

# Herz- und Thoraxchirurgie

Die Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie betreibt patientennahe klinische Forschung sowie intensive Grundlagenforschung. Forschungsschwerpunkte sind die Ursachen und die Entwicklung von Herzinsuffizienz und den dabei auftretenden metabolischen Veränderungen. Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses stellt ferner ein Hauptaugenmerk im Bereich der Forschung dar.

## Forschungsprojekte

### Dysregulation des Energiesubstratstoffwechsels als Ursache für Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst), DFG 2006-2011

Chronische Veränderungen der Arbeitslast führen zu Atrophie, Hypertrophie oder Herzinsuffizienz und sind mit Veränderungen im Energiebedarf und Energiesubstratstoffwechsel verbunden. Sowohl Über- als auch Entlastung führen zu einer verminderten Fettsäure- und einer vermehrten Glukoseoxidation. Dieser „Substrat-Switch“ wird als Kompensationsmechanismus angesehen, geht jedoch praktisch immer mit einer Insulinresistenz einher. Wir nehmen an, dass die Veränderungen der Arbeitslast, die eine Insulinresistenz verursachen, auch eine Verminderung der Ischämietoleranz bewirken und gehen davon aus, dass eine verminderte Ischämietoleranz durch Steigerung der applizierten Insulindosis verbessert werden kann.

### Der Einfluss einer Aktivierung des GLP-1-Rezeptors auf die Pumpfunktion und den myokardialen Substratstoffwechsel bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst), Novartis Stiftung 2008-2011

Herzinsuffizienz ist sehr häufig mit dem Vorliegen einer Insulinresistenz verbunden. Ein möglicher Zusammenhang ist jedoch unklar. Glucagon like peptides (vor allem GLP-1) sind neue Peptide, die bei der Behandlung von Diabetes jetzt zum klinischen Einsatz kommen. Sie verbessern die Ganzkörper-Insulinempfindlichkeit und weisen insulinähnliche Wirkungen auf. Der Einfluss von GLP-1 auf die kardiale Insulinempfindlichkeit, die mitochondriale Funktion und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz soll in dieser Studie an Ratten untersucht werden.

### Die Rolle der Insulinresistenz bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz – Molekulare Signalwege und der Einfluss des Energiesubstratstoffwechsels

(Prof. Dr. Torsten Doenst), 2009-2014

Insulinresistenz (IR) ist ein Risikofaktor für Herzinsuffizienz (HF). Eine kardiale IR kann durch eine chronische IR entstehen. Wir konnten eine kardiale IR bereits vor dem Auftreten einer Herzinsuffizienz und einer Mitochondriendysfunktion nachweisen. Wir gehen davon aus, dass eine IR das Auftreten einer druckinduzierten Herzinsuffizienz beschleunigt. Wir postulieren, dass der Beginn der kardialen IR die HF durch Ausbildung einer mitochondrialen Dysfunktion verursacht wird und untersuchen die zugrundeliegenden Mechanismen. Die Ergebnisse werden neue Erkenntnisse zu den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz liefern.

Direktor: Prof. Dr. Torsten Doenst  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
ht@med.uni-jena.de  
www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de

### Der Trikuspidalkomplex während funktioneller Trikuspidalinsuffizienz: Veränderungen von Geometrie, Dynamik und Form

(Dr. Wolfgang Bothe), IZKF 2012-2013

Funktionelle Trikuspidalinsuffizienz (TI) ist mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziiert. Der momentane Goldstandard zur Behandlung besteht in einer chirurgischen Annuloplastie. Dieser Eingriff hat jedoch eingeschränkte Langzeitergebnisse, was komplexe Pathomechanismen vermuten lässt. Unser Ziel ist die Erforschung von Pathomechanismen, die zu funktioneller TI führen. Die Veränderungen sollen mit 4-D-Tracking von röntgendichten Markern im Großtiermodell erfolgen, einer weltweit einzigartigen Methode, die wir gerade hier in Jena etablieren.

### Einfluss der Futterzusammensetzung auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst), 2009-2013

Eine chronische Erhöhung der Arbeitslast führt zu Hypertrophie und Herzinsuffizienz. Sie ist mit Veränderungen im Energiebedarf und somit im Energiesubstratstoffwechsel verbunden und führt sowohl zu einer verminderten Fettsäure- als auch einer vermehrten Glukoseoxidation. Obwohl dieser „Substrat-Switch“ als Kompensationsmechanismus zur effizienteren ATP-Produktion angesehen wird, sind die grundlegenden Mechanismen nicht bekannt. Wir untersuchen den Einfluss von verschiedenen Futterzusammensetzungen auf den Substratstoffwechsel und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

## Weitere Projekte

### Die Rolle von PGC-1 $\alpha$ in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst)

### Jenaer Erfahrungen mit Multi-Organ-Transplantationen einschließlich Herz

(Dr. Martin Breuer)

### Lebensqualität nach Revaskularisierung des Ramus interventricularis anterior durch MIDCAB oder PCI

(Dr. Martin Breuer)

### Einfluss von Herzinsuffizienz durch Drucküberlastung auf interfibrilläre und subsarkolemmale Mitochondrienfunktion

(Dr. Michael Schwarzer)

### Isolierte Trikuspidalklappenrekonstruktion: Immer noch ein Hoch-Risiko-Eingriff?

(Dr. Gloria Färber), (Abb. S. XX)

# Cardiothoracic Surgery

Patient-oriented clinical research and intense basic science offer different and diverse approaches in the innovative and interdisciplinary field of cardiac and thoracic surgery. Main interests are causes and development of heart failure and metabolic changes during heart failure development. Education of students and young researchers is also a strong focus in research and teaching.

## Research projects

### Dysregulation of Energy Substrate Metabolism as Cause for Heart Failure

The heart responds to chronic changes in workload with atrophy, hypertrophy and heart failure. These changes are associated with changes in substrate metabolism. Both reduced and increased workload induce a reduction in fatty acid oxidation and a relative increase in glucose oxidation. This ‚substrate switch‘ is regarded compensatory but mostly accompanied by insulin resistance. We assume that changes in workload inducing insulin resistance also reduce ischemic tolerance. Ischemic tolerance may then be improved increasing the dose of insulin.

### Influence of GLP-1 receptor activation on cardiac function

Insulin resistance and heart failure are linked and insulin resistance is an independent risk factor for heart failure. However, the exact mechanism remains unclear. Glucagon Like Peptides (e.g. GLP-1) are newly developed peptides for clinical treatment of diabetes. They may improve whole body insulin sensitivity and show insulin like effects. We aim to assess the effect of GLP-1 on cardiac insulin sensitivity, mitochondrial function and the development of heart failure in rats.

### Insulin Resistance as Contributor to Heart Failure – Molecular Signaling Mechanisms and Role of Energy Substrate Metabolism

Insulin resistance (IR) is a risk factor for heart failure (HF). Cardiac IR may develop as a consequence of chronic systemic IR. In heart failure development cardiac IR developed before the onset of mitochondrial dysfunction or contractile dysfunction. We hypothesize that IR accelerates the onset of pressure overload HF. We propose that the onset of cardiac IR triggers HF through the development of mitochondrial dysfunction. We assess contractile function *in* and *ex vivo*, substrate utilization rates and mitochondrial function. We will address the underlying signalling mechanisms *in vivo* and in cell culture.

### The Tricuspid Valve Complex During Chronic Functional Tricuspid Regurgitation: Alterations in Geometry, Dynamics and Shape

Functional tricuspid regurgitation (TR) is associated with high morbidity and mortality. The current gold-standard treatment includes valve repair by annuloplasty alone. However, suboptimal outcomes suggest complex pathomechanisms. Our goal is to quantify alterations of the tricuspid valve complex during chronic functional TR in an experimental ovine model. These alterations are assessed by using 4-D radiopaque marker tracking, a unique experimental methodology which is currently being established here in Jena.



Abb.: Das Team um Prof. Doenst bei der Liveübertragung einer Herz-OP  
Fig.: Life transmitted surgery performed by the team of Prof. Doenst

### Effect of different compositions of chow on the development of heart failure

Chronic pressure overload induces cardiac hypertrophy and heart failure and is related with changes in substrate metabolism. In pressure overload, fatty acid oxidation is reduced and glucose oxidation in relation to fatty acid oxidation increased. This ‚substrate-switch‘ is regarded beneficial to maintain ATP production but the regulatory processes are not known. We aim to assess the influence of different compositions of chow on substrate metabolism and development of heart failure.

## Further projects

### The Role of PGC-1 $\alpha$ in the Development of Heart Failure

### Jena experiences with multi-organ transplantation including the heart

### Quality of life after LAD-revascularization by MIDCAB or by PCI

### Pressure overload heart failure affects interfibrillar but not subsarcolemmal mitochondrial function

### Isolated tricuspid valve reconstruction: Still a high-risk-procedure? (Fig.)

## Publications

- Kirov HM, Bothe W, Breuer M, et al. Deformation of a transapical aortic valve after cardiopulmonary resuscitation: a potential risk of stainless steel stents. 2012. J Am Coll Cardiol. 60:1838
- Doenst T, et al. Where is the common sense in aortic valve replacement? A review of hemodynamics and sizing of stented tissue valves. 2011. J Thorac Cardiovasc Surg. 142:1180-7
- Bonow RO, et al. STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. 2011. New Engl J Med. 364:1617-25
- Schrepper A, Schwarzer M, Schöpe M, Amorim PA, Doenst T. Biphasic response of skeletal muscle mitochondria to chronic cardiac pressure overload – role of respiratory chain complex activity. 2012. J Mol Cell Cardiol. 52:125-35
- Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. 2011. Cardiovasc Res. 90:234-42