

Herzchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Herzchirurgie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
www.herzchirurgie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Michael Weyand

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Michael Weyand
Tel.: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
herz-sekretariat@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- chronische Abstoßung von Allotransplantaten
- Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)
- elektromechanische Kopplung und Fibrose bei Herzinsuffizienz
- Entwicklung eines nicht blutführenden Herzaktors
- Der Pulsduplikator: Hochgeschwindigkeitskamera-Untersuchungen an Herzklappen und VAD-Modellen

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1
Beschäftigte: 100
• Ärzte: 15
• Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 0)

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Herztransplantationen bei Erwachsenen und Kindern
- Herzinsuffizienzchirurgie mit besonderem Augenmerk auf Herzunterstützungssystemen
- minimal-invasive Klappenchirurgie
- stationäre und ambulante Wundversorgung
- stationäre und ambulante Herzinsuffizienztherapie
- Rhythmuschirurgie
- Chirurgie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern
- interventionelle Herzklappenchirurgie
- interventionelle Aortenchirurgie

Forschung

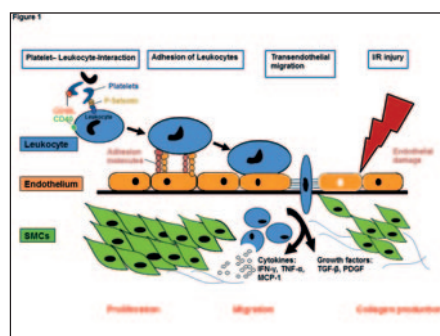
Wichtige Forschungsschwerpunkte unserer Klinik betreffen einerseits die Grundlagenforschung im Bereich der Transplantationsmedizin als auch die klinische Forschung im Bereich der Kunstherzchirurgie und der Entwicklung neuer Herzunterstützungssysteme.

Chronische Abstoßung von Allotransplantaten

PI: PD Dr. C. Heim

Die Transplantat-Vaskulopathie wird als Hauptursache für das chronische Transplantatversagen angesehen. Gerade im Hinblick permanent abnehmender Organspende-Zahlen, einer noch nicht effektiven Gewebeersatztherapie oder sicheren Langzeittherapie mit Herzunterstützungssystemen, muss es ein Hauptinteresse sein, die implantierten Organe so lange wie möglich funktionstüchtig zu erhalten. Ziel dieses Forschungsschwerpunktes ist die Charakterisierung der Entstehung der Transplantat-Vaskulopathie in einem experimentellen Maus-Aorten transplantations-Modell und die Entwicklung von Strategien, dieser Entwicklung entgegen zu treten. Die Rolle der Thrombozyteninhibition mit Clopidogrel auf die chronische Abstoßung ist für die Arbeitsgruppe von Interesse. Hier konnte bereits in mehreren Publikationen ein immunmodulatorischer Effekt nachgewiesen werden, der letztendlich zur Initiierung einer klinischen Multi-Center Studie (CEDRIC) geführt hat. Neben der immunmodulatorischen Wirkung der Thrombozyteninhibition wird die Rolle der mikrovaskulären Integrität in weiteren Untersuchungen fokussiert.

In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 4 wurde die Rolle Hypoxie-induzierter Transkriptionsfaktoren (HIF) auf die Ausbildung der chronischen Abstoßung nach thorakaler Organtransplantation festgestellt und die medikamentöse Stabilisierung der Hypoxie-induzierten Transkriptionsfaktoren als therapeutische Alternative experimentell untersucht. Zusätzlich wird zurzeit in Kooperation mit den Medizinischen Kliniken 3 und 5 die Wirkung verschiedener Medikamente auf die Transplantat-Vaskulopathie untersucht, für die antiproliferative Eigenschaften aus anderen Krankheitsbildern/-modellen beschrieben wurden.



Mechanisms in CAV

After I/R injury, endothelial damage is likely to occur. Adhesion molecules are upregulated and after platelet-leukocyte interaction, leukocytes transmigrate through the endothelial layer. There they produce several cytokines

and growth factors. As a result, SMC produce collagen, proliferate and migrate into the neointima. This finally leads to a progressive narrowing of the transplanted vessels and to subsequent graft failure. CAV, cardiac allograft vasculopathy; IFN- γ , interferon- γ ; I/R, ischemia/reperfusion; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; PDGF, platelet-derived growth factor; SMC, smooth muscle cell; TGF- β , transforming growth factor- β ; TNF- α , tumor necrosis factor α . (Reproduced from Heim et al., Thorac Cardiovasc Surg, with permission from Thieme)

Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)

PI: Dr. R. Tandler

Die orthotope Herztransplantation stellt nach wie vor die Therapie der Wahl für herzinsuffiziente Patienten dar. Wegen der zunehmenden Verknappung der Spenderorgane bleibt als einzige Alternative für diese Patientengruppe eine sogenannte 'Überbrückungstherapie' bis zur Herztransplantation mit einem implantierbaren Unterstützungssystem. Bei stark fortgeschrittenem Krankheitsbild können solche Patienten mit Hilfe eines links-ventrikulären Unterstützungssystems oder bei zusätzlichem Versagen des 'rechten Herzens' mit einem biventrikulären Unterstützungssystem stabilisiert werden.

Elektromechanische Kopplung und Fibrose bei Herzinsuffizienz

PI: PD Dr. C. Heim

Auf anatomischer und physiologischer Ebene ist das Fortschreiten der Herzinsuffizienz gekennzeichnet durch einen anhaltenden Umbauprozess (Remodeling) des Myokards. Während dieses Umbauprozesses kommt es einerseits zum Absterben von Kardiomyozyten und damit zur Reduktion der kontraktiven Herzleistung. Andererseits wird das Herzgewebe durch Zunahme von Bindegewebe (Fibrose) auch steifer, so dass es zusätzlich zu einer verschlechterten Füllung des Ventrikels und zu einem erhöhten Kraftaufwand während der Kontraktion kommt. Beide Prozesse können gleichzeitig ablaufen und verschlechtern die systolische und diastolische Funktion des Herzens. In diesem Projekt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Physiologie und Pathophysiologie wird vitales humanes Myokard auf verschiedene Fibrosemarker untersucht, das während der Implantation von Herzunterstützungssystemen oder Herztransplantationen routinemäßig entfernt wird. Besonderes wissenschaftliches Interesse wird dabei auf die Calciumfreisetzung in Kardiomyozyten gelegt, die bei der Herzinsuffizienz gestört wird. Kardiomyozyten sind hochspezialisierte Zellen, die ein dichtes System aus Membraninvaginationen be-

sitzen (transversale Tubuli, T-System). Im T-System befinden sich Calciumkanäle, welche sich bei elektrischer Erregung einer Zelle kurz vor der Systole öffnen und die zusätzliche Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern auslösen. In vorausgehenden Studien konnte bereits gezeigt werden, dass dieser Umbau in direktem Zusammenhang mit der Erholungsfähigkeit des Herzens bei Entlastung durch Herzunterstützungssysteme steht.

Entwicklung eines nicht blutführenden Herzaktors

PI: Prof. Dr. M. Weyand

Die Unterstützung der Herzmuskelfunktion bei Insuffizienz durch künstliche Unterstützungssysteme ist weltweit ein seit etwa 60 Jahren angestrebtes Ziel. Steigende Lebenserwartung und die damit einhergehende wachsende Zahl herzinsuffizienter Patienten einerseits sowie begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen und Dämpfung des Anstieges der Gesundheitskosten andererseits werden den Bedarf an innovativen Unterstützungssystemen weiter ansteigen lassen. Aufgrund der Risiken bestehender invasiver, klinischer Methoden ist eine schonend implantierbare Technologie erforderlich. Sie muss zuverlässig sowie dauerhaft funktionsfähig sein und nicht-invasiv in das Herz-Kreislaufsystem eingreifen. Orientiert an der klinisch-medizinischen Problemstellung, verfolgt ein Projekt mit dem Thema „Medizinisch-technische Entwicklung eines patientenindividuellen, nicht blutführenden Herzaktors zur biventrikulären, dauerhaften Kreislaufunterstützung“ von der Auslegung über die Produktion bis zur klinischen Validierung der Systemfunktion die Erforschung neuartiger, aktorischer und Patienten-individueller Herzmuskelunterstützungssysteme im Sinne einer äußeren Kompression des Herzens. Hierbei stehen als Arbeitsschwerpunkte einerseits die Erforschung eines biomechanisch effizienten, mechanischen Systems sowie andererseits die Entwicklung di- bzw. piezoelektrisch basierter Aktormaterialstrukturen im Vordergrund.

Der Pulsduplikator: Hochgeschwindigkeitskamera-Untersuchungen an Herzklappen und VAD-Modellen

PI: Dr. M. Kondruweit

Hochgeschwindigkeitskamera-Untersuchungen an Herzklappen im Tiermodell sind in unserer Abteilung ein etabliertes Verfahren. In diesem Projekt werden die am nativen Herz des Schweines validierten Messmethoden an einem Pulsduplikator umgesetzt, um so mehrere Klappen-

typen an einem standardisierten Verfahren vergleichen zu können. Weiterhin werden besondere Situationen, wie z. B. die Ventricle Assist Devices (VAD)-Unterstützung und die Auswirkungen auf die Hämodynamik auf die Herzklappen, untersucht. Aus den Ergebnissen sollen dann über Kraftverteilung und-vektoren mögliche Ursachen für Herzklappenverschleiß gezeigt und gegebenenfalls diese durch Veränderungen am Klappendesign korrigiert werden.

Lehre

Die Herzchirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten aus der Technischen Fakultät sowie medizinische, veterinärmedizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Heim C, Tandler R, Kondruweit M, Weyand M. Chirurgische Therapiemöglichkeiten bei Herzinsuffizienz. CHAZ. 2018; 4:209-215

Gocht A, Spriewald B, Distler JHW, Ramsperger-Gleixner M, Ensminger SM, Weyand M, Heim C. Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib Reduces Development of Cardiac Allograft Vasculopathy in Murine Aortic Allografts. Transplantation Direct. 2018 Jun 18;4(7):e367

Gocht A, Distler JHW, Spriewald B, Ramsperger-Gleixner M, Weyand M, Ensminger SM, Heim C. Effects of different serotonin receptor subtype antagonists on the development of cardiac allograft vasculopathy in murine aortic allografts. Transpl Immunol. 2018; 49:43-53

Ghaderi S, Alidadiani N, SoleimaniRad J, Heidari HR, Dilaver N, Heim C, Ramsperger-Gleixner M, Baradaran B, Weyand M. DJ1 and microRNA-214 act synergistically to rescue myoblast cells after ischemia/reperfusion injury. J Cell Biochem. 2018;119(9):7192-7203

Heim C, Tandler R, Weyand M. ESC-leitlinienbasierte Therapieempfehlungen für herzinsuffiziente Patienten in der Herzchirurgie. 2018; 32(5), 391-401

Heim C, Gocht A, Weyand M, Ensminger SM. New Targets for the Prevention of Chronic Rejection after Thoracic Organ Transplantation. Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 66(01):31-41

Internationale Zusammenarbeit

Dr. M. Nicolls, Professor in Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University, CA: USA

Department of Cardiac Surgery

Chair of Cardiac Surgery

Address

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
www.herzchirurgie.uk-erlangen.de

Director

Prof. Dr. med. Michael Weyand

Contact

Prof. Dr. med. Michael Weyand
Phone: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
herz-sekretariat@uk-erlangen.de

Research focus

- Chronic rejection of allografts
- Therapy of end-stage heart failure: Heart transplantation or support with a left or right ventricular assist device
- Electromechanical coupling in heart failure
- Development of a non-blood contacting heart actor
- High speed camera investigations on heart valves in a pulse duplicator

Structure of the Chair

Professorship: 1

Personnel: 100

- Doctors (of Medicine): 15
- Scientists: 3 (thereof funded externally: 0)

Clinical focus areas

- Adult cardiac surgery
- Heart transplantation in adults and children
- Minimally invasive valve surgery
- Mechanical circulatory support
- Wound management
- Heart insufficiency therapy
- Rhythm surgery
- Surgery in grown-up with congenital heart disease
- Interventional heart valve surgery
- Interventional aortic surgery

Research

Main research topics are on the one hand basic research in transplantation and on the other hand clinical research in mechanical circulatory support and the development of new heart assist devices.

Chronic rejection of allografts

PI: PD Dr. C. Heim

Transplant vasculopathy is the main reason for late graft failure after heart transplantation. In order to develop effective therapeutic strategies

and translate them into clinical success, a detailed understanding of the mechanisms responsible for the development of transplant vasculopathy is essential. We have recently established and characterized the abdominal aortic allograft model as a suitable tool to study the development of transplant vasculopathy. Ongoing projects involve the role and importance of platelets and their inhibition in the development of transplant vasculopathy. Immunomodulatory effects of Clopidogrel could be shown in small animal models. The results of these preclinical studies could be translated into a multi-center study (CEDRIC). Additionally, microvascular integrity of pulmonary grafts was shown to be essential for the long-term success of animal transplant models. In cooperation with the Department of Medicine 4, another major aim of this working group is the use of antiproliferative substances to explore potential strategies to avoid the development of transplant vasculopathy in experimental transplant models.

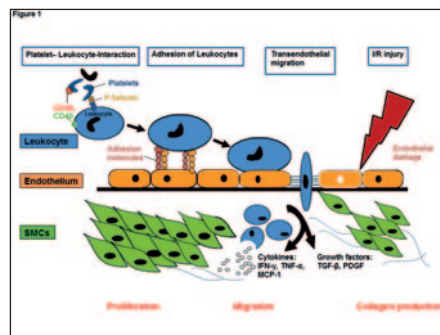


Figure 1
Mechanisms in CAV

After I/R injury, endothelial damage is likely to occur. Adhesion molecules are upregulated and after platelet-leukocyte interaction, leukocytes transigrate through the endothelial layer. There they produce several cytokines and growth factors. As a result, SMC produce collagen, proliferate, and migrate into the neointima. This finally leads to a progressive narrowing of the transplanted vessels and to subsequent graft failure. CAV, cardiac allograft vasculopathy; IFN- γ , interferon- γ ; I/R, ischemia/reperfusion; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; PDGF, platelet-derived growth factor; SMC, smooth muscle cell; TGF- β , transforming growth factor- β ; TNF- α , tumor necrosis factor α . (Reproduced from Heim et al., *Thorac Cardiovasc Surg* 2018, with permission from Thieme)

Therapy of end-stage heart failure: Heart transplantation or support with a left or right ventricular assist device

PI: Dr. R. Tandler

Orthotopic cardiac transplantation is the therapy of choice for cardiac insufficient patients. Due to an increasing shortage of donor organs, these cardiac insufficient patients need to be bridged with an implantable ventricular assist device until a suitable donor organ is available.

In some cases heart disease has already progressed to such an extent that the patients need to be stabilized with a left ventricular assist device or – in case of additional right heart failure – with a biventricular assist device.

Electromechanical coupling in heart failure

PI: PD Dr. C. Heim

Remodelling of cardiomyocytes in heart failure patients is well described in the literature, but not completely understood. The calcium delivery in cardiomyocytes may be altered in heart failure patients. In previous studies the remodeling of the T-system of the cardiomyocytes was discussed as responsible for cardiac recovery in ventricular assist device patients. Therefore the aim of the ongoing projects in cooperation with the Institute of Physiology and Pathophysiology is to further analyze underlying mechanisms of the T-system remodeling using human heart tissue from VAD or transplant patients.

Development of a non-blood contacting heart actor

PI: Prof. Dr. M. Weyand

The support of the insufficient heart muscle function by artificial support systems is worldwide an intensive field of research and an aim sought for for about 60 years. Rising life expectancy and the growing number of heart-insufficient patients on the one hand as well as restricted availability of donor organs and damping of the increase of the health costs will further raise the need in innovative support systems in the future. On account of the risks of the existing, invasive, clinical methods, a carefully implantable technology is necessary. It must be functioning reliably as well as permanently and intervene not invasive in the heart-circulatory system. Within a clinical-medical setting, the investigation of a research project pursues from the interpretation over the production up to the clinical validity of the system function more new, actoric, and patient-individual heart muscle support systems for the purposes of an external compression of the heart. Therefore the main focuses are the investigation of a biomechanically efficient, mechanical system as well as the development of di- or piezoelectric based actor material patterns.

High speed camera investigations on heart valves in a pulse duplicator

PI: Dr. M. Kondruweit

High-speed camera investigations on heart valves in an animal model are an already established model. In this project these proceedings

are applied into a pulse duplicator to be able to compare several heart valve types in a standardized procedure. Special situations, as for example the Ventricle Assist Devices support and the effect on the hemodynamic on the heart valves, are examined. The results should show possible reasons for heart valve attrition by measuring power vectors. If possible, these reasons shall be corrected by changing the valve design.

Teaching

The Department of Cardiac Surgery takes part in compulsory and elective subjects for the curricular teaching of the Medicine and Dentistry. Bachelor's and Master's theses are supervised as well as MD and PhD theses.

Selected publications

Heim C, Tandler R, Kondruweit M, Weyand M. Chirurgische Therapiemöglichkeiten bei Herzinsuffizienz. CHAZ. 2018; 4:209-215

Gocht A, Spriewald B, Distler JHW, Ramsperger-Gleixner M, Ensminger SM, Weyand M, Heim C. Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib Reduces Development of Cardiac Allograft Vasculopathy in Murine Aortic Allografts. Transplantation Direct. 2018 Jun 18;4(7):e367

Gocht A, Distler JHW, Spriewald B, Ramsperger-Gleixner M, Weyand M, Ensminger SM, Heim C. Effects of different serotonin receptor subtype antagonists on the development of cardiac allograft vasculopathy in murine aortic allografts. Transpl Immunol. 2018; 49:43-53

Ghaderi S, Alidadiani N, SoleimaniRad J, Heidari HR, Dilaver N, Heim C, Ramsperger-Gleixner M, Baradaran B, Weyand M. DJ1 and microRNA-214 act synergistically to rescue myoblast cells after ischemia/reperfusion injury. J Cell Biochem. 2018;119(9):7192-7203

Heim C, Tandler R, Weyand M. ESC-leitlinienbasierte Therapieempfehlungen für herzinsuffiziente Patienten in der Herzchirurgie. 2018; 32(5), 391-401

Heim C, Gocht A, Weyand M, Ensminger SM. New Targets for the Prevention of Chronic Rejection after Thoracic Organ Transplantation. Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 66(01):31-41

International cooperation

Dr. M. Nicolls, Professor in Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University, CA: USA