

Volker Buhmann  
Dr. med.

## **Koronarzirkulation und Myokardfunktion im hirntoten Organismus – Funktionelle Untersuchungen im akuten Großtierexperiment**

Geboren am 23.03.1975 in Heidelberg  
Reifeprüfung am 14.06.1994 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002/03  
Physikum am 24.04.1998 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 13.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Hagl

Obwohl die Transplantation als Therapieform der chronischen Herzinsuffizienz im Endstadium bereits seit 1967 bekannt ist und seitdem viele klinische und experimentelle Studien zu diesem Thema durchgeführt wurden, darf nicht vergessen werden, daß die Frühmortalität aufgrund kardialer Ursache derzeit immer noch ca. 30% der Gesamtleblichkeit nach Transplantation ausmacht. Dabei spielt die perioperative Herzfunktion des Spenderorgans eine wichtige Rolle, denn ca. 20% der potentiellen Spenderherzen müssen aufgrund einer primären kardialen Funktionseinschränkung oder einer hämodynamischen Instabilität von der Transplantation ausgeschlossen werden. Auf der anderen Seite stellt das Versagen des Spenderorgans, meist in Verbindung mit einer pulmonalen Hypertonie, die häufigste Todesursache in der frühen Phase nach Transplantation dar. Obwohl in vielen experimentellen und klinischen Studien die hämodynamische Instabilität des Spenderorganismus nach Hirntodinduktion beschrieben wurde, bleibt weiterhin unklar, welche Pathomechanismen zum hämodynamischen Zusammenbruch im Organspender führen. Es wurde angenommen, daß es durch den exzessiven Anstieg der Katecholamine zu einer direkten kardialen Schädigung kommt und auch der Verlust der Hormone zur Entstehung der kardialen Dysfunktion beiträgt. Andere Studien konnten jedoch zeigen, daß die neuro-humoralen Faktoren nur eine untergeordnete Relevanz für die Entstehung der kardialen Dysfunktion nach Hirntodinduktion haben. Ob das Herz überhaupt das primäre Ziel der schädigenden Auswirkungen der Hirntodinduktion ist und es nachfolgend zur hämodynamischen Instabilität kommt, oder ob die myokardiale Dysfunktion nur sekundär aufgrund der veränderten Lastbedingungen entsteht wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Es bleibt auch die Frage offen, ob die Veränderungen der Herzfunktion reversibel oder irreversibel sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden im in vivo Modell des Hundeherzens die Auswirkungen der akuten intrakraniellen Druckerhöhung auf die Hämodynamik und die kardiale Funktion beschrieben. In diesem Modell des intakten Herzens bestand eine direkte Verbindung zwischen der kardialen Funktion und den Lastbedingungen über die ventrikulo-arterielle Kopplung. Besonderes Interesse wurde in diesem Modell auf die Parameter der Koronar-zirkulation und die Endothelfunktion der Koronararterien gelegt. Zusätzlich wurde der Einfluß des NO-Donators L-Arginin in der Phase der frühen Restabilisation auf die Erholungsfähigkeit des Organismus untersucht. Der Hirntod wurde durch die rasche Füllung eines in den Subduralraum eingebrachten Katheters eingeleitet. Der Beobachtungszeitraum

betrug 180 Minuten gemessen vom Zeitpunkt der Inflation des Ballons. Die akute Erhöhung des intrakraniellen Drucks führte zur typischen hyperdynamen Reaktion vom „Cushing-Typ“ mit exzessivem Anstieg der Katecholamine. In den darauffolgenden Phasen der frühen und späten Restabilisation kam es zur hämodynamischen Entgleisung des Organismus mit einem deutlichen Abfall der meisten hämodynamischen Parameter unter die Ausgangswerte. In diesem Zusammenhang waren auch die Parameter der Koronararterienperfusion deutlich vermindert. Im Hinblick auf die Endothelfunktion führte die Gabe des endothelunabhängigen Vasodilatators Natriumnitroprussid sowohl vor als auch nach Hirntodinduktion in den Koronararterien zu einer vergleichbaren Vasodilatation. Die Gabe des endothelabhängigen Vasodilatators Acetylcholin führte nach Hirntodinduktion jedoch zu einer signifikant niedrigeren Vasodilatation mit anschließender paradoxer Vasokonstriktion. Durch die Gabe des NO-Donators L-Arginin in der Phase der frühen Restabilisation kam es zu einer signifikant besseren Erholung der kardialen Funktion nach intrakranieller Druckerhöhung. Im Gegensatz zur Gruppe ohne L-Arginin zeigten die hämodynamischen Parameter nach anfänglicher Depression einen Rückgang in den Bereich der Ausgangswerte bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Auch die Reaktion der Koronararterien auf den endothelabhängigen Vasodilatator Acetylcholin zeigte unter der Gabe von L-Arginin sowohl vor als auch nach Hirntodinduktion eine vergleichbare Vasodilatation.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden ebenfalls im in vivo Modell die Auswirkungen des Koronararterienperfusionendrucks auf die myokardiale Kontraktilität untersucht. Auch in diesem Modell des intakten Herzens war es nicht möglich die Herzfunktion unabhängig von den aktuellen Lastbedingungen zu beurteilen. Sowohl die Art der Hirntodinduktion als auch der zeitliche Verlauf der Meßwerte entsprachen dem zuvor beschriebenen Modell. 180 Minuten nach Hirntodinduktion bzw. Sham-Operation wurde sowohl in der Hirntodgruppe, als auch in der Kontrollgruppe mit der isolierten Koronarperfusion über eine druckgesteuerte Rollerpumpe begonnen. Für beide Gruppen konnte ein kritischer Perfusionsdruck der Koronararterien zwischen 60 und 80 mmHg ermittelt werden. Oberhalb dieses Wertes führte die Veränderung des Perfusionsdrucks nur zu geringen Auswirkungen auf die myokardiale Kontraktilität, während die stufenweise Verringerung des Perfusionsdrucks unterhalb des kritischen Wertes zu einem signifikanten Abfall der Kontraktilität führte.

Auch in unserem dritten Modell standen die Auswirkungen des Koronararterienperfusionendrucks auf die myokardiale Kontraktilität im Mittelpunkt des Interesses. Wir verwendeten ein modifiziertes Modell des neural und humoral intakten „in situ isolierten Herzens“ mit extrakorporaler Zirkulation, um die kardiale Funktion unabhängig von aktuellen Lastbedingungen beurteilen zu können. In diesem Modell konnte der Koronararterienperfusiondruck als unabhängiger Parameter für die linksventrikuläre Funktion untersucht werden. Der Hirntod wurde auch hier durch rasche Füllung eines subduralen Ballons eingeleitet. Der Beobachtungszeitraum betrug in diesem Modell aufgrund der extrakorporalen Zirkulation nur 120 Minuten ab Inflation des Ballons. Der Perfusionsdruck der Koronararterien wurde bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf dem selben Level wie der aktuelle mittlere Aortendruck eingestellt. Auch in diesem Modell folgte auf die intrakranielle Druckerhöhung eine akute hyperdynamische Reaktion des Organismus mit anschließender hämodynamischer Instabilität des Organismus. Am Ende des Beobachtungszeitraumes zeigten neben den hämodynamischen Parametern auch die Koronararterienperfusion und die Steigung der systolischen Druck-Volumen Beziehung einen signifikanten Abfall unter die Ausgangswerte. 120 Minuten nach Hirntodinduktion wurde der Perfusionsdruck der Koronararterien vom mittleren Aortendruck entkoppelt und auf den Ausgangswert eingestellt. Innerhalb weniger Minuten kehrten die meisten hämodynamischen Parameter, der Koronararterienfluß und die Kontraktilitätsparameter in den Bereich der Ausgangswerte zurück. Im Rahmen der isolierten Koronararterienperfusion zeigten sich bei

der Variation des Perfusionsdrucks zwischen 40 und 100 mmHg in Schritten von je 10 mmHg keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Beziehung zwischen Perfusionsdruck und myokardialer Kontraktilität war in den Kontrolltieren und den hirntoten Tieren fast identisch und kann durch eine umgekehrte J-förmige Kurve beschrieben werden. Wie schon im in vivo Modell konnte ein kritischer Perfusionsdruck zwischen 60 und 80 mmHg bestimmt werden. Unterhalb dieses Wertes führte die weitere Abnahme des Perfusionsdruckes zur signifikanten Abnahme der Kontraktilität.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß es nach Hirntodinduktion zu einer vorübergehenden hyperdynamen Reaktion kommt mit anschließender Entgleisung der kardialen Funktion. Diese Entgleisung stand in engem Zusammenhang mit dem Abfall der Koronararterienperfusion und war komplett reversibel, wenn der Koronararterienperfusionssdruck auf den Ausgangswert vor Hirntodinduktion eingestellt wurde. Die gewonnenen Daten bestätigen unsere Vermutung, daß die kardiale Dysfunktion nach Hirntodinduktion eher auf den veränderten Lastbedingungen und daraus resultierenden niedrigen Koronararterienperfusionssdrücken beruht, als auf neuralen und humoralen Faktoren. In unserer Arbeit zeigten der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die Laktatproduktion nach der akuten Phase keine weiteren Veränderungen, was gegen eine globale Ischämie des Myokards als Ursache für die verminderte Kontraktilität spricht. Obwohl der verminderte Koronararterienperfusionssdruck nicht zu einer ausgeprägten Ischämie führte, könnte er einen wichtigen Einfluß auf die myokardiale Kontraktilität haben, was in den Modellen mit isolierter Koronararterienperfusion gezeigt werden konnte. Insbesondere die signifikante Abnahme der kontraktilen Funktion unterhalb von 80 mmHg ist hierbei von Bedeutung, da die diastolischen aortalen Druckwerte im Normalfall im Bereich von 80 mmHg liegen und so für den Hauptteil der linksventrikulären Koronarperfusion in der Diastole wirksam werden. Die Tatsache, daß der mittlere aortale Druck und der damit verbundene Perfusionsdruck der Koronararterien in hirntoten Tieren unterhalb dieses Wertes liegen, spricht für unsere Annahme, daß die hämodynamische Instabilität eher auf den veränderten Lastbedingungen beruht, denn auf einer direkten kardialen Schädigung. Ein möglicher Pathomechanismus, der zum Abfall der Kontraktilität führt ist der sogenannte „Gartenschlauch-Effekt“, der einen rein mechanischen Zusammenhang zwischen systolischer Herzfunktion und Koronarperfusion beschreibt. Ob die veränderten Lastbedingungen über die ventrikulo-arterielle Kopplung direkte Auswirkungen auf die myokardiale Kontraktilität haben, unabhängig von der Koronararterienperfusion, wird von unserer Arbeitsgruppe in weiterführenden Studien untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnten Auswirkungen auf die klinische Situation haben. Falls die kardiale Dysfunktion nach Hirntodinduktion durch eine veränderte Nachlast ausgelöst wird und nicht durch eine neural oder humoral vermittelte primäre Schädigung der Myozyten, könnte ein Teil der ausgeschlossenen Spenderherzen für eine Transplantation geeignet sein. Aus diesem Grund sollte die kardiale Funktion, speziell bei Verwendung lastabhängiger Parameter, vorsichtig beurteilt werden. Auch eine Optimierung des Spender-Managements könnte zur Erkennung der „wahren“ Herzfunktion führen und somit die Anzahl an Spenderherzen vergrößern.

In dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden, daß die akute intrakranielle Druckerhöhung zu einer schweren endothelialen Dysfunktion führt, was eine entscheidende Rolle für die Erholungsfähigkeit nach Transplantation spielen könnte. Während die endothelunabhängige Reaktion unverändert blieb zeigte die endothelabhängige Reaktion einen gestörten Ablauf, was sich in der paradoxen Vasokonstriktion nach Injektion von Acetylcholin äußerte. Die verminderte endothelabhängige Vasodilatation als Reaktion auf die Gabe von Acetylcholin ist ein wichtiger Marker für die endotheliale Dysfunktion und steht wahrscheinlich in Verbindung mit einer verringerten Synthese oder einem beschleunigten Abbau von

endotheliales Stickstoffmonoxid (NO). Die nach Hirntodinduktion beschriebenen humoralen Veränderungen könnten neben einer direkten histologischen Schädigung aber auch zu einer indirekten Funktionsstörung des Endothels führen. Die Katecholamine sind in der Lage die endothelialen Substanzen zu inaktivieren, welche die Relaxationsfähigkeit steuern (wie z.B. NO), ohne daß es dabei zu einer gestörten Produktion durch die Endothelzellen oder einer eingeschränkten Wirksamkeit an den glatten Muskelzellen kommt. Auch der Verlust der Hormone und dabei vor allem der schnelle Abfall der Schilddrüsenhormone könnte einen Einfluß auf die endothelabhängige Vasodilatation nach Hirntodinduktion haben. Obwohl die Pathomechanismen die zur Entstehung der koronaren Gefäßerkrankung nach Transplantation beitragen noch nicht vollständig aufgeklärt sind, scheint die endotheliale Dysfunktion nach Transplantation eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Transplantatvaskulopathie zu spielen. In diesem Zusammenhang erreicht die Erhaltung der endothelialen Funktionsfähigkeit eine essentielle Bedeutung für die Erholung des Empfängers nach Transplantation.