

Caroline Heyer
Dr. med.

Einfluß verschiedener kristalloider kardioplegischer Lösungen auf die Freisetzung von Noradrenalin aus isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen und inkubiertem humanem Vorhofgewebe.

Geboren am 16.09.1974 in Mannheim.
Reifeprüfung am 15.05.1993 in Schwäbisch Hall.
Studium der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1999/2000.
Physikum am 29.08.1995 an der Universität Heidelberg.
Klinisches Studium in Heidelberg.
Praktisches Jahr in Ludwigsburg.
Staatsexamen am 04.11.1999 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Innere Medizin.
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Markus Haass

In dieser Arbeit wurde der Einfluß drei verschiedener kristalloider kardioplegischer Lösungen (HTK nach Bretschneider, St. Thomas Hospital II-Lösung, Kardioplegie nach Kirklin) auf die kardiale Noradrenalin-Freisetzung aus isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen und inkubiertem humanem Vorhofgewebe untersucht. Während HTK nach Bretschneider und Kardioplegie nach Kirklin die stimulationsinduzierte kardiale Noradrenalin-Freisetzung aus isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen bereits unter normothermen Bedingungen nahezu vollständig unterdrückten, kam diese bei der Kardioplegie mit St. Thomas Hospital II-Lösung selbst unter mäßiger Hypothermie nicht vollständig zum Erliegen. Dieses uneinheitliche Verhalten ist am ehesten auf den unterschiedlichen Kalzium-Gehalt der drei kristalloiden kardioplegischen Lösungen zurückzuführen. Die unter Stop-Flow Bedingungen (d.h. Perfusionsstop) zu beobachtende kardiale Noradrenalin-Freisetzung war abhängig von (I) der verwendeten kristalloiden kardioplegischen Lösung, (II) der Dauer des Stop-Flow und (III) der intramyokardialen Temperatur und unterschied sich von reiner Stop-Flow Ischämie. Im Vergleich zu reiner Ischämie steigerte bei 10-minütiger Stop-Flow Dauer nur die Vorperfusion mit St. Thomas Hospital II-Lösung die kardiale Noradrenalin-Freisetzung, während bei 30-minütiger Stop-Flow Dauer auch die Vorperfusion mit HTK nach Bretschneider die kardiale Noradrenalin-Freisetzung steigerte. Mit zunehmender Dauer des Stop-Flow nahm bei allen untersuchten kristalloiden kardioplegischen Lösungen die freigesetzte Noradrenalin-Menge zu. Im Vergleich zu reiner Ischämie wurde durch moderate Hypothermie (32,5°C) die kardiale Noradrenalin-Freisetzung durch die Vorperfusion mit St. Thomas Hospital II-Lösung und Kardioplegie nach Kirklin gehemmt, während sie durch HTK nach Bretschneider weiterhin stimuliert wurde. Die durch HTK nach Bretschneider und reine Ischämie ausgelöste kardiale Noradrenalin-Freisetzung kam erst bei einer Temperatur von 22,5°C zum Erliegen, während die kardiale Noradrenalin-Freisetzung nach Vorperfusion mit St. Thomas Hospital II-Lösung und Kardioplegie nach Kirklin bereits bei 27,5°C fast vollständig inhibiert wurde. Die unter Stop-Flow Bedingungen ausgelöste kardiale Noradrenalin-Freisetzung war durch Hemmstoffe des Uptake1-Carriers und des Natrium-Protonen-Austauschers nur partiell supprimierbar. Die nach Vorbehandlung mit kristalloiden kardioplegischen Lösungen unter Stop-Flow Bedingungen zu beobachtende Noradrenalin-Freisetzung ließ sich pharmakologisch

zu einem geringeren Prozentsatz inhibieren, als die durch reine Stop-Flow Ischämie induzierte Noradrenalin-Freisetzung. Der Unterschied ist am ehesten durch einen „intrinsischen“ Effekt der untersuchten kristalloiden kardioplegischen Lösungen zu erklären. Dieser Vermutung entsprechend lösten die kristalloiden kardioplegischen Lösungen bei kontinuierlicher Perfusion ohne Stop-Flow eine substantielle Noradrenalin-Freisetzung aus, die weder einer kalziumabhängigen exozytotischen noch einer kalziumunabhängigen nicht-exozytotischen Noradrenalin-Freisetzung entsprach. HTK nach Bretschneider hatte hierbei den ausgeprägtesten „intrinsischen“ Effekt, der sich in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingrenzen ließ.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, daß die Kardioplegie nach Kirklin kombiniert mit milder bis mäßiger Hypothermie in Bezug auf die kardiale Noradrenalin-Freisetzung vorteilhaft ist, da diese Kombination sowohl die exozytotische als auch die nicht-exozytotische Noradrenalin-Freisetzung unterdrückt und eine relativ geringe „intrinsische“ Aktivität aufweist.

Bei der Inkubation von humanem Vorhofgewebe wurde nur bei HTK nach Bretschneider eine bedeutsame kardiale Noradrenalin-Freisetzung beobachtet. Die Versuchsergebnisse am humanen Vorhofgewebe zeigen, daß es sich bei den am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen erhobenen Befunden um keine spezies-abhängigen Effekte handelt. Die Resultate lassen sich somit auf die Wirkung kristalloider kardioplegischer Lösungen an humanem Gewebe übertragen.

Der in anderen Studien propagierte antiarrhythmogene und myokardprotektive Effekt der Natrium-Protonen-Pumpen-Austausch-Hemmer könnte nach den Befunden der vorliegenden Arbeit zumindest auch partiell durch eine Verminderung der durch kristalloide kardioplegische Lösungen ausgelösten kardialen Noradrenalin-Freisetzung erklärt werden.