

Aus dem Zentrum für Operative Medizin I
Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. E. Gams

Statisch-dynamische Kardioplastie
-
**Therapeutische Nutzung eines perikardial eingebrachten Polypropylen-
Netzes bei dilatativer Kardiomyopathie**
-
**Eine tierexperimentelle Studie zur Entwicklung der systolischen
Herzfunktion**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von

Thomas Witte

2007

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. U. Boeken

Korreferent: Prof. U. Decking


Erklärung

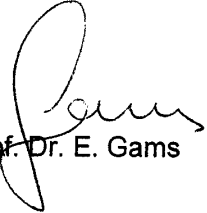
In der vorliegenden Dissertation werden Befunde vorgestellt, die bereits in publizierter Form vorliegen.

- Feindt P, Boeken U, Schipke JD, Litmathe J, Zimmermann N, Gams E. Ventricular constraint in dilated cardiomyopathy: a new, compliant textile mesh exerts prophylactic and therapeutic properties. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; Oct; 130(4):1107-1113.)

Im Namen aller Autoren bedauern Prof. Dr. P. Feindt und Prof. Dr. E. Gams ausdrücklich, dass Herr Thomas Witte nicht in die Autorenliste aufgenommen worden ist und seine substantiellen Beiträge zur Publikation daher erst in der vorliegenden Dissertation gewürdigt werden können.

26.04.08


Prof. Dr. P. Feindt


Prof. Dr. E. Gams

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1	Epidemiologie.....	6
1.2	Herzinsuffizienz.....	6
1.2.1	Definition.....	6
1.2.2	Ätiologie.....	7
1.2.3	Pathophysiologie.....	8
1.2.4	Krankheitsbild.....	11
1.3	Therapie der Herzinsuffizienz.....	12
1.3.1	Medikamentöse Therapie.....	13
1.3.2	Mechanische Kreislaufunterstützung (Assist Devices).....	16
1.3.3	Kardiomyoplastie.....	19
1.3.4	Kardioplastie.....	20
1.4	Modell und Fragestellung.....	22

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1	Vorversuche mit zwei verschiedenen Netztypen.....	24
2.1.1	Aufbau	24
2.1.2	Ergebnisse	26
2.2	Hauptversuche.....	27
2.2.1	Einleitung.....	27
2.2.2	Modell zur Erzeugung einer Herzinsuffizienz.....	29
2.2.3	Operative Strategie.....	30
2.2.4	Erfassung der Daten.....	32
2.3	Statistische Auswertung.....	34

3. ERGEBNISSE

3.1	Hämodynamische Ergebnisse.....	36
3.1.1	Vergleich der Ausgangswerte.....	36
3.1.2	Herzfrequenz.....	37
3.1.3	Systolischer linksventrikulärer Spitzendruck.....	38
3.1.4	Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit.....	40
3.1.5	Herzzeitvolumen.....	42
3.1.6	Schlagvolumen.....	44
3.2	Zusammenfassung.....	46

4. DISKUSSION

4.1	Einleitung.....	47
4.2	Kardioplastie durch ein Netz.....	49
4.3	Ergebnisdiskussion.....	52
4.4	Methodenkritik.....	55
4.5	Schlussfolgerung.....	59
4.6	Ausblick.....	59

5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	60
----	------------------------------	----

6.	<u>ADDENDUM</u>	61
----	-----------------------	----

7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	62
----	-----------------------------------	----

1. EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen weltweit. Aktuell wird die Anzahl herzinsuffizienter Patienten in Europa auf nahezu 10 Mio. geschätzt [1], für die USA geht man von ca. 5 Mio. Patienten aus [2,3]. Für Deutschland werden pro Jahr etwa 270000 Todesfälle aufgrund terminaler Herzinsuffizienz registriert. Dem gegenüber stehen hierzulande nur rund 400 potentielle Spenderherzen pro Jahr zur Verfügung, was Wartezeiten von 6 - 18 Monaten bedeutet. Aufgrund einer signifikant erhöhten Lebenserwartung der Bevölkerung und enormer Fortschritte der medikamentösen Therapiemöglichkeiten erreichen immer mehr Patienten das terminale Stadium der chronischen Herzinsuffizienz. In Anbetracht der Tatsache, dass diese Patienten trotz maximaler medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben, gewinnen chirurgische Therapieoptionen zunehmend an Bedeutung.

1.2 Herzinsuffizienz

1.2.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist definiert über eine verminderte systolische oder diastolische Pumpfunktion des Herzens. Unterschieden wird zwischen Rechtsherz-, Linksherz-, oder Globalinsuffizienz. Klinisch haben sich die Stadieneinteilungen der New-York-Heart-Association NYHA und der American Heart Association AHA etabliert. Während die New-York-Heart-Association eine Einteilung nach subjektivem Schweregrad der Symptomatik (mangelnde Belastbarkeit, Müdigkeit, Dyspnoe, Flüssigkeitsretention) (Tab 1.1) vornimmt, berücksichtigt die Einteilung der American Heart Association primär Entstehung und Progredienz der Erkrankung (Tab. 1.2) [1].

Grad I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltägliche Belastung verursacht keine Beschwerden.
Grad II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Grad III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Grad IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit.

Tab. 1.1 Revidierte NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Stadium A	Hohes Herzinsuffizienz-Risiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. HTX, iv-Inotropika, Cardiac Assist Device)

Tab. 1.2 Herzinsuffizienzklassifikation der American Heart Association AHA

1.2.2 Ätiologie

Eine chronische Herzinsuffizienz kann auf verschiedenen Ursachen basieren. 80-90% der herzinsuffizienten Patienten zeigen eine ventrikuläre Funktionsstörung, wobei in etwa 60% der Fälle eine systolische Funktionsstörung mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion <40% vorliegt. Bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen, aber überwiegend erhaltener systolischer Pumpfunktion geht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz aus [4].

Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz stellt die KHK dar (55-70%), meist im Zusammenhang mit einer arteriellen Hypertonie. Auch eine isolierte arterielle Hypertonie kann Ursache für eine Herzinsuffizienz sein. Weitere ätiologische Faktoren sind die verschiedenen Formen der Kardiomyopathie (z.B. dilatative Form, hypertroph obstruktive Form), Herzvitien, Perikarderkrankungen, entzündliche

Erkrankungen, wie z.B. die Myokarditis, Stoffwechselstörungen, wie die Hyperthyreose, toxische Wirkungen, z.B. durch Chemotherapeutika und kardiale Arrhythmien [1]. In den letzten Jahren wurden zusätzlich mehrere Gendefekte als Ursache für eine dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie identifiziert [5].

1.2.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz geht mit der Ausschöpfung der kardialen Funktionsreserven sowie der Aktivierung von funktionellen, strukturellen und molekularen Veränderungen einher. Diese Mechanismen können strukturelle und molekulare Anpassungen hervorrufen (Remodeling), die letztendlich eine Verschlechterung der Ventrikelfunktion bedingen [6].

Funktionelle Veränderungen des Herzens: Am insuffizienten Myokard bewirkt der Frank-Starling-Mechanismus bereits in Ruhe über eine Erhöhung der Vorlast, d.h. eine Erhöhung von enddiastolischem Druck und Volumen, die Aufrechterhaltung eines normalen Herzzeit- und Schlagvolumens. Bei Belastung kann eine Steigerung der Druckentwicklung nur durch eine überproportionale Zunahme der Vorlast erzielt werden, was zu einer Dilatation des Ventrikels führt. Der Anstieg des enddiastolischen Füllungsdrucks wird jedoch nur ungenügend in einen Anstieg des Schlagvolumens umgesetzt, d.h. der Frank-Starling-Mechanismus ist vorhanden, jedoch abgeschwächt.

Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist über die Verminderung der Volumendehnbarkeit des linken Ventrikels die Ventrikelfüllung erschwert. Ein normales enddiastolisches Volumen kann nur durch eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes erzielt werden, was trotz ungestörter systolischer Funktion zu einem Rückwärtsversagen führen kann [4].

Weiterhin ist ein insuffizientes Herz nicht in der Lage, über eine Steigerung der Herzfrequenz eine Kontraktilitätssteigerung zu erzielen, wie es dem gesunden Herzen möglich ist (Bowditch-Phänomen). Physiologisch kommt es beim gesunden Herzen zu einer Verkürzung der Diastole und einer konsekutiven intrazellulären Kalziumakkumulation. Beim insuffizienten Herzen ist dieses Phänomen aufgehoben [6].

Veränderungen lokaler neurohumoraler Systeme im Herzen: Durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems kann eine erhebliche Zunahme von Kontraktilität und Herzfrequenz erzielt werden. Die Stimulation der β -Adrenorezeptoren führt über eine Aktivierung der Adenylylzyklase zu einer vermehrten Bildung von cAMP, welches cAMP-abhängige Proteinkinasen aktiviert, die wiederum Kalziumkanäle aktivieren, was zu einer Steigerung des intrazellulären Kalziumangebots führt und somit kontraktilitätssteigernd wirkt. Durch die bei der Herzinsuffizienz vorherrschende adrenerge Dauerstimulation des Organismus kommt es zu einer Down-Regulation der β -Rezeptordichte, ferner kommt es durch negative Rückkopplung zu einer Reduktion der myokardialen Noradrenalinspeicher. Die Möglichkeit zur Kontraktilitätssteigerung bei steigender Belastung ist somit weiter eingeschränkt.

Die α -Rezeptoren dagegen sind voll funktionstüchtig und bewirken über eine Steigerung des peripheren Widerstandes eine Mehrarbeit für das Herz und somit eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs.

In neueren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) bei der Myokardhypertrophie eine vermehrte Aktivität zeigt und somit zu einer vermehrten Synthese von Angiotensin II führt. Auf Vorhofebene zeigt Angiotensin II positiv-inotrope Effekte, auf Ventrikel Ebene dagegen wirkt sich Angiotensin II negativ auf die Relaxation aus, insbesondere wenn eine myokardiale Vorschädigung besteht. Pathophysiologisch weiterhin bedeutsam sind gefäßverengende und endothelschädigende Effekte von Angiotensin II, es hat zusätzlich eine zentrale Rolle beim Remodeling des Herzens. Auch Aldosteron, das überwiegend in der Nebenniere gebildet wird, kann bei Herzinsuffizienz lokal im Herzen gebildet werden und führt dort zu einer Proliferation von Bindegewebszellen und zu einer Fibrosierung des Myokards [6].

Strukturelle Veränderungen des Herzens: Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz geht mit makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Herzstruktur einher, man spricht von kardialem Remodeling. Dem zugrunde liegen molekulare Prozesse, die das Fortschreiten der Herzinsuffizienz beschleunigen.

Im Rahmen einer Druckbelastung der Ventrikel, wie z.B. bei der arteriellen Hypertonie oder Aortenklappenstenose kommt es zu einer Zunahme der Wanddicke und primär zu einer konzentrischen Hypertrophie. Sekundär kann sich jedoch eine

Dilatation des Ventrikels ausbilden, welche zu einem Kontraktilitätsverlust des linken Ventrikels führt.

Eine Volumenbelastung, z.B. durch eine Aorteninsuffizienz oder ein Shuntvitium, führt zu einer exzentrischen Ausdehnung des linken Ventrikels, bei kritischer Überschreitung des Herzgewichts entsteht primär eine exzentrische Hypertrophie. Ein Kontraktilitätsverlust mit Erhöhung der enddiastolischen Diameter tritt bei Druckbelastung der Ventrikel erst spät auf, während die enddiastolischen Diameter infolge einer Volumenbelastung bereits anfänglich erhöht sind.

Ein weiterer wesentlicher Faktor beim Remodeling des Herzmuskels ist die Wandspannung, welche durch Anstieg des ventrikulären Drucks oder Vergrößerung des linksventrikulären Diameters erhöht wird. Es kommt zu einer kompensatorischen Zunahme der Wanddicke, die durch eine myozytäre Hypertrophie erzielt wird. Die Myokardhypertrophie ist ein wesentlicher Prädiktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz. Das Ungleichgewicht zwischen Myokardmasse und Koronardurchblutung kann in einer Abnahme der Pumpkraft resultieren [7,8]. Bei Drucküberlastung kommt es hauptsächlich zu einer Zunahme des Kardiomyozytenquerschnitts, bei Volumenüberlastung resultiert hauptsächlich eine Myozytendilatation [9,10].

Neben der Umstrukturierung der Myozyten erfolgt auch eine Vermehrung von kollagenem Bindegewebe, was zu einer progredienten Fibrose des Myokards führt. Die passive Dehnbarkeit wird herabgesetzt. Dieses stellt eine wesentliche Ursache für die diastolische Funktionsstörung im hypertrophierten Herzen dar [6].

Zelluläre und molekulare Veränderungen: Mittlerweile wurden viele Gendefekte identifiziert, die Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sein können und sowohl hypertrophe, als auch dilatative Kardiomyopathieformen hervorrufen [5,11].

Auf zellulärer Ebene ist der Kalziumausstrom aus der Zelle abgeschwächt und prolongiert. Ursache dafür ist eine verminderte Expression der sarkoplasmatischen Kalzium-ATPase. Es kommt zu einer intrazellulären Kalziumakkumulation.

Weiterhin ist im insuffizienten Herzen die Bereitstellung von energiereichen Phosphaten wie ATP reduziert. Inwiefern eine unzureichende Energieproduktion zur Entstehung der Herzinsuffizienz beiträgt, wird derzeit diskutiert [6].

Erhöhte Konzentrationen findet man beim insuffizienten Herzen für Angiotensin II und Aldosteron (s.o.), Vasopressin (antidiuretisches Hormon ADH), Endothelin und die natriuretischen Peptide ANP und BNP.

1.2.4 Krankheitsbild

Die Herzinsuffizienz stellt ein komplexes klinisches Syndrom dar, das durch diverse strukturelle oder molekulare Veränderungen (Kap 1.2.3) hervorgerufen werden kann, die die Ventrikelfunktion beeinträchtigen. Symptome sind Müdigkeit und Dyspnoe, zusätzlich Flüssigkeitsretention, welche sich in einer pulmonalen Stauung oder peripheren Ödemen zeigen kann [2]. Diese Symptome, welche hauptsächlich den Framingham-Kriterien 2. Ordnung [12] zuzuordnen sind (Tab 1.3), sind jedoch unspezifisch und können auch durch andere Erkrankungen hervorgerufen werden, wie z.B. Lungenerkrankungen oder Adipositas. Kriterien für die klinische Diagnose der Herzinsuffizienz sind in Tabelle 1.3 aufgeführt. Es besteht keine Relation zwischen Symptomen und Schweregrad der Herzinsuffizienz [13].

Zur Objektivierung der klinischen Symptome stehen verschiedene diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung. Die wichtigste nichtinvasive Methode dabei stellt die Echokardiographie dar. Wichtigste pathologische Befunde sind Störungen der Pumpfunktion, vermehrte diastolische Füllung, ventrikuläre Hypertrophie und Insuffizienzen der AV-Klappen. Zur weiteren Routinediagnostik gehören das EKG, Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen (Nachweis einer Kardiomegalie mit Herz-Thorax-Quotient $> 0,5$, Pleuraergüsse, pulmonale Stauung), sowie Laboruntersuchungen (Erhöhung der natriuretischen Peptide bei Herzinsuffizienz). Nachgeordnete Untersuchungsverfahren sind Stressechokardiographie und Belastungstests, Lungenfunktionstest, Langzeit-EKG, nuklearmedizinische Verfahren, oder die Koronarangiographie [3,13]. Sie dienen hauptsächlich der Klärung der Ätiologie der Herzinsuffizienz und der Verifizierung weiterer Risikofaktoren.

Framingham-Kriterien 1. Ordnung

Paroxysmale nächtliche Dyspnoe
Halsvenenstauung
Pulmonale Rasselgeräusche
Kardiomegalie
Akutes Lungenödem
3. Herzton
Erhöhter zentraler Venendruck
Hepatojugulärer Reflux
Gewichtsabnahme > 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie

Framingham-Kriterien 2. Ordnung

Unterschenkelödeme
Nächtlicher Husten
Belastungsdyspnoe
Hepatomegalie
Pleuraergüsse
Tachykardie HF >120/min
Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums

Tab 1.3 *Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz: Für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz müssen 2 Kriterien 1. Ordnung oder 1 Kriterium 1. Ordnung und 2 Kriterien 2. Ordnung vorhanden sein [12].*

1.3 Therapie der Herzinsuffizienz

Die Therapie der Herzinsuffizienz ist stadienabhängig und sollte bei symptomatischer Manifestation eingeleitet werden. Die vorhandenen Leitlinien unterscheiden Allgemeinmaßnahmen, konservative und operative Therapiestrategien.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie DGK [1] orientieren sich dabei weitestgehend an den Richtlinien der European Society of Cardiology ESC [13] und den Richtlinien und Empfehlungen der American Heart Association AHA [2].

Die Prävention einer chronischen Herzinsuffizienz kann durch eine frühzeitige Behandlung kausaler Erkrankungen erzielt werden. Dieses beinhaltet die konsequente Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus), die Behandlung einer Myokardischämie, die frühzeitige Revaskularisation bei akutem Myokardinfarkt, Prävention von Reinfarkten, die Therapie von Klappenfehlern oder Herzvitien, sowie die von kardialen Arrhythmien.

Bei jedem Patienten sollten zunächst alle kausalen Therapieansätze zur Beseitigung der Ursache einer Herzinsuffizienz voll ausgeschöpft werden [1,2,13].

Zusätzlich zur kausalen Therapie sollten allgemeine Therapie- und Verhaltensempfehlungen ausgesprochen werden, wie z.B. Gewichtsnormalisierung, Kochsalzrestriktion, Limitierung der Flüssigkeitszufuhr, Reduktion der Risikofaktoren und moderates Ausdauertraining [1,2,13].

1.3.1 Medikamentöse Therapie

ACE-Hemmer: ACE-Hemmer werden bei allen Patienten mit verminderter linksventrikulärer systolischer Funktion (Ejektionsfraktion < 40%) unabhängig von der Symptomatik (NYHA I-IV) und bei Patienten, die im Rahmen eines Herzinfarkts eine Herzinsuffizienz entwickelt haben, empfohlen [1,13]. Die AHA spricht Empfehlungen für ACE-Hemmer für Patienten in den AHA-Stadien A-C aus [2].

β-Blocker: β-Blocker sind bei allen Patienten mit symptomatischer stabiler ischämischer oder nicht ischämischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer indiziert, falls keine Kontraindikationen bestehen. β-Blocker zusammen mit einem ACE-Hemmer vermindern die Sterblichkeit bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion mit oder ohne Symptome einer Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt [1,13]. Die AHA empfiehlt den Gebrauch von β-Blockern für Patienten in den AHA-Stadien A-C, im Stadium A zur Behandlung der Hypertonie, für Patienten nach Myokardinfarkt im Stadium B wird die Kombinationsbehandlung mit einem ACE-Hemmer empfohlen, im Stadium C liegt eine Empfehlung für alle stabilen herzinsuffizienten Patienten ohne Kontraindikationen vor [2]. Derzeit empfohlene β-Blocker zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol und Nebivolol [1,2,13].

Diuretika: Diuretika sind bei jeder Form der Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention indiziert. Wenn möglich, sollte eine Kombination mit einem ACE-Hemmer erfolgen [1,13]. Die AHA spricht eine Klasse I-Empfehlung (gesicherte Evidenz) für Patienten im AHA-Stadium C aus [2].

Aldosteron-Antagonisten: Nach den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der American Heart Association sollten niedrig dosierte Aldosteron-Antagonisten bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) additiv zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. Nach einem Herzinfarkt vermindern Aldosteron-Antagonisten zusätzlich zum ACE-Hemmer und β -Blocker die Sterblichkeit [1,2,13].

AT₁-Rezeptor-Blocker: AT₁-Rezeptor-Blocker stellen eine sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern bei Patienten mit symptomatischer systolischer chronischer Herzinsuffizienz und ACE-Hemmer-Intoleranz dar. Die Sterblichkeit wird nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion durch AT₁-Rezeptor-Blocker in gleichem oder ähnlichem Maß gesenkt, wie durch ACE-Hemmer. Die Kombination mit einem ACE-Hemmer zeigte in 2 Studien der American Heart Association eine verminderte Hospitalisationsrate, in einer der beiden Studien zeigte sich zusätzlich eine verminderte Sterblichkeitsrate [1,2,13].

Herzglykoside: Herzglykoside sind zur Frequenzkontrolle bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern indiziert, die Kombination mit einem β -Blocker scheint den Einzelsubstanzen überlegen. Bisher ist die Datenlage für eine Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus, zusätzlich zu einer Therapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern und ggf. Diuretika, unzureichend, so dass aktuell durch die Fachgesellschaften lediglich eine Klasse IIa-Empfehlung (widersprüchliche Evidenz, Nutzen der Maßnahme jedoch wahrscheinlich) ausgesprochen wurde [1,2,13].

Vasodilanzien: Bei systolischer Herzinsuffizienz gibt es keine Indikation für Vasodilanzien, sie können jedoch ergänzend zur Therapie einer Angina pectoris oder Hypertonie eingesetzt werden.

Kalzium-Antagonisten sind zur Therapie einer systolischen chronischen Herzinsuffizienz nicht empfohlen, da sie zu einer Verschlechterung der Pumpfunktion führen [1,2,13].

Antikoagulation: Eine Antikoagulation ist bei Herzinsuffizienz und chronischem oder paroxysmalem Vorhofflimmern indiziert. Für herzinsuffiziente Patienten im Sinusrhythmus liegt keine ausreichende Evidenz für eine Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen oder eine Verminderung der Sterblichkeit durch Antikoagulation vor [1,13].

Antiarrhythmika: Es besteht keine Indikation zu einer prophylaktischen antiarrhythmischen Therapie bei Herzinsuffizienz (Ausnahme: β -Blocker), die Indikation ist jedoch bei Patienten mit Vorhofflattern, Vorhofflimmern, oder ventrikulären Arrhythmien individuell zu stellen [1,13].

Additiv zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz wird die Implantation eines Kardioverters/ Defibrillators (AICD) für Patienten mit überlebtem Kammerflimmern oder ventrikulärer Tachykardie (VT), mit hochgradiger systolischer Dysfunktion nach Herzinfarkt, symptomatischen anhaltenden ventrikulären Tachykardien, oder als biventrikulärer AICD zur kardialen Resynchronisationstherapie bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV, Ejektionsfraktion < 35%) empfohlen [1,2,13].

Die medikamentöse Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz basiert zur Zeit noch auf kleinen Studien. Wie bei der systolischen Herzinsuffizienz auch sollten kausale Therapieansätze ausgeschöpft werden. Eine Verbesserung der Symptomatik kann bei Patienten mit normosystolischer Funktion durch Senkung des ventrikulären Füllungsdrucks mittels Diuretika und Nitraten erzielt werden. Dabei muss auf eine vorsichtige Senkung der Vorlast geachtet werden, um die kardiale Auswurfleistung nicht einzuschränken. Die Behandlung mit dem AT_1 -Antagonisten Candesartan führt zu einer Reduktion der Hospitalisationsrate [4]. Patienten mit erhöhter Herzfrequenz und konsekutiv verkürzter ventrikulärer Füllungsdauer zeigen einen Vorteil durch die Gabe von β -Blockern. Die Kontrolle von Rhythmusstörungen durch β -Blocker, Herzglykoside, oder elektrische Kardioversion sollte erfolgen [1,4].

1.3.2 Mechanische Kreislaufunterstützung (Assist Devices)

Als Therapie der Herzinsuffizienz im Endstadium kommt bei zunehmendem Transplantationsbedarf und abnehmenden Spenderzahlen der mechanischen Kreislaufunterstützung besondere Bedeutung zu [14].

Sämtliche vorhandenen Assist Devices arbeiten dabei nach einem ähnlichen Funktionsprinzip: Blut wird über ein Schlauchsystem dem Körper entzogen und einer externen Pumpeinheit zugeleitet. Von dort wird das Blut dem Körper über ein zuleitendes Schlauchsystem wieder zugeführt (zumeist über Aorta oder Pulmonalarterie). Die Pumpfunktion des Herzens wird somit durch das Assist Device ersetzt, es kommt zu einer Entlastung des insuffizienten Herzmuskels [15].

Beispielhaft für die verschiedenen Assist Devices sind die Intraaortale Ballonpumpe (IABP) [16], das Thoratec Ventricular Assist Device oder der TCI Heartmate.

Das Prinzip der Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) wurde 1967 durch Kantrovitz vorgestellt. Ein aufblasbarer Ballon wird unmittelbar distal des Abganges der Arteria subclavia sinistra in die Aorta descendens eingebracht. Durch Deflation des Ballons unmittelbar vor der Systole und die somit entstehende Sogwirkung wird die Nachlast reduziert, eine Inflation bei Schluss der Aortenklappe erhöht den diastolischen Blutdruck und die koronare Durchblutung [17,18].

Ein weiteres Beispiel für ein extrakorporales pulsatile System ist das Thoratec Ventricular Assist Device (Thoratec Laboratories Corp., Pleasanton, CA, USA) (Abb. 1.1). Es kann als Linksherz-, Rechtsherz-, oder biventrikuläres Unterstützungssystem eingesetzt werden. Als alleinige Linksherzunterstützung (LVAD) wird dagegen oft der TCI Heartmate (Thermocardiosystems Inc., Wildwood, St. Woburn, MA, USA) (Abb. 1.2) eingesetzt, bei dem es sich ebenfalls um ein extrakorporales pulsatile System handelt [19,20,21,22].

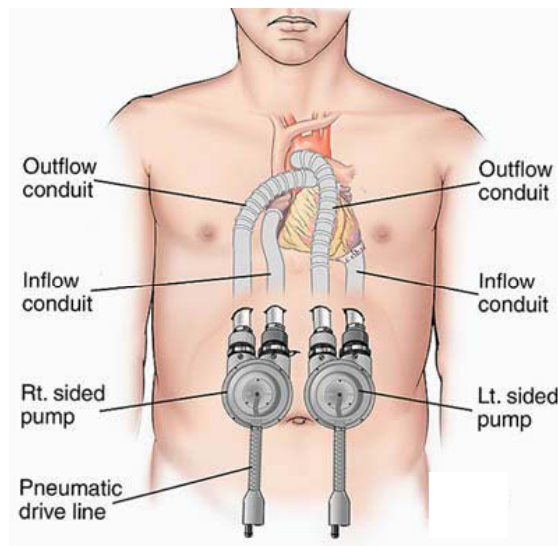


Abb. 1.1 Thoratec VAD [19] als Beispiel für ein extrakorporales, pulsationelles System.

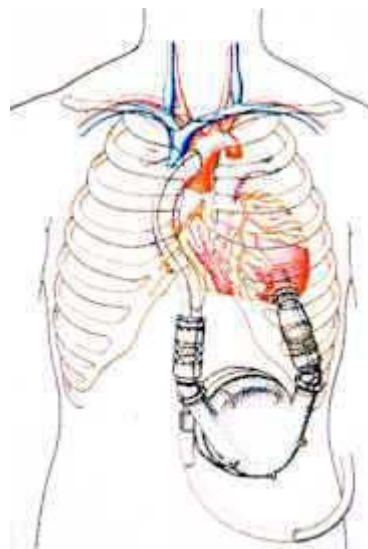


Abb. 1.2 TCL Heartmate [22] als Beispiel für ein implantierbares, pulsationelles System. Es wird üblicherweise nur als LVAD eingesetzt. Lediglich ein Elektrokabel und ein Dekompressionsschlauch werden transkutan im rechten Unterbauch ausgeleitet und mit der tragbaren Kontrolleinheit verbunden.

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme ermöglichen dem herzinsuffizienten Patienten als "bridge-to-transplant" ein Verlassen der Intensivstation oder sogar des Krankenhauses [23,24,25,26,15,27], sind jedoch mit bis zu 100.000 € pro Einsatz noch sehr teuer. Seit 2002 existieren für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die aufgrund von absoluten oder relativen Ausschlusskriterien (z.B. Alter >65 Jahre, chronische Infektionen, Komorbiditäten) nicht einer Transplantation zugeführt werden

können, verschiedene linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD) als “destination therapy” (Dauerlösung/ “alternative to transplant”).

Gängige Systeme in diesem Zusammenhang sind das Lion Heart, das Jarvik 2000 (Abb. 1.3) [15,28,29,30] oder das CardioWest Total Artificial Heart (Abb. 1.4) [31].

Insgesamt existieren jedoch nur wenige Indikationen für die Implantation von Kunstherzen, wie z.B. Herztumoren, oder große intraventrikuläre Thromben.



Abb. 1.3 (links) Das komplett implantierbare Jarvik 2000 [29] besitzt eine Pumpe mit nicht-pulsatilem Flussmuster. Es verfügt über ein Schraube, die mit bis zu 10.000 Umdrehungen in der Minute einen kontinuierlichen axialen Blutfluss erzeugt. Langzeituntersuchungen zu diesem System stehen noch aus

Abb. 1.4 (rechts) Das CardioWest Total Artificial Heart (SynCardio Systems, Tucson, Arizona) [31] verfügt als vollständiges Kunstherz über künstliche Ventrikel und alle Herzklappen und verbessert signifikant die Überlebensrate der Patienten bis zur Transplantation

1.3.3 Kardiomyoplastie

Es existieren verschiedene Studien zur Verwendung des um das Herz geschlungenen M. latissimus dorsi als Kardiomyoplastie, sowohl in stimulierter, als auch in unstimulierter Form. Bei der dynamischen Kardiomyoplastie wird der linke M. latissimus dorsi unter Erhalt seines Gefäß-/ Nervenbündels um das pumpinsuffiziente, dilatierte Herz angebracht. Der von außen stimulierte Muskel kann so seine Kontraktion direkt auf das Myokard übertragen und somit zu einer Erhöhung des Schlagvolumens [32,33] und Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [34] führen. Als Indikation für diese Methode galten nur die Fälle eines muskulären Pumpversagens, bei denen sowohl eine Herztransplantation, als auch die Anwendung eines mechanischen Unterstützungssystems kontraindiziert waren [35]. Als hauptsächlichlicher Nachteil stellte sich die im Verlauf abnehmende Kontraktionskraft des Skelettmuskels heraus, wobei Zeiträume von einigen Wochen bis Jahren [36] beschrieben sind. Der Muskel verliert ca. 80% seiner Kontraktionskraft, 60% seiner Muskelmasse und mehr als 75% seiner Kontraktionsgeschwindigkeit. Weiterhin bedingt diese Methode eine aufwändige Operationstechnik, das Verfahren ist zusätzlich irreversibel [37,38]. Trotz im Laufe der Zeit abnehmender Kontraktionskraft wurde jedoch in den meisten Studien eine im Vergleich zu den präoperativen Werten deutlich gesteigerte linksventrikuläre Pumpfunktion beobachtet. Klinisch wurde der Zustand der Patienten um durchschnittlich 1,5 NYHA-Klassen gesteigert. Man kam zu dem Schluss, dass eine reine Ausdehnungsbegrenzung eines insuffizienten und dilatierten Herzmuskels eine hämodynamisch relevante Verbesserung der Pumpfunktion hervorrufen kann. Dieser Zusammenhang stellt eine der Grundvoraussetzungen für die im Folgenden beschriebene Versuchsreihe dar [37,38,39,40].

Die Verbesserung der Pumpfunktion resultiert aus der elastischen Begrenzung des enddiastolischen Volumens, dem sog. "girdling effect". Einer Studie von Kass et al. zufolge ist die Ausdehnungsbegrenzung der Ventrikel in der Diastole für die Verbesserung der Pumpfunktion nach Durchführung der Kardiomyoplastie wesentlich bedeutsamer, als die aktive systolische Pumpunterstützung [41,42].

Neuere Untersuchungen beschäftigen sich mit der zellulären Kardiomyoplastie, einem Verfahren zur Transplantation autologer Myoblasten in

kontraktionsgemindertem Myokard nach Myokardinfarkt [43]. In verschiedenen tierexperimentellen Studien wurde durch direkte Injektion von autologen Myoblasten und mononukleären Knochenmarkszellen in das geschädigte Myokard eine verbesserte ventrikuläre Funktion mit verbesserter Kontraktion, erhöhter Ejektionsfraktion und geminderter ventrikulärer Dilatation erzielt [44,45,46,47,48]. Das Verfahren muss zur Zeit noch als experimentell betrachtet werden.

1.3.4 Kardioplastie

Im Gegensatz zur (stimulierten) Kardiomyoplastie wird der Herzmuskel bei der Kardioplastie nicht mehr aktiv durch von außen zugeführte Energie unterstützt. Die Progression der Myozytendilatation wird durch Ausdehnungsbegrenzung verhindert, zusätzlich erhöht sich die Verkürzungsfraction und die Druckanstiegsgeschwindigkeit [49]. Wenn das Material, das zur Kardioplastie verwendet wird, zusätzlich eine elastische Komponente enthält, kann das Herz auch in der Kontraktionsphase unterstützt werden. Dazu existieren verschiedene Versuchsmodelle: das Modell der statischen Kardiomyoplastie, bei dem analog dem Vorgehen bei der dynamischen Kardiomyoplastie lediglich der unstimulierte M. latissimus dorsi um das Herz geschlungen wird, sowie die Umschlingung des Herzens durch ein Netz.

Mehrere Versuchsreihen verglichen die stimulierte Form der Kardiomyoplastie mit der unstimulierten Form bzw. einem Netz zur Kardioplastie [41,50]. Hier zeigte sich die unstimulierte Form bzw. die Verwendung eines Netzes zur Kardioplastie in ihren Langzeitergebnissen der stimulierten Kardiomyoplastie nahezu gleichwertig. Es wurde gefolgert, dass die strukturellen Umbauvorgänge an den Myozyten potentiell reversibel sind. Dieser Effekt wird als "reverse remodeling" bezeichnet und bildet das Grundprinzip der statischen Kardioplastie. In verschiedenen Studien wurde die Fähigkeit der Myozyten zum "reverse remodeling" nachgewiesen. Dazu existieren Studien von Dipla [51] und Zafeiridis [52]. Dipla et al. verglichen menschliche Myozyten aus explantierten insuffizienten Herzen ohne Unterstützungssystem, sowie Myozyten aus explantierten Herzen, die eine mechanische Kreislaufunterstützung erhalten hatten [51]. Es zeigte sich eine höhere Verkürzungsfraction, eine signifikant höhere Druckanstiegsgeschwindigkeit und eine verkürzte Relaxationszeit bei Anwendung einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Zu einem ähnlichen

Ergebnis kam die Forschungsgruppe um Zafeiridis im Jahr 1998 [52]. Nach Anwendung eines Kreislaufunterstützungssystems zeigte die Untersuchung isolierter Myozyten menschlicher Herzen eine signifikante Volumenreduktion, sowie eine Reduktion der Zelllänge und Zellbreite im Gegensatz zu Myozyten aus insuffizienten Herzen ohne Kreislaufunterstützungssystem. Kanazawa und Chatel wiesen in ihren Studien zu diesem Thema sogar ein "reverse remodeling" nach alleiniger passiver Unterstützung ohne die Verwendung einer aktiven Komponente nach [53,54].

Strukturelle und molekulare Veränderungen, die sich in den einzelnen Myozyten am insuffizienten Herzen ausbilden, sind somit unter Therapie mit einem Kreislaufunterstützungssystem rückläufig. Diese Folgerungen wurden durch verschiedene neuere Untersuchungen aus den letzten Jahren bestätigt [49,55,56].

Ziel unserer Studie war es nun, ein Verfahren zu entwickeln, welches ohne hohes Operationsrisiko eine Herzunterstützung ermöglicht.

Analog zu den Versuchen zur Kardioplastie wurde ein Netz konstruiert, das im Unterschied zu existierenden Netzen neben einer statischen auch eine elastische (dynamische) Komponente enthält. Einseits wird damit eine diastolische Ausdehnungsbegrenzung ermöglicht, andererseits wird die Kontraktionsphase durch elastische Rückstellkräfte unterstützt.

1.4 Modell und Fragestellung

Kann ein therapeutisch eingebrachtes perikardiales Netz die systolische Herzfunktion bei einer experimentell herbeigeführten dilatativen Kardiomyopathie verbessern?

In verschiedenen Studien zur Kardio(myo)plastie wurde gezeigt, dass strukturelle und molekulare Veränderungen durch Umschlingung des insuffizienten Myokards mit dem M. latissimus dorsi in ihrer Progression gehindert werden. Eine weitere Dilatation bei bestehender Herzinsuffizienz wurde verhindert ("girdling effect"), der klinische Zustand der Patienten war trotz abnehmender Kontraktionskraft des Muskels verbessert.

Weiterhin wurde in tierexperimentellen Studien gezeigt, dass die kardiale Funktion bei induzierter Herzinsuffizienz durch Umschlingung mit einem Netz verbessert werden konnte. Es kam jedoch nach anfänglicher Verbesserung der Herzleistung nach einigen Tagen zu einer diastolischen Füllungsbehinderung aufgrund eines konstriktiven Effekts, welcher durch die fehlende Elastizität der verwendeten Materialien hervorgerufen wurde. Außerdem konnte keine anhaltende systolische Verbesserung nachgewiesen werden. Wir denken, dass die Materialwahl einen entscheidenden Einfluß auf die Herzleistung hat. Deshalb ist unsere Meinung nach das Vorhandensein einer elastischen Netzkomponente zur dauerhaften Steigerung der Herzleistung auch in der Systole von entscheidender Bedeutung.

Diese Arbeit soll die Anwendung eines "therapeutisch" eingebrachten, perikardialen Netzes auf die systolische Herzfunktion untersuchen. Wir haben dazu bei einer Gruppe von 8 Schweinen unser Netz perikardial eingebracht, nachdem mittels schneller ventrikulärer Stimulation bei den gleichen 8 Tieren eine Herzinsuffizienz induziert wurde.

Zur Erzeugung einer Herzinsuffizienz verwendeten wir ein in der Literatur etabliertes Modell an Schweinen und Hunden [57,58,59,60]. Durch schnelle ventrikuläre Stimulation wird innerhalb von 3-4 Wochen eine hämodynamisch relevante Herzinsuffizienz erzeugt.

Als ursächlich für die Entstehung einer kontraktiven Dysfunktion werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Funktionelle und strukturelle Veränderungen dabei betreffen

den koronaren Blutfluss, einen gestörten sarkoplasmatischen Kalzium-Austausch, die Vermehrung proapoptotischer Signale und die progrediente Zerstörung von funktionsfähigem Myokard [60].

Während einer schnellen ventrikulären Schrittmacherstimulation kommt es zu einer verkürzten Diastolendauer. In Folge der kürzeren Diastolendauer kommt es zu einer koronaren Minderperfusion [60,61,62]. Nikolaidis et al. konnten in einer Studie zur Schrittmacher-induzierten Herzinsuffizienz an Hunden zeigen, dass die Koronarperfusion unter Schrittmacheraktivität deutlich abfällt, gleichzeitig steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch [60]. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass es im Rahmen einer Hypoxie durch koronare Minderperfusion [63] zu einer Umwandlung in der Expression von Isoformen des kardialen Myosin kommt, welche durch verminderte Geschwindigkeit der Kraftentfaltung energiesparender arbeiten, jedoch durch Verringerung der systolischen Pumpleistung zu einem Abfall der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max} und des systolischen Druckes LVP führen. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, das Volumen auszuwerfen, damit steigt das enddiastolische Volumen, es kommt damit zum klinischen Bild einer schweren Herzinsuffizienz [60,64].

Die weiteren strukturellen Veränderungen des Herzens bei einer Insuffizienz bestehen in erster Linie in einer Größenzunahme des Ventrikels mit myozytärer Hypertrophie. Eine erhöhte Wandspannung des Ventrikels, ausgelöst durch das vergrößerte enddiastolische Volumen, führt zu einer Myokardhypertrophie. Durch relative koronare Minderperfusion und Vermehrung von funktionell minderwertigem Bindegewebe kommt es zu einer progredienten Abnahme der Pumpkraft und schließlich zu einer Ventrikeldilatation [7,9,10,65].

Es wurde untersucht, ob das Netz nach Induktion einer Herzinsuffizienz durch schnelle ventrikuläre Schrittmacherstimulation eine Verbesserung der systolischen Funktionsparameter bewirkt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Vorversuche mit zwei verschiedenen Netztypen

2.1.1 Aufbau

In der nun beschriebenen Vorversuchsreihe wurde zunächst die operationstechnische Handhabung, sowie die Reaktion der Netze mit dem Myokard untersucht. Die Vorversuche wurden gemeinsam mit C. Weis [66] durchgeführt, da für beide Versuchsanordnungen der gleiche Netztyp genutzt werden sollte. Die Ergebnisse der Vorversuche dienten als Grundlage für die Durchführung des Versuchsabschnittes 1 [66] und des hier beschriebenen Versuchsabschnittes 2.

Seitens der Herstellerfirma des Netzes (Firma FEG, Aachen, DE) wurden uns zunächst zwei verschiedene Netztypen zur Verfügung gestellt (Typ A und B). Die Netze bestanden beide aus einem speziell gewebten monofilen Faden, das Material PDF (Polyvinylidenfluorid) befindet sich z.B. als Nahtmaterial seit langer Zeit im klinischem Einsatz. Deskriptiv handelt es sich bei Netztyp A um ein feinporiges PDF-Netz mit einer sehr hohen Dehnbarkeit, bei Netztyp B um ein grobporiges PDF-Netz mit im Gegensatz zu Typ A eingeschränkter Dehnbarkeit, jedoch größeren Rückstellkräften. Die genauen chemischen und physikalischen Eigenschaften wurden seitens der Herstellerfirma nicht bekannt gegeben.

Dazu wurden insgesamt 4 Troll-Schweine (Münchener Mini Pigs) mit einem Gewicht von jeweils ca. 50 kg operiert. 2 Tieren wurde Netztyp A, den anderen 2 Tieren Netztyp B implantiert. Jeweils ein Tier der Netzgruppen A und B erhielten zu OP-Ende einen Verschluss des Perikards, bei den anderen beiden Tieren wurde das Perikard offen belassen. Die Versuchsdauer betrug 4 bzw. 8 Wochen (Tab. 2.1).

Die Netzimplantation erfolgte über eine links-laterale Thorakotomie. Nach Umschlingung beider Ventrikel unter Freilassung von Herzspitze und Vorhöfen wurde das Netz zunächst fortlaufend vernäht, die Fixierung am Herzen erfolgte mit Einzelknopfnähten auf Atrioventrikularebene (Abb. 2.1).

Die Haltung der Tiere und alle Experimente erfolgten strikt nach dem "Guide of the Care and Use of Laboratory Animals" (National Institutes of Health of the United States of America, NIH Veröffentlichung 85-23, revidierte Fassung von 1985), es lag eine Genehmigung zur Durchführung dieser Tierversuche von der zuständigen Behörde vor, zusätzlich fand eine kontinuierliche Beobachtung durch die Tierschutzbeauftragte der Universität statt.

Tier Nr.	Netztyp	Perikard	Versuchsdauer
1	A	geschlossen	4 Wochen
2	A	offen	8 Wochen
3	B	geschlossen	4 Wochen
4	B	offen	8 Wochen

Tab. 2.1 Schematische Übersicht der gemeinsamen Vorversuche [66]

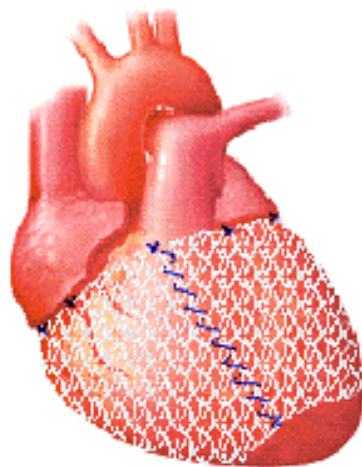


Abb. 2.1 Schematische Darstellung der Netzposition. Das Netz wurde unter Freilassung von Herzspitze und Vorhöfen zirkulär um den rechten und linken Ventrikel angebracht.

2.1.2 Ergebnisse

Formstabilität während der Sterilisation: beide Netztypen zeigten sich nach der Gassterilisation in Form und Größe unverändert.

Handhabung: Netztyp A imponierte relativ starr und war deshalb nur schwer um das schlagende Herz zu schlingen, Netztyp B dagegen war am ehesten aufgrund der elastischen Komponente wesentlich besser zu verarbeiten und somit auch leichter am schlagenden Herzen zu fixieren.

Zum Versuchsende nach 4 bzw. 8 Wochen erfolgte die Explantation der Herzen. Insgesamt zeigten sich die besten Ergebnisse bei Tier 4 (Netztyp B, Perikard offen). Das Netz lag im Vergleich zu den Tieren, die Netztyp A erhalten hatten, weiterhin regelrecht in situ, Verwachsungen zwischen Epikard und Netz, sowie zwischen Netz und den umgebenden Strukturen waren wesentlich geringer ausgeprägt, als bei Netztyp A. Zusätzlich vorteilhaft erwies sich das offene Perikard. Im Vergleich zu Tier 3, welches den gleichen Netztyp erhalten hatte, bei dem jedoch vor Thoraxverschluss das Perikard wieder vernäht wurde, waren Verwachsungen hier deutlich geringer ausgeprägt.

Bei den Tieren 1 und 2 zeigte sich das Netz (Netztyp A) disloziert, es wurden makroskopisch stärkere Verwachsungen beobachtet.

Für die Hauptversuche wurde somit Netztyp B verwendet. Aufgrund der Ergebnisse der Vorversuche entschlossen wir uns weiterhin, das Perikard nach Implantation nicht wieder zu verschließen.

2.2 Hauptversuche

2.2.1 Einleitung

Im Rahmen der Hauptversuche wurde untersucht, welchen Effekt Netz B nach operativer Implantation wie zuvor beschrieben auf die systolische Ventrikelfunktion ausübt.

Im Sinne der Fragestellung sollte erfaßt werden, welchen Einfluss das perikardial eingebrachte Netz auf eine schrittmacher-induzierte Herzinsuffizienz hat unter besonderer Beachtung der systolischen Herzfunktion.

Zur Quantifizierung der systolischen Ventrikelfunktion wurden folgende Meßgrößen herangezogen:

- der linksventrikuläre Spitzendruck (LVP_{max})
- die Herzfrequenz (HF)
- das Herzzeitvolumen (HZV)
- die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) als Maß für den kontraktile Zustand

Als Modell für die Erzeugung einer Herzinsuffizienz bei Schweinen orientierten wir uns an Arbeiten von Farrar und Hendrik [57,58], in denen die Erzeugung einer Herzinsuffizienz durch schnelle Schrittmacherstimulation an Schweinen beschrieben wird. Farrar et al. erzeugten eine Herzinsuffizienz durch ventrikuläre Stimulation mit 230 Schlägen/ min über den Zeitraum von einer Woche, Hendrick et al. untersuchten die Ausbildung einer Herzinsuffizienz durch supraventrikuläre Stimulation über einen Zeitraum von 3 Wochen. In beiden Arbeiten konnte nach Definition der Autoren eine Herzinsuffizienz erzeugt werden.

Im Rahmen unserer Hauptversuche zur statisch-dynamischen Kardioplastie waren insgesamt 21 Tiere eingebunden. 10 Tiere davon waren in dem speziell für diese Fragestellung (Kap. 1.4) konzipierten Versuchsaufbau eingebunden, der im folgenden beschrieben wird. Die weiteren 11 Tiere wurden durch C. Weis für einen anderen Versuchsaufbau und eine weitere Fragestellung [66] herangezogen (siehe auch Kap. 4.3). Die praktischen und klinischen Erfahrungen mit diesen Tieren

konnten jedoch zur Verbesserung unserer Versuchsbedingungen herangezogen werden.

Der hier beschriebene Versuchsaufbau gliedert sich in 2 Versuchsabschnitte. Versuchsabschnitt 1 (Erzeugung einer Herzinsuffizienz) wurde dabei von Weis [66] bearbeitet und ausgewertet. Die Tiere dieses Versuchsabschnittes dienen zur Beantwortung der Fragestellung als Kontrollgruppe.

Somit wurden die hier eingebundenen Tiere zweimal operiert. In einer ersten Operation erhielten alle Tiere (n=8) zu Beginn des von Weis [66] ausgewerteten Versuchsabschnitts 1 den Herzschrittmacher, sowie die Meßkatheter. Nach Aktivierung des Schrittmachers mit schrittweiser Steigerung auf die Maximalfrequenz von 220 Schlägen pro Minute wurden die Tiere im Schnitt 27 Tage ($27,1 \pm 4,4$ Tage) unter Registrierung der hämodynamischen Parameter im Stall gehalten. Nachdem so eine Herzinsuffizienz erzeugt wurde, begann Versuchsabschnitt 2. In einer weiteren Operation wurde nun den gleichen Tieren unser Netz mit statischen und dynamischen Eigenschaften um das insuffiziente Myokard herum eingebracht. Danach folgten durchschnittlich 25 Tage ($25,2 \pm 4,2$ Tage) Beobachtung unter Fortsetzung der Schrittmacherstimulation sowie Registrierung der hämodynamischen Parameter im Stall.

Von den 10 Tieren des Versuchsabschnittes 2 verstarb 1 Tier intraoperativ an einer kardialen Arrhythmie, ein weiteres Tier verstarb am 1. postoperativen Tag an einem Spannungspneumothorax. Zur Versuchsauswertung konnten demnach die Daten von 8 Schweinen herangezogen werden.

Während des Gesamtversuches wurde der Effekt des Netzes auf die systolischen Parameter LVP_{max} , dP/dt_{max} , HZV und Schlagvolumen SV erfaßt. Nachdem durch Weis [66] in Versuchsabschnitt 1 die Ausbildung einer Herzinsuffizienz bei allen Tieren beobachtet wurde, sollte nun geklärt werden, ob das Netz in Versuchsabschnitt 2 die systolische Herzfunktion verbessern kann.

2.2.2 Modell zur Erzeugung einer Herzinsuffizienz

Die Schrittmacherstimulation wurde bei allen Tieren mit einem externen Einkammer-Herzschrittmacher Type Pace 101H (Firma Dr. Osypka GmbH, Rheinfelden, DE) durchgeführt, dessen Schrittmachersonde im Rahmen der ersten Operation im rechten Ventrikel implantiert wurde (siehe Kap. 2.2.3). Der Schrittmacher selber wurde nach Konnektion mit der transkutan ausgeleiteten Schrittmachersonde an der speziell für diese Versuche hergestellten Tierweste angebracht und war somit während der Versuche jederzeit für uns zugänglich. Nach einer durchschnittlichen postoperativen Erholungszeit von 5 Tagen ($5,0 \pm 0,9$ Tage) wurde der Schrittmacher im Modus VVI mit einer Startfrequenz von 160/ min aktiviert. Nach jeweils 2 Tagen erfolgte eine Erhöhung der Stimulationsfrequenz über 190/ min auf die Maximalfrequenz von 220/ min (Versuchsabschnitt 1) [66]. Wenn die Meßwerte für HZV und dP/dt_{\max} um mindestens 40% im Vergleich zu den Ausgangswerten abgefallen waren, wurde die Indikation zur Re-Operation gestellt. Während der Re-Operation wurde der Schrittmacher pausiert. Nach Netzümplantation erfolgte dann auch hier eine stufenweise Erhöhung der Schrittmacherfrequenz bis zum Erreichen der Maximalfrequenz von 220/ min. Mit der Maximalfrequenz wurden die Tiere dann durchschnittlich 19 Tage im Tierstall beobachtet. Die Veränderungen der hämodynamischen Parameter wurden durch tägliche Messungen erfaßt. (Versuchsabschnitt 2) (Abb. 2.2).

ABLAUFDIAGRAMM VOR UND NACH NETZIMPLANTATION

Vorgang	Versuchsabschnitt 1 (ohne Netz)				Versuchsabschnitt 2 (mit Netz)			
	OP. Katheter-implantation	Pacer an (160/ min)	Pacer max (220/ min)	Re Netz-implan-tation	OP-tation	Pacer an (160/ min)	Pacer max (220/ min)	End OP. Explantation von Kathetern und Netz
Tag	0	$5,0 \pm 0,9$	$7,7 \pm 1,4$	$27,1 \pm 4,4$	0	$3,7 \pm 0,7$	$5,9 \pm 1,0$	$25,2 \pm 4,2$

Abb. 2.2 Ablaufdiagramm der Versuchsabschnitte 1 [66] und 2 ($n=8$). Die Tiere erhielten in der ersten Operation Schrittmacher und Messkatheter, in der zweiten Operation (Re-OP) zusätzlich das Netz.

2.2.3 Operative Strategie

Vorbereitung, Prämedikation und Anästhesie

30 Minuten vor der Operation erfolgte eine Prämedikation im Stall mit 10 mg Ketamin (Ketanest[®]), 4 mg Azaperon (Stresnil[®]) und 1 mg Atropin (Atropinsulfat Braun[®]) als intramuskuläre Injektion in die Nackenmuskulatur. Danach erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle am Ohr des Tieres, das Schwein wurde in den OP gebracht, gewogen und rasiert. Die Narkoseeinleitung wurde mit einer Injektion von 2-3 mg/ kg Körpergewicht Thiopental-Natrium (Trapanal[®]) durchgeführt. Der operative Eingriff wurde in Intubationsnarkose durchgeführt (kontrollierte Beatmung, Atemfrequenz von 10 - 12/ min, Atemzugvolumen ca. 350 ml/ Beatmungsgerät: Sulla 19, Firma Dräger, Lübeck, DE). Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte über eine Inhalationsanästhesie mit Enflurane und einem N₂O/O₂ - Gemisch im Verhältnis 2:1, Zur Relaxierung wurde Pancuroniumbromid (Pancuronium[®]) (0,05 mg/kg Körpergewicht) gegeben, die Analgesie wurde mit Fentanyl Dihydrogencitrat (Fentanyl[®]-Janssen) in Schritten von 0,5 mg pro Einzelgabe durchgeführt.

Neben intermittierenden Blutgasanalysen wurde die Narkose mithilfe eines 3-Kanal-EKGs überwacht (Modell MAC 1200, Fa. Marquette Hellige GmbH, Freiburg, DE). Zur Prophylaxe ventrikulärer Arrhythmien wurden 5ml Lidocain 2% (Lidocain[®]) über eine Glucose-Infusion langsam intravenös gegeben.

Versuchsabschnitt 1: Implantation von Schrittmacher und Meßkathetern [66]

Als operativer Zugangsweg wurde eine linkslaterale etwa 10-15 cm lange Thorakotomie im 5. Interkostalraum gewählt. Nach Pleuraeröffnung und Resektion des Thymus wurde das Perikard im Bereich der Herzvorderwand reseziert. Vor der Manipulation am Herzmuskel erfolgte eine gewichtsadaptierte Gabe von unfraktioniertem Heparin (Liquemin[®]) (1000 IE für Schweine bis 60 kg, 2000 IE für Schweine > 60 kg). Es wurden nun die Vorbereitungen für die Implantation der Meßkatheter (Abb. 2.6) getroffen. Dazu wurden zunächst zwei Tabaksbeutelnähte mit einem monofilem Faden (Prolene 5-0) im Bereich der Vorderwand von rechtem und linkem Ventrikel angelegt.

Über die Naht am linken Ventrikel wurde der Königsberg-Katheter zur Messung des linksventrikulären Druckes (LVP) und der Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max}

(P4.0X6-S-CK, Fa. Konigsberg Instruments, Inc, Pasadena, Kalifornien, USA) eingebracht, ein zusätzlich mit diesem Katheter verbundenes EKG-Kabel wurde am linken Herzohr angenäht. Über die Naht am rechten Ventrikel wurde die ventrikuläre Schrittmachersonde (Modell KY 66 II, Firma Osypka, Rheinfelden, DE) eingebracht. Eine weitere Sonde (Modell Triton ART2 Flow Probe, TRI-200-307-K/L-Y50CM-CSTY-KB, Firma Konigsberg Instruments, Inc, Pasadena, Kalifornien, USA) wurde um den Truncus pulmonalis angebracht und diente der Registrierung des Herzzeitvolumens HZV.

Sämtliche Kabel und Sonden wurden im Bereich des Rückens, links paravertebral auf Höhe der Vorderläufe ausgeleitet. Am Ende der Meßsonden befand sich jeweils ein Konnektor, der während der folgenden täglichen Messungen mit der Meßeinheit verbunden wurde. Das Schrittmacherkabel wurde ebenfalls transkutan ausgeleitet und mit dem Schrittmacher, welcher an der Tierweste angebracht werden konnte, verbunden.

Das Perikard wurde offen belassen und der Thorax in üblicher Weise mit 3 Interkostalnähten, faszialen und subkutanen Einzelknopfnähten, sowie einer fortlaufenden Hautnaht verschlossen.

Versuchsabschnitt 2: Netzimplantation

Durchschnittlich 27 Tage nach der ersten Operation war der von uns definierte Zeitpunkt der Herzinsuffizienz erreicht, d.h. die Meßwerte für HZV und dP/dt_{max} waren um mindestens 40% im Vergleich zu den Ausgangswerten abgefallen. Es erfolgte nun an den herzinsuffizienten Tieren die Netzimplantation. Dazu wurde das Tier wie oben beschrieben vorbereitet, prämediziert und anästhesiert. Als Zugang wurde nun eine mediane Sternotomie gewählt, um eventuelle Verwachsungen aus OP 1 zu umgehen. Die Tiere wurden auf dem Rücken gelagert und an das 3-Kanal-EKG angeschlossen. Auch jetzt wurde zur Prophylaxe ventrikulärer Arrhythmien 5 ml Lidocain 2% (Lidocain®) langsam intravenös über eine Glucose-Infusion gegeben.

Nach Desinfektion und steriler Abdeckung erfolgte eine Sternotomie von kaudal nach kranial. Nach vorsichtiger Präparation und Einsetzen des Sternumserrers stellte sich jetzt die Vorderwand des rechten Ventrikels dar. Jetzt wurden zunächst sämtliche Verwachsungen gelöst und alle in OP 1 eingebrachten Katheter dargestellt. Dann wurde das Netz zurechtgeschnitten und zirkulär um den rechten und linken Ventrikel

angebracht unter Freilassung der Herzspitze (Abb. 2.1). Am schlagenden Herzen wurde es dann im Bereich der Vorderwand fortlaufend vernäht, so dass es das Herz leicht gespannt umgab. Weiterhin erfolgte die Fixierung des Netzes mit Einzelknopfnähten auf Atrioventrikularebene, so dass beide Vorhöfe ebenfalls frei lagen.

Es erfolgte nun der Verschluss des Sternums mit 6 V₂A-Stahldrähten, danach die Faszien-, Subkutan- und Hautnaht.

Bei allen Schweinen wurden bei diesem Eingriff eine deutliche Kardiomegalie und ausgeprägte Pleuraergüsse gefunden.

Wundversorgung und weiteres Vorgehen (Versuchsabschnitte 1+2)

Alle Wunden wurde desinfiziert (Orospray[®] Sprühpuder) und steril verbunden. Es erfolgte eine tägliche Wundkontrolle und Desinfektion, insbesondere an den für Infektionen besonders anfälligen Katheteraustrittsstellen am Nacken.

Eine prophylaktische antibiotische Therapie wurde mit Lincomycin-Tabletten (Albionic[®] 2x 20mg/kg Körpergewicht), welche über das Tierfutter gegeben wurden, durchgeführt.

Es wurde eine speziell für diese Versuche entworfene Tierweste (Eigenfabrikat) aus besonders robustem Airbagstoff angelegt. Die Weste verfügte über verschiedene Öffnungen und Taschen, so dass sie für die Arbeit am Tier nicht entfernt werden mußte.

2.2.4 Erfassung der Daten

Die hämodynamischen Parameter wurde über 2 Arten von Messkathetern registriert. Nach Verbindung mit dem Triton System 6 (Triton Technology Inc., San Diego, CA) über die am Nacken befindlichen Konnektoren wurden die gemessenen Werte digitalisiert und an einen Laptop übertragen, auf dem die digitale Speicherung der gemessenen Parameter erfolgte (Abb. 2.5).



Abb. 2.5 Schematischer Versuchsaufbau. Die am Nacken des Tieres ausgeleiteten Messkatheter wurden mit einem Triton System 6 (Mitte) verbunden, wo die Signale digitalisiert und von dort zum Laptop (rechts) übertragen wurden.

Implantierte Messkatheter (Abb. 2.6):

1. Königsbergkatheter zur Registrierung von Druck und Druckerhöhungsgeschwindigkeit (P4.0X6-S-CK, Fa. Königsberg Instruments, Inc, Pasadena, Kalifornien, USA)
2. ART²-Ultraschall-HZV-Sonde zur Durchflussregistrierung (Modell Triton ART2 Flow Probe, TRI-200-307-K/L-Y50CM-CSTY-KB, Firma Königsberg Instruments, Inc, Pasadena, Kalifornien, USA)



Abb. 2.6 Verwendete Messkatheter (Nr.1 links im Bild, Nr.2 rechts im Bild). Katheter Nr. 1 wurde zur Messung von Druck und Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel eingebracht, Katheter Nr. 2 zur Bestimmung des Herzzeitvolumens um den Truncus pulmonalis positioniert. Die am Konnektor mit Silikon erzeugte Verdickung der Katheterenden bewirkte einen besseren Halt in den Nackenweichteilen des Tieres.

2.3 Statistische Auswertung

Es erfolgten tägliche Messungen. Zu jeder Messung wurden folgende Größen unter zeitgleicher EKG-Ableitung über einen Zeitraum von mindestens 2 Minuten kontinuierlich gemessen:

- der **systolische, linksventrikuläre Spitzendruck** (LVP_{max})
- die **Herzfrequenz (HF)**
- das **Herzzeitvolumen (HZV)** (über dem Truncus pulmonalis)
- die **Druckanstiegsgeschwindigkeit** (dP/dt_{max}) als Maß für den kontraktile Zustand
- das **Schlagvolumen (SV)** wurde errechnet über das Herzzeitvolumen und die über den Schrittmacher definierte Herzfrequenz über die Formel:
$$\text{Schlagvolumen (SV) (ml)} = \text{HZV (ml/min)} / \text{Herzfrequenz (Schläge/min)}$$
- der **linksventrikuläre enddiastolische Drucks** (LVP_{edd}) (nicht für die Auswertung herangezogen)
- die **Druckabfallsgeschwindigkeit** (dP/dt_{min}) (nicht für die Auswertung herangezogen)

Die statistische Auswertung erfolgte für jeden der beiden Versuchsabschnitte über 7 Messpunkte:

1. Operationstag (OP)
2. Einschalten des Schrittmachers ("Pacer an")
3. Erreichen der maximalen Stimulationsfrequenz ("Pacer max")
4. nach 25% der Zeit mit Maximalstimulation (T 25%)
5. nach 50% der Zeit mit Maximalstimulation (T 50%)
6. nach 75% der Zeit mit Maximalstimulation (T 75%)
7. Tag der Endoperation (End-OP)

Die Verarbeitung der hämodynamischen Daten erfolgte mit Microsoft Excel 97[®], die statistische Analyse mit der Software Systat[®]. Die Darstellung erfolgte als Mittelwert und Standardabweichung. Alle Parameter wurden zwischen den Versuchsabschnitten 1 [66] und 2 verglichen. Zunächst erfolgte eine Varianzanalyse der Ausgangswerte in Bezug auf bereits präoperativ bestehende Unterschiede, danach wurde die Differenz der gemessenen bzw. berechneten Werte zwischen dem OP-Tag und dem Tag der jeweiligen Endoperation ($\Delta_{1.OP-EndOP}$) gebildet. Zum Einsatz kam eine Ein-Wege-Varianzanalyse, die den Einfluss der Netzimplantation (Vergleich Versuchsabschnitt 1 vs. 2) auf die Veränderungen der hämodynamischen Parameter zwischen den beiden Versuchsabschnitten darstellen sollte. Dabei wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikanter Unterschied gewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Hämodynamische Ergebnisse

3.1.1 Vergleich der Ausgangswerte

	Versuchsabschnitt 1	Versuchsabschnitt 2	p
Herzfrequenz [1/min]	103 ± 2	106 ± 3	n.s.
HZV [l/min]	7,8 ± 0,3	7,0 ± 0,4	n.s.
Schlagvolumen [ml]	75,5 ± 2,5	65,9 ± 5,3	n.s.
LVP _{max} [mm Hg]	110 ± 7	117 ± 9	n.s.
dP/dt _{max} [mm Hg/s]	2625 ± 149	1886 ± 180	0,011

Tab. 3.1 Vergleich der Ausgangswerte zwischen Versuchsabschnitt 1 [66] und 2

Bei Versuchsabschnitt 1 [66] wurden zu Beginn der Schrittmacher und die Messkatheter implantiert, bei den gleichen 8 Tieren wurde im Rahmen der Re-OP vor Beginn von Versuchsabschnitt 2 das Netz eingebracht. In diesem Versuchsansatz wurde untersucht, welchen Einfluss das von uns verwendete Netz auf eine experimentell hervorgerufene Herzinsuffizienz hat. Dazu wurden in Versuchsabschnitt 1 [66] die Herzen über durchschnittlich 19 Tage hochfrequent elektrisch stimuliert. Die Indikation zur Re-Operation wurde gestellt, wenn die Werte für das HZV und für dP/dt_{max} im Rahmen von Versuchsabschnitt 1 (Induktion einer Herzinsuffizienz) [66] um mindestens 40 % im Vergleich zu den Ausgangswerten am Beginn von Versuchsabschnitt 1 [66] abgefallen waren. Im Rahmen der Re-Operation erfolgte die Implantation unseres Netzes, danach folgte ein durchschnittlich 25-tägiger Beobachtungszeitraum (davon 19 Tage hochfrequente Schrittmacherstimulation) unter weiterer Registrierung der hämodynamischen Parameter.

Signifikante Unterschiede in den Ausgangswerten zeigten sich bei den zur Auswertung herangezogenen Daten nur bei der Druckerhöhungsgeschwindigkeit dp/dt_{max}. Dennoch zeigte sich bei allen 8 Tieren im Rahmen der Re-Operation eine

makroskopisch eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit verbunden mit einer deutlichen Kardiomegalie sowie mäßigen bis starken Pleuraergüssen.

3.1.2 Herzfrequenz HF

Während der ersten Operation (Versuchsabschnitt 1) [66] und während der Re-Operation (Versuchsabschnitt 2) gab es keine signifikanten Unterschiede für beide Gruppen (Tab. 3.1). Da die Schrittmacherstimulation bei allen Tieren nach dem gleichen Protokoll durchgeführt wurde, zeigen sich auch im Kurvenverlauf keine sichtbaren Unterschiede. Somit zeigten sich auch keine Unterschiede in der Differenz OP-Tag/ End-OP zwischen Versuchsabschnitt 1 und Versuchsabschnitt 2 (Tab. 3.2), so dass für die Herzfrequenz in beiden Versuchsabschnitten gleiche Bedingungen vorlagen.

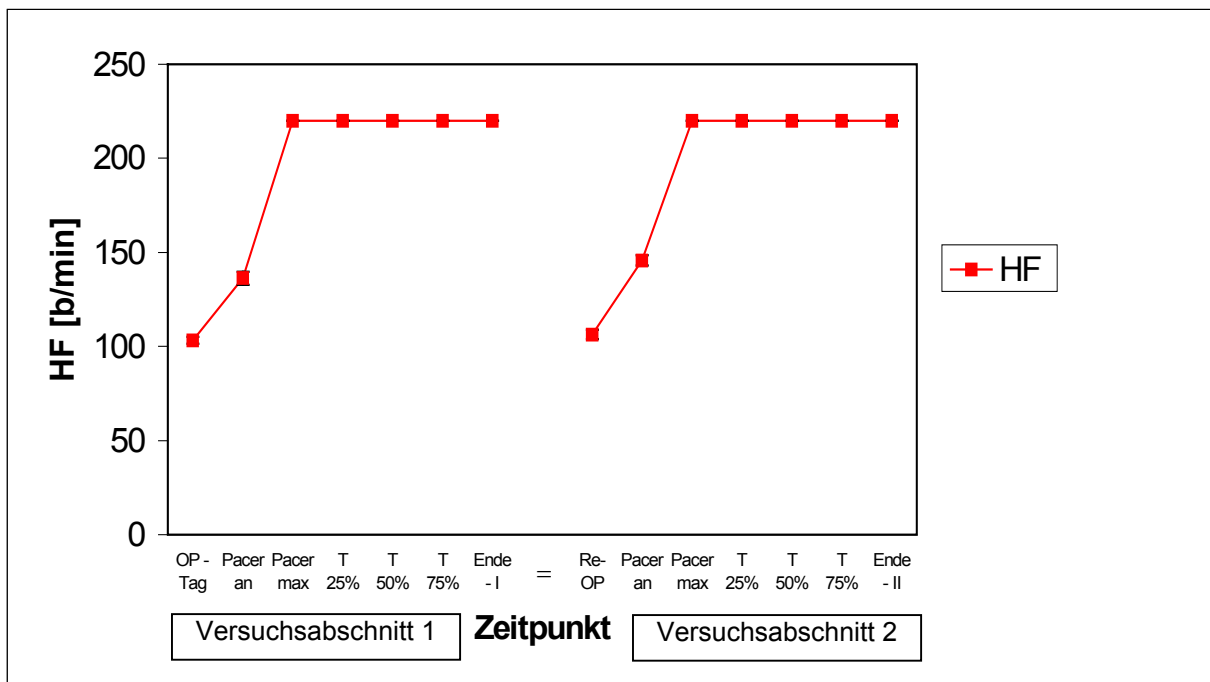


Abb. 3.1 Vergleich der Herzfrequenz zwischen Versuchsabschnitt 1 [66] und 2 (n=8)

3.1.3 Systolischer, linksventrikulärer Spitzendruck LVP_{max}

Der systolische, linksventrikuläre Spitzendruck LVP_{max} zeigte zu Beginn von Versuchsabschnitt 1 [66] einen durchschnittlichen Wert von 109,8 mmHg, zu Beginn von Versuchsabschnitt 2 116,6 mmHg. Nach Schrittmacheraktivierung kam es dann in Versuchsabschnitt 1 [66] bis zum Erreichen der Maximalfrequenz zu einem stetigen Abfall der Maximaldrücke auf 84,4 mmHg, danach bis zum Zeitpunkt T25% zu einem geringgradigen Anstieg auf 91,9 mmHg. Bis zum Ende des ersten Versuchsabschnitts lagen die Werte um mehr als 30% unter dem Ausgangswert (70,4 mmHg).

Mit der Re-Operation begann Versuchsabschnitt 2. Nach kurzzeitiger Schrittmacherpause für den Zeitraum der Operation sowie einer postoperativen Erholungszeit von durchschnittlich 3,7 Tagen zeigten sich die Maximaldrücke nach der Netzimplantation bereits erholt mit einem Wert von 116,6 mmHg kurz nach der Operation. Nach Schrittmacheraktivierung kam es allenfalls zu einem geringfügigen Absinken auf 114,4 mmHg, zum Zeitpunkt T25% betrug LVP_{max} 102,6 mmHg. Danach wurde sogar wieder ein Anstieg bis auf 113,6 mmHg zum Zeitpunkt End-OP 2, also durchschnittlich 25,2 Tage nach der Re-OP verzeichnet. Vergleicht man die relative Veränderung des linksventrikulären Spitzendruckes während der Versuchsdauer in Abschnitt 1 und 2, so fand sich hier mit $p < 0,01$ ein signifikanter Unterschied (Δ -Versuchsabschnitt 1: -39 mmHg, Δ -Versuchsabschnitt 2: -3 mmHg) (Abb. 3.2).

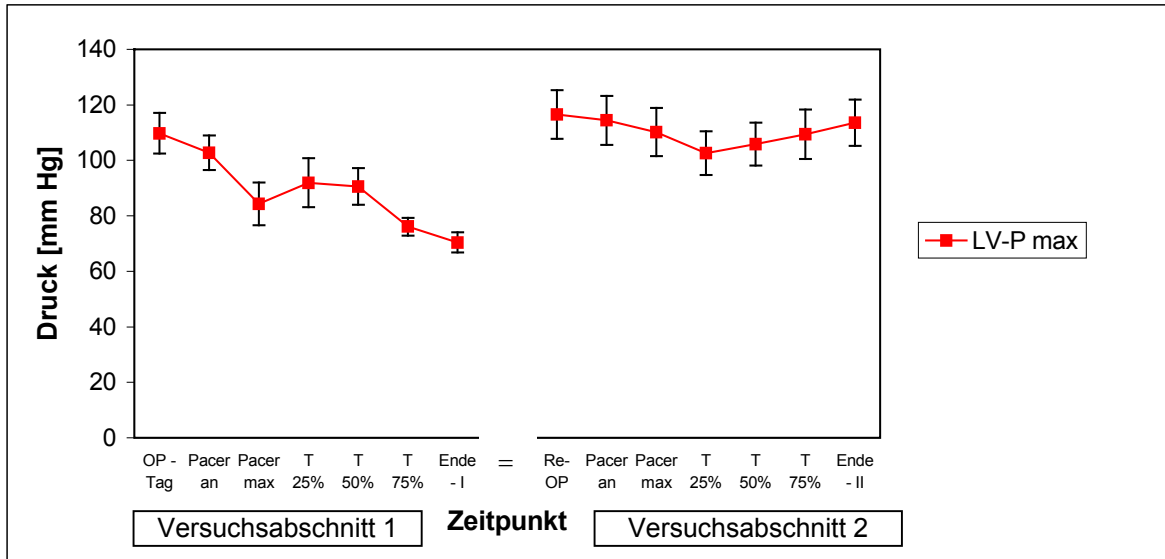


Abb. 3.2 Vergleich des systolischen linksventrikulären Spitzendrucks zwischen Versuchsabschnitt 1 [66] und 2 (n=8)

3.1.4 Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{\max}

Als Maß für die Kontraktilität des Herzmuskels wurde die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit herangezogen. Hier zeigte sich zu Beginn von Versuchsabschnitt 1 (1. OP) [66] ein Durchschnittswert von 2625 mmHg/s. Nach Schrittmacheraktivierung kam es zu einer Halbierung auf 1275 mmHg/s zum Zeitpunkt der Re-Operation. Dann folgte die Netzimplantation und eine kurze Schrittmacherpause. Kurz nach der Re-Operation war die Druckanstiegsgeschwindigkeit bereits wieder auf 1886 mmHg/s gestiegen. Dieser Wert wurde jedoch ohne gleichzeitige elektrische Stimulation ermittelt. Bis zum Zeitpunkt der Schrittmacheraktivierung wurde ein weiterer Anstieg verzeichnet, nach Aktivierung kam es zu einem kurzzeitigen Absinken der Werte, nach Erreichen der maximalen Schrittmacherfrequenz stieg dP/dt_{\max} jedoch stetig an bis auf 2557 mmHg/s am Ende von Abschnitt 2. Nach insgesamt ca. 6 Wochen elektrischer Stimulation (3 Wochen ohne Netz - Re-OP - 3 Wochen mit Netz) zeigte sich über die Dauer des Gesamtversuchs allenfalls ein minimaler Abfall der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Im Vergleich mit den Meßwerten zum Zeitpunkt der Re-Operation (insuffizientes Herz) zeigte sich in Versuchsabschnitt 2 mit Netzunterstützung ein deutlicher Anstieg. Auch hier fand sich beim Vergleich der relativen Veränderungen während der Versuchsdauer mit $p < 0,001$ ein signifikanter Unterschied (Δ -Versuchsabschnitt 1: -1350 mmHg/s, Δ -Versuchsabschnitt 2: +672 mmHg/s) (Abb. 3.3).

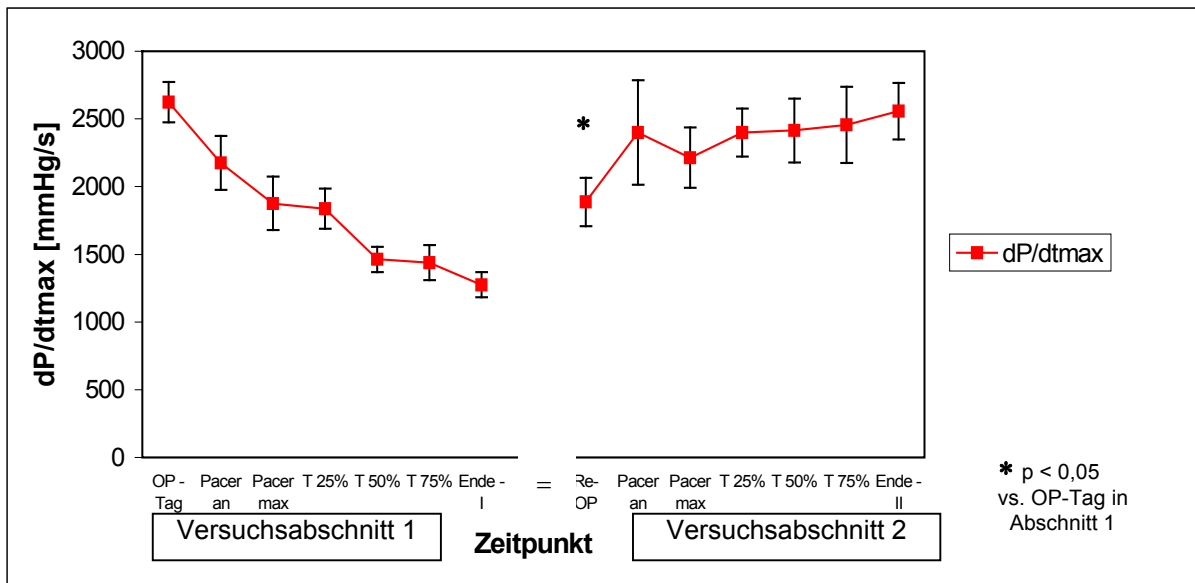


Abb. 3.3 Vergleich der maximalen Druckerhöhungsgeschwindigkeit zwischen Versuchsabschnitt 1 [66] und 2 (n=8)

3.1.5 Herzzeitvolumen HZV

Das Herzzeitvolumen HZV zeigte zu Beginn von Versuchsabschnitt 1 [66] Durchschnittswerte von 7,8 l/min. Nach Schrittmacheraktivierung fiel das HZV mit einem kleinen Plateau bei T50% bis auf 3,7 l/min zum Zeitpunkt der Re-Operation ab. Es erfolgte die Netzimplantation, der Schrittmacher wurde für einige Tage deaktiviert. Kurz nach der Re-OP hatte sich das HZV bereits mit einliegendem Netz auf 7 l/min erholt, fiel dann allerdings bis zur Schrittmacheraktivierung geringfügig ab auf 6,5 l/min. Nach Schrittmacheraktivierung wurde dann noch bis zum Zeitpunkt "Pacer max" ein weiterer Abfall auf 5,7 l/min registriert, danach kam es jedoch zu einem stetigen Anstieg auf 6,1 l/min. Insgesamt fiel das HZV ohne Netz deutlich schneller und auf geringere Werte ab, als mit Netz.

Mit $p < 0,001$ bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der relativen Veränderungen während der Versuchsdauer

(Δ -Versuchsabschnitt 1: -4,1 l/min, Δ -Versuchsabschnitt 2: -0,9 l/min) (Abb. 3.4).

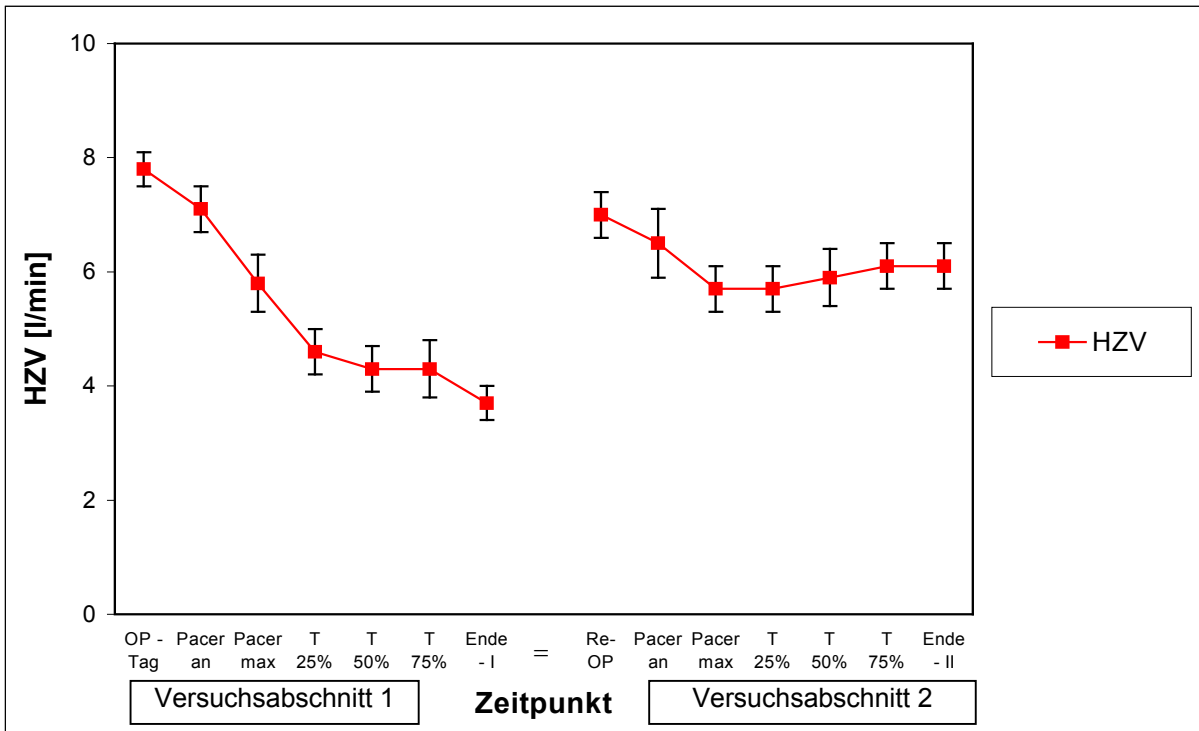


Abb. 3.4 Vergleich des Herzzeitvolumens zwischen Versuchsabschnitt 1 [66] und 2 ($n=8$)

3.1.6 Schlagvolumen SV

Das Schlagvolumen SV zeigte zu Beginn von Versuchsabschnitt 1 [66] am Tag der 1. Operation einen durchschnittlichen Ausgangswert von 75,5 ml. Nach Schrittmacheraktivierung kam es dann sofort zu einem steilen Abfall des Schlagvolumens bis zum Zeitpunkt "Pacer max" auf 26,4 ml. Auch danach fiel das SV weiter, jedoch in weitaus geringerem Maß als vorher, was am Kurvenverlauf deutlich zu erkennen ist. Zum Zeitpunkt der Re-Operation war das Schlagvolumen auf 16,8 ml reduziert. Nach Netzimplantation und unter Pausierung des Schrittmachers kam es dann zu einer Erholung der Werte auf 65,9 ml, nach Schrittmacheraktivierung und jetzt mit Netzunterstützung fiel das SV jedoch wieder im gleichen Maß wie schon ohne Netz auf 25,9 ml zum Zeitpunkt "Pacer max". Während jedoch in Versuchsabschnitt 1 das Schlagvolumen weiter abfiel, kam es jetzt in Versuchsabschnitt 2 zu einem leichten Anstieg der Werte auf 27,7 ml. Es zeigte sich somit, dass der Abfall des Schlagvolumens als Folge der anhaltenden Tachykardie in Versuchsabschnitt 2 geringer ausgeprägt war. Vergleicht man die relativen Veränderungen während der Versuchsdauer, so zeigte sich mit $p < 0,01$ erwartungsgemäß ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsabschnitten (Δ -Versuchsabschnitt 1: -58,7 ml, Δ -Versuchsabschnitt 2: -38,2 ml) (Abb. 3.5).

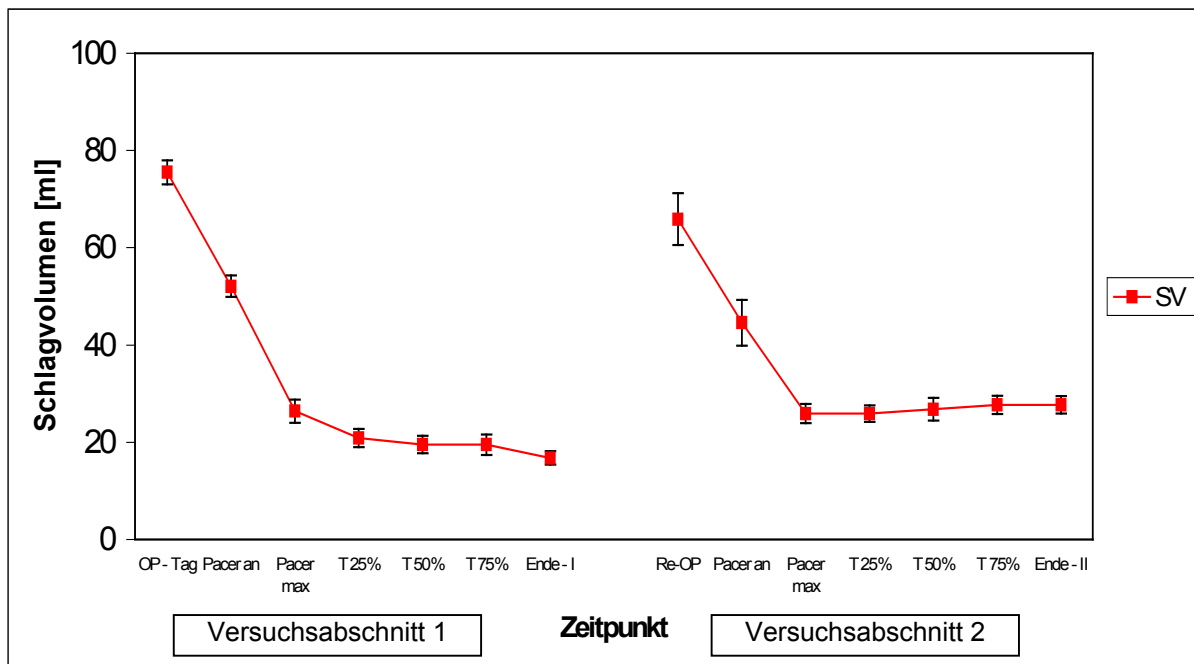


Abb. 3.5 Vergleich des Schlagvolumens zwischen Versuchsabschnitt 1 [66] und 2 ($n=8$)

Die Veränderungen der beschriebenen Parameter während der Versuchsdauer für die Versuchsabschnitte 1 [66] und 2 sind in Tabelle 3.2 bezüglich ihrer statistischen Relevanz zusammengefaßt:

	Δ (OP-Tag/End-OP) (Versuchsabschnitt 1 vs. 2)
HF	n.s.
LVP_{max}	$p < 0,01$
dP/dt_{max}	$p < 0,001$
HZV	$p < 0,001$
SV	$p < 0,01$

Tab. 3.2 Vergleich Δ (OP-Tag/End-OP) zwischen den Versuchsabschnitten 1 [66] und 2

3.2 Zusammenfassung

Der Vergleich der Ausgangswerte (Tab. 3.1) ergab für die Mehrheit der gemessenen Parameter keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{\max} war am Tag der Re-Operation in Versuchsabschnitt 2 im Sinne einer Herzinsuffizienz als Folge der Schrittmacherstimulation signifikant verändert. Im Versuchsverlauf änderten sich die Größen für LVP_{\max} , dP/dt_{\max} , HZV und SV während der Schrittmacherstimulation nach Netzimplantation positiv im Sinne einer Verbesserung der systolischen Herzfunktion. Für die Größen LVP_{\max} , HZV und SV konnten Steigerungen nach Netzimplantation im Vergleich zu den Werten am insuffizienten Herzen ohne Netz erzielt werden, die wohl ausgeprägteste Veränderung zeigte die Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{\max} , die durch die Netzimplantation fast verdoppelt wurde.

Insgesamt zeigte sich nach Netzimplantation eine Verbesserung aller systolischen Funktionsparameter. Es scheint somit ein therapeutischer Nutzen des von uns verwendeten Netzes bei Herzinsuffizienz zu bestehen.

4. DISKUSSION

4.1 Einleitung

Epidemiologisch stellt die chronische Herzinsuffizienz ein bedeutsames Krankheitsbild dar. Strukturelle und molekulare Veränderungen ("remodeling") führen dabei zu einer Diltation und Pumpinsuffizienz des Ventrikels. Ein kausaler Therapieansatz, das "remodeling" aufzuhalten oder sogar rückgängig zu machen ("reverse remodeling"), ist daher die Verhinderung einer fortschreitenden Dilatation der Ventrikel.

Prinzipiell stehen zur Therapie der Herzinsuffizienz sowohl konservative, als auch operative Maßnahmen zur Verfügung. Operativ steht bei terminaler Herzinsuffizienz die mechanische Kreislaufunterstützung und letztlich die Transplantation im Vordergrund. Durch organerhaltende chirurgische Maßnahmen und temporäre Kreislaufunterstützungssysteme ist es möglich, die Transplantation hinauszuzögern (bridge-to-transplant) [22,27] oder in seltenen Fällen sogar zu verhindern (bridge-to-recovery). Die in Kapitel 1.3.3 genannte Kardiomyoplastie oder die Batista-Operation (chirurgische Verkleinerung des dilatierten Ventrikels) finden heutzutage kaum noch Anwendung, da die Ergebnisse nicht zufriedenstellend waren [67,68,69]. Zunehmend an Bedeutung gewinnen dagegen temporäre Kreislaufunterstützungssysteme, wie z.B. das Thoratec Ventricular Assist Device (Thoratec Laboratories Corp., Pleasanton, CA) oder das TCI HeartMate (ThermoCardio Systems Inc., Woburn, Mass) (Kap. 1.3.2). Mit diesen beispielhaft genannten Systemen lassen sich Wartezeiten von mehreren Jahren im Hinblick auf eine Transplantation überbrücken [15,30]. Mehrere Nachteile (technischer Aufwand, Infektionsgefahr, Bindung an eine Intensivstation, Kosten) schränken den Gebrauch jedoch ein.

Somit konzentrieren sich die Entwicklungen in jüngster Zeit darauf, ein System zu entwickeln, das bei geringem technischen Aufwand und ohne Kontakt zu Blutbestandteilen das insuffiziente Herz unterstützen kann.

Als einer der ersten Ansätze wurde von Feindt et al. [70] ein vollständig implantierbares Kompressionssystem (IMPS - Implantierbares Mehrkammer Pumpsystem) entwickelt. Durch Luftdruck betriebene Pumpkissen, welche um die

Ventrikel positioniert sind, wird das Herz von außen komprimiert. Es findet kein Kontakt von Blutbestandteilen zu körperfremden Oberflächen statt. Das Verfahren befindet sich zur Zeit noch im experimentellen Stadium, erste Akutversuche zeigen jedoch gute Ergebnisse.

Einen ähnlichen Therapieansatz verfolgt die Verwendung einer Kardioplastie durch den M. latissimus dorsi bzw. ein Netz zur Therapie einer dilatativen Kardiomyopathie. Dieses Verfahren ist zur Zeit Gegenstand mehrerer Forschungsarbeiten [33,55,56]. Es erlaubt, den insuffizienten Herzmuskel durch eine passive Ausdehnungsbegrenzung zu stabilisieren [49] und ggf. durch eine elastische Rückstellkomponente zu unterstützen. Bei den bisher beschriebenen Verfahren zur Kardioplastie handelt es sich um voll implantierbare Systeme, zusätzlich wird der Kontakt von körperfremden Materialien zu Blutbestandteilen minimiert.

Die Entwicklungen zur Kardioplastie basieren auf dem Prinzip des "reverse remodeling" (Kap 1.3.4). Klinische Beobachtungen korrelieren hier mit Untersuchungen an isolierten Myozyten. Myozyten aus explantierten Herzen, die durch ein Assist Device unterstützt wurden, zeigten auch nach reiner Ausdehnungsbegrenzung eine partielle Rückumwandlung ("reverse remodeling") der strukturellen und molekularen Veränderungen hin in den Zustand vor Einsetzen der kardialen Dilatation [51,52]. Auch bei der Kardiomyoplastie kann man das Phänomen des "reverse remodeling" beobachten. Es existieren unterschiedliche Techniken zur Kardiomyoplastie, alle mit dem Ziel, die kontraktile Kraft eines schrittmacherstimulierten Skelettmuskels zur Verbesserung der kardialen Pumpfunktion zu nutzen [71,72]. In die klinische Erprobung wurde aber lediglich die dynamische Kardiomyoplastie aufgenommen. Der klinische Zustand der Patienten konnte mit dieser Therapie kurzfristig verbessert werden [36]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese klinische Verbesserung mit einem Rückgang des Remodeling korrelierte ("reverse remodeling").

Im Langzeitergebnis scheint die adyname Kardiomyoplastie (unstimulierter M. latissimus dorsi) der dynamischen Kardiomyoplastie überlegen. Kawaguchi et al. [73,74] konnten in ihren Versuchen zur dynamischen Kardiomyoplastie mit Hilfe des stimulierten M. latissimus dorsi keine signifikanten Änderungen während der

Muskelstimulation in Bezug auf LVP_{\max} und dp/dt_{\max} nachweisen. Weitaus bessere Ergebnisse kann dagegen eine Studie zur adynamen Kardiomyoplastie verzeichnen. Hier wurde erstmals die Verwendung eines perikardialen Netzes erprobt und mit dem Effekt der adynamen Kardiomyoplastie verglichen. *Oh et al.* [40] konnten in beiden Gruppen (adynome Kardiomyoplastie - Netz) eine Verbesserung der Pumpfunktion sowie einen Rückgang der Ventrikeldilatation nachweisen mit leichten Vorteilen auf der Seite der adynamen Kardiomyoplastie. Das "reverse remodeling" wurde somit durch eine reine Ausdehnungsbegrenzung induziert, eine aktive Druckunterstützung war nicht vorhanden. Zudem konnte durch mehrere Tierstudien die alleinige Wirksamkeit dieser Ausdehnungsbegrenzung nachgewiesen werden [53,54], eine Übersichtsarbeit von *Power et al.* [49] aus dem Jahr 2003 bestätigt diese Hypothese. Es wurde allerdings in diesen Studien immer bezweifelt, ob eine rein mechanische Ausdehnungsbegrenzung, z.B. durch ein Netz, die Funktion des elastischen Muskels imitieren kann, da bisher nur Netze mit statischen Eigenschaften Verwendung fanden. Dennoch ist die ventrikuläre Unterstützung durch ein Netz eine sich entwickelnde Technik, die mit guten Ergebnissen in diversen tierexperimentellen Studien erforscht wurde [55,56,75].

4.2 Kardioplastie durch ein Netz

Nachdem durch *Oh et al.* gezeigt wurde, dass ein Netz zur Kardioplastie ähnlich gute Ergebnisse zeigt, wie die adynome Kardiomyoplastie [40], beschäftigten sich auch andere Autoren mit diesem Thema. Unter anderem liegen Untersuchungen von *Power et al.* [76], *Chaudhry et al.* [77] sowie *Konertz* [78,79] vor. *Raman et al.* [80] beschreiben die Implantation eines Netzes an 5 Patienten mit oligosymptomatischer Herzinsuffizienz aufgrund ischämischer Kardiomyopathie.

Von *Oh et al.* [40] wurde ein Marlex Netz (C.R. Bard Inc., NY) verwendet. Als Modell für die Erzeugung einer Herzinsuffizienz wurde eine Schrittmacherstimulation über 4 Wochen mit einer Frequenz von 250/min durchgeführt. Insgesamt wurden 21 Hunde in diesen Versuchsaufbau eingebunden. Einer Kontrollgruppe stand eine Gruppe mit Herzunterstützung durch den adynamen M. latissimus dorsi und eine netzunterstützte Gruppe (Marlex Netz) gegenüber. Nach 4-wöchiger elektrischer Herzstimulation

zeigte sich eine geringere ventrikuläre Dilatation in der Gruppe, die das Marlex Netz erhalten hatte, als in der Kontrollgruppe. Die besten Ergebnisse erzielte die Gruppe mit adynamer Kardiomyoplastie. Das Marlex Netz war der adynamen Kardiomyoplastie aus hämodynamischer Sicht unterlegen. Ein ventrikuläres Remodeling konnte nur aufgehalten, jedoch nicht rückgängig gemacht werden, trotz geringfügiger Verbesserung der Ejektionsfraktion. Dem stand jedoch die wesentlich leichtere Handhabung des Netzes sowie die geringere Invasivität des Verfahrens entgegen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine passive Ausdehnungsbegrenzung nicht ausreichend sei, ein Remodeling rückgängig zu machen. Als effektiv wurde eine zusätzliche aktive Unterstützung in der Systole wie bei der dynamischen Kardiomyoplastie oder der Verwendung eines partiell elastischen Netzes angesehen.

Eine höhere Elastizität als das Marlex Netz besitzt das "cardiac support device" CSD. Das CSD wurde entwickelt, nachdem sich die fehlenden dynamisch-elastischen Eigenschaften in mehreren Studien als nachteilig erwiesen hatten. Es besteht aus Polyethylen-Terephthalate (PET) und besitzt zusätzlich elastische Eigenschaften. Es liegen sowohl Ergebnisse aus Tierversuchen [55,56], als auch aus der klinischen Anwendung vor [81].

Power et al. [76] beschreiben einen ähnlichen Aufbau wie den, den wir benutzt haben. Im Rahmen dieser Studie wurde an 12 Schafen eine Herzinsuffizienz durch elektrische Stimulation über 21 Tage mit einer Frequenz von 190/min erzeugt. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz definierten die Autoren nach 10% iger Reduktion des Herzzeitvolumens. Unser Versuchsaufbau dagegen verwendet zur Definition der Herzinsuffizienz eine Reduktion von dp/dt_{max} um 40%, was eine weitaus strengere Definition einer Herzinsuffizienz bedeutet. Zum Vergleich: eine 10%-ige Reduktion des HZV wiesen die nicht netzunterstützten Tiere in Versuchsabschnitt 1 [66] bei uns bereits zum Zeitpunkt "Pacer an" auf; an unserem Definitionspunkt (T25%) für eine Herzinsuffizienz war das HZV in Versuchsabschnitt 1 bereits um 41% abgesunken. *Power et al.* implantierten danach 6 Tieren das CSD um die Ventrikel. 6 Tiere erhielten die gleiche Operation ohne Netzimplantation, um in beiden Gruppen die gleichen Voraussetzungen bezogen auf eventuell auftretende operationsbedingte Verwachsungen zu schaffen. Danach wurde bei allen 12 Schafen die Schrittmacherstimulation für 28 Tage mit einer höheren Frequenz fortgesetzt. Im

Ergebnis zeigten die Tiere ohne CSD eine deutliche Verschlechterung der Herzfunktion. Die CSD-unterstützten Tiere zeigten eine Verbesserung in der Diastole, histologisch waren die strukturellen Veränderungen geringer ausgeprägt, als in der Gruppe ohne CSD.

Die Ergebnisse von Raman wurden von *Chaudhry et al.* [77] bestätigt. Das CSD wurde hier an herzinsuffizienten Hunden erprobt, die Herzinsuffizienz wurde durch Mikroembolisation der Koronararterien erzeugt. Das enddiastolische Volumen war in der Langzeitkontrolle bei den CSD-unterstützten Tieren deutlich reduziert.

Eine systolische Verbesserung der Ventrikelfunktion wurde jedoch bisher durch das CSD nicht erzielt. Das CSD führte nur zu einer geringen Verkleinerung der dilatierten Ventrikel und somit zu einer Verbesserung vor allem in der Diastole, nicht aber in der Systole.

Konertz [78,79,82] erprobte das CSD in klinischen Versuchen an insgesamt 27 Patienten. 11 davon erhielten das CSD ohne zusätzlichen herzchirurgischen Eingriff, die anderen 16 erhielten zusätzlich operative Eingriffe (Mitralklappenrekonstruktion, Mitralklappenersatz, Bypassverfahren). Die Patienten, die nur das CSD erhielten, hatten eine dilatative Kardiomyopathie. Hier zeigte sich nach Implantation eine klinische Verbesserung von NYHA-Klasse III hin zur NYHA-Klasse II [83]. Morphologisch zeigte sich in den Kontrolluntersuchungen nach 3 und 6 Monaten eine deutliche Abnahme des linksventrikulären, enddiastolischen Durchmessers, sowie eine geringe Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die diastolische Funktion wurde somit eindeutig verbessert, insgesamt konnte jedoch die systolische Funktion kaum gesteigert werden. Das Ergebnis der Tierversuche wurde somit bestätigt. Als Ursache werden mangelnde dynamisch-elastische Eigenschaften angenommen.

Ähnliche Ergebnisse zeigt das Acorn CorCap (Acorn Cardiovascular, Inc, St Paul, Minn, USA), das wie das CSD als Netz beide Ventrikel umgibt und somit als statisch-dynamische Kardioplastie wirkt. Es wurde bis zum Jahr 2003 weltweit bei mehr als 130 Patienten implantiert. Im Ergebnis zeigte sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 73% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 68%. Die enddiastolischen Volumina waren reduziert, die Ejektionsfraktion war gesteigert [81].

Nach Sichtung der bisherigen Arbeiten erscheint die Verwendung eines Netzes zur Kardioplastie als eine sinnvolle Alternative zu bestehenden

Herzunterstützungssystemen. Die mangelnde systolische Unterstützung bei den existierenden Netzen gibt einen Ansatzpunkt für eine Verbesserung dieser Technik. Ziel muss es somit sein, ein Netz zu konstruieren, das das Herz sowohl in der diastolischen, als auch in der systolischen Funktion unterstützt.

Da wie schon von *Oh et al.* postuliert nicht allein die passive Ausdehnungsbegrenzung eine suffiziente Herzunterstützung im Sinne des Reverse Remodeling gewährleistet, sondern zusätzlich aktive Unterstützung erforderlich ist, wurde jetzt in unseren Versuchen ein Netz mit zusätzlichen dynamischen Eigenschaften verwendet. Dazu wurde ein monofiler Polypropylenfaden mit einer speziellen Technik so gewebt, dass das Netz sowohl statische, als auch elastische Eigenschaften aufweist. Das Netz ist nicht präformiert und kann so optimal an die individuelle Herzform angeglichen werden. Obwohl Messungen von *Oh et al.* [40] vermuten lassen, dass durch die netzinduzierten Verwachsungen weder die ventrikuläre Füllung, noch der mittlere Pulmonalarteriendruck statistisch signifikant beeinflusst werden, gehen wir trotzdem davon aus, dass auch der Grad der Verwachsungen mit dem umgebenden Gewebe bei der Frage der Elastizität eine entscheidende Rolle spielt. Die schlechteren Ergebnisse nach Netzimplantation im Gegensatz zur Verwendung der dynamischen Kardiomyoplastie erklären sich aus der fibrotischen Umwandlung des Epikards nach Netzimplantation. Die daraus resultierende verminderte Compliance war eine Hauptursache für die schlechteren Ergebnisse [84,85]. Da wir in unseren Versuchen nur geringe Verwachsungen mit den benachbarten Strukturen gefunden haben, war die dynamisch-elastische Komponente nicht eingeschränkt.

4.3 Ergebnisdiskussion

Wie bereits in anderen Untersuchungen, die sich mit dem Konzept der Kardioplastie befassen [76,79,82], wurde der therapeutische Effekt einer Ummantelung des Herzens mit einem synthetischen Material untersucht. Während die bisher verwendeten Materialien kaum eine systolische Funktionsverbesserung am Herzen erzielen konnten, wurde nun versucht, ein Netz mit statischen und dynamischen Eigenschaften einzubringen, welches das Herz auch in der Systole unterstützt. Den 8

Versuchstieren wurden dafür in einer ersten Operation nur Schrittmacher und Meßkatheter implantiert [66]. Durch schnelle ventrikuläre Stimulation wurde eine Herzinsuffizienz induziert. Die Indikation zur Netzimplantation wurde gestellt, wenn die gemessenen Werte für HZV und dP/dt_{\max} mindestens 40% unter dem Ausgangswert lagen.

Alle Tiere zeigten nach der ersten Phase der schnellen Stimulation (Versuchsabschnitt 1) [66] schlechtere systolische Funktionsparameter. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{\max} signifikant vermindert. HZV und LVP_{\max} waren ebenfalls vermindert, jedoch nicht signifikant. Als makroskopisches Korrelat fanden sich intraoperativ während der Netzimplantation (Re-Operation) bei allen Tieren eine ausgeprägte Kardiomegalie, ein eingeschränktes Kontraktionsvermögen, Aszites, sowie Pleuraergüsse.

Im Weiteren wurde nun das Netz mit statischen und dynamischen Eigenschaften implantiert mit der Frage, ob das Netz eine weitere Dilatation und somit Funktionseinschränkung des Myokards verhindern oder sogar rückgängig machen kann. Im Idealfall sollte eine Verbesserung der systolischen Funktion erzeugt werden. Zu dieser Fragestellung wurden bereits mehrere Versuchsreihen mit verschiedenen synthetischen Materialien durchgeführt, eine systolische Verbesserung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [40,55,56,77,78,79,82]. *Oh et al.* [40] konnten nachweisen, dass die Beschaffenheit der verwendeten Materialien von entscheidender Bedeutung für die systolische Funktionsverbesserung ist. In den bisherigen Untersuchungen zur Kardioplastie wurde gezeigt, dass die Kardiomyoplastie, d.h. die Verwendung von Muskulatur als "Netz", die besten Ergebnisse erzielt hat [40]. Dieses Ergebnis wurde auf die speziellen elastischen Eigenschaften des Muskels zurückgeführt.

Nach Implantation unseres Netzes wurde eine Verbesserung aller systolischen Parameter beobachtet; die nach Wiederaufnahme der schnellen Stimulation in Versuchsabschnitt 2 eintretende Verschlechterung fiel mit Netz wesentlich geringer aus, als ohne Netz.

Für das Schlagvolumen SV und das Herzzeitvolumen HZV ergaben sich für die gesamte Phase der Schrittmacherstimulation mit Netz in Versuchsabschnitt 2 bessere Meßwerte, als zu allen Meßzeitpunkten nach Erreichen der maximalen Schrittmacherfrequenz ohne Netz. Am Ende des Versuchs zeigten sich das

Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen um durchschnittlich 65% gesteigert im Vergleich zum Endzeitpunkt von Versuchsabschnitt 1 (insuffizientes Herz) [66]. Ähnliches gilt für den linksventrikulären Spitzendruck. Auch hier zeigte sich, dass die Herzen ohne Netzunterstützung während der Stimulation eine deutlich schlechtere Funktion hatten, als mit Netzunterstützung. Ähnliche Beobachtungen wurden von *Sabbah* [86] gemacht; auch hier wurden tendentiell erhöhte Spitzendrücke nach Implantation des CSD beobachtet, eine Verbesserung der Kontraktilität konnte von *Sabbah* jedoch nicht gezeigt werden.

In unserer Studie wurde auch eine Verbesserung der Kontraktilität dP/dt_{max} durch das statisch-dynamische Netz nachgewiesen. Ohne Netz war ein Abfall der Kontraktilität um mehr als 50% zu beobachten, nach Netzimplantation stieg die Kontraktilität selbst unter maximaler Stimulationsfrequenz wieder auf einen Wert an, der ungefähr dem Wert am Anfang von Versuchsabschnitt 1 [66] entsprach. Dabei nimmt die experimentell herbeigeführte Herzfrequenz von 220 Schlägen pro Minute keinen Einfluss auf die beobachtete Zunahme der Kontraktilität, da in Versuchsabschnitt 1 [66] unter gleicher Herzfrequenz eindeutig eine signifikante Abnahme von dP/dt_{max} gezeigt wurde.

Die makroskopischen semiquantitativen Veränderungen der Herzen am Ende von Versuchsabschnitt 2 zeigten eine deutlich günstigere Ventrikelgeometrie, als zum Zeitpunkt der Re-Operation (Netzimplantation). Die nachgewiesene systolische Funktionsverbesserung korrelierte somit mit einer makroskopisch verbesserten Ventrikelfunktion, geringer ausgeprägter Kardiomegalie, sowie verbesserter Kontraktion des Myokards.

Insgesamt wurde durch die Implantation unseres Netzes die Funktion der insuffizienten Herzen signifikant verbessert. Die systolischen Funktionsparameter waren gesteigert, makroskopische Zeichen der Herzinsuffizienz waren semiquantitativ geringer ausgeprägt.

Im Rahmen des Gesamtversuchs wurden noch weitere Fragestellungen durch andere Arbeitsgruppen bearbeitet. Zum einen wurde die diastolische Herzfunktion nach Erzeugung einer Herzinsuffizienz und Implantation des Netzes untersucht. Zusammenfassend zeigte sich auch hier eine Bestätigung unserer Ergebnisse. Während die Druckabfallgeschwindigkeit dP/dt_{min} zwar zunahm, jedoch nicht signifikant, korrelierte die Verbesserung der Pumpfunktion in der Systole mit einem

signifikant verminderten enddiastolischen Ventrikeldruck LVP_{\min} nach Netzüplantation [87].

Eine weitere Arbeitsgruppe befaßte sich mit Möglichkeit einer prophylaktischen Netzüplantation zur Verhinderung einer Herzinsuffizienz [66]. Dazu wurden herzgesunden Tieren der Schrittmacher und gleichzeitig das Netz implantiert. Als Kontrollgruppe diente die in Versuchsabschnitt 1 zitierte Gruppe von 8 Tieren ohne Netz (siehe Material und Methoden). Hier zeigte sich, dass die systolischen Größen HZV, SV, LVP_{\max} und dP/dt_{\max} in der Gruppe mit Netz und gleichzeitiger Stimulation besser waren, als in der Gruppe ohne Netz und mit alleiniger Stimulation. Eine Kardioprotektion durch die prophylaktische Netzüplantation wurde damit nahegelegt [87].

4.4 Methodenkritik

1. Modell zur Erzeugung einer Herzinsuffizienz:

Die schnelle Schrittmacherstimulation ist ein in der Literatur häufig beschriebenes Verfahren zur Erzeugung einer Herzinsuffizienz bei Schweinen [57,59,88,89]. In jeder der uns vorliegenden Arbeiten wurde eine Herzinsuffizienz durch Stimulationsfrequenzen um 200 Schläge pro Minute, entweder durch supraventrikuläre oder ventrikuläre Stimulation hervorgerufen. Nach 1-4 Wochen wurde von den Autoren der Zeitpunkt der Herzinsuffizienz definiert.

Die Gruppe um *Chow et al.* [57,88] erzeugten eine Herzinsuffizienz an 11 Schweinen durch eine 7-tägige ventrikuläre Schrittmacherstimulation mit einer Frequenz von 230/ min. In den untersuchten Parametern HZV, sowie links- und rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck zeigte sich eine signifikante Reduktion des HZV, der links- und rechtsventrikuläre enddiastolische Druck stieg signifikant an. Zusätzlich wurden eine Zunahme des enddiastolischen Ventrikeldurchmessers, sowie klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz beobachtet.

Die Gruppe um *Hendrick et al.* [58] dagegen erzeugten eine Herzinsuffizienz bei Schweinen durch supraventrikuläre Schrittmacherstimulation mit einer Frequenz von 240/ min über einen Zeitraum von 1-3 Wochen. Signifikante Änderungen zeigten sich

in einer Reduktion der Ejektionsfraktion nach 1, 2 und 3 Wochen, sowie in einer Zunahme von enddiastolischem Druck und Volumen. Nach 3 Wochen supraventrikulärer Tachykardie betrug die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels noch 28%, die des rechten Ventrikels 31% des Ausgangswertes.

Untersuchungen, bis zu welchem Maß die Myokardschäden nach Wegfall der Stimulation reversibel sind, wurden von *Farrar* und *Takagaki* durchgeführt. *Farrar* [57] verzeichnete eine Erholung der kardialen Funktion nach Wegfall der Noxe. Die durch ventrikuläre Stimulation hervorgerufenen Umbauprozesse waren spontan reversibel. Anders in einem Versuchsaufbau von *Takagaki* [90]. Hier wurden Hunde mit einer Anfangsfrequenz von 230 Schlägen pro Minute, später mit 190 Schlägen pro Minute kontinuierlich über 4 Wochen stimuliert. Die kardiale Funktion erholte sich hier wesentlich langsamer, so dass anzunehmen ist, dass dieses Versuchsprotokoll eine deutlich ausgeprägtere Form der Herzinsuffizienz induziert. Wir haben uns beim Versuchsaufbau an das Modell von *Takagaki* angelehnt, das unserer Meinung nach eine realistische Situation einer manifesten Herzinsuffizienz wiedergibt. 8 Schweine wurden wenige Tage nach Implantation von Herzschrittmacher und Meßkathetern mit einer Maximalfrequenz von 220 Schlägen fortlaufend stimuliert. Dementsprechend zeigte sich auch bei allen Tieren zum Zeitpunkt der Re-OP eine manifeste Herzinsuffizienz mit Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion. Das Einbringen eines Netzes zeigte dann bei allen Tieren eine deutliche Verbesserung der kardialen Funktion unter fortgesetzter Schrittmacherstimulation, inklusive einer Funktionsverbesserung in der Systole. Unabhängig von der Frage, ob die Schäden in unserem Modell reversibel oder irreversibel sind, zeigen die Ergebnisse dieser Studie deutlich, dass das Einbringen eines statisch-dynamischen Netzes bei Tachykardie-induzierter Herzinsuffizienz die Schäden am Myokard mindern kann.

2. Das Schwein als Versuchstier:

Das Schwein als Versuchstier neigt zu starken Stressreaktionen und wird deshalb von einigen Autoren als aggressiv beschrieben [91]. Durch regelmäßigen Kontakt zum Tier in den Tagen vor dem Versuch, sowie eine ausreichende Prämedikation am Versuchstag wurden diese Probleme minimiert. Die bei Schweinen erhöhte Gefahr

von kardialen Arrhythmien konnte durch die intraoperative Gabe von 5ml Lidocain 2% vor der Manipulation am Herzen minimiert werden. Die Operationstechnik selber ist aufgrund einer ähnlichen Anatomie vergleichbar mit der Operationstechnik am Menschen. Insbesondere aus diesem Grund stellt das Schwein aus unserer Sicht ein für die Beantwortung der Fragestellung ideales Versuchstier dar.

In der postoperativen Betreuung der Tiere zeigten sich keine Probleme, so dass die täglichen Messungen bei den meisten Schweinen problemlos durchgeführt werden konnten. Lediglich 3 Tiere waren extrem ängstlich, es konnten jedoch auch hier nach ausreichender Beruhigung alle Messungen durchgeführt werden.

Die Wundverhältnisse zeigten sich trotz reduzierter Hygienebedingungen im Tierstall unproblematisch, im Bereich der Thorakotomiewunden wurden keine Infekte beobachtet, lediglich die Katheteraustrittsstellen am Nacken der Tiere zeigten Infektzeichen.

3. Erfassung der Ventrikelgröße:

Nicht erfaßt wurden während der Versuchsabschnitte Parameter des linksventrikulären Volumens und mögliche Verschiebungen des Arbeitspunktes auf der Ruhe-Dehnungskurve. Über die Ventrikelgröße können aufgrund fehlender Messung (z.B. echokardiographisch) nur semiquantitative Aussagen getroffen werden.

Unbestritten ist jedoch, dass makroskopisch am Ende von Versuchsabschnitt 1 [66] die Kardiomegalie mit begleitenden Pleuraergüssen und Aszites ausgedehnter waren, als nach Netzunterstützung am Ende von Versuchsabschnitt 2. Gegen Ende der Versuche war ein System zur gleichzeitigen Messung von linksventrikulärem Druck und Volumen ("PV-Loops"/ Conductance-Katheter-System, Fa. Leycom, NL) in Erprobung. Erstmals um 1970 beschrieben stellen sog. "pressure-volume-loops (PV-Loops)" ein wichtiges Hilfsmittel zur Beurteilung von links- und rechtsventrikulärer Pumpfunktion dar [92]. Aufgrund guter Ergebnisse während der ersten Messungen ist die Implantation dieses Katheter-Systems für die weiteren Versuche vorgesehen.

4. Wahl der optimalen Netzspannung:

Der optimale Grad der Netzspannung, also die Volumenreduktion durch das Netz, die in einer optimalen Herzunterstützung resultiert, konnte in unseren Versuchen noch nicht quantifiziert werden. Es muss eine Methode zur Standardisierung der Netzspannung bei Implantation etabliert werden. Auch hier wurde bereits bei einigen Tieren die Verwendung von Druck-Volumen-Kurven ("PV-Loops") erprobt [93], mit Hilfe derer diejenige Netzspannung ermittelt werden kann, bei der ein optimaler Grad der Volumenreduktion vorliegt.

5. Klinische Erprobung:

Klinisch wurde ein Netz in Form des Cardiac Support Device (CSD) und als Acorn CorCap bisher in mehreren Zentren weltweit eingesetzt [78,81], in Deutschland durch die Gruppe um *Konertz* [79]. Die zunächst guten postoperativen Ergebnisse (Steigerung der Leistungsfähigkeit der Patienten um eine NYHA-Klasse, keine netzbedingten Komplikationen, Anstieg der Ejektionsfraktion, Rückgang des enddiastolischen Druckes) verschlechterten sich nach einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten nach Implantation des CSD zunehmend.

Um einen Effekt der Kardioplastie auch über mehrere Monate zu gewährleisten, bedarf es eines modifizierten Konzepts. Wir denken, dass die elastischen Eigenschaften eines Netzes entscheidend mit einer langfristigen systolischen Funktionssteigerung in Zusammenhang stehen. Deshalb wurde von uns ein Netz mit statischen und gleichzeitig elastischen Eigenschaften verwendet. Zusätzlich ist unser Netz so konstruiert, dass Verwachsungen infolge von Fremdkörperreaktionen minimiert werden. Das verwendete Material des Netzes ist somit ein entscheidender Faktor für einen langfristigen Erfolg.

Fraglich bleibt trotzdem, ob dieses System schon für die klinische Erprobung ausgereift ist. Die Frage eines minimal-invasiven Zugangs ist ebenso zu überdenken, wie der o.g. Grad der Netzspannung. Durch weitere Langzeitversuche sollen diese Fragen geklärt werden.

4.5 Schlussfolgerung

Das von uns verwendete Netz verbessert im Gegensatz zu anderen Netzen (CSD, Marlex Netz) die systolische Funktion beim herzinsuffizienten Tier. Alle gemessenen systolischen Funktionsparameter (HZV, SV, LVP_{max} , dP/dt_{max}) waren mit Netzunterstützung signifikant verbessert im Vergleich zum insuffizienten Herzen ohne Netzunterstützung.

4.6 Ausblick

Die statisch-dynamischen Kardioplastie muss weiterhin als experimentell betrachtet werden. Die guten tierexperimentellen Ergebnisse lassen ein statisch-dynamisches Netz jedoch als sinnvolle Alternative im Vergleich mit anderen Verfahren zur Herzunterstützung erscheinen. In einer klinischen Erprobungsphase wären der Einsatz als "bridge-to-transplant" in den NYHA-Stadien III und IV denkbar, als prophylaktische Therapie [66] würden Patienten in den NYHA-Stadien I und II profitieren. Denkbar ist eine minimalinvasive/ endoskopische Implantationsmethode, um die zusätzlichen Operationsrisiken durch die bisher notwendige Sternotomie zu minimieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Für die operative Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wurden in den letzten Jahrzehnten mehrere völlig unterschiedliche Verfahren entwickelt. Viele dieser Therapieoptionen sind aufgrund schlechter Ergebnisse wieder verlassen, wie z.B. die Kardiomyoplastie oder die Batista-Operation. Andere Verfahren sind extrem kostenaufwändig oder auch mit einem hohen operationstechnischem Aufwand und damit auch Risiko verbunden, wie z.B. Kunstherzen. Zusätzlich ist die Verfügbarkeit von Spenderherzen gering. Es wird deshalb zunehmend versucht, einfache und kostengünstige Verfahren zur Unterstützung des insuffizienten Herzmuskels zu entwickeln. Eine dieser Methoden ist die Kardioplastie durch ein Kunststoffnetz. Die Herzunterstützung durch ein Netz ist bereits seit längerer Zeit in Erprobung, mit guten Ansätzen und guten Kurzzeitergebnissen, jedoch mit schlechten Resultaten im Langzeitversuch. Die bisherigen schlechten Ergebnisse werden auf fehlende elastische Eigenschaften der verwendeten Netze zurückgeführt.

Unser Versuchsmodell beschreibt die Verwendung eines statisch-elastischen Netzes zur Funktionsunterstützung an insuffizienten Herzen. In einem ersten Versuchsabschnitt wurden dazu 8 herzgesunde Schweine in einem insgesamt 4-wöchigen Beobachtungszeitraum einer schnellen ventrikulären Schrittmacherstimulation ausgesetzt. Nach Eintritt einer Herzinsuffizienz wurde den gleichen Tieren ein statisch-elastisches Netz implantiert. Es folgte ein weiterer Versuchsabschnitt 4-wöchiger Beobachtung unter Fortführung der Schrittmacherstimulation. Im ersten Versuchsabschnitt kam es unter Schrittmacherstimulation zu einer kontinuierlichen Abnahme aller systolischen Parameter mit der Folge einer Herzinsuffizienz. Nach Netzimplantation zeigten sich signifikant bessere Parameter für die systolische Herzfunktion. Makroskopisch imponierten die Herzen nach der 4-wöchigen Phase mit Netz weniger dilatiert und zeigten eine bessere Kontraktilität. Es ist somit möglich, durch ein Netz eine systolische Funktionsverbesserung am insuffizienten Herzen zu erzielen. Entscheidend ist dabei die Wahl des richtigen Materials. Unser Netz weist sowohl statische, als auch elastische Eigenschaften auf und kann deshalb im Langzeitversuch eine Funktionsunterstützung des insuffizienten Herzen, einschließlich einer Verbesserung in der Systole, gewährleisten.

6. ADDENDUM

Teile dieser Arbeit wurden bereits im Jahr 2005 durch Feindt et al. publiziert:

Feindt P, Boeken U, Schipke JD, Litmathe J, Zimmermann N, Gams E: Ventricular constraint in dilated cardiomyopathy: a new, compliant textile mesh exerts prophylactic and therapeutic properties. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130(4): 1107-1113

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005; 94:488-509
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldmann AM: ACC/ AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article. *Circulation* 2005; 112:1825-1852
3. Jessup M, Brozena S: Medical Progress: Heart Failure. *N Eng J Med* 2003; Vol 348 (20):2007-20018
4. Aurigemma GP, Gaasch WH: Diastolic Heart Failure. *N Eng J Med* 2004; Vol 351 (11): 1097-1105
5. Fatkin D, Graham RM: Molecular Mechanisms of Inherited Cardiomyopathies. *Physiol Review* 2002; 82:945-980
6. Weil J, Schunkert H: Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clin Res Cardiol* 2006; Suppl 4; 95:1-17
7. Berenji K, Drazner MH, Rothermel BA, Hill JA: Does load-induced ventricular hypertrophy progress to systolic heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H8-H16
8. Huang Y, Hunyor SN, Jiang L, Kawaguchi O, Shirota K, Ikeda Y, Yuasa T, Gallagher G, Zeng B, Zheng X: Remodeling of the chronic severely failing ischemic sheep heart after coronary microembolization: functional, energetic, structural, and cellular responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:2141-2150
9. Olbrich HG. Epidemiologie-Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 2001; 90 (I):2-9
10. Schanwell CM, Schöbel FC, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE. Prognostische Relevanz linksventrikulärer diastolischer Funktionsparameter bei dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 2001; 90:269-279
11. Ahmad F, Seidmann JG, Seidmann CE: The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6:185-216
12. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB: The natural of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Eng J Med* 1971; 285:1441-1446

13. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *European Heart Journal* 2005; 26:1115-1140
14. Dullum M, Carlos BD, Oz M, Chou CD, Bafi AS, Cooke RH, Harrison F, Bither C, Peel GK: Less invasive surgical management of heart failure by cardiac support device implantation on the beating heart. *The Heart Surgery Forum* 2001;4 (4):361-363
15. Petzold T: Mechanical Circulatory Support - Current State of the Art and Future Directions. *Kardiovaskuläre Medizin* 2000;4:48-55
16. Kantrowitz A, Wasfie T, Freed P, Rubenfire M, Wajszcuk W, Schork M. Intraaortic balloon pumping 1967 through 1982: Analysis of complications in 733 Patients. *Am J Cardiol* 1986; 57:976-983
17. Curtis J, Walls J, Wagner-Mann C: Centrifugal pumps: Description of devices and surgical techniques. *Ann Thorac Surg* 1999;68:666-71
18. Kirklin J, Barrat-Boyes B. Postoperative care in cardiac surgery. J. Kirklin and B. Barrat-Boyes, Editors, 1993, Churchill Livingstone: New York: 197-238
19. Farrar DJ, Buck K, Coulter J, Kupa E: Portable pneumatic biventricular driver for the Thoratec ventricular assist device. *ASAIO J* 1997;43:631-634
20. Farrar DJ, Hill J: Univentricular and biventricular Thoratec VAD support as a bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg* 1993;55:276-282
21. Massie B, Packer M. Congestive heart failure: Current controversies and future aspects. *Am J Cardiol* 1990; 66:429-30
22. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR: Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *N Eng J Med* 2001; Vol 345 (20):1435-1443
23. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L et al.: Novacor left ventricular assist system versus Heartmate vented electric left ventricular assist system as a long-term mechanical circulatory support device in bridging patients: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:581-587
24. Frazier OH: New Technologies in the Treatment of Severe Cardiac Failure: The Texas Heart Institute Experience. *Ann Thorac Surg* 1995;59:S31-8
25. Frazier OH, Rose E, Macmanus Q: Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1992;53:1080-1090

26. McCarthy M, Smedira N, Vargo R et al.: One hundred patients with the Heartmate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:904-912
27. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH: Left Ventricular Assist Device and Drug Therapy for the Reversal of Heart Failure. *N Eng J Med* 2006; 355:1873-84
28. DeBakey M: A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1999;68:637-640
29. Jarvik R, Scott V, Morrow M, Takeuchi E: Belt worn control system and battery for percutaneous model of the Jarvik 2000 Heart. *Artif Organs* 1999;23 (6):487-489
30. Westaby S, Katsumata T, Houel R et al.: Jarvik 2000: Heart Potential for Bridge to myocyte recovery. *Circulation* 1998;98:1568-1574
31. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ: Cardiac replacement with a Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation. *N Eng J Med* 2004; Vol 351(9): 859-67
32. Bolotin G, Lorusso R, Schreuder JJ, Kaulbach HG, Uretzky G, van der Veen FH: Effects of acute dynamic cardiomyoplasty in a goat model of chronic ventricular dilatation: part 1. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:507-513
33. Kaulbach HG, Lorusso R, Bolotin G, Schreuder JJ, van der Veen FH: Effects of chronic cardiomyoplasty on ventricular remodeling in a goat model of chronic cardiac dilatation: part 2. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:514-521
34. Kawaguchi O, Huang YF, Yuasa T, Shirota K, Carrington RAJ, Hunyor SN: Cardiomyoplasty reduces myocardial oxygen consumption: implications for direct mechanical compression. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1092-1096
35. Carpentier A et al.: Dynamic cardiomyoplasty at seven years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:42-54
36. Kucukaksu DS, Tarcan O, Kucuker S, Ozatik MA, Sakaogullari Z, Sener E, Tasdemir O: Dynamic cardiomyoplasty as a biomechanic bridge to heart transplantation. *Heart Lung* 2003; 32(6):407-11
37. Salmons S, Jarvis J. Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches. *Br Heart J* 1992; 68:333-342
38. Salmons S, Jarvis J. The working capacity of skeletal muscle transformed for use in a cardiac assist role: Transformed muscle for cardiac assist and repair (Ed. Chiu RJC, Bourgeois I). Futura publishing, Inc. Mount Cisco, New York 1991, 3-17

39. Lange R, Sack FU, Voss B, DeSimone R, Nair A, Thielmann M, Brachmann J, Fleischer F, Hagl S. Dynamic cardiomyoplasty: Indication, surgical technique and results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:243-249
40. Oh JH, Badhwar V, Mott BD, Li CM, Chiu RCJ: The effects of prosthetic cardiac binding and adynamic cardiomyoplasty in a model of dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:148-153
41. Kass DA, Baughman KL, Pak PH, Cho PW, Levin HR, Gardner TJ, Halperin HR, Tsitlik JE, Acker MA: Reverse Remodeling from Cardiomyoplasty in Human Heart Failure. External Constraint Versus Active Assist. *Circulation* 1995; 91:2314-2318
42. Janicki JS, Weber KT, Loscalzo J, Shroff S. Extracardiac pressure and ventricular hemodynamics. *Cardiovasc Res* 1987; 21:230-239
43. Chachques JC, Shafy A, Duarte F, Cattadori B, Goussef N, Shen L, Carpentier A: From dynamic to cellular cardiomyoplasty. *J Card Surg* 2002; 17(3):194-200
44. Memon IA, Sawa Y, Miagawa S, Taketani S, Matsuda H: Combined autologous cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and bone marrow cells in canine hearts for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(3):646-653
45. Roell W, Lu ZL, Bloch W, Siedner S, Tiemann K, Xia Y, Stoecker E, Fleischmann M, Bohlen H, Stehle R, Kolosov E, Brem G, Addicks K, Pfitzer G, Welz A, Hscheler J, Fleischmann BK: Cellular Cardiomyoplasty Improves Survival After Myocardial Injury. *Circulation* 2002; 105:2435-2441
46. Chachques JC, Salanson-Lajos C, Lajos P, Shafy A, Alshamry A, Carpentier A: Cellular Cardiomyoplasty for Myocardial Regeneration. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13:287-296
47. Berry MF, Engler AJ, Woo YJ, Pirolli TJ, Bish LT, Jayasankar V, Morine KJ, Gardner TJ, Discher DE, Sweeney HL: Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:H2196-H2203
48. Rosenzweig A: Cardiac Cell Therapy - Mixed Results from Mixed Cells. *N Eng J Med* 2006; 355:1274-1277
49. Power JM, Byrne M, Raman J, Alferness C: Passive ventricular constraint. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 82(1-3):197-206

50. Mott BD, Oh JH, Misawa Y, Helou J, Badhwar V, Francischelli D, Chiu RCJ: Mechanisms of Cardiomyoplasty: Comparative Effects of Adynamic Versus Dynamic Cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1039-45
51. Dipla K, Mattiello JA, Jeevandam V, Houser SR, Margulies KB: Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation*; 97; 23:2316-22; 1998
52. Zafeiridis A, Jeevandam V, Houser SR, Margulies KB: Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation*; 98; 7; 656-62; 1998
53. Chatel D, Delamare L, Dang P, Lebouvier D, Trocherie F: A biomechanical double sac (Pericardium-Pebax) for specially shaped artificial ventricles: a computerized study to evaluate its mechanical and volumetric properties. *Artificial organs* 1997;21 (10):1098-1104
54. Kanazawa M, Shirato K, Ishikawa K, Nakajima T, Haneda T, Takishima T. The effect of pericardium on the end-systolic pressure segment length relationship in canine left ventricle in acute volume overload. *Circulation* 1983; 68 (6):1290-98
55. Sabbah HN: Effects of cardiac support device on reverse remodeling: molecular, biochemical, and structural mechanisms. *J Card Fail* 2004; 10(6 Suppl):S207-14
56. Sabbah HN: Global left ventricular remodeling with the Acorn Cardiac Support Device: hemodynamic and angiographic findings in dogs with heart failure. *Heart Fail Rev* 2005; 10(2):109-15
57. Farrar DJ, Chow E, Brown CD: Isolated Systolic and Diastolic Ventricular Interactions in Pacing-Induced Dilated Cardiomyopathy and Effects of Volume Loading and Pericardium. *Circulation* 1995;92:1284-1290
58. Hendrick DA, Smith AC, Kratz JM, Crawford FA, Spinale FG: The Pig as a Model of Tachycardia and Dilated Cardiomyopathy. *Lab animal science* 1990;40:495-500
59. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, et al. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation*; 1987;75:857-67
60. Nikolaidis LA, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Stolarski C, Shen YT, Shannon RP: Mechanisms whereby rapid RV pacing causes LV dysfunction: perfusion-contraction matching and NO. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281:H2270-H2281

61. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA: Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54:778-782
62. Kihara Y, Grossman W, Morgan JP: Direct measurements of changes in intracellular calcium transients during hypoxia, ischemia, and reperfusion of the intact mammalian heart. *Circ Res* 1989;65:1029-1044
63. Igarashi-Saito K, Tsutsui H, Yamamoto S, Takahashi M, Kinugawa S et al.: Role of SR Ca²⁺-ATPase in contractile dysfunction of myocytes in tachycardia-induced heart failure. *Am J Physiol* 1998; 275: H31-40
64. Soufer R, Wohlgeleitner D, Vita NA et al.: Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985
65. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG: Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy
66. Weis C: Statisch dynamische Kardioplastie durch Implantation eines intrathorakalen, perikardialen Netzes - Entwicklung der systolischen Herzfunktion in einer Studie zur Prävention einer dilatativen Kardiomyopathie: Entwicklung und Ergebnisse einer tierexperimentellen Studie. Promotionsarbeit, eingereicht 2007. Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
67. McCarthy PM, Starling RC, Wong J, Scalia GM, Buda T, Vargo RL. Early results with partial left ventriculectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:755-65
68. Gorscan J, Feldmann A, Kormos R, Mandarino W, Demetris A, Batista R: Heterogenous immediate effects of partial left ventriculectomy on cardiac performance. *Circulation* 1998; 97:839-42
69. McCarthy J, McCarthy P, Starling P. Partial left ventriculectomy and mitral valve repair for endstage heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:337-343
70. Feindt P, Gams E, Kasi A, Straub U, Paul V, Priebe J, Meyer U, Gersonde K: The concept of "direct mechanical ventricular assistance" in the treatment of left ventricular failure. Part 2: Results of the new intrathoracic implantable multi-chamber pump system (IMPS) in an animal study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:252-259
71. Ali AT, Santamore WP, Chiang BY, Dowling RD, Tobin GR, Slater D: Vascular delay of the latissimus dorsi provides an early hemodynamic benefit in dynamic cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1304-11

72. Hagege AA, Desnos M, Fernandez F, Besse B, Mirochnik N, Castaldo M, Chachques JC, Carpentier A, Guerot C. Clinical study of the effects of latissimus dorsi muscle flap stimulation after cardiomyoplasty. *Circulation* 1995; 92 (9):210-5
73. Kawaguchi O, Goto Y, Ohgoshi H, Murase M, Suga H. Dynamic cardiac compression improves contractile efficiency of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:923-931
74. Kawaguchi O, Huang Y, Yuasa T, Horam CJ, Carrington R, Biao Z, Brady PW, Murase M, Hunyor SN: Improved efficiency of energy transfer to external work in chronic cardiomyoplasty based on the pressure-volume relationship. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1358-66
75. Vaynblat M, Chiavarelli M, Himansu RS, Ramdev G, Aron M, Zisbrod Z, Cunningham JN. Cardiac binding in experimental heart failure. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:81-85
76. Power JM, Raman J, Dornom A, Farish SJ, Burell LM, Tonkin AM, Buxton B, Alferness CA: Passive ventricular constraint amends the course of heart failure: a study in an ovine model of dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 44 (1999) 549-555
77. Chaudhry PA, Mishima T, Sharov VG, Hawkins J, Alferness C, Paone G, Sabbah HN: Passive Epicardial Containment Prevents Ventricular Remodeling in Heart Failure. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1275-80
78. Konertz W, Rombeck B, Hotz H, Zytowski M, Sonntag S, Kleber FX, Sabbah HN: Short term safety of the acorn cardiac support device in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:182A-183A
79. Konertz W, Rombeck B, Zytowski M, Hotu H, Sabbah HN, Alferness C, Kleber FX: Clinical and hemodynamic short term results with passive cardiomyoplasty. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:68-72
80. Raman J, Power J, Buxton B, Alferness C, Hare D: Ventricular containment as an adjunctive procedure in ischemic cardiomyopathy: Early results. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1124-1126
81. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX, Mohr FW, Gummert JF, Ostermeyer J, Lass M, Raman J, Acker M, Smedira N: Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:983-991

82. Konertz W, Shapland J, Hotz H, Dushe S, Braun J, Stantke K, Kleber FX: Passive containment and reverse remodeling by a novel textile cardiac support device. *Circulation* 2001;104(I):270-277
83. Raman J, Hata M, Storer M, Power J, Buxton B, Alferness C, Hare D. The mid-term results of ventricular containment (Acorn Wrap) for end stage ischemic cardiomyopathie. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7 (5):278-81
84. Monnet E. Adynamic cardiomyoplasty: effect on cardiac efficiency and contractile reserve in dogs with adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Card Surg* 2002; 17 (1):60-69
85. Morita K, Kurosawa H, Ishii S, Yoshitake M, Hanai M. Configuration of linear dynamic cardioplasty for hypoplastic right ventricle. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:676-682;55:1032-1036
86. Sabbah HN, Chaudry PA, Mishima T, Sharov VG, Maltsev VA, Undrovinas AI, Kleber FX, Konertz W. Passive constraint of the failing ventricle: Impact on ventricular function and remodeling. *Proceedings Cardiomyopathy 2000*: 93: 212-219
87. Feindt P, Boeken U, Schipke JD, Litmathe J, Zimmermann N, Gams E: Ventricular constraint in dilated cardiomyopathy: a new, compliant textile mesh exerts prophylactic and therapeutic properties. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(4):1107-1113
88. Chow E, Woodard JC, Farrar DJ: Rapid ventricular pacing in pigs: an experimental model of congestive heart failure. *Am J Physiol* 1990; 258:H1603-5
89. Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, Arthur SR, Child MJ, Powell JR: LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy model. *Am J Physiol* 1995; 268:H836-847
90. Takagaki M, Mc Carthy PM, Tabata T, Dessoify R, Cardon LA, Connor J, Ochiai Y, Thomas JD, Francis GS, Young JB, Fukamachi K. Induction and maintenance of an experimental model of severe cardiomyopathy with a novel protocol of rapid ventricular pacing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 544-549
91. Borchert K, Lange G, Engel K: Anaesthesieprobleme bei experimentellen Eingriffen an Schweinen. *Z Exper Chirurg* 1974;7:355-358
92. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H: Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H501-H512

93. Feindt P, Boeken U, Gams E: Pressure-volume (PV) loops as an indicator for cardioplastic net tension in experimental dilated cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 2003;51 (Supplement):S70

LEBENS LAUF

NAME Witte
VORNAME Thomas
GEB.-DATUM 22. April 1976
GEB.-ORT Meerbusch
STAATSANGEHÖRIGKEIT deutsch

SCHULBILDUNG

8/ 82 - 7/ 86 Theodor-Fliedner-Gemeinschaftsgrundschule
Meerbusch
8/86 -6/ 95 Städt. Meerbusch Gymnasium, Abitur Juni 1995

ZIVILDienst

9/ 95 - 9/ 96 Apotheke St. Josefshospital, Krefeld-Uerdingen

STUDIUM DER HUMANMEDIZIN

10/9 6 - 10/ 02 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

BERUFLICHE QUALIFIKATIONEN

11/ 02 Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des
ärztlichen Berufes für die Tätigkeit als AiP
8/ 04 Approbation als Arzt
6/ 08 Anerkennung als Facharzt für Chirurgie

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

2/ 03 - 4/ 03 AiP im Gemeinschaftskrankenhaus Bonn
Abteilung für Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie
Dr. med. A. Kondoch
5/ 03 - 7/ 04 AiP in der Kaiserswerther Diakonie Düsseldorf
Abteilung für Hand- und Unfallchirurgie
Dr. med. U. Gras
8/ 04 - 12/ 08 Assistenzarzt in den Kath. Kliniken Essen Nord
Klinik für Allgemein- Viszeral- und Gefäßchirurgie
Prof. Dr. med. G. Omlor
seit Januar 2009 Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Duisburg
Abteilung für Handchirurgie,
Plastische Chirurgie und Brandverletzte
Dr. med. F. Jostkleigrewe

Essen, 10. August 2009

Thomas Witte

Statisch-dynamische Kardioplastie

Therapeutische Nutzung eines perikardial eingebrachten Polypropylen-Netzes bei dilatativer Kardiomyopathie

Eine tierexperimentelle Studie zur Entwicklung der systolischen Herzfunktion

Abstract:

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, für das mehrere therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, angefangen bei allgemeinen Maßnahmen über die medikamentöse Behandlung bis hin zu operativen Eingriffen.

Die Herunterstützung durch ein Netz ist ein bereits seit längerer Zeit erprobtes Verfahren, mit guten Ansätzen und guten Kurzzeitergebnissen, jedoch mit schlechten Resultaten im Langzeitversuch. Die bisherigen schlechten Ergebnisse werden auf fehlende elastische Eigenschaften der verwendeten Netze zurückgeführt.

Unser Versuchsmodell beschreibt die Verwendung eines statisch-elastischen Netzes zur Funktionsunterstützung an insuffizienten Herzen. In einer ersten Serie wurden dazu 8 herzgesunde Schweine in einem ca. 4-wöchigen Beobachtungszeitraum einer schnellen ventrikulären Schrittmacherstimulation ausgesetzt. Nach Eintritt einer Herzinsuffizienz wurde ein statisch-elastisches Netz implantiert. Es folgte eine weitere Serie 4-wöchiger Beobachtung unter Fortführung der Schrittmacherstimulation. In der ersten Serie kam es unter Schrittmacherstimulation zu einer kontinuierlichen Abnahme aller systolischen Parameter mit der Folge einer Herzinsuffizienz. Nach Netzimplantation zeigten sich signifikant bessere Parameter für die systolische Herzfunktion. Makroskopisch imponierten die Herzen nach einer 4-wöchigen Phase mit Netz weniger dilatiert und zeigten eine bessere Kontraktilität. Es ist somit möglich, durch ein Netz eine systolische Funktionsverbesserung am insuffizienten Herzen zu erzielen. Entscheidend ist dabei die Wahl des richtigen Materials. Unser Netz weist sowohl statische, als auch elastische Eigenschaften auf und kann deshalb im Langzeitversuch eine Funktionsunterstützung des insuffizienten Herzen, einschließlich einer Verbesserung in der Systole, gewährleisten.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Zentrum für Operative Medizin I
Klinische Herz- und Kardiovaskuläre Chirurgie
Univ.-Prof. Dr. F. Camens
Herzchirurgie
Friedrichstr. 236, D-40225 Düsseldorf