herztransplantationen und der Implantation von Kunstherzen an. Die Untersucher erwarten, dass dieses Biomechanische Herz nach weiterer Optimierung mit einer zusätzlichen Förderleistung von 2-3 l/min bei medikamentös ausbehandelten, herzinsuffizienten Patienten zu einer ergänzenden Therapieform der Herztransplantation heranreifen wird.

## 5. Zusammenfassung

Während eines Forschungszeitraumes von über 14 Jahren konnte die Arbeitsgruppe um Guldner in einem Großtiermodell mit afrikanischen Burenziegen Skelettmuskelventrikel an einem intrathorakalen, elastischen Trainingsmodell mit klinisch relevanten Schlagvolumina erforschen. Der Schwerpunkt der Forschung lag auf der Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Stimulationsmuster, Druckbelastungen und Pharmaka auf die Pumpleistung des SMV. Anhand dieser Ergebnisse gelang es unter der Medikation von Clenbuterol SMV bereits intraoperativ gegen einen Widerstand von 60 mmHg zu trainieren und klinikrelevante Pumpvolumina zu fördern [43,44,48,68,69]. Basierend auf diesen grundlegenden Ergebnissen und Erfahrungen wurde ein einzeitiges operatives Verfahren für kreislaufintegrierte muskuläre Blutpumpen entwickelt. Diese als Biomechanisches Herz (BMH) bezeichnete Muskelpumpen mit klinikrelevanter Größe pumpen bereits intraoperativ. Hierbei konnten mit einem Conductance-Katheter Schlagvolumina von  $53,8 \pm 22,4$  ml gemessen werden [9,7,68,69,70]. Bereits einen Monat postoperativ während des Trainings, unterschieden sich der über die Ohrarterie gemessene mittlere und enddiastolische Blutdruck von den BMH-unterstützten zu den nicht unterstützten Herzaktionen signifikant ( $P_{MD} +2,9\%$  ( $p < 0,03$ ),  $P_{ED} -2,4\%$  ( $p < 0,02$ )). Die maximale Kontraktilität des linken Ventrikels  $dp/dt_{max}$  stieg nach einer BMH-unterstützten Ventrikelkontraktion um 20,5% an ( $p < 0,02$ ). Bei einem BMH konnte am 132. Tag eine Kontrolluntersuchung mittels Conductance-Katheter durchgeführt werden. Dieses BMH, das insgesamt 414 Tage im Kreislauf pumpte und aus einem LDM von etwa 300 g gebaut wurde, förderte 34,8 ml pro Kontraktion und kontinuierlich 1,4 l/min. Aufgrund eines hohen Pendelflusses am klappenlosen BMH war es jedoch nur wenig kreislaufwirksam. Diese minimale Zunahme der Kreislaufunterstützung steht im Einklang mit Modellrechnungen bei vergleichbaren klappenlosen Pumpventrikeln durch die Wiener Arbeitsgruppe um Schima [100], die höchstens eine kreislaufwirksame Flusszunahme in der Arteria pulmonalis von 3-4% berechnet.

Durch biochemische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass sich die Muskelfasern des trainierten LDM bei den Ziegen 1-4 von MHC-II-Fasern zu MHC-I-Fasern bereits teiltransformiert waren. Bei dem Muskel der Ziege 5 war diese Transformation vollständig abgeschlossen.

Das mit Clenbuterol in kliniküblicher Dosierung medikamentös unterstützte Biomechanische Herz konnte in einer einzeitigen Operationstechnik konstruiert und im Kreislauf suffizient trainiert werden. Nach weiterer Optimierung, unter anderem Verwendung klappentragender BMHs und transkutaner, niederfrequenter

Prästimulationen des LDM über 2-3 Wochen (siehe Kapitel 4.6), ist davon auszugehen, dass BMHs eine zusätzlichen Förderleistung von 2-3 Litern pro Minute erbringen können. Dies könnte für viele Herzinsuffiziente durch die verbesserte Perfusion Leben erhalten und Lebensqualität verbessern. Ein therapeutischer Engpass ist aufgrund der kaum eingeschränkten Verfügbarkeit des Musculus latissimus dorsi (LDM) nicht zu erwarten. Weitere Vorteile autologer muskulärer Blutpumpen liegen bei fehlenden Abstoßungsreaktionen und geringeren Infektionsrisiken bei fehlender Notwendigkeit einer Immunsuppression. Zudem fallen vermutlich geringere Kosten als bei Herztransplantationen und Kunstherzen an.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Acker MA, Hammond RL, Mannion JD, Salmons S, Stephenson LW: Skeletal muscle as the potential power source for a cardiovascular pump: assessment in vivo. *Science* 236:324-27 (1987)
2. Acker MA, Hammond RL, Manion JD, Salmons S, Stephenson LW: An autologous biologic pump motor. *J Thorac Cardiovasc Surg.*; 92:733-46 (1986)
3. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke – Statistical Update. Dallas, [<http://www.americanheart.org>] (1999)
4. Anderson DR, Pochettino A, Hammond RL, Hohenhaus E, Spanta AD, Bridges CR jr, Lavine S, Bhan RD, Colson M, Stephenson LW: Autologously lined skeletal muscle ventricles in circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 101, 661-70 (1991)
5. Arabia FA, Smith RG, Jaffe C, Wild JC, Rose DS, Nelson RJ, MyClellan DM, Acuna GA, Edling NG, Harrington NK, Rabago G, Tsen AC, Arzouman DA, Sethi GK, Copeland JG: Cost analysis of the Novacor left ventricular assist system as a outpatient bridge to heart transplantation. *ASAIO J*; 42(5):546-9 (1996)
6. Arabia FA, Smith RG, Rose DS, Arzouman DA, Sethi GK, Copeland JG: Success rates of long-term circulatory assist devices used currently for bridge to heart transplantation. *ASAIO J*; 42 (5):542-6 (1996)
7. Baan J, Aouw Jong TT, Kerkhof PLM, Moene RJ, Van Dijk AD, Van der Velde ET, Koops J: Continuous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimension obtained with impedance catheter. *Cardiovasc Res* 1981;15:328-34 (1981)
8. Baan J, Van der Velde ET, Steendijk P; Koops J: Calibration and application of the conductance catheter for ventricular volume measurement. *Automedica*; 11:357-65 (1989)
9. Baan J.: Continuous measurement of ventricular volume by conductance catheter. In: Winter UJ (eds): *Impedance measurement in the clinical cardiology*. Darmstadt: Steinkopff (1993)
10. Barnard RJ, Edgerton VR, Furukawa T, Peter JB: Histochemical, biochemical and contractile properties of red, white, and intermediate fibers. *Am J Physiol* 220, 410-14 (1971)

11. Boeken U, Feindt P: LionHeart LVD-2000. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag Darmstadt 2003, Kapitel 3:161-166 (2003)
12. Bridges CR Jr, Hammond RL, Anderson DR: Skeletal muscle powered counterpulsation. In: Carpentier A, Chachques JC, Grandjean P (eds.): Cardiomyoplasty. Mount Kisco, NY; Futura Publishing; 227-49 (1991)
13. Bridges CR Jr, Hammond RL, Dimeo F, Anderson WA, Stephenson LW: Functional right-heart replacement with skeletal muscle ventricles. *Circulation*; 80(5):183-91 (1989)
14. Bridges C.R.Jr, Brown WE, Hammond RL, Anderson DR, Anderson WA, DiMeo F, Stephenson LW: Skeletal muscle ventricles: Improved performance at physiologic preloads. *Surgery* 106:275-82 (1989)
15. Brooke MH, Kaiser KK: Some comments on the histochemical characterization of muscle adenosine triphosphatase. *J Histochem Cytochem* 17, 431-32 (1969)
16. Brooke MH, Kaiser KK: Three "myosin adenosine triphosphatase" systems: the nature of their pH lability and sulfhydryl dependence. *J Histochem Cytochem* 18, 670-72 (1970)
17. Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM: Differentiation of fast and slow muscles in the cat hind limb. *J Physiol*; 150:399-416 (1960)
18. Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM: Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J Physiol* 150:417-39 (1960)
19. Carpentier A, Chachques JC: Myocardial substitution with stimulated skeletal muscle: First successful clinical case. *Lancet* 1985;1:1267 (1985)
20. Chekanov V, Eisenstein R, Tchekanov G, Karakozov P, Nikolaychik V, Akhtar M: Electrical Stimulation Transforms Muscle, Increase Angiogenesis, Prevents Atherosclerosis and What else ?. In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis CJ (eds): *Cardiac Bioassist 2002*. Shaker Verlag, Aachen 2003; Kapitel 7:105-24 (2003)
21. Chiu RC, Kochamba G, Walsh G, Dewar M, Desrosiers C, Dionisopoulos T, Brady P, Ianuzzo CD: Biochemical and functional correlates of myocardium-like skeletal muscle as a power source for cardiac assist devices. *J Card Surg* 4:171-79 (1989)
22. Chiu RCJ, Walsh GL, Dewar ML, De Simon J-H, Khalafalla AS, Ianuzzo D: Implantable extra-aortic ballon assist powered by transformed fatigue resistant skeletal muscle. *J Thorac CardioVasc Surg*; 94:694-707 (1987)

23. Cho PW, Levin HHHR, Curtis WE, Tsitlik JE, DiNatale JMMM, Kass DA, Gardner TJ, Kunel RW, Acker MA: Pressure-volume analysis of changes in cardiac function in chronic cardiomyoplasty. *Ann thorac Surg*; 56(1): 38-45 (1993)
24. Christ JE, Spira M: Application of the latissimus dorsi muscle to the heart. *Ann Plas Surg*, 8(2):118-21 (1982)
25. Cloy MJ, Myers TJ, Stutts LA, Macris MP, Frazier OH: Hospital charges for conventional therapy versus left ventricular assist system therapy in heart transplant patients. *ASAIO J*; 41(3):535-9 (1995)
26. Cotter M, Hudlicka O, Pette D, Staudte H, Vrbova G: Changes of capillary density and enzyme pattern in fast rabbit muscle during long-term stimulation. *J Physiol (Lond)*; 230(1):35-35 (1973)
27. Deng MC, Weyand M, Hammel D, Schmid C, Kerber S, Schmidt C, Breihardt G, Scheld HH: Secelction and outcome of ventricular assist device patients: the Muenster experience. *J Heart Lung Transplant* 17(8):817-25 (1998)
28. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO):  
Jahresbericht 2002, Juli 2003 (2003)
29. Dewar ML, Drinkwater DC, Chiu RC: Synchronously stimulated skeletal muscle graft for myocardial repair. An experimental study. *J Thjorac CardioVasc Surg*; 87(3):325-31 (1984)
30. Dohmen PM, Laube H, de Jonge K, Baumann G, Konertz W: Mechanical circulatory support for one thousand days or more with the Novacor N100 left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117(5):1029-30 (1999)
31. Driever R, Vetter HO: Thoratec IVAD-System. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung* Steinkoff Verlag Darmstadt 2003, Kapitel 3:135-40 (2003)
32. Eisenberg BR, Brown JMC, Salmons S: Restoration of fast muscle characteristics following cessation of chronic stimulation. The ultrastructure of slow-to-fast transformation. *Cell Tissue Res*; 238(2):221-30 (1984)
33. Eisenberg BR, Salmons S: The reorganization of subcelluar structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. A stereological study. *Cell Tissue Res*; 220(3):449-71 (1981)
34. El Banayosy A, Körfler R Thoratec-VAD. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung* Steinkoff Verlag Darmstadt 2003, Kapitel 2:91-97 (2003)

35. El Banayosy A, Körfler: Single-Center-Erfahrungen mit der klinischen Anwendung implantierbarer Blutpumpen. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag Darmstadt 2003, Kapitel 3:167-177 (2003)
36. Engelhardt G., Pharmakokinetik und Metabolitenmuster von Clenbuterol bei der Ratte. *Arzneimittelforschung*; 26:1435-41 (1976)
37. Eurotransplant Leiden/Niederlande: Statistics for hearth transplantation 1998. [<http://transplant.org>] (1999)
38. Geddes LA, Badylak SF, Wessale JC, Janas W, Tacker WA, Voorhees WD: The use of electrically stimulated skeletal muscle to pump blood. *PACE Pacing Clin Electrophysiol*; 13:344-62 (1990)
39. Gelijns AC, Richards AF, Williams DL, Oz MC, Oliveira J, Moskowitz AJ: Evolving costs of long-term left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg*. 1997 Nov;64(5):1312-9
40. Girsch W, Lanmüller H, Rab M, Kamholz LP, Windberger U, Schima H, Avanesian R, Greher M, Ulrich M, Beck H, Haslik W, Seitelberger R: The Vienna SMV-Projekt – First Results From Chronic Experiments in Goats. In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis CJ (eds): *Cardiac Bioassist 2002*. Shaker Verlag, Aachen 2003; Kapitel 27:327-32 (2003)
41. Greer KA, Lu H, Spanta AD, Hammond RL, Stephenson LW: Skeletal muscle ventricles, left ventricular apex-to-aorta configuration. 1 to 11 weeks in circulation. *Circulation* 95(2):497-502 (1997)
42. Großherr M, Klapproth P, Eggers R, Noel R, Sievers H-H, Schmucker P, Guldner NW: Morphometry on Skeletal Muscle Fibres and Nerve Axons after Chronic Electrical Stimulation in Dynamically Trained Skeletal Muscle Ventricles. In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis CJ (eds): *Cardiac Bioassist 2002*. Shaker Verlag, Aachen 2003; Kapitel 31:351-58 (2003)
43. Guldner NW, Eichstaedt HC, Klapproth P, Tilmans MHJ, Thuaudet S, Umbrain V, Ruck K, Wyffels E, Bruyland M, Sigmund M, Messmer BJ, Bardos P: Dynamic training of skeletal muscle ventricles. A method to increase muscular power for cardiac assistance. *Circulation* 89(3):1032-40 (1994)
44. Guldner NW, Klapproth P, Fischer T, Rumpel E, Büchner I, Keller R, Klempien R, Krischer H, Thuaudet S, Noel R, Kuppe H, Sievers HH: Functionally adapted stimulation patterns for a dynamic training of skeletal muscle ventricles in adult goats. *BAM* 8(1):67-72 (1997)

45. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., Brügge A, Rumpel E, Noel R, Sievers HH: Biomechanical Hearts: Muscular Blood Pumps, Performed in a One-Step Operation, and Trained under Support of Clenbuterol. *Circulation* 104:717-22 (2001)
46. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., H.-H. Sievers: Development of Muscular Bloodpumps Performed in a One-Step Operation. *Int.J Artif Organs* 2002;26(3): 238-240 (2002)
47. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., H.-H. Sievers: Entwicklung im Kreislauf trainierbarer Biomechanischer Herzen in Aorta-descendens-Position. *Kardiotechnik* 2002; 1: 7-11 (2002)
48. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., Rumpel E, Noel R, Sievers H-H: Clenbuterol supported Dynamic Training of Skeletal Muscle Ventricles Against Systemic Load - A Key for Powerful Circulatory Assist ? *Circulation* 101:2213-19 (2000)
49. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., Stephan M, Noel R, Sievers HH: Operative Procedure and Volumetry in Experimental Biomechanical Hearts. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 82-86 (2002)
50. Guldner NW, Siemens H-J, Schramm U, Kraatz E, Thuaudet S, Kuppe H, Sievers HH: First Clinical Application of the Medos HIA Ventrikular Support System: Monitoring of the Thrombotic Risk by Means of the Biomarker Prothrombin Fragment F1 + F2 and Scanning Electron Mikroskopie Evaluation. *J Heart and Lung Transpl.* 15(3):291-296 (1996)
51. Guldner NW, Tilmans MHJ, De Haan H, Ruck K, Bressers H, Messmer BJ: Development and training of skeletal muscle ventricles with low preload. *J Card Surg* 61; 6(1):175-83 (1991)
52. Guldner NW: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzens. *Med Habil. Schr., Lübeck* (1997)
53. Hakami LA, Ensminger SM, Feyrer R: AbioCor IRH. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Steinkoff Verlag Darmstadt 2003, Kapitel 3:141-48 (2003)
54. Hammond RL, Bridges CR Jr, DiMeo F, Stephenson LW: Performance of skeletal muscle ventricles: effects of ventricular chamber size. *J Heart Transplant;* 9(3):252-7 (1990)
55. Hoh JFY, Kwan BTS, Dunlop C, Kim BH: Effects of nerve cross-union and cordomy on myosin isoenzymes in fast-twitch and slow-twitch muscles of the rat. In: Pette D (ed) *Plasticity of muscle*, Walter de Gruyter, Berlin 339-52 (1980)

56. Hoh JFY, McGrath PA, Whie RI: Electrophoretic analysis of multiple forms of myosin in fast-twitch and slow-twitch muscles of the chick. *Biochem J*;157:87-95 (1976)
57. Holman WL, Murrah CP, Ferguson ER, Bourge RC, McGiffin DC, Kirklin JK: Infections during extended circulatory support. University of Alabama at Birmingham experience 1989 to 1994. *Ann Thorac Surg*; 61(1):366-71 (1996)
58. Hooper TL, Niinami H, Hammond RL, Lu H, Ruggiero R, Pochettino A, Stephenson LW: Skeletal muscle ventricles as left atrial-aortic pumps: short-term studies. *Ann Thorac Surg* 54:316-22 (1992)
59. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Bourek MM, Novick RJ: The Registry of the international Society of Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung transplant* 17(7):656-68 (1998)
60. Ianuzzo CD, Ianuzzo SE, Chalfoun N, Field M, Locke M, Fernandez J, Chiu RC-J: Cardiomyoplasty: comparison of latissimus dorsi muscle of three large mammals with that of human. *J Card Surg* 11:30-36 (1996)
61. International Society of Heart and Lung Transplantation: Sixteenth annual data report – April 1999. [<http://www.isHLT.com>] (1999)
62. Jarvik R, Westaby S, Katsumata T, Pigott D, Evans RD: LVAD power delivery: a percutaneous approach to avoid infection. *Ann Thorac Surg*; 65(2):470-3 (1998)
63. Kaas DA, Baughman KL, Pak PH, Cho PW, Levin HR, Gardner TL, Halperin HR, Tsitlik JE, Acker MA: Reverse remodeling from cardiomyoplasty in human heart failure. External constraint versus active assist. *Circulation* 91(9):2308-14 (1995)
64. Kantrowitz A, McKinnon WMP: the experimental use of the diaphragm as an auxiliary myocardium. *Surg Forum* 9,266-68 (1959)
65. Kantrowitz A: Functioning autogenous muscle used experimentally as an auxiliary ventricle. *Tran Am Soc Artif Int Org* 6:305 (1960)
66. Keller R: Fasertypisierung dynamisch trainierter Skelettmuskelventrikel mit verschiedener Pumpleistung; Med. Diss. Lübeck 1999 (1999)
67. Klapproth P, Großherr M, Otten J, Büter T, Schirmer R, Maczinowski P, Nestler B, Guldner NW: A New Myostimulator for Biomechanical Hearts Combining Stimulation and Monitoring Task. In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis CJ (eds): *Cardiac Bioassist 2002.*: Shaker Verlag, Aachen 2003; Kapitel 30:339-50 (2003)
68. Klapproth P, Guldner NW, Sievers HH: Stroke volume validation and energy evaluation for the dynamic training of skeletal muscle ventricles. *Int.J Artif Organs* 1997; 20:313-21. (1997)

69. Klapproth P, Guldner NW, Sievers H-H: Validation of the Conductance Catheter Method to Evaluate Dynamics of a Biomechanical Heart. *Basic appl Myol* (4):235-42 (2004)
70. Klapproth P: Methodik zur Evaluierung eines dynamischen Trainings für Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät und am Biomechanischen Herzen; Dissertation, Lübeck 1999 (1999)
71. Klempin I: Analyse schwerer Myosinketten dynamisch trainierter Sklettmuskelventrikel mit unterschiedlicher Pumpleistung; Med. Diss. Lübeck 2001 (2001)
72. Kriet JM, Kaye MP: The registry of the international society for the heart and lung transplantation: eight official report 1991. *J Heart and Lung Transplant* 10:491-498 (1991)
73. Kurowski, V: Herzinsuffizienz. In: Braun J., Renz-Polster H (Hrsg.): *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2. Auflage, 78-86, Urban und Fischer, München 2001 (2001)
74. Lange R, Thielmann M, Hagl S: Dynamische Kardiomyoplastik. *Herz* 22(5):253-61 (1997)
75. Loebe M, Hennig E, Muller J, Spiegelsberger S, Wenig Y, Hetzer R: Long term mechanical circulatory support as a bridge to transplant, for recovery from cardiomyopathy, and for permanent replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 11 (Suppl.) 18-24 (1997)
76. Lowey S, Slayter HS, Weeds AG, Baker H: *J molec Biol.*;42:1-29 (1969)
77. Lu H, Fietsam R, Jr., Hammond RL, Nakajima H, Mocek FW, Thomas GA, Ruggiero R, Colson M, Stephenson LW: Skeletal muscle ventricles: left ventricular apex to aorta configuration. *Ann Thorac Surg* 55:78-85 (1993)
78. Magovern GJ Sr, Simpson KA: Clinical cardiomyoplasty: review of the ten-year United States experience. *Ann Thorac Surg* 61(1):413-9 (1996)
79. Magovern GJ, Heckler FR, Park SB, Christlieb IY, Magovern GJ Jr, Kao RL, Benckart DH, Tullis G, Rozar E, Liebler GA: Paced latissimus dorsi muscle used for dynamic cardiomyoplasty of left ventricle aneurysms. *Ann Thorac Surg* 44(4):379-88 (1987)
80. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT: Clinical experience with 111 thoratec ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 67(5):1233-8 (1999)
81. Mehlhorn U, Geißler H-J: Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung* Steinkoff Verlag Darmstadt 2003, Kapitel 1:3-10 (2003)

82. Metha SM, Aufiero TX, Pae WE Jr, Miller CA, Pierce WS: Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with the heart transplantation: sixth official report –1994. *J Heart Lung Transplant* 14(3): 585-93 (1994)
83. Metha SM, Aufiero TX, Pae WE jr, Miller CA, Pierce WS: echanical ventricular assistance: an economical and effective means of treating end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 60(2): 284-90 (1995)
84. Müller J, Wenig Y-G, Hetzer R: INCOR. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 3:149-160 (2003)
85. Nakajima H, Niinami H, Hooper TL, Hammond RL, Nakajima HO, Lu H, Ruggiero R, Thomas GA, Mocek FW, Fietsam R Jr: Cardiomyoplasty: probable mechanism of effectiveness using the pressure–volume relationship. *Ann thorac Surg*; 57(2):407-15 (1994)
86. Oakly BR, Kirsch DR, Morris NR: A simplified ultrasensitiv silver stain for detecting proteins in polyacrylamide gels. *Anal. Biochem* 105:361 (1980)
87. Pennington DG: Extended support with permanent systems. Percutaneous versus totally implantable. *Ann Thorac Surg* 1996 61(1): 403-6 (1996)
88. Pietsch L-E, Harig F: Gerinnungssystem. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 4:179-190 (2003)
89. Rastan AJ, Doll N: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO/ELCS–Kardiale Indikation). In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 1:11-26 (2003)
90. Reimann A, Börner M, Metzler-Bertram U, Weyand M: Abiomed BVS 5000. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 2:83-90 (2003)
91. Rötger J, Wilhelm MJ: MicroMed DeBaKey LVAD. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 3:127-134 (2003)
92. Salmons S, Gale DR, Sreter FA: Ultrastructural aspects of the transformation of muscle fibre type by long term stimulation: changes in Z discs and mitochondria. *J Anat* 127(1):17-31 (1978)

93. Salmons S, Jarvis JC: Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches. *Br Heart J* 1992 68:333-38 (1992)
94. Salmons S, Jarvis JC: the working capacity of skeletal muscle transformed for use in a cardiac assist role. In: Chiu RCJ, Bourgeois I (eds): *Transformed Muscle for cardiac Assist and Repair*. Futura Publishing Mount Kisco, NY; 89-104 (1990)
95. Salmons S, Sreter FA: Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature* 263(5572):30-4 (1976)
96. Salmons S, Vrbova G: Changes in the speed of mammalian fast muscle following longterm stimulation. *J Physiol* 192(2):39-40 (1967)
97. Salmons S, Vrbova G: The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscle. *J Physiol (Lond)* 201(3):535-49 (1969)
98. Salmons S: An implantable muscle stimulator. *J Physiol (Lond)*; 188:13-14 (1967)
99. Sasaki E, Hirose H, Murakawa S, Mori Y, Yamada T, Itoh H, Ishikawa M, Senga S, Sakai s, Katagiri Y: A skeletal muscle actuator for an artificial heart. *ASAIO J* 38(3):507-11 (1992)
100. Schima H: noch nicht veröffentlichte Ergebnisse
101. Schmidt C: Infektionen. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 4:191-97 (2003)
102. Schmitz E, Vetter HO: Impella-Mikroaxialpumpe. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 1:37-45 (2003)
103. Schreuder JJ, Biervliet JD, van der Veen FH, ten Have K, van Dijk AD, Meyne NG, Baan J: Systolic and diastolic pressure-volume relationships during cardiac surgery. *J Cardiothrac Vasc Anesth*; 5(6):539-45 (1991)
104. Schreuder JJ, van der Veen FH, van der Velde ET, Delahaye F, Alfieri O, Jegaden O, Lorusso R, Jansen JR, Hoeksel SA, Finet G, Volterrani M, Kaulbach HG, Baan J, Wellens HJ: Left ventricular pressure-volume relationships before and after cardiomyoplasty in patients with heart failure. *Circulation* 96(9):2978-86 (1997)
105. Seitz T, Buchert R, Hakami L, Weyand M. Berlin Heart Excor-System. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 2:77-82 (2003)

106. Siegenthaler MP, Gutwald R, Schmelzeisen R, Beyersdorf F: Jarvik 2000 LVAD. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 3:99-110 (2003)
107. Smith: Hearth Failure study of the United States. Am J Cardiol 55:33a (1985)
108. Sreter FA, Gergely J, Salmons S, Roanul F: Synthesis by fast muscle in response to long-term stimulation. Nat New Biol 241(105):17-9 (1973)
109. Sreter FA, Pinter K, Jolesz F, Mabuchi K: Fast to slow transformation of fast muscles in response to long term stimulation. Exp Neurol 75(1):95-102 (1982)
110. Tandler R: Medos-VAD-System. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 2:65-76 (2003)
111. Termet H, Charlencon JL, Estour E: Transplantation sur le myocarde d'un muscle strie excite par pace-maker. Ann Chir Thorac Cardio 5(2):260-3 (1966)
112. Thomas GA, Hammond RL, Greer K: Functional assessment of skeletal muscle ventricles after pumping for up to four years in circulation. Ann thorac Surg 2000; 70(4):1281-89 (2000)
113. Vetter HO, Schmitz E, Driever R: Novacor LVAS. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag, Darmstadt 2003, Kapitel 3:111-116 (2003)
114. Weeds AG, Taylor RS: Separation of subfragment-1 isoenzymes from rabbit skeletal muscle myosin. Nature London 257:54-56 (1975)
115. Wilhelm MJ, Rötger J: TCI-HeartMate I (IP/VE). In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M (Hrsg.): Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung, Steinkoff Verlag Darmstadt 2003, Kapitel 3:99-110 (2003)

## 7. Anhang

### 7.1. Veröffentlichungen

#### Originalarbeiten

Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., **Brügge A**, Rumpel E, Noel R, Sievers H.-H.: Biomechanical Hearts: Muscular Blood Pumps, Performed in a One-Step Operation, and Trained under Support of Clenbuterol. Circulation 2001;104:717-22 (2001)

#### Kongressbeiträge

##### **European Society for Artificial Organs, 2002 , 28-31.August Wien**

**Brügge A.**, Guldner NW, Klapproth P, Mahmoodi M, Großherr M, Noel R, Sievers H-H: Pumping Capacity of Biomechanical Hearts (BMH) with Valve Homo-grafts, Tangential Squeezing and and Intra-Operative Setting of Burst Delivery. Int.J Artif. Organs 2002, 29 Suppl. (Abstract 203)

##### **32.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-Herz-und Gefäßchirurgie 23.-26.Feb.2003 Leipzig**

**Brügge A.**, Guldner NW, Klapproth P, Großherr M, Noel R, Sievers H-H: Shortened Time to Muscle' s Full Pumping Capacity for Biomechanical Hearts- A Method by Medical Treatment and in-situ Electrical Prestimulation  
J Thorac Cardiovasc Surg Vol 46, 2002 Supplement (Abstract 114)

#### Buchbeiträge

Guldner NW, Klapproth P, Großherr M, **Brügge A**, Mahmoodi M, Noel R, Sievers H.-H.: The Biomechanical Heart – State of the Art of an Autologous Muscular Blood Pump  
In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis CJ (eds): Cardiac Bioassist 2002. Aachen 2003: Shaker Verlag; Kapitel 33:369-74 (2003)

## **7.2. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Norbert W. Guldner für die Überlassung des Themas, sowie die hervorragende Betreuung bei der Entstehung der Arbeit besonders danken. Es gelang ihm immer wieder durch kreative und kritische Gespräche zu motivieren und Denkanstöße zu geben.

Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Sievers, Direktor der Klinik für Herzchirurgie an der Universität Lübeck, danke ich für die kontinuierliche Förderung des Projektes, sowie die konstruktive Kritik.

Weiterhin möchte ich Frau Britta Keding, Herrn Dr. Ing. Peter Klapproth und Herrn Dr. med. Martin Großherr für die vielen Anregungen, die tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung der Daten sowie kritische Begleitung während der gesamten Arbeitsphase danken.

Ohne meine Mitstreiter Frau Nathalie Fahrenkrog, Frau Nadin Marquardt und Herrn Matthias Geier wäre die Erfassung der tierexperimentellen Messwerte nicht nur unmöglich gewesen, es hätte auch nur halb so viel Spaß gebracht. Meinen Dank hierfür !

Herrn Dr. med. vet. Ralf Noel und seinen Mitarbeitern der Gemeinsamen Tierhaltung der Universität Lübeck, insbesondere Herrn W. Jacobs, Frau K. Lünsmann und Frau S. Finke, möchte ich für die exzellente Betreuung der Versuchstiere danken.

Herrn Dirk Fischer danke ich für die Freundschaft, die Motivation und die zahlreichen Anregungen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dieter Harnack, der diese Arbeit von meinen germanistischen Unzulänglichkeiten befreit hat.

Meiner „Lieblingsziege“ Frau Dipl.-Chem. Kathrin Doege möchte ich dafür danken, dass sie während des Schreibens meine Launen ausgehalten, mein „herumtigern“ belächelt und mich mit kritischen Anmerkungen versorgt hat.

### 7.3. Curriculum Vitae

**Name:** Andreas Brügge  
**Geburtsdatum:** 07. Februar 1974  
**Geburtsort:** Neumünster  
**Adresse:** Robert-Koch-Straße 18  
23562 Lübeck  
**Familienstand:** ledig



**Schulische Laufbahn:**  
**1980** Einschulung Grundschule Faldera, Neumünster  
**1984** Wechsel auf die Immanuel-Kant-Schule,  
Gymnasium, Neumünster  
**1991** Wechsel auf die Klaus-Groth-Schule,  
Gymnasium, Neumünster  
**1994** Abitur an der Klaus-Groth-Schule

**Wehrdienst:** **1994-1995** Grundausbildung in den Sanitätstruppen  
des Heeres

**Universitäre Ausbildung:**  
**1995** Beginn Studium der Humanmedizin an der  
Universität Lübeck  
**1996-2001** Extrawache (pflegerischer Dienst) im  
Friedrich Ebert Krankenhaus, Neumünster  
**1997-1998** wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für  
Biochemie der Universität Lübeck  
**1998** Physikum  
**1998-2001** Verschiedene Famulaturen: Herzchirurgie  
UK S-H, Campus Lübeck;  
Innere Medizin, Klinikum Memmingen;  
Praxisfamulaturen, Neumünster  
**seit 1999** experimentelle Doktorarbeit in der Klinik für  
Herzchirurgie des UK S-H, Campus Lübeck  
**1999/2000** Praktikum der Notfallmedizin

**Universitäre Ausbildung:  
(Fortsetzung)**

**2000** 1. Staatsexamen

**2001** 2. Staatsexamen

**2001** Mitautor „Biomechanical Hearts- Muscular Blood Pumps, Performed in a 1-Step Operation, and Trained Under Support of Clenbuterol“ Circulation, August 7,2001;104:717-722

**April-Juli 2001** Tertial im PJ an der Klinik für Chirurgie des UK S-H, Campus Lübeck

**August-November 2001** 2. Tertial im PJ in der Inneren Medizin am Spital Schwyz, Schweiz

**Dezember 2001-März 2002** 3. Tertial im PJ in der Anästhesie im Ostholsteinklinikum Eutin

**Mai 2002** Abschluss des Studiums mit dem 3. Staatsexamen

**Juni 2002-März 2003** AIP in der Klinik für Chirurgie am UK S-H, Campus Lübeck

**April–November 2003** AIP in der Klinik für Unfallchirurgie am UK S-H, Campus Lübeck

**Dezember 2003** Approbation

**Dezember 2003** Fachkunde Rettungsdienst

**seit Dezember 2003** Assistenzarzt in der Klinik für Chirurgie am UK S-H, Campus Lübeck