

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. M. Schwaiger)

**Effekte einer β -Rezeptor-Blockade auf die funktionellen
Auswirkungen der sympathischen Reinnervation am orthotop
transplantierten Herzen**

Jessica Karja

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. F. Bengel
2. Univ.- Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 25.04. 2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.09. 2005 angenommen.

1 Einleitung

1.1	Allgemeine Erläuterungen zur Herztransplantation	
1.1.1	Zur Geschichte der Herztransplantation	5
1.1.2	Indikationen und Kontraindikationen der Herztransplantation	6
1.1.3	Organentnahme und Implantation	7
1.1.4	Nachsorge und Prognose nach Herztransplantation	8
1.2	Effekte der Herztransplantation auf das autonome Nervensystem	
1.2.1	Anatomische Grundlagen	9
1.2.2	Das transplantierte Herz im Zustand der Denervation	12
1.2.3	Die Reinnervation des Transplantates	12
1.3	Physiologische Auswirkungen der Reinnervation bzw. Denervation	
1.3.1	Physiologie des autonomen Nervensystems	14
1.3.2	Auswirkungen der Denervation	15
1.3.3	Auswirkungen der Reinnervation	19
1.4	Bisherige Erkenntnisse über Effekte einer β -Blockade am transplantierten Herzen	
1.4.1	Signaltransduktion und Wirkungsmechanismus der β -Blocker	22
1.4.2	Effekte der β -Blockade am transplantierten Herzen	24
1.5	Ziel der Studie	28

2 Material und Methodik

2.1	Probanden	30
2.2	Studienprotokoll	31
2.3	Bestimmung des Innervationsstatus	
2.3.1	Methodik der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	32
2.3.2	Durchführung der PET-Untersuchung	34
2.3.3	Auswertung der PET-Daten	35

2.4	Radionuklidventrikulographie (RNV)	
2.4.1	Methodik der RNV	36
2.4.2	Durchführung des ersten Belastungstestes	37
2.4.3	β - Blockade und Durchführung des zweiten Belastungstestes	38
2.4.4	Auswertung der RNV- Daten	39
2.5	Statistische Analyse der gesamten Daten	40
3	Ergebnisse	
3.1	Innervationsstatus allgemein	41
3.2	Innervationsstatus in Abhängigkeit von	
3.2.1	Zeitspanne nach Herztransplantation	42
3.2.2	Spenderalter und Empfängeralter	43
3.3	RNV- Ergebnisse allgemein	
3.3.1	Hämodynamische Parameter, globale linksventrikuläre Auswurffraktion und Belastbarkeit vor β - Blockade	44
3.3.2	Hämodynamische Parameter, globale linksventrikuläre Auswurffraktion und Belastbarkeit während β - Blockade	45
3.4	Vergleich denervierte versus reinnervierte Patienten – Globale Parameter	
3.4.1	bei Ruhe- RNV	46
3.4.2	bei Stress- RNV	46
3.4.3	bei Ruhe- RNV nach β -Blockade	50
3.4.4	bei Stress- RNV nach β - Blockade	51
3.4.5	in Bezug auf β - Blocker- Effekte	54
3.5	Korrelationsanalyse – Globale Parameter	56
3.6	Regionale Analyse in Gefäßversorgungsgebieten	59
4	Diskussion	
4.1	Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse	
4.1.1	Innervationsstatus	61
4.1.2	Hämodynamische Parameter, globale linksventrikuläre Auswurffraktion und Belastbarkeit	61

4.2	Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien	
4.2.1	Auswirkungen der Denervation bzw. Reinnervation	67
4.2.2	Effekte einer β - Blockade am transplantierten Herzen	70
4.3	Zusätzlich gewonnene Erkenntnisse	
4.3.1	Hämodynamische Parameter und globale linksventrikuläre Auswurffraktion in der frühen Erholungsphase	73
4.3.2	Interpretation der β - Blockerwirkung am denervierten bzw. reinnervierten Herzen	74
4.4	Schwächen der Studie	77
5	Zusammenfassung	80
6	Literaturverzeichnis	83
7	Abbildungsverzeichnis	96
8	Tabellenverzeichnis	98
9	Abkürzungsverzeichnis	99
10	Danksagung	100

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Erläuterungen zur Herztransplantation

1.1.1 Zur Geschichte der Herztransplantation

Die weltweit erste experimentelle Herztransplantation, die in der Literatur erwähnt ist, wurde 1905 von Alexis Carrel und Charles Guthrie in Chicago durchgeführt. Sie transplantierten das Herz eines kleineren Hundes in den Hals eines größeren Hundes, dieses Herz schlug immerhin 2 Stunden bevor das Experiment beendet wurde. Dieser ersten heterotopen Transplantation folgten viele weitere tierexperimentellen Versuche, verschiedenste orthotope und heterotope Techniken wurden ausprobiert (Lansman et al., 1990) (S.3-19). Jedoch erst mit der Entwicklung und dem Einsatz von Herz- Lungen-Maschine und Immunsuppressiva konnten grundlegenden Probleme bekämpft und entscheidende Fortschritte erzielt werden (Cooper, 1990) (S.3-10). 1964 wurde von James Hardy und seinen Mitarbeitern der erste Versuch der Herztransplantation an einem Menschen unternommen. Da sich kein geeigneter Spender fand, wurde dem Patienten das Herz eines Schimpansen implantiert. Nach Entfernung der Katheter der Herz- Lungen- Maschine, überlebte der Patient jedoch nur 1 Stunde (Cooper, 1990) (S.7-8).

Nach fast 4 Jahren und sehr viel weiterer Forschungsarbeit, konnte ein weiterer Versuch gewagt werden. Am 2. Dezember 1967 wurde in Kapstadt am Groote Schuur Hospital von Christiaan Barnard und seinem Team die erste erfolgreiche Herztransplantation an einem Menschen durchgeführt. Das orthotop transplantierte Herz nahm postoperativ seine Funktion zufriedenstellend auf, der Patient verstarb jedoch am 18. postoperativen Tag an einer Pneumonie. Der erste Patient, der längere Zeit mit einem transplantierten Herzen überlebte, wurde nur einen Monat später in Kapstadt transplantiert. Erst nach mehr als 1,5 Jahre verstarb er an nicht näher beschriebenen chronischen Abstoßungsreaktionen (Cooper, 1990) (S.8).

Seit dieser Zeit hat sich das Verfahren der Herztransplantation zu einer anerkannten und routinemäßig durchgeführten Therapie der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt (Hertel, Hoer, 1997) (S. 262).

Seit 1983 werden die Daten bezüglich aller durchgeführten Herztransplantationen weltweit von der International Society for Heart and Lung Transplantation gesammelt

und statistisch aufbereitet. Bis zum Jahr 2003 konnten Informationen über 63.000 durchgeführte Herztransplantationen gesammelt werden (Taylor et al., 2003) (S.616).

1.1.2 Indikationen und Kontraindikationen der Herztransplantation

Bei einer terminalen Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation, nach Versagen aller konservativen medikamentösen und operativen bzw. koronardilatativen Therapieversuche, die Ultima ratio.

Sie ist unter eben genannten Voraussetzungen indiziert, wenn die Lebenserwartung nur noch wenige Monate beträgt und die Patienten bereits bei geringster Belastung oder sogar in Ruhe symptomatisch sind. Typische Symptome sind unter anderem: Dyspnoe, Nykturie, periphere Erschöpfung und Unterschenkelödeme (Lange, 2001) (S.416).

Die häufigsten Grunderkrankungen, die zu terminaler Herzinsuffizienz führen und damit die primären Indikationen zu Herztransplantation bei Erwachsenen stellen, sind zu gleichen Teilen die koronare Herzerkrankung und die nicht- koronare Kardiomyopathie (jeweils 45 %). Die restlichen Herztransplantationen haben ihre Ursache in Klappenerkrankungen, angeborenen Erkrankungen oder es handelt sich um Retransplantationen (Taylor et al., 2003) (S.617).

Neben der eben beschriebenen Indikationsstellung, gilt es bei der Auswahl der Transplantationskandidaten zu beachten, dass die Patienten keine weiteren Erkrankungen bzw. Faktoren mit sich bringen, die den Erfolg der Herztransplantation gefährden würden. Das Vorhandensein dieser Faktoren gilt als Kontraindikation für die Durchführung einer Herztransplantation.

Die wichtigste Kontraindikation, die es bei einer Transplantation zu beachten gilt, ist der erhöhte pulmonale Widerstand. Liegt er bei einem Wert von mehr als $400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ und ist fixiert, das heißt lässt er sich medikamentös nicht senken, ist eine Transplantation ausgeschlossen, da der rechte Ventrikel des Spenderherzens nicht in der Lage wäre, akut so hohen Druck zu erzeugen, dass Blut über diesen pulmonalen Widerstand hinweg gepumpt werden könnte. Die daraus resultierende akute Dilatation des rechten Ventrikels würde innerhalb kürzester Zeit zum Versagen des Spenderherzens und damit zum Tod des Transplantationspatienten führen (Pantely, 1991) (S.75).

Außerdem muss das Vorhandensein von präformierten zytotoxischen Antikörpern ausgeschlossen werden und die ABO-Kompatibilität von Spender und Empfänger überprüft werden. Weitere Kontraindikationen sind unter anderem akute und chronische

Infektionen und potentielle Infektionsquellen, wie z. B. unsanierte Zähne. Auch irreversible Organfunktionsstörungen (hier muss besonders die Funktion von Niere und Leber überprüft werden), maligne Tumorerkrankungen oder eine instabile psychosoziale Situation des potentiellen Empfängers stellen Kontraindikationen dar.

Einige weitere koexistierende Erkrankungen stellen zwar keine absoluten Kontraindikationen dar, sie stehen jedoch im Verdacht, die Langzeit- Prognose nach Herztransplantation negativ zu beeinflussen. Dazu zählen unter anderem: insulinpflichtiger Diabetes mellitus; chronische schwere Lungenerkrankung; periphere oder zerebrale vaskuläre Erkrankungen; Amyloidose; das Vorhandensein von HIV-Antikörpern; kurativ behandelte maligne Erkrankungen sowie Alkohol- oder Drogen-Abusus (Pantely, 1991) (S. 74-79).

Die Überprüfung all dieser Faktoren dient der Selektion derjenigen Kandidaten, die nicht nur den meisten Nutzen durch eine Transplantation erfahren würden, sondern auch die größte Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Operation, Rehabilitation und gute Langzeit- Prognose haben (Pantely, 1991) (S.81).

1.1.3 Organentnahme und Implantation

Zur Entnahme des Spenderherzens wird das Koronarsystem zunächst mit 3-4 Litern einer kardioplegischen Lösung gespült, dann wird das Herz entlang der Vorhof-Kammergrenze exzidiert.

Nachdem es auf pathologische Veränderungen untersucht wurde, wird das Organ für den Transport in einen sterilen Kunststoffbeutel mit kalter kardioplegischer Lösung verpackt und zum Empfänger transportiert. Diese totale Ischämie- Zeit sollte auf ein Minimum (im Allgemeinen unter 4 Stunden) begrenzt werden.

Beim Empfänger wird zwischenzeitlich bereits der Brustkorb eröffnet, so dass bei Ankunft des Spenderherzens im Operationssaal das insuffiziente Herz unter extrakorporaler Zirkulation ebenfalls sofort entlang der Vorhof- Kammergrenze exzidiert werden kann. Es verbleiben also nur die Rückwände der Vorhöfe, einschließlich der Einmündung der Vv. cavae und der Vv. pulmonales, sowie die Stümpfe von Aorta und Arteria pulmonalis.

Nun kann das Spenderorgan orthotop, also in anatomischer Position, implantiert werden. Dazu werden zunächst die verbliebenen Anteile der Empfängervorhöfe mit den Vorhöfen des Spenderherzens und anschließend die jeweiligen Aorta- und Arteria

pulmonalis- Stümpfe anastomosiert. Diese Methode wurde bei allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten durchgeführt (Lange, 2001) (S. 417-418).

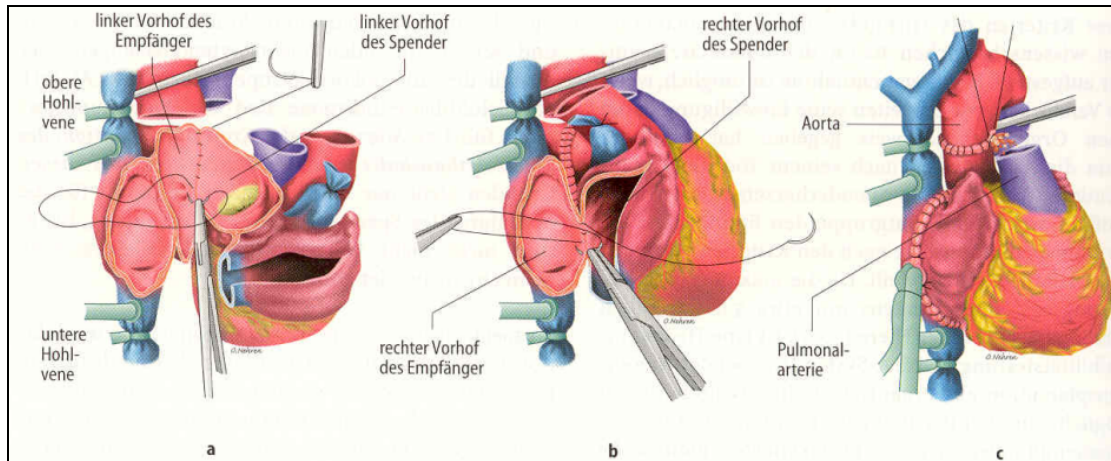


Abb.1.1 Orthotope Herztransplantation (Lange, 2001) (S.418)

a Anastomose der linken Vorhöfe **b** Anastomose der rechten Vorhöfe **c** Anastomose der Aorta und der Pulmonalarterie

Es existiert allerdings auch die Möglichkeit der heterotopen Implantation. Hierbei wird das Herz des Empfängers in situ belassen, das Spenderherz wird in der rechten Brusthälfte vor der Lunge positioniert. Nun werden zunächst jeweils die rechten und die linken Vorhöfe anastomosiert, anschließend wird die Spender- Aorta direkt seitlich mit der Empfänger- Aorta verbunden, die Pulmonalarterien müssen aufgrund mangelnder Länge über ein Interponat miteinander anastomosiert werden (Bolman III, 1990) (S.141-144).

Die Überlebensrate der Patienten nach heterotoper Herztransplantation hat sich jedoch als deutlich geringer herausgestellt, so dass diese Methode weitgehend wieder aufgegeben wurde und heutzutage nur noch Ausnahmesituationen vorbehalten ist (Lange, 2001) (S.419).

1.1.4 Nachsorge und Prognose nach Herztransplantation

Um akuten und chronischen Abstoßungsprozessen zu begegnen, muss bei allen transplantierten Patienten lebenslang eine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden. Als Standardmedikamente nach Herztransplantation werden hierbei Ciclosporin A, Azathioprin und Kortison verwendet. Trotzdem zeigte sich in einer Multizenterstudie von 25 Instituten mit 911 Herztransplantationspatienten, dass die Häufigkeit von akuten

Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach Transplantation bei 54% (mindestens eine Abstoßungsreaktion) liegt (Kobashigawa et al., 1993) (S.355).

Die chronische Form der Abstoßungsreaktion, die Transplantatvaskulopathie, entwickelt sich in der Folgezeit, sie liegt in signifikanter Form in 50 % der Fälle nach 5 Jahren vor (Lange, 2001) (S.420).

Um diese Abstoßungsreaktionen rechtzeitig erkennen und behandeln zu können, muss sich der Patient nach der Transplantation im Rahmen der Nachsorge- Untersuchungen regelmäßig einer Endomyokardbiopsie unterziehen. Dies erfolgt normalerweise im ersten Monat nach der Transplantation jede Woche, anschließend wird die Frequenz der Biopsien im Laufe der folgenden Monate sukzessive reduziert, so dass der Patient schließlich noch drei bis vier Biopsien pro Jahr erhält (Ray, Hosenpud, 1991) (S.116). Das Ergebnis der Biopsie wird anhand verschiedener Kriterien interpretiert und gegebenenfalls die Abstoßungsreaktion anhand verschiedener Skalen in Grade eingeteilt (Ray, Hosenpud, 1991) (S.124-126).

Insgesamt wird die Überlebensrate nach einem Jahr mit 79,4 %, nach 5 Jahren mit 65,2 % und nach 10 Jahren mit 45,8 % angegeben (Lange, 2001) (S.420).

Die häufigsten Todesursachen sind, neben akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen, die mit der Transplantatvaskulopathie verbundenen Infarkte, plötzlicher Herztod, sowie Infekte (Hertel, Hoer, 1997) (S.263).

Die Durchführung einer Herztransplantation verbessert im Allgemeinen nicht nur die aufgrund der vorhergehenden Herzerkrankung stark eingeschränkte Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität und die Belastbarkeit der Patienten erheblich. Trotzdem bleiben herztransplantierte Patienten in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Herzgesunden in gewissem Maße eingeschränkt, unter anderem ist dies auf die Effekte der Herztransplantation auf das autonome Nervensystem und die veränderte Hämodynamik des transplantierten Herzens zurückzuführen. Diese Auswirkungen der Transplantation im Hinblick auf das autonome Nervensystem sollen nun im Folgenden näher erläutert werden.

1.2 Effekte der Herztransplantation auf das autonome Nervensystem

1.2.1 Anatomische Grundlagen

Der efferente Teil des autonomen oder vegetativen Nervensystems besteht aus zwei antagonistischen Teilen: a) Pars sympathica und b) Pars parasympathica. Sie haben ein gemeinsames, übergeordnetes Steuerzentrum im Zwischenhirn, den Hypothalamus.

Ferner nehmen über diesen auch andere Regionen, wie z.B. das limbische System oder die *Formatio reticularis*, Einfluss auf die Regulation des autonomen Nervensystems (Trepel, 1999) (S.263).

a) Der Sympathikus

Der zentrale Sitz der *Pars sympathica* befindet sich in den Seitenhörnern C₈- L₃, von dort ziehen die präganglionären Fasern über die Vorderwurzeln zum sympathischen Grenzstrang (*Truncus sympathicus*) bzw. zu peripheren Ganglien. Dort werden sie umgeschaltet und laufen als postganglionäre Fasern zu den Erfolgsorganen.

Die sympathische Versorgung des Herzens erfolgt normalerweise über drei Nerven, den *Nervus cardiacus cervicalis superior, medialis und inferior*. Ihr zentraler Ursprung liegt in den Seitenhörnern der Rückenmarkssegmente Th₁-Th₄, nach Verlassen des Rückenmarks über die Vorderwurzel treten die präganglionären Fasern in den *Truncus sympathicus* ein. Dort werden sie im *Ganglion cervicale superius, cervicale medium und stellatum* und in den *Ganglia thoracica III und IV* über den Transmitter Acetylcholin auf das zweite Neuron umgeschaltet und ziehen dann als die obengenannten *Nervi cardiaci* zum *Plexus cardiacus* (Trepel, 1999) (S. 266-268), (Töndury, 1970) (S.83-84).

Außer diesen efferenten Fasern enthalten die sympathischen Herznerven zudem noch viszerosensible Afferenzen. Diese gehen von subendokardialen, freien Nervenendigungen aus und vermitteln z. B. die pektanginösen Schmerzempfindungen bei myokardialen Durchblutungsstörungen. Die Perikaryen dieser afferenten Fasern befinden sich in den Spinalganglien des zervikalen und thorakalen Rückenmarks (Töndury, 1970) (S. 86).

b) Der Parasympathikus

Die zentralnervösen Zentren des parasympathischen Anteils liegen im Hirnstamm und im Sakralmark. Vom Hirnstamm aus gelangen die präganglionären, parasympathischen Fasern zusammen mit den Hirnnerven III (*N. oculomotorius*), VII (*N. facialis*), IX (*N. glossopharyngeus*) und X (*N. vagus*) zu den Erfolgsorganen, kurz bevor sie diese erreichen, werden sie in Ganglien umgeschaltet.

Von den sakralen Zentren aus verlassen die präganglionären Fasern das Rückenmark zusammen mit den sakralen Spinalnerven und ziehen nach Umschaltung im *Plexus hypogastricus* zu ihren Erfolgsorganen.

Die parasympathische Versorgung des Herzens erfolgt über drei Äste des N. vagus, den Ramus cardiacus superior, medius und inferior. Nachdem der N. vagus die hintere Schädelgrube durch das Foramen jugulare verlassen hat, gibt er während seines Verlaufs entlang des Gefäß- Nerven- Stranges des Halses unter anderem diese kardialen Äste ab. Diese präganglionären Fasern ziehen, teilweise gemeinsam mit den sympathischen Herznerven, zum Herzen und werden dort entweder im Plexus cardiacus oder in kleineren Herzganglien mittels Acetylcholin auf das zweite Neuron umgeschaltet (Töndury, 1970) (S.85), (Trepel, 1999) (S.68).

Auch in den parasympathischen Nerven findet man afferente viszerosensible Fasern. Sie nehmen ihren Anfang in den Mechanorezeptoren der Vorhöfe und des linken Ventrikels, wo sie die Wandspannung messen und haben ihre Perikaryen insbesondere im Ganglion cervicale inferius des N. vagus (Trepel, 1999) (S.114; S.269-270).

c) Der Plexus cardiacus

Noch außerhalb des Perikards vereinigen sich die sympathischen und parasympathischen Herznerven zum Plexus cardiacus, der aus einem oberflächlichen und einem tiefen Anteil besteht.

In diesem sogenannten Herzgeflecht befindet sich der Großteil der parasympathischen Ganglien, von denen aus nach Umschaltung die parasympathischen, postganglionären Fasern zum Herzen ziehen.

Die postganglionären sympathischen Fasern laufen von Plexus cardiacus aus zunächst gemeinsam mit den Koronargefäßen entlang der Herzoberfläche, dringen dann in das Myokard ein und verzweigen sich dort zu synaptischen Nervenendigungen. Der Transmitter für die an diesen Synapsen erfolgende sympathische Innervation des Myokards ist Noradrenalin (Töndury, 1970) (S.86), (Trepel, 1999) (S.264).

Neben dieser direkten sympathischen Innervation mittels der Nervenfasern, kann das Herz außerdem noch über systemische, im Blut zirkulierende Katecholamine sympathisch stimuliert werden.

Das Nebennierenmark wird direkt von präganglionären Fasern innerviert. Die Stimulation des sympathischen Teils des autonomen Nervensystems hat hier die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin zur Folge. Diese Transmitter erreichen dann über den Blutweg alle Organe mit α - und β - Rezeptoren, so dass diese Organe, und damit auch das Herz, nicht nur direkt über ihre sympathischen Nervenendigungen,

sondern - wenn auch verzögert - zusätzlich über den systemischen Weg sympathisch stimuliert werden (Karow, Lang-Roth, 2003b) (S.36).

1.2.2 Das transplantierte Herz im Zustand der Denervation

Bei der Explantation des Spenderherzens werden die postganglionären, sympathischen Fasern, die zum Herzen führen, komplett durchtrennt.

Auch nach Implantation befindet sich das Herz nun zunächst in einem Zustand der Denervation, dies bedeutet, dass die Anbindung des transplantierten Organs an das autonome Nervensystem gestört ist. Deswegen sind die Transplantatempfänger im Stadium der Denervation bei sympathikusvermittelten Reaktionen des Herzens auf zirkulierende Katecholamine angewiesen (Pope et al., 1980) (S.217), (Pflugfelder et al., 1987) (S.339).

Es konnte gezeigt werden, dass die Zahl der β - Rezeptoren des Allografts insgesamt normal ist im Vergleich zu nicht- transplantiertem Myokard (Denniss et al., 1989) (S.1031), (Farrukh et al., 1993) (S.1904), (Gilbert et al., 1989) (S.374). Jedoch kommt es in diesem Zusammenhang besonders im rechten Ventrikel zu einer Verschiebung des Verhältnisses von β_1 - : β_2 - Rezeptoren zu Gunsten der β_2 - Rezeptoren (Farrukh et al., 1993) (S. 1904), (Brodde et al., 1991) (S.430).

Trotz der nicht erhöhten Zahl von β - Rezeptoren, zeigt sich eine erhöhte Katecholamin-Sensibilität, von der zunächst angenommen wurde, dass sie als Kompensationsmechanismus für die fehlende direkte sympathische Stimulation auftreten würde und damit also auf postsynaptischen Veränderungen beruhen würde (Yusuf et al., 1987) (S.699, S.703). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die erhöhte Katecholamin- Sensibilität des transplantierten Herzens vielmehr präsynaptischen Ursprungs ist, wohl basierend auf einem Verlust der präsynaptischen, neuronalen Reuptake- Kapazität (Gilbert et al., 1989) (S.348), (von Scheidt et al., 1992) (S.1061).

Auch die Verbindungen des parasympathischen Teils des autonomen Nervensystems zum Spenderherzen werden bei der Transplantation unterbrochen, hier zeigt sich im Anschluss eine erhöhte Sensibilität des transplantierten Herzens gegenüber Parasympathomimetika (Koglin et al., 1996) (S. H435).

1.2.3 Die Reinnervation des Transplantates

Es hat sich jedoch herausgestellt, dass die Denervation nicht von Dauer ist. Indem die transplantierten Herzen mit Hilfe von verschiedenen Methoden untersucht wurden,

konnten in vielen Fällen Zeichen einer Reinnervation nachgewiesen werden. So wurde zum Nachweis der sympathischen Reinnervation die kardiale Noradrenalin- Kinetik invasiv gemessen (Wilson et al., 1991) (S.1210) oder die reinnervierten Areale wurden nicht- invasiv mit Hilfe von radioaktiv markierten Katecholamin- Analoga, wie z.B. Jod₁₂₃- Metajodbenzylguanidin (De Marco et al., 1995) (S.927) oder C₁₁ – Hydroxyephedrin (Schwaiger et al., 1991) (S.1681), (Bengel et al., 2002) (S.832), (Bengel et al., 1999) (S.1866), (Bengel et al., 2001b) (S.1882), (Bengel et al., 2000) (S.1650); (Bengel et al., 2001a) (S.731), dargestellt.

Ferner wurde zur Darstellung der sympathischen Reinnervation der Anstieg der Herzfrequenz nach Applikation von Tyramin in die Koronararterien herangezogen (Wilson et al., 2000) (S.2728).

Ausgehend von der Überlegung, dass ein Wiedereinsprossen von Nervenfasern des autonomen Nervensystems auch wieder mit Modulationen bzw. Normalisierung des am denervierten Herzen pathologisch veränderten, zirkadianen Herzfrequenzmusters einhergehen müsste, wurden elektrophysiologische Messungen der Herzfrequenzvariabilität vorgenommen. Mit zunehmender Zeit nach Transplantation ließen sich tatsächlich wiedereinsetzende Regulationsmechanismen des autonomen Nervensystems auf die zirkadiane Herzfrequenzrhythmik erkennen, mit Zeichen sowohl der sympathischen (Halpert et al., 1996) (S.182), (Überfuhr et al., 1997) (S.907) als auch der parasympathischen Reinnervation (Ramaekers et al., 1996) (S.2112), (Überfuhr et al., 1997) (S.907).

Aber auch eine sensorische Reinnervation zeigte sich, diese wurde anhand des Wiederauftretens von Angina- Pectoris- Symptomen abgeschätzt (Stark et al., 1991) (S.1793).

Es konnte ferner festgestellt werden, dass die bereits beschriebene, erhöhte Katecholamin- Sensibilität einige Zeit nach der Transplantation wieder abnimmt. Dies spricht für einen zumindest partiellen Wiederanstieg der präsynaptischen, neuronalen Reuptake- Kapazität, was wiederum ein erneutes Auftreten von sympathischen Nervenfasern wahrscheinlich macht (Koglin et al., 1997) (S.621).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von sympathischer Reinnervation steigt mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Herztransplantation, außerdem bestimmen verschiedene Faktoren, wie z.B. die Länge und der Schwierigkeitsgrad der Operation, die Anzahl der Abstoßungsreaktionen sowie das Alter des Spenders und des Empfängers, die Ausdehnung und die Präsenz der Reinnervation (Bengel et al., 2002)

(S.834). Eine einmal begonnene Reinnervation nimmt auch lange Zeit nach Transplantation noch an Ausdehnung zu, sie bleibt jedoch inkomplett und auf bestimmte Areale begrenzt (Wilson et al., 1993) (S.165), (Bengel et al., 1999) (S.1870). Die Reinnervation beginnt in den basalen Teilen des Myokards und setzt sich dann langsam in Richtung der Herzspitze fort, zusätzlich konnte beobachtet werden, dass die sympathische Reinnervation am ehesten und hauptsächlich im Gebiet der LAD-Koronararterie auftritt (Bengel et al., 1999) (S.1870).

1.3 Funktionelle Auswirkungen der Reinnervation bzw. Denervation

1.3.1 Physiologie des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem ist, im Gegensatz zum somatischen Nervensystem, der Steuerung durch das Bewusstsein weitgehend entzogen. Es innerviert die glatte Muskulatur der Eingeweide und Gefäße, ferner die endokrinen und exokrinen Drüsen. Seine Aufgabe ist es, das innere Körpermilieu aufrechtzuerhalten sowie für die rasche Anpassung des Organismus an die wechselnden Umweltbedingungen, z.B. körperliche Belastung oder Erholungsphase, zu sorgen. Zudem unterliegt dem autonomen Nervensystem die Steuerung sämtlicher vegetativer Funktionen, wie z.B. Atmung, Kreislauf, Wasserhaushalt, Körpertemperatur, Verdauung usw.

Wie bereits erläutert, besteht das autonome Nervensystem aus einem sympathischen und einem parasympathischen Teil.

Der Sympathikus ist nun bei der Regulation der Anpassungsreaktionen des Organismus für die Energiemobilisation und Aktivitätssteigerung (ergotrope Wirkung) zuständig, während der Parasympathikus eher für Energieerhalt und Regeneration (trophotrope Wirkung) sorgt (Trepel, 1999) (S. 261).

Beeinflussung der Herztätigkeit durch das autonome Nervensystem

Die Erregungsbildung in den Herzmuskelfasern erfolgt spontan und autonom. Sie geht von den Schrittmacherzellen des Sinusknotens im rechten Vorhof aus und breitet sich von da über die Vorhöfe in Richtung AV- Knoten und HIS- Bündel aus. Von dort wird die Erregung über die Tawara- Schenkel und die Purkinje- Fasern an das Kammermyokard weitergegeben (Hick C., Hick A., 2000) (S.46-48).

Trotz dieser vorwiegend myogenen Automatie wird die Herztätigkeit doch in vielfältiger Weise durch die sympathische und parasympathische Innervation moduliert.

Der Sympathikus zeigt, wie im gesamten übrigen Organismus auch, ergotrope Wirkung auf das Herz. Er wird aktiviert, wenn es gilt den Organismus und damit natürlich auch das Herz an eine körperliche (oder seelische) Belastung anzupassen. Vermittelt über die Interaktion seiner Transmitter Adrenalin und Noradrenalin mit den membranständigen β_1 - Rezeptoren des Herzens, zeigt er positiv- chronotrope (Steigerung der Herzfrequenz) und positiv- inotrope (Steigerung der Kontraktilität) Wirkung sowohl am Vorhof- als auch am Kammermyokard. Über diesen Anstieg der Herzfrequenz und des Schlagvolumens kann bei körperlicher Anstrengung eine Erhöhung des Herzzeitvolumens auf bis zu 30 l/min erzielt werden. Außerdem fördert der Sympathikus die Erregbarkeit der Muskulatur (positiv- bathmotrope Wirkung) und die Erregungsüberleitung vom Vorhof zum Ventrikel (positiv- dromotrope Wirkung).

Zusammen mit diversen extrakardialen Wirkungen, wie z.B. Dilatation der Bronchialmuskulatur und der Gefäße der Skelettmuskulatur, wird so eine optimale Anpassung des Organismus an die Belastung gewährleistet (Hick C., Hick A., 2000) (S.73- 74), (Golenhofen, 1997) (S. 209-210).

Der Parasympathikus hingegen hat eine drosselnde Funktion bei der Regulation der Herzarbeit. Bei Reizung des rechten N. vagus - dieser wirkt stärker als der linke N. vagus auf die Herzfrequenz - kommt es, vermittelt über den Transmitter Acetylcholin, zu einer Abnahme der Herzfrequenz (negativ-chronotrope Wirkung) und geringfügig negativ- inotropen Effekten, dies jedoch nur im Bereich des Vorhofmyokards. Zudem übt der Parasympathikus einen negativ- dromotropen Einfluß auf das Erregungsleitungssystem aus. Umgekehrt führt eine Abnahme des Vagotonus zur Steigerung der Schlagfrequenz des Herzens, in vivo überwiegt der Einfluss des Parasympathikus auf die Ruhefrequenz gegenüber dem des Sympathikus.

Diese Modifikationen an Impulsbildung und Impulsausbreitung bewirken eine Optimierung der Herzarbeit in Ruhe und unter Belastung (Hick C., Hick A., 2000) (S. 74), (Golenhofen, 1997) (S. 209-210).

1.3.2 Auswirkungen der Denervation

Nach einer Herztransplantation und der konsekutiven Durchtrennung der zum Herzen führenden sympathischen (und auch parasympathischen) Fasern, ist demzufolge die direkte Anbindung des transplantierten Herzens an das autonome Nervensystem unterbrochen, so dass die eben beschriebenen modulierenden Einflüsse nicht mehr in dem Maße zur Wirkung kommen.

Veränderungen der Hämodynamik in Ruhe

Befindet sich der Transplantatempfänger in diesem Stadium der Denervation zeigen sich bereits in Ruhe deutliche Unterschiede bezüglich der Hämodynamik im Vergleich zum Herzgesunden. Die Transplantierten weisen eine Ruhetachykardie mit Werten bis zu 115 Schlägen pro Minute auf (Hosenpud, Morton, 1991) (S.177), (Verani et al., 1994) (S.184), (Teo et al., 1992) (S.321). Dies lässt sich mit einem Wegfall des parasymphatischen Einflusses erklären, der beim normal innervierten Herzen die „intrinsische Sinusfrequenz“ in Ruhe herabsetzt (Hosenpud, Morton, 1991) (S.177). Auch die normalerweise im Tagesverlauf zu beobachtenden Variabilitäten in der Herzfrequenz sind deutlich eingeschränkt, da die über das autonome Nervensystem gesteuerten Modulationen des Sinusrhythmus ausbleiben (Sands et al., 1989) (S.80), (Bailey et al., 1996) (S.H2081), (Bracht et al., 1996) (S.1187), (Kamath et al., 1992) (S.235).

Ebenso findet man im frühen Stadium nach Transplantation die normalerweise zu beobachtenden zirkadianen Veränderungen des Blutdrucks minimalisiert (Bracht et al., 1996) (S.1187).

Unterschiedliche Ergebnisse existieren bezüglich der linksventrikulären Funktion bzw. Dysfunktion nach Herztransplantation.

Die linksventrikuläre Auswurffraktion und das Herzminutenvolumen als Maß für die systolische Funktion des Allografts, werden von einigen Autoren als in Ruhe vergleichbar zu den Werten von nicht- transplantierten Individuen angegeben (Pope et al., 1980) (S.215), (Hosenpud et al., 1989) (S.527), (Bengel et al., 2001a) (S.734). In anderen Studien hingegen wird, zumindest zu einem frühen Zeitpunkt nach Transplantation, die linksventrikuläre Auswurffraktion in Ruhe als signifikant erniedrigt im Vergleich zu gesunden Probanden dokumentiert (Verani et al., 1988) (S.145), (Verani et al., 1994) (S.184), dies ist jedoch unter Umständen auch auf die notwendigerweise erfolgende Einnahme von Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Prednisolon zurückzuführen (Greenberg et al., 1985) (S.493).

Die diastolische linksventrikuläre Füllungsrate als Indikator für die diastolische Funktion scheint normal im Vergleich zu gesunden Personen zu sein (Verani et al., 1988) (S.145).

Veränderungen der Hämodynamik unter Belastung

Setzt man den transplantierten Patienten nun einer Belastung aus, werden die Auswirkungen der Denervation des transplantierten Herzens besonders deutlich. Die bereits erläuterten sympathikusvermittelten, schnellen Anpassungsreaktionen sind im normalen Maß nicht mehr möglich, so dass der denervierte Patient nur verzögert oder unzureichend auf die ihm zugemutete Belastung reagieren kann.

Deutlich zeigt sich das Anpassungsdefizit in der Reaktion der Herzfrequenz.

Während ein gesunder Proband bereits bei Belastungsbeginn aufgrund der Abnahme des Vagotonus einen raschen Anstieg der Herzfrequenz zeigt, reagiert das denervierte Herz zwar auch mit einer Frequenzerhöhung, jedoch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung, da die bei Belastung einsetzende, positiv chronotrope Wirkung des sympathischen Nervensystems nicht mehr über unmittelbare Innervation des Myokards, sondern ausschließlich über einen Anstieg der zirkulierenden Katecholamine hervorgerufen werden kann (Pflugfelder et al., 1987) (S.339), (Givertz et al., 1997) (S.236), (Pope et al., 1980) (S.217), (Savin et al., 1980) (S. 57), (Rudas et al., 1991) (S.235).

Unter Belastung lassen sich beim Herztransplantierten im Vergleich zum nichttransplantierten Probanden erhöhte Konzentrationen von Noradrenalin nachweisen als Ausdruck einer erhöhten sympathischen Aktivität, bei gleichzeitig jedoch normaler Noradrenalin- Spitzenkonzentration. Dies lässt vermuten, dass zirkulierende Katecholamine eine entscheidende Rolle bei der Belastungsanpassung der transplantierten Patienten spielen (Banner et al., 1989) (S.965).

Es konnte ferner gezeigt werden, dass die sympathischen Effekte, wobei dies insbesondere für den Anstieg der Herzfrequenz bei Belastung und weniger für die positiv inotropen Effekte gilt, am transplantierten Herzen hauptsächlich über β_2 -Rezeptoren vermittelt werden (Hakim et al., 1997) (S.814), (Leenen et al., 1995) (S.689). Diese sind am transplantierten Herzen in erhöhter Zahl zu finden, während die Anzahl der β_1 - Rezeptoren eher etwas abnimmt (Farrukh et al., 1993) (S. 1904).

Dauert die Belastung nun weiter an, wird beim Herzgesunden mittels sympathischer Impulse die Frequenz der Herzschläge weiter gesteigert, beim denervierten Probanden kann man selbst bei Maximalbelastung im Vergleich dazu eine deutlich reduzierte Spitzenherzfrequenz beobachten.(Givertz et al., 1997) (S. 236), (Verani et al., 1994) (S.184).

Sowohl bei parasympatholytisch vorbehandelten Gesunden als auch bei denervierten Herztransplantierten kann mit der gleichen Dosis von Sympathomimetika der gleiche Anstieg der Herzfrequenz erzielt werden. Dies beweist zum Einen eine normale Funktion des Sinusknotens des Transplantates. Da beim Gesunden die Steigerung der Pulsrate nicht nur über Plasmakatecholamine, sondern auch über direkte sympathische Innervation des Sinusknotens erfolgt, zeigt dies zum Anderen, dass der Grund für die niedrigere maximale Herzfrequenz einzig in der Denervierung des Spenderherzens und damit auch des Sinusknotens zu suchen ist (Quigg et al., 1989) (S. 338).

Auch nach Belastungsende kommt es erst mit Verzögerung zu dem bei Herzgesunden rasch einsetzenden Abfall der Pulsrate (Rudas et al., 1991) (S.234), (Teo et al., 1992) (S.321).

Der Puls zeigt nach Beendigung der Belastung noch minutenlang stark erhöhte Werte, da aufgrund der Denervation der normalerweise erfolgende Reuptake in die sympathischen Nervenendigungen nicht stattfinden kann, so dass es zu einer prolongierten Katecholaminwirkung kommt (Pflugfelder et al., 1987) (S.339).

Das Herzminutenvolumen, bzw. der Herzindex (= Herzminutenvolumen/ m² Körperoberfläche) unter Belastung werden von den meisten Autoren als erniedrigt verglichen mit Gesunden angegeben (Kao et al., 1994) (S.2605), (Pope et al., 1980) (S.216), (Pflugfelder et al., 1987) (S.340), (Stinson et al., 1972) (S.1185) es wurden jedoch auch vergleichbar normale Werte des Herzminutenvolumens unter Belastung beobachtet (Braith et al., 1998) (S.1152), (Teo et al., 1992) (S.321).

Während der Herzgesunde sein Herzminutenvolumen in erster Linie durch rasche Steigerung der Herzfrequenz (Verani et al., 1994) (S.190), (Pflugfelder et al., 1987) (S.339) und der Kontraktilität an Belastung anpasst, fallen beim denervierten Transplantatempfänger diese schnellen Regulationsmechanismen weg. Um dennoch sein Herzminutenvolumen belastungsabhängig zu erhöhen, ist er auf intrakardiale Anpassungsmechanismen angewiesen. Über eine Erhöhung der Vorlast und damit der Ventrikelfüllung kommt es zu einer stärkeren Vordehnung der Herzmuskelfasern, dies führt bis zu einem gewissen Grad zu einer Erhöhung der Kontraktilität und folglich zu einem gesteigerten Schlagvolumen (Schaps, 1998) (S.471-472). Dieser als Frank-Starling- Mechanismus bekannte Vorgang, spielt beim Sympathikus- suffizienten Gesunden nur in ganz frühen Phasen der Belastung (Plotnick et al., 1986) (S.H1101) und bei größter Anstrengung eine Rolle (Pope et al., 1980) (S.217). Beim Denervierten hingegen scheint er von essentieller Bedeutung, er ist so in der Lage trotz erniedrigter

Herzfrequenz über Erhöhung des Schlagvolumens bereits in der Anfangsphase der Belastung eine gewisse Anpassung seines Herzminutenvolumens zu erzielen (Pflugfelder et al., 1988) (S.1328), (Pflugfelder et al., 1987) (S.340), (Braith et al., 1998) (S.1152), (Verani et al., 1994) (S.190).

Im weiteren Verlauf sorgen dann vermehrt ausgeschüttete Katecholamine für einen Anstieg von Puls und Kontraktilität, so dass es nicht zu einem weiteren Anstieg von Volumina und Füllungsdruck kommt (Pope et al., 1980) (S.217), die linksventrikuläre Auswurfraction bleibt jedoch auch unter maximaler Belastung im Vergleich zu herzgesunden Probanden erniedrigt (Bengel et al., 2001a) (S.734).

Außerdem wurde eine diastolische Dysfunktion - sowohl das enddiastolische Volumen in Ruhe, als auch unter Belastung sind erniedrigt - beobachtet, die wiederum die eben beschriebene Kompensation der inadäquaten Belastungsanpassung durch den Frank-Starling- Mechanismus behindert (Kao et al., 1994) (S.2605). Obwohl das enddiastolische Volumen erniedrigt ist, kommt es trotzdem zu einem erhöhten, enddiastolischen, linksventrikulären Druck, da unter steigender Belastung eine mangelnde Erschlaffung des linken Ventrikels zu beobachten ist (Paulus et al., 1992) (S. 1175).

Diese Inkompetenzen, sowohl auf chronotroper als auch auf inotroper Basis bedingen, dass die denervierten, transplantierten Patienten nur eine deutlich niedrigere maximale Belastung bzw. eine kürzere Belastungszeit tolerieren als vergleichbare gesunde Probanden (Kao et al., 1994) (S. 2605), (Bengel et al., 2001a) (S.737), (Givertz et al., 1997) (S.236).

1.3.3 Auswirkungen der Reinnervation

Nun kommt es aber bei vielen herztransplantierten Patienten nach einer gewissen Zeit zu einem mehr oder weniger expansiven Wiedereinsprossen der sympathischen Nervenfasern. Obwohl sehr viele Untersuchungen des transplantierten Herzens hinsichtlich der funktionellen Veränderungen im Zeitverlauf nach der Transplantation existieren, ist nur selten auch gleichzeitig der Innervationsstatus sicher bestimmt worden. Vielmehr ist meist vom Zeitabstand zur Transplantation darauf geschlossen worden, dass die beobachteten Veränderungen wohl durch wiedereinsetzende Innervation bedingt sind. Diese Reinnervation und deren Ausdehnung sind von entscheidender Bedeutung für die Verbesserung der Anpassung des transplantierten Patienten an Belastung.

Veränderungen der Hämodynamik in Ruhe

In einem gewissen Zeitabstand zur Transplantation bessern sich die bereits erwähnten Einschränkungen in der zirkadianen Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität, dies lässt sich auf eine zunehmend einsetzende Reinnervation des Sinusknotens zurückführen (Bracht et al., 1996) (S.1187), (Halpert et al., 1996) (S.182), (Lord et al., 1997) (S.532). Es konnte ferner gezeigt werden, dass herztransplantierte Patienten einige Zeit nach der Transplantation auf niederfrequente Karotis- Barorezeptorstimulation ähnliche Fluktuationen der Herzfrequenz zeigen, wie Herzgesunde. Auch dies ist als eine Folge der Reinnervation zu werten (Bernardi et al., 1995) (S.902).

Ansonsten sind in Ruhe kaum Auswirkungen der Reinnervation bzw. Unterschiede zwischen reinnervierten und denervierten Patienten zu beobachten. Die Herzfrequenz in Ruhe unterscheidet sich beim Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant, so bleibt sie auch bei den reinnervierten Patienten im Vergleich zu herzgesunden Probanden erhöht (Bengel et al., 2001a) (S.733), (Bengel et al., 2001b) (S.1883).

Der systolische Blutdruck in Ruhe zeigt weder beim Vergleich der reinnervierten zur denervierten Gruppe, noch beim Vergleich dieser beiden Gruppen mit normalen Probanden signifikante Unterschiede, das gleiche gilt für die globale Auswurffraktion als Maß für die Funktion des linken Ventrikels (Bengel et al., 2001a) (S.733).

Ebenso scheint das Vorhandensein oder die Abwesenheit von sympathischer Innervation kaum Auswirkungen auf die globale Kontraktilität des Herzens in Ruhe zu haben (Bengel et al., 2001b) (S.1884-1885).

Es hat sich gezeigt, dass unter Ruhebedingungen keine Unterschiede hinsichtlich der kardialen Effizienz - definiert als das Verhältnis zwischen Herzarbeit und Sauerstoffverbrauch - zwischen denervierten und reinnervierten Transplantatempfängern vorhanden sind. Dies lässt vermuten, dass die normalen Regulationsmechanismen auch nach Transplantation intakt sind und der Sympathikotonus keine Rolle für die Regulation der kardialen Effizienz unter Ruhebedingungen spielt (Bengel et al., 2001b) (S.1885-1886).

Bei Untersuchung der verschiedenen Stoffwechselfvorgänge im Myokard hat sich herausgestellt, dass der oxidative Metabolismus in reinnervierten und denervierten Arealen gleich ist, in den denervierten Gebieten jedoch die Glucoseaufnahme signifikant höher ist. Die reinnervierten Areale scheinen freie Fettsäuren zur Energieproduktion zu bevorzugen, so dass dem Sympathikus wohl eine Rolle an der Regulation des Substratverbrauchs zuzuschreiben ist (Bengel et al., 2000) (S.1650).

Veränderungen der Hämodynamik unter Belastung

Obwohl teilweise bis zu 5 Jahren nach Herztransplantation keine Änderungen der subnormalen post- Transplantationswerte für die Spitzenherzfrequenz und die maximale Belastbarkeit beobachtet wurden (Givertz et al., 1997) (S.240), lassen sich doch meist im Zeitverlauf nach Transplantation einige Verbesserungen des Transplantates in funktioneller Hinsicht verzeichnen. So zeigen bereits seit längerem transplantierte Patienten einen signifikant höheren und schnelleren Anstieg der Herzfrequenz bei Belastung und nach Beendigung der Belastung auch einen rascheren Abfall der Pulsrate als diejenigen Patienten, deren Transplantation weniger lange zurück liegt (Gullestad et al., 1996) (S.1075), (Rudas et al., 1991) (S. 234). Es konnte gezeigt werden, dass diese zumindest annähernde Normalisierung der Herzfrequenzanpassung mit Zeichen der sympathischen Reinnervation des Sinusknotens (untersucht anhand der Herzfrequenzantwort auf intrakoronar appliziertes Tyramin) korreliert ist (Wilson et al., 2000) (S. 2731).

Auch hinsichtlich weiterer hämodynamischer Parameter bei Belastung und vor allem hinsichtlich der maximalen Belastungstoleranz, zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen denervierten und reinnervierten Patienten. In einer Studie, die mittels PET zuerst genau den Innervationsstatus des jeweiligen Patienten ermittelte, konnte beobachtet werden, dass unter Belastung die Werte der reinnervierten Transplantatempfänger für Spitzenherzfrequenz und systolischen Blutdruck vergleichbar denjenigen der normalen Kontrollgruppe waren, auch die globale linksventrikuläre Auswurffraktion der reinnervierten Probanden unter Belastung zeigte der Kontrollgruppe vergleichbare Werte. Die denervierten Patienten zeigten für all diese Parameter jedoch signifikant niedrigere Werte, ebenso wie für die maximale Belastungszeit. Die sympathische Reinnervation geht also mit einer deutlichen Verbesserung sowohl der chronotropen, als auch der inotropen Antwort des transplantierten Herzens auf Belastung einher, was in einer signifikant besseren Belastungstoleranz der reinnervierten Probanden resultiert (Bengel et al., 2001a) (S.732-735).

Auch an der Regulation der Durchblutung der Koronararterien ist der Sympathikus in wichtiger Weise beteiligt. Während ohne Stimulation die Durchblutung in denervierten und reinnervierten Gebieten gleich ist, lässt sich als Reaktion auf Sympathikusstimulation ein signifikant höherer Anstieg der Durchblutung in den

reinnervierten im Vergleich zu den denervierten Arealen verzeichnen (Di Carli et al., 1997) (S.1208).

Zudem bringt die sympathische Reinnervation auch deutliche Verbesserungen im Hinblick auf Sauerstoffaufnahme und –nutzung mit sich, reinnervierte Patienten zeigen eine deutlich höhere maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung (Schwaiblmair et al., 1999) (S.841).

Die Wiederherstellung der präsynaptischen, sympathischen Innervation nach einer Herztransplantation ist also von beträchtlicher funktioneller Signifikanz für die betroffenen Patienten, wie unter anderem in den hier angeführten Studien untersucht und dargestellt wurde.

Man weiß bis jetzt jedoch wenig über die Interaktion zwischen den wiedereingesprossenen, präsynaptischen, sympathischen Nervenendigungen und der postsynaptischen, adrenergen Signaltransduktion. Das Studium der Wirkung von β -Blockern auf das reinnervierte, transplantierte Herz dürfte einige Erkenntnisse über diese Interaktionen liefern.

1.4 Bisherige Erkenntnisse über die Effekte einer β - Blockade am transplantierten Herzen

1.4.1 Signaltransduktion und Wirkmechanismus der β - Blocker

Die anatomischen Grundlagen der sympathischen Innervation der Organe sind bereits ausführlich dargestellt worden. Diese Organe und auch die präsynaptischen Nervenendigungen besitzen verschiedene Rezeptoren, mittels derer die Signaltransduktion erfolgt. Man unterscheidet zwischen α_1 -, α_2 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren, ferner existieren β_3 -Rezeptoren, die Erkenntnisse über diesen Subtyp sind jedoch äußerst unvollständig. Die α_2 - , β_2 - Rezeptoren können sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert sein, wobei sie präsynaptisch die Noradrenalinfreisetzung hemmen bzw. fördern. Die postsynaptischen Rezeptoren dienen der Signalübertragung auf die Zelle bei Aktivierung des Sympathikus. Sowohl Rezeptordichte als auch Rezeptoraktivität können über verschiedene Regulationsmechanismen verändert werden. So kann bei den β - Adrenozeptoren z.B. durch Phosphorylierung der Rezeptor aktivitätsabhängig desensibilisiert werden. Außerdem kann über Veränderung der Neusynthese bzw. des Abbaus von Rezeptoren eine Up- bzw. Down- Regulation der Rezeptorgesamtzahl pro Zelle erfolgen, dies geschieht als Reaktion bei längerer

Nichtaktivierung bzw. besonders häufiger Aktivierung der Rezeptoren (Karow, Lang-Roth, 2003b) (S.40, S.41, S.45).

Während man im übrigen Organismus an den sympathischen Erfolgsorganen fast immer sowohl α - als auch β - Rezeptoren findet, existieren am normalen Herzen ausschließlich β - Rezeptoren. Man findet sowohl den Subtyp β_1 als auch den Subtyp β_2 , beide Rezeptorentypen vermitteln die bereits erwähnten positiv inotropen und positiv chronotropen Effekte des sympathischen Nervensystems. Das gesunde, menschliche Myokard weist etwa 75-80 % β_1 - Rezeptoren und 20-25 % β_2 - Rezeptoren bezogen auf die Gesamtzahl der Rezeptoren auf.

Die Signaltransduktion funktioniert folgendermaßen: Nach Aktivierung dieser β -Rezeptoren (z. B. durch Adrenalin) kommt es zur Bildung eines stimulierenden G-Proteins, dies wiederum führt zur Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase. Diese Adenylatzyklase ist für die Katalyse des second messengers cAMP aus ATP zuständig. Das cAMP aktiviert dann seinerseits Proteinkinasen, die über Aktivierungskaskaden die bereits genannten biologischen Effekte erzielen.(Karow, Lang- Roth, 2003b) (S. 45).

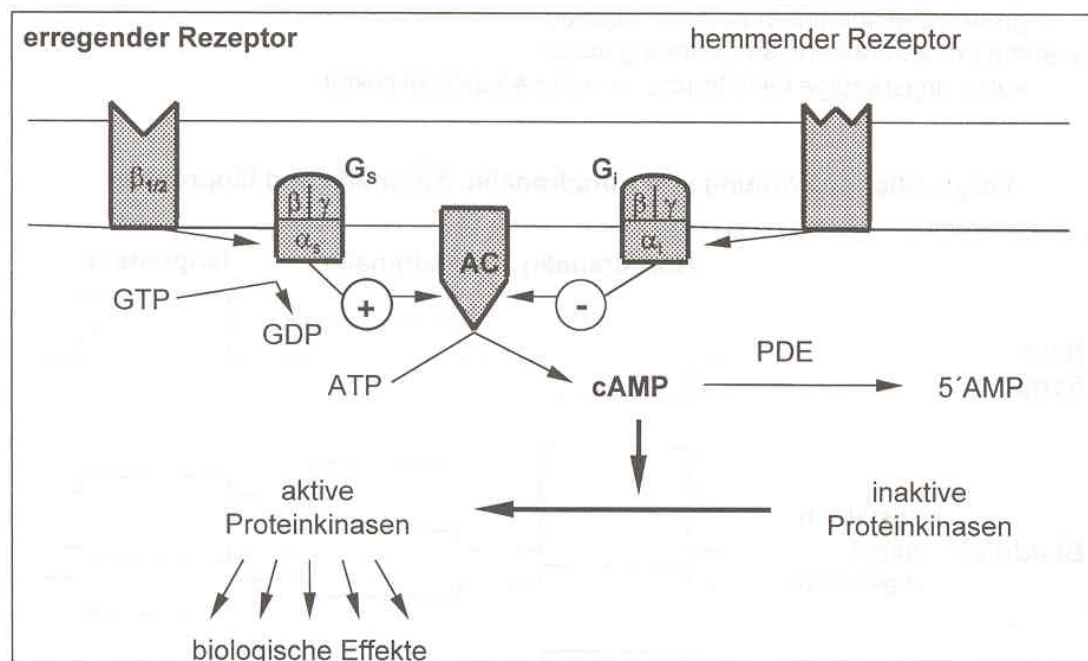


Abb. 1.2 Wirkmechanismus der Sympathomimetika (Karow, Lang-Roth, 2003a) (S.44)

Neben den natürlichen Transmittern Adrenalin und Noradrenalin kann die Signaltransduktion an den Rezeptoren durch verschiedene Sympathomimetika, Sympatholytika und Antisympathotonika beeinflusst werden.

Die β -Blocker gehören zu der Substanzklasse der Sympatholytika, man unterscheidet zwischen unselektiven und β_1 -selektiven (eher kardioselektiven) β -Blockern. Ein weiteres Unterscheidungskriterium ist die sogenannte intrinsische sympathomimetische Aktivität (=ISA), dies bedeutet, dass einige Präparate bei niedrigem Sympathotonus auch partiell β -agonistische Eigenschaften zeigen. Bei der in dieser Studie verwendeten Substanz Propranolol handelt es sich um einen unselektiven β -Blocker ohne ISA.

Die β -Blocker blockieren kompetitiv und reversibel die β -Rezeptoren der mit Adrenorezeptoren ausgestatteten Organe und hemmen so die adrenerge Stimulation. Die Effekte, die durch Stimulation des Sympathikus im gesamten Organismus und am Herzen hervorgerufen werden, sind bereits ausführlich dargestellt worden.

Die Gabe von β -Blockern verhindert nun die Auslösung dieser Effekte und bewirkt am „normalen“, nicht-transplantierten Herz über eine Blockade der β_1 -Rezeptoren eine Abnahme der Herzfrequenz, der Kontraktilität und der Erregungsleitung und verringern das Risiko der Entstehung einer Automatie. Ferner führt die Gabe über Blockade der β_2 -Rezeptoren zur Bronchokonstriktion, zur Tonuserhöhung der glatten Muskulatur (Konstriktion der Gefäße) und weiteren nicht-kardiale Wirkungen. Da β -Blocker zu einer Reduktion des Sauerstoffverbrauchs und zu einer Erhöhung der Belastungstoleranz führen, werden sie gerne bei KHK und zur Prophylaxe der Angina pectoris eingesetzt. Auch zur Behandlung des arteriellen Hypertonus werden sie als Mono- oder Kombinationstherapeutikum verwendet, da sie bei Dauergabe zu einer Senkung des Blutdrucks führen. Besondere Bedeutung haben sie außerdem beim akuten Myokardinfarkt und zur Reinfarktprophylaxe (Karow, Lang-Roth, 2003b) (S. 62-66).

1.4.2 Effekte der β -Blocker am transplantierten Herzen

Die Auswirkungen einer β -Blockade auf das transplantierte Herz sind zwar in einigen Studien bereits untersucht worden, es wurde jedoch nie gleichzeitig festgestellt, ob es sich bei den untersuchten Patienten bzw. deren Allografts um denervierte oder reinnervierte Fälle handelt. Dementsprechend konnte man bis jetzt keine Aussage darüber treffen, inwiefern die beobachteten Effekte in Zusammenhang mit dem jeweiligen Innervationsstatus stehen.

Es konnte beobachtet werden, dass herztransplantierte Patienten als Reaktion auf die Gabe des unselektiven β -Blockers Propranolol zunächst mit einer Reduktion der Ruheherzfrequenz reagieren und auch unter Belastung dann einen deutlich schwächeren Anstieg der Herzfrequenz und eine signifikant reduzierte Spitzenherzfrequenz im Vergleich zu den Werten vor β -Blockade zeigen (Bexton et al., 1983) (S.585), (Kushwaha et al., 1994) (S.433), (Yusuf et al., 1989) (S.639), (Verani et al., 1994) (S.185). Bei Vergleich des unselektiven β -Blockers Nadolol mit dem β_1 -selektiven Präparat Atenolol scheint der unselektive β -Blocker stärker reduzierende Wirkung auf die Pulsfrequenz zu haben (Leenen et al., 1995) (S.689). Bexton et al. beobachteten, dass die Wirkung der β -Blockade, das heißt die Reduktion des Pulsanstiegs unter zunehmender Belastung, besonders deutlich bei Erhöhung der Belastung nach 3 Minuten in Erscheinung trat. Dies wurde der Tatsache zugeschrieben, dass der transplantierte Patient zur Bewältigung der zunehmenden Belastung mit Ausschüttung von endogenen Katecholaminen reagiert (Banner et al., 1989) (S.965), (Pope et al., 1980) (S.217), die normalerweise dann zu einem Anstieg der Herzfrequenz führen. Dieser deutliche Anstieg unterbleibt aufgrund der β -Blockade (Bexton et al., 1983) (S.587).

In der Studie von Yusuf et al. wurden nicht nur orthotop, sondern auch heterotop transplantierte Patienten untersucht, bei den letztgenannten konnte zusätzlich ein Vergleich zwischen dem transplantierten (und fraglich denervierten) Spenderherz und dem verbliebenen (und noch innervierten) Empfängerherz angestellt werden.

In Ruhe korrelierten die Herzfrequenzen des Spender- und Empfängerherzens vor β -Blockade jeweils signifikant miteinander, wobei die Frequenz des Spenderherzens deutlich höher war als die des Empfängerherzens. Die β -Blockade führte zu einer ähnlichen Reduktion der Frequenzen der beiden Herzen, was hinsichtlich des sympathischen Anteils für eine hauptsächliche Herzfrequenz-Modulation durch zirkulierende Katecholamine in Ruhe spricht. Nach β -Blockade bestand keine signifikante Korrelation mehr zwischen den beiden Pulsraten in Ruhe. Bei maximaler Belastung zeigten die Spender- und Empfängerherzen vor β -Blockade ähnliche Pulsraten, während nach β -Blockade die Spenderherzen eine signifikant niedrigere maximale Herzfrequenz aufwiesen, das heißt also durch die β -Blockade in ihrem Anstieg unter Belastung stärker abgeschwächt wurden als die Empfängerherzen. Dies könnte in der reinen Abhängigkeit des transplantierten Spenderherzens von zirkulierenden Katecholaminen begründet sein, während die immer noch innervierten

Empfängerherzen über Ausschüttung von Noradrenalin an den sympathischen Nervenendigungen möglicherweise in der Lage sind, die β -Blockerwirkung teilweise zu kompensieren (Yusuf et al., 1989) (S.640).

Im Hinblick auf den Blutdruck zeigt die β -Blockade sehr unterschiedliche Wirkungen. Während Bexton et al. sowohl in Ruhe als auch unter Belastung keine signifikante Änderung des systolischen Blutdrucks nach Durchführung der β -Blockade verzeichnen konnten (Bexton et al., 1983) (S.585), bemerkten Kushawa et al. sehr wohl eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks sowohl in Ruhe, als auch des maximalen Blutdrucks unter Belastung als Reaktion auf die β -Blockergabe (Kushwaha et al., 1994) (S.433). Die von Yusuf et al. durchgeführte Studie erbrachte ebenfalls keine signifikanten Änderungen des Ruheblutdrucks, jedoch gaben sie eine deutliche Abschwächung des Blutdruckanstiegs unter Belastung an (Yusuf et al., 1989) (S.639).

Die NoradrenalinKonzentration in Ruhe unterscheidet sich nicht signifikant vor und nach β -Blockade. Sowohl vor als auch nach β -Blockade steigt die NoradrenalinKonzentration mit zunehmender Belastung an, die maximale NoradrenalinKonzentration ist jedoch nach durchgeführter β -Blockade höher als vorher. Dies könnte durch Aktivierung des arteriellen Barorezeptorreflexes aufgrund der nach β -Blockade niedrigeren Herzfrequenz- und Blutdruckwerte mit konsekutiver Erhöhung der sympathischen Aktivität bedingt sein (Kushwaha et al., 1994) (S.434-435).

Auch bei genauerer Betrachtung verschiedener Werte für die Herzarbeit treten deutliche Effekte der durchgeführten β -Blockade zutage. In Ruhe bzw. unter Belastung kommt es zu einer signifikanten Erniedrigung der Auswurfraction, des Schlagvolumens und des Herzindex bzw. von deren Maximalwerten. Besonders die Auswurfraction in Ruhe und der maximale Herzindex unter Belastung werden bei den transplantierten Patienten durch die β -Blockade signifikant stärker reduziert als dies bei Herzgesunden der Fall ist (Verani et al., 1994) (S.185, S.187).

Insgesamt zeigen herztransplantierte Patienten nach Durchführung einer β -Blockade eine meist deutliche Verminderung der Belastungstoleranz.

Die maximale Belastungszeit nach β -Blockade ist signifikant kürzer (Bexton et al., 1983) (S.586), (Yusuf et al., 1989) (S.638), bzw. die maximal erreichte Belastungsstufe niedriger (Kushwaha et al., 1994) (S.434) im Vergleich zu den vor β -Blockade erzielten Werten.

In einer Studie wurde unter Belastung extreme Erschöpfung nach β -Blockade beobachtet, die auch zur Beendigung des Belastungstestes führte (Bexton et al., 1983).

Dies bestätigte am Tiermodell gewonnene Erkenntnisse, wonach weder Denervation noch die Applikation von Propranolol die Belastungskapazität normaler Hunde wesentlich reduzierte. Die Gabe von Propranolol *nach* Denervation des Herzens hingegen resultierte beim anschließend durchgeführten Belastungstest entweder im Kreislaufzusammenbruch oder zumindest in völliger Erschöpfung der Hunde (Donald et al., 1968) (S.127).

Andere Studien hingegen beschrieben zwar eine schnellere Ermüdung und neben der bereits genannten objektiven auch eine schlechtere subjektive Belastungstoleranz nach Gabe von β -Blockern, dies ließ sich jedoch nicht in einer solchen Dramatik erkennen (Kushwaha et al., 1994) (S.434), (Yusuf et al., 1989) (S.639). Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass die Patienten in der Studie von Bexton et al. 0,2 mg/kg KG Propranolol intravenös erhielten (Bexton et al., 1983) (S.585), während sie in den beiden anderen Studien lediglich 0,1 mg/kg KG Propranolol intravenös appliziert bekamen (Yusuf et al., 1989) (S.637), bzw. eine Dosis von 40 mg oral zu sich nahmen (Kushwaha et al., 1994) (S.432).

All diese Untersuchungen ließen die jeweiligen Autoren zu dem Schluss gelangen, dass β -Blocker bei herztransplantierten Patienten, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht anzuwenden seien (Kushwaha et al., 1994) (S.435), (Verani et al., 1994) (S.192), (Bexton et al., 1983) (S.587). Dies wurde damit begründet, dass akute β -Blockade die Belastungstoleranz der transplantierten Patienten stark reduziert, da sie die essentiell wichtige Wirkung der zirkulierenden Katecholamine blockiert (Bexton et al., 1983) (S.587) und damit trotz unter β -Blockade erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen zu reduzierenden Effekten auf Herzfrequenz sowie Auswurfleistung führt (Kushwaha et al., 1994) (S.435).

Yusuf et al. hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass β -Blocker keine negativen oder gegenteiligen Wirkungen zeitigen und bei vorsichtiger Auswahl der Patienten und Dosierung der Präparate unter Umständen auch für die Therapie herztransplantierten Patienten sicher verwendet werden könnten (Yusuf et al., 1989) (S.641).

Wie bereits erwähnt, wurde jedoch bei den genannten Untersuchungen keine sichere Unterscheidung zwischen denervierten und reinnervierten Patienten getroffen. Da jedoch die Reinnervation des transplantierten Herzens mit deutlichen Verbesserungen der Chronotropie und der Auswurfleistung unter Belastung, sowie der Belastungstoleranz an sich einhergeht, ist davon auszugehen, dass sich bei gleichzeitiger

Feststellung des Innervationsstatus auch einige Unterschiede hinsichtlich der Reaktion auf β -Blockade ergeben würden.

1.5 Ziel der Studie

Wie bereits erläutert, sind die Effekte einer β -Blockade auf das transplantierte Herz schon in vielen Studien unter verschiedenen Blickrichtungen untersucht worden.

In keiner dieser Studien sind jedoch die gewonnenen Erkenntnisse über die Auswirkungen der β -Blockade im Zusammenhang mit dem genau und objektiv gemessenen Innervationsstatus beleuchtet worden.

Da aber davon auszugehen ist, dass ein reinnerviertes transplantiertes Herz, das zusätzlich zur sympathischen Regulation über systemische Katecholamine auch wieder direkt an das sympathische Nervensystem angeschlossen ist, sich in seinen Reaktionen auf β -Blockade von einem denervierten, und damit nur von zirkulierenden Katecholaminen abhängigen Herz unterscheiden wird, ist die Differenzierung hinsichtlich des Innervationsstatus von großer Bedeutung für die Bewertung der Effekte einer β -Blockade am transplantierten Herzen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es nun die Effekte eines nichtselektiven β -Blockers auf das transplantierte Herz in Ruhe und unter Belastung zu dokumentieren und außerdem mittels Positronen-Emissions-Tomographie den Innervationsstatus des jeweiligen Patienten zu ermitteln. So können die beobachteten Effekte in einen direkten Zusammenhang mit dem Vorhandensein oder der Abwesenheit von sympathischer Reinnervation gebracht werden.

Die sich ergebenden Zusammenhänge sind auf zwei Schlussfolgerungen hin zu prüfen:

1. Es wurde bereits gezeigt, dass das Wiederauftreten von sympathischer Innervation einen positiv chronotropen und inotropen Effekt für das transplantierte Herz unter Belastung hat (Bengel et al., 2001a) (S.736-737).

Sollte nun das Wiederauftreten von sympathischen Nervenendigungen auch mit erneuter prä- und postsynaptischer Interaktion vergesellschaftet sein, so müssten die genannten Effekte über diese Interaktion vermittelt sein, so müsste die Gabe von β -Blockern diesen positiv inotropen und chronotropen Effekt für das reinnervierte Herz abschwächen.

2. Wenn sich aber andererseits zeigen sollte, dass die β -Blocker eine stärkere Wirkung in der Gruppe der denervierten Patienten im Vergleich zu den reinnervierten Probanden haben, könnte dies bereits früher aufgestellte Hypothesen bestätigen, dass

denervierte Herzen aufgrund ihrer Abhängigkeit von zirkulierenden Katecholaminen eine höhere Sensitivität gegenüber β -Blockade aufweisen (Bexton et al., 1983) (S.587).

2 Material und Methodik

2.1 Probanden

In der vorliegenden Studie wurden 12 Patienten mittels Positronen- Emissions- Tomographie (PET) und Radionuklidventrikulographie (RNV) – diese wurde jeweils vor und nach β - Blockade durchgeführt – untersucht.

Für die Auswahl der Probanden wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Alter > 18 Jahre
- Zustand nach orthotoper Herztransplantation

Die Teilnehmer für diese Studie wurden unter strenger Beachtung einer Reihe von Ausschlusskriterien ausgewählt.

Im Folgenden sind diese Ausschlusskriterien aufgelistet und erklärt:

- Akute Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat
- Manifeste Transplantatvaskulopathie
- Eingeschränkte Pumpfunktion des Allografts (d.h. LEFV < 50%)

Das Vorliegen dieser Pathologien wurde vorab mittels Beobachtung des klinischen Verlaufs, Echokardiographie, Koronarangiographie und Myokardbiopsie ausgeschlossen, da bei Vorhandensein von einer Beeinflussung des Innervationsstatus und der Reaktion auf die Gabe von β - Blockern auszugehen ist und damit keine allgemeingültigen Ergebnisse zu erzielen wären.

- Vorbestehende Medikation mit β - Blockern

Bei vorbestehender Medikation ließe sich keine genaue Aussage über die Auswirkungen der β - Blockade im Rahmen der Studie treffen.

- Medikation mit Substanzen, die die Noradrenalinaufnahme in sympathische Nervenendigungen beeinflussen (Antidepressiva, MAO- Hemmer, Clonidin, Reserpin, Amiodaron, Kokain, β - oder α - Blocker bzw. Agonisten)

Da die Aufnahme von ^{11}C - Epinephrin in sympathische Nervenendigungen für die Feststellung des Innervationsstatus wesentlich ist, führt eine Beeinflussung dieser Aufnahme zu verfälschten Ergebnissen. Ebenso kommt es bei gleichzeitiger Medikation mit diesen Substanzen zu Interaktionen mit den verabreichten β - Blockern.

- Asthma bronchiale
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- bekannter Diabetes mellitus,

- absolute Arrhythmie,
- systolischer Blutdruck <100 mmHg oder Herzfrequenz < 70/ min

All die genannten Erkrankungen stellen Kontraindikationen für die Gabe von β -Blockern dar, da β -Blocker unter anderem zu erhöhter Bronchokonstriktion, verstärkter Hypoglykämieeigung, SA-/ AV-Blockierungen, stärkerer Blutdrucksenkung und Bradykardie führen können.

- Schwangere, Frauen im gebärfähigen Alter

Bei dieser Personengruppe verbietet sich die Untersuchung mit radioaktiv markierten Materialien.

- Patienten, die an Suchtkrankheiten leiden oder nicht geschäftsfähig sind

An der Studie nahmen 12 Patienten teil, 3 Frauen und 9 Männer im Alter von 59+/-9 Jahren. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren sie symptomfrei und gesund und befanden sich zwischen 0,5 und 8,9 Jahren nach orthotoper Herztransplantation. Die Transplantation war in 3 Fällen zur Behandlung einer ischämischen Kardiomyopathie und in 9 Fällen zur Behandlung einer idiopathischen Kardiomyopathie durchgeführt worden.

2.2 Studienprotokoll

Außer den bereits als Ausschlusskriterium genannten Medikamenten wurden alle anderen kardial relevanten Medikamente 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn abgesetzt, die immunsuppressive Therapie wurde nicht unterbrochen.

Mittels EKG- getriggelter RNV wurden in Ruhe und unter symptom- limitierter Belastung am selben Tag die Daten bezüglich der Hämodynamik und der Pumpfunktion des Allografts erhoben, jeweils vor und nach intravenöser nicht- selektiver β - Blockade. Aus praktischen Gründen wurden die Untersuchungen ohne β - Blockade zuerst durchgeführt, da das verwendete Propranolol eine Eliminations- Halbwertszeit von 2-5 h und eine Wirkdauer von 8- 15 h aufweist.

Im Anschluss blieben die Patienten für eine Nacht in stationärer Überwachung, um eventuellen Reaktionen auf die durchgeführte β - Blockade sofort begegnen zu können. Außerdem sollte die Messung des Innervationsgrades erst mit einigem Abstand zur β - Blockade durchgeführt werden, um eventuell sich ergebende Effekte der β - Blocker auf die Messung mit ^{11}C - Epinephrin zu minimieren.

Am nächsten Tag wurden dann das Vorhandensein und die regionale Ausdehnung der sympathischen Reinnervation unter Verwendung von PET und ^{11}C - Epinephrin bestimmt.

Als Abbruchkriterium galt Unverträglichkeit gegenüber einer der verwendeten Substanzen.

Vor Beginn der Studie wurden alle teilnehmenden Patienten mündlich sowie mittels eines schriftlichen Patienteninformationsblattes gründlich über den Zweck und die praktische Durchführung der Studie aufgeklärt. Außerdem wurden sie auf die Möglichkeit hingewiesen, die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden zu können. Alle Teilnehmer unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Die Studie, das Studienprotokoll, die Einverständniserklärung sowie die Patienteninformation wurden vorab der Ethik- Kommission der medizinischen Fakultät der TU München vorgestellt und von dieser geprüft und akzeptiert.

2.3 Bestimmung des Innervationsstatus

2.3.1 Methodik der Positronen- Emissions- Tomographie (PET)

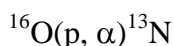
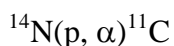
Bei der Positronen- Emissions- Tomographie (PET) handelt es sich um ein modernes nuklearmedizinisches Verfahren, das es erlaubt, regionale Stoffwechselfvorgänge des menschlichen Körpers nicht- invasiv in- vivo darzustellen. Hierbei werden für die interessierenden Stoffwechselfvorgänge (in der vorliegenden Arbeit Vorgänge an sympathischen Nervenendigungen am Herzen) spezifische Tracersubstanzen (hier: Epinephrin) mittels Positronen- emittierender Radionuklide markiert und dem Organismus zugeführt. Die markierten Tracersubstanzen nehmen nun am Metabolismus teil und ermöglichen es, über die Bestimmung der lokalen Aktivitätskonzentration, Informationen z.B. über das Vorhandensein oder die Ausdehnung dieser Stoffwechselfvorgänge zu gewinnen.

Herstellung der Radionuklide

Die wichtigsten für die PET verwendeten Radionuklide sind (^{11}C)Kohlenstoff, (^{13}N)Stickstoff, (^{15}O)Sauerstoff und (^{18}F)Fluor. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit müssen sie direkt am Verbrauchsort hergestellt werden. Dies erfolgt an einem Zyklotron in einem sogenannten Targetsystem. In der Mitte des Zyklotrons befindet sich eine Ionenquelle, die geladene Teilchen (z.B. Protonen, Deuteronen oder negativ geladene

Wasserstoffteilchen) erzeugt. Die Teilchen werden durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum beschleunigt, durchlaufen eine Spiralbahn mit zunehmendem Radius, wobei sie an Energie gewinnen und erreichen am Ende des Beschleunigungsrohres den kühlbaren Targetbehälter. Dort treffen sie auf das Targetmaterial und lösen an dessen Atomen bestimmte Kernreaktionen aus, die zur Entstehung der entsprechenden Produkt nuklide führen.

Für die vorliegende Arbeit wurden ^{11}C und ^{13}N benötigt, die über folgende Kernreaktionen hergestellt wurden:



Diese Reaktionsformel sagt aus, dass ^{11}C durch Eindringen eines Protons und Herausschlagen eines α - Teilchens (=zwei Protonen und zwei Neutronen) aus einem Stickstoffkern produziert wurde. Analoges gilt für ^{13}N (Wienhard et al., 1989) (S.2-5).

Positronenzerfall

Die entstandenen Radionuklide sind neutronenarm und suchen sich beim radioaktiven Zerfall entweder über Elektroneneinfang oder über Emission von Positronen zu stabilisieren. Erfolgt der radioaktive Zerfall unter Positronenemission, wird dabei die Kernladungszahl des zerfallenden Atoms erniedrigt. Vereinfacht ausgedrückt bedeutet dies, dass sich im Atomkern ein Proton in ein Neutron umwandelt, dabei werden ein Positron und ein Neutrino emittiert. Das Neutrino als masseloses ungeladenes Teilchen fliegt praktisch ungehindert davon, während das elektrisch positiv geladene Positron mit der umgebenden Materie in Wechselwirkung tritt und sehr schnell abgebremst wird. Das abgebremste Positron vereinigt sich sofort mit einem Elektron und zerstrahlt mit diesem unter Abgabe elektromagnetischer Strahlung. Der Impuls- und Energieerhaltung gemäß, erfolgt dies unter Abgabe von zwei Photonen von je 511 keV unter einem Winkel von nahezu genau 180° zueinander (Wienhard et al., 1989) (S.1-2).

Messung

Die beiden Photonen werden dann von ringförmig angebrachten Strahlendetektoren in zeitlicher Koinzidenz registriert. Durch die Koinzidenzabfrage wird eine sehr genaue Lokalisation der Positronenumwandlung und damit auch des Tracers ermöglicht. Um

ein möglichst exaktes Ergebnis zu erhalten ist zudem noch die Unterscheidung zwischen echten und zufälligen Koinzidenzen nötig. Ferner muss die Adsorption, die im Körper des Patienten stattfindet bestimmt werden. Dazu wird vor der eigentlichen Untersuchung eine individuelle Transmissionsmessung mit Hilfe von stabförmigen Linienquellen durchgeführt (Jordan, Knoop, 1999) (S. 69-73).

2.3.2 Durchführung der PET- Untersuchung

In der vorliegenden Studie wurde die PET benötigt, um den Innervationsstatus der Patienten zu ermitteln. Dazu wurde ^{11}C - Epinephrin verwendet, das wie in der Literatur bereits beschrieben hergestellt wurde (Chakraborty et al., 1993) (S.939-944). ^{11}C - Epinephrin wird nicht nur in die präsynaptischen, sympathischen Nervenendigungen aufgenommen, sondern auch dort gespeichert und nimmt am Metabolismus teil. Dies ermöglicht eine sehr gute Darstellung der reinnervierten Areale (Munch et al., 2000) (S.522).

Die PET – Aufnahmen wurden angefertigt mit einem ECAT EXACT 47- Scanner (CTI / Siemens, Knoxville, TN, USA), dessen axiales Blickfeld 16,2 cm beträgt und der bei einer räumlichen Auflösung von 5,8 mm die simultane Gewinnung von 47 benachbarten transaxialen Schichten erlaubt, sowie einem ECAT EXACT HR+ - Scanner (CTI / Siemens, Knoxville, TN, USA), der bei einem axialen Blickfeld von 15,5 cm und einer räumlichen Auflösungskapazität von 4,3 mm die Aufnahme von 63 benachbarten, transaxialen Schnitten ermöglicht.

Die Patienten erhielten einen intravenösen Zugang am Unterarm, dann wurden sie im Scanner gelagert und es wurden Blutdruck und EKG dokumentiert.

Um das Herz richtig zwischen den Detektoren einzustellen, wurde ein Scout- Scan mit 74 MBq ^{13}N - Ammoniak durchgeführt und die genaue Position des Patienten mit Hilfe eines schwachen Laserstrahls und einer Farbmarkierung auf dem Brustkorb festgehalten.

Zunächst wurde nun die Perfusion gemessen, dazu wurde 5 min nach i.v.- Applikation von 250- 300 MBq ^{13}N - Ammoniak über 30 sec mittels einer automatischen Pumpe eine statische Aufnahme über 15 min durchgeführt. Vor Injektion und nach Akquisitionsende wurden jeweils Puls und Blutdruck gemessen.

30 min nach der Ammoniakinjektion wurde eine Transmissionsmessung vorgenommen, um eine individuelle Korrektur der Photonenabschwächung zu gewährleisten. Dazu wurde in einer Messung über 15 Minuten mit einer ausfahrbaren ^{68}Ge -

Stabquelle die Photonenabschwächung festgestellt. Insgesamt ca. 50 min nach der Ammoniakinjektion wurde mit der eigentlichen Innervationsmessung begonnen. Dazu wurde den Patienten mittels einer automatischen Pumpe 178- 308 MBq ^{11}C - Epinephrin als langsamer Bolus über 30 sec i.v. appliziert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die spezifische Aktivität $> 800 \text{ Ci/mmol}$ und die kalte Masse an Epinephrin $< 50\mu\text{g}$ betrug. Ferner sollte eine möglichst minimale Zeit zwischen Produktion und Injektion liegen. Anschließend wurde eine dynamische Emissionsmessung durchgeführt und innerhalb von 40 min wurden 14 Frames (6x30, 2x60, 2x150, 2x300, 2x600 sec) ermittelt. Vor, während und nach der Akquisition wurden kontinuierlich (anfangs jede Minute, gegen Ende alle 10 Minuten) Puls, Blutdruck und EKG festgehalten. Um den Anteil an ^{11}C -markierten Metaboliten an der Blut- Aktivität festzustellen, wurden 1, 5, 10, 20 und 40 min nach ^{11}C - Epinephrin- Injektion venöse Blutproben entnommen und untersucht.

2.3.3 Auswertung der PET- Daten

Die abschwächungskorrigierten PET- Bilder wurden mit Hilfe von gefilterten Rückprojektionsalgorithmen rekonstruiert. Die weitere Auswertung erfolgte an einer UNIX- Workstation mit einem Software- Programm (Munich Heart), das in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar entwickelt worden war (Nekolla et al., 1998) (S.1313-1321). Anhand der ^{13}N - Ammoniak- Perfusionsbilder wurde die myokardiale Radioaktivität in 460 linksventrikulären Segmenten bestimmt und als Polar Map dargestellt. Die Polar Maps wurden an ihre jeweiligen Maximalwerte angepaßt und dienten der qualitativen Bewertung der regionalen, myokardialen Perfusion. Die myokardialen Segmente wurden auf die dynamische Bilder- Sequenz der ^{11}C - Epinephrin- Retentionsdarstellung übertragen und die Zeit- Aktivitätskurven wurden berechnet. Außerdem wurde die kardiale Input- Funktion anhand einer kleinen region of interest (ROI) im Zentrum des Cavum des linken Ventrikels berechnet und um den Anteil an ^{11}C -markierten Epinephrin- Metaboliten korrigiert. Diese waren während der PET- Untersuchung regelmäßig in Blutproben bestimmt worden. Anschließend wurde die myokardiale Epinephrin- Retention als Verhältnis der myokardialen Epinephrin- Aktivität nach 40 min dividiert durch die korrespondierende integrierte Input- Funktion berechnet (Scherer, Hoer, 1997) (S. 181- 185).

Die globale Ausdehnung der Reinnervation wurde durch den Vergleich mit 7 gesunden Probanden quantifiziert, deren Daten einer früheren Studie entnommen wurden (Munch et al., 2000) (S.516-523). Patienten, deren Wert innerhalb von 2,5

Standardabweichungen vom segmentalen Mittelwerts des gesunden Probandenkollektives lagen, galten per definitionem als reinnerviert. Ferner wurden auch regionale Werte für die Epinephrin- Retention im Bereich der anteroseptalen, der lateralen und der inferioren Wand bestimmt, korrespondierend zu den Gefäßversorgungsgebieten des Ramus interventricularis anterior (LAD) und des Ramus circumflexus (LCX) der Arteria coronaria sinistra und der Arteria coronaria dextra (RCA).

2.4 Radionuklidventrikulographie (RNV)

2.4.1 Methodik der RNV

Die RNV ist ein nicht-invasives, nuklearmedizinisches Verfahren, mit dem durch radioaktive Markierung der Herzbinnenräume, der Kontraktionsablauf der Herzventrikel sichtbar gemacht werden kann. Nach Gabe eines Bolus des radioaktiven Indikators unterscheidet man zwischen Aufnahme der ersten Passage („first pass“) dieses Bolus und der Aufnahme nach Gleichverteilung („Äquilibrium“) im gesamten Blutvolumen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Äquilibrium- RNV durchgeführt. Für jedes einzelne Bild steht nur eine sehr geringe Aufnahmezeit zur Verfügung, da ein einzelner Herzzyklus sehr kurz ist. Um die Aufnahmezeit künstlich zu verlängern, werden einige hundert Herzzyklen summiert. Dies erfolgt, indem man als Marke für eine herzphasengerechte Überlagerung die R- Zacke des gleichzeitig abgeleiteten EKG's verwendet. So erhält man für einen Zyklus etwa 20 Phasenbilder. Durch Summation der Phasenbilder aus allen registrierten Zyklen, lässt sich ein repräsentativer Herzzyklus, dargestellt von R- Zacke zu R- Zacke, gewinnen. Dabei ist zu beachten, dass auch die Aktivität aus dem vor und hinter dem Herzen liegenden Blutraum mit dargestellt wird. Daher muss eine Untergrundsubtraktion durchgeführt werden, die anhand der parakardial gemessenen Aktivität erfolgt. Durch Weiterverarbeitung der gewonnenen Bilder, kann man dann Informationen über die globale und die regionale Pumpfunktion der Ventrikel erhalten (Standke, 1997) (S.149).

Radionuklidherstellung

Für die RNV werden mit ^{99m}Tc Technetium markierte Eigenerythrozyten des Patienten verwendet. ^{99m}Tc wird durch das sogenannte Generator- Verfahren gewonnen. Dabei werden langlebigere Mutternuklide vom Hersteller zum Anwender transportiert und erst am Anwendungsort werden daraus die kurzlebigeren, benötigten Tochternuklide

gewonnen. Im Falle des Technetiumgenerators ist das Mutternuklid ^{99}Mo an einen Ionenaustauscher gebunden, an diesem wird bei der Elution mit physiologischer Kochsalzlösung das Chloridion gegen das Tochternuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in Form des Perotechnat- Ions ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) ausgetauscht. Das entstehende Eluat enthält das Natrium-Perotechnat zur weiteren Verarbeitung. Bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ handelt es sich um einen reinen Gammastrahler, der unter Abgabe von 141 keV zerfällt (Kirsch, 1992) (S.334-335).

Die Markierung der patienteneigenen Erythrozyten mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ erfolgte dann mittels einer kombinierten in- vivo/in- vitro- Technik (Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures (2001)) (G24-G25).

Messung

Die Radioaktivitätsverteilung im Körper des Patienten, in Form der abgegebenen Gammastrahlen, wird mittels einer Gammakamera erfasst. Das Gesichtsfeld der Kamera wird durch einen hochauflösenden Parallelloch- Kollimator vorgegeben, der nur senkrecht einfallende Strahlen zum Detektor gelangen lässt. Ein einfallendes Gammaquant löst in dem entsprechenden Kristall des Detektors eine Serie von Lichtblitzen aus, diese werden von den Photomultipliern entsprechend ihrer Position mit unterschiedlicher Intensität registriert (Kirsch, 1992) (S. 340-341).

2.4.2 Durchführung des ersten Belastungstestes

Die Patienten erhielten einen peripheren Venenzugang am Unterarm, danach wurde ihnen Blut abgenommen, um die radioaktiv- markierten Eigenerthrozyten herzustellen. Die Patienten wurden in halbaufrechter Position auf einem Fahrradstisch gelagert und an ein EKG- Gerät sowie ein automatisches Blutdruckmessgerät angeschlossen. Die Gammakamera (Basicam, Siemens, Erlangen, Germany) wurde auf LAO 40° (LAO = left anterior oblique) eingestellt, das bedeutet, dass die Aufnahmen aus der linken, vorderen, schrägen Sicht erfolgten. Dabei befindet sich das Ventrikelseptum senkrecht zur Oberfläche der Gammakamera, so dass eine maximale Trennung zwischen linkem und rechtem Ventrikel erreicht wird.

Nach Dokumentation von EKG, Blutdruck und Puls wurden die mit 800- 1000 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierten Erythrozyten reinjiziert. Um eine Gleichverteilung zu erreichen, wurde nach einer Wartezeit von 5 min mit den Aufnahmen begonnen. Wie oben bereits beschrieben, erfolgte dies mittels EKG- getriggelter Äquilibrium- RNV.

Die szintigraphischen Daten wurden im Bildmodus aufgenommen, wobei ein mittlerer Herzzyklus in 24 Bilder unterteilt wurde.

Zunächst wurde mit einer Ruheaufnahme begonnen, die Akquisition erfolgte über 3 min.

Anschließend wurde ein symptom- limitierter Belastungstest durchgeführt, die Belastung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll mit Hilfe eines elektrisch gebremsten, drehzahlunabhängigen Fahrradergometers. Begonnen wurde mit einer Belastung von 50 Watt über 4 min, wobei die erste min der hämodynamischen Stabilisation diente und keine Aufnahme erfolgte. In den verbleibenden 3 min wurden die Daten nach denselben Parametern wie bei der Ruheaufnahme akquiriert. Im Anschluss wurde die Belastung alle 4 min um jeweils 50 Watt erhöht, die Akquisition erfolgte wie oben beschrieben immer über 3 min nach einer Aufnahmepause von einer min. Die Dauer des Belastungstestes wurde durch die vom Patienten angegebenen Symptome limitiert: Beinschwäche, allgemeine Erschöpfung oder Dyspnoe bestimmten die maximale Belastungsstufe.

In der sich anschließenden post-stress- Phase wurde 3 min nach Beendigung der Belastung ein abschließendes Bild aufgenommen. Während der gesamten Belastung und auch in der folgenden post- stress- Phase wurden kontinuierlich EKG, Blutdruck und Puls festgehalten.

2.4.3 β - Blockade und Durchführung des zweiten Belastungstestes

Nach Beendigung des ersten Belastungstests wurde eine Pause von 60 min eingehalten, um den Patienten die Möglichkeit zur Erholung zu geben und damit eine möglichst ähnliche Ausgangssituation für den ersten sowie für den zweiten Belastungstest zu schaffen.

Danach wurden die Patienten erneut auf dem Fahrradtisch positioniert und die β -Blockade wurde durchgeführt. Dazu wurden 0,1 mg/ kg KG des unselektiven β -Blockers Propranolol (Dociton, Hersteller: AstraZeneca GmbH) in 50 ml Kochsalzlösung intravenös als Kurzinfusion über 10 min verabreicht. Die Dosierung des Propranolol orientierte sich an den Ergebnissen einer früheren Studie, die als Indikator für eine ausreichende β - Blockade eine deutlich verminderte Reaktion der Herzfrequenz nach Gabe von Isoprenalin festgelegt hatte (Yusuf et al., 1987) (S.699).

Mit Beginn der Propranolol- Infusion wurde mit der Aufzeichnung von Blutdruck, Puls und EKG begonnen, dies wurde bis zur Beendigung der Untersuchung fortgeführt.

10 min nach Ende der Infusion wurde erneut zunächst eine Ruheaufnahme durchgeführt, sowie im Anschluss mehrere Aufnahmen während eines symptomlimitierten Belastungstests und eine 3 min post- stress- Aufnahme. Alle Aufnahmen und auch der Belastungstest wurden nach den zuvor beschriebenen Protokollen durchgeführt.

2.4.4 Auswertung der RNV- Daten

Die Auswertung der bei der RNV gewonnenen Daten erfolgte mittels kommerziell erhältlicher Software (Fa Gaede, Freiburg, Germany) nach internationalem Standard (Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures (1996)) (G26-G29).

Mittels halbautomatisch festgelegter regions of interest („ROI's“) für den linken Ventrikel und den Hintergrund in den endsystolischen und den enddiastolischen Phasen, wurden folgende globale Parameter der Herzfunktion berechnet:

$$EF = (EDV - ESV) / EDV \quad (\%)$$

$$Ve = (-dV / dt)_{\max} / EDV \quad (s^{-1})$$

$$Vf = (dV / dt)_{\max} / EDV \quad (s^{-1})$$

EF = Ejektionsfraktion

Ve = maximale Entleerungsrate in der Systole

Vf = maximale Füllungsrate in der Diastole

EDV = enddiastolisches Volumen

ESV = endsystolisches Volumen

Die Ejektionsfraktion wurde sowohl global für den linken Ventrikel bestimmt, als auch regional für jeweils ein anteroseptales, ein laterales und ein inferoapikales Segment (Bauer, 1997) (S.166- 168).

Zusätzlich wurde das Rate Pressure Produkt als Maß für die Herzarbeit berechnet, dieses ist das Produkt aus Herzfrequenz (HF) und systolischem Blutdruck (RR_{syst}):

$$RPP = HF \times RR_{\text{syst}}$$

2.5 Statistische Analyse der gesamten Daten

Die einzelnen Werte wurden als deren Mittelwert \pm 1 Standardabweichung angegeben. Um die Ergebnisse der Gruppe der reinnervierten Probanden mit denen der denervierten Probanden zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet (Sachs, 1992b) (S.380-393).

Die Werte in Ruhe und unter Belastung, sowie die Werte vor und nach β -Blockade wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für unabhängige Variablen miteinander verglichen (Sachs, 1992c) (S.410-413).

Die Korrelation zwischen Paaren von kontinuierlichen Variablen wurde durch den Pearson-Korrelations-Koeffizient ausgedrückt und durch die r zu z-Transformation nach R.A. Fisher auf Signifikanz überprüft (Sachs, 1992a) (S.492-493;S.537-545).

Ein P-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Innervationsstatus allgemein

Bei allen 12 teilnehmenden Patienten war das Myokard intakt, dies wurde durch das Fehlen von Perfusionsdefekten nachgewiesen. Als Perfusionsdefekt war ein ^{13}N -Ammoniak- Uptake unter 50 % des Maximums definiert worden.

Die mittlere globale linksventrikuläre Epinephrin- Retention reichte von 4,2 bis 14,6 %/min, wobei der Mittelwert für alle Probanden bei $7,6 \pm 3,3$ %/min, für Denervierte bei $4,5 \pm 0,2$ %/min und für Reinnervierte bei $9,1 \pm 3,0$ %/min (Den. vs. Rein.: $p < 0,01$) lag.

Die maximale individuelle Epinephrin- Retention lag zwischen 5,8 und 30,3 %/min mit einem Mittelwert des Gesamtkollektivs von $15,4 \pm 8,2$ %/min, der Denervierten von $6,7 \pm 0,9$ %/min und der Reinnervierten von $19,7 \pm 6,4$ %/min (Den. vs. Rein.: $p < 0,01$).

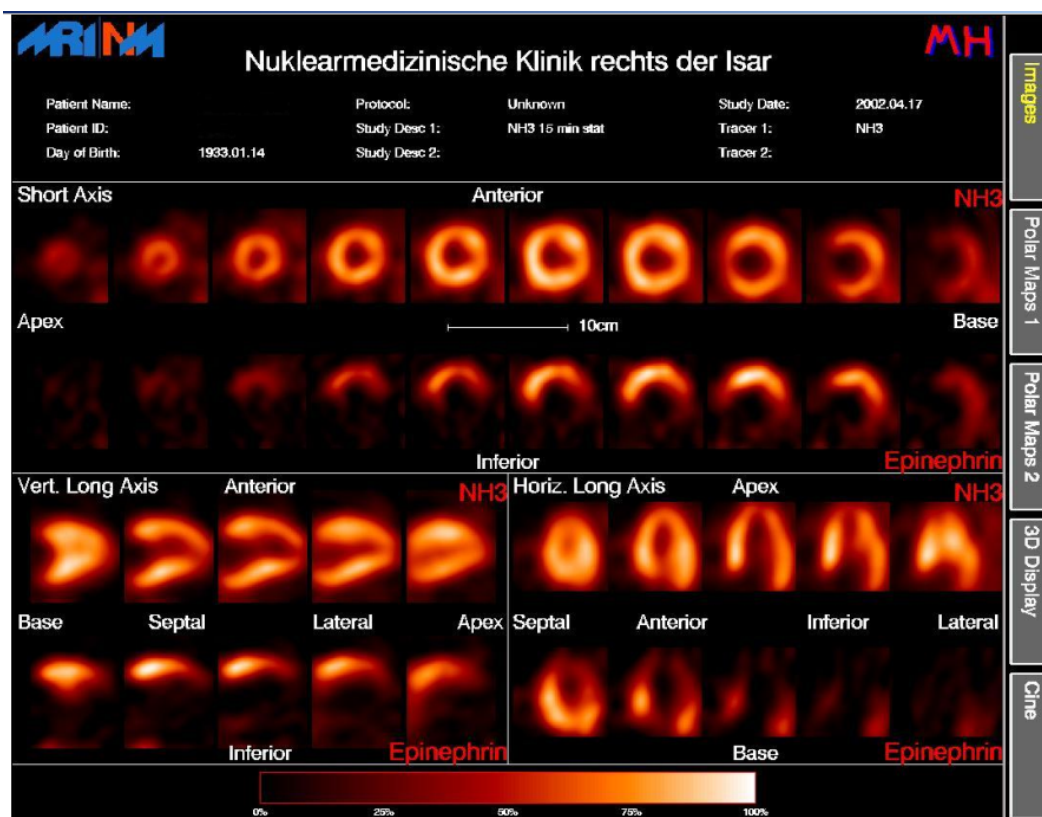


Abb. 3.1 PET-Schnittbilder der myokardialen Epinephrin- bzw. NH_3 - Retention bei einem reinnervierten Herztransplantierten

Diejenigen Patienten, die eine regionale Epinephrin- Retention aufwiesen, die innerhalb von 2,5 Standardabweichungen des Mittelwertes eines gesunden Normalkollektivs (Munch et al., 2000) (S.516-523) lag, wurden als reinnerviert definiert. Gemäß dieser

Definition konnten bei 8 Patienten Zeichen der Reinnervation gefunden werden. Das reinnervierte Areal war hauptsächlich in der anteroseptalen Wand lokalisiert und erfasste zwischen 1 und 49 % des linken Ventrikels, wobei der Mittelwert der 8 reinnervierten Patienten bei 29 ± 19 % lag und der des Gesamtkollektivs bei 19 ± 21 %.

Die restlichen 4 Transplantatempfänger waren denerviert geblieben.

Tabelle 1 fasst die genannten Werte noch einmal zusammen.

Tabelle 1 Charakteristika der Probanden

	Gesamt (n=12)	Denervierte (n=4)	Reinnervierte (n=8)
Alter des Probanden (in Jahren)	58±9	62±3	57±10
Zeit nach Transplantation (in Jahren)	2,7±2,7	1,0±0,5	3,6±3,1*
Alter bei Transplantation (in Jahren)	56±7	60±3	53±8
Alter des Spenders (in Jahren)	38±12	45±12	34±11
Globale EPI Retention (%/min)	7,6±3,3	4,5±0,2	9,1±3,0*
Maximale EPI Retention (%/min)	15,4±8,2	6,7±0,9	19,7±6,4*
Reinnerviertes Gebiet (% des Ventrikels)	19±21	0	29±19*
* p = 0,06 vs denervierte Patienten; * p < 0,01 vs denervierte Patienten			

3.2 Innervationsstatus in Abhängigkeit von

3.2.1 Zeitspanne nach Herztransplantation

Der Mittelwert der Zeitspanne nach Transplantation betrug für alle Probanden $2,7\pm 2,7$ Jahre, für die Denervierten $1,0\pm 0,5$ Jahre und für die Reinnervierten $3,6\pm 3,1$ Jahre. Beim Vergleich der denervierten mit den reinnervierten Patienten ergab sich keine statistisch signifikante Diskrepanz ($p=0,06$), dies lässt sich jedoch mit der relativ geringen Patientenzahl begründen.

Ebenso stand der zeitliche Abstand zur Transplantation aufgrund der niedrigen Zahl der untersuchten Patienten in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der maximalen Epinephrin- Retention ($r=0,416$; $p=0,183$), hier kann man jedoch einen gewissen Trend zur Korrelation erkennen.

3.2.2 Spenderalter und Empfängeralter

Das durchschnittliche Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 56 ± 7 Jahren, wobei die Denervierten im Durchschnitt 60 ± 3 Jahre und die Reinnervierten 53 ± 8 Jahre alt waren.

Auch hier ergab sich beim Vergleich der beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ließ sich ein gewisser Trend dahingehend erkennen, dass die reinnervierten Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation jünger waren als die denervierten ($p=0,084$).

Das Alter der Spender lag für das Gesamtkollektiv bei $37,6\pm 12,1$ Jahren, in der Gruppe der denervierten Transplantat- Empfänger bei $45\pm 11,8$ und der reinnervierten bei $33,9\pm 11$ Jahren.

Im Bezug auf das Alter der Spender ergab sich ebenso kein signifikanter Unterschied, aber die Korrelationsanalyse ließ einen Trend zum negativen Zusammenhang zwischen maximaler Epinephrin- Retention und Spender- Alter erkennen ($r= -0,528$; $p=0,078$). Das bedeutet, je höher die Werte der maximalen Epinephrin- Retention sind, umso niedriger war das Spender- Alter.

3.3 RNV- Ergebnisse

Im Folgenden werden nun zunächst die Ergebnisse der RNV sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die Gruppe der denervierten und der reinnervierten Patienten zusammengefasst und in Form von Tabellen dargestellt. Später erfolgt ein Vergleich zwischen den Werten der denervierten und der reinnervierten Probanden hinsichtlich Ruhe und Belastung, dies sowohl vor als auch nach β - Blockade und auch im Hinblick auf Effekte der β - Blockade.

3.3.1 Hämodynamische Parameter, globale linksventrikuläre Auswurfraction und Belastbarkeit vor β -Blockade

Die Ergebnisse der Untersuchung in Ruhe, unter Belastung sowie in der Erholungsphase 3 min nach der Belastung (= post-stress) sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2 Hämodynamische Parameter und LV- Funktion vor β - Blockade

	Gesamt (n=12)	Denervierte (n=4)	Reinnervierte (n=8)
Ruhe			
Herzfrequenz(min ⁻¹)	91±13	92±11	91±15
Rate Pressure Produkt	12530±2521	11525±1553	13032±2844
LVEF (%)	70±7	72±8	70±6
Belastung			
Belastungszeit(min)	7.2±2.3	5.5±2.3	8.0±1.9*
Maximale Belastung(W)	121±33	100±41	131±26
Herzfrequenz max(min ⁻¹)	135±23	116±20	144±18*
Herzfrequenz Anstieg (min ⁻¹)	44±22	25±10	54±21*
Rate Pressure Produkt	26114±7495	18471±4465	29936±5445*
LVEF bei 50W (%)	77±7	72±10	79±5
LVEF Anstieg auf 50W(%)	6±6	0±3	9±5*
LVEF bei max Stress (%)	78±7	73±10	80±4
LVEF Anstieg auf max Stress (%)	7±6	1±3	10±5*
Erholung (3 Min Post Stress)			
Herzfrequenz(min ⁻¹)	115±15	114±18	115±15
Rate Pressure Produkt	18698±4670	16737±4444	19677±4745
LVEF (%)	78±5	78±6	77±5
*p<0,05 vs. denervierte Patienten			

Um Effekte einer eventuell unterschiedlichen maximalen Leistungsfähigkeit auszugleichen, wurde die linksventrikuläre Auswurfraction bei einer standardisierten Belastung von 50 Watt betrachtet.

3.3.2 Hämodynamische Parameter, globale linksventrikuläre Auswurfraction und Belastbarkeit während β -Blockade

Die Ergebnisse der Untersuchung während der β -Blockade in Ruhe, unter Belastung und in der Erholungsphase gibt die Tabelle 3 wieder:

Tabelle 3 Hämodynamische Parameter und LV- Funktion *während* β -Blockade

	Gesamt (n=12)	Denervierte (n=4)	Reinnervierte (n=8)
Ruhe			
Herzfrequenz (min^{-1})	82±15*	85±9	81±17
Rate Pressure Produkt	10418±1869*	10231±1834	10511±2004
LVEF (%)	70±10	72±9	69±10
Belastung			
Belastungszeit (min)	6,0±1,9*	5,1±2,5	6,5±1,5
Maximale Belastung (W)	104±26	100±41	106±18
Herzfrequenz max (min^{-1})	105±17*	98±15	108±17
Herzfrequenz Anstieg (min^{-1})	22±16*	14±6	27±18
Rate Pressure Produkt max	16739±4371*	13935±3488	18141±4251
LVEF bei 50W (%)	72±9	74±7	71±10
LVEF Anstieg auf 50W (%)	2±3	2±2	2±4
LVEF bei max Stress (%)	72±8*	71±7	72±9
LVEF Anstieg auf max Stress (%)	2±4*	0±3	3±4
Erholung (3 Min Post Stress)			
Herzfrequenz (min^{-1})	93±13*	94±15	92±14
Rate Pressure Produkt	14383±2569*	13114±3054	15017±2235
LVEF (%)	76±5	75±6	77±5
*P<0,05 vs vor β -Blockade			

Nach Durchführung der β -Blockade ließen sich folgende signifikante Veränderungen im Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen vor β -Blockade beobachten: Es kam zu einer Erniedrigung der Ruhe- Herzfrequenz von vorher 91±13 auf 82±15 um 10±7 % (p=0,002).

Ebenso sank das Rate Pressure Produkt in Ruhe signifikant (p=0,002) um 16±10 % von vorher 12530±2521 auf 10418±1869.

Die linksventrikuläre Auswurffraktion blieb in Ruhe mit 70 ± 7 vor β -Blockade und 70 ± 10 nach β -Blockade unverändert.

Die Belastungszeit wurde im Vergleich vor und nach β -Blockergabe um 15 ± 8 % von $7,2\pm 2,3$ auf $6,0\pm 1,9$ min vermindert ($p=0,003$).

Außerdem wurden unter Belastung die maximale Herzfrequenz (vorher: 135 ± 23 , nachher: 105 ± 17) um 22 ± 8 % ($p=0,002$), der Herzfrequenzanstieg (vorher: 44 ± 22 , nachher: 22 ± 16) um 49 ± 25 % ($p=0,002$), das maximale Rate Pressure Produkt (vorher: 26114 ± 7495 , nachher: 16739 ± 4371) um 34 ± 12 % ($p=0,002$) und die linksventrikuläre Auswurffraktion bei maximaler Belastung (vorher: 78 ± 7 , nachher: 72 ± 8) um 8 ± 10 % ($p=0,037$) vermindert.

In der Erholungsphase nach erfolgter β -Blockade konnten ebenfalls eine signifikant erniedrigte Herzfrequenz (vorher: 115 ± 15 , nachher: 93 ± 13) um 19 ± 9 % ($p=0,002$), sowie ein um 20 ± 22 % ($p=0,012$) erniedrigtes Rate Pressure Produkt (vorher: 18698 ± 4670 , nachher: 14383 ± 2569) im Vergleich zu den Erholungswerten vor β -Blockade beobachtet werden.

3.4 Vergleich der denervierten versus der reinnervierten

Transplantatempfänger- Globale Parameter

3.4.1 bei Ruhe- RNV vor β -Blockade

Die in Ruhe erhobenen Werte für Herzfrequenz (92 ± 11 bzw. 91 ± 15), Rate Pressure Produkt (11525 ± 1553 bzw. 13032 ± 2844) und linksventrikuläre Auswurffraktion (72 ± 8 bzw. 70 ± 6) ließen beim Vergleich der denervierten zu den reinnervierten Probanden keine signifikanten Unterschiede erkennen.

3.4.2 bei Stress- RNV vor β -Blockade

Unter Belastung zeigte sich, dass die reinnervierten Transplantatempfänger im Durchschnitt eine höhere Belastungszeit ($8,0\pm 1,9$ min im Vergleich zu $5,5\pm 2,3$ min; $p=0,041$) als die denervierten Probanden aufzuweisen hatten. Auch ein stärkerer Anstieg der Herzfrequenz (54 ± 21 i. Vgl. zu 25 ± 10 ; $p=0,034$), eine höhere maximale Herzfrequenz (144 ± 18 i. Vgl. zu 116 ± 20 ; $p=0,027$) und ein höheres maximales Rate

Pressure Produkt (29936 ± 5445 i. Vgl. zu 18471 ± 4465 ; $p=0,011$) ließen sich für die reinnervierten im Vergleich zu den denervierten Transplantatempfängern verzeichnen.

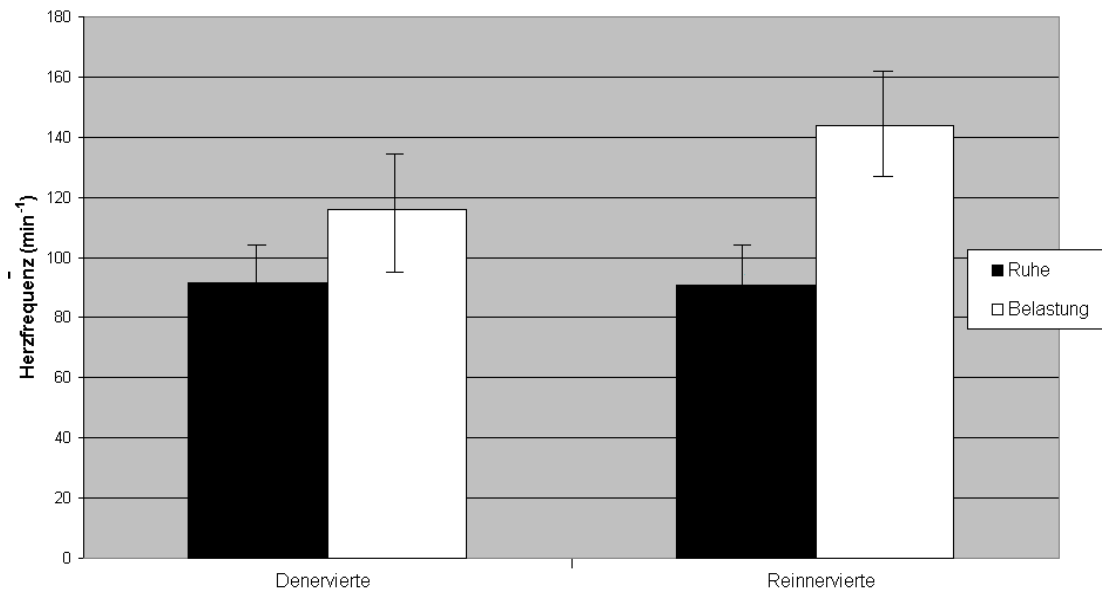


Abb. 3.2 Herzfrequenz in Ruhe ($p=0,55$ Den. vs. Rein.) und unter maximaler Belastung ($p= 0,03$ Den. vs. Rein.) vor β -Blockade

Der Anstieg der linksventrikulären Auswurf fraktion um durchschnittlich 10 ± 5 % bei den Reinnervierten bei zunehmender Belastung ausgehenden von der Ruhe bis zum Belastungsmaximum war im Vergleich zu den Denervierten mit einem Anstieg von 1 ± 3 % ebenfalls signifikant höher ($p=0,014$).

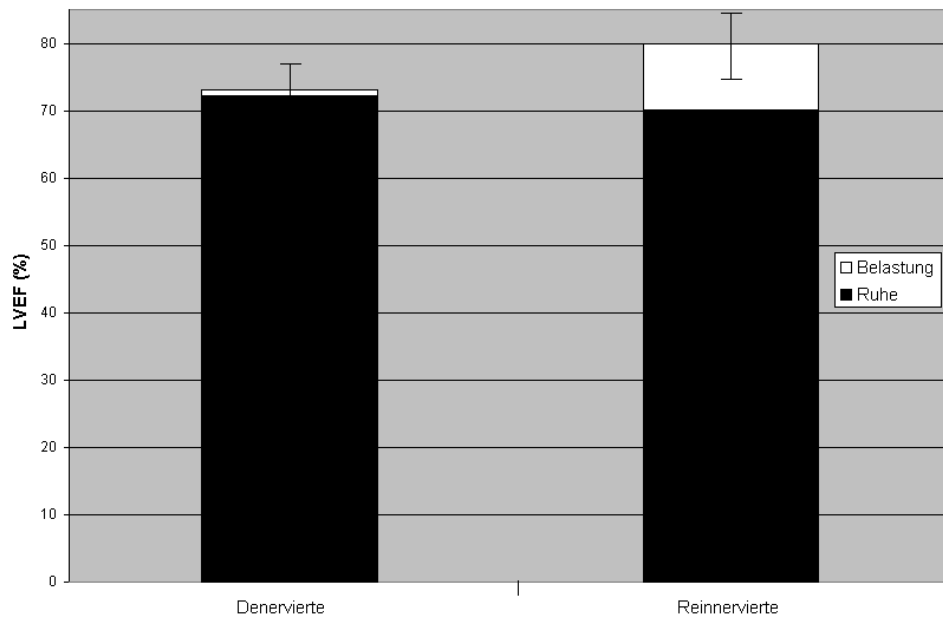


Abb. 3.3 LVEF- Anstieg auf maximale Belastung ($p=0,01$ Den. vs. Rein.)
vor β - Blockade

Auch beim Vergleich bei einer identischen Belastung von 50 Watt blieb der LVEF-Anstieg mit 9 ± 5 % in der Gruppe der reinnervierten Probanden im Vergleich zu den denervierten Probanden mit lediglich einem Anstieg von 0 ± 3 % deutlich höher ($p=0,017$).

In der anschließenden Erholungsphase - aufgenommen 3 min nach Beendigung der Belastung - zeigte sich in der Gruppe der denervierten Patienten keine Änderung der Herzfrequenz (maximale HF unter Belastung: 116 ± 20 , HF 3 min-post-Stress: 114 ± 18), in der Gruppe der reinnervierten Patienten hingegen reduzierte sich die Herzfrequenz in der Erholungsphase deutlich (maximale HF unter Belastung: 144 ± 18 , HF 3 min- post-Stress: 115 ± 15).

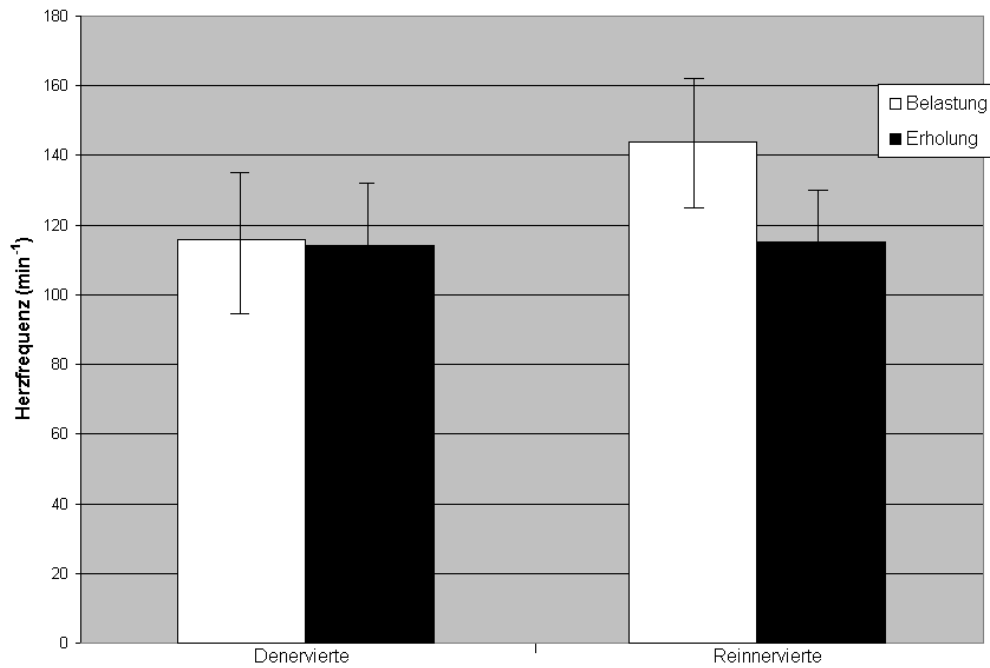


Abb. 3.4 Herzfrequenz unter maximaler Belastung ($p=0,03$ Den. vs. Rein.) und 3 min nach Belastung ($p=0,93$ Den. vs. Rein.) vor β -Blockade

Während sich die Auswurfraction in der Gruppe der reinnervierten Patienten in der Erholungsphase kaum veränderte (maximale LVEF unter Belastung: 80 ± 4 %, LVEF 3 min- post- Stress: 77 ± 5 %), zeigten die denervierten Patienten kurze Zeit nach Belastungsende sogar noch einen weiteren Anstieg der Auswurfraction (maximale LVEF unter Belastung: 73 ± 10 %, LVEF 3 min- Post- Stress: 78 ± 6 %).

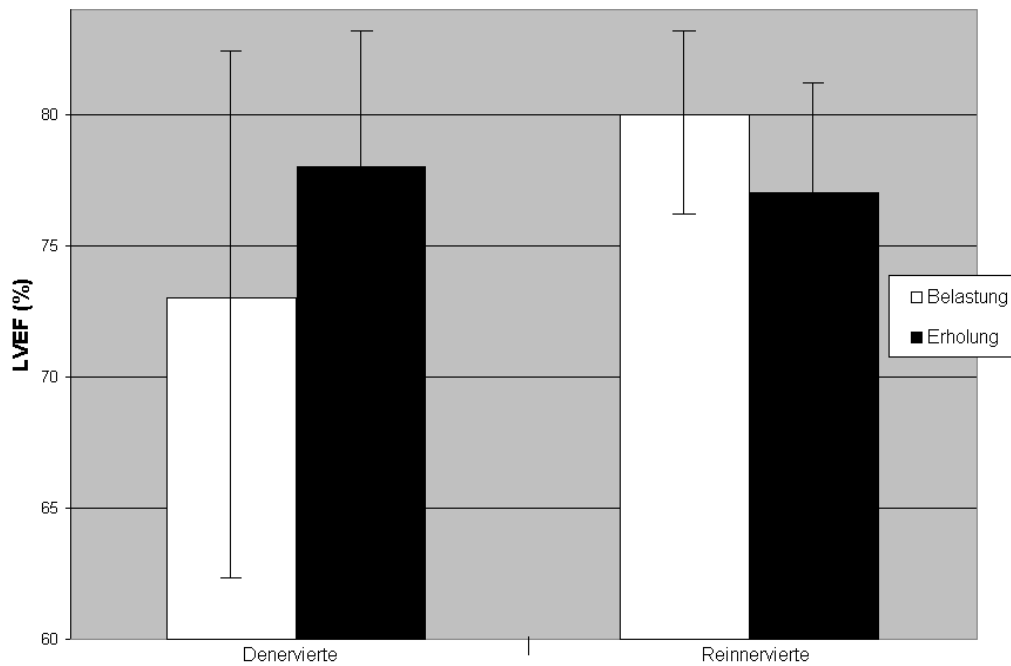


Abb. 3.5 LVEF unter maximaler Belastung ($p=0,12$ Den. vs. Rein) und
min nach Belastung ($p=0,87$ Den. vs. Rein..) vor β -Blockade

Die belastungsinduzierten Unterschiede, die sich zwischen den beiden Gruppen gezeigt hatten, wurden demnach in der sich anschließenden Erholungsphase ausgeglichen und konnten nicht länger beobachtet werden.

3.4.3 bei Ruhe - RNV während β -Blockade

Während sich beim Vergleich der Durchschnittswerte für das gesamte Patientenkollektiv bereits in Ruhe ein deutlicher Effekt der durchgeführten β -Blockade zeigte, konnten beim Vergleich der denervierten zu den reinnervierten Probanden in Ruhe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Wie schon bei der Ruhe- RNV vor β -Blockade, unterschieden sich weder die Herzfrequenz (85 ± 9 bzw. 81 ± 17), noch das Rate Pressure Produkt (10231 ± 1834 bzw. 10511 ± 2004) oder die Auswurffraktion (72 ± 9 bzw. 69 ± 10) wesentlich voneinander.

3.4.4 bei Stress - RNV während β -Blockade

Auch unter Belastung konnten - im Gegensatz zu dem Belastungstest vor β -Blockade - keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

Belastungszeit ($5,1 \pm 2,5$ bzw. $6,5 \pm 1,5$ min), maximale Belastung (100 ± 41 bzw. 106 ± 18 Watt), maximale Herzfrequenz (98 ± 15 bzw. 108 ± 17) und Herzfrequenzanstieg (14 ± 6 bzw. 27 ± 18) waren in beiden Gruppen ähnlich.

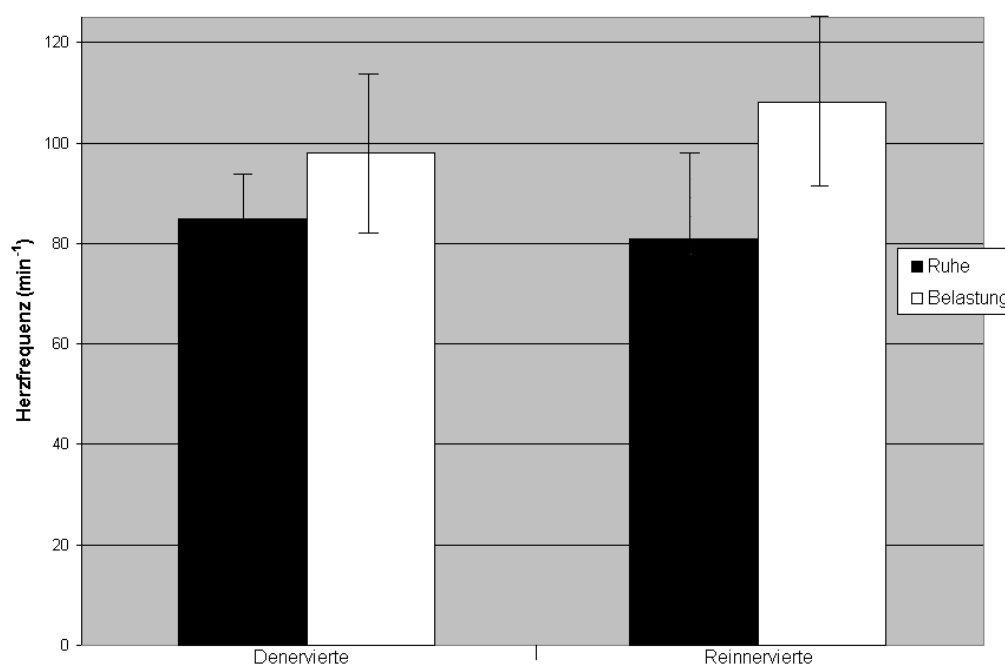


Abb. 3.6 Herzfrequenz in Ruhe ($p=0,23$ Den. vs. Rein.) und unter maximaler Belastung ($p=0,23$ Den. vs. Rein.) während β -Blockade

Auch das maximale Rate Pressure Produkt (13935 ± 3488 bzw. 18141 ± 4251) und die LVEF sowohl bei 50 Watt (74 ± 7 bzw. 71 ± 10 %) als auch bei maximaler Belastung (71 ± 7 bzw. 72 ± 9 %) unterschieden sich während β -Blockade nicht signifikant voneinander.

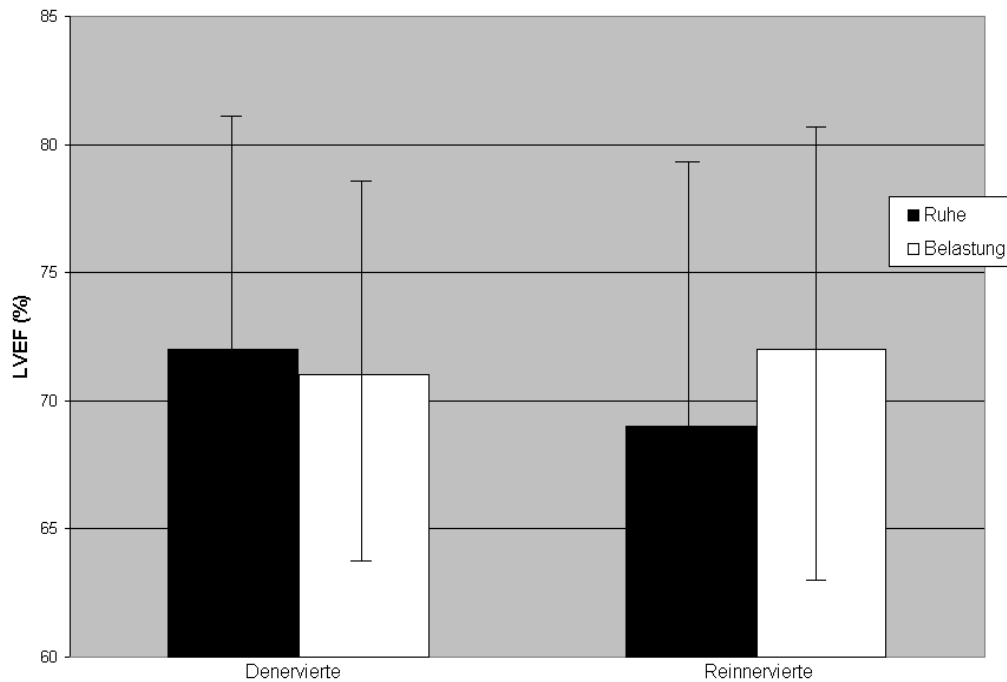


Abb.3.7 LVEF in Ruhe ($p=0,49$ Den. vs. Rein.) und unter max Belastung ($p=0,87$ Den. vs. Rein.) während β -Blockade

Die vor β -Blockade unter Belastung vorhandenen, deutlichen Unterschiede zwischen den denervierten und den reinnervierten Transplantatempfängern waren also nach Durchführung der β -Blockade ausgeglichen.

In der anschließenden Erholungsphase waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Herzfrequenz (94 ± 15 bzw. 92 ± 14), Rate Pressure Produkt (13114 ± 3054 bzw. 15017 ± 2235) oder LVEF (75 ± 6 bzw. 77 ± 5 %) zu erkennen.

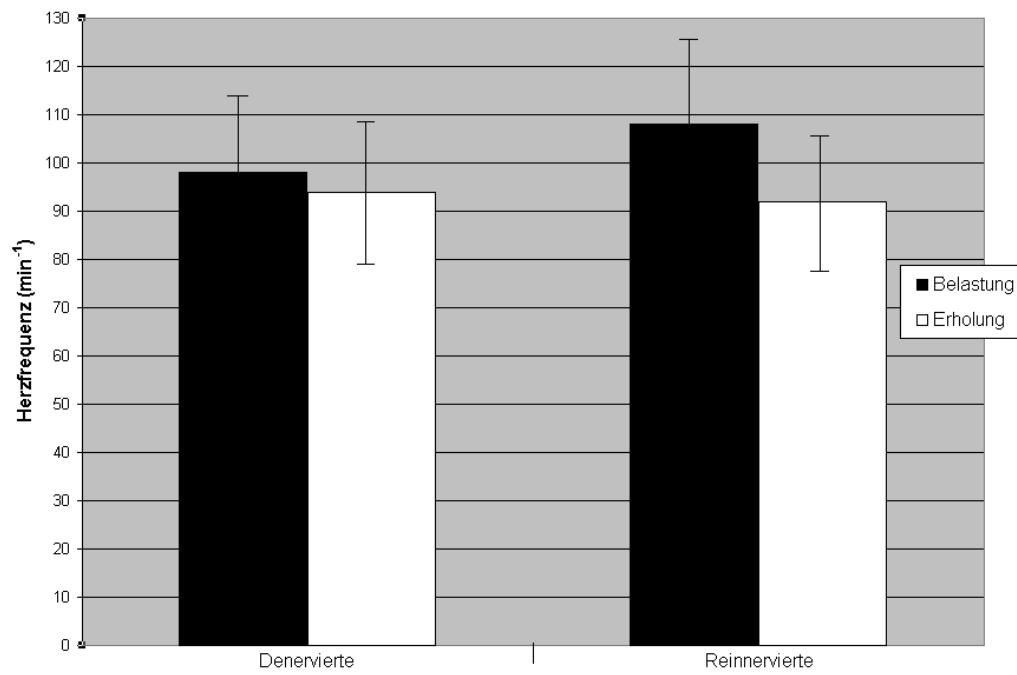


Abb. 3.8 Herzfrequenz unter maximaler Belastung ($p=0,23$ Den. vs. Rein.) und min nach Belastung ($p=0,99$ Den. vs. Rein.) während β - Blockade

3.4.5 im Bezug auf β - Blocker- Effekte

Die absoluten Änderungen der hämodynamischen Parameter und der Werte für die linksventrikuläre Funktion, die sich beim Vergleich der Messergebnisse vor und während der β - Blockade ergaben, sind in Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4 Absolute Änderungen *während* β - Blockade

	Gesamt (n=12)	Denervierte (n=4)	Reinnervierte (n=8)
Ruhe			
Herzfrequenz (min^{-1})	-9 \pm 6	-7 \pm 3	-10 \pm 7
Rate Pressure Produkt	-2111 \pm 1492	-1294 \pm 1275	-2520 \pm 1493
LVEF (%)	-1 \pm 6	0 \pm 3	-1 \pm 6
Stress			
Belastungszeit (min)	-1,2 \pm 0,8	-0,4 \pm 0,3	-1,5 \pm 0,7*
Maximale Belastung (W)	-17 \pm 25	0	-25 \pm 27
Herzfrequenz max (min^{-1})	-30 \pm 13	-18 \pm 6	-37 \pm 11*
Herzfrequenz Anstieg (min^{-1})	-22 \pm 15	-11 \pm 6	-27 \pm 15
Rate Pressure Produkt max	-9376 \pm 4701	-4536 \pm 1842	-11796 \pm 3634*
LVEF bei 50W (%)	-5 \pm 8	2 \pm 4	-8 \pm 7
LVEF Anstieg auf 50W (%)	-4 \pm 7	2 \pm 5	-7 \pm 6*
LVEF bei max Belastung (%)	-6 \pm 6	-1 \pm 4	-9 \pm 8
LVEF Anstieg auf max Belastung (%)	-6 \pm 7	-1 \pm 6	-8 \pm 6
Erholung (3 Min Post Stress)			
Herzfrequenz (min^{-1})	-22 \pm 11	-20 \pm 16	-23 \pm 10
Rate Pressure Produkt	-4315 \pm 4312	-3622 \pm 5017	-4660 \pm 4292
LVEF (%)	-2 \pm 4	-3 \pm 4	-1 \pm 4
*P<0,05 vs. denervierte Patienten			

In Ruhe unterschieden sich die Änderungen von Herzfrequenz, Rate Pressure Produkt und LVEF im Vergleich der Gruppe der denervierten und der reinnervierten Patienten nicht wesentlich voneinander.

Unter Belastung jedoch ließ sich eine deutlich höhere Reduktion fast aller Werte unter β - Blockade für die reinnervierten im Gegensatz zu den denervierten Transplantatempfänger erkennen.

So wurde die Belastungszeit ($-1,5 \pm 0,7$ i. Vgl. zu $-0,4 \pm 0,3$; $p=0,022$), die maximale Herzfrequenz (-37 ± 11 i. Vgl. zu -18 ± 6 ; $p=0,017$), das maximale Rate Pressure Produkt (-11796 ± 3634 i. Vgl. zu -4536 ± 1842 ; $p=0,017$) und der Anstieg der Auswurfraction bei Belastung mit 50 Watt (-7 ± 6 i. Vgl. zu 2 ± 5 %; $p=0,034$) in der Gruppe der reinnervierten Probanden in signifikant höherem Maße durch die β -Blockade vermindert.

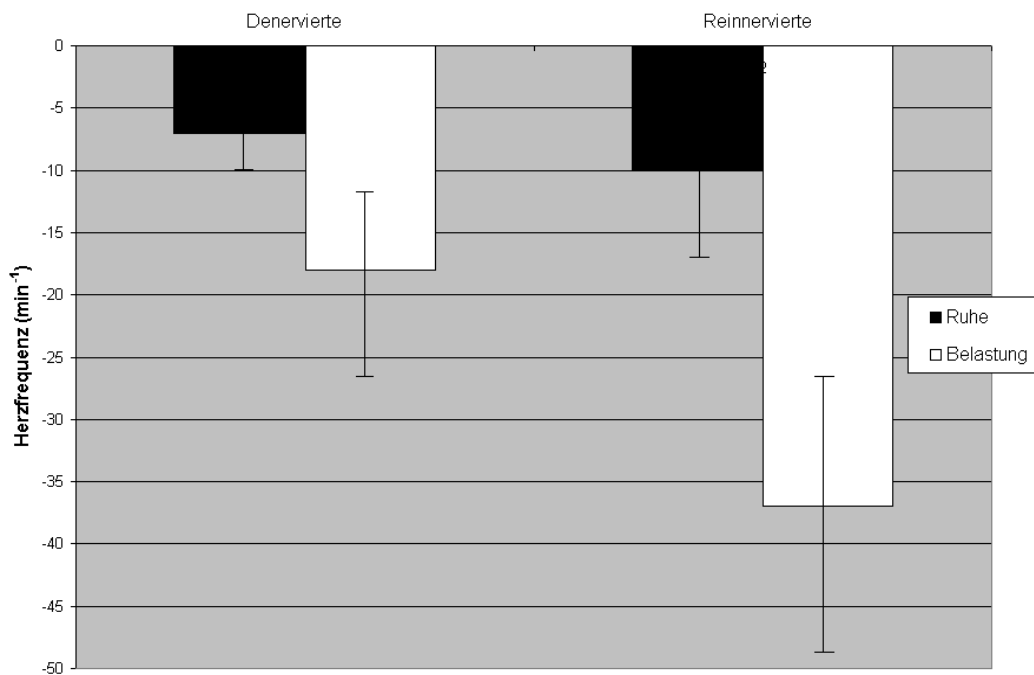


Abb. 3.9 Absolute Änderung der Herzfrequenz in Ruhe ($p=0,40$ Den. vs. Rein.)
und unter maximaler Belastung ($p=0,02$ Den. vs. Rein.)

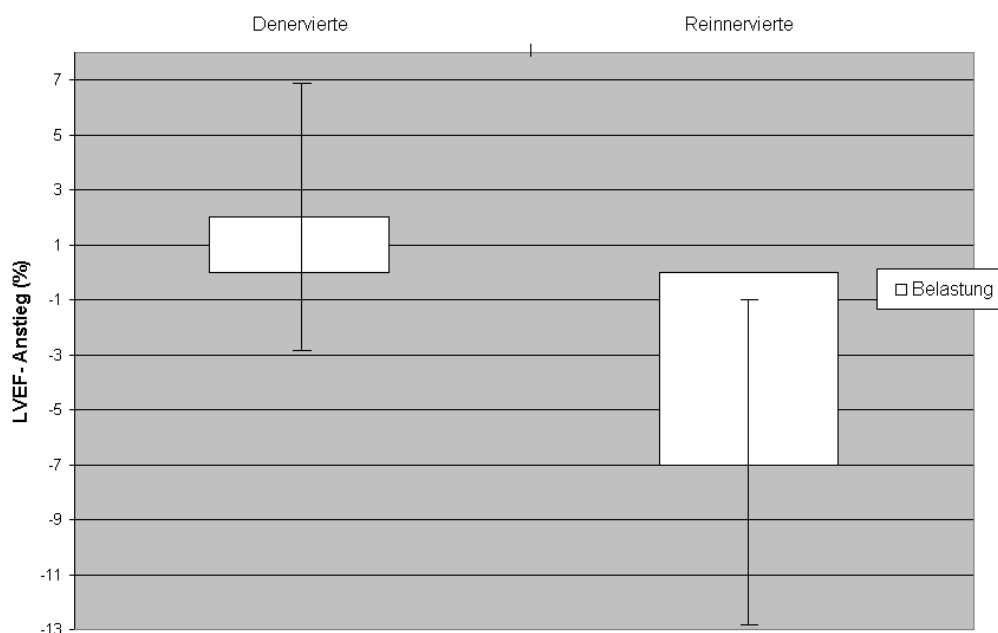


Abb. 3.10 Absolute Änderung des LVEF-Anstiegs bei Belastung mit 50 Watt
($p = 0,03$ Den. vs. Rein.)

Dies bedeutet, dass sich während β -Blockade die Werte der reinnervierten Patienten denen der denervierten Patienten annähern und erklärt die nicht vorhandenen signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Gruppen unter Belastung während β -Blockade.

In der Erholungsphase wiederum waren die absoluten Änderungen der Werte für Herzfrequenz, Rate Pressure Produkt und LFEV beim Vergleich der beiden Gruppen einander ähnlich.

3.5 Korrelationsanalyse- Globale Parameter

Vor β -Blockade

Die maximale myokardiale Epinephrin-Retention korrelierte signifikant mit dem maximalen Rate Pressure Produkt ($r=0,68$; $p=0,013$), mit dem Anstieg der Herzfrequenz ($r=0,66$; $p=0,017$) und der maximalen Herzfrequenz ($r=0,58$; $p=0,048$), außerdem zeigte sich eine Tendenz zur Korrelation mit dem Anstieg der Auswurfraction ($r=0,51$; $p=0,092$).

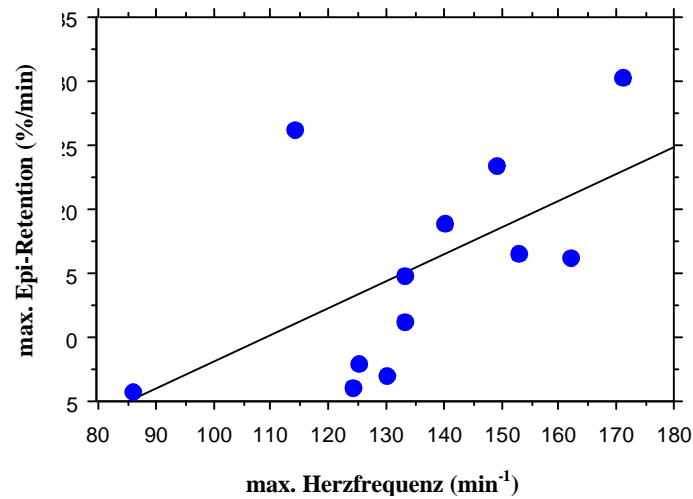


Abb. 3.11 Korrelation zwischen maximaler Epinephrin- Retention und maximaler Herzfrequenz unter Belastung vor β - Blockade ($r=0,58$; $p=0,048$)

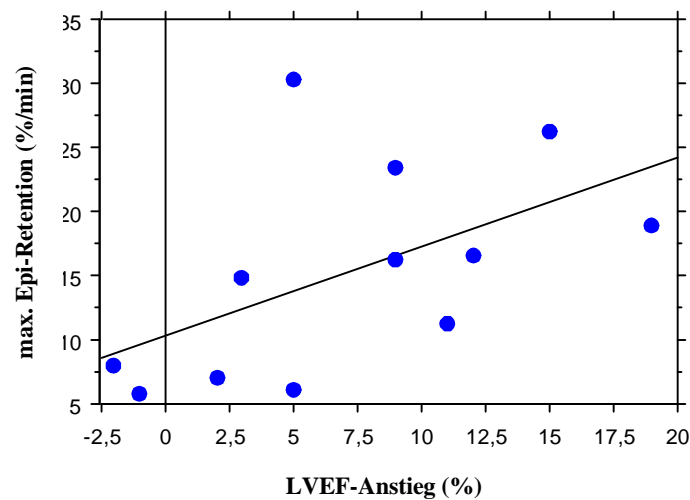


Abb. 3.12 Korrelation maximale Epinephrin- Retention und LVEF-Anstieg unter Belastung vor β -Blockade ($r=0,54$; $p=0,069$)

Während β - Blockade

Während β - Blockade war keine signifikante Korrelation mehr zwischen der maximalen Epinephrin- Retention und der LVEF unter Belastung ($r=0,089$; $p=0,7885$) bzw. der maximalen Herzfrequenz ($r=0,506$; $p=0,0944$) zu beobachten.

Jedoch auch während β - Blockade bestanden weiterhin signifikante Korrelationen zwischen der maximalen myokardialen Epinephrin- Retention und dem maximalen Rate

Pressure Produkt ($r=0,72$; $p=0,006$) sowie dem Anstieg des Rate Pressure Produkts ($r=0,808$; $p=0,0008$) und dem Anstieg der Herzfrequenz ($r=0,636$; $p=0,024$).

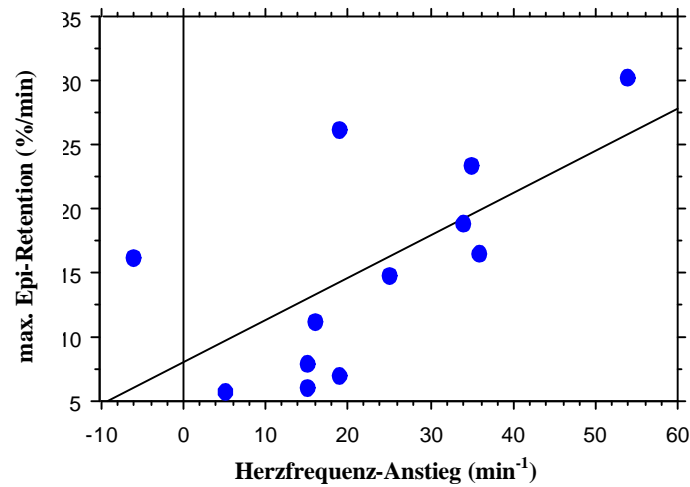


Abb. 3.13 Korrelation maximale Epinephrin- Retention und Herzfrequenz- Anstieg unter Belastung während β - Blockade ($r=0,636$; $p=0,024$)

Im Bezug auf die durch die β - Blockade hervorgerufenen, absoluten Änderungen konnte man einen Trend zur Korrelation zwischen der maximalen Epinephrin- Retention und dem Effekt der β - Blockade auf den Anstieg der LVEF unter Belastung erkennen ($r= -0,570$; $p=0,0518$).

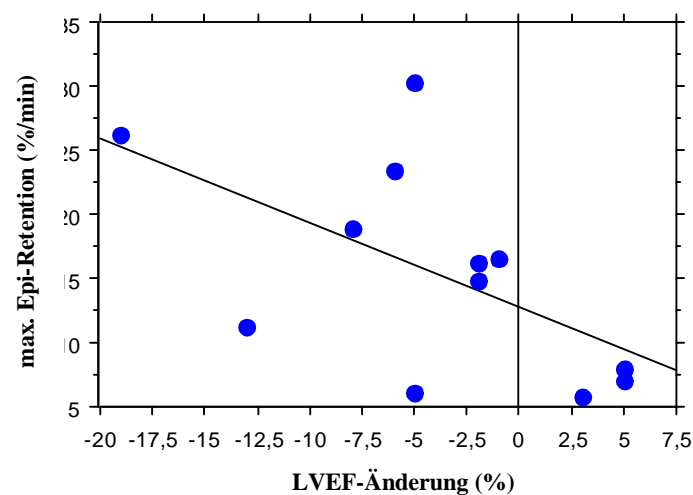


Abb. 3.14 Korrelation maximale Epinephrin- Retention und Effekte der β - Blockade auf die Änderung der LVEF von Ruhe auf Belastung ($r= -0,570$; $p=0,0518$)

3.6 Regionale Analyse in Gefäßversorgungsgebieten

Tabelle 5 Regionale EPI- Retention und LVEF- Anstieg – Durchschnittswerte aller Probanden

	Epinephrin- Retention (%/min)	LVEF-Anstieg (%) vor β -Bl	LVEF- Anstieg (%) während β -Bl	LVEF- Änderung (%) durch β -Bl
LAD	9,7 \pm 5,2	14 \pm 35*	1 \pm 17	-12 \pm 38 [•]
LCX	6,2 \pm 2,4	9 \pm 13*	5 \pm 8	-6 \pm 14 [•]
RCA	5,8 \pm 1,9	2 \pm 5*	-5 \pm 8	-7 \pm 11 [•]
*p < 0,001, r = 0,54 für Korrelation mit EPI- Retention				
[•] p < 0,001, r = 0,53 für Korrelation mit EPI- Retention				

Die myokardiale Epinephrin- Retention war auf dem Gebiet der LAD (9,7 \pm 5,2 %/min) am höchsten, gefolgt vom Versorgungsbereich der LCX (6,2 \pm 2,4 %/min) und der RCA (5,8 \pm 1,9 %/min). Diese regionale Epinephrin- Retention war vor der β - Blockade signifikant mit dem Anstieg der regionalen Auswurffraktion unter Belastung korreliert (r= 0,54; p<0,001).

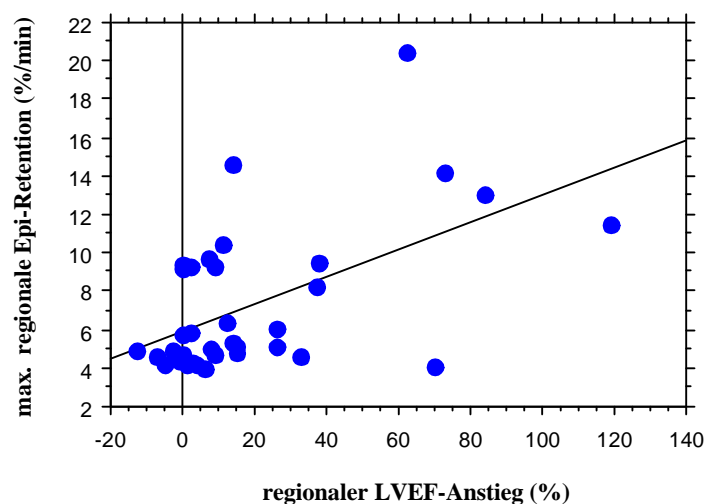


Abb. 3.15 Korrelation maximale, regionale Epinephrin- Retention und regionaler LVEF- Anstieg unter Belastung vor β - Blockade (r=0,543; p=0,0006)

Diese Korrelation war während der β - Blockade nicht mehr zu beobachten (r= 0,09; p=0,59), hier war der Anstieg der regionalen Auswurffraktion signifikant geringer (0 \pm 12 % i. Vgl. zu 19 \pm 29 % vor β - Blockade; p<0,001).

Außerdem war der reduzierende Effekt der β -Blockade auf den belastungsinduzierten Anstieg der regionalen Auswurfraction signifikant mit der regionalen Epinephrin-Retention korreliert ($r = -0,525$; $p < 0,001$).

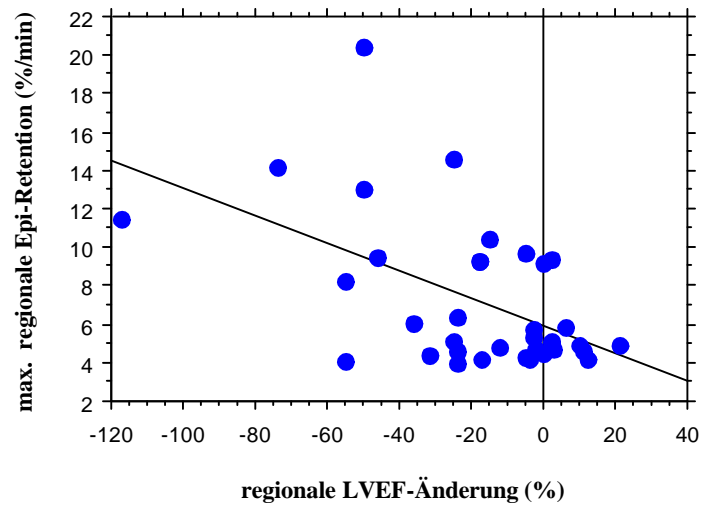


Abb. 3.16 Korrelation maximale, regionale Epinephrin- Retention und Effekte der β -Blockade auf die regionale Änderung der LVEF von Ruhe auf Belastung ($r = -0,525$; $p < 0,001$)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse

4.1.1 Innervationsstatus

Bei der zur Erfassung des Innervationsstatus durchgeführten PET- Untersuchung ist in dieser Studie C₁₁- Epinephrin verwendet worden. Dieser Tracer verhält sich ähnlich den physiologischen Transmittern an den synaptischen Nervenendigungen und spiegelt nicht nur den neuronalen Uptake, sondern auch den Stoffwechsel und die Speicherkapazität wieder (Munch et al., 2000) (S.522). Deshalb lässt sich bei Erhebung der Epinephrin- Retention des Myokards der teilnehmenden Probanden und dem Vergleich mit den Werten gesunder, nichttransplantierter Probanden eine gute Aussage über den Innervationszustand des jeweiligen Patienten treffen. Innerhalb des untersuchten Kollektivs von 12 Patienten erwiesen sich 8 Teilnehmer als reinnerviert, 4 waren denerviert geblieben. Aufgrund der relativ niedrigen Anzahl der untersuchten Patienten ließ sich die These, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Reinnervation mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Transplantation steigt (Bengel et al., 2002) (S.832), also die reinnervierten Patienten im Durchschnitt bereits länger transplantiert sind als die denervierten Probanden bzw. die Epinephrin- Retention in signifikantem Zusammenhang mit der Zeitspanne nach Transplantation steht, nicht statistisch signifikant belegen, es ließ sich jedoch ein dahingehender Trend erkennen. Ebenso ließ sich lediglich ein Trend für ein niedrigeres Durchschnittsalter sowohl des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation als auch des Spenders in der Gruppe der reinnervierten Probanden erkennen. Da sich in einer Studie mit größeren Fallzahlen aber statistisch signifikante, negative Korrelationen zwischen sowohl dem Empfänger- als auch dem Spenderalter und der maximalen Epinephrinretention zeigten (Bengel et al., 2002) (S.832-833), dürfte auch hier der Grund für die mangelnde Signifikanz die relativ niedrige Patientenzahl sein.

4.1.2 Häodynamische Parameter, globale LVEF und Belastbarkeit

a) Durchschnittswerte und Reaktion auf β - Blocker

Um einen allgemeinen Eindruck der häodynamischen Ausgangslage der in dieser Studie untersuchten Patienten und auch ihrer Reaktion auf Belastung vor β - Blockade zu erhalten, sollen nun zunächst die Durchschnittswerte unabhängig vom Innervationsstatus beurteilt werden. Da in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe

im Sinne von herzgesunden Normalpersonen mituntersucht wurde, werden, falls nötig, zum Vergleich die Werte der Kontrollgruppe einer ähnlichen Studie (Bengel et al., 2001a) (S.734-735) herangezogen. Verglichen mit den Werten dieses herzgesunden Normalkollektivs zeigten die Herztransplantierten eine leichte Ruhetachykardie (Ges.: 68 ± 6 vs. Trans.: 91 ± 13), die LVEF der Herztransplantierten hingegen war in Ruhe nahezu identisch mit derjenigen der herzgesunden Gruppe (Ges.: 68 ± 6 vs. Trans.: 70 ± 7). Unter Belastung vor β -Blockade konnte dann insgesamt ein deutlicher Anstieg von sowohl Herzfrequenz und RPP als auch LVEF beobachtet werden, die Maximalwerte blieben jedoch um Einiges niedriger als die von Herzgesunden unter dergleichen Belastung gezeigten Werte für maximale Herzfrequenz (Trans: 135 ± 23 vs. Ges.: 142 ± 17), RPP (Trans.: 26114 ± 7495 vs. Ges.: 27013 ± 5051) und maximale LVEF (Trans.: 78 ± 7 vs. Ges.: 82 ± 5), sowie die maximale Belastungszeit an sich (Trans.: $7,2 \pm 2,3$ vs. Ges.: $9,8 \pm 1,6$). Die körperliche Leistungskapazität der herztransplantierten Patienten bleibt also insgesamt subnormal, da, je nach Grad der sympathischen Reinnervation, die rasche sympathikusvermittelte Anpassungsreaktion im Sinne von positiver Chronotropie und Inotropie mehr oder weniger stark verzögert bzw. vermindert ist. Auch 3 Minuten nach Beendigung der Belastung zeigten sich all diese Werte noch deutlich erhöht (HF: 115 ± 15 ; RPP: 18698 ± 4670 ; LVEF: 78 ± 5), dies scheint bedingt durch die verspätet stattfindende Reaktion auf zirkulierende Katecholamine, die, wiederum abhängig vom Innervationsstatus, in mehr oder weniger starkem Maße für die sympathische Anpassung des transplantierten Herzens zuständig sind.

Als Reaktionen auf die Gabe von β -Blockern konnte man dann folgende Veränderungen der Durchschnittswerte für alle Probanden erkennen:

Fast alle Werte zeigten sich nach Durchführung der β -Blockade signifikant erniedrigt, dies sowohl bereits in Ruhe als auch unter Belastung und in der sich anschließenden Erholungsphase. Lediglich die linksventrikuläre Auswurffraktion in Ruhe (vor β -Bl.: 70 ± 7 vs. während β -Bl.: 70 ± 10) und in der Erholungsphase (vor β -Bl.: 78 ± 5 vs. während β -Bl.: 76 ± 5) unterschied sich nicht wesentlich im Vergleich vor und nach β -Blockade, während jedoch das Maximum der LVEF unter Belastung (vor β -Bl.: 78 ± 7 vs. während β -Bl.: 72 ± 8) wiederum eine signifikante Reduktion nach Gabe der β -Blocker zeigte.

Dies lässt sich durch die geringe direkte Modulation der LVEF in Ruhe durch das sympathische Nervensystem erklären, so dass β -Blocker hier kaum Effekte haben.

Unter Belastung jedoch steigt die LVEF auch aufgrund von positiv inotropen Effekten des sympathischen Nervensystems an (Golenhofen, 1997) (S.209), diese positiv inotrope Wirkung wird durch die β - Blockade reduziert, so dass ein signifikant geringerer Anstieg der LVEF unter Belastung resultiert.

Die maximal erreichte Belastung zeigte im Durchschnitt vor (121 ± 33) und während (104 ± 26) β - Blockade keine signifikanten Unterschiede, dies ließ sich auch bei Nicht-Transplantierten, die mit einer ähnlichen Dosis Propranolol behandelt wurden, beobachten (Sklar et al., 1982) (S.898).

Die Herzfrequenz und auch das Rate- Pressure- Produkt wurden sowohl in Ruhe (HF: vor β - Bl.: 91 ± 13 vs. während β - Bl.: 82 ± 15 ; RPP: vor β - Bl.: 12530 ± 2521 vs. während β - Bl.: 10418 ± 1869) als auch während Belastung (HF: vor β - Bl.: 135 ± 23 vs. während β - Bl.: 105 ± 17 ; RPP: vor β - Bl.: 26114 ± 7495 vs. während β - Bl.: 16739 ± 4371) und in der Erholungsphase (HF: vor β - Bl.: 115 ± 15 vs. während β - Bl.: 93 ± 13 ; RPP: vor β - Bl.: 18698 ± 4670 vs. während β - Bl.: 14383 ± 2569) durch die β - Blockade signifikant reduziert, ähnliche Reaktionen würde man auch bei Herzgesunden erwarten (Sklar et al., 1982) (S.896).

Der Vergleich der Durchschnittswerte vor und nach β - Blockade lässt also einerseits signifikante Veränderungen als Reaktion auf die Verabreichung von β - Blockern erkennen, so dass davon auszugehen ist, dass die gewählte Dosis ausreichend für die Beurteilung der β - Blocker- Effekte ist.

Andererseits lässt sich feststellen, dass die untersuchten Herztransplantierten im Durchschnitt während β - Blockade keine unerwarteten bzw. von denen Herzgesunder wesentlich abweichenden Reaktionen zeigten.

b) Vergleich der denervierten und der reinnervierten Probanden

Ruhe

In Ruhe ließen sich beim Vergleich der beiden Probandengruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen, weder vor noch nach β - Blockade. Beide Patientengruppen zeigten jedoch vor β - Blockade eine im Vergleich zu den Werten eines herzgesunden Normalkollektivs (Bengel et al., 2001a) (S.734-735) leicht erhöhte Ruheherzfrequenz (Kontrollgruppe: 68 ± 6 vs. Den.: 92 ± 11 und Ren.: 91 ± 15), dies ist, wie bereits erläutert, begründet in der parasympathischen Denervation des transplantierten Herzens (Hosenpud, Morton, 1991) (S. 177), die wohl auch bei sympathisch reinnerviertem

Myokard fortzubestehen scheint. Vor dem Hintergrund des geringen sympathischen Einflusses auf die hämodynamischen Parameter in Ruhe, erklären sich die lediglich marginalen Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen vor β -Blockade, da eben die Reinnervation kaum Veränderungen im Hinblick auf die Ruhewerte mit sich bringt. Aus demselben Grund zeigte auch die β -Blockade in Ruhe unabhängig vom Innervationsstatus ähnliche Effekte für beide Gruppen - die β -Blockade führte in beiden Gruppen zu ähnlichen Reduktionen der Werte für Herzfrequenz (Den.: -7 ± 3 vs. Rein.: -10 ± 7), RPP (Den.: -1294 ± 1275 vs. Rein.: -2520 ± 1493) und LVEF (Den.: 0 ± 3 vs. Rein.: -1 ± 6) - , so dass sich auch die Werte nach β -Blockade kaum unterschieden.

Belastung

Beim folgenden Belastungstest wurden jedoch deutliche Unterschiede zwischen den denervierten und den reinnervierten Probanden erkennbar. Besonders herauszuheben sind hier die deutlich höhere maximale Belastungszeit ($8,0\pm 1,9$ vs. $5,5\pm 2,3$), die höhere maximale Herzfrequenz (144 ± 18 vs. 116 ± 20) sowie der stärkere Anstieg der LVEF von Ruhe auf 50 Watt Belastung (9 ± 5 vs. 0 ± 3) der reinnervierten im Vergleich zu den denervierten Probanden. Die reinnervierten Probanden zeigten sich also deutlich verbessert in ihrer Anpassung an Belastung, zurückzuführen ist dies auf die positiv inotropen und chronotropen Effekte, die mit der wiederkehrenden sympathischen Innervation einhergehen. Obwohl in unserer Studie aufgrund des zu geringen räumlichen Auflösungsvermögens des PET-Scanners eine genaue Darstellung der atrialen Reinnervation, bzw. der Reinnervation des Sinusknotens nicht möglich ist, ist jedoch davon auszugehen, dass neben der dargestellten ventrikulären Reinnervation auch das Gebiet des Sinusknotens reinnerviert wurde, da dies die erwähnten positiv chronotropen Effekte zur Folge hat (Wilson et al., 1993) (S.165). Als Konsequenz der höheren maximalen Herzfrequenz ergab sich die Leistungsverbesserung der reinnervierten Probanden, dargestellt als die höhere maximale Belastungszeit.

Der bereits erwähnte höhere Anstieg der LVEF der reinnervierten Patienten ist Ausdruck der verbesserten systolischen Ventrikelfunktion, bedingt durch wieder vorhandene positiv inotrope Einflüsse des sympathischen Nervensystems. Bei Untersuchung der regionalen Auswurffraktion zeigte sich der höchste Wert im Bereich der anteroseptalen Ventrikelwand, bei signifikanter Korrelation mit der regionalen Epinephrinretention als Ausdruck der Reinnervation. Dies bedeutet, dass die vermehrte

partielle myokardiale Innervation auch mit erhöhter partieller myokardialer Kontraktilität einhergeht und so zur Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion führt. Auch diese vermehrte positive Inotropie trägt zur Leistungsverbesserung der reinnervierten Transplantatempfänger bei.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die sympathische Reinnervation des Transplantates von großer Bedeutung für den betroffenen Patienten ist, da sie mit eindeutigen funktionellen Verbesserungen des Herzens einhergeht, die besonders unter Belastung zu besserer Anpassung führen.

Nach Durchführung der β -Blockade ließ sich bei anschließend erneut durchgeführtem Belastungstest eine weitaus größere Wirkung in der Gruppe der reinnervierten Patienten als in der denervierten Probandengruppe erkennen. Im Hinblick auf Belastungszeit (Den.: $-0,4 \pm 0,3$ vs. Ren.: $-1,5 \pm 0,7$), maximale Herzfrequenz (Den.: -18 ± 6 vs. Ren.: -37 ± 11) und RPP (Den.: -4536 ± 1842 vs. Ren.: -11796 ± 3634) konnte bei den reinnervierten Probanden eine signifikant stärkere Reduktion ihrer Werte im Vergleich vor und während β -Blockade beobachtet werden.

Beim Vergleich der durch die β -Blockade induzierten absoluten Änderung des LVEF-Anstiegs von Ruhe auf eine Belastung von 50 Watt zeigten die denervierten Probanden sogar einen größeren Anstieg unter β -Blockade (delta LVEF: 2 ± 5), während die reinnervierten Probanden unter β -Blockade eine niedrigere LVEF aufwiesen (delta LVEF: -7 ± 6). Dies hatte zur Konsequenz, dass sich die Werte für Herzfrequenz, LVEF und RPP sowie die Belastungszeit der reinnervierten Probanden den Werten der denervierten Patienten annäherten, so dass man nach β -Blockade keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen erkennen konnte.

Die positiven funktionellen Effekte, die eine wiederkehrende sympathische Innervation für den jeweiligen Transplantatempfänger mit sich bringt, werden also durch die β -Blockade abgeschwächt bzw. nahezu aufgehoben. Dies hat zur Folge, dass die beiden Patientengruppen während β -Blockade unabhängig vom Innervationsstatus ein ähnliches Reaktionsmuster auf Belastung zeigen. Da dieses Reaktionsmuster unter β -Blockade demjenigen der denervierten Probandengruppe vor β -Blockade sehr ähnlich ist, ist davon auszugehen, dass die sympathischen Anpassungsreaktionen nach Gabe von β -Blockern bei beiden Patientengruppen über zirkulierende Katecholamine vermittelt werden, die die β -Blocker kompetitiv von den Rezeptoren verdrängen.

Erholungsphase

In der sich anschließenden Erholungsphase konnte vor β -Blockade in der Gruppe der reinnervierten Patienten bereits 3 Minuten nach Beendigung der Belastung eine deutliche Reduktion der Herzfrequenz (Stress: 144 ± 18 vs. Erh.: 115 ± 15) sowie ein geringfügiger Abfall des maximalen LVEF-Wertes (Stress: 80 ± 4 vs. Erh.: 77 ± 5) beobachtet werden. Die denervierten Probanden hingegen zeigten 3 Minuten nach Belastungsende so gut wie keinen Abfall der Herzfrequenz (Stress: 116 ± 20 vs. Erh.: 114 ± 18) und sogar einen weiteren Anstieg der LVEF ausgehend vom Maximalwert unter Belastung (Stress: 73 ± 10 vs. Erh.: 78 ± 6). Da die denervierten Patienten für ihre sympathikusbedingte Belastungsanpassung auf die Vermittlung über zirkulierende Katecholamine angewiesen sind, könnte die Ursache für diese spezielle Reaktionsmuster die verzögerte Reaktion auf eben diese zirkulierenden Katecholamine sein (Wilson et al., 2000) (S.2727). Die reinnervierten Patienten hingegen sind direkt an das sympathische Nervensystem angeschlossen, so dass sie ohne Verzögerung direkt auf die Beendigung der Belastung reagieren können.

Betrachtet man jedoch die Reaktionsmuster der beiden Gruppen während β -Blockade, lässt sich feststellen, dass nun auch die reinnervierten Patienten in gewisser Weise diese Reaktionen in der Erholungsphase zeigen. Auch die reinnervierten Probanden wiesen nur einen geringen Abfall der Herzfrequenz auf (Stress: 108 ± 17 vs. Erh.: 92 ± 14) und stiegen nun ebenfalls in ihrem LVEF-Wert nach Ende der Belastung sogar noch an (Stress: 72 ± 9 vs. Erh.: 77 ± 5). Die denervierten Patienten zeigten 3 Minuten nach Belastungsende ähnliche Reaktionen der Herzfrequenz (Stress: 98 ± 15 vs. Erh.: 94 ± 15) und der LVEF (Stress: 71 ± 7 vs. Erh.: 75 ± 6) wie vor β -Blockade, wenn auch auf etwas niedrigerem Niveau. Die Tatsache, dass unter β -Blockade, wenn die Rezeptoren für zirkulierende und direkte Katecholamine gleichermaßen kompetitiv blockiert sind und dementsprechend auch eine verzögerte Katecholaminwirkung nicht so zum Tragen kommen sollte, beide Patientengruppen dieses Reaktionsmuster zeigen, lässt vermuten, dass auch noch andere Mechanismen, wie z. B. mangelnde ventrikuläre Füllung daran beteiligt sind. Bei sinkender Vorlast versucht das Herz kompensatorisch über Steigerung der Auswurfraction und Anstieg bzw. mangelndem Abfall der Pulsfrequenz das Herzzeitvolumen stabil zu halten.

Insgesamt unterschieden sich jedoch die durch die β -Blockade induzierten absoluten Änderungen der Werte in der Erholungsphase für die denervierten und die reinnervierten Patienten nicht signifikant voneinander.

4.2 Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien

4.2.1 Auswirkungen der Denervation bzw. der Reinnervation

a) Ruhe vor β -Blockade

Eines der auffälligsten Merkmale herztransplantierte Patienten ist die deutliche Ruhetachykardie (Hosenpud, Morton, 1991) (S.177), (Verani et al., 1994) (S.184), (Teo et al., 1992) (S.321/Abstract), bedingt durch den Wegfall des parasympathischen Einflusses, der normalerweise die intrinsische Sinusfrequenz in Ruhe herabsetzt (Hosenpud, Morton, 1991) (S.177). Da die sympathische Reinnervation kaum Einfluss auf die Ruheherzfrequenz hat, weisen auch die sympathisch reinnervierten Patienten einen erhöhten Ruhepuls auf (Bengel et al., 2001a) (S.733), (Bengel et al., 2001b) (S.1883). Dies bestätigte sich in unserer Untersuchung, die Patienten zeigten unabhängig vom Innervationsstatus eine erhöhte Ruheherzfrequenz (Den.: 92 ± 11 und Rein.: 91 ± 15). Auch hinsichtlich der linksventrikulären Auswurfraction – bestimmt wurde sowohl die globale LVEF als Ausdruck für die Funktion des linken Ventrikels, als auch die regionalen Auswurfractionen zur Darstellung der Herzwandbewegungen in den einzelnen Gefäßversorgungsgebieten - zeigten sowohl denervierte (72 ± 8) als auch reinnervierte (70 ± 6) Probanden normale Werte verglichen mit denjenigen einer herzgesunden Kontrollgruppe (68 ± 8) (Bengel et al., 2001a), analog zu früheren Beobachtungen (Hosenpud et al., 1989) (S.527), (Pope et al., 1980) (S.215), (Bengel et al., 2001a) (S.734). Studien, die die LVEF herztransplantierte Patienten in Ruhe als erniedrigt angaben (Verani et al., 1994) (S.184), (Verani et al., 1988) (S. 145/ Abstract), konnten nicht bestätigt werden.

Die sympathische Reinnervation war also in Ruhe nicht mit signifikanten Veränderungen für die betroffenen Patienten vergesellschaftet.

b) Belastungstest vor β -Blockade

Der herztransplantierte, denervierte Patient ist bei seiner Anpassung an Belastung auf zirkulierende Katecholamine angewiesen, da die direkte, nervale Anbindung des Myokards an das sympathische Nervensystem bei der Transplantation unterbrochen

wird. Besonders deutlich erkennbar werden die Auswirkungen der sympathischen Denervation durch die veränderte Reaktion der Herzfrequenz auf körperliche Belastung. Aufgrund der verzögert einsetzenden und weniger stark ausgeprägten Wirkung der aus dem Nebennierenmark ausgeschütteten Katecholamine, reagiert der denervierte Patient nämlich bei Belastung auch erst mit deutlicher Verzögerung mit einem Pulsanstieg, außerdem erlangt er selbst bei maximaler Belastung nur eine im Vergleich zum Herzgesunden deutlich reduzierte Spitzenherzfrequenz. (Pflugfelder et al., 1987) (S.339), (Givertz et al., 1997) (S.236), (Pope et al., 1980) (S.217), (Savin et al., 1980) (S. 57), (Verani et al., 1994) (S.184).

Kommt es hingegen zur sympathischen Reinnervation des Transplantates, lassen sich deutliche Verbesserungen in chronotroper Hinsicht bei der Reaktion auf Belastung beobachten. Besonders die Reinnervation des Sinusknotens geht mit einer zunehmenden Normalisierung der Herzfrequenz einher (Wilson et al., 2000) (S.2727), da die Patienten nun nicht mehr einzig auf die Vermittlung der sympathischen Impulse über zirkulierende Katecholamine angewiesen sind, sondern das Myokard auch wieder rasch und direkt über sympathische Nervenfasern stimuliert werden kann. Patienten, die bereits einige Jahre transplantiert sind, zeigen einen signifikant schnelleren Anstieg der Pulsrate bei Belastung, sowie eine höhere Spitzenherzfrequenz und einen rascheren Pulsabfall bei Belastungsende als die erst kürzere Zeit transplantierten Probanden (Gullestad et al., 1996) (S.1075), (Rudas et al., 1991) (S.233). Dies kann, obwohl der Innervationsstatus nicht explizit bestimmt wurde, als mit der Reinnervation einhergehendes Phänomen gewertet werden.

In der vorliegenden Studie, die mittels PET- Untersuchung eine genaue Differenzierung des Patientengutes hinsichtlich Innervationsstatus unternahm, konnten diese mit der Reinnervation einhergehenden Verbesserungen der Chronotropie bestätigt werden. Die reinnervierten Probanden zeigten nicht nur einen deutlich höheren Anstieg der Herzfrequenz ausgehend vom Ruhewert (Ren.: 54 ± 21 vs. Den.: 25 ± 10), sondern auch eine signifikant höhere Spitzenherzfrequenz (Rein.: 144 ± 18 vs. Den.: 116 ± 20), entsprechend den Ergebnissen einer früheren Studie, die ebenfalls eine genaue Messung des Innervationsstatus vorgenommen hatte (Bengel et al., 2001a) (S.734).

Auch hinsichtlich der Inotropie geht die sympathische Reinnervation mit deutlichen Verbesserungen für den transplantierten Patienten einher. Der denervierte Patient muss aufgrund mangelnden Anstiegs seiner Herzfrequenz und der Kontraktilität bei Belastungsbeginn zunächst sein Herzminutenvolumen mittels des Frank- Starling-

Mechanismus steigern (Pflugfelder et al., 1988) (S.1328/Abstract), (Pflugfelder et al., 1987) (S. 340), (Braith et al., 1998) (S.1152/ Abstract), (Verani et al., 1994) (S.190).

In späteren Phasen der Belastung wird beim denervierten Patienten auch die Inotropie lediglich über zirkulierende Katecholamine gesteigert (Pope et al., 1980) (S.217), (Pflugfelder et al., 1989) (S.161), (Pflugfelder et al., 1987) (S. 340). Diese Steigerung der Kontraktilität bleibt jedoch mangelhaft, so dass die denervierten Patienten unter Belastung eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Auswurffraktion, als Kennzeichen für die linksventrikuläre Funktion, zeigen (Bengel et al., 2001a) (S.734). In Verbindung mit der ebenfalls reduzierten Spitzenherzfrequenz führt dies bei maximalen Belastungen zu einem deutlich erniedrigten Herzminutenvolumen (Kao et al., 1994) (S.2605), (Pope et al., 1980) (S.216), (Pflugfelder et al., 1987) (S.340), (Stinson et al., 1972) (S.1185).

Bei Reinnervation des Transplantates hingegen lässt sich auch eine nicht unerhebliche Verbesserung der inotropen Antwort auf Belastung erkennen. Die reinnervierten Transplantatempfänger zeigen eine mit Normalwerten vergleichbare globale Auswurffraktion, dies ist im wesentlichen durch einen Anstieg der regionalen Ejektionsfraktion im anteroseptalen Bereich des Herzens bedingt, dem Gebiet, in dem Reinnervation als erstes auftritt (Bengel et al., 2001a) (S.734).

Auch die in unserer Studie untersuchten Patienten zeigten abhängig vom Innervationsstatus diese Unterschiede bezüglich Kontraktilität bzw. linksventrikulärer Funktion. Sowohl für den Anstieg der LVEF auf eine Belastung von 50 Watt (Rein.: 9 ± 5 vs. Den.: 0 ± 3), als auch auf maximale Belastung (Rein.: 10 ± 5 vs. Den.: 1 ± 3) waren signifikant höhere Werte für die reinnervierten Probanden zu messen, ein Zeichen für die mit der Reinnervation einhergehende rechtzeitige und adäquatere Reaktion auf körperliche Belastung.

Ebenso konnten die Beobachtungen im Hinblick auf die regionale Auswurffraktion bestätigt werden, auch in der vorliegenden Studie zeigte sich die höchste Auswurffraktion im anteroseptalen Bereich (14 ± 3 ; entsprechend dem Versorgungsgebiet der LAD), signifikant korreliert mit der höchsten Epinephrin-Retention ($9,7 \pm 5,2$), so dass wohl auch hier der Grund für die Verbesserung der globalen LVEF zu suchen ist.

Diese in chronotroper wie auch in inotroper Hinsicht um Einiges verbesserten Anpassungsreaktionen, die die sympathische Reinnervation des Transplantates mit sich bringt, führen zu einer deutlich gesteigerten körperlichen Belastbarkeit des reinnervierten Patienten. Im Vergleich zu den denervierten Transplantatempfängern können die reinnervierten Probanden sowohl eine höhere maximale Belastungstoleranz, als auch eine längere Belastungszeit und Verbesserungen im Hinblick auf die Sauerstoffnutzung aufweisen (Bengel et al., 2001a) (S.732-735), (Schwaiblmair et al., 1999) (S.841-842), (Überfuhr et al., 2000) (S.161/ Abstract).

Die Belastungszeit der reinnervierten Patienten war auch in der vorliegenden Studie signifikant höher im Vergleich zu den denervierten Probanden (Rein.: $8,0 \pm 1,9$ vs. Den.: $5,5 \pm 2,3$), bei der maximal tolerierten Belastung (Rein.: 131 ± 26 vs. Den.: 100 ± 41) ließ sich jedoch, unter Umständen aufgrund der niedrigen Patientenzahl, kein signifikanter Unterschied erkennen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass frühere Erkenntnisse hinsichtlich der positiven Effekte der sympathischen Reinnervation auf die chronotrope und inotrope Antwort auf Belastung und die damit einhergehende Verbesserung der Belastungstoleranz in der vorliegenden Studie vor β - Blockade ebenfalls darzustellen waren, trotz der etwas kleineren Anzahl von Patienten.

4.2.2 Effekte einer β - Blockade am transplantierten Herzen

a) Ruhe

Nach Gabe des unselektiven β - Blockers Propranolol zeigten die Probanden im Durchschnitt eine signifikante Reduktion der Ruheherzfrequenz (vor β - Bl.: 91 ± 13 vs. während β - Bl.: 82 ± 15), dies steht im Einklang mit Ergebnissen früherer Studien, die diese Abschwächung des Ruhepulses während β - Blockade ebenfalls beobachteten (Bexton et al., 1983) (S.585), (Kushwaha et al., 1994) (S.433), (Yusuf et al., 1989) (S.639), (Verani et al., 1994) (S.185).

Hinsichtlich der Effekte der β - Blockade auf den Blutdruck in Ruhe existieren unterschiedliche Ergebnisse, teilweise wurde eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks während β - Blockade festgestellt (Kushwaha et al., 1994) (S.433), in anderen Studien konnte keine Veränderung des systolischen Blutdrucks in Ruhe bemerkt werden (Bexton et al., 1983) (S.585), (Yusuf et al., 1989) (S.639). In der vorliegenden Studie konnte im Durchschnitt sehr wohl eine Verminderung des Rate

Pressure Produkts (vor β - Bl.: 12530 ± 2521 vs. während β -Bl.: 10418 ± 1869) - unter anderem ein Maß für die Veränderung des systolischen Blutdrucks - im Vergleich vor und während β - Blockade in Ruhe beobachtet werden.

Die linksventrikuläre Auswurffraktion hingegen zeigte in Ruhe keinerlei signifikante Veränderungen als Reaktion auf die Gabe von β - Blockern (vor β - Bl.: 70 ± 7 vs. während β - Bl.: 70 ± 10), dies steht im Kontrast zu Beobachtungen von Verani et al., die eine deutliche Reduktion der Ejektionsfraktion während β - Blockade verzeichneten (Verani et al., 1994) (S.185).

b) Belastung

Als Reaktion auf die Applikation eines unselektiven β - Blockers konnte bei herztransplantierten Patienten ein signifikant schwächerer Anstieg der Herzfrequenz, sowie eine deutlich geringere maximale Pulsfrequenz unter Belastung im Vergleich zu den Werten vor β - Blockade beobachtet werden (Bexton et al., 1983) (S.585), (Kushwaha et al., 1994) (S.433), (Yusuf et al., 1989) (S.639), (Verani et al., 1994) (S.186). Dies wurde in unserer Untersuchung bestätigt, im Durchschnitt wurde sowohl der Herzfrequenzanstieg (vor β - Bl.: 44 ± 22 vs. während β - Bl.: 22 ± 16) als auch die maximale Herzfrequenz (vor β - Bl.: 135 ± 23 vs. während β - Bl.: 105 ± 17) unter β - Blockade signifikant reduziert.

Auch das RPP zeigte nach β - Blockade einen geringeren Maximalwert (vor β - Bl.: 26144 ± 7495 vs. während β - Bl.: 16739 ± 4371), entsprechend den früher festgestellten, erniedrigten systolischen Blutdruckwerten unter Belastung (Kushwaha et al., 1994) (S.433), (Yusuf et al., 1989) (S.639).

Hinsichtlich verschiedener Werte für die Herzarbeit, bzw. der linksventrikulären Funktion des transplantierten Herzens sind ebenfalls signifikante Veränderungen durch β - Blockade zu erzielen. Die Patienten erfahren eine deutliche Reduktion sowohl des Schlagvolumens als auch der linksventrikulären Auswurffraktion unter Belastung, verglichen mit den vor β - Blockade gezeigten Werten (Verani et al., 1994) (S.186). Auch dies war in der vorliegenden Studie reproduzierbar, die Patienten wiesen bei maximaler Belastung eine deutlich niedrigere LVEF (vor β - Bl.: 78 ± 7 vs. während β - Bl.: 72 ± 8) als vor β - Blockade auf.

Trotz all dem, ließ sich beim Vergleich der vor (121 ± 33) und während (104 ± 26) β - Blockade erzielten maximalen Belastungsstufe kein statistisch signifikanter Unterschied

feststellen, im Gegensatz zu früheren Beobachtungen (Kushwaha et al., 1994) (S.434). Die maximale Belastungszeit wurde wiederum durch die β -Blockade signifikant reduziert (vor β -Bl.: $7,2 \pm 2,3$ vs. während β -Bl.: $6,0 \pm 1,9$), ähnlich den Ergebnissen früherer Studien (Bexton et al., 1983) (S.586), (Yusuf et al., 1989) (S.638).

Insgesamt wird die Reaktion der herztransplantierten Patienten auf die Gabe von β -Blockern recht kritisch betrachtet. Schon sehr bald nach Beginn der Transplantationsära wurden bereits im Tiermodell die Effekt einer β -Blockade auf das transplantierte Herz untersucht. Die Ergebnisse waren dramatisch, die denervierten und mit β -Blockern versehenen Hunde konnten den Belastungstest, wenn überhaupt, nur unter den Anzeichen völliger Erschöpfung beenden (Donald et al., 1968) (S.127). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die von Bexton et al. durchgeführte Untersuchung, die teilnehmenden herztransplantierten Patienten mussten nach Durchführung der β -Blockade den Belastungstest sehr plötzlich aufgrund extremer Erschöpfung abbrechen (Bexton et al., 1983) (S.585).

Andere Untersuchungen ergaben zwar ebenfalls neben der objektiv messbaren erniedrigten Belastungstoleranz auch subjektiv eine schnellerer Ermüdungstendenz sowie eine vom Patienten als schlechter empfundene Belastungskapazität nach Applikation der β -Blocker, dramatische Erschöpfungszustände als Reaktion auf die β -Blocker konnten jedoch nicht beobachtet werden (Kushwaha et al., 1994) (S.434), (Yusuf et al., 1989) (S.639), (Verani et al., 1994) (S.191).

In der vorliegenden Studie konnten keinerlei subjektive Verschlechterungen nach der Gabe des β -Blockers verzeichnet werden. Die Patienten wiesen zwar die bereits erwähnte niedrigere maximale Belastungszeit bei erneuter Durchführung des Belastungstestes unter β -Blockade auf und die Belastung wurde –wie auch vor β -Blockade- aufgrund der vom Patienten angegebenen, terminierenden Erschöpfung beendet, der erreichte Erschöpfungsgrad wurde jedoch von keinem der Patienten subjektiv als höher oder gar als dramatisch empfunden.

Um die Reaktionen der transplantierte Patienten auf die β -Blockergabe genauer bewerten zu können, wurde zusätzlich zum Vergleich der durchschnittlichen Werte aller Probanden in der vorliegenden Studie noch eine Unterteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich des Innervationsstatus vorgenommen, und die beiden Gruppen im Hinblick auf die jeweiligen absoluten, durch die β -Blockade hervorgerufenen Änderungen verglichen. Dies wird im nächsten Abschnitt ausführlich erläutert.

4.3 Zusätzlich gewonnene Erkenntnisse

4.3.1 Hämodynamische Parameter und linksventrikuläre Funktion in der frühen Erholungsphase

Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der Ruhe-, sowie der Belastungsuntersuchung der denervierten bzw. reinnervierten Transplantatempfänger sind bereits interpretiert und auch mit den Ergebnissen früherer Studien verglichen worden.

Zusätzlich zu diesen Erkenntnissen wurden in der vorliegenden Studie nun auch Informationen über die Reaktionen der transplantierten Patienten in der frühen Erholungsphase gewonnen, dies wurde wiederum in Zusammenhang mit dem gleichzeitig ermittelten Innervationsstatus gebracht. So konnten die bisherigen Erkenntnisse über den Beitrag der sympathischen Reinnervation zur Belastungsanpassung um einen weiteren zentralen Aspekt ergänzt werden.

Bisherige Untersuchungen herztransplantierten Patienten in der Phase nach Beendigung der Belastung zeigten, dass der Abfall der Pulsrate, der beim Herzgesunden recht rasch auf das Belastungsende folgt, beim Herztransplantierten, insbesondere bei denjenigen kurz nach Transplantation, erst mit deutlicher Verzögerung eintritt. Die Herzfrequenz war noch minutenlang nach Ende der Belastung stark erhöht oder zeigte sogar einen weiteren Anstieg in der Erholungsphase, die Ursache ist in einer verzögerten Reaktion auf die zirkulierenden Katecholamine, bzw. in deren prolongierter Wirkung aufgrund verminderter Reuptake- Kapazität zu suchen (Pflugfelder et al., 1987) (S.339), (Rudas et al., 1991) (S.235).

Auch bei unseren Untersuchungen ließ sich dieses Phänomen bei den denervierten Patienten beobachten, 3 Minuten nach Beendigung der Belastung war so gut wie kein Abfall der Herzfrequenz (Bel.: 116 ± 20 vs. Erh.: 114 ± 18) zu verzeichnen, die linksventrikuläre Auswurffraktion stieg im Vergleich zum Maximalwert unter Belastung (Bel.: 73 ± 10 vs. Erh.: 78 ± 6) sogar noch an.

Die reinnervierten Patienten hingegen zeigten 3 Minuten nach Belastungsende bereits eine deutliche Reduktion ihrer Pulsfrequenz (Bel.: 144 ± 18 vs. Erh.: 115 ± 15), sowie immerhin einen gewissen Abfall der globalen Auswurffraktion (Bel.: 80 ± 4 vs. Erh.: 77 ± 5).

Wie bereits erwähnt, ist also auch in der Erholungsphase der Grund für dieses spezielle Reaktionsmuster der denervierten Patienten mit andauernd erhöhter Herzfrequenz und

weiter ansteigender LVEF in der verzögert mittels zirkulierender Katecholamine vermittelten Antwort zu sehen ist (Pflugfelder et al., 1987) (S.339).

Die reinnervierten Patienten sind im Gegensatz dazu über die neu eingesprossenen Nervenfasern zumindest partiell wieder direkt an das sympathische Nervensystem angeschlossen, so dass die kardiale Reaktion in der post- Belastungsphase im Sinne einer Reduktion von Herzfrequenz und LVEF rascher und ausgeprägter erfolgt.

Nachdem jedoch die β - Blockade und erneut ein Belastungstest durchgeführt wurden, zeigten nun auch die reinnervierten Patienten bis zu einem gewissen Grad in der frühen Erholungsphase dieses spezielle Reaktionsmuster. Im Gegensatz zur Untersuchung vor β - Blockade konnte nun auch bei ihnen 3 Minuten nach Beendigung der Belastung ein lediglich geringer Abfall der Herzfrequenz, sowie sogar ein weiterer Anstieg der LVEF verzeichnet werden, ähnlich den Werten der denervierten Probanden, die nach β - Blockade fast die gleichen Ergebnisse wie vor β - Blockade zeigten, lediglich auf etwas niedrigerem Niveau.

Diese Tatsache lässt vermuten, dass neben der verzögerten Katecholaminwirkung auch noch andere Mechanismen zu diesem Reaktionsmuster nach Belastung führen, wie z. B. mangelnde ventrikuläre Füllung. Diese Mechanismen können unter Umständen bei den reinnervierten Patienten vor β - Blockade durch sympathische Stimulation ausgeglichen werden, so dass sie annähernd normale post- Belastungsreaktionen zeigen. Bei mangelnder sympathischer Unterstützung, wie dies bei denervierten und auch reinnervierten Patienten, deren reinnervationsbedingter Vorteil durch die β - Blockade aufgehoben wurde, der Fall ist, kommen diese Mechanismen jedoch zum Tragen, so dass sich das beschriebene kardiale Reaktionsmuster als Versuch des Ausgleichs zeigt.

Die sympathische Reinnervation geht also auch mit einer Verbesserung der kardialen Anpassungsmechanismen in der frühen Erholungsphase nach Belastung einher.

Diese Verbesserung wird durch β - Blockade nahezu aufgehoben.

4.3.2 Interpretation der β - Blocker- Wirkung am denervierten bzw. am reinnervierten Herzen

Im vorherigen Abschnitt sind die Ergebnisse, die unsere Studie im Hinblick auf die im Durchschnitt durch die β - Blockade erzielte Wirkung erbracht hat, bereits erläutert und auch mit den Ergebnissen früherer Studien verglichen worden.

Zusätzlich wurde eine Unterscheidung des Patientenkollektivs hinsichtlich ihres Innervationsstatus vorgenommen, so dass im Folgenden ein Vergleich der absoluten,

durch die β -Blockade erzielten Veränderungen zwischen der Gruppe der denervierten Patienten und der reinnervierten Probandengruppe unternommen werden soll. Bisherige Studien hatten diese Unterteilung nicht vorgenommen, so dass die bis jetzt bei Herztransplantierten beobachteten Wirkungen von β -Blockern nicht in Zusammenhang mit dem Grad der sympathischen Innervation gebracht werden konnten. Diese Lücke soll mithilfe unserer Untersuchungen geschlossen werden.

In Ruhe unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht wesentlich hinsichtlich der durch β -Blockade erzielten Wirkungen. In beiden Gruppen erfolgte eine Reduktion von Pulsrate, Rate Pressure Produkt und linksventrikulärer Auswurffraktion, so dass die Werte im Gesamtdurchschnitt nach β -Blockergabe signifikant niedriger waren als vor β -Blockade, die Reduktionen sich jedoch nicht signifikant beim Vergleich der beiden Gruppen unterschieden.

Beim anschließenden Belastungstest hingegen konnten deutliche Unterschiede beobachtet werden. Sowohl im Bezug auf hämodynamische Parameter, dies waren Herzfrequenz und Rate Pressure Produkt, als auch hinsichtlich der linksventrikulären Auswurffraktion, wurden die Werte der reinnervierten Patienten in signifikant höherem Maße durch die β -Blockade reduziert, als dies in der denervierten Patientengruppe der Fall war. Während also vor β -Blockade die reinnervierten Patienten eine deutlich bessere Reaktion auf die Belastung, in Form von höheren Puls-, LVEF- und Belastungswerten, als die denervierten Probanden aufweisen konnten, wurde diese positiven, funktionellen Effekte der Reinnervation auf die kardiale Chronotropie und Inotropie durch die β -Blockade abgeschwächt. Die Folge war, dass nach β -Blockade keinerlei signifikante Unterschiede mehr für Herzfrequenz, LVEF und Belastungsparameter zwischen den beiden Gruppen existierten.

Die Tatsache, dass die mit der Reinnervation einhergehenden, positiven Effekte durch Durchführung einer β -Blockade deutlich abgeschwächt werden, lässt den Schluss zu, dass diese Effekte über β -Rezeptoren vermittelt werden und dass außerdem die prä- und postsynaptische Interaktion an diesen wieder zum Myokard gelangten, sympathischen Nervenendigungen intakt ist.

Wie bereits ausführlich erläutert, ist bereits in einigen, früheren Studien der Versuch unternommen worden, den Effekt der Denervation des Transplantates auf die postsynaptische, adrenerge Signaltransduktion und die Ansprechbarkeit des transplantierten Myokards durch Katecholamine festzustellen.

Eine erhöhte Katecholaminsensibilität des denervierten Herzens konnte beobachtet werden, zunächst wurde angenommen, dass dies ein nötiger Kompensationsmechanismus für die mangelnde sympathische Innervation sei und im Zusammenhang mit einer β - Rezeptorupregulation stehe (Yusuf et al., 1987) (S.699, S.703).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Zahl der β - Rezeptoren des Allografts insgesamt normal ist im Vergleich zu nicht- transplantiertem Myokard (Denniss et al., 1989) (S.1028), (Farrukh et al., 1993) (S.1904), (Gilbert et al., 1989) (S.374) und die erhöhte Katecholaminsensibilität des transplantierten Herzens vielmehr präsynaptischen Ursprungs ist, wohl basierend auf einem Verlust der präsynaptischen, neuronalen Reuptake- Kapazität (Gilbert et al., 1989) (S.348), (von Scheidt et al., 1992) (S.1056).

Trotz der nicht erhöhten Gesamtzahl von β - Rezeptoren ließ sich eine Veränderung der Expression der Subtypen der β - Rezeptoren nachweisen, am transplantierten Herzen kommt es zu einer vermehrten Expression von β_2 - Rezeptoren, bei gleichbleibender Zahl von β_1 - Rezeptoren (Farrukh et al., 1993) (S.1904). Es wird angenommen, dass die β_2 - Rezeptoren hauptsächlich für die Antwort auf zirkulierende Katecholamine verantwortlich sind und somit einen signifikanten Beitrag zur Anpassung der Herzfrequenz der herztransplantierten Patienten bei Belastung leisten (Leenen et al., 1995) (S.689).

Jedoch wurde bei all diesen Untersuchungen nie gleichzeitig auch der Innervationsstatus festgestellt und somit sind die beobachteten Phänomene bis jetzt auch nicht in Zusammenhang mit dem Vorhandensein bzw. der Abwesenheit von myokardialer sympathischer Reinnervation gebracht worden.

Wie bereits erläutert, hat die sympathische Reinnervation bedeutenden Einfluss auf die Herzfrequenzregulation sowie die regionale Regulation von Kontraktilität und auch Metabolismus des transplantierten Herzens, bis jetzt wurde jedoch nicht festgestellt, ob diese Effekte auch über β - Rezeptoren vermittelt werden, wie dies am nicht-transplantierten Herzen der Fall ist.

Die Tatsache, dass die beim ersten Belastungstest vor β - Blockade beobachteten positiven Effekte der sympathischen Reinnervation beim zweiten Belastungstest nach Blockade der β - Rezeptoren mittels des unselektiven β - Blockers Propranolol so gut wie nicht mehr nachzuweisen waren, zeigt nun, dass diese Effekte über β - Rezeptoren vermittelt werden.

Obwohl nicht genau festgestellt werden konnte, welchen relativen Beitrag die β_1 -Rezeptoren bzw. die β_2 -Rezeptoren leisten und auch weitere Schritte der postsynaptischen Signalübertragung nicht im Detail untersucht wurden, demonstriert die vorliegende Studie hiermit erstmals, dass die Wiedereinsprossung von präsynaptischen, sympathischen Nervenendigungen im Zuge einer Herztransplantation auch mit einer Wiederherstellung der Interaktion zwischen prä- und postsynaptischen Komponenten einhergeht.

Außerdem liefert unsere Studie einige weitere Erkenntnisse über die therapeutische Verwendung von β -Blockern bei herztransplantierten Patienten. Da der reduzierende Effekt der unselektiven β -Blockade in der Gruppe der reinnervierten Patienten deutlich stärker ausgeprägt war als bei den denervierten Patienten, können frühere Beobachtungen, die eine besonders negative Wirkung der β -Blocker bei herztransplantierten Patienten aufgrund ihrer Abhängigkeit von zirkulierenden Katecholaminen beschrieben (Bexton et al., 1983) (S.587), (Kushwaha et al., 1994) (S.435), (Verani et al., 1994) (S.190-191), nicht bestätigt werden. Vielmehr wurde die β -Blockade von allen an der Studie teilnehmenden Patienten gut toleriert, so dass bisher geäußerte Bedenken bezüglich des therapeutischen Gebrauchs von β -Blockern bei herztransplantierten Patienten durch die vorliegenden Daten nicht gestützt werden. Die von uns erhobenen Ergebnisse gehen konform mit den Resultaten anderer Studien, die ebenfalls keinen nachteiligen Effekt der β -Blockade auf die Belastungskapazität herztransplantierten Patienten feststellen konnten (Yusuf et al., 1989) (S.641), (Borow et al., 1989) (S.1235).

4.4 Schwächen der Studie

Bei der Auswahl der Probanden für diese Studie galt es, eine ganze Reihe von Ein- bzw. Ausschlusskriterien (siehe Studienprotokoll) zu beachten. Da die zu selektierenden Patienten aber aufgrund der Grundvoraussetzung einer Herztransplantation sowieso schon ein relativ „krankes“ Patientengut darstellten, d.h. immer mehrere Medikationen und in vielen Fällen zusätzlich noch weitere Erkrankungen aufwiesen, war die Anzahl geeigneter Probanden begrenzt.

Außerdem waren sowohl der Aufwand als auch die Kosten für die durchgeführten Untersuchungsmethoden vergleichsweise hoch, so dass verständlicherweise für die Studie keine sehr große Patientenzahl (12 Probanden nahmen an der Studie teil) rekrutiert werden konnte. Obwohl die Anzahl der untersuchten Patienten ausreichte, um

statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen herauszuarbeiten, gelang es doch teilweise nicht, Ergebnisse zu reproduzieren, die in Studien mit teils ähnlicher Thematik, jedoch deutlich größeren Patientenzahlen erarbeitet wurden. Jedoch ließ sich in diesen Fällen (z.B. Korrelation des Spender- bzw. Empfängeralters mit Auftreten von sympathische Reinnervation) meist zumindest ein Trend in Richtung der früheren Erkenntnisse verzeichnen.

Ein weiterer Aspekt steht im Zusammenhang mit der strengen Selektion der an dieser Studie teilnehmenden Patienten. Da die Probanden in der Lage sein mussten, einen doch relativ anstrengenden Belastungstest über eine gewisse Zeit zu bewältigen und außerdem möglichst wenig Risikofaktoren für die zusätzliche β -Blockereinnahme mit sich bringen sollten, konnte aus dem zur Verfügung stehenden Kollektiv herztransplantierte Patienten keine beliebige und für den Durchschnitt repräsentative Auswahl getroffen werden. Die teilnehmenden Patienten durften keine gravierenden Begleiterkrankungen sowie keine akuten Abstoßungsreaktionen aufweisen, was dazu geführt hat, dass aus dem Gesamtkollektiv der Transplantatempfänger eine relativ gesunde Teilmenge ausgesucht wurde. Dies mag, neben eventuell fördernden Effekten für das Auftreten von sympathischer Reinnervation, unter Umständen auch dazu beigetragen haben, dass die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten eine im Vergleich zum Durchschnitt herztransplantierte Patienten grundsätzlich und unabhängig vom Innervationsstatus bessere Belastungskapazität und damit einhergehend auch bessere Verträglichkeit der β -Blockade zeigten. Die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf Herztransplantierte im Allgemeinen ist also nicht uneingeschränkt möglich.

Weiterhin ist für den Vergleich der Ergebnisse vor und nach β -Blockade zu bedenken, dass die Patienten innerhalb von 1-2 h zwei maximale Belastungstests zu bewältigen hatten. Das komplexe Studienprotokoll und der Radionuklid-Zerfall machten eine längere Pause unmöglich, so dass die Limitierung des zweiten Belastungstests unter β -Blockade unter Umständen auch durch eine insgesamt stärkere Erschöpfung bedingt waren.

Außerdem war es zur Anfertigung stabiler und reproduzierbarer RNV-Bilder nötig, dass die jeweilige Belastungsstufe über 4 Minuten durchgehalten wurde. Auch dies trug eventuell zur Beendigung des Tests vor maximaler kardiovaskulärer Erschöpfung durch Ermüdung der Beine bei. Es wurden keine objektiven Messungen der kardiovaskulär

bedingten Terminierung vorgenommen, die Probanden wurden jedoch dazu angehalten, den Test bis zur absoluten subjektiven Erschöpfung durchzuhalten.

In gewisser Weise mag also allgemeine Erschöpfung zur generellen Reduktion der hämodynamischen Belastbarkeit im zweiten Belastungstest unter β -Blockade beigetragen haben, dies kann jedoch nicht die signifikanten Unterschiede erklären, die sich in Abhängigkeit des jeweiligen Innervationsstatus ergaben. Jedoch wurden aus diesem Grund die Ergebnisse des Belastungstests auch bei einem standardisierten Belastungsgrad von 50 Watt miteinander verglichen, um diese Einflüsse zu minimieren. Ferner muss bedacht werden, dass in dieser Studie ausschließlich eine akute und hochdosierte β -Blockade durchgeführt wurde. Die Auswirkungen, die eine längerfristige β -Blockerapplikation auf die Belastungskapazität der transplantierten Patienten und auch auf deren Verträglichkeit von β -Blockern haben könnte, wird sich unter Umständen von den Ergebnissen der Untersuchungen mit akuter β -Blockergabe unterscheiden, so dass eine Extrapolation unserer Daten auf therapeutische und damit längerfristige Verwendung von β -Blockern nicht ohne weiteres möglich ist.

Jedoch wurde in einem Einzelfall bereits beobachtet, dass die längerfristige Therapie mittels β -Blockern mit einer signifikanten Verbesserung der systolischen Dysfunktion des transplantierten Herzens einherging (Gardner et al., 2002) (S.378).

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Herztransplantation zu einem etablierten und routinemäßig durchgeführten Behandlungsverfahren der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt.

Die betroffenen Patienten profitieren meist sehr von einer Transplantation, bei komplikationslosem Verlauf erfahren sie hinsichtlich Belastbarkeit und hämodynamischer Funktion aufgrund der vorher bestehenden, schweren Herzinsuffizienz eine meist überdurchschnittliche Verbesserung.

Jedoch bleiben im Vergleich zu Herzgesunden für lange Zeit nach der Transplantation gravierende Unterschiede bestehen.

Aufgrund der bei der Transplantation notwendigerweise stattfindenden sympathischen und parasymphatischen Denervation des Spenderherzens, zeigen herztransplantierte Patienten nicht nur eine charakteristische Ruhetachykardie, sondern auch einen verzögerten und zudem geringeren maximalen Herzfrequenzanstieg bei Belastung.

Auch bleibt die LVEF unter maximaler Belastung vergleichsweise erniedrigt.

Die genannten chronotropen und inotropen Inkompetenzen bedingen, dass die herztransplantierten, denervierten Patienten in ihrer Belastungstoleranz im Vergleich zu herzgesunden Personen deutlich eingeschränkt sind.

Es konnte jedoch mit Hilfe verschiedenster Untersuchungstechniken gezeigt werden, dass es in gewissem zeitlichem Abstand zur Transplantation bei vielen Patienten zu einem Wiedereinsprossen der sympathischen Nervenfasern kommt.

Die Reinnervation zeigt zwar in Ruhe wenig Auswirkungen, jedoch lassen sich unter Belastung in diesem Zusammenhang einige deutliche Verbesserungen in funktioneller Hinsicht verzeichnen. Dies zeigt sich besonders in der rascher und fast bis auf Normalwerte ansteigenden Pulsfrequenz bei Belastung. Ferner erreichen die reinnervierten Probanden auch hinsichtlich der LVEF Werte, die denen einer Normalgruppe vergleichbar sind.

Die sympathische Reinnervation führt also, bedingt durch eine deutlich bessere Belastungsanpassung sowohl in chronotroper als auch in inotroper Hinsicht, zu einer signifikanten Verbesserung der Belastungstoleranz.

Basierend auf diesen bereits bekannten Tatsachen war das Ziel der vorliegenden Arbeit nun, die Effekte einer β -Blockade auf die funktionellen Auswirkungen der Reinnervation des transplantierten Herzens zu untersuchen. Dazu wurden 12

herztransplantierte Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung symptomfrei waren, mittels PET und ^{11}C - Epinephrin auf ihren Innervationsstatus hin untersucht. Ferner wurden anhand von RNV und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - markierten Eigenerythrozyten in Ruhe, unter Belastung und in der Erholungsphase sowie vor und nach Gabe eines unselektiven β -Blockers die hämodynamischen Veränderungen dokumentiert.

All die oben genannten Ergebnisse konnten in unserer Studie reproduziert werden, wenn auch anhand einer kleineren Patientenzahl. Diese Bestätigung bisheriger Ergebnisse ist umso bemerkenswerter, als in der vorliegenden Arbeit als Tracer ^{11}C - Epinephrin verwendet wurde, welches im Vergleich zu dem bisher oft verwendeten ^{11}C - Hydroxyephedrin nicht nur die präsynaptische Uptake- Kapazität sondern auch physiologische Stoffwechsel- und Speicheraktivitäten wiedergibt.

Zusätzlich erfolgte in unserer Studie die genaue Untersuchung der hämodynamischen Veränderungen kurze Zeit nach Beendigung der Belastung, erstmals wurden diese Ergebnisse nun auch in Korrelation mit dem jeweiligen Innervationsstatus gebracht. Dabei zeigten die denervierten Patienten 3 Minuten nach Beendigung der Belastung so gut wie keinen Abfall der Herzfrequenz und sogar noch einen weiteren Anstieg der LVEF. Bei den reinnervierten Probanden hingegen konnte auch hier eine Verbesserung aufgrund des direkten Wiederanschlusses an das sympathische Nervensystem beobachtet werden, in dieser Gruppe war die Herzfrequenz bereits kurze Zeit nach Beendigung der Belastung signifikant reduziert.

Der Schwerpunkt der Arbeit lag jedoch in der Interpretation der funktionellen Auswirkungen der β - Blockade.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die positiv chronotropen und inotropen Effekte auf das Herz und die sich daraus ergebende verbesserte Belastbarkeit, die die sympathische Reinnervation mit sich bringt, durch die Applikation eines unselektiven β -Blockers signifikant abgeschwächt bis aufgehoben wurden.

Während sich vor β - Blockade die Gruppe der reinnervierten Patienten im Vergleich zur Gruppe der denervierten Transplantatempfänger in allen der oben genannten Parameter deutlich verbessert zeigte, war unter β - Blockade kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen. Die Tatsache, dass die genannten Effekte der Reinnervation durch β -Blockade aufgehoben werden können, lässt den Schluss zu, dass selbige auch über β -Rezeptoren vermittelt werden und die Reinnervation mit einer intakten prä- und postsynaptischen Interaktion an den wiedereingesprossenen Nervenendigungen vergesellschaftet ist.

Durch Vergleich der intraindividuellen Werte vor und während β -Blockade ließ sich feststellen, dass die reduzierenden Effekte der β -Blockade in der Gruppe der reinnervierten Patienten deutlich stärker ausgeprägt waren als bei den denervierten Transplantatempfängern. Dies bestätigt damit frühere Hypothesen nicht, dass denervierte Patienten aufgrund ihrer Abhängigkeit von zirkulierenden Katecholaminen besonders ausgeprägt auf die Gabe von β -Blockern reagieren.

Vielmehr wurde, im Einklang mit den Ergebnissen einiger Studien jüngerer Zeit, die β -Blockade von allen an der Studie teilnehmenden Patienten gut toleriert, so dass bisher geäußerte Bedenken hinsichtlich des Gebrauchs von β -Blockern bei herztransplantierten Patienten nicht geteilt werden konnten.

Inwieweit sich die Ergebnisse dieser Untersuchung während akuter, hochdosierter β -Blockade auf den therapeutischen und damit längerfristigen Gebrauch übertragen lassen, könnte jedoch Gegenstand weiterer Forschung sein.

6 Literaturverzeichnis

1. **Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. American Society of Nuclear Cardiology. Equilibrium gated blood pool imaging protocols *J Nucl Cardiol* 1996;3:G26-G29.**
2. **Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures *J Nucl Cardiol* 2001;8:G1-G58.**
3. **Bailey JR, Fitzgerald DM, Applegate RJ. Effects of constant cardiac autonomic nerve stimulation on heart rate variability. *Am J Physiol* 1996;270:H2081-H2087.**
4. **Banner NR, Patel N, Cox AP, Patton HE, Lachno DR, Yacoub MH. Altered sympathoadrenal response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients. *Cardiovasc Res* 1989;23:965-72.**
5. **Bauer R. Datenerfassung und -auswertung bei der Radionuklidventrikulographie. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH, eds. *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed- Verlag, 1997:160-8.**
6. **Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla SG, Odaka K, Reichart B, Schwaiger M. Non-invasive assessment of the effect of cardiac sympathetic innervation on metabolism of the human heart. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1650-7.**
7. **Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, Schiepel N, Ziegler SI, Scholz S, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Clinical Determinants of Ventricular Sympathetic Reinnervation After Orthotopic Heart Transplantation. *Circulation* 2002;106:831-5.**
8. **Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of Sympathetic Reinnervation on Cardiac Performance after Heart Transplantation. *N Engl J Med* 2001a;345:731-8.**

9. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Myocardial Efficiency and Sympathetic Reinnervation After Orthotopic Heart Transplantation : A Noninvasive Study With Positron Emission Tomography. *Circulation* 2001b;103:1881-6.
10. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Serial Assessment of Sympathetic Reinnervation After Orthotopic Heart Transplantation : A Longitudinal Study Using PET and C-11 Hydroxyephedrine. *Circulation* 1999;99:1866-71.
11. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, Leuzzi S, Valle F, Marchesi E, Passino C, Calciati A, Viganò M, Rinaldi M. Demonstrable Cardiac Reinnervation After Human Heart Transplantation by Carotid Baroreflex Modulation of RR Interval. *Circulation* 1995;92:2895-903.
12. Bexton RS, Milne JR, Cory-Pearce R, English TA, Camm AJ. Effect of beta blockade on exercise response after cardiac transplantation. *Br Heart J* 1983;49:584-8.
13. Bolman III RM. Cardiac Transplantation: The Operative Technique. *Cardiovasc Clin* 1990;20:133-45.
14. Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Cardiac and peripheral vascular responses to adrenoceptor stimulation and blockade after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1229-38.
15. Bracht C, Hoerauf K, Vassalli G, Hess OM, Ueberfuhr P, Hoefling B. Circadian variations of blood pressure and heart rate early and late after heart transplantation. *Transplantation* 1996;62:1187-90.

16. Braith RW, Plunkett MB, Mills RM, Jr. Cardiac output responses during exercise in volume-expanded heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1998;81:1152-6.
17. Brodde OE, Khamssi M, Zerkowski HR. Beta-adrenoceptors in the transplanted human heart: unaltered beta-adrenoceptor density, but increased proportion of beta 2-adrenoceptors with increasing posttransplant time. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1991;344:430-6.
18. Chakraborty PK, Gildersleeve DL, Jewett DM, Toorongian SA, Kilbourn MR, Schwaiger M, Wieland DM. High yield synthesis of high specific activity R(-)-[11C]epinephrine for routine PET studies in humans. *Nucl Med Biol* 1993;20:939-44.
19. Cooper DK. Experimental development and early clinical experience, In: "The transplantation and replacement of thoracic organs". In: Cooper DK, Novitzky D, eds. Kluwer Academic Publishers, 1990:3-10.
20. De Marco T, Dae M, Yuen-Green MS, Kumar S, Sudhir K, Keith F, Amidou TM, Rifkin C, Klinski C, Lan D. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:927-31.
21. Denniss AR, Marsh JD, Quigg RJ, Gordon JB, Colucci WS. Beta-adrenergic receptor number and adenylate cyclase function in denervated transplanted and cardiomyopathic human hearts. *Circulation* 1989;79:1028-34.
22. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakraborty B, Levine TB. Effects of Cardiac Sympathetic Innervation on Coronary Blood Flow. *N Engl J Med* 1997;336:1208-16.

23. Donald DE, Ferguson DA, Milburn SE. Effect of beta-adrenergic receptor blockade on racing performance of greyhounds with normal and with denervated hearts. *Circ Res* 1968;22:127-34.
24. Farrukh HM, White M, Port JD, Handwerger D, Larrabee P, Klein J, Roden R, Skerl L, Renlund D, Feldman A, Bristow M. Up-regulation of beta 2-adrenergic receptors in previously transplanted, denervated nonfailing human hearts. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1902-8.
25. Gardner RS, McGowan J, McDonagh TA. Left ventricular systolic dysfunction in a cardiac transplant recipient treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail* 2002;4:377-9.
26. Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealey PC, Larrabee P, Herrick CM, Bristow MR. Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation* 1989;79:344-9.
27. Givertz MM, Hartley LH, Colucci WS. Long-term Sequential Changes in Exercise Capacity and Chronotropic Responsiveness After Cardiac Transplantation. *Circulation* 1997;96:232-7.
28. Golenhofen K. Herz. In: Golenhofen K, ed. *Physiologie München- Wien- Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1997:177-219.*
29. Greenberg ML, Uretsky BF, Reddy PS, Bernstein RL, Griffith BP, Hardesty RL, Thompson ME, Bahnson HT. Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1985;71:487-94.

30. Gullestad L, Haywood G, Ross H, Bjonerheim R, Geiran O, Kjekshus J, Simonsen S, Fowler M. Exercise capacity of heart transplant recipients: the importance of chronotropic incompetence. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1075-83.
31. Hakim K, Fischer M, Gunnicker M, Poenicke K, Zerkowski HR, Brodde OE. Functional role of beta2-adrenoceptors in the transplanted human heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:811-6.
32. Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Levine TB, Kornberg B, Kelly C, Lesch M. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Aim J Cardiol* 1996;77:180-3.
33. Hertel A, Hoer G. Herztransplantation. In: Hoer G., Krause B.J., Tillmanns H.H. eds. *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed, 1997: 267-277.
34. Hick C., Hick A. Herz. In: Hick C., Hick A. eds. *Physiologie*. München- Jena: Urban & Fischer- Verlag, 3. Auflage, 2000: 41-77.
35. Hosenpud JD, Morton MJ. Physiologie and hemodynamic assesment of the transplanted heart, In: " Cardiac transplantation. A manual for health care professionals." In: Hosenpud JD, Cobanoglu A, Norman DJ, Starr A, eds. New York: Springer Verlag, 1991:169-89.
36. Hosenpud JD, Morton MJ, Wilson RA, Pantely PA, Norman DJ, Cobanoglu MA, Starr A. Abnormal exercise hemodynamics in cardiac allograft recipients 1 year after cardiac transplantation. Relation to preload reserve. *Circulation* 1989;80:525-32.
37. Jordan K, Knoop BO. Meßtechnik. In: Büll U, Schicka H, Biersack H-J, Knapp W-H, Reiners C, Schober O, eds. *Nuklearmedizin*. Stuttgart- New York: Thieme Verlag, 3. Auflage, 1999:47-78.

38. Kamath MV, Upton AR, Talalla A, Fallen EL. Effect of vagal nerve electrostimulation on the power spectrum of heart rate variability in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:235-43.
39. Kao AC, Van Trigt P, III, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, Higginbothan MB. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994;89:2605-15.
40. Karow Th, Lang- Roth R. Herz- Kreislauf, Autonomes Nervensystem. In: Karow Th., Lang- Roth R, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Köln, 11. Auflage: 2003a:35-67.
41. Karow Th, Lang- Roth R. Herz- Kreislauf, Autonomes Nervensystem. In: Karow Th., Lang- Roth R, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Köln, 11. Auflage: 2003b:35-67.
42. Kirsch C-M. Grundlagen der Nuklearmedizin. In: Lissner J, Fink U, eds. *Radiologie I*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 4.Auflage, 1992:333-52.
43. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Buorge RC, Ventura HO, Mohanty PK, Chitron GB, Bhat G. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:355-66.
44. Koglin J, Gross T, Uberfuhr P, von Scheidt W. Time-dependent decrease of presynaptic inotropic supersensitivity: physiological evidence of sympathetic reinnervation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:621-8.
45. Koglin J, Uberfuhr P, von Scheidt W. Parasympathetic denervation supersensitivity of the transplanted human ventricle in vivo. *Am J Physiol* 1996;271:H435-H439.

46. Kushwaha SS, Banner NR, Patel N, Cox A, Patton H, Yacoub MH. Effect of beta blockade on the neurohumoral and cardiopulmonary response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients. *Br Heart J* 1994;71:431-6.
47. Lange R. Herzchirurgie, Herztransplantation. In: Siewert JR, ed. *Chirurgie*. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag, 7. edition, 2001:359-424.
48. Lansman SL, Ergin MA, Griep RB. The history of heart and heart-lung transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990;20:3-19.
49. Leenen FH, Davies RA, Fourney A. Role of cardiac beta 2-receptors in cardiac responses to exercise in cardiac transplant patients. *Circulation* 1995;91:685-90.
50. Lord SW, Clayton RH, Mitchell L, Dark JH, Murray A, McComb JM. Sympathetic reinnervation and heart rate variability after cardiac transplantation. *Heart* 1997;77:532-8.
51. Munch G, Nguyen NTB, Nekolla S, Ziegler S, Muzik O, Chakraborty P, Wieland DM, Schwaiger M. Evaluation of Sympathetic Nerve Terminals With [11C]Epinephrine and [11C]Hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. *Circulation* 2000;101:516-23.
52. Nekolla S, Miethaner C, Nguyen NTB, Ziegler S, Schwaiger M. Reproducibility of polar map generation. An Assessment of defect severity and extent assessment in myocardial perfusion imaging using positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1313-21.
53. Pantely GA. Recipient Selection for Cardiac Transplantation, In: "Cardiac Transplantation, A Manual for Health Care Professionals". In: Hosenpud JD, Cobanoglu AM, Norman DJ, Starr A, eds. New York: Springer Verlag, 1991:71-84.

54. Paulus WJ, Bronzwaer JG, Felice H, Kishan N, Wellens F. Deficient acceleration of left ventricular relaxation during exercise after heart transplantation. *Circulation* 1992;86:1175-85.
55. Pflugfelder PW, McKenzie FN, Kostuk WJ. Hemodynamic profiles at rest and during supine exercise after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988;61:1328-33.
56. Pflugfelder PW, Purves PD, McKenzie FN, Kostuk WJ. Cardiac dynamics during supine exercise in cyclosporine-treated orthotopic heart transplant recipients: assessment by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:336-41.
57. Pflugfelder PW, Purves PD, Menkis AH, McKenzie FN, Kostuk WJ. Rest and exercise left ventricular ejection and filling characteristics following orthotopic cardiac transplantation. *Can J Cardiol* 1989;5:161-7.
58. Plotnick GD, Becker LC, Fisher ML, Gerstenblith G, Renlund DG, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Use of the Frank-Starling mechanism during submaximal versus maximal upright exercise. *Am J Physiol* 1986;251:H1101-H1105.
59. Pope S, Stinson EB, Daughters GT, Schroeder JS, Ingels NB, Alderman EL. Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1980;46:213-8.
60. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Hartley LH, Colucci WS. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:338-44.

61. Ramaekers D, Ector H, Vanhaecke J, van Cleemput J, van de WF. Heart rate variability after cardiac transplantation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:2112-9.
62. Ray J, Hosenpud JD. Endomyocardial Biopsy: Techniques and Interpretation of Rejection, In: "Cardiac Transplantation, A Manual for Health Care Professionals". In: Hosenpud JD, Cobanoglu A, Norman DJ, Starr A, eds. New York: Springer Verlag, 1991:115-38.
63. Rudas L, Pflugfelder PW, Menkis AH, Novick RJ, McKenzie FN, Kostuk WJ. Evolution of heart rate responsiveness after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1991;68:232-6.
64. Sachs L. Abhängigkeitsmaße: Korrelation und Regression. In: Sachs L, ed. *Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden*. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag, 1992a:489-578.
65. Sachs L. Der Vergleich unabhängiger Stichproben gemessener Werte. In: Sachs L, ed. *Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden*. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag, 1992b:326-402.
66. Sachs L. Weitere Prüfverfahren. In: Sachs L, ed. *Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden*. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag, 1992c:403-88.
67. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Jr., Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989;79:76-82.

68. Savin WM, Haskell WL, Schroeder JS, Stinson EB. Cardiorespiratory Responses of Cardiac Transplant Patients to Graded, Symptom- limited Exercise. *Circulation* 1980;62:55-60.
69. Schaps K-P. Herz;Grundlagen der Herzdynamik. In: Abdolvahab- Emminger H, ed. *Physikum EXACT, Das gesamte Prüfungswissen in einem Band*. Stuttgart; New York: Thieme- Verlag, 1998:S.471-S.472.
70. Scherer UW, Hoer G. Kompartimentmodelle zur Quantifizierung des myokardialen Stoffwechsels mit PET. In: Hoer G, Krause BJ, Tillmanns HH, eds. *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed, 1997:181-91.
71. Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B, Vogelmeier C. Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:838-45.
72. Schwaiger M, Hutchins GD, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Malette S, Deeb GM, Abrams GD, Wieland D. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1991;87:1681-90.
73. Sklar J, Johnston GD, Overlie P, Gerber JG, Brammell HL, Gal J, Nies AS. The effects of a cardioselective (metoprolol) and a nonselective (propranolol) beta-adrenergic blocker on the response to dynamic exercise in normal men. *Circulation* 1982;65:894-9.
74. Standke R. Globale und regionale Analyse der linksventrikulären Funktion (Frankfurter Methode). In: Hoer G, Krause BJ, Tillmanns HH, eds. *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed, 1997:149-59.

75. Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991;324:1791-4.
76. Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Dong E, Shumway NE. Hemodynamic Observations One and Two Years after Cardiac transplantation in Man. *Circulation* 1972;45:1183-94.
77. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:616-24.
78. Teo KK, Yusuf S, Wittes J, Theodoropoulos S, Dhalla N, Aikenhead J, Yacoub M. Preserved left ventricular function during supine exercise in patients after orthotopic cardiac transplantation. *Eur Heart J* 1992;13:321-9.
79. Töndury G. Topographie der Brusthöhle und ihres Inhalts, In: Töndury G, ed. *Angewandte und topographische Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme- Verlag, 1970:83-6.
80. Trepel M. Vegetatives Nervensystem. In: Trepel M, ed. *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*" München- Jena: Urban & Fischer- Verlag, second edition, 1999:261-70.
81. Uberfuhr P, Frey AW, Fuchs A, Paniara C, Roskamm H, Schwaiger M, Reichart B. Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:907-12.
82. Uberfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M. Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart:

- observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:161-8.
83. Verani MS, George SE, Leon CA, Whiesennand HH, Noon GP, Short HD, DeBakey ME, Young JB. Systolic and diastolic ventricular performance at rest and during exercise in heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1988;7:145-51.
84. Verani MS, Nishimura S, Mahmarian JJ, Hays JT, Young JB. Cardiac function after orthotopic heart transplantation: response to postural changes, exercise, and beta-adrenergic blockade. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:181-93.
85. von Scheidt W, Bohm M, Schneider B, Reichart B, Erdmann E, Autenrieth G. Isolated presynaptic inotropic beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted denervated human heart in vivo. *Circulation* 1992;85:1056-63.
86. Wienhard K, Wagner R, Heiss W-D. Physikalische Grundlagen. In: Wienhard K, Wagner R, Heiss W-D, eds. *PET, Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag, 1989:1-29.
87. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991;83:1210-20.
88. Wilson RF, Laxson DD, Christensen BV, McGinn AL, Kubo SH. Regional differences in sympathetic reinnervation after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1993;88:165-71.

89. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic Reinnervation of the Sinus Node and Exercise Hemodynamics After Cardiac Transplantation. *Circulation* 2000;101:2727-33.
90. Yusuf S, Theodoropoulos S, Dhalla N, Mathias CJ, Teo KK, Wittes J, Yacoub M. Influence of beta blockade on exercise capacity and heart rate response after human orthotopic and heterotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989;64:636-41.
91. Yusuf S, Theodoropoulos S, Mathias CJ, Dhalla N, Wittes J, Mitchell A, Yacoub M. Increased sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1987;75:696-704.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb.1.1 Orthotope Herztransplantation

Abb. 1.2 Wirkmechanismus der Sympathomimetika

Abb. 3.1 PolarMaps der myokardialen Epinephrin- bzw. NH_3 - Retention

Abb. 3.2 Herzfrequenz in Ruhe ($p=0,55$ Den. vs. Rein.) und unter maximaler Belastung ($p= 0,03$ Den. vs. Rein.) vor β - Blockade

Abb. 3.3 LVEF- Anstieg auf maximale Belastung ($p=0,014$ Den. vs. Rein.) vor β - Blockade

Abb. 3.4 Herzfrequenz unter maximaler Belastung ($p=0,03$ Den. vs. Rein.) und 3 min nach Belastung ($p=0,93$ Den. vs. Rein.) vor β - Blockade

Abb. 3.5 LVEF unter maximaler Belastung ($p=0,12$ Den. vs. Rein.) und 3 min nach Belastung ($p=0,87$ Den. vs. Rein.) vor β - Blockade

Abb. 3.6 Herzfrequenz in Ruhe($p=0,23$ Den. vs. Rein.) und unter maximaler Belastung ($p=0,23$ Den. vs. Rein.) während β - Blockade

Abb. 3.7 LVEF in Ruhe ($p=0,49$ Den. vs. Rein.) und unter maximaler Belastung ($p=0,87$ Den. vs. Rein.) während β - Blockade

Abb. 3.8 Herzfrequenz unter maximaler Belastung ($p=0,23$ Den. vs. Rein.) und 3 min nach Belastung ($p=0,99$ Den. vs. Rein.) während β - Blockade

Abb. 3.9 Absolute Änderung der Herzfrequenz in Ruhe ($p=0,40$ Den. vs. Rein.) und unter maximaler Belastung ($p=0,02$ Den. vs. Rein.)

Abb. 3.10 Absolute Änderung des LVEF-Anstiegs bei Belastung mit 50 Watt ($p= 0,03$ Den. vs. Rein.)

Abb. 3.11 Korrelation zwischen max EPI- Retention und maximaler Herzfrequenz unter Belastung vor β - Blockade ($r=0,58$; $p=0,048$)

Abb. 3.12 Korrelation maximale EPI- Retention und LVEF- Anstieg unter Belastung vor β -Blockade ($r=0,54$; $p=0,069$)

- Abb. 3.13** Korrelation maximale EPI- Retention und Herzfrequenz- Anstieg unter Belastung während β - Blockade ($r=0,636$; $p=0,024$)
- Abb. 3.14** Korrelation maximale EPI- Retention und Effekte der β - Blockade auf die Änderung der LVEF von Ruhe auf Belastung ($r= -0,570$; $p=0,0518$)
- Abb. 3.15** Korrelation maximale, regionale Epinephrin- Retention und regionaler LVEF- Anstieg unter Belastung vor β - Blockade ($r=0,543$; $p=0,0006$)
- Abb. 3.16** Korrelation maximale, regionale EPI- Retention und Effekte der β - Blockade auf die regionale Änderung der LVEF von Ruhe auf Belastung ($r= -0,525$; $p<0,001$)

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Charakteristika der Probanden
Tabelle 2	Hämodynamische Parameter und LV- Funktion vor β - Blockade
Tabelle 3	Hämodynamische Parameter und LV- Funktion während β - Blockade
Tabelle 4	Absolute Änderungen während β - Blockade
Tabelle 5	Regionale EPI- Retention und LVEF- Anstieg - Durchschnittswerte aller Probanden

9 Abkürzungsverzeichnis

AV Atriventrikular

EPI ¹¹C- Epinephrin

HF Herzfrequenz

ISA intrinsische sympathomimetische Aktivität

KG Körpergewicht

KHK koronare Herzkrankheit

LAD Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra

LCX Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra

LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion

PET Positronen- Emissions- Tomographie

RCA Arteria coronaria dextra

RNV Radionuklidventrikulographie

RPP Rate Pressure Produkt

10 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn PD Dr. med. Bengel bedanken, der mich äußerst kompetent und geduldig bei der Anfertigung dieser Arbeit angeleitet hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. M. Schwaiger für die Vergabe der Arbeit und die Bereitstellung der notwendigen Mittel und Technik.

Außerdem möchte ich den medizinisch technischen Assistenten der nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen danken.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. B. Reichart und Herrn PD Dr. med. P. Überfuhr der herzchirurgischen Klinik der Ludwig- Maximilians- Universität München für die freundliche Unterstützung bei der Patienten- Auswahl. In diesem Zusammenhang gilt mein spezieller Dank Frau E. Raps, der organisatorischen Leiterin der herzchirurgischen Transplantationsambulanz, deren stets sehr engagierte Hilfe mir die Auswahl geeigneter Patienten wesentlich erleichtert hat.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie und Hanna Siebertz für ausdauernden Beistand und sorgfältige Durchsicht der Arbeit bedanken.