

Susanne Mandera

Dr. med.

Auswirkungen von L-Arginin auf Herz, Koronarendothel und Lunge bei Hirntod und Extrakorporaler Zirkulation (EKZ)

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó, Ph. D.

Die terminale chronische Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV (New York Heart Association) stellt ein therapierefraktäres Endstadium der Herzschwäche dar. Für die betroffenen Patienten, mit stark eingeschränkter Lebensqualität und ständiger Atemnot, ist die Herztransplantation (HTX) die einzige Überlebenschance und stellt daher heute den therapeutischen Goldstandard dar. Sie erzielt für die Patienten sowohl eine symptomatische Besserung als auch eine signifikante Verlängerung der Lebenserwartung. Verschiedene Faktoren nehmen Einfluss auf das Spenderorgan, so auch der Hirntod im Spenderorganismus und im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine, Zustände von Ischämie und Reperfusion (IR). Daher ist bei einer HTX mit postoperativen Organbeeinträchtigungen zu rechnen. Dazu zählen Funktionsstörungen des Herzens mit Beteiligung des Herzmuskels (Myokard) und der Gefäßzellen (Koronarendothel). Von Seiten der Lunge werden Fehlfunktionen in Hämodynamik und Oxygenierungsfunktion beobachtet sowie eine Endotheldysfunktion. Seit langem wird in vielen Studien versucht, die z. T. noch unklaren Pathomechanismen der o. g. Komplikationen zu beleuchten und ex aequo Gegenmaßnahmen zu finden so, dass für den transplantierten Herzpatienten ein besseres postoperatives Outcome erzielt werden kann. Dabei ist die Pathophysiologie dieser Organdysfunktionen als komplex und multifaktoriell aufzufassen. Man weiß, dass die chronische Transplantatvaskulopathie als Hauptursache für die späte Mortalität nach HTX gilt und dass eine intakte Endothelfunktion nicht nur großen Einfluss auf die Langzeitergebnisse des postoperativen Outcomes hat, sondern auch bereits in der frühen postoperativen Phase von essentieller Bedeutung ist. Der L-Arginin-NO-Synthese-Weg spielt eine besondere Rolle in Bezug auf IR-Schäden, denn er ist bedeutend für die autoregulatorische Modulation des Blutflusses in den Gefäßen. Entsprechend zahlreicher Erfolge nach Darreichung der Aminosäure L-Arginin (im Bereich der experimentellen und klinischen Medizin) kommen

weitere Fragen auf: Führt die Gabe von L-Arginin im hirntoten Spender zu einer Protektion seines Herzens und seiner Lunge und/oder zeigt sich ein positiver Einfluss bei anschließender EKZ?

Methodik: Anhand von Großtierexperimenten mit Hunden erforschten wir den Einfluss von L-Arginin auf die Herz- und Lungenfunktion mit Hilfe zweier Modelle. In der ersten Versuchsreihe (Modell 1) erfolgte die L-Arginin-Gabe unter der Bedingung eines akut eintretenden Hirntodes. In der zweiten Versuchsreihe (Modell 2) erfolgte die L-Arginin-Gabe (zu Beginn der Reperfusion) im Rahmen der EKZ. In beiden unserer Modelle erfolgten auch Messungen von L-Arginin und seinen Oxidationsprodukten (Nitrit und Nitrat) im Blut sowie deren Änderungen im zeitlichen Verlauf. Die koronare Endothelfunktion wurde pharmakologisch mit Hilfe von Acetylcholin (ACH) und mit Natriumnitroprussid (SNP) überprüft.

Ergebnisse: In beiden Modellen stellten wir ab der Gabe von L-Arginin eine Verbesserung von Hämodynamik, myokardialer Kontraktilität und koronarer Endothelfunktion des Herzens fest. Bei Hirntod verbesserte L-Arginin die Hämodynamik der Lunge, aber nicht die alveoläre Funktion (die in unserem Experiment allerdings auch nicht nennenswert eingeschränkt war). Ebenso zeigte eine systemische L-Arginin-Gabe zu Beginn der Reperfusionsphase keinen Vorteil für die alveoläre Funktion bei EKZ. Dagegen ließ sich bei der pharmakologischen Überprüfung (ACH und SNP) eine erhöhte Gefäßaktivität (Endothelfunktion) durch L-Arginin beim Herzen erkennen.

Diskussion: Nach der systemischen Gabe der Aminosäure L-Arginin war im Großtiermodell für Hirntod und EKZ insbesondere eine Verbesserung der Herzfunktion (Kontraktilität, Hämodynamik und Endothelfunktion) und bei Hirntod auch der Lungenfunktion (Hämodynamik) festzustellen. Es ist anzunehmen, dass dem komplexen pathophysiologischen Befund sowohl bei akut eintretendem Hirntod als auch im Rahmen von IR-Schäden kausal eine lokale und auch systemische Entzündungsreaktion zu Grunde liegt, da in beiden Fällen eine Aktivierung des Immunsystems mit vermehrten Entzündungszellen serologisch und histologisch vielfach nachgewiesen wurde. Dabei soll der hirntod-assoziierte Gewebeschaden eine empfindliche Grundlage für einen späteren IR-Schaden bei EKZ schaffen. Im Vergleich zu anderen existierenden Studien erfolgte in beiden Modellen erstmals Messungen von L-Arginin und seinen Metaboliten (Nitrit und Nitrat) im zeitlichen Verlauf und in Zusammenschau mit der Herz- und Lungenfunktion, was zusätzliche Aspekte erlaubt. In beiden Modellen war eine erhöhte Metabolisierung von L-Arginin erkennbar. Eine systemische L-Arginin-Gabe könnte über den Mechanismus eines erhöhten „Substrat-

Angebots“ für das Enzym NO-Synthase (eNOS) zu einer Sicherstellung“ der NO-Bildung in den Endothelzellen führen und die Zellen vor einer Endothelläsion schützen, indem es einen ausreichenden Blutfluss in Herz und Lunge ermöglicht (wie ähnliche Ergebnisse bei Leber, Niere und Intestinum gezeigt haben) und die Bildung von schädlichen Mediatoren (z. B. freien Radikalen) über eine inflammatorische NO-Synthase bzw. iNOS verhindert. Nach aktueller Studienlage hat L-Arginin Potential, einen sekundären Organschaden bei Hirntod und bei Ischämie-Reperfusion abzumildern und laut unserer Ergebnisse ist bei EKZ die L-Arginin-Gabe vor allem zu Beginn der Reperfusion von Vorteil. Für den sicheren Nutzen in der klinischen Anwendung bei einer Herztransplantation (und nicht zuletzt auch durch die anzunehmende Dosisabhängigkeit des vorteilhaften Effekts von L-Arginin) sind auch in Zukunft weitere Studien unerlässlich.