

Der gewebeschonende Muskelschrittmacher für die neue „closed-loop“ kontrollierte Kardiomyoplastik (CLC-DCMP)

Die bisherige dynamische Kardiomyoplastik (DCMP) zur chirurgischen Therapie des medikamentös nicht mehr behandelbaren Herzmuskelversagens blieb deutlich hinter den in sie gesetzten Erwartungen zurück. Gewebedestruktionen durch zu hohe Stimulationsenergien für den das Myokard unterstützenden Skelettmuskel (Musculus latissimus dorsi, MLD) minderten die Unterstützungsfunktion des Herzens. Durch eine Prästimulation des MLD in-situ und einer „closed-loop“ kontrollierten Stimulation mit dem Microstim MyoSen® Muskelschrittmacher mit verminderter Stimulationsenergie soll die neue Kardiomyoplastik (CLC-DCMP) das nicht mehr medikamentös behandelbare Herzmuskelversagen im NYHA III-Stadium erfolgreich therapieren.

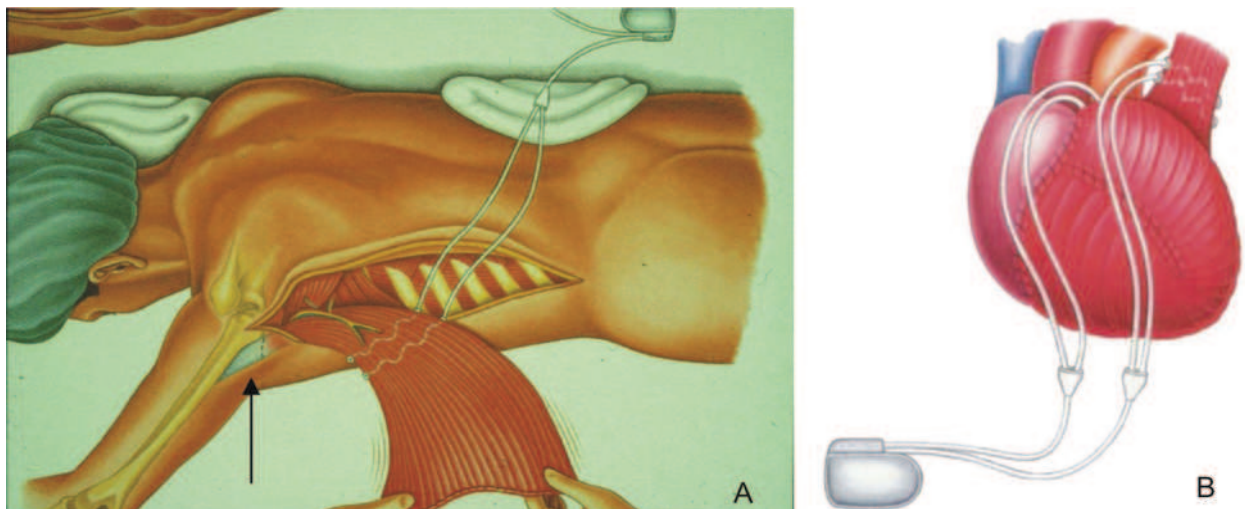


Abb. 1: Der M. latissimus dorsi (MLD) ist freipräpariert (A) und über Muskelstimulationselektroden bereits mit einem Myostimulator verbunden. Die Ansatzsehne ist noch nicht durchtrennt (Pfeil). Über ein Thoraxfenster nach Teilresektion der zweiten Rippe wird der MLD in den Brustkorb verlagert. Nach einer medianen Sternotomie wird der MLD um das Herz gewickelt (B). Zur Synchronisation der MLD-Kontraktion mit der des Herzens sind Sensingelektroden im Myokard platziert.

Die Kardiomyoplastik als chirurgische Therapie der terminalen Myokardinsuffizienz

Der klinische Ersteinsatz der dynamischen Kardiomyoplastik (DCMP) wurde bereits 1985 durch Carpentier und Chachques in Paris, Frankreich vorgenommen [1]. In Deutschland wurde die erste Kardiomyoplastik 1994 in

Heidelberg durchgeführt. Seither sind rund 1500 Patienten mit einer DCMP versorgt worden.

Die elektrostimierte Kardiomyoplastik ist ein muskuläres Herzerstützungssystem aus dem linken breiten Rückenmuskel (Musculus latissimus dorsi, MLD) für Patienten mit einem chronischen Herzmuskelversagen, das nicht mehr medikamentös beherrschbar ist. Der MLD

wird bei diesem Operationsverfahren vom Rücken in den Thorax verlagert und um das Herz geschlungen (► Abb. 1). Ein Muskelstimulator bringt diesen herzumschlagenden Muskel durch eine Serie von elektrischen Stimulationsimpulsen – einem sog. Burstherzsynchron – zur Kontraktion.

Bisherige klinische Ergebnisse der Kardiomyoplastik

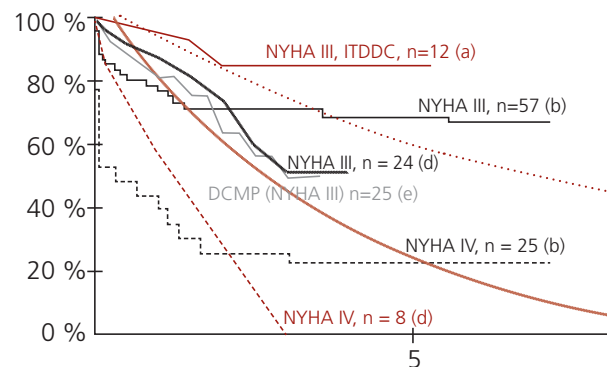
Bei der dynamischen Kardiomyoplastik konnten in einer Meta-Studie [2] von über 140 Publikationen klinisch relevante, herzunterstützende Wirkungen evaluiert werden: Zum einen zeigte sich eine signifikante Verbesserung des klinischen Schweregrades der terminalen Herzinsuffizienz von NYHA 3,26 auf NYHA 1,69 (1,58 NYHA-Klassen). Zum anderen wurde die Auswurfrate des linken Herzens im Mittel um 7 % auf 28,9 % gesteigert. Die Hospitalisierungsrate war erheblich von 2,79 auf 0,48 Tage/Jahr verringert. Zudem war die Überlebensrate im Vergleich zu Patienten ohne DCMP deutlich verlängert [2]. Es zeigten sich jedoch bei verschiedenen Autoren deutlich unterschiedliche Überlebensraten (► Abb. 2A). Während Patienten im Stadium NYHA III mit reduzierter Stimulationsenergie die besten Überlebensraten aufwiesen (► Abb. 2A obere Kurve, Rigatelli et al [3]), verstarben Herzinsuffiziente im NYHA-Stadium IV sehr früh (► Abb. 2A Kurve d [5]). ► Abbildung 2B zeigt exemplarisch den Einfluss des präoperativen, klinischen Schweregrades auf die Überlebensrate. Während im NYHA III-Stadium nach 5 Jahren über 70 % der Patienten am Leben sind, überlebten im Stadium NYHA IV lediglich 20 %. ► Abbildung 2C lässt deutlich den Einfluss der Stimulationsenergie auf das Überleben erkennen. Während 10 Jahre nach einer DCMP-Anlage bei einer 2:1 Stimulation (Unterstützung jedes zweiten Herzschlages) noch 40 % am Leben sind, sind bei einer 1:1 Synchronisation alle Patienten verstorben [6].

Die Prästimulation in-situ und eine elektrische Stimulation mit reduzierter Stimulationsenergie

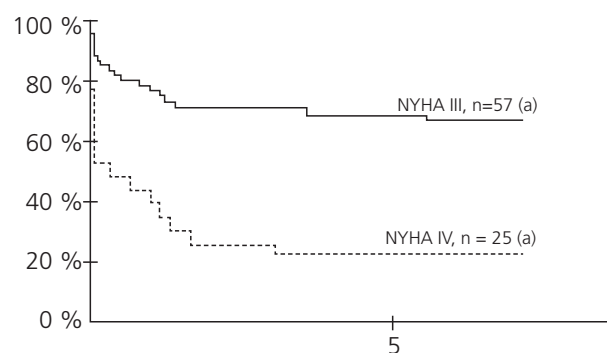
Im Gegensatz zur früheren Kardiomyoplastik (DCMP) soll bei der CLC-DCMP eine 14-tägige, transkutane Prästimulation mit auf die Haut aufgeklebten Elektroden vorgenommen werden. Eine Prästimulation dient der besseren präoperativen Muskeldurchblutung, um mobilisierungsbedingte Muskelnekrosen zu vermeiden [2].

Die Burststimulation für die CLC-DCMP unterscheidet sich zudem grundsätzlich von der Burststimulation bei der bisher durchgeführten DCMP. Während bei der klinischen DCMP eine 100 %-ige Transformation der Muskelfasern des LDM in unermüdbare, aber langsam kontrahierende, und um 80 % kraftreduzierte Fasern induziert wurden, bleiben bei der tierexperimentellen CLC-DCMP zu 50 % unermüdbare, schnell kontrahierende, kontraktionsstarke Typ II Fasern erhalten. Dieser Erhalt von kräftigen Typ II Fasern ist mit einer reduzierten Anzahl von Stimulationspulsen erreichbar. Der Zustand einer Muskelzusammensetzung von 50 % Typ-I und 50 % Typ II-Fasern ist durch eine kontrollierte Pulsabgabe des MyoSen®-Muskelstimulators möglich. Dieses neuen Sti-

Überlebensrate [%]
Ergebnisse verschiedener Autoren



Überlebensrate [%]
NYHA III und NYHA IV



Überlebensrate [%]
Stimulationsmodus 1:1 und 1:2

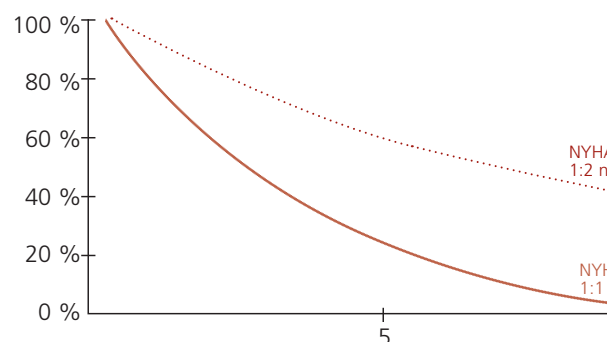


Abb. 2: (a) Rigatelli et al, 2002 (ITDDC = Italien Demand Dynamic Cardiomyoplasty) [3] (b) Chachques et al. 1997 [4] (c) Benicio et al. 2003, [6] (d) Bocchi et al. 1994, [5] (e) Bocchi et al. 1996 [7].

mulationsregime mit reduzierter Stimulationsenergie kommt dem klinischen Stimulationsmuster der italienischen Arbeitsgruppe von Rigatelli [3] am nächsten. Wie in ► Abbildung 2A zu erkennen ist, erreicht er die höchste Überlebensrate (obere Kurve) von allen Autoren. Er konnte auch durch die Bestimmung der sog. „tissue fusion frequency“ nachweisen, dass in seinem Kollektiv ein Großteil von schnell kontrahierenden Muskelfasern erhalten bleibt [3].

Aus der experimentellen Forschung wissen wir, dass die mittlere Pulsfrequenz bei der elektrischen Muskelstimulation den Muskelfasertypen bestimmt. Die britische Forschergruppe um Salmons konnte im Kleintierversuch zeigen, dass eine mittlere Stimulationsfrequenz von 0.1–2.0 zu ermüdungsfreien, kräftigen und wenig vulnerablen Typ IIA-Muskelfasern führt [8]. Höhere Frequenzen jedoch in zu 100 % unermüdbaren, aber schwachen und vulnerablen Typ-I-Fasern resultiert. Diese unermüdbaren, vulnerablen 100 % Typ-I-Fasern lagen fast allen bisherigen klinischen DCMPs zugrunde. Dabei wurde mit einer hohen mittleren Pulsfrequenz um etwa 5Hz stimuliert. Entsprechend ausgeprägte Muskelfasertransformationen und -degenerationen wurden histologisch nachgewiesen [9].

Dieser neue Muskelstimulator ermöglicht erstmalig eine individuelle, auf Erhalt von unermüdbaren Typ II-Muskelfasern gerichtete Therapie des terminalen Herzmuskelversagens (elektrisches Tissue-Engineering) [2, 10].

Die 2-fache „closed-loop“ Kontrolle dient der Vermeidung einer Überstimulation durch Begrenzung der mittleren Stimulationsrate. Der Myostimulator enthält dafür einen Pulszähler. Bei Überschreitung der mittleren Pulsfrequenz bekommt der Patient vom Muskelschrittmacher über das „Feedback 1“ (► Abb. 3A) eine Warnung an einen tragbaren Patientenmonitor zur Reduktion seiner körperlichen Aktivität. Eine weitere Reduktion der mittleren Pulsfrequenz erfolgt automatisch und vom Arzt vordefiniert über eine Recheneinheit im Myostimulator („Feedback 2“). ► Abbildung 3B zeigt beispielhaft in einem histologischen Schnitt Muskelfaserdestruktionen eines LDM einer Ziege, der über 6 Monate mit Bursts einer mittleren Pulsfrequenz von 5 Hz zur Kontraktion gebracht wurde. Diese mittlere Pulsfrequenz und auch höhere Werte entsprechen dem Stimulationsmuster, das fast ausschließlich bei der bisher klinisch angewendeten DCMP vorlag. Der MLD der Ziege von ► Abbildung 3C wurde ebenfalls über 6 Monate, aber mit einer mittleren Pulsfrequenz von 1 Hz stimuliert. Dabei blieb das Muskelgewebe erhalten.

Wirkungsmechanismus

Der Wirkmechanismus der präkonditionierten und kontrolliert elektrostimulierten Kardiomyoplastik besteht zum einen in der Entlastung des Herzens durch Verringerung der myokardialen Wandspannung und zum anderen in einer Verhinderung einer weiteren kardialen Dilatation (Girdling) und unterstützt die Verkleinerung des Ventrikeldurchmessers (Remodeling). Diese Anpassung ist vor allem mit einem elastischen Muskel mit einem gut erhaltenen Muskelgewebe möglich. Zusätzlich ist mit einer moderaten systolischen Unterstützung zu rechnen.

Ausblick

Bei dieser neuen Form des elektrischen Tissue-Engineerings bei der präkonditionierten und kontrolliert elektrostimulierten CLC-Kardiomyoplastik mit einem kräftige-

Regelkreis zum Erhalt mittlerer Stimulationsfrequenzen A

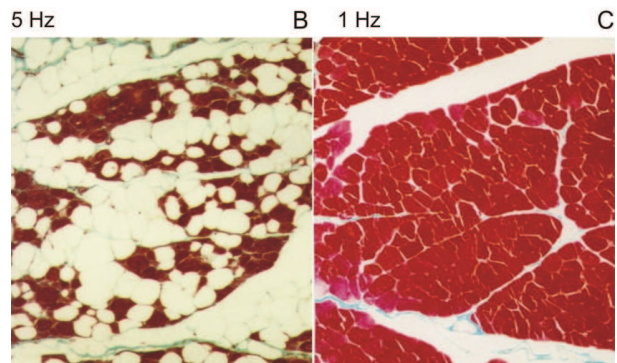
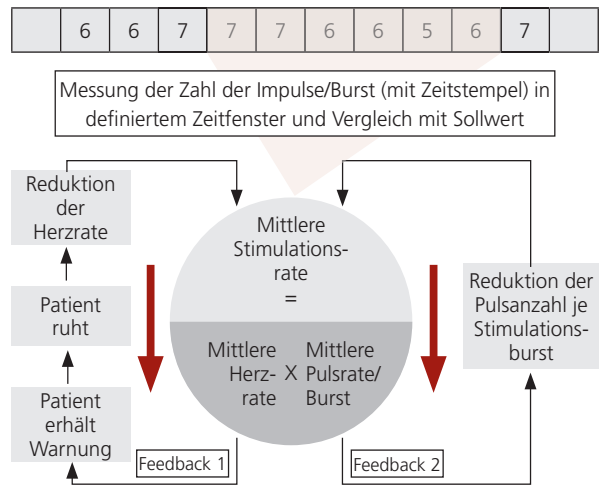


Abb. 3: Die mittlere Pulsfrequenz wird durch 2 Regelkreise („closed-loop“ 1 und 2) begrenzt, sodass keine vollständige Umwandlung in Typ I-Muskelfasern stattfinden kann (A). Durch eine 6-monatige 5 Hz Stimulation wird die Muskulatur des MLD weitgehend zerstört (3B). Mit 1Hz bleibt sie erhalten.

ren und schnelleren MLD lässt sich eine höhere klinische Wirksamkeit erwarten als bei der früheren Kardiomyoplastik (DCMP). Der klinische Bedarf in Deutschland wird auf einige Zehntausend pro Jahr abgeschätzt.

Dieser gewebeschonende Muskelschrittmacher MyoSen® eignet sich nicht nur für die neue „closed-loop“ kontrollierte Kardiomyoplastik (CLC-DCMP), sondern auch für eine Kombination der CLC-DCMP mit intramyokardial applizierten Stammzellen als Stammzellenkardiomyopexie [11, 12]. Das Gerät wird ab Mitte 2014 für klinische Studien zur Verfügung stehen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Norbert W. Guldner
 Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck
 E-Mail: guldner@uni-luebeck.de