

AUS DER KLINIK FÜR HERZCHIRURGIE
DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
DIREKTOR: PROF. DR. H.H. SIEVERS

DER EINFLUSS VON
TRIJODTHYRONIN AUF
 β -2 ADRENOREZEPTOR-
STIMULIERTE UND DYNAMISCH
TRAINIERTE
SKELETTMUSKELVENTRIKEL

Ein Beitrag zur Entwicklung von Biomechanischen
Herzen

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

– aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von

Natalie Fahrenkrog, geb. Ruß

Aus Oldenburg in Holstein

Lübeck 2007

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Cornelis de Wit

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2008

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 09.09.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	5
1.1 Einleitung	5
1.1.1 Allgemeine Vorbemerkungen	5
1.1.2 Historischer Überblick	6
1.1.3 Aktueller Stand der Forschung.....	8
1.2 Problemstellung.....	11
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Versuchstiere.....	13
2.2 Genehmigung der Tierversuche	13
2.3 Elastisches Trainingsgerät für Skelettmuskelventrikel.....	13
2.4 Operationsverfahren für Skelettmuskelventrikel	14
2.5 Muskelstimulation und -Training	16
2.6 Datenerfassung und Analyse am Trainingsgerät	18
2.7 Medikation mit Clenbuterol und Trijodthyronin.....	21
2.8 Statistische Verfahren.....	22
3. ERGEBNISSE	24
3.1 Ziegen	24
3.2 Das elastische Trainingsgerät (Frosch)	24
3.2.1 Komplikationen	24
3.2.2 Compliance des elastischen Trainingsgerätes	25
3.3 Skelettmuskelventrikeldynamik der Gruppe 2 (Behandlung mit Clenbuterol und Trijodthyronin).....	26
3.3.1 Maximaldruckentwicklung Pmax, Schlagvolumen SV und Tagesenergie.....	26
3.3.2 Druckanstiegszeit, Druckentwicklung, Relaxation	30
3.4 Vergleich der Dynamik der Skelettmuskelventrikel der untersuchten Gruppe 2 unter einer Medikation von Clenbuterol in Kombination mit Trijodthyronin mit der bereits publizierten Gruppe 1 unter der alleinigen Medikation von Clenbuterol.	32
3.4.1 Maximaler Druck (Pmax)	32
3.4.2 Schlagvolumen (SV)	33
3.4.3 Schlagminutenvolumen (SV/min).....	34
3.4.4 Schlag- und Tagesenergie	35
3.4.5 Zeitpunkt des Energiemaximums.....	36
3.4.6 Kontraktilität (t Pmax/SV, +dP/dt _{max})	37

3.4.7 Relaxation ($t_{\text{Relax}_{1/2}}/\text{SV}$, $-dP/dt$)	38
Zusammenfassung der Ergebnisse.....	41
4. DISKUSSION	42
4.1 Entwicklung von Skelettmuskelventrikeln mit gesteigertem Pumpvermögen	42
4.2 Versuchstiere.....	44
4.3 Trainingsgerät	44
4.4 Stimulationsmuster und Muskelfasertransformation	45
4.5 Trijodthyroninmedikation.....	46
4.6 Dynamisches Training von Skelettmuskelventrikeln.....	47
4.6.1 Ohne Medikation	47
4.6.2 Mit Clenbuterol	47
4.6.3 Clenbuterol in Kombination mit Trijodthyronin	48
4.7 Teiltransformierte Skelettmuskelventrikel	50
4.8 Hypothese zur Erklärung der nicht erbrachten Steigerung der Pumpleistung	51
4.9 Möglichkeiten zur Verbesserung der Pumpleistungen von Skelettmuskelventrikeln.....	51
5. ZUSAMMENFASSUNG	52
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	54
7 ANHANG (TABELLEN, ABBILDUNGEN)	61
Danksagungen.....	67
Lebenslauf.....	69

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

1.1.1 Allgemeine Vorbemerkungen

In den westlichen Industrieländern steigt die Zahl der Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen stetig an. Dabei stellen die Patienten mit einer medikamentös nicht mehr behandelbaren Herzinsuffizienz ein besonderes therapeutisches Problem dar. So beträgt die Ein-Jahres-Überlebensrate bei chronischem Herzmuskelversagen im Stadium IV der New York Heart Association nur etwa 50 %. In den Vereinigten Staaten beispielsweise wird die Prävalenz dieses Krankheitsbildes auf 5 Millionen mit einer jährlichen Zunahme von 550 000 Fällen geschätzt (3).

Eine Herztransplantation ist für diese Patienten bis heute die einzige definitive Therapie. Aufgrund des Spendermangels (45, 31) sind derartige Eingriffe jedoch europaweit auf etwa 3000 Operationen pro Jahr begrenzt (34). Dies deckt nur einen sehr geringen Teil des Bedarfes (59). Dazu kommen Komplikationen wie die Infektionsgefährdung und die Abstoßung des Organs bei gleichzeitig erforderlicher Immunsuppression.

Als weitere Therapiemöglichkeit kamen mechanische Herzunterstützungssysteme, wie zum Beispiel die intraaortale Ballonpumpe, zum Einsatz (16). Diese arbeiten im Sinne einer Assistenz des insuffizienten Ventrikels zur Kreislaufunterstützung. Derartige Behandlungen sind jedoch zeitlich limitiert und somit eher zur Überbrückung einer absehbaren Periode indiziert. Bei akuten Erkrankungen mit kardialen Pumpversagen und zur erwartenden Erholung werden mechanische Herzunterstützungssysteme als „bridge to recovery“ verwendet, bei chronischen Erkrankungen mit Progredienz der Herzinsuffizienz als „bridge to transplant“, bis ein geeignetes Spenderherz vorhanden ist.

Zum totalen Myokardersatz bei terminaler Herzinsuffizienz werden auch Kunstherzen angewendet. Der Hauptgrund für den geringen Einsatz dieser Therapie ist jedoch die darunter auftretende hohe Thrombembolierate. Außerdem verursacht eine solche Behandlung weiterhin extrem hohe Kosten und ist somit vorerst auf lange Sicht ökonomisch nicht zu vertreten. Daraus ergibt sich die dringende Notwendigkeit, nach Alternativen zu suchen.

1.1.2 Historischer Überblick

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Entwicklung von Blutpumpen zur Kreislaufunterstützung bei insuffizienten Herzmuskeln in verschiedene Richtungen bewegt. Zum einen wurden wie bereits erwähnt mechanische Herzunterstützungssysteme, so zum Beispiel die intraaortale Ballonpumpe, und mechanische Blutpumpen in Form von Kunstherzen weiterentwickelt und bereits klinisch eingesetzt. Zum anderen wurde experimentell die Möglichkeit von Xenotransplantaten in Form von Schweineherzen als Spenderorgan untersucht. Bei dieser Methode stehen jedoch weiterhin große immunologische, hygienische und physiologische Probleme der klinischen Anwendbarkeit im Wege (5). Ein anderer Forschungszweig beschäftigte sich mit experimentellen Versuchen für den Gebrauch autologer Skelettmuskulatur zur Herzunterstützung. Dieser gewinnt besonders in jüngerer Zeit durch die gute Verfügbarkeit autologer Muskulatur immer mehr an Bedeutung. Zusätzlich sprechen auch eine bestmögliche Gewebekompatibilität, geringere thrombembolische Komplikationen und relativ niedrige Kosten für eine erfolgversprechende Behandlungsalternative.

Mit Beginn in den 30er Jahren wurden verschiedene muskuläre Herzunterstützungssysteme experimentell untersucht (42, 19, 51). Um 1960 entstand die erste kreislaufwirksame Muskelpumpe in Form einer Aortomyoplastik aus dem Zwerchfell eines Hundes (36). Die Funktionsfähigkeit des Muskels und damit die hämodynamische Wirkung war jedoch zeitlich begrenzt, da es schnell zu einer Ermüdung der schnellen Typ-2-Muskelfasern kam.

Den ersten entscheidenden Schritt zur Überwindung der Muskelermüdung bei Dauerstimulation vollzog der Physiologe Buller (8). Er vertauschte mikrochirurgisch die Nerven von schnellen Muskeln mit Typ-2-Fasern und Nerven von langsamen Muskeln mit Typ-1-Fasern und stellte fest, dass dadurch ein ermüdbarer schneller Muskel mit überwiegend Typ-2-Fasern in einen nicht ermüdbaren Muskel mit Typ-1-Fasern umgewandelt werden konnte. In der Mitte der sechziger Jahre konnten dann Salmons und Sreter zeigen, dass eine niederfrequente elektrische Dauerstimulation mit 10 Hz ebenfalls einen solchen Muskelumbau zur Folge hatte (53). Damit schien der limitierende Faktor der schnellen Ermüdbarkeit einer elektrisch stimulierten und periodisch kontrahierenden Skelettmuskelpumpe aufgehoben.

Unter Verwendung des Musculus latissimus dorsi entstand im weiteren Verlauf die Kardiomyoplastik, bei der das Herz eines Hundes vom breiten Rückenmuskel unter Erhalt seiner nervalen und vaskulären Versorgung umwickelt und elektrisch stimuliert zur Kontraktion gebracht wurde (57, 10). Trotz verbesserter Myostimulatoren (11) konnte mit dieser Methode einer herzsynchronen, systolischen Kontraktion nur eine sehr geringe hämodynamisch fassbare Kreislaufunterstützung erreicht werden (54). Dies mag vor allem daran liegen, dass der umgewandelte Muskel, der nur noch ca. 15% seiner ursprünglichen Kraft besaß, zu schwach war für große insuffiziente Herzen. Außerdem kam hinzu, dass die hohe Wandspannung großer Herzen eine zeitgerechte systolische Kontraktion des SMV behinderte. Trotzdem zeigten viele derart behandelte Patienten eine klinische Besserung. Dies ließe sich im Sinne eines lebendigen Stützkorsetts zur Minderung der Wandspannung erklären. Außerdem konnte in einigen nachgewiesenen Fällen bei dilatierten Herzen ein partielles Zurückführen in die ursprüngliche Form erreicht werden (37, 33).

Seit 1981 arbeiten verschiedene Forschergruppen an der Verwirklichung einer autologen muskulären Blutpumpe, den sogenannten Skelettmuskelventrikeln. Im Unterschied zur Kardiomyoplastik wurde der Musculus Latissimus Dorsi hier nicht um ein großes Herz gewickelt, sondern zunächst um einen kleineren, festen Kunststoffkern, dessen Volumen eher der Kraftkapazität des Muskels entsprach. Nachfolgend wurde der Muskel mitsamt Kunststoffkern subcutan platziert, elektrisch transformiert und somit unermüdbar gemacht. In einer zweiten Operation konnte nach Entfernen des Kunststoffkerns der Muskel in den Kreislauf in verschiedenster Weise als „Sackventrikel“ integriert werden (1, 2, 9, 6, 7, 17, 55, 30, 46, 18). Andere Arbeitsgruppen entwickelten aus dem breiten Rückenmuskel einen Durchfluss- bzw. „tube“ Ventrikel (20, 21, 22). Beide Methoden ließen im Gegensatz zur Kardiomyoplastik den Skelettmuskelventrikel in der Diastole kontrahieren und erreichten damit deutlich bessere wenn auch unterschiedlich kreislaurelevante Unterstützungen. Insgesamt zeigten sie, dass ein transformierter Skelettmuskelventrikel in der Lage ist, kontinuierlich über einen Zeitraum von 2 Jahren Blut zu pumpen (58).

1.1.3 Aktueller Stand der Forschung

Bei allen Ansätzen, autologe Skelettmuskulatur zur kreislaufwirksamen Herzunterstützung zu nutzen, ließ sich durch elektrische Konditionierung eine erwünschte Umwandlung des ermüdbaren Muskels mit schnellen Typ-2-Muskelfasern in einen unermüdbaren Muskel mit langsamen Muskelfasern des Typs 1 erreichen. Der Preis dafür war jedoch eine Kraftreduktion von 85-90 % und ein Verlust von über 50 % der ursprünglichen Muskelmasse (54).

Guldner gelang es an Kälbern zu zeigen, dass durch eine Kombination aus dynamischem Training und elektrischer Konditionierung eine wesentliche Steigerung der Muskelkraft möglich war (21). Hierbei wurde der Musculus latissimus dorsi nicht nur elektrisch gereizt, sondern zugleich auch mechanisch gefordert, also durch die elektrische Stimulation zur Kontraktion gebracht. Im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen, die den Muskel weiterhin zur Faserumwandlung um einen festen Kunststoffkern wickelten, entwarf Guldner dafür ein spezielles Trainingsgerät. Ein dynamisches Training schien effektiv zu sein, wenn der Muskel gegen einen elastischen Widerstandsschlauch pumpen konnte (20, 22). Das eigens zu diesem Zweck entwickelte Trainingsgerät, Frosch genannt, ermöglicht eine Kontraktion gegen einen Druck von etwa 60 mmHg bei gleichzeitiger Volumenverschiebung einer Kochsalzlösung von der Zentralkammer in die Seitenblasen (Abbildung 1, Seite 9). Während der Relaxation des Muskels wird die Kochsalzlösung passiv wieder zurückbefördert (Abbildung 2, Seite 10).

Der nächste entscheidende Schritt im Hinblick auf eine klinische Anwendbarkeit von Skelettmuskelventrikeln war die Entwicklung eines einzeitigen Operationsverfahrens. Bisher erfolgte zunächst die operative Umwandlung des Musculus latissimus dorsi zum Skelettmuskelventrikel um das Trainingsgerät, die Muskelstimulation und das dynamische Training. In einer zeitlich versetzten zweiten Operation konnte der transformierte Skelettmuskelventrikel erst in den Kreislauf eingebaut werden. Um dieses zweizeitige Verfahren in einer einzigen Operation möglich zu machen, musste der Muskel in die Lage versetzt werden, sofort gegen einen hohen Widerstand (entsprechend dem aortalen System) pumpen zu können. Das sofortige Training im Kreislauf kann somit das dynamische Training am elastischen Trainingsgerät ersetzen. Dafür erwies sich eine medikamentöse Unterstützung mit dem β -2-Rezeptor-Stimulator Clenbuterol als geeignet (23). Im Vergleich zum dynamischen

Muskeltraining von Skelettmuskelventrikeln ohne Clenbuterolmedikation konnte hier eine deutliche Steigerung der Pumpleistung bei erhöhter Muskelkraft nachgewiesen werden (25). Damit waren die Bedingungen für eine einzeitige Operation mit sofortigem Beginn des Muskeltrainings im Kreislauf erfüllt.

Der beschriebene 3fach-Ansatz von elektrischer Konditionierung, dynamischem Training und pharmakologischer Steigerung der Kontraktionskraft durch Clenbuterol führte zu erheblich verbesserten Trainingsergebnissen. Langzeituntersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die hohe Leistungsfähigkeit der so behandelten Skelettmuskelventrikel zeitlich begrenzt ist. Ab einem Zeitpunkt von ca. 2 Monaten nach Trainingsbeginn nimmt die zunächst gestiegene Muskelkraft und damit das klinisch relevante Schlagvolumen stetig ab (Anhang, Abbildung 20b, S.66).

Somit erscheint es sinnvoll, nach Möglichkeiten zur weiteren Optimierung des dynamischen Muskeltrainings besonders im Langzeitbereich zu suchen, um einen Einbruch der Pumpleistung (Langzeit-break-down) zu verhindern.

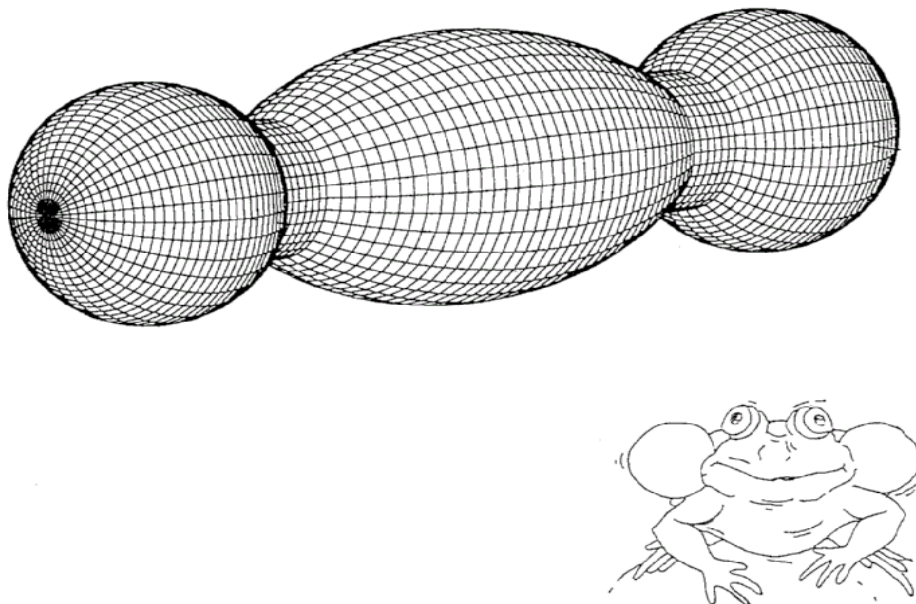


Abbildung 1: Eine dreidimensionale Darstellung des elastischen Trainingsgerätes mit Zentralkammer und zwei dehnbaren Seitenblasen. Aufgrund der Ähnlichkeit zu einem Frosch mit entfalteten Schallblasen auch durchgehend als „Frosch“ bezeichnet. (Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzen, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

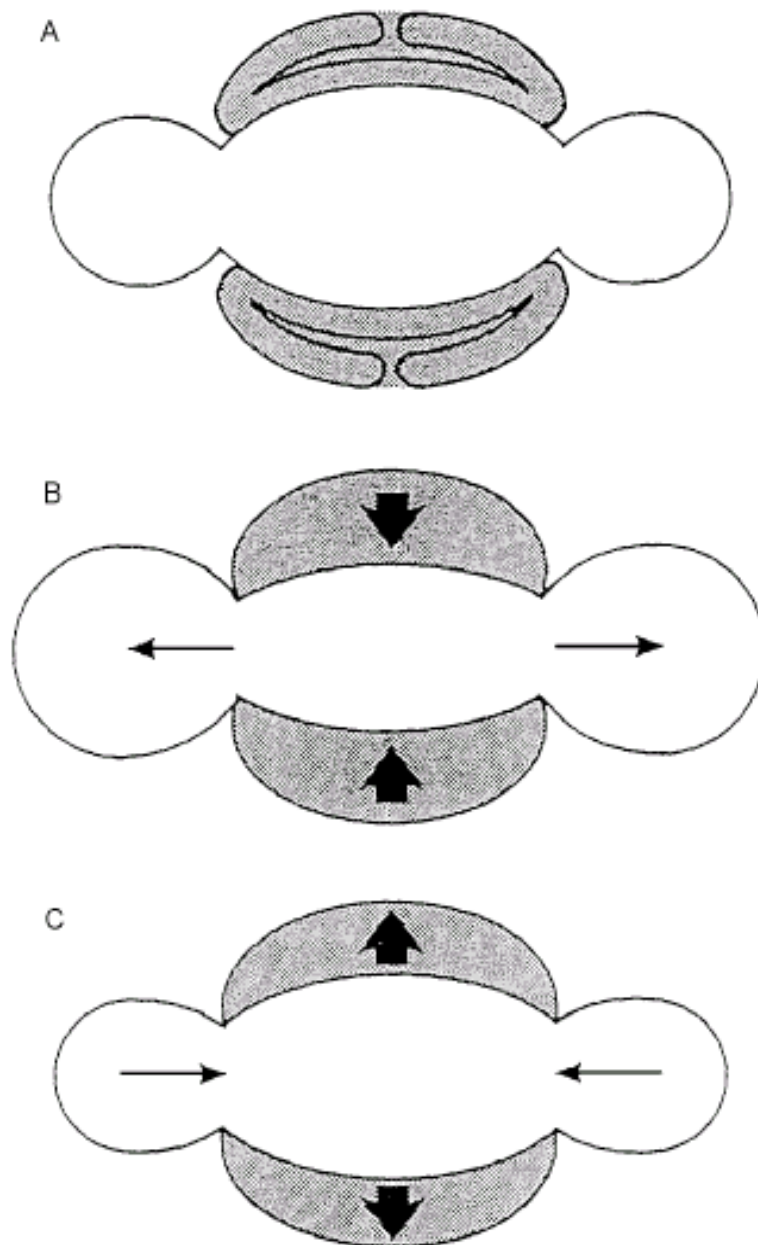


Abbildung 2: Eine schematische Darstellung des Trainingsgerätes (Frosch) mit dem zu einem Schlauch gefalteten und um die Zentralkammer gewickelten *Musculus latissimus dorsi*. Während der Kontraktion wird die interne Flüssigkeit in die Seitenblasen gedrückt (B), in der Relaxationsphase gelangt die Flüssigkeit durch die elastischen Rückstellkräfte des Frosches wieder zurück in die Ausgangsposition (C). (Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzen, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

1.2 Problemstellung

Muskuläre Blutpumpen sollen als ergänzende Therapie der terminalen Herzinsuffizienz zunächst präklinisch im Großtiermodell gebaut und optimiert werden. Dazu wurde der Musculus latissimus dorsi um ein elastisches Trainingsgerät gewickelt und in Form eines Skelettmuskelventrikels (SMV) intrathorakal platziert. Mit Hilfe eines Myostimulators konnte der SMV so zur Kontraktion gebracht werden, dass er aus der Pumpkammer des Trainingsgerätes ein kalkulierbares Schlagvolumen fördern konnte. An diesem Modell wurde bereits die fluiddynamische Wirkung verschiedener Stimulationsmuster erprobt und verschiedenen Dosierungen des β -2-Stimulators Clenbuterol evaluiert. Clenbuterol erhöhte sowohl den intraventrikulären Druck wie auch das Schlagvolumen. Jedoch war bei einer fortschreitenden Transformation der Muskelfasern nach 6-8 Wochen in ausschließlich oxidativ arbeitender Muskulatur eine deutliche Reduktion der Schlagenergie mit einer Muskelzerstörung zu beobachten. Nach mehr als 6 Monaten lag eine weitgehende Muskelzerstörung mit fast völligem Funktionsverlust der SMVs vor. Um dieser Reduktion des Pumpvermögens und Destruktion entgegenzuwirken, wurde nach einer Medikation zum Muskelerhalt und einer Steigerung der Schlagenergie gesucht. Nach eingehenden Literaturrecherchen gab es für das Schilddrüsenhormon Trijodthyronin (T3) mehrere Hinweise auf Mechanismen, die einer Muskelzerstörung nach mehrmonatiger Pumparbeit eines SMV entgegenwirken könnten.

1. Eine T3-induzierte vermehrte Bildung von kontraktilen Muskelproteinen (49, 12, 43) wurde ähnlich wie bei der Gabe von β -2-Stimulatoren (29, 40, 48) beschrieben. Möglicherweise ist eine solche Zunahme des Myosins mit einer entsprechenden Vergrößerung der Kontraktionskraft verbunden, die auch über Zeiträume von mehr als 6 Monaten eine klinisch relevante Verbesserung der Pumpleistung und ein Muskelerhalt induzieren könnte.
2. Trijodthyronin könnte außerdem einer clenbuterol-induzierten Hypothyreose (4) und damit einer hypothyreotisch bedingten Muskelschwäche, wie auch einer Verlangsamung der Kontraktions- und Relaxationszeit entgegenwirken(27).

3. Bei dauerhafter elektrischer Stimulation von Skelettmuskulatur wurde eine drastische Reduktion der Kalzium-Speicherkapazität beobachtet (52). Im Gegensatz zu Clenbuterol ist Trijodthyronin in der Lage, sowohl die Kalzium-Speicherkapazität der Muskelfaser als auch die Kalzium-Aufnahmegeschwindigkeit zu erhöhen (14). Da Kalzium eine zentrale Funktion im Kontraktionsgeschehen eines Muskels besitzt, könnte demnach eine Erhöhung des Kalzium-Stoffwechsels durch Trijodthyronin die muskuläre Kontraktionskraft steigern.
4. Die Beobachtungen einer Zunahme von Kapillaren, Mitochondrien und oxidativen Enzymen (56) sowie der Anstieg von verfügbarer Energie in der Muskelzelle (41) unter Trijodthyronin konnten auch auf eine damit verbundene Steigerung der oxidativen Kapazität des Skelettmuskels und somit auf eine Leistungserhöhung von völlig in Typ 1-Fasern transformierte Skelettmuskelventrikel hinweisen..
5. Trijodthyronin soll außerdem der Downregulation von β -Adrenorezeptoren, die unter Clenbuterol-Dauergabe beobachtet werden(38), entgegenwirken (47). Somit könnte der leistungssteigernde Clenbuterol-Effekt auf die Muskulatur (25) zusätzlich unterstützt werden.

In Anbetracht dieser zahlreichen Hinweise auf eine Erhöhung der Muskelmasse und eine Steigerung der Muskelkraft sollte durch eine Trijodthyronin – Applikation in Kombination mit Clenbuterol eine Verbesserung des Muskelerhaltes und der Pumpleistung zu erwarten sein. Dieses sollte sich dann auch funktionell in einer Steigerung der Kontraktilität, Erhöhung der Ermüdungsresistenz, der maximalen isometrischen Kraft und einer Verringerung der Kontraktions- und Relaxationszeit zeigen. Morphologisch sollte eine verminderte Muskeldestruktion erkennbar sein.

Da die Untersuchungen und Ergebnisse der mit Clenbuterol behandelten SMVs bei Ziegen bereits vorliegen und veröffentlicht sind (25), besteht hier die Frage, ob eine T3- Medikation in Kombination mit Clenbuterol zu kräftigen SMVs führt. Die zu untersuchende Gruppe von Clenbuterol in Kombination mit T3 soll über einen vergleichbaren Zeitraum von 150 Tagen wie die bereits vorhandene „Clenbuterol-Gruppe“ verfolgt werden. Ein möglicher additiver Effekt soll im Vergleich beider Gruppen erfasst und statistisch ausgewertet werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchstiere

Die von mir durchgeführten Untersuchungen des dynamischen Trainings von Skelettmuskelventrikeln (SMV) wurden an 5 afrikanischen Burenböcken im Alter von 3 bis 5 Jahren und mit einem Gewicht von 65 bis 90 kg durchgeführt. Es handelte sich um kastrierte Tiere, da nur diese ohne gegenseitige Verletzungen und ohne Gefährdung des Pflegepersonals zusammen in einem Gehege gehalten werden können. Während der gesamten Untersuchungszeit bestand eine tierärztliche Überwachung in der Abteilung für Versuchstierheilkunde der Universität Lübeck (Leitung: Dr. med. vet. R. Noel), die zusätzlich durch eine Veterinärin (Dr. vet. Med. Irma) des Regierungspräsidiums in Kiel kontrolliert wurde.

2.2 Genehmigung der Tierversuche

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Tierversuche fanden im Zeitraum 2000 bis 2003 statt, zugehörige Aktenzeichen der Genehmigung sind:

V 252-72241.122-6 (47-3/00)

V 252-72241.122-6 (15-1/02)

2.3 Elastisches Trainingsgerät für Skelettmuskelventrikel

Das Trainingsgerät für ein dynamisches Training von Skelettmuskelventrikeln sollte intrathorakal platzierbar und biokompatibel sein, und es sollte außerdem ein Volumen gegen einen elastischen Widerstand verschoben werden können. Der eigens zu diesem Zweck entwickelte sogenannte „Frosch“ ist bereits in früheren Arbeiten ausführlich beschrieben (25). Er besteht aus Silikonkautschuk (Q3, Dow Corning Co, Midland, MI, USA) mit einer für den SMV formgebenden Zentralkammer von 150 ml Volumen und zwei dehnbaren Seitenblasen von je 50 ml Volumen (Abbildung 1, Seite 9; Abbildung 3, S.14). Der um die Zentralkammer gewickelte, elektrisch stimulierte SMV befördert während der Muskelkontraktion physiologische Kochsalzlösung in die Seitenblasen und dehnt diese auf. Das „Schlagvolumen“ in den Seitenblasen wird

durch passive elastische Rückstellkräfte der Seitenblasenwand wieder in die Ventrikelkammer zurückbefördert und bringt den SMV in seine ursprüngliche Form (Abbildung 2, Seite 10). Bei diesem Vorgang weisen die Seitenblasen eine Compliance von 1.0-1.3 ml/mmHg auf und entsprechen somit weitgehend der Windkesselcharakteristik des aortalen Systems von 1.07 ml/mmHg (61). Die Zentralkammer besitzt einen Füllungsdruck von 60-70 mmHg und entspricht damit annähernd dem diastolischen systemischen Blutdruck.

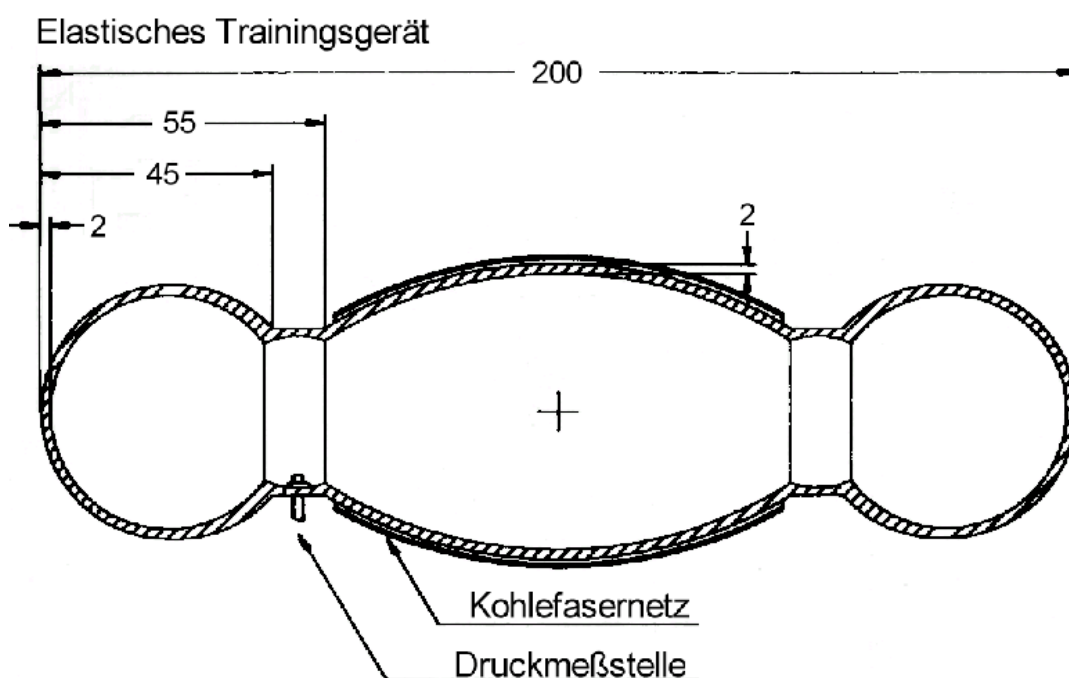


Abbildung 3: Zeichnung der Größenverhältnisse und Aufbau des elastischen Trainingsgerätes, Abmessungen in Millimetern. Die Druckmessstelle zeigt den Punkt, an dem der Verbindungsschlauch zum Druckabnehmer fest angebracht ist. Damit können Druckveränderungen des intrathorakal platzierten Frosches über einen subcutan gelegenen Vascular Access Port (VAP) registriert werden. Die Zentralkammer ist mit einem Kohlefasernetz verstärkt, um eine Undehnbarkeit zu erreichen. (Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzen, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

2.4 Operationsverfahren für Skelettmuskelventrikel

Das operative Vorgehen zur Bildung von Skelettmuskelventrikeln wurde, wie bereits früher detailliert beschrieben (21, 22, 24), in Intubationsnarkose durchgeführt. Dabei konnte der linke Musculus latissimus dorsi unter Erhalt seiner vaskulären und nervalen

Versorgung bis zum Muskelansatz freipräpariert werden. Dort erfolgte über den Nervenästen des Nervus thorakodorsalis die Fixierung von zwei Stimulationselektroden (Medtronic SP 5591-500-30/-90-NMS, Bakken Research Center, Maastricht, Niederlande). Anschließend ließ sich der Muskel zu einem Schlauch falten und um die Zentralkammer des Frosches nähen (Abbildung 4, Seite 15). Nach Teilresektion der 3. und 4. Rippe wurde der SMV mitsamt seinem Trainingsgerät in den Thorax verlagert und an der Thoraxwand fixiert. Im Anschluss an eine Serie von Probekontraktionen zur Funktionskontrolle erfolgte der Wiederverschluss des Thorax. Eine Punktionskammer zur Druckmessung (Vascular Access Port) mit Messschlauch in Verbindung zum Innenlumen des Frosches wurde ebenso wie der Muskelschrittmacher (Itrel II– 7224, Medtronic, Minneapolis, MA, USA) subcutan platziert und vernäht (Abbildung 3, Seite 14; Abbildung 5, Seite 16).

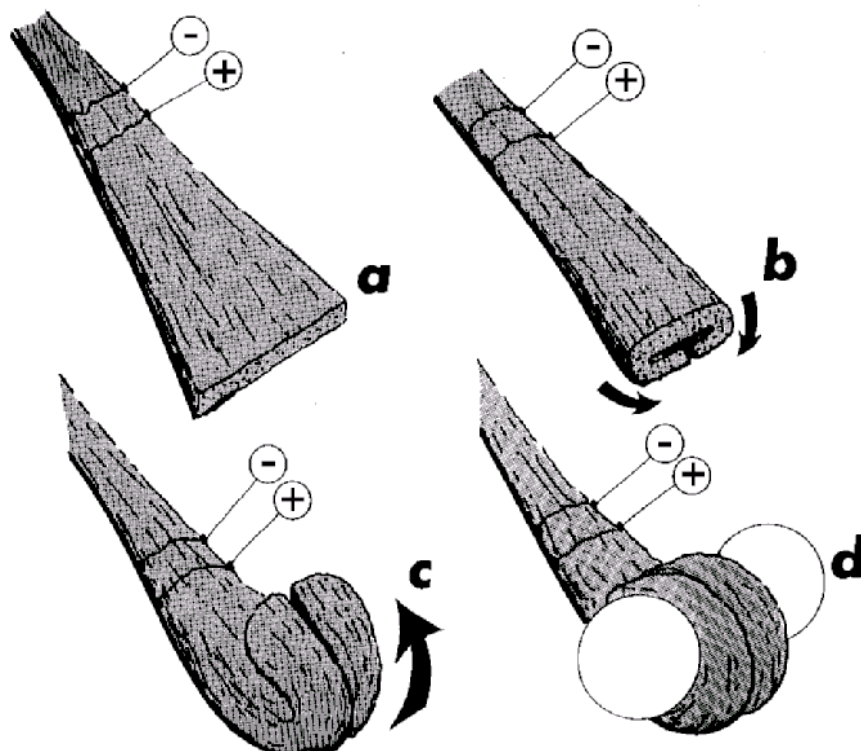


Abbildung 4:
Darstellung der operativen Vorgehensweise mit Lage der Stimulations- elektroden am Muskelstiel. Nach Faltung des Musculus latissimus dorsi wurde der entstandene Muskelschlauch um die Zentralkammer des Frosches gewickelt und vernäht.
(Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzen, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

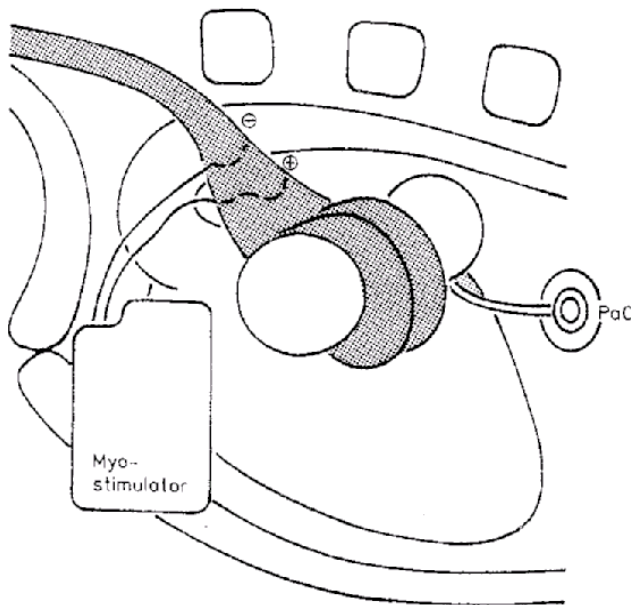


Abbildung 5: Postoperative Lage des Skelettmuskelventrikels. Der SMV wurde intrathorakal dorsal des Herzens und ventral von Aorta und Wirbelsäule platziert. Der Vascular Access Port (PaC) zur Druckmessung und der Myostimulator befanden sich extrathorakal und subcutan. (Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzen, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

2.5 Muskelstimulation und -Training

Das Training des Skelettmuskelventrikels war charakterisiert durch eine Kombination von elektrischer Faserumwandlung durch Burst-Stimulation und einem dynamischen Training mit auxotonen Kontraktionen gegen einen Füllungsdruck im Frosch von 60-70 mmHg. Die elektrische Konditionierung erfolgte dabei durch ein vom Muskelschrittmacher erzeugtes Reizmuster, das sich aus mehreren Einzelimpulsen zu einem sogenannten Burst zusammensetzt, der dort eine Kontraktion des Muskels auslöst (Abbildung 6, Seite 17). Gemäß eines Stimulationsprotokolls, welches bereits früher ausführlich beschrieben wurde (23), konnte der elektrische Reiz ständig telemetrisch am Muskelschrittmacher geändert werden. Es zeichnet sich durch eine festgelegte Variation von Burstfrequenz, Stimulationsspannung, Pulsanzahl pro Burst, Pulsbreite und Pulsfrequenz aus (Tabelle 1, Seite 17). Mit dieser Form der Muskelstimulation war ein dynamisches Training mit auxotonen Kontraktionen möglich. Diese sind gekennzeichnet durch gleichzeitigen Anstieg der Muskelspannung und einer Muskelverkürzung.

Tabelle 1: Stimulationsprotokoll mit zunehmender Anzahl von Pulsen pro Burst

postoperative Zeit	Frequenz [cpm]	Amplitude [V]	PpB [n]	Pulsbreite [μs]	Burstfrequenz [Hz]
0 - 24h	0.2	1.5 .. 2.5	3	120	33
24 - 48h	0.2	5	3	120	33
48h - 1 Wo	0.2 - 0.3	5	6	120	33
1 - 4 Wo	0.3 - 1	5 - 7	6 - 14	120	33
1 - 2 Mo	1 - 3	5 - 7	14	120	33
2 - 4 Mo	3 - 42	5 - 7	14	120 .. 210	33

Cpm= Kontraktionen pro Minute, PpB= Pulse pro Burst

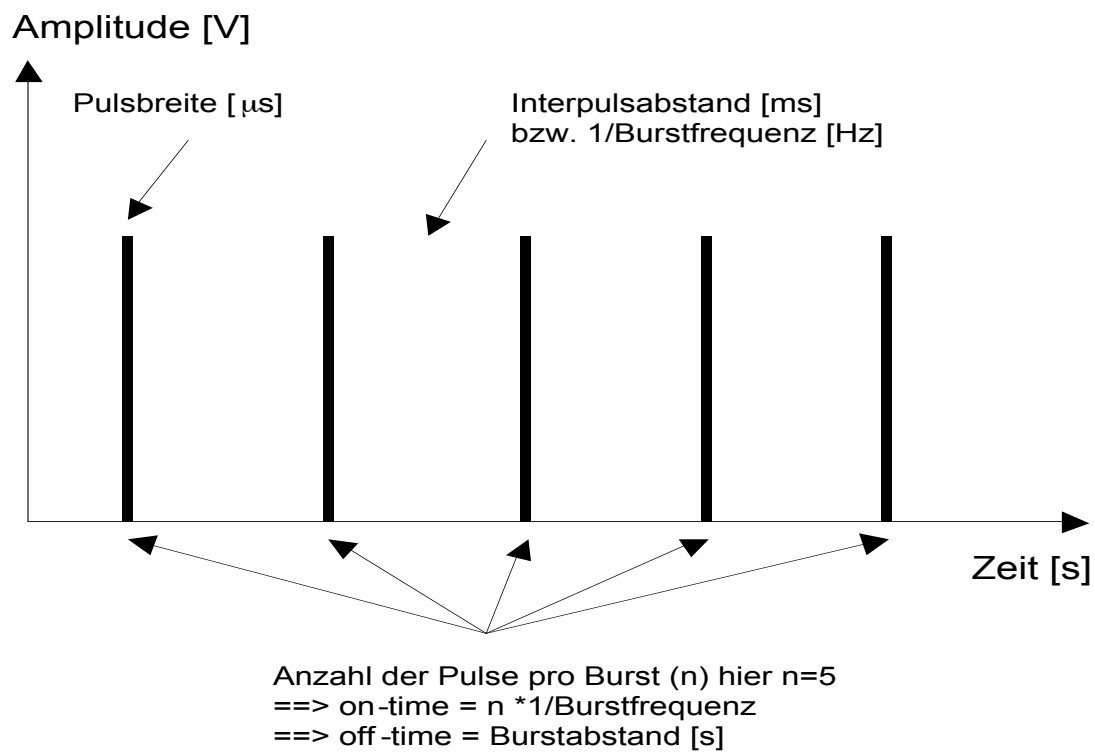


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Stimulationsbursts

2.6 Datenerfassung und Analyse am Trainingsgerät

Um Kontraktionen des intrathorakal gelegenen Skelettmuskelventrikels beurteilen zu können, musste die Möglichkeit einer äußeren Ableitung gegeben sein. Dies erfolgte mit Hilfe eines Verbindungskatheters aus Polyurethan (Länge 500mm, PU5F, Vygon, Aachen, Deutschland), der ausgehend vom Froschlumen bis zu einem subcutan platzierten Vascular Access Port (Port GPVAC-5S, Access Technology, Skokie, IL, USA) reichte (Abbildung 3, Seite 14; Abbildung 5, Seite 16).

Dieser sogenannte Vascular Access Port besteht aus einer Hohlkammer mit Silikondeckel, welche von außen durch die Haut punktierbar ist. Über diesen Zugang konnte sowohl Flüssigkeit dem System zugefügt bzw. entnommen als auch der Druckverlauf während einer Kontraktion gemessen werden. Dazu musste die im Hohlraum des Vascular Access Port gelegene Messkammer mit einer Kanüle (Huber-Nadel, Surecan 90, Braun Melsung, Deutschland) punktiert werden und mit einem Druckaufnehmer (Hewlett Packard Modell 1290C, Patientenmonitor Hewlett Packard Modell 78342A, Böblingen, Deutschland) verbunden sein.

Die gemessenen durch Muskelkontraktionen ausgelöste Druckveränderungen im Trainingsgerät wurden in annähernd gleicher Zahl von circa 40 Testkontraktionen einmal pro Woche über mehrere Monate mit einem PC (AT 486, 33 Mhz) aufgezeichnet (Meßfrequenz 250Hz, AD-Wandler 12 Bit Auflösung). Vor jeder Messung erfolgte ein Angleichen des Füllungsdruckes im Frosch auf 60 mmHg durch Zugabe von maximal 5ml Kochsalzlösung über den Katheter. Nach der Datenaufzeichnung war bei ausgeschaltetem Muskelschrittmacher eine Messung der Seitenblasencompliance (Ruhe-Dehnungskurve) durchzuführen. Dafür wurde zunächst über den Vascular Access Port Flüssigkeit aus dem Lumen des Frosches entfernt, bis der Innendruck gegen den atmosphärischen Druck auf Null kalibriert wurde. Im weiteren Verlauf wurde nun wieder schrittweise physiologische Kochsalzlösung zugefügt und der entsprechende Druckanstieg über den Druckaufnehmer dargestellt.

Eine Änderung der Compliance im Verlauf des dynamischen Trainings ergab sich aus der langsam entstehenden intrathorakalen bindegewebigen Verkapselung des Frosches. Exakte Compliance-Werte waren jedoch wichtig für die folgende Datenanalyse.

Hierbei handelte es sich um ein Prinzip der indirekten Bestimmung von Schlagvolumen und Minutenvolumen. Wie bereits früher detailliert beschrieben (21, 39) ließ sich das Schlagvolumen (SV) des Skelettmuskelventrikels indirekt bestimmen, indem die bei einer Kontraktion registrierte Druckkurve auf die Ruhe-Dehnungskurve bezogen wurde. Das Volumen, welches zur Blasenaufehnung bei interner Flüssigkeitsverschiebung und bei externer Flüssigkeitszugabe (Compliance-Messung) zur identischen intrakavitären Druckdifferenz führte, wurde dabei gleichgesetzt (Abbildung 7, Seite 19; Abbildung 8, Seite 20)

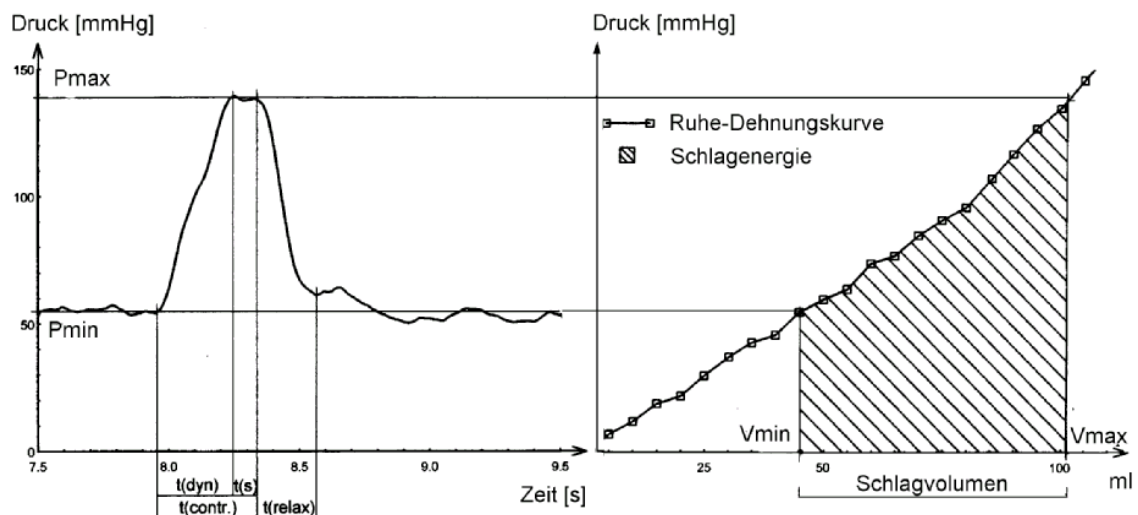


Abbildung 7: Beispielhafte Gegenüberstellung einer durch Kontraktion des SMV erzeugten Druckkurve und der zugehörigen Ruhedehnungskurve des Trainingsgerätes als Grundlage zur indirekten Schlagvolumenbestimmung. Die Druckänderungen wurden über einen mit dem Frosch verbundenen subcutan platzierten Vascular Access Port mit Hilfe einer Hubernadel abgeleitet und mit einem elektromechanischen Druckumwandler registriert. (Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzen, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

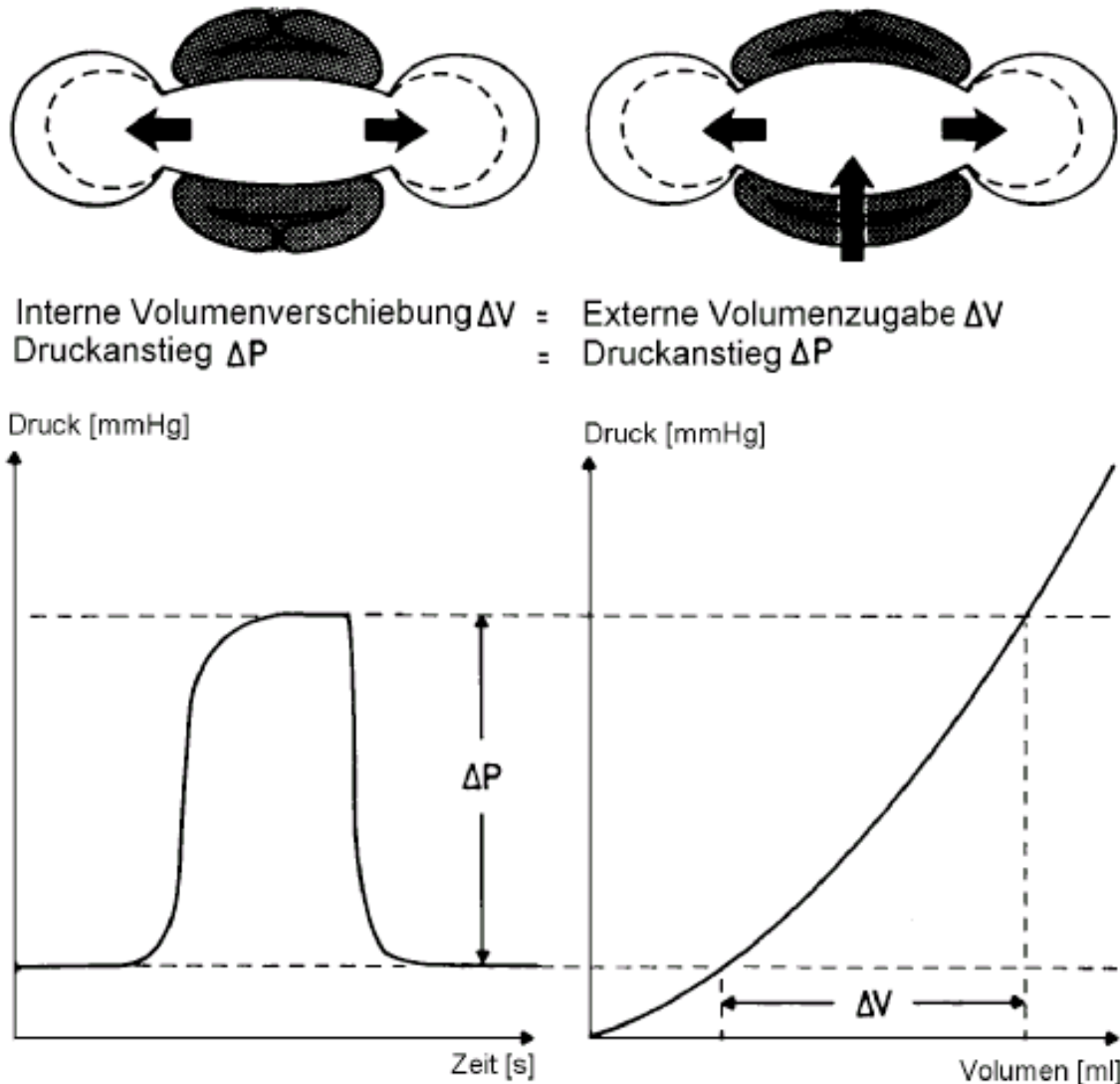


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Prinzips der indirekten Schlagvolumenbestimmung: links oben die Situation während einer Kontraktion des SMVs mit Zusammendrücken der Zentralkammer und Verschiebung der internen Flüssigkeit in die Froschseitenblasen, darunter die zugehörige Druckkurve im zeitlichen Verlauf einer Kontraktion; rechts oben die Situation bei externer Flüssigkeitszugabe mit undeformbarer Zentralkammer und jeweils entsprechend aufgedehnten Froschseitenblasen, darunter die zugehörige Druckkurve bei zunehmenden Volumina. Aufgrund der Undehnbarkeit der Zentralkammer des Frosches erzeugt eine Volumenverschiebung der internen Flüssigkeit in die Seitenblasen eine entsprechende Druckantwort. Die durch eine Kontraktion abzuleitenden Druckwerte sind identisch mit denen einer Flüssigkeitsverschiebung durch externe Zugabe. (Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzen, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

Als zusätzliche bestimmbare Parameter eigneten sich das Schlagminutenvolumen (SV/min), berechnet aus dem Produkt des Schlagvolumens und der Kontraktionsfrequenz, die abzulesende maximale Druckdifferenz (P_{max}) einer Kontraktionsdruckkurve und die abgegebene Schlagenergie, berechnet aus der Druckdifferenz und dem Schlagvolumen bzw. die aus summierten Schlagenergiewerten errechneten Tagesenergiewerte. Weiterhin konnten bestimmt und als Vergleich herangezogen werden die maximale Druckentwicklung ($+dP/dt_{max}$) bzw. der maximale Druckabfall ($-dP/dt_{max}$), die halbe Relaxationszeit bezogen auf das Schlagvolumen und die Druckanstiegszeit bezogen auf das Schlagvolumen.

2.7 Medikation mit Clenbuterol und Trijodthyronin

Die Kontrollgruppe, deren Daten bereits vorhanden und veröffentlicht sind (25.), bestand aus 5 Burenböcken, welche ausschließlich mit Clenbuterol (Boehringer-Ingelheim) behandelt wurden. Diese Tieren hatten in den ersten 2 Wochen nach erfolgter Operation 5 mal wöchentlich oral Kapseln von 150 µg erhalten, anschließend hatte sich die Gabe bei gleicher Dosierung auf 3 mal pro Woche reduziert. In der von mir beobachteten Vergleichsgruppe aus weiteren 5 Burenböcken wurde eine identische Clenbuterolmedikation durchgeführt, diese jedoch durch eine zusätzliche Verabreichung von 25 µg Trijodthyronin ergänzt (Tabelle 2, Seite 22). Sämtliche erforderlichen Medikamente wurden in Kapselform in der Universitätsapotheke manuell hergestellt und mit Kraftfutter vermengt aus der Hand verfüttert (per os).

Tabelle 2: Medikationsschema postoperativ

Gruppe 1 mit Clenbuterol (n=5 Burenböcke)		
1-2 Wochen	Montag bis Freitag	jeweils 150µg Clenbuterol
ab 3. Woche	Montag/Mittwoch/Freitag	jeweils 150µg Clenbuterol
Gruppe 2 mit Clenbuterol + T3 (n=5 Burenböcke)		
1-2 Wochen	Montag bis Freitag	jeweils 150µg Clenbuterol + 25µg Trijodthyronin
ab 3. Woche	Montag/Mittwoch/Freitag	jeweils 150µg Clenbuterol + 25µg Trijodthyronin

2.8 Statistische Verfahren

Ausgehend von den wöchentlich erfassten Messwerten wurden zunächst für einen Messtag pro Tier mindestens 10 Einzelkontraktionen ausgewertet und nach Prüfung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test zu einem Mittelwert μ und einer Standardabweichung σ zusammengefasst. Messwerte, die als Ausreißer klassifiziert wurden, wurden nicht in die Mittelwertsberechnung einbezogen. Ein Ausreißer lies sich bestimmen, wenn der Abstand des jeweiligen Messwertes größer $4 \times \sigma$ zum Mittelwert μ bestimmt wurde und eine Wahrscheinlichkeit des Auftretens für diesen Wert kleiner als $p < 0.05$ von der Berechnungssoftware ermittelt war (Test auf Ausreißer: WinStat für Excel Version 2005.1, Fa. Robert K. Fitch, Deutschland).

Im Folgenden wurden diese Repräsentanten (Mittelwert und Standardabweichung) eines Messtages zu den Vergleichstagen 50. Trainingstag, 100. Trainingstag und 150. Trainingstag bzw. den Trainingstagen, die diesen Vergleichstagen am nächsten sind, jeweils für Gruppe 1 mit Clenbuterol-Medikation und für Gruppe 2 mit Clenbuterol und Trijodthyronin-Medikation zusammengefasst. Eine weitere Testung auf Normalverteilung der vorliegenden Daten der Gruppe 1 und der erhobenen Daten der Gruppe 2 bestehend aus gemittelten Messwerten wurde durchgeführt. Hierbei ergab sich, dass aufgrund der geringen Anzahl an Tieren je Gruppe (je $n=5$) keine Normalverteilung bei einem der zu untersuchenden Parameter nachgewiesen werden konnte, so dass die Repräsentanten der Messwerte in dieser Arbeit nicht in der Notation Mittelwert $\mu \pm$ Standardabweichung σ anzugeben sind. Vielmehr erfolgt die

Angabe der Mess- und Fehlerwerte durch Benennung des Median als mittlerer Wert und dem 1. bzw. 3. Quartil als Wert des unteren Viertels bzw. des oberen Viertels in der Form Median („Q1“ und „Q3“ in Klammern). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten der Gruppen mussten demzufolge mit einem parameterfreien Prüfverfahren, welches für kleine Stichproben geeignet ist, untersucht werden. In dieser Arbeit wurden die Messwerte von Gruppe 1 und Gruppe 2 mit dem Wilcoxon-Test auf ihre Unterschiedlichkeit untersucht. Eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ einer zufälligen Unterschiedlichkeit wurde als signifikant angenommen. Sämtliche statistischen Berechnungen erfolgten auf einem PC unter Zuhilfenahme der Software WinStat für Excel Version 2005.1, Fa. Robert K. Fitch, Deutschland.

3. Ergebnisse

3.1 Ziegen

Die Operation verlief bei allen 5 von mir untersuchten Burenböcken komplikationslos. Die Muskelschrittmacher und Elektroden wurden bereits intraoperativ auf ihre Funktion überprüft und wiesen während der Trainingszeit keine Ausfälle auf. Bei 2 Tieren der Gruppe 2 musste in der ersten bzw. der vierten Woche postoperativ eine Portrevision durchgeführt werden, da die Zuleitung zum Trainingsgerät (Frosch) intrathorakal abgeknickt bzw. am Ansatzpunkt herausgebrochen war. Eines dieser beiden Tiere wies nach 2 Monaten eine starke bindegewebige Verkapselung der Froschblasen auf, so dass eine operative Dekapsulation nötig war, um die Compliance in einem üblichen Messbereich halten zu können.

Die zur Auswertung gelangten Daten in der bereits von Guldner et al. (25) vor dieser Arbeit untersuchten Gruppe 1 wurden bis zu einer Trainingszeit von 152 Tagen (Q1:148 Tage, Q3:153 Tage) erfasst, wobei 2 Tiere zusätzlich bis zum 202. bzw. zum 246. Tag beobachtet wurden. In der von mir untersuchten Gruppe 2 wurden die Trainingsenddaten am 148 Trainingstag (Q1:147, Q3:155) erhoben. Zudem wurden in meiner Gruppe bei 3 Tieren zusätzlich Daten bis zu einer Beobachtungszeit von 212, 220 bzw. 247 Tagen erhoben. Bis auf eine geringe Gewichtszunahme der Tiere von durchschnittlich 6 kg (Q1:4 kg, Q3:7 kg) in beiden Gruppen, konnten keine äußerlich zu erkennenden Veränderungen beobachtet werden. (Die Angabe der Mess- und Fehlerwerte erfolgt durch Benennung des Median als mittlerer Wert und dem 1. bzw. 3. Quartil als Wert des unteren Viertels bzw. des oberen Viertels als Median („Q1“ und „Q3“ in Klammern).

3.2 Das elastische Trainingsgerät (Frosch)

3.2.1 Komplikationen

Trotz der guten Biokompatibilität des aus Silikonkautschuk bestehenden Trainingsgerätes kam es bei allen Versuchstieren zu einer bindegewebigen Membranbildung besonders um die Froschblasen. Diese Kapsulation entwickelte sich jedoch unterschiedlich schnell und zeigte bei den einzelnen Ziegen eine unterschiedliche Stärke zwischen 2 und 30 mm. Um einen besseren Vergleich der

Ergebnisse durchführen zu können, musste bei einem Tier eine operative Dekapsulation vorgenommen werden.

Obwohl das Trainingsgerät als abgeschlossene Einheit entwickelt wurde, war ein geringer kontinuierlicher wöchentlicher Flüssigkeitsverlust von durchschnittlich 5ml im Lumen des Frosches bei den meisten Tieren festzustellen. So musste die Zentralkammer vor jeder Messung regelmäßig aufgefüllt werden, um wieder den gewünschten Füllungsdruck von 60-70 mmHg zu erreichen. Diese beschriebenen Komplikationen waren bei den bereits untersuchten Tieren der Gruppe 1 in vergleichbarer Weise beobachtet worden.

3.2.2 Compliance des elastischen Trainingsgerätes

Für die Vergleichbarkeit von Pumpleistungen der verschiedenen Skelettmuskelventrikel war die Bestimmung der Compliance der jeweiligen elastischen Trainingsgeräte von entscheidender Bedeutung. Bei diesen wöchentlich erfolgten Untersuchungen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (50 Tage $p=0,122$ / 100 Tage $p=0,25$ / 150 Tage $p=0,069$). Zum Vergleich der Dehnbarkeit der Froschseitenblasen wurde der zugehörige Druck eines Füllungsvolumens von 30 ml (C30) gewählt. In beiden Gruppen zeigte sich eine ähnliche Dehnbarkeit über den gesamten Trainingsverlauf.

Tabelle 3: Vergleich der Compliancewerte beider Gruppen. Die Compliance C30 wurde ausgehend vom Füllungsdruck 60mmHg als Verhältnis eines angenommenen Schlagvolumens von 30 ml mit der daraus resultierenden Druckdifferenz $\Delta P(30\text{ml})$ basierend auf der Ruhe-Dehnungskurve errechnet.

	50 Tage	100 Tage	150 Tage
Compliance C30 Gruppe 1 (Clenbuterol)	0,6 ml/mmHg (Q1:0,33 ml/mmHg; Q3:0,68 ml/mmHg)	0,6 ml/mmHg (Q1:0,25 ml/mmHg; Q3:0,75 ml/mmHg)	0,23 ml/mmHg (Q1:0,12 ml/mmHg; Q3:0,32 ml/mmHg)
Compliance C30 Gruppe 2 (Clenbuterol+T3)	0,65 ml/mmHg (Q1:0,61 ml/mmHg; Q3:0,97 ml/mmHg)	0,64 ml/mmHg (Q1:0,5 ml/mmHg; Q3: 0,81 ml/mmHg)	0,67 ml/mmHg (Q1:0,29 ml/mmHg; Q3:0,86 ml/mmHg)

Zu keinem Zeitpunkt lies sich ein signifikanter Unterschied in der Compliance zwischen den beiden Gruppen nachweisen ($p_{50.\text{Tag}}=0,122$; $p_{100.\text{Tag}}=0,25$ und $p_{150.\text{Tag}}=0,069$).

3.3 Skelettmuskelventrikeldynamik der Gruppe 2 (Behandlung mit Clenbuterol und Trijodthyronin)

Bei den von mir untersuchten Tieren der Gruppe 2, welche zusätzlich zum Clenbuterol auch Trijodthyronin erhielten, ließen sich, wie in den Tabellen 3a, b, c dargestellt, eine Vielzahl von Kontraktilitätsparametern erfassen und zu den Zeitpunkten 50.

Trainingstag (Anhang, Tabelle 6a, S.63), 100. Trainingstag (Anhang, Tabelle 6b, S.63) und 150. Trainingstag (Anhang, Tabelle 6c, S.64) gruppieren. Die optionalen Wertangaben in Klammern (Wert) in der Tabelle 3c stellen zusätzlich zu den Werten des 150. Trainingstages auch die Werte dar, die am letzten Messtag erfasst werden konnten (Tier Nr. 1 letzte Messung am Tag 212, Tier Nr. 2 letzte Messung am Tag 220 und Tier Nr. 3 letzte Messung am Tag 247 der Gruppe 2). Dies entspricht einem zusätzlich verlängerten nur deskriptiv zu bewertenden Beobachtungszeitraum. Jeder dargestellte Wert rekrutiert sich aus einer Mittelwertbildung von mindestens 10 zugrundeliegenden Einzelkontraktionen mit Normalverteilungscharakteristik nach Ausreißerbehandlung.

3.3.1 Maximaldruckentwicklung Pmax, Schlagvolumen SV und Tagesenergie

Maximaldruck Pmax

Abbildung 9 (S.27) stellt bei den 5 gemessenen Burenziegen der Clenbuterol und T3-Gruppe die Mediane der maximalen Druckentwicklung dar. Diese wöchentlich erfassten Daten zeigen bei einigen Tieren eine zunächst ansteigende Phase, aber nur bei Tier 2 einen dauerhaften Erhalt eines hohen Druckniveaus von über 200mmHg. Die Druckwerte der übrigen Tiere zeigen ein abfallendes Verhalten mit einem abschließenden Druckniveau von etwa 80 bis 90 mmHg.

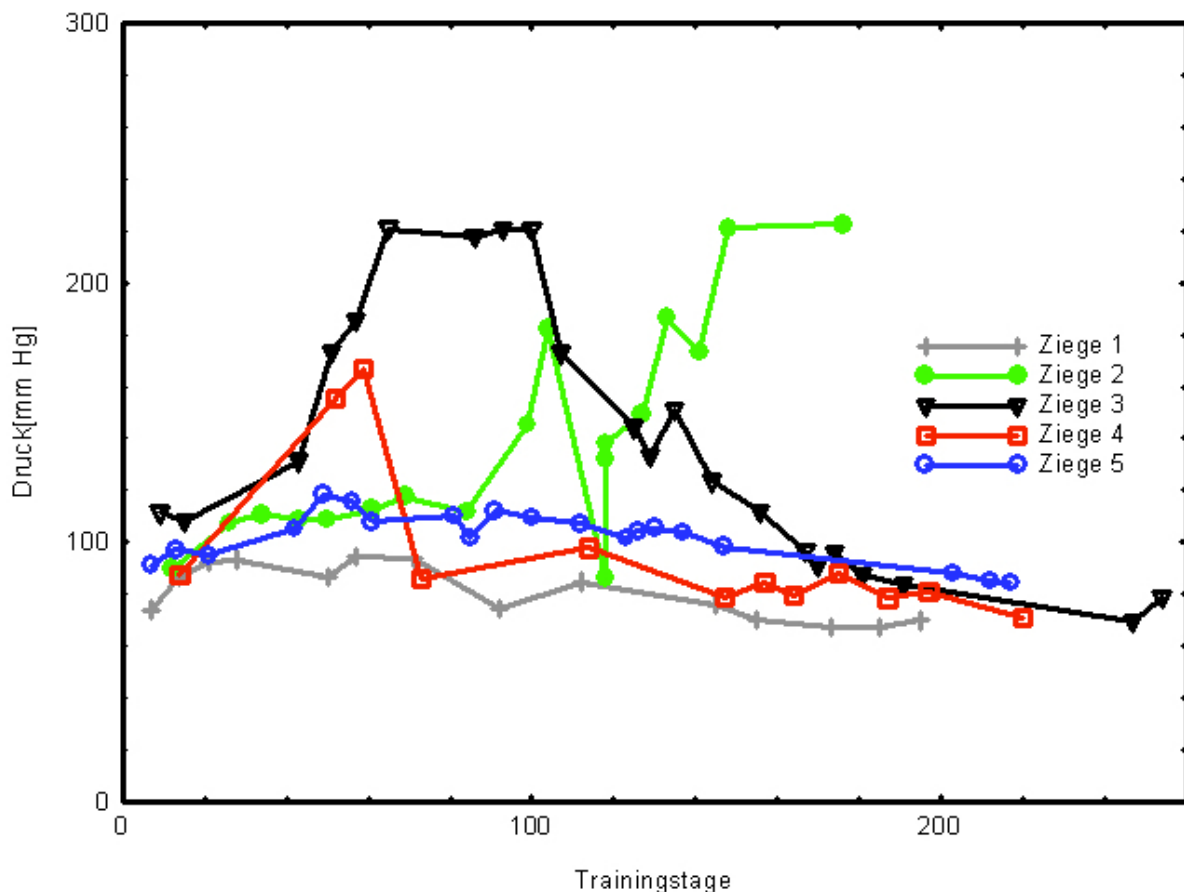


Abbildung 9: Graphische Darstellung der maximal erzielten Druckwerte von Skelettmuskelventrikeln während der Kontraktion in der von mir untersuchten Gruppe 2 (Clenbuterol- und Trijodthyronin-behandelte Tiere). Diese zeitliche Entwicklung der jeweiligen Druckmaxima zeigt insgesamt eine deutliche Abnahme der Werte im Langzeitbereich. Die geplante Versuchsdauer betrug 150 Tage, einige Tiere wurden länger untersucht und geben hier lediglich eine Tendenz an, welche statistisch nicht zur Auswertung gelangten.

Zusammenfassend lässt sich für den Maximaldruck während der Kontraktion (P_{max}) ein Wert von 118 mmHg (Q1:98 mmHg; Q3:164 mmHg) nach 50 Tagen (Q1:49 Tage; Q3:51 Tage) errechnen, nach 100 Tagen (Q1:96 Tage; Q2:107 Tage) ein Wert von 109 mmHg (Q1:86 mmHg; Q3:183 mmHg) und nach 148 Tagen (Q1:147 Tage; Q3:155 Tage) ein Wert von 98 mmHg (Q1:77 mmHg; Q3:172 mmHg). Somit zeigten die Mediane ($n=5$) der Maximaldruckentwicklung P_{max} einen insgesamt abfallenden, der Arbeitshypothese der Kraftsteigerung durch Clenbuterol + Trijodthyronin-Applikation deutlich widersprechenden Kurvenverlauf.

Die drei länger beobachteten Tiere erreichten nach 212, 220 und 247 Tagen Druckwerte von 85 mmHg, 71 mmHg und 70 mmHg.

Schlagvolumen

Das zu messende Schlagvolumen (SV) belief sich nach 50 Tagen auf 67 ml (Q1:34 ml; Q3:82 ml), nach 100 Tagen auf 54 ml (Q1:29 ml; Q3:72 ml) und nach 148 Tagen auf 33 ml (Q1:19 ml; Q3:40 ml). In der Folgezeit nahmen die Schlagvolumina der länger beobachteten Tiere weiter ab, wie in Abbildung 10 dargestellt.

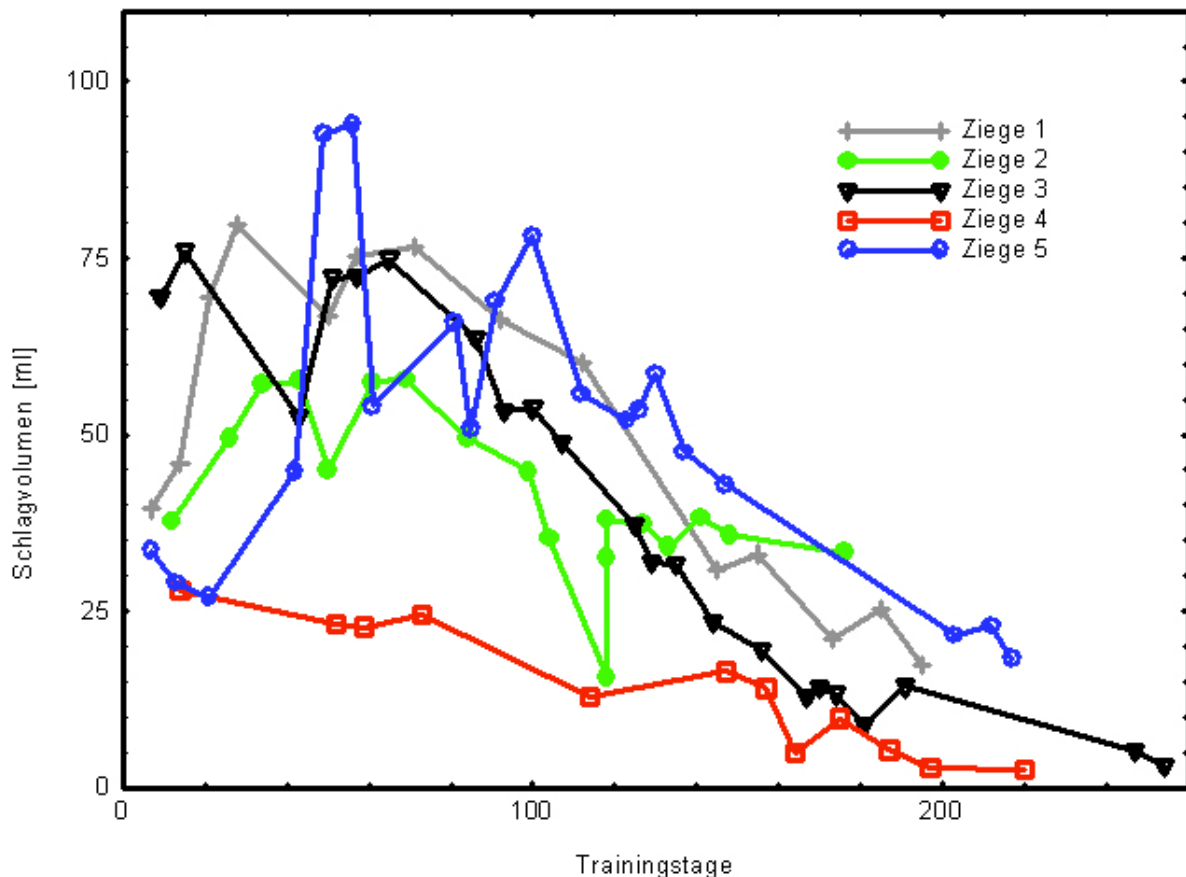


Abbildung 10: Graphische Darstellung der maximal erzielten Schlagvolumina von Skelettmuskelventrikeln während der Kontraktion in der von mir untersuchten Gruppe 2 (Clenbuterol- und Trijodthyronin-behandelte Tiere). Diese zeitliche Entwicklung der jeweiligen Schlagvolumina zeigt ebenfalls eine insgesamt deutliche Abnahme der Werte im Langzeitbereich. Die geplante Versuchsdauer betrug 150 Tage, einige Tiere wurden länger untersucht und geben hier lediglich eine Tendenz an, welche statistisch nicht ausgewertet wurde.

Schlagminutenvolumen

Ähnlich abfallend im Langzeitbereich wie das Schlagvolumen verhielt sich das Schlagminutenvolumen (SV/min), welches für die Bestimmung des Pumpvermögens einer Blutpumpe äußerst relevant ist und neben dem Schlagvolumen auch die Schlagfrequenz berücksichtigt. So konnte nach 50 Tagen ein Schlagminutenvolumen

von 143 ml/min (Q1:50 ml/min; Q3:219 ml/min), nach 100 Tagen eines von 622 ml/min (Q1:103 ml/min; Q3: 898 ml/min) und nach 148 Tagen eines von 610 ml/min (Q1:225 ml/min; Q3:804 ml/min) errechnet werden. Auch hier zeigt sich eine Abnahme besonders bei den länger als 5 Monate beobachteten Tieren, welche nach 212, 220 und 247 Tagen jeweils ein Schlagminutenvolumen von 529 ml/min, 149 ml/min und 65 ml/min erreichten.

Schlagenergie

Bezüglich der Schlagenergie als integriertes Maß für die Druckentwicklung und Schlagvolumenentwicklung ließen sich nach 50 Tagen Werte von 0,67J (Q1:0,43J ;Q3:1,21J) ermitteln, nach 100 Tagen 0,58 J (Q1:0,36J;Q3:1,02 J) und nach 148 Tagen 0,3 J (Q1:0,21J;Q3:0,56 J). Es zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme. Im Vergleich zur Schlagenergie eines gesunden linken Ventrikels von humanen Herzen, die mit etwa 0,9 bis 1,0 J beziffert werden kann, ist die Schlagenergie eines SMVs insgesamt niedriger, aber zumindest initial und auf mittlere Sicht in ähnlicher Größenordnung.

Tagesenergie

Bei der aus den summierten Schlagenergiewerten an einem Tag errechneten Tagesenergie ergab sich nach 50 Tagen ein Median von 2,4 kJ (Q1:0,89 kJ; Q3:4,29 kJ), nach 100 Tagen 7,8 kJ (Q1:1,8 kJ: Q3:19,9 kJ) und nach 148 Tagen 10,2 kJ (Q1:5 kJ; Q3:12 kJ). Diese Steigerung der Tagesenergie bestätigt sich jedoch nicht bei den länger beobachteten Tieren, welche nach 212, 220 und 247 Tagen lediglich 8 kJ, 2,1 kJ und 0,7 kJ erreichten. Abbildung 11 (S.30) dokumentiert die Mediane der Tagesenergie der von mir vermessenen Tiere in einem wöchentlichen Verlauf. Ebenfalls ersichtlich aus dieser Abbildung ist, dass nach einer Trainingszeit von etwa 100 bis 110 Tagen bei drei Tieren (Tier Nr. 1, 3 und 5) ein deutlicher Maximalwert der Tagesenergie bis zu 20 kJ am Tag zu erreichen war. Bei zwei Tieren (Tier Nr. 2 und 4) lies der Tagesenergieverlauf keine Maximalwertbestimmung zu dieser Zeit zu. Ihre Tagesenergien verliefen im unteren Bereich der Skala.

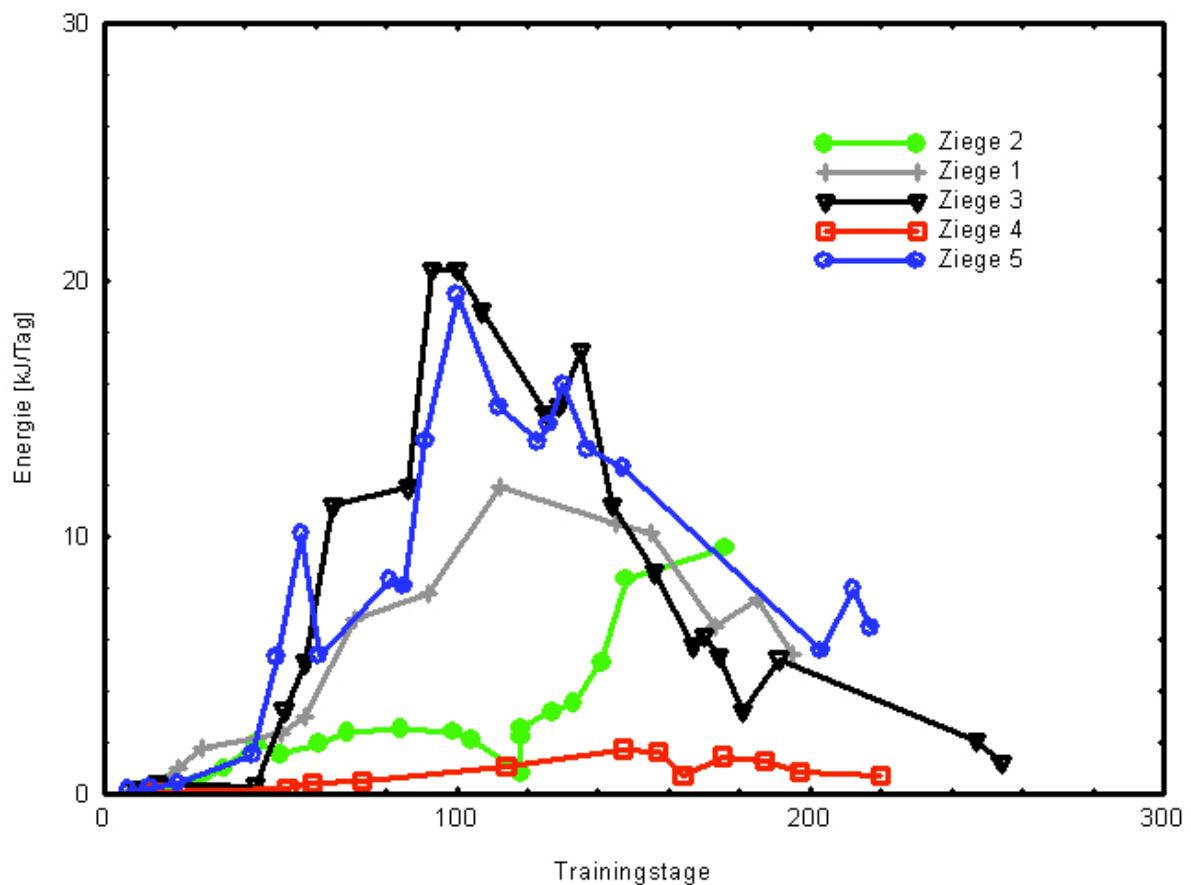


Abbildung 11: Graphische Darstellung der maximal erzielten Tagesenergiewerte von Skelettmuskelventrikeln in der von mir untersuchten Gruppe 2 (Clenbuterol- und Trijodthyroninbehandelte Tiere). Diese zeitliche Entwicklung der jeweiligen Tagesenergien zeigt nach anfänglicher deutlicher Steigerung bis zu einem Maximalwert eine erhebliche Abnahme der Tagesenergie im Langzeitbereich. Es gelang im Trainingsverlauf nicht, die doch als sehr hoch anzusehenden Maximalwerte von bis zu 20 kJ am Tag zu erhalten.

3.3.2 Druckanstiegszeit, Druckentwicklung, Relaxation

Eine Quantifizierung dynamischer Kontraktionsgrößen, die allesamt einen zeitlichen Bezug zum Kontraktionsverlauf herstellen, wird für die Parameter

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

- zeitliche Ableitung der maximalen Druckentspannung $-dP/dt$ max bei der Relaxation
- Halbwertszeit der Relaxation bezogen auf das Schlagvolumen $t_{1/2}Relax/SV$

im Folgenden tabellarisch zusammengefasst:

Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf dynamischer Kontraktionsgrößen bei den Tieren der Gruppe 2 (n=5)

	50 Tage	100 Tage	150 Tage
t Pmax/SV	2,96 ms/ml (Q1:1,69 ms/ml; Q3:6,26 ms/ml)	4,65 ms/ml (Q1:3,33 ms/ml; Q3:10,23 ms/ml)	6,68 ms/ml (Q1:6,16 ms/ml; Q3:13,35 ms/ml)
+dP/dt max	533 mmHg/s (Q1:334 mmHg/s; Q3:1042 mmHg/s)	301 mmHg/s (Q1:182 mmHg/s; Q3:1059 mmHg/s)	180 mmHg/s (Q1:136 mmHg/s; Q3:744 mmHg/s) ¹
-dP/dt max	1087 mmHg/s (Q1:483 mmHg/s; Q3:1745 mmHg/s)	613 mmHg/s (Q1:237 mmHg/s; Q3:867 mmHg/s)	164 mmHg/s (Q1:138 mmHg/s; Q3:855 mmHg/s) ²
$t_{1/2}Relax/SV$	0,87 ms/ml (Q1:0,65 ms/ml; Q3:2,05 ms/ml)	2,39 ms/ml (Q1:1,32 ms/ml; Q3:8,94 ms/ml)	4,0 ms/ml (Q1:3,15 ms/ml; Q3:7,0 ms/ml)

¹ Diese Abnahme der zeitliche Ableitung der maximalen Druckentwicklung +dP/dt max bestätigt sich auch bei den länger beobachteten Tieren, die nach 212,220 und 247 Tagen ein +dP/dt max von 107 mmHg/s, 94 mmHg/s und 54 mmHg/s aufwiesen.

² Die länger beobachteten Tiere erreichten bezüglich des Maximums der Druckänderung während des Relaxationsvorganges (-dP/dt max) nach 212, 220 und 247 Tagen lediglich noch 117 mmHg/s, 72 mmHg/s und 50 mmHg/s.

3.4 Vergleich der Dynamik der Skelettmuskelventrikel der untersuchten Gruppe 2 unter einer Medikation von Clenbuterol in Kombination mit Trijodthyronin mit der bereits publizierten Gruppe 1 unter der alleinigen Medikation von Clenbuterol.

Die Einzelwerte der untersuchten Tiere der Gruppe 1 zu den Vergleichstagen 50. Trainingstag, 100. Trainingstag und 150. Trainingstag sind im Anhang als Tabelle 5 a, b, c zu finden. Diese Daten wurden von Guldner et al. in (25) bereits zum Teil veröffentlicht und dienen meiner Gruppe als Vergleichskollektiv. Beide Datenkollektive wurden mit der identischen Software und Vorgehensweise aus den jeweiligen Messwerten generiert.

3.4.1 Maximaler Druck (Pmax)

Abbildung 12 (S.33) stellt die jeweiligen Median- und Quartilwerte des maximal erreichten Drucks einer SMV-Kontraktion gruppiert nach Medikation und Trainingsdauer in einer Box- und Whisker-Darstellung gegenüber. Wie der Grafik zu entnehmen ist, liegen die erreichten Maximaldruckwerte bei der Gruppe 1, der Clenbuterol-Gruppe, zu jedem aufgetragenen Zeitpunkt tendenziell höher als bei der Gruppe 2, der Gruppe mit Clenbuterol und T3 Medikation. Es lies sich jedoch zu keinem der Vergleichszeitpunkte ein signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,069$ bei 50 Trainingstage), ($p=0,122$ bei 100 Trainingstage) und ($p=0,173$ bei 150 Trainingstage).

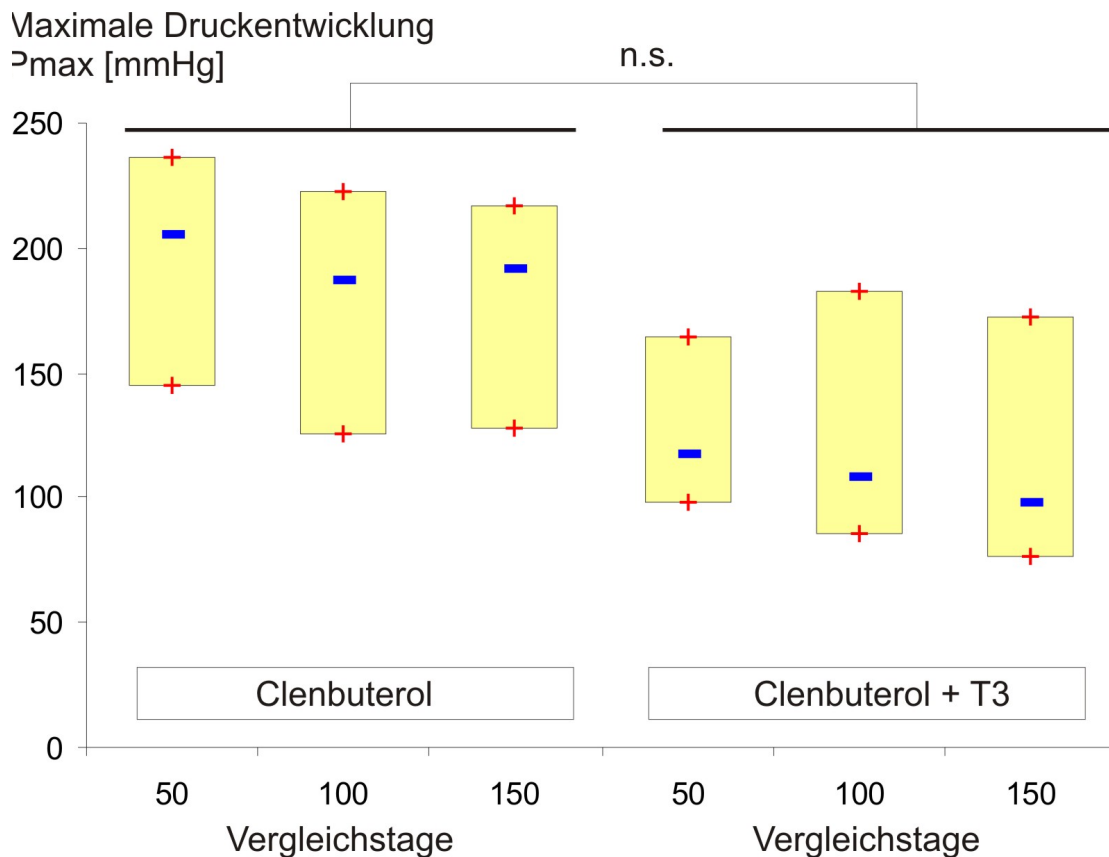


Abbildung 12: Median und Quartildarstellung der maximalen Druckentwicklung gruppiert nach Medikation und Trainingstagen.

Die hier erkennbare Tendenz zu einer geringeren Druckentwicklung in der Gruppe 2 zeigte sich auch bei den Tieren, die über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden. Tiere der Gruppe 1 erzielten einen durchschnittlichen Maximaldruck von 210 mmHg und 251 mmHg nach 202 bzw. 246 Tagen Clenbuterol unterstützten Trainings. In der Gruppe 2, unter zusätzlicher Medikation von T3, wurden lediglich Druckwerte von 85 mmHg, 71 mmHg und 70 mmHg nach 212, 220 und 247 Tagen gemessen.

3.4.2 Schlagvolumen (SV)

In beiden Gruppen war in den ersten Monaten ein Anstieg des Schlagvolumens zu beobachten, dieses nahm jedoch in ähnlicher Weise zum Versuchsende hin ab. So war in Gruppe 1 und in Gruppe 2 eine Abnahme, wie in Abbildung 13 gezeigt, zu messen. Obwohl eine Tendenz zu leicht höheren Schlagvolumina in der Gruppe 2 zu erkennen ist, lies sich in der statistischen Auswertung zu keinem der Vergleichstage ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen berechnen. ($p_{50 \text{ Tag}} = 0,466$; $p_{100 \text{ Tag}} = 0,122$, $p_{150 \text{ Tag}} = 0,122$)

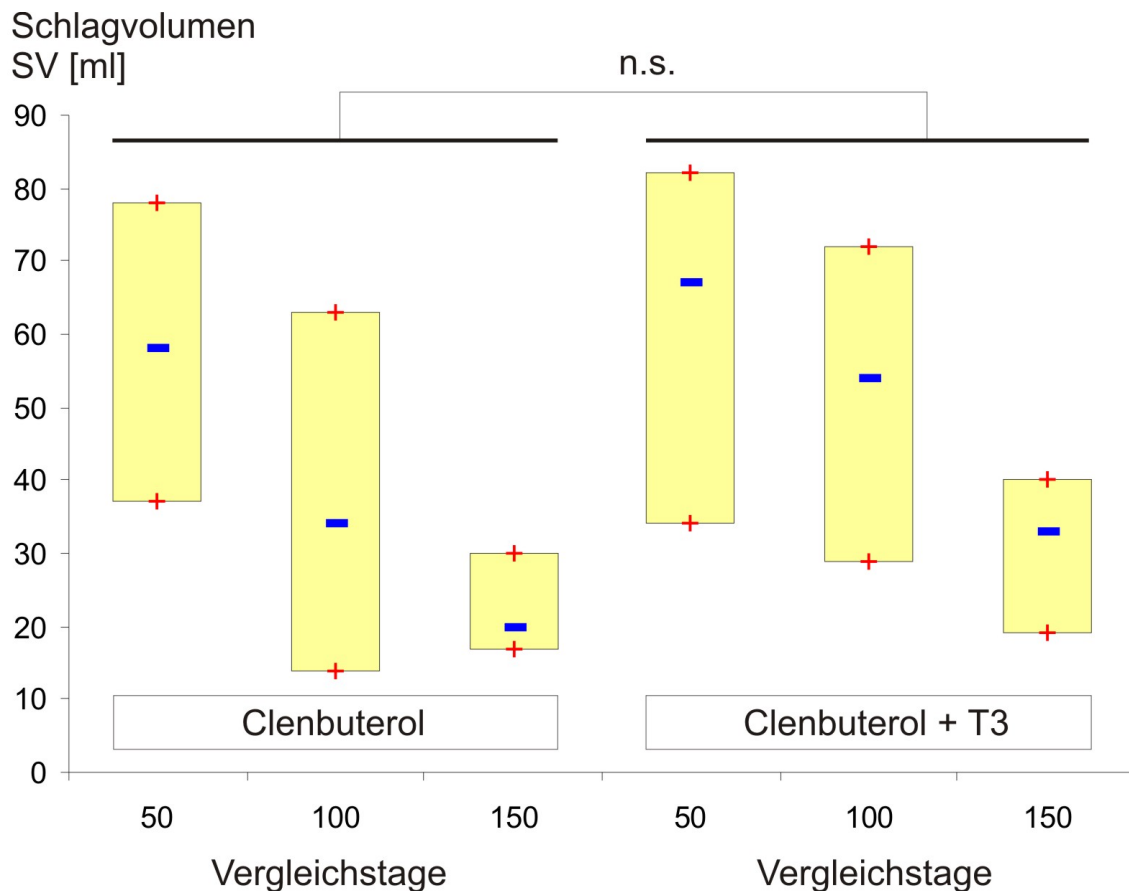


Abbildung 13: Median und Quartildarstellung der Schlagvolumenentwicklung gruppiert nach Medikation und Trainingstagen. Es lies sich zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied feststellen. Tendenziell ist das Schlagvolumen der Clenbuterol+T3-applizierten Gruppe an den Vergleichstagen jedoch erhöht.

Bei den länger als 5 Monate beobachteten Tieren zeigten sich in Gruppe 1 niedrige aber gleichbleibende Schlagvolumina, wohingegen die Werte der Gruppe 2 kontinuierlich weiter abnahmen (Anhang, Abbildung 20, Seite 66).

3.4.3 Schlagminutenvolumen (SV/min)

Das Schlagminutenvolumen beider Gruppen verhielt sich gemäß dem Schlagvolumen, da ähnliche Anzahlen von Kontraktionen pro Minute gewählt wurden (Tabelle 1, Seite 17). Tiere der Gruppe 1 erreichten nach 50, 100 und 150 Tagen eine Volumenverschiebung von 118 ml/min (Q1:63 ml/min; Q3:286 ml/min), 453 ml/min (Q1:174; Q3:624 ml/min) und 598 ml/min (Q1:395 ml/min; Q3:727 ml/min). Die in Gruppe 2 ermittelten Werte zeigten im Vergleich keinen signifikanten Unterschied mit

$p_{50. \text{ Tag}}=0,466$, $p_{100. \text{ Tag}}=0,34$ und $p_{150. \text{ Tag}}=0,446$. Nach 202 und 246 Tagen pumpten 2 Tiere der Gruppe 1 über einen Liter pro Minute (1090 ml/min und 1235 ml/min), in der Gruppe 2 wurden nach 212, 220 und 247 Tagen lediglich Schlagvolumina von 529 ml/min, 149 ml/min und 65 ml/min erreicht. Auch hier zeigte sich bei den länger beobachteten Tieren eine Tendenz zur Abnahme des Schlagminutenvolumens bei den Tieren der Gruppe 2, die zusätzlich Trijodthyronin erhielten.

3.4.4 Schlag- und Tagesenergie

Sowohl bei der Schlagenergie (SE) als auch bei der Tagesenergie (TE) ließen sich zwischen beiden Gruppen am Tag 50, 100 und 150 keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die meisten Tiere zeigten im Verlauf des Trainings eine abnehmende Schlagenergie. Dabei erreichten zu diesen Zeitpunkten die Tiere der Gruppe 1 Schlagenergien von $SE_{50. \text{ Tag}} = 0,9 \text{ J}$ (Q1:0,62 J; Q3:1,24 J), $SE_{100. \text{ Tag}} = 0,18 \text{ J}$ (Q1:0,17 J; Q3:0,67 J) und $SE_{150. \text{ Tag}} = 0,27 \text{ J}$ (Q1:0,19 J; Q3:0,38 J).

Die Tiere der Gruppe 2 wiesen im Vergleich nicht signifikant unterschiedliche Schlagenergien wie zuvor auf Seite 26ff angegeben auf. ($p_{50. \text{ Tag}}=0,25$; $p_{100. \text{ Tag}}=0,122$; $p_{150. \text{ Tag}}=0,173$).

Bezüglich der Tagesenergie zeigten fast alle Tiere im Beobachtungszeitraum steigende Werte, wobei sich auch hier ab 4 bis 5 Monaten die Tendenz zu abfallenden Werten nur in der Gruppe 2 ergaben (Anhang, Abbildung 20, Seite 666). Abbildung 14 (S.36) zeigt den Vergleich zwischen den Tagesenergiewerten der Gruppe 1 (Clenbuterol) und der Gruppe 2 (Clenbuterol+T3).

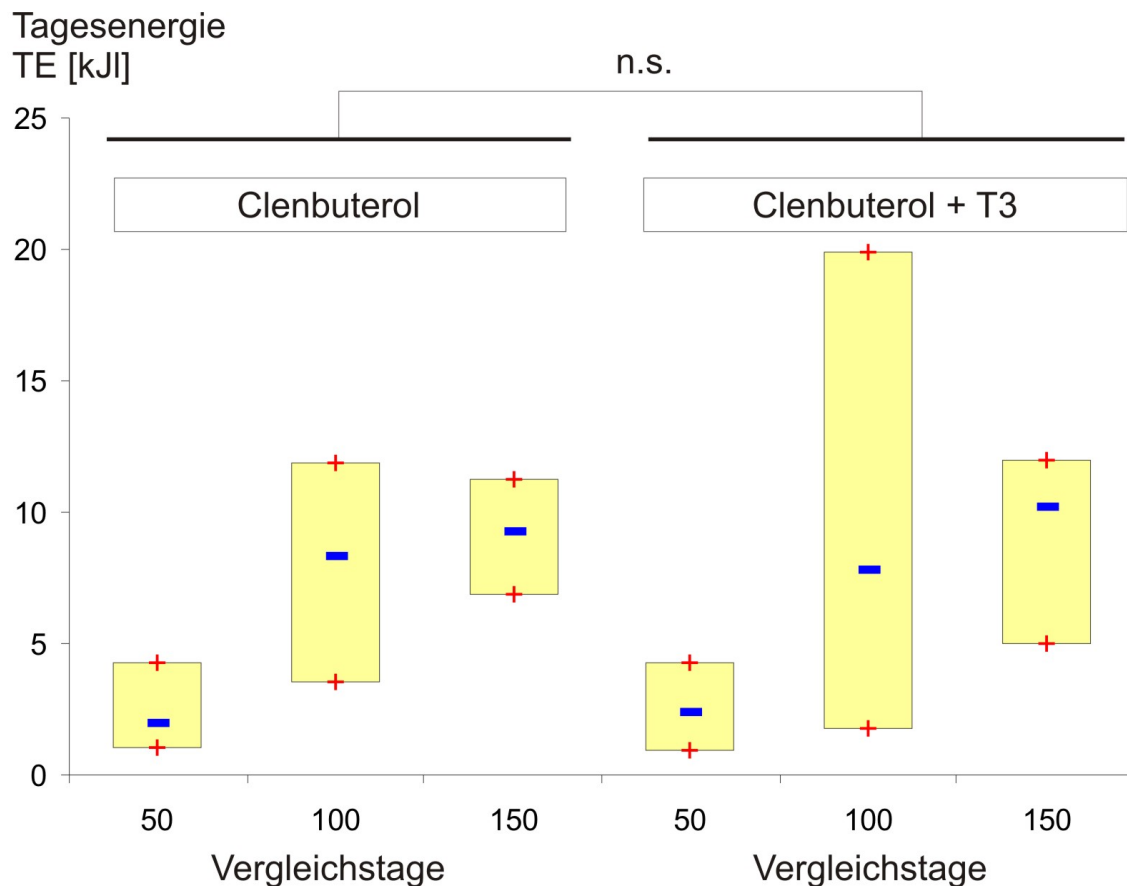


Abbildung 14 : Vergleich der Tagesenergien bei der Clenbuterol-behandelten und der Clenbuterol+T3-behandelten Gruppe gruppiert zu den jeweiligen Vergleichstagen. Zu keinem Zeitpunkt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Dennoch zeigt die hohe „Bandbreite“ der zweiten Gruppe am 100. Trainingstag, dass hohe Leistungen von einem Skelettmuskelventrikel abrufbar sind.

3.4.5 Zeitpunkt des Energiemaximums

Nach Normalisierung der Energiewerte wurde der Zeitpunkt des Schlag- und Tagesenergiemaximums bestimmt. Bezüglich der Schlagenergie ergab sich in der Gruppe 1 ein Maximum am 36. Tag (Q1:31. Tag; Q3:63 Tag), die Tiere der Gruppe 2 erreichten ihr Schlagenergiemaximum nach 59 Tagen (Q1:53 Tage; Q3:67 Tage). Dieser Unterschied lies sich als statistische Signifikanz nachweisen ($p=0,02155$). Die jeweiligen Energiemaxima der Tagesenergie zeigten jedoch im Gegensatz zur Schlagenergie keinen signifikanten Unterschied ($p=0,25$). Da viele Tiere ihr Energiemaximum am Versuchsende aufwiesen, konnte dieser Parameter jedoch nicht optimal in die Bewertung einbezogen werden.

3.4.6 Kontraktilität ($t_{P_{max}/SV}$, $+dP/dt_{max}$)

Im Trainingsverlauf ließ sich in beiden Gruppen eine kontinuierliche Zunahme der Druckanstiegszeit bezogen auf das Schlagvolumen ($t_{P_{max}/SV}$) feststellen. Abbildung 15 (S.37) verdeutlicht diese Zunahme. Obwohl keine signifikanten Unterschiede festzustellen sind ($p_{50. Tag}=0,25$), ($p_{100. Tag}=0,172$), ($p_{150. Tag}=0,122$), konnte eine Tendenz zum durchgehend schnelleren Druckanstieg in Gruppe 2 beobachtet werden.

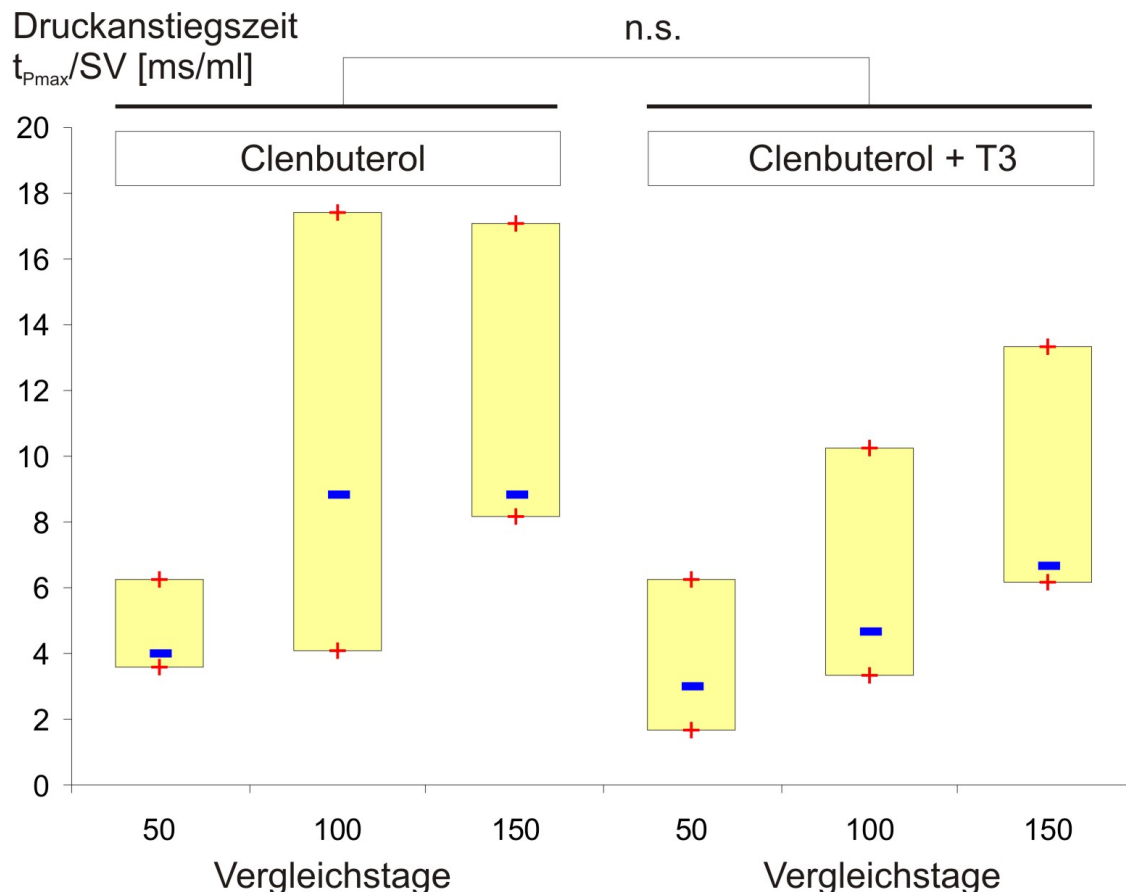


Abbildung 15: Druckanstiegszeit pro ml Schlagvolumen. Obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden wurde, ist die Tendenz der geringeren Druckanstiegszeit pro Schlagvolumen in der 2. Gruppe erkennbar.

Die zeitliche Ableitung der Druckentwicklung im Trainingsgerät während der Kontraktionsphase des Muskels ($+dP/dt_{max}$) ergab während der gesamten Trainingszeit deutlich geringere Werte in der Gruppe 2. Diese fielen im zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab, wohingegen die Gruppe 1 dauerhaft hohe Werte halten konnte. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch erst gegen Ende der Versuchszeit (Abbildung 16, S.38; Anhang, Abbildung 21, S.65).

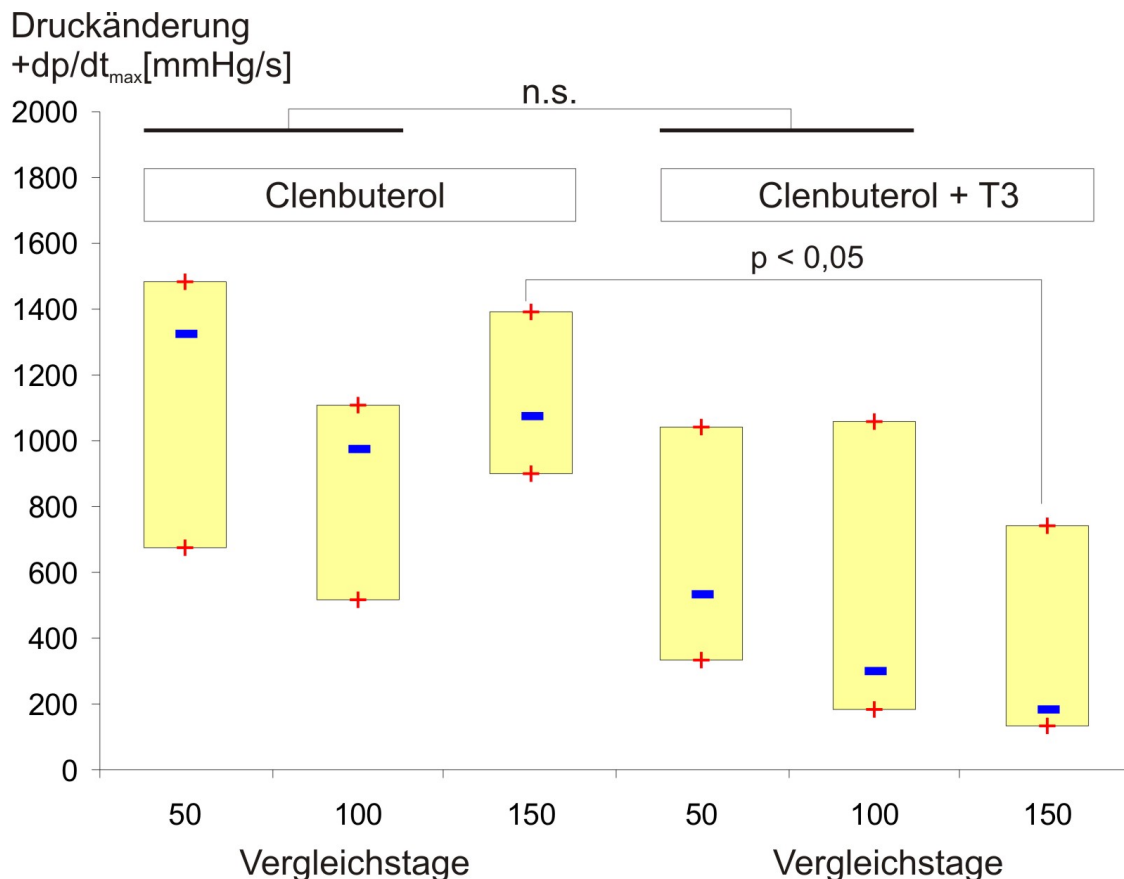


Abbildung 16: Während der zeitliche Verlauf der positiven Druckänderungsgeschwindigkeit in der Clenbuterol- Gruppe eine Konstanz zeigt, ist in der 2. Gruppe eine stetige Abnahme des Medians und der Quartile zu beobachten. Erst am letzten Vergleichstag konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Die Wahrscheinlichkeitswerte für eine Unterschiedlichkeit der Gruppen betrugen: $p_{50.Tag}=0,122$, $p_{100.Tag}=0,25$ sowie um den 150. Trainingstag $p_{150.Tag}=0,02155$.

Auch bei den länger beobachteten Tieren bestätigte sich dieser Unterschied. So ergaben sich in Gruppe 2 nach 212, 220 und 247 Tagen Werte von 107, 94 mmHg/s und 54 mmHg/s, in der Gruppe 1 dagegen wurden nach 202 und 246 Tagen ein +dP/dt max von 1027 mmHg/s und 1102 mmHg/s erreicht.

3.4.7 Relaxation ($t_{Relax_{1/2}/SV}$, -dP/dt)

Die halbe Relaxationszeit bezogen auf das Schlagvolumen ($t_{Relax_{1/2}/SV}$) zeigte sich in beiden Gruppen im Verlauf des Trainings mit ansteigenden Werten (Abbildung 17, S.39). Dabei relaxierten die Muskelpumpen der Gruppe 2 durchgehend schneller und wiesen ab 3 Monaten signifikante Unterschiede auf ($p_{50.Tag}=0,25$; $p_{100.Tag}=0,0398$; $p_{150.Tag}=0,02155$):

Relaxationszeit
 $t_{\text{Relax}_{1/2}}/\text{SV}[\text{ms/ml}]$

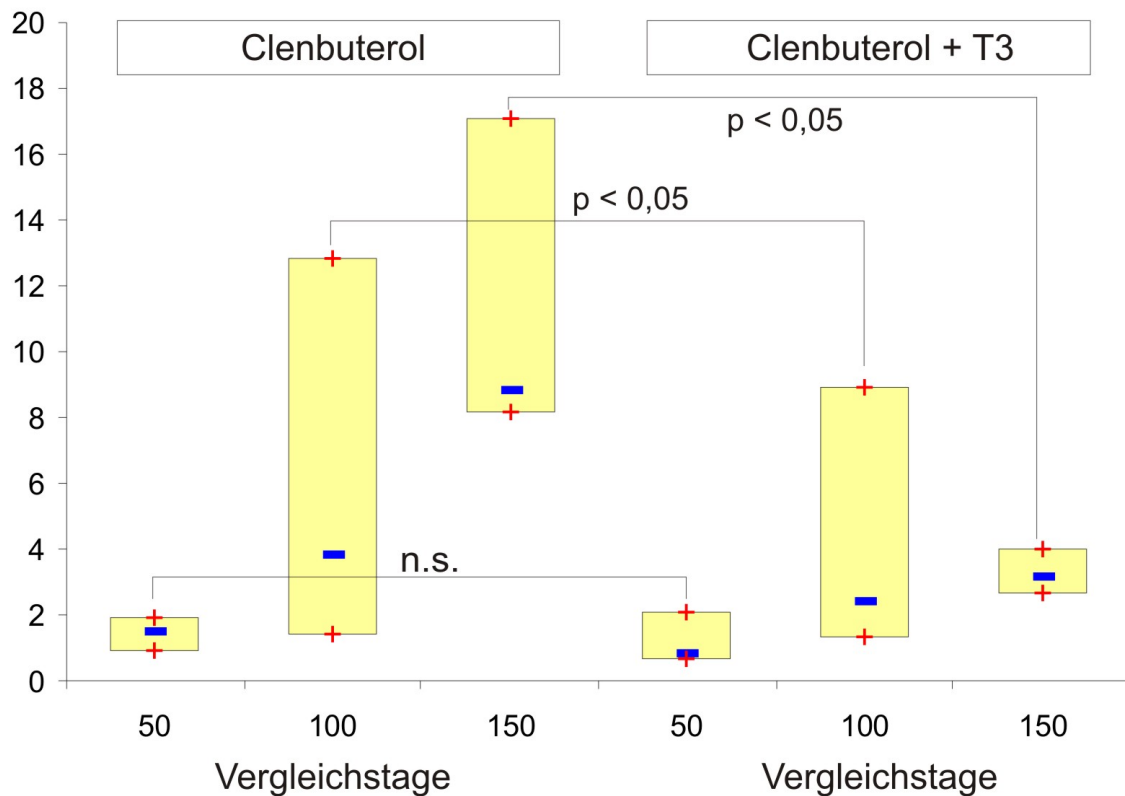


Abbildung 17: Ab dem 100. Trainingstag zeigte die Halbwertszeit der Relaxation normiert auf das Schlagvolumen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Relaxationszeit pro Schlagvolumen lag in der Clenbuterol+T3-unterstützten Gruppe im Median stets niedriger als in der Vergleichsgruppe.

Das Maximum der Druckänderung während des Relaxationsvorganges ($-dP/dt \text{ max}$) war analog zur Kontraktion in der Gruppe 2 durchgehend geringer und stärker abfallend mit einer Signifikanz am letzten Vergleichstag (Abbildung 18, S 40; Anhang, Abbildung 21, S.65). Die Wahrscheinlichkeiten für eine Unterschiedlichkeit lag bei $p_{50.\text{Tag}}=0,122$, $p_{100.\text{Tag}}=0,122$ und am letzten Vergleichstag bei $p_{150.\text{Tag}}=0,0398$.

Maximale Druckänderung Relaxation $-dp/dt_{\max}$ [mmHg/s]

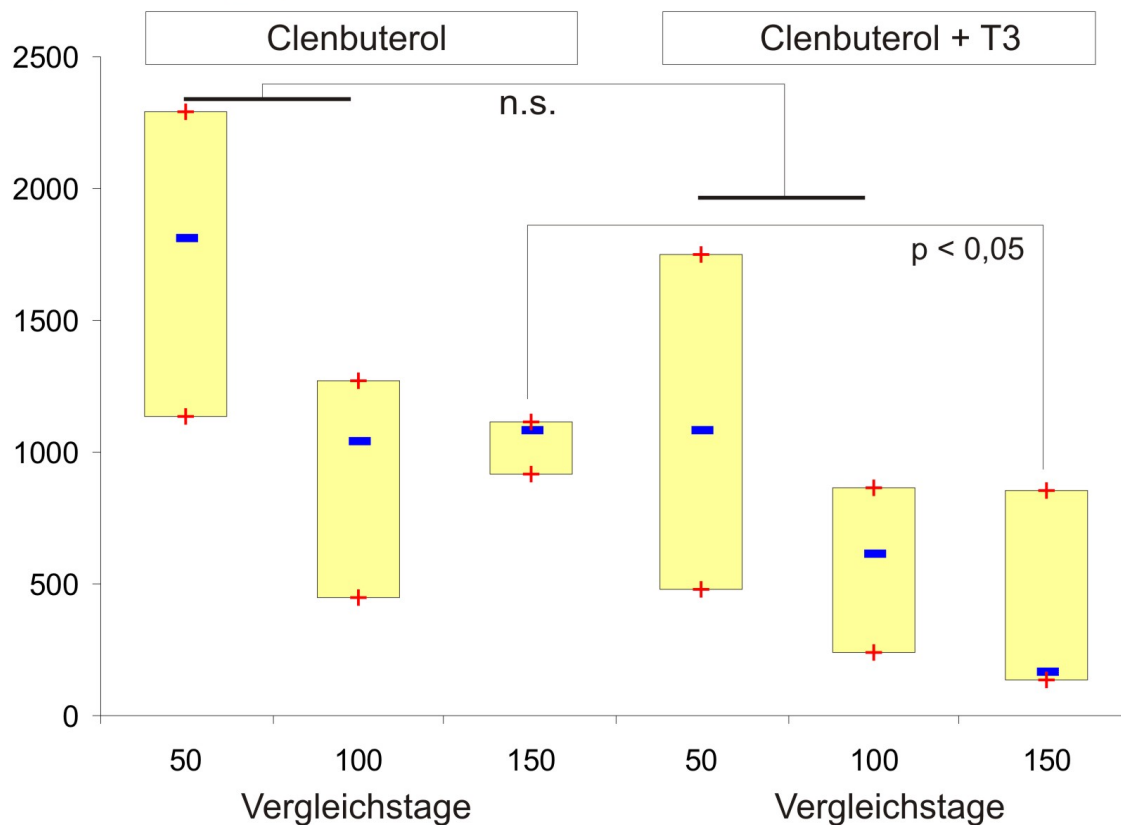


Abbildung 18: Die maximale Druckänderungsgeschwindigkeit bei der muskulären Relaxation zeigt in der zweiten Gruppe eine abfallende Tendenz, ist jedoch erst am letzten Vergleichstag signifikant ($p_{150.\text{Tag}}=0,0398$).

Auch bei den länger beobachteten Tieren bestätigte sich dieser Unterschied. So war in der Gruppe 2 nach 212, 220 und 247 Tagen lediglich ein $-dP/dt_{\max}$ von 117 mmHg/s, 72 mmHg/s und 50 mmHg/s zu messen, in der Gruppe 1 dagegen nach 202 und 246 Tagen eines von 923 mmHg/s und 903 mmHg/s.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die zusätzliche Gabe von T3 bei Clenbuterol-behandelten Skelettmuskelventrikeln konnten sich im Wesentlichen keine klinisch relevanten Verbesserungen bezüglich des maximalen Drucks, des Schlagvolumens und der Tagesenergie zeigen lassen. Wenn auch durch die Vergrößerung der Gruppengröße zu erwarten ist, dass sich signifikante Änderungen darstellen lassen, scheint es bereits aus den vorliegenden Ergebnissen ablesbar zu sein, dass diese keine klinische Relevanz erlangen. Somit konnten fast alle Arbeitshypothesen in der Problemstellung bis auf die Erhöhung einer Relaxationsgeschwindigkeit aufgrund einer gezeigten niedrigeren Relaxationszeit $t_{\text{Relax}_{1/2}}/\text{SV}$, die einem erhöhten Kalzium-„Turn-Over“ zuzuordnen wäre, nicht bestätigt werden.

4. Diskussion

4.1 Entwicklung von Skelettmuskelventrikeln mit gesteigertem Pumpvermögen

Das Ziel dieser Untersuchung war eine Optimierung muskulärer Blutpumpen, die zur Unterstützung eines insuffizienten Herzens dauerhaft über Jahre hinweg kreislaurelevante Schlagvolumina fördert sollen (Abbildung 19, S. 42). In den vergangenen Jahren konnte bereits gezeigt werden, dass es möglich ist, solche Blutpumpen im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen in einer einzigen Operation zu bauen und in den Kreislauf zu integrieren (22, 24, 26). Dieser Durchbruch einer einzeitigen und somit auch klinisch einsetzbaren Operation war erst möglich durch eine pharmakologische Muskelunterstützung mit dem β -2-Rezeptor-Stimulator Clenbuterol (25). Eine derartige medikamentöse Therapie war mit erheblicher Kraft- und Leistungssteigerung des Skelettmuskelventrikels verbunden. Damit war die Voraussetzung geschaffen, einen Skelettmuskelventrikel „sofort“ als Blutpumpe in den Kreislauf einzusetzen und gegen den systemischen Blutdruck aufzutrainieren. Dieses einzeitige Vorgehen senkt vermutlich die Operationsbelastung und Mortalität terminal herzinsuffizienter Patienten.

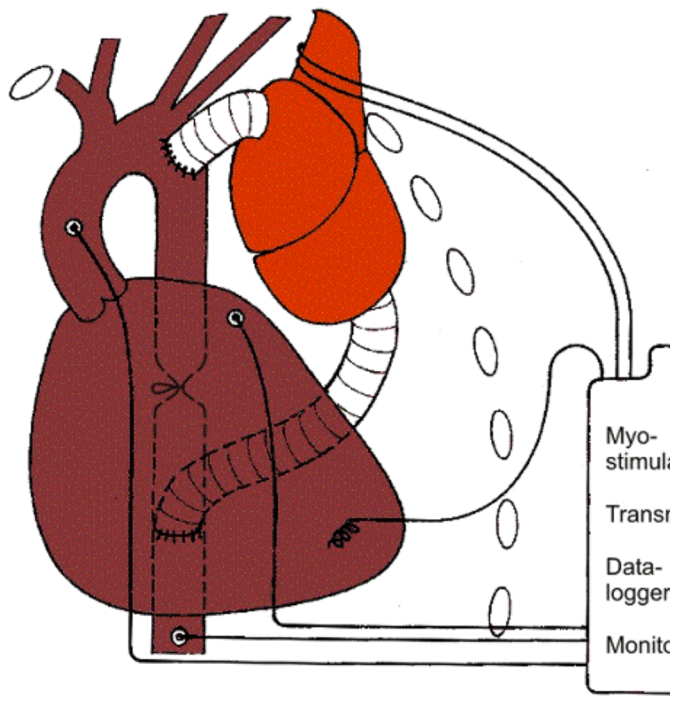


Abbildung 19: Schematische Darstellung der möglichen Position eines Biomechanischen Herzens bei einem späteren klinischem Einsatz. (Quelle: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzens, Habilitationsschrift N. W. Guldner, 1998)

Obwohl unter der Anwendung von Clenbuterol gezeigt werden konnte, dass ein Pumpen eines Skelettmuskelventrikels gegen einen systolischen Blutdruck möglich ist, zeigte sich in Langzeitbeobachtungen durchgehend ein Einbruch der Pumpleistung nach mehreren Monaten kontinuierlichen Trainings. Das Schlagvolumen schien bei allen untersuchten Muskelpumpen auf einem sehr niedrigen Niveau zu enden. Eine Reduktion der Schlagenergie lässt sich zwar durch eine zunehmende komplette Umwandlung der Muskelfasern von ermüdbaren, kräftigen Typ-II-Fasern in unermüdbare, leistungsschwächere Typ-I-Fasern erklären, aber es war bisher unklar, wodurch diese nach der Fasertransformation auftretende Gewebsdestruktion verursacht wird.

Aufgrund von verschiedenen Beobachtungen der biochemischen und physiologischen leistungssteigernden Wirkungen von Trijodthyronin auf die Skelettmuskelzelle, lag die Vermutung nahe, dass dieses Hormon in Kombination mit Clenbuterol eine weitere Steigerung der Pumpleistung für Skelettmuskelventrikel ermöglichen könnte und auch einer Muskeldestruktion entgegen wirken könnte. Beispielhaft lassen sich folgende Befunde anführen:

Zum einen kann Trijodthyronin positive Clenbuterolwirkungen potenzieren (12, 43, 40, 48), zum anderen Clenbuterol-induzierte Nebenwirkungen wie die „Downregulation“ von β -Rezeptoren (38, 47) und die Hypothyreose (4, 27) verhindern. Außerdem scheint Trijodthyronin ähnlich wie Clenbuterol eine vermehrte Bildung von kontraktilen Proteinen zu bewirken (49, 12, 43). Diese Fakten ließen eine weitere Steigerung der Muskelkraft durch Trijodthyronin erwarten. Zusätzlich sollte Trijodthyronin Parameter wie die oxidative Kapazität (56, 41, 50) und den Kalziumstoffwechsel (14, 15, 60) günstig beeinflussen.

In Anbetracht dieser theoretischen Ansätze sollte tierexperimentell untersucht werden, inwieweit sich auch im praktischen Versuch eine Steigerung des Pumpvermögens von Skelettmuskelventrikeln unter einer Kombinationstherapie aus Clenbuterol mit Trijodthyronin zeigen lässt.

4.2 Versuchstiere

Für die Untersuchungen des dynamischen Trainings von Skelettmuskelventrikeln erwiesen sich, wie bereits in vorangegangenen Versuchsreihen der Arbeitsgruppe, afrikanische Burenböcke als geeignete Versuchstiere. Der Musculus latissimus dorsi der Ziege ist dem humanen in Bezug auf Gewicht, Anatomie und Physiologie sehr ähnlich (33). Ein weiterer Vorteil zeigte sich im angenehmen Umgang mit den Tieren, welche alle an Leinenführung gewohnt waren. So konnte eine artgerechte Offenstallhaltung in der Herde durchgeführt werden. Lediglich zu regelmäßigen Messdatenerhebungen wurden die Ziegen von der Herde entfernt. Während der Messungen zeichneten sich die Tiere durch eine besonders ruhige Verhaltensweise aus. Durch diese Vorteile im Vergleich zu anderen Großtieren wie z.B. Schweinen, bewährten sich Burenböcke für diese Versuchsreihe. Eine Kastration der Burenböcke musste zum gegenseitigen Schutz der Tiere und zur Gefahrenabwendung bei den Tierpflegern vorgenommen werden.

4.3 Trainingsgerät

Für das dynamische Training von Skelettmuskelventrikeln sollte ein elastisches Trainingsgerät zum Einsatz kommen, welches biokompatibel, leicht zu handhaben ist und die Kreislaufcompliance imitiert. Für diesen Zweck wurde bereits für frühere Versuchsreihen der sogenannte „Frosch“ entwickelt, ein mit Kochsalzlösung gefülltes, aus Zentralkammer und zwei dehnbaren Seitenblasen bestehendes elastisches Trainingsgerät aus Silikon. Durch die spezielle Form, die Beschaffenheit des Materials und die Möglichkeit der Flüssigkeitsverschiebung gegen einen elastischen Widerstand war eine den Windkessel Eigenschaften des aortalen Systems vergleichbare Situation gegeben. Im Großtierversuch konnte das Trainingsgerät problemlos intrathorakal platziert und postoperativ zur Funktionskontrolle des kontrahierenden Skelettmuskelventrikels genutzt werden. Auch bestand die Möglichkeit unterschiedlich einstellbare Füllungsdrücke im Frosch je nach Menge der Flüssigkeitszugabe über den Vascular-Access-Port zu erzielen. Dies war entscheidend, um die Ruhedehnungskurve der elastischen Seitenblasen, die für die Schlagvolumenbestimmung unerlässlich ist, zu erstellen.

Außerdem musste zu Beginn jeder Messung ein im Trainingsgerät entstandener Flüssigkeitsverlust von bis zu 5ml ausgeglichen werden, um den Füllungsdruck auf Werte um 60mmHg halten zu können. Obwohl das Trainingsgerät Frosch mit dem Katheter und dem Vascular-Access-Port ein in sich abgeschlossenes System darstellt, war bei allen Tieren ein beschriebener geringer Verlust der intraluminalen Kochsalzlösung aufgrund einer äußerst geringen Porosität von Silikon zu erkennen.

Um Fremdkörperreaktionen auf das Trainingsgerät zu vermeiden, wurde ein biokompatibles Material gewählt. Dennoch kam es unter dem Einsatz von Silikonkautschuk tierspezifisch in unterschiedlichem Ausmaß zu einer bindegewebigen Kapselbildung um die Froschblasen. Diese Membran erschwerte die Ausdehnung der Froschblasen während der Kontraktion des Skelettmuskelventrikels. Die unerwünschte Erniedrigung der Elastizität des Trainingsgerätes ließ sich indirekt über eine entsprechende Änderung der Compliance ermitteln. Um ein möglichst optimales und innerhalb der Tiergruppen vergleichbares Muskeltraining durchführen zu können, musste in zwei Fällen der von mir untersuchten Tiere eine operative Dekapsulation vorgenommen werden.

4.4 Stimulationsmuster und Muskelfasertransformation

Wie bereits auf Seite 8 und 16 erwähnt, besteht die Möglichkeit, einen Skelettmuskel durch elektrische Stimulation unermüdbar zu machen (53). Das bedeutet eine bis zu 100%ige Umwandlung von schnellen Typ-2-Muskelfasern zu langsamen Typ-1-Fasern. Dem entspricht eine Änderung der Genexpression von Typ-2 MHC zu Typ-1-MHC. (Im Myokard ist lediglich MHC-1 vorhanden). Das gewählte Stimulationsmuster kann diese Fasertransformation beeinflussen, indem sich je nach Stärke und Häufigkeit der Muskelstimulation mehr oder weniger MHC-1 exprimiert wird. Das entstehende Verhältnis zwischen MHC-1- und MHC-2 ist für die Ausdauer eines Skelettmuskelventrikels von entscheidender Bedeutung. So geht beispielsweise aus bisher unveröffentlichten Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe hervor, dass ein kontinuierlich trainierter Skelettmuskel nach einer gewissen Zeitspanne aus 100% MHC-1-Fasern besteht, ein lediglich intermittierend trainierter Muskel aber dauerhaft annähernd 50% MHC-1- und 50% MHC-2 aufweist.

In den Untersuchungen fand ein bereits bekanntes und veröffentlichtes (23) Stimulationsmuster Anwendung, welches diese Kriterien bestmöglich berücksichtigt: Die elektrische Stimulation der Skelettmuskelventrikel, die jeweils zu einer Kontraktion führt, erfolgte nach einem ausgewähltem Muster und wurde bei allen Tieren mit zunehmender Versuchsdauer in ähnlicher Weise modifiziert (Tabelle 1, S. 17). Erhöht wurden darunter im Versuchsverlauf die Stimulationsfrequenz, die Spannung und die Anzahl von Pulsen pro Burst. Die langsame und kontinuierliche Steigerung der Stimulationsparameter, das sogenannte „Aufstimulieren“, sollte dem Muskel ermöglichen, zu jedem Trainingszeitpunkt die maximale Leistung zu erbringen. Dabei war es wichtig, die jeweilige Muskelkondition der Stimulation individuell anzupassen, um eine Überforderung mit konsekutiver Schädigung der Muskelfaser zu verhindern. Nach Erreichen des individuell optimalen Trainingszustandes wurden die entwickelten Stimulationsparameter beibehalten.

4.5 Trijodthyroninmedikation

Schilddrüsenhormone wurden bereits seit Jahrzehnten in der Behandlung der Hypothyreose, der euthyreoten Struma und der Prophylaxe einer Rezidivstruma als oral appliziertes Medikament eingesetzt. Bezüglich der Verträglichkeit bestehen somit langjährige Erfahrungen. Als unerwünschte Wirkungen bei Überdosierung sind Tachykardien, Hyperthermien, Schwitzen, Durchfall, Tremor und Nervosität bekannt. Die gravierendste Komplikation im Hochdosisbereich ist die thyreotoxische Krise mit Tachyarrhythmien, Exsikkosen, psychotischen Zuständen und Somnolenzen bis hin zum Koma. Im vorliegenden Versuch wurde eine Dosierung von 25 µg Trijodthyronin jeweils drei Mal pro Woche gewählt. Diese Dosis liegt deutlich unter derjenigen zur Therapie einer manifesten Hypothyreose von ca. 50 bis 200 µg täglich (THYBON, TRIJODTHYRONIN). Bei dieser Dosierung wurden bei Patienten keine der beschriebenen Nebenwirkungen beobachtet.

4.6 Dynamisches Training von Skelettmuskelventrikeln

4.6.1 Ohne Medikation

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass ein elektrisch stimulierter und gleichzeitig dynamisch trainierter Skelettmuskelventrikel in der Lage ist, kreislaurelevante Schlagvolumina zu fördern (26).

Diese Fähigkeit entwickelte sich jedoch erst im Verlauf des Muskeltrainings mit kontinuierlich ansteigenden Füllungsdrücken im Trainingsgerät Frosch. Die Kraft der Skelettmuskelventrikel war zu Beginn der Versuche zu gering, um gleich gegen einen hohen Widerstand wie im arteriellen Kreislaufsystem zu pumpen. Vergleichende Versuche mit sofortiger Muskelarbeit gegen einen konstanten Füllungsdruck von 60 mmHg ergaben schlechte Ergebnisse mit entsprechend niedrigen Schlagvolumina und einer ausgeprägten Muskelzerstörung.

4.6.2 Mit Clenbuterol

Das Sympathomimetikum Clenbuterol findet schon seit längerer Zeit klinische Anwendung in der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen (SPIROPENT, MUCOSOLVAN, CONTRASPASMIN; 13, 32). Aufgrund der zusätzlichen proteinanabolen und lipidkatabolen Wirkung wird es auch in der Kälbermast (28) und als Dopingmittel in der Sportmedizin eingesetzt. Somit bestehen bezüglich der Verträglichkeit dieses Medikaments bereits langjährige Erfahrungen.

Vorangehende Untersuchungen haben gezeigt, dass eine medikamentöse Unterstützung von Clenbuterol während des dynamischen Trainings von Skelettmuskelventrikeln zu einer deutlichen Steigerung der Druckmaxima, der Schlagvolumina und der Tagesenergien führen. Diese Entwicklung ließ erstmalig ein sofortiges postoperatives Pumptraining der Skelettmuskelventrikel gegen einen konstant hohen, dem arteriellen Kreislaufsystem vergleichbaren, Widerstand zu. Bei der genauen Betrachtung der erzielten Ergebnisse im zeitlichen Verlauf wird jedoch ein Einbruch der Muskelleistung mit zunehmender Versuchsdauer erkennbar (Anhang, Abbildung 20, S. 66).

4.6.3 Clenbuterol in Kombination mit Trijodthyronin

Eine Kombinationstherapie aus Clenbuterol und Trijodthyronin für elektrisch stimulierte und dynamisch trainierte Skelettmuskelventrikel hat wie beschrieben (vgl. 1.2) große Hoffnungen bezüglich einer Weiterentwicklung des Biomechanischen Herzens geweckt. Die von mir erhobenen Daten zeigen jedoch, dass trotz vielversprechender Hinweise bezüglich einer veränderten Muskelphysiologie unter zusätzlicher Medikation von Trijodthyronin (41, 47, 43) die Erwartung verbesserter Trainingsergebnisse nicht erfüllt wurde.

Im Versuchszeitraum von 150 Tagen ließen sich im Hinblick auf die maximale Druckentwicklung, auf das Schlagvolumen und die erzielte Energie zwischen den zu vergleichenden Behandlungsgruppen keine signifikanten Verbesserungen beobachten. Die von mir untersuchten Tiere der Gruppe 2, welche zusätzlich zu Clenbuterol auch Trijodthyronin erhielten, wiesen sogar meistens niedrigere Werte auf als jene der Gruppe 1, welche bereits vorlagen (25). Eine deutliche Verschlechterung der Ergebnisse der Clenbuterol-Trijodthyroningruppe im Gegensatz zur Clenbuterolgruppe zeigte sich jedoch erst nach 150 Tagen bei den wenigen Tieren, die über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden. Somit ergibt sich zwar eine eindeutige Tendenz zur Verschlechterung, aber aufgrund der niedrigen Fallzahlen keinen statistisch auswertbaren Unterschied:

Die maximal erreichten Druckwerte ($P_{\max}$) der Skelettmuskelventrikel während der Kontraktion waren durchgehend geringer bei den Tieren der Gruppe 2 (jedoch nicht signifikant). Dieser Trend zu schlechteren Ergebnissen unter zusätzlicher Trijodthyroningabe wird besonders nach Ende der geplanten Versuchszeit deutlich (Anhang, Abbildung 20. S. 66).

Die beobachteten Schlagvolumina (SV) beider Gruppen wiesen bis zum 150. Tag ähnliche Werte auf. Wiederum zeigt sich ein relevanter Unterschied erst im folgenden Zeitraum außerhalb der geplanten Versuchszeit. Hier fielen die erzielten Schlagvolumina der von mir beobachteten Gruppe 2 gegen Null, wohingegen die Tiere der bereits untersuchten Gruppe 1 sich auf einem mittlerem Schlagvolumenniveau einzupendeln schienen (Anhang, Abbildung 20, S.66). Obwohl auch bei dieser Untersuchung aufgrund geringer Fallzahlen nach 150 Tagen lediglich eine Tendenz herausgestellt werden kann, hat die Zugabe von Trijodthyronin offensichtlich einen

negativen Effekt auf das Schlagvolumen. Gleiches gilt für das klinisch relevante Schlagminutenvolumen (SMV). So pumpte ein Tier der Gruppe 1 nach 250 Tagen über einen Liter Blut in der Minute, ein Tier der Gruppe 2 erreichte zum gleichen Zeitpunkt lediglich nur noch ca. 100 ml pro Minute.

Die errechnete Schlagenergie (SE) fiel in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum nach einem anfänglichen Anstieg in ähnlicher Weise ab. Auch bei der Untersuchung der Tagesenergien (TE) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Somit lassen sich auch bezüglich der erzielten Energiewerte keine Verbesserungen unter Trijodthyroninmedikation in Kombination mit Clenbuterol erkennen.

Die zusätzliche Untersuchung von Parametern wie die maximale Druckentwicklung und die maximale Relaxationsgeschwindigkeit ergaben im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Größen deutlichere Unterschiede zwischen der Vergleichs- und der Kontrollgruppe. Eine Signifikanz zeigt sich hier mit zunehmender Versuchsdauer. Die Skelettmuskelventrikel der von mir untersuchten Gruppe 2 wiesen eine wesentlich geringere maximale Druckentwicklung ($+dP/dt_{max}$) und maximale Relaxationsgeschwindigkeit ($-dP/dt_{min}$) über die Zeit auf. Sie kontrahierten und relaxierten aber dafür insgesamt durchgehend schneller als die Muskelpumpen der bereits untersuchten Gruppe 1. Diese Auswertung lässt darauf schließen, dass Trijodthyronin scheinbar in der Lage ist, die Kontraktions- (tP_{max}/SV) und besonders die relevante Relaxationszeit ($t_{1/2Relax}/SV$) der Skelettmuskelventrikel zu verkürzen. Damit scheint zunächst erstmalig ein positiver Effekt der zusätzlichen Trijodthyroninmedikation auf die Muskeltätigkeit vorzuliegen. Bei genauerer Betrachtung jedoch wird deutlich, dass dieses Ergebnis, im zeitlichen Rahmen und in Kombination zu den restlichen Messparametern gesehen, eher keine Relevanz im Hinblick auf eine Leistungssteigerung und auf das Pumpvermögen von Skelettmuskelventrikeln hat.

Die Druckanstiegszeit (tP_{max}/SV) und Halbwertszeit der Relaxation ($t_{Relax1/2}/SV$) bezogen auf das Schlagvolumen fiel in der Clenbuterol-Trijodthyroningruppe während der gesamten Versuchszeit wesentlich geringer aus. Es konnte jedoch nur bezüglich der Relaxationszeit ab dem 3 Monat eine Signifikanz gefunden werden. Da aber genau zu diesem Zeitpunkt sämtliche fluiddynamische Muskelparameter dieser Gruppe eine

erheblichere Verschlechterung erfahren als diejenigen der Gruppe 1 und diese Tendenz sich auch im weiteren Versuchsverlauf bestätigt, kann diesem einzigen nachweisbaren positiven Trijodthyronineffekt, der Verkürzung der Kontraktions- und Relaxationszeiten, keine verwertbare Bedeutung zugemessen werden. Trotz eines scheinbaren Vorteils durch günstigere Relaxationszeiten der Skelettmuskelventrikel in der Gruppe 2, scheinen diese Muskel den Effekt nicht nutzen zu können, so dass sich dadurch kein Beitrag zur Kraft- und Leistungssteigerung erkennen lässt.

4.7 Teiltransformierte Skelettmuskelventrikel

Die Betrachtung der zeitlichen Tagesenergieentwicklung (Anhang, Abbildung 20, S.66) lässt trotz fehlender Signifikanzen einen Trend erkennen, dass die Tiere der Gruppe 1 einen zwar langsameren aber stetigen Energieanstieg zu verzeichnen hatten. Die Tiere der Gruppe 2 schienen schneller auf hohe Werte zu steigen, fielen aber zum Versuchsende auch stärker ab. Somit kann der Eindruck gewonnen werden, dass Trijodthyronin zumindest in der Anfangsphase des Muskeltrainings, im teiltransformierten SMV, einen günstigen Effekt auf die Energieentwicklung aufweist und damit einen gewissen „Startereffekt“ erbringen könnte. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich der Skelettmuskelventrikel in der Umwandlungsphase von schnellen (Typ-2-Fasern) in langsame, nicht ermüdende (Typ-1) Fasern (teiltransformiert).

Um einen möglichen signifikanten Unterschied herauszustellen, der bei der bisherigen Betrachtungsweise nicht zum Ausdruck kommt, wurden dafür die jeweiligen Schlag- und Tagesenergiewerte normalisiert. Damit konnten die Zeitpunkte der individuellen Energiemaxima bestimmt werden. Auch unter diesem Vorgehen wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Clenbuterol+Trijodthyroningruppe und der Clenbuterolgruppe gefunden.

Bezüglich der Schlagenergie ergab sich, dass die Tiere der Gruppe 1 sogar wesentlich früher den Tag erreichten, an dem sie ihren jeweiligen Energiemaximum aufwiesen ($p=0,02$). Bei Darstellung der normalisierten Tagesenergie zeigte sich dagegen keine signifikant günstigere Energieentwicklung in der Gruppe 1.

In Anbetracht der niedrigen Fallzahlen und der relativ großen Streuung der Ergebnisse bedarf die Aussage über einen möglichen „Startereffekt“ durch zusätzliche Trijodthyroningabe aber weiterer Untersuchung. Bis zur sicheren Bestätigung, dass diese medikamentöse Therapie sowohl im Langzeitversuch als auch zu Beginn des Trainings jeweils nur negative Auswirkungen auf die Skelettmuskelventrikel besitzt, sollte in weiteren Versuchsreihen mit anderen Einflussgrößen zunächst auf die Zugabe von Schilddrüsenhormon verzichtet werden.

4.8 Hypothese zur Erklärung der nicht erbrachten Steigerung der Pumpleistung

Die wahrscheinlichste Erklärung der nicht erbrachten Leistungssteigerung dürfte in der Tatsache zu suchen sein, dass Thyroxin eine allgemeine Steigerung des Stoffwechsels und somit auch des Muskelstoffwechsels verursacht. Dadurch ist ein erhöhter Sauerstoffverbrauch der Muskulatur verbunden, der sich zu dem ohnehin hohen Sauerstoffverbrauch in aktiven muskulären Blutpumpen addiert und zur Gewebshypoxie geführt haben dürfte. Länger anhaltende Muskelhypoxien führen zu Nekrosen mit Gewebsverlust. Diese durch Thyroxin verursachte Muskelhypoxie unter Belastung dürfte durch die meisten bereits mehrfach hier beschriebenen Faktoren (49,12, 43,14,15, 60) der durch Thyroxin bedingten Verbesserung der Muskelphysiologie nicht mehr kompensierbar gewesen sein.

4.9 Möglichkeiten zur Verbesserung der Pumpleistungen von Skelettmuskelventrikeln

Für den Einsatz von Skelettmuskelventrikeln zur Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz sind zwei Parameter von entscheidender Bedeutung. Zum einen sollte der Muskel nach kurzer Konditionierungsphase schnell in der Lage sein, hohe Leistungen zu erbringen, zum anderen ist eine langfristige hohe Pumpleistung anzustreben. Um ein so genanntes „Langzeit-Break-Down“ bei Überlastung des Muskels zu verhindern, soll in weiteren Untersuchungen die Sauerstoffspannung im elektrisch transformierten SMV untersucht werden. Die derzeitigen Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe deuten darauf hin, dass ein völlig zu Typ-I-Fasern transformierter, nur oxydativ arbeitender, Muskel einen fast bis auf 0%-igen Sauerstoffabfall während seiner Pumpaktivität erreicht. Das bedeutet, dass sich der Muskel im Sauerstoffmangel

zerstört. Eine partielle Faserumwandlung mit einer ca. 50%-igen Bildung von MHC-1 hingegen lässt den Sauerstoffpartialdruck auf etwa die Hälfte seines Ausgangswertes absinken. Dabei dürften keine Muskelnekrosen entstehen. Somit könnte ein Pumpventrikel mit 50%-igem MHC-I-Gehalt langfristig eine Kreislaufunterstützung garantieren. Die Aktivität des SMV wäre dabei nach den Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe auf 6-9 Pumpstunden pro Tag mit einem Fördervolumen von 2-3 Litern pro Minute beschränkt. Die Realisierbarkeit eines solchen autologen, intermittierend pumpenden Kreislaufunterstützungssystem scheint möglich.

Untersuchungen über die Auswirkung einer „on-demand“-Funktion und eines Tag-Nacht-Rhythmus müssen noch durchgeführt werden. So müsste der Skelettmuskelventrikel nur bei Bedarf Höchstleistungen erbringen, und es wird ihm ermöglicht, bei inaktiven Phasen z.B. von Patienten weniger zu leisten. Ein derart intermittierendes Training könnte eine oben beschriebene partielle Faserumwandlung ermöglichen und erhalten.

Eine weitere Verbesserung kann durch die Einführung einer Prästimulation erreicht werden. Hierbei soll der Musculus latissimus dorsi noch vor der Operation in ursprünglicher anatomischer Lage elektrisch konditioniert werden, um eine bessere Kapillarisierung zu entwickeln.

Entsprechend der Versuchsergebnisse in der vorliegenden Arbeit bietet sich Trijodthyronin zwar nicht zur Dauermedikation von Skelettmuskelventrikeln an, sollte aber wegen seines Potentials zur „Faserrücktransformation“ (Typ I nach Typ II) zukünftig nicht völlig außer Acht gelassen werden.

5. Zusammenfassung

Die Herztransplantation ist bis heute die einzige definitive Therapie zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz. Wegen der geringen Verfügbarkeit von Spenderherzen können die meisten dieser Patienten nicht versorgt werden. Mechanische Unterstützungssysteme und Kunstherzen verursachen jedoch thromboembolische Komplikationen und Infektionen, besonders an den

Hautdurchführungen, und außerdem erhebliche Kosten. Ihre durchschnittliche Betriebsdauer beläuft sich auf etwa 2 Jahre. Es ist deshalb von Interesse, nach alternativen Behandlungsverfahren zu suchen. Deshalb sollen unter anderem leistungsfähige, kräftige, autologe Blutpumpen aus Skelettmuskulatur entwickelt werden, um eine ergänzende Therapie zur Herztransplantation anbieten zu können.

Erstmalig wurden Skelettmuskelventrikel unter β -2-Stimulation mit Clenbuterol zusätzlich mit Trijodthyronin behandelt. In vorangegangenen Untersuchungen konnte bereits durch den β -2-Stimulator Clenbuterol eine erhebliche Steigerung des Pumpvermögens von Skelettmuskelventrikeln erreicht werden. Durch eine additive medikamentöse Behandlung mit dem Schilddrüsenhormon Trijodthyronin schien entsprechend zahlreicher Literaturangaben ein zusätzlicher kraftsteigernder Effekt zur Verbesserung der Pumpfunktion erreichbar zu sein.

Um einen postulierten schlagvolumensteigernden Effekt von Trijodthyronin in Kombination mit Clenbuterol an Skelettmuskelventrikeln zu zeigen, wurden Langzeitversuche an muskulären Pumpen bei Ziegen durchgeführt. Die operativ hergestellten, um ein elastisches Trainingsgerät geformten, Skelettmuskelventrikel wurden elektrisch über einen Zeitraum von 150 Tagen kontinuierlich mit einer ansteigenden Frequenz bis 30-40 Kontraktionen pro Minute stimuliert. Das Schlagvolumen wurde in wöchentlichen Abständen über eine eigens entwickelte Messmethode aufgezeichnet. Daraus konnten fluiddynamische Parameter der Skelettmuskelventrikel wie das Schlagvolumen, der maximal erreichte Druck und die Schlagenergie ermittelt werden.

Trotz vielversprechender Hinweise zur Steigerung der Muskelkraft waren während des gesamten Versuchsverlaufs in der von mir untersuchten „Clenbuterol-Trijodthyronin-Gruppe“ (Gruppe 2) keine signifikant höheren Ergebnisse als in der bereits veröffentlichten „Clenbuterol-Gruppe“ (Gruppe 1) zu beobachten. Die erzielte Schlagenergie nach 150 Tagen belief sich auf 0,3 J in der Gruppe 2 und auf 0,27 J in der Gruppe 1. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,173$). Im weiteren Verlauf war sogar die Tendenz zu einer deutlichen Verschlechterung der Pumpleistung bei den Tieren zu erkennen, welche zusätzlich Trijodthyronin erhalten hatten. Besonders deutlich war diese Beobachtung nach 5 Trainingsmonaten. Somit konnten unsere Arbeitshypothesen im Wesentlichen nicht bestätigt werden.

Obwohl Trijodthyronin in Kombination mit Clenbuterol bei dieser Versuchsanordnung nicht brauchbar zur Optimierung der Pumpleistung von Skelettmuskelventrikeln geeignet erscheint, sollte es trotzdem bei der Verbesserung herzunterstützender muskulärer Systeme nicht außer Acht gelassen werden. Denn die Fähigkeit einer Muskelfaserrücktransformation (Typ-I nach Typ-II) könnte im Management von Skelettmuskelventrikeln mit 50% Typ-I und 50% Typ-II-Fasern, wie sie zukünftig vorgesehen ist, noch erheblich an praktischer Bedeutung gewinnen.

Weitere experimentelle Untersuchungen werden auch künftig noch erforderlich sein, um autologe muskuläre Blutpumpen zu optimieren, damit sie insuffizientes Myokard dauerhaft bei Patienten unterstützen können.

6 Literaturverzeichnis

1. Acker M, Hammond RL, Mannion JD, Salmons S, Stephenson LW. An autologous biologic pump motor. J Thorac Cardiovasc Surg. 1986; 92:733 – 746.
2. Acker MA, Hammond RL, Mannion JD, Salmons S, Stephenson LW. Skeletal muscle as the potential power source for a cardiovascular pump: assessment in vivo. Science.1987; 236:324 – 327.
3. American Heart Association. Heart failure – Statistical Update 2004. Dallas, [<http://www.americanheart.org>; 11.10.06]
4. Baldi A, Bontempo V, Cheli F, Corino C. Hormonal and metabolic responses to the stress of transport and slaughterhouse procedures in clenbuterol-fed pigs. Zentralbl Veterinarmed A.1994; 41: 189 – 196.
5. Beckmann J, Brem G, Eigler F et al. Xenotransplantation von Zellen, Geweben oder Organen. Springer. 2000.

6. Bridges CR, Hammond RL, Dimeo F, Anderson WA, Stephenson LW. Functional right-heart replacement with skeletal muscle ventricles. *Circulation*. 1989; 80:183 – 191.
7. Bridges CR , Hammond RL, Anderson DR. Skeletal muscle powered counterpulsation. In: Carpentier A, Chachques JC, Grandjean P, eds. *Cardiomyoplasty*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co; 1991: 233.
8. Buller A, Eccles JC, Eccles RM. Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *Am J Physiol*. 1960; 150: 417 – 439.
9. Chiu RCJ, Walsh GL, Dewar ML, De Simon J-H, Khalafalla AS, Ianuzzo D. Implantable extra-aortic balloon assist powered by transformed fatigue resistant skeletal muscle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987; 94: 694 – 707.
10. Christ JE, Spira M. Application of the latissimus dorsi muscle to the heart. *Ann Plast Surg*. 1982; 8:118 – 121.
11. Dewar ML, Drinkwater DC, Chiu RC. Synchronously stimulated skeletal muscle graft for myocardial repair. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984; 87: 325 – 331.
12. Downes M, Carozzi A, Muscat G. Constitutive expression of the orphan receptor, rev-erba alpha, inhibits muscle differentiation and abrogates the expression of the myod gene family. *Mol Endocrinol*. 1985; 9: 1666 –1678.
13. Engelhardt G. Pharmakokinetik und Metabolitenmuster von Clenbuterol bei der Ratte. *Arzneimittelforschung*. 1976; 26:1435 – 1441.
14. Everts M, Clausen T. Effects of thyroid hormones on calcium contents and ⁴⁵Ca exchange in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1986; 251: E258 – 265.
15. Everts M. Effects of thyroid hormones on contractility and cation transport in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 1996; 156: 325 – 333.

16. Ferguson JJ 3rd, Cohen M, Freedmann RJ Jr, Stone GW, Miller MF, Joseph DL, Ohmann EM. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1456 – 1462.
17. Geddes LA, Badylak SF, Wessale JC, Janas W, Tacker WA, Voorhees WD. The use of electrically stimulated skeletal muscle to pump blood. PACE Pacing Clin Electrophysiol.1990;13:344 – 362.
18. Greer KA, Lu H, Spanta AD, Hammond RL, Stephenson LW. Skeletal muscle ventricles, left ventricular apex-to-aorta configuration. 1 to 11 weeks in circulation. Circulation.1997; 95: 497 – 502.
19. Griffith GC, Bates W. A ventricular perforation in transplanting a new blood supply. New Int Clinics N.S.1938; 2:17.
20. Guldner NW, Tilmans MHJ, De Haan H, Ruck K, Bressers H, Messmer BJ. Development and training of skeletal muscle ventricles with low preload. J Card Surg 61.1991; 6:175 – 183.
21. Guldner NW, Eichstaedt HC, Klapproth P, Tilmans MHI, Thuaudet S, Umbrain V, Ruck K, Wyffels E, Bruyland M, Sigmund M, Messmer BJ, Bardos P. Dynamic training of skeletal muscle ventricles: a method to increase muscular power for cardiac assistance. Circulation.1994; 89: 1032 – 1040.
22. Guldner NW: Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzens. Habil.schr.Med.Fak.Uni Lübeck (1997)
23. Guldner NW, Klapproth P, Fischer T, Rumpel E, Büchner I, Keller R, Klempien I, Krischer H, Thuaudet S, Noel R, Kuppe H, Sievers HH. Functionally adapted stimulation patterns for a dynamic training of skeletal muscle ventricles in adult goats. J Basic Appl Myol.1997; 7: 67 – 72.
24. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M, Kedig B, Joubert-Hübner E, Keller R, Klempien I, Stephan M, Rumpel E, Vollmer G, Noel R, Tölg R, Sheikhzadeh A, Sievers HH. Biomechanische Herzen - Entwicklung und Perspektiven. Focus MUL;1998;15: 134 – 143.

25. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M, Stephan M, Rumpel E, Noel R, Sievers HH. Clenbuterol supported dynamic training of skeletal muscle ventricles against systemic load – a key for powerful circulatory assist? *Circulation*.2000; 101: 2213 – 2219.
26. Guldner NW, Klapproth P, Großherr M, Rumpel E, Noel R, Sievers HH. Biomechanical hearts: muscular blood pumps, performed in a one-step operation and trained under support of clenbuterol. *Circulation*. 2001;104:717-722.
27. Harrison A, Tivey D, Clausen T, Duchamp C, Dauncey M: Role of thyroid hormones in early postnatal development of skeletal muscle and its implications for undernutrition. *Br J Nutr*.1996;75: 841 – 855.
28. Hanrahan JP. Beta- Agonists and their effect on animal growth and carcass quality. Elsevir Appl. Science (1987)
29. Hesketh J, Gillian P, Campbell G, Lobleby G, Maltin C. Stimulation of actin and myosin synthesis in rat gastrocnemius muscle by clenbuterol; evidence for translational control. *Comp Biochem Physiol*.1992; 102: 23 – 27.
30. Hooper TL, Niinami H, Hammond RL Lu H, Ruggiero R, Pochettino A, Stephenson LW. Skeletal muscle ventricles as left atrial-aortic pumps: short term studies. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54:316 – 322.
31. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the international society of heart and lung transplantation: fifteenth official report – 1998. *J Heart Lung Transplant*.1998; 17: 656 – 668.
32. Huszar E, Herjavec I, Böszörményi-Nagy G, Slapke J, Schreiber J. Effects of ketotifen and clenbuterol on β -adrenergic receptor functions of lymphocytes and on plasma txb-2 levels of asthmatic patients. *Z Erkr Atmungsorgane*.1990; 175: 141 – 146.
33. Ianuzzo CD, Ianuzzo SE, Chalfoun N, Field M, Locke M, Fernandez J, Chiu RC. Cardiomyoplastie: comparison of latissimus dorsi muscle of three large mammals with that of human. *J Card Surg*. 1996; 11: 30 – 36.

34. International Society of Heart and Lung Transplantation: Transplant Registry Quaterly Data Reports 2005 [<http://www.ishlt.org>; 11.10.06]
35. Jakubiec-Puka A, Ciechomska I, Mackiewicz U, Langford J, Chomontowska H. Effects of thyroid hormone on the myosin heavy chain isoforms in slow and fast muscles of the rat. *Acta Biochim Pol.* 1999; 46: 823 – 835.
36. Kantrowitz A, McKinnon WMP. The experimental use of the diaphragm as an auxillary myocardium. *Surg Forum.* 1959; 9: 266 – 268.
37. Kass Da, Baughman KL, Pak PH, Cho PW, Levin HR, Gardner TJ, Halperin HR, Tsitlik JE, Acker MA. Reverse remodelling from cardiomyoplasty in human heart failure: External constraint versus active assist. *Circulation.* 1995; 91: 2314 – 2318.
38. Kim Y, Sainz R. β -adrenergic agonists and hypertrophy of skeletal muscles. *Life Sciences.* 1992; 50: 397 – 407.
39. Klapproth P, Guldner NW, Sievers HH: Stroke volume validation and energy evaluation for the dynamic training of skeletal muscle ventricles. *Int J Artif Organs.* 1997;20:313-321.
40. Kraus B, Pette D. Quantification of myod, myogenin, MRF4 and ID-1 by reverse-transcriptase polymerase chain reaction in rat muscle-effects of hypo-thyreoism and chronic low-frequency stimulation. *Eur J Biochem.* 1997;247: 98 – 106.
41. Kruk B, Brzezinska Z, Kaciuba U, Nazar K. Thyroid hormones and muscle metabolism in dogs. *Horm Metab Res.* 1988;20: 620 –623.
42. Leriche R, Fontaine R. Essai experimental de traitement de certains infarctus du myocarde et de l'anevrisme du cœur par une greffe de muscle strie. *Bull Soc Nat Chir .* 1933; 59: 229 – 232.
43. Li X, Hughes S, Salviati G, Teresi A, Larsson L. Thyroid hormone effects on contractility and myosin composition of soleus muscle and single fibres from young and old rats. *J Physiol .* 1996; 494: 555 – 567.

44. Li X, Larsson L. Contractility and myosin isoform compositions of skeletal muscles and muscle cells from rats treated with thyroid hormone for 0, 4 and 8 weeks. *J Muscle Res Cell Motil.* 1997; 18: 335 –344.
45. Loebe M, Hennig E, Muller J, Spiegelsberger S, Wenig Y, Hetzer R. Long term mechanical circulatory support as a bridge to transplant, for recovery from cardiomyopathy, and for permanent replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:18 – 24.
46. Lu H, Fietsam R Jr, Hammond RL, Nakajima H, Mocek FW, Thomas GA, Ruggiero R, Colson M, Stephenson LW. Skeletal muscle ventricels: left ventricel apex to aorta configuration. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55: 78 – 85.
47. Martin W, Korte E, Tolley T, Saffitz J. Skeletal muscle β -adrenoreceptor distribution and responses to isoproterenol in hyperthyreosis. *Am J Physiol.*1992; 262: E504 – 510.
48. Mozdziak P, Greaser M, Schultz E. Myogenin, myod, and myosin expression after pharmacologically and surgically induced hypertrophy. *J Appl Physiol.*1998; 84: 1359 – 1364.
49. Nicol C, Bruce D. Effect of hyperthyroidism on the contractile and histochemical properties of fast and slow twitch skeletal muscle in the rat. *Pflügers-Arch.*1981; 390: 73 – 79.
50. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg.* 1997; 85: 734 –738.
51. Petrowsky BV. The use of the diaphragm grafts for plastic operations in thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961; 41: 348 – 355.
52. Pette D. The dynamic state of muscle fibres. *Proceedings of the international symposium 1989. de Gruyter.Berlin.*1990; 509 – 519.
53. Salmons S, Sreter FA. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature.* 1976; 263: 30 – 34.

54. Salmons S, Jarvis JC. Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches. *Br Heart J.* 1992; 68: 333 – 338.
55. Sasaki E, Hirose H, Murakawa S, Mori Y, Yamada T, Itoh H, Ishikawa M, Senga S, Sakai S, Katagiri Y. A skeletal muscle actuator for an artificial heart. *ASAIO J.* 1992; 38:507 – 511.
56. Sillau A. Capillarity and oxygen diffusion distances of the soleus muscle of guinea pigs and rats. effects of hyperthyroism. *Comp Biochem Physiol A.* 1985 ; 82: 471 –478.
57. Termet H, Charlencon JL, Estour E. Transplantation sur le myocarde d'un muscle strie excite par pace – maker. *Ann Chir Thorac Cardio.* 1966; 5 :260 – 263.
58. Thomas GA, Isoda S, Hammond RL, Nakajima H, Nakajima HO, Greer K, Gilroy SJ, Salmons S, Stephenson LW. Pericardium-lined skeletal muscle ventricles: up to two years in circulation experience. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62:1698 – 1706.
59. United Network For Organ Sharing. Waiting List Outcome Tables [http://www.optn.org/AR 2005/waitlist_outcomes.htm; 11.10.06]
60. Van der Linden CG, Simonides WS, Muller A, Van der Laarse WJ, Vermeulen JL, Zuidwijk MJ, Moorman AF, van Hardefeld C. Fiber-specific regulation of Ca(2+)-ATPase isoform expression by thyroid hormone in rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1997; 271: 1908 –1919.
61. Westerhof N, Elzinga G, Sipkema P. An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol.* 1971; 31: 776 – 781.

7 Anhang

Tabelle 5 a: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Medikation mit Clenbuterol (Gruppe1) zum Zeitpunkt von 50 Tagen nach Operation

Gruppe 1 (Clenbuterol)					
	1	2	3	4	5
Trainingstage	50	50	48	48	54
Kontraktionen pro Minute, cpm	0,99	5,77	1,99	2,46	3
Maximaldruck,mmHg	177	112,5	205,6	255,3	218
Schlagvolumen,ml	76,5	58,1	25,6	48	78,7
Schlagminutenvolumen,ml	75,7	335,2	50,9	118,1	236
Schlagenergie,J	1,07	0,75	0,49	0,9	1,4
Schlagenergie pro Tag. KJ	0,77	2,66	1,39	1,93	5,9
Compliance,C30ml,ml/mmHg	0,7	0,6	0,35	0,65	0,3
T1/2Relax/SV, ms/ml	0,86	1,53	2,34	1,47	1
tPmax/SV,ms/ ml	4,03	3,98	6,7	5,88	3,18
+dP/dt max,mmHg/s	1097	245	1325	1540	1426
-dP/dt max,mmHg/s	2214	531	1811	2374	1746

Tabelle 5b: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Medikation mit Clenbuterol (Gruppe1) zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Operation

Gruppe 1 (Clenbuterol)					
	1	2	3	4	5
Trainingstage	104	97	97	108	103
Kontraktionen pro Minute, cpm	5,77	42,9	5,77	13,7	6
Maximaldruck,mmHg	169,8	81,6	187,6	225,8	220
Schlagvolumen,ml	50,2	18,3	10	33,8	75,5
Schlagminutenvolumen,ml	289,6	785,1	57,7	463,1	453
Schlagenergie,J	0,7	0,18	0,17	0,63	0,17
Schlagenergie pro Tag. KJ	5,8	11,39	1,19	12,5	8,3
Compliance,C30ml,ml/mmHg	0,8	0,6	0,14	0,7	0,36
T1/2Relax/SV, ms/ml	1,65	12,8	12,8	3,85	1,18
tPmax/SV,ms/ ml	4,32	10,15	24,6	8,85	3,89
+dP/dt max,mmHg/s	1235	109	978	986	918
-dP/dt max,mmHg/s	1201	106	796	1045	1343

Tabelle 5c: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Medikation mit Clenbuterol (Gruppe1) zum Zeitpunkt von 150 Tagen nach Operation

	Gruppe 1 (Clenbuterol)				
	1	2	3	4	5
Trainingstage	152	148 (202)	148 (246)	152	155
Kontraktionen pro Minute, cpm	22	20 (33)	27 (36)	42	14
Maximaldruck,mmHg	192	154 (210)	209 (251)	102	224
Schlagvolumen,ml	31	29,9 (33)	20,9 (34)	18,4	16,1
Schlagminutenvolumen,ml	682	598 (1090)	564 (1235)	772	225
Schlagenergie,J	0,34	0,41 (0,56)	0,24 (0,54)	0,14	0,27
Schlagenergie pro Tag. KJ	10,8	11,8 (26,8)	9,3 (27,8)	8,3	5,5
Compliance,C30ml,ml/mmHg	0,23	0,34	0,16	0,29	0,08
T1/2Relax/SV, ms/ml	8,8	14,8 (11,6)	8 (6,9)	8,3	19,3
tPmax/SV,ms/ ml	8,3	19,3	8,8	8	14,8
+dP/dt max,mmHg/s	968	836 (1027)	1077 (1102)	1169	1618
-dP/dt max,mmHg/s	910	1080 (923)	928 (901)	1136	1088

Tabelle 6a: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel von 5 Burenziegen (Ziege 1 bis Ziege 5) nach dynamischem Training unter Medikation mit einer Kombination von Clenbuterol und Trijodthyronin (Gruppe 2) nach etwa 50 Tagen nach der Operation

	Gruppe 2 (Clenbuterol + Trijodthyronin)				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	49	52	51	50	50
Kontraktionen pro Minute, cpm	2,94	0,5	2	1,79	2,5
Maximaldruck,mmHg	118,5	155,4	173	108,9	86,6
Schlagvolumen,ml	92,5	23,2	72	45	66,8
Schlagminutenvolumen,ml	272	11,6	142,5	88,8	166
Schlagenergie,J	1,26	0,3	1,15	0,55	0,67
Schlagenergie pro Tag. KJ	5,3	0,22	3,27	1,56	2,4
Compliance,C30ml,ml/mmHg	0,64	0,58	0,65	0,94	1
t1/2Relax/SV, ms/ml	0,62	2,59	0,87	1,5	0,67
tPmax/SV,ms/ ml	1,8	8,8	2,96	3,71	1,57
+dP/dt max,mmHg/s	533	986	1098	338	329
-dP/dt max,mmHg/s	1087	1425	2064	467	499

Tabelle 6b: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Medikation mit einer Kombination aus Clenbuterol und Trijodthyronin (Gruppe 2)) nach etwa 100 Tagen nach der Operation

	Gruppe 2 (Clenbuterol + Trijodthyronin)				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	100	114	100	99	92
Kontraktionen pro Minute, cpm	13,6	5,8	13,6	2,94	9,4
Maximaldruck,mmHg	109,6	97,8	220,5	145,4	74,4
Schlagvolumen,ml	78	12,8	53,7	44,8	66,3
Schlagminutenvolumen,ml	1064	73,7	732,5	131,7	622
Schlagenergie,J	0,99	0,13	1,04	0,58	0,58
Schlagenergie pro Tag. KJ	19,4	1,08	20,4	2,46	7,8
Compliance,C30ml,ml/mmHg	0,49	0,51	0,64	0,71	0,9
T1/2Relax/SV, ms/ml	1,04	7,97	9,9	2,39	1,6
tPmax/SV,ms/ ml	3,16	15,3	5,16	4,65	3,5
+dP/dt max,mmHg/s	301	267	892	1227	96
-dP/dt max,mmHg/s	613	325	1040	693	148

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

Tabelle 6c: Messergebnisse der Skelettmuskelventrikel nach dynamischem Training unter Medikation mit einer Kombination aus Clenbuterol und Trijodthyronin (Gruppe 2) nach etwa 150 Tagen nach der Operation

	Gruppe 2 (Clenbuterol + Trijodthyronin)				
	Ziege 1	Ziege 2	Ziege 3	Ziege 4	Ziege 5
Trainingstage	147 (212)	157 (220)	144 (247)	148	155
Kontraktionen pro Minute, cpm	18 (23)	8 (25)	26 (29)	9	25
Maximaldruck, mmHg	98 (85)	84 (71)	124 (70)	221	70
Schlagvolumen, ml	43 (23)	14,1 (2,6)	23,4 (5,2)	35,8	33
Schlagminutenvolumen, ml	774 (529)	114,2 (65)	610 (149)	335	833
Schlagenergie, J	0,5 (0,24)	0,14 (0,02)	0,3 (0,05)	0,62	0,28
Schlagenergie pro Tag. KJ	12,7 (8)	1,6 (0,7)	11,3 (2,1)	8,4	10,2
Compliance, C30ml, ml/mmHg	0,81 (0,77)	0,41 (0,88)	0,67 (0,63)	0,17	0,9
t1/2Relax/SV, ms/ml	4 (6,1)	8,1 (86,1)	5,9 (34,5)	2,9	3,4
tPmax/SV, ms/ ml	6,3	13,8	12,9	6,68	6,02
+dP/dt max, mmHg/s	180 (107)	137 (97)	345 (54)	1143	135
-dP/dt max, mmHg/s	-164 (-117)	142 (72)	367 (50)	1343	134

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

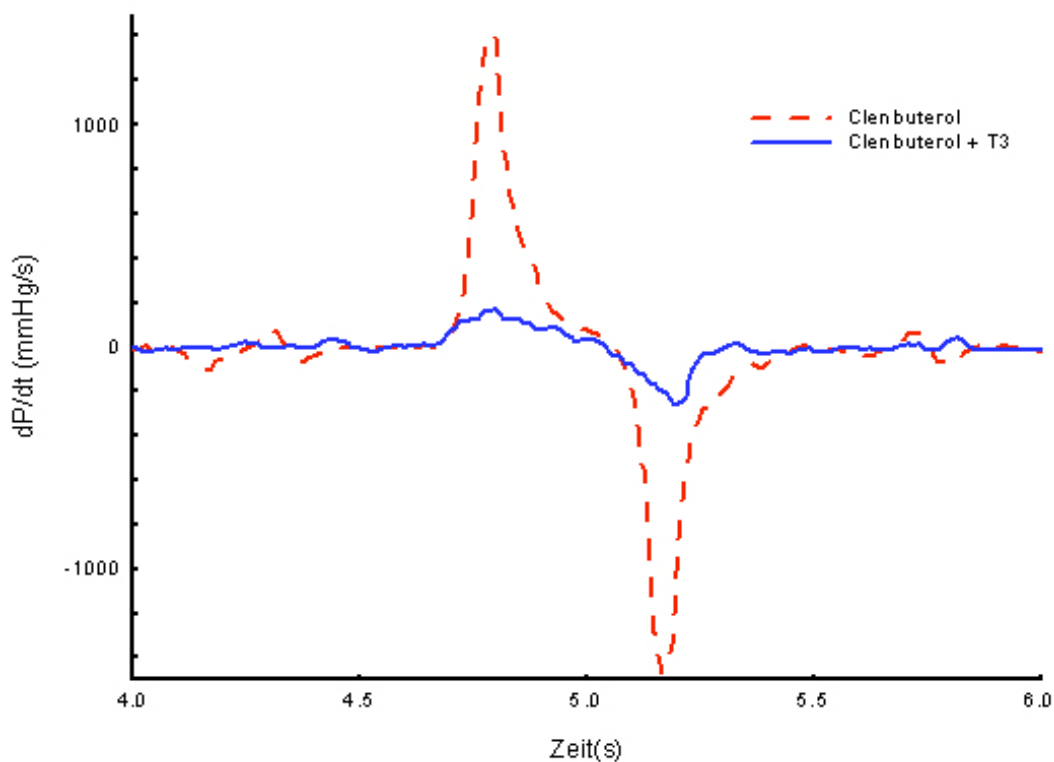
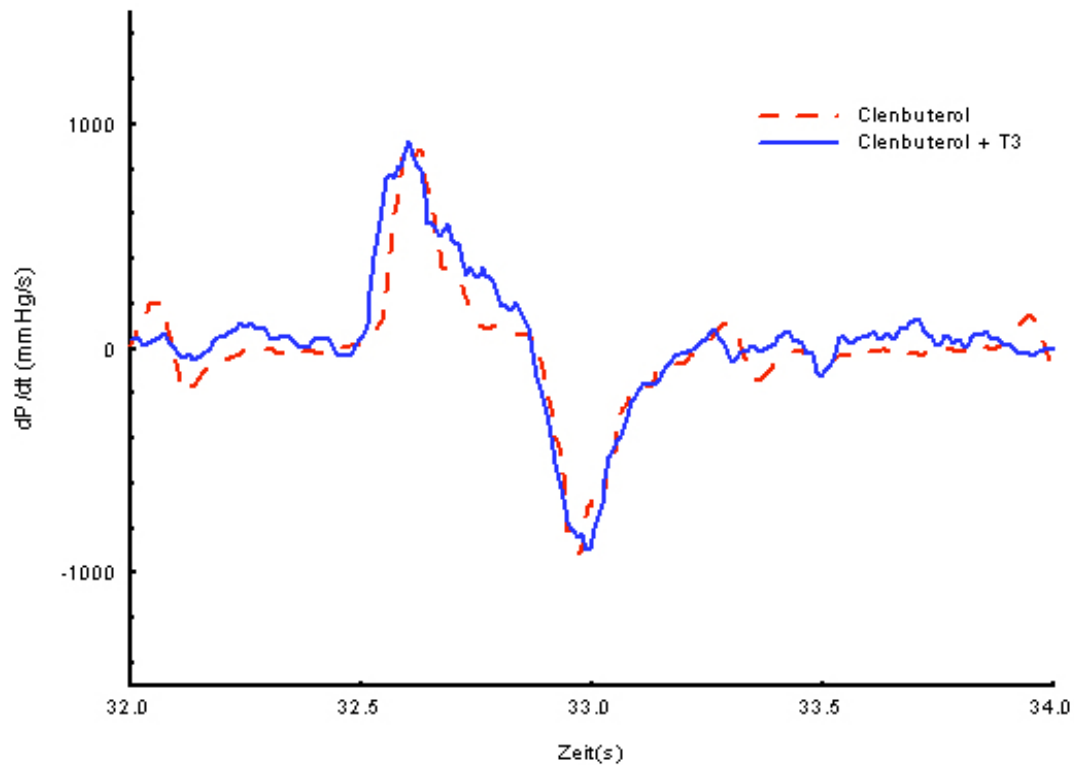


Abbildung 21 a,b: Vergleich der maximalen Druckentwicklung und Relaxationsgeschwindigkeit über die Zeit ($+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{max}$) während der Kontraktion eines Skelettmuskelventrikels der Gruppe 1 (Clenbuterolmedikation, gestrichelte Linie) und der Gruppe 2 (Clenbuterol-und Trijodthyroninmedikation, durchgehende Linie) nach 100(a) und 150(b) Trainingstagen. Diese zur Veranschaulichung beispielhaft herausgegriffenen Druckkurven in der Gegenüberstellung zeigen deutlich die abfallenden Werte der Gruppe 2 im Langzeitbereich.

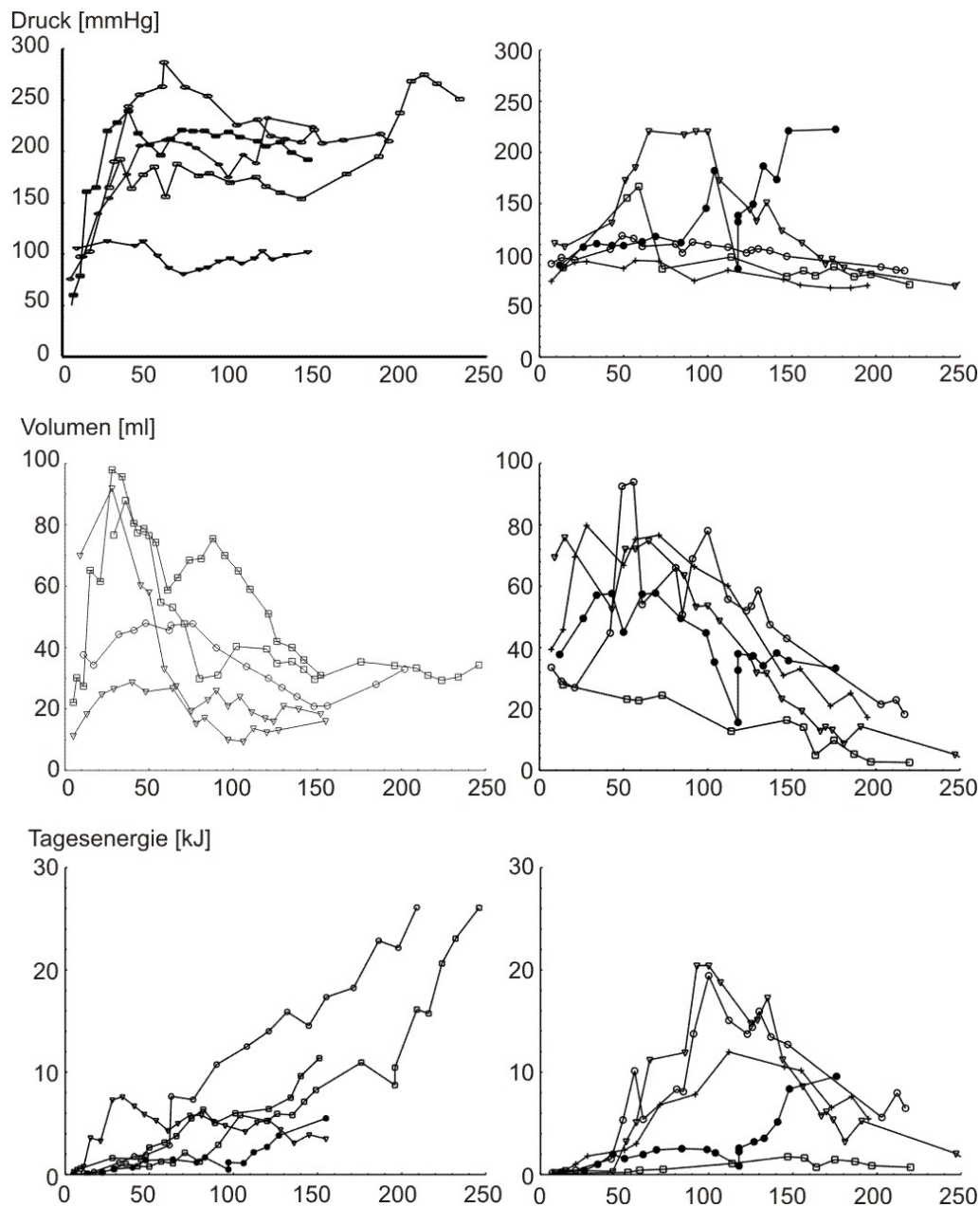


Abbildung 20 a,b,c: Zeitliche Entwicklung von Druckmaxima (oben, a) Schlagvolumina (Mitte, b) und Tagesenergien (unten, c) während des dynamischen Trainings von Skelettmuskelventrikeln mit medikamentöser Clenbuterolunterstützung (links, vorhandene Daten) und Kombinationstherapie von Clenbuterol und Trijodthyronin (rechts, erhobene Daten). Zum direkten Vergleich linker Abbildungsteil entnommen aus Vorarbeit (25). Die Gegenüberstellung der 5 untersuchten Tiere beider Gruppen zeigt deutlich geringere Werte der Trijodthyroningruppe im Langzeitbereich bezüglich Maximaldruck, Schlagvolumen und erzielter Tagesenergie.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Norbert W. Guldner für die Überlassung des Themas und vor allem für die ansteckende Begeisterung und Kreativität, die in vielen Gesprächen stets neue Betrachtungsweisen und hervorragende Anregungen zur Folge hatte. Außerdem vermittelte er mir die Freude am operativen sowie am experimentellen Arbeiten.

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

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

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

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

Herrn Matthias Geier und Herrn Dr. med. Andreas Brügge verdanke ich viele lustige, geruchsintensive und vor allem konstruktive Stunden im tierexperimentellen OP und am Messplatz im Tierstall bzw. beim zeitaufwendigen Einfangen der Ziegen auf der Weide.

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

Als letzte aber wichtigste Person verdient mein Partner und Ehemann Burkhard Fahrenkrog einen Riesendank für seine Geduld und Mühe, die mir eigene Engstirnigkeit in Bezug auf Bedienung von Computerprogrammen im Rahmen zu

halten, außerdem für den kontinuierlichen Anstoß zum Weiterarbeiten in gewissen schwierigen Phasen bei der Entstehung der Arbeit.

Lebenslauf

Name: Natalie Fahrenkrog

Geburtsdatum: 09.08.1975

Geburtsort: Neustadt/Holstein

Adresse: Kehrwieder 18, 23758 Oldenburg/OT Dannau

Familienstand: verheiratet mit Burkhard Fahrenkrog
2 Kinder; Eric geb. 07.10.01, Emma geb. 21.02.06

Schulische Laufbahn:

1982-1986 Grundschule Lensahn

1986-1995 Gymnasium mit Abitur in Oldenburg/Holstein

Ausbildung/Studium:

1995 Ausbildung zum staatl. geprüften
Rettungssanitäter in der Sanitätsschule
Nord, Eutin

1995-1998 Studium der Medizin mit Absolvieren des
Physikums an der CAU zu Kiel

1998-2003 Weiterführung des Medizinstudiums an der
med. Universität zu Lübeck

2001 –2002 Absolvieren des Praktischen Jahres,
Klinik Eutin

Dissertation:

Seit 2000 experimentelle Doktorarbeit in der Klinik
für Herzchirurgie UK-SH, Campus Lübeck

Berufliche Tätigkeit:

Seit 2003 AIP und nachfolgend Assistenzärztin in
der Klinik Preetz, Abteilung Gynäkologie
und Geburtshilfe

