

Ulrike Kristin Heger

Dr. med.

Poly-ADP-Ribosepolymerase-Inhibition im Rahmen von extrakorporaler Zirkulation, orthotoper Herztransplantation und Hirntod im Hundemodell

Geboren am 21.11.1979 in Karlsruhe

Staatsexamen am 22.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Gábor Szabó

Einleitung: Die Herztransplantation ist ein risikoreicher Vorgang, der jedoch den Goldstandard für die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz darstellt. Während der Prozedur sind dabei für das Organ in den aufeinanderfolgenden Phasen unterschiedliche Risiken zu bewältigen, in der zeitlichen Abfolge an erster Stelle steht hier die Phase des Hirntods, darauf folgen Explantation, ischämische Konservierung, Implantation und schließlich das chronische Überleben im fremden Empfängerorganismus. Die Inhibition von Poly(ADP-Ribose)polymerase hat bereits in vielfältigen *in vitro* und *in vivo*-Modellen zur globalen und regionalen Ischämie und Reperfusion, sowohl am Herzen wie auch anderen Geweben, und bei der systemischen Inflammation positive Effekte gezeigt. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Hypothese überprüft, dass PARP-Inhibition sich im Großtiermodell mit der größtmöglichen klinischen Nähe positiv auf die Organfunktion während der einzelnen Schritte der Herztransplantation auswirkt.

Methoden: Die Hypothese wurde in drei Versuchsreihen zu Hirntod, extrakorporaler Zirkulation und Herztransplantation überprüft. In der ersten Serie wurde im Hundemodell der akute Hirntod durch rasches Aufblasen eines subduralen Fogartykatheters induziert. Die zweite Versuchsreihe untersuchte am Hundemodell mit der Herz-Lungen-Maschine die extrakorporale Zirkulation mit Kardioplegie und anschließende Reperfusion. In der dritten Serie wurden orthotope Herztransplantationen an Hunden durchgeführt mit einer kalten Ischämiezeit für das Organ von vier Stunden und insbesondere die rechtsventrikuläre Adaptationsfähigkeit an erhöhten pulmonalen Widerstand nach Transplantation mittels pulmonalem Banding untersucht; zusätzlich wurde laborchemisch der Gehalt an energiereichen Phosphaten im Myokard gemessen. In allen

Versuchsreihen wurden immunhistologische Bestimmungen der PARP-Aktivität durchgeführt mittels Anfärbung von Poly(ADP-Ribose). Die Herzfunktion wurde mit der Conductance-Methode bestimmt. In allen Versuchsreihen wurde darüber hinaus die koronare Endothelfunktion pharmakologisch überprüft. Hierzu wurde intrakoronar bei jeder Messung einmal ein endohtelabhängiger und einmal ein endohtelunabhängiger Vasodilatator injiziert und der koronare Blutfluss gemessen.

Ergebnisse: PARP-Inhibition konnte in jeder der drei Versuchsreihen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verbesserung der Herzdysfunktion erzielen. Insbesondere der lastunabhängige Parameter Preload recruitable stroke work diente dabei als Schlüsselindikator. Nach Herztransplantation wurde die Adaptationsfähigkeit des rechten Ventrikels an erhöhte pulmonale Widerstände verbessert. In allen Kontrollgruppen konnte immunhistochemisch eine Anfärbung von PAR nachgewiesen werden, diese war in den Verumgruppen deutlich abgemildert oder nicht beobachtbar. Eine Endotheldysfunktion konnte als ungenügende oder paradoxe Reaktion auf den endothelabhängigen Vasodilatator in allen Kontrollgruppen gezeigt werden, PARP-Inhibition verhinderte die Endotheldysfunktion.

Diskussion: PARP-Inhibition zeigte im Großtiermodell für Hirntod, extrakorporale Zirkulation und Herztransplantation eine Verbesserung der Herzfunktion, damit wurde die getestete Hypothese bestätigt. Es ist anzunehmen, dass der Mechanismus der Schädigung in den unterschiedlichen Modellen und auch in der klinischen Situation der einer systemischen und lokalen Entzündungsreaktion ist mit starker Ausschüttung von Zytokinen und Aktivierung von Immunzellen. PARP wird von DNA-Strangbrüchen aktiviert, die im Gefolge dieser Inflammation durch stark erhöhte Radikalbildung entstehen. Durch Überaktivierung des Enzyms werden die Energievorräte der Zelle aufgebraucht, es kommt zur zellulären Dysfunktion und schließlich Nekrose. Durch diesen grundlegenden Ansatzpunkt der PARP-Inhibition könnte diese sich als potentes Mittel zur Verbesserung der Gesamtergebnisse der Herztransplantation mit ihren komplexen Abläufen und unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen erweisen.