

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

**Intraoperative Hämodynamik
klappentragender Biomechanischer
Herzen bei erwachsenen Burenziegen**

Grundlagen für eine chirurgische Therapie der
terminalen Herzinsuffizienz

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von
Christian Enzensberger
aus Mönchengladbach-Rheydt

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

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Schumacher

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.09.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	1
1.1. Einleitung.....	1
1.1.1. Allgemeine Vorbemerkungen.....	1
1.1.2. Mechanische Herzunterstützungssysteme.....	2
1.1.2.1. Assistssysteme.....	2
1.1.2.1.1. Nicht vollständig implantierbare Systeme.....	2
1.1.2.1.2. Vollständig implantierbare Systeme.....	5
1.1.2.2. Kunstherzen.....	7
1.1.3. Muskuläre Herzunterstützungssysteme.....	7
1.1.3.1 Historische Entwicklung.....	8
1.1.3.2. Dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel.....	12
1.1.3.2.1. Extrathorakale Skelettmuskelventrikel am Kreislaufmodell.....	12
1.1.3.2.2. Intrathorakale Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät.....	15
1.1.3.3. Biomechanische Herzen.....	17
1.2. Problemstellung.....	17
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1. Versuchstiere	20
2.2. Muskelstimulatoren und Elektroden.....	21
2.3. Pumpkammern Biomechanischer Herzen.....	21
2.4. Herzklappen	21
2.5. Prästimulation.....	22
2.6. Operationsverfahren	22
2.7. Intraoperative Stimulation	25
2.8. Intraoperative Hämodynamik.....	25
2.8.1. Das Schlagvolumen des Biomechanischen Herzens.....	25
2.8.2. Der peripher arterielle Blutdruck (kranial)	27
2.8.3. Die Kontraktilität des linken Herzventrikels	27
2.8.4. Der Zusammenhang zwischen HZV und BMH-Assistenz	28
2.8.5. Der peripher arterielle Mitteldruck (kranial)	28
2.9. Statistische Verfahren	28

3. ERGEBNISSE	30
3.1. Operationsergebnisse.....	30
3.2. Hämodynamische Ergebnisse	30
3.2.1. Schlagvolumina des Biomechanischen Herzens	30
3.2.2. Einzelbeobachtung	36
3.2.3. Der peripher arterielle Blutdruck (kranial)	37
3.2.4. Der indirekte Nachweis der Kontraktilität des linken Herzventrikels.....	38
3.2.5. Zusammenhang zwischen HZV und BMH-Assistenz.....	39
3.2.6. Der peripher arterielle Mitteldruck (kranial)	40
4. DISKUSSION	42
4.1. Versuchstiere	42
4.2. Stimulation.....	42
4.3. Hämodynamik	43
4.3.1. Schlagvolumina	43
4.3.1.1. Intraoperative Schlagvolumenbestimmung.....	43
4.3.1.2. Messverfahren und Messort.....	43
4.3.1.3. „Beat-to-beat- und Sequenzanalyse“	44
4.3.1.4. Blutfluss bei klappentragenden Biomechanischen Herzen...	44
4.3.1.5. Blutfluss und Fasertransformation	45
4.3.2. Nachlastsenkung.....	45
4.3.2.1. Nachlastsenkung und Myokard	45
4.3.2.2. Nachlastsenkung und Koronardurchblutung	46
4.3.2.3. Nachlastsenkung und zerebraler Blutfluss.....	46
4.3.2.4. Autoregulation bei abgesenktem Aortenmitteldruck	47
4.3.2.5. Nachlastregulierung bei Gebrauch des BMH	47
4.3.3. Kontraktilität.....	47
4.3.3.1. Kontraktilität und Nachlastsenkung	47
4.3.3.2. Kontraktilität bei klappenlosen und klappentragenden BMH	48
4.3.4. Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks	48
4.3.4.1. Dynamik des Absenkens des mittleren arteriellen Drucks ...	48
4.3.4.2. Physiologische Konsequenzen	49
4.3.4.3. Bedeutung für die klinische Anwendung.....	49
4.3.5. Hämodynamik des Biomechanischen Herzens bei gesunden und insuffizienten Herzen	49
4.3.5.1. Hämodynamik von „Cardiac-Assist“-Systemen bei gesunden und insuffizienten Herzen.....	49
4.3.5.2. Hämodynamik von Biomechanischen Herzen bei gesunden und insuffizienten Herzen.....	49
4.3.6. Intraoperative Hämodynamik zur Optimierung eines individuellen Stimulationsregimes	50
4.4. Ausblicke.....	50

5. ZUSAMMENFASSUNG	53
6. LITERATURVERZEICHNIS	56
7. ANHANG	IV
8. DANKSAGUNG	V
9. LEBENSLAUF	VI

Meinen Eltern und Großeltern

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Einleitung

1.1.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Herzkreislauferkrankungen wie die koronare Herzerkrankung und die chronische Herzinsuffizienz sind in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache. Hierbei ist die Inzidenz dieser Erkrankungen einem ständigen Wachstum unterworfen.

Alleine in den USA lag im Jahr 2004 die Prävalenz an koronarer Herzerkrankung bei 16 Millionen Menschen, das entsprach einem Anteil von 5,5% an der Gesamtbevölkerung. Die Inzidenz betrug dabei 1,2 Millionen [3]. Im selben Jahr verstarben mehr als 450.000 Menschen in den Vereinigten Staaten an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung.

In Deutschland führten diese Erkrankungen im Jahr 2006 bei mehr als 200.000 Menschen zum Tod [95].

Für die medikamentös nicht mehr behandelbare also terminale Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation die einzige definitive Therapie. Etwa 30.000 Patienten weltweit sind jährlich in Wartelisten registriert [73]. Dabei stellt der Rückgang an verfügbaren Spenderherzen ein großes Problem dar [23,30,54,63,65]. Pro Jahr werden etwa 3500 Herztransplantationen weltweit durchgeführt [73]. In den letzten 5 Jahren lag die Zahl der Neuanmeldungen in Deutschland für eine Herztransplantation zwischen 600 und 800. Die Anzahl der Herztransplantationen dagegen war von 500 im Jahr 1999 auf 394 im Jahr 2007 zurückgegangen [23]. Dieses Missverhältnis zwischen notwendigen, aber nicht verfügbaren Spenderherzen verlangt nach einem alternativen Therapieverfahren.

Hierfür eignen sich mechanische und biologische Herzunterstützungssysteme. Die mechanischen Systeme sind dabei sowohl zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation gedacht („bridge-to-transplant“), als auch zur Entlastung, wodurch es zu einer Erholung und eventuellen Heilung des Herzmuskels kommen könnte („bridge-to-recovery“) [4,21,52,65,69,71].

Zu den biologischen Systemen zählen, abgesehen von über 2000 durchgeführten Kardiomyoplastiken, experimentelle Muskelpumpen, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

1.1.2. Mechanische Herzunterstützungssysteme

Prinzipiell kann man zwischen zwei Gruppen unterscheiden, den

1. nicht vollständig implantierbaren Systemen

Hierzu zählen zum einen die intraaortale Ballonpumpe, der extrakorporale Membranoxygenator (ECMO), die elektrisch angetriebenen Microaxialpumpen wie die IMPELLA Recover®, sowie elektrisch oder pneumatisch betriebene uni- oder biventrikuläre Unterstützungseinheiten (VAD=Ventricular Assist Device) wie das WORLDHEART Novacor®, das TCI HeartMate® oder das BerlinHeart EXCOR®

2. vollständig implantierbaren Systemen

Dieser Gruppe gehören zum einen die implantierbaren VAD, wie das BerlinHeart INCOR®, Micromed DeBakey-Assist und Jarvik 2000®, und zum anderen die Kunstherzen (TAH=Total Artificial Heart) Arrow LionHeart® und ABIOMED AbiCor® an.

1.1.2.1. Assistssysteme

1.1.2.1.1. Nicht vollständig implantierbare Systeme

Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Sie ist mit über 100.000 Anwendungen pro Jahr das am häufigsten eingesetzte mechanische Herzunterstützungssystem. In 63,7% der Fälle wird dieses System bei kardiologischen und in 29,1% der Fälle bei kardiochirurgischen Ursachen angewandt [70]. Indikationen für die IABP stellen in der Kardiologie vor allem das Pumpversagen des Herzens nach akutem Myokardinfarkt, die instabile Angina pectoris, sowie die akute Myokardischämie bei Herzkatheteruntersuchungen dar. Kardiochirurgische Indikationen dagegen sind zum einen das Überbrücken der Zeit bis zur Herztransplantation („bridge-to-transplant“) und zum anderen vor allem die Anwendung bei medikamentös nicht mehr zu beherrschender Einschränkung der Pumpfunktion des Herzmuskels.

Der intraaortale Ballonkatheter wird über die A. femoralis bis kurz vor den Abgang der A. subclavia sinistra vorgeschoben. EKG-getriggert wird der Ballon in der Diastole mit Helium gefüllt und durch Volumenveränderung der intraaortale Mitteldruck erhöht. Der erhöhte MAD führt dann zu einer besseren Koronardurchblutung. Die Entleerung des Ballons in der darauf folgenden Systole führt dabei zu einer Abnahme der Nachlast und somit zur Entlastung des linken Ventrikels.

Die Funktion der IABP liegt demnach nicht in einer direkten Förderung von Blut, sondern in einer reinen Druckentlastung [24], wodurch jedoch nur eine hämodynamische Unterstützung der linksventrikulären Funktion von 15% – 20% erreicht werden kann.

Schnelle Verfügbarkeit, einfache Anwendung und die relativ niedrigen Kosten sind die Vorteile dieses Herzunterstützungssystems.

Trotz der Komplikationen, wie zum Beispiel stärksten Durchblutungsstörungen in den Beinen, stellt die IABP auch nach 35 Jahren klinischer Anwendung immer noch den Goldstandard in der mechanischen Herzunterstützung dar [70].

Extrakorporale Membranoxygenatoren (ECMO)

Dieses System stellt eine modifizierte Herz-Lungen-Maschine zu einem verlängerten, aber zeitlich begrenzten Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufsystems dar, das einer Unterstützung der Herz- und/oder Lungenfunktion dient. Die Komponenten müssen für die Eignung in der ECMO-Therapie neben der Sicherheit im Langzeiteinsatz auch eine möglichst geringe Bluttraumatisierung aufweisen, um Sekundärkomplikationen, wie die Thrombozyten- und Proteinkaskadenaktivierung, zu minimieren. Dafür werden spezielle Oberflächenbeschichtungen eingesetzt, wie kovalente Heparinbeschichtungen oder biopassive Beschichtungsverfahren. Vor allem die Reduktion der Oberflächenaktivierung ist aufgrund des mehrtägigen Einsatzes von großer Bedeutung [78].

Die Indikation für eine ECMO-Therapie bei primär pulmonaler Insuffizienz ist relativ gut definiert. Bei Patienten mit myokardialen Pumpversagen trifft dies dagegen nicht zu. Normalerweise ergibt sich, unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, eine Indikation für eine ECMO-Therapie, sofern das Sterberisiko ohne Anwendung größer als 50% ist.

Der Erfolg der Therapie ist im Besonderen von der Wahl der Patienten abhängig. So sind die Ergebnisse bei kardialer ECMO-Indikation unbefriedigend.

Microaxialpumpe IMPELLA Recover®

Hierbei handelt es sich um ein System sowohl zur Links- (Recover® LD) als auch zur Rechtsherzunterstützung (Recover® RD). Ein nur 6,4 mm im Durchmesser großer Motor pumpt das Blut nach dem Prinzip der volumenfördernden Archimedischen Schraube.

Recover® LD wird hierzu retrograd über die aufsteigende Hauptschlagader (Aorta ascendens) durch die Aortenklappe bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Von dort entnimmt sie Volumen und wirft es jenseits der Aortenklappe in der Aorta ascendens wieder aus. Die maximale Förderleistung liegt hier bei 5 l/min.

Recover® RD dagegen pumpt Blut aus dem rechten Vorhof direkt in die Lungenarterie (Arteria pulmonalis) und kann dabei mit einer Förderleistung von bis zu 6 l/min das Herz unterstützen [89].

WORLDHEART Novacor®

Das Linksherzunterstützungssystem Novacor® ist eine elektromagnetisch angetriebene Membranpumpe, die linksseitig in die Bauchwand implantiert wird. Über ein zuführendes Conduit erhält die Pumpe Blut aus dem linken Ventrikel und gibt es über ein abführendes Conduit an die Aorta ascendens wieder ab. Über ein einziges Kabel, das gleichzeitig auch zum Luftaustausch zwischen dem Polyurethansack und dem Pumpengehäuse dient, wird die Pumpe mit der externen Kontrolleinheit und der Energieversorgung verbunden. Mit einem tragbaren System können die Patienten auch nach Hause entlassen werden und mobil sein. Dabei liefert eine Hauptbatterie Energie für ca. 8 Stunden und eine Reservebatterie für ca. 30 Minuten [29,97].

Weltweit wurde das Novacor® bis heute bei mehr als 1700 Patienten mit der Indikation „bridge-to-transplant“ implantiert, wobei ein Patient mehr als 6 Jahre mit diesem System versorgt wurde [99].

TCI HeartMate®

Das HeartMate® gehört ebenfalls der Gruppe der Membranpumpen an und ist bis heute mehr als 2300-mal implantiert worden. Auch hier erfolgt die Anastomosierung an der Herzspitze und der Aorta ascendens, die Pumpeinheit wird ebenfalls in die Bauchwand implantiert [29,98]

BerlinHeart EXCOR®

Zu der Gruppe der extrakorporalen biventrikulären Blutpumpen gehört das EXCOR® der Firma BerlinHeart. Die Pumpe besteht aus zwei Kammern, einer Blut- und einer Luftkammer, beide durch eine bewegliche Membran voneinander getrennt. Sogewirkung auf die Luftkammer saugt Blut aus den Herzvorhöfen in die Pumpe ein, anschließend einschließende Pressluft aus dem extrakorporal gelegenen Kompressor in die Luftkammer führt zum aktiven Auspumpen des Blutes in die Arteria pulmonalis sowie Aorta ascendens. Bei diesem Vorgang entsteht ein pulsatile Blutfluss, der durch künstliche Herzklappen im Ein- und Ausflusstrakt gerichtet wird [91].

Das BerlinHeart EXCOR® ist das am längsten in Deutschland erprobte System. Seit 1988 ist es bei 825 Patienten in Europa, darunter bei ca. 30 Säuglingen, (davon 19 Säuglinge am DHZB) mit gutem Erfolg implantiert worden [22].

1.1.2.1.2. Vollständig implantierbare Systeme

BerlinHeart INCOR®

Bei dem INCOR® der Firma BerlinHeart handelt es sich um eine neuartige, für den Langzeiteinsatz konzipierte Axialpumpe, die über ein Dauermagneten gelagertes, frei schwebendes Laufrad verfügt. Dadurch werden die Entstehung von Reibungswärme und der Verschleiß der Bauteile minimiert. Die dadurch erhöhte Lebensdauer, der sehr geringe Energieverbrauch sowie die geringe Hämolyserate zeigen die Vorteile des Systems. Dennoch kommt es zu der für Axialpumpen üblichen verstärkten Aktivierung der Gerinnungskaskade. Während die Pumpe implantiert wird, ist die Kontrolleinheit mit dem Batteriepack extern stationiert [7].

Bis Anfang 2003 konnte das INCOR® erfolgreich bei 14 Patienten implantiert werden [74].

Micromed DeBakey-Assist®

Hierbei handelt es sich wie bei dem BerlinHeart INCOR® um eine Axialpumpe. Bei diesem, ebenfalls für den Langzeitgebrauch konzipierten, linksventrikulären Herzunterstützungssystem, welches über Gefäßprothesen mit der linken Herzkammer und der Hauptschlagader (Aorta ascendens) verbunden ist, befinden sich lediglich Steuereinheit und Stromversorgung außerhalb des Körpers. Da dieses System ohne Herzklappenprothesen auskommt, wird durch

die gleichmäßige Rotation der Impeller-Schraube ein nicht-pulsativer Fluss erzeugt, der dadurch auch in der Peripherie vorherrscht. Aus diesem Grund ist das Messen des Blutdruckes an den Extremitäten nach der Methode nach RIVA-ROCCI nicht mehr möglich [79].

Jarvik 2000®

Wie die beiden zuvor genannten Systeme gehört auch das nur 90 Gramm wiegende Jarvik 2000® zur Gruppe der Axialpumpen. Einem Elektromotor ähnlich werden hierbei die zentralen Magneten im Impeller durch Induktionskupferspulen angetrieben. Das Jarvic 2000® wird in die linke Herzspitze eingenäht und mit der absteigenden Aorta (Aorta descendens) anastomosiert, wodurch im Fall einer Thrombenbildung einem Apoplex vorgebeugt werden soll. Die Energieübertragung wird hierbei mittels eines fest mit dem Scheitelbein (Os parietale) verschraubten und hinter dem Ohr platzierten Stecker gewährleistet.

Zurzeit wird die Implantation des Jarvic 2000® nur bei Transplantationskandidaten oder Patienten zur mechanischen Kreislaufunterstützung vorgenommen [92].

ARROW LionHeart LVD-2000®

Erstmalig wurde dieses System im Jahr 1999 im Herzzentrum Bad Oeynhausen angewandt. Das LionHeart® ist ein vollständig implantierbar univentrikuläres Linksherzunterstützungssystem, bei dem alle Komponenten (innere Induktionsspule, Kontroll- und Batterieeinheit, Blutpumpe mit Ausgleichskammer, sowie Einfluss- und Ausflusskanüle) intrakorporal gelegen sind, so dass keine Verbindung nach außerhalb des Körpers mehr nötig ist. Eine Infektionsquelle durch die sonst übliche transkutane (durch die Haut) Verbindung ist somit nicht mehr gegeben. Die Energiezufuhr erfolgt über die äußere Induktionsspule, welche die Energie an die innere Spule weitergibt.

Im LionHeart® wird das sich in der Pumpkammer befindliche Blut durch Druckplatten (sogenannte „pusher-plates“), welche sich gegen die Kammerwand bewegen, herausgepumpt. Hierbei wird ein maximales Pumpvolumen von bis zu 8 l/min erreicht [8].

Als Hauptkomplikationen der mechanischen Herzunterstützungssysteme können im Allgemeinen das erhöhte Risiko von Thrombembolien, Blutungen sowie, bedingt durch die Vielzahl an Kunststoffteilen, Risiken einer Infektion,

angesehen werden. Bei nicht vollständig implantierbaren Systemen besteht aufgrund transkutaner Kabelverbindungen zusätzlich das Risiko von Infektionen [50,54,69,77,88].

Gänzlich implantierbare Systeme zeigen eine geringere Infektionsrate [26,76,88] und können somit länger im Patienten verweilen. Sie erfordern jedoch über den langen Behandlungszeitraum eine kontinuierliche Überwachung und sind sehr kostenintensiv [4,19,32,72].

1.1.2.2. Kunstherzen

ABIOMED AbioCor®

Das AbioCor® ist ein vollständig implantierbares Kunstherz (TAH = Total Artificial Heart) und wurde erstmalig 2001 implantiert. Im Gegensatz zum LionHeart handelt es sich hierbei um eine klappentragende biventrikuläre hydraulische Pumpe. Während die Pumpeinheit thorakal liegt, werden die intrakorporalen Batterie- und Kontrolleinheiten abdominal platziert. Mit einem Gewicht von etwa 1000g ist das System deutlich leichter als das LionHeart (ca. 1,45 kg) [48]. Aufgrund schwerer thrombembolischer Komplikationen wurde das System von der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (FDA) nicht mehr zur klinischen Therapie freigegeben.

1.1.3. Muskuläre Herzunterstützungssysteme

Eine mögliche Alternative zu mechanischen Herzunterstützungssystemen sind die muskulär betriebenen Herzunterstützungssysteme. Damit soll, im Gegensatz zur kurz- und mittelfristigen Behandlung durch die mechanischen Systeme, die dauerhafte Therapie einer terminalen Herzinsuffizienz ermöglicht werden. Das große Problem der Energiebereitstellung für mechanische Herzunterstützungssysteme würde sich aufgrund der Energiebereitstellung aus körpereigener Muskulatur gar nicht erst stellen.

1.1.3.1 Historische Entwicklung

Die folgende Auflistung soll in chronologischer Reihenfolge einen Überblick über diese Entwicklung aufzeigen:

- Im Jahr 1958, nachdem bereits die elektrische Stimulation von um das Herz gewickelter und elektrisch stimulierter Diaphragmamuskulatur ohne hämodynamische Wirkung blieb, präparierte Kantrowitz erneut einen Teil Diaphragmamuskulatur frei. Diese wickelte er zirkulär um die absteigende Aorta eines Hundes. Nach elektrischer Stimulation dieser Muskulatur in der Diastole, konnte er, wenn auch nur kurzzeitig aufgrund von Ermüdungserscheinungen seitens des Muskels, eine Druckunterstützung im Kreislauf messen [57,58]. Kantrowitz' Aortomyoplastik war die Geburtsstunde kreislaufwirksamer muskulärer Unterstützung.
- Die im Jahre 1960 gemachte Entdeckung des Physiologen Buller führte zu einem entscheidenden Schritt in der Überwindung der Ermüdung von Skelettmuskulatur bei Dauerstimulation. Buller vertauschte mikrochirurgisch die Nerven von schnell kontrahierender, ermüdbarer Skelettmuskulatur mit überwiegend Typ-II-Fasern mit Nerven von langsam kontrahierender, unermüdbarer Muskulatur mit überwiegend Typ-I-Fasern. Auf diesem Weg konnte er ermüdbare Muskulatur mit Typ-II-Fasern in nicht-ermüdbare mit Typ-I-Fasern umwandeln [11,12].

In der Mitte der sechziger Jahre zeigten dann Salmons und Sreter, dass eine solche Fasertransformation auch durch eine niederfrequente elektrische Dauerstimulation mit 10 Hz erzielt werden konnte [84,86,94]. Blieb diese Stimulation nach Umwandlung der Fasern jedoch aus, so kam es binnen 3 Monaten zu einer Umwandlung in die ursprüngliche Faserkonstellation [27].

Folgeuntersuchungen ergaben, dass ein solcher Muskel nach einer Fasertransformation deutlich an Masse (bis zu 50 – 60 %) und an Kontraktionskraft (bis zu 80 – 85 %) verloren hatte. Des Weiteren kam es als Folge der Fasertransformation zu Umbauvorgängen im sarkoplasmatischen Retikulum, der Enzymausstattung und Induktion eines überwiegend aeroben Stoffwechsels. Ferner zeigte sich eine Zunahme sowohl der Kapillar- als auch der Mitochondriendichte. Auf molekularbiologischer Ebene kam es zu einem Austausch der leichten und

1. Einleitung

schweren Ketten des Myosins. Die schweren Ketten des Myosins wurden von zuvor gemischter Zusammensetzung (Typ II/Typ I) zu 100 % in Typ I umgewandelt [20,27,28,80,82,83,84,85,93].

- 1966 wurde von Termet erstmals der Musculus latissimus dorsi (= breiter Rückenmuskel) korsettartig als Kardiomyoplastik um das Herz eines Hundes gewickelt, nachdem es bei den Zwerchfellpedikeln postoperativ zu respiratorischen Komplikationen gekommen war. Nach induziertem Herzstillstand konnte Termet mit Hilfe des stimulierten Muskels systolische Drücke zwischen 60 und 80 mmHg erzeugen [96].

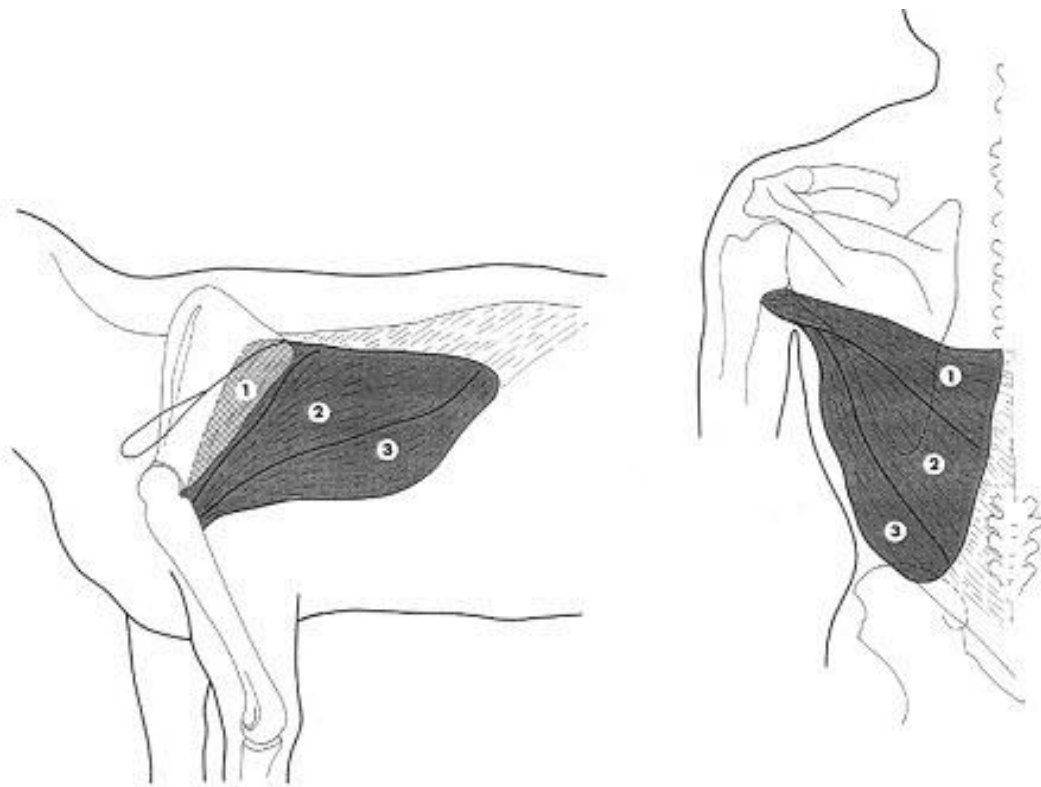


Abbildung 1: *Topographische Darstellung der drei Anteile des M. latissimus dorsi; pars transversa (1), pars obliquus (2) und pars lateralis (3) bei einem großen Säugetier (Burenziege) mit einem Muskelgewicht von etwa 300g. Ein M. latissimus dorsi beim Menschen wiegt ca. 600g.*

- Bis zum Jahr 1980 entwickelten Chiu, Drinkwater und Dewar einen implantierbaren Muskelschrittmacher, der es ermöglichte, einen Muskel tetanisch, statt wie bis dato üblich durch Einzelimpulse, herzsynchron zu stimulieren [25].

- Seit 1981 baut die Forschergruppe um Larry Stephenson, Detroit, USA, autologe, muskuläre Blutpumpen, so genannte Skelettmuskelventrikel (SMV). Hierbei wird der präparierte Musculus latissimus dorsi in einer ersten Operation zirkulär um einen kegelförmigen Kunststoffstab gewickelt, subkutan oder intrathorakal platziert und postoperativ für etwa 6 bis 8 Wochen durch elektrische Transformation unermüdbar gemacht. In einer nachfolgenden zweiten Operation wird der Kunststoffstab entfernt und der Muskel als Sackventrikel in den Kreislauf eingebracht [1,2,9,10,16,31,34,51,66,87]. Die Pumpleistung war dabei minimal, da die Leistung des unermüdbaren Muskels nur noch etwa 15 – 20 % eines ermüdbaren Muskels betrug [81].
- Weitere Arbeitsgruppen entwickelten neben neuen Stimulations- und Trainingskonzepten auch andere Formen von Skelettmuskelventrikeln, die sogenannten Durchgangs- oder „tube“-Ventrikel [36,37,45,46].
- Im Jahr 1982 wiesen Christ und Spira neben einer hämodynamischen Wirkung auf eine zusätzliche Vaskularisation des Myokards hin, nachdem sie in Anlehnung an Termet den Musculus latissimus dorsi als Kardiomyoplastik verwendet hatten [18].
- Die erste klinisch durchgeführte Kardiomyoplastik erfolgte im Jahr 1985 durch Carpentier in Paris als Defektdeckung nach Tumorresektion am linken Ventrikel. Durch elektrische Stimulation konnte über einen Zeitraum von 30 Tagen postoperativ eine Steigerung der Auswurfleistung des linken Ventrikels um bis zu 23% erzielt werden [13]. Je weiter die Fasertransformation jedoch fortschritt, desto mehr nahm die Auswurfleistung ab. Magovern führte im selben Jahr in Pittsburgh, USA, eine vergleichbare Operation durch [68].
- Bis heute wurden weltweit mehr als 2000 dynamische Kardiomyoplastiken in Form eines Herzkorsetts, nicht als Defektdeckung, durchgeführt [47]. Den Anforderungen bezüglich der Kreislaufunterstützung konnten sie jedoch nicht gerecht werden, eine hämodynamische Unterstützung nach abgeschlossener Fasertransformation war nur sehr gering ausgeprägt [17,64,75]. Die elektrisch stimulierten Muskel hatten bis zu 85% ihrer

ursprünglich vorhanden gewesenen Kraft verloren, da ein solcher Muskel nach elektrischer Transformation sowohl an Kontraktionsgeschwindigkeit, als auch an Kontraktionskraft und -leistung verliert [81,82]. Hinzu kommt, dass ein hochgradig insuffizientes Herz dilatiert, seine Oberfläche und damit die Kraft, um es zu komprimieren, zunimmt. Aufgrund dieses Missverhältnisses von Kraftangebot des elektrisch stimulierten Muskels und der zu Kompression des Herzens benötigten Kraft, war es nicht möglich, eine adäquate Kreislaufunterstützung in Form einer systolischen Druckunterstützung mit dieser Methode zu erzielen. Dennoch hatten sich die meisten Patienten klinisch aufgrund der verringerten Wandspannung des Myokards durch den „Korsetteffekt“ und der daraus resultierten Ökonomisierung gebessert [64,67].

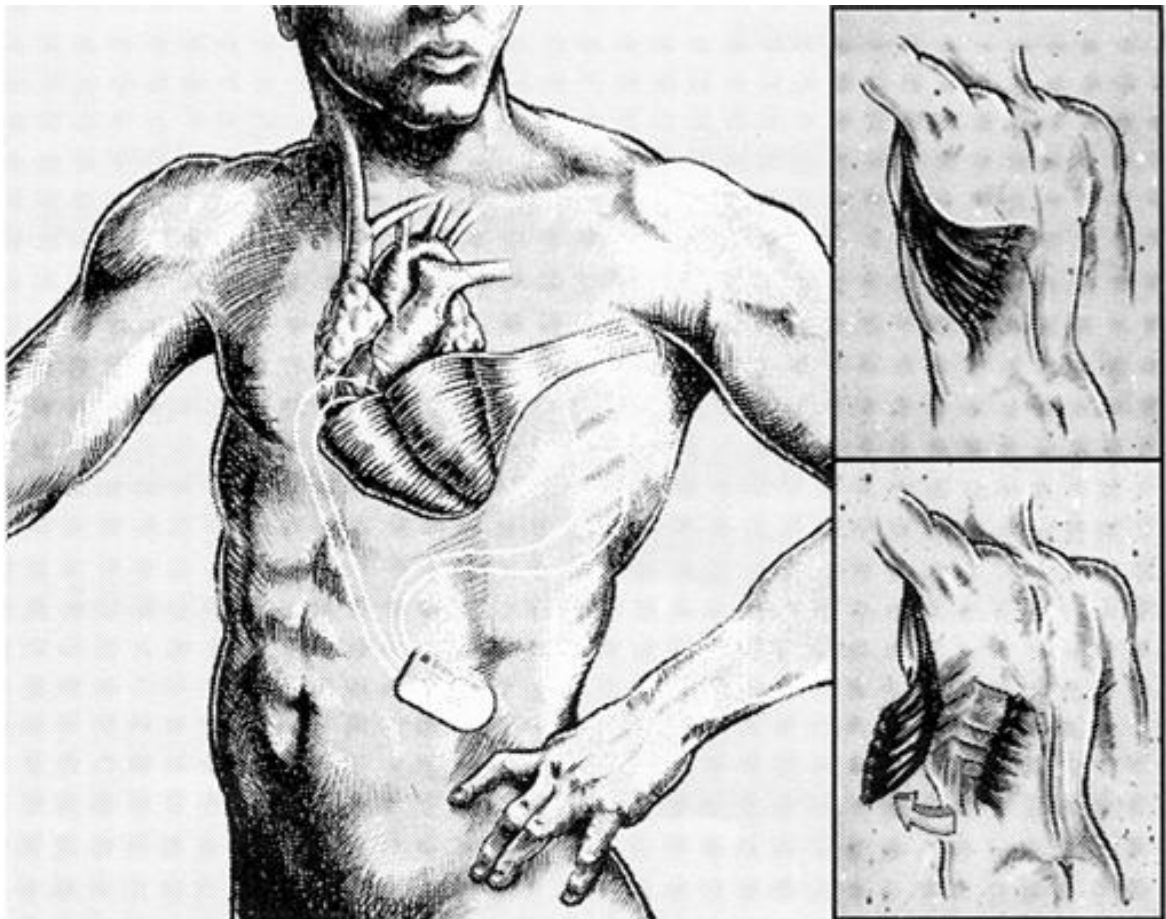


Abbildung 2: *Topographische Darstellung des M. latissimus dorsi beim Menschen (kl. Bild oben rechts). Bei der Kardiomyoplastik (gr. Bild) wird der M. latissimus dorsi von seinen Ursprüngen präpariert (kl. Bild unten rechts) und korsettartig um das Herz gelegt.*

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass zum einen durch die Kardiomyoplastik eine weitere Dilatation verhindert werden konnte [56] und zum anderen, dass es zu einer Verkleinerung des zuvor dilatierten Ventrikels gekommen war.

- Im Jahr 2001 gelang es der Forschergruppe um Guldner und Klapproth die bis dato in zweizeitigem Vorgehen durchgeführte Operation zur Implantation eines Skelettmuskelventrikels in nur einem Eingriff im Großtierversuch an afrikanischen Buren-Ziegen durchzuführen [38,40,43]. Dabei wurde eine klappenlose Silicon-Pumpkammer intrathorakal über Gefäßanastomosen an der Aorta descendens in den Blutkreislauf eingebracht, welche zirkulär von dem Musculus latissimus dorsi umwickelt und mittels eines Muskelstimulators zur Kontraktion gebracht werden konnte [38,40]. Der Unterschied zu den zweizeitig durchgeführten Operationen bestand darin, dass der Muskel hierbei sofort dynamisch trainiert wurde. Um einem Kraftverlust des Muskels durch die elektrische Konditionierung entgegenzuwirken, wurde den Ziegen der β_2 -Adrenozeptoragonist Clenbuterol verabreicht. Mit Hilfe dieses Herzunterstützungssystems war es möglich, im Durchschnitt 1,4 l Blut pro Minute über einen Zeitraum von 132 Tagen zu pumpen [38,40].

Der zuvor beschriebene Massen- und Gewichtsverlust nach erfolgter Fasertransformation von schnellen Typ-II-Fasern in unermüdbare Typ-I-Fasern galt es zu überwinden. Dieses Phänomen ist bis heute der limitierende Faktor bei der Verwendung von autologer Muskulatur zur Kreislaufunterstützung für die klinische Anwendung.

1.1.3.2. Dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel

1.1.3.2.1. Extrathorakale Skelettmuskelventrikel am Kreislaufmodell

Zu einer effektiven Herz-Kreislauf-Unterstützung mussten kleine und in der Geometrie optimierte Ventrikel verwendet werden [45,49,81]. Zur Reduktion der Thrombenbildung erschien es sinnvoll, das Konzept der Sackventrikel zu verlassen und stattdessen Durchgangsventrikel zu verwenden, die aufgrund ihrer Geometrie weniger Verwirbelungen aufweisen.

1. Einleitung

Durch eine veränderte Art der Konditionierung, dem dynamischen Training, bei dem der Muskel nicht nur elektrisch stimuliert, sondern auch mechanisch gefordert wird, sollte dem Kraft- und Masseverlust entgegengewirkt werden [45]. Hierzu pumpt der Muskel in einem speziellen, unter der Haut implantierten, Kreislaufmodell, isotone Kochsalzlösung (0,9%) gegen einen Widerstandsschlauch.

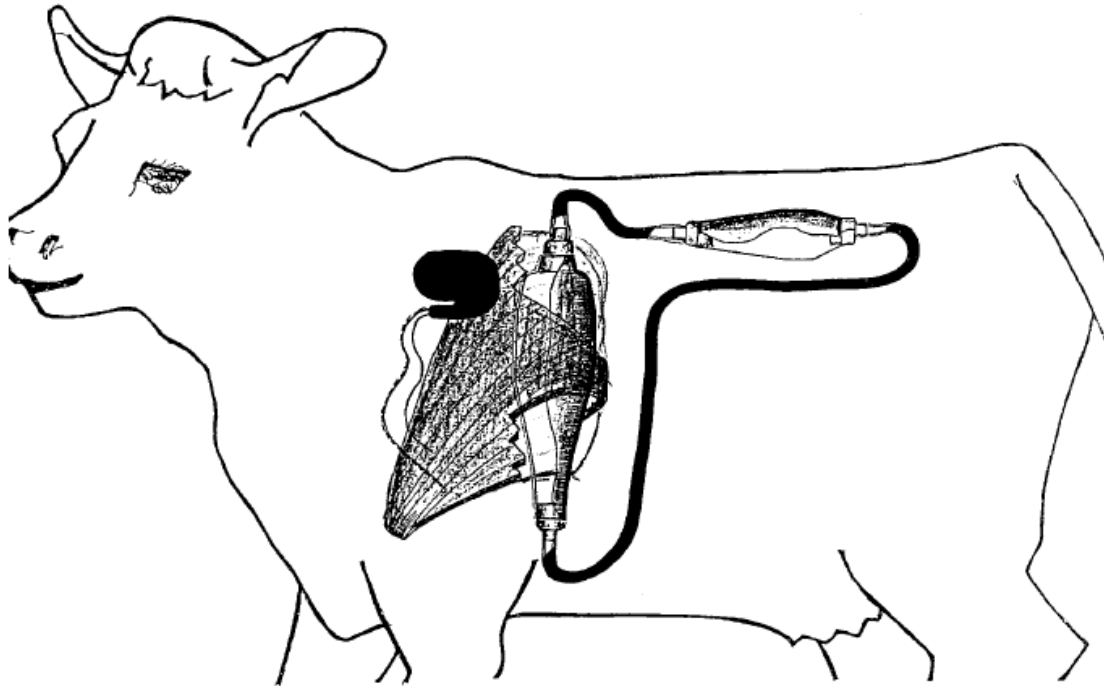


Abbildung 3: *Das mit Flüssigkeit gefüllte extrathorakale Kreislaufmodell besteht aus einer Pumpkammer, um die der MLD einlagig gewickelt wird, einem Widerstandsschlauch und einer Reservoirblase. Über intramuskulär platzierte Stimulationselektroden kann ein Muskelschrittmacher den Muskel zur Kontraktion bringen.*

Eine Pumpkammer, um die der Musculus latissimus dorsi von Jersey-Kälbern einlagig gewickelt wurde, ein 50 cm langer Widerstandsschlauch und eine dehnbare Reservoirblase bilden das Kreislaufmodell. Pumpkammer und Reservoirblase wurden aus Silikonkautschuk (MDX4, Dow Corning) gegossen. Der Widerstandsschlauch dagegen, mit einem Durchmesser von 12 mm und einer Wanddicke von 2 mm, bestand aus Polyurethan. Er wurde so ausgewählt, dass dabei eine physiologische Druckdifferenz von 60 mmHg über einer Länge von 50 cm einem Fluss von 5 Litern pro Minute entsprach.

1. Einleitung

Bevor das Kreislaufmodell implantiert wurde, erstellte man in Abhängigkeit vom Durchfluss, eine Druckkennlinie. Dabei wurden definierte Flüsse im Bereich von 0,5 l/min bis 5 l/min vorgegeben und die jeweiligen Druckverluste über den Schlauch bestimmt. Bei den anschließenden Druckmessungen während einer Muskelkontraktion am Ein- bzw. Ausflusstrakt des Widerstandsschlauches, konnten zum einen der Fluss bestimmt und durch Integration des Flusses das Schlagvolumen berechnet werden.

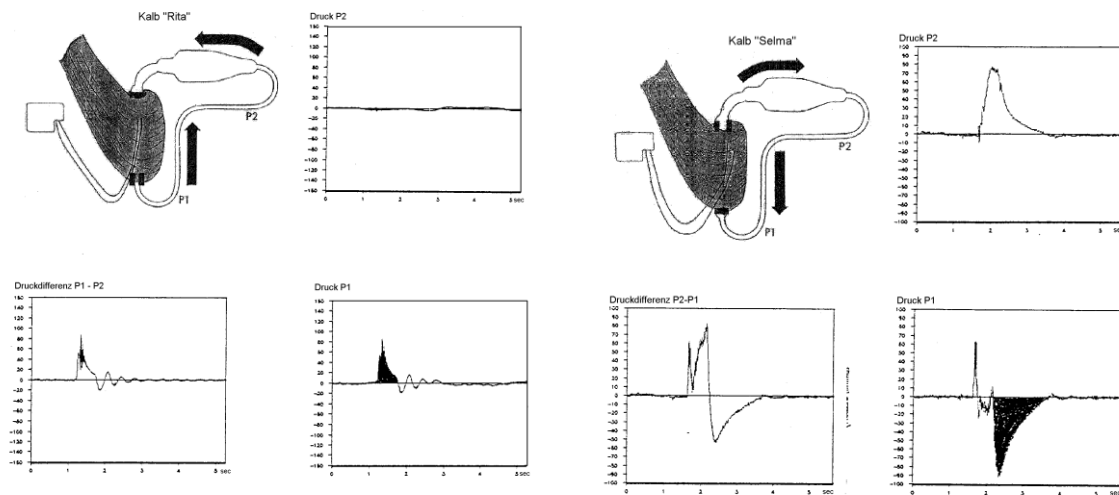


Abbildung 4: Ergebnisse des extrathorakalen dynamischen Trainings von Skelettmuskelventrikeln bei Jersey-Kälbern. Druckverlustmessung bei Kalb Rita am 47. postoperativen Tag.

Abbildung 5: Druckverlustmessung bei Kalb Selma am 54. postoperativen Tag. Bei der Flussrichtung Pumpkammer → Reservoir-blase → Widerstandsschlauch kann eine höhere Druckdifferenz zwischen den Messstellen P2 und P1 gemessen werden. Dies entspricht einem höheren Fluss.

Abbildung 4 zeigt schematisch den Aufbau des Kreislaufmodells und die Flussrichtung bei Kalb Rita. Die isotone Kochsalzlösung floss hierbei von der Pumpkammer über den Widerstandsschlauch in das Reservoir. Anhand der Druckmessungen an den Druckmessstellen P₁ und P₂, sowie der eingezeichneten Druckdifferenz P₁-P₂ ist deutlich erkennbar, dass in diesem Fall nur ein geringes Schlagvolumen erbracht wurde. Im Vergleich dazu konnte bei umgekehrter Flussrichtung (Pumpkammer → Reservoir → Widerstandsschlauch) eine höhere Druckdifferenz P₂-P₁ und damit ein gesteigerter Fluss bestimmt werden (Abbildung 5). Dies zeigte, dass ein dynamisches Training, bei dem der Muskel

gegen einen elastischen Widerstand pumpen musste, effektiv zu sein schien [37,45].

Nach einigen Wochen Trainings auftretende mechanische Hautirritationen durch die subkutane Lage des Kreislaufmodells und Infektionen mit schlussendlicher Hautperforation verlangten nach einem neuen Trainingsgerät. Dieses sollte intrathorakal implantierbar sein und den Muskel elektrisch konditionieren, sowie gegen einen elastischen Widerstand dynamisch trainieren können.

1.1.3.2.2. Intrathorakale Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät

Neben den oben genannten Anforderungen, sollte das neue intrathorakale Trainingsmodell die Nachteile des extrathorakalen Modells beheben.

Von der Arbeitsgruppe Guldner wurde dazu ein geschlossenes Trainingsgerät aus dehnbarem Silikonkautschuk entwickelt, bestehend aus einer Zentralkammer und zwei seitlich angebrachten Ausgleichsblasen [39].

Gefüllt mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%), wurde es intrathorakal implantiert und die Zentralkammer mit dem Musculus latissimus dorsi umwickelt (Abbildung 6). Bei einer Kontraktion des Muskels, konnte das Volumen aus der Zentralkammer in die Ausgleichsblasen entweichen, wobei der Druck im Trainingsgerät anstieg. Während der Relaxation strömte das gespeicherte Volumen unter Druckabfall wieder in die Zentralkammer zurück. Ein einlumiger, in das Trainingsgerät eingeklebter Katheter, der in einer subkutan platzierten Kammer (VAP = Vascular Access Port) mündete, ermöglichte sowohl das Zufügen von Flüssigkeit in das System, als auch das Messen des Druckverlaufs während der Kontraktionen. Hierzu musste die Messkammer durch die Haut mit einer Kanüle punktiert und eine Verbindung zwischen der Kammer und einem Druckaufnehmer hergestellt werden.

Das neue Trainingsgerät führt zu einer auxotonen Muskelkontraktion, da es im Verlauf der Kontraktion sowohl zu einer Kraftänderung (Muskelanspannung → Druckanstieg im Trainingsgerät), als auch zu einer Längenänderung des Muskels (Muskelverkürzung → Schlagvolumen durch Kompression der Zentralkammer) kommt [36,37,45,46].

Mit Hilfe des Trainingsgerätes war es möglich, ein dynamisches Training von Skelettmuskelventrikeln unter kontrollierten Bedingungen durchzuführen. Neben der prinzipiellen Frage nach hämodynamischer Leistungsfähigkeit von Skelettmuskelventrikeln, konnte besonders auch die Fragestellung einer

1. Einleitung

optimierten elektrischen Konditionierung eines effektiven dynamischen Trainings und einer pharmakologischen Beeinflussung der Trainingsergebnisse bearbeitet werden.

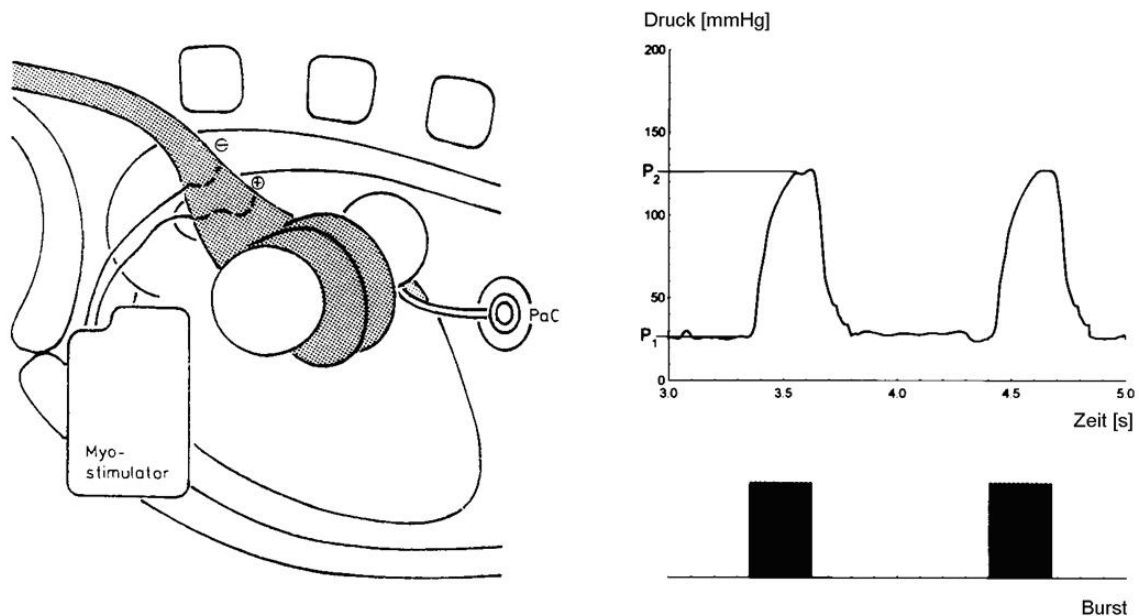


Abbildung 6: *Der M. latissimus dorsi wird um die Zentralkammer des Trainingsgerätes fixiert und intrathorakal implantiert. Ein Muskelstimulator induziert mittels zweier Elektroden Muskelkontraktionen. Durch die Kontraktionen kommt es zu einer Volumenverschiebung von der Zentralkammer in die Ausgleichsblasen und zu einem Druckanstieg im Trainingsgerät (links). Druckkurvenverlauf während zweier Muskelkontraktionen (rechts).*

Ein zu Beginn durchgeführtes Anpumpen gegen einen Widerstand von 60 – 70 mmHg ohne medikamentöse Unterstützung erwies sich nicht als Erfolg versprechend. Nach Überprüfung diverser Medikamente auf ihre kraftverstärkende Wirkung, stieß man auf den β_2 -Rezeptoragonisten Clenbuterol. Dessen anabole Wirkung war schon in der Kälbermast nachgewiesen worden. Im Versuch konnte nachgewiesen werden, dass ein dynamisch trainierter Skelettmuskelventrikel unter Erhalt der Gefäßversorgung bei medikamentöser Unterstützung durch Clenbuterol über einen Zeitraum von mehreren Monaten kontinuierlich mehr als 1 l/min gegen einen Widerstand von 60 – 70 mmHg pumpen kann [42].

1.1.3.3. Biomechanische Herzen

Auf dem Hintergrund des intrathorakalen Trainingsgerätes wurde von der Forschergruppe um Guldner ein operatives Verfahren entwickelt, um muskuläre Blutpumpen, so genannte Biomechanische Herzen (BMH), in einer einzeitigen Operation in den Körperkreislauf zu integrieren [38,40,41,43].

Eine fassförmige Pumpkammer aus einer doppelschichtigen Polyurethanmembran wurde dazu mit dem zuvor präparierten Musculus latissimus dorsi spiralartig umwickelt und nach Gefäßanastomosierung an der Aorta descendens im Thorax positioniert. Über einen EKG-getriggerten Muskelstimulator konnte der Muskel zu Kontraktion gebracht werden, wodurch die Pumpkammer komprimiert wurde. Bereits intraoperativ konnte bei diesen als Biomechanischen Herzen (BMH) bezeichneten Muskelpumpen mittels Conductance-Katheter das Pumpen von Blut nachgewiesen werden [5,6,60,61,62]. Über einen Zeitraum von 414 Tagen konnte bei diesem klappenlosen Biomechanisches Herz ein unterstütztes Pendelvolumen von 34,8 ml bei einem kontinuierlichen Pumpvolumen von 1,4 l/min nachgewiesen werden.

1.2. Problemstellung

Zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz gibt es sowohl mechanische als auch biologische Behandlungsverfahren. Während die mechanischen Unterstützungssysteme die Nachteile des Thrombembolierisikos, der Energiebereitstellung, der Infektionen und der hohen Kosten aufweisen, kann der weltweite Bedarf an Spenderherzen durch ein mangelndes Angebot zu weniger als 5% gedeckt werden.

Auch die Anwendung der dynamischen Kardiomyoplastik (DCMP) hat sich auf Grund ihrer nicht verstandenen Physiologie und deshalb fehlerhaften elektrischen Stimulation klinisch nicht durchsetzen können [17,47,64,75]. Einerseits ist der elektrisch konditionierte Muskel zu schwach um ein dilatiertes Herz komprimieren zu können, andererseits weist er eine deutlich geringere Kontraktionsgeschwindigkeit auf und kann somit dem schneller kontrahierenden Myokard nicht folgen und seine Kontraktion nicht unterstützen.

Der Einsatz von autologen Muskelpumpen, die in der Diastole kontrahieren und wegen des kleineren Radius und der damit niedrigeren Wandspannung einen geringen Energiebedarf zur Auslösung einer Kontraktion haben, wäre eine physiologisch vernünftige Option für muskulär angetriebene Herzunterstützungssysteme [81].

Ein zusätzliches Fördervolumen durch die Pumpen von 2 – 3 Liter pro Minute in Phasen erhöhter körperlicher Belastung, könnte die Lebensqualität für Patienten deutlich verbessern. Des Weiteren würden die fehlende Abstoßungsreaktion, die nahezu uneingeschränkte Verfügbarkeit des autologen Musculus latissimus dorsi sowie geringere Kosten gegenüber den Kunstherzen für dieses System sprechen.

Wie bereits erwähnt, experimentierte die Forschergruppe um Stephenson mit der Implantation von Skelettmuskelventrikeln, den so genannten Sack-Ventrikeln, beim Hund. Aufgrund des relativ kleinen Schlagvolumens und der deutlich reduzierten Leistung des Muskels konnte nur eine geringe Schlagarbeit erzielt werden. Allerdings wiesen die Versuche nach, dass bei einem zweizeitig operativen Vorgehen eine Muskelpumpe ohne nachweisbare Muskelschäden über einen Zeitraum von 4 Jahren Blut intermittierend pumpen kann.

Übertragen auf einen klinischen Einsatz, bedeutet ein zweizeitig operatives Vorgehen jedoch ein zusätzliches Operationsrisiko, das einem schwer herzinsuffizienten Patienten nicht zumutbar erscheint. Des Weiteren können die Ergebnisse aus dem Hundemodell aufgrund der deutlichen Größenunterschiede bezüglich der erbrachten Kontraktionskräfte und Schlagvolumina nicht auf den Menschen extrapoliert werden.

An dem in Kapitel 1.1.3.2.2. beschriebenen intrathorakalen Trainingsmodell konnten bei Burenziegen über 6 – 24 Monate Schlagvolumina von 30 – 60 ml bestimmt werden. Ferner wurde über den Forschungszeitraum von mehr als 16 Jahren der Einfluss unterschiedlicher Stimulationsmuster [36,37,60] und Druckbelastungen [36,37,42,60] untersucht. Auf dem Hintergrund dieser Untersuchungen war es der Forschergruppe um Guldner möglich, einen Skelettmuskelventrikel unter Clenbuterol von Beginn an gegen einen systemischen Widerstand von 60 mmHg zu trainieren und damit klinikrelevante Pumpvolumina zu erreichen [42].

Basierend auf diesen Ergebnissen und Erfahrungen wurde im Großtiermodell eine klappenlose und nicht elektrisch vorstimulierte Muskelpumpe entwickelt, die in einem einzeitigen operativen Verfahren in den Körperkreislauf integriert wurde [38,40,41,43]. Diese Biomechanischen Herzen (BMH) konnten zwar bereits intraoperativ pumpen, zeigten wegen des zu starken Pendelvolumens jedoch nur eine sehr geringe Kreislaufwirkung [38,39].

Deshalb sollen in der vorliegenden Arbeit aus 2-3 Wochen vorstimulierten LDMS klappentragende Biomechanische Herzen gebaut und aorto-aortal angeschlossen werden. Durch intraoperative Flussmessungen am Ausflusstrakt des BMH soll das Schlagvolumen evaluiert und durch Variation des Stimulationsmusters optimiert werden. Die intraoperativ gefundene Effektivität des BMH bei gesundem Herzen ist zu diskutieren. Die beim Einschalten eines BMH zu erwartende kurzfristige Senkung des intraaortalen Mitteldrucks proximal des BMH ist zu messen, um ihre klinische Relevanz abzuschätzen zu können.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an acht erwachsenen afrikanischen Buren-Böcken durchgeführt, denen ein Biomechanisches Herz (BMH) implantiert wurde. Die Ziegen eignen sich aufgrund ihres sehr kräftig ausgebildeten breiten Rückenmuskels und breiten Thorax besonders gut für die Implantation eines BMH. Sie waren durchschnittlich $79 \pm 6,6$ kg schwer und ihr mittleres Alter betrug $3,3 \pm 1,2$ Jahre. Etwa vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff wurden die Tiere kastriert, um Verletzungen untereinander zu vermeiden.



Abbildung 7: *Afrikanische Burenböcke auf der Weide vor der Tierhaltung der Universität zu Lübeck.*

Tierärztlich wurden die Ziegen in der Abteilung für Versuchstierhaltung der Medizinischen Universität zu Lübeck (Leitung: Dr. med. vet. R. Noel) betreut, wo sie unter möglichst natürlichen Lebensbedingungen sowohl auf der Weide als auch im Stall gehalten wurden. Die Aufsicht erfolgte durch den Tierschutzbeauftragten des Regierungspräsidiums des Landes Schleswig-

Holstein mit Sitz in Kiel. Die Genehmigung für die tierexperimentellen Untersuchungen erteilte die Abteilung Tierschutz des Umweltministeriums Schleswig-Holstein.

[Genehmigungsnummer: V362-722-41-122-6 (35.4/05)]

2.2. Muskelstimulatoren und Elektroden

Für die Experimente wurden handelsübliche Muskelstimulatoren verwendet (Modell 7220, Teletronics, Englewood, CO, USA, sowie Modell LD II CCC, Montevideo, Uruguay). Eine epimysiale Elektrode mit einer 30 mm langen abisolierten Kontaktfläche (maßgefertigt, Medtronic, Bakkan Research Center, Maastricht, NL) wurde am Musculus latissimus dorsi in unmittelbarer Nähe der Aufzweigung des Nervus thoracodorsalis platziert. Auf der gegenüberliegenden Seite des Muskels wurde subfaszial eine weitere Elektrode, welche auf einer Länge von 60 mm abisoliert war (Medtronic SP 5591-500-60-NMS), fixiert. Die Synchronisation des BMH mit dem Herzen gewährleistete eine in die Herzspitze des linken Herzens eingebrachte Schraubelektrode (Modell 4951, Medtronic).

2.3. Pumpkammern Biomechanischer Herzen

Die fassförmige Pumpkammer eines Biomechanischen Herzens besteht aus vier miteinander vernähten und verklebten Einzelsegmenten aus Dacron®-Prothese, welche von einer ≤ 1 mm dicken Silicon-Schicht (medizinischer Silikonkleber, Modell MED-1137, Nusil Technology) ummantelt sind. Zur Fixierung des Muskels auf der Pumpkammer wurden zwei Gefäßprothesen ($\varnothing$ 8 mm) ringförmig auf diese genäht und zusätzlich verklebt. Die Kammerlänge beträgt 90 mm, der maximale Durchmesser 60 mm, der Aus- bzw. Einflusstrakt misst 16 mm im Durchmesser. Das Fassungsvermögen beträgt ca. 150 ml.

2.4. Herzklappen

In den Einflusstrakt des BMH wurde eine homologe Pulmonalklappe mit dazugehöriger Arteria pulmonalis eingenäht. In den Ausflusstrakt dagegen wurde ein homologes Aortenklappentransplantat mit entsprechender Aorta ascendens eingebracht.

2.5. Prästimulation

Etwa zwei Wochen vor Implantation des BMH wurde den Ziegenböcken in Kurznarkose mit 100 mg Xylazinhydrochlorid (Rompun 2%, Bayer Vital GmbH) linksseitig ein Muskelstimulator (Itrel II, Medtronic, USA) subkutan etwa 10 cm oberhalb des Vorderlaufansatzes eingepflanzt. Mittels zweier temporärer Stimulationselektroden (myokardiale Schrittmacher Elektroden, Medipoint, Hamburg) wurde der Musculus latissimus dorsi bis zum Einsetzen des BMH kontinuierlich mit einer Frequenz von 2 Hz bei einer Amplitude von 5 V elektrisch prästimuliert.

2.6. Operationsverfahren

Die Operation wurde in Intubationsnarkose durchgeführt. Zur Einleitung wurden den Tieren 100 mg Xylazinhydrochlorid (Rompun 2%, Bayer Vital GmbH) und 1 mg Atropin (Atropinsulfat, Fresenius) intramuskulär verabreicht. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie nach oraler Intubation erfolgte in Abhängigkeit der Narkosetiefe durch kontinuierliche intravenöse Gabe von 10 bis 30 ml/h Propofol 2% (Disoprivan 2%, GlaxoSmithKline) über einen Zentralvenenkatheter. Der arterielle Blutdruck, gemessen über eine Ohrarterie, wurde intraoperativ zwischen 80 und 120 mmHg gehalten. Zunächst musste der Musculus latissimus dorsi freipräpariert werden, danach wurde die Sehne am Humerus durchtrennt. Gefäße und Nervus thoracodorsalis mussten dabei unversehrt bleiben. Im folgenden Schritt wurde der Muskel zirkulär um die Pumpkammer gewickelt und mit dieser vernäht. Nach einer Teilresektion der dritten und vierten Rippe, wurde das Biomechanische Herz im linken kranialen Thorax fixiert. Im weiteren Verlauf wurde es mittels zwei End-zu-Seit-Anastomosen über eine Thorakotomie im 5. Zwischenrippenraum mit der Aorta descendens in den Blutkreislauf eingebracht. Schließlich wurde die Aorta zwischen den beiden Gefäßanastomosen ligiert, um so zu gewährleisten, dass der gesamte Blutfluss der Aorta descendens durch das BMH fließt. Nach Einlage von zwei Thoraxdrainagen wurde der Thorax wieder verschlossen und es erfolgte eine ca. 24-stündige Intensivüberwachung mit abschließender Entfernung der Thoraxdrainagen.

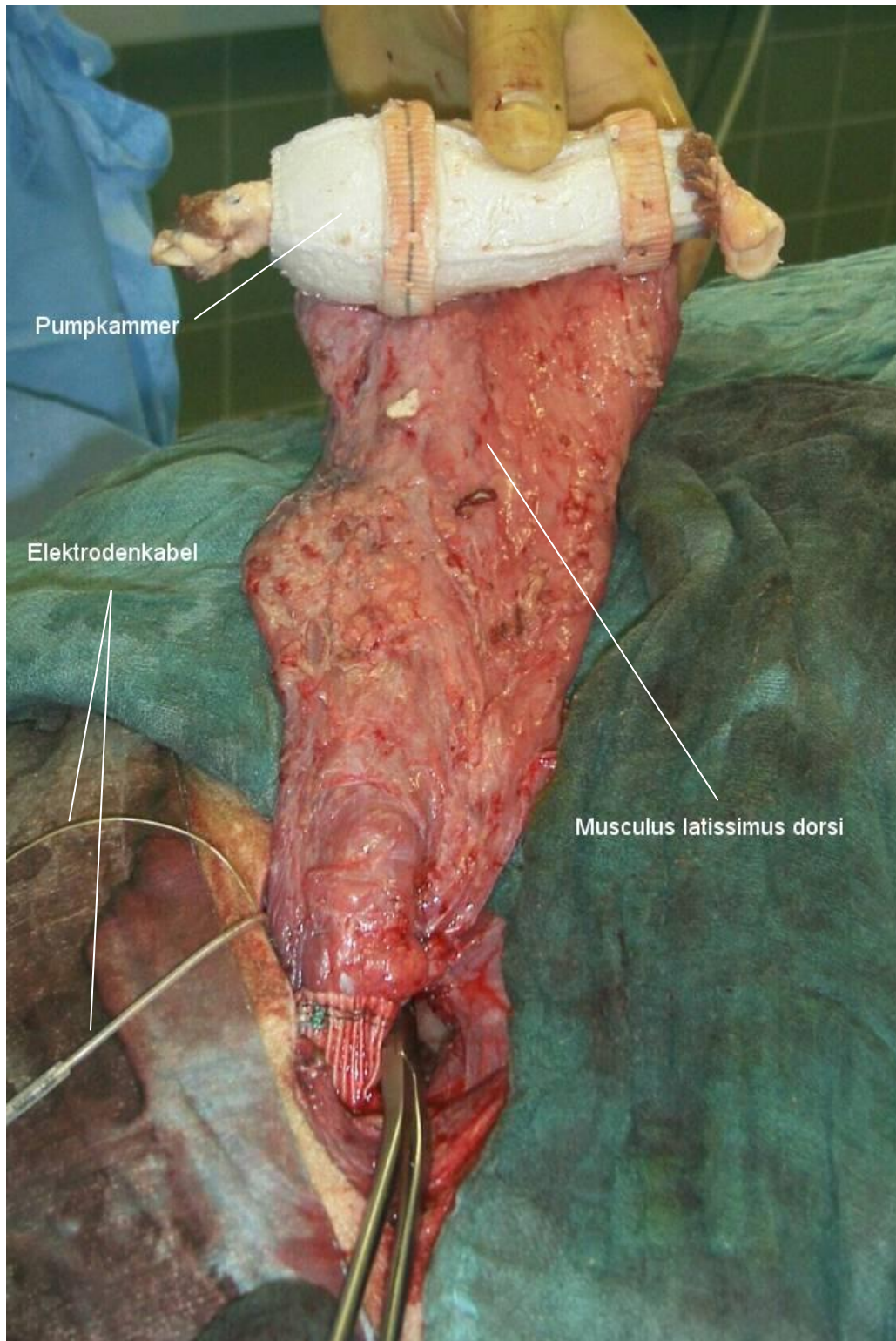


Abbildung 8: OP-Gebiet mit dem bereits präparierten M. latissimus dorsi und der Pumpkammer

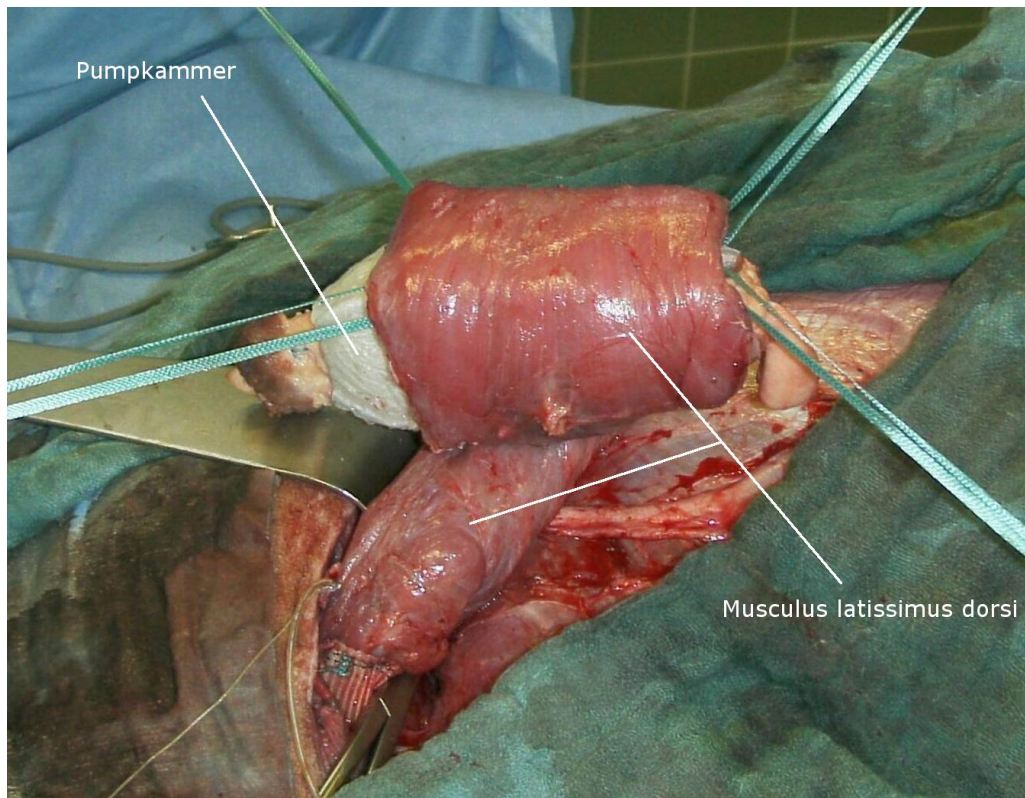


Abbildung 9: Pumpkammer, die bereits von M. latissimus dorsi zirkulär umwickelt ist

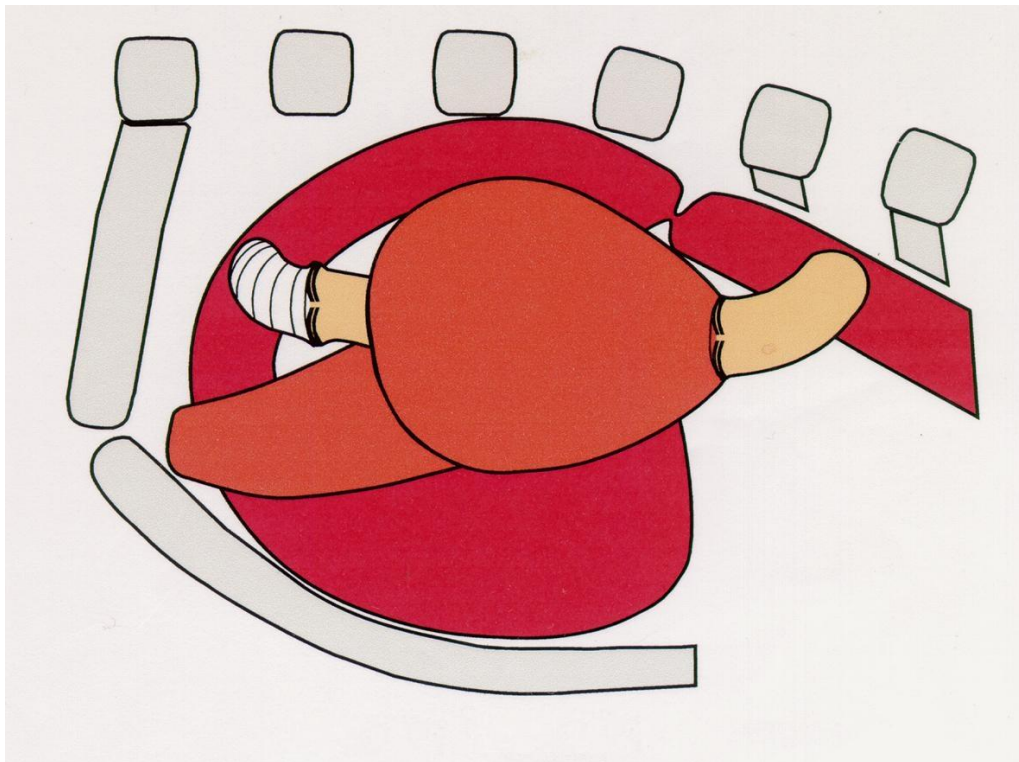


Abbildung 10: Ein in die absteigende Aorta integriertes Biomechanisches Herz. Zwischen den Gefäßanastomosen ist die Aorta ligiert, um einen höheren Fluss durch das BMH zu erreichen.

2.7. Intraoperative Stimulation

Nach erfolgreicher Integration des BMH in den Blutkreislauf wurde intraoperativ dessen Muskel mit unterschiedlichen Stimulationsmodi stimuliert. Ein solcher Stimulationsmodus beinhaltete zwei Variablen, zum einen die Stimulationshäufigkeit, zum anderen die R-Zackenverzögerung.

Die Stimulationshäufigkeit machte eine Aussage darüber, ob jeder physiologische Herzschlag unterstützt wurde (1:1), oder nur jede zweite (1:2) oder dritte (1:3) Herzaktion.

Die R-Zackenverzögerung wurde in Millisekunden angegeben und gab an, wie groß das Zeitfenster zwischen R-Zacke im EKG und dem Beginn der BMH-Stimulation gewählt wurde (100, 200, 235 oder 300ms). Aufgrund eines technischen Defektes am Myostimulator der Ziege Nay lag die R-Zackenverzögerung bei 360 ms, 440 ms und 470 ms.

Die zwei von uns verwendeten Muskelstimulatoren unterschieden sich voneinander durch die R-Zackenverzögerung, die Stimulationshäufigkeit konnte bei beiden gleichermaßen programmiert werden.

Folgende Tabelle zeigt die Stimulationsmodi und die verwendeten Muskelstimulatoren bei den einzelnen Tieren.

Muskel-stimulator	Ziege	Stimulationsmodus						
		Stimulationshäufigkeit			R-Zackenverzögerung			
		1 : 3	1 : 2	1 : 1	300 ms	235 ms	200 ms	100 ms
Teletronics Modell 7220	Balli	+	+		+			+
	Maxi	+	+		+		+	+
	Mogli	+	+		+		+	+
	Nay	+	+		470 ms		440 ms	360 ms
CCC Modell LD II	Valeri	+	+	+		+	+	+
	Ugo	+	+	+		+	+	+

Tabelle 1: *Stimulationsmodus mit Stimulationshäufigkeit und jeweiliger R-Zackenverzögerung in Abhängigkeit von dem jeweiligen Muskelstimulator bei den Ziegen*

2.8. Intraoperative Hämodynamik

2.8.1. Das Schlagvolumen des Biomechanischen Herzens

Intraoperativ wurde der Blutfluss über ein Ultraschall-Volumenfluß-Messgerät (Modell HAT 207, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) mittels eines im

2. Material und Methoden

Ausflusstrakt des BMH platzierten Flussmesssensors (20A, Transonic Systems Inc., USA) gemessen. Das so ermittelte Ausgangssignal wurde mit Hilfe des Computerprogramms *EasyPlot for Windows* (Version 4.0.3, Spiral Software & MIT) bezüglich des Siemens-Monitors (Modell Sirecust 1260, analoger Ausgang, 1 V = 100 mmHg, Siemens Medical Electronics, Danvers, MA, USA), des D-A-Wandlers (± 10 V, 12 Bit-Auflösung) und des zwischengeschalteten Verstärkers (8-fache Verstärkung) auf ein verwertbares Signal skaliert. Über die so ermittelte Flusskurve wird durch Bestimmung des Integrals über die Zeit das Schlagvolumen ermittelt (siehe Abbildung).

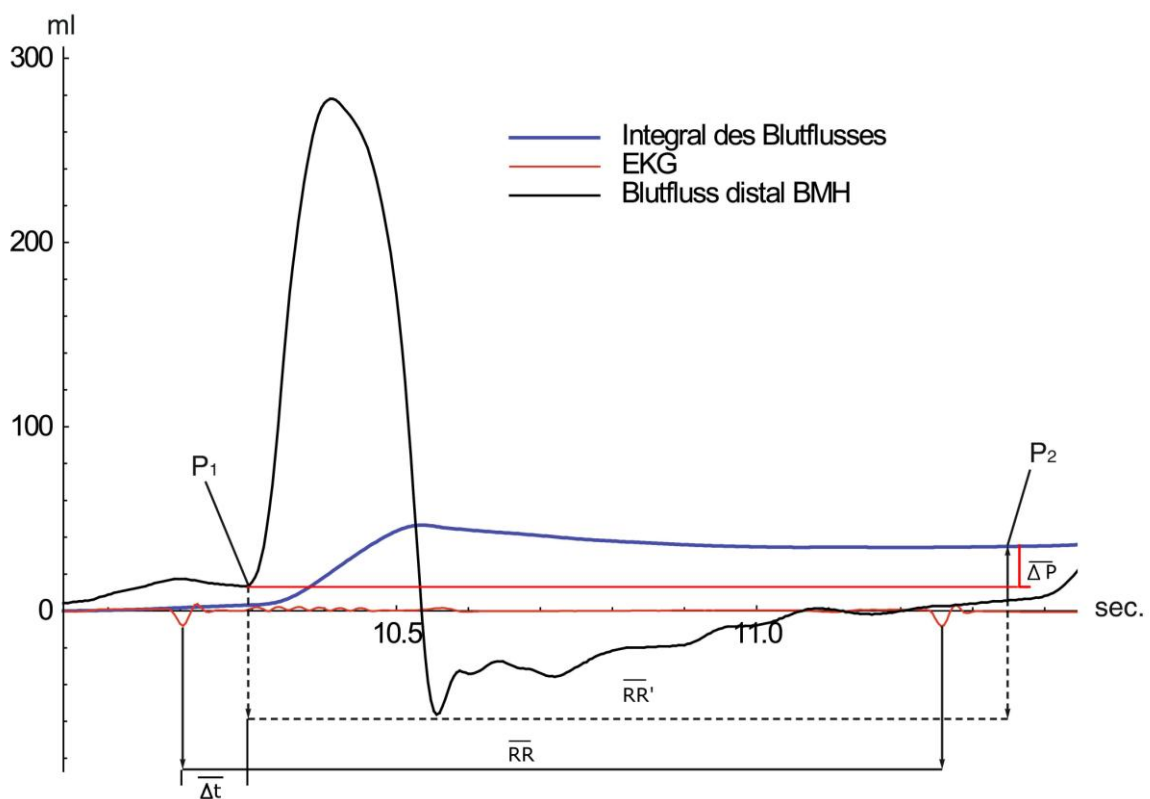


Abbildung 11: *Ziegenbock Maxi mit einer 1:3 Stimulation und einer R-Zackenverzögerung von 100 ms. Durch Bestimmung der Punkte P_1 und P_2 über die Intervalle $\overline{RR}$ und $\overline{RR'}$ kann auf die Amplitude ΔP geschlossen und das Schlagvolumen bestimmt werden.*

Durch Bestimmung, sowohl des $\overline{RR}$ -Intervalls der EKG-Kurve, als auch des Intervalls $\overline{\Delta t}$, welches dem Zeitintervall zwischen R-Zacke und Anstieg des Blutflusses entspricht, kann durch Verschieben von $\overline{RR}$ auf der X-Achse um $\overline{\Delta t}$ auf das Intervall $\overline{RR'}$ geschlossen werden, welches dem Zeitraum von Beginn der

Kontraktion des BMH bis Beginn einer nicht-unterstützten Herzaktion entspricht.

Durch Fällen des Lotes sowohl zu Beginn, als auch am Ende des Intervalls $\overline{RR'}$, können zwei Punkte auf dem Integral des Blutflusses ermittelt werden (P_1 und P_2). Die Amplitude von P_1 zu P_2 (ΔP) entspricht dabei dem Schlagvolumen (ml) einer unterstützten bzw. nicht-unterstützten Herzaktion.

2.8.2. Der peripher arterielle Blutdruck (kranial)

Intraoperativ erfolgte bei den Ziegen über eine Venenverweilkanüle (Braunüle®) eine invasive periphere Blutdruckmessung in einer Ohrarterie mit kontinuierlichem Monitoring (Modell Sirecust 1260, analoger Ausgang, 1 V = 100 mmHg, Siemens Medical Electronics, Danvers, MA, USA). Wie bei der Schlagvolumenbestimmung, erfolgte auch hier die Auswertung durch *EasyPlot for Windows* mittels Skalierung der Daten auf ein verwertbares Signal. Zu Beginn wird der enddiastolische Blutdruck und damit indirekt die Nachlast vor einer unterstützten Herzaktion anhand der arteriellen Blutdruckkurve bestimmt. Daraufhin wird sowohl das RR-Intervall $\overline{RR}$ (s) der EKG-Kurve, als auch das Intervall $\overline{\Delta t}$ (s), welches das zeitliche Intervall zwischen R-Zacke und enddiastolischem Blutdruck wiedergibt, ermittelt. Durch Verschieben von $\overline{RR}$ (s) auf der X-Achse (Zeitachse) um die Größe des Intervalls $\overline{\Delta t}$ (s) erhält man das $\overline{RR'}$ (s)-Intervall, dessen Ende demjenigen des enddiastolischen Blutdrucks nach einer unterstützten Herzaktion durch das BMH auf der X-Achse entspricht. Der dazugehörige Y-Wert gibt schließlich die Größe der Nachlast in mmHg an.

2.8.3. Die Kontraktilität des linken Herzventrikels

Von der intraoperativ aufgezeichneten Ohrdruckkurve aus der peripheren Blutdruckmessung wurde mit Hilfe *EasyPlot for Windows* die erste Ableitung gebildet. Sie gibt die Druckänderung über die Zeit (dP/dt) an. Diese Änderung wurde sowohl vor ($dP/dt_{\text{pre-a}}$) als auch nach einer unterstützten Herzaktion ($dP/dt_{\text{post-a}}$) gemessen.

2.8.4. Der Zusammenhang zwischen HZV und BMH-Assistenz

Zunächst wurde bei allen Tieren in allen Messungen sowohl der nicht unterstützte ($\text{Flow}_{\text{Device distal na}}$), als auch der durch das BMH unterstützte Blutfluss ($\text{Flow}_{\text{Device distal a}}$) in l/min über die intraoperativ gemessene Flusskurve ermittelt. Die Auswertung erfolgte auch hier mit EasyPlot® for Windows®. Durch Differenzbildung von $\text{Flow}_{\text{Device distal a}} - \text{Flow}_{\text{Device distal na}}$ konnte $\Delta\text{Flow}_{\text{Device distal}}$ bestimmt werden. Zur Regressionsanalyse wurden $\text{Flow}_{\text{Device distal na}}$ als unabhängige X-Variable und $\Delta\text{Flow}_{\text{Device distal}}$ als abhängige Y-Variable graphisch dargestellt.

2.8.5. Der peripher arterielle Mitteldruck (kranial)

Nach Skalierung der Druckkurve des Blutdrucks in der Ohrarterie auf das geeignete Maß, wurde diese mit Hilfe von EasyPlot® über eine ganze Messequenz hin gemittelt. Dadurch erhielten wir eine graphische Darstellung des peripher arteriellen Mitteldrucks (kranial). Anschließend konnte sowohl der Mitteldruck während der nicht unterstützten Phase ($\text{MP}_{\text{supraaortal na}}$), als auch der niedrigste Druck während der unterstützten Phase ($\text{MP}_{\text{supraaortal a}}$) bestimmt werden. Mittels Differenzierung von $\text{MP}_{\text{supraaortal a}} - \text{MP}_{\text{supraaortal na}}$ wurde $\Delta\text{MP}_{\text{supraaortal}}$ in mmHg errechnet. Im nächsten Schritt wurde das zeitliche Intervall zwischen Beginn der Unterstützung durch das BMH und dem Beginn des Wiederanstiegs des supraaortalen Mitteldrucks in Sekunden bestimmt.

2.9. Statistische Verfahren

Die Überprüfung der individuellen Messparameter auf Normalverteilung wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Bei einem P-Wert $> 95\%$ konnte von einer wahrscheinlichen Normalverteilung der Messwerte ausgegangen werden. Eine Normalverteilung war Voraussetzung für die Mittelwertsbildung innerhalb einer Messeinstellung. Bei nicht normalverteilten Gruppen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet. Diese sind in eckigen Klammern angegeben. Die Wahrscheinlichkeit einer Signifikanz bei Nicht-Normalverteilung wurde mit dem Wilcoxon-Test ermittelt. Ab einem P-Wert $< 0,05$ konnte die Unterscheidung als signifikant angesehen werden. Die Korrelationsanalysen mit

2. Material und Methoden

Bestimmung des Korrelationskoeffizienten k und des Signifikanzniveaus p wurden mit Hilfe des Kendall's tau Tests durchgeführt. Bei einem Wert $k < \pm 0,5$ konnte nicht von einer linearen Abhängigkeit zweier Variablen ausgegangen werden. Alle Berechnungen erfolgten mit der Software WinSTAT® für Microsoft® Excel.

3. Ergebnisse

3.1. Operationsergebnisse

Für diese Versuchsreihe wurden acht Burenziegen operiert. Sechs Tiere wiesen intraoperativ keine Probleme auf, so dass die vorgesehenen Messungen durchgeführt werden konnten. Zwei Tiere überstanden den operativen Eingriff nicht. Bei einem Ziegenbock kam es kurz nach Anlage der Gefäßanastomosen zu einem Anastomoseneinriss mit anschließender Verblutung. Der andere Ziegenbock verstarb an Kammerflimmern, das wahrscheinlich durch eine narkosebedingte Hypotonie ausgelöst wurde. In diesen beiden Fällen erfolgten keine Messungen.

3.2. Hämodynamische Ergebnisse

3.2.1. Schlagvolumina des Biomechanischen Herzens

Zur Beurteilung der hämodynamischen Wirksamkeit eines Biomechanischen Herzens erscheint die Bestimmung der Schlagvolumina (SV) sowohl unterstützter als auch nicht-unterstützter Herzaktionen mittels Beat-to-Beat-Analyse geeignet. Nach dem bereits in Kapitel 2.8.1. beschriebenen Verfahren konnten die nicht unterstützten (SV_{na}), unterstützten (SV_a) und die Schlagvolumina der auf die unterstützten Herzaktionen folgenden Schläge ($SV_{post'-a}$ und $SV_{post''-a}$) in ml bestimmt werden.

Rechnerisch wurden anschließend aus diesen Werten folgende Parameter ermittelt:

1. SV_{BMH} (ml) als das Schlagvolumen des Biomechanischen Herzens durch Bildung der Differenz $SV_a - SV_{na}$
2. SV_{BMH} (%) als prozentuale Änderung unterstützter gegenüber nicht unterstützter Herzaktionen mittels $(SV_a - SV_{na}) / SV_{na}$
3. SV_{seq} (ml) als Mittelwert einer Sequenz aus einem unterstützten und einem oder zwei nicht unterstützten Folgeschlägen, abhängig vom jeweiligen Stimulationsmodus.

- a. bei 1:2 Stimulation (ein Folgeschlag) $(SV_a + SV_{post-a})/2$
- b. bei 1:3 Stimulation (zwei Folgeschläge) $(SV_a + SV_{post-a} + SV_{post'-a})/3$
4. ΔSV_{seq} (ml) als Differenz $SV_{seq} - SV_{na}$
5. ΔSV_{seq} (%) als prozentuale Änderung von ΔSV_{seq} (ml) gegenüber SV_{na}
mittels $(SV_{seq} - SV_{na})/SV_{na}$

Alle Messreihen eines jeden Tieres mit ihren jeweiligen in Tabelle 1 aufgeführten Stimulationsmodi wurden auf ihre Effektivität mit Hilfe der oben genannten Messparameter untersucht. Von den so gewonnenen Messdaten wurde daraufhin der Mittelwert gebildet.

Tabelle 2 im Anhang Kapitel 7 gibt die individuell besten Steigerungen unterstützter Schlagvolumina gegenüber den nicht unterstützten Schlagvolumina innerhalb einer Messung in ml wieder.

Es ergab sich bei sechs Ziegen eine signifikante Steigerung des Schlagvolumens (SV_{BMH}) im Mittel von $12,0 \pm 6,9$ ml ($p < 0.001$ bzw. 1×10^{-8}). Prozentual bedeutete dies eine Zunahme um $42,76 \pm 24,55\%$.

Auffällig an diesen Ergebnissen ist, dass der effektivste Stimulationsmodus individuell zu ermitteln ist.

Im Folgenden wurde untersucht, inwieweit sich das Schlagvolumen einer Sequenz aus unterstützten und nachfolgender nicht unterstützten Herzaktionen von den nicht unterstützten Schlagvolumina unterscheidet (Sequenzanalyse). Hierfür wurden SV_{seq} (ml), ΔSV_{seq} (ml) und ΔSV_{seq} (%) nach oben genannter Methode ermittelt.

In Tabelle 3 im Anhang unter Kapitel 7.1. sind die größten Steigerungen der Schlagvolumina gegenüber der Ausgangssituation aufgeführt.

Für SV_{seq} (n=6) ergab sich somit eine signifikante Steigerung ($p < 0.001$ bzw. $5,32 \times 10^{-11}$) gegenüber SV_{na} im Mittel von $6,2 \pm 3,5$ ml. Das entspricht einer prozentualen Steigerung von $27,5 \pm 16,7\%$.

3. Ergebnisse

Der direkte Vergleich von SV_{BMH} (ml) und ΔSV_{seq} (ml) verdeutlicht, dass nicht eine Steigerung des Schlagvolumens im Mittel von 12,0 ml vorliegt, sondern nur 6,2 ml kreislaufwirksam sind.

Die Abbildung 16 zeigt den durch die Unterstützung des Biomechanischen Herzens zusätzlichen kreislaufwirksamen Blutfluss pro Minute in der Aorta ascendens am Ausflusstrakt des BMH. Der gesamte Blutfluss pro Minute in der Aorta descendens mit und ohne BMH-Unterstützung ist in der Abbildung 17 dargestellt.

3. Ergebnisse

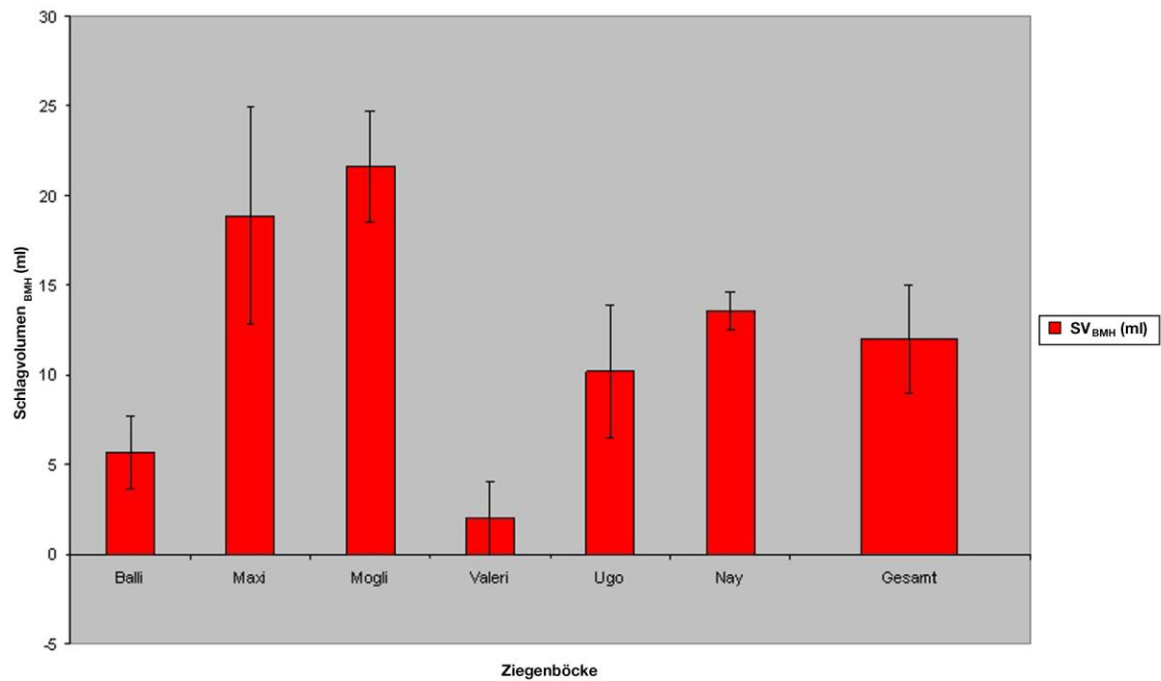


Abbildung 12: *Maximale absolute Schlagvolumina des Biomechanischen Herzens [SV_{BMH} (ml)] bei der „Beat-to-Beat“-Analyse, gemessen am Ausflusstrakt von 6 BMH, einzeln und zusammengefasst (n=6)*

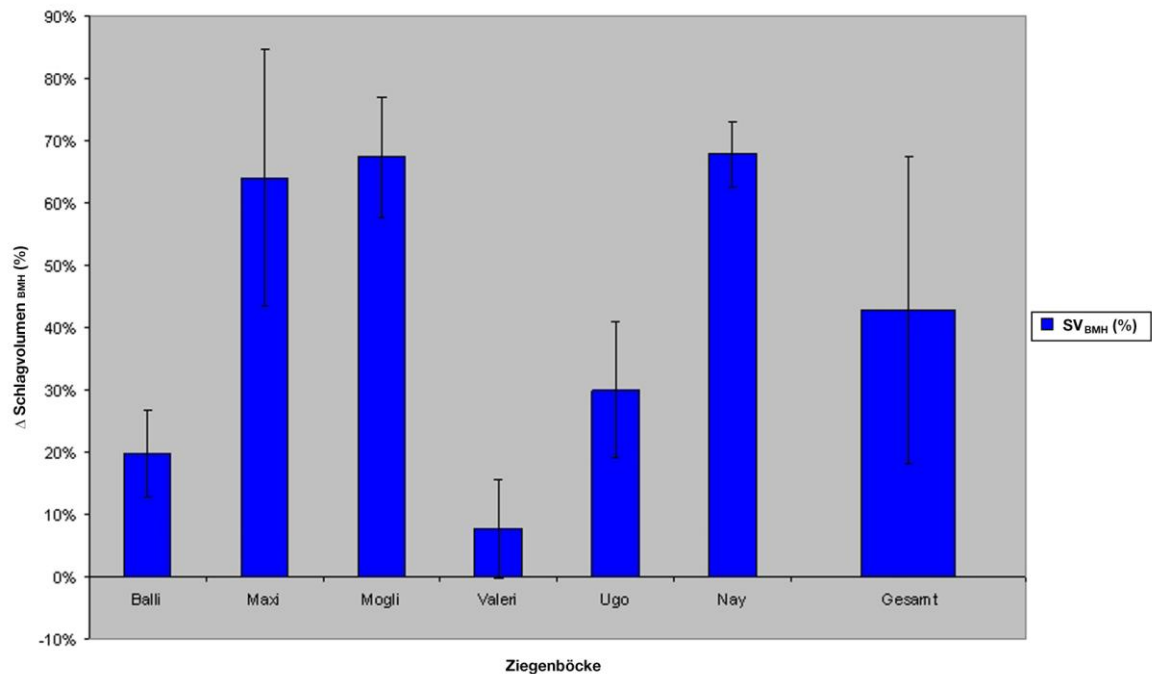


Abbildung 13: *Maximale relative Steigerung der Schlagvolumina durch das Biomechanische Herz [SV_{BMH} (%) in der „Beat-to-Beat“-Analyse gegenüber nicht unterstützten Schlagvolumina am Ausflusstrakt von 6 BMH, einzeln und zusammengefasst (n=6)*

3. Ergebnisse

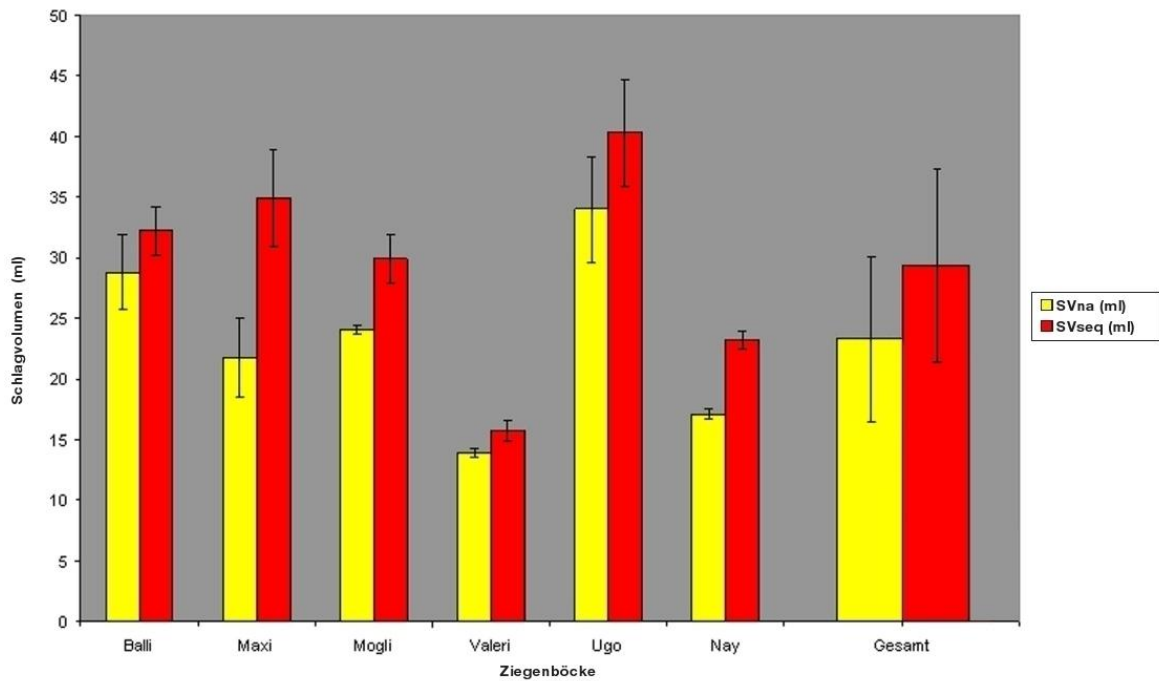


Abbildung 14: *Maximale absolute Schlagvolumensteigerungen in der Sequenzanalyse von SV_{seq} gegenüber SV_{na} am Ausflusstrakt von 6 BMH, einzeln und zusammengefasst (n=6)*

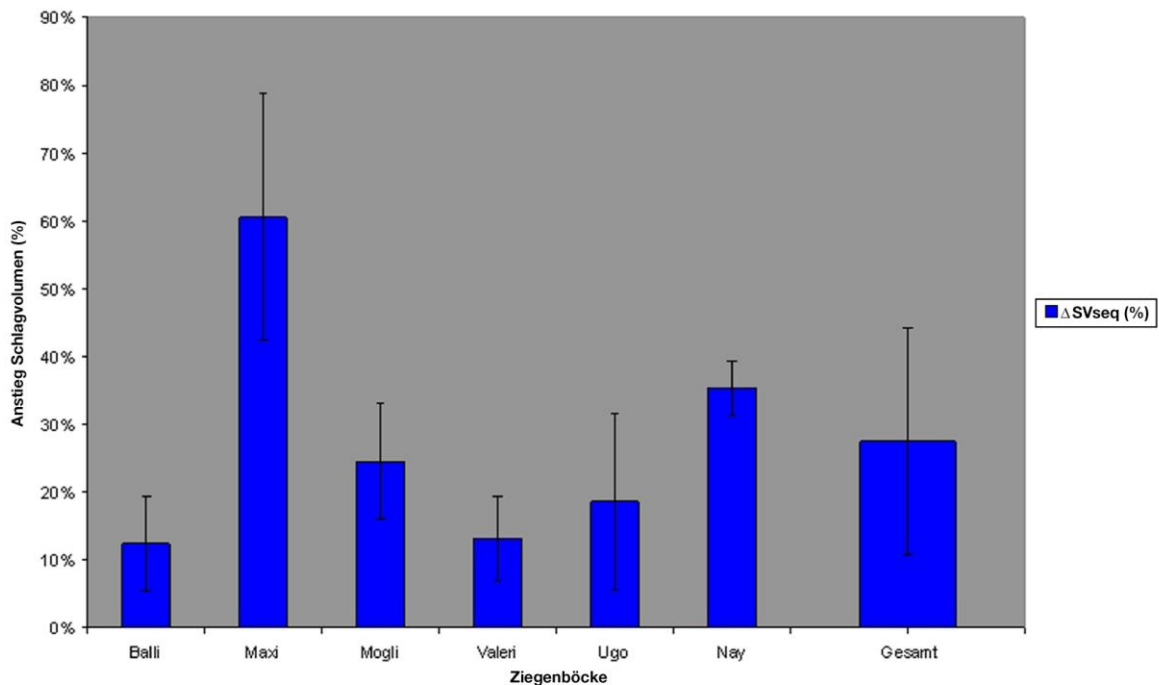


Abbildung 15: *Maximale relative Schlagvolumensteigerungen in der Sequenzanalyse von SV_{seq} gegenüber SV_{na} gemessen am Ausflusstrakt von 6 BMH, einzeln und zusammengefasst (n=6)*

3. Ergebnisse

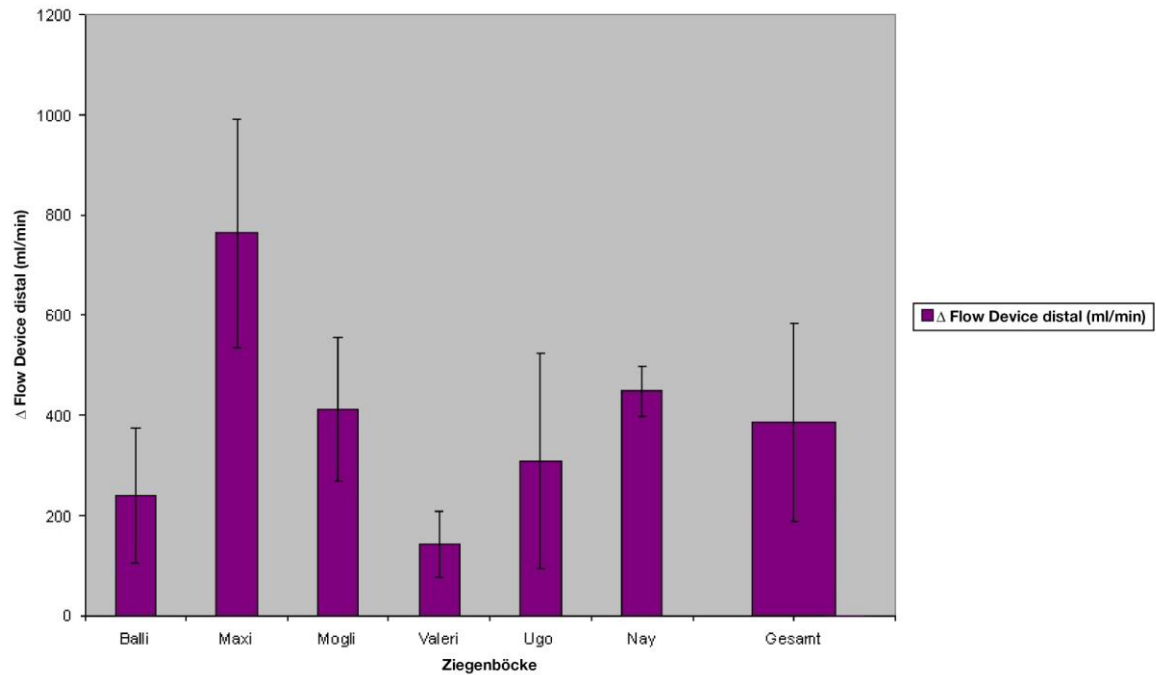


Abbildung 16: *Maximale absolute Zunahme des Blutflusses in ml/min bei Unterstützung durch ein Biomechanisches Herz am Ausflusstrakt von 6 BMH, einzeln und zusammengefasst (n=6)*

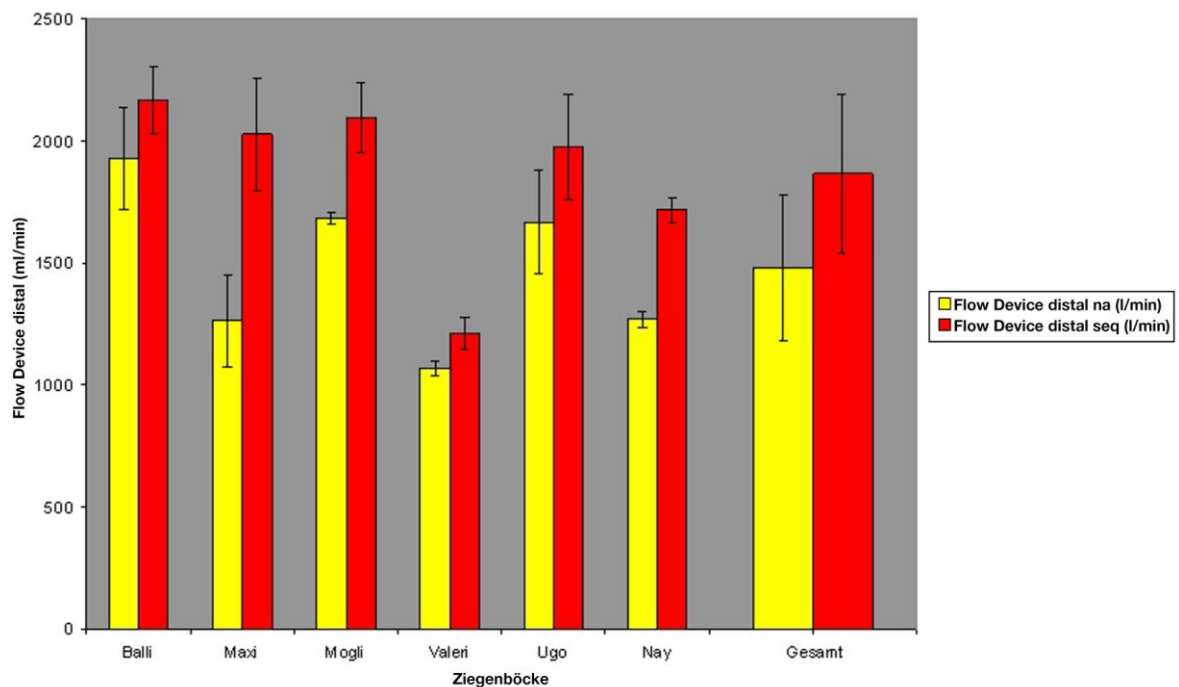


Abbildung 17: *Blutfluss in der Aorta descendens distal des Biomechanischen Herzens mit (seq) und ohne (na) BMH-Unterstützung, einzeln und zusammengefasst (n=6)*

3.2.2. Einzelbeobachtung

Unser Stimulationsprotokoll sah, bezogen auf die Herztätigkeit, früh- und mittelsystolische (100 ms und 200 ms nach R-Zacke) sowie spätsystolische elektrische Reize (235 bzw. 300 ms nach R-Zacke) der BMH-Muskulatur vor. Durch einen technischen Defekt des Myostimulators bei der Ziege Nay wurde dieses zeitliche Fenster zur R-Zacke auf 360 ms, 440 ms und 470 ms vergrößert, womit die Erregungen des BMH spätsystolisch und frühdiastolisch erfolgten.

So kam es bei einer 1:2-Stimulation mit einer sehr langen R-Zackenverzögerung von 470 ms zu einer Steigerung der nicht unterstützten Schlagvolumina SV_{na} um 67,9% von $20,0 \pm 0,8$ ml auf unterstützte Schlagvolumina SV_a mit $33,6 \pm 1$ ml. Das Schlagvolumen $SV_{post'-a}$ des auf die Unterstützung folgenden Schlages betrug jedoch nur noch $6,2 \pm 1,1$ ml, was einer Abnahme um 68,9% gegenüber dem Ausgangsschlagvolumen SV_{na} entsprach. Somit ergab sich ein SV_{seq} von $19,9 \pm 1$ ml, was einer Abnahme von $-0,5 \pm 5\%$ gegenüber dem Ausgangsschlagvolumen entsprach (siehe Abbildung 18).

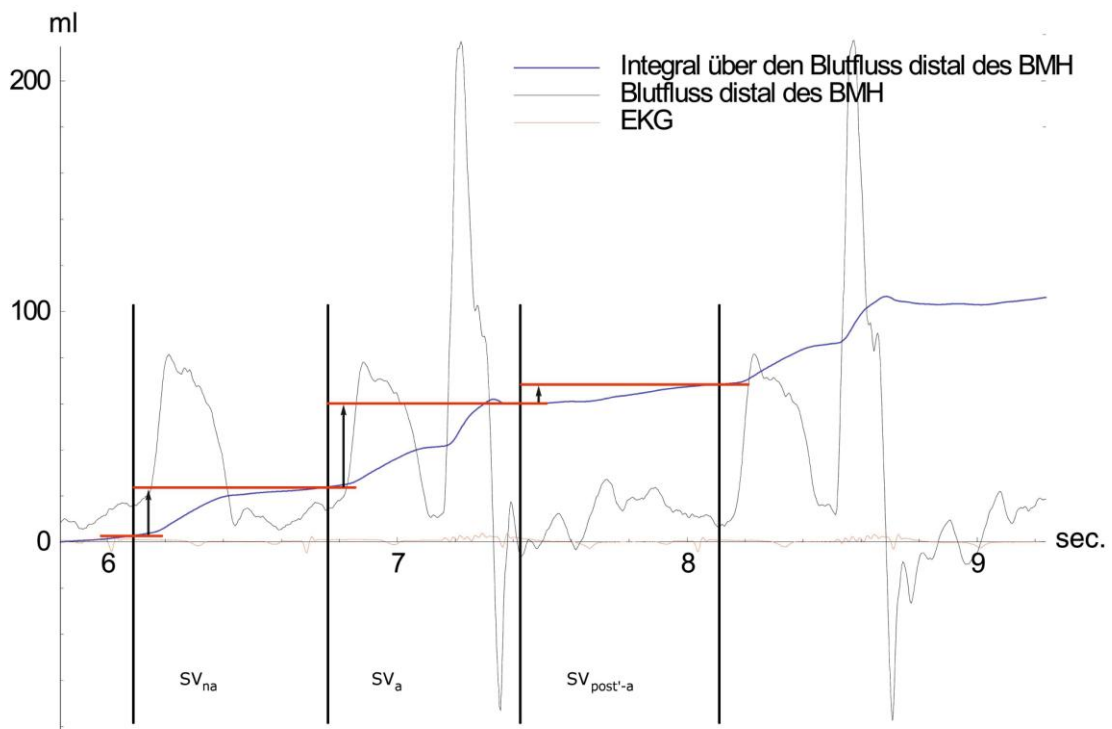


Abbildung 18: *Ziegenbock Nay mit einer 1:2 Stimulation und einer R-Zacken-Verzögerung von 470 ms. Angabe des Blutflusses in ml gemessen distal des BMH bei einem nicht unterstützten Schlag (SV_{na}), bei einem unterstützten Schlag (SV_a) sowie bei der auf den unterstützten Schlag folgenden Herzaktion ($SV_{post'-a}$).*

3.2.3. Der peripher arterielle Blutdruck (kranial)

Hierbei handelt es sich um den Blutdruck von Arterien, die von den supraaortalen Ästen gespeist werden. Neben der Schlagvolumenbestimmung schien ebenso sinnvoll zu sein, den peripher kranialen arteriellen enddiastolischen Blutdruck zu bestimmen. Dieser gibt indirekt einen Hinweis auf die Nachlastsituation des linken Herzens sobald das BMH aktiviert ist. Er wird vor einem als unterstützten Schlag als $ind.NL_{pre-a}$ und nach einem unterstützten Schlag als $ind.NL_{post-a}$ quantifiziert.

Nach der schon in Kapitel 2.8.2. beschriebenen Methode konnten $ind.NL_{pre-a}$ und $ind.NL_{post-a}$ bestimmt und folgende weitere Parameter errechnet werden:

1. $\Delta ind.NL$ (mmHg) durch Bildung der Differenz $ind.NL_{post-a} - ind.NL_{pre-a}$
2. $\Delta ind.NL$ (%) als Ausdruck der prozentualen Änderung von $ind.NL_{post-a}$ (mmHg) gegenüber $ind.NL_{pre-a}$ (mmHg) durch Bildung des Quotienten $(ind.NL_{post-a} - ind.NL_{pre-a}) / ind.NL_{pre-a}$

Tabelle 4 gibt mit $\Delta ind.NL$ (mmHg) die maximal erreichbare Nachlastabsenkung stimulierter gegenüber nicht stimulierter Herzaktionen wieder.

Bock	Stimulations- modus	$ind.NL_{pre-a}$ (mmHg)	$ind.NL_{post-a}$ (mmHg)	$\Delta ind.NL$ (mmHg)	$\Delta ind.NL$ (%)
Balli	1 : 3 100 ms	91 (n=7)	87 (n=7)	-3,9	-4,3%
Maxi	1 : 3 300 ms	72 (n=8)	65 (n=8)	-7,2	-10,0%
Mogli	1 : 3 200 ms	80 (n=9)	67 (n=9)	-12,8	-16,0%
Valeri	1 : 2 100 ms	94 (n=15)	89 (n=15)	-5,1	-5,5%
Ugo	1 : 2 100 ms	66 (n=17)	64 (n=17)	-2,1	-3,3%
Nay	1 : 3 360 ms	58 (n=8)	49 (n=8)	-8,9	-15,3%

Tabelle 4: *Individueller Stimulationsmodus mit der größtmöglichen Absenkung der Nachlast $ind.NL_{post-a}$ gegenüber $ind.NL_{pre-a}$ gemessen in mmHg (n=Anzahl der gemessenen Herzaktionen)*

Für $\Delta ind.NL$ (n=6) ergab sich somit eine mittlere Abnahme des systolischen Blutdrucks in der Ohrarterie von $-6,7 \pm 3,5$ mmHg. Dies ist mit $p < 0,01$ signifikant. Prozentual wurde die Nachlast um $-9,1 \pm 5,1\%$ gesenkt.

3.2.4. Der indirekte Nachweis der Kontraktilität des linken Herzventrikels

Die hämodynamische Wirkung des BMH auf die Kontraktilität des linken Ventrikels konnte indirekt über eine Analyse des dP/dt , der maximalen Druckänderung pro Zeit, der arteriellen Ohrdruckkurve erfasst werden. Zur Beurteilung des hämodynamischen Einflusses des BMH auf die Kontraktilität des Herzens wurde diese Änderung sowohl vor ($dP/dt_{\text{pre-a}}$) als auch nach einer unterstützten Herzaktion ($dP/dt_{\text{post-a}}$) nach der in Kapitel 2.8.3. erläuterten Methode herangezogen. Daraus wurden folgende Parameter berechnet:

1. $\Delta dP/dt$ (mmHg/s) durch Differenzbildung $dP/dt_{\text{post-a}} - dP/dt_{\text{na}}$
2. $\Delta dP/dt$ (%) gibt die prozentuale Änderung von $dP/dt_{\text{post-a}}$ gegenüber $dP/dt_{\text{pre-a}}$ durch die Quotientenbildung $(dP/dt_{\text{post-a}} - dP/dt_{\text{pre-a}}) / dP/dt_{\text{pre-a}}$ wieder

In Tabelle 5 ist die Kontraktilitätsänderung bei den individuellen Stimulationsmodi für ein maximales $\Delta dP/dt$ (mmHg/s) mit den jeweiligen Werten dargestellt.

Es ergab sich hierbei für $\Delta dP/dt$ (n=6) ein mittlere Steigerung der Druckanstiegsgeschwindigkeit um $103,2 \pm 132,4$ mmHg/s. Dies entspricht einer signifikanten Steigerung um $19,2 \pm 22,9$ % ($p < 0.001$ bzw. $3,4 \times 10^{-8}$).

Bock	Stimulations- modus	$dP/dt_{\text{pre-a}}$ (mmHg/s)	$dP/dt_{\text{post-a}}$ (mmHg/s)	$\Delta dP/dt$ (mmHg/s)	$\Delta dP/dt$ (%)
Balli	1 : 3 ms 300	266 (n=9)	280 (n=9)	14,8	5,6%
Maxi	1 : 2 ms 300	353 (n=9)	459 (n=9)	105,4	29,8%
Mogli	1 : 3 ms 300	695 (n=7)	1065 (n=7)	370,1	53,3%
Valeri	1 : 3 ms 235	247 (n=5)	200 (n=5)	-46,6	-18,9%
Ugo	1 : 2 ms 100	380 (n=17)	428 (n=17)	47,5	12,5%
Nay	1 : 3 ms 360	388 (n=8)	516 (n=8)	128,0	33,0%

**Tabelle 5: Maximales $\Delta dP/dt$ (mmHg/s) bei individuellen Stimulationsmodi
(n = Anzahl der gemessenen Herzaktionen)**

3.2.5. Zusammenhang zwischen HZV und BMH-Assistenz

Des Weiteren wurden die durch das BMH induzierten Schlagvolumensteigerungen in Korrelation zu den Herzzeitvolumina des linken Ventrikels gebracht.

Dazu wurden zunächst $\text{Flow}_{\text{device distal na}}$, $\text{Flow}_{\text{device distal a}}$ und $\Delta\text{Flow}_{\text{device distal}}$ nach der in Kapitel 2.8.4. beschriebenen Methode bestimmt. Mit Hilfe des Statistikprogramms WinSTAT® konnten $\text{Flow}_{\text{device distal na}}$ und $\Delta\text{Flow}_{\text{device distal}}$ ($n=48$) auf eine lineare Abhängigkeit hin überprüft werden.

Es ergab sich dabei ein Korrelationskoeffizient von $k = -0,2$ (ein Wert von 0 bedeutet unkorreliert). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass statistisch gesehen die Effektivität des BMH in unserer Versuchsanordnung bei einem weitgehend gesunden Herzen nicht unbedingt vom Auswurf des linken Ventrikels abhängig ist.

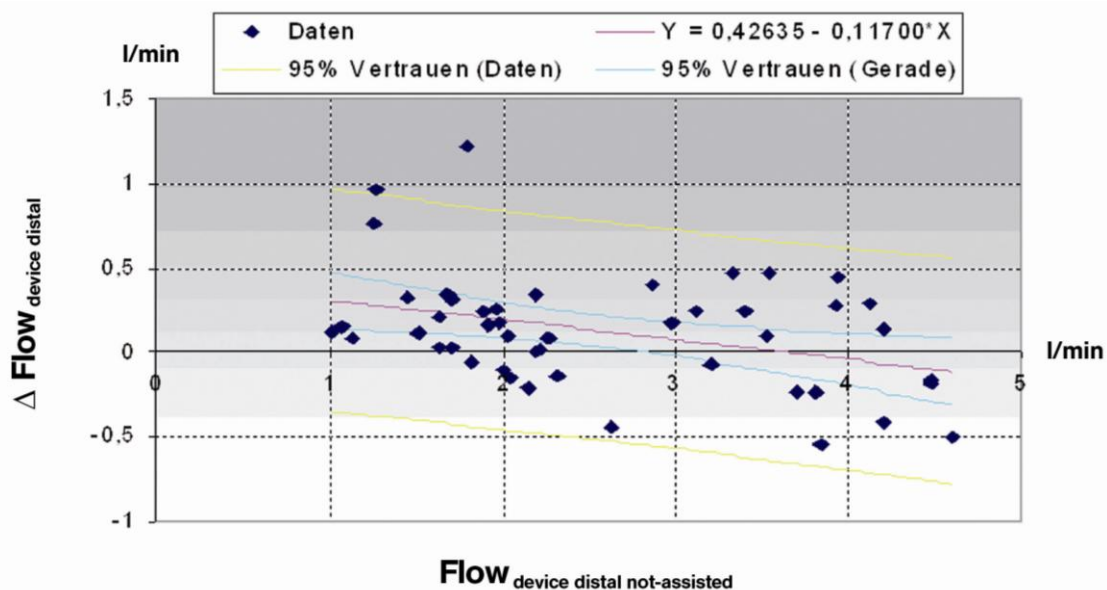


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Regression der HZV-abhängigen BMH-Assistenz zur Überprüfung einer linearen Abhängigkeit des $\Delta\text{Flow}_{\text{device distal}}$ von $\text{Flow}_{\text{device distal na}}$ bei allen Tieren ($n=48$ Messungen).

3.2.6. Der peripher arterielle Mitteldruck (kranial)

Zur Untersuchung der zu erwartenden Absenkung des peripher kranialen arteriellen Mitteldrucks, gemessen in der Ohrarterie, wurden zunächst $MP_{supraaortal_na}$ und $MP_{supraaortal_a}$ in mmHg bestimmt, aus welchen nach in Kapitel 2.8.5. beschriebener Methode schließlich $\Delta MP_{supraaortal}$ errechnet werden konnte.

Bei allen Tieren war eine Absenkung dieses Mitteldrucks nach Einsetzen des BMH zu verzeichnen. Auswertbar waren jedoch nur die Messungen ($n=32$) bei vier Tieren (Maxi, Mogli, Ugo und Nay), da hier die Daten ausreichend lange aufgezeichnet wurden, so dass es möglich war, den Zeitpunkt der maximalen Druckabsenkung und damit den Wendepunkt, an dem es zu einem Wiederanstieg des Mitteldrucks kam, zu bestimmen.

Es konnte bei diesen Tieren ($n=4$) eine mittlere Absenkung um $-7,7 \pm 3,7$ mmHg gezeigt werden. Dies entsprach einer prozentualen Abnahme des peripher kranialen arteriellen Mitteldrucks um $9,6 \pm 3,0$ %.

Ziege	$MP_{supraaortal_na}$ (mmHg)	$MP_{supraaortal_a}$ (mmHg)	$\Delta MP_{supraaortal}$ (mmHg)	$\Delta MP_{supraaortal}$ (%)	Δt (s)
Maxi	94,5	86,1	-8,4	-8,9%	8,6
Mogli	97,0	83,6	-13,4	-13,8%	7,5
Balli	61,5	58,1	-3,4	-5,5%	4,5
Nay	56,6	50,9	-5,7	-10,1%	3,6

Tabelle 6: *Durchschnittliche mittlere peripher kranial arterielle Blutdrücke vor ($MP_{supraaortal_na}$) und während einer Unterstützung durch das BMH ($MP_{supraaortal_a}$) mit Differenz ($\Delta MP_{supraaortal}$) und Angabe des durchschnittlichen zeitlichen Fensters von Beginn der Absenkung bis zur maximalen Absenkung (Δt)*

Für das Zeitintervall vom Beginn der Unterstützung durch das BMH bis zum maximalen Abfall des arteriellen Mitteldrucks ließ sich durch 30 Messungen bei vier Tieren eine Dauer von $5,8 \pm 0,4$ s bestimmen. Die zeitliche Dauer bis zur Rekompensation des Mitteldrucks konnte aufgrund allgemein zu kurzer Messungen nicht exakt bestimmt werden, da Messungen über mehr als 30 Sekunden ursprünglich im Messprotokoll nicht vorgesehen waren. Nach den vorliegenden Daten ist jedoch davon auszugehen, dass eine Mitteldruckabsenkung von 60 Sekunden nicht überschritten wird.

3. Ergebnisse

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit die Absenkung des arteriellen Mitteldrucks (ΔMP_{Aorta}) von der Effektivität der BMH und damit von der Größe des Schlagvolumens ($\Delta Flow_{device\ distal}$) abhängig ist. Der dazu verwandte Kendall's tau Test ergab einen Korrelationskoeffizienten $k = -0,44$. Statistisch konnte die Abhängigkeit der Mitteldruckabsenkung von der Größe der Schlagvolumina in unserer Versuchsanordnung mit weitgehend gesunden Herzen nicht bewiesen werden (siehe Diskussion Kapitel 4.3.4.1.).

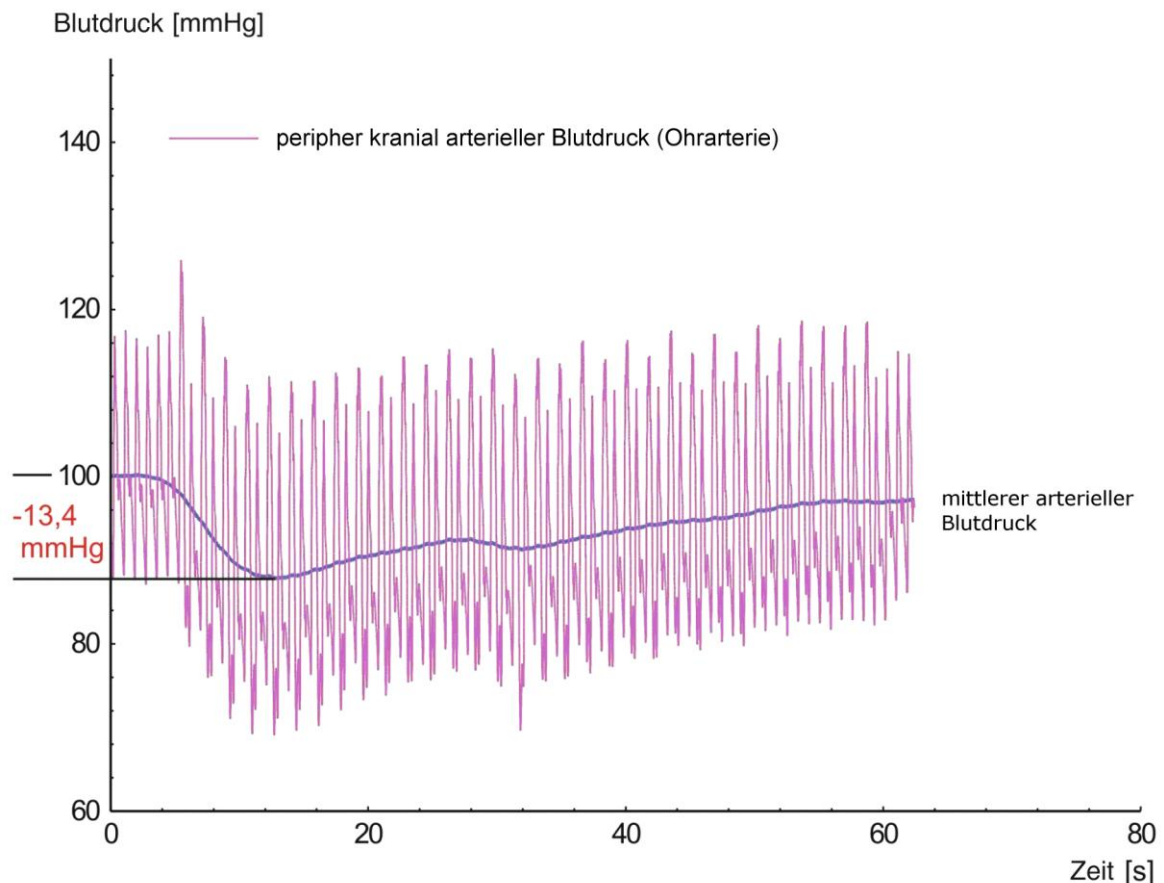


Abbildung 20: *Verlauf des mittleren peripher kranialen arteriellen Blutdrucks in der Ohrarterie während einer BMH-Unterstützung bei Ziegenbock Mogli mit einer 1:2 Stimulation und einer R-Zackenverzögerung von 100 ms. Darstellung eines deutlichen Druckabfalls mit nachfolgendem Wiederanstieg des mittleren Aortendruckes.*

4. Diskussion

4.1. Versuchstiere

Für die Versuchsreihen wurden als Versuchstiere afrikanische Burenziegen ausgewählt. Durch die histologischen und histochemischen Analysen des Musculus latissimus dorsi (LDM) bei Hund, Schwein und Ziege durch Ianuzzo und Mitarbeiter wusste man von einer großen Übereinstimmung der Ziegenmuskulatur mit dem humanen breiten Rückenmuskel. Das bezog sich insbesondere auf die Faserzusammensetzung, die myofibrilläre ATPase-Aktivität, die mitochondriale Enzymaktivität, sowie den prozentualen Anteil an Typ-I-Fasern [15,53].

Weitere Vorteile, die speziell für die Burenziege als Versuchstier sprechen, sind das Körpergewicht, welches mit 70 bis 100 kg mit dem eines Erwachsenen vergleichbar ist. Das Gewicht des LDM jedoch ist bei der Ziege deutlich geringer und liegt bei der weiblichen Ziege bei etwa 150g und bei dem Bock bei ca. 300g. Dennoch ist er bezüglich der oben genannten Merkmale ausgezeichnet auf klinische Anforderungen übertragbar.

Außerdem ist der großvolumige Thorax bei Burenzeigen gut geeignet, um muskuläre Blutpumpen operativ bezüglich des Raumangebotes zu etablieren.

Bei den Versuchen wurden ausgewachsene Tiere gewählt. Bei in früheren Versuchen verwandten Kälbern lagen Wachstumsprozesse vor, die verhinderten, dass die Ergebnisse auf die klinischen Belange beim Erwachsenen übertragbar waren. Bei anderen Untersuchern, die sich für ein Hundemodell entschieden hatten, war die klinische Übertragbarkeit wegen der kleinen Dimensionen nicht gegeben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Burenziegen gut für den Bau und die Testung muskulärer Herzunterstützungssysteme eignen.

4.2. Stimulation

Skelettmuskulatur muss im Gegensatz zum Myokard tetanisch zur Kontraktion gebracht werden. Das bedeutet für das elektrische Stimulationsmuster, dass für die Kontraktion einige Pulse zu Bursts zusammengefasst werden. Während die Herzfrequenz in Ruhe zwischen 60 und 90 Schlägen pro Minute als normofrequent anzusehen ist und unter Belastung Frequenzen bis über 180

Schlägen pro Minute möglich sind, ist aus bisherigen Erfahrungen bekannt, dass Skelettmuskulatur lediglich zwischen 10 und 40 Kontraktionen pro Minute auf Dauer zumutbar sind. Außerdem muss ein Stimulationsregime berücksichtigen, dass bei wochenlanger Prästimulation bereits eine Fasertransformation von Typ-II-Fasern nach Typ-I-Fasern vollzogen wird.

Bei unserer Anwendung muss das Stimulationsmuster einmal berücksichtigen, dass eine momentane Stimulationsfrequenz nicht überschritten wird und eine bei wochenlanger Anwendung bei Skelettmuskelventrikeln intermittierende Muskelstimulation durchzuführen ist.

4.3. Hämodynamik

4.3.1. Schlagvolumina

4.3.1.1. Intraoperative Schlagvolumenbestimmung

Die intraoperative Schlagvolumenbestimmung des BMH sollte zur intraoperativen Qualitätskontrolle des BMH herangezogen werden, um noch operative Korrekturen zur Funktionsverbesserung vornehmen zu können. Zustände wie Kompromittierungen des Blutflusses in der A. thoracodorsalis, ungünstige Faserverläufe und ein Abknicken der zu- und abführenden Prothesenschenkel waren dabei in erster Linie zu berücksichtigen.

4.3.1.2. Messverfahren und Messort

Die Messung des Schlagvolumens erfolgte über ein Ultraschall-Volumenfluß-Messgerät und einen Flussmessensors an der Aorta descendens distal des BMH. Dieses gängige Messverfahren erfordert im Gegensatz zur Conductance-Methode mit einer Platzierung des Messkatheters im Ventrikelvolumen des BMH keine Gefäßpunktionen und ist daher von der Handhabung einfacher und risikoärmer.

Bei der Aorta descendens als Messort ist zu berücksichtigen, dass hier nur der Teil des Herzzeitvolumens erfasst wird, der nicht über Truncus brachiocephalicus, A. carotis communis sinistra oder A. subclavia sinistra abgeflossen ist. Operationstechnisch ist dieser Messort jedoch der A. pulmonalis, an der das ganze Herzzeitvolumen zu bestimmen wäre, vorzuziehen, da die

deszendierende Aorta leichter zugänglich ist und somit eine ausgedehnte Gefäßpräparation nicht erforderlich ist.

4.3.1.3. „Beat-to-beat- und Sequenzanalyse“

Im Rahmen der Messungen konnte das Volumen eines jeden einzelnen Schläges distal des Ausführungstraktes des BMH bestimmt werden. Zunächst wurden die nicht unterstützten mit den unterstützten Ausgangsschlagvolumina verglichen (Einzelschlag- oder Beat-to-beat-Analyse). Im Mittel konnte hier eine Steigerung des Schlagvolumens um etwas mehr als 40% erreicht werden, in Einzelfällen waren es sogar knapp 68%. Um jedoch eine Aussage darüber machen zu können, wie groß die kreislaurelevante Veränderung des Schlagvolumens ist, müssen die unterstützten und die nachfolgend nicht unterstützten Schläge als Einheit betrachtet und mit den nicht unterstützten Ausgangsschlagvolumina verglichen werden (Sequenzanalyse). Wie aus Kapitel 3.2.1. ersichtlich, konnten wir zeigen, dass sich das Schlagvolumen durch die BMH-Unterstützung im Mittel um 27 % steigern ließ.

Entsprechend der Einzelbeobachtung aus Kapitel 3.2.2. muss darauf geachtet werden, dass die R-Zackenverzögerung zeitlich nicht zu weit in die Diastole verlagert werden sollte. In solch einem Fall ist das BMH zwar in der Lage, primär ein großes Volumen zu pumpen, doch wird dabei sekundär proximal des BMH ein zu großes Blutvolumen durch das BMH in Richtung kaudaler Peripherie weggepumpt, so dass der nachfolgende Schlag sehr gering ausfällt. Unter Berücksichtigung aller Herzaktionen – sowohl unterstützt als auch nicht unterstützt – lässt sich dann keine hämodynamische Wirksamkeit des Systems mehr feststellen.

4.3.1.4. Blutfluss bei klappentragenden Biomechanischen Herzen

In früheren Versuchen unserer Forschergruppe hatten BMH bis zu 1,4 l/min gepumpt [38,40]. Dabei handelte es sich jedoch um klappenlose BMH mit einem hohen Pendelfluss. Nach Berechnungen der Wiener Arbeitsgruppe um Schima, welche auf dem 34. ESAO (European Society of Artificial Organs) Kongress im

September 2007 in Krems, Österreich, vorgestellt wurden, kommt es dabei nur zu einer kreislaufwirksamen Flusszunahme von ca. 3 – 4 %.

In unseren Versuchsreihen mit klappentragenden BMH konnten wir eine Zunahme des Schlagvolumens um bis zu 13,2 ml verzeichnen, was einer Steigerung des Ausgangsschlagvolumens um 60% entspricht. Damit ist das klappentragende BMH etwa 7-8mal effektiver als das klappenlose BMH.

Wie bereits in Kapitel 3.2.1. erwähnt, zeigten die Tiere eine Steigerung der Schlagvolumina zwischen 1,8 ml und 13,2 ml.

Für diese interindividuellen Unterschiede gibt es wahrscheinlich mehrere Einflussfaktoren. So kann davon ausgegangen werden, dass die zur Kontraktion verfügbare Muskelmasse eine Rolle spielt. Mit zunehmender Masse wird die Muskelkraft eines Muskels bei ansonsten gleich bleibender Faserkonfiguration steigen.

4.3.1.5. Blutfluss und Fasertransformation

Ändert sich die Faserzusammensetzung eines Muskels durch Prästimulation, so hat dies unter anderem Auswirkung auf dessen Kontraktionskraft. Muskulatur mit einem erhöhten Anteil Typ-II-Fasern weist gegenüber einem Muskel mit vermehrtem Typ-I-Faseranteil eine höhere Kontraktionskraft auf, ermüdet jedoch gleichzeitig auch schneller. Kommt es nun zu Anwendung der Präkonditionierung bzw. Prästimulation, so sinkt über die geänderte Faserzusammensetzung auch die Kontraktionskraft des Muskels.

Da es sich in unserer Versuchsreihe um teiltransformierte und zudem auch frisch operierte Muskulatur handelt, kann davon ausgegangen werden, dass eine weitere Steigerung des Schlagvolumens möglich ist.

4.3.2. Nachlastsenkung

4.3.2.1. Nachlastsenkung und Myokard

Von der klinischen Anwendung der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) über mehrere Jahrzehnte hindurch wissen wir, dass eine intraaortale Nachlastsenkung anhand eines sinkenden enddiastolischen Drucks zu verfolgen ist. Dies wird durch das Zusammenfallen des IABP-Ballons erreicht, welches mit einem Abfall des intraaortalen Druck einhergeht und zu einer deutlichen

Entlastung des linken Ventrikels führt [24]. Diese myokardprotektive Maßnahme ist sowohl nach ausgedehnten Herzinfarkten wie auch nach herzchirurgischen Eingriffen zu beobachten. Dieser Effekt wird nicht nur durch die gesenkte Nachlast, sondern auch, wie im nächsten Kapitel zu lesen sein wird, durch eine höhere Koronardurchblutung bedingt.

Die Myokardprotektion durch das BMH mit Nachlastsenkung unterscheidet sich deutlich von demjenigen der vorgenannten IABP. Während bei der IABP eine Druckerhöhung maßgebend ist, wird beim BMH ein Schlagvolumen nach kaudal, also eine Volumenarbeit, geleistet. Dabei wird bei einsetzendem BMH der aortale Mitteldruck gesenkt, der über eine koronare Minderdurchblutung das Myokard kompromittieren kann. Die Nachlastsenkung beim BMH muss deshalb so gesteuert werden, dass die Myokarddurchblutung nicht kritisch vermindert wird. Bei mechanischen Herzunterstützungssystemen mit Volumenarbeit, die in der Regel zwischen der linken Herzspitze und der Aorta ascendens integriert werden, tritt dieses Risiko der koronaren Minderperfusion nicht ein.

4.3.2.2. Nachlastsenkung und Koronardurchblutung

Wie bereits oben erwähnt, muss die Nachlastsenkung beim BMH so gesteuert werden, dass die physiologisch erforderliche Koronardurchblutung erhalten bleibt. Die Absenkung des aortalen Mitteldrucks hat einen direkten Einfluss auf die Koronardurchblutung. Eine protrahierte Absenkung muss erfolgen, damit die Autoregulation des Blutdrucks in den supraaortalen Ästen, die vor allem über Pressorezeptoren im Aortenbogen und in den Carotiden stattfindet, sofort nach und nach kompensierend eingreifen kann.

4.3.2.3. Nachlastsenkung und zerebraler Blutfluss

Die Senkung des aortalen Mitteldrucks beeinflusst den zerebralen Blutfluss in ähnlicher Weise wie die Koronardurchblutung. Die Ischämietoleranz des Gehirns ist jedoch wesentlich geringer als die des Myokards. Die durch das BMH bedingte kurzzeitige Minderperfusion des Gehirns blieb bei unseren Messungen immer unterhalb einer Minute und erscheint deshalb keinen späteren klinisch relevanten Einfluss auf die Gehirnfunktion zu haben. Selbstverständlich wird die durch die Mitteldruckverringerung in der Aorta bedingte Minderperfusion bei der klinisch geplanten Situation nicht nur durch die physiologischen

Pressorezeptoren kompensiert werden, sondern auch durch ein elektronisch gesteuertes vermindertes Stimulationsregime erheblich reduziert werden können.

4.3.2.4. Autoregulation bei abgesenktem Aortenmitteldruck

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln erwähnt, spielt die Autoregulation der Pressorezeptoren vor Allem im Aortenbogen und in den beiden Carotissinus eine besondere Rolle zur Rekompensation des Aortenmitteldrucks. Sie alleine würde wahrscheinlich schon ausreichen, damit ein Patient keine neurologischen Defizite erleidet.

4.3.2.5. Nachlastregulierung bei Gebrauch des BMH

In unseren Versuchen konnten wir zeigen, dass durch den Einsatz klappentragender BMH eine Absenkung des enddiastolischen Drucks im Mittel um $-6,7 \pm 3,5$ mmHg zu verzeichnen war. Bei Versuchen mit klappenlosen BMH dagegen war nur eine Senkung um $-2,4$ mmHg $\pm 0,9$ mmHg zu messen [38,40].

Um die myokardiale und zerebrale Sicherheit zu erhöhen, werden elektronisch gesteuerte regulatorische Maßnahmen getroffen werden müssen, die eine physiologisch relevante Minderperfusion beider Organe verhindert. Diese elektronischen Regulierungen bedürfen jedoch einer ausgedehnten Datenerhebung über die physiologischen Regulationsbedingungen zur Aufrechterhaltung des Aortenmitteldrucks, um eine wirksame Software für den Myostimulator zu schreiben. Diese Untersuchungen dauern zurzeit an.

4.3.3. Kontraktilität

4.3.3.1. Kontraktilität und Nachlastsenkung

Die Kontraktionsgeschwindigkeit ist das Maß der Kontraktilität. In der Anspannungsphase im Rahmen der physiologischen Herzaktion steigt der Druck im linken Ventrikel solange, bis der Aortendruck überstiegen wird. Dadurch öffnet sich die Aortenklappe, die Austreibungsphase beginnt, welche durch einen weiteren Druckanstieg im Ventrikel und der Aorta charakterisiert ist [90].

Erwartungsgemäß bestätigte sich hier die Hypothese, dass die Tiere mit einer guten Nachlastsenkung (Maxi, Mogli, Nay) auch nach einer BMH-Kontraktion eine deutlich gesteigerte Druckanstiegsgeschwindigkeit gegenüber nicht

unterstützten Herzaktionen aufweisen. Auch dieses Phänomen zeigte sich deutlich bei spätsystolischer und frühdiastolischer Triggerung des BMH.

4.3.3.2. Kontraktilität bei klappenlosen und klappentragenden BMH

Wie bereits in Kapitel 4.3.2. beschrieben, kommt es durch das BMH zu einer Nachlastsenkung, wodurch das Herz gegen einen geringeren Aortendruck pumpen kann. Der Druckanstieg erfolgt hierbei dann schneller und die Kontraktionsamplitude wird größer. Unsere Tiere wiesen nach einer BMH-Kontraktion eine durchschnittliche Steigerung der Kontraktilität von $19,2 \pm 22,9\%$ auf, die Tiere mit klappenlosem BMH aus den früheren Versuchen unserer Forschergruppe zeigten eine vergleichbare Steigerung von $20,5 \pm 8,1\%$ auf [38,40].

4.3.4. Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks

4.3.4.1. Dynamik des Absenkens des mittleren arteriellen Drucks

Wie in Kapitel 3.2.6. beschrieben, zeigten vier Tiere eine Absenkung des peripher arteriellen Mitteldrucks zu Beginn der BMH-Kontraktionen. Bei einem dieser Tiere war der MAD innerhalb von knapp 8 Sekunden von 97 mmHg auf unter 84 mmHg, gemessen an der Ohrarterie, nach Einsetzen des BMH abgesunken. Die nachfolgende Rekompensationszeit, in welcher der MAD wieder auf den Ausgangswert anstieg, dauerte zwischen 30 und 60 Sekunden.

Weil diese Tiere auch den größten Effekt in der Unterstützung aufwiesen, ist davon auszugehen, dass es durch hämodynamisch wirksame BMH-Kontraktionen distal der Aortenklappe bereits zu einer deutlichen Volumenverschiebung in Richtung kaudaler Körperabschnitte gekommen sein muss.

4.3.4.2. Physiologische Konsequenzen

Als Folge dieser Volumenverschiebung sinken der Aortendruck und damit auch der MAD. Das native Herz ist somit in der Lage, sein Ventrikelvolumen gegen einen geringeren Widerstand auszuwerfen.

4.3.4.3. Bedeutung für die klinische Anwendung

Wie bereits zuvor erwähnt, kann im Fall eines solchen plötzlichen Abfalls des MAD davon ausgegangen werden, dass es währenddessen und in der nachfolgenden Rekompensationszeit sowohl zu koronarer als auch zerebraler Minderperfusion kommen kann. Da dieses Zeitfenster jedoch weniger als 60 Sekunden betrug und somit die Ischämietoleranz nicht überschreitet, wird dieser Effekt nicht zu klinisch relevanten Gewebsschädigung führen. Um dies zu vermeiden, wäre wie bereits in Kapitel 4.3.2. erwähnt, ein langsames Einsetzen der Blutpumpen nötig, um den erforderlichen regulatorischen Druckausgleich zu gewährleisten.

4.3.5. Hämodynamik des Biomechanischen Herzens bei gesunden und insuffizienten Herzen

4.3.5.1. Hämodynamik von „Cardiac-Assist“-Systemen bei gesunden und insuffizienten Herzen

Unsere Versuche fanden an gesunden Herzen statt. Es stellt sich dabei aber die Frage, in wie weit sich ein gesundes Herz in seiner Funktion steigern lässt.

De Vivie, der seine Versuche mit der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) auch an einer gesunden Kontrollgruppe vornahm, hat zeigen können, dass mit diesem System unter physiologischen Verhältnissen bei suffizienten Herzen nur eine geringfügige Beeinflussung der Hämodynamik zu erreichen war [24].

4.3.5.2. Hämodynamik von Biomechanischen Herzen bei gesunden und insuffizienten Herzen

Ein gerichteter Bluttransport bei klappentragenden BMH ist zu erwarten, der sich bei insuffizienten Herzen erfahrungsgemäß steigern ließe.

Obwohl die Ziegen primär nicht unter einer kardialen Insuffizienz gelitten haben, ist davon auszugehen, dass es bei den Tieren mit einer hämodynamisch wirksamen BMH-Unterstützung wahrscheinlich intraoperativ zu einer Insuffizienz gekommen sein muss. Wie bereits in Kapitel 4.3.5.1. erwähnt, ist bei nicht vorgeschädigten Herzen nur mit einer geringen Beeinflussung der hämodynamischen Situation zu rechnen.

Mögliche Ursache für eine solche Insuffizienz wäre eine Hypoxie des Myokards aufgrund der langen OP-Zeit sowie durch Thrombenbildung beim Abklemmen der Aorta im Rahmen der Anastomosierung von Aorta und BMH. Weitere Gründe wären möglicherweise ein abgeknickter Tubus oder eine pulmonale Verschleimung.

4.3.6. Intraoperative Hämodynamik zur Optimierung eines individuellen Stimulationsregimes

Wie wir mit unseren Ergebnissen zeigen konnten, gibt es nicht eine allgemein gültige Einstellung des Stimulationsmodus, mit dem gleichzeitig ein Maximum an Schlagvolumensteigerung und Nachlastsenkung erreicht werden kann.

Deshalb sollte im Hinblick auf einen späteren klinischen Einsatz bereits präoperativ die Zielsetzung nach Schlagvolumensteigerung oder Nachlastsenkung festgesetzt werden. Intraoperativ könnte danach unter Austestung verschiedener Einstellungen ein geeignetes Stimulationsmuster individuell angepasst werden.

Des Weiteren müsste bei der Programmierung des Myostimulators darauf geachtet werden, dass bei der Aktivierung des BMH dessen Pump-Frequenz zu Beginn nicht zu hoch eingestellt werden darf, um einen zu starken Abfall des arteriellen Mitteldrucks zu vermeiden.

4.4. Ausblicke

Dieser Ausblick schließt sowohl Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als auch die entscheidenden Bedingungen ein, die zur Realisierung eines klinisch anwendbaren BMHs erforderlich sind.

1. Die in der vorliegenden Arbeit intraoperative Validierung des BMH, die eine intraoperative Korrektur zulässt, ist eine Grundlage für eine spätere optimierte Pumpfunktion eines autologen

Skelettmuskelventrikels. Mögliche korrektive Maßnahmen könnten eine Verlagerung der Ansatzsehne des LMD, eine Freipräparation von konstringierendem Bindegewebe um die A. thoracodorsalis, eine fehlverlaufende Faserrichtung des LMD innerhalb des Skelettmuskelventrikels oder auch Abknickungen im Bereich des zu- und abführenden klappentragenden Conduits des BMH sein.

2. Maßnahmen zum Muskelerhalt über mehrere Jahre, die in bisher eingesetzten muskulären Herzunterstützungssystemen nicht realisierbar waren, sind unabdingbare Voraussetzungen für eine langjährige Pumpfunktion. Kenntnisse über die Fasertransformation von einem ermüdbaren in einen nicht ermüdbaren Skelettmuskelventrikel sind genauso erforderlich wie ein Muskelmonitoring, um eine muskuläre Gewebsdestruktion zu verhindern. Bei der Fasertransformation hat sich herausgestellt, dass eine Teilumwandlung der Fasertypen von Typ-II- Fasern zu Typ-I-Fasern im Verhältnis 50:50 % eine günstige Voraussetzung für eine muskuläre Blutpumpe darstellt, die bei Bedarf fördert. Um sowohl dieses Mischungsverhältnis der Muskelfasern aufrecht zu erhalten, als auch um akute Muskelüberlastungen zu verhindern, muss ein elektronisches Kontrollsystem in das Konzept des BMH integriert werden. Solche Myostimulatoren werden zurzeit entwickelt und sind vielversprechend.
3. Der intermittierend pumpende Skelettmuskelventrikel macht es erforderlich, dass die Blutkontaktfläche eine äußerst geringe Thrombogenität aufweist. Selbst bei herkömmlichen ununterbrochen fördernden Blutpumpen ist die Thrombemboliegefahr ein Hauptrisiko dieser Assistssysteme. Wie aktuelle Untersuchungen gezeigt haben, scheint jedoch dieses Ziel durch nanotechnologische Techniken wie das Titanisieren, sowohl der Kammer als auch der Klappenoberfläche, lösbar zu sein. Detoxifizierte und titanisierte Blutkontaktflächen konnten bereits im Großtiermodell bei der Ziege ein Tissue engineering mit völlig endothelialisierter Oberfläche ermöglichen. Diese Möglichkeit einer geschlossenen Endotheldecke scheint eine thrombemboliefreie biologische Blutpumpe, die nur intermediär aktiv ist, zu ermöglichen.

Unter Einbeziehung einer intraoperativen Optimierung der Techniken und zum Muskelerhalt durch „on demand“-Stimulation und der nanotechnologischen Methoden zur Endothelialisierung der Blutkontaktflächen ist zu erwarten, dass ein dringend erforderliches alternatives Herzunterstützungssystem ergänzend vor allem zur Herztransplantation und auch von mechanischen Unterstützungssystemen zu verwirklichen ist.

5. Zusammenfassung

In den westlichen Industrieländern gehören Herzkreislauferkrankungen wie die terminale Herzinsuffizienz zu den häufigsten Todesursachen [3,95]. Die geringe Verfügbarkeit von Spenderherzen für eine Herztransplantation verlangt nach alternativen Unterstützungs-Systemen. Neben mechanischen Blutpumpen könnten muskuläre Pumpen diesen Bedarf zumindest teilweise decken.

Bei afrikanischen Bürenziegen wurde der *Musculus latissimus dorsi* unter Einwirkung von Clenbuterol über einen Zeitraum von 2 – 3 Wochen mit einem implantierten Muskelstimulator elektrisch prästimuliert. In einer einzeitigen Operation wurde anschließend ein klappentragender Skelettmuskelventrikel, das sog. Biomechanische Herz, in aorto-aortaler Position in den Kreislauf integriert. Seine Hämodynamik wurde intraoperativ evaluiert.

Dabei konnte eine signifikante mittlere Steigerung der unterstützten (SV_a) gegenüber den nicht unterstützten Ausgangsschlagvolumina (SV_{na}) von $12,0 \pm 6,9$ ml ($p < 0,001$) gemessen werden. In einer Sequenzanalyse zeigte sich für SV_{seq} ebenfalls eine signifikante Steigerung von $6,2 \pm 3,5$ ml ($p < 0,001$) gegenüber den nicht unterstützten Schlagvolumina SV_{na} . Die Nachlast war im Mittel um $-6,7 \pm 3,5$ mmHg ($p < 0,01$) signifikant geringer im Vergleich zu einem nicht unterstützten Schlag. Für die indirekt bestimmte maximale Kontraktionsgeschwindigkeit des linken Ventrikels konnte nach BMH-Kontraktionen eine mittlere Steigerung um $103,2 \pm 132,4$ mmHg/s ($p < 0,001$) ermittelt werden. Eine schlagvolumenabhängige BMH-Effektivität konnte statistisch nicht bewiesen werden ($k = -0,2$). Bei hämodynamisch wirksamen Biomechanischen Herzen zeigten die Tiere eine Absenkung des mittleren peripher kranial arteriellen Blutdrucks ($MP_{supraaortal}$) um $-7,7 \pm 3,7$ mmHg. Eine Abhängigkeit zwischen dem Grad der Mitteldrucksabsenkung und dem Anstieg des Schlagvolumens konnte statistisch nicht belegt werden ($k = -0,44$).

Diese Versuche zeigten, dass klappentragende Biomechanische Herzen selbst bei Großtieren mit gesunden Herzen klinisch relevante Förderleistungen erbringen können. Wir wissen aufgrund eines BMH-Modells bei artifiziell erzeugter Herzinsuffizienz, dass bei muskulären Blutpumpen zur Unterstützung eines

terminal insuffizienten Myokards wesentlich höhere Förderleistungen (als bei gesundem Myokard) zu erwarten sind.

Eine nahezu uneingeschränkte Verfügbarkeit und eine biologische Energiebereitstellung des Musculus latissimus dorsi sowie die nicht erforderlichen Maßnahmen zur Immunsuppression und einem deshalb fehlendem Infektionsrisiko lassen muskuläre Herzunterstützungssysteme als klinisch effektive ergänzende Therapien zur Herztransplantation erwarten. Dieses Ziel wird erst zu erreichen sein, wenn durch ein geeignetes Muskelmonitoring der Pumpmuskel erhalten werden kann.

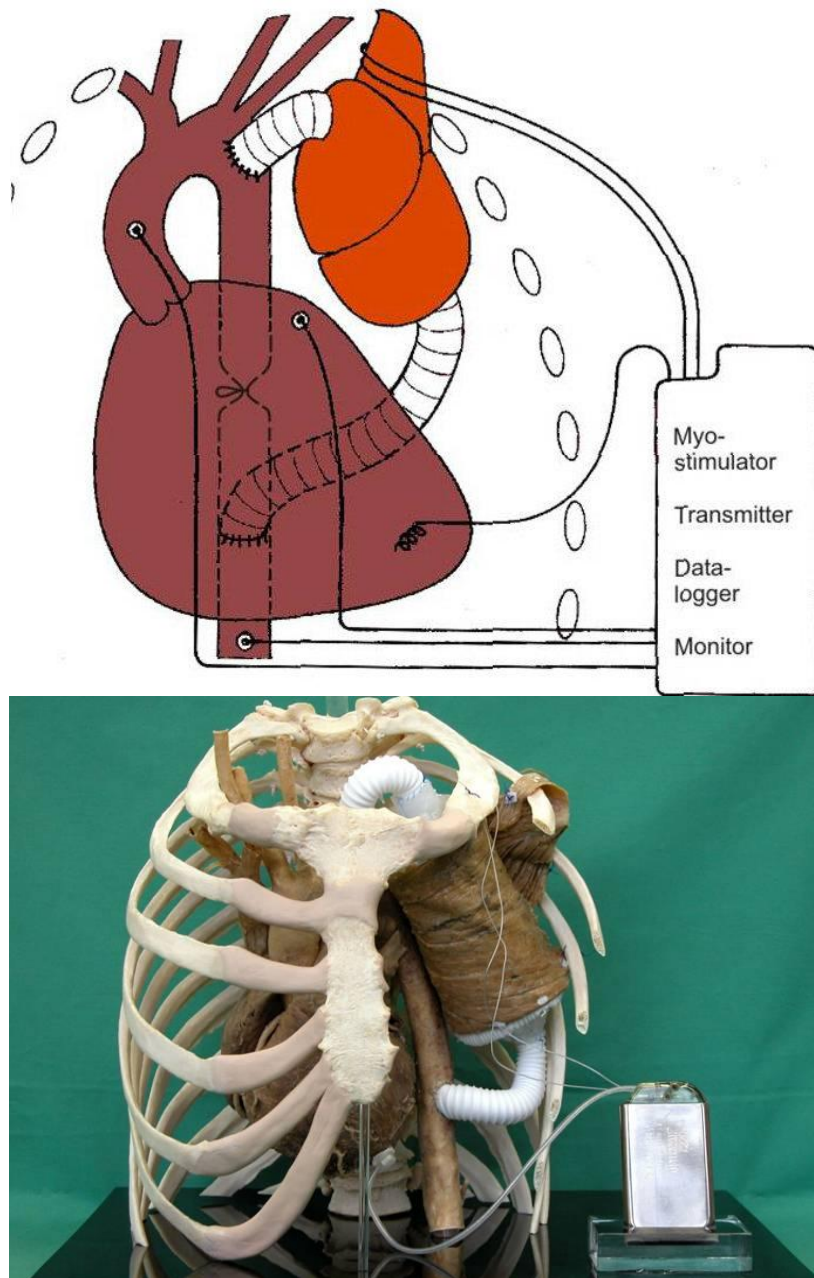


Abbildung 21: *Klinischer Ausblick: Topographische Darstellung eines Biomechanischen Herzens in aorto-descendens-Position beim Menschen: Die Aorta ist zwischen den beiden Gefäßanastomosen ligiert, das BMH wird elektrisch stimuliert mittels eines EKG-getriggerten Muskstimulators. Dieser enthält sowohl einen 24h-Datenspeicher als auch einen Sender, um die Daten an einen externen Empfänger weiterzuleiten. Hiermit können die Muskelaktivität permanent überwacht und so Muskelschäden vermieden werden (oberes Bild). Anatomisches Modell eines BMH beim Menschen. Im Vordergrund ist der Muskelstimulator sichtbar (unteres Bild).*

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: 2001 Heart and Stroke – Statistical Update. Dallas, [<http://www.americanheart.org>] (2004)
4. 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)
5. Baan J, Aouw Jong TT, Kerkhof PLM, Moene RJ, Van Dijk AD, Van der Velde ET, Koops J: Continous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimension obtained with impedance catheter. *Cardiovasc Res* 1981;15:328-34 (1981)
6. Baan J.:Continous measurement of ventricular volume by conductance catheter. In: Winter UJ (eds): *Impedance measurement in the clinical cardiology*. Darmstadt: Steinkopff (1993)
7. Berlin Heart AG Produkte INCOR® [<http://www.berlinheart.de/deutsch/medpro/incor/>] (Tag des Zugriffs: 17.08.2008)
8. 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)
9. Bridges CR Jr, Hammond RL, Anderson DR: Skelettal muscle powered counterpulsation. In: Carpentier A, Chachques JC, Grandjean P (eds.): *Cardiomyoplasty*. Mount Kisco, NY; Futura Publishing; 227-49 (1991)
10. 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)

11. Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM: Differentiation of fast and slow muscles in the cat hind limb. *J Physiol*; 150:399-416 (1960)
12. 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)
13. Carpentier A, Chachques JC: Myocardial substitution with stimulated skeletal muscle: First successful clinical case. *Lancet* 1985;1:1267 (1985)
14. 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)
15. 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)
16. 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 CardVasc Surg*; 94:694-707 (1987)
17. Cho PW, Levin HHR, 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)
18. Christ JE, Spira M: Application of the latissimus dorsi muscle to the heart. *Ann Plas Surg*, 8(2):118-21 (1982)
19. 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)
20. 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)
21. Deng MC, Weyand M, Hammel D, Schmid C, Kerber S, Schmidt C, Breihardt G, Scheld HH: Selection and outcome of ventricular assist

- device patients: the Muenster experience. *J Heart Lung Transplant* 17(8):817-25 (1998)
22. Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB):
DHZB Aktuell: USA – Rettung für Baby Miles mit „Excor“ Ausgabe
September 2004
[http://www.dhzb.de/aktuell/dhzb_aktuell/detail/ansicht/pressedetail/usa_rettung_fuer_baby_miles_mit_excor/] (Tag des Zugriffs: 17.04.2005)
23. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO):
Daten und Grafiken, 2007 [<http://www.dso.de>] (Tag des Zugriffs:
25.08.2008)
24. de Vivie ER: Intraaortale Ballongegenpulsation: Experimentelle
Untersuchungen zur Frage des Wirkungsspektrums und der klinischen
Indikation. Springer Verlag (1976)
25. Dewar ML, Drinkwater DC, Chiu RC: Synchronously stimulated skeletal
muscle graft for myocardial repair. An experimental study.
J Thorac CardioVasc Surg; 87(3):325-31 (1984)
26. 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)
27. 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)
28. Eisenberg BR, Salmons S: The reorganization of subcellular structure in
muscle undergoing fast-to-slow type transformation. A stereological
study.
Cell Tissue Res; 220(3):449-71 (1981)
29. 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)
30. Eurotransplant Leiden/Niederlande: Statistics for heart transplantation
1998. [<http://transplant.org>] (1999)
31. 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)
32. 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
33. 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)
34. 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)
35. Großherr M, Klapproth P, Eggers R, Noel R, Sievers HH, 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)
36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., Noel R, Sievers HH: The Frogger – An intrathoracic training and measuring device for skeletal muscle ventricles – Basic for the development of biomechanical hearts

- In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis CJ (eds): Cardiac Bioassist 2002. Shaker Verlag, Aachen 2003; Kapitel 32:359-67 (2003)
40. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., Sievers HH:
Development of Muscular Bloodpumps Performed in a One-Step Operation.
Int.J Artif Organs 2002;26(3): 238-240 (2002)
41. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., Sievers HH: Entwicklung im Kreislauf trainierbarer Biomechanischer Herzen in Aorta-descendens-Position. Kardiotechnik 2002; 1: 7-11 (2002)
42. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M., Rumpel E, Noel R, Sievers HH: Clenbuterol supported Dynamic Training of Skeletal Muscle Ventricles Against Systemic Load - A Key for Powerful Circulatory Assist? Circulation 101:2213-19 (2000)
43. 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)
44. 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 Mikroskopy Evaluation.
J Heart and Lung Transpl. 15(3):291-296 (1996)
45. 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)
46. Guldner NW: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzens. Med Habil. Schr., Lübeck (1997)
47. Chachques JC, Jegaden OJ, Bors V, Mesana T, Latremouille C, Grandjean PA, Fabiani JN, Carpentier A: Heart transplantation following cardiomyoplasty: a biological bridge. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 33: 685 – 690 (2008)
48. 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)

49. 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)
50. 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)
51. 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)
52. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore 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)
53. 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)
54. International Society of Heart and Lung Transplantation: Sixteenth annual data report – April 1999. [<http://www.ishlt.org>] (Tag des Zugriffs: 07.02.2004)
55. 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)
56. 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)
57. Kantrowitz A, McKinnon WMP: the experimental use of the diaphragm as an auxiliary myocardium. *Surg Forum* 9,266-68 (1959)
58. Kantrowitz A: Functioning autogenous muscle used experimentally as an auxiliary ventricle. *Trans Am Soc Artif Int Org* 6:305 (1960)
59. Klapproth P, Großherr M, Otten J, Büter T, Schirmer R, Macziniowski 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)

60. 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)
61. 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)
62. Klapproth P: Methodik zur Evaluierung eines dynamischen Trainings für Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät und am Biomechanischen Herzen; Dissertation, Lübeck 1999 (1999)
63. 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)
64. Lange R, Thielmann M, Hagl S: Dynamische Kardiomyoplastik. *Herz* 22(5):253-61 (1997)
65. 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)
66. 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)
67. Magovern GJ Sr, Simpson KA: Clinical cardiomyoplasty: review of the ten-year United States experience. *Ann Thorac Surg* 61(1):413-9 (1996)
68. 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)
69. 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)
70. 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)

71. 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)
72. 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)
73. Mielniczuk L, Mussivand T, Davies R, Mesana TG, Masters RG, Hendry PJ, Keon WJ, Haddad HA: Patient selection for left ventricular assist devices. Artif Organs Feb;28(2):152-7 (2004)
74. 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)
75. 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)
76. Pennington DG: Extended support with permanent systems. Percutaneous versus totally implantable. Ann Thorac Surg 1996 61(1): 403-6 (1996)
77. 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)
78. 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)
79. 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)

80. 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)
81. Salmons S, Jarvis JC: Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches. *Br Heart J* 1992 68:333-38 (1992)
82. 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)
83. Salmons S, Sreter FA: Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature* 263(5572):30-4 (1976)
84. Salmons S, Vrbova G: Changes in the speed of mammalian fast muscle following longterm stimulation. *J Physiol* 192(2):39-40 (1967)
85. 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)
86. Salmons S: An implantable muscle stimulator. *J Physiol (Lond)*; 188:13-14 (1967)
87. 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)
88. 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)
89. 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)
90. Schrader J: Das Herz. In: Klinker R, Silbernagl S (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie. Thieme Verlag, Stuttgart 2001, Kapitel 7:109-43 (2001)
91. 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)

92. 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)
93. 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)
94. 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)
95. Statistisches Bundesamt Deutschland: Gesundheitswesen, Todesursachen 2002 (2004) [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/1/XWD_CU BE.DRILL/_XWD_32/D.946/14497] (Tag des Zugriffs: 21.08.2008)
96. 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)
97. 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)
98. 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)
99. World Heart Corporation: [<http://www.worldheart.com/about/index.cfm>] (Tag des Zugriffs: 15.09.2008)

7. Anhang

Bock	Stimulations- modus	SV_{na} (ml)	SV_a (ml)	SV_{BMH} (ml)	SV_{BMH} (%)	SV_{seq} (ml)	Δ SV_{seq} (ml)	Δ SV_{seq} (%)
Balli	1 : 2 300 ms	28,8 (n=10)	34,4 (n=14)	5,7	19,69%	32,3	3,6	12,44%
Maxi	1 : 2 300 ms	29,5 (n=6)	48,4 (n=8)	18,9	64,04%	40,9	11,4	38,63%
Mogli	1 : 3 300 ms	32,1 (n=4)	53,7 (n=6)	21,6	67,37%	37,6	5,5	17,08%
Valeri	1 : 2 100 ms	25,7 (n=3)	27,6 (n=15)	2,0	7,68%	27,4	1,7	6,80%
Ugo	1 : 2 100 ms	34,0 (n=4)	44,2 (n=17)	10,2	29,94%	40,3	6,3	18,62%
Nay	1 : 2 470 ms	20,0 (n=8)	33,6 (n=9)	13,6	67,86%	19,9	-0,1	-0,52%

Tabelle 2: *Ergebnisse des jeweils individuell effektivsten Stimulationsmodus in Bezug auf das größtmögliche Schlagvolumen des Biomechanischen Herzens in ml gemessen am Ausflusstrakt eines BMH (n=Anzahl der gemessenen Herzaktionen)*

Bock	Stimulations- modus	SV_{na} (ml)	SV_a (ml)	SV_{BMH} (ml)	SV_{BMH} (%)	SV_{seq} (ml)	Δ SV_{seq} (ml)	Δ SV_{seq} (%)
Balli	1 : 2 300 ms	28,8 (n=10)	34,4 (n=14)	5,7	19,69%	32,3	3,6	12,44%
Maxi	1 : 2 100 ms	21,8 (n=4)	40,5 (n=7)	18,7	86,04%	34,9	13,2	60,59%
Mogli	1 : 2 200 ms	24,0 (n=4)	37,2 (n=32)	13,2	54,81%	29,9	5,9	24,53%
Valeri	1 : 3 200 ms	13,9 (n=2)	14,8 (n=3)	1,0	6,93%	15,7	1,8	13,23%
Ugo	1 : 2 100 ms	34,0 (n=4)	44,2 (n=17)	10,2	29,97%	40,3	6,3	18,62%
Nay	1 : 2 360 ms	17,1 (n=28)	30,1 (n=18)	12,9	75,43%	23,2	6,1	35,41%

Tabelle 3: *Ergebnisse des jeweils individuell effektivsten Stimulationsmodus in Bezug auf größtmögliche Steigerung von SV_{seq} gegenüber SV_{na} in ml gemessen am Ausflusstrakt eines BMH*

8. Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Norbert W. Guldner, richten, der mit seinem fachspezifischen Wissen und seiner konstruktiven Kritik wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Sievers, Direktor der Klinik für Herzchirurgie an der Universität zu Lübeck, möchte ich für die kontinuierliche Förderung des Projektes danken.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Herrn Dr. Ing. Peter Klapproth für die intensive Zusammenarbeit bei der Auswertung der Daten. Ohne seine kontinuierliche Unterstützung durch den Erfahrungsaustausch in unzähligen Diskussionen und persönlichen Gesprächen wäre mein Forschungsprojekt niemals soweit gekommen.

Frau Britta Keding möchte ich für ihre stets tatkräftige Unterstützung danken, ebenso unserem Anästhesisten Herrn Dr. med. Martin Großherr, ohne dessen Mitarbeit diese Forschungsarbeit nicht möglich geworden wäre.

Mein spezieller Dank richtet sich an Herrn Dr. med. vet. Ralf Noel und seine Mitarbeiter der „Gemeinsamen Tierhaltung“ der Universität Lübeck für die hervorragende Kooperation und die vorbildliche Betreuung der Versuchstiere.

Insbesondere möchte ich auf diesem Weg meinen Eltern und Großeltern für die finanzielle Unterstützung danken. Vor allem meine Eltern haben immer an mich und meine Arbeit geglaubt. Vielen Dank dafür!

Weiterhin geht mein Dank an meine Partnerin Liane Kell, die mich stets in meiner Arbeit bestärkt und mir zur Seite stand.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten



Christian Enzensberger

Geboren: 27.08.1976, Mönchengladbach

Wohnhaft: Kirchweg 11, 52152 Simmerath

Familienstand : ledig

Berufliche Tätigkeit

Seit 01.02.2007

Facharztausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe bei Herrn Chefarzt Dr. medic (RO) Ion-Andrei Müller-Funogea im Medizinischen Zentrum Kreis Aachen gGmbH

Nebentätigkeiten

Seit 04.2008: **Dozent in der Krankenpflegeschule** am Medizinischen Zentrum Kreis Aachen GmbH

12.2007 – 03.2008: **honorarärztliche Tätigkeit** in der Abteilung für Innere Medizin am Malteser Krankenhaus St. Brigida, Simmerath

Seit 10.2008: gelegentliche **honorarärztliche Tätigkeiten** über die Agentur *Hire a doctor, Berlin*

Promotionsarbeit

Seit 2003 experimentelle Doktorarbeit in der Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Studium

2000 - 2006

Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

- 12.2006: Drittes Staatsexamen
- ab 06.2006: drittes Tertial im PJ in der Gynäkologie und Geburtshilfe *Universitätsklinikum Schleswig-Holstein am Campus Lübeck*
- ab 03.2006: zweites Tertial im PJ in der Chirurgie *Kantonsspital Luzern, Schweiz*
- ab 01.2006: zweiter Teil des ersten Tertials im PJ in der Inneren Medizin *Kantonales Spital Walenstadt, Schweiz*
- ab 10.2005: erster Teil des Praktischen Jahres (PJ) in der Inneren Medizin *Royal Shrewsbury Hospital, Shropshire, GB*
- 09.2005: Zweites Staatsexamen
- 09.2003: Erstes Staatsexamen
- 09.2002: Ärztliche Vorprüfung

Berufsausbildung

- 1997 – 2000: Ausbildung zum staatlich anerkannten examinierten Krankenpfleger am Malteser Krankenhaus St. Brigida, Simmerath

Zivildienst

- 1996 – 1997: Privates Franziskus-Internat

Schulbildung

- 06.1996: Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
- 1987 - 1996: Franziskus-Gymnasium-Vossenack
- 1986 – 1987: Katholische Grundschule Simmerath
- 1985 - 1986: Grundschule Jülich-Welldorf
- 1983 - 1985: Katholische Grundschule
Waisenhausstrasse Mönchengladbach