

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

## Machbarkeitsstudie für einen synchronisierten Zwerchfellschrittmacher bei Kindern mit univentrikulärem Herzen und unilateraler Zwerchfellparese

### Einleitung

Die Zwerchfellstimulation ist ein Verfahren welche schon 1968 größere klinische Anwendung fand bei Patienten mit primärer Hypoventilation [1], sowie etwas später bei tetraplegischen Patienten, die auf Beatmung angewiesen waren (1970) [2]. Hierbei lag der Schwerpunkt stets auf der Wiederherstellung einer effektiven Atmung durch Wiedererlangung einer Zwerchfellbewegung, wobei dies in der Regel mit bilateraler Zwerchfellstimulation und externer Stimulation umgesetzt wird.

Eine Patientenpopulation, die ebenfalls von einer effektiven Atmung und Zwerchfellbewegung profitiert, sind Kinder mit univentrikulärem Kreislauf, die sich einer Fontan Operation unterziehen. Dabei handelt es sich um einen mehrstufigen chirurgischen Eingriff, bei dem die obere und untere Hohlvene mit der Lungenarterie verbunden werden [3]. Nach diesen Operationen fließt der Blutfluss passiv in die Lungenarterien, was von der Atmung oder der Zwerchfellbewegung abhängt [4-8].

### Zwerchfellschrittmacher

Der einseitige Verlust der Zwerchfellbeweglichkeit führt zu einer hämodynamischen Verschlechterung des univentrikulären Kreislaufs [9] sowie insbesondere zu einer Abnahme der

Perfusion in der Pulmonalarterie auf der paretischen Seite [10], was zu unterschiedlichen Komplikationen führen kann [11].

**Ziel dieser Studie war es die Machbarkeit eines unilateralen synchronisierten (Closed-Loop-System) Zwerchfellschrittmachers nachzuweisen, welcher im späteren Verlauf für Kindern mit univentrikulärem Herzen und unilateraler Zwerchfellparese genutzt werden könnte.**

### Ergebnisse

Die Studie wurde hierbei in mehrere Abschnitte eingeteilt. Primär erfolgte die Etablierung eines Schweinemodells, welches die folgenden Untersuchungen ermöglichte.

Im **ersten Studienabschnitt** erfolgte die Validierung eines Accelerometers (Abb.1) als ein möglicher Trigger für einen synchronisierten Zwerchfellschrittmacher. Hierbei wurde die Auslenkung des Accelerometers mit der durch Durchleuchtung (Abb.2) bzw. Ultraschall (Abb.3) erhobenen Zwerchfellbewegung korreliert. Dabei konnte gezeigt werden, dass hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Messmethoden vorliegt. Damit erscheint das Accelerometer eine valide Methode zu sein, welche die Zwerchfellbewegung der nicht paretischen Seite wahrnehmen kann, um aus diesem Signal eine Software gesteuerte Stimulation der paretischen (kontralateralen) Seite zu erzeugen.

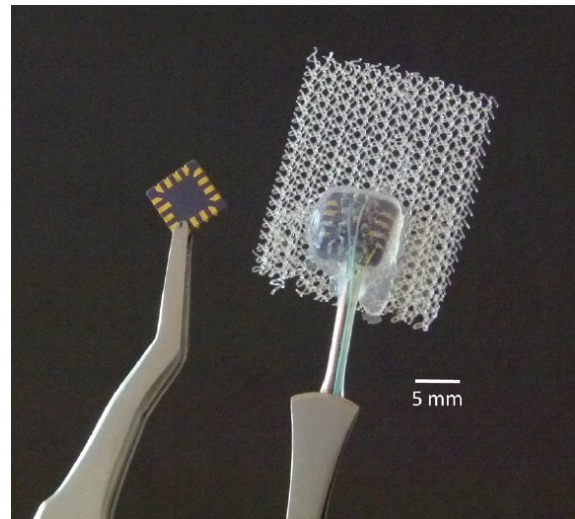


Abb. 1: Accelerometer (links); montierter und gekapselter Sensor mit chirurgischem Netz zur Fixierung (rechts)

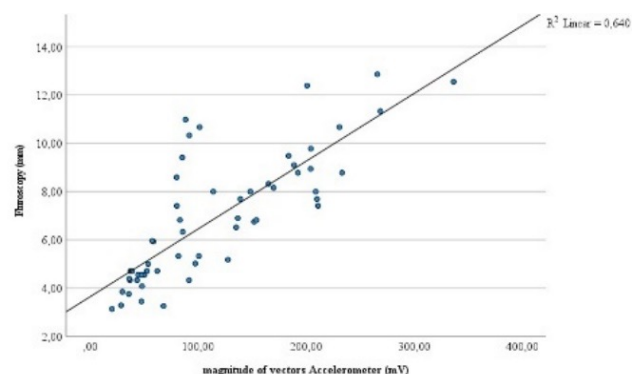


Abb. 2: Korrelation Zwerchfellbewegung mittels Accelerometer vs. Durchleuchtung

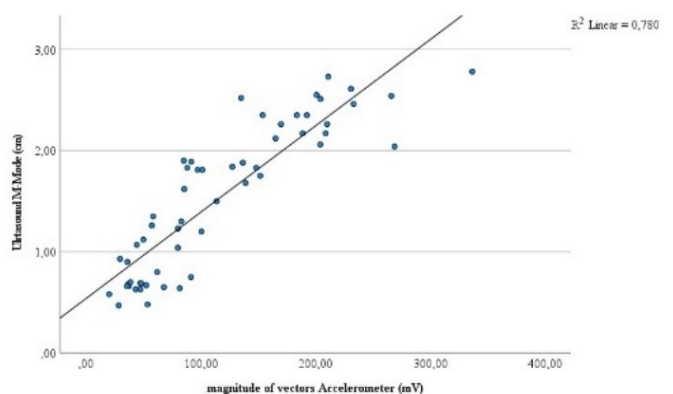
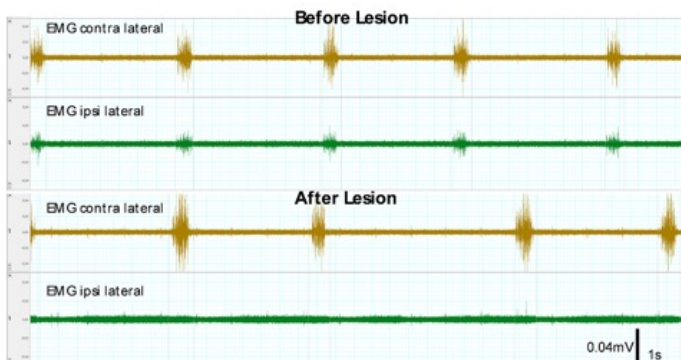


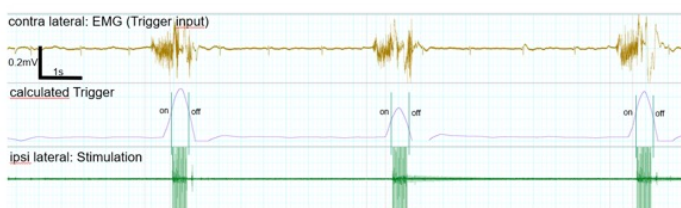
Abb. 3: Korrelation Zwerchfellbewegung mittels Accelerometer vs. Ultraschall

Im **zweiten Studienabschnitt** erfolgte die Evaluierung des besten Stimulationsortes für einen synchronisierten Zwerchfellschrittmacher. Hierbei wurden die Stimulation des Nervus Phrenicus, Motor Point und peripherer Zwerchfellmuskel in Bezug auf die notwendige Stromstärke verglichen. Der Nervus Phrenicus zeigte sich hierbei als vermeintlich bester Stimulationsort mit der niedrigsten notwendigen Stromstärke, um eine Kontraktion der paretischen Zwerchfellseite auszulösen. Damit wäre dies auch die Lokalität mit dem niedrigsten Energieverbrauch im Sinne der Stimulation, welcher für ein vollständig implantierbares Aggregat sinnvoll erscheint.

Als letzter und **dritter Studienabschnitt** erfolgte der Nachweis einer synchronen Stimulation. Hierbei erfolgte im Gegensatz zum primär geplanten Accelerometer die Triggerung mittels Elektromyogramm (EMG). Initial wurde hierfür eine Zwerchfellparese mittels Durchtrennung des Nervus Phrenicus rechts (ipsilateral) geschaffen (Abb.4). Die Aufzeichnung des EMG's erfolgte hierbei unter Spontanatmung. Im weiteren Verlauf konnte dann mittels eigener Software eine automatisierte Stimulation der paretischen rechten Zwerchfellhälfte auf Grundlage des EMG's der nicht paretischen linken Seite erzeugt werden (Abb. 5).



**Abb. 4:** Elektromyogramm des rechten (ipsilateral) und linken (kontralateral) Zwerchfells vor und nach Durchtrennung des Nervus Phrenicus rechts.



**Abb. 5:** Automatisierte Stimulation der paretischen ipsilateralen Seite auf Grundlage des EMG's der nicht paretischen kontralateralen Seite.

**Auf Grundlage dieser Forschungsergebnisse erscheint die Entwicklung eines unilateralen synchronisierten Zwerchfellschrittmachers möglich. Als nächstes möchten wir daher untersuchen, welchen Einfluss ein Zwerchfellschrittmacher auf die univentrikuläre Zirkulation hat und ob dieser die Hämodynamik bei einseitiger Zwerchfellparese positiv beeinflussen kann. Abschließend würde dann die Entwicklung eines Demonstrators folgen.**

**Literatur:**

- Judson, J.P. and W.W. Glenn, *Radio-frequency electrophrenic respiration. Long-term application to a patient with primary hypoventilation.* *Jama*, 1968. **203**(12): p. 1033-7.
- Glenn, W.W., et al., *Central hypoventilation; long-term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration.* *Ann Surg*, 1970. **172**(4): p. 755-73.
- de Leval, M.R., et al., *Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988. **96**(5): p. 682-95.
- Gabbert, D.D., et al., *Heart beat but not respiration is the main driving force of the systemic venous return in the Fontan circulation.* *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 2034.
- Hsia, T.Y., et al., *Effects of respiration and gravity on infradiaphragmatic venous flow in normal and Fontan patients.* *Circulation*, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. Iii148-53.
- Penny, D.J. and A.N. Redington, *Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary blood flow after the Fontan operation: the role of the lungs.* *Br Heart J*, 1991. **66**(5): p. 372-4.
- Redington, A.N., D. Penny, and E.A. Shinebourne, *Pulmonary blood flow after total cavopulmonary shunt.* *Br Heart J*, 1991. **65**(4): p. 213-7.
- van der Woude, S.F.S., et al., *The Influence of Respiration on Blood Flow in the Fontan Circulation: Insights for Imaging-Based Clinical Evaluation of the Total Cavopulmonary Connection.* *Front Cardiovasc Med*, 2021. **8**: p. 683849.
- Hsia, T.Y., et al., *Subdiaphragmatic venous hemodynamics in patients with biventricular and Fontan circulation after diaphragm plication.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **134**(6): p. 1397-405; discussion 1405.
- Stevenson, J.G., *Effect of unilateral diaphragm paralysis on branch pulmonary artery flow.* *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. **15**(10 Pt 2): p. 1132-9.
- Ovroutski, S., et al., *Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics.* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **27**(4): p. 561-5.

**Durchführende Stellen:**

Abteilung Kinderkardiologie und Abteilung Kinderherzchirurgie, Universitätsklinikum Bonn

**Projektleitung:** Dr. Tobias Kratz

**Abteilungsdirektoren:** Prof. Dr. Johannes Breuer, Prof. Prof. h.c. Prof. h.c. Dr. Martin Schneider, Prof. Dr. Boulos Asfour

**Im Rahmen der Studie wurden u.a. folgende Publikationen erstellt:**

*Kratz, T., et al., A porcine model of postoperative hemi-diaphragmatic paresis to evaluate a unilateral diaphragmatic pacemaker. Sci Rep, 2023. 13(1): p. 12628.*

*Kratz, T., et al., Proof of concept of an accelerometer as a trigger for unilateral diaphragmatic pacing: a porcine model. Biomed Eng Online, 2023. 22(1): p. 55.*

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

**Impressum:** V.i.S.d.P.: Jörg Gattenlöhner, Geschäftsführer **kinderherzen** Text: Dr. Tobias Kratz **Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats:**

Prof. Dr. Thomas Paul (Sprecher), Prof. Dr. Oliver Dewald (Stellv. Sprecher), Prof. Dr. Philipp Beerbaum, Prof. Dr. Felix Berger, Prof. Dr. Robert Cesnjevar, Prof. Dr. Ina Michel-Behnke, Prof. Dr. Dr. Christian Schlensak, Prof. Dr. Brigitte Stiller

**Spendenkonto:** Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE47 3702 0500 0008 1242 00 | BIC: BFSWDE33XXX

**kinderherzen** Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

Elsa-Brändström-Straße 21 · 53225 Bonn

Tel.: +49 (0) 228 | 42 28 0-0 · Fax: +49 (0) 228 | 42 28 0-222

Ansprechpartnerin: Tanja Schmitz · tanja.schmitz@kinderherzen.de

[www.kinderherzen.de](http://www.kinderherzen.de)