

# 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 der Klinik

Professuren: 1  
Beschäftigte: 100  
• Ärzte: 15  
• Wissenschaftler: 4  
(davon drittmittelfinanziert: 1)

### 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

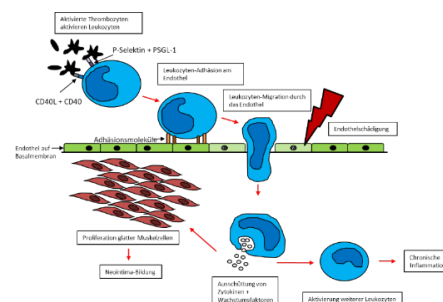
### Forschung

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 Transplantat-

versagen 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-Aortentransplantations-Modell und die Entwicklung von Strategien, dieser Entwicklung entgegen zu treten. Die Rolle der Thrombozyten-inhibition 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 immun-modulatorischen Wirkung der Thrombozyten-inhibition wird die Rolle der mikrovaskulären Integrität in weiteren Untersuchungen fokussiert. Aus den Ergebnissen der Grundlagenforschung wurde ein Kooperationsprojekt mit der Internationalen Gesellschaft für Herz und Lungentransplantation (ISHLT) initiiert, das der Serostatus mit Cytomegaloviren in einer Registerstudie untersucht. In Kooperation mit der Medizinischen Kliniken 3 und 5 wird die Wirkung verschiedener Medikamente auf die Transplantat-Vaskulopathie untersucht, für die anti-proliferative Eigenschaften aus anderen Krankheitsbildern/-modellen beschrieben wurden.



**Vereinfachtes Schema der Pathogenese der CAV**  
Eine Endothelschädigung (sowohl durch immunologische als auch durch nicht-immunologische Mechanismen) gilt als ein primärer Stimulus für die nachfolgend zur CAV führenden Prozesse. Aktivierte Thrombozyten exprimieren Oberflächenmoleküle mit deren Hilfe sie Leukozyten aktivieren, die daraufhin am Endothel anhaften und schließlich durch das Endothel ins Transplantat migrieren wo sie diverse Zytokine wie z.B. TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  oder MCP-1 und Wachstumsfaktoren wie z.B. TGF- $\beta$  und PDGF freisetzen. Diese Mediatoren stimulieren die Migration von VSMCs in die Gefäßintima und ihre dortige Proliferation und Sekretion von extrazellulärer Matrix, was zur Bildung der Neointima führt. Gleichzeitig werden durch die Zytokine weitere Immunzellen aktiviert und es entsteht ein chronisch inflammatorisches Milieu (Reproduced from Kuckhahn et al., Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 2019, with permission from Springer Nature)

### 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: PDDr. 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 Membranınvaginationen besitzen (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 Klappentypen 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 Human und Zahnmedizin. Insbesondere wurde ein neues Wahlpflichtfach „Herzchirurgie in Theorie und Praxis“ eingeführt, das auf sehr positive Resonanz bei den Studierenden gestoßen ist.

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

#### **Ausgewählte Publikationen**

Heim C, Kuckhahn A, Ramsperger-Gleixner M, Nicolls MR, Weyand M, Ensminger SM. Microvasculature in murine tracheal allografts after combined therapy with clopidogrel and everolimus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020

Fritz NM, Stammering T, Ramsperger-Gleixner M, Kuckhahn A, Müller R, Weyand M, Heim C.

Cytomegalovirus chemokine receptor M33 knockout reduces chronic allograft rejection in a murine aortic transplant model. *Transplant Immunology.* 2020

Rivinius R, Kaya Z, Boeken U, Provaznik Z, Heim C, Knosalla C, Schoenrath F, Rieth A, Berchtold-Herz M, Barten MJ, Rauschnig D, Grinninger C, Warnecke G, Schulze PC, Katus HA, Kreusser MM, Raake PW. COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: A multicenter survey. *Clinical Research in Cardiology.* 2020; 109(12):1531-1539

Abu-Khousa M, Fiegler DJ, Sommer ST, Minabari G, Milting H, Heim C, Weyand M, Tomasi R, Dendorfer A, Volk T, Seidel T. The degree of t-system remodeling predicts negative force-frequency relationship and prolonged relaxation time in failing human myocardium. *Frontiers Physiology.* 2020; 11:182

Seidel T, Fiegler DJ, Baur TJ, Ritzer A, Nay S, Heim C, Weyand M, Oakley RH, Cidlowski JA, Volk T. Glucocorticoids preserve the t-tubular system in ventricular cardiomyocytes by upregulation of autophagic flux. *Basic Res Cardiol.* 2019; 114(6):47

Heim C, Khan MA, von Silva-Tarouca B, Kuckhahn A, Stammering T, Nicolls MR, Weyand M, Ensminger SM. Preservation of microvascular integrity in murine orthotopic tracheal allografts by clopidogrel. *Transplantation.* 2019; 103:899-908

#### **Internationale Zusammenarbeit**

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

Dr. J. Stehlik, Director of ISHLT Registry, University of Utah, UT: USA

Dr. K. Kush, Professor in Cardiology and Cardiac Transplantation, Stanford University, CA: USA