

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Frantz**

**Beschreibung des Bowditch-Effektes in Abhängigkeit der Ausprägung  
einer Herzinsuffizienz am Tiermodell**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von**

Daniel Helf

aus Würzburg

**Würzburg, August 2020**

Referent: apl. Prof. Dr. med. Sebastian Maier

Korreferent: Univ.-Prof. med. Thomas Wurmb

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2020

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern Eleonore und Günter

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting Enzym
AV	Atrioventrikulär
AVNA	AV-Knoten-Ablation
cm	Zentimeter
CO	Cardiac Output (Herzleistung)
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
dP/dtmax	Kontraktilitätsgeschwindigkeit
dP/dtmin	Relaxationsgeschwindigkeit
EDP	Enddiastolischer Druck
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESP	Endsystolischer Druck
EtCO <sub>2</sub>	Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
HI	Herzinsuffizienz
HF	Herzfrequenz

HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
l/min	Liter pro Minute
LA	Linkes Atrium
LSBB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVP	Linksventrikulärer Druck
m	Meter
M.	Musculus
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mm	Millimeter
mg	Milligramm

min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
M	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
s	Sekunde
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SpO2	Pulsoximetrische Sauerstoffsättigung
S/min	Schläge pro Minute
Tab.	Tabelle
TIHF	Tachykardie-induzierte Herzinsuffizienz
V.	Vena
Vv.	Venae
VVI	Schrittmacherfunktion mit Pacing/ Sensing in einem Ventrikel
VVI-Biv	Schrittmacherfunktion mit Pacing/ Sensing in beiden Ventrikel
ZVD	Zentraler Venendruck
µg	Mikrogramm

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1	Ätiologie.....	1
1.1.2	Epidemiologie .....	1
1.1.3	Einteilung der Herzinsuffizienz.....	3
1.1.4	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz .....	6
1.1.5	Tachykardie-induzierte Herzinsuffizienz .....	6
1.2	Hämodynamik .....	7
1.2.1	Frank-Starling-Mechanismus .....	8
1.2.2	Bowditcheffekt .....	8
1.3	Therapie .....	9
1.3.1	Device-Therapie .....	10
1.4	Tiermodell Herzinsuffizienz .....	11
1.5	Fragestellung.....	12
2	Material & Methodik.....	13
2.1	Regulatorische Richtlinien.....	13
2.2	Setting.....	13
2.2.1	Equipment.....	13
2.2.2	Tiere .....	14
2.2.3	Anästhesie .....	15
2.3	Operationen.....	17
2.3.1	Schrittmacher Implantation .....	17
2.3.2	AV-Knoten Ablation .....	19
2.4	Überstimulation .....	22
2.4.1	Follow-Up Zeitplan.....	24
2.4.2	Messungen .....	25
2.5	Euthanasie und Autopsieuntersuchung.....	27
3	Ergebnisse .....	28
3.1	Etablierung AV-Block .....	29

3.2	Herzinsuffizienz.....	29
3.2.1	Frequenzrampe .....	29
3.2.2	Druckanstiegsgeschwindigkeit.....	32
3.2.3	Der Quotient $dP/dt_{max}$ / EDP .....	36
3.2.4	Der Endsystolische Druck.....	36
3.2.5	Der Enddiastolische Druck.....	36
3.3	Bowditch Effekt in vivo .....	37
3.3.1	Die Druckanstiegsgeschwindigkeit .....	37
3.3.3	Lusitropie .....	45
3.3.4	Der Endsystolische Druck.....	48
3.3.5	Der Enddiastolische Druck.....	51
4	Diskussion.....	54
4.1	Diskussion der Methoden.....	54
4.1.1	Tiermodelle.....	54
4.1.2	Ablation.....	57
4.1.3	Inotropie.....	58
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	59
4.2.1	Herzinsuffizienz .....	59
4.2.2	Bowditcheffekt .....	60
4.2.3	Limitationen .....	61
5	Zusammenfassung.....	62
6	Literaturverzeichnis .....	63
	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	72
	Danksagung .....	73
	Lebenslauf.....	74

# **1 Einleitung**

## **1.1 Herzinsuffizienz**

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Funktionsbeeinträchtigung des Herzens mit der Unfähigkeit den Organismus in Ruhe und/ oder unter Belastung mit genügend sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Klinische Symptome sind klassischerweise Dyspnoe, Müdigkeit, Leistungsminderung und Flüssigkeitsretention [1].

### **1.1.1 Ätiologie**

Die Ursachen, die zu einer Veränderung am Myokard und konsekutiv zu einer Herzinsuffizienz führen sind vielfältig: Ein Metaanalyse aus 31 Studien zeigte, dass bei etwa der Hälfte aller Herzinsuffizienzpatienten ischämische Ereignisse ursächlich sind [2]. Auch in der Framingham-Studie zeigte sich eine Ischämie bedingte Herzinsuffizienz bei Männern mit 59% und bei Frauen mit 48%. Von den übrigen nicht-ischämischen Ursachen einer Herzinsuffizienz waren bei den Männern in 70% und bei den Frauen in 78% der Fälle eine arterielle Hypertonie, gefolgt von Klappenvitien (22% der Männer, 31% der Frauen) ursächlich [3, 4].

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine zunehmende Erkrankung der industrialisierten Länder und stellt eines der häufigsten internistischen Krankheitsbilder dar [1, 5]. In Europa wird schätzungswiese von 10 Millionen symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten und noch einmal ebenso vielen asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ausgegangen. Die durchschnittliche Prävalenz liegt bei 1-3%. Sie nimmt mit steigendem Alter deutlich zu. Während sich die Prävalenz in der fünften Dekade auf ca. 1% beläuft, beträgt sie in der achten Dekade bis zu 10-20% [6].

Im Jahr 2006 stellte sie erstmal die häufigste Ursache für einen stationären Krankenhausaufenthalt in Deutschland dar [1]. Männer sind im Verhältnis zu Frauen 1,5:1 häufiger betroffen. Die klassischen Symptome (Müdigkeit, Dyspnoe, Flüssigkeitsretention) beruhen bei 80-90% der herzinsuffizienten Patienten auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei in etwa 60% der Fälle eine systolische Fehlfunktion mit einer EF <40% besteht [1]. Mit 518 Fällen auf 100.000 Einwohner in Deutschland stellte die Herzinsuffizienz 2016 die häufigste Einzeldiagnose stationärer Behandlungen dar. Die Kosten zur Behandlung der Herzinsuffizienz werden auf 1-2% der Gesamtkosten des Gesundheitsbudgets in Europa beziffert, wovon bis zu 75% für stationäre Aufenthalte aufgewendet werden [6-8]. 2009 wurden in Deutschland ca. 10% der Kosten für das Gesundheitssystem für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen auf eine Herzinsuffizienz aufgewendet [9-11].

In den letzten Jahrzehnten hat sich die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz mit 1,7 Jahren bei Männern bzw. 3,2 Jahren bei Frauen nicht wesentlich verändert. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50% ist die chronische Herzinsuffizienz weiterhin eine Erkrankung mit sehr hoher Letalität [3, 12, 13]. Auch in der SOLVD- und ValHeFT-Studie zeigte sich bei Patienten im Stadium NYHA IV eine 1-Jahresmortalität von 52% ohne Therapie [14, 15]. Bei Patienten der NYHA II-III Kategorie unter ACE-Hemmer Therapie betrug die 1-Jahresmortalität immer noch 9-12%. Die ECHOES-Studie kommt zu vergleichbaren Ergebnissen mit einer 1-Jahresmortalität von 47% bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und 38% bei Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion [16]. Für die USA konnte die ADHERE-Studie eine intrahospitale Mortalität aller Herzinsuffizienzpatienten von 4-7% ermitteln [17]. Vergleichbare Zahlen lieferte die Euroheart II Studie für Europa mit 6,6% [18].

Die Herzinsuffizienz stellt seit einigen Jahren, nach der chronischen Koronaren Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache bei Frauen und die vierthäufigste Todesursache bei Männern dar. Laut aktueller Nationaler

Versorgungsleitlinie wurden 2015 in Deutschland 5,1% aller Todesfälle auf eine Herzinsuffizienz zurückgeführt [8]. Die zugrundeliegende Ursache hängt dabei wesentlich von der Form der Herzinsuffizienz ab. Vor allem bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) stehen kardiovaskuläre Todesursachen im Vordergrund, jedoch ging hier die Mortalität, nicht zuletzt aufgrund verbesserter Therapieoptionen, in den letzten Jahrzehnten etwas zurück [8, 19].

### **1.1.3 Einteilung der Herzinsuffizienz**

Es existieren diverse Einteilungsversuche der Herzinsuffizienz. Anhand des zeitlichen Verlaufs bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz wird die akute Herzinsuffizienz, die sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt, von der chronischen Herzinsuffizienz, die sich über Monate bis Jahre entwickelt und sowohl kompensiert als auch dekompenziert auftritt, unterschieden.

Die European Society of Cardiology (ESC) teilte in ihren Leitlinien 2016 die Herzinsuffizienz in drei Stadien ein [20]: Patienten mit normaler LVEF, > 50% (=HFpEF), Patienten mit reduzierter LVEF, < 40% (=HFrEF) und Patienten mit einer LVEF von 40-49% (=HFmEF) [8, 13, 20].

Anhand der Symptome kann nach der vorwiegend betroffenen Herzkammer die Herzinsuffizienz auch eine Links-, Rechts-, und Globalherzinsuffizienz unterschieden werden. Bei der Linksherzinsuffizienz stehen Dyspnoe und Lungenödem, bei der Rechtsherzinsuffizienz Halsvenenstauung, periphere Ödeme und Aszites im Vordergrund.

### 1.1.3.1 New York Heart Association (NYHA) Klassifikation

Die Definition der Herzinsuffizienz der WHO lautet: Verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund ventrikulärer Funktionsstörungen [21]. Anhand subjektiver Beschwerden kann sie nach der NYHA Klassifikation eingeteilt werden [1, 8]:

- NYHA I Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- NYHA II Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- NYHA III Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- NYHA IV Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

### 1.1.3.2 American Heart Association (AHA) Klassifikation

Die Einteilung der American Heart Association (AHA) orientiert sich an der Vorstellung, dass die chronische Herzinsuffizienz aufgrund diverser Risikofaktoren und pathophysiologischen Vorgängen zur terminalen Herzinsuffizienz fortschreitet. Es erfolgt die Einteilung der Herzinsuffizienz in 4 Gruppen nach ABCD [22]:

- Gruppe A Patienten ohne Symptome einer Herzinsuffizienz, aber mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz: Hypertonie, KHK, Einnahme potentiell kardiotoxischer Medikamente, Alkoholabusus, rheumatisches Fieber in der Eigenanamnese, Kardiomyopathie in der Familienanamnese
- Gruppe B Keine Symptome der Herzinsuffizienz, aber Zeichen einer strukturellen Herzschädigung: Linksventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation, Hypokontraktilität, Infarktnarben.
- Gruppe C Strukturelle Herzschäden in Verbindung mit Symptomen einer Herzinsuffizienz
- Gruppe D Terminale Herzinsuffizienz

#### **1.1.4 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

In Anlehnung an die ABDC-Einteilung der AHA entwickelt sich eine chronische Herzinsuffizienz als kardiovaskuläres Kontinuum. Ausgehend von Risikofaktoren (wie Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum) kommt es zur Induktion von Artherosklerose und koronarer Herzkrankheit. (Stadium A). Diese führen bei kritischen Ischämien und/ oder Plaquerupturen zur myokardialen Schädigung und Infarkt (Stadium B). Eine daraus resultierende Pumpfunktionsstörung führt über diverse Kompensationsmechanismen (funktionell, strukturell, neuro-humoral) zur myokardialen Dilatation und Remodeling (Stadium C) und endet in einer terminalen Herzinsuffizienz (Stadium D).

Nach einer initialen Schädigung des Myokards (Tachykardie, Druck-/ Volumen-Überlastung, Gewebeverlust) versucht der Organismus die eingeschränkte Herzleistung zu kompensieren. Dies geschieht durch funktionelle (Frank-Starling-Mechanismus) [23] und strukturelle Adaption (Myokardhypertrophie) sowie durch neuro-humorale Aktivierung (sympathisches Nervensystem, Renin-Angiotension-Aldosteron-System). Sie führen allerdings bei einer Chronifizierung zu einem Circulus vitiosus, der funktionelle und strukturelle Umbauvorgänge des Herzens (kardiales Remodeling) bewirkt und die Erkrankung zur terminalen Herzinsuffizienz fortschreiten lässt [24].

#### **1.1.5 Tachykardie-induzierte Herzinsuffizienz**

Das plötzliche Auftreten supraventrikulärer Tachykardien mit schneller Überleitung auf die Ventrikel führt zur kardialen Dysfunktion. Durch Umbauprozesse schreitet dabei eine Ventrikeldilatation und Pumpfunktionsstörung kontinuierlich voran. Häufigste Ursache ist ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern [25]. Eine tachykardie-induzierte Herzinsuffizienz ist bei adäquater Therapie prinzipiell reversibel. Nach Normalisierung der ventrikulären Frequenz kann nach einiger Zeit eine verbesserte Pumpfunktion wieder beobachtet werden [26].

## 1.2 Hämodynamik

Eine der wichtigsten Funktionen des Herzens ist das Generieren eines suffizienten Kreislaufs um die Zellen des Körpers mit Nährstoffen zu versorgen bzw. Metaboliten zu entsorgen. Auf einen steigenden Umsatz des Stoffwechsels unter kurzer und längerer Belastung muss sich das Herz entsprechend anpassen. Dies geschieht anhand verschiedener zusammenhängender Mechanismen [24, 27]. Eine wesentliche Rolle spielt die Steigerung der Herzfrequenz bei erhöhtem Bedarf. Dadurch kann die Kontraktilität und konsekutiv die Herzleistung (Cardiac output) gesteigert werden. Die Pumpleistung setzt sich aus vier wesentlichen Faktoren zusammen: der Kontraktilität des Myokards in der Systole, der Vorlast in Form des enddiastolischen Füllungsdrucks der Ventrikel, der Nachlast in Form des Widerstandes der Ausflussbahn und der Herzfrequenz. Ein Maß für die Kontraktilität ist die Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) der Ventrikel in der Anspannungsphase. Im klinischen Alltag wird häufig die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zur Einschätzung der kardialen Pumpfunktion herangezogen. Dabei wird das Gesamtblutvolumen des linken Ventrikels in der Diastole (Enddiastolische Volumen EDV) zum Blutvolumen nach der Auswurfphase (Endsystolische Volumen ESV) ins Verhältnis gesetzt. Die Differenz beider Volumina stellt das Schlagvolumen (SV) dar. Genauere Auskunft über die Kontraktilität geben die Parameter CO und  $dP/dt_{max}$ , die aktuell nur invasiv durch einen Pulmonalkatheter oder bei Herzkatheteruntersuchungen gemessen werden können. Therapeutisch wird versucht auf diese Parameter Einfluss zu nehmen indem die Kontraktilität gesteigert (z.B. durch Katecholamine) oder die Vor- und Nachlast gesenkt werden. Zur Auswahl der geeigneten Katecholamine und deren Steuerung können die Messwerte durch einen Pulmonalkatheter dienen.

### **1.2.1 Frank-Starling-Mechanismus**

Eine Möglichkeit des Körpers das Herzminutenvolumen autonom zu steigern ist der Frank-Starling-Mechanismus (Kraft-Wandspannung-Beziehung). Otto Frank und Ernest Starling beschrieben 1926 die Beziehung von Ventrikelvorspannung und Schlagvolumen am isolierten Herzmuskel [28-30]. Bei zunehmender Vorlast = enddiastolisches Ventrikelvolumen (LVEDP) nimmt die Ventrikelspannung und Vordehnung des Herzmuskels zu. Über eine Empfindlichkeitserhöhung der kontraktilen Elemente für Kalzium kommt es daraufhin in physiologischen Grenzen bei gleichbleibender Frequenz zu einer Erhöhung des Schlagvolumens. Dieser Effekt wurde auch am insuffizienten Herzen nachgewiesen. Eine verminderte Wandspannung wird dabei durch eine höhere enddiastolische Füllung kompensiert und kann zu einem annähernd normalen Schlagvolumen führen. Mit zunehmender Herzinsuffizienz nimmt dieser Effekt allerdings ab [31].

### **1.2.2 Bowditcheffekt**

Werden Kardiomyozyten mit schnellerer Frequenz stimuliert, erhöht sich ihre Kontraktionskraft [32-34]. Der Physiologe Henry Pickering Bowditch beschrieb 1871 in einem Artikel erstmals die positiv inotrope Reaktion des Herzens bei gesteigerter Herzfrequenz (Kraft-Frequenz-Beziehung) [33]. Diese Fähigkeit des gesunden Herzens ist als Bowditch-Effekt oder Treppenstufenphänomen bekannt geworden. Brink et al. konnte Jahrzehnte später in vitro darstellen, dass dieser Effekt nicht für insuffiziente Herzen gilt. Bei Herzinsuffizienz führt eine Steigerung der Herzfrequenz zu keiner Erhöhung der Kontraktionskraft. Bei sehr hohen Herzfrequenzen konnten sogar eine Abnahme der maximalen Wandspannung und der Kontraktionskraft beobachtet werden [34-38]. Nicht zuletzt diese Erkenntnis führte zum heutigen Verständnis und zum Einsatz von Betablockern zur Frequenzkontrolle bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz [39].

### 1.3 Therapie

Ziele der Therapie von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind zunächst die Verbesserung des klinischen Zustandes sowie Steigerung der Lebensqualität, Vermeidung weiterer Hospitalisierungen und die Senkung der Mortalität [8, 11]. Neben der Stadien-angepassten pharmakologischen Therapie findet in den Leitlinienempfehlungen der kardiologischen Gesellschaften zunehmend auch die sogenannte Devicetherapie einen größeren Stellenwert [20].

Störungen der Erregungsleitung am Herzen finden sich häufig bei chronischer Herzinsuffizienz. Ein kompletter Linksschenkelblock ist mit einer schlechteren Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz assoziiert [40]. Schoeller et. al konnte bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in über 30% der Fälle eine Verbreiterung des QRS-Komplexes  $>120$  ms finden, wovon die meisten einen kompletten Linksschenkelblock (LSBB) hatten [41]. Auch die MADIT II Studie wies bei der Hälfte der untersuchten Patienten eine QRS-Verbreiterung über 120 ms nach [42]. Ein LSBB führt bereits ohne begleitende Herzerkrankung zu einer global reduzierten Ejektionsfraktion [43]. Die VEST Studie zeigte eine fünffach erhöhte Mortalität bei NYHA II-IV Patienten mit einer QRS Verbreiterung  $>200$  ms [44, 45]. Durch Remodelingvorgänge, die im Rahmen einer Herzinsuffizienz zu Hypertrophie und Dilatation führen, kommt es zu Störungen der intra- und interventrikulären Erregungsausbreitung. Bei einem Linksschenkelblock wird der linke Ventrikel zum rechten Ventrikel verzögert erregt. Daraus folgt eine zeitlich asynchrone Kontraktion beider Ventrikel. Diese führt zu abnormalen Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Ventrikel, einer Zunahme der endsystolischen linksventrikulären Parameter und konsekutiv zu einer reduzierten Herzleistung (CO).

### 1.3.1 Device-Therapie

In zahlreichen Studien konnte der Benefit einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) bei einer Herzinsuffizienz gezeigt werden [46-48]. Bei fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) hatte eine CRT eine Reduktion der Mortalität gezeigt. Teilweise war dieser Effekt unabhängig von der intrinsischen QRS-Dauer darstellbar [46]. In der Studie von Moss et al. zeigte sich, dass eine CRT in Kombination mit einem implantierten Defibrillator (ICD) schon bei asymptomatischen Patienten (NYHA I-II) das Mortalitätsrisiko und das Risiko für Herzinsuffizienzereignisse signifikant reduzieren kann [49]. In einer Metaanalyse von Adabag et al. bestätigte sich dieser Effekt auch für die alleinige CRT [50]. Ali-Hassan-Sayegh et al. zeigten in einer Metaanalyse von 2017, dass durch eine CRT bei Patienten mit milder Symptomatik (NYHA I-II) das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz verhindert werden kann. Durch eine CRT können die Umbauvorgänge (Remodeling) des Herzens teilweise sogar wieder rückgängig gemacht werden [51]. Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und einer LVEF <35% zeigte die Kombination aus AV-Knoten-Ablation und CRT eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der körperlichen Belastbarkeit vergleichbar mit Patienten im Sinusrhythmus [52]. Dabei ist für einen optimalen Erfolg der CRT eine fast vollständige biventrikuläre Stimulation (>95% der Zeit) mit ventrikulärer Antwort nötig. Um die Effektivität biventrikulärer Stimulation zu steigern wird bei Patienten mit refraktären atrialen Tachyarrhythmien die AV-Knoten Ablation (AVNA) als zusätzliche Therapieoption empfohlen [53, 54]. Die Kombination einer CRT mit einer AVNA konnte bei Patienten mit Vorhofflimmern, im Vergleich zur medikamentösen Therapie, neben einer Verbesserung der NYHA-Klassifikation vor allem auch die kardiovaskuläre und Gesamt-Mortalität wesentlich reduziert werden [55]. Durch den Einsatz einer CRT wird auch die Hospitalisierungsrate im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Standardtherapie gesenkt. Neben den medizinischen Vorteilen für die Patienten können durch eine CRT auch die Gesamtbehandlungskosten gesenkt werden [51].

## 1.4 Tiermodell Herzinsuffizienz

Zu einer Herzinsuffizienz können viele Ursachen führen. Letztendlich führen alle zu einer verminderten Fähigkeit der Herzleistung aufgrund fehlerhafter Füllung und/ oder Auswurf Funktion. Zur Erforschung neuer Therapiekonzepte werden üblicherweise vorklinische Untersuchungen an Tiermodellen benötigt. Dafür wurden einige Modelle mit ganz unterschiedlichen klinischen Merkmalen beschrieben [56-58]. Um Studien an Tiermodellen auf den Menschen übertragen zu können, sollten vergleichbare klinische Merkmale vorhanden sein.

Es wurden bereits einige Tiermodelle mit der Entwicklung von Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz beschrieben. Dabei muss unterschieden werden, ob vorwiegend das linke oder das rechte Herz betroffen ist. Eine Herzinsuffizienz kann experimentell durch übermäßige Volumen- oder Druckbelastung, Myokardinfarkt oder andere Methoden, die das Myokard schädigen, erzeugt werden.

Whipple et al führte 1962 als erstes ein Tiermodell mit einer tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz durch [59]. Die Reproduzierbarkeit wurde in den Jahren danach vielfach gezeigt. Durch tachykardes Pacing kommt es zu biventrikulärer diastolischer und systolischer Pumpfunktionsstörung mit erhöhtem Füllungsdruck (EDP) und reduziertem Herzzeitvolumen. Ursächlich dafür ist eine verminderte Kontraktilität. Klinisch auf den Menschen übertragen entspricht das Modell der Kardiomyopathie durch Tachyarrhythmien mit schneller ventrikulärer Überleitung. Nach Beendigung einer Überstimulation kann es innerhalb 1-2 Wochen zur nahezu vollständigen Erholung kommen [60].

## **1.5 Fragestellung**

Die Fragestellung dieser Arbeit fokussiert, wie sich der Bowditcheffekt in Abhängigkeit von der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz entwickelt und wie sich der Bowditcheffekt durch in-vivo Messungen der Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dP/dt_{max}$  darstellen lässt.

## **2 Material & Methodik**

### **2.1 Regulatorische Richtlinien**

Die Studie wurde unter Beachtung und Einhaltung folgender Richtlinien durchgeführt:

- ISO 10993-1:2003 (Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing)
- ISO 10993-2:1992 (Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements)

Gemäß des deutschen Tierschutzgesetzes, bestätigte die verantwortliche Regierung (Regierung von Unterfranken, 97074 Würzburg) den Eintrag der Studie unter der Registrierungsnummer: 55.2-2531.01-55/10

### **2.2 Setting**

#### **2.2.1 Equipment**

Folgende Implantate wurden für eine dauerhafte Messung operativ eingesetzt:

- ICD: Biotronik<sup>®</sup>, Tach 50 Prototyp<sup>©</sup>
- Vorhofelektroden: Selox SR<sup>©</sup> (Biotronik<sup>®</sup>)
- Rechte Ventrikel­elektrode: Linux S 75<sup>©</sup> (Biotronik<sup>®</sup>)
- Linker Ventrikel Drucksensor (DSI Device Physio Tel<sup>®</sup> D70-PCTP, D70-PCTP Repeater RPT-410, D70-PCTP Receiver RMC-410)
- Unipolare epikardiale linke Ventrikel Elektrode: Myopore<sup>©</sup>

Folgende Geräte wurden für die Messungen und Übertragung der Daten verwendet:

- Biotronik<sup>®</sup> Schrittmacherprogramm ICS3000+
- Biotronik<sup>®</sup> Pacing Threshold analyzer ERA 300B
- Biotronik<sup>®</sup> Bioholter Recording Device
- Biotronik<sup>®</sup> GSM Device, CardioMessenger (Telex V)
- Anästhesiearbeitsplatz (Dräger<sup>®</sup>, Fabius<sup>®</sup>) und Monitoring (Philips, IntelliVue Monitoring<sup>®</sup>)

### **2.2.2 Tiere**

Über einen Zeitraum von 38 Wochen (267,6 +/- 59,4 Tage) wurden zehn Schafe der Rasse Hausschaf zwischen 50 - 100 kg untersucht. Die Tiere wurden gemeinsam in ordentlichen Stallungen gehalten und durch ausgebildete Tierpfleger betreut. Tagsüber hatten die Tiere die Möglichkeit ein angrenzendes weitläufiges und begrüntes Gelände zu nutzen. Als Futter wurde übliches Trockengras und Wasser aus einer Tränke verwendet. Die operativen Eingriffe fanden im Groß-Tier-OP des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) der Universität Würzburg statt. Zur Stressreduktion wurden die Tiere wurden hierfür bereits einen Tag vorab und mindestens zu zweit überführt. Postoperativ wurden die Tiere am selben Tag nach ausreichender Überwachung und Rekonvaleszenz wieder in die Stallungen zurückgebracht. Die An- und Ablieferung am Anfang und zum Ende der Untersuchung erfolgte über Alois Reichert, Brunnwiesenweg 5, 97776 Obersfeld.

### 2.2.3 Anästhesie

Nach einer Nahrungskarenz von 24h präoperativ bei Wasser ad libitum bis acht Stunden präoperativer und anschließendem kompletten Wasserentzug wurden die Tiere vor Einleitung der Narkose mit Xylazin (Rompun<sup>®</sup> 2%) 0,02 mg/kg KG i.m. prämediziert. Darunter konnten ein peripherer Venenzugang (14-20G) an den Ohrvenen (Vv. Auriculares) und eine arterielle Druckmessung an der Ohrarterie (A. auricularis) platziert werden. Zusätzlich wurde nicht-invasiv die Sauerstoffsättigung mittels photometrischer Pulsoxymetrie durch einen Klipp am Ohr und über eine 3-Pol-Ableitung die Herzfrequenz überwacht [61].

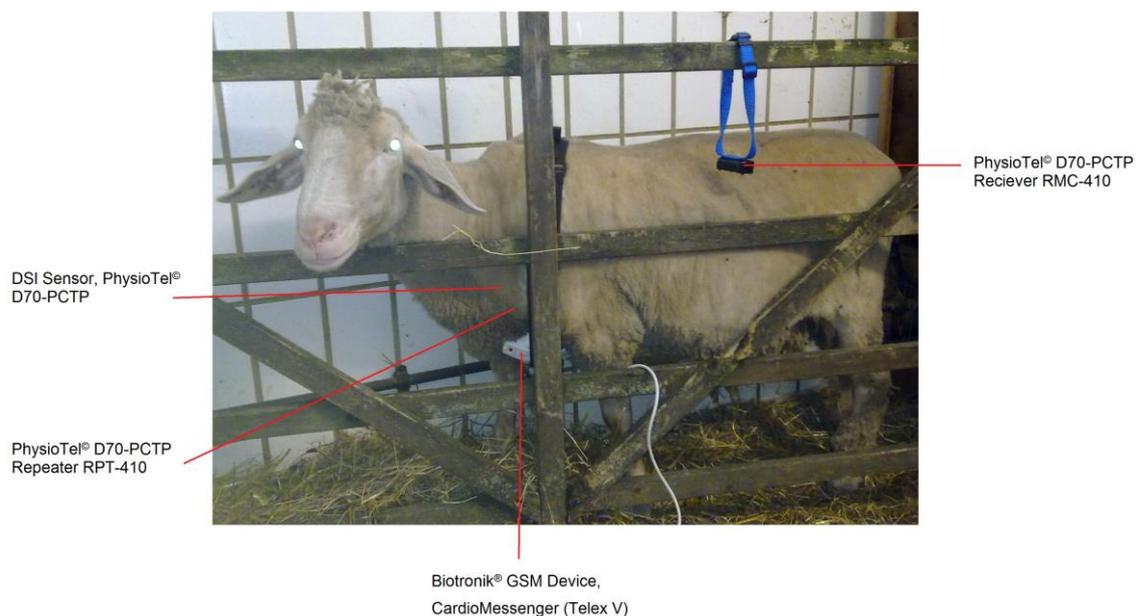
Nach Maskenpräoxygenierung >5 Minuten mit 7 l/min Sauerstofffrischgasfluss wurde zur Einleitung Ketamin (Ketanest<sup>®</sup> 10%) (2-5 mg/kg/KG) i.v. verabreicht. Die Tiere wurden anschließend auf den Rücken gelagert, ausreichend fixiert und nach Laryngoskopie oral mit einem Tubus mit Niederdruckcuff ID 8,0 mm endotracheal intubiert. Nach auskultatorischer und kapnographischer Lagekontrolle wurde eine intermittierende Druckbeatmung (IPPV), FiO<sub>2</sub> 0,5-0,6%, PEEP: 8-10 mmHg, Zugvolumen 10 ml/kg KG, Atemfrequenz 10-14 /min, an die physiologischen Verhältnisse (PetCO<sub>2</sub> 40 - 45 mmHg, SpO<sub>2</sub>: 90-98%) angepasst. Um einer Tympanie und der möglichen Aspiration von Panseninhalt vorzubeugen, wurde vor Extubation und der anschließenden Aufwachphase prophylaktisch eine Pansensonde gelegt [61].

Die Narkose wurde mit dem Inhalationsanästhetikum Isofluran (MAC 0,8 - 1,6 Vol%) sowie dem hochpotenten Opioid Fentanyl (ca. 5-10 µg/kg KG/h) aufrechterhalten. Perioperativ wurde die Hämodynamik (mittlerer arterieller Druck zwischen 65-80 mmHg, Puls/ Herzfrequenz 60-80 S/min) mittels Infusionen (ca. 1000-1500 ml Sterofundin<sup>®</sup>/ 500 ml Voluven<sup>®</sup> 6% (130/0,4)) und bei Bedarf niedrigdosierter Adrenalingabe 0,1-1 µg/kg/min stabil gehalten. Eine antibiotische Prophylaxe wurde durch eine Single-Shot-Gabe Ceftriaxon (Rocephin<sup>®</sup>) 2 g i.v. abgedeckt. Nach Abschluss der operativen Maßnahmen wurden die Tiere unter Spontanatmung und vorhandenen Schutzreflexen problemlos extubiert und die arteriellen und venösen Zugänge entfernt.

Unter 4 mg/kg Carprofen<sup>®</sup> s.c. alle 24 Stunden für drei Tage waren die Tiere auch postoperativ schmerz-und beschwerdefrei [61].

#### 2.2.4 Beschreibung der Test Devices

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Firma Biotronik<sup>®</sup> durchgeführt. Der verwendete Tach 50 3-Kammer ICD Prototyp<sup>®</sup> ist konzipiert für Patienten, die im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz mit einer kardiale Resynchronisationstherapie versorgt werden sollen. Der Prototyp beinhaltet einen Hämodynamiksensor (HDS) basierend auf einer intrakardialen Impedanzmessung zur Detektion hämodynamischer Veränderungen. Das Gerät ist in der Lage die Daten und andere Informationen über den ICD durch drahtlose Übermittlung mittels Relay (GSM Device, CardioMessenger Telex V) zu übertragen. Der ICD Transmitter sollte für die Datenübertragung in einem Abstand kleiner 2 m zum CardioMessenger (Relay) sein (Abb. 1).



**Abbildung 1: Datenübertragung am Schaf**

## 2.3 Operationen

Die operativen Eingriffe (Schrittmacherimplantation und AV-Knoten-Ablation) wurden von Prof. Dr. Sebastian Maier und Dr. Jan Becher durchgeführt.

### 2.3.1 Schrittmacher Implantation

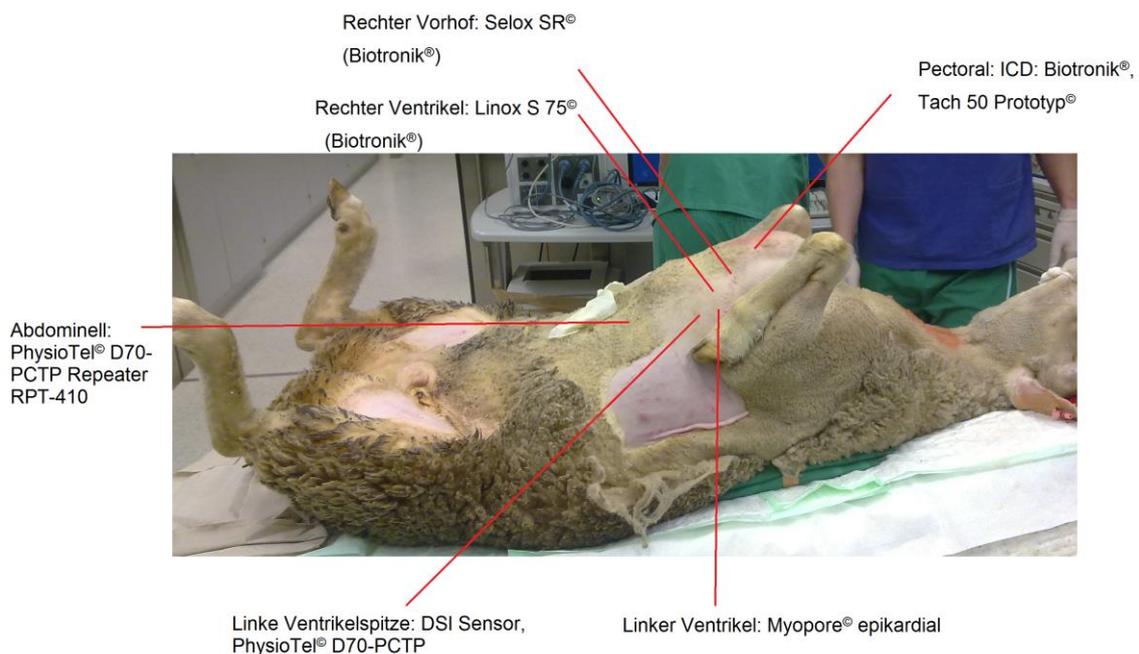
Die Tiere wurden für die Implantation in Rückenlage gelagert (Abb. 2). Elektroden für den rechten Vorhof (Selox SR<sup>®</sup> 60 cm) bzw. rechten Ventrikel (Linox S<sup>®</sup> 75 cm) wurden unter sterilen Kautelen und Röntgen-Kontrolle transvenös in Seldinger Technik über die rechte V. jugularis platziert.

Für die Implantation der bipolaren epikardialen Elektrode (2x Myopore Unipolar 54 cm mit Y-Adapter) wurde ein Zugang zwischen der 4. und 5. bzw. 5. und 6. Rippe auf der linken Thoraxseite gewählt. Zunächst erfolgte eine Rasur einer 20 cm x 20 cm großen Fläche, Desinfektion und Einwirkzeit nach Standard sowie Abdeckung mittels sterilen Klebetüchern. Nach zusätzlicher Lokalanästhesieinfiltration (10-20 ml Scandicain<sup>®</sup> 1%) erfolgte eine linksseitige Minithorakotomie durch einen 10 cm langer Hautschnitt antero-lateral entlang des Rippenverlaufs. Unter sorgfältiger Präparation wurde die Intercostalmuskulatur gespalten, die Pleura parietalis eröffnet und stumpf die Pleura visceralis getastet sowie abgelöst um schließlich einen Rippenspreizer zu setzen. Unter vorsichtigem beiseiteschieben des linken Lungenflügels wurde das darunterliegende Herz kurzfristig zugänglich. Das Perikard wurde mittels 3 cm Querschnitt eröffnet und die Elektroden auf dem Myokard des linken Ventrikels fixiert. Anschließend wurden über einen externen Backup-Schrittmacher (Biotronik<sup>®</sup> ERA 300B/ ICS3000+<sup>®</sup>) die korrekte Lage und Funktion mittels Messungen zu Impedanz, Sensing und Reizschwelle verifiziert.

Die epikardialen sowie die beiden rechtsventrikulären Elektroden wurden daraufhin jeweils mit dem ICD Device (Biotronik<sup>®</sup>, Tach 50 Prototyp<sup>®</sup>) durch einen subkutanen Tunnel zu einer Hauttasche pectoral verbunden.

Zur Messung des linksventrikulären Drucks (LVP) wurde ein Drucksensor (DSI Sensor, PhysioTel<sup>®</sup> D70-PCTP) in die Spitze des linken Ventrikels eingebracht. Die Verstärkung und Übermittlung der gemessenen LVP Daten erfolgte über ein abdominell gelegenen Repeater (PhysioTel<sup>®</sup> D70-PCTP Repeater RPT-410), der ebenfalls subkutan implantiert wurde und dessen Daten über einen externen Receiver (PhysioTel<sup>®</sup> D70-PCTP Receiver RMC-410) via Telemetrie übertragen werden konnte.

Abschließend wurde radiologisch die finale Position aller Schrittmacherelektroden sowie des epikardialen Drucksensor dokumentiert und die Einstichstellen durch chirurgische Standardverfahren verschlossen.



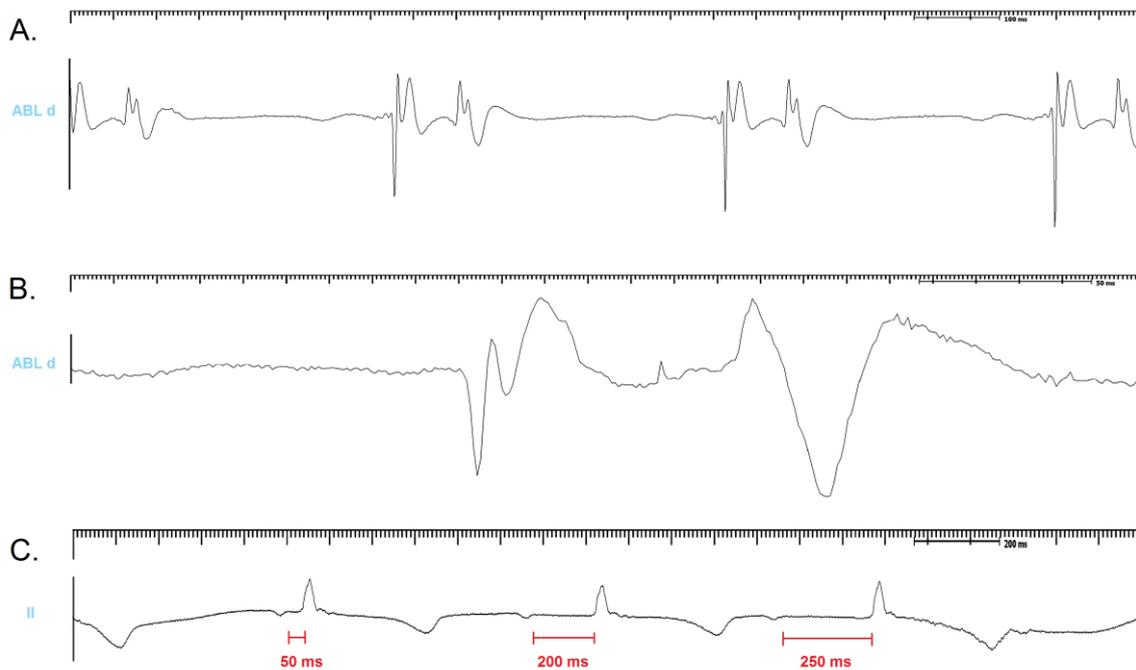
**Abbildung 2: Intraoperatives Setting**

### **2.3.2 AV-Knoten Ablation**

Nach einer Erholungsphase von zehn Wochen (68,3 +/- 2,2 Tage) wurde in einem weiteren Eingriff in Allgemeinanästhesie eine katheterbasierte AV-Knoten-Ablation bei den Tieren durchgeführt. Vorgehen zu Narkose und Lagerung erfolgten identisch zum ersten Eingriff (siehe 2.3.1).

Nach Kanülierung der rechten Vena jugularis oder Vena femoralis mit einer 8 French Schleuse wurde der Ablationskatheter (AICath Gold<sup>®</sup>, Biotronik<sup>®</sup>) unter radiologischer Kontrolle bis zum rechten Herzen vorgeführt (Abb. 4). Auf Höhe des rechten Vorhofs wurde der AV-Knoten anhand des HIS-Bündel-EKG aufgesucht.

An dieser Position wurde Hochfrequenzstrom mit 75 Watt über 60 Sekunden für eine Zieltemperatur von 65 °C appliziert und so oft wiederholt bis ein kompletter AV-Block (AV-Block III Grades) beobachtet werden konnte (siehe Abb.3) Dabei kam es weder zu Herzperforation noch zu Thrombenbildung an der Katheterspitze. Die Schrittmacher wurden zunächst im VVI-Modus mit einer Frequenz von 70 /min eingestellt.

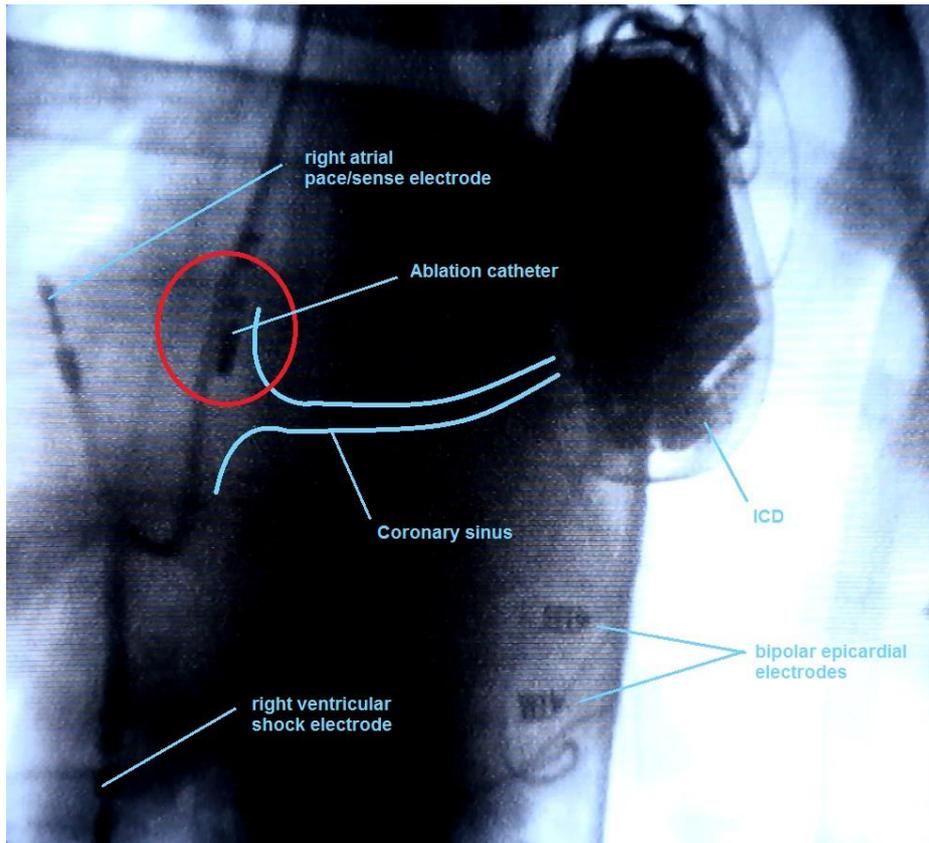


**Abbildung 3: Intrakardiales und Oberflächen-EKG**

**A.:** Intrakardiales EKG an den Ablationsposition: atriale Potentiale gefolgt von ventrikulären Potentialen

**B.:** EKG Bildvergrößerung eines atrialen und ventrikulären Potentials mit HIS-Bündel Potential dazwischen.

**C.:** Oberflächen-EKG: Entwicklung eines AV-Blocks (Verlängerung des PR-Intervalls) während einer Ablation.

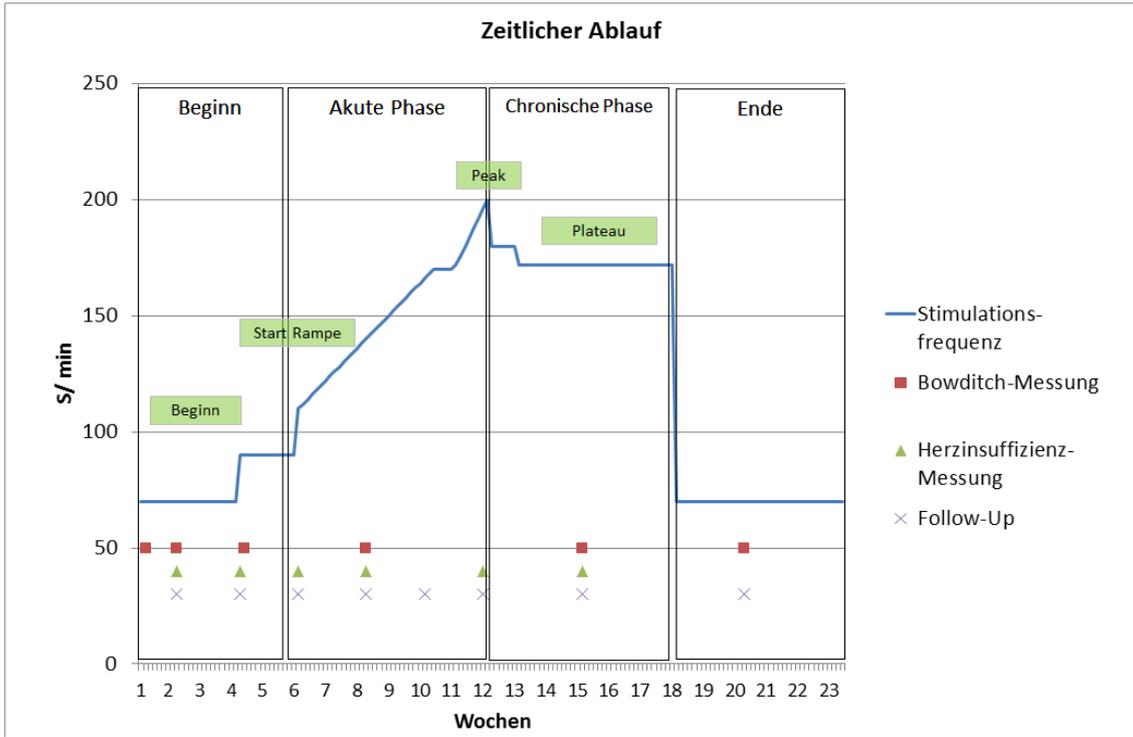


**Abbildung 4: Thoraxdurchleuchtung während des Ablationsvorgangs**  
Katheterspitze direkt über dem Ostium des Coronarsinus. Roter Kreis: Ablationsstelle des AV-Knotens

## 2.4 Überstimulation

Nach AV-Knotenablation wurde nach einer weiteren Erholungsphase von 5 Wochen ( $35,2 \pm 2,2$  Tage) begonnen die Schafe mit steigender Frequenz zu überstimulieren. Im VVI Modus wurde dafür zunächst die Stimulationsfrequenz auf 90/min bzw. 110/min gestellt und anschließend stufenweise auf bis zu 200/min gesteigert. Der Anstieg wurde dabei an die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie den Zustand der Tiere (Essverhalten, Dyspnoe oder Lethargie) angepasst. Zunächst wurde mit 2 Schlägen mehr pro Tag auf 170/min und dann mit 4 Schlägen mehr pro Tag bis auf 200/min gesteigert um dann eine Phase der chronischen Herzinsuffizienz bei 171/min konstant beobachten zu können (Abb. 4).

Die ordnungsgemäße Funktion des ICD-Systems, der Elektroden sowie des Drucksensors wurden durch regelmäßige Follow-Up Messungen sichergestellt (Abb. 5). Dabei wurden die Funktion des ICD sowie die bipolare Reizschwellen von RA, RV und LV, LVP kontrolliert. Der Gesundheitszustand der Tiere wurde während der gesamten Untersuchung durch tägliche Visiten beobachtet und dokumentiert.



**Abbildung 5: Zeitlicher Stimulationsablauf**

### 2.4.1 Follow-Up Zeitplan

Die Funktion des ICD-System, der Elektroden und des Drucksensors wurden in regelmäßigen Abständen nach folgendem Follow-Up Zeitplan überprüft:

- 2 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 5 Tage)
- 4 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 5 Tage)
- 6 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 5 Tage)
- 8 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 6 Tage)
- 10 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 6 Tage)
- 12 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 6 Tage)
- 16 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 6 Tage)
- 20 Wochen nach AV-Knoten Ablation (+/- 6 Tage)

Folgende nicht-invasiven Maßnahmen waren obligat bei den Follow-up Überprüfungen:

- Evaluation des Gesundheitsstatus der Tiere (Ernährungszustand, Verhalten, Körpertemperatur)
- Abfragen der ICD-Daten und Sichern der Holder Data (USB-Stick)
- Messungen der bipolaren Reizschwellen bei 0,4 ms Impulsbreite von RA, RV und LV
- Messung der Signalamplituden (Sensing) und Elektrodenimpedanz (bipolar)
- Anpassung der Überstimulation (VVI-Modus) an beobachtete Herzinsuffizienzsymptome und Gesundheitszustand der Tiere

## 2.4.2 Messungen

### 2.4.2.1 Herzinsuffizienzmessungen

Zur Dimensionierung einer Herzinsuffizienz wurden in regelmäßigen Abständen Messungen zur Hämodynamik durchgeführt (Abb. 4). Für die Messung wurde der Schrittmacher jeweils in den VVI-Biv-Modus mit einer Frequenz von 100/min gestellt und die resultierenden hämodynamischen Parameter über einen Zeitraum von 2 Minuten aufgezeichnet. Die Daten hierfür wurden in Form von enddiastolischen Druck (EDP), endsystolischen Druck (ESP) und der Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) über den DSI-Drucksensor aufgezeichnet. Im Anschluss wurden die Rohdaten mittels GSM Device, CardioMessenger übertragen und in einer Exceltabelle<sup>®</sup> angelegt.

Für die Auswertung wurden Messungen zu vier definierte Zeitpunkten betrachtet. Die erste Messung „Beginn“ stellt dabei die Zeit nach AV-Knoten-Ablation mit Stimulationsbeginn mit 70/min bis zum Start der Frequenzrampe dar. Die Messung eine Woche nach Ablation (9,14 +/-2,03 Tage) wurde dabei als Ausgangswert genommen. Der zweite Zeitpunkt stellt den Beginn der Frequenzrampe dar. Die Messung zur Hämodynamik wurde dabei zu Beginn der Steigerung bei 110 S/min durchgeführt. Das Erreichen des Peaks bei 200 S/min wurde der dritten Messung „Peak“ zugeordnet und stellt das Stadium einer akuten kardialen Belastung da. Als vierter Zeitpunkt „Plateau“ wurde die Messung während des anschließenden Frequenzplateaus bei 170 S/min erhoben. Diese Phase stellt das Stadium einer chronischen kardialen Belastung da. Es wurde die Messung zur Hälfte der Plateauphase nach 22 +/- 4,24 Tagen ausgewertet.

#### 2.4.2.2 Bowditch-Effekt

Der Bowditcheffekt wurde zuerst 1871 von Henry Pickering Bowditch beschrieben. Am Herzmuskel von Fröschen konnte er zeigen, dass es mit steigender Stimulationsfrequenz zu einer Zunahme der Kontraktilität kommt [33]. Bei insuffizienten Herzen tritt dieses Phänomen nicht auf [37].

In unserer Studie wurde versucht die Kraft-Frequenz-Beziehung in-vivo von gesunden Herzen ausgehend über die zeitliche Entwicklung einer Herzinsuffizienz darzustellen.

Dafür wurde parallel zur Erhebung der Daten zur Herzinsuffizienzentwicklung zusätzlich ein Datensatz zur Kraft-Frequenzbeziehung dokumentiert. Für diese Messungen wurde ein festes Frequenzprotokoll in Form einer Treppe verwendet. Die Herzfrequenz wurde im VVI Modus bei 60/min beginnend stufenweise um 20 Schläge/ min auf 80/min, 100/min, 120/min und 140/min erhöht. Währenddessen wurde analog der EDP und ESP sowie die Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) und die Lusitropie ( $dP/dt_{min}$ ) für jeweils 2 Minuten aufgezeichnet. Nach Abschluss der Messung wurde der gesamte Datensatz mittels GSM Device, CardioMessenger übermittelt und als Rohdaten in einer Exceltabelle<sup>®</sup> angelegt. Für die weitere Auswertung wurden die HL-Fit-Signal-Daten (Hybrid Logistic function), die an Hand von Sinus-Funktionen an die Rohkurven modelliert wurden, verwendet [62]. Daran erfolgte eine deskriptive statistische Auswertung und mittels Excel 2010© Version 14.0 wurden die Daten grafisch in Tabellen und Diagrammen visualisiert. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) wurden im Format  $x (\pm y)$  angegeben.

## **2.5 Euthanasie und Autopsieuntersuchung**

Nach Beendigung der Messungen wurden die Tiere durch intramuskuläre Injektion von T61<sup>®</sup> (Kombinationspräparat mit 200 mg Embutramid, 50 mg Mebezonium und 5 mg Tetracain pro ml) in den Oberschenkelmuskel (M. vastus lateralis) euthanasiert. Nachfolgende Autopsien wurden zur Beurteilung der Herzen (Gewicht, Dilatation, Septumdicke und Position der epikardialen Elektroden) durchgeführt. Die Kadaver wurden entsprechend den Standards der Forschungseinrichtung entsorgt.

### 3 Ergebnisse

Für die Studie wurden zunächst 10 ausgewachsene Schafe der Rasse Hausschaf mit einem mittleren Gewicht von 79,0 +/- 9,7 kg präoperativ einbezogen. In einer Pilotphase wurde an drei Tieren (Schaf 1, Schaf 2 und Schaf 3) die Schrittmacherimplantation gestartet. 2 von 3 Tieren verstarben dabei bereits intraoperativ an refraktärem Kammerflimmern bei Manipulation am Herzen. Das dritte Schaf verstarb ebenfalls kurz nach der Operation an Kreislaufversagen (Tab. 1). Daraufhin wurden Modifikationen an der Narkoseführung unternommen und zur Blutdruckstabilisierung kolloidale Infusionslösungen, ein Noradrenalinperfusor sowie eine generelle Verkürzung der Operationsdauer umgesetzt.

Schaf Nr.	Gewicht in kg	OP bis Ablation in Tagen	Ablation bis Start Rampe in Tagen	Start Rampe bis Peak in Tagen	Dauer des Plateaus in Tagen	Überstimulation in Tagen	Dauer AV-Block in Tagen	Gesamtdauer in Tagen	Komplikationen	Todesursache
1	62								5 Kammerflimmern	Exitus
2	84								17 Kammerflimmern	Exitus
3	80								7 Kreislaufversagen	Exitus
4	67	66	39	70	27	104	164	293		Euthanasie
5	72	65	39	65	27	100	195	324		Euthanasie
6	81	72	34	44	41	86	141	310		Euthanasie
7	89	70	35	44	41	86	142	328		Euthanasie
8	89	69	35	44	41	86	156	232		Euthanasie
9	93	69	34	44	44	44	77	154	Kreislaufversagen	Exitus
10	73	67	35	44	41	86	156	232	Vorhofflattern	Euthanasie
<i>M (n=10)</i>	<i>79,0 (+/- 9,7)</i>							<i>190,2 (+/- 128,2)</i>		<i>50,0%</i>
<i>M (n= 7)</i>	<i>80,6 (+/- 9,3)</i>	<i>68,3 (+/- 2,2)</i>	<i>35,9 (+/- 2,0)</i>	<i>50,7 (+/- 10,7)</i>	<i>36,3 (+/- 6,6)</i>	<i>84,6 (+/- 18,0)</i>	<i>147,3 (+/- 33,2)</i>	<i>267,6 (+/- 59,4)</i>		<i>28,5%</i>

**Tabelle 1: Kollektivübersicht**

Dadurch konnten anschließend bei sieben Tieren (80,6 +/- 9,3 kg) erfolgreich ein Schrittmacher implantiert werden. Postoperativ traten bei keinem der Tiere klinische Komplikationen auf. Im Untersuchungsverlauf starb ein Tier (Schaf 9) nach 154 Tagen an plötzlichem Kreislaufversagen. Bei Schaf 10 konnte 119 Tage nach Ablation das Auftreten eines Vorhofflatterns beobachtet werden (Tab. 1). Die Untersuchung erstreckte sich für die sieben Tiere insgesamt über einen Zeitraum von 38 Wochen (267,5 +/- 59,4 Tage).

### **3.1 Etablierung AV-Block**

Nach 10 Wochen (68,3 +/- 2,2 Tage) Rekonvaleszenz wurden die Tiere in einem zweiten Narkoseeingriff einer AV-Knoten-Ablation unterzogen. Bei allen 7 Tieren gelang es intraoperativ einen dauerhaften AV-Block zu produzieren (Abb. 5). Bei 5 von 7 Tieren (71,3%) blieb die Blockierung anhaltend bis zur Euthanasie nach 147,3 +/- 33,2 Tagen bestehen. Bei einem Tier (Schaf 10) konnte nach 119 Tagen ein Vorhofflattern mit atrialen Frequenzen bis 300 S/min beobachtet werden. Nach interner atrialer Überstimulation wurde für den weiteren Verlauf anhaltend ein Sinusrhythmus erzeugt.

### **3.2 Herzinsuffizienz**

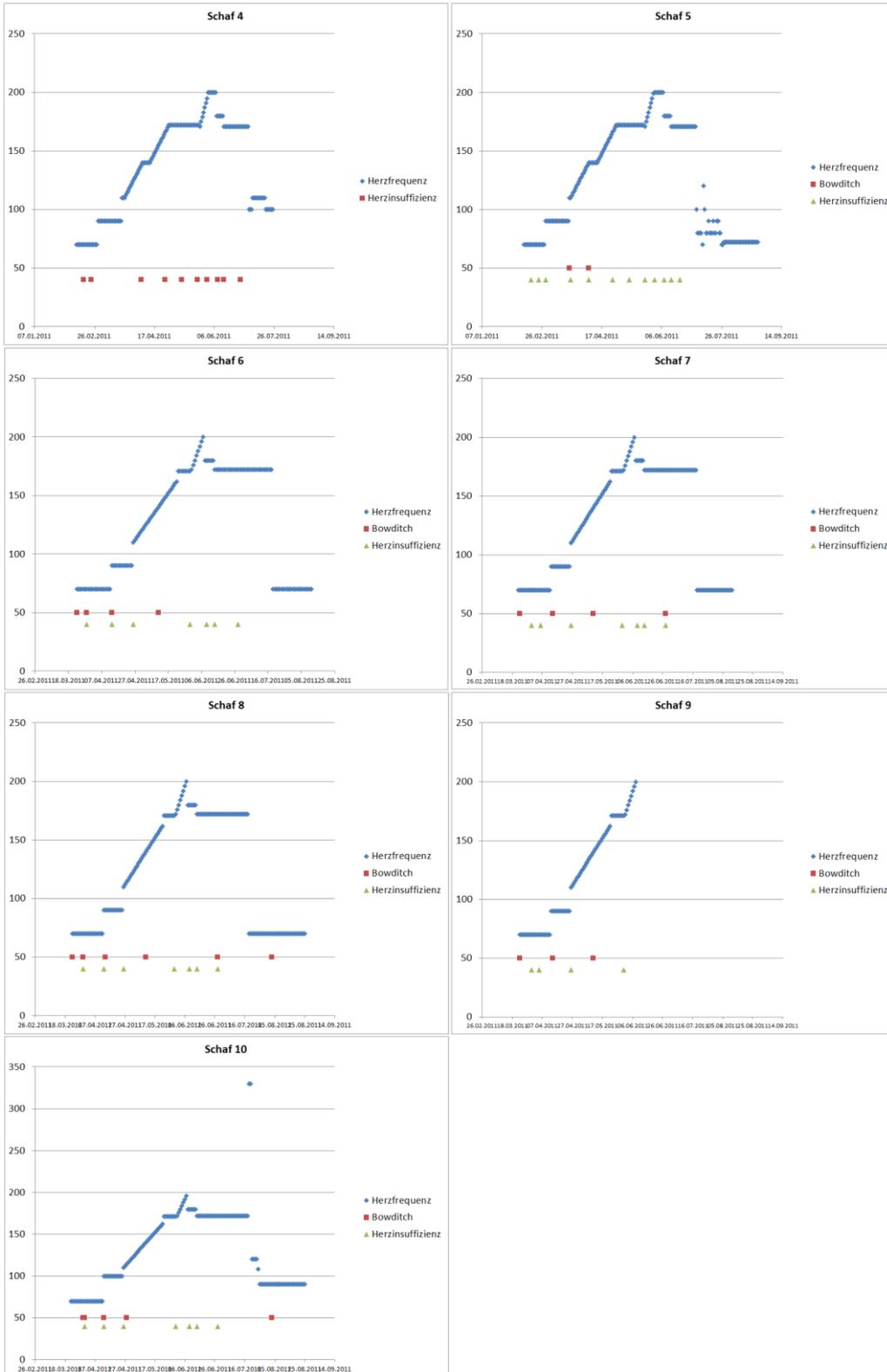
#### **3.2.1 Frequenzrampe**

Initial wurde die Ausgangsfrequenz von 70 S/min auf 90 S/min und nach 15 (+/- 3,17) Tagen auf 110 S/min angehoben und bei allen Tieren angeglichen.

Der Zustand einer Herzinsuffizienz wurde zunächst durch kontinuierliche Steigerung der Herzfrequenz ausgehend von 110 S/min um zunächst 2 Schläge pro Tag bis zu einer Herzfrequenz von 170 S/min induziert.

Nach einer Woche zur Adaption wurde von 170 S/min ausgehend eine weitere Belastungsphase durch Steigerung der Herzfrequenz um weitere 4 Schläge/Tag auf 200 S/min bewirkt. Mit Erreichen des Peaks nach durchschnittlich 50,7 (+/- 10,7) Tagen wurde die Stimulationsfrequenz stufenweise zurück auf 180 S/min und nach weiteren 5,14 (+/- 2,10) Tagen auf ein konstantes Plateau von 170 S/min programmiert. Bei 6/7 Tieren gelang der vollständige Durchlauf der Frequenzrampe (85,7%). 5 von 7 Tieren erreichten nach 44 (+/- 0) Tagen den Peak. Bei 2 Tieren (Schaf 4 und 5) blieb die automatische Steigerung bei 140 S/min stehen und musste erneut gestartet werden, so dass bei diesen nach 70 Tagen bzw. 65 Tagen das Plateau erreicht wurde.

Ein Schaf (Schaf 9) verstarb während der Stimulationsphase mit Erreichen des Peaks nach 44 Tagen (Abb. 6). Die anschließende Plateauphase als Phase einer chronischen Herzinsuffizienz wurde im Schnitt für 36,3 (+/- 6,6) Tage gehalten. Während dieser Zeit zeigten die Tiere auch zunehmend klinische Zeichen einer kardialen Belastung wie Ruhedyspnoe, Inappetenz oder chronische Müdigkeit.



**Abbildung 6: Stimulationsverlauf Übersicht**  
**Änderung der Stimulationsfrequenz und Markierung der Messzeitpunkte für die 7 in der**  
**Auswertung berücksichtigte Schafe**

### 3.2.2 Druckanstiegsgeschwindigkeit

Zur Phase „Beginn“ konnte bei den Tieren durchschnittlich ein  $dP/dt_{max}$  von 1886,4 (+/- 317,7) mmHg/s als Ausgangswert gemessen werden. Am höchsten zeigte sich der Wert bei Schaf 10 mit 2386,0 (+/- 240,0) mmHg/s und am geringsten bei Schaf 7 mit 1613,0 (+/- 99,0) mmHg/s. Zum zweiten Messzeitpunkt, dem Beginn der Frequenzrampe, ist  $dP/dt_{max}$  im Durchschnitt auf um 159,8 mmHg/s auf 1726,6 (+/- 335,1) mmHg/s abgesunken (-8,5%). Bei Schaf 5 fiel der Rückgang mit 32,85% (-549 mmHg/s) auf stärksten aus. Bei Schaf 9 kam es dagegen zu einem leichten Anstieg von  $dP/dt_{max}$  um 274 mmHg/s (+ 16,87%). Nach Abschluss der Frequenzsteigerung und Erreichen des Peaks nach 50,7 (+/- 10,7) Tage als Phase einer akuten kardialen Belastung fielen die  $dP/dt_{max}$ -Werte weiter auf durchschnittlich 1501,2 (+/- 421,1) mmHg/s (79% der Ausgangswerte). Abschließend zeigte sich nach weiteren 22,0 (+/- 3,9) Tagen, zur Hälfte der Plateauphase bei einer konstanten Herzfrequenz von 172 S/min, ein mittlerer  $dP/dt_{max}$  von 1092,2 (+/- 325,2) mmHg/s. Insgesamt verringerte sich die durchschnittliche  $dP/dt_{max}$  um 794,2 mmHg/s (-42,10% zum Ausgangswert). Am stärksten fiel die  $dP/dt_{max}$  bei Schaf 7 um 954,8 mmHg/s (-55,77%) (Übersicht siehe Tab. 2).

Phase	Tier	dPdtmax		EDP		ESP		dPdtmax/EDP	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
		mmHg/s		mmHg		mmHg		1/s	
Beginn	Schaf 4	1827,0	109,0	17,0	1,4	103,8	8,6	107,5	
	Schaf 5	1671,0	73,0	28,1	1,2	104,0	6,0	59,5	
	Schaf 6	2370,0	36,0	18,4	1,0	107,0	4,0	128,8	
	Schaf 7	1613,0	99,0	19,3	2,0	103,0	5,0	83,6	
	Schaf 8	1714,0	64,0	21,5	1,0	115,0	5,0	79,7	
	Schaf 9	1624,0	209,0	25,0	2,0	110,0	5,0	65,0	
	Schaf 10	2386,0	240,0	24,3	2,0	125,0	12,0	98,2	
	M	1886,4	317,7	21,9	3,7	109,7	7,4	88,9	22,6

Phase	Tier	dPdtmax		EDP		ESP		dPdtmax/EDP	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
		mmHg/s		mmHg		mmHg		1/s	
Start Rampe	Schaf 4	1496,0	173,7	17,6	2,8	100,2	10,5	85,0	
	Schaf 5	1122,0	50,0	26,1	1,8	112,0	6,0	43,0	
	Schaf 6	1871,0	65,0	18,2	2,0	111,0	4,0	102,8	
	Schaf 7	1712,0	79,0	23,9	1,5	112,0	5,9	71,6	
	Schaf 8	1698,0	47,0	20,4	2,0	120,0	4,0	83,2	
	Schaf 9	1898,0	129,0	22,8	1,6	115,0	3,0	83,2	
	Schaf 10	2289,0	192,0	27,9	2,4	130,0	7,0	82,0	
	M	1726,6	335,1	22,4	3,6	114,3	8,4	78,7	16,9

Phase	Tier	dPdtmax		EDP		ESP		dPdtmax/EDP	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
		mmHg/s		mmHg		mmHg		1/s	
Peak	Schaf 4	1776,0	391,0	22,2	1,4	111,0	4,4	80,0	
	Schaf 5	1105,0	57,0	31,3	1,1	130,0	3,1	35,3	
	Schaf 6								
	Schaf 7	1116,0	48,0	25,5	1,9	99,5	3,3	43,8	
	Schaf 8	1320,0	65,0	17,3	1,6	105,0	4,0	76,3	
	Schaf 9								
	Schaf 10	2189,0	164,0	26,6	2,0	125,0	7,0	82,3	
	M	1501,2	421,1	24,6	4,7	114,1	11,6	63,5	19,9

Phase	Tier	dPdtmax		EDP		ESP		dPdtmax/EDP	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
		mmHg/s		mmHg		mmHg		1/s	1/s
Plateau	Schaf 4	1494,0	126,0	24,3	1,8	106,0	2,6	61,5	
	Schaf 5	872,0	67,0	45,3	2,2	105,0	2,6	19,2	
	Schaf 6								
	Schaf 7	757,2	52,0	32,6	2,9	94,8	4,0	23,2	
	Schaf 8	857,0	49,0	31,5	2,8	105,0	3,6	27,2	
	Schaf 9								
	Schaf 10	1481,0	101,0	38,3	2,3	114,0	3,0	38,7	
	M	1092,2	325,2	34,4	7,0	105,0	6,1	34,0	15,2

**Tabelle 2: Auswertung Herzinsuffizienz**  
(dP/dtmax, EDP, ESP und dP/dtmax/ EDP in den Phasen „Beginn“, „Start Rampe“, „Peak“ und „Plateau“)

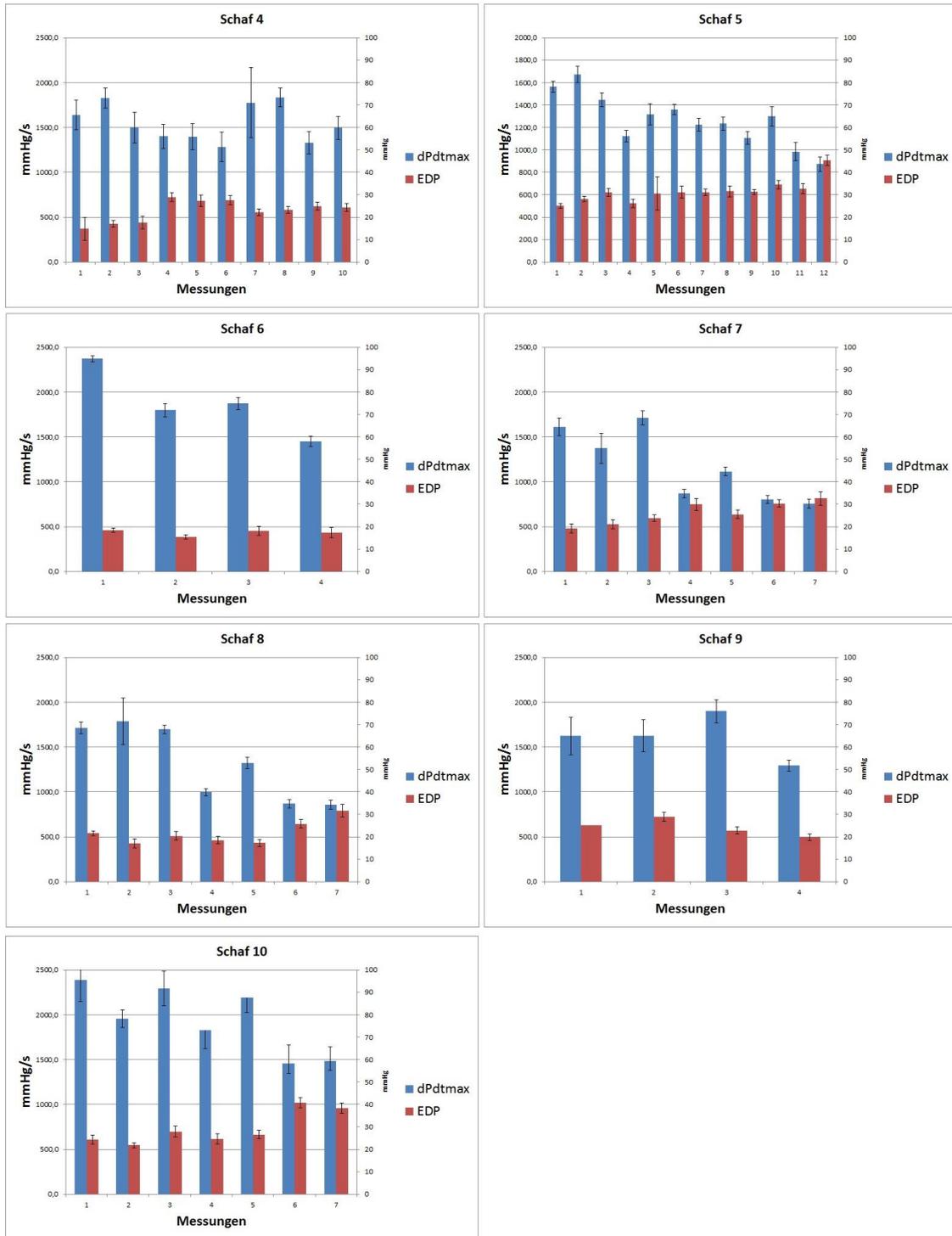


Abbildung 7: Herzinsuffizienzentwicklung anhand dP/dtmax und EDP

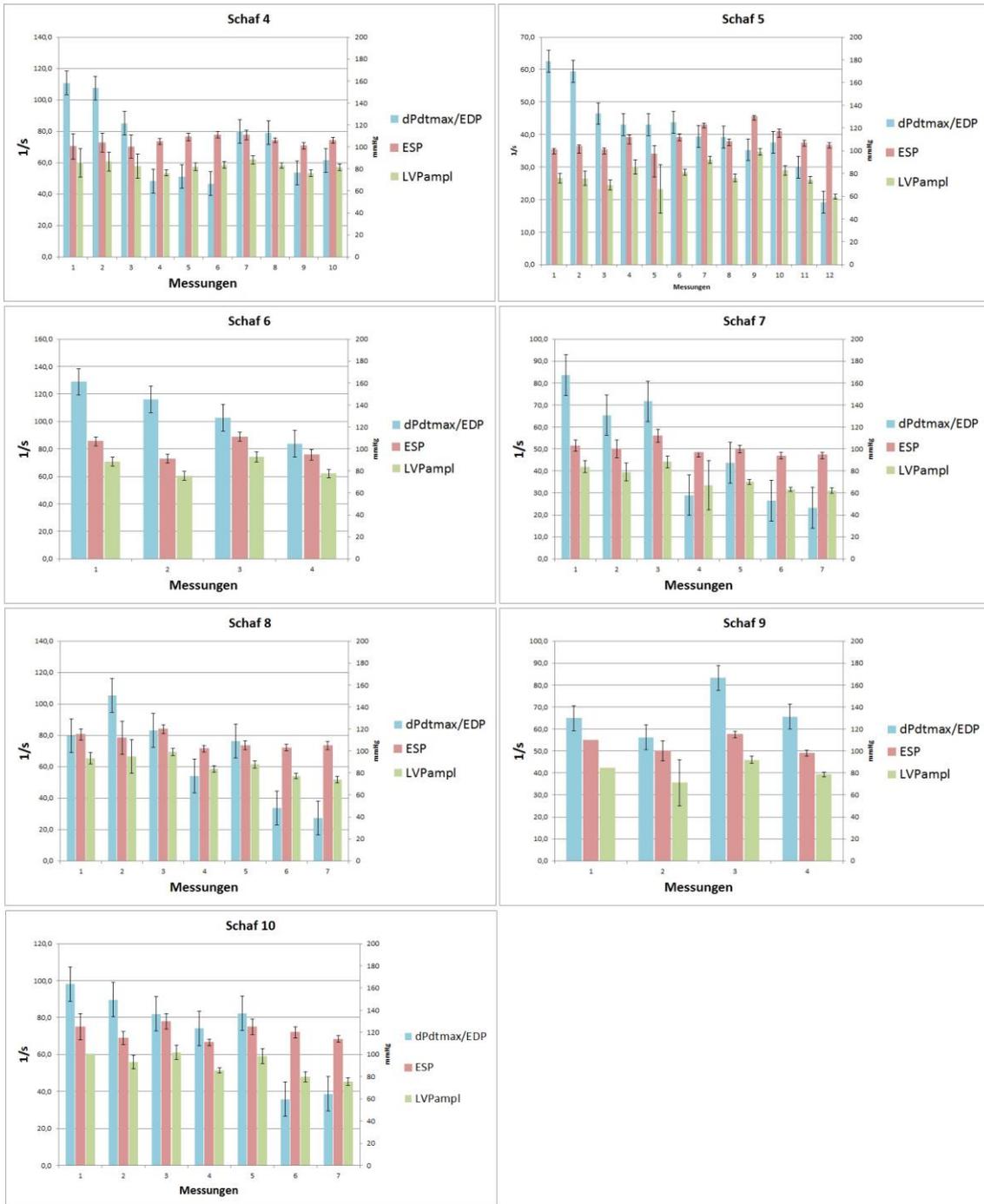


Abbildung 8: Herzinsuffizienzentwicklung anhand dP/dtmax/EDP, ESP

### 3.2.3 Der Quotient $dP/dt_{max}$ / EDP

Parallel zum  $dP/dt_{max}$  stellte sich der Verlauf der Werte aus dem Quotient aus  $dP/dt_{max}$  und EDP dar (Abb. 7). Zu Beginn lag dieser bei 88,9 (+/-22,6) 1/s. Zum Start der Frequenzrampe waren die Werte im Mittel bei 78,7 (+/- 16,9) 1/s bereits leicht reduziert. Am Peak zeigte sich ein weiterer Rückgang auf 63,5 (+/- 19,9) 1/s. Bei den vierten Messungen war der Quotient aus  $dP/dt_{max}$  /EDP nochmals weiter auf 34,0 (+/- 15,2) 1/s gefallen (38,25% des Ausgangswerts). Am größten stellte sich der prozentuale Rückgang bei Schaf 7 mit -72,25% (-60 1/s) von der Phase „Beginn“ zur „Phase „Plateau“ dar.

### 3.2.4 Der Endsystolische Druck

Der Endsystolische Druck (ESP) betrug zu Beginn im Mittel 109,7 (+/- 7,4) mmHg. Zum Start der Frequenzrampe ist der mittlere ESP leicht auf 114,3 (+/- 8,4) mmHg gestiegen. Am Peak der Frequenzrampe zeigte sich im Durchschnitt ähnliche Werte mit 114,1 (+/-11,6) mmHg. Beim Vergleich der einzelnen Werte ist der ESP bei Schaf 4 und Schaf 5 um 6,4% bzw. 25% gestiegen, bei Schaf 7, 8 und 10 durchschnittlich aber um 3,94% zum Ausgangswert bereits zurückgegangen. Hin zur Phase „Plateau“ fiel der ESP bei allen Tieren ab. Im Mittel lag der ESP bei 105,0 (+/- 6,1) mmHg (-8,14% zur Phase „Start Rampe“). Am stärksten zeigte sich eine Reduktion des ESP um 19,23% bei Schaf 5. Von 130,0 (+/- 3,1) mmHg auf letztlich 105,0 (+/- 2,6) mmHg. Der niedrigste Absolutwert des ESP trat bei Schaf 7 mit 94,8 (+/- 4,0) mmHg auf (siehe auch Abb. 8).

### 3.2.5 Der Enddiastolische Druck

Der Enddiastolische Druck (EDP) betrug zu Beginn im Mittel 21,9 (+/- 3,7) mmHg. Im Verlauf stieg der EDP über 22,4 (+/- 3,6) mmHg zum Start der Frequenzrampe und 24,6 (+/- 4,7) mmHg am Peak auf letztlich 34,4 (+/- 7,0) mmHg an. Dabei erhöhte sich der EDP durchschnittlich um 12,5 mmHg

(57,1%). Prozentual am größten fiel der Anstieg des EDP bei Schaf 7 mit 68,91% von 19,3 (+/- 2,0) mmHg auf 32,6 (+/- 2,9) mmHg aus.

### **3.3 Bowditch Effekt in vivo**

Das Messprotokoll für die Kraft-Frequenzbeziehung wurde insgesamt zu sechs festen Zeitpunkten während des Untersuchungszeitraumes angewendet. Analog der Herzinsuffizienzauswertung wurde aus jeder der vier Phasen eine Messung ausgewertet. Die erste Messung erfolgte eine Woche nach AV-Knoten-Ablation (Beginn) bei einer Stimulationsfrequenz von 70 S/min. In der anschließenden Phase „Rampe“ als Phase einer akuten Herzinsuffizienzentwicklung wurde die insgesamt vierte Messung im Mittel nach 15 +/- 0 Tagen verglichen. 14 Tage nach Erreichen des Peaks in der dritten Phase „Plateau“ wurden insgesamt 5 Messungen ausgewertet. Die letzte Messung wurde abschließend während der Phase „Ende“ bei einer Herzfrequenz von 70-90 S/min nach weiteren 36 +/- 0 Tagen durchgeführt. Die Messung in dieser Phase soll die potentielle Reversibilität der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz dieses Tiermodells zeigen.

Die Erhebung konnte bei 6/10 Tieren durchgeführt werden (60%). Bei 1 von 6 Tieren (Schaf 8) gelang es alle 6 Messungen vollständig durchzuführen (16,7%). Ein Tier verstarb vor Abschluss der Frequenzrampe (Schaf 9).

#### **3.3.1 Die Druckanstiegsgeschwindigkeit**

Zu Beginn betrug  $dP/dt_{max}$  bei einer Herzfrequenz von 60 S/min im Durchschnitt 1866,31 (+/- 317,8) mmHg/s. Eine weitere Steigerung der Herzfrequenz führte zu einer Zunahme von  $dP/dt_{max}$  um 7,8% mit einem Peak von 2012,34 (+/- 428,21) bei 80 S/min. Mit zunehmender Herzfrequenz nahm  $dP/dt_{max}$  danach bis auf 1614,12 (+/- 458,21) mmHg/s bei 140 S/min wieder ab (Tab. 3, Abb. 10 und Abb. 11)

Bei Schaf 10 stieg  $dP/dt_{max}$  am stärksten bis zu einer Herzfrequenz von 120 S/min stufenweise von 2256,81 (+/- 327,71) mmHg/s um 28,9% bis auf 2909,18 (+/- 220,51) mmHg/s an.

In der Phase „Rampe“ startete  $dP/dt_{max}$  bei 60 S/min im Durchschnitt bei 1680,75 (+/- 201,30) mmHg/s um 11% geringer im Vergleich zur Voruntersuchung. Analog den Messungen „Beginn“ kam es auch hier mit Steigerung der Herzfrequenz zu einer Zunahme von  $dP/dt_{max}$ . Bei 80 S/min lag der Peak mit 1840,19 (+/- 310,16) mmHg/s mit einer Zunahme von  $dP/dt_{max}$  um 9,5% zum Ausgangswert vergleichbar zur Phase „Beginn“.

Am stärksten fiel auch in der zweiten Phase der Anstieg von  $dP/dt_{max}$  bei Schaf 10 mit steigender Herzfrequenz aus. Von initial 1933,19 (+/- 361,91) mmHg/s stieg  $dP/dt_{max}$  bei einer Herzfrequenz von 100 S/min um 37,1% auf 2650,35 (+/- 278,32) mmHg/s an.

In der Plateauphase als Ausdruck einer chronischen Belastung fiel  $dP/dt_{max}$  bei 60S/min mit 1422,24 (+/- 200,32) mmHg/s um 23,79% geringer im Vergleich zu den ersten Messungen bzw. 15,38% zu den zweiten Messungen aus. Mit steigender Herzfrequenz zeigte sich nun in dieser Phase mit 0,85% bei 80 S/min keine wesentliche Zunahme von  $dP/dt_{max}$  mehr. Der Peak lag hier mit 1434,36 (+/- 204,43) mmHg/s 28,72% bzw. 22,05% unter den Werten der vorherigen Messungen. Mit steigender Frequenz fiel  $dP/dt_{max}$  bis auf 1148,27 (+/- 88,11) mmHg/s. Im Vergleich zu den Phasen zuvor bedeutet dies eine Reduktion um 28,86% zur ersten Messung bzw. 23,26% zur zweiten Messung.

Der Trend der Plateauphase führte sich im letzten Abschnitt weiter fort. Die durchschnittliche  $dP/dt_{max}$  betrug bei 60 S/min 876,15 mmHg/s und ist damit um 53,05% zum Ausgangswert abgefallen. Mit der nächsten Stufe bei 80 S/min nahm  $dP/dt_{max}$  um 15,55% auf 1012,40 (+/- 326,32) mmHg/s zu. Ein Maximum wurde bei 140 S/min mit 1014,95 (+/- 322,29) mmHg/s (+15,84%) im Vergleich zum Wert bei 60 S/min erreicht. Im Vergleich zur dritten bzw. ersten Messung fällt dieser Wert 11,61% bzw. 37,12% niedriger aus.

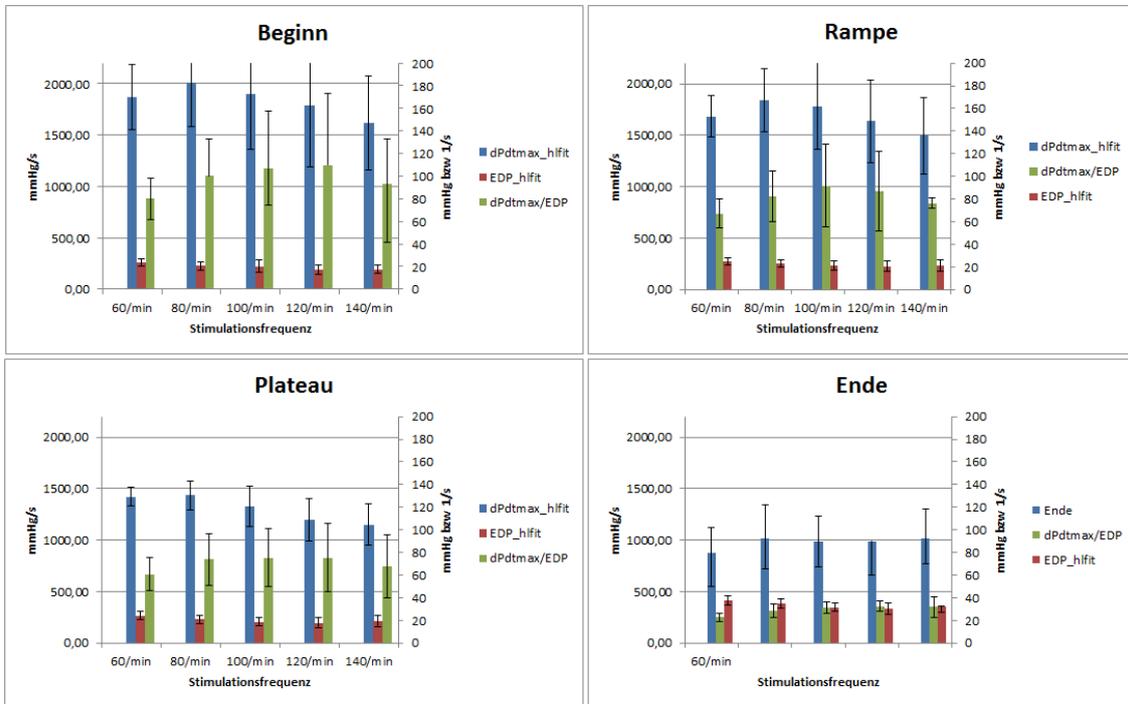


Abbildung 9: Diagramm Bowditchtreppe dP/dtmax, EDP und dP/dtmax in den Phasen „Beginn“, „Rampe“, Plateau“ und „Ende“

Phase Beginn										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax	
	M	SD								
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5	1331,1	82,6	1385,0	76,5	1070,8	29,0	1050,0	145,2	1030,0	114,5
Schaf 6	2111,5	124,6	2196,5	48,7	2137,5	214,8	2035,7	643,3	1510,6	102,1
Schaf 7	1600,0	104,6	1675,0	133,7	1532,4	100,0	1310,9	77,1	1300,0	112,3
Schaf 8	2054,8	225,2	2169,6	145,4	2030,0	114,7	1785,9	164,6	1701,3	131,6
Schaf 9	1843,6	109,6	1911,8	98,6	1804,2	131,3	1620,5	138,8	1633,7	117,7
Schaf 10	2256,8	327,7	2736,1	364,5	2816,9	388,7	2909,2	220,5	2509,2	229,8
M	1866,3	317,8	2012,3	428,2	1898,6	539,4	1785,4	594,2	1614,1	458,2

Phase Rampe										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax	
	M	SD								
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5	1360,0	150,4	1407,3	138,6	1267,1	43,9	1196,2	52,4	1139,5	39,2
Schaf 6	1888,0	130,0	2103,4	115,8	1839,3	85,6	1601,1	61,2	1480,2	133,2
Schaf 7	1697,7	147,8	1728,7	134,7	1633,9	102,6	1633,3	142,7	1432,8	120,1
Schaf 8	1500,0	161,7	1753,9	114,1	1689,9	74,3	1555,1	49,2	1426,2	39,2
Schaf 9	1705,5	156,5	1682,6	80,2	1622,1	81,2	1358,0	138,9	1219,1	66,1
Schaf 10	1933,2	361,9	2365,3	381,9	2650,4	278,3	2470,9	174,1	2280,5	576,6
M	1680,7	201,3	1840,2	310,2	1783,8	424,0	1635,8	403,2	1496,4	371,6

Phase Plateau										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5										
Schaf 6	1700,8	261,6	1698,3	196,1	1590,4	102,3	1417,6	107,2	1281,8	73,8
Schaf 7	1167,0	143,4	1171,6	105,1	1138,2	76,9	1087,3	78,4	1065,5	64,4
Schaf 8	1316,9	133,0	1314,4	106,1	1142,6	91,1	1064,8	65,4	1072,5	74,4
Schaf 9	1504,3	119,8	1553,0	84,1	1442,2	60,0	1217,1	84,2	1173,3	49,9
Schaf 10										
M	1422,2	200,3	1434,4	204,4	1328,4	195,1	1196,7	140,2	1148,3	88,1

Phase Ende										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax		dPdtmax	
	M	SD								
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5										
Schaf 6										
Schaf 7	664,4	106,9	743,5	76,0	765,7	54,9	748,2	43,5	693,6	52,5
Schaf 8	750,6	121,8	822,1	84,7	861,7	44,6	824,1	34,4	895,7	52,4
Schaf 9										
Schaf 10	1213,4	246,0	1471,6	120,6	1329,8	102,6	1402,1	154,0	1455,6	133,8
M	876,2	241,1	1012,4	326,3	985,7	246,4	991,5	292,0	1015,0	322,3

Tabelle 3: Auswertung Bowditchtreppe, dP/dtmax

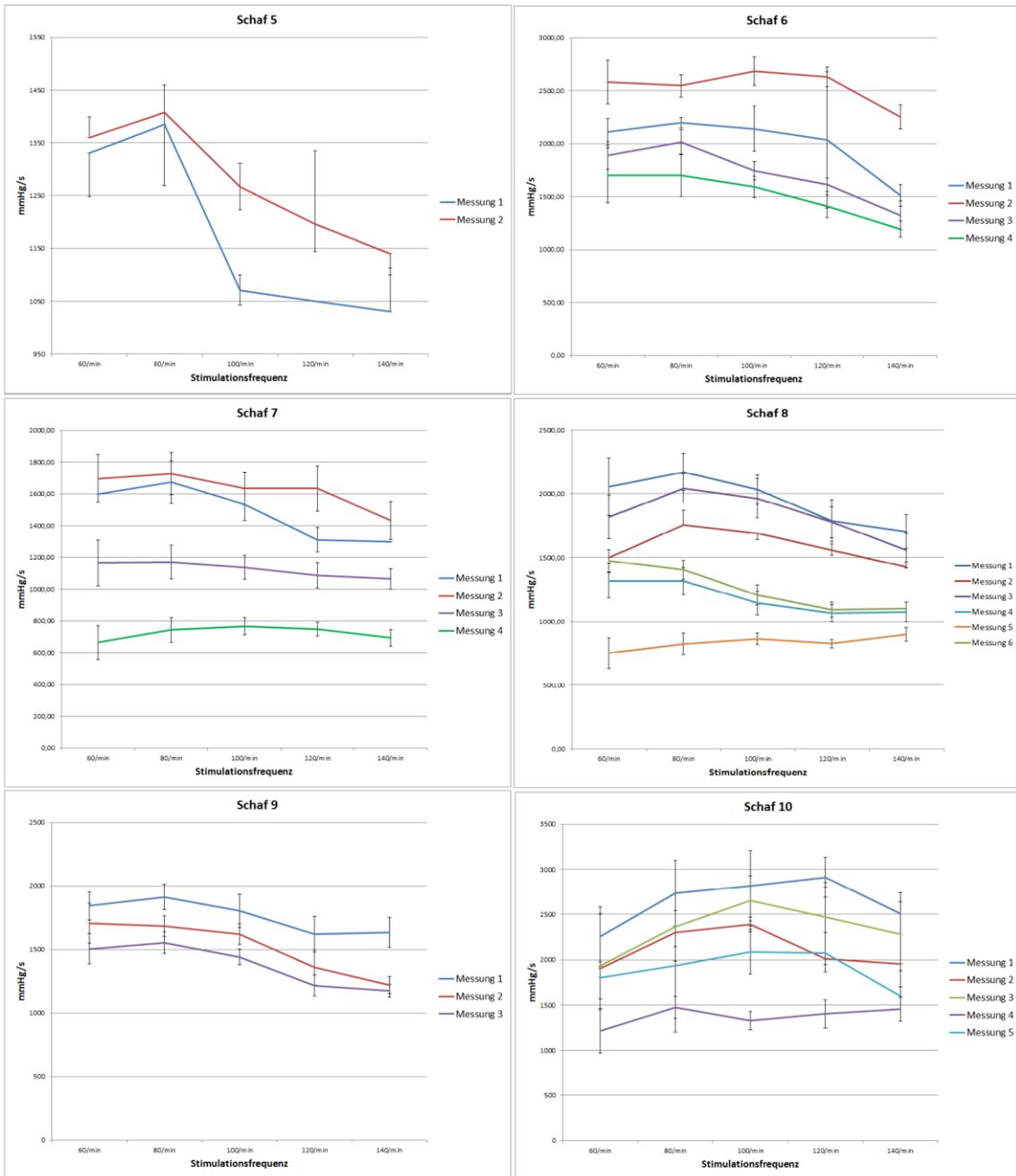


Abbildung 10: Übersicht Bowditchtreppe, dPdtmax, Schaf 5-10

### 3.3.2 Der Quotient $dP/dt_{max}/EDP$

Die erste Phase begann bei einem  $dP/dt_{max}/EDP$  von 80,04 (+/- 18,28) 1/s bei 60 S/min. Mit steigender Herzfrequenz nahm der Quotient bis zu einem Maximum bei 120 S/min mit 109,78 (+/- 63,47) 1/s um 37,15% zu (Tab. 4 und Abb. 12).

Bereits in der Phase „Rampe“ fiel der erste Wert bei 60 S/min mit 67,33 (+/- 12,51) 1/s 15,88% geringer aus. Mit steigender Herzfrequenz kam es in dieser Phase zu einer Zunahme mit Peak bei 100 S/min mit 91,96 (+/- 36,92) 1/s. Prozentual lag der Peak 16,23% unter dem Peak aus der vorherigen Phase „Beginn“.

In der „Plateauphase“ setzte sich der Trend weiter fort. Der Ausgangswert bei 60S/min lag mit 60,69 (+/- 14,48) 24,28% unter dem ersten Ausgangswert. Die Herzfrequenzstufe führte zu einem Peak bei 100 S/min mit 75,43 (+/- 25,22) 1/s (70,59 % des Wertes der Phase „Beginn“).

In der abschließenden Messphase (Phase „Ende“) fielen die Absolutwerte nochmals geringer aus. Der Quotient aus  $dP/dt_{max}/EDP$  betrug bei 60 S/min 22,98 (+/- 3,58) 1/s und entspricht damit 28,71% des Wertes bei 60/min in der Phase „Beginn“. Hier führte die Frequenzsteigerung jedoch wieder zu einer Zunahme von  $dP/dt_{max}/EDP$  mit einem Peak bei 120 S/min mit 32,60 (+/- 4,54) 1/s (+ 41,86%). Im Vergleich zur Phase „Beginn“ lag der Wert um 77,18 1/s (- 70,30%) unter dem Wert aus der Phase „Beginn“.

Phase Beginn										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP	
	M	SD								
	1/s		1/s		1/s		1/s		1/s	
Schaf 5	52,62	4,64	55,00		37,01	1,41	36,00		33,00	
Schaf 6	102,13	8,40	159,12	9,98	199,88	53,41	230,80	50,00	144,52	47,67
Schaf 7	72,73		81,30	8,03	74,62	5,05	64,64	5,55	63,41	
Schaf 8	103,36	13,60	108,87	11,87	111,88	10,56	100,21	11,20	98,74	16,07
Schaf 9	67,18	4,91	82,14	9,39	85,25	11,11	82,46	9,32	78,01	8,83
Schaf 10	82,24	14,80	114,18	18,62	132,44	28,36	144,55	17,14	138,85	19,00
M	80,04	18,29	100,10	32,83	106,85	51,18	109,78	63,48	92,76	39,77

Phase Rampe										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP	
	M	SD								
	1/s		1/s		1/s		1/s		1/s	
Schaf 5	45,00		48,17	6,63	45,05	2,91	41,54	4,55	37,69	3,33
Schaf 6	82,39	6,08	116,20	12,01	132,13	16,93	117,21	17,60	104,25	14,83
Schaf 7	68,68	6,18	74,46	6,73	73,40	9,95	73,39	7,44	65,42	18,92
Schaf 8	75,00		80,30	7,39	78,19	6,39	79,68	14,74	67,86	4,47
Schaf 9	57,77	4,57	69,17	4,82	72,35	4,56	61,91	5,89	54,55	4,24
Schaf 10	75,16	14,09	103,86	21,48	150,64	28,73	147,21	25,54	128,93	31,73
M	67,33	12,51	82,03	22,42	91,96	36,92	86,83	35,29	76,45	30,83

Phase Plateau										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP	
	M	SD								
	1/s		1/s		1/s		1/s		1/s	
Schaf 5										
Schaf 6	80,32	10,98	107,86	26,17	116,24	19,01	125,40	23,96	115,41	29,42
Schaf 7	40,67	4,09	44,37	4,89	48,14	3,68	45,37	3,56	42,28	5,86
Schaf 8	65,98	7,62	73,63	8,29	64,06	8,25	65,60	8,16	54,22	4,23
Schaf 9	55,80	5,29	69,94	7,56	73,29	4,66	64,73	6,72	59,17	5,76
Schaf 10										
M	60,69	14,48	73,95	22,59	75,43	25,22	75,28	30,05	67,77	28,18

Phase Ende										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP		dPdtmax/ EDP	
	M	SD								
	1/s		1/s		1/s		1/s		1/s	
Schaf 5										
Schaf 6										
Schaf 7	19,04	3,39	22,55	2,75	25,26	2,76	26,72	1,83	22,12	2,98
Schaf 8	22,20	3,38	26,70	2,64	32,21	1,91	33,31	2,58	28,94	2,47
Schaf 9										
Schaf 10	27,71	5,89	36,07	4,02	36,46	3,62	37,76	4,50	44,45	4,97
M	22,98	3,58	28,44	5,66	31,31	4,62	32,60	4,54	31,84	9,34

Tabelle 4: Auswertung Bowditchtreppe, dP/dtmax/ EDP

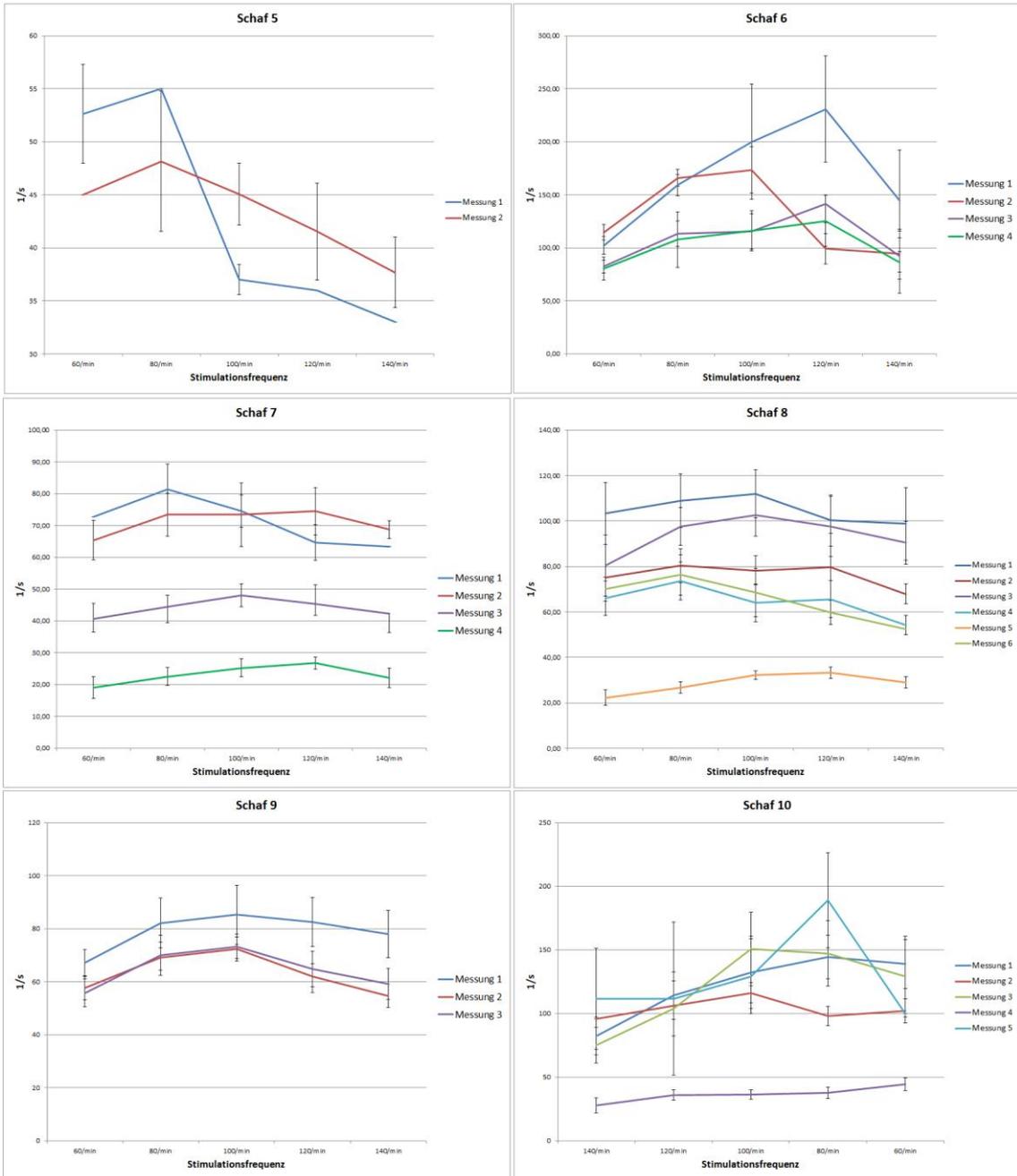


Abbildung 11: Übersicht Bowditchtreppe,  $dP/dt_{max}$ / EDP, Schaf 5-10

### 3.3.3 Lusitropie

Als Maß für die isovolumetrische Relaxation des linken Ventrikels wurde die Lusitropie in Form von  $dP/dt_{min}$  ausgewertet (Tab. 5 und Abb. 13). Vergleichbar der Entwicklung der  $dP/dt_{max}$ -Werte entwickelten sich die  $dP/dt_{min}$ -Werte mit zunehmender Herzinsuffizienz. Der initiale Ausgangswert betrug 1496,91 ( $\pm$  260,18) mmHg/s und stieg während der Frequenztreppe bis zu einem Peak bei 100 S/min auf 1786,06 ( $\pm$  347,05) mmHg/s an (+19,31%). In den nächsten Messungen fiel der Ausgangswert in der Phase „Rampe“ mit 1412,25 mmHg bereits 6 % geringer aus und sank bis zur Phase „Ende“ nochmals weiter auf 1125,71 ( $\pm$  182,99) mmHg/s (75,20% zum Ausgangswert der Phase „Beginn“). Ein Peak wurde in der Phase „Ende“ bei 80 S/min mit 1275,85 ( $\pm$  330,24) mmHg/s erreicht (+ 13,34%).

Phase Beginn										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5	-1216,7	115,0			-1722,7	3582,2				
Schaf 6	-1591,9	60,8	-1497,0	109,3	-2433,1	5731,4	-1604,8	399,0	-1636,5	132,7
Schaf 7	-1200,0	107,8	-1285,5	74,9	-1329,2	52,8	-1335,4	58,0	-1350,0	156,5
Schaf 8	-1720,1	111,3	-1748,2	66,3	-1733,1	84,1	-1835,0	68,7	-1791,7	72,9
Schaf 9	-1353,0	101,8	-1431,5	94,7	-1542,2	125,7	-1614,6	109,7	-1684,6	89,1
Schaf 10	-1896,8	121,7	-1954,9	127,2	-1956,1	131,3	-1980,0	112,1	-1995,1	148,2
M	-1496,4	260,2	-1583,4	238,5	-1786,1	347,1	-1674,0	220,2	-1691,6	210,7

Phase Rampe										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin	
	M	SD								
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5			-957,2	95,6	-1000,1	48,8	-1101,2	64,9	-1196,3	54,9
Schaf 6	-1288,5	82,7	-1369,8	71,5	-1296,9	76,9	-1367,9	98,2	-1456,7	78,3
Schaf 7	-1354,5	90,4	-1372,8	85,8	-1537,1	114,8	-1619,4	115,0	-1585,0	72,9
Schaf 8	-1300,0	100,5	-1449,7	78,0	-1589,3	51,6	-1577,2	37,0	-1640,7	30,7
Schaf 9	-1349,3	109,0	-1370,0	75,1	-1313,5	61,0	-1318,6	62,7	-1335,1	79,6
Schaf 10	-1769,0	211,4	-1943,5	160,2	-1868,1	188,4	-1815,6	169,3	-1955,8	295,5
M	-1412,3	180,3	-1410,5	287,5	-1434,2	272,3	-1466,6	231,8	-1528,3	242,0

Phase Plateau										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5										
Schaf 6	-1305,8	111,0	-1286,8	115,2	-1310,2	103,2	-1286,5	115,7	-1328,5	69,7
Schaf 7	-1174,7	68,0	-1197,7	84,2	-1177,6	50,6	-1194,8	52,8	-1267,6	71,5
Schaf 8	-1184,6	69,8	-1215,4	85,4	-1359,9	51,4	-1364,9	41,4	-1344,3	36,8
Schaf 9	-1199,3	71,5	-1249,2	79,6	-1372,8	61,8	-1283,6	64,5	-1293,5	66,4
Schaf 10										
M	-1216,1	52,5	-1237,3	34,1	-1305,1	77,2	-1282,4	60,2	-1308,5	29,9

Phase Ende										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin		dPdtmin	
	M	SD								
	mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s		mmHg/s	
Schaf 5										
Schaf 6										
Schaf 7	-932,2	49,7	-950,5	67,5	-990,4	50,0	-937,5	32,0	-953,1	41,2
Schaf 8	-1073,6	51,2	-1148,3	52,9	-1212,7	29,3	-1207,8	43,0	-1222,1	93,4
Schaf 9										
Schaf 10	-1371,3	144,4	-1728,7	120,0	-1604,4	107,9	-1638,8	130,5	-1582,9	68,4
M	-1125,7	183,0	-1275,8	330,2	-1269,2	253,9	-1261,4	288,8	-1252,7	258,0

Tabelle 5: Auswertung Bowditchtreppe, dP/dtmin

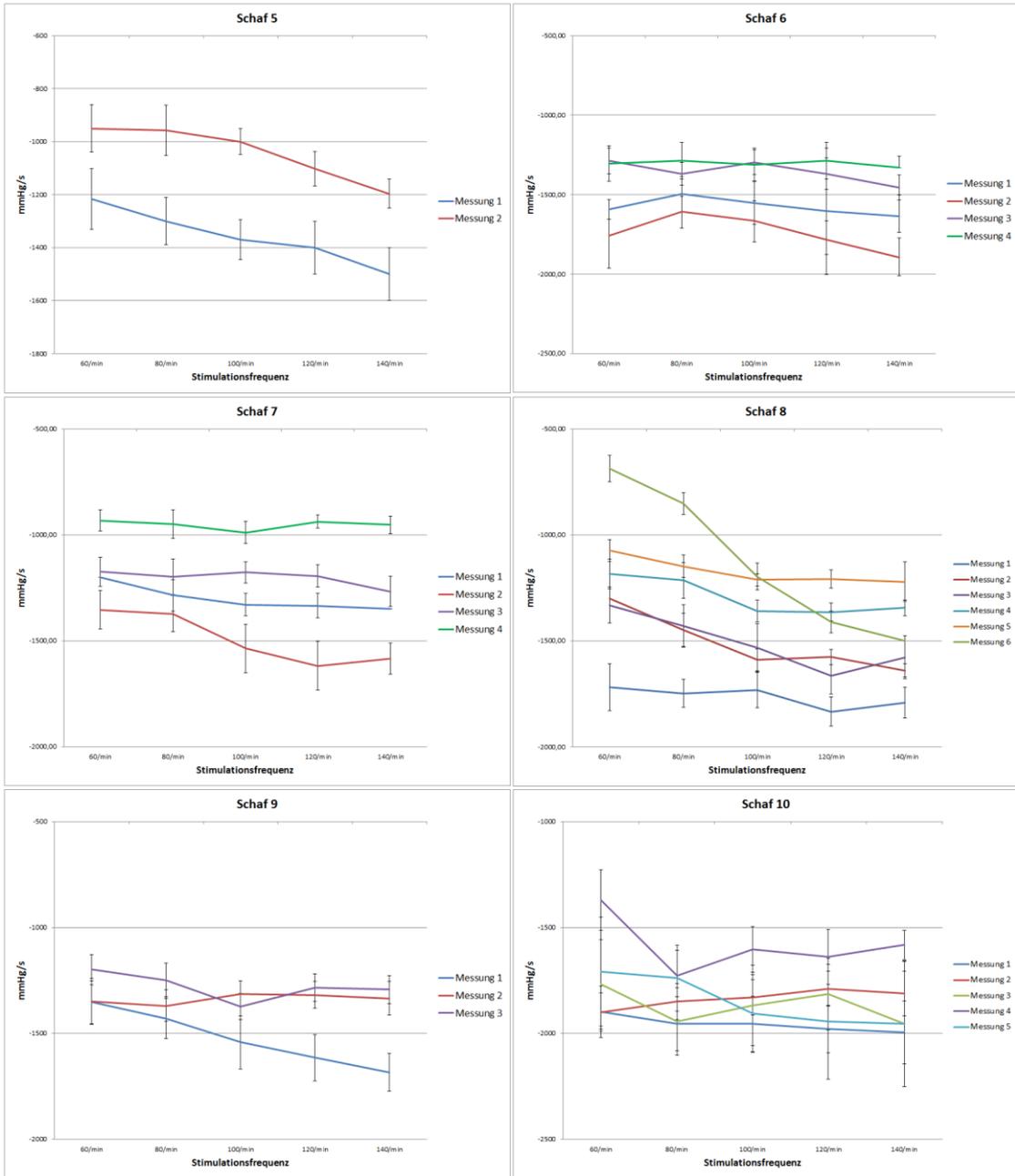


Abbildung 12: Übersicht Bowditchtreppe, dP/dtmin, Schaf 5-10

### 3.3.4 Der Endsystolische Druck

Der ESP betrug bei der ersten Messung bei 60 S/min durchschnittlich 106,89 (+/- 10,32) mmHg. Analog zu  $dP/dt_{max}$  führte die Frequenzsteigerung zu einer Erhöhung von ESP mit einem Maximum bei 100 S/min mit 108,80 (+/- 11,24) mmHg (1,79% Zunahme) (Tab. 6 und Abb. 14).

Auch beim ESP zeigten sich im Verlauf niedrigere Absolutwerte, die jedoch bei Frequenzzunahme gesteigert werden konnten. Die Phase „Rampe“ begann mit 101,55 (+/- 7,33) mmHg bei 60 S/min (95,00% zur ersten Messung) und erreichte ein Peak bei 140 S/min mit 104,09 (+/- 9,09) mmHg (95,67% zum Peak in der Phase „Beginn“). Während der Plateauphase fielen die Werte nochmals ab und starteten bei 60 S/min mit 96,61 (+/- 2,39) mmHg (90,38% zur ersten Messung) und steigerten sich um 1,26% nur noch leicht bis zu einem Peak bei 100 S/min mit 97,83 (+/- 3,37) mmHg (89,91% zum Peak in der Phase „Beginn“).

Phase Beginn										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	ESP		ESP		ESP		ESP		ESP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5	100,23	5,53	102,00	6,24	115,91	2,47	105,00	3,74	107,00	5,25
Schaf 6	104,68	3,80	102,50	6,35	100,92	5,43	101,33	3,12	100,26	7,86
Schaf 7	94,00	3,50	90,51	4,25	88,93	3,06	89,44	3,02	87,38	2,14
Schaf 8	115,47	4,06	116,65	4,42	114,28	2,94	119,46	3,19	114,19	4,20
Schaf 9	102,02	4,55	105,22	4,50	109,11	6,67	109,34	5,44	110,90	4,74
Schaf 10	124,97	4,41	126,66	5,09	123,67	6,32	123,02	4,63	121,04	5,46
M	106,89	10,32	107,26	11,54	108,80	11,24	107,93	11,23	106,80	10,76

Phase Rampe										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	ESP		ESP		ESP		ESP		ESP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5	95,00	2,87	97,52	4,45	94,41	3,21	96,47	4,69	99,45	2,84
Schaf 6	89,16	2,50	96,03	4,12	90,89	3,99	92,26	6,47	94,33	4,76
Schaf 7	103,31	3,47	102,25	4,93	105,32	5,11	106,89	4,76	102,99	4,10
Schaf 8	107,00	3,51	108,33	4,18	113,67	3,51	110,03	2,30	113,89	1,27
Schaf 9	103,95	5,25	100,71	4,77	96,03	3,29	96,28	3,78	95,40	3,68
Schaf 10	110,88	8,03	117,04	6,99	112,94	7,96	111,80	7,18	118,45	13,76
M	101,55	7,33	103,65	7,16	102,21	8,98	102,29	7,55	104,09	9,09

Phase Plateau										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	ESP		ESP		ESP		ESP		ESP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5										
Schaf 6	92,49	4,92	91,39	5,45	94,40	3,40	91,53	7,12	92,24	5,07
Schaf 7	98,08	4,04	96,27	5,46	94,75	3,25	97,79	3,36	98,23	5,27
Schaf 8	98,15	3,92	96,86	4,71	102,28	3,98	98,47	4,13	95,28	2,47
Schaf 9	97,73	4,63	96,10	4,96	99,91	3,00	96,51	4,36	96,29	5,10
Schaf 10										
M	96,61	2,39	95,16	2,19	97,83	3,37	96,08	2,72	95,51	2,16

Phase Ende										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	ESP		ESP		ESP		ESP		ESP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5										
Schaf 6										
Schaf 7	88,44	4,01	91,86	6,42	92,72	3,22	88,90	2,82	88,33	5,48
Schaf 8	95,11	3,04	98,98	2,50	103,36	2,04	101,32	2,57	101,47	2,74
Schaf 9										
Schaf 10	107,76	5,85	123,97	5,17	118,40	5,10	120,30	7,29	113,65	3,69
M	97,11	1,17	104,94	1,63	104,83	1,26	103,51	2,17	101,15	1,14

Tabelle 6: Auswertung Bowditchtreppe, ESP

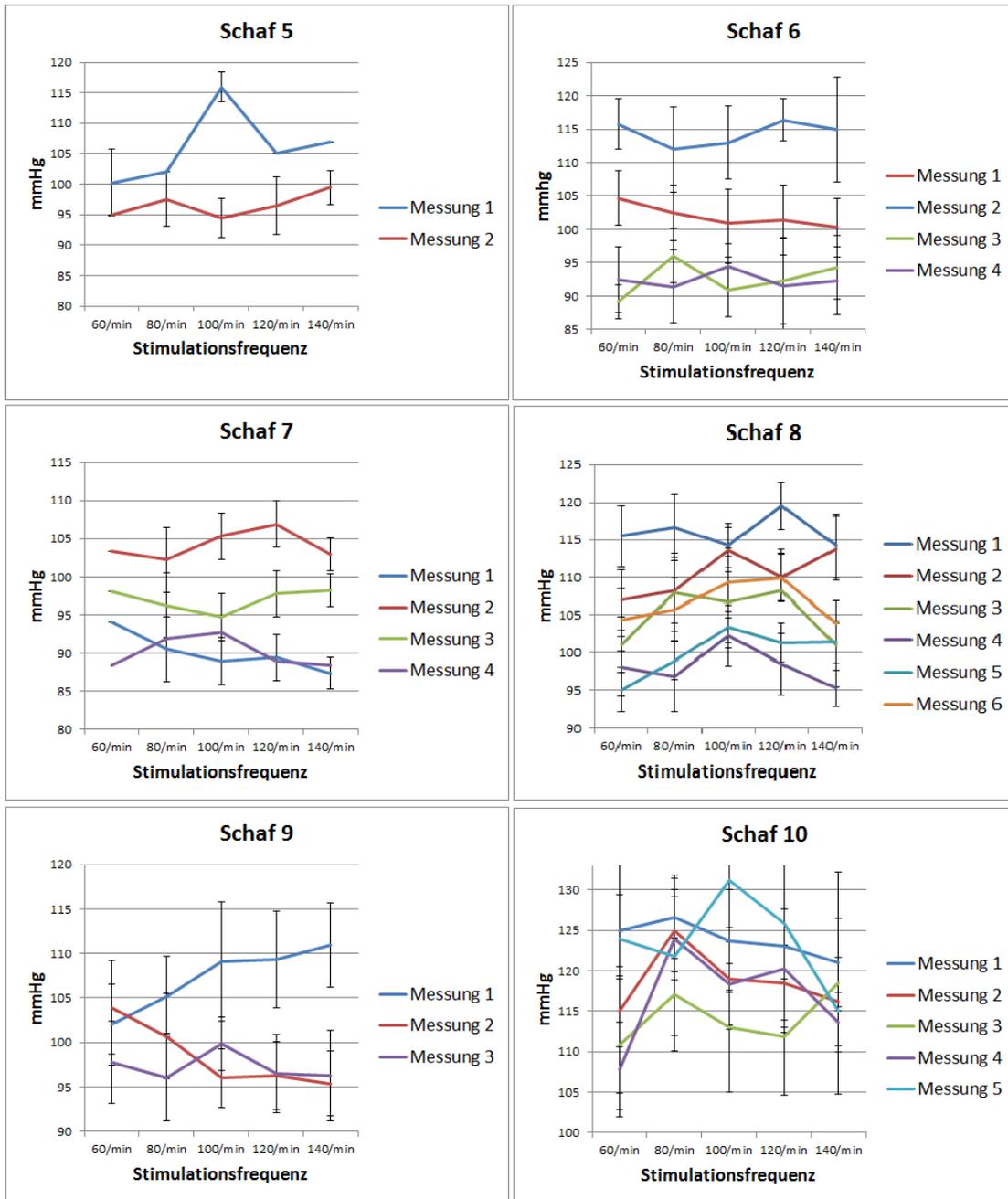


Abbildung 13: Übersicht Bowditchtreppe, ESP, Schaf 5-10

### 3.3.5 Der Enddiastolische Druck

In der Phase „Beginn“ lag der EDP im Mittel bei 24,38 (+/- 2,87) mmHg. Mit steigender Herzfrequenz ging der EDP stufenweise auf minimal 19,69 (+/- 5,98) mmHg bei 120 S/min zurück. In der folgenden Phase „Rampe“ zeigte sich der EDP bei 60 S/min um 4,43% auf 25,93 (+/-2,01) mmHg erhöht. Auch hier fiel der EDP mit zunehmender Herzfrequenz ab und erreichte bei 120 S/min minimal 20,76 (+/- 4,72) mmHg. In der Phase „Plateau“ begann der EDP bei 60 S/min mit 24,26 (+/- 3,68) mmHg auf ähnlichem Niveau wie in der Phase „Beginn“ und fiel dann bei 120 S/min bis auf 17,79 (+/- 4,43) mmHg ab (-10,68% zur Phase „Beginn“) (Tab. 7 und Abb. 15).

Im Gegensatz dazu zeigte die Einzelanalyse einzelner Tiere eine Zunahme des EDP über die Zeit (Schaf 7, Schaf 8 und Schaf 10). Bei Schaf 7 betrug der EDP in der ersten Phase 24,00 (+/- 2,35) mmHg bei 60 S/min. Auch hier fiel der EDP mit steigender Herzfrequenz ab. In der Phase „Rampe“ war der EDP bei 60 S/min auf 24,88 (+/-1,92) mmHg erhöht (+ 3,7% zum Wert der Phase „Beginn“) und war in der Phase „Plateau“ mit 28,69 (+/- 2,11) mmHg nochmals höher (+19,54% zum Wert der Phase „Beginn“). Auch in den Phasen „Rampe“ und „Plateau“ ging der EDP im Verlauf der Frequenztreppe schrittweise zurück. Die Werte blieben dabei jederzeit über den jeweiligen Werten der vorausgegangenen Phasen.

Phase Beginn										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	EDP		EDP		EDP		EDP		EDP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5	25,42	1,76	27,00	2,80	28,96	0,98	30,00	2,25	33,00	1,35
Schaf 6	21,50	2,46	14,39	4,03	11,05	2,60	9,49	2,86	10,82	2,58
Schaf 7	24,00	2,35	21,80	1,86	20,08	1,33	20,73	1,72	20,15	1,87
Schaf 8	20,06	2,28	20,05	1,52	18,24	1,34	17,91	1,33	17,40	2,05
Schaf 9	27,53	1,89	23,53	2,55	21,51	3,18	19,84	2,29	21,15	2,39
Schaf 10	27,75	2,71	24,21	2,45	21,49	1,92	20,17	2,10	18,24	1,75
M	24,38	2,87	21,83	3,95	20,22	5,29	19,69	5,98	20,13	6,64

Phase Rampe										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	EDP		EDP		EDP		EDP		EDP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5	25,00	1,10	29,45	2,56	28,23	1,79	29,06	2,71	30,42	2,30
Schaf 6	23,18	1,10	18,27	1,91	14,10	1,49	13,97	2,16	14,42	2,03
Schaf 7	24,88	1,92	23,45	2,08	22,49	2,26	22,52	2,18	22,64	2,73
Schaf 8	27,00	1,95	21,38	2,64	21,48	1,58	19,81	2,07	21,10	1,41
Schaf 9	29,60	2,32	24,42	1,72	22,48	1,48	22,00	1,83	22,43	1,52
Schaf 10	25,91	3,28	21,75	3,22	18,14	2,65	17,17	2,54	17,85	2,54
M	25,93	2,01	23,12	3,42	21,15	4,33	20,76	4,72	21,48	4,92

Phase Plateau										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	EDP		EDP		EDP		EDP		EDP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5										
Schaf 6	21,21	2,26	16,37	3,10	14,02	2,30	11,76	2,79	11,57	2,04
Schaf 7	28,69	2,11	26,57	2,44	23,74	1,85	24,04	1,66	25,64	3,57
Schaf 8	20,09	2,03	18,02	2,10	18,00	1,73	16,42	1,80	19,81	0,78
Schaf 9	27,04	1,76	22,40	2,13	19,75	1,32	18,95	1,85	20,03	2,28
Schaf 10										
M	24,26	3,68	20,84	3,98	18,88	3,49	17,79	4,43	19,26	5,02

Phase Ende										
Tier	60/min		80/min		100/min		120/min		140/min	
	EDP		EDP		EDP		EDP		EDP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	mmHg		mmHg		mmHg		mmHg		mmHg	
Schaf 5										
Schaf 6										
Schaf 7	35,10	2,56	33,22	3,46	30,50	2,26	28,08	1,94	31,91	4,70
Schaf 8	33,78	1,91	30,50	2,17	26,82	1,77	24,88	2,12	31,04	1,39
Schaf 9										
Schaf 10	44,11	3,84	41,02	2,90	36,65	2,75	37,40	4,40	32,98	3,50
M	37,66	0,80	34,91	0,53	31,32	0,40	30,12	1,12	31,98	1,37

Tabelle 7: Auswertung Bowditchtreppe, EDP

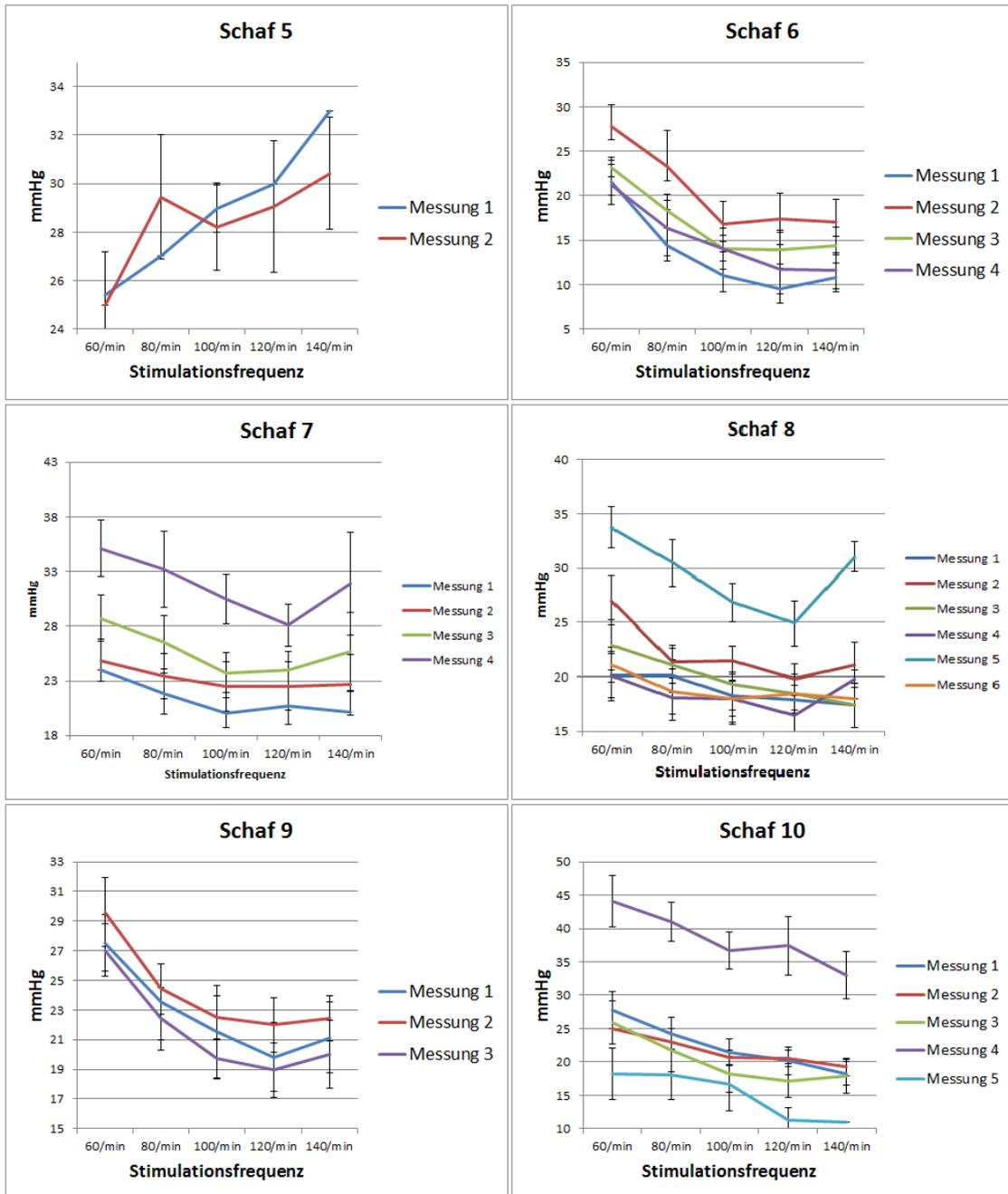


Abbildung 14: Übersicht Bowditchtreppe, EDP, Schaf 5-10

## **4 Diskussion**

Die von uns durchgeführte Studie mit den hier vorliegenden Ergebnissen untersuchte den Bowditch-Effekt in Abhängigkeit der Ausprägung einer Herzinsuffizienz. Bei Schafen wurde durch stabile AV-Blockierung eine Schrittmacherabhängigkeit erzeugt und anhand tachykarder Überstimulation im Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz erzeugt. Dabei wurde der Bowditcheffekt durch hämodynamische in-vivo Parameter wie die Druckerhöhungsgeschwindigkeit, der enddiastolische Druck im linken Ventrikel sowie der endsystolische Druck im linken Ventrikel untersucht und ausgewertet.

### **4.1 Diskussion der Methoden**

#### **4.1.1 Tiermodelle**

Zu einer Herzinsuffizienz können viele Ursachen führen. Letztendlich verursachen alle eine verminderte Herzleistung aufgrund fehlerhafter Füllung und/ oder Auswurf Funktion. Dafür wurden einige Tiermodelle mit ganz unterschiedlichen klinischen Merkmalen beschrieben [56]. Um Studien an Tiermodellen auf den Menschen übertragen zu können, sollten vergleichbare anatomische und physiologische Merkmale vorhanden sein. Um neue Therapieansätze in der präklinischen Phase zu validieren, benötigt es üblicherweise Großtiermodelle. Bei diesen sind die Struktur des Herzens sowie die Physiologie zu der des Menschen vergleichbar. Aufgrund der Größe der zu implantierenden kardialen Devices lassen sich experimentelle Studien zu Devicetherapien nur an größeren Tieren durchführen [56]. Für die klinische Übertragung von Ergebnissen aus Labor- und Kleintiermodellen sind weiterführende Untersuchungen an Großtieren essentiell. Da es kein ideales Tiermodell zum menschlichen Herzkreislaufsystem gibt, müssen die spezifischen Vor- und Nachteile eines Modells bei der Auswahl berücksichtigt werden.

Es wurden bereits einige Tiermodelle mit der Entwicklung von Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz beschrieben. Eine Herzinsuffizienz kann experimentell durch eine Volumen- oder Druckbelastung, einen Myokardinfarkt oder andere Methoden, die das Myokard schädigen, erzeugt werden [58].

Die Volumenbelastung kann durch übermäßige intravenöse Infusionszufuhr, eine Aortenklappeninsuffizienz oder ein Vorhofseptumdefekt hervorgerufen werden. Nach Smith et al. eignen sich diese Modelle vor allem um Hormon und Elektrolytstörungen zu untersuchen. Dagegen kann eine hohe Druckbelastung für das Herz durch eine Stenose der Aorta oder Pulmonalarterie oder durch Stenosen der Aorten-/ Pulmonalklappe hervorgerufen werden. Experimentell können durch koronare Embolisation (Ligatur, Microsphaeren, Coils) oder durch chronische Hypoxie ein Myokardinfarkt induziert werden [63-66]. Kardiotoxische Substanzen, die das Bild einer Kardiomyopathie hervorrufen sind zum Beispiel Barbituratüberdosierungen, Adriamycin oder Flurazolidon. Nachteil all dieser Verfahren ist die erhöhte Mortalität der Tiere [67]. Unter anderem gilt es dies bei der Durchführung der genannten Methoden zu bedenken und zu berücksichtigen.

Nach 3-4 wöchiger Überstimulation konnte bereits an Hunden, Schweinen und Schafen eine fortschreitende und reproduzierbare Kardiomyopathie erzeugt werden [56]. Die Verlässlichkeit, sowie die zum Menschen vergleichbaren hämodynamischen Veränderungen sind die Hauptvorteile dieses Modells. Limitationen ergeben sich hierbei vor allem durch die Reversibilität bei aussetzendem Pacing sowie die fehlende Myozytenhypertrophie und Gewebsfibrosierung [56, 60]. Auch in unserer Studie führte ein Aussetzen der Überstimulation (Schaf 4 und 5) zu einem Rückgang bzw. einer späteren Ausprägung der Herzinsuffizienz.

Die Ursache einer Herzinsuffizienz hat häufig Einfluss auf den weiteren Verlauf und die Therapie. Daher sollten Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen durchgeführt werden. Eine chronische Herzinsuffizienz wurde bereits an diversen Tieren induziert [56, 68-70]. Schafe eignen sich aufgrund

ihres moderaten Körpergewichts und ihres Verhaltens besonders gut für Forschungen zu interventionellen Therapien [70]. Kardiovaskulär ähnelt sich die kontraktile Kinetik von Schafen und Menschen sehr. Die Herzfrequenz wird bei Schafen mit 60-120 S/min und der systolischer Blutdruck mit 90 – 115 mmHg angegeben [58]. Donhauser et al. untersuchten Veränderungen im 3-Kanal-EKG nach Induktion einer akuten Herzinsuffizienz an Schafen. Dabei wurde durch intravenöse Verabreichung mit isotoner Kochsalzlösung an primär herzgesunden Tieren eine Volumenüberladung und konsekutive Erhöhung des extravasalen Lungenwassers induziert. Bei Studien unter Allgemeinanästhesie stellen die Narkotika und schwankende Narkosetiefe jedoch häufig beeinflussende Faktoren auf die Messwerte dar [9].

Tachykardie induzierte Herzinsuffizienz (TIHF) führt beim Menschen zu hämodynamischen Veränderungen wie Verminderung des Herzzeitvolumens und der systolischen Pumpfunktion (ESP/ dP/dtmax) sowie zu erhöhten Füllungsdrücken (EDP) [71]. In Studien an Patienten mit Vorhofflimmern und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zeigte sich bei bis zu 50% eine TIHF [71]. Nach Sutton et al. kommt eine Herzinsuffizienz durch Überstimulation sehr nah an die physiologische Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Tachy-/ Arrhythmien heran [68]. Als erstes zeigten bereits 1962 Whipple et al., dass durch tachykardes Pacing eine reversible Herzinsuffizienz an gesunden Herzen induziert werden kann [59]. Dabei entwickelt sich durch tachykardes Pacing eine Herzinsuffizienz mit biventrikulärer Pumpdysfunktion, biventrikulärer kardialer Dilatation und nicht-ischämisch bedingter ventrikulärer Kontraktilitätseinschränkung [72, 73]. Als Komplikation können dabei diverse Arrhythmien wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern und supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien auftreten. Auch in unserer Studie trat nach 119 Tagen bei einem Tier (Schaf 10) ein tachykardes Vorhofflattern auf.

Der Bowditcheffekt wurde bisher vor allem an in-vitro-Untersuchungen dargestellt. Henry Pickering Bowditch beschrieb 1871 zuerst den nach ihm

benannten Bowditcheffekt, der auch als Treppenphänomen bekannt wurde. Er konnte durch elektrische Stimulation des myokardialen Apex bei Fröschen zeigen, dass es bei Myozyten mit steigender Stimulationsfrequenz zu einer Zunahme der Kontraktionskraft kommt [32, 33]. Einige Jahre später erst, konnte gezeigt werden, dass der Bowditcheffekt bei insuffizienten Herzen ausbleibt [74, 75]. Dieses Verständnis führte zu grundlegenden Therapiestrategien der chronischen Herzinsuffizienz, wie zum Beispiel der Herzfrequenzkontrolle durch Beta-Blocker-Therapie [76-78].

Zhang et al. untersuchte den Bowditcheffekt an Mäusen durch invasive Messungen. Anhand transthorakaler Katheterisierung des linken Ventrikels konnten in-vivo Druck-Volumen-Kurven und dP/dtmax-Werte gemessen und der Bowditcheffekt dargestellt werden [79].

Zuletzt wurde von Bombardini et al. die Kraft-Frequenz-Beziehung echokardiographisch am Menschen während einer Stressechokardiuntersuchung dargestellt. Der ausbleibende Anstieg bzw. der flachte Kurvenverlauf der Kraft-Frequenz-Beziehung kann damit allem für frühzeitige Identifikation von asymptomatischen Patienten mit bereits vorhandener eingeschränkter kontraktile Reserve und latenten globalen Dysfunktion von klinischer Relevanz sein [80].

#### **4.1.2 Ablation**

In unserer Studie wurde an Schafen zur parallelen Untersuchung der AV-Überleitungszeit interventionell ein kompletter AV-Block (AV-Block III Grades) erzeugt. Bei 5 von 7 Tieren (71,3%) blieb die Blockierung anhaltend bis zur Euthanasie nach 147 +/- 35,9 Tagen bestehen. Zur Ablation platzierten wir einen Katheter in die V. femoralis und führten diesen bis zum rechten Herzen vor. Anhand intrakardialer EKG-Ableitung wurde der AV-Knoten anhand des HIS-Bündel-EKGs im Bereich des Annulus der Trikuspidalklappe identifiziert und ein AV-Block induziert. Komplikationen wie Arrhythmien, Septumperforation

oder Thrombenbildung an der Katheterspitze traten dabei nicht auf. Vanderbrink et al. beschrieben vor allem bei Verwendung von Microwellen-Strom Komplikationen wie Thrombenbildung oder transmurale Läsionen. Um dies zu minimieren empfahlen Sie eine Temperaturkontrolle an der Katheterspitze bei Ablationen durchzuführen [81]. Ebenfalls um mögliche Komplikationen der Intervention zu Reduzieren verwendeten Bru et al. in einer Studie zur Ablation des AV-Knotens an Schafen die Anwendung von „very high frequency“ Strom anstatt „radio-frequency“ Strom durch und empfahlen zudem eine prophylaktische Antikoagulation während des Eingriffs [82, 83].

#### **4.1.3 Inotropie**

Die Kontraktilität steht als Maß für die Arbeit des Herzens. Es ist die Fähigkeit des Myokards in einer gewissen Zeit Druck aufzubauen und damit Volumen in einer gewissen Zeit auszuwerfen und den Organismus zu versorgen. Inotropie stellt die Beeinflussung der Kontraktilität dar. Positive Inotropie führt zur Steigerung der Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dP/dt$ . Die Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dP/dt_{max}$  des linken Ventrikels ist das Maximum des intraventrikulären Druckanstiegs während der Systole. Dabei ist  $dP/dt_{max}$  sowohl von der Myokardkontraktilität, als auch von Vor- und Nachlastbedingungen abhängig. Die Einschätzung der Kontraktilität wird dadurch verbessert, indem  $dP/dt_{max}$  zum EDP korreliert wird. Blaudzun et al. zeigten, dass der Quotient  $dP/dt_{max}/EDP$  vorlastunabhängig ist und vorzugsweise im klinischen Setting zur Beurteilung der Kontraktilität herangezogen werden soll [84]. Entsprechend erfolgte die Auswertung in unserer Arbeit neben der  $dP/dt_{max}$ -Messung auch in der Darstellung des Quotienten  $dP/dt_{max}/EDP$ .

Ein Maß für die isovolumetrische Relaxation (Lusitropie) stellt der Wert  $dP/dt_{min}$  dar. Allerdings werden die Werte vor allem durch Änderungen der Nachlast oder der Kontraktilität beeinflusst und können daher nur eingeschränkt Aufschluss über die linksventrikuläre Relaxation geben. Im Rahmen einer

Herzinsuffizienz kommt es zu einer Abnahme der Lusitropie durch steigende Füllungsdrücke und myokardiale Wandspannung [79].

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Herzinsuffizienz**

Zahlreiche Studien untersuchten bisher den Verlauf und die Entwicklung der akuten Herzinsuffizienz [68, 69, 85]. Durch tachykardes Pacing mit Frequenzen über 180 S/min oder durch Mikroembolisation von Koronararterien wurde rasch eine akute Herzinsuffizienz erzeugt. Demgegenüber lag der Fokus unserer Studie auf der Induktion und Entwicklung einer progredienten chronischen Herzinsuffizienz. Dieser Effekt wurde an primär herzgesunden Tieren (Schafen) mit Hilfe von stufenweise steigender Frequenz-Überstimulation erzeugt. Dieses Modell sollte den langsamen pathophysiologischen Umbauprozess des Organismus, ohne akute Schädigung (z.B. Myokardinfarkt), darstellen.

Zur Dimensionierung einer Herzinsuffizienz zogen wir die gemessenen Parameter der Druckerhöhungsgeschwindigkeit, des enddiastolischen Drucks sowie des endsystolischen Drucks heran. Dabei zeigten sich mit andauernder und fortschreitender Überstimulation eine Abnahme der Druckerhöhungsgeschwindigkeit und ein Anstieg des enddiastolischen Drucks. Powers JC. et al. definierte bei Hasen nach tachykardem Pacing einen linkeventrikulären  $dP/dt_{max} < 1500$  mmHg/s und/ oder einen EDP  $> 25$  mmHg als Werte für eine Herzinsuffizienz [86]. Im Vergleich dazu lagen in unserer Studie die durchschnittlichen Werte für  $dP/dt_{max}$  zu Beginn der Überstimulation deutlich über 1500 mmHg/s und gingen im Verlauf im Durchschnitt auf 1092,2 ( $\pm 325,2$ ) mmHg/s zurück. Auch beim EDP entwickelten sich die Werte in unserer Studie auf diesen Schwellenwert zu und lagen gegen Ende der Überstimulation mit 34,4 ( $\pm 7,0$ ) mmHg deutlich darüber.

Für Schafe wurden bisher keine konkreten Schwellenwerte definiert. Anhand von Parametern wie Inappetenz, Dyspnoe und Müdigkeit zeigte sich im Verlauf jedoch auch klinisch das Bild einer Herzinsuffizienz.

#### **4.2.2 Bowditcheffekt**

In unserer Studie zeigte sich, dass über den Zeitverlauf, mit zunehmender Entwicklung einer Herzinsuffizienz, eine Frequenzsteigerung zu einer gewissen Zunahme der Inotropie führen konnte. Mit fortschreitender chronischer Herzinsuffizienz fielen die Ausgangswerte und Maximalwerte jedoch geringer aus. Ähnliches zeigte sich bereits in der Studie von Mulieri et al. aus dem Jahr 1992. Sie konnten zeigen, dass es sowohl bei gesunden als auch insuffizienten menschlichem Kardiomyozyten mit steigender Stimulationsfrequenz zu einer Kontraktionszunahme mit Peak-Werten der Kontraktionskraft kommen kann. Dabei traten jedoch signifikant niedrige Ausgangswerte und prozentual niedrigere Peak-Werte der Kontraktionskraft bei insuffizienten Herzen auf. Die maximale Kontraktionskraft wurde beim gesunden Herzen signifikant später (174 S/min vs. 81 S/min) erreicht [35]. Auch in unserer Untersuchung zeigte sich für den Quotienten aus  $dP/dt_{max}$  und EPD, dass am gesunden bzw. wieder erhaltenen Herzen (Phase „Beginn“ und Phase „Ende“) absolut und prozentual höhere Kontraktionskraftwerte mit höheren Herzfrequenzen (120 S/min vs. 80 S/min) im Vergleich zum insuffizienten Herzen (Phase „Rampe“ und Phase „Plateau“) erreicht werden.

In Bezug auf die Lusitropie beschrieben Feldman et al. 1988 bei Patienten mit Kardiomyopathie ebenfalls einen ausbleibenden Anstieg bzw. flachen Abfall der  $dP/dt_{min}$ -Werte mit steigender Stimulationsfrequenz [87]. Vergleichbar dazu stieg in unserer Untersuchung  $dP/dt_{min}$  anfänglich bis zu seinem Maximum um 19,31% bei einer Stimulationsfrequenz von 100 S/min an. Im Verlauf fiel auch hier die Steigerung flacher (+13,34%) und der Peak früher (80 S/min) aus.

### 4.2.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden anhand eines sehr kleinen Kollektives ermittelt und sind statistisch dahingehend zu bewerten. Die Zahl der untersuchten Tiere entspricht hierbei jedoch dem in der Literatur zu findenden Maß, welches auch in anderen Studien Anwendung fand [9, 66, 70, 88].

Die Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dP/dt_{max}$  lässt auch in Relation zum EDP nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die kardiale Funktionsleistung zu, da weitere Faktoren wie zum Beispiel die Nachlast Einfluss darauf nehmen können. Dennoch zeigten sich in unserer Untersuchung Ergebnisse, die mit denen in der aktuellen Literatur vergleichbar sind und somit eingeordnet werden können [87]. Wir schließen daraus, dass das von uns verwendete Tiermodell zur Entwicklung einer reproduzierbaren Herzinsuffizienz geeignet scheint. Speziell die Auswirkung der Kraft-Frequenz-Beziehung oder die Auswirkungen und Komplikationen ventrikulärer Schrittmachertherapie bei Herzinsuffizienzpatienten können an diesem in-vivo Modell untersucht werden. Zukünftig könnten sich damit weitere und differenzierte Devicetherapien entwickeln lassen.

## 5 Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung mit steigender Inzidenz. Aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen der Herzstruktur kommt es mit Fortschreiten der Erkrankung zu sekundären Begleiterkrankungen (z.B. Herzrhythmusstörungen oder Vorhofdilatation). Dabei werden physiologische Kompensationsmechanismen im Verlauf abgeschwächt bzw. unwirksam. Die hier durchgeführte Untersuchung soll den Bowditcheffekt als einen dieser Mechanismen in Ausprägung einer chronischen Herzinsuffizienz darstellen.

Hierfür wurde an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg 2011 ein Tiermodell mit insgesamt 10 erwachsenen Hausschafen untersucht. Bei den primär herzgesunden Tieren wurde durch Frequenz-Überstimulation mit Hilfe eines implantierten biventrikulären Herzschrittmachers eine chronische Herzinsuffizienz induziert. Im Rahmen der Verlaufsbeobachtungen wurde in vivo die Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dP/dt_{max}$ , der enddiastolische sowie endsystolische Druck durch einen implantierten Drucksensor gemessen.

Insgesamt konnte bei 7/10 Tieren eine chronische Herzinsuffizienz induziert und parallel Daten für die Darstellung des Bowditcheffekts erhoben werden.

Anhand der gemessenen  $dP/dt_{max}$ -, EDP- und ESP-Werte konnte der Bowditcheffekt dargestellt werden. Mit Ausprägung einer chronischen Herzinsuffizienz fiel dieser im Verlauf deutlich geringer aus, blieb aber stets nachweisbar.

Es konnte gezeigt werden, dass dieser Kompensationsmechanismus bei einem insuffizienten Herzen mit Fortschreiten der Erkrankung geringer ausgeprägt ist. Diese Auswertungen entsprechen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen des Bowditcheffekts.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hoppe, U.C., et al., *Guidelines for therapy of chronic heart failure*. Zeitschrift für Kardiologie, 2005. 94(8): p. 488-509.
2. Rickenbacher, P., *Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie*. Swiss Medical Forum, 2001. Nr. 1/2.
3. Ho, K.K., et al., *Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects*. Circulation, 1993. 88(1): p. 107-115.
4. Kannel, W.B., et al., *Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure*. Journal of the American Medical Association, 2008. 300(21): p. 2545-2547.
5. Stewart, S., et al., *Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century?* Heart, 2003. 89(1): p. 49-53.
6. McMurray, J.J., et al., *Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure*. Heart, 2000. 83(5): p. 596-602.
7. Stewart, S., et al., *The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK*. European Journal of Heart Failure, 2002. 4(3): p. 361-371.
8. Bundesärztekammer, et al., *Chronische Herzinsuffizienz*. Nationale Versorgungsleitlinie Langfassung, 2019. 3. Auflage.
9. Donhauser, J., *Abnormalities in 3 lead ECG during acute cardiac decompensation*. Dissertation, Medizinische Fakultät, Universität Würzburg. 2014.
10. Berry, C., et al., *Economics of chronic heart failure*. European Journal of Heart Failure, 2001. 3(3): p. 283-291.
11. Remme, W.J., et al., *The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal, 1997. 18(5): p. 736-753.

12. Levy, D., et al., *Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure*. New England Journal of Medicine, 2002. 347(18): p. 1397-1402.
13. Shoaib, A., et al., *Mode of presentation and mortality amongst patients hospitalized with heart failure? A report from the First Euro Heart Failure Survey*. Clinical Research in Cardiology, 2019. 108(5): p. 510-519.
14. Cohn, J.N., et al., *Valsartan Heart Failure Trial, A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. New England Journal of Medicine, 2001. 345(23): p. 1667-1675.
15. Lam, P.H., et al., *Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial*. European Journal of Heart Failure, 2018. 20(2): p. 359-369.
16. Davies M.K., et al., *Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the general population: Main findings from the ECH-OES (Echocardiographic Heart of England Screening) Study*. Lancet, 2001. 358: p. 439–445.
17. Abraham, W.T., et al., *In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. 46(1): p. 57-64.
18. Nieminen, M.S., et al., *EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population*. European Heart Journal, 2006. 27(22): p. 2725-2736.
19. Versteeg H., et al., *Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Is It Time to Expand the Criteria?* Pacing and Clinical Electrophysiology, 2009. 32(10): p. 1247-1256.
20. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
21. Herold, G., et al., *Innere Medizin*. 2011.

22. Hunt SA, et al., *ACC/AHA Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult*. *Circulation*, 2005. 112(12): p. e154–e235.
23. Brodde, O.E., et al., *Signal transduction mechanisms controlling cardiac contractility and their alterations in chronic heart failure*. *Cardiovascular Research*, 1995. 30(4): p. 570-584.
24. Neubauer, S., *The failing heart - an engine out of fuel*. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(11): p. 1140-1151.
25. Klünder, J., *Elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom und Nebivolol versus alleiniger Nebivololtherapie bei Patienten mit tachykardieinduzierter linksventrikulärer Dysfunktion bei Vorhofflimmern - eine prospektiv randomisierte Studie. (NEBICAR-TRIAL)*. Dissertation, Medizinischen Fakultät Charité, Universität Berlin, 2012.
26. Husser, O., *Regulation kardialer K<sup>+</sup>-Kanäle und deren Blockade im Modell der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz*. Dissertation, Medizinische Fakultät, Universität Regensburg, 2010.
27. Taegtmeyer, H., *Metabolism - the lost child of cardiology*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. 36(4): p. 1386-1388.
28. Sagawa, K., et al., *Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses"*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1990. 22(3): p. 253-254.
29. Holubarsch, C., et al., *Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels*. *Circulation*, 1996. 94(4): p. 683-689.
30. Starling, E.H. , et al., *The regulation of the energy output of the heart*. *Journal of Physiology*, 1927. 62(3): p. 243-261.
31. Holubarsch, C., et al., *The heart in heart failure. Ventricular and myocardial alterations*. *European Heart Journal*, 1991. 12 Suppl C: p. 8-13.
32. Lakatta, E.G., *Beyond Bowditch: the convergence of cardiac chronotropy and inotropy*. *Cell Calcium*, 2004. 35(6): p. 629-642.

33. Bowditch, H.P., *Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen*, Berichte über die Verhandlungen der Königlich-Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig: Mathematisch-Physische Klasse 23, 1871. p. 652-689.
34. Brink, A.J., et al., *A comparison of stimulation frequency and electro-augmentation on myocardial function, extensibility, coronary flow rate, oxygen consumption and glucose metabolism*. European Journal of Clinical Investigation, 1972. 2(4): p. 250-258.
35. Mulieri, L.A., et al., *Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure*. Circulation, 1992. 85(5): p. 1743-1750.
36. Alpert, N.R., et al., *Human heart failure: determinants of ventricular dysfunction*. Advances in Experimental and Medical Biology, 1997. 430: p. 97-108.
37. Alpert, N.R., et al., *The failing human heart*. Cardiovascular Research, 2002. 54(1): p. 1-10.
38. Brink, A.J., et al., *Work performance of the isolated perfused beating heart in the hereditary cardiomyopathy of the Syrian hamster*. Circulation Research, 1967. 21(3): p. 391-401.
39. Cruz, N., et al., *Chronic administration of carvedilol improves cardiac function in 6-month-old Syrian cardiomyopathic hamsters*. Pharmacology, 2007. 80(2-3): p. 144-150.
40. Baldasseroni, S., et al., *Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure*. American Heart Journal, 2002. 143(3): p. 398-405.
41. Schoeller, R., et al., *First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy*. American Journal of Cardiology, 1993. 71(8): p. 720-726.
42. Moss, A.J., et al., *MADIT-II: clinical implications*. Cardiac Electrophysiology Review, 2002. 6(4): p. 463-465.
43. Bramlet, D.A., et al., *Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function*. Circulation, 1983. 67(5): p. 1059-1065.

44. Soran, O., et al., *Effect of inotrope withdrawal on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: results of the vesnarinone trial withdrawal substudy*. *Journal of Cardiac Failure*, 1999. 5(3): p. 195-202.
45. Eckardt, L., et al., *Updated ESC guideline: innovations for the treatment of ventricular arrhythmias and recommendations for prevention of sudden cardiac death*. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 2016. 27(3): p. 288-294.
46. Israel, C.W., et al., *Commentary on the 2010 ESC guidelines on device therapy in heart failure*. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 2012. 23(1): p. 33-37.
47. Breitenstein, A., et al., *Devices in Heart Failure Patients-Who Benefits From ICD and CRT?* *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2019. 6: p. 111.
48. Wikstrom, G., et al., *The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial*. *European Heart Journal*, 2009. 30(7): p. 782-788.
49. Moss, A.J., et al., *Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events*. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(14): p. 1329-1338.
50. Adabag, S., et al., *Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. 58(9): p. 935-941.
51. Ali-Hassan-Sayegh, S., et al., *Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure is a reversal therapy*. *Indian Heart Journal*, 2017. 69(1): p. 112-118.
52. Gasparini, M., et al., *Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 48(4): p. 734-743.
53. Willy, K., et al., *Long-term experience of atrioventricular node ablation in patients with refractory atrial arrhythmias*. *Heart Vessels*, 2020. 35(5): p. 699-704.

54. Gasparini, M., et al., *Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations*. *European Journal of Heart Failure*, 2018. 20(10): p. 1472-1481.
55. Ganesan, A.N., et al., *Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012. 59(8): p. 719-726.
56. Houser, S.R., et al., *Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation Research*, 2012. 111(1): p. 131-150.
57. Spannbauer, A., et al., *Large Animal Models of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF)*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2019. 6: p. 117.
58. Camacho, P., et al., *Large Mammalian Animal Models of Heart Disease*. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2016. 3(4).
59. Whipple, G.S., et al., *Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart*. *Proceedings of the New England Cardiovascular Society*, 1962. 20: p. 39-40.
60. Shinbane, J.S., et al., *Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997. 29(4): p. 709-715.
61. Anästhesiologie Vetsuisse Fakultät Zürich, *Skript Anästhesie Wiederkäuer*. Universität Zürich, 2008.
62. Mizuno, J., et al., *Curve-fits with hybrid logistic functions for isovolumic left ventricular pressure curve and isometric myocardial tension curve*. *Masui Journal*, 2008. 57(12): p. 1472-1484.
63. Genovese, A., et al., *Myocardial hypertrophy in rats exposed to simulated high altitude*. *Archives Internationales de Physiologie et Biochimie*, 1985. 93(4): p. 331-338.
64. Smith, H.J. et al., *Experimental models of heart failure*. *Cardiovascular Research*, 1985. 19(4): p. 181-186.

65. Schmitto, J.D., et al., *Hemodynamic changes in a model of chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep*. *Artificial Organs*, 2009. 33(11): p. 947-952.
66. Schmitto, J.D., et al., *A novel, innovative ovine model of chronic ischemic cardiomyopathy induced by multiple coronary ligations*. *Artificial Organs*, 2010. 34(11): p. 918-922.
67. Kleaveland, J.P., et al., *Volume overload hypertrophy in a closed-chest model of mitral regurgitation*. *American Journal of Physiology*, 1988. 254(6 Pt 2): p. H1034-1041.
68. Sutton, J., *Prevention of Heart Failure, Heart Failure and Tachycardia-Induced Cardiomyopathy: Current Heart Failure Reports*. Springer, 2013. 10(4): p. 296-306.
69. Gao, B., et al., *Decreased contractility and altered responses to inotropic agents in myocytes from tachypacing-induced heart failure canines*. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2018. 93: p. 98-107.
70. Huang, Y., et al., *A stable ovine congestive heart failure model. A suitable substrate for left ventricular assist device assessment*. *ASAIO Journal*, 1997. 43(5): p. M408-413.
71. Patel, J.J., et al., *Tachycardia-induced heart failure*. *Permanente Journal*, 2007. 11(3): p. 50-52.
72. Wilson, J.R., et al., *Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects*. *Circulation*, 1987. 75(4): p. 857-867.
73. Coleman, H.N., et al., *Congestive heart failure following chronic tachycardia*. *American Heart Journal*, 1971. 81(6): p. 790-798.
74. Hajdu, S.P., et al., *Absence of Bowditch phenomenon in the ventricular muscle of hamsters with hereditary cardiomyopathy*. *American Heart Journal*, 1971. 81(6): p. 781-789.
75. Usman, A. et al., *Physiology, Bowditch Effect*, StatPearls, 2020.

76. Ker, J., *From Bowditch to beta-blockers: evolution of the understanding of the importance of heart rate and myocardial energetics in cardiomyopathy*. Cardiovascular Journal of Africa, 2009. 20(1): p. 37-38.
77. Hasenfuss, G., et al., *Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy*. European Heart Journal, 1994. 15(2): p. 164-170.
78. Lewartowski, B., et al., *Cellular mechanism of the relationship between myocardial force and frequency of contractions*. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1987. 50(2): p. 97-120.
79. Zhang, B., et al., *Cardiac Catheterization in Mice to Measure the Pressure Volume Relationship: Investigating the Bowditch Effect*. Journal of Visualized Experiments, 2015(100): p. e52618.
80. Bombardini, T., et al., *Force-frequency relationship in the echocardiography laboratory: a noninvasive assessment of Bowditch treppe?* Journal of the American Society of Echocardiography, 2003. 16(6): p. 646-655.
81. VanderBrink, B.A., et al., *Safety and efficacy of a steerable temperature monitoring microwave catheter system for ventricular myocardial ablation*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2000. 11(3): p. 305-310.
82. Lavergne, T., et al., *Closed-chest atrioventricular junction ablation by high-frequency energy transcatheter desiccation*. Lancet, 1986. 2(8511): p. 858-859.
83. Bru, P., et al., *Catheter ablation using very high frequency current: effects on the atrioventricular junction and ventricular myocardium in sheep*. Europace, 2002. 4(1): p. 69-75.
84. Blaudszun, G., et al., *Preload-adjusted left ventricular dP/dtmax: a sensitive, continuous, load-independent contractility index*. Experimental Physiology, 2013. 98(10): p. 1446-1456.
86. Powers, J.C. and F. Recchia, *Canine Model of Pacing-Induced Heart Failure*. Methods of Molecular Biology, 2018. 1816: p. 309-325.

87. Feldman, M.D., et al., *Depression of systolic and diastolic myocardial reserve during atrial pacing tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy*. Journal of Clinical Investigation, 1988. 82(5): p. 1661-1669.
88. Sill, B., et al., *Development of an ovine model of pediatric complete heart block*. Journal of Surgical Research, 2011. 166(2): p. e103-108.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Datenübertragung am Schaf.....	16
Abbildung 2: Intraoperatives Setting.....	18
Abbildung 3: Intrakardiales und Oberflächen-EKG .....	20
Abbildung 4: Thoraxdurchleuchtung während des Ablationsvorgangs .....	21
Abbildung 5: Zeitlicher Stimulationsablauf.....	23
Abbildung 6: Stimulationsverlauf Übersicht .....	31
Abbildung 7: Herzinsuffizienzentwicklung anhand $dP/dt_{max}$ und EDP .....	34
Abbildung 8: Herzinsuffizienzentwicklung anhand $dP/dt_{max}/EDP$ , ESP .....	35
Abbildung 9: Diagramm Bowditchtreppe .....	39
Abbildung 10: Übersicht Bowditchtreppe, $dP/dt_{max}$ , Schaf 5-10 .....	41
Abbildung 11: Übersicht Bowditchtreppe, $dP/dt_{max}/EDP$ , Schaf 5-10 .....	44
Abbildung 12: Übersicht Bowditchtreppe, $dP/dt_{min}$ , Schaf 5-10 .....	47
Abbildung 13: Übersicht Bowditchtreppe, ESP, Schaf 5-10 .....	50
Abbildung 14: Übersicht Bowditchtreppe, EDP, Schaf 5-10 .....	53
Tabelle 1: Kollektivübersicht.....	28
Tabelle 2: Auswertung Herzinsuffizienz.....	33
Tabelle 3: Auswertung Bowditchtreppe, $dP/dt_{max}$ .....	40
Tabelle 4: Auswertung Bowditchtreppe, $dP/dt_{max}/EDP$ .....	43
Tabelle 5: Auswertung Bowditchtreppe, $dP/dt_{min}$ .....	46
Tabelle 6: Auswertung Bowditchtreppe, ESP .....	49
Tabelle 7: Auswertung Bowditchtreppe, EDP .....	52

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich bei der Durchführung und der Vollendung dieser Dissertation unterstützt haben:

Zu allererst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Maier für die Vergabe des Themas und die tolle Betreuung vor allem während der experimentellen Phase dieser Arbeit. Ebenso möchte ich ihm für die Möglichkeit zur Teilnahme am "Retreat" 2011 in Bad Brückenau danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Jan Becher für die großartige Betreuung meiner Arbeit. Herzlichen Dank für die Korrektur meiner Entwürfe, die zahlreichen konstruktiven Ratschläge und die allzeit freundliche Unterstützung.

Ich möchte ebenfalls Herrn Heuler und dem Team der Tierpfleger für die Unterstützung bei der Betreuung der Tiere danken.

Zuletzt möchte ich der Firma Biotronik für die Bereitstellung der Schrittmacher Prototypen sowie speziell den Mitarbeitern Herrn Dr. rer. nat. S. Petersen, Dr. M. Vollkron und Dr. M. Lippert danken.

# Lebenslauf