

Lars Saemann
Dr. sc. hum.

Perfusionsbasierte Präservierung und Rekonditionierung von Spenderherzen

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó

In Reaktion auf den Organmangel haben weltweit einige Zentren begonnen, Herzen von Patienten mit erwartetem Herz-Kreislauf-Versagen, ausgelöst durch globale Ischämie, zu transplantieren. Die ex-vivo-Blutperfusion ist das aktuelle Standardverfahren zur Präservierung dieser sogenannten Circulatory-Death-Spenderherzen. Die Versorgung mit warmem, oxygeniertem Blut ermöglicht den Transport des schlagenden Herzens. Die Reperfusion ischämischen Myokards mit Blut begünstigt die Ausbildung von Ischämie/Reperfusionsschäden. Die Maschinenperfusion mit kristalloiden, kardioplegischen Lösungen, die nachweislich Ischämie/Reperfusionsschäden vorbeugen, stellt eine Alternative dar.

Die Forschungsfragestellungen, die mithilfe dieser Arbeit im Rahmen eines Schweinemodells beantwortet werden sollen, sind: (1) ob die kontraktile Funktion von Circulatory-Death-Spenderherzen durch das ischämisch bedingte Kreislaufversagen reduziert wird, (2) welchen Effekt die Blutperfusion auf die kontraktile Funktion hat, (3) ob die Perfusion der Spenderherzen mit den kalten oxygenierten Lösungen Custodiol und Custodiol-N die kontraktile Funktion rekonditionieren kann und (4) ob die kontraktile Funktion nach Blutperfusion auf Grundlage der myokardialen Mikrozirkulation während der Blutperfusion besser vorhergesagt werden kann als mit dem standardmäßig verwendeten Surrogatparameter Laktat.

Die Versuche im Rahmen eines Circulatory-Death-Schweinemodells haben gezeigt, dass die systolische Funktion der Spenderherzen durch den Circulatory Death signifikant reduziert wird. Die Blutperfusion hat zu einer geringfügigen Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion in Abhängigkeit von der linksventrikulären Füllung und im Rahmen der Druck-Kontraktilitäts-Kopplung geführt. Die kristalloide Perfusion mit Custodiol und Custodiol-N hat die systolische Spenderherzfunktion signifikant verbessert. Nur die Perfusion mit Custodiol-N konnte auch die diastolische Funktion signifikant verbessern und partiell wiederherstellen.

Immunhistochemische Färbungen haben ergeben, dass der Circulatory Death zur Bildung intrazellulärer und interstitieller Ödeme, Apoptose, oxidativem und nitrosativem Stress sowie Nekrose führt. Die Blutperfusion konnte nicht zu einer Reduktion dieser Pathomechanismen führen. Insbesondere die Perfusion mit Custodiol-N resultierte in einem signifikant niedrigeren Ausmaß an intrazellulären Ödemen, oxidativem und nitrosativem Stress sowie Nekrose.

Insbesondere oxidativer und nitrosativer Stress sowie Nekrose stellen typische Pathomechanismen dar, die während der Reperfusion ischämischen Myokards mit Blut aktiviert werden. Folglich ist es gut nachvollziehbar, dass Blutperfusion nicht zu einer Rekonditionierung der Herzen geführt hat. Custodiol-N wurde auf Basis von Custodiol entwickelt und ist durch Wirkstoffe und Elektrolytkonzentrationen charakterisiert, die den Ischämie/Reperfusionsschaden reduzieren: die Eisenchelatoren LK-614 und Desferoxamin, die Aminosäuren L-Alanin und L-Glycin, den partiellen Ersatz von Histidin durch N α -Acetyl-L-Histidin, eine reduzierte Chloridkonzentration. Infolgedessen entspricht die rekonditionierte systolische und diastolische Funktion der Circulatory-Death-Herzen den Erwartungen.

Zur Überwachung der myokardialen Mikrozirkulation wurde ein Laser-Doppler-Perfusions-Verfahren verwendet, dessen Messsignal proportional zur Mikrozirkulation ist. Die Entwicklung neuartiger Parameter, die den Verlauf der Mikrozirkulation während der Blutperfusion wiedergeben, hat gezeigt, dass die myokardiale Laser-Doppler-Perfusion dafür geeignet ist, die kontraktile Funktion in der frühen Reperfusionsphase von Circulatory-Death-Spenderherzen vorherzusagen. Vorhersagemodelle, die auf zwei kombinierten Variablen basieren sind Modellen, die nur auf einer einzelnen Variable basieren, überlegen. Die Kombination aus zwei Laser-Doppler-basierten Parametern hat zur besten Vorhersage der systolischen Funktion geführt, während die Kombination aus einem Laser-Doppler-basierten Parameter und Laktat zur besten Vorhersage der diastolischen Funktion geführt hat.

Die Maschinenperfusion mit der neuartigen Custodiol-N-Lösung ist eine innovative Alternative zur Blutperfusion und könnte zur Präservierung und Rekonditionierung von Circulatory-Death-Spenderherzen verwendet werden. Neuartige mikrozirkulatorische Parameter, die auf der myokardialen Laser-Doppler-Perfusion basieren, sind dem Surrogatparameter Laktat darin überlegen, die kontraktile Funktion nach Blutperfusion vorherzusagen. Die Kombination von zwei Laser-Doppler-basierten Parametern oder einem Laser-Doppler-basierten Parameter und Laktat innerhalb eines Modells führen zur besten Vorhersage.