

Fachinformationen für Ärzte, Kliniken und Interessierte über Forschungsprojekte der *kinderherzen*

## Pulmonalarterienbanding als innovative Therapieoption zur Behandlung einer dilatativen linksventrikulären Kardiomyopathie – Experimentelle Untersuchungen am Schafmodell mit regenerativem Ansatz

Unter den verschiedenen Formen der Kardiomyopathien hat die dilatative Kardiomyopathie (dKMP) im Kindesalter die höchste Inzidenz und die höchste Sterblichkeit. In den meisten Fällen bleibt die Ursache der Erkrankung ungeklärt.

Da eine medikamentöse und konservative Therapie in der Regel versagt, kann neben einer temporären mechanischen Kreislaufunterstützung lediglich die Herztransplantation zum Einsatz kommen. Die Knappheit an Spenderorganen verhindert jedoch meist diesen Weg. Zusätzlich wird der Langzeitverlauf nach einer Transplantation durch die lebenslang notwendige Immunsuppression und akute, vor allem aber chronische Organabstoßung erheblich belastet. Zehn Jahre nach einer Transplantation leben nur noch 60 – 70 % der Kinder.

Auf der Suche nach anderen Therapieoptionen griff man im Kinderherzzentrum Gießen auf das **Verfahren des zentralen Pulmonalarterienbandings**

### PAB bei Kardiomyopathie

**(cPAB) bei der L-Transposition zur Praekonditionierung vor einer geplanten Double-Switch-Operation zurück. Die Erfahrung, dass nach einem Pulmonalarterienbanding nicht nur der subpulmonale Ventrikel Form und Funktion verändert, sondern auch die andere Kammer positiv beeinflusst wird, veranlasste zu einer Übertragung des Verfahrens auf kleine Patienten mit einer dKMP.**

Im Kinderherzzentrum Gießen wurden über 30 Patienten mit einer dKMP mit diesem Verfahren behandelt, weit überwiegend **mit erstaunlich gutem Erfolg**. Unklar blieb jedoch der zugrundeliegende Mechanismus, der zur Verbesserung (reverse Remodeling) der linksventrikulären Funktion führte. Die vorliegende tierexperimentelle Arbeit war mit der Absicht initiiert worden, **Aufschluss zu erlangen über die myokardialen mechanischen und funktionellen Anpassungsvorgänge nach einer toxisch induzierten linksventrikulären dKMP und nachfolgendem PAB.**

### Versuchstiere und Methodik

Bei ursprünglich 28 vier Monate alten Schafen wurde dreimal in zweiwöchigem Abstand eine bestimmte Do-

sis Doxorubicin in die linke Koronararterie injiziert, nachdem vorher eine transthorakale Echokardiographie (TTE) und eine Konduktanz-Katheter (Conductance)-Untersuchung zur Gewinnung von Druck-Volumen-Kurven durchgeführt worden waren. Sobald sich echokardiographisch Veränderungen im Sinne einer dKMP zeigten und zehn Wochen nach der letzten Doxorubicin-Gabe vergangen waren, wurden die gleichen Untersuchungen wiederholt. Bei allen verbliebenen 20 Tieren erfolgte dann eine Thorakotomie. Bei der Hälfte der Versuchstiere wurde ein PAB durchgeführt, wobei der RV-Druck 50 – 60 % des LV-Drucks erreichen sollte. Die anderen 10 Tiere wurden nur einer Thorakotomie unterzogen. Nach weiteren 3 Monaten wurden bei den 9 überlebenden Tieren der cPAB-Gruppe und 8 Schafen nach Schein-Operation TTE und PV wiederholt und die Herzen zur makroskopischen und mikroskopischen Aufarbeitung entnommen. (Abb. 1)

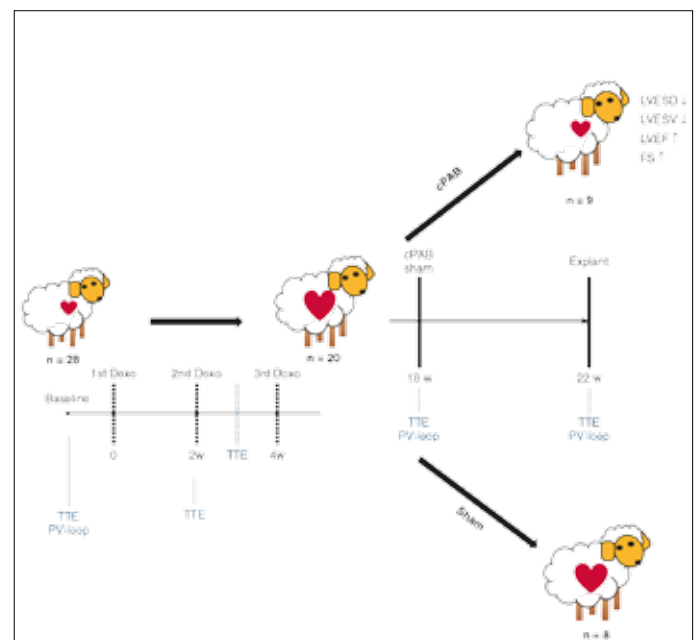


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs bei ursprünglich 28 mit Doxorubicin behandelten Schafen, von denen 9 nach cPAB und 8 nach Schein-Operation über den gesamten Untersuchungszeitraum verfolgt werden konnten (TTE – Transthorakale Echokardiographie; PV-loop – Konduktanz-Katheter-Untersuchung zur Gewinnung von Druck-Volumen-Kurven; Doxo – Intrakoronare Doxorubicin-Injektion; w – Wochen; cPAB – zentrales Pulmonalarterien-Banding; sham – Schein-Operation; Explant – Herzentnahme)

## Ergebnisse

Die echokardiographischen Befunde erwiesen sich zum Zeitpunkt des cPAB bzw. der Scheinoperation bei beiden Gruppen als nicht signifikant unterschiedlich. Bei den Konduktanz-Katheter-Ergebnissen lag bei der cPAB-Gruppe nur der Wert für die Steigung der end-systolischen Druck-Volumen-Relation (Ees) signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe.

**Die drei Monate nach cPAB bzw. Schein-OP vorgenommenen echokardiographischen Untersuchungen zeigten dann jedoch – außer beim enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDD) – bei allen anderen Parametern eine signifikant bessere Funktion der linken Kammer nach cPAB. (Abb. 2)**

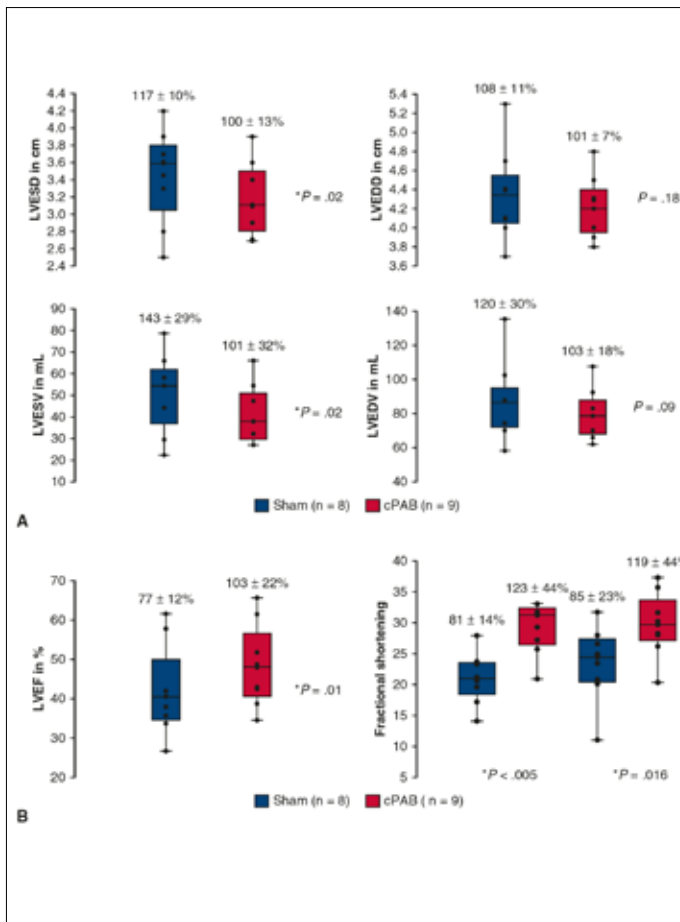


Abbildung 2: Ergebnisse der transthorakalen Echokardiographie-Untersuchungen zum Ende des Versuchs bei den Schafen nach Schein-OP (blau) bzw. nach cPAB (rot). Die jeweilige obere und untere Begrenzung der Kästchen entsprechen der oberen bzw. unteren Quartile, die mittlere horizontale Linie stellt den jeweiligen Medianwert dar. Die Punkte entsprechen den Einzelwerten. Die Prozentangaben beziehen sich auf die präoperativ erhobenen Befunde. Die Werte für Verkürzungsfraktion (fractional shortening) beziehen sich auf der linken Seite auf die Messungen in der kurzen und auf der rechten Seite auf die lange Achse.

Die Druck-Volumen-Messungen mithilfe der Konduktanz-Katheter-Methode zum Ende des Experiments ergaben nur bei der Pulsfrequenz und beim diastolischen Druckabfall (dp/dt<sub>min</sub>) signifikante statistische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. (Abb. 3, 4)

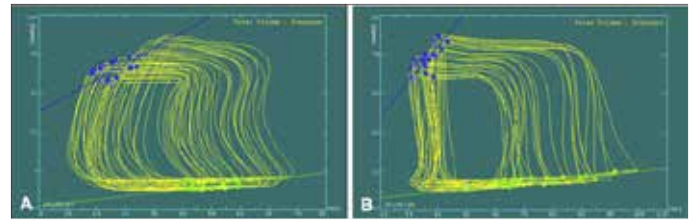


Abbildung 3: Druck-Volumen-Kurven beider Gruppen: A – Scheinoperierte, B – nach cPAB. Einzelkurven bei Vorlast-Reduktion. Obwohl das Kurvenmuster sich deutlich unterscheidet, ließ sich statistisch kein Unterschied nachweisen. Bei einem Drittel der Einzelkurven in Gruppe B ist ein nahezu normaler Druck-Volumen-Verlauf erkennbar. Die enddiastolischen (Eed – grün) und endsystolischen (Ees – blau) Druck-Volumen-Relationen lassen sich ablesen.

Bei der makroskopischen Aufarbeitung der entnommenen Herzen erwiesen sich erwartungsgemäß die Wände der rechten Vorhöfe und Ventrikel bei cPAB-Tieren als signifikant dicker als bei der Vergleichsgruppe. Histologisch jedoch waren hinsichtlich Ausmaß der Fibrose und Zahl der Entzündungszellen im linksventrikulären Myokard keine eindeutigen Unterschiede festzustellen.

Wie sind diese Ergebnisse im Hinblick auf die ursprüngliche Fragestellung nach dem Effekt eines cPAB bei einer toxisch induzierten dilatativen KMP und die möglichen Mechanismen einer Funktionsverbesserung zu bewerten?

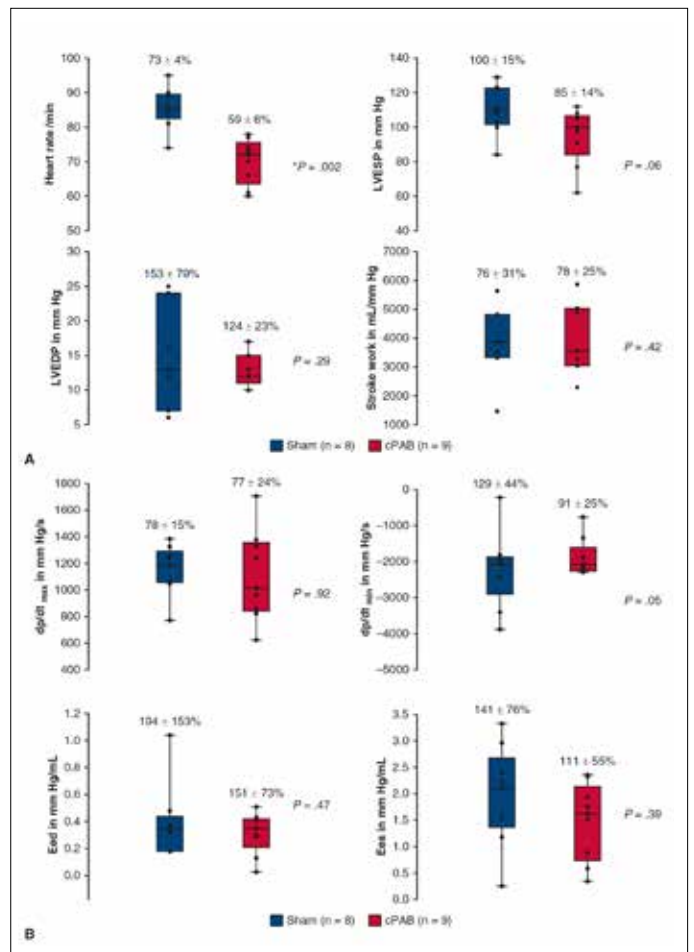


Abbildung 4: Ergebnisse der Konduktanz-Katheter-Messungen zum Verhalten von Druck und Volumen bei beiden Gruppen vor Explantation der Herzen. (LVEDP – linksventrikulärer enddiastolischer Druck, LVESP – linksventrikulärer endsystolischer Druck, dp/dt<sub>max</sub> – maximaler Anstieg des systolischen Drucks, dp/dt<sub>min</sub> – diastolischer Druckabfall, Eed – enddiastolischer Abfall der Druck-Volumen-Relation, Ees – Anstieg der systolischen Druck-Volumen-Relation. Die übrigen Angaben wie in Abb. 2.

Die echokardiographischen Befunde zeigen eindeutig, dass sich in der cPAB-Gruppe die hämodynamischen Parameter signifikant besser darstellen als bei der Vergleichsgruppe, obwohl die makroskopischen und histologischen Veränderungen keine eindeutigen Unterschiede aufweisen. Dass die Ergebnisse der Konduktanz-Katheter-Untersuchungen überwiegend keine sichere statistische Differenz aufweisen, mag z.T. auf der hohen Varianz der Resultate in beiden Gruppen beruhen. Der Vergleich der Druck-Volumen-Schleifen für beide Gruppen lässt jedenfalls eindeutige und ausgeprägte Unterschiede erkennen (Abb. 3). Inwieweit auch individuelle Unterschiede im Schädigungsgrad des linksventrikulären Myokards bei möglicher unterschiedlicher Reaktion auf das applizierte Toxin eine Rolle spielen, ist ggf. durch gezielte Zuordnung der hämodynamischen und histologischen Veränderungen bei den einzelnen Fällen weiter zu klären.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass im Tierversuch durch ein cPAB eine durch Doxorubicin induzierte dKMP positiv beeinflusst werden kann, wobei allerdings die zugrundeliegenden funktionellen Mechanismen nicht eindeutig geklärt sind. Wichtig erscheint hier noch der Hinweis, dass bei der Behandlung einer dKMP im Kindesalter natürlich zusätzlich zu einer cPAB eine medikamentöse Behandlung erfolgt.



Es leben über  
**100.000**  
herzkranke  
Kinder in  
Deutschland.

kinderherzen informiert über das Thema angeborene Herzfehler und initiiert bundesweit Forschungs- und Therapieprojekte. [kinderherzen.de](http://kinderherzen.de)



Die neuen **kinderherzen**-Aufklärungsplakate können Sie jetzt kostenfrei bei uns anfordern. Fragen Sie auch nach unseren weiteren Motiven. Motive online unter [www.kinderherzen.de/plakate-mit-herz/](http://www.kinderherzen.de/plakate-mit-herz/)

#### Durchführende Klinik:

Abteilung für Kinderherzchirurgie (in Kooperation mit der Abteilung für Kinderkardiologie), Kinderherzzentrum Gießen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg

**Projektleitung:** PD Dr. Can Yerebakan  
**Abteilungsdirektor:** Prof. Dr. Hakan Akintürk

#### Im Rahmen der Studie wurde u.a. folgende Publikation erstellt:

Yerebakan C<sup>a</sup>, Boltze J<sup>b</sup>, Elmontaser H<sup>c</sup>, Yoruker U<sup>c</sup>, Latus H<sup>c</sup>, Khalil M<sup>c</sup>, Ostermayer S<sup>d</sup>, Steinbrenner B<sup>c</sup>, Apitz C<sup>e</sup>, Schneider M<sup>f</sup>, Suchowski M<sup>g</sup>, Ruetten R<sup>h</sup>, Mueller K<sup>g</sup>, Kerst G<sup>d</sup>, Schranz D<sup>c</sup>, Akintuerk H<sup>c</sup>.

From the <sup>a</sup>Children's National Heart Institute, The George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, DC; <sup>b</sup>School of Life Sciences, University of Warwick, Coventry, United Kingdom; <sup>c</sup>Pediatric Heart Center Gießen, Justus-Liebig-University, Gießen, Germany; <sup>d</sup>Department of Pediatric Cardiology, University of Aachen, Aachen, Germany; <sup>e</sup>Pediatric Cardiology, University of Ulm, Ulm, Germany; <sup>f</sup>Veterinary Medicine Clinic for Small Animals, Justus-Liebig-University, Gießen, Germany; <sup>g</sup>Institute of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University Leipzig, Leipzig, Germany; and <sup>h</sup>Fraunhofer-Institute for Cell Therapy and Immunology, Leipzig, Germany.

#### *Effects of pulmonary artery banding in doxorubicin-induced left ventricular cardiomyopathy*

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2019;157:2416-2428.

**kinderherzen** forscht und fördert Forschungsvorhaben im Bereich der Kinderherzmedizin – mit Schwerpunkt Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie – und stellt im „**kinderherzen** Research Report“ Kliniken und Ärzten die Inhalte aktuell laufender sowie Ergebnisse abgeschlossener Projekte vor. Antragstellungen zu Forschungsvorhaben sind jeweils zum 31.03. und 30.09. eines Jahres einzureichen.

**Impressum:** V.i.S.d.P.: Jörg Gattenlöhner, Geschäftsführer **kinderherzen** **Text:** Prof. Dr. Hans-Carlo Kallfelz, PD Dr. Can Yerebakan **Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats:** Prof. Dr. Thomas Paul (Sprecher), Prof. em. Dr. Hellmut Oelert (stellv. Sprecher), Prof. Dr. Philipp Beerbaum, Prof. Dr. Felix Berger, Prof. Dr. Oliver Dewald, Prof. em. Dr. John Hess, Prof. Dr. Dr. Christian Schlensak, Prof. Dr. Brigitte Stiller

**Spendenkonto:** Bank für Sozialwirtschaft  
IBAN: DE47 3702 0500 0008 1242 00 | BIC: BFSWDE33XXX

Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.  
Elsa-Brändström-Straße 21 · 53225 Bonn  
Tel.: +49 (0) 228 | 42 28 0-0 · Fax: +49 (0) 228 | 35 57 22  
Ansprechpartnerin: Tanja Schmitz · [tanja.schmitz@kinderherzen.de](mailto:tanja.schmitz@kinderherzen.de)  
[www.kinderherzen.de](http://www.kinderherzen.de)

## Bestellung kinderherzen-Infomaterial

(gerne postalisch, per Fax oder PDF via E-Mail)

**kinderherzen –**

Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.  
Elsa-Brändström-Str. 21 – 53225 Bonn

E-Mail: [tanja.schmitz@kinderherzen.de](mailto:tanja.schmitz@kinderherzen.de)  
Fax: 0228 – 355722



**Ja, ich möchte gerne folgende Unterlagen kostenfrei zum Auslegen in meiner Abteilung/Praxis anfordern:**

- allgemeine **kinderherzen**-Informationsbroschüre (Anzahl: \_\_\_)
- Angeborene Herzfehler – Ihr Ratgeber zu den häufigsten Herzerkrankungen (Anzahl: \_\_\_)
- neu:** Aufklärungsplakate zum Thema Angeborene Herzfehler (A2) (Anzahl: \_\_\_)
- Unser Newsletter – der **kinderherzen**Brief (Anzahl: \_\_\_)  
(Der **kinderherzen**Brief erscheint 2mal jährlich. Falls Sie ihn bereits regelmäßig zum Auslegen erhalten, dann bitte nur angeben, wenn Sie künftig eine abweichende Menge an Exemplaren erhalten möchten)
- aktueller kinderherzen Jahresbericht 2018 (Anzahl: \_\_\_)
- Ratgeber für Testament und Nachlass (Anzahl: \_\_\_)
- kinderherzen** Research Report (erscheint i.d.R. 2x jährlich)
  - Nachbestellung frühere Ausgaben (Anzahl: \_\_\_)
  - regelmäßig höhere Anzahl bei Erscheinen einer neuen Ausgabe (Anzahl: \_\_\_)

Selbstverständlich können Sie alle oben gelisteten Materialien auf Wunsch auch als PDF-Dateien anfordern oder sich online unter [www.kinderherzen.de](http://www.kinderherzen.de) anschauen.

Name: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_

Kontaktdaten: (Telefon, E-Mail) \_\_\_\_\_

Ort, Datum, Unterschrift: \_\_\_\_\_