

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

DER EINFLUSS EINER ELEKTROSTIMULATION
MIT NIEDRIGER PULSRATE AUF
DYNAMISCH TRAINIERTE SKELETTMUSKELVENTRIKEL

Ein Beitrag zur Entwicklung
Biomechanischer Herzen

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Nadin Judith Neumann, geb. Marquardt

aus Oldenburg in Holstein

Lübeck 2010

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2011

zum Druck genehmigt: Lübeck, den 28.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	4
1.1 Einleitung	4
1.1.1 Allgemeine Vorbemerkungen zur Herzinsuffizienz	4
1.1.2 Herzunterstützung mit biventrikulären Schrittmachern	4
1.1.3 Chirurgische Maßnahmen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz	5
1.1.4 Mechanische Herzunterstützungssysteme	6
1.1.5 Muskuläre Herzunterstützungssysteme.....	10
1.1.5.1 Physiologische Grundlagen	12
1.1.5.2 Technische Grundlagen, historischer Überblick.....	15
1.1.5.2.1 Adaptive Fähigkeiten des Skelettmuskels	15
1.1.5.2.2 Prästimulation.....	16
1.1.5.2.3 Medikamente.....	17
1.1.5.2.4 Burststimulation.....	17
1.1.5.2.5 Dynamisches Training.....	18
1.1.5.2.6 Optimierung des Stimulationsmusters zum Erhalt weniger ermüdbarer schneller oxidativer Typ IIa-Fasern.....	19
1.2 Problemstellung	21
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1 Dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel	24
2.1.1 Versuchstiere	24
2.1.2 Genehmigung der Tierversuche	24
2.1.3 Muskelstimulatoren und Elektroden.....	24
2.1.4 Elastisches Trainingsgerät.....	25
2.1.5 Operationsverfahren	27
2.2 Stimulationsmuster und Medikation	29
2.2.1 Stimulationsmuster	29
2.2.2 Fatigue-Tests	31
2.2.3 Medikation.....	32
2.3 Bestimmung des Schlagvolumens	32
2.3.1 Aufzeichnung und Gewinnung der Daten	32
2.3.2 Compliancemessung	34
2.3.3 Methode zur indirekten Schlagvolumenbestimmung	34
2.4 Statistik	37
3. ERGEBNISSE	38
3.1 Versuchstiere	38
3.2 Skelettmuskelventrikel	39
3.2.1 Komplikationen.....	39
3.2.2 Compliance des elastischen Trainingsgerätes	39
3.3 Skelettmuskelventrikeldynamik der 2 Hz-Gruppe (Stimulationsmuster mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz)	40
3.3.1 Maximaldruckentwicklung, Schlagvolumen und Tagesenergie	41
3.3.2 Druckanstiegszeit, Druckentwicklung, Relaxation	44

3.4 Vergleich der dynamischen Parameter der Skelettmuskelventrikel der untersuchten 2 Hz-Gruppe mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz mit der bereits publizierten 7 Hz-Gruppe unter herkömmlichem Stimulationsmuster	45
3.4.1 Maximaler Druck (Pmax)	45
3.4.2 Schlagvolumen (SV)	46
3.4.3 Schlagminutenvolumen (SV/min).....	47
3.4.4 Schlag- und Tagesenergie (TE).....	48
3.4.5 Zeitpunkt der Energiemaximums	49
3.4.6 Kontraktilität (tPmax/SV, +dP/dtmax)	49
3.4.7 Relaxation (HWZ _{Relax} /SV, -dP/dtmax)	51
3.5 Möglichkeit einer zeitlich begrenzten Steigerung der Förderleistung bei erhöhter Aktivität des Organismus	53
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	59
3.6.1 Allgemein	59
3.6.2 Fatigue-Tests	60
4. DISKUSSION	61
4.1 Allgemeines	61
4.2 Pumpleistungen der Skelettmuskelventrikeln während der Langzeitstimulation.....	61
4.3 Fasertypen während einer Langzeitstimulation.....	62
4.4 „Unterforderung“ des Muskels bei niedriger mittlerer Pulsfrequenz.....	65
4.5 Intermittierende hohe Förderleistungen	68
4.6 Trainingsgerät und Compliance	69
4.7 Medikation.....	71
4.8 Versuchstiere.....	71
4.9 Konsequenz für muskuläre Herzunterstützungssysteme ohne Blutkontakt (DCMP).....	72
4.10 Alternativen zu biologischen Herzunterstützungssystemen.....	73
4.11 Ausblick.....	73
5. ZUSAMMENFASSUNG	76
6. LITERATURVERZEICHNIS	77
7. ANHANG.....	86
7.1 Messergebnisse	86
7.2 Danksagungen.....	90
7.3 Curriculum vitae	91

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bpm	beats per minute; Schläge pro Minute
d	Tage
+/- dP/dt _{max}	Geschwindigkeit des maximalen Druckaufbaus beziehungsweise Geschwindigkeit des maximalen Druckabbaus
EKG	Elektrokardiogramm
HWZ _{Relax} /SV	Halbwertszeit des Druckabfalles
Hz	Hertz (1/s)
MHC	Myosin heavy chain; Schwerketten des Myosins
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NYHA	New York Heart Association; Klassifizierung zur Einteilung der Schweregrade der Herzinsuffizienz
P	Druck (mmHg)
PpB	Pulse pro Burst
SMV	Skelettmuskelventrikel
SV	Schlagvolumen (ml)
Tab.	Tabelle
TE	Tagesenergie (J/d)
tP _{max} /SV	maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit
VAD	Ventricular assist device
Wo	Wochen

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

1.1.1 Allgemeine Vorbemerkungen zur Herzinsuffizienz

Die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, welche eng mit kulturabhängigen Faktoren wie zum Beispiel einer hohen Lebenserwartung, Bewegungsarmut und Überernährung verknüpft sind. Die Anzahl der Patienten mit chronischem Herzversagen, welche einen Großteil der kardiovaskulär Erkrankten darstellen, nimmt stetig zu.

Schätzungen zufolge leben in Deutschland derzeit circa 1,8 Millionen Menschen mit medikamentös nicht mehr behandelbarer Herzinsuffizienz. Die jährliche Zuwachsrate wird auf 250.000 Einwohner geschätzt (62).

Zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Zunächst erfolgt in der Regel eine medikamentöse Therapie zur Herzentlastung und Steigerung der Auswurfleistung. Ist die medikamentöse Therapie ausgeschöpft, gibt es vor allem zwei weitere Möglichkeiten, die Pumpleistung des Herzens zu verbessern: einen biventrikulären Schrittmacher und chirurgische Maßnahmen.

1.1.2 Herzunterstützung mit biventrikulären Schrittmachern

Diese vergleichsweise einfache Methode hat sich seit einigen Jahren etabliert. Das geschädigte und dilatierte Herz weist zumeist Verzögerungen des physiologischen Erregungsablaufes auf, so dass es zu einer asynchronen Kontraktion der rechten und linken Herzkammer kommt. Infolgedessen ist die Pumpfunktion hochgradig eingeschränkt. Insbesondere die linke Herzkammer ist durch den gehäuft auftretenden Linksschenkelblock betroffen. Durch die Leitungsverzögerung kontrahiert zunächst das Septum und erst verspätet die Posterolateralregion. Durch diese unkoordinierte Kontraktion entsteht ein Pendelfluss innerhalb des linken Ventrikels, welcher zu einer Verminderung des Schlagvolumens führt. Um den Kontraktionsablauf des Herzens zu resynchronisieren, wird ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert. Dieser stimuliert zusätzlich zu dem Vorhof und dem rechten Ventrikel durch eine weitere Elektrode die Seitenwand bzw. Posterolateralregion des linken Ventrikels. So kann

die sonst verspätet erregte Posterolateralregion rechtzeitig stimuliert werden, um einen synchronen Kontraktionsablauf zu gewährleisten.

Es hat sich gezeigt, dass diese Methode durch eine Verbesserung der Pumpfunktion zu einer Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit wie auch einer Besserung der Lebensqualität und Überlebenschance führt.

1.1.3 Chirurgische Maßnahmen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Da die terminale Herzinsuffizienz oft auch durch eine Ischämie des Herzmuskels entsteht, stellt die Bypass-Chirurgie eine chirurgische Therapieoption dar.

Des Weiteren lassen sich gute Ergebnisse durch Ventrikelreduktionsplastiken erzielen. Bei dem Verfahren nach Dor erfolgt zum Beispiel eine chirurgische Aneurysmaexklusion zur Reduktion des Ventrikelvolumens und der Wandspannung (22,60,96). Dadurch kann eine Verkleinerung des linken Ventrikels mit einer Steigerung der Ejektionsfraktion auf mehr als 30% erreicht werden. Bei solchen Patienten könnte von einer Transplantation abgesehen werden (eine Transplantationsindikation besteht in der Regel erst bei einer Ejektionsfraktion des linken Ventrikels von unter 20%).

Ist die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz selbst bei geringer Belastung oder bereits in Ruhe eingeschränkt und sind die Symptome mit den o.g. medikamentösen und chirurgischen Maßnahmen nicht mehr beherrschbar, so spricht man von terminaler Herzinsuffizienz. Diese entspricht dem Stadium NYHA III-IV gemäß der Einteilung der New York Heart Association. In diesem Stadium beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate der Erkrankten lediglich etwa 50% (3,64).

Die einzige aktuell etablierte kurative Therapie der terminalen Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation. Diese ist aber aufgrund des Mangels an Spenderherzen nur in begrenztem Maße durchführbar (s. Abb. 1).

Wie die Abbildung verdeutlicht, konnte 2009 nur bei ca. der Hälfte aller Patienten auf der Warteliste eine Herztransplantation vorgenommen werden. Im Laufe der Wartezeit verstarben über 20% der gelisteten Herzkranken (1,4), welche überhaupt die Kriterien für eine Herztransplantation erfüllten. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen unterliegt die Indikation zur Herztransplantation relativ strengen Kriterien.

1. Einleitung und Problemstellung

Weltweit wurden im Jahr 2009 schätzungsweise nur 5000 Herztransplantationen durchgeführt, dies entspricht lediglich 1-2% der an terminaler Herzinsuffizienz erkrankten Personen (20).

Zusätzlich zu der mangelnden Verfügbarkeit an Spenderherzen sind auch die Komplikationen einer Transplantation zu bedenken. Jene bestehen hauptsächlich in Nebenwirkungen der Immunsuppression wie Infektionen (Pneumonie), renaler Dysfunktion oder der durch eine chronische Immunantwort hervorgerufenen Endothelschädigung mit einer Transplantatvaskulopathie. Außerdem kann es zur Abstoßung des Organs kommen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von herztransplantierten Patienten beträgt 66% (2). Aus diesen Gründen müssen dringend alternative Therapiemöglichkeiten zur Unterstützung eines terminal insuffizienten Herzens gefunden werden.

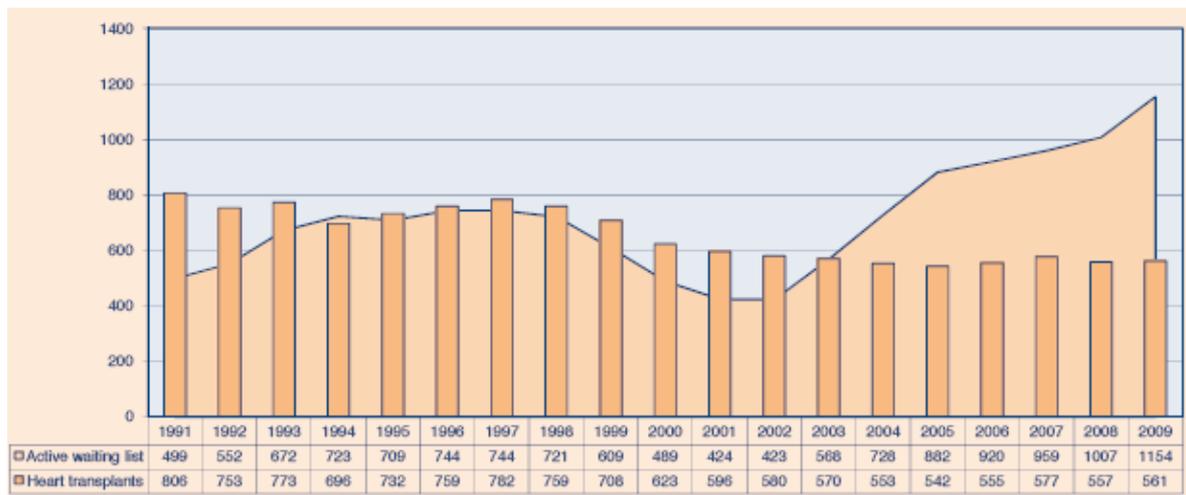


Abbildung 1: Entwicklung der Warteliste für Herztransplantationen von 1991-2009 in der durch Eurotransplant betreuten Region (aus: Eurotransplant Annual Report 2009 (1)).

Zur Lösung des Problems gibt es verschiedene Ansätze, von denen einige im Folgenden vorgestellt werden sollen. Ein Ansatz ist die mechanische Herzunterstützung mit künstlichen Blutpumpen, von denen manche bereits im klinischen Alltag etabliert sind (HeartMate II).

Alternativ dazu wird an einer Stammzelltherapie und, wie in dieser Arbeit, an muskulären Herzunterstützungssystemen geforscht.

1.1.4 Mechanische Herzunterstützungssysteme

Mechanische Blutpumpen sind nach dem heutigen Stand der Forschung und Entwicklung vor allem als temporäre Unterstützung des Kreislaufs gedacht. Sie

finden zur Überbrückung entweder einer zeitlich begrenzten Herzschwäche Verwendung, z. B. im Falle einer postoperativen Herzinsuffizienz („bridge to recovery“), oder bis, im Falle einer terminalen Herzinsuffizienz, ein Spenderorgan zur Verfügung steht („bridge to transplant“). Falls keine Herztransplantation in Frage kommt, können mechanische Herzunterstützungssysteme auch als so genannte „destination therapy“ Verwendung finden.

Im Folgenden werden einige der wichtigsten klinisch relevanten aktuell zur Verfügung stehenden Blutpumpen exemplarisch aufgeführt.

Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Die intraaortale Ballonpumpe stellt das am häufigsten verwendete mechanische System zur Kreislaufunterstützung dar. Der Anwendungszeitraum ist aber auf wenige Tage begrenzt. Weltweit wird es jährlich über 100.000 Mal eingesetzt. Die IABP besteht aus einem über eine große periphere Arterie (z.B. Arteria femoralis) einzuführenden implantierbaren Ballonkatheter, welcher in der thorakalen Aorta platziert wird. Synchron zum Herzrhythmus erfolgt die Inflation des Ballons zu Beginn der Diastole, die Deflation noch bevor das Schlagvolumen vom linken Ventrikel ausgeworfen wird. Dieses Vorgehen verbessert die Perfusion der Koronargefäße und senkt über die Reduktion des Aortendruckes die Nachlast. Zur Anwendung kommt dieses System vor allem bei Pumpversagen nach akutem Myokardinfarkt, bei instabiler Angina pectoris sowie bei akuter Myokardischämie im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung. Des Weiteren ist die intraaortale Ballonpumpe bei medikamentös nicht mehr beherrschbarem postoperativem Low-Output-Syndrom in der Herzchirurgie indiziert. Trotz möglicher, z. T. schwerwiegender Komplikationen wie peripherer Embolien, Gefäßverletzungen und Ischämien der unteren Extremität, welche eine Amputation notwendig machen können, ist das seit 35 Jahren angewendete System immer noch der Goldstandard (71).

Impella Mikroaxialpumpe

Die Mikroaxialpumpe ist ein dem Prinzip der archimedischen Schraube entsprechendes System, dass über die ascendierende Aorta retrograd im Ausflusstrakt des linken Ventrikels platziert wird und das in dem linken Ventrikel aufgenommene Blut nach der Aortenklappe wieder auswirft. Dieses Herzunterstützungssystem wurde vor allem für postoperatives Herzversagen nach

herzchirurgischen Eingriffen und für koronarchirurgische Eingriffe ohne Herz-Lungen-Maschine entwickelt. Maximal ist ein Blutfluss von 4,5 Liter pro Minute zu erreichen. Die Anwendung der Mikroaxialpumpe ist auf wenige Tage begrenzt (90).

Medos VAD, EXCOR und Abiomed BVS 5000

Diese Systeme gehören zur Gruppe der pneumatisch angetriebenen extrakorporalen Blutpumpen. Das Blut wird durch Kanülen aus dem rechten Vorhof bzw. dem linken Ventrikel entnommen. Von dort wird es in einen Pumpkörper außerhalb des Körpers geleitet, der es mittels Luftdruck bzw. Sog weiterpumpt. So wird ein pulsatile Fluss aufgebaut. Das auf diese Weise beförderte Blut wird durch die Arteria pulmonalis bzw. durch die Aorta ascendens wieder in den Körper geleitet (79,92,97). Es ist sowohl eine uni- als auch eine biventrikuläre Herzunterstützung (2 Pumpen) möglich.

HeartMate II, Novacor und INCOR

Bei diesen Systemen handelt es sich um implantierbare elektrisch betriebene Linksherzunterstützungssysteme. Die Pumpe ist in diesen Fällen unter der Bauchdecke platziert, sie wird mit dem Apex des linken Ventrikels und der Aorta ascendens anastomosiert (s. Abb. 2). Da das zugehörige Steuerungssystem und die Energieversorgung extrakorporal liegen, ist eine transkutane Kabelführung notwendig, welche ein Infektionsrisiko in sich birgt (102,104). Das Heartmate II funktioniert mittels einer Drehkolbenpumpe, es kann bis zu 10 Liter pro Minute fördern.

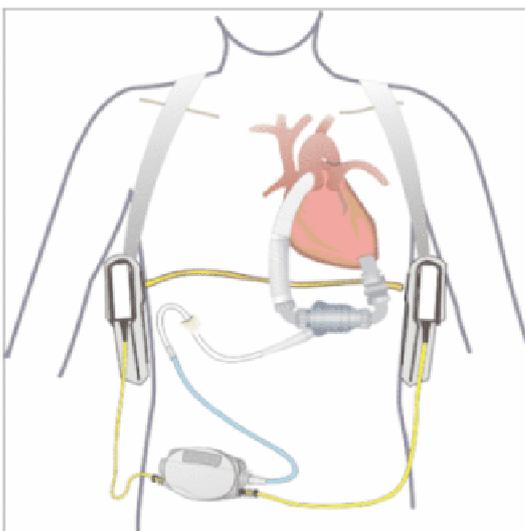


Abbildung 2:
Heartmate II
(aus: Müller, 2003 (72))

Es wird zur „destination therapy“ eingesetzt, das heißt, wenn eine Transplantation nicht mehr in Frage kommt. Bisher wurden über 2000 Patienten weltweit mit dem Heartmate II versorgt, bei einzelnen Personen erfolgt bereits seit 4 Jahren eine Unterstützung des linken Ventrikels.

Das Novacor und das INCOR funktionieren nach dem Axialpumpenprinzip, wobei das INCOR den entscheidenden Vorteil eines magnetisch gelagerten axialen Rotors hat. Dadurch sind die Reibung und damit der Verschleiß minimiert, außerdem ist die Hämolyserate deutlich reduziert. Des Weiteren bildet die mögliche induktive Energiezufuhr von außen einen erheblichen Vorteil. Trotz der ausgefeilten Technik sind aber immer noch externe Komponenten und eine Antikoagulation notwendig (72).

Lion Heart LVD und AbioCor Replacement Heart

Das Lion Heart LVD und das AbioCor wurden in Hinblick auf eine permanente Herzersatztherapie entwickelt. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Systemen sind alle Komponenten dieser Systeme vollständig implantierbar, die elektrisch betriebene, einen pulsatilen Blutfluß erzeugende Pumpkammer ebenso wie die Steuereinheit und die über Induktion aufladbare Reservebatterie. Aufgrund des transkutanen Energietransmissionssystems kann auf perkutane Kabel verzichtet werden, welche folglich als mögliche Infektionsquelle ausscheiden (9).

Das Lion Heart LVD wird zusätzlich zum Herzen implantiert und unterstützt nur den linken Ventrikel.

Das AbioCor Replacement Heart (Kunstherz) wurde entwickelt um, wie der Name schon sagt, das gesamte Herz zu ersetzen. Es handelt sich um ein komplett implantierbares, ca. 700 g schweres Kunstherzsystem, das nach Exzision des nativen Herzens orthotop implantiert wird und die Arbeit des rechten und linken Ventrikels übernimmt.

Die Batterien und das Steuerungsmodul befinden sich unter der Bauchdecke und werden ebenfalls über Induktion aufgeladen. Zu diesem Zweck trägt der Patient eine Stromquelle an einem Gürtel, ohne die er maximal eine halbe Stunde auskommen kann (43).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die mechanischen Herzunterstützungssysteme zur Zeit vor allem für eine kurzfristige Kreislaufunterstützung zum Einsatz kommen, der langfristige Einsatz befindet sich noch im Stadium der klinischen

Erprobung. Bei den hauptsächlich auftretenden Komplikationen handelt es sich um Blutungen, thromboembolische Ereignisse und Infektionen (45,70,76,89). Die Anforderungen an künstliche Blutpumpen, die langfristig das Herz ersetzen bzw. unterstützen können, sind weit höher als an die bisher gebräuchlichen temporären Systeme. Sie sollten vollständig implantierbar sein und die Energieversorgung sollte transkutan möglich sein, um dem Patienten eine maximale Lebensqualität zu ermöglichen. Daher wäre eine Größen- und Gewichtsreduktion wie auch eine verbesserte Energieeffizienz der Komponenten wünschenswert. Darüber hinaus sind die länger verwendbaren mechanischen Herzunterstützungssysteme aufgrund ihrer aufwändigen Technik extrem teuer.

1.1.5 Muskuläre Herzunterstützungssysteme

Bereits seit den sechziger Jahren ist die Herz-Kreislauf-Forschung bestrebt, eine dauerhafte Alternative in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz in Form einer muskulären Herzunterstützung zu finden. Kantrowitz (53) erreichte als erster eine effektive Kreislaufunterstützung, indem er den Zwerchfellmuskel um die Aorta eines Hundes wickelte und durch elektrische Stimulation zur Kontraktion brachte. Die benötigte Pumpenergie wurde dabei aus dem Stoffwechsel des Zwerchfellmuskels bereitgestellt. Autologer Skelettmuskel, wie z.B. der eben genannte Zwerchfellmuskel oder der Musculus latissimus dorsi, besitzt den entscheidenden Vorteil, dass er im Gegensatz zu Spenderherzen nahezu immer verfügbar ist.

Bei der 1966 von Termet (99) erstmals durchgeführten Kardiomyoplastik wird der breite Rückenmuskel um das erkrankte Herz gewickelt und sollte neben einer systolischen Unterstützung des Myokards auch als „Dilatationsbremse“ des insuffizienten Herzens dienen. Zusätzlich sollte diese Muskelschlinge durch das sogenannte elastische „Girdling“ der vergrößerten Wandspannung des Myokards entgegenwirken und somit den Energieverbrauch des Herzmuskels verringern. Die Kardiomyoplastik kam zur klinischen Anwendung und führte auch zu einer Reduktion der Herzinsuffizienz, welche hauptsächlich durch eine stützende Korsettwirkung bedingt war (16,19,63,73). Durch die chronische elektrische Stimulation bei der dynamischen Kardiomyoplastik ergaben sich langfristig jedoch vor allem zwei Nachteile:

1. Einleitung und Problemstellung

1. Die Kontraktionskraft des Muskels wurde um mehr als 80% reduziert und der Muskel war somit nicht mehr in der Lage, einen vergrößerten Ventrikel zu komprimieren.
2. Durch die erhebliche Verringerung der Kontraktionsgeschwindigkeit musste der das Herz umschlingende Muskelmantel in der Systole dem kontrahierenden Herzen förmlich „hinterherlaufen“.

Aufgrund dieser beiden Nachteile entwickelten wir Skelettmuskelventrikel mit kleinen Durchmessern, welche mit geringerem Kraftaufwand kontrahieren können. Dadurch lässt sich die Kraftübertragung auf den Blutkreislauf günstiger gestalten. Skelettmuskelventrikel werden entweder als Sack- oder als Durchflußventrikel in den Kreislauf integriert. Das Blut wird durch den künstlich hergestellten Ventrikel im Kreislauf gepumpt (5,6,10,18,32-34,42,67), statt den Skelettmuskel um das Herz oder die Aorta zu wickeln (s. Abb. 3). Es zeigte sich, dass der Durchfluß bzw. „tube“-Ventrikel gegenüber dem Sackventrikel den Vorteil hatte, dass es beim Durchfluß des Blutes zu weniger Verwirbelungen kam und somit eine geringere Gefahr der Thrombenbildung bestand.

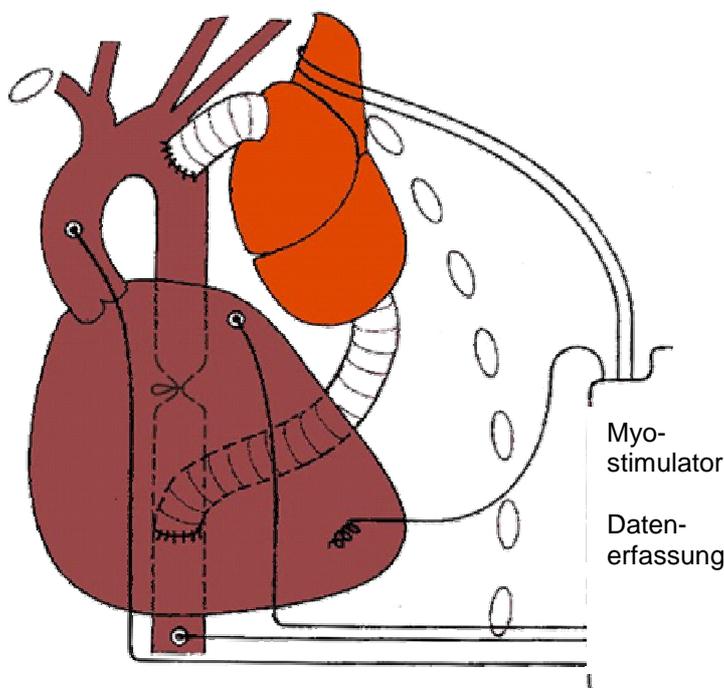


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Biomechanischen Herzens in Aortenposition bei einem späteren klinischem Einsatz (aus: Guldner, 1998 (33)).

Zudem erfolgt bei Skelettmuskelventrikeln die Kontraktion in der Diastole. Somit ist die muskuläre Kontraktionsgeschwindigkeit, die kleiner als die des Myokards ist,

nicht so ineffektiv wie bei der dynamischen Kardiomyoplastik. Außerdem wird, ähnlich wie bei der IABP, die Nachlast erheblich gesenkt.

Bisherige Studien waren vor allem an Kleintieren (z.B. Hunden) mit entsprechend kleinen Ventrikeln durchgeführt worden. Erst durch die Untersuchung am Großtiermodell (Ziege) wurde es möglich, Ventrikelkonfigurationen zu testen, die klinisch relevant sind, da sie dem Menschen vergleichbare Größenverhältnisse bieten.

1.1.5.1 Physiologische Grundlagen

Kraft und Ausdauer des Skelettmuskelventrikels hängen von der Funktion der überwiegend vorhandenen Muskelfasertypen ab.

Der Skelettmuskel besteht aus verschiedenen Muskelfasertypen, wie bereits 1873 von Ranvier beschrieben (88). Damals wurden die Muskeln in langsame rote und schnelle weiße Muskeln unterteilt. Die Färbung ist abhängig vom Myoglobingehalt der Fasern.

Skelettmuskelgewebe besteht aus zahlreichen motorischen Einheiten, von denen jede einzelne jeweils nur einen Fasertyp aufweist, der in Bezug auf seine kontraktile und metabolische Eigenschaften gleich ist. Die Kombination der Einheiten erlaubt dem Muskel das Ausführen abgestimmter Bewegungen durch die gezielte Aktivierung der jeweiligen Einheiten mit den entsprechenden Fasern. Die Eigenschaften des Muskels in Bezug auf Kontraktionsgeschwindigkeit, Kraft und Ermüdbarkeit sind also durch die Zusammensetzung aus den einzelnen Fasern bedingt (13). So bestehen die Muskeln der Haltemuskulatur wie z.B. die autochthone Rückenmuskulatur vornehmlich aus langsamen roten Fasern, während Muskeln wie der *Musculus biceps brachii* hauptsächlich aus schnellen weißen Fasern bestehen.

Die verschiedenen Muskeln weisen bei Geburt nur geringe Unterschiede in Bezug auf die Kontraktionsgeschwindigkeit etc. auf. Die Differenzierung erfolgt angepasst an den Bedarf durch das postnatale Innervationsmuster in den ersten Lebenswochen (55).

Im Wesentlichen werden heute 3 verschiedene Muskelfasertypen unterschieden, wie in Tab. 1 aufgeführt.

1. Einleitung und Problemstellung

Tabelle 1: Muskelfasertypen und deren Eigenschaften

	IIb	IIa	I
Kontraktionsform	schnell	schnell	langsam
Ermüdbarkeit	rasch	mittel	gering
Stoffwechsel	glykolytisch	glykolyt.+oxidat.	oxidativ
Myosin-ATPase-Aktivität	hoch	hoch	niedrig

Wie aus der Tabelle hervorgeht, sind die Typ IIa-Fasern diejenigen, welche die Entwicklung einer hohen Kraft in Verbindung mit Ausdauer aufweisen. Typ IIb-Fasern sind zwar zu einer hohen Kraftentwicklung in der Lage, ermüden aber auch rasch. Typ I-Fasern hingegen können nur eine vergleichsweise geringe Kraft entwickeln, sind aber am wenigsten ermüdbar.

Die Kraftentwicklung eines Muskels ist abhängig von den Myosinisoformen und der Myosin-ATPase-Aktivität, seine Ausdauer von der Art der Energie- bzw. ATP-Beschaffung. Die Eigenschaften der verschiedenen Fasertypen in Bezug auf Ausdauer erklären sich wie folgt:

Adenosintriphosphat (ATP) dient als unmittelbare Energiequelle für die Muskelkontraktion. Aufgrund seiner begrenzten Menge reicht es allerdings nur für ungefähr 10 Kontraktionen aus. Ist der Vorrat erschöpft, werden andere energieliefernde Reaktionen zur ATP-Bildung herangezogen, zunächst die Metabolisierung von Kreatinphosphat, dessen Vorrat jedoch auch sehr begrenzt ist. Für die Ausdauer des Muskels ist es folglich von entscheidender Bedeutung, welche Reaktionen er bei längerer Beanspruchung zur Gewinnung von ATP nutzen kann. Wird das ATP wie in Typ IIb-Fasern mittels des glykolytischen Energiestoffwechsels, also mittels der anaeroben Glykolyse gewonnen, akkumuliert Laktat in den einzelnen Zellen, was zur Ermüdung führt. Des Weiteren sinkt der pH-Wert und die ATP-Ausbeute ist vergleichsweise gering (Netto 2 mol ATP/mol Glucose).

Typ IIa-Muskelfasern hingegen können wesentlich mehr ATP über die Oxidation von Glucose bilden (Netto 36 mol ATP/mol Glucose), akkumulieren kein Laktat und können auch Triglyceride als Energielieferanten nutzen. Deshalb ermüden sie weniger rasch. Sie besitzen im Vergleich zu den Typ IIb-Fasern eine höhere Kapillar- und Mitochondriendichte für den oxidativen Stoffwechsel. Trotzdem sind

1. Einleitung und Problemstellung

sie auch in der Lage, mittels anaerober Glykolyse Energie zu gewinnen. Typ I-Fasern können nur über den oxidativen Stoffwechsel ATP bilden.

Tabelle 2: Mittelbare Energiequellen im Skelettmuskel

Kreatinphosphat	Kreatinphosphat+ADP ↔ ATP+Kreatin
Glucose (Glycogen)	anaerob: Abbau über Pyruvat zu Laktat (glykolytisch)
	aerob: Abbau über Pyruvat zu CO ₂ und H ₂ O (oxidativ)
Triglyceride	Abbau zu CO ₂ und H ₂ O (oxidativ)

Die Muskelfasern unterscheiden sich also unter anderem durch die oxidativen oder glykolytischen Enzyme. Die Eigenschaften der verschiedenen Fasertypen in Bezug auf Kraftentwicklung erklären sich wie folgt:

Die verschiedenen Myosin-Isoformen und die Aktivität der Myosin-ATPase bedingen die entscheidenden Unterschiede bei der Kraftentwicklung. Das Enzym Myosin-ATPase bedingt die Kraftentwicklung, da es für das Ineinandergleiten der Muskelfilamente verantwortlich ist. Seine Aktivität ist bei Typ II-Muskelfasern hoch, bei Typ I-Muskelfasern hingegen gering (88). Typ I-Muskelfasern besitzen langsam kontrahierende Myosinisoformen, während Typ II-Muskelfasern die schnellen Isoformen aufweisen. Beide oben genannten Tatsachen haben zur Folge, dass Typ II-Muskelfasern eine wesentlich stärkere Kraftentwicklung möglich ist.

Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, sind die Typ IIa-Muskelfasern für eine Kreislaufunterstützung am besten geeignet, da sie Ausdauer mit erheblicher Leistung verbinden. Frühere Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass ein vornehmlich aus Typ I-Fasern bestehender Muskel keine ausreichende Kraft zur Kreislaufunterstützung erbringen kann (101). Das Ziel ist also, bereits vorhandene schnelle oxidative (IIa)-Fasern zu erhalten bzw. schnelle glykolytische (IIb)-Fasern in schnelle oxidative (IIa)-Fasern umzuwandeln, da diese weitgehend unermüdbar sind und im Vergleich zu den langsamen oxidativen (I)-Fasern die höhere Kontraktionskraft und -geschwindigkeit besitzen.

1.1.5.2 Technische Grundlagen, historischer Überblick

1.1.5.2.1 Adaptive Fähigkeiten des Skelettmuskels

Das hauptsächliche Problem bei der muskulären Kreislaufunterstützung stellt die rasche Ermüdbarkeit der nicht an kontinuierliche Leistungsanforderung angepassten Muskulatur dar. Der entscheidende Hinweis zur Lösung dieses Problems kam von dem Physiologen Buller. Er fand 1960 durch „Cross-Innervation“ heraus, dass die hohen adaptiven Fähigkeiten des Skelettmuskels ihm erlauben, auf unterschiedliche Anforderungen mit der Entwicklung entsprechender Eigenschaften, wie z.B. Zunahme der Ausdauer, zu reagieren. Die im Gegensatz zum Herzmuskel ermüdbaren Skelettmuskeln bestehen funktionsabhängig zu unterschiedlichen Anteilen aus den langsamen Typ-I- und den schnellen Typ-II-Muskelfasern. Buller transplantierte mikrochirurgisch die Nervenfasern, die einen langsamen, hauptsächlich aus Typ-I-Fasern bestehenden Muskeln innervierten, auf schnelle Muskeln, welche größtenteils aus so genannten Typ-II-Muskelfasern bestehen. Überraschenderweise zeigte sich, dass sich das ausdifferenzierte Muskelgewebe von Typ II-Fasern in Typ I-Fasern entsprechend dem Stimulationsmuster des Nerven umwandelte und so den anderen Anforderungen anpasste, also weitgehend unermüdbar wurde (12). Dadurch wurde eine der wesentlichen Voraussetzungen zur muskulären Kreislaufunterstützung geschaffen.

Heute weiß man, dass eine entsprechende Änderung der Genexpression, welche durch das Reiz- bzw. Stimulationsmuster bedingt ist, die Muskelfaserumwandlung bewirkt. Es erfolgt eine Aktivierung bzw. Hemmung bestimmter Gene, welche Proteine kodieren, die z.B. für die unterschiedlichen Myosin-Isoformen, den Calcium-Transport oder die aerobe bzw. anaerobe Energiegewinnung entscheidend sind (11,65,69,75).

Mitte der sechziger Jahre konnten Salmons und Sreter (83,86) zeigen, dass für diese Transformation nicht eine mikrochirurgische Nerven transplantation notwendig ist, sondern dass die Transformation des Muskels auch durch entsprechende elektrische Stimulationsmuster zu erreichen ist. Das bedeutet, dass durch die entsprechende elektrische Stimulation die Faserzusammensetzung eines Muskels beeinflusst bzw. bestimmt werden kann. Dieses Phänomen wird als funktionelle Adaptation bezeichnet und ist Ausdruck der so genannten Plastizität der Skelettmuskulatur.

1. Einleitung und Problemstellung

Leider brachte die künstliche Umwandlung der schnellen Muskelfasern in ausdauerndes Muskelgewebe aber immer einen erheblichen Nachteil mit sich, nämlich den massiven Verlust an Muskelmasse und Kontraktionsgeschwindigkeit und damit auch die Reduktion der Kontraktionskraft von bis zu 90%, da immer Typ I-Fasern entstanden (s. Abb. 4) (85).

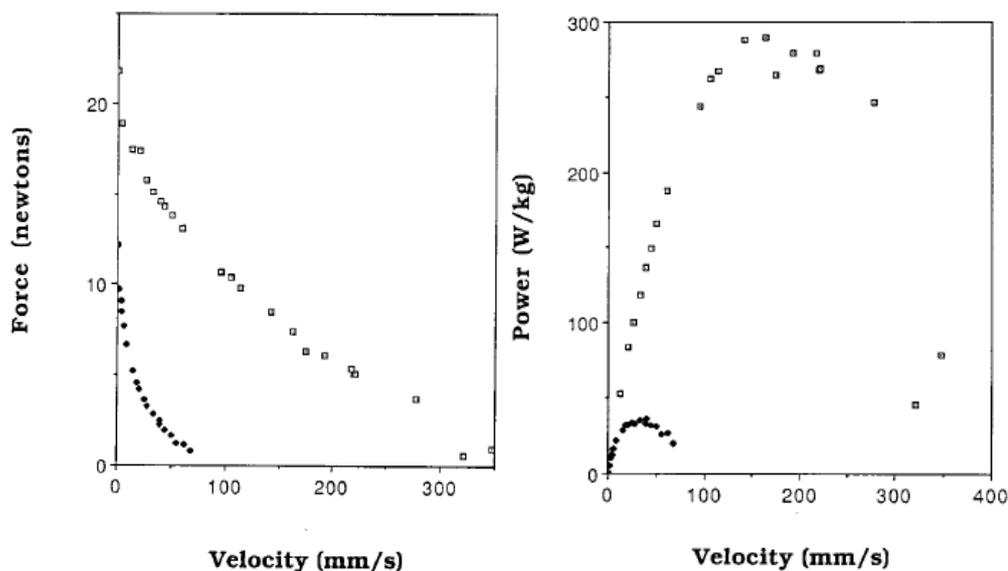


Abbildung 4: Kraft-Geschwindigkeits- und Leistungs-Geschwindigkeits-Verhalten eines untrainierten Musculus tibialis anterior (helle Symbole) und eines 11-wöchig elektrisch trainierten Muskels (dunkle Symbole) beim Kaninchen (aus: Salmons, 1990 (84)).

Da diese Abnahme der Kraft zu einer ebenfalls massiven Abnahme der erreichbaren Pumpleistung führte, wurde eine Transformation in bzw. ein Erhalt von Typ IIa-Fasern angestrebt.

1.1.5.2.2 Prästimulation

Nachdem sich durch histologische Untersuchungen gezeigt hatte, dass nach der Bildung des Skelettmuskelventrikels oder der Kardiomyoplastik hauptsächlich die distalen Muskelteile des Musculus latissimus dorsi ischämiebedingt fibrosierten (61), wurde mittels Prästimulation versucht, dem entgegenzuwirken.

Die Prästimulation beinhaltet die elektrische Stimulation des noch in situ befindlichen Muskels vor der Bildung des Skelettmuskelventrikels, d. h. solange er noch an seinen normalen Blutkreislauf angeschlossen ist. Die erhöhten Anforderungen bewirken eine vermehrte Kapillareinsprossung bzw.

Hyperkapillarisation sowie eine bessere Verbindung mit Kollateralenbildung zwischen den proximalen und distalen Gefäßgebieten, i.e. dem Versorgungsgebiet

der Arteria thoracodorsalis und dem Versorgungsgebiet der Interkostalarterien. Dadurch sind insbesondere die distalen Anteile des Muskels zu Beginn der erhöhten Anforderungen am endgültigen künstlichen Ventrikel nicht so anfällig für eine ischämiebedingte Fibrosierung und folglich zu einer verbesserten Kraftentwicklung in der Lage (77,98,105,106).

1.1.5.2.3 Medikamente

Weitere Möglichkeiten zur Leistungssteigerung birgt der Einsatz von Medikamenten. Der wichtigste Vertreter ist hier der β_2 -Stimulator Clenbuterol. Clenbuterol erwies in mehreren Untersuchungen seinen leistungssteigernden Einfluss auf den Skelettmuskelventrikel. So konnte eine deutliche Steigerung des Druckes, des Schlagvolumens und der Tagesenergie nachgewiesen werden (33,39,40,44,74). Das Pumpen von Skelettmuskelventrikeln gegen einen dem arteriellen Kreislaufsystem vergleichbaren Widerstand von 60 mmHg wurde erst durch den Einsatz von Clenbuterol ermöglicht.

1.1.5.2.4 Burststimulation

Chiu, Drinkwater und Dewar konnten 1980 einen wesentlichen Fortschritt durch die Entwicklung eines implantierbaren Muskelschrittmachers erreichen. Dieser erzeugte im Gegensatz zu den bisher verwendeten Herzschrittmachern keine Einzelpulse mehr, sondern generierte eine Folge von Pulsen, so genannte Bursts. Die Kontraktionszeit des Skelettmuskels beträgt bei Stimulation mit einem Einzelpuls nur 50-100 ms, während die des Herzmuskels frequenzabhängig ca. 300 ms beträgt. Daher ist beim Skelettmuskel mit seiner kürzeren Kontraktionszeit eine Burststimulation notwendig, da sie in der Lage ist, eine tetanische, der Herzkontraktion ähnliche Spannung zu erzeugen, welche einen Anstieg von Kontraktionsdauer und -kraft zur Folge hat. Aufgrund der längeren Kontraktionszeit des Myokards, welche durch die synzytialen Eigenschaften bedingt ist, ist bei einem Herzschrittmacher eine Stimulation mit dichter Pulsfolge nicht notwendig (17,21).

1.1.5.2.5 Dynamisches Training

Die Forschungsgruppe um Guldner fand bei Kälbern heraus, dass eine deutliche Kraftsteigerung bei einem Skelettmuskelventrikel möglich ist, wenn eine elektrische Konditionierung mit einem dynamischen Training kombiniert wird (34,40). Das dynamische Training erfolgte an einem eigens entwickelten aus elastischer Pumpkammer, Widerstandsschlauch und Reservoirblase bestehenden extrathorakal gelegenen Trainingsgerät. Im Gegensatz zur bisherigen rein elektrischen Konditionierung mit isometrischen Kontraktionen konnten so auxotone Kontraktionen des Skelettmuskels hervorgerufen werden. Bei diesem Konditionierungsprogramm wurde der Skelettmuskel, bevor er zusammen mit dem künstlichen Ventrikel in den Kreislauf integriert wurde, an dem mit Kochsalzlösung gefüllten elastischen Trainingsgerät trainiert. Selbiges war so aufgebaut, dass es an einen Widerstandsschlauch mit Reservoirblase angeschlossen war und den Muskel durch seine Flexibilität und den möglichen Spannungsaufbau auch mechanisch forderte (42). Nach 6-8 Wochen war die Trainingsphase abgeschlossen. Der ehemals „ermüdbare“ Muskel war elektrisch zu einem „unermüdbaren“ transformiert und wurde nun in einem zweiten Eingriff in den Kreislauf integriert (32,33,67).

Zwar konnte gezeigt werden, dass in dieser Weise trainierte Skelettmuskelventrikel bis zu zwei Jahren im Kreislauf pumpen können (100), aber auch in diesem Fall war eine Reduzierung der Kraft auf 15-20% aufgrund einer 100%igen Umwandlung in Typ I-Fasern nicht zu vermeiden (85).

Die Forschergruppe um Guldner in Lübeck befasste sich eingehend mit der Entwicklung verschiedener Trainings- und Stimulationsverfahren um die Effizienz des Muskels zu optimieren. Hier wurde auch das im späteren Verlauf noch eingehender beschriebene intrathorakal gelegene dynamische Trainingsgerät, der so genannte „Frosch“ (s. S. 25) entwickelt (59). Diese aus Silikonkautschuk bestehende Pumpkammer kann jederzeit mit Kochsalzlösung perkutan befüllt werden, um einen bestimmten Druck, meist um die 60 mmHg (diastolischer Blutdruck der Versuchstiere), zu erzeugen, gegen den der Muskel arbeiten muss. Das mit dem „Frosch“ entwickelte System erlaubte eine indirekte Bestimmung der von dem Musculus latissimus dorsi entwickelten Kraft bzw. des theoretisch geförderten Volumens über längere Zeit. Somit konnte die Druck- und Kraftentwicklung messend verfolgt und optimiert werden ohne in den Kreislauf der

Versuchstiere eingreifen zu müssen. Dadurch konnten weitere Methoden untersucht werden, wie zum Beispiel der Einsatz von Pharmaka, verschiedene Stimulationsmuster etc.

1.1.5.2.6 Optimierung des Stimulationsmusters zum Erhalt weniger ermüdbarer schneller oxidativer Typ IIa-Fasern

1993 zeigte Jarvis mit einer kontinuierlichen 10 Hz-Stimulation des Musculus tibialis anterior Muskels eines Kaninchens, dass es bereits nach 2 Wochen zu einer signifikanten Abnahme der Ermüdbarkeit ohne Abnahme der Kraft kam. Eine Genexpression der Typ I-Myosinisoformen mit Umwandlung in Typ I-Muskelfasern erfolgt erst nach 6 bis 8 Wochen (83). Nach 2 Wochen kontinuierlicher Stimulation war der Muskel schon weitgehend unermüdbar und konnte trotzdem noch erhebliche Kraft generieren. Im weiteren Verlauf einer kontinuierlichen Stimulation jedoch nahm die maximale Kraftentwicklung weiter ab, so dass nach 8 Wochen nur noch weniger als 10% der ursprünglichen Kontraktionskraft verfügbar waren (49). Jarvis schlussfolgerte aus diesen Beobachtungen, dass im Laufe der Faserumwandlung zunächst hauptsächlich Typ IIa-Fasern entstehen bzw. erhalten blieben, welche ihren Stoffwechsel von einem glykolytischen auf einen oxidativen umstellen. Erst im Laufe weiterer Stimulation erfolgt eine Transformation zu Typ I-Fasern. Dies konnte anhand immunhistochemischer Myosin-Bestimmungen an kontinuierlich stimulierten Muskeln von der Gruppe um Schuler 1996 nachgewiesen werden (11,91). Diese Ergebnisse wurden von weiteren Untersuchern bestätigt (31,75).

Salmons und Jarvis schlossen aus diesen und weiteren Beobachtungen, dass die Transformation der Muskelfasern Ausdruck der natürlichen Anpassungsfähigkeit dieses Gewebes ist und sich nach den gestellten Anforderungen richtet. So lassen kontinuierlich hohe Anforderungen langsame, unermüdbare Muskelfasern entstehen, während moderate Anforderungen es dem Muskel erlauben, eine hohe Kraftentwicklung zu erhalten und trotzdem weitgehend unermüdbar zu werden. Auf diese Weise kann der Muskel seine Eigenschaften optimal den gestellten Forderungen anpassen. Sie zeigten, dass die durchschnittliche elektrische Pulsfrequenz ausschlaggebend für die Muskelfaserumwandlung ist (81,83,94).

Daraufhin wurde folgende Hypothese formuliert:

Es gibt bestimmte Schwellenwerte für die Pulssumme bzw. die Pulsfrequenz, bei deren Über- oder Unterschreiten es zu entsprechenden Veränderungen der

1. Einleitung und Problemstellung

Muskeigenschaften in Bezug auf Kraftentwicklung und Ermüdbarkeit kommt. So erfolgt die Fasertransformation in einer bestimmten Reihenfolge, wenn diese Schwellenwerte überschritten werden. Mit zunehmender Pulsfrequenz erfolgt bei elektrischer Stimulation zunächst eine Transformation von Typ IIb- in Typ IIa- und daraufhin weiter in Typ I-Muskelfasern. Es zeigte sich auch, dass diese Änderungen bei Abnahme der Pulsfrequenz entsprechend reversibel waren (s. Abb. 5) (25).

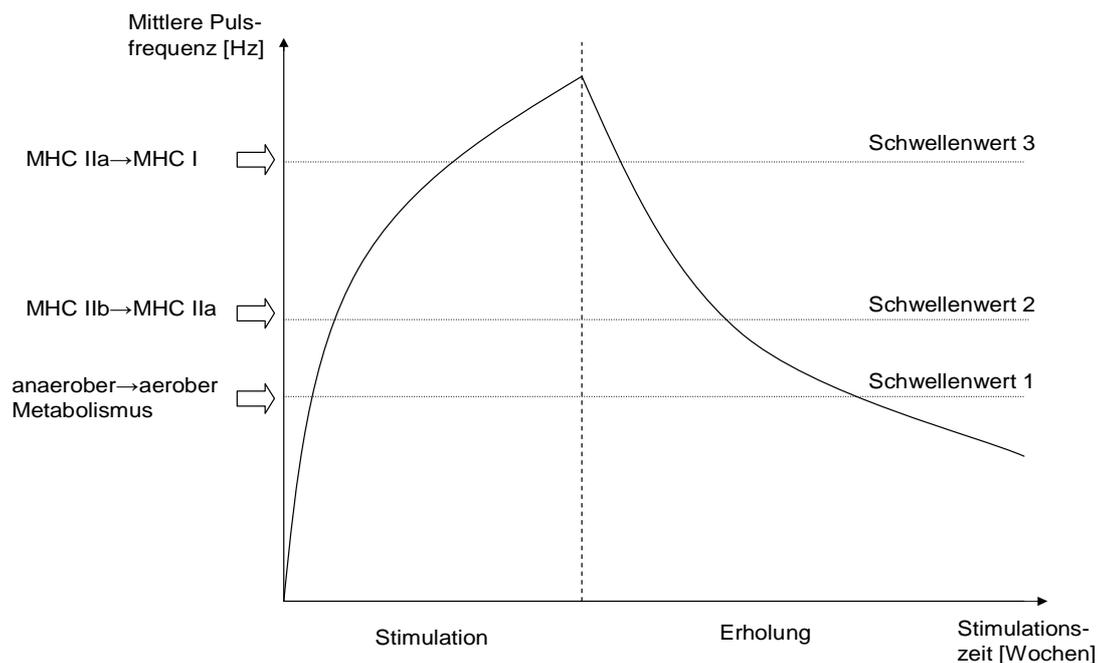


Abbildung 5: Adaptive Transformation in Abhängigkeit von den Schwellenwerten 1-3 der mittleren Pulsfrequenz, bei Überschreiten des Schwellenwertes 1 erfolgt eine Umstellung auf aeroben Metabolismus, bei Überschreiten des Schwellenwertes 2 eine Transformation von Typ IIb- in IIa-Fasern und bei Überschreiten des Schwellenwertes 3 eine Transformation in Typ I-Fasern (umgezeichnet nach Salmons, 2009 (82)).

1996 konnte Jarvis ebenfalls am Kaninchenmodell beweisen, dass bei einer elektrischen Dauerstimulation mit einer niedrigeren mittleren Frequenz von 2,5 Hz selbst nach einem längeren Zeitraum keine Umwandlung in Typ I-Fasern erfolgt. Er beobachtete unter der niedrigeren Frequenz die erwünschte längerfristig konstante Fasertransformation zum IIa-Phänotypen. Bei den elektrisch transformierten Muskeln ließen sich eine nur geringe Abnahme der Kontraktionsgeschwindigkeit und kaum eine Zunahme der Synthese der langsamen Myosin-Isoformen auch nach einem längeren Zeitraum feststellen.

Die Ausdauer in so genannten Fatigue-Tests, welche zur Untersuchung der Ermüdbarkeit des Skelettmuskels dienen, entsprach der Leistung von vollständig in Fasertyp I transformierten Muskeln. Dadurch war erwiesen, dass Skelettmuskel auf entsprechende elektrische Stimulation mit einer Erhöhung der oxidativen Kapazität, ausreichend für eine weitgehende Unermüdbarkeit, reagieren können und trotzdem schnelle Isoformen des Myosins ausbilden (52).

Sutherland konnte ebenfalls beim Kaninchen 1998 zeigen, dass der Schwellenwert, bei dem die Synthese der schnellen Myosin-Isoformen abnimmt, bei etwa 5 Hz liegt. Bei einer Frequenz von 2,5 Hz konnte sie nach 10 Monaten eine Faserzusammensetzung zeigen, in der die IIA-Fasern 85% ausmachten, während bei einer Pulsfrequenz von 10 Hz nur noch Typ I-Fasern nachweisbar waren. Die mit 5 Hz stimulierten Muskeln wiesen bei einigen Tieren IIA-Fasern und bei anderen Tieren Typ I-Fasern auf (23,52,66,69,94,94).

Entscheidend für die weitere Entwicklung war eine Entdeckung von 1999 Duan et al. Sie zeigten, dass eine intermittierende Stimulation mit Ruheperioden, welche eine im Schnitt niedrigere Frequenz zur Folge hatte, ebenfalls eine Aufrechterhaltung der IIA-Fasern bewirkte (23). Dies wiederum gab Anlass zu der Annahme, dass das Stimulationsmuster mit Burstbreite, Pulsen pro Burst etc. variierbar ist, solange die Summe der Pulse bzw. mittlere Pulsfrequenz einen bestimmten Schwellenwert nicht übersteigt (s.o.).

Bei der Übertragung der von Salmons et al. gefundenen Schwellenwerte für die mittlere Pulsfrequenz auf die Anwendung beim Menschen findet sich noch ein wichtiges Hindernis. Vorangegangene Studien ergaben Hinweise darauf, dass eine vergleichbare Fasertransformation bei größeren Säugetieren eine geringere mittlere Pulsfrequenz erfordert (50). Bei kleineren Tieren wie z.B. Ratten haben die Muskelfasern schnelle, an die hohen Entladungsmuster der entsprechenden Nerven angepasste kontraktile Eigenschaften. Bei größeren Tieren bzw. dem Menschen sind diese Eigenschaften vergleichsweise langsam bzw. niedriger. Daher müssen die Schwellenwerte erst noch am Großtiermodell ermittelt werden, um der klinischen Anwendung einen weiteren Schritt näher zu kommen.

1.2 Problemstellung

Das vorrangige Ziel bei der Entwicklung muskulärer Herzunterstützungssysteme wie auch bei Skelettmuskelventrikeln aus autologem Muskelgewebe ist es, in der

1. Einleitung und Problemstellung

unterstützenden Muskulatur durch Stimulation weitgehend unermüdbare Fasern zu erzeugen, ohne eine allzu große Reduktion der Kontraktionskraft in Kauf nehmen zu müssen.

Im Jahre 2000 konnte im Tierexperiment an Kaninchen gezeigt werden (66), dass eine elektrische Stimulation mit einer mittleren Pulsfrequenz von 0,21 Hz eine Transformation des Muskels in schnelle oxidative Typ IIa-Fasern mit entsprechender weitgehender Unermüdbarkeit bewirkt (s. Abb. 6). In dieser Studie wurden Arbeitszyklen mit kontinuierlicher 10 Hz-Stimulation über 30 Minuten experimentell getestet. Sie waren unterbrochen von unterschiedlich langen Pausen zwischen 0,5 und 23,5 Stunden. Daraus ergab sich eine mittlere Pulsfrequenz zwischen 0,21 und 5 Hz. Die Ergebnisse in Abbildung 6 zeigen, dass die Frequenz von 5 Hz beim Kaninchen offensichtlich einen Schwellenwert für die Transformation von Typ IIa- in Typ I-Fasern darstellt.

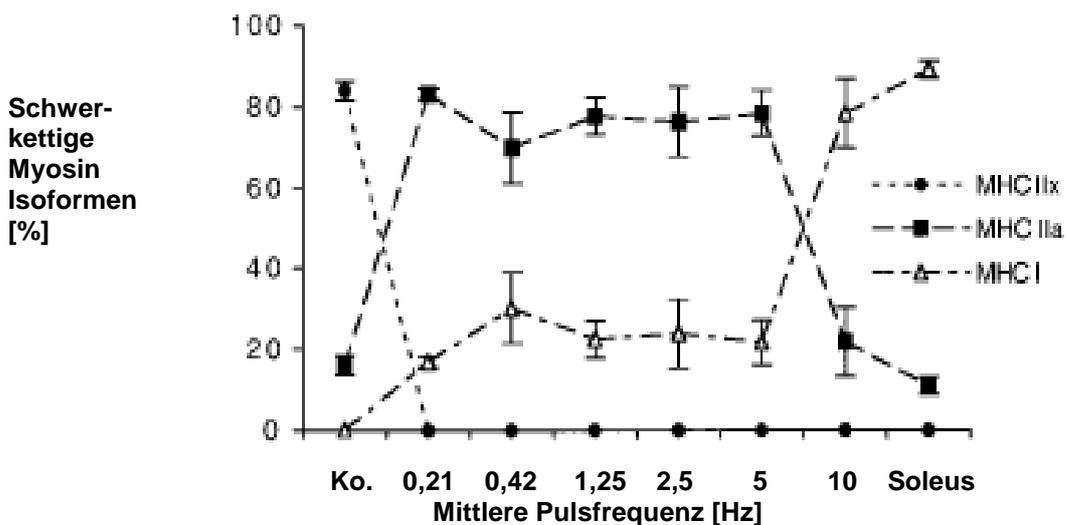


Abbildung 6: Zusammensetzung der Myosin-Isoformen in Abhängigkeit von der mittleren Pulsfrequenz beim Kaninchen (umgezeichnet nach: A. Lopez-Guajardo, 2001 (66)).

Aus diesem Experiment lässt sich ableiten, dass die Höhe der mittleren Pulsfrequenz ausschlaggebend ist für die Ausbildung der Muskelfasertypen und damit für die Kraft und weitgehende Unermüdbarkeit des trainierten Muskels verantwortlich ist.

Anderweitig wurde gezeigt, dass der Schwellenwert für die Transformation von Typ IIa- in Typ I-Fasern für größere Tiere entsprechend niedriger sein muss (95). Wir wollten herausfinden, ob bei einer mittleren Pulsfrequenz von 2 Hz Typ IIa-

1. Einleitung und Problemstellung

Fasern bei einem Großtier (Ziege), das in seiner Körpergröße dem Menschen vergleichbar ist, erhalten werden können.

Im Unterschied zu dem o. g. „Kaninchenexperiment“ war unsere Absicht, kein kontinuierliches 2 Hz-Stimulationsmuster zu verwenden, sondern die Pulse zu Bursts zu „bündeln“ und im Großtiermodell zu testen.

Es sollte untersucht werden, ob ein solches Stimulationsmuster im Vergleich zu den bisherigen Stimulationsmustern unserer Arbeitsgruppe mit einer höheren mittleren Pulsfrequenz von 6,6 ($\pm 2,2$) Hz, einen unermüdbaren Muskel bei hoher konstanter Pumpleistung generiert. Die erhobenen Daten sollten mit bekannten Daten mit mittlerer Pulsfrequenz von 6,6 ($\pm 2,2$) Hz (im Folgenden 7 Hz-Gruppe genannt) verglichen und diskutiert werden. Da eine niedrigere mittlere Pulsfrequenz Bedingung für das Stimulationsmuster war, musste die Kontraktionsfrequenz von 15-42 Kontraktionen pro Minute in unserem Kollektiv reduziert werden. Deshalb hat diese mit einer mittleren Pulsfrequenz von 2 Hz stimulierte Gruppe (im Folgenden 2 Hz-Gruppe genannt) zwar die gewünschte niedrigere Pulsfrequenz, aber ihre Skelettmuskelventrikel kontrahieren nur ca. 10 Mal pro Minute im Gegensatz zu den Skelettmuskelventrikeln aus den vorangegangenen Versuchen. Dieses Versuchsdesign musste leider gewählt werden, da es zum Untersuchungszeitpunkt keinen Myostimulator gab, der eine intermittierend hohe Kontraktionsfrequenz mit entsprechenden Pausen unter Beibehaltung einer mittleren Pulsfrequenz von 2 Hz zuließ. Die reduzierte Kontraktionsfrequenz bedingt ein im Vergleich zu der 7 Hz-Gruppe vermindertes Training und eine Minderung vor allem des Minutenvolumens und der Tagesenergie. Daher waren vor allem diese Parameter, welche die Kontraktionsfrequenz mit einbeziehen, nur sehr eingeschränkt vergleichbar. Aber auch das Schlagvolumen konnte durch eine „Unterforderung“ des Skelettmuskelventrikels geringer ausfallen. Diese erhebliche Einschränkung wird in der Diskussion ausführlich erörtert werden.

Zusätzlich sollte gezeigt werden, ob sich aus dem niederfrequenten Stimulationsregime von 2 Hz auch kurzzeitige Steigerungen der Pumpleistung durch eine Erhöhung der Kontraktionsfrequenz erzielen lassen. Diese Belastungs- oder Fatiguetests sollten wegweisende Aufschlüsse für die Bereitstellung einer Kreislaufunterstützung nach Bedarf geben.

2. Material und Methoden

Die im Folgenden aufgeführten Materialien und Methoden fanden sowohl in der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe Anwendung als auch in der zum Vergleich herangezogenen bereits veröffentlichten 7 Hz-Gruppe (38).

2.1 Dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel

2.1.1 Versuchstiere

Für das Training von Skelettmuskelventrikeln wurden ausgewachsene männliche Burenziegen im Alter von 2 bis 7 Jahren ausgewählt. Die Tiere wogen $81,5 \pm 19,5$ kg und wurden 4-6 Wochen vor der Operation kastriert. Der nutzbare Anteil des Musculus latissimus dorsi dieser Tiere wog zwischen 270 und 330 g.

Mit der Pflege der Tiere war die gemeinsame Tierhaltung der Medizinischen Universität zu Lübeck (Leitung: Dr. med. vet. Noel) betraut. Die Burenziegen wurden gemeinsam in einer Herde in einem Offenstall gehalten. Die Pflege und Haltung der Tiere wurde außerdem von einer Veterinärin des Regierungspräsidiums in Kiel überwacht (Dr. med. vet. Irmer).

2.1.2 Genehmigung der Tierversuche

Die Versuche wurden genehmigt und überwacht durch die Behörde für Tierschutz des Wissenschaftsministeriums von Schleswig-Holstein, Kiel.
(V 252-72241.122-6 [15-1/02]).

2.1.3 Muskelstimulatoren und Elektroden

Zum Zwecke der Stimulation des den Musculus latissimus dorsi motorisch innervierenden Nervus thoracodorsalis wurden zwei Stimulationselektroden (Medtronic SP 5591-500-30/-90-NMS, Bakken Research Center, Maastricht, Niederlande) über den Nervenästen mittels Filzpatches fixiert. Diese wurden mit einem zur Burststimulation (s. u.) befähigten Myostimulator verbunden (Itrel II-7224, Medtronic, Minneapolis, MA, USA).

2.1.4 Elastisches Trainingsgerät

Das Trainingsgerät bestand aus dehnbarem Silikonkautschuk (Dow Corning Co., Midland, MI, USA). Die Zentralkammer des Gerätes war mit einem Kohlefasernetz verstärkt, um den Muskel vor Überdehnung zu schützen und die Fehlerrate einer späteren Volumenbestimmung zu minimieren. Um die fassförmige Zentralkammer wurde der Muskel geschlagen und fixiert. An beiden Seiten dieses Mittelstücks sind zwei kugelförmige dehnbare Blasen angebracht. Aufgrund dieser Form wird es im Weiteren „Frosch“ genannt. Kontrahiert der Muskel, befördert er das Volumen in die elastischen Seitenblasen, deren Dehnbarkeit der der Aorta (Compliance 1,07 ml/mmHg (103)) weitgehend entspricht (59) (s. Abb. 7-9).

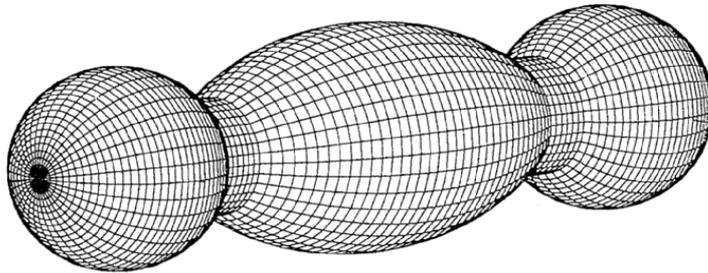


Abbildung 7:
Dreidimensionale
Darstellung des
elastischen
Trainingsgerätes
(aus: Guldner, 1998
(33)).



Um einen Zugriff auf das Lumen des Trainingsgerätes zu ermöglichen, wurde dieses durch einen einlumigen Katheter mit einem implantierbaren Port verbunden. Durch eine Punktion dieses Ports war es möglich, dem Innenraum des „Frosches“ Flüssigkeit in Form von steriler isotonischer Kochsalzlösung zuzuführen oder abzuziehen. Zusätzlich ließ sich der im Inneren des Trainingsgerätes herrschende Druck durch eine Verbindung zwischen der Punktionsnadel und einem Druckaufnehmersystem ermitteln.

Das Trainingsgerät hatte im entspannten Zustand ein Volumen von ca. 260 ml.

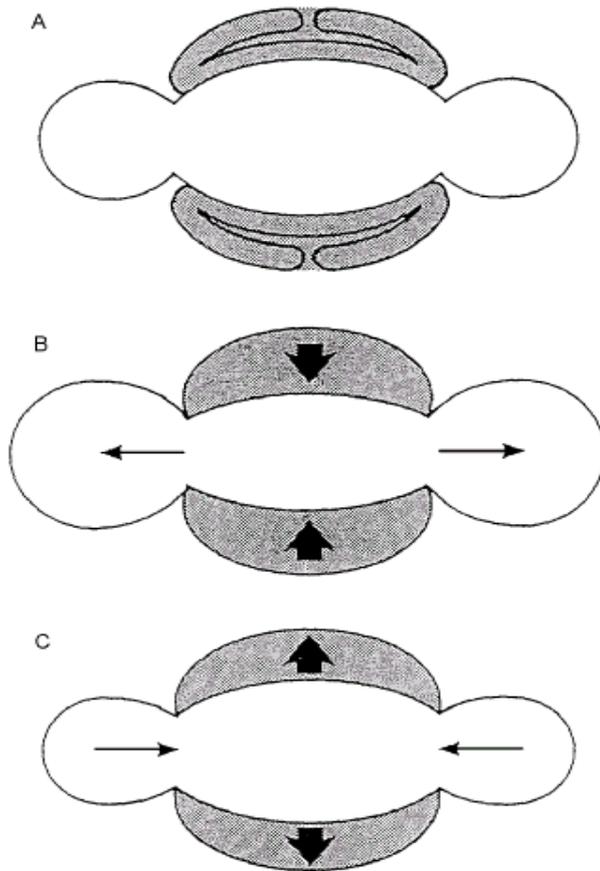


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Trainingsgerätes mit dem zu einem Schlauch gefalteten und um die Zentralkammer gewickelten Musculus latissimus dorsi. Während der Kontraktion wird die interne Flüssigkeit in die Seitenblasen gedrückt (B), in der Relaxationsphase gelangt die Flüssigkeit durch die elastischen Rückstellkräfte des „Frosches“ wieder zurück in die Ausgangsposition (C) (aus: Guldner, 1998 (33)).

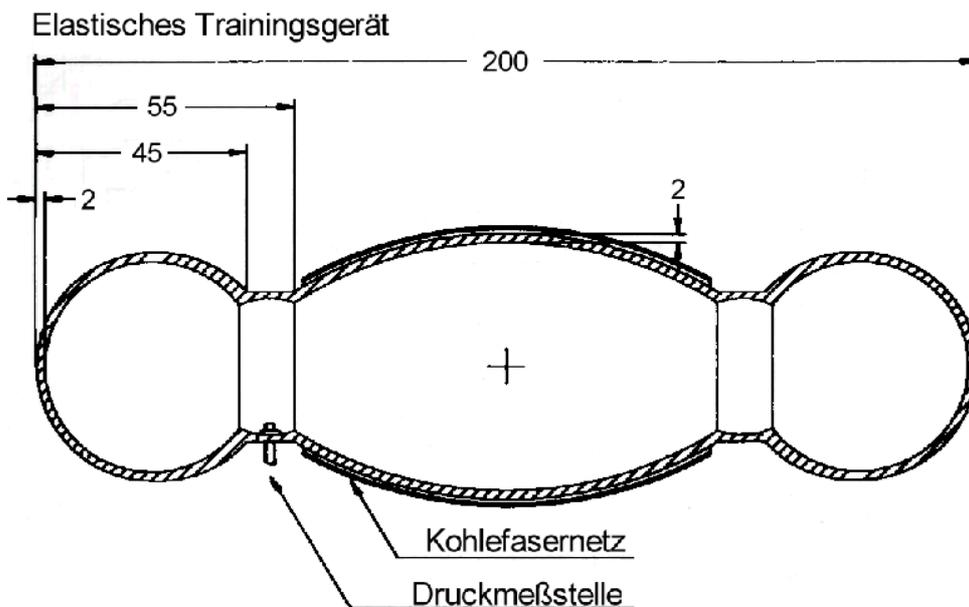


Abbildung 9: Zeichnung der Größenverhältnisse und Aufbau des elastischen Trainingsgerätes, Abmessungen in Millimetern. Die Druckmessstelle zeigt den Punkt, an dem der Verbindungsschlauch zum Druckabnehmer fest angebracht ist. Damit können Druckveränderungen des intrathorakal platzierten „Frosches“ über einen subkutan gelegenen Vascular Access Port (VAP) registriert werden. Die Zentralkammer ist mit einem Kohlefasernetz verstärkt, um eine Undehnbarkeit zu erreichen (aus: Guldner, 1998 (33)).

2.1.5 Operationsverfahren

Die Prämedikation der Versuchstiere erfolgte nach 24-stündiger Nüchternheit durch die intramuskuläre Gabe von Ketaminhydrochlorid (Ursotamin®, Serumwerk, Bernburg AG), Xylazinhydrochlorid (Rompun®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) und Atropin (Atropinsulfat-Lsg., Fresenius Kali Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.). Die Operation fand in Intubationsnarkose unter Gabe von Propofol (Disoprivan®, Astra Zeneca, Caponago) und Ketaminhydrochlorid (Ursotamin®, Serumwerk Bernburg AG) statt. Während des Eingriffs wurden die Tiere normokapnisch (pCO 38-42 mmHg) ventiliert, der arterielle Mitteldruck betrug 70-90 mmHg.

Nach einem ca. 40 cm langen linksthorakalen Hautschnitt erfolgte die Freipräparation des linken Musculus latissimus dorsi, welcher nach Abtrennung von seinem Ursprung mobilisiert wurde. Im Tierversuch sind nur zwei der drei Teile des Muskels nutzbar, die Pars obliquus und die Pars lateralis. Der dritte Teil, die Pars transversus, befindet sich bei der Ziege unter der Scapula, ist fest mit dieser verwachsen und daher nicht mobilisierbar. Bei Anwendung im humanmedizinischen Bereich wären alle drei Anteile nutzbar, da beim Menschen der gesamte Muskel mobilisierbar ist.

Der zur Bildung des Skelettmuskelventrikels verwendete Musculus latissimus dorsi bewirkt beim Menschen wie bei der Ziege die Adduktion, Retroversion und Senkung der erhobenen oberen Extremität. Seine Verwendung führt zu keinem nennenswerten Funktionsverlust im Schultergürtel, da umliegende Muskelgruppen die ausgefallene Funktion sowohl bei der Ziege als auch beim Menschen vollständig kompensieren können.

Bei der Freipräparation wurde auch der Muskelansatz am Humerus unter Erhalt der Gefäß- und Nervenversorgung, i. e. Nervus und Arteria thoracodorsalis, durchtrennt. Die Platzierung der Elektroden zur späteren Stimulation erfolgte um die in den Muskelansatz einstrahlenden Äste des Nervus thoracodorsalis.

Während eine subfasziale Elektrode an der nervenfernen Vorderseite des Muskels mittels einer Nadel eingezogen wurde, wurde die epimysiale Elektrode mit Hilfe eines Filzpatches auf der der Thoraxwand zugewandten Seite fixiert.

Daraufhin wurden die Ränder des M. latissimus dorsi nach innen geschlagen, zu einem Muskelschlauch geformt und über Patches miteinander vernäht. Dieser wurde um die Zentralkammer des elastischen Trainingsgerätes gewickelt und mit Nähten fixiert (s. Abb. 10).

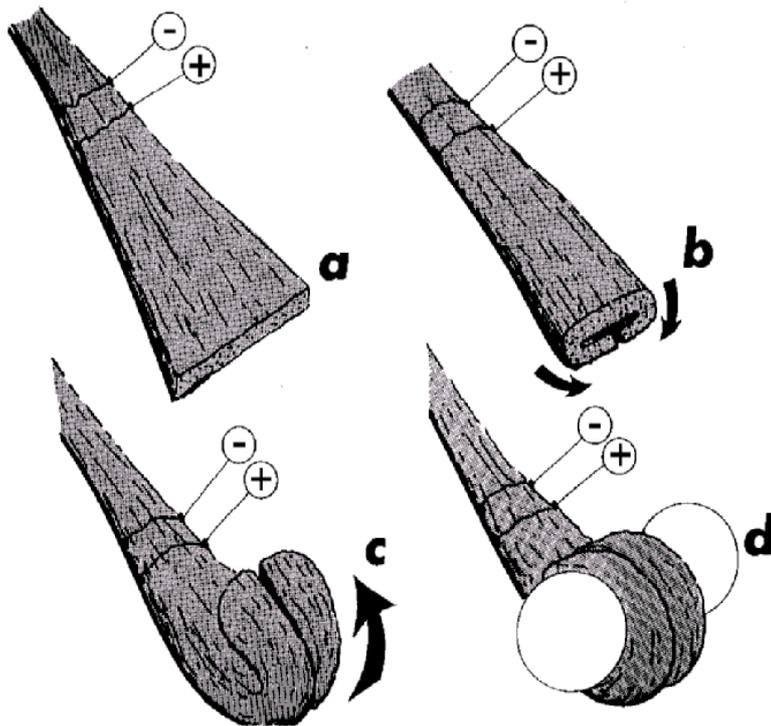


Abbildung 10: Darstellung der operativen Vorgehensweise mit Lage der Stimulations-elektroden am Muskelstiel. Nach Faltung des Musculus latissimus dorsi wurde der entstandene Muskelschlauch um die Zentralkammer des „Frosches“ gewickelt und vernäht (aus: Guldner, 1998 (33)).

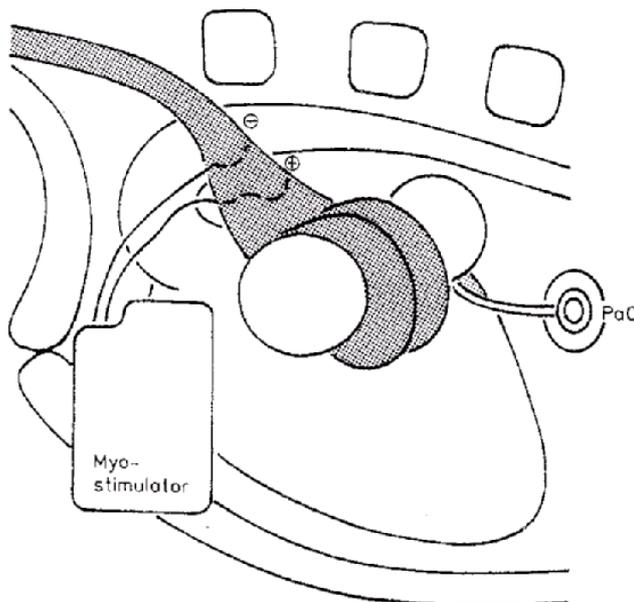


Abbildung 11: Postoperative Lage des Skelettmuskelventrikels. Der SMV wurde intrathorakal dorsal des Herzens und ventral von Aorta und Wirbelsäule platziert. Der Vascular Access Port (PaC) zur Druckmessung und der Myostimulator befanden sich extrathorakal und subkutan (aus: Guldner, 1998 (33)).

Der „Frosch“ wurde intraoperativ durch den zuführenden Katheter mit isotonischer Kochsalzlösung bis zu einem Druck von 60 mmHg gefüllt. Dann erfolgte die Aktivierung des Schrittmachers zur Überprüfung der Muskelkontraktion. Nach erfolgter Rippenresektion konnte der so entstandene Skelettmuskelventrikel intrathorakal platziert werden. Der Port und der Myostimulator wurden subkutan fixiert. Der Zugang wurde mittels fester Nähte wieder verschlossen (s. Abb. 11).

2.2 Stimulationsmuster und Medikation

2.2.1 Stimulationsmuster

Das Training des Skelettmuskelventrikels erfolgte sowohl bei der 7 Hz-Gruppe als auch bei der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe mittels einer durch einen Myostimulator hervorgerufenen Burst-Stimulation. Weil der Muskel gegen die elastische Pumpkammer des Trainingsgerätes mit einem Füllungsdruck von 60-70 mmHg kontrahierte, handelt es sich um ein dynamisches Training. Es resultierten auxotone Kontraktionen, das heißt es erfolgten zugleich eine Muskelanspannung und Verkürzung.

Der Muskelschrittmacher erzeugte zu diesem Zweck ein bestimmtes Reizmuster, bei dem sich ein Reiz bzw. so genannter Burst aus mehreren Einzelpulsen zusammensetzt und so eine tetanische Kontraktion des Muskels hervorruft (s. Abb. 12).

Durch telemetrische Übertragung konnte das Reizmuster zu jedem Zeitpunkt nichtinvasiv geändert werden. Die Protokolle zeichnen sich durch eine festgelegte Variation und Abfolge von Burstfrequenz, Stimulationsspannung, Pulsanzahl pro Burst, Pulsbreite und Pulsfrequenz aus.

Die Stimulation der Tiere aus der 7 Hz-Gruppe erfolgte nach einem Stimulationsprotokoll, welches bereits früher ausführlich beschrieben und für die bisherigen Versuche benutzt wurde (s. Tab. 3) (38). Dort sind auch die entsprechenden Trainingsergebnisse publiziert, welche als Kontrollwerte dienen. Der entscheidende Unterschied zwischen beiden Stimulationsmustern ist zum einen die in der 2 Hz-Gruppe erfolgte zusätzliche Aufstimulation mit kontinuierlicher Frequenz von 2 Hz vor Beginn der eigentlichen Burststimulation mit Kontraktionen gegen das Trainingsgerät. Des Weiteren wählten wir eine niedrigere mittlere Pulsfrequenz von 2 Hz im Gegensatz zu durchschnittlich 7 Hz in der Vergleichsgruppe (s. Tab. 4). Die mittlere Pulsfrequenz errechnet sich aus der Zahl der Kontraktionen pro Minute multipliziert mit Anzahl der Pulse pro Burst dividiert durch 60 Sekunden.

In der 2 Hz-Gruppe verwendeten wir also eine im längeren Verlauf niedrigere Frequenz von maximal 10 Kontraktionen pro Minute gegenüber 15 bis 42 Kontraktionen pro Minute in der 7 Hz-Gruppe. Die mittlere Pulsfrequenz betrug so 1,7 Hz vom ersten bis vierten Messtag und 2 Hz ab dem 4. Messtag, d. h. sie überstieg in keinem Fall die Frequenz von 2 Hz.

2. Material und Methoden

In der 7 Hz-Gruppe war die mittlere Pulsfrequenz aufgrund der häufigeren Kontraktionen und der höheren Anzahl der Pulse pro Burst entsprechend höher gewesen.

Tabelle 3: Stimulationsprotokoll beider Gruppen

7 Hz-Gruppe (hohe mittlere Pulsfrequenz)

postop. Zeit	Frequenz [bpm]	Amplitude [V]	PpB [n]	Pulsbreite [μ s]	Burstfrequenz [Hz]
1. Wo	0,2-0,3	1,5-5	3-6	120	33
1.-8. Wo	0,3-3	5-7	6-14	120	33
ab 8. Wo	15-42	5-7	14	120-210	33

2 Hz-Gruppe (niedrige mittlere Pulsfrequenz)

Aufstimulation für 3-4 Wochen	kontin. 2 Hz	2,4		150	
1. Wo	7,9	5	7	150	33
1.-8. Wo	7,7	5-7	13	150	33
ab 8. Wo	9,7	5-7	13	150	33

bpm = Schläge pro Minute, PpB = Pulse pro Burst, Wo = Woche

Tabelle 4: Mittlere Pulsfrequenz beider Gruppen im Vergleich

postop. Zeit	<u>7 Hz-Gruppe</u>	<u>2 Hz-Gruppe</u>
Aufstimulation 3-4 Wochen	keine	2 Hz kontinuierlich
1. Wo	0,01-0,03 Hz	0,9 Hz
1.-8. Wo	0,03-0,7 Hz	1,7 Hz
ab 8. Wo	3,5-9,8 Hz	2,0 Hz

Wo = Woche

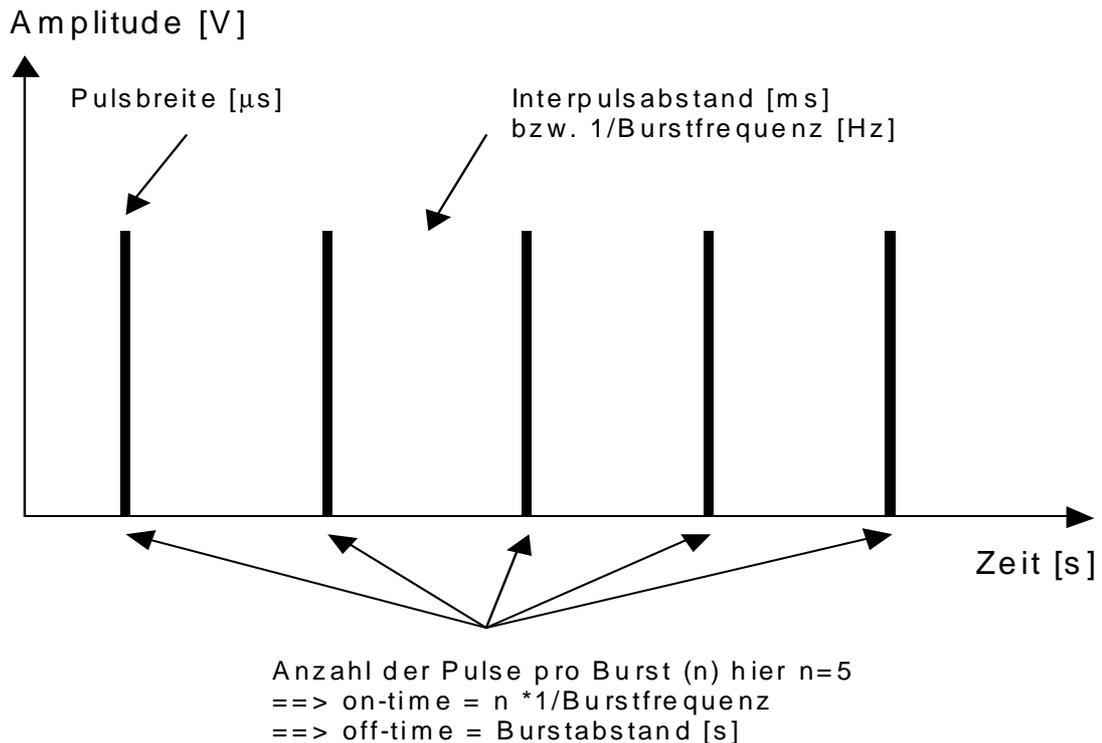


Abbildung 12: Schematische Darstellung eines Stimulationsbursts.

2.2.2 Fatigue-Tests

Zusätzlich wurden zu bestimmten Zeitpunkten so genannte Fatigue-Tests durchgeführt, um die Ermüdbarkeit des Skelettmuskelventrikels unter erhöhter Belastung zu testen. Bereits Burke entwickelte bei seiner Arbeit zur Muskelfaserdifferenzierung 1970 Stimulationsmuster, um die Ermüdbarkeit verschiedener Muskelfasertypen zu testen bzw. zu vergleichen (13). Die von uns gewählten Stimulationsmuster wurden in Anlehnung an diese Fatigue-Tests erstellt. Um die Ermüdbarkeit zu testen, wurde die Kontraktionsfrequenz des Skelettmuskelventrikels von ca. 10 Kontraktionen pro Minute auf 20, 30, 40 und 55 Kontraktionen pro Minute erhöht. Diese erhöhte Frequenz wurde in der Regel für 30 Minuten beibehalten. Die Messungen von Druckentwicklung, Schlagvolumen etc. erfolgten in den ersten 10 Minuten zu jeder neu angefangenen Minute, danach wurden die Intervalle auf 5 Minuten ausgedehnt. Nach 30 Minuten wurde die Frequenz wieder auf ihren Ausgangswert reduziert und diese für 30 Minuten beibehalten, damit sich der Muskel erholen konnte. Um den Skelettmuskelventrikel nicht zu überlasten, wurden die Fatigue-Tests auf zwei Tage aufgeteilt, dass heißt am ersten Tag erfolgten die Messungen mit 30 und 40 Kontraktionen pro Minute

und am darauf folgenden Tag die Messungen mit 20 und 55 Kontraktionen pro Minute.

Die Fatigue-Tests dienten zur Eruiierung des bei erhöhter Belastung maximal zu fördernden Schlagvolumens in Abhängigkeit von der Frequenz (Stimulation on demand).

2.2.3 Medikation

Um die Muskelkraft weiter zu steigern, wurde eine leistungsfördernde Medikation verwendet. Es handelt sich hierbei um den β_2 -Rezeptorstimulator Clenbuterol. Verschiedene Untersuchungen unter anderem unserer Arbeitsgruppe (27) haben gezeigt, dass er in der Lage ist, eine generelle Kraft- und Leistungssteigerung zu bewirken sowie dem Einbruch der Pumpleistung im Langzeitversuch entgegenzuwirken. Das Medikament soll eine vermehrte Bildung kontraktiler Proteine im Muskel hervorrufen (40).

Die Medikation mit Clenbuterol erfolgte in der von mir untersuchten Gruppe mit dem gleichen Dosierungsschema wie in der 7 Hz-Gruppe (s. Tab. 5). Nach einer Aufsättigungsphase mit täglicher Gabe (5 Tage pro Woche) von 150 μg Clenbuterol per os in den ersten 2 Wochen nach der Operation, erfolgte die Umstellung auf eine Erhaltungsdosis von 150 μg Clenbuterol per os drei Mal wöchentlich (Mo, Mi, Fr) (40). Die erforderlichen Medikamente wurden in Kapselform in der Universitätsapothek hergestellt und mit Kraftfutter vermengt von Hand verfüttert. Die Dosierung orientierte sich an der beim Menschen zulässigen Höchstdosis von 100 μg täglich (54).

Tabelle 5: Medikationsschema postoperativ für beide Gruppen (7 Hz- und 2 Hz-Gruppe)

1-2 Wochen postoperativ	Mo-Fr	150 μg Clenbuterol
ab 3. Woche postoperativ	Mo, Mi, Fr	150 μg Clenbuterol

2.3 Bestimmung des Schlagvolumens

2.3.1 Aufzeichnung und Gewinnung der Daten

Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mittels eines elektromechanischen Druckwandlers (Hewlett Packard Modell 1290C, Böblingen, Deutschland) und eines Messverstärkers (Patientenmonitor Hewlett Packard Modell 78342A). Dafür musste eine Verbindung zu dem intrathorakal gelegenen Trainingsgerät hergestellt werden. Dies erfolgte, indem ein mit dem „Froschlumen“ in Verbindung

2. Material und Methoden

stehender Katheter (Polyurethan, Länge 500 mm, PU5F, Vygon, Aachen, Deutschland) auf der anderen Seite mit einer subkutan platzierten Messkammer (Port) (Port-A-Cat, Vascular Access Port GPVAC-5S, Access Technology, Skokie, IL, USA) verbunden wurde.

Dieser Port wurde durch die Haut hindurch mit einer speziellen Nadel punktiert, welche wiederum mit dem oben genannten Druckwandler verbunden war. Nach Punktion wurde der Füllungsdruck des „Frosches“ in Ruhe durch Zugabe oder Entnahme von Kochsalzlösung auf 60 mmHg (diastolischer Blutdruck der Ziege) eingestellt. Die danach während der Kontraktionen ermittelten Druckwerte wurden mittels eines PCs (AT 486, 33 MHz) aufgezeichnet. Pro Messvorgang wurden so die Druckkurven von 10 möglichst bewegungsartefaktfreien Kontraktionen ermittelt und der Mittelwert dokumentiert, um einen repräsentativen Durchschnitt zu erlangen. Die Messungen erfolgten im Abstand von 7 bis 14 Tagen.

An bestimmten Tagen wurde bei dieser Gelegenheit der Schrittmacher für jeweils 30 Minuten für einen Fatigue-Test mit 20, 30, 40 oder 55 Schlägen pro Minute umprogrammiert. Die Aufzeichnung der Druckkurven erfolgte zunächst jede Minute, nach dem Ablauf von 10 Minuten nur noch in 5-minütigen Abständen (s. o.).

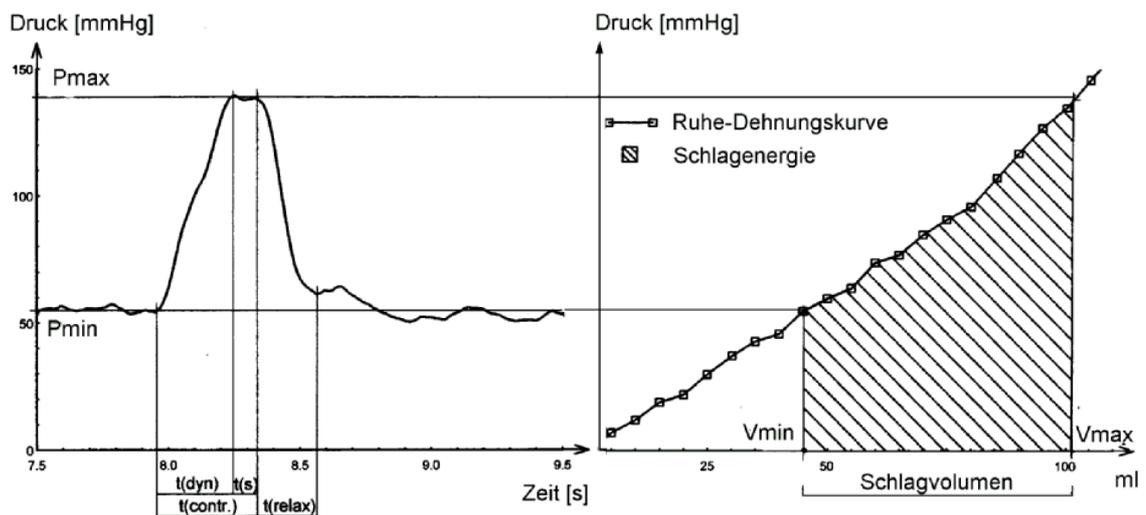


Abbildung 13: Beispielhafte Gegenüberstellung einer durch Kontraktion des SMV erzeugten Druckkurve und der zugehörigen Ruhedehnungskurve des Trainingsgerätes als Grundlage zur indirekten Schlagvolumenbestimmung. Die Druckänderungen wurden über einen mit dem „Frosch“ verbundenen subkutan platzierten Vascular Access Port mit Hilfe einer Hubernadel abgeleitet und mit einem elektromechanischen Druckumwandler registriert (aus: Guldner, 1998 (33)).

2.3.2 Compliancemessung

An jedem Messtag musste auch die diesen Tag betreffende Compliance-Kurve ermittelt werden, um die Druckwerte zu dem verschobenen Volumen in Bezug zu setzen. In diesem Fall bezeichnet die Compliance die Elastizität der Seitenblasen des „Frosches“. Die Compliance wurde im Ruhezustand bestimmt, d. h. nachdem der Myostimulator ausgeschaltet worden war. Jede Volumenzugabe über ca. 260 ml hinaus bewirkte einen messbaren Druckanstieg im Innern des Gerätes. Die Seitenblasen des „Frosches“ dehnten sich aus. Der Füllungsstatus mit gerade beginnender Druckerhöhung bei Volumenzugabe wurde als „volumetrischer Nullpunkt“ definiert. Von diesem Punkt ausgehend war jeder weiterhin zugegebenen Flüssigkeitsmenge eindeutig ein messbarer Druck zuzuordnen, der dem im Innern des „Frosches“ herrschenden Druckes entsprach.

Zur Ermittlung einer Compliance-Kurve, einer grafischen Darstellung des Druckes abhängig vom intraluminalen Volumen, wurde ausgehend vom volumetrischen Nullpunkt (Innendruck entspricht atmosphärischem Druck) dem System schrittweise in 5 bis 10 ml Mengen Flüssigkeit zugeführt. Nach jedem Schritt wurden Druck- und Volumenwert notiert. Diese Messung wurde im Idealfall bis zu einem Druck von 200 mmHg fortgeführt (s. Abb. 13, 14). Der Vorgang war notwendig, da sich postoperativ mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und Ausprägung eine bindegewebige Kapsel um den intrathorakal gelegenen „Frosch“ bildete, welche die Compliance entscheidend beeinflusste.

2.3.3 Methode zur indirekten Schlagvolumenbestimmung

Die Methode zur indirekten Schlagvolumenbestimmung basiert auf der Annahme, dass die Drucksteigerung, welche durch ein von außen zugeführtes Flüssigkeitsvolumen hervorgerufen wird, mit dem durch den Skelettmuskel ausgeübten Druck vergleichbar ist. Das bedeutet, dass, wenn man den durch die Muskelkontraktion im Innern des „Frosches“ entstandenen Druck bzw. die Druckdifferenz misst, man von diesem auf das theoretisch geförderte Volumen, wäre der Skelettmuskelventrikel in den Kreislauf integriert, Rückschlüsse ziehen

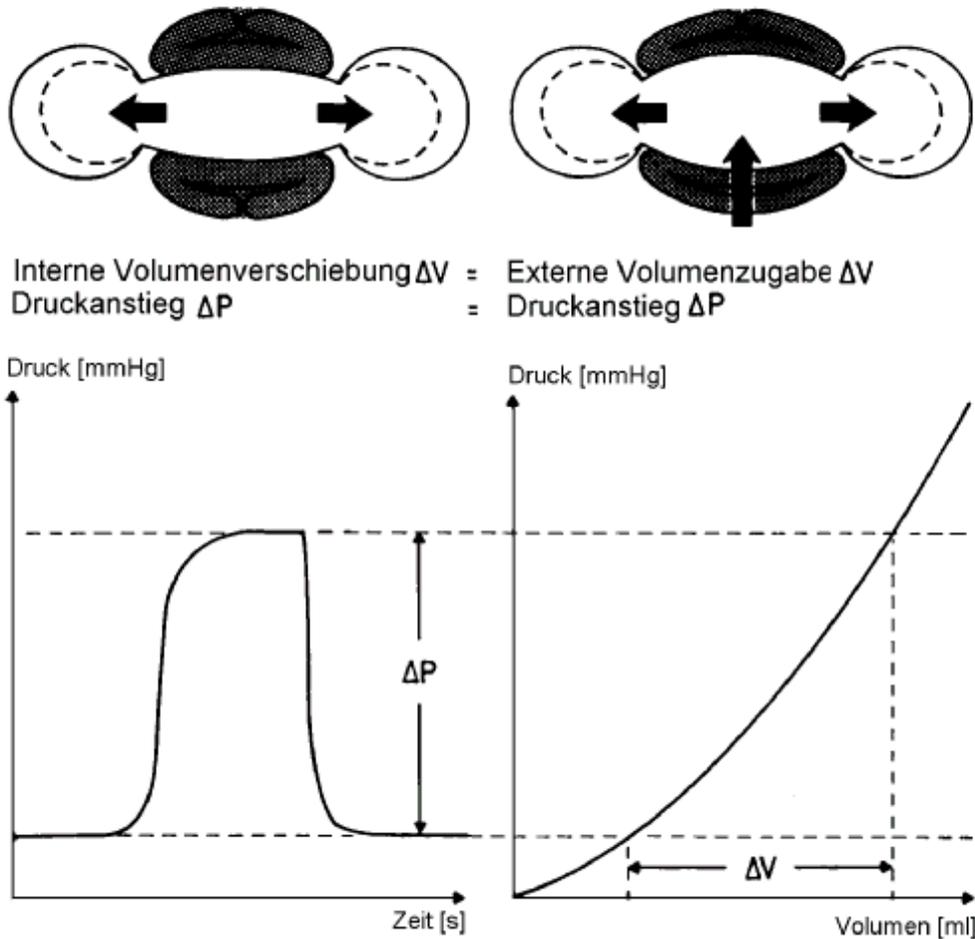


Abbildung 14: Schematische Darstellung des Prinzips der indirekten Schlagvolumenbestimmung: links oben die Situation während einer Kontraktion des SMVs mit Zusammendrücken der Zentralkammer und Verschiebung der internen Flüssigkeit in die „Froschseitenblasen“, darunter die zugehörige Druckkurve im zeitlichen Verlauf einer Kontraktion; rechts oben die Situation bei externer Flüssigkeitszugabe mit undehnbarer Zentralkammer und jeweils entsprechend aufgedehnten „Froschseitenblasen“, darunter die zugehörige Druckkurve bei zunehmenden Volumina. Aufgrund der Undehnbarkeit der Zentralkammer des „Frosches“ erzeugt eine Volumenverschiebung der internen Flüssigkeit in die Seitenblasen eine entsprechende Druckantwort. Die durch eine Kontraktion abzuleitenden Druckwerte sind identisch mit denen einer Flüssigkeitsverschiebung durch externe Zugabe (aus: Guldner, 1998 (33)).

kann. Diese Methode hat den deutlichen Vorteil, dass man verschiedene Einflüsse auf den Skelettmuskel auf ihre Wirksamkeit bezüglich der Förderleistung in vivo untersuchen kann, ohne in den kardiovaskulären Kreislauf des Versuchstieres einzugreifen. Sie wurde von Guldner und Klapproth entwickelt und getestet (58). Die Annahme, dass von der Menge der zugeführten Flüssigkeit und dem entstandenen Druck Rückschlüsse auf das Volumen gezogen werden können, stützt sich im Wesentlichen auf folgende Voraussetzungen:

Das Trainingsgerät muss ein geschlossenes und vollständig bzw. luftblasenfrei mit inkompressibler Flüssigkeit gefülltes System darstellen. So kann die

Kochsalzlösung im Falle der Muskelkontraktion nur in die Seitenblasen ausweichen.

Während der Erstellung der Druck-Volumen-Kurve, der so genannten Compliance-Messung, darf die Zentralkammer nicht dehnbar sein, die Flüssigkeit dehnt somit die Seitenblasen auf.

In der Druck-Volumen-Kurve wird jeweils der nach Zugabe eines bestimmten Volumens in dem „Frosch“ über den Port gemessene Druck dargestellt. Die während der Muskelkontraktion entstandene Differenz zwischen dem, wenn man so will, Druck während der Kontraktion („Systole“) und in der Ruhepause („Diastole“) lässt sich somit einer bestimmten Volumendifferenz zuordnen, welche dem theoretisch geförderten Schlagvolumen entspricht. Das bedeutet, dass das durch die Kontraktion in die Seitenblasen verdrängte Volumen dem gleichgesetzt wird, welches bei externer Flüssigkeitszugabe dieselbe Druckdifferenz hervorruft (s. Abb. 14). Die Berechnung der Schlagvolumina mit der beschriebenen Methode wurde von einer eigens zu diesem Zwecke entwickelten Software durchgeführt (58,59). Das Computerprogramm errechnete sowohl Schlagvolumen als auch Schlagenergie und die erbrachte Pumpleistung.

Das Integral unter der Ruhe-Dehnungskurve in den Grenzen des Schlagvolumens ergab die Schlagenergie (s. Abb. 13). Die Tagesenergie konnte errechnet werden, indem die Schlagenergie mit der Anzahl der Schläge pro Tag multipliziert wurde. Zusätzlich zum Schlagvolumen wurden andere Parameter bestimmt bzw. errechnet um die Leistung des Muskels einzuschätzen. Diese beinhalten das Schlagminutenvolumen (SV/min, Produkt aus Schlagvolumen und –frequenz) und die maximale Druckdifferenz (P_{max}).

Weitere Daten wurden erhoben, um die dynamischen Parameter, d.h. die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit des Skelettmuskelventrikels zu quantifizieren. Die Druckänderungsgeschwindigkeiten während einer Kontraktion wurden vom Ruhedruck bis zur maximalen Druckentwicklung als $+dP/dt_{max}$, beziehungsweise vom Maximaldruck bis zum Erreichen des Ruhedruckes als $-dP/dt_{max}$ bestimmt. Als weiteres Maß für die Schnelligkeit der Muskelkontraktion des Skelettmuskelventrikels wurden die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit tP_{max}/SV und die Halbwertszeit des Druckabfalles HWZ_{Relax}/SV bei Relaxation des Skelettmuskelventrikels gemessen.

2.4 Statistik

Bei den alle zwei Wochen erfolgten Messungen wurden jeweils mindestens zehn Einzelkontraktionen ausgewertet, um einen repräsentativen Überblick über die Leistung des Skelettmuskelventrikels zu erlangen. Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die erhobenen Werte auf Normalverteilung geprüft und dann zu einem Mittelwert μ und einer Standardabweichung σ zusammengefasst. Nicht in die Mittelwertsberechnung mit einbezogen wurden Messwerte, welche als Ausreißer gewertet wurden. Diese wurden ermittelt, indem man prüfte, ob der Abstand zum Mittelwert μ größer als $4 \times \sigma$ war und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines solchen Wertes von der Software als $p < 0,05$ bestimmt wurde (Test auf Ausreißer: WinStat für Excel Version 2005.1, Fa. Robert K. Fitch, Deutschland). Ebenso wurde mit den im Rahmen der Fatigue-Tests erhobenen Daten verfahren, es erfolgte zu jedem Messzeitpunkt die Auswertung jeweils zehn repräsentativer Kurven.

Daraufhin erfolgte die Zusammenfassung der ermittelten Daten (Mittelwert und Standardabweichung) aus der jeweiligen Gruppe an den für den Vergleich bestimmten Tagen, i.e. 50. Trainingstag, 100. Trainingstag und 150. Trainingstag bzw. den nächstgelegenen Messtagen. So konnten die an den jeweiligen Tagen erhobenen Werte aus der 7 Hz-Gruppe mit hoher mittlerer Pulsfrequenz mit den Werten der 2 Hz-Gruppe mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz direkt verglichen werden.

Da es sich in beiden Fällen um kleine Gruppen mit einer geringen Anzahl Versuchstiere ($n=5$ bzw. $n=7$) handelt, mussten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten beider Gruppen mit einem für kleine Gruppen geeigneten parameterfreien Prüfverfahren untersucht werden. Aus diesem Grund fand die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen der 7 Hz- und der 2 Hz-Gruppe mittels des Mann-Whitney-U-Tests statt. Eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ einer zufälligen Abweichung wurde als statistisch signifikant angenommen. Sämtliche statistische Auswertungen erfolgten auf einem PC unter Zuhilfenahme der Software WinStat für Excel Version 2005.1 (Fa. Robert K. Fitch, Deutschland).

3. Ergebnisse

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse resultieren sowohl aus der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe als auch aus den zum Vergleich herangezogenen Daten der bereits veröffentlichten 7 Hz-Gruppe (38).

3.1 Versuchstiere

Bei allen sieben Ziegen der 2 Hz-Gruppe verlief die Operation mit Platzierung des intrathorakalen Trainingsgerätes komplikationslos. Der Skelettmuskelventrikel, d. h. „Frosch“, Port, Schrittmacher und Elektroden wurden bereits intraoperativ auf ihre Funktionsfähigkeit überprüft. Sämtliche Tiere erholten sich gut von dem intrathorakalen Eingriff und konnten bereits nach ca. drei Tagen auf die Weide zurückkehren. Im Laufe der Messungen schwankte das Körpergewicht der Tiere um ± 10 kg ausgehend von einem Gewicht von 77 ± 9 kg. Die maximal zu verzeichnende Gewichtsabnahme lag bei 10 kg, jene Ziege hatte zu diesem Zeitpunkt eine Infektion, so dass sie nach Ausheilen wieder ihr Ausgangsgewicht erreichte.

Tabelle 6: Auflistung der mit niedriger mittlere Pulsfrequenz stimulierten Versuchstiere (2 Hz-Gruppe)

Ziege	postoperativer Beobachtungszeitraum in Tagen	Verlauf/Komplikationen, die zur Beendigung des Versuches führten
Ziege 1	265	keine Komplikationen
Ziege 2	269	keine Komplikationen
Ziege 3	162	Portdislokation, ausgeprägte Kapselbildung um „Frosch“
Ziege 4	162	Flüssigkeitsverlust, vereiterter Schrittmacher
Ziege 5	133	Flüssigkeitsverlust
Ziege 6	88	Flüssigkeitsverlust
Ziege 7	97	Flüssigkeitsverlust, Pneumonie

Die zur Auswertung verwendeten Daten der bereits von Guldner et al. untersuchten 7 Hz-Gruppe wurden bis zum 151. postoperativen Tage erfasst (Standardabweichung $\pm 2,68$), wobei zwei Tiere bis zum 202. bzw. bis zum 246.

Trainingstag beobachtet werden konnten (40). In der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe erfolgte die Erhebung der zum Vergleich verwendeten Daten am 151. Trainingstag (Standardabweichung $\pm 6,79$ Tage). Zu diesem Zeitpunkt waren nur noch die Daten von fünf Tieren zu erheben, da zwei bereits aufgrund der o. g. Komplikationen nicht mehr zur Messung zu Verfügung standen (s. Tab. 6). Zwei der sieben Ziegen hingegen erlaubten die Erhebung zusätzlicher Daten am 265. und 269. Trainingstag. (Die Angabe der Werte erfolgt durch Bestimmung von Mittelwert mit Standardabweichung).

3.2 Skelettmuskelventrikel

3.2.1 Komplikationen

Bei den Schrittmachern und den Elektroden gab es keine Ausfälle. Bei einem Tier wurde eine operative Revision wegen einer Dislokation der subkutanen Messkammer (Port) notwendig, weil er sich nach 10 Monaten unter die Skapula verschoben hatte. Ein weiteres Tier wies nach 3 Monaten eine vereiterte Schrittmachertasche auf. Die Infektion breitete sich intrathorakal aus. Das Tier wurde getötet.

3.2.2 Compliance des elastischen Trainingsgerätes

Bei allen Tieren ließ sich im Verlauf eine Abnahme der Seitenblasenelastizität (Compliance) des „Frosches“ feststellen, die auf die Bildung einer fibrotischen Kapsel um die elastischen „Froschblasen“ zurückgeführt wurde. Die Dicke der gebildeten Bindegewebskapsel betrug zwischen 2 und 26 mm.

Um die Pumpleistungen der verschiedenen Skelettmuskelventrikel vergleichen zu können, musste mit der bereits beschriebenen Methode (Compliancemesung, s. S. 34) an jedem Messtag die Compliance der „Froschblasen“ bestimmt werden, d. h. das dem „Frosch“ hinzugefügte Volumen wurde zu dem entsprechenden Druck in Bezug gesetzt. An den Messtagen 50, 100 und 150 wurden keine signifikanten Unterschiede zum Kollektiv der 7 Hz-Gruppe festgestellt ($p_{50}=0,29$, $p_{100}=0,46$, $p_{150}=0,46$). Ausgehend von dem bei 30 ml Füllung des „Frosches“ herrschenden Druck wurde die entstehende Druckdifferenz nach Zugabe weiterer 30 ml als Referenzwert (C30) gewählt. Beide Gruppen zeigen eine ähnliche Dehnbarkeit im Trainingsverlauf (s. Tab. 7).

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Vergleich der Compliancewerte beider Gruppen. Die Compliance C30 wurde ausgehend vom Füllungsdruck 60mmHg als Verhältnis eines angenommenen Schlagvolumens von 30 ml mit der daraus resultierenden Druckdifferenz ΔP (30 ml) basierend auf der Ruhe-Dehnungskurve errechnet.

	50 Tage	100 Tage	150 Tage
Compliance C30 7 Hz-Gruppe (herk. Stimulation)	0,52 ml/mmHg ($\pm 0,16$ ml/mmHg)	0,52 ml/mmHg ($\pm 0,24$ ml/mmHg)	0,22 ml/mmHg ($\pm 0,09$ ml/mmHg)
Compliance C30 2 Hz-Gruppe (niedrige Pulsfreq.)	0,75 ml/mmHg ($\pm 0,39$ ml/mmHg)	0,68 ml/mmHg ($\pm 0,42$ ml/mmHg)	0,51 ml/mmHg ($\pm 0,38$ ml/mmHg)
Statistik	$p_{50}=0,29$	$p_{100}=0,46$	$p_{150}=0,46$

Obwohl das Trainingsgerät, der Katheter und die subkutane Messkammer (Port) theoretisch ein geschlossenes System bildeten, wurde bei allen Ziegen aufgrund der Porosität des Silikons ein kontinuierlicher Flüssigkeitsverlust von 1 bis 10 ml in 2 Wochen festgestellt. Daher musste zu Beginn der Messung eine Flüssigkeitszufuhr von außen zum Ausgleich erfolgen, da nur Messungen ausgehend von einem „diastolischen“ Druck von 60-70 mmHg vergleichbar waren. Dieser Flüssigkeitsverlust war bereits in vergleichbarem Ausmaß bei der bereits in der 7 Hz-Gruppe untersuchten Tieren und allen anderen von unserer Forschungsgruppe untersuchten Kollektiven nachweisbar gewesen. Drei der untersuchten Tiere wiesen nach mehreren Monaten eine starke Abnahme der Compliance auf Werte um 0,2 ml/mmHg auf. Bei zwei Tieren konnte nach 2 bzw. 3 Monaten ein so gravierender Flüssigkeitsverlust nachgewiesen werden, dass man von einem Leck im „Frosch“ oder dem anschließenden Port ausgehen musste. Daraufhin wurde der Versuch abgebrochen (s. Tab. 6).

3.3 Skelettmuskelventrikeldynamik der 2 Hz-Gruppe (Stimulationsmuster mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz)

Bei den von mir untersuchten Tieren der 2 Hz-Gruppe, welche mit einem bei langsamer Stimulation beginnenden Trainingsprotokoll behandelt wurden, wurden jeweils am 52. (± 5 d), 104. (± 13 d) und 154. (± 12 d) Trainingstag Kontraktilitätsparameter erfasst und in Tabellen bzw. Grafiken dokumentiert. Der Einfachheit halber werden diese Mittelwerte als der 50., der 100. und der 150. Trainingstag bezeichnet. Zwei der sieben untersuchten Tiere konnten nur bis zum

100. Trainingstag ausgewertet werden. Dementsprechend werden am 150. Trainingstag nur die Mittelwerte von fünf Ziegen gebildet. Da bei zwei Tieren länger als 150 Trainingstage Daten erhoben werden konnten (i. e. 265. und 269. Trainingstag), finden diese hier zur Veranschaulichung einer tendenziellen Entwicklung Erwähnung, gelangen aber nicht zur Auswertung. Jeder in den Tabellen und im Text dargestellte Wert resultiert aus einer Mittelwertbildung von mindestens zehn Einzelkontraktionen. Die Einzelwerte wurden auf Normalverteilung geprüft und die Ausreißer beseitigt (s. S. 37, Statistik). Im Text ist die errechnete Standardabweichung in Klammern hinter den jeweiligen Mittelwerten notiert.

3.3.1 Maximaldruckentwicklung, Schlagvolumen und Tagesenergie

Maximaldruckentwicklung

Abbildung 15 stellt die Mittelwerte der maximalen Druckentwicklung bezogen auf die Trainingstage der sieben Burenziegen aus der 2 Hz-Gruppe dar. Die überwiegende Zahl der Tiere zeigt ausgehend von einem Druckniveau zwischen 90 und 120 mmHg eine schwankende, aber in sich stabile gleichmäßige Entwicklung mit abschließenden Werten in einem ähnlichen Bereich zwischen 90 und 130 mmHg. Nur eines der Tiere geht von einem höheren Ausgangswert um 145 mmHg aus, zeigt aber eine fallende Tendenz und gleicht sich auch dem o. g. Intervall an.

Nach 50 Tagen betrug der Mittelwert des maximal während der Kontraktion entwickelten Druckes (P_{max}) 115 mmHg (± 16 mmHg), nach 100 Tagen 120 mmHg (± 9 mmHg) und am 150. Trainingstag 125 mmHg (± 17 mmHg). Somit zeigen die Mittelwerte aus allen sieben bzw. am 150. Trainingstag fünf untersuchten Tieren eine leicht steigende Tendenz in Bezug auf den entwickelten Druck.

Die zwei länger beobachteten Tiere erreichten nach 265 und 269 Trainingstagen Druckwerte von 98 und 144 mmHg.

3. Ergebnisse

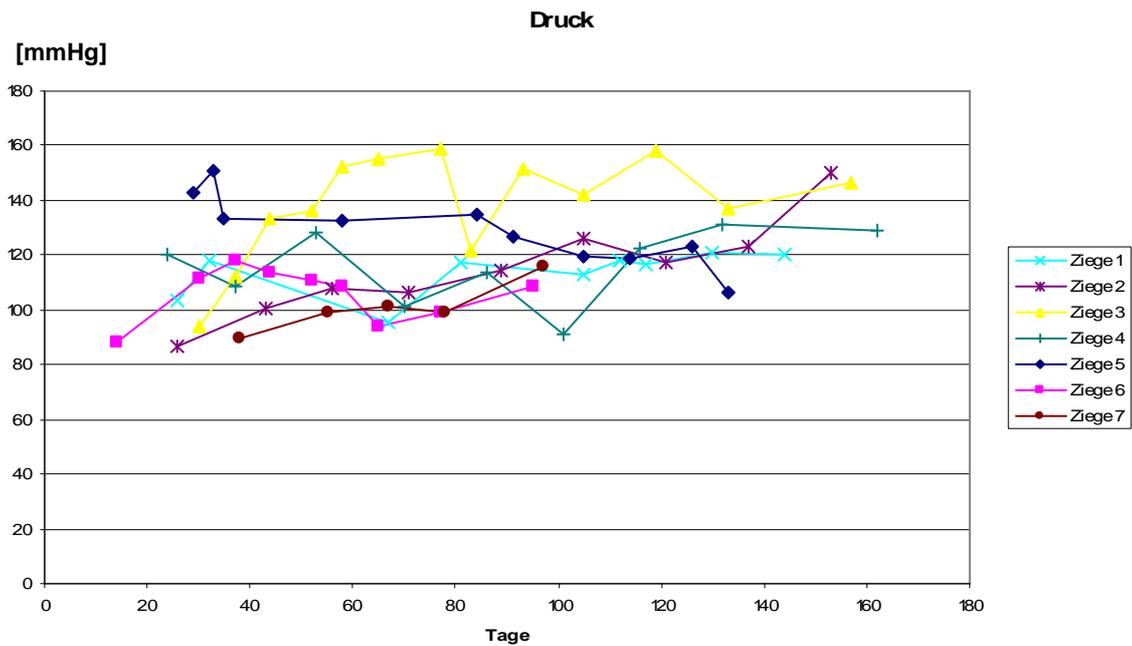


Abbildung 15: Graphische Darstellung der maximal erzielten Druckwerte von Skelettmuskelventrikeln während der Kontraktion in der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe.

Schlagvolumen

Die an den Tagen 50, 100 und 150 gemessenen Schlagvolumina (SV) zeigten eine ähnliche, stabile Entwicklung mit aber abnehmend scheinender Tendenz. Am 50. Trainingstag betrug der Mittelwert 34 ml (± 15 ml), am 100. Tag 38 ml (± 20 ml) und am 150. Tag 25 ml (± 13 ml). Der niedrigere Wert am 150. Trainingstag resultiert unter anderem aus der Tatsache, dass die Werte von zwei Tieren mit relativ hohen Schlagvolumina zu diesem Zeitpunkt nicht mehr in die Wertung mit einfließen, weil diese beiden Tiere nur bis zum 100. Tag gemessen werden konnten. Auffällig ist, dass die drei Tiere mit dem geringsten Schlagvolumen (Ziege 2, 3 und 4) auch die geringste Compliance bzw. die steifsten „Froschblasen“ aufwiesen (s. Abb. 16).

3. Ergebnisse

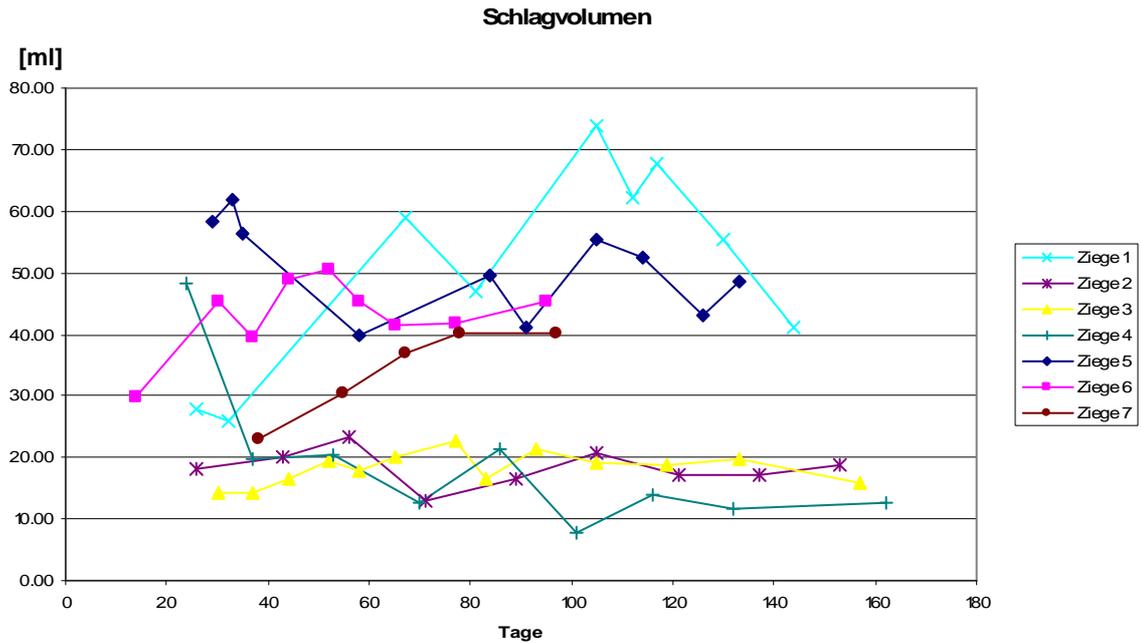


Abbildung 16: Graphische Darstellung der maximal erzielten Schlagvolumina von Skelettmuskelventrikeln während der Kontraktion in der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe.

Schlagminutenvolumen

Dieser Parameter verhält sich erwartungsgemäß ähnlich dem Schlagvolumen. Er bezieht außer der Menge in Milliliter pro Kontraktion auch die Frequenz mit ein und ist somit für die Bestimmung des Pumpvermögens einer herzunterstützenden Blutpumpe von großer Bedeutung.

Nach 50 Tagen dynamischen Trainings betrug das Schlagminutenvolumen (SV/min) 269 ml/min (± 126 ml/min), nach 100 Tagen 286 ml/min (± 158 ml/min) und nach 150 Tagen 181 ml/min (± 102 ml/min). Auch hier zeigt sich wie bereits beim Schlagvolumen durch die kleine Fallzahl eine fallende Tendenz durch den Wegfall der beiden gut pumpenden Tiere. Die zwei länger beobachteten Tiere zeigten an den letzten Messtagen Werte von 119 und 172 ml/min, was allerdings auf eine fallende Tendenz hinweist.

Schlagenergie

Die Schlagenergie wiederum bezieht die beiden Größen Druck und Schlagvolumen mit ein. Nach 50 Tagen ergab sich ein Mittelwert von 0,4 J ($\pm 0,17$ J), nach 100 Tagen 0,47 J ($\pm 0,25$ J) und am 150. Messtag 0,3 J ($\pm 0,14$ J). Die Schlagenergie eines gesunden linken Herzventrikels beträgt vergleichsweise 0,9 bis 1,0 J.

3. Ergebnisse

Tagesenergie

Die Tagesenergie ergibt sich aus der Summe der über 24 Stunden entwickelten Schlagenergiewerte. Hier lässt sich rechnerisch ein Mittelwert von 4,59 kJ ($\pm 2,12$ kJ) am 50. Tag, von 5,0 kJ ($\pm 2,79$ kJ) am 100. Tag und von 3,12 kJ ($\pm 1,57$ kJ) am 150. Tag ermitteln. Abbildung 12 zeigt die Entwicklung der Tagesenergie der einzelnen Skelettmuskelventrikel bezogen auf die Trainingstage, für jedes Tier besteht eine weitgehend gleich bleibende Entwicklung der Tagesenergie.

In Bezug auf die zwei länger beobachteten Tiere ergaben die jeweils letzten Messungen Werte von 1,87 und 3,12 kJ.

Auch in diesem Fall lässt sich beobachten, dass die Tiere mit der geringsten Tagesenergie (Ziege 2, 3 und 4) ebenfalls die geringste Compliance aufwiesen.

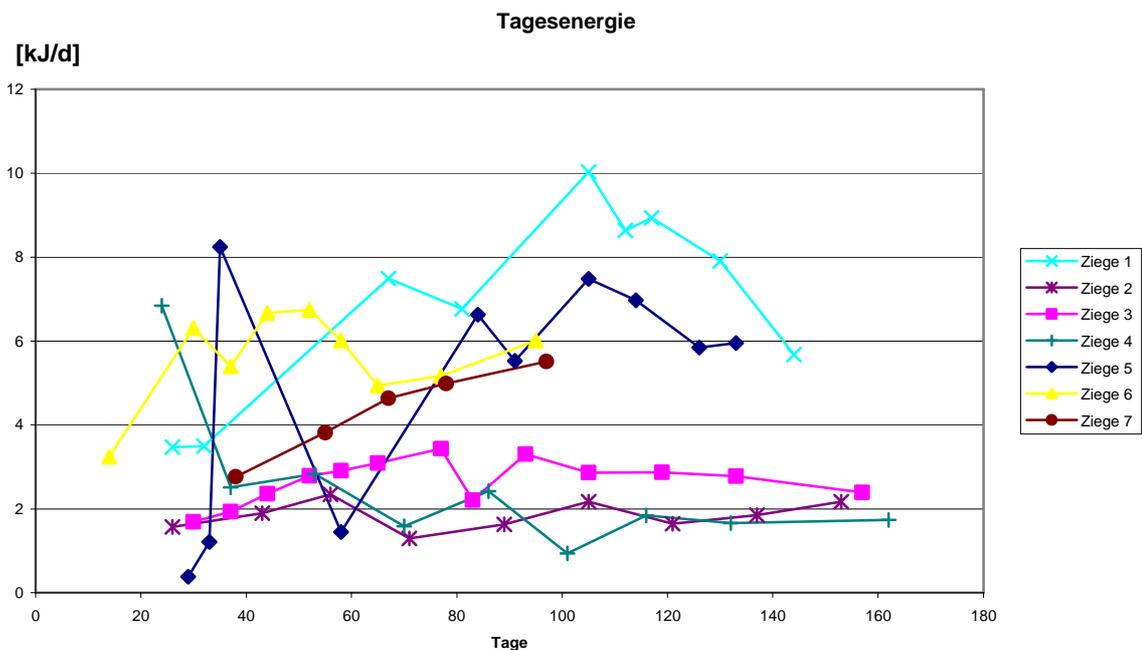


Abbildung 17: Graphische Darstellung der maximal erzielten Tagesenergie von Skelettmuskelventrikeln während der Kontraktion in der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe.

3.3.2 Druckanstiegszeit, Druckentwicklung, Relaxation

Außer den bereits erwähnten Werten erfolgte eine Quantifizierung der dynamischen Kontraktionsgrößen. Folgende Kontraktionsparameter wurden erhoben:

- Maximale Druckanstiegszeit bezogen auf das Schlagvolumen t_{Pmax}/SV
- zeitliche Ableitung der maximalen Druckentwicklung $+dP/dt_{max}$ bei der Kontraktion

3. Ergebnisse

- zeitliche Ableitung der maximalen Druckentspannung $-dP/dt_{max}$ bei der Relaxation
- Halbwertzeit der Relaxation bzw. des Druckabfalls bezogen auf das Schlagvolumen HWZ_{Relax}/SV

Diese Parameter werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 8: Zeitlicher Verlauf dynamischer Kontraktionsgrößen der Tiere aus der 2 Hz-Gruppe (n=7)

	50 Tage	100 Tage	150 Tage
tPmax/SV	6,91 ms/ml ($\pm 3,09$ ms/ml)	7,35 ms/ml ($\pm 4,1$ ms/ml)	12,03 ms/ml ($\pm 6,43$ ms/ml)
+dP/dtmax	350 mmHg/s (± 108 mmHg/s)	394 mmHg/s (± 154 mmHg/s)	413 mmHg/s (± 193 mmHg/s)
-dP/dtmax	-414 mmHg/s (± 118 mmHg/s)	-398 mmHg/s (± 152 mmHg/s)	-401 mmHg/s (± 174 mmHg/s)
HWZ _{Relax} /SV	3,03 ms/ml ($\pm 1,21$ ms/ml)	3,91 ms/ml ($\pm 2,73$ ms/ml)	5,87 ms/ml ($\pm 3,67$ ms/ml)

3.4 Vergleich der dynamischen Parameter der Skelettmuskelventrikel der untersuchten 2 Hz-Gruppe mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz mit der bereits publizierten 7 Hz-Gruppe unter herkömmlichem Stimulationsmuster

Die einzelnen Ergebnisse zu den Vergleichstagen 50., 100. und 150. Trainingstag der Tiere aus der 7 Hz-Gruppe, welche als Vergleichskollektiv dient, wurden bereits von Guldner et al veröffentlicht (40). Die Einzelwerte für die individuellen Tiere sind im Anhang in den Tabellen 9a-c zu finden, die folgenden Vergleiche beziehen sich auf aus dem jeweiligen Kollektiv gebildeten Mittelwerte und Standardabweichungen. In beiden Fällen waren die zur Auswertung der Messwerte verwandte Software und das Vorgehen identisch.

3.4.1 Maximaler Druck (Pmax)

Der maximal während einer Skelettmuskelventrikel-Kontraktion entwickelte Druck wird in Abbildung 18 für beide Gruppen mit Mittelwert und Standardabweichung abgebildet und gegenübergestellt. Es zeigt sich dass der Druck in der 2 Hz-Gruppe, dem Kollektiv mit der niedrigen mittleren Pulsfrequenz von 2 Hz, niedriger

3. Ergebnisse

ist als in dem Kollektiv der 7 Hz-Gruppe mit einer höheren mittleren Pulsfrequenz. Es lässt sich jedoch nur am ersten der drei Vergleichstage ein signifikanter Unterschied nachweisen, danach nivelliert sich der beobachtete Effekt ($p=0,019$ bei 50 Trainingstagen, $p=0,088$ bei 100 Trainingstagen und $p=0,12$ bei 150 Trainingstagen). Allerdings scheint die Tendenz der Druckentwicklung im Trainingsverlauf im Vergleichskollektiv fallend zu sein, während sie in der von mir untersuchten Gruppe stabil erscheint.

Maximale Druckentwicklung

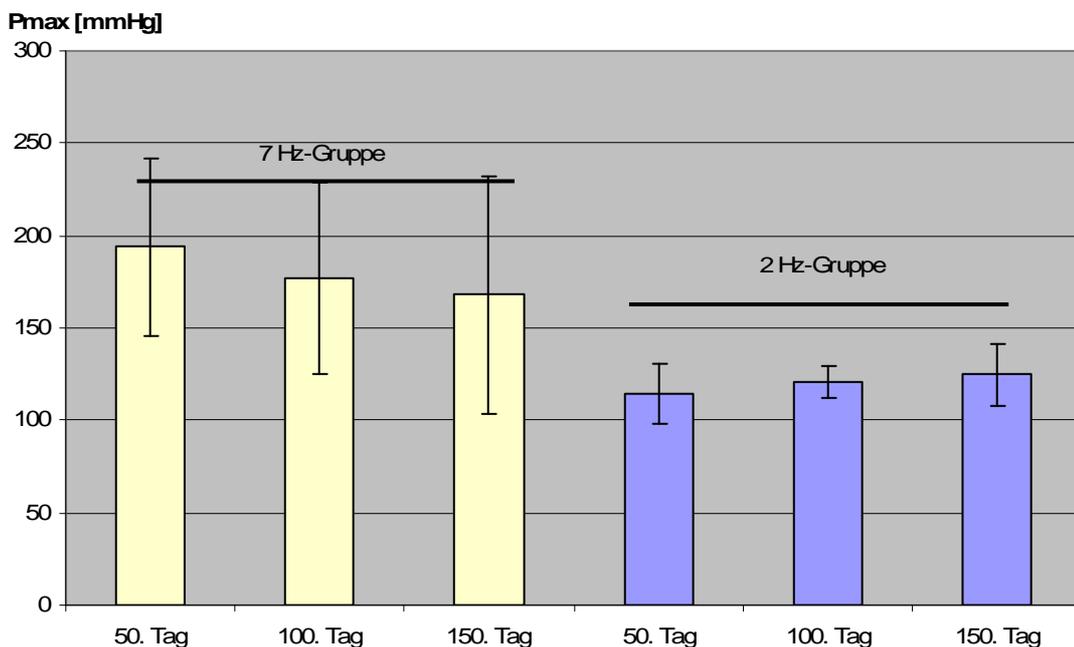


Abbildung 18: Mittelwert und Standardabweichung der maximalen Druckentwicklung gruppiert nach Stimulation und Trainingstagen.

Im Falle der beiden über den 150. Trainingstag hinaus beobachteten Tiere aus der 2 Hz-Gruppe zeigt sich ein Maximaldruck von 106 mmHg am 265. Trainingstag bzw. von 150 mmHg am 269. Trainingstag, was ebenfalls auf eine stabile Entwicklung hindeutet. Die länger beobachteten Tiere aus der 7 Hz-Gruppe erzielten einen durchschnittlichen Druck von 210 und 251 mmHg nach 202 bzw. 246 Tagen Trainings.

3.4.2 Schlagvolumen (SV)

In Bezug auf das Schlagvolumen weist die 7 Hz-Gruppe im Vergleich zur 2 Hz-Gruppe einen höheren Ausgangswert am 50. Messtag auf, zeigt aber daraufhin eine fallende Tendenz, so dass die am 100. und 150. Tag gemessenen Werte im

3. Ergebnisse

Vergleich zu der 2 Hz-Gruppe niedriger sind. Diese Tendenz zeigt aber bei statistischer Auswertung keine Signifikanz ($p_{50}=0,088$, $p_{100}=0,81$, $p_{150}=0,6$).

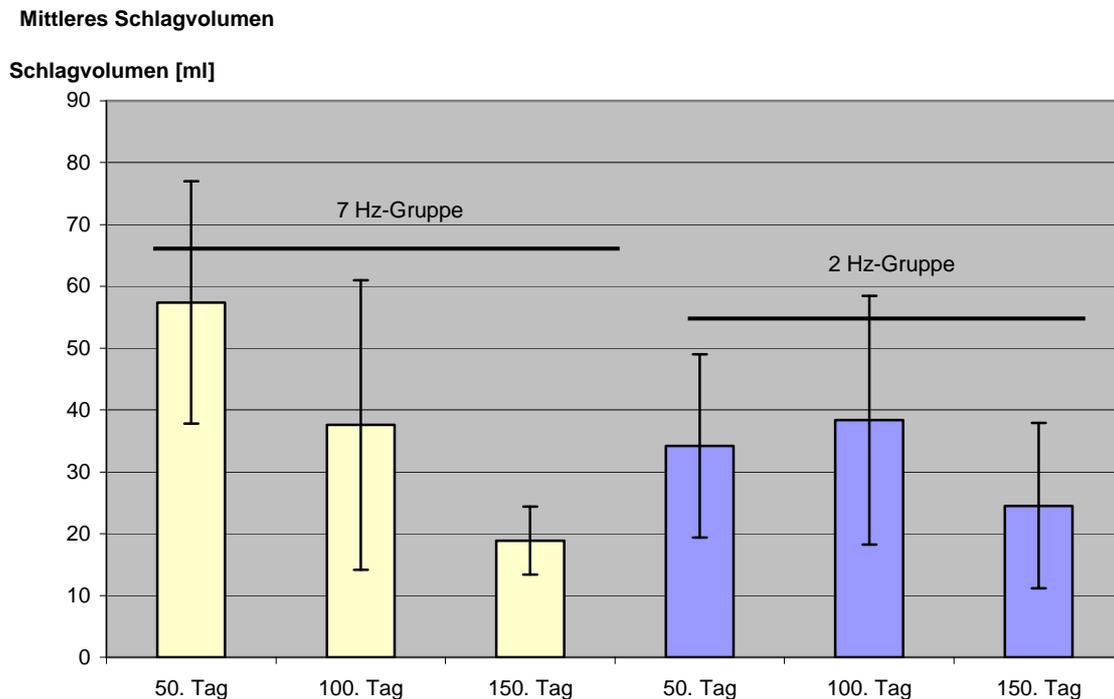


Abbildung 19: Mittelwert und Standardabweichung der Schlagvolumenentwicklung gruppiert nach Stimulation und Trainingstagen. Bei der 2 Hz-Gruppe scheint der Abfall nicht so deutlich, dies lässt sich aber nicht statistisch signifikant nachweisen.

In beiden Gruppen zeigen die länger als 5 Monate beobachteten Tiere eher eine weiterhin stabile Tendenz auf niedrigem Niveau (Anhang, Tabellen 9c und 10c).

3.4.3 Schlagminutenvolumen (SV/min)

Hier zeigt sich im Vergleich eine in der 7 Hz-Gruppe steigende Entwicklung gegenüber einer relativen Stagnation der erreichten Volumina in der 2 Hz-Gruppe. Die Ziegen aus dem Vergleichskollektiv der 7 Hz-Gruppe erreichten nach 50, 100 und 150 Tagen eine Volumenverschiebung von 108 ml/min (± 74 ml/min), 340 ml/min (± 185 ml/min) und 568 ml/min (± 186 ml/min). Die Tiere Gruppe mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz im Vergleich 269 ml/min (± 126 ml/min), 286 ml/min (± 158 ml/min) und 181 ml/min (± 102 ml/min). Die Unterschiede sind am 50. und 150. Messtag signifikant, d. h. zu Beginn war das Schlagminutenvolumen in der untersuchten Gruppe höher während es am 150. Tag signifikant niedriger war ($p_{50}=0,03$, $p_{100}=0,81$, $p_{150}=0,016$). Diese Werte sind in Hinblick auf die höhere

Pulsfrequenz in der 7 Hz-Gruppe nur sehr eingeschränkt vergleichbar, weil sich die beiden Gruppen in der Pulsfrequenz unterscheiden. Bei der 7 Hz-Gruppe erfolgten 15-42 Kontraktionen pro Minute während in der 2 Hz-Gruppe nur 10 Kontraktionen pro Minute erfolgten.

Auch bei den länger beobachteten Tieren schien sich die beschriebene Tendenz zu bestätigen, die länger beobachteten Ziegen aus der 7 Hz-Gruppe pumpeten an den letzten Messtagen 1090 und 1235 ml/min, während die Ziegen aus der 2 Hz-Gruppe nur ein Schlagminutenvolumen von 224 und 112 ml/min aufwiesen.

3.4.4 Schlag- und Tagesenergie (TE)

Bei der Schlag- und der Tagesenergie zeigt sich aufgrund der erhöhten Anzahl von Kontraktionen pro Minute im Vergleichskollektiv wiederum eine statistisch signifikant erhöhte Tagesenergie am 150. Trainingstag ($p_{50}=0,062$, $p_{100}=0,29$, $p_{150}=0,016$).

In Bezug auf die Schlagenergie zeigte sich nur am 50. Tag ein signifikanter Unterschied, welcher sich im Verlauf nicht mehr nachweisen ließ ($p_{50}=0,019$, $p_{100}=0,68$, $p_{150}=0,92$).

Die Untersuchung der erbrachten Schlagenergie im Vergleichskollektiv zeigte Werte von 0,92 J ($\pm 0,3$ J), 0,6 J ($\pm 0,46$ J) und 0,28 J ($\pm 0,09$ J) am 50., 100. und 150. Trainingstag, so dass die entwickelte Energie eher abzunehmen scheint. In der 2 Hz-Gruppe hingegen war der Mittelwert der initial gemessenen Schlagenergie geringer, blieb aber über den Versuchszeitraum annähernd konstant (Werte s. Tabellen 10a-c, Anhang).

In Bezug auf die Tagesenergie stellen sich die Untersuchungsergebnisse bei der 7 Hz-Gruppe im Vergleich mit der Schlagenergie eher gegenteilig dar, sie scheint im Beobachtungszeitraum zuzunehmen, was vor allem auf eine Zunahme der Kontraktionsfrequenz zurückzuführen ist. Bei der 2 Hz-Gruppe ist ähnlich der Schlagenergie eher eine stabile Entwicklung der Werte abzulesen (Abbildung 20). Bei den länger als 5 Monate beobachteten Tieren aus beiden Gruppen scheint sich die steigende Tendenz bei der 7 Hz-Gruppe zu bestätigen, während in der 2 Hz-Gruppe die Werte weiterhin konstant scheinen.

3. Ergebnisse

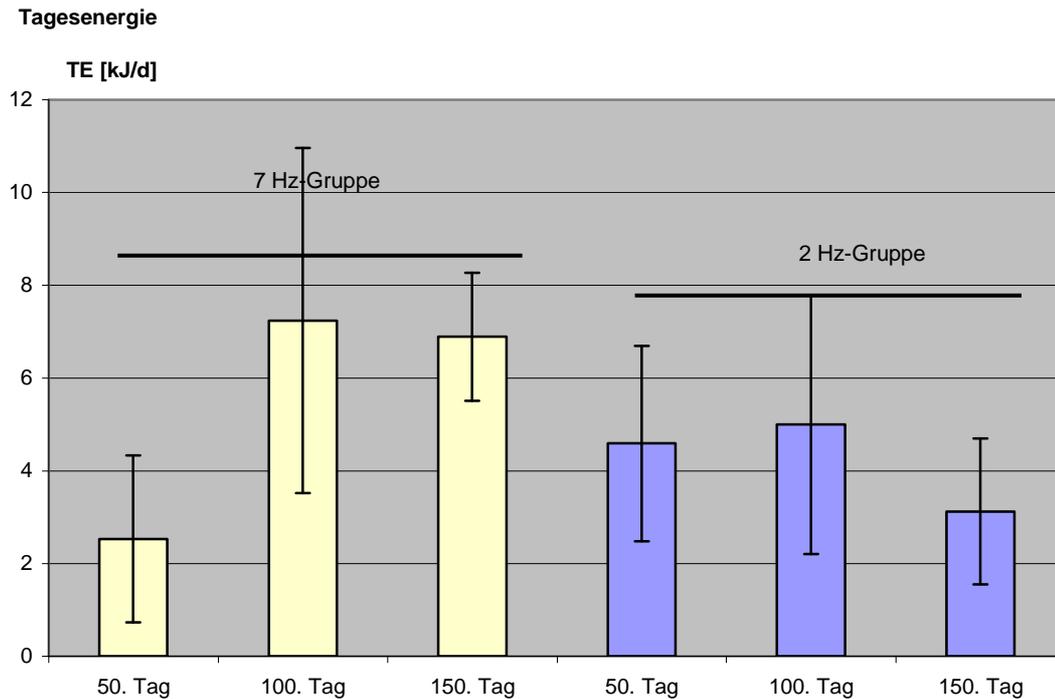


Abbildung 20: Mittelwert und Standardabweichung der Tagesenergie gruppiert nach Stimulation und Trainingstagen. In diesem Fall lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied am 150. Tag nachweisen.

3.4.5 Zeitpunkt der Energiemaximums

Die Bestimmung des Schlag- und Tagesenergiemaximums ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, in beiden Fällen betrug die Wahrscheinlichkeit $p=0,17$. Den Zeitpunkt des Schlagenergiemaximums erreichten die Tiere der 7 Hz-Gruppe nach $45 (\pm 15,34)$ Tagen, diejenigen der 2 Hz-Gruppe nach $68 (\pm 23,92)$ Tagen. Das Maximum der Tagesenergie lag in der 7 Hz-Gruppe mit $146 (\pm 93,2)$ Tagen weiter hinten als das der 2 Hz-Gruppe mit $66 (\pm 23,63)$ Tagen.

Da dies jedoch unter anderem durch eine Erhöhung der Tagesenergie aufgrund einer höheren Pulsfrequenz in der 7 Hz-Gruppe gegen Ende des Versuches bedingt ist, besitzt das Ergebnis nur eingeschränkte Aussagekraft.

3.4.6 Kontraktilität (tPmax/SV, +dP/dtmax)

Der erste in Bezug auf die Kontraktilität untersuchte und verglichene Parameter ist die Druckanstiegszeit bezogen auf das Schlagvolumen (tPmax/SV). In Bezug auf diese Größe zeigen beide Gruppen eine sehr ähnliche Entwicklung, nämlich eine

3. Ergebnisse

kontinuierliche Zunahme, wie Abbildung 21 verdeutlicht. Es lassen sich erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede feststellen ($p_{50}=0,22$, $p_{100}=0,68$, $p_{150}=0,92$).

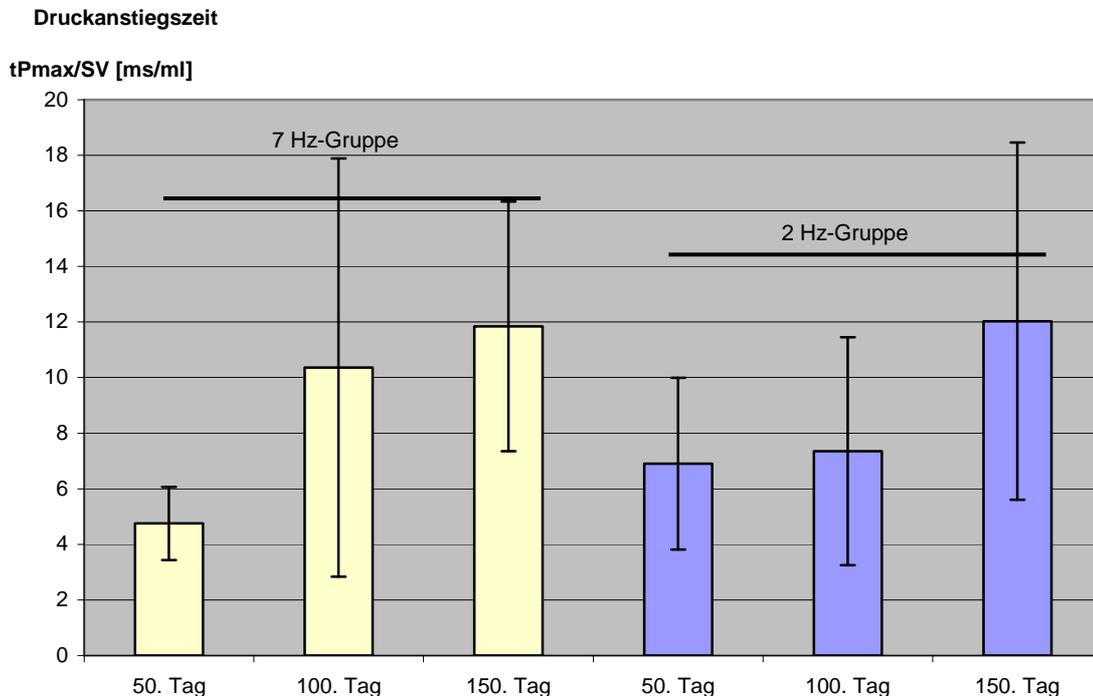


Abbildung 21: Mittelwert und Standardabweichung der Druckanstiegszeit pro ml Schlagvolumen gruppiert nach Stimulation und Trainingstagen. Die Entwicklung scheint in beiden Gruppen ähnlich.

Bei dem zweiten Kontraktilitätsparameter handelt es sich um die zeitliche Ableitung der Druckentwicklung im Trainingsgerät ($+dP/dt_{max}$) während der Kontraktionsphase des Skelettmuskelventrikels.

Es ergaben sich für die 2 Hz-Gruppe deutlich geringere Werte im Vergleich zu der 7 Hz-Gruppe (Abbildung 22), so dass in diesem Falle am 50. und 150. Messtag ein signifikanter Unterschied nachweisbar war ($p_{50}=0,042$, $p_{100}=0,09$, $p_{150}=0,009$). Die Kontinuität dieser Entwicklung bestätigte sich ebenfalls bei den länger untersuchten Tieren. In der 7 Hz-Gruppe fand man Werte von 1027 und 1102 mmHg/s am 202. bzw. 246. Trainingstag, in der 2 Hz-Gruppe hingegen lagen die Werte niedriger bei 223 bzw. 780 mmHg/s am 265. und 269. Trainingstag.

3. Ergebnisse

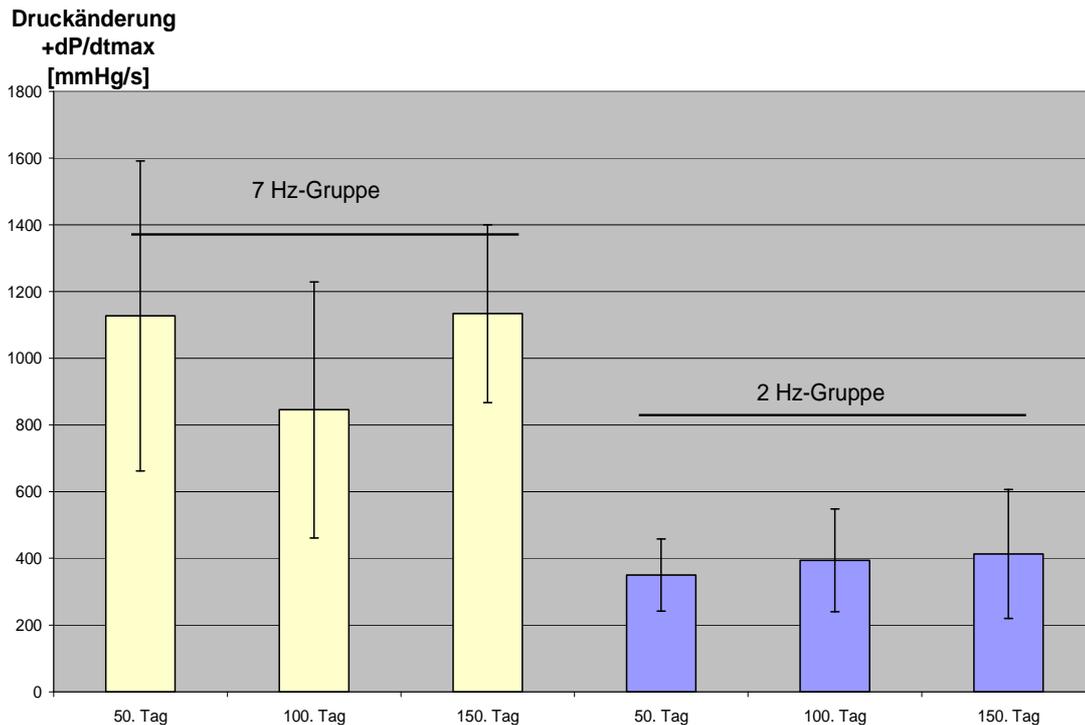


Abbildung 22: Mittelwert und Standardabweichung des zeitlichen Verlaufs der positiven Druckänderungsgeschwindigkeit gruppiert nach Stimulation und Trainingstagen. Beide Gruppen zeigen eine Konstanz der Werte, im Falle von der 2 Hz-Gruppe jedoch auf einem deutlich niedrigeren Niveau.

3.4.7 Relaxation (HWZ_{Relax}/SV , $-dP/dtmax$)

Um die Relaxation der Skelettmuskelventrikel beurteilen zu können wurde zum einen die halbe zur Relaxation benötigte Zeit bezogen auf das Schlagvolumen gewählt. Hier zeigt sich in beiden Gruppen eine kontinuierliche Zunahme im Trainingsverlauf, welche jedoch bei der 7 Hz-Gruppe stärker ausgeprägt erscheint (Abbildung 23). Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich am 50. und 150. Trainingstag nachweisen ($p_{50}=0,019$, $p_{100}=0,68$, $p_{150}=0,047$), wobei die Halbwertszeit am 50. Trainingstag in der 7 Hz-Gruppe geringer ist, am 150. Tag jedoch in der 2 Hz-Gruppe signifikant geringer ist.

Das Maximum der Druckänderung während des Relaxationsvorgangs ($-dP/dtmax$) scheint in der 7 Hz-Gruppe von einem zunächst höheren Niveau ausgehend abzunehmen, während die Tiere von der 2 Hz-Gruppe konstante Werte auf einem niedrigen Niveau zeigten (Abbildung 24). Die Wahrscheinlichkeiten für eine Unterschiedlichkeit lagen bei $p_{50}=0,01$, $p_{100}=0,09$ und $p_{150}=0,009$, so dass eine statistisch signifikante am 50. und 150. Trainingstag besteht, d. h. die Druckänderung in der 2 Hz-Gruppe deutlich geringer ist als in der 7 Hz-Gruppe.

3. Ergebnisse

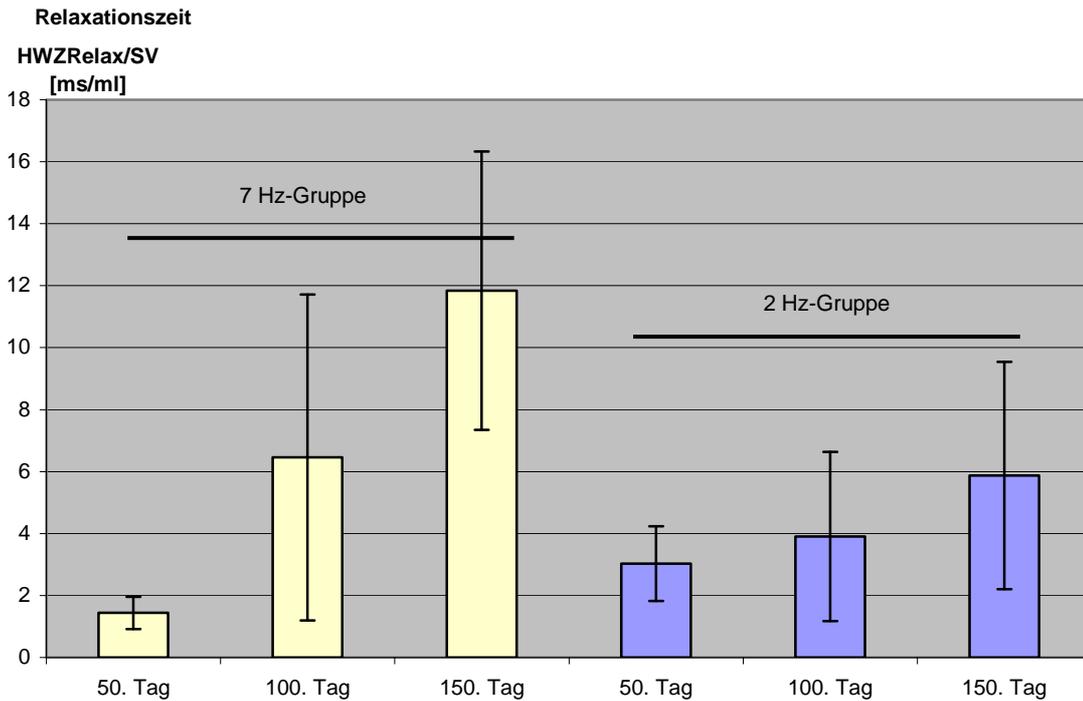


Abbildung 23: Mittelwert und Standardabweichung der Halbwertszeit der Relaxation bezogen auf das Schlagvolumen gruppiert nach Stimulation und Trainingstagen. In beiden Kollektiven zeigt sich eine Zunahme, welche jedoch bei der 2 Hz-Gruppe weniger ausgeprägt erscheint.

Maximale Druckänderung Relaxation

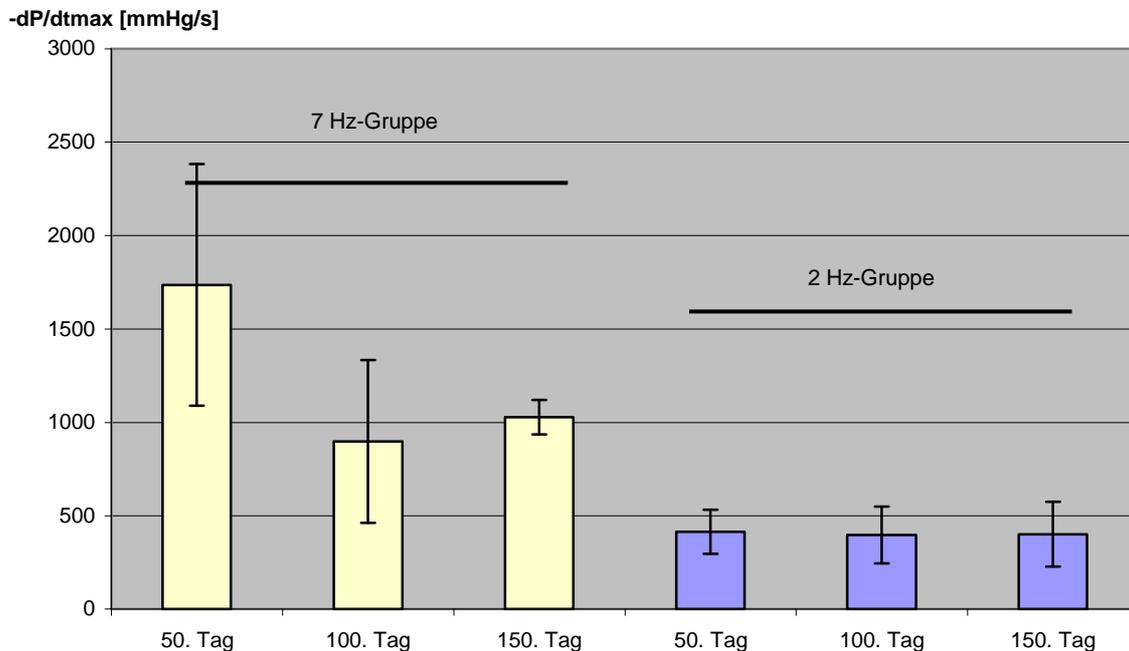


Abbildung 24: Mittelwert und Standardabweichung der maximalen Druckänderungsgeschwindigkeit bei der muskulären Relaxation gruppiert nach Stimulation und Trainingstagen.

Bei den länger als 5 Monate beobachteten Tieren bestätigte sich diese Entwicklung weitgehend. In der 2 Hz-Gruppe ließen sich weiterhin eher niedrige

Werte von 264 und 766 mmHg/s am 265. und 269. Trainingstag ermitteln, wohingegen die Ziegen aus der 7 Hz-Gruppe mit 923 und 903 mmHg/s am 202. bzw. 246. Trainingstag höhere Werte aufwiesen.

3.5 Möglichkeit einer zeitlich begrenzten Steigerung der Förderleistung bei erhöhter Aktivität des Organismus

Um die Leistungsfähigkeit der Skelettmuskelventrikel bei einem erhöhten Bedarf des Organismus zu testen, wurden die oben beschriebenen Fatigue-Tests durchgeführt (s. S. 31, Fatigue-Tests). Diese Tests wurden erstmalig von mir vorgenommen, daher gibt es in diesem Falle keine Vergleichsdaten.

Auch in diesen Tests wurde am 50., 100., und 150. Trainingstag die Pumpleistung der Skelettmuskelventrikel eruiert. Da die Fatigue-Tests erst gegen Ende der Versuchsreihe durchgeführt wurden, gibt es nur von vier Ziegen entsprechende Daten. Am 50. und 100. Messtag liegen nur die Ergebnisse von zwei Tieren (Ziege 5 und 7 bzw. Ziege 1 und 5), am 150. Messtag die Ergebnisse von drei Tieren (Ziege 1, 2 und 5) vor. Zusätzlich ist bei Ziege 2 am 250. Trainingstag ein Fatigue-Test durchgeführt worden. Somit haben die Fatigue-Tests einen eher orientierenden bzw. deskriptiven Charakter.

Am 50. Messtag konnte bei Ziege 5 (s. Abb. 25) ein maximales Schlagvolumen von 3490 ml/min bei einer Frequenz von 55 Schlägen pro Minute (beats per minute = bpm) erreicht werden. Nach 10 Minuten allerdings zeigte sich bereits eine Reduktion des Volumens um mehr als die Hälfte auf 1501 ml/min, nach 20 Minuten war bei der hohen Schlagfrequenz kein relevantes Schlagvolumen mehr messbar. Im Gegensatz dazu scheint eine Frequenz von 20, 30 und auch noch 40 Schlägen pro Minute auch nach 30 Minuten noch ein unterstützendes Volumen zu erlauben. So förderte der Skelettmuskelventrikel bei 40 bpm in der ersten Minute 1960 ml, nach 30 Minuten immerhin noch 1404 ml/min. Die Reduktion des Schlagvolumens in 10-minütigen Abständen schien gering, so dass der Eindruck einer relativ konstanten Förderleistung entstand (s. Abb. 25).

3. Ergebnisse

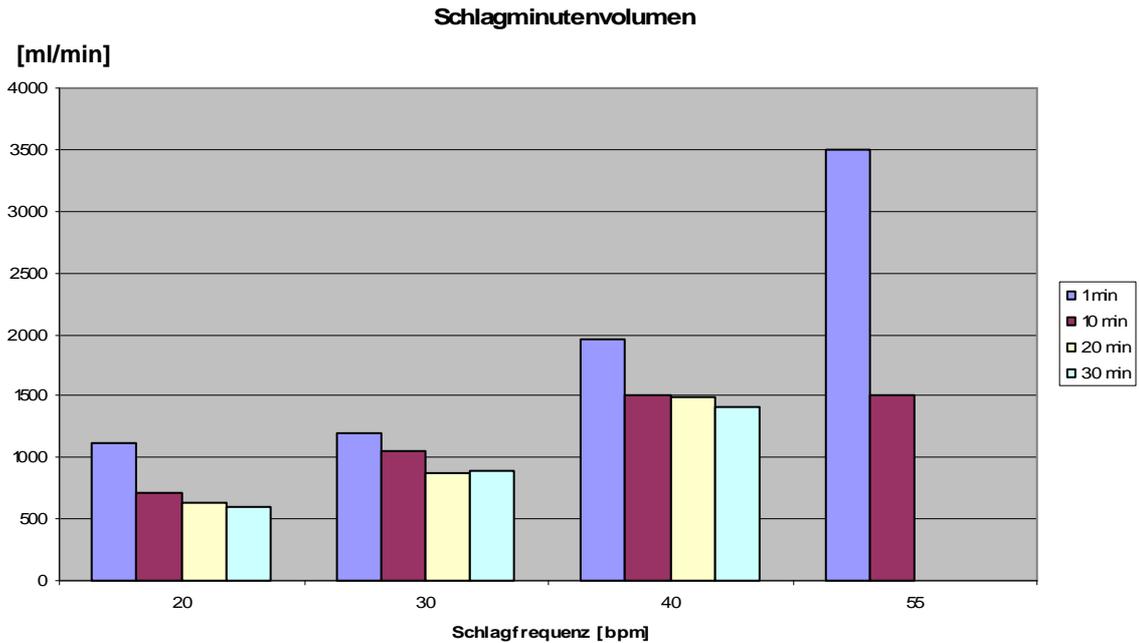


Abbildung 25: Fatigue-Test der Ziege 5 am 50. Messtag (51. und 56. Tag). Es ist erkennbar, dass das Schlagminutenvolumen nach der ersten Minute abnimmt, sich aber bei Frequenzen bis zu 40 bpm über 30 Minuten auf einem stabilen Niveau einzupendeln scheint, während es bei 55 bpm nach einem initial sehr hohen Schlagminutenvolumen zum Einbruch kommt.

Vergleichbare Ergebnisse ergaben die Messungen bei Ziege 7 am 50.

Trainingstag (s. Abb. 26). Es zeigte sich zwar ein geringeres Schlagvolumen von maximal 1542 ml/min bei einer Frequenz von 55 bpm, die Schlagvolumina über 30 Minuten jedoch blieben bei den niedrigeren Frequenzen ähnlich der Entwicklung von Ziege 5 bei Werten um 800 ml/min relativ konstant. Bezogen auf das an diesem Trainingstag unter normaler Pulsfrequenz gemessene Schlagvolumen sind die Skelettmuskelventrikel beider Tiere in der Lage, bei Frequenzen von 20 bis 40 Schlägen pro Minute ca. 82 bzw. 86% dieses erhöhten Ausgangswertes über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu fördern.

3. Ergebnisse

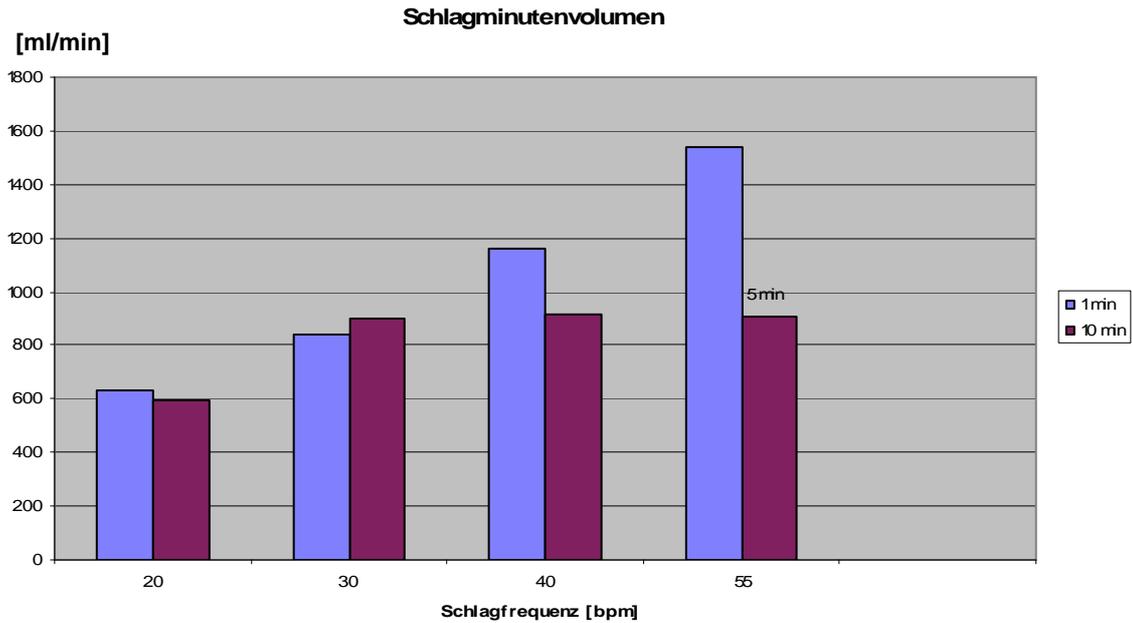


Abbildung 26: Fatigue-Test der Ziege 7 am 50. Messtag (67. und 78. Tag). Auch hier hält sich das Schlagminutenvolumen in den niedrigeren Schlagfrequenzen relativ konstant, bei einer Frequenz von 55 bpm kommt es allerdings bereits nach 5 Minuten zu einer starken Reduktion.

Der Fatigue-Test bei Ziege 5 am 100. Messtag (s. Abb. 27) zeigt ein vom Verlauf her sehr ähnliches Ergebnis mit reduzierten Schlagvolumina. Die bei 55 bpm erreichbare Förderleistung in der ersten Minute betrug in diesem Fall nur 2435 ml, die Abnahme nach 10 Minuten war aber mit einem Wert von 1745 ml/min weniger stark. Bei den Frequenzen zwischen 20 und 40 Kontraktionen pro Minute konnte auch in diesem Fall ein relativ konstantes Niveau ab der 10. bis zur 30. Minute festgestellt werden, es bestand nur ein vergleichsweise geringer Abfall. So beträgt das nach 30 Minuten geförderte Schlagminutenvolumen bei 20 bpm 792 ml, bei 30 bpm 962 ml und bei 40 bpm 1334 ml. Bezogen auf das unter der kontinuierlich hohen Pulsfrequenz geförderte Schlagvolumen sind das ca. 66%.

Am 100. Trainingstag wurde bei Ziege 1 ebenfalls ein Fatigue-Test durchgeführt (s. Abb. 28). Erwartungsgemäß zeigte sich auch hier bei den niedrigeren Frequenzen bis zu 40 Schlägen die Minute ein leichter Abfall nach 10 Minuten mit einer darauf folgenden Kontinuität. Ebenfalls war bei 55 bpm bereits nach 10 Minuten ein Abfall von initial geförderten 2977 ml/min auf 1400 ml/min messbar. In den niedrigeren Frequenzen betrug das Schlagminutenvolumen nach 30 Minuten 1013 ml bei 20 bpm, 1364 ml bei 30 bpm und 1470 ml bei 40 bpm. Das sind ca. 60% des unter dem normalen Stimulationsprotokoll geförderten Volumens pro Kontraktion.

3. Ergebnisse

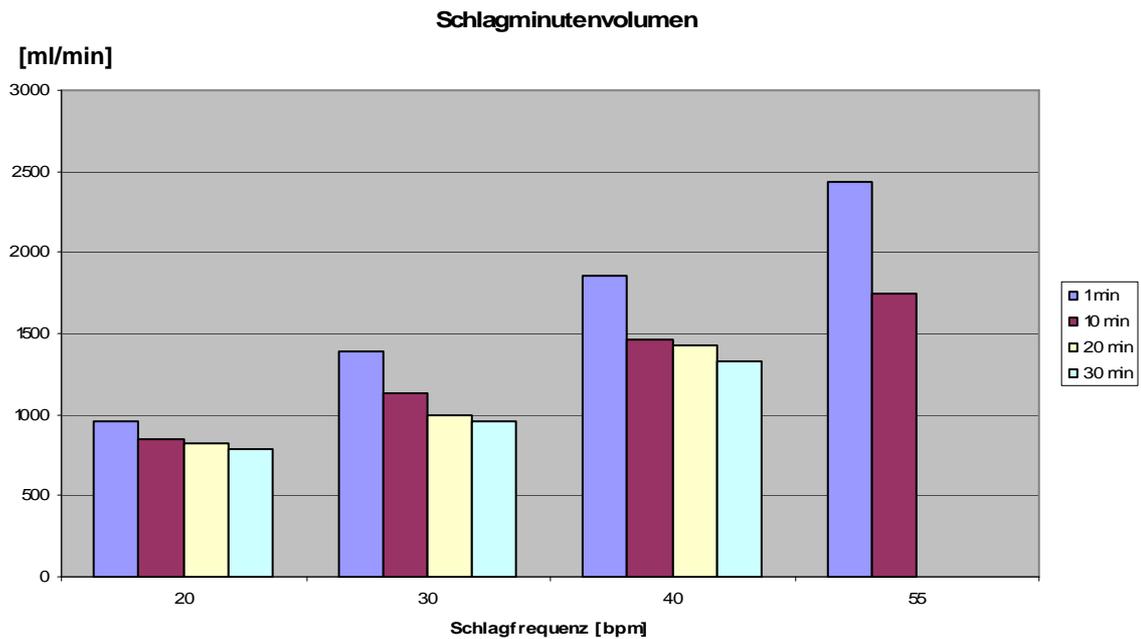


Abbildung 27: Fatigue-Test der Ziege 5 am 100. Messtag (105. und 112. Tag). Er zeigt ein ähnliches Bild wie am 50. Messtag mit etwas reduzierten maximalen Schlagminutenvolumina. Wiederum scheint bei den Frequenzen bis 40 bpm ein relevantes relativ konstantes Schlagvolumen von bis zu ca. 1,3 l/min möglich zu sein.

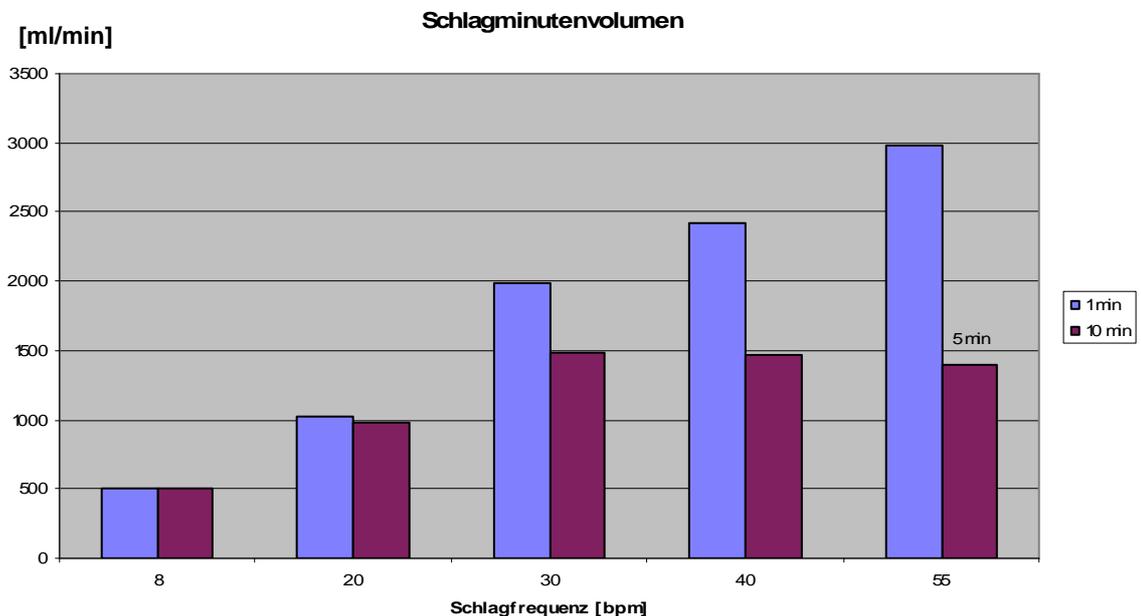


Abbildung 28: Fatigue-Test der Ziege 1 am 100. Messtag (105. und 110. Tag). Hier scheint bereits eine Frequenz von 40 bpm eine stärkere Reduktion des Schlagminutenvolumens zu bewirken.

Am 150. Messtag fand sich bei Ziege 5 ein dem 100. Messtag sehr ähnliches Bild (s. Abb. 29). Die Werte hatten sich weder absolut noch im zeitlichen Verlauf stark geändert. Das maximale pro Minute geförderte Volumen bei 55 bpm betrug

3. Ergebnisse

2589 ml, es fiel nach 10 Minuten auf 1667 ml ab. In den niedrigeren Frequenzen erfolgte wiederum ein leichter Abfall nach den ersten 10 Minuten mit danach eher konstanten Werten. So betrug das Schlagvolumen bei 20 bpm 828 ml/min, bei 30 bpm 1126 ml/min und bei 40 bpm 1488 ml/min, gemessen jeweils in der 30. Minute.

An diesem Messtag wurden ebenfalls bei Ziege 1 (s. Abb. 30) und 2 (s. Abb. 34, Anhang) Fatigue-Tests vorgenommen. Die Bilder entscheiden sich im Wesentlichen nur in Bezug auf die erreichten absoluten Schlagvolumina, der Verlauf ist wie bereits mehrfach oben beschrieben ähnlich dem in den Abbildungen der Fatigue-Tests von Ziege 5 dargestellten.

Bei Ziege 1 lag das maximal gemessene Schlagvolumen bei 1673 ml/min. In den niedrigeren Bereichen zeigte sich bei einer Frequenz von 40 Schlägen pro Minute ein Minutenvolumen von 592 ml nach 30 Minuten, welches im Vergleich zu den am 100. Tag erhobenen Werten gering erscheint. In Bezug zu dem kontinuierlich geförderten Volumen sind es allerdings immerhin 52%, so dass der relative Abfall eher gering ist (s. Abb. 30).

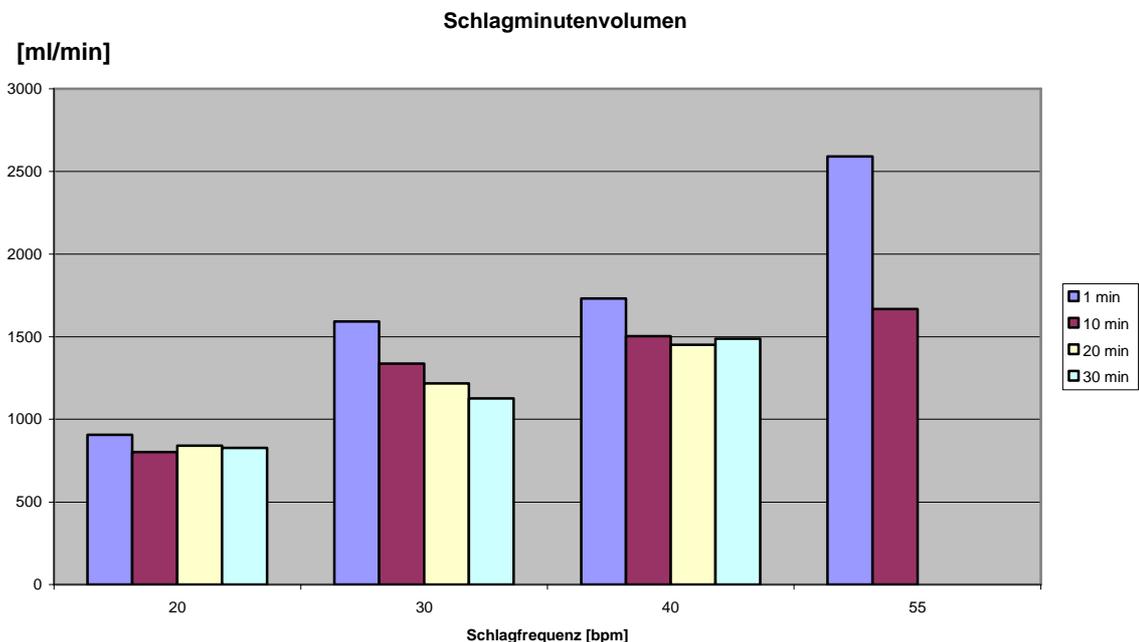


Abbildung 29: Fatigue-Test der Ziege 5 am 150. Messtag (145. und 152. Tag). Er zeigt ein ähnliches Bild wie am 100. Messtag mit sogar im Vergleich etwas erhöhten maximalen Schlagvolumina. Wiederum ist bei den Frequenzen bis 40 bpm ein konstantes Schlagvolumen von bis zu ca. 1,5 l/min über 30 Minuten messbar, während es bei 55 bpm nach 10 Minuten zu einem Einbruch kommt.

3. Ergebnisse

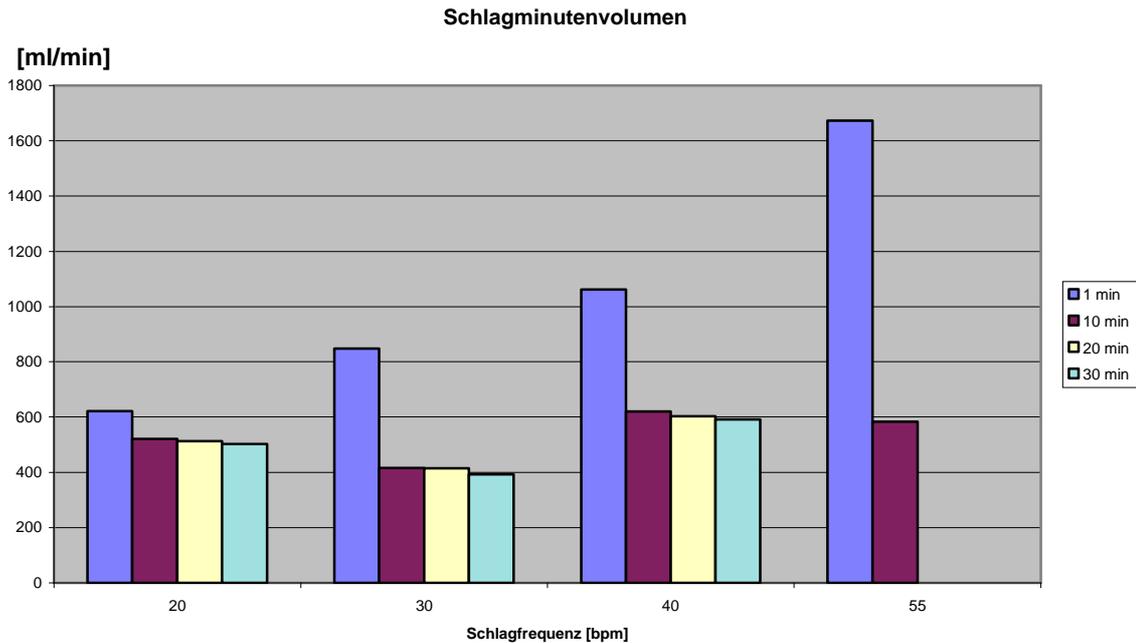


Abbildung 30: Fatigue-Test der Ziege 1 am 150. Messtag (148. und 150. Tag). Nach initial höheren Schlagminutenvolumina scheint über längere Zeit ein Schlagminutenvolumen von ca. 500 ml erreichbar.

Der Höchstwert des Schlagminutenvolumens lag bei Ziege 2 bei 1284 ml bei 55 bpm, reduzierte sich nach 10 Minuten unter der hohen Frequenz auf 1078 ml. In den weniger hohen Frequenzbereichen ließen sich nach 30 Minuten Werte von 353 ml/min bei 20 bpm, von 492 ml/min bei 30 bpm und von 698 ml/min bei 40 bpm messen. Die dynamische Entwicklung des Schlagminutenvolumens über die beobachtete Zeit war den anderen Tieren ähnlich.

Diese in absoluten Werten betrachtete geringe Förderleistung zeigt im Verhältnis zu dem kontinuierlichen Schlagvolumen jedoch den höchsten gemessenen Anteil, nämlich 91%.

Ziege 2 war das einzige Tier, bei dem über den 150. Trainingstag hinaus, nämlich am 279. und 286. Messtag noch ein Fatigue-Test durchgeführt wurde (s. Abb. 35, Anhang). Das Ergebnis gleicht dem am 150. Tag bei dieser Ziege erhobenen weitgehend. Das maximale Schlagvolumen liegt bei 1169 ml/min, das bei einer Frequenz von 40 Kontraktionen pro Minute relativ konstant zu haltende Volumen beträgt nach 30 Minuten 712 ml/min, dies entspricht sogar ca. 100% des unter kontinuierlicher Stimulation gemessenen Wertes.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.6.1 Allgemein

Es wurde eine mit einer mittleren Pulsfrequenz von 2 Hz stimulierte Gruppe von Skelettmuskelventrikeln beschrieben und mit einer 7 Hz-Gruppe verglichen, wobei die Ergebnisse der 7 Hz-Gruppe bereits publiziert sind. Anhand der 2 Hz-Gruppe sollte untersucht werden, ob eine niedrigere mittlere Pulsfrequenz die Umwandlung in Typ I-Fasern verhindern und somit zum Erhalt der Leistungsfähigkeit der Skelettmuskelventrikel beitragen kann. Da eine niedrigere mittlere Pulsfrequenz Bedingung für das Stimulationsmuster der 2 Hz-Gruppe war, musste die Kontraktionsfrequenz von 15-42 Kontraktionen pro Minute (7 Hz-Gruppe) auf 10 Kontraktionen pro Minute (2 Hz-Gruppe) reduziert werden. Die reduzierte Kontraktionsfrequenz bedingt ein im Vergleich zur 7 Hz-Gruppe vermindertes Minutenvolumen bzw. eine verminderte Tagesenergie. Daher sind vor allem diese Parameter, welche die Kontraktionsfrequenz mit einbeziehen, nur eingeschränkt vergleichbar.

Für das Schlagminutenvolumen und die Tagesenergie ließen sich signifikante Unterschiede am 150. Messtag nachweisen, die Leistungen der 7 Hz-Gruppe überstiegen hier die Ergebnisse der 2 Hz-Gruppe.

Am 50. Messtag hingegen war das Schlagminutenvolumen der 2 Hz-Gruppe im Vergleich signifikant erhöht.

Die signifikanten Unterschiede für das Schlagminutenvolumen und die Tagesenergie jeweils am 150. Messtag haben nur stark eingeschränkte Aussagekraft, da das Kontrollkollektiv zu diesem Zeitpunkt mit einer um das Zwei- bis Vierfache erhöhten Kontraktionsfrequenz gegenüber der Versuchgruppe stimuliert wurde.

Schlagvolumen, Maximaldruck und Schlagenergie waren in der 2 Hz-Gruppe im Vergleich zur 7 Hz-Gruppe nicht signifikant verschieden.

In Bezug auf die Schlagenergie und den maximalen Druck waren am 50. Messtag die Ergebnisse der 7 Hz-Gruppe signifikant besser, der Unterschied war aber am 100. und 150. Messtag nicht mehr nachweisbar.

Die dynamischen Parameter ergaben geringere Werte für die 2 Hz-Gruppe bei der Druckänderungsgeschwindigkeit am 50. und 150. Messtag sowie bei der Relaxationsgeschwindigkeit am 150. Messtag. Am 50. Messtag war die Halbwertszeit der Relaxation bei der 7 Hz-Gruppe niedriger, die

3. Ergebnisse

Druckänderungsgeschwindigkeit während der Relaxation fand sich jedoch ein gegenteiliges Ergebnis.

Obwohl es eventuell im Rahmen des Möglichen wäre, durch größere Kollektive weitere signifikante Unterschiede festzustellen, ist es anhand der vorliegenden Ergebnisse zweifelhaft, dass diese klinisch relevant wären.

3.6.2 Fatigue-Tests

Die Fatigue-Tests konnten erstmalig zeigen, dass die Skelettmuskelventrikel über begrenzte Zeiträume in der Lage sind, den Kreislauf mit Schlagvolumina von bis zu 3,5 l/min kurzzeitig bzw. 1,5 l/min über einen längeren Zeitraum von 30 Minuten relevant zu unterstützen.

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Ziel dieser Arbeit war die permanente Aufrechterhaltung der Pumpleistung von Skelettmuskelventrikeln, die zur Kreislaufunterstützung dienen soll. Um diese dauerhaft hohe Pumpleistung aufrecht zu erhalten, müsste ein bleibender Bestand von Typ IIa-Muskelfasern gewährleistet sein. Skelettmuskeln sollten daher an einem intrathorakal implantierten elastischen Trainingsmodell so elektrisch stimuliert werden, dass ein nahezu unermüdbarer und kräftiger Skelettmuskelventrikel entsteht.

Als Einschränkungen dieser tierexperimentellen Arbeit sind folgende Tatsachen zu nennen:

1. Niedrige Fallzahlen (n=5 bzw. n=7)
2. Eingeschränkte Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen
3. Die Complianceminderung der elastischen Seitenblasen durch Fibrosierung des Trainingsgerätes
4. Eine Überschreitung der mittleren Pulsfrequenz durch die erhöhte Pulsfrequenz bei den so genannten Fatigue-Tests
5. Eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der niedrigeren Kontraktionsfrequenz (10 bpm) in der 2 Hz-Gruppe im Vergleich zur 7 Hz-Gruppe (15-42 bpm)

Die o.g. Limitationen werden in den jeweiligen Abschnitten ausführlich diskutiert.

4.2 Pumpleistungen der Skelettmuskelventrikeln während der Langzeitstimulation

Bisherige Studien haben gezeigt, dass es bei einer Stimulation von Skelettmuskelventrikeln mit einer mittleren Pulsfrequenz von 7 Hz nach mehreren Monaten zu einem Leistungsabfall kommt (27,38).

Das vorliegende Tierexperiment diente dazu, den Einfluß einer niedrigeren mittleren Pulsfrequenz von 2 Hz bezüglich des Erhalts einer konstanten Förderleistung von Skelettmuskelventrikeln zu untersuchen. Die Schlagvolumina, Drücke und Tagesenergien einer mit einer niedrigen Pulsfrequenz stimulierten Gruppe (2 Hz-Gruppe) sollten mit denjenigen einer mit einer hohen Pulsfrequenz stimulierten Gruppe (7 Hz-Gruppe) verglichen werden.

Da aber die vorliegenden Messdaten meiner Untersuchungen von der 2 Hz-Gruppe keine verbesserte Förderleistung im Vergleich zu der 7 Hz-Gruppe zeigten, konnte unsere Hypothese, dass diese niedrigere Frequenz einen Erhalt der Pumpleistung auf Dauer zur Folge hat, für den Beobachtungszeitraum von fünf Monaten nicht bestätigt werden (s. Abb.18, 19, 20, S. 46ff.). Die Abnahme des Schlagvolumens bei einem Tier nach einem Zeitraum von ca. 150 Tagen lässt vermuten, dass dieser Leistungsabfall auf eine Transformation in Typ I-Fasern zurückzuführen ist (s. Abb. 16, S. 43).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass selbst die applizierte Frequenz von 2 Hz noch zu hoch ist, um eine Umwandlung in Typ I-Muskelfasern zu verhindern. Das gewählte Stimulationsmuster bewirkte einen tendenziell späteren und vergleichsweise schwächeren Abfall von Druckentwicklung und Schlagvolumen (s. Abb. 18, 19, S. 46f.) als das bei der 7 Hz-Gruppe verwendete Stimulationsmuster mit der höheren mittleren Pulsfrequenz. Die Parameter Schlagminutenvolumen und Tagesenergie sind aufgrund der durch die unterschiedlichen Stimulationsmuster bedingten verschiedenen Kontraktionsfrequenzen nur eingeschränkt vergleichbar.

Man muss also vermuten, dass bei der 2 Hz-Stimulation die Transformation bzw. der Erhalt schneller oxidativer Muskelfasern (Typ IIa) wie auch in der 7 Hz-Gruppe zunächst geglückt war. Danach kam es aber durch die doch zu hohe Pulsfrequenz trotzdem zu einer weiteren Transformation in langsame oxidative Fasern (Typ I) gemäß der Reihenfolge der adaptiven Muskelfasertransformation (s. Abb. 5, S. 22). In meinem Experiment fiel die Leistung der Skelettmuskelventrikel bei niedriger Pulsfrequenz während des Beobachtungszeitraumes aber langsamer ab als in der 7 Hz-Gruppe mit hoher Pulsfrequenz. Das liegt vermutlich daran, dass die Umwandlung der Muskelfasern in den langsamen oxidativen Fasertyp (Typ I) bei niedriger Pulsfrequenz vergleichsweise langsamer erfolgte. Es ist also anzunehmen, dass die Geschwindigkeit der endgültigen Umwandlung in Typ I-Fasern von der Höhe der Pulsfrequenz abhängt.

4.3 Fasertypen während einer Langzeitstimulation

Bereits 1960 konnte der Physiologe Buller zeigen, dass ausdifferenziertes Muskelgewebe sich bei „Cross-Innervation“ veränderten Anforderungen anpassen kann. Er tauschte mikrochirurgisch die versorgenden Nerven des schnellen

Musculus tibialis anterior und des langsamen Musculus soleus untereinander aus. Daraufhin konnte er beobachten, dass die ehemals schnellen Muskelfasern des Musculus tibialis anterior sich in langsame Muskelfasern umwandelten. Bei dem Musculus soleus war es umgekehrt: aus einem langsamen wurde ein schneller Muskel (12).

1969 gelang es Salmons, diese Muskelfaserumwandlung auch künstlich mittels elektrischer Pulse auszulösen, die von einem Muskelstimulator abgegeben wurden (87).

In weiteren Studien konnte beobachtet werden, dass das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Fasertransformation in dem kontinuierlich elektrisch stimulierten Skelettmuskel hauptsächlich von der Summe der applizierten elektrischen Pulse abhängen (56,65,68).

Das Stimulationsmuster kann somit beliebig gestaltet werden, solange ein bestimmter Schwellenwert der mittleren Pulsfrequenz nicht überschritten wird. Das heißt, die elektrischen Pulse können mit konstanter Frequenz oder durch gruppierte Pulse als so genannte „Bursts“ appliziert werden. Wird der Schwellenwert dabei jedoch überschritten, erfolgt nach mehreren Monaten die nicht gewünschte Umwandlung in schwache Typ I-Muskelfasern. Dieser Schwellenwert der mittleren Pulsfrequenz ist für größere Säugetiere wie auch für den Menschen noch unbekannt (81,83,94).

Ein Ziel dieser Arbeit war es, zur Findung dieses Schwellenwertes beizutragen und somit die leistungsstarken Typ IIa-Fasern in dem elektrisch stimulierten Skelettmuskel zu erhalten. Es sollte nur eine Umwandlung des glykolytischen in einen oxidativen Stoffwechsel bewirkt werden, um eine weitestgehende Unermüdbarkeit zu erreichen. Die Transformation von Typ II zu Typ I-Fasern hingegen war nicht erwünscht.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die Änderungen der Muskelfaserzusammensetzung einem gewissen zeitlichen Ablauf folgen, das heißt, es gibt eine bestimmte „Hierarchie der Stabilität“. Da bestimmte Änderungen in der Faserzusammensetzung erst nach sechs bis acht Wochen eintreten, ist es unerlässlich die stimulierten Muskeln länger als sechs Wochen zu beobachten (11,83). Der Musculus latissimus dorsi, welcher überwiegend aus Typ IIa-Fasern besteht, behält unter kontinuierlicher Stimulation zunächst hauptsächlich Typ IIa-Fasern. Erst bei einer Fortsetzung der Stimulation mit einer zu hohen mittleren

Pulsfrequenz über mehrere Monate erfolgt schließlich eine Umwandlung in Typ I-Muskelfasern (s. Abb. 5, S. 20) (11,26,65,75).

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde die niedrigere mittlere Pulsfrequenz von 2 Hz getestet, um ein Fortbestehen der Typ IIa-Fasern und somit einen Erhalt der Pumpleistung über Monate zu erlangen.

Vorangegangene Studien anderer Arbeitsgruppen hatten z.B. am Kaninchen gezeigt, dass der Schwellenwert für eine letztendliche Faserumwandlung in Typ I-Muskelfasern bei ungefähr 5 Hz liegt (s. Abb. 6, S. 22). Bei einigen Individuen hatte sich bei dieser Frequenz ein stabiler Typ IIa-Phänotyp gebildet, während bei anderen eine Transformation in Typ I erfolgt war. Eine Frequenz von 2,5 Hz hatte in allen Fällen das erwünschte Ergebnis des IIa-Phänotyp-Erhalts gezeigt, welcher eine hohe Geschwindigkeit und Kraft der Kontraktion mit der notwendigen Ausdauer kombiniert (52,94).

Wir wählten die mittlere Frequenz von 2 Hz für unser Stimulationsmuster, da es bereits seit längerem beobachtet wird, dass die Skelettmuskeln größerer Säugetiere die bei Kleintieren verwendeten Frequenzen anders verarbeiten (50). Bei Skelettmuskeln größerer Säugetiere benötigt man eine niedrigere Frequenz, um dieselben adaptiven Veränderungen zu erzielen bzw. die Fasertransformation in Typ I-Fasern zu verhindern.

Die Ergebnisse konnten aber nach mehreren Monaten keine signifikante Verbesserung der Druckentwicklung, des Schlagvolumens und der Tagesenergie, wie es bei einem stabilen IIa-Phänotypen zu erwarten gewesen wäre, zeigen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Schwellenwert der mittleren Pulsfrequenz unter 2 Hz liegen sollte, wenn man eine Umwandlung der schnellen oxidativen (Typ IIa) in langsame oxidative Fasern (Typ I) mit konsekutivem Leistungsabfall des Skelettmuskelventrikels nach mehreren Monaten verhindern will (s. Abb. 15, 16, 17, S. 42ff.).

2006 veröffentlichten Sutherland und Salmons eine Arbeit, die den Schwellenwert der mittleren Pulsfrequenz an Hausschweinen gesucht hatte. Es zeigte sich, dass bereits eine Pulsfrequenz von 1 Hz nach 6 Wochen eine fortschreitende Umwandlung in Typ I-Muskelfasern zur Folge hatte, am 100. Messtag waren nur noch knapp 50% Typ II-Fasern histologisch nachweisbar (95).

Aktuelle, bisher unveröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass die nach o.g. Erkenntnissen noch niedriger gewählte Pulsfrequenz von 0,7 bis 0,8 Hz in der Lage sein sollte, einen Erhalt der Typ IIa-Fasern mit

hoher Pumpleistung zu bewirken. Histochemische Untersuchungen ergaben, dass die mit einer solch niedrigen Frequenz stimulierten Skelettmuskelventrikel einen stabilen Muskelfaseranteil von 50% der gewünschten Typ II-Fasern aufwiesen.

4.4 „Unterforderung“ des Muskels bei niedriger mittlerer Pulsfrequenz

Eine andere Erklärung dafür, dass das Schlagvolumen, die Förderleistung und die freigesetzte Tagesenergie der Skelettmuskelventrikel aus der 2 Hz-Gruppe nicht signifikant höher war als die der 7 Hz-Gruppe, ergibt sich aus der Tatsache, dass die Kraftentwicklung eines Skelettmuskels nicht nur von seinem Transformationsgrad, sondern auch von seinem Trainingszustand, d.h. von der Häufigkeit kräftiger Kontraktionen abhängt. Somit kann es vorkommen, dass ein aus Typ I-Fasern bestehender Muskel zu derselben Kraftentwicklung in der Lage ist wie ein hauptsächlich aus den stärkeren Typ IIa-Fasern bestehender Muskel bei niedriger Kontraktionsfrequenz. Daher wäre es möglich, dass die Drücke, Schlagvolumina und anderen Parameter aus der 2 Hz-Gruppe an den entsprechenden Trainingstagen nicht höher waren als die der 7 Hz-Gruppe, weil die Skelettmuskelventrikel im Vergleich schlechter trainiert waren. Somit waren sie trotz des höheren Gehalts an Typ IIa-Fasern nicht zu einer höheren Kraftentwicklung am Ende des Trainings in der Lage. In der 7 Hz-Gruppe war der Trainingseffekt bei 15-42 Kontraktionen pro Minute trotz schwacher Typ I-Fasern aufgrund der höheren Aktivität größer als in der 2 Hz-Gruppe mit 10 Kontraktionen pro Minute. Wäre die 2 Hz-Gruppe am 150. Messtag stärker trainiert gewesen, z.B. mit einer Frequenz von 20-30 Kontraktionen pro Minute, vermuten wir ein höheres Schlagvolumen von beispielsweise 30-40 ml im Gegensatz zu 15-20 ml in der 7 Hz-Gruppe.

Ein anderes Stimulationsmuster, bei dem Phasen erhöhter Aktivität mit längeren Ruhepausen abwechseln, ohne die für die Fasertransformation ausschlaggebende mittlere Pulsfrequenz zu überschreiten, wäre besser geeignet, um den Skelettmuskelventrikel zu trainieren. So könnten tagsüber Ruhepausen eingelegt und nachts die Stimulation ausgesetzt werden. Es ist gezeigt worden, dass ein solches Stimulationsregime eine verbesserte Kraftentwicklung gewährleistet (24,28,46,51,57). Inzwischen steht auch ein Myostimulator zur Verfügung, der ein entsprechend individuelles Stimulationsmuster mit Einhaltung einer definiert niedrigen Pulsfrequenz erlaubt (s. u.), so dass bereits Daten unserer

4. Diskussion

Arbeitsgruppe von Skelettmuskelventrikeln mit einem solchen intermittierenden Stimulationsmuster vorliegen, welche noch nicht veröffentlicht wurden. In Abbildung 31 sind beide Trainingsformen exemplarisch gegenüber gestellt.

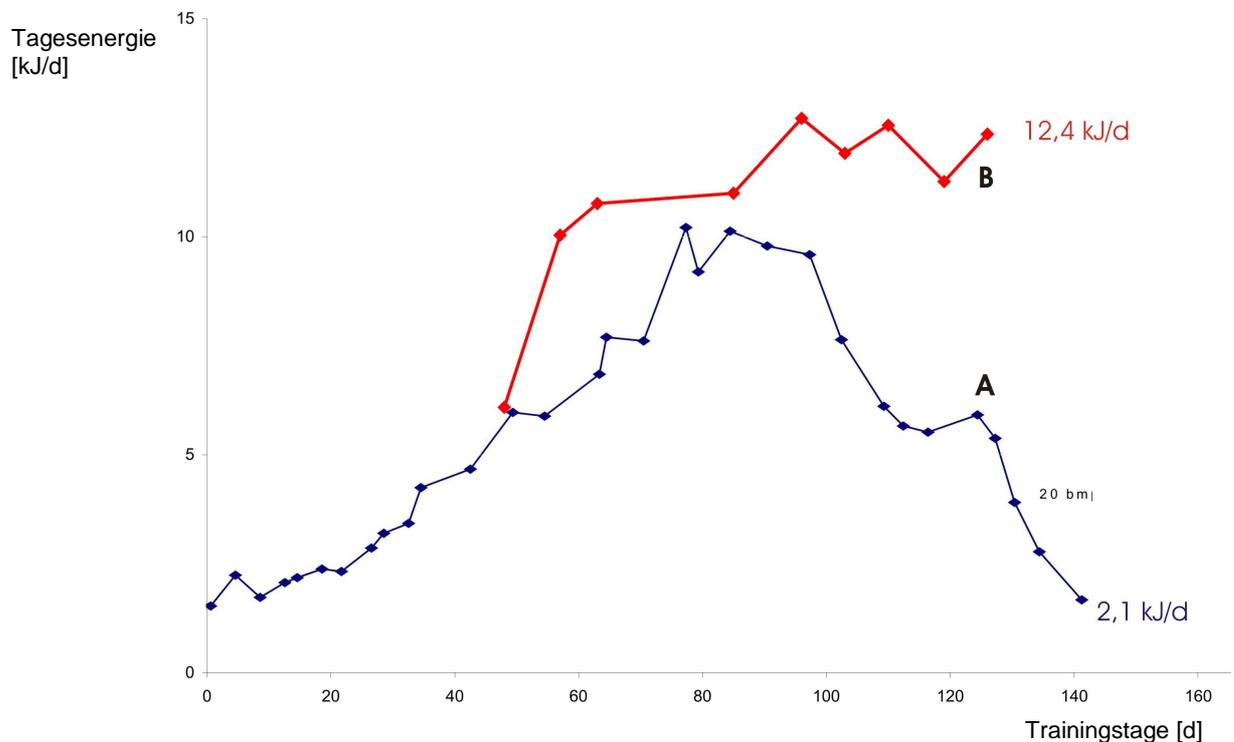


Abbildung 31: Exemplarische Gegenüberstellung der maximal erzielten Tagesenergie eines mit einer mittleren Pulsfrequenz von 7 Hz kontinuierlich stimulierten Skelettmuskelventrikels (Beispiel A) und eines mit einer mittleren Pulsfrequenz von 0,7 Hz intermittierend stimulierten Skelettmuskelventrikels (Beispiel B).

In Beispiel A steigt die Tagesenergie eines mit kontinuierlich hoher mittlerer Pulsfrequenz stimulierten Skelettmuskelventrikels aus der 7 Hz-Gruppe bis zum 80. Trainingstag an, dann erfolgt eine Faserumwandlung in Typ I-Fasern mit eindrucksvollem Rückgang der Tagesenergie. Beispiel B zeigt den zeitlichen Verlauf der Tagesenergie eines intermittierend mit einer mittleren Frequenz von 0,7-0,8 Hz stimulierten Skelettmuskelventrikels. Es zeigt sich eine im zeitlichen Verlauf eher konstante Kraftentwicklung wie in der von mir untersuchten 2 Hz-Gruppe (s. Abb. 17, S. 44), die sich mit einem Erhalt der Typ IIa-Fasern über den gesamten Zeitraum erklären lässt, welcher bei Beispiel B mit einem Faseranteil von 50% histologisch nachgewiesen wurde. Die im Vergleich zur 2 Hz-Gruppe höhere Kraftentwicklung ließe sich durch das bessere Training mittels der intermittierenden Stimulation erklären.

Wie histologische Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe gezeigt haben, ist der Energieabfall in Beispiel A nicht nur durch die Fasertransformation zu Typ I-Fasern, sondern vermutlich auch durch eine Muskelfaserdestruktion bedingt.

4. Diskussion

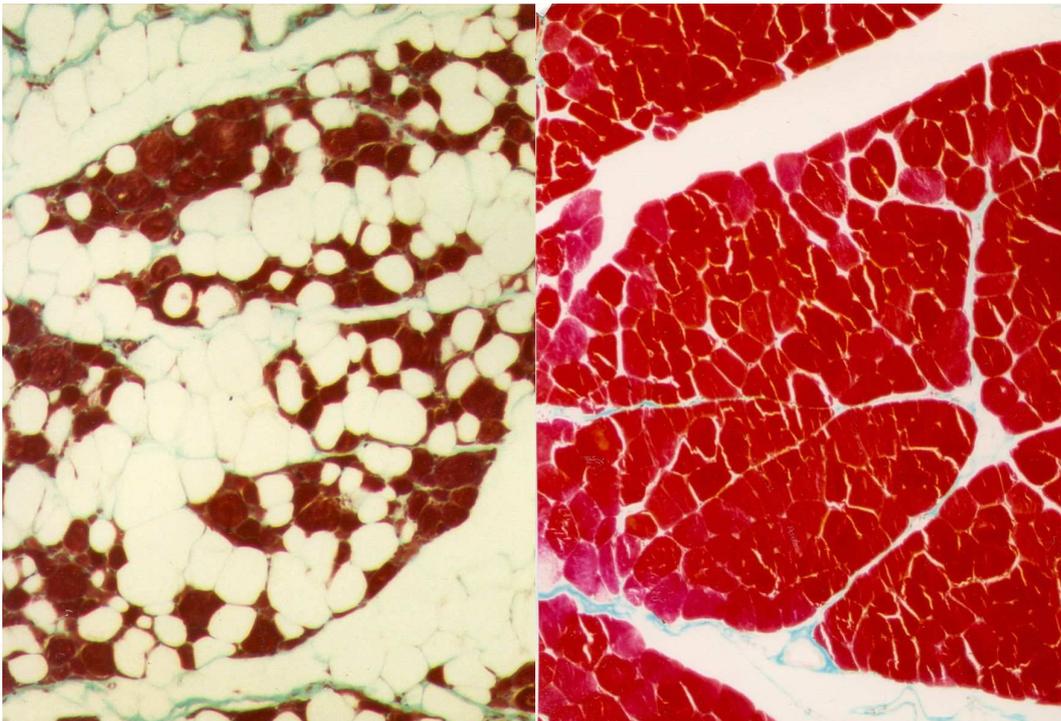


Abbildung 32: Histologisches Schnittbild unterschiedlich trainierter Skelettmuskelventrikel. Links im Bild ein mit einer mittleren Pulsfrequenz von 7 Hz kontinuierlich stimulierter Skelettmuskelventrikel nach 150 Tagen Training mit deutlich zu erkennender Muskelfaserdestruktion und rechts im Bild ein mit einer mittleren Pulsfrequenz von 0,7 Hz intermittierend stimulierter Skelettmuskelventrikel nach 150 Tagen Training ohne vergleichbare Muskelfaserdestruktion.

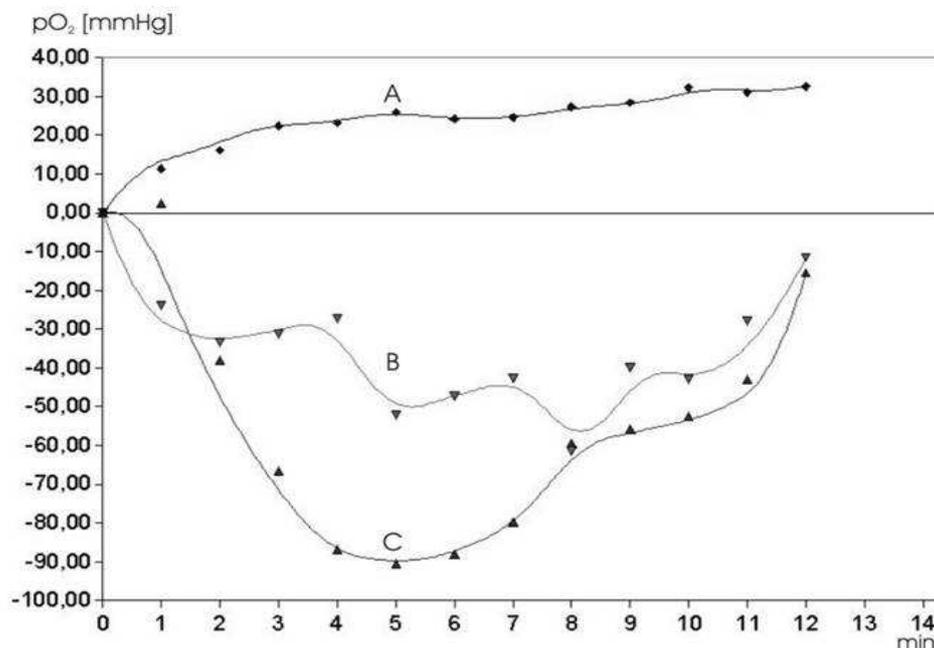


Abbildung 33: Summenkurve des auf den Ausgangswert normierten Sauerstoffpartialdrucks [%] im Gewebe während und nach Belastung. Beispiel A: unstimulierter Musculus latissimus dorsi; Beispiel B: intermittierend mit einer mittleren Pulsfrequenz von 0,7 Hz stimulierter Skelettmuskelventrikel; Beispiel C: kontinuierlich mit einer mittleren Pulsfrequenz von 7 Hz stimulierter Skelettmuskelventrikel.

Diese wird durch den Sauerstoffmangel im Gewebe hervorgerufen (s. Abb. 32). Fällt nämlich der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe unter 60 mmHg, besteht die Gefahr einer Gewebedestruktion (29), wie sie in Abbildung 33 zu sehen ist.

In Beispiel B aus Abbildung 31 ist erstmalig die Tagesleistung eines Skelettmuskelventrikels mit zu 50% erhaltenen Typ Ila-Fasern und gewünschtem Trainingseffekt dokumentiert. Wir verfolgen die Hypothese, dass sich diese Leistung bei entsprechender Stimulationskontrolle mit Hilfe neuer Muskelschrittmacher der Firma Microstim GmbH (Lübeck) jahrelang ohne Fasertransformation und Gewebsdestruktion aufrechterhalten lässt.

4.5 Intermittierende hohe Förderleistungen

Frühere Arbeiten konnten zeigen, dass sich in den Stimulationsmustern Phasen der gesteigerten Aktivität mit Phasen der Ruhe abwechseln können ohne dass es zu einer Fasertransformation oder Kraftereinbuße kommt. Hierfür scheint die Beibehaltung der mittleren Pulsfrequenz ausschlaggebend zu sein. Dieses Vorgehen kann sogar eine Verbesserung der Kraftentwicklung und der dynamischen Eigenschaften des Muskels bedingen (28).

Dementsprechend kann die Kraftentwicklung des Skelettmuskelventrikels erhöht werden, indem man anstelle einer kontinuierlichen Leistung mit konstanter Schlagfrequenz eine variable Schlagfrequenz wählt.

Dies würde in der klinischen Anwendung bedeuten, dass der Skelettmuskelventrikel in einer Phase erhöhten Sauerstoffbedarfs, z.B. bei körperlicher Belastung, eine höhere Leistung erbringen kann, wenn danach eine entsprechende Pause folgt. In Phasen mit geringer Belastung, wie während des Nachtschlafs, könnte sich der Skelettmuskelventrikel erholen.

In dieser Arbeit wurde erstmals untersucht, in welcher Größenordnung sich die in einer solchen Phase erhöhten Anspruchs geförderten Volumina bewegen.

Wir konnten eine temporäre Erhöhung der Förderleistung auf das 5- bis 10-fache des „Ruhe-Minutenvolumens“ zeigen, indem wir die Kontraktionsfrequenz des Skelettmuskelventrikels an dem elastischen Trainingsgerät zeitlich begrenzt auf maximal 55 Kontraktionen pro Minute erhöhten. So konnten kurzzeitig, d. h. über einen Zeitraum von ca. einer Minute, Werte für das absolut geförderte Volumen von bis zu 3,5 l/min gemessen werden (s. Abb. 25, S. 54).

Über einen längeren Zeitraum von 30 Minuten wurden unter anderem Schlagvolumina von knapp 1,5 l/min auf einem relativ konstanten Niveau gepumpt. In dieser Phase erhöhten Anspruchs reduzierte sich das pro Kontraktion geförderte Volumen in unserer 2 Hz-Gruppe auf etwa 50% des bei Pumpbeginn unter Ruhefrequenz geförderten Schlagvolumens. Es fanden sich aber auch Tiere bei denen es über 30 Minuten nahezu konstant blieb (s. Abb. 25, 27, 29, S. 54ff.). Bei einem späteren Einsatz von Skelettmuskelventrikeln erscheint es daher möglich bei zeitweise erhöhtem Sauerstoffbedarf des Organismus ein über die Ruheleistung hinaus erhöhtes Fördervolumen bereitzustellen, wenn als Ausgleich ausreichende Ruhephasen gewährleistet werden. Diese variablen Leistungssteigerungen lassen einen wichtigen Beitrag zur Alltagsanpassung von Herzmuskelunterstützungssystemen erwarten.

Zur Durchführung der Fatigue-Tests wurde durch die vorübergehend hohe Pulsfrequenz eine Erhöhung der mittleren Pulsfrequenz über 2 Hz auf bis zu 11 Hz notwendig. Da diese Tests aber nur alle 50 Tage erfolgten, ist dieser Einfluss insgesamt bezüglich der Muskelfasertransformation als vernachlässigbar einzuschätzen.

4.6 Trainingsgerät und Compliance

Skelettmuskelventrikel wurden bereits früher von uns an dem elastischen Trainingsgerät („Frosch“) getestet (27,38,40,59). Aus diesem Grunde konnten bereits veröffentlichten Daten unserer Arbeitsgruppe aus vorherigen Untersuchungen zum Vergleich herangezogen werden.

Vorteil der oben beschriebenen Methode eines dynamischen Trainings, welche zugleich eine Bestimmung des Schlagvolumens erlaubt, liegt auf der Hand. Durch dieses Vorgehen ist es möglich, verschiedene Einflussgrößen wie Stimulationsmuster und Pharmaka auf die Kraftentwicklung der Skelettmuskelventrikel direkt zu testen.

Mit dem Trainingsgerät ist es möglich, Volumen gegen einen elastischen Widerstand zu pumpen, der den elastischen Widerstand des arteriellen Gefäßsystems in gewissen Grenzen simuliert. So wird durch die dehnbaren Seitenblasen der Windkesselleffekt der Aorta imitiert und somit das Training gegen einen elastischen Widerstand überhaupt erst möglich.

4. Diskussion

Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass der Silikonkautschuk, aus dem der „Frosch“ bestand, vor allem zwei Nachteile aufwies:

1. Zum einen kam es aufgrund der Porosität des Materials zu einem kontinuierlichen Verlust der intraluminalen Flüssigkeit (ca. 5 ml pro Woche). Dieser war jedoch gering und ließ sich über die subkutane Messkammer (Vascular-Access-Port) ausgleichen.

2. Zum anderen bildete sich trotz der guten Biokompatibilität des „Frosches“ in den meisten Fällen eine mehr oder minder ausgeprägte fibrotische Kapsel vor allem um die „Froschblasen“, welche eine Abnahme der Compliance bis auf etwa 0,5 ml/mmHg am 150. Trainingstag zur Folge hatte. Diese verringerte Compliance wäre mit einer stark verkalkten Aorta vergleichbar, welche zu einer Herzinsuffizienz führen würde. Da die gesunde Aorta eine Compliance von 1,07 ml/mmHg aufweist (30), ist ein direkter Vergleich mit dem menschlichen Blutkreislauf nur eingeschränkt möglich.

Bei stark eingekapselten „Froschblasen“ beispielsweise war es dem Skelettmuskelventrikel kaum möglich ein größeres Schlagvolumen zu leisten. So zeigten sich die niedrigsten Werte für Schlagvolumen, Tagesenergie etc. bei den drei Tieren mit der geringsten Compliance (s. Abb.16 und 17, S. 43f.).

Möglicherweise würde eine Cortison-Applikation auf die Oberfläche der Seitenblasen des „Frosches“, wie es sich bereits bei Schrittmacherelektroden klinisch bewährt hat, zu einer Verringerung der Fibrosierung führen (78).

Trotz dieser Kapselbildung hat sich das elastische Trainingsgerät bereits vielfach bewährt und erlaubt aufgrund der wiederholten Verwendung einen Vergleich der Ergebnisse.

Bei den verwendeten Großtieren war eine intrathorakale Implantation des elastischen Trainingsgerätes mit nachfolgender Funktionskontrolle des Skelettmuskelventrikels weitgehend komplikationslos durchzuführen. In einem Fall meiner Versuchsreihe kam es zu einer Infektion der subkutanen Messkammer (Vascular-Access-Port) bzw. des Schrittmachers was zum Abbruch des Versuches führte (s. Tab. 6, S. 38). Diese Infektionen waren bereits in früheren Versuchsreihen zu beobachten.

Durch den Vascular-Access-Port konnte nach Belieben Flüssigkeit zugeführt und entnommen sowie der im „Frosch“ herrschende Druck gemessen werden (s. S. 25f., 33f.). Dies war zum einen zur Beurteilung der Druckentwicklung wie auch zur

Bestimmung der Ruhe-Dehnungskurve der Seitenblasen (Compliance) unabdingbar.

4.7 Medikation

Die Medikation mit dem β_2 -Stimulator Clenbuterol erfolgte, da unsere Arbeitsgruppe zeigen konnte, dass dieses Medikament zu einer signifikanten Steigerung der Druckmaxima, Schlagvolumina und der Tagesenergien führen kann. Erst die Gabe von Clenbuterol machte die Entwicklung von Druckwerten und Schlagvolumina möglich, welche ein Pumpen des Skelettmuskelventrikels gegen den im arteriellen System des Kreislaufs herrschenden hohen Widerstand erlaubte (40).

Da es schon seit längerer Zeit klinische Anwendung zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen (Spiropent®), in der Kälbermast und missbräuchlich beim Sport-Doping Anwendung findet, bestehen bereits hinreichende Erfahrungen in Bezug auf Dosierung, Verträglichkeit und Nebenwirkungen. Mit einer Dosierung von 150 μg 3x wöchentlich liegt man noch unter der möglichen Maximaldosis von 100 μg täglich (54).

Bei muskulärer Herzunterstützung ist noch eine weitere Steigerung der verabreichten Dosierung möglich. Sharif et al. konnten mit einer Dosierung von 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG eine weitere Verbesserung der kurzfristigen Leistung von Skelettmuskelventrikeln aufgrund eines weitgehenden Erhalts der Typ II-Fasern bei Hunden erreichen (93). Allerdings kann die hohe Dosierung eines Sympathomimetikums bei herzkranken Patienten Arrhythmien induzieren. Wahrscheinlich wäre die Kombination mit einem β -Rezeptorblocker mit gleichzeitiger β -stimulierender Wirkung (intrinsic activity) ein praktisch sinnvoller Schutz bei einer späteren klinischen Anwendung.

4.8 Versuchstiere

Vorangegangene Versuche unserer und anderer Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass es sich bei Burenziegen aus mehreren Gründen um geeignete Versuchstiere handelt (38,40).

1. Zunächst sind sie mit einem Gewicht von ca. 80 kg und einer Muskelmasse des Musculus latissimus dorsi von 300 g beim männlichen Tier den menschlichen Verhältnissen ähnlich.

2. Außerdem verfügen Burenziegen über einen relativ breiten Thorax, der eine gute intrathorakale Platzierbarkeit des elastischen Trainingsgerätes („Frosches“) erlaubt.
3. Hinzu kommt, dass histochemische Analysen ergeben haben, dass die Skelettmuskulatur der Ziegen der humanen Skelettmuskulatur in Bezug auf Faserzusammensetzung (Anteil an Typ I-Fasern 25%, Typ II-Fasern 75%), ATPase-Aktivität und mitochondriale Enzymaktivität sehr ähnlich ist (17,48).

Des Weiteren ist es von Vorteil, dass sich diese Ziegenrasse gut führen lässt und beim Messen ein ruhiges Verhalten zeigt, was für eine möglichst artefaktarme Gewinnung der Daten Voraussetzung ist. Eine Kastration der Tiere musste zur Vermeidung potenziell aggressiven Verhaltens vor allem gegen Artgenossen vorgenommen werden, da die Böcke in einer Herde auf einer einem Offenstall angeschlossenen Weide gehalten wurden.

Der zur Bildung des Skelettmuskelventrikels verwendete *Musculus latissimus dorsi* bewirkt beim Menschen wie bei der Ziege die Adduktion, Retroversion und Senkung der erhobenen oberen Extremität. Seine Verwendung führt zu keinem nennenswerten Funktionsverlust im Schultergürtel, da umliegende Muskelgruppen die ausgefallene Funktion sowohl bei der Ziege als auch beim Menschen vollständig kompensieren können.

Die geringe Fallzahl bzw. Anzahl der untersuchten Tiere stellt eine Einschränkung der Aussagekraft unserer Ergebnisse dar.

4.9 Konsequenz für muskuläre Herzunterstützungssysteme ohne Blutkontakt (DCMP)

Bei der dynamischen Kardiomyoplastik wird der um das Herz gewickelte *Musculus latissimus dorsi* in einem Verhältnis zur Herzaktion von 2:1 oder 3:1 stimuliert. Es erfolgt dabei eine Burststimulation mit 6 Pulsen pro Burst, so dass sich bei einer Unterstützung von 2:1 eine mittlere Pulsfrequenz von etwa 4 Hz ergibt (ausgehend von einer Herzfrequenz von 80 bpm). Somit ist es verständlich, dass es unter dieser wie bereits gesagt zu hohen mittleren Pulsfrequenz wahrscheinlich zu einer Transformation in Typ I-Muskelfasern mit konsekutiver Reduktion der Muskelkraft gekommen sein muss, diese Stimulationsrate führte zu einer Muskeldestruktion. Vereinzelt Studien jedoch mit einer intermittierenden bzw. Demand-Stimulation und niedriger Pulsfrequenz brachten beachtlich gute Ergebnisse mit einem

Muskelerhalt und einer Steigerung der Auswurfrate des linken Ventrikels um 10% (7,8,14-16,47,80).

4.10 Alternativen zu biologischen Herzunterstützungssystemen

Außer den Skelettmuskelventrikeln gibt es verschiedene weitere neue Ansätze zur Therapie der Herzinsuffizienz. Neben den eingangs erwähnten mechanischen Herzunterstützungssystemen lassen sich bereits Fortschritte in der Stammzelltherapie beobachten.

So zeigen Ergebnisse unserer Forschergruppe, dass sich aus glandulären Stammzellen autonom kontrahierende Kardiomyozyten herstellen lassen (37).

Ein weiterer viel versprechender Ansatz ist die Verbindung der Stammzelltherapie des Myokards mit einer perikardialen elektrisch stimulierten Muskelschlinge (Kardiomyopexie) (41).

4.11 Ausblick

Die hier untersuchte Leistungssteigerung aus einer so genannten Ruheförderleistung heraus, die bis auf das 10-fache ansteigen kann, wird zukünftig ein zentrales Forschungsfeld sein. Dadurch kann das geschädigte Herz bei körperlicher Belastung bedarfsgerecht unterstützt werden.

Prästimulation

Durch die Anwendung einer Prästimulation (s. S.16), könnte durch eine Perfusionssteigerung im Musculus latissimus dorsi die operationsbedingte Minderperfusion besser vermieden und somit eine Optimierung der Schlagvolumina erreicht werden. Die Prästimulation des noch in situ befindlichen Muskels scheint im Gegensatz zu der von uns verwandten Aufstimulation am bereits um das elastische Trainingsgerät gewickelten Skelettmuskelventrikel eine verbesserte Muskeldurchblutung zu versprechen (77,98,105,106). Sie bewirkt eine Hyperkapillarisation und die Bildung von Kollateralen zwischen dem Versorgungsgebieten der Arteria thoracodorsalis und dem der Seitenäste der Interkostalarterien. Damit wird das bei bisher durch die Präparation ischämische distale Muskeldrittel ausreichend durchblutet.

Myoprotektive Schrittmacher

Sowohl die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe als auch die bisher veröffentlichten Studien anderer Arbeitsgruppen zeigen, dass man, möchte man vornehmlich Ila-Fasern erhalten, die mittlere Frequenz der Stimulation wahrscheinlich noch niedriger wählen muss. Außerdem ist ein optimales Training des Muskels mit Phasen vermehrter kräftiger Kontraktionen wichtig. Längere Stimulationspausen (z.B. während der Nachtruhe), welche mit Phasen erhöhter Aktivität abwechseln, wären dem Training und somit der Kraftentwicklung des Skelettmuskelventrikels zuträglich und könnten zugleich eine Überschreitung des Schwellenwertes für die mittlere Pulsfrequenz verhindern. Dieses Verfahren einer bedarfsadaptierten intermittierenden Stimulation wurde bereits mit viel versprechenden Ergebnissen unter anderem an der Kardiomyoplastik getestet (14,80). Ein optimal trainierter Muskel mit einem höheren Anteil an Typ Ila-Fasern, wie er weiterhin das Ziel unserer Forschung ist, könnte noch höhere Schlagvolumina bei Bedarf erzeugen. Entsprechend diesen Bedürfnissen ist von der Microstim GmbH (Lübeck) eine neuartige Generation von Myostimulatoren entwickelt worden, welche eine herzfrequenzgesteuerte, bedarfsgerechte Muskelstimulation erlauben. Zugleich verfügen sie über eine eingebaute „Muskelschutzfunktion“, welche eine Überschreitung eines eingestellten Schwellenwertes der mittleren Pulsfrequenz und somit eine Überlastung mit Transformation in Typ I-Fasern und Gewebeerstörung verhindert. Die Stimulation des Skelettmuskelventrikels ist an das EKG gekoppelt, so kann bei Bedarf automatisch eine höhere Leistung abgefordert werden. Durch eine kontinuierliche Überwachung der Kontraktionen des Skelettmuskelventrikels mittels eines Bewegungssensors kann die Aktivität per Funk aufgezeichnet und kontrolliert werden. Dieser Myostimulator ist erstmalig erfolgreich bei dem Tier getestet worden, dessen Tagesenergieentwicklung in Abbildung 29 unter Beispiel B zu sehen ist.

Titanisierte Blutkontaktflächen

Stimulationsmuster mit nur gelegentlichen Skelettmuskelventrikelkontraktionen (vor allem nachts) stellen ein erhöhtes Thromboembolierisiko dar. Die klinisch gefahrenarme Realisierbarkeit biologischer Blutpumpen (Biomechanischer Herzen) hängt deshalb von einer Blutkontaktfläche mit geringer Thrombogenität ab. Dafür gibt es bereits Lösungsansätze mit athrombogenen Oberflächen in Form von titanisierten ePTFE-(Goretex®)-Pumpkammern. An dieses Titanoxyd lagern

4. Diskussion

sich im Blut schwimmende Progenitorzellen aus dem Knochenmark an, die sich in Endothelzellen umwandeln. Zudem könnten „selbst-tissue-engineerende“ glutaraldehyd-fixierte biologische Herzklappen wie anderweitig beschrieben am Ein- und Ausflusstrakt von Skelettmuskelventrikeln eingesetzt werden (35,36).

5. Zusammenfassung

Zur Zeit ist trotz dringenden Bedarfs an Therapiemöglichkeiten für die terminale Herzinsuffizienz nur die Herztransplantation als einzige kurative Therapie etabliert. Der Mangel an Spenderorganen jedoch macht die Suche nach therapeutischen Alternativen wie z. B. die Verwendung autologer Skelettmuskulatur in Form von muskulären Blutpumpen zur Herzunterstützung notwendig. Der klinischen Anwendung dieser so genannten Skelettmuskelventrikel steht vor allem die Kraftreduktion im Weg, welche durch die kontinuierliche elektrische Stimulation mit konsekutiver Umwandlung in ausschließlich Typ I-Fasern bedingt ist.

Im Kaninchenmodell hatte sich aber gezeigt, dass durch geringere mittlere Pulsfrequenzen von unter 5 Hz die Induktion einer entsprechenden Faserumwandlung in schnelle und kraftvolle oxidative Typ IIA-Fasern erreichbar ist (65). Weil im Großtiermodell ein niedrigerer Schwellenwert für eine mittlere Pulsfrequenz zu erwarten ist, wählten wir eine entsprechend niedrigere Frequenz von 2 Hz, um diese an intrathorakal platzierten Skelettmuskelventrikeln von Bürenziegen zu testen. Mittels einer bereits speziell dafür entwickelten Methode konnten Druckmessungen vorgenommen und daraus verschiedene fluiddynamische Parameter wie Schlagvolumen und Schlagarbeit etc. ermittelt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass in der von mir untersuchten Gruppe, welche mit 2 Hz stimuliert worden war, über 24 Stunden (bei Grundfrequenz) kein leistungssteigernder Effekt gegenüber einer bereits veröffentlichten mit 7 Hz stimulierten Gruppe erzielt wurde. Ferner zeigte sich, dass eine Umwandlung in Typ I-Fasern erst nach längerer Stimulationszeit als in der 7 Hz-Gruppe erfolgt. Daher ist davon auszugehen, dass die mittlere Pulsfrequenz, mit welcher eine über einen längeren Zeitraum stabile Umwandlung in größtenteils schnelle oxidative Typ IIA-Fasern erreicht werden kann, noch unter 2 Hz liegt.

Das wesentliche Ergebnis dieser Untersuchung ist jedoch, dass die Skelettmuskelventrikel bei einer kurzzeitigen Erhöhung der Kontraktionsfrequenz in der Lage waren, eine bis zu 10-fach höhere Förderleistung gegenüber der bei der Grundfrequenz gemessenen zu erbringen (1,5-3,0 l/min).

Diese Daten zeigen, dass muskuläre Herzunterstützungssysteme das Potential für eine klinisch relevante alternative Therapie in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz besitzen.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Annual Report 2009. 2010. Eurotransplant International Foundation [<http://www.eurotransplant.nl>]. Tag des Zugriffs: 10-7-2010.
- (2) Funktionsrate nach Herztransplantation. 2010. Deutsche Stiftung Organtransplantation. [<http://www.dso.de>]. Tag des Zugriffs: 16-7-2010.
- (3) Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update. Dallas Texas. 2010. American Heart Association [<http://www.americanheart.org>]. Tag des Zugriffs: 10-7-2010.
- (4) Statistics for the heart transplantations 2009. 2010. Eurotransplant International Foundation [<http://www.eurotransplant.nl>]. Tag des Zugriffs: 10-7-2010.
- (5) Acker MA, Hammond RL, Mannion JD, Salmons S, Stephenson LW. An autologous biologic pump motor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92(4):733-746.
- (6) 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* 1987; 236(4799):324-327.
- (7) Anderson WA, Ianuzzo CD, Klabunde RE. Cardiomyoplasty: studies on goat latissimus dorsi blood flow and muscle damage following surgical dissection and chronic electrical stimulation. *J Card Surg* 1996; 11(4):237-246.
- (8) Arpesella G, Carraro U, Mikus PM, Dozza F, Lombardi P, Marinelli G et al. Activity-rest stimulation of latissimus dorsi for cardiomyoplasty: 1-year results in sheep. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6):1983-1990.
- (9) Boeken U, Feidt P. Lion Heart LVD-2000. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 3: 161-166.
- (10) Bridges CR, Hammond RL, Anderson DR. Cardiomyoplasty, In: Carpentier A, Chachques JC, Grandjean P, editors. *Skeletal muscle powered counterpulsation*. Mount Kisco NY: Futura Publishing Co, 1991. 227-49.
- (11) Brown WE, Salmons S, Whalen RG. The sequential replacement of myosin subunit isoforms during muscle type transformation induced by long term electrical stimulation. *J Biol Chem* 1983; 258(23):14686-14692.

- (12) Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM. Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J Physiol* 1960; 150:417-39.:417-439.
- (13) Burke RE, Levine DN, Tsairis P, Zajac FE, III. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. *J Physiol* 1973; 234(3):723-748.
- (14) Carraro U, Barbiero M, Docali G, Cotogni A, Rigatelli G, Casarotto D et al. Demand dynamic cardiomyoplasty: mechanograms prove incomplete transformation of the rested latissimus dorsi. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(1):67-73.
- (15) Carraro U, Rigatelli G, Rossini K, Barbiero M, Rigatelli G. Demand dynamic bio-girdling in heart failure: improved efficacy of dynamic cardiomyoplasty by LD contraction during aortic out-flow. *Int J Artif Organs* 2003; 26(3):217-224.
- (16) Chachques JC, Grandjean PA, Tommasi JJ, Perier P, Chauvaud S, Bourgeois I et al. Dynamic cardiomyoplasty: a new approach to assist chronic myocardial failure. *Life Support Syst* 1987; 5(4):323-327.
- (17) Chiu RC, Kochamba G, Walsh G, Dewar M, Desrosiers C, Dionisopoulos T et al. Biochemical and functional correlates of myocardium-like transformed skeletal muscle as a power source for cardiac assist devices. *J Card Surg* 1989; 4(2):171-179.
- (18) Chiu RC, Walsh GL, Dewar ML, De Simon JH, Khalafalla AS, Ianuzzo D. Implantable extra-aortic balloon assist powered by transformed fatigue-resistant skeletal muscle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94(5):694-701.
- (19) Cho PW, Levin HR, Curtis WE, Tsitlik JE, DiNatale JM, Kass DA et al. Pressure-volume analysis of changes in cardiac function in chronic cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(1):38-45.
- (20) Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(10):1031-1049.
- (21) Dewar ML, Drinkwater DC, Wittnich C, Chiu RC. Synchronously stimulated skeletal muscle graft for myocardial repair. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87(3):325-331.
- (22) Doenst T SCBF. Ventrikelrekonstruktion bei ischämischer Kardiomyopathie. *Dtsch Arztebl* 2004; 9:A570-576.
- (23) Duan C, Trumble DR, Scalise D, Magovern JA. Intermittent stimulation enhances function of conditioned muscle. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt 2):R1534-R1540.

- (24) Eerbeek O, Kernell D, Verhey BA. Effects of fast and slow patterns of tonic long-term stimulation on contractile properties of fast muscle in the cat. *J Physiol* 1984; 352:73-90.
- (25) Eisenberg BR, Brown JM, Salmons S. Restoration of fast muscle characteristics following cessation of chronic stimulation. The ultrastructure of slow-to-fast transformation. *Cell Tissue Res* 1984; 238(2):221-230.
- (26) Eisenberg BR, Salmons S. The reorganization of subcellular structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. A stereological study. *Cell Tissue Res* 1981; 220(3):449-471.
- (27) Fahrenkrog N. Der Einfluß von Trijodthyronin auf Beta-2-Adrenorezeptor stimulierte und dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel. Med. Diss. Lübeck, 2008.
- (28) Ferguson AS, Stone HE, Roessmann U, Burke M, Tisdale E, Mortimer JT. Muscle plasticity: comparison of a 30-Hz burst with 10-Hz continuous stimulation. *J Appl Physiol* 1989; 66(3):1143-1151.
- (29) Fleckenstein W. persönliche Mitteilung, 1990.
- (30) Golenhofen K. Mechanische Leistungen des Herzens. In: Golenhofen K, editor. *Basislehrbuch Physiologie*. München: Urban & Fischer Verlag, 4. Aufl., 2006: 185-186.
- (31) Green HJ, Pette D. Early metabolic adaptations of rabbit fast-twitch muscle to chronic low-frequency stimulation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997; 75(5):418-424.
- (32) 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* 1997; 95(2):497-502.
- (33) Guldner NW. Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren biomechanischen Herzens. Med. Habil. Schr. Lübeck, 1998.
- (34) Guldner NW, Eichstaedt HC, Klapproth P, Tilmans MH, Thuaudet S, Umbrain V et al. Dynamic training of skeletal muscle ventricles. A method to increase muscular power for cardiac assistance. *Circulation* 1994; 89(3):1032-1040.
- (35) Guldner NW, Jasmund I, Zimmermann H, Heinlein M, Girndt B, Grossherr M et al. The first self-endothelialized titanium-coated glutaraldehyde-fixed heart valve prosthesis within systemic circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(1):248-250.
- (36) Guldner NW, Jasmund I, Zimmermann H, Heinlein M, Girndt B, Meier V et al. Detoxification and endothelialization of glutaraldehyde-fixed bovine pericardium with titanium coating: a new technology for cardiovascular tissue engineering. *Circulation* 2009; 119(12):1653-1660.

- (37) Guldner NW, Kajahn J, Klinger M, Sievers HH, Kruse C. Autonomously contracting human cardiomyocytes generated from adult pancreatic stem cells and enhanced in co-cultures with myocardial biopsies. *Int J Artif Organs* 2006; 29(12):1158-1166.
- (38) Guldner NW, Klapproth P, Fischer T, Rumpel E, Büchner I, Keller R et al. Functional adapted stimulation pattern during a dynamic training of skeletal muscle ventricles in adult boor goats. 1997. *BAM*. 7(1): 67-72.
- (39) Guldner NW, Klapproth P, Grossherr M, Brugge A, Sheikhzadeh A, Tolg R et al. Biomechanical hearts: muscular blood pumps, performed in a 1-step operation, and trained under support of clenbuterol. *Circulation* 2001; 104(6):717-722.
- (40) Guldner NW, Klapproth P, Grossherr M, Stephan M, Rumpel E, Noel R et al. Clenbuterol-supported dynamic training of skeletal muscle ventricles against systemic load: a key for powerful circulatory assist? *Circulation* 2000; 101(18):2213-2219.
- (41) Guldner NW, Klapproth P, Schwarz PO, Hardel T, Rumpf PM, Kajahn J et al. Bio-technologies for a glandular stem cell cardiomyopexy. *Ann Anat* 2009; 191(1):45-50.
- (42) Guldner NW, Tilmans MH, DeHaan H, Ruck K, Bressers H, Messmer BJ. Development and training of skeletal muscle ventricles with low preload. *J Card Surg* 1991; 6(1 Suppl):175-183.
- (43) Hakami L, Ensminger SM, Feyrer R. AbioCor IRH. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 3: 141-148.
- (44) Hesketh JE, Campbell GP, Loblely GE, Maltin CA, Acamovic F, Palmer RM. Stimulation of actin and myosin synthesis in rat gastrocnemius muscle by clenbuterol; evidence for translational control. *Comp Biochem Physiol C* 1992; 102(1):23-27.
- (45) Holman WL. Microbiology of infection in mechanical circulatory support. *Int J Artif Organs* 2007; 30(9):764-770.
- (46) Hudlicka O, Tyler KR, Srihari T, Heilig A, Pette D. The effect of different patterns of long-term stimulation on contractile properties and myosin light chains in rabbit fast muscles. *Pflugers Arch* 1982; 393(2):164-170.
- (47) Ianuzzo CD, Ianuzzo SE, Anderson WA. Cardiomyoplasty: transformation of the assisting muscle using intermittent versus continuous stimulation. *J Card Surg* 1996; 11(4):293-303.
- (48) Ianuzzo CD, Ianuzzo SE, Chalfoun N, Feild M, Locke M, Fernandez J et al. Cardiomyoplasty: comparison of latissimus dorsi muscles of three large mammals with that of human. *J Card Surg* 1996; 11(1):30-36.

- (49) Jarvis JC. Power production and working capacity of rabbit tibialis anterior muscles after chronic electrical stimulation at 10 Hz. *J Physiol* 1993; 470:157-69.:157-169.
- (50) Jarvis JC, Kwende MM, Shortland A, Eloakley RM, Gilroy SJ, Black RA et al. Relation between muscle contraction speed and hydraulic performance in skeletal muscle ventricles. *Circulation* 1997; 96(7):2368-2375.
- (51) Jarvis JC, Mayne CN, Salmons S. Basic studies on skeletal muscle for cardiac assistance. *J Card Surg* 1991; 6(1 Suppl):204-209.
- (52) Jarvis JC, Sutherland H, Mayne CN, Gilroy SJ, Salmons S. Induction of a fast-oxidative phenotype by chronic muscle stimulation: mechanical and biochemical studies. *Am J Physiol* 1996; 270(1 Pt 1):C306-C312.
- (53) Kantrowitz A, McKinnon WM. The experimental use of the diaphragm as an auxiliary myocardium. *Surg Forum* 1958; 9:266-8.:266-268.
- (54) Karow TL-RR. Herzinsuffizienz. In: Karow T, editor. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2008. Thomas Karow, Köln, 16. Aufl.: 2008: 280-292.
- (55) Karpati G, Engel WK. Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasedgmental denervation, peripheral nerve section, and skeletal fixation. *Neurology* 1968; 18(7):681-692.
- (56) Kernell D, Donselaar Y, Eerbeek O. Effects of physiological amounts of high- and low-rate chronic stimulation on fast-twitch muscle of the cat hindlimb. II. Endurance-related properties. *J Neurophysiol* 1987; 58(3):614-627.
- (57) Kernell D, Eerbeek O, Verhey BA, Donselaar Y. Effects of physiological amounts of high- and low-rate chronic stimulation on fast-twitch muscle of the cat hindlimb. I. Speed- and force-related properties. *J Neurophysiol* 1987; 58(3):598-613.
- (58) Klapproth P. Methodik zur Evaluierung eines dynamischen Trainings für Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät und am biomechanischen Herzen. Diss. Lübeck, 1999.
- (59) 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(10):580-588.
- (60) Konertz W. Thoraxchirurgie: Herz und herznahe Gefäße. In: Häring R, Zilch H, editors. *Chirurgie*. Berlin, New York: de Gruyter, 4. Aufl., 1997: Kap. 33: 419-420.
- (61) Kratz JM, Johnson WS, Mukherjee R, Hu J, Crawford FA, Spinale FG. The relation between latissimus dorsi skeletal muscle structure and contractile function after cardiomyoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(3):868-878.

- (62) Kurowski V. Herzinsuffizienz. In: Renz-Polster H KS, editor. Basislehrbuch Innere Medizin. München/Jena: Urban und Fischer, 4. Aufl., 2008: 87-97.
- (63) Lange R, Hagl S. [Dynamic cardiomyoplasty: current status and concepts of the mechanism of action]. *Z Kardiol* 1996; 85 Suppl 6:309-15.:309-315.
- (64) Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106(24):3068-3072.
- (65) Lopez-Guajardo A, Sutherland H, Jarvis JC, Salmons S. Dynamics of stimulation-induced muscle adaptation: insights from varying the duty cycle. *J Muscle Res Cell Motil* 2000; 21(8):725-735.
- (66) Lopez-Guajardo A, Sutherland H, Jarvis JC, Salmons S. Induction of a fatigue-resistant phenotype in rabbit fast muscle by small daily amounts of stimulation. *J Appl Physiol* 2001; 90(5):1909-1918.
- (67) Lu H, Fietsam R, Jr., Hammond RL, Nakajima H, Mocek FW, Thomas GA et al. Skeletal muscle ventricles: left ventricular apex to aorta configuration. *Ann Thorac Surg* 1993; 55(1):78-85.
- (68) Mabuchi K, Szvetko D, Pinter K, Sreter FA. Type IIB to IIA fiber transformation in intermittently stimulated rabbit muscles. *Am J Physiol* 1982; 242(5):C373-C381.
- (69) Mayne CN, Sutherland H, Jarvis JC, Gilroy SJ, Craven AJ, Salmons S. Induction of a fast-oxidative phenotype by chronic muscle stimulation: histochemical and metabolic studies. *Am J Physiol* 1996; 270(1 Pt 1):C313-C320.
- (70) McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 thoratec ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(5):1233-1238.
- (71) Mehlhorn U, Geißler H-J. Intraaortale Ballongegenpulsation. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Steinkoff Verlag Darmstadt, 2003: Kap. 1: 3-10.
- (72) Müller J, Wenig Y-G, Hetzer R. INCOR. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 3: 149-160.
- (73) Nakajima H, Niinami H, Hooper TL, Hammond RL, Nakajima HO, Lu H et al. Cardiomyoplasty: probable mechanism of effectiveness using the pressure-volume relationship. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(2):407-415.
- (74) Petrou M, Clarke S, Morrison K, Bowles C, Dunn M, Yacoub M. Clenbuterol increases stroke power and contractile speed of skeletal muscle for cardiac assist. *Circulation* 1999; 99(5):713-720.

- (75) Pette D, Muller W, Leisner E, Vrbova G. Time dependent effects on contractile properties, fibre population, myosin light chains and enzymes of energy metabolism in intermittently and continuously stimulated fast twitch muscles of the rabbit. *Pflugers Arch* 1976; 364(2):103-112.
- (76) Pietch LE, Harig F. Gerinnungssystem. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 4: 179-190.
- (77) Pochettino A, Spanta AD, Hammond RL, Anderson DR, Bridges CR, Jr., Samet P et al. Skeletal muscle ventricles for total heart replacement. *Ann Surg* 1990; 212(3):345-352.
- (78) Radovsky AS, Van Vleet JF, Stokes KB, Tacker WA, Jr. Paired comparisons of steroid-eluting and nonsteroid endocardial pacemaker leads in dogs: electrical performance and morphologic alterations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(7):1085-1094.
- (79) Reimann A, Börner M, Metzler-Bertram U, Weyand M. Abiomed BVS 5000. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: 83-90.
- (80) Rigatelli G, Carraro U, Barbiero M, Zanchetta M, Dimopoulos K, Cobelli F et al. Activity-rest stimulation protocol improves cardiac assistance in dynamic cardiomyoplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(3):478-482.
- (81) Salmons S. Exercise, stimulation and type transformation of skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1994; 15(3):136-141.
- (82) Salmons S. Adaptive change in electrically stimulated muscle: a framework for the design of clinical protocols. *Muscle Nerve* 2009; 40(6):918-935.
- (83) Salmons S, Henriksson J. The adaptive response of skeletal muscle to increased use. *Muscle Nerve* 1981; 4(2):94-105.
- (84) Salmons S, Jarvis JC. The Working Capacity of Skeletal Muscle Transformed for Use in a Cardiac Assist Role. *Transformed Muscle for Cardiac Assist*. In: Chiu RC, Bourgeois I, editors. NY: Futura Publishing, 1990: 96.
- (85) Salmons S, Jarvis JC. Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches. *Br Heart J* 1992; 68(3):333-338.
- (86) Salmons S, Sreter FA. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature* 1976; 263(5572):30-34.
- (87) Salmons S, Vrbova G. The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. *J Physiol* 1969; 201(3):535-549.

- (88) Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In: Peachey HD, editor. Handbook of Physiology, Section 10 Skeletal muscle. Williams & Wilkins for the American Physiological Society, 1983. Kap. 19: 555-631.
- (89) Schmidt C. Infektionen. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 4: 191-197.
- (90) Schmitz E, Vetter HO. Impella Mikroaxialpumpe. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 1: 37-45.
- (91) Schuler M, Pette D. Fiber transformation and replacement in low-frequency stimulated rabbit fast-twitch muscles. Cell Tissue Res 1996; 285(2):297-303.
- (92) Seitz T, Buchert R, Hakami L, Weyand M. Berlin Heart Excor System. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 2. 77-82.
- (93) Sharif Z, Hammond RL, McDonald P, Vander HR, Stephenson LW. The functional and histological effects of clenbuterol on the canine skeletal muscle ventricle. J Surg Res 2005; 123(1):89-95.
- (94) Sutherland H, Jarvis JC, Kwende MM, Gilroy SJ, Salmons S. The dose-related response of rabbit fast muscle to long-term low-frequency stimulation. Muscle Nerve 1998; 21(12):1632-1646.
- (95) Sutherland H, Salmons S, Ramnarine IR, Capoccia M, Walsh AA, Jarvis JC. Adaptive conditioning of skeletal muscle in a large animal model (*Sus domesticus*). J Anat 2006; 209(2):165-177.
- (96) Suzuki T, Kikuchi Y, Sakurada T, Hirano T, Kitada M, Kusajima K et al. [Endoventricular circular patch plasty (dor operation) for postinfarction left ventricular aneurysm and ischemic cardiomyopathy]. Kyobu Geka 2001; 54(7):539-543.
- (97) Tandler R. Medos-VAD-System. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 2: 65-76.
- (98) Tang AT, Jarvis JC, Hooper TL, Salmons S. Observation and basis of improved blood flow to the distal latissimus dorsi muscle: a case for electrical stimulation prior to grafting. Cardiovasc Res 1998; 40(1):131-137.
- (99) Termet H, Chalencon JL, Estour E, Gaillard P, Favre JP. [Transplantation on the myocardium of a striated muscle stimulated by a pacemaker]. Ann Chir Thorac Cardiovasc 1966; 5(2):260-263.

- (100) Thomas GA, Isoda S, Hammond RL, Lu H, Nakajima H, Nakajima HO et al. Pericardium-lined skeletal muscle ventricles: up to two years' in-circulation experience. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(6):1698-1706.
- (101) Trumble DR, LaFramboise WA, Duan C, Magovern JA. Functional properties of conditioned skeletal muscle: implications for muscle-powered cardiac assist. *Am J Physiol* 1997; 273(2 Pt 1):C588-C597.
- (102) Vetter HO, Schmitz E, Driever R. Novacor LVAS. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 3: 111-116.
- (103) Westerhof N, Elzinga G, Sipkema P. An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol* 1971; 31(5):776-781.
- (104) Wilhelm MJ, Rötger J. TCI-Heart Mate I. In: Feidt P, Vetter HO, Weyand M, editors. *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung*. Darmstadt: Steinkoff Verlag, 2003: Kap. 3: 99-110.
- (105) Woo EB, Jarvis JC, Hooper TL, Salmons S. Avoiding ischemia in latissimus dorsi muscle grafts: electrical prestimulation versus vascular delay. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(6):1927-1932.
- (106) Woo EB, Tang AT, Jarvis JC, Hasleton PS, Salmons S, Hooper TL. Improved viability of latissimus dorsi muscle grafts after electrical prestimulation. *Muscle Nerve* 2002; 25(5):679-684.

7. Anhang

7.1 Messergebnisse

Tabelle 9a: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Stimulation mit hoher mittlerer Pulsfrequenz (7 Hz) etwa 50 Tage postoperativ.

	7 Hz-Gruppe				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	50	50	48	48	54
Kontraktionen pro Minute, bpm	0,99	5,77	1,99	2,46	3
Maximaldruck, mmHg	177	112,5	205,6	255,3	218
Schlagvolumen, ml	76,5	58,1	25,6	48	78,7
Schlagminutenvolumen, ml	75,7	335,2	50,9	118,1	236
Schlagenergie, J	1,07	0,75	0,49	0,9	1,4
Schlagenergie pro Tag, kJ/d	0,77	2,66	1,39	1,93	5,9
Compliance,C30ml, ml/mmHg	0,7	0,6	0,35	0,65	0,3
HWZ _{Relax} /SV, ms/ml	0,86	1,53	2,34	1,47	1
tPmax/SV,ms/ml	4,03	3,98	6,7	5,88	3,18
+dP/dt max, mmHg/s	1097	245	1325	1540	1426
-dP/dt max, mmHg/s	2214	531	1811	2374	1746

Tabelle 9b: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Stimulation mit hoher mittlerer Pulsfrequenz (7 Hz) etwa 100 Tage postoperativ.

	7 Hz-Gruppe				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	104	97	97	108	103
Kontraktionen pro Minute, bpm	5,77	42,9	5,77	13,7	6
Maximaldruck, mmHg	169,8	81,6	187,6	225,8	220
Schlagvolumen, ml	50,2	18,3	10	33,8	75,5
Schlagminutenvolumen, ml	289,6	785,1	57,7	463,1	453
Schlagenergie, J	0,7	0,18	0,17	0,63	0,17
Schlagenergie pro Tag, kJ/d	5,8	11,39	1,19	12,5	8,3
Compliance,C30ml, ml/mmHg	0,8	0,6	0,14	0,7	0,36
HWZ _{Relax} /SV, ms/ml	1,65	12,8	12,8	3,85	1,18
tPmax/SV,ms/ml	4,32	10,15	24,6	8,85	3,89
+dP/dt max, mmHg/s	1235	109	978	986	918
-dP/dt max, mmHg/s	1201	106	796	1045	1343

7. Anhang

Tabelle 9c: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Stimulation mit hoher mittlerer Pulsfrequenz (7 Hz) etwa 150 Tage postoperativ.

	7 Hz-Gruppe				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	152	148 (202)	148 (246)	152	155
Kontraktionen pro Minute, bpm	22	20 (33)	27 (36)	42	14
Maximaldruck, mmHg	192	154 (210)	209 (251)	102	224
Schlagvolumen, ml	31	29,9 (33)	20,9 (34)	18,4	16,1
Schlagminutenvolumen, ml	682	598 (1090)	564 (1235)	772	225
Schlagenergie, J	0,34	0,41 (0,56)	0,24 (0,54)	0,14	0,27
Schlagenergie pro Tag, kJ/d	10,8	11,8 (26,8)	9,3 (27,8)	8,3	5,5
Compliance,C30ml, ml/mmHg	0,23	0,34	0,16	0,29	0,08
HWZ _{Relax} /SV, ms/ml	8,8	14,8 (11,6)	8 (6,9)	8,3	19,3
tPmax/SV,ms/ml	8,3	19,3	8,8	8	14,8
+dP/dt max, mmHg/s	968	836 (1027)	1077 (1102)	1169	1618
-dP/dt max, mmHg/s	910	1080 (923)	928 (901)	1136	1088

(Klammerwerte) beschreiben die Werte, die bei maximaler Beobachtungszeit zu messen waren.

Tabelle 10a: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Stimulation mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz (2 Hz) etwa 50 Tage postoperativ.

	2 Hz-Gruppe				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	57	43	50	53	58
Kontraktionen pro Minute, bpm	7,9	5,9	7,7	7,9	7,7
Maximaldruck, mmHg	95,8	100,3	136,1	128,1	132,7
Schlagvolumen, ml	59	20	19,3	20,5	40
Schlagminutenvolumen, ml	465,7	118,1	148,7	161,6	371,8
Schlagenergie, J	0,66	0,27	0,25	0,25	0,51
Schlagenergie pro Tag, kJ/d	7,49	1,9	2,79	2,83	6,63
Compliance,C30ml, ml/mmHg	1,5	0,57	0,23	0,38	0,81
HWZ _{Relax} /SV, ms/ml	93,27	45,56	107,07	77	87
tPmax/SV, ms/ml	3,02	6,42	13,74	7,68	5,89
+dP/dt max, mmHg/s	195	381	361	537	416
-dP/dt max, mmHg/s	290	418	532	619	431

7. Anhang

Tabelle 10b: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Stimulation mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz (2 Hz) etwa 100 Tage postoperativ.

	2 Hz-Gruppe				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	95	105	124	116	105
Kontraktionen pro Minute, bpm	7,7	5,9	7,7	7,7	7,7
Maximaldruck, mmHg	113,2	126,2	136,8	122,5	119,2
Schlagvolumen, ml	73,8	20,7	19,9	13,8	55,5
Schlagminutenvolumen, ml	567,3	122,6	152,7	109	416
Schlagenergie, J	0,91	0,25	0,3	0,21	0,69
Schlagenergie pro Tag, kJ/d	10,03	2,17	2,78	1,85	7,48
Compliance,C30ml, ml/mmHg	1,43	0,34	0,23	0,23	0,81
HWZ _{Relax} /SV, ms/ml	119,65	53,43	124,5	132,07	112,5
tPmax/SV, ms/ml	3,37	6,33	13,85	13,51	4,04
+dP/dt max, mmHg/s	248	701	442	494	337
-dP/dt max, mmHg/s	327	644	520	328	322

Tabelle 10c: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Stimulation mit niedriger mittlerer Pulsfrequenz (2 Hz) etwa 150 Tage postoperativ.

	2 Hz-Gruppe				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	164 (265)	151 (269)	162	162	133
Kontraktionen pro Minute, bpm	7,7	5,9 (9,7)	7,7	7,7	7,7
Maximaldruck, mmHg	106,2(94,29)	149,8(143,54)	131,6	131,5	106,4
Schlagvolumen, ml	29,16(11,37)	18,9(17,74)	14,3	11,8	48,4
Schlagminutenvolumen, ml	224,3(87,47)	112,1(171,7)	110,1	96,5	363,2
Schlagenergie, J	0,51(0,12)	0,25(0,22)	0,22	0,16	0,55
Schlagenergie pro Tag, kJ/d	3,71(1,37)	2,18(3,12)	2,04	1,74	5,95
Compliance,C30ml,ml/mmHg	0,75 (0,54)	0,2 (0,27)	0,22	0,22	1,15
HWZ _{Relax} /SV, ms/ml	66,87(147,57)	103,13(147,83)	105,5	146,08	120,83
tPmax/SV, ms/ml	8,61(0,24)	7,93(0,18)	19,5	19,87	4,25
+dP/dt max, mmHg/s	212(223)	775(780)	414	368	298
-dP/dt max, mmHg/s	244(264)	717(766)	456	301	286

(Klammerwerte) beschreiben die Werte, die bei maximaler Beobachtungszeit zu messen waren.

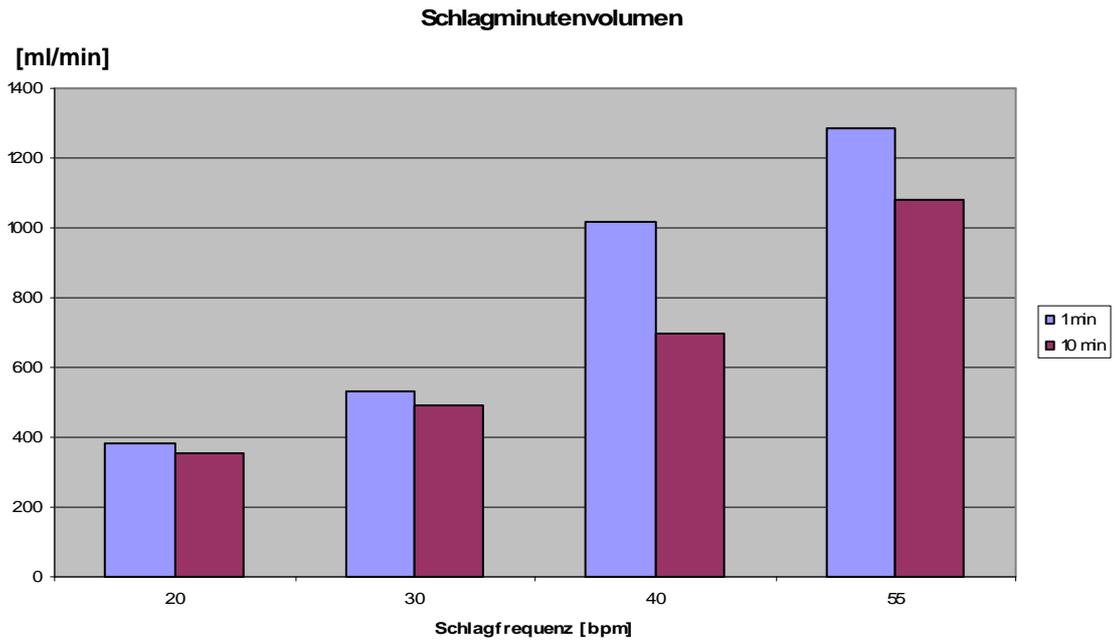


Abbildung 34: Fatigue-Test der Ziege 2 am 150. Messtag (151. und 154. Tag).

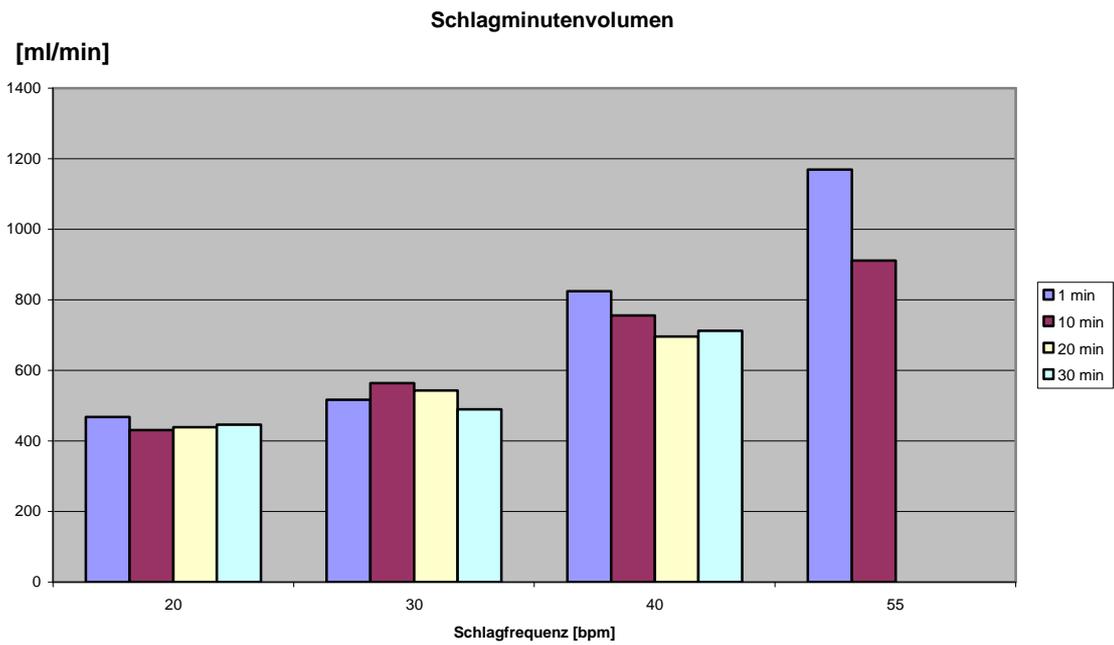


Abbildung 35: Fatigue-Test der Ziege 2 am 250. Messtag (266. und 269. Tag).

7.2 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Norbert W. Guldner für die Überlassung des Themas und vor allem für die ansteckende Begeisterung und Kreativität. Außerdem vermittelte er mir die Freude am operativen sowie am experimentellen Arbeiten.

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

Für die bereits erfolgten Vorarbeiten und die Überlassung der in einer früheren Versuchsreihe erhobenen Daten danke ich Herrn Dr. med. Martin Stephan.

Weiterhin schulde ich Herrn Dr. Ing. Peter Klapproth einen großen Dank, der für das Lösen vieler „Computerprobleme“ verantwortlich ist und damit sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Frau Britta Keding danke ich für die tatkräftige und persönliche Unterstützung über die gesamte Zeit, ferner Herrn Dr. med. Martin Großherr für seine motivierende Art und die Einführung in die Grundzüge der Anästhesie.

Herrn Matthias Geier, Frau Dr. med. Natalie Fahrenkrog und Herrn Dr. med. Andreas Brügge verdanke ich viele lustige Stunden am Messplatz im Tierstall bzw. beim zeitaufwändigen Einfangen der Ziegen auf der Weide.

Für die kompetente und liebevolle Pflege und Betreuung der Versuchstiere möchte ich Herrn Dr. med. vet. Ralf Noel und seinen Mitarbeitern der „Gemeinsamen Tierhaltung“, insbesondere Herrn W. Jacobs, Frau K. Lünsmann, und Frau S. Finke, meinen Dank aussprechen.

Außerdem verdienen meinen Dank mein Ehemann Dr. med. Gunnar Neumann und Frau Dr. med. Kirstin Faust für das „Korrekturlesen“ und die vielen konstruktiven Anmerkungen und ihre Geduld, ohne sie wäre diese Arbeit kaum verwirklicht worden. Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und Geschwistern, insbesondere meinem Bruder Johannes Marquardt, einen Riesendank für die Sicherung der Rohdaten aussprechen.

7.3 Curriculum vitae

PERSÖNLICHE DATEN



Nadin Judith Neumann geb. Marquardt

Geburtsdatum 20. April 1979
Geburtsort Oldenburg i. Holstein
Familienstand verheiratet
Staatsangehörigkeit deutsch

SCHULAUSSBILDUNG

1985 – 1989 Grundschule, Landkirchen
1989 – 1998 Inselgymnasium, Burg a.F.
20.06.1998 Abitur

STUDIUM

Okt. `98 – Nov. `04 Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
Sep. 2000 Physikum
Aug. 2001 1. Staatsexamen
Sep. 2003 2. Staatsexamen
Nov. 2004 3. Staatsexamen
seit 2001 experimentelle Doktorarbeit an der Klinik für Herzchirurgie,
UK-SH, Campus Lübeck

PRAKTISCHES JAHR

- Okt. 2003 Innere Medizin, Ostholstein Klinik Eutin
- Feb. 2004 Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich,
Schweiz
- Jun. 2004 Traumatologie und Allgemein Chirurgie, Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

KLINISCHE TÄTIGKEIT

- Jun. 2005 – Mär. 2007 Assistenzärztin in der Klinik für Augenheilkunde,
(Chefarzt Prof. Dr. med. F. Wilhelm) Helios Kliniken
Schwerin
- Apr. 2007-Apr. 2008 Assistenzärztin in der Klinik für Augenheilkunde,
(Chefarzt Prof. Dr. Dr. med. W. Wiegand) Asklepios Klinik
Nord, BT Heidberg
- seit April 2008 Assistenzärztin in der Augenpraxisklinik Lübeck,
Dres. Asiyo-Vogel, Fuhrmann, Macheimer