

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

**Effekt eines Diabetes Mellitus auf die sympathische Reinnervation und  
physiologische Belastbarkeit bei herztransplantierten Patienten**

Franz-Dominik Schaefer

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. F. M. Bengel,  
Medizinische Hochschule Hannover
2. Univ.- Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 26.05.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 21.01.2015 angenommen.



Meinen Eltern und meiner Familie, in tiefer Dankbarkeit

# **Inhaltsverzeichnis:**

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Allgemeine Ausführungen zur Herztransplantation	1
1.1.1 Geschichte und Gegenwart der Herztransplantation	1
1.1.2 Indikationen und Kontraindikationen der Herztransplantation	3
1.1.3 Organentnahme und Implantation	4
1.1.4 Nachsorge und Prognose nach Herztransplantation	5
1.2 Die sympathische Innervation des Herzens beim Gesunden	
1.2.1 Anatomische Grundlagen	6
1.2.1.1 Der Sympathicus	7
1.2.1.2 Der Parasympathicus	7
1.2.1.3 Der Plexus cardiacus	8
1.2.2 Physiologie des autonomen Nervensystems	9
1.2.2.1 Beeinflussung der Herz­­tätigkeit durch das autonome Nervensystem	10
1.3 Die sympathische Innervation des Herzens bei Patienten mit Diabetes mellitus	11
1.4 Die sympathische Innervation des Herzens bei herztransplantierten Patienten ohne Diabetes mellitus	
1.4.1 Das transplantierte Herz im Stadium der Denervation	12
1.4.2 Auswirkungen der Denervation	13
1.4.2.1 Veränderungen der Hämodynamik in Ruhe	13
1.4.2.2 Veränderungen der Hämodynamik unter Belastung	14
1.4.3 Die Reinnervation des Transplantatherzens	16
1.4.4 Auswirkungen der Reinnervation	18
1.4.4.1 Veränderungen der Hämodynamik in Ruhe	18
1.4.4.2 Veränderungen der Hämodynamik unter Belastung	19
1.5 Die sympathische Innervation bei herztransplantierten Patienten	21
2. Material und Methode	
2.1 Patientenzusammensetzung und Studienaufbau	22
2.2 Bestimmung des Innervationsstatus mittels PET	23
2.2.1 Methodik der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	23
2.2.1.1 Herstellung der Radionuklide	24
2.2.1.2 Positronenzerfall	25
2.2.1.3 Messung	25
2.2.2 Durchführung der PET-Untersuchung	26
2.2.3 Auswertung der PET-Daten	28
2.3 Beurteilung der linksventrikulären Funktion und Hämodynamik mittels der Radionuklidventrikulographie (RNV)	29
2.3.1 Methodik der RNV	
2.3.1.1 Radionuklidherstellung	29
2.3.1.2 Messung	30
2.3.2 Durchführung der Belastungstests/Erfassung der Leistung und Funktion des linken Ventrikels	30
2.3.3 Auswertung der RNV-Daten	31
2.4 Statistische Analyse	32

## **Inhaltsverzeichnis – Fortsetzung:**

	Seite
3. Ergebnisse	32
3.1 Myokardiale Durchblutung	32
3.2 Sympathische Reinnervation bei Patienten mit Diabetes mellitus Gibt es eine Reinnervation bei Diabetikern?	32
3.3 Systemische Hämodynamik (linksventrikuläre Funktion) und Belastbarkeit	33
3.4 Beziehung der Ergebnisse des Belastungstests zur Reinnervationsmessung	34
4. Diskussion	35
4.1 Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse	35
4.1.1 Innervationsstatus	35
4.1.2 Funktionelle Auswirkungen der Reinnervation	36
4.2 Verschiedene Muster der sympathischen Reinnervation und Diabetes mellitus	38
4.3 Neuronale Regeneration und Diabetes mellitus	41
4.4 Schwächen der Studie	42
5. Zusammenfassung und Ausblick	44
6. Tabellen und Abbildungen	47
Tabelle 1: Patienten nach Herztransplantation (HTX)	47
Tabelle 2: Präsynaptische sympathische Innervation	48
Tabelle 3: Myokardperfusion	49
Tabelle 4: Linksventrikuläre Funktion (in Ruhe und unter Belastung)	50
Tabelle 5: Einfluss eines Diabetes Mellitus auf sympathische Innervation und Hämodynamik	51
Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der charakteristischen Patientendaten	52
Tabelle 7: Linksventrikuläre Katecholaminspeicherkapazität	53
Tabelle 8: Hämodynamik	54

## **Inhaltsverzeichnis – Fortsetzung:**

	Seite
6. Tabellen und Abbildungen – Fortsetzung:	
Abbildung 1: Maximale Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	55
Abbildung 2: Maximale Epinephrin-Retention in Abhängigkeit vom Innervationsstatus	56
Abbildung 3: Anstieg der Herzfrequenz unter maximaler Belastung bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	57
Abbildung 4: Anstieg der Herzfrequenz unter maximaler Belastung in Abhängigkeit vom Innervationsstatus	58
Abbildung 5: Prozentualer Anstieg der Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	59
Abbildung 6: Prozentualer Anstieg der Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung in Abhängigkeit vom Innervationsstatus	60
Abbildung 7: Zeit nach dem Datum der Herztransplantation bis zum Untersuchungsdatum in Monaten bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	61
Abbildung 8: Zeit nach dem Datum der Herztransplantation bis zum Untersuchungsdatum in Monaten bei Patienten mit und ohne sympathische Reinnervation	62
Abbildung 9: Einfluss eines Diabetes Mellitus auf die sympathische Reinnervation und Belastbarkeit. Korrelation zwischen dem prozentualen Anstieg der Herzfrequenz und der maximalen Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern	63
Abbildung 10: Einfluss eines Diabetes Mellitus auf die sympathische Reinnervation und Belastbarkeit. Korrelation zwischen dem prozentualen Anstieg der Ejektionsfraktion und der maximalen Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern	64
Abbildung 11: Korrelation zwischen der Zeit nach Herztransplantation bis zum Untersuchungsdatum und der maximalen Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	65
Abbildung 12: Neuronales Wachstum bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	66
Abbildung 13: Neuronales Wachstum in Abhängigkeit vom Innervationsstatus	67
Abbildung 14: Repräsentative PET- SCAN's von Diabetikern und Nichtdiabetikern	68
7. Literaturverzeichnis	69
8. Abkürzungsverzeichnis	81
9. Danksagung	82

# **1. Einleitung**

## **1.1 Allgemeine Ausführungen zur Herztransplantation**

### **1.1.1 Geschichte und Gegenwart der Herztransplantation**

Die beiden Chirurgen Alexis Carrel und Charles Guthrie der Universität Chicago werden als die Pioniere der experimentellen Herztransplantation angesehen. 1905 führten sie die erste heterotope Herztransplantation an Hunden durch: sie transplantierten das Herz eines kleineren Hundes in den Hals eines größeren Hundes. Die Funktionstüchtigkeit des transplantierten Organs war jedoch durch intrakardiale Thrombenbildung auf zwei Stunden begrenzt. Dieser ersten heterotopen Transplantation folgten viele weitere tierexperimentelle Versuche (u. a. 1933 durch Mann, Priestley, Markowitz und Yater an der Mayo- Klinik sowie an der Georgetown- Universität) und es wurden in den folgenden Jahren verschiedenste orthotope und heterotope Techniken ausprobiert. Ein allgemeines Problem dieser Versuche stellte die massive Abstoßung des Fremdgewebes dar (Reichart, 1987; S. 11-13; Lansman et al., 1990; S. 3-19).

Mit der Entwicklung und der Einführung der Herz-Lungen Maschine 1953 sowie der Immunsuppressiva konnten grundlegende Probleme gelöst und entscheidende Fortschritte erzielt werden. Nun waren die Voraussetzungen für die ersten orthotopen Herztransplantationen geschaffen worden (Goldberg, Berman und Akman und Webb sowie Howard und Neely). Im Jahre 1958 beschrieben Goldberg, Berman und Akman die erste orthotope Transplantation eines Hundeherzens. Es folgten Versuche weiterer Wissenschaftler (Webb, Howard und Neely 1958 sowie Cass und Brock 1959). Richard Lower und Norman Shumway von der Universität Stanford lieferten letztendlich die bedeutendsten tierexperimentellen Ergebnisse. Diese beiden Forscher legten 1960 den Grundstein der orthotopen Herztransplantation. Nach der Technik, die die beiden entwickelten wird heute noch operiert (Griep 1984; S. 145). Gleichzeitig intensivierten sich die Bemühungen, die Immunreaktion gegen das Spenderorgan abzuschwächen oder zu unterdrücken. Lower, Dong und Shumway zeigten 1965 durch Versuche an Hunden, dass die Überlebenszeit nach Operation durch eine Kombination aus Kortison und 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin auf bis zu 250 Tage gesteigert werden konnte (Lower, 1965; S. 113-114). Die Möglichkeit einer erfolgreichen klinischen Anwendung war nun entscheidend näher gerückt.

Am 2. Dezember 1967 gelang Christiaan Barnard und seinem Team des Grootte Schuur Hospitals in Kapstadt die erste erfolgreiche Herztransplantation an einem Menschen. Das orthotop transplantierte Herz nahm postoperativ seine Funktion zufriedenstellend auf, ehe der Patient nach 18 Tagen an einer Pneumonie verstarb. Der erste Patient, der eine längere Zeit mit einem transplantierten Herzen überlebte, wurde nur einen Monat später ebenfalls in Kapstadt transplantiert. Er verstarb erst anderthalb Jahre nach der Operation an einer nicht näher beschriebenen chronischen Abstoßungsreaktion (Cooper, 1990; S. 8). Unmittelbar drei Tage nach der Pionierleistung durch Barnard führte der Herzchirurg Kantrowitz aus Brooklyn ebenfalls eine orthotope Herztransplantation durch. Shumway, der als eigentlicher Vater der Herztransplantation gilt, sollte seinen ersten Versuch erst 1968 wagen. Aber auch ihre operierten Patienten überlebten die prinzipiell geglückte Operation nur Stunden bzw. Tage (Kantrowitz 1968; S. 782, 785; Stinson 1968; S. 791, 794).

Im Folgenden entwickelte sich eine weltweite Aktivität auf dem Gebiet der Herztransplantation. Der erste derartige Eingriff in Deutschland wurde 1969 in München durch Sebening, Klinner und Zenker durchgeführt. Es folgten weitere Operationen, u. a. am Klinikum Westend in Berlin. Diese glücklichen Anfänge schlugen jedoch angesichts einer ernüchternden Überlebensrate von 14,5 % in Enttäuschung um und die Zuversicht vieler Chirurgen schwand (Bergan, 1972; S. 1486-1487). In dieser Phase war es erneut das Team aus Stanford, das sich mit diesen Ergebnissen nicht zufrieden geben wollte und unbeirrt versuchte, Operationsmethode und Nachbehandlung zu optimieren. Diesbezüglich sind vor allem P. Caves und M. Billingham zu nennen, die 1973 die perkutane transvenöse Endomyokardbiopsie zur Diagnose einer Abstoßungsreaktion sowie die korrespondierende histopathologische Einteilung entwickelten (Shumway, 1983; S. 4).

Die Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin A Ende 1980 war ein weiterer entscheidender Wendepunkt in der Entwicklung der Organtransplantation. Diese Substanz hemmt nämlich nicht das gesamte körpereigene Abwehrsystem, sondern wirkt selektiv durch Inhibition der T-Zell vermittelten Abstoßungskaskade. Mit dem Aufkommen des Ciclosporins begann eine neue Ära in der Geschichte der Herztransplantation, so dass bis heute weltweit über 63.000 Operationen erfolgten (Borel, 1977; S. 1025; Shumway 2000, S. 812; Taylor et al., 2003; S. 616). Seit den ersten Erfahrungen im Jahre 1969 sistierte die Operationstätigkeit in Deutschland, bis B. Reichart und P. Überfuhr 1981 am Klinikum Großhadern in München in einem fünfstündigen Eingriff einen erneuten Versuch unternahmen (Überfuhr, 1982; S. 1435-1437).

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). 80 % der Patienten überleben das erste postoperative Jahr, 60-70 % die ersten fünf Jahre. Demgegenüber beträgt die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate der chronischen Herzinsuffizienz als terminaler Endpunkt jedweder kardiovaskulärer Pathologie bei Versagen der konventionellen Therapie lediglich 50 % bzw. 10 % (Scheld, 2001; S. 26).

### **1.1.2 Indikationen und Kontraindikationen der Herztransplantation**

Bei einer terminalen Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation, nach Versagen aller konservativen medikamentösen und operativen bzw. interventionell-kardiologischen Therapieveruche, das letzte Mittel der Wahl.

Unter oben angeführten Voraussetzungen einer terminalen Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation dann 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 in die terminale Herzinsuffizienz münden und damit die Hauptindikationen zur Herztransplantation bei Erwachsenen stellen, sind zu gleichen Teilen die koronare Herzkrankheit und die nicht-koronare Kardiomyopathie (jeweils 45 %). Weitere Grunderkrankungen sind mit 3,4 % das Endstadium einer Klappenerkrankung, mit 1,6 % schwere kongenitale Vitien und letztlich multifaktorielle Herzerkrankungen (1,6 %). 2,2 % der Operationen sind 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 Bedingungen gilt als Kontraindikation für die Durchführung einer Herztransplantation.

Die wichtigste Kontraindikation, die es bei einer Transplantation zu berücksichtigen gilt, ist der erhöhte pulmonale Widerstand. Eine Transplantation ist ausgeschlossen, wenn der pulmonale Widerstand oberhalb eines bestimmten Grenzwertes liegt (400 dyn x s x cm<sup>-5</sup>) und fixiert ist, das heißt er lässt sich medikamentös nicht senken. Unter diesen

Bedingungen ist der rechte Ventrikel des Spenderherzens nicht mehr in der Lage, akut derart hohe Drücke zu erzeugen, dass Blut über diesen pulmonalen Widerstand hinweg gepumpt werden könnte. Innerhalb kürzester Zeit würde die konsekutive akute Dilatation des rechten Ventrikels zum Versagen des Spenderherzens und damit zum Tode des Transplantationspatienten führen (Pantely, 1991; S. 75).

Zudem 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 sowie potentielle Infektfoke, wie z. B. unsanierte Zähne.

Auch irreversible Organfunktionsstörungen (insbesondere Leber- und Nierenfunktion müssen 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, man vermutet jedoch, dass sie die Langzeit- Prognose nach Herztransplantation negativ beeinflussen. Hier müssen insbesondere der insulin-pflichtige Diabetes mellitus, chronische schwere Lungenerkrankungen, periphere oder zerebrale vaskuläre Erkrankungen, Amyloidose, die HIV-Infektion, kurativ behandelte maligne Erkrankungen sowie Alkohol- oder Drogenmissbrauch genannt werden (Pantely, 1991; S. 81).

### **1.1.3 Organentnahme und Implantation**

Vor Entnahme des Spenderherzens wird das Koronarsystem zunächst mit 3-4 Litern einer kardioplegen Lösung gespült. Hernach 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 kardiopleger Lösung verpackt und zum Empfänger transportiert. Diese totale Ischämiezeit sollte auf ein Minimum (im Allgemeinen unter 4 Stunden) begrenzt werden.

Beim Empfänger wird zwischenzeitlich bereits der Brustkorb eröffnet, so dass bei Ankunft des Spenderorgans im Operationssaal das insuffiziente Herz unter extrakorporaler Zirkulation ebenfalls sofort entlang der Vorhof-Kammergrenze entnommen werden kann.

Es verbleiben somit nur die Rückwände der Vorhöfe, einschließlich der Einmündung der Vv. Cavae und der Vv. Pulmonales, sowie die Stümpfe von Aorta und Truncus pulmonalis. Sodann 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 Truncus- pulmonalis- Stümpfe anastomosiert (Lange, 2001; S. 417-418). Diese Methode wurde bei allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten durchgeführt.

#### **1.1.4 Nachsorge und Prognose nach Herztransplantation**

Um akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen 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 zu 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 mittels unterschiedlicher Skalen in Schweregrade eingeteilt (Ray, Hosenpud, 1991; S. 124-126).

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

Es ist hervorzuheben, dass sich die Lebensqualität herztransplantierten Patienten gegenüber dem Zustand vor dem Eingriff zweifelsohne deutlich verbessert. Dennoch bleiben herztransplantierte Patienten in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Herzgesunden deutlich eingeschränkt. Neben den genannten Komplikationen sind die veränderte Hämodynamik des transplantierten Herzens sowie die Effekte der Herztransplantation auf das autonome Nervensystem eine wesentliche Ursache. Der Aufbau und die Funktion des autonomen Nervensystems sowie dessen Beeinträchtigung durch die Transplantation sollen im Folgenden weiter ausgeführt werden.

## **1.2 Die sympathische Innervation des Herzens beim Gesunden**

### **1.2.1 Anatomische Grundlagen**

Das sympathische Nervensystem ist zusammen mit dem parasympathischen und dem enterischen Nervensystem ein integraler Bestandteil des autonomen Nervensystems des Menschen. Im Gegensatz zum somatischen Nervensystem ist das autonome Nervensystem ein größtenteils viszerales und unwillkürliches sensibles und motorisches System. Auch in anatomischer Hinsicht unterscheiden sich autonomes und somatisches Nervensystem: Während zum Beispiel die somatisch-motorischen Efferenzen vom Rückenmark direkt zum Erfolgsorgan Skelettmuskel projizieren, sind die Effektormotorneurone des autonomen Nervensystems in Ganglien lokalisiert, die außerhalb des Zentralnervensystems liegen und von präganglionären Fasern, die vom Rückenmark kommen, kontrolliert werden. Der autonome Innervationsweg geht also vom Zentralnervensystem über präganglionäre Fasern zu einem autonomen Ganglion, dessen postganglionäre Fasern die Erfolgsorgane wie Herz, Drüsen und glatte Muskulatur versorgen.

Der efferente Teil des autonomen oder vegetativen Nervensystems besteht aus zwei antagonistischen Teilen: zum einen aus der Pars sympathica sowie zum anderen aus der Pars parasympathica. Diese haben ein gemeinsames, übergeordnetes Steuerzentrum im Zwischenhirn, den Hypothalamus. Andere Regionen wie z. B. das limbische System oder die Formatio reticularis nehmen über den Hypothalamus Einfluss auf die Regulation des autonomen Nervensystems (Trepel, 1999; S. 263).

### **1.2.1.1 Der Sympathicus**

Der zentrale Sitz der Pars sympathica befindet sich in den Seitenhörnern des Rückenmarks auf Höhe der Segmente C8-L3. Die präganglionären Nervenfasern ziehen von dort über die Vorderwurzeln zum sympathischen Grenzstrang (Truncus sympathicus) bzw. zu peripheren Ganglien. Dort erfolgt dann die Umschaltung auf die postganglionären Fasern, welche zu den Erfolgsorganen laufen.

Die sympathische Versorgung des Herzens erfolgt normalerweise über drei Nerven, den Nervus cardiacus cervicalis superior, medialis und inferior. Der zentrale Ursprung dieser Nerven liegt in den Rückenmarksseitenhörnern der Segmente Th1-Th4. Nach Verlassen des Rückenmarks treten die präganglionären Fasern in den Truncus sympathicus ein. Hier werden sie im Ganglion cervicale superius, cervicale medium und stellatum sowie in den Ganglia thoracica III und IV über den Neurotransmitter Acetylcholin auf das zweite Neuron umgeschaltet und ziehen dann als die oben erwähnten Nervi cardiaci zum Plexus cardiacus (Trepel, 1999; S. 266-268; Töndury, 1970; S. 83-84).

Neben diesen viszeroeffferenten Fasern enthalten die sympathischen Herznerve zudem noch viszerosensible Afferenzen. Diese nehmen ihren Ursprung aus subendokardialen, freien Nervenendigungen und vermitteln z. B. die pektanginösen Beschwerden bei myokardialer Hypoxie. Die Perikaryen dieser afferenten Fasern befinden sich in den Spinalganglien des zervikalen und thorakalen Rückenmarks (Töndury, 1970; S. 86).

### **1.2.1.2 Der Parasympathicus**

Die übergeordneten zentralnervösen Zentren des parasympathischen Anteils liegen im Hirnstamm und im Sakralmark. Vom Hirnstamm aus gelangen die präganglionären, parasympathischen Fasern begleitet von den Hirnnerven III (N. oculomotorius), VII (N. facialis), IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus) zu den Erfolgsorganen. Kurz bevor die präganglionären Fasern die Erfolgsorgane 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, die der N. vagus unter anderem nach seinem Austritt aus der hinteren Schädelgrube durch das Foramen jugulare während seines Verlaufs entlang der zervikalen Gefäß-/Nervenscheide abgibt.

Diese präganglionären Fasern verlaufen, teilweise gemeinsam mit den sympathischen Herznerven zum Herzen und werden dort entweder im Plexus cardiacus oder in kleineren Herzganglien mittels Acetylcholin als Transmitter auf das zweite Neuron umgeschaltet (Töndury, 1970; S. 85; Trepel, 1999; S. 68).

Viszerosensible afferente Fasern finden sich auch in den parasympathischen Nerven. Sie haben ihren Ursprung in sogenannten Mechanorezeptoren der Vorhöfe und des linken Ventrikels, wo sie die Wandspannung messen und haben ihre Perikaryen vor allem im Ganglion cervicale inferius des N. vagus (Trepel, 1999; S. 114; S. 269-270).

### **1.2.1.3 Der Plexus cardiacus**

Sympathische und parasympathische Herznerven vereinigen sich außerhalb des Perikards zum Herzgeflecht, dem Plexus cardiacus, der aus einem oberflächlichen und einem tiefen Anteil besteht. Der Plexus cardiacus superficialis liegt ventral auf der Aorta ascendens und wird im Wesentlichen von den linken Herznerven gebildet. Der Plexus cardiacus profundus ist weiter rechts und kranial lokalisiert und enthält Nervenfasern beider Seiten.

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

Vom Plexus cardiacus aus begleiten die postganglionären, sympathischen Nervenfasern die Koronargefäße an der Herzoberfläche und verzweigen sich, nachdem sie in das Myokard eingedrungen sind, in multiple synaptische Nervenendigungen. Von hier aus erfolgt die sympathische Innervation des Myokards durch den Neurotransmitter Noradrenalin (Töndury, 1970; S. 86; Trepel, 1999; S. 264).

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

Das Nebennierenmark wird direkt von präganglionären sympathischen Fasern innerviert. Die Aktivierung des sympathischen autonomen Nervensystems resultiert hier in der Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin. Diese Substanzen erreichen dann über den Blutweg alle Organe mit alpha und beta- Adrenorezeptoren, so dass diese Organe, und damit auch das Herz nicht nur direkt über die sympathischen Nervenendigungen wie oben beschrieben sondern zusätzlich unter Verzögerung über den systemischen Weg sympathisch stimuliert werden können (Karow, Lang-Roth, 2003; S. 36).

### **1.2.2 Physiologie des autonomen Nervensystems**

Der amerikanische Physiologe Walter B. Cannon (Cannon, 1930; *The wisdom of the body*) hat zuerst vorgeschlagen, dass die Aufgaben des sympathischen und parasympathischen Nervensystems unterschiedlich sind. Er argumentierte, dass das parasympathische Nervensystem eher für Ruhe, Resorption und Verdauung zuständig ist („rest and digest“), indem es die Ruheherzfrequenz, die Atmung und den Stoffwechsel unter normalen Bedingungen konstant hält. Das sympathische Nervensystem auf der anderen Seite ermöglicht es dem Körper, schnell und effektiv in Not- oder Stresssituationen zu reagieren („fight and flight reaction“). In diesen Situationen erhöht das sympathische Nervensystem unter anderem die Frequenz, die Erregungsbildung und die Kontraktilität des Herzens. Der Körper wird in Alarmzustand versetzt und kann so die Stresssituation, sei sie emotionaler Stress, Kampf, athletischer Wettkampf, Temperaturänderungen oder schwere Blutverluste, besser meistern (Randall, 1984).

Die Beziehungen zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem sind jedoch nicht so einfach, wie sie Cannon vorgetragen hat. Denn beide Systeme sind tonisch aktiv und kooperieren nicht nur miteinander, sondern greifen auch mit dem somatisch-motorischen Nervensystem zusammen, um das menschliche Verhalten sowohl unter Normalbedingungen, als auch unter Stress zu regulieren. Außerdem wird das autonome Nervensystem über negative Rückkopplungsmechanismen von übergeordneten Zentren (Hypothalamus) aus modifiziert. Es ist also das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Formen des autonomen Nervensystems, das dafür sorgt, ein stabiles inneres Gleichgewicht oder eine Homöostase zu schaffen, wenn sich die äußeren Bedingungen verändern (Kandell, Schwartz, Jessel, 2000; S. 960-981).

Das autonome Nervensystem ist, im Gegensatz zum somatischen Nervensystem, der Steuerung durch das Bewusstsein weitgehend entzogen. Es innerviert die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltrakts und der Gefäße sowie die endokrinen und exokrinen Drüsen (Trepel, 1999; S. 261).

### **1.2.2.1 Beeinflussung der Herztätigkeit durch das autonome Nervensystem**

Die Herzmuskelfasern sind zur spontanen und autonomen Erregungsbildung imstande (Autorhythmie). Der Ursprung der rhythmischen Herzaktion liegt in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens im rechten Vorhof. Von hier aus breitet sich die Erregung entlang des Erregungsleitungssystems auf die Kammern aus. Unter physiologischen Bedingungen greift das vegetative Nervensystem trotz der oben beschriebenen myogenen Autonomie in vielfältiger Weise in die kardiale Impulsbildung und Impulsausbreitung ein und optimiert so die Herzaktion in Ruhe und unter Belastung (Thews, 1989; S. 142-144). Hierbei zeigt der Sympathikus, wie eingangs erwähnt, eine ergotrope (Energimobilisation und Aktivitätssteigerung) Wirkung auf das Herz. Durch die Interaktion seiner Transmitter Adrenalin und Noradrenalin mit den membranständigen  $\beta_1$ -Rezeptoren des Herzens zeigt er positiv-chronotrope (Steigerung der Herzfrequenz) und positiv inotrope (Steigerung der Kontraktilität) Wirkung sowohl am Vorhof- als auch am Kammermyokard. Bei körperlicher Anstrengung kann durch diesen Anstieg der Herzfrequenz und des Schlagvolumens eine Erhöhung des Herzzeitvolumens auf bis zu 30 l/min erzielt werden. Des Weiteren fördert der Sympathikus die Erregbarkeit der Muskulatur (positiv-bathmotrope Wirkung) und die Erregungsüberleitung vom Vorhof zum Ventrikel (positiv-dromotrope Wirkung).

Im Einklang mit unterschiedlichen extrakardialen Wirkungen, wie z. B. Dilatation der Bronchialmuskulatur und der Gefäße der Skelettmuskulatur wird so eine optimale Anpassung des Organismus an die Belastung sichergestellt (Thews, 1989; S. 143-144; Hick C., Hick A., 2000; S. 73-74; Golenhofen, 1997; S. 209-210).

Der Parasympathikus hat demgegenüber 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 durch den Neurotransmitter Acetylcholin, zu einer Abnahme der Herzfrequenz (negativ-chronotrope Wirkung). In vivo führt jedoch vor allem die Abnahme vagaler Impulse zu einer Frequenzsteigerung. Auch die Kontraktilität der Herzmuskelfasern kann über die Herznerven verändert werden. Der N. vagus setzt dabei im Gegensatz zum Sympathikus die Kontraktionsstärke allein des Vorhofmyokards herab (negativ-inotrope Wirkung). Zudem kommt es durch vagale Reizung zu einer Verstärkung der atrioventrikulären Erregungsverzögerung (negativ-dromotrope Wirkung) (Thews, 1989; S. 143-144).

Diese Beeinflussung der 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 Die sympathische Innervation des Herzens bei Patienten mit Diabetes Mellitus**

Die periphere somatische Neuropathie, die sich oft symmetrisch an den distalen Extremitäten manifestiert, ist eine weit bekannte Komplikation des Diabetes Mellitus. Es gibt aber auch eine autonome Neuropathie bei diabetischen Patienten, die zu Durchfall, Erbrechen und anderen gastrointestinalen Symptomen führen kann. Eine andere Form dieser autonomen Dysfunktion, die seit 1945 als eigene klinische Entität aufgefasst wird, betrifft das Herz und wird kardial-autonome diabetische Neuropathie genannt. Die kardiale autonome diabetische Neuropathie, die sich durch Ruhetachykardien, herabgesetzte Herzfrequenzvariabilität, orthostatische Hypotonie, Belastungsintoleranz und linksventrikuläre Dysfunktion sowie stumme Myokardischämien manifestieren kann, ist mit einer signifikant verschlechterten Prognose für den Patienten vergesellschaftet (Vinik et al., 2001; S. 928-944). Frühere Studien (Lee et al., 2003; S. 1458-1461; Valensi et al., 2001; S. 339-343) haben gezeigt, dass diese negative Prognose wahrscheinlich durch die Induktion einer elektromechanischen Instabilität hervorgerufen wird (Pierce et al., 1997; S. 41; Zarich et al., 1989; S. 1000). Die autonome Neuropathie kann sowohl das sympathische, wie das parasympathische Nervensystem betreffen und sogar zur kompletten kardialen Denervation führen. Ein eingehendes Verständnis der Effekte eines Diabetes Mellitus auf die autonome Innervation des Herzens ist also von großer Bedeutung für die Anpassung von diagnostischen Algorithmen und die Verbesserung präventiver Maßnahmen.

Mit Hilfe der modernen nuklearmedizinischen Bildgebung durch radioaktiv markierte Katecholamin-Analoga, welche über so genannte „Uptake-1“-Transporter in die präsynaptischen sympathischen Nervenendigungen aufgenommen werden, können die Veränderungen am sympathischen Nervensystem durch einen Diabetes Mellitus frühzeitig dargestellt werden. Es scheint so, als würden Unregelmäßigkeiten auf der Ebene der neuronalen Bildgebung den pathologischen Veränderungen bei standardisierten kardiovaskulären Reflextesten (Karotissinusdruckversuch, Valsalva-Manöver, Kipptischuntersuchung, etc.) vorangehen (Hattori et al., 1996; S. 1985-1990; Stevens et al., 1997; S. 961-968; Turpeinen et al., 1996; S. 1083-1090). Diese Beeinträchtigungen sind nach derzeitiger Studienlage jedoch nicht immer übereinstimmend.

So gibt es Studien, die mit der Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT) und I-123 Metaiodobenzylguanidin durchgeführt wurden, welche eine global reduzierte Aufnahme und/oder eine regional reduzierte Aufnahme des Tracers I-123 MIBG in inferioren myokardialen Segmenten von Patienten mit Insulin-abhängigen- und mit nicht-Insulin-abhängigen Diabetes nachweisen konnten, was eine sympathische Denervation nahe legt (Langer et al., 1995; S. 610-618; Mantysaari et al., 1992; S. 1062-1075; Schnell et al., 1996, S. 801-805; Turpeinen et al., 1996; S. 1083-1090). Andere Studien, in denen die Positronen-emissionstomographie (PET) und der Tracer C-11 Hydroxyephedrin eingesetzt wurden, dokumentierten ein regional heterogenes Muster einer Dysinnervation. Diese bestand aus apikal denervierten Bereichen des Herzens, welche assoziiert waren mit basal hyperinnervierten Arealen. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass diese Dysinnervation den Verlauf der Krankheit verkomplizieren kann (Stevens et al., 1998; S. 1575-1584; Stevens et al., 1998; S. 961-968).

Die genauen Mechanismen, durch die ein Diabetes Mellitus und seine metabolischen Folgen zu diesen Schädigungen der autonomen Innervation beiträgt, wurden noch nicht aufgeklärt. Eine Vielzahl von möglichen pathologischen Faktoren, wie regionale Nervenproliferation und Einsprossung, die zur Hyperinnervation führt, Zerstörung der Integrität der Nervenendigungen, Fehlfunktion oder verringerte Regenerationsfähigkeit des autonomen Nervensystems, können alle zur Dysinnervation führen.

## **1.4 Die sympathische Innervation des Herzens bei herztransplantierten Patienten ohne Diabetes Mellitus**

### **1.4.1 Das transplantierte Herz im Stadium der Denervation**

Das transplantierte Herz ist ein einzigartiges Modell für die Untersuchung von physiologischen Effekten der sympathischen Innervation, da zunächst nach der Herztransplantation eine chirurgisch bedingte komplette Denervierung vorliegt (Schwaiger et al., 1990; S. 457-464). Dies bedeutet, dass die Anbindung des transplantierten Organs an das autonome Nervensystem gestört ist, da die postganglionären, zum Herzen führenden sympathischen Fasern komplett durchtrennt werden. Aus diesem Grunde 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 in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass die Zahl der  $\beta$ -Rezeptoren des Allografts insgesamt normal ist im Vergleich zu nicht-transplantierten Herzen (Deniss et al., 1989; S. 1031; Farrukh et al., 1993; S. 1904; Gilbert et al., 1989; S. 374). Besonders im rechten Ventrikel kommt es in diesem Zusammenhang jedoch zu einer Verschiebung des Verhältnisses von  $\beta$ -1- zu  $\beta$ -2-Rezeptoren in Richtung der  $\beta$ -2-Rezeptoren (Farrukh et al., 1993; S. 1904; Brodde et al., 1991; S. 430).

Trotz der nicht erhöhten Zahl von  $\beta$ -Rezeptoren zeigt das transplantierte Herz eine erhöhte Katecholamin-Sensibilität, von der man zunächst annahm, dass sie als Kompensationsmechanismus für die fehlende direkte sympathische Stimulation auftreten würde und somit auf postsynaptische Veränderungen zurückzuführen wäre (Yusuf et al., 1987; S. 699, S. 703). Darauffolgende Studien zeigten jedoch, dass die erhöhte Katecholamin-Sensibilität des transplantierten Herzens eher präsynaptischen Ursprungs ist, mutmaßlich basierend auf einem Verlust der präsynaptischen, neuronalen Reuptake-Kapazität (Gilbert et al., 1989; S. 348; von Scheidt et al., 1992; S. 1061).

Bei der Herztransplantation werden auch die parasympathischen Efferenzen zum Herzen durchtrennt. Hier zeigte sich eine erhöhte Sensibilität des Spenderherzens gegenüber Parasympathomimetika (Koglin et al., 1996; S. 435).

#### **1.4.2 Auswirkungen der Denervation**

Wie bereits erwähnt ist die direkte Anbindung des transplantierten Herzens an das autonome Nervensystem durch die Durchtrennung der zum Herzen führenden sympathischen und parasympathischen Fasern nach Transplantation unterbrochen. Die oben beschriebenen modulierenden Einflüsse des autonomen Nervensystems können unter diesen Bedingungen nicht mehr in dem Maße zum Tragen kommen.

##### **1.4.2.1 Veränderungen der Hämodynamik in Ruhe**

Bereits in Ruhe-Phasen zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich der Hämodynamik zwischen Transplantatempfängern und 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). Erklärbar ist dies durch den Wegfall des parasympathischen Einflusses, der beim normal innervierten Herzen die „intrinsische Sinusfrequenz“ in Ruhe herabsetzt (Hosenpud, Morton, 1991; S. 177).

Ein ebenfalls typisches Phänomen nach Transplantation ist die deutlich eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, da die über das autonome Nervensystem gesteuerten Modulationen des Sinusrhythmus unterbleiben (Sands et al., 1989; S. 76, S. 80; Bailey et al., 1996, S. H2081; Bracht et al., 1996, S. 1187; Kamath et al., 1992; S. 235).

Auch die normalerweise zu beobachtenden zirkadianen Veränderungen des Blutdrucks sind im frühen Stadium nach Transplantation nur minimal ausgeprägt (Bracht et al., 1996; S. 1187).

Bezüglich der linksventrikulären Funktion bzw. Dysfunktion nach Herztransplantation gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Einige Autoren (Pope et al., 1980, S. 215; Hosenpud et al., 1989; S. 527; Bengel et al., 2001a; S. 734) geben die linksventrikuläre Auswurffraktion und das Herzminutenvolumen als Maß für die systolische Funktion des Allografts unter Ruhebedingungen als vergleichbar zu den Werten von nicht-transplantierten Individuen an. Einzelne Studien berichten jedoch über eine erniedrigte linksventrikuläre Auswurffraktion in der frühen wie auch in der späten Phase nach Herztransplantation (Verani et al., 1988; S. 145; Verani et al., 1994; S. 184). Greenberg et al. bringen dies mit der bestehenden Einnahme von Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Prednisolon in Verbindung (Greenberg et al., 1985; S. 493). Die diastolische linksventrikuläre Füllungsrate als Indikator für die diastolische Funktion scheint im Vergleich zu gesunden Personen normal zu sein (Verani et al., 1988; S. 145).

#### **1.4.2.2 Veränderungen der Hämodynamik unter Belastung**

Bei Normalpersonen kann sich das Herz binnen Sekunden auf eine neue Belastungssituation einstellen. Diese schnelle Belastungsanpassung entfällt bei Herztransplantierten aufgrund vielfältiger hämodynamischer Einschränkungen.

Deutlich zeigt sich das Anpassungsdefizit in der Reaktion der Herzfrequenz. Ein Herzgesunder zeigt mit Belastungsbeginn durch Abnahme des Vagotonus einen raschen Anstieg der Herzfrequenz. Bedingt durch sympathische Impulse wird bei Fortsetzung der Aktivität der Puls weiter gesteigert. Zu dieser positiv-chronotropen Reaktion ist das denervierte Herz nur nach deutlicher zeitlicher Verzögerung in der Lage, 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 erfolgt (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).

Beim Herztransplantierten lassen sich unter Belastung im Vergleich zum nichttransplantierten Probanden erhöhte Konzentrationen von Noradrenalin nachweisen als Ausdruck einer erhöhten sympathischen Aktivität bei gleichzeitig jedoch normaler Noradrenalin-Spitzenkonzentration. Hieraus lässt sich folgern, dass zirkulierende Katecholamine ein entscheidender Faktor bei der Belastungsanpassung der transplantierten Patienten sind (Banner et al., 1989; S. 965).

Bei länger andauernder Belastung wird beim Herzgesunden die Herzfrequenz mittels sympathischer Impulse weiter gesteigert, beim denervierten Patienten hingegen kommt es selbst bei Maximalbelastung zu einer vergleichsweise deutlich reduzierten Spitzenherzfrequenz (Givertz et al., 1997; S. 236; Verani et al., 1994; S. 184).

Quigg et al. lieferten mit ihrer 1989 veröffentlichten Studie ein besseres Verständnis für diese Tatsache. Die Autoren postulieren, dass die reduzierte Maximalfrequenz einzig mit der Denervierung des Spenderherzens zu erklären ist. Unter physiologischen Bedingungen wird der Puls zum einen durch zirkulierende Plasmakatecholamine, zum anderen aber auch durch die direkte efferente sympathische Innervation gesteigert, was letztendlich die deutlich höheren Maximalfrequenzen bei Normalprobanden erklärt (Quigg et al., 1989; S. 341-343).

Auch nach Belastungsende kommt es erst mit Verzögerung zu dem bei Herzgesunden rasch einsetzenden Herzfrequenzabfall, da aufgrund der Denervierung die Wiederaufnahme der Katecholamine in die Nervenendigungen entfällt, was eine verzögerte Beendigung der Katecholaminwirkung bedingt (Rudas et al., 1991; S. 234; Teo et al., 1992; S. 321; Pflugfelder et al., 1987; S. 339).

Das Herzminutenvolumen bzw. der Herzindex (= Herzminutenvolumen/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) unter Belastung werden von den meisten Autoren als erniedrigt im Vergleich zu gesunden Probanden 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). Demgegenüber wurden jedoch auch vergleichbar normale Werte des Herzminutenvolumens unter Belastung nachgewiesen (Braith et al., 1998; S. 1152; Teo et al., 1992; S. 321).

Das Herzminutenvolumen steigert das denervierte Herz primär über die Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (Preload), was gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus eine Erhöhung des Schlagvolumens zur Folge hat. Bei Normalprobanden dagegen bleiben Preload und Schlagvolumen weitgehend unverändert. Das Herzminutenvolumen wird über den raschen Anstieg der Herzfrequenz und Kontraktilität erhöht (Verani et al., 1994; S. 190; Pflugfelder et al., 1987; S. 339).

Eine Relevanz hat der Frank-Starling-Mechanismus nur in ganz frühen Phasen der Belastung sowie bei stärkster Anstrengung (Plotnick et al., 1986; S. H1101; Pope et al., 1980; S. 217).

Im weiteren Verlauf der Belastung sorgen bei Herztransplantierten die Nebennierenmarkshormone für eine Erhöhung von Inotropie und Chronotropie, wodurch Volumina und Füllungsdrucke nicht weiter ansteigen. Die linksventrikuläre Auswurffraktion bleibt jedoch auch unter maximaler Belastung niedriger als bei Normalpersonen (Bengel et al., 2001a; S. 734).

Außerdem wird in der Literatur in Zusammenhang mit der Leistungsfähigkeit des transplantierten Herzens von einer diastolischen Funktionsstörung gesprochen. Sowohl das enddiastolische Volumen in Ruhe als auch unter Belastung sind beim Transplantierten erniedrigt. Hierdurch wiederum kommt es über eine Behinderung des Frank-Starling-Mechanismus zu einer inadäquaten Belastungsanpassung (Kao et al., 1994; S. 2605). Obwohl das enddiastolische Volumen erniedrigt ist, kommt es gleichwohl zu einem erhöhten, enddiastolischen linksventrikulären Druck, da unter steigender Belastung eine mangelnde Erschlaffung/Compliance des linken Ventrikels vorliegt (Paulus et al., 1992; S. 1175).

Abschließend sollte festgehalten werden, dass die oben angeführten chrono- wie inotropen Defizite des denervierten, transplantierten Herzens dazu führen, dass die Patienten nur eine deutlich niedrigere maximale Belastung bzw. eine kürzere Belastungszeit tolerieren als vergleichbar herzgesunde Personen (Kao et al., 1994; S. 2605; Bengel et al., 2001a; S. 737; Givertz et al., 1997; S. 236).

### **1.4.3 Die Reinnervation des Transplantatherzens**

In vorangegangenen Studien konnte durch verschiedene Methoden gezeigt werden, dass es bei herztransplantierten Patienten mit zunehmender Zeit nach Transplantation zu einer teilweisen Reinnervation kommt. Diese bleibt zwar regional begrenzt, hat aber dennoch physiologische Effekte im Sinne einer Verbesserung der kardialen Belastbarkeit der Patienten. 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 radioaktiv markierter Noradrenalin-Analoga, wie z. B. Jod-123-Metaiodobenzylguanidin (De Marco et al., 1995; S. 927) oder C-11-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.

Des Weiteren wurde zur Visualisierung der sympathischen Reinnervation der Anstieg der Herzfrequenz nach Applikation von Tyramin in die Herzkranzgefäße herangezogen (Wilson et al., 2000; S. 2728).

Ausgehend von der Annahme, dass wiedereingesprossenes autonomes Nervengewebe auch eine Wirkung auf das am denervierten Herzen pathologisch veränderte, zirkadiane Herzfrequenzmuster haben müsste, wurden elektrophysiologische Untersuchungen der Herzfrequenzvariabilität unternommen. Hierbei stellte sich heraus, dass mit zunehmender Zeit nach Transplantation wiedereinsetzende Regulationsmechanismen des autonomen Nervensystems auf die zirkadiane Herzfrequenzrhythmik erkennbar wurden, mit Zeichen sowohl der sympathischen (Halpert et al., 1996; S. 182; Uberfuhr et al., 1997; S. 907) als auch der parasympathischen Reinnervation (Ramaekers et al., 1996; S. 2112; Uberfuhr et al., 1997; S. 907).

Es gab jedoch auch Hinweise auf eine zurückkehrende viszerale Schmerzempfindung und damit afferente viszerosensible Reinnervation. So gaben zwei Patienten, beide dreieinhalb Jahre nach Transplantation und mit nachgewiesenen Herzmuskelschämien typische pectanginöse Beschwerden an. Eine frühere Untersuchung ließ bei ihnen, anhand der Tyramin-induzierten Noradrenalinfreisetzung eine sympathische Reinnervation vermuten. Drei weitere Patienten mit ähnlichem Koronarbefund zeigten hingegen weder Angina-pectoris-Symptomatik noch sympathische Reinnervation.

Es konnte ferner nachgewiesen werden, dass die bereits beschriebene, erhöhte Katecholamin-Sensibilität einige Zeit nach der Transplantation wieder abnimmt. Dies wiederum lässt einen zumindest partiellen Wiederanstieg der präsynaptischen, neuronalen Reuptake-Kapazität und somit ein erneutes Auftreten von sympathischen Nervenfasern plausibel erscheinen (Koglin et al., 1997; S. 621).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der sympathischen Reinnervation steigt mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Herztransplantation. Weitere Faktoren, die die Ausdehnung und die Präsenz der Reinnervation in signifikanter Weise bestimmen sind die Länge und der Schwierigkeitsgrad der Operation, die Anzahl der Abstoßungsreaktionen sowie das Alter des Spenders und des Empfängers (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 beschränkt (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. Ferner konnte gezeigt werden, dass die sympathische Reinnervation am ehesten und hauptsächlich im Gebiet der LAD-Koronararterie auftritt (Bengel et al., 1999; S. 1870).

Bengel et al. konnten zudem zeigen, dass die Effekte der sympathischen Reinnervation durch  $\beta$ -Adrenorezeptoren vermittelt werden und dass die prä- und postsynaptischen Interaktionen nach sympathischer Reinnervation wiederhergestellt sind. Somit konnten erstmals Hinweise auf eine funktional intakte Reinnervation dokumentiert werden (Bengel et al., 2004; S. 1726-1733). Die derzeitige Studienlage erlaubt deshalb die Schlussfolgerung, dass die sympathische Reinnervation nach Herztransplantation nicht einfach nur eine Funktion der Zeit ist (Bengel et al., 2001; S. 731-738; Bengel et al., 1999; S. 1866-1871).

Auch wenn nur geringe Auswirkungen der sympathischen Reinnervation auf die Prognose der herztransplantierten Patienten nachgewiesen werden konnten, so muss man doch festhalten, dass ein besseres Verständnis der klinischen Beeinflussungsfaktoren die Transplantatreinnervation verbessern und dadurch zu einer gesteigerten Belastungstoleranz und Lebensqualität führen kann (Bengel et al., 2001; S. 731-738).

#### **1.4.4 Auswirkungen der Reinnervation**

Wie bereits erwähnt, kommt es bei vielen herztransplantierten Patienten nach einer gewissen Zeit zu einem individuell unterschiedlich ausgeprägten Wiedereinsprossen der sympathischen Nervenfasern. Es existieren sehr viele Untersuchungen bezüglich der funktionellen Veränderungen des transplantierten Herzens im Zeitverlauf nach Transplantation, jedoch ist nur selten auch gleichzeitig der Innervationsstatus sicher festgehalten worden. Meist ist vom Zeitabstand zur Transplantation darauf geschlossen worden, dass die beobachteten Veränderungen durch die sympathische Reinnervation bedingt sind. Für die Verbesserung der Anpassung des transplantierten Herzens an Belastung ist diese Reinnervation sowie deren Ausdehnung von hervorragender Bedeutung.

##### **1.4.4.1 Veränderungen der Hämodynamik in Ruhe**

Die bereits erwähnten Einschränkungen in der zirkadianen Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität mildern sich in einem gewissen Zeitabstand zur Transplantation ab. Dies wird auf eine zunehmende Reinnervation des Sinusknotens zurückgeführt (Bracht et al., 1996; S. 1187; Halpert et al., 1996; S. 182; Lord et al., 1997; S. 532). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass herztransplantierte Patienten einige Zeit nach der Transplantation auf niederfrequente Karotis-Barorezeptorstimulation ähnliche Schwankungen der Herzfrequenz zeigen wie Herzgesunde. Auch hierbei handelt es sich in erster Linie um eine Folge der Reinnervation (Bernardi et al., 1995; S. 902).

Darüber hinaus sind unter Ruhebedingungen kaum Auswirkungen der Reinnervation bzw. Unterschiede zwischen reinnervierten und denervierten Patienten festzustellen. So unterscheidet sich die Herzfrequenz in Ruhe beim Vergleich beider Gruppen nicht signifikant und bleibt 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 Individuen signifikante Unterschiede. Selbiges gilt für die globale Auswurfraction als Maß für die Funktion des linken Ventrikels (Bengel et al., 2001a; S. 733).

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

Weiter konnte gezeigt werden, dass es unter Ruhebedingungen keine Unterschiede hinsichtlich der kardialen Effizienz –definiert als das Verhältnis zwischen Herzarbeit und Sauerstoffverbrauch- zwischen denervierten und reinnervierten Transplantatempfängern gibt. Vermutlich sind die normalen Regulationsmechanismen auch nach Transplantation intakt und der Sympathikotonus spielt keine Rolle für die Regulation der kardialen Effizienz unter Ruhebedingungen (Bengel et al., 2001b; S. 1885-1886).

Bei Untersuchungen der verschiedenen Stoffwechselfvorgänge im Myokard konnte nachgewiesen werden, dass der oxidative Metabolismus in reinnervierten und denervierten Arealen gleich ist, in den denervierten Gebieten zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Glucoseaufnahme. Die reinnervierten Areale scheinen freie Fettsäuren zu bevorzugen, so dass von einem direkten Einfluss des autonomen Nervensystems auf den myokardialen Metabolismus auszugehen ist (Bengel et al., 2000; S. 1650).

#### **1.4.4.2 Veränderungen der Hämodynamik unter Belastung**

Teilweise finden sich auch bis zu 5 Jahre nach Herztransplantation keine Änderungen der subnormalen post-Transplantationswerte für die Spitzenherzfrequenz und die maximale Belastbarkeit (Givertz et al., 1997; S. 240). Nichtsdestotrotz lassen sich doch in den meisten Fällen im weiteren Zeitverlauf nach Transplantation einige funktionelle Verbesserungen des Transplantats feststellen.

So zeigen bereits seit längerem transplantierte Patienten einen signifikant höheren und schnelleren Herzfrequenzanstieg bei Belastung und nach Beendigung der Belastung auch einen schnelleren Abfall der Pulsrate vor als diejenigen Patienten, deren Transplantation weniger lange zurück lag (Gullestad et al., 1996; S. 1075; Rudas et al., 1991; S. 234). Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass diese zumindest annähernde Normalisierung der Herzfrequenzanpassung mit Zeichen der sympathischen Reinnervation des Sinusknotens (Untersuchung durch Provokation nach intrakoronarer Tyramin-Applikation) vergesellschaftet ist (Wilson et al., 2000; S. 2731).

Zusätzliche deutliche Unterschiede zwischen denervierten und reinnervierten Patienten zeigten sich auch hinsichtlich weiterer hämodynamischer Parameter bei Belastung und vor allem hinsichtlich der maximalen Belastungstoleranz. In einer Studie, die mittels der PET zuerst exakt den Innervationsstatus des betreffenden Patienten ermittelte, konnte beobachtet werden, dass unter Belastung die Werte der reinnervierten Transplantatempfänger für Spitzenherzfrequenz und systolischen Blutdruck denen der Kontrollgruppe ähneln. Auch die globale linksventrikuläre Auswurffraktion unter Belastung zeigte für die reinnervierten Probanden und die Kontrollgruppe vergleichbare Werte. Die denervierten Patienten hingegen zeigten für all diese Parameter einschließlich der maximalen Belastungszeit jedoch signifikant niedrigere Werte. Es wurde somit gefolgert, dass die sympathische Reinnervation mit einer deutlichen Verbesserung sowohl der chronotropen als auch der inotropen Kompetenz des transplantierten Herzens unter Belastung einhergeht, was letztendlich in einer signifikant besseren Belastungstoleranz resultiert (Bengel et al., 2001a; S. 732-735).

Auch die Durchblutung der Herzkranzgefäße wird in bemerkenswerter Weise durch den Sympathikus reguliert. Während ohne Stimulation die Durchblutung in denervierten und reinnervierten Gebieten ähnlich ist, zeigt sich in den reinnervierten Arealen im Vergleich zu den denervierten Arealen ein signifikant höherer Anstieg der koronaren Durchblutung als Reaktion auf eine Sympathikusstimulation (Di Carli et al., 1997; S. 1208).

Des Weiteren führt die sympathische Reinnervation zu einer deutlichen Verbesserung im Hinblick auf Sauerstoffaufnahme und -nutzung, denn es konnte nachgewiesen werden, dass reinnervierte Patienten eine deutlich höhere maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung zeigen (Schwaiblmair et al., 1999; S. 841).

Zusammenfassend wird also evident, dass die Wiederherstellung der Integrität der sympathischen Innervation nach Herztransplantation von beträchtlicher funktioneller Signifikanz für die betroffenen Patienten ist. Die Auswirkungen einer diabetischen Stoffwechsellage auf die sympathische Reinnervation ist jedoch bis jetzt nur wenig untersucht worden.

## **1.5 Die sympathische Innervation bei herztransplantierten Patienten mit Diabetes Mellitus/Ziel der Studie**

In dieser Studie war es unser Ziel, die Effekte eines Diabetes auf das Wachstum und die Regeneration sympathischer Nervenfasern des Herzens aufzuzeigen und auszuwerten. Es stellten sich uns im Wesentlichen drei Fragen: Erfolgt eine sympathische Reinnervation? Wenn ja, sind das Ausmaß der Innervation und die funktionale Belastbarkeit unverändert im Vergleich zu nicht-diabetischen Patienten? Zeigt das transplantierte Herz Symptome einer diabetischen Neuropathie?

Wir haben das Auftreten und das Ausmaß der sympathischen Reinnervation bei herztransplantierten Patienten, die an einem Diabetes Mellitus leiden, quantifiziert und graphisch dargestellt, die erhaltenen Ergebnisse mit einer Gruppe nicht-diabetischer Patienten verglichen und den Einfluss einer Innervation auf die kardiale Funktion herausgearbeitet. Zusätzlich – und im Gegensatz zu allen vorherigen Studien, in denen Analoga als Tracer eingesetzt wurden – haben wir zum ersten Mal einen echten Neurotransmitter, nämlich mit C-11 markiertes Epinephrin, benutzt, um nicht nur die präsynaptische Aufnahme, sondern auch die Speicherkapazität mittels der PET möglichst genau zu erfassen. Eine verminderte Reinnervation bei herztransplantierten Patienten mit Diabetes könnte auf eine Hemmung oder Beeinträchtigung der neuronalen Regeneration hindeuten. Das vollständige Fehlen einer Reinnervation würde die schädigenden Einflüsse eines Diabetes auf neuronale Proliferationsvorgänge anzeigen.

Wenn wir allerdings eine Reinnervation bei den diabetischen Patienten nach Herztransplantation finden, die ähnlich stark oder sogar noch stärker ausgeprägt ist als bei Patienten ohne einen Diabetes, könnte dieses Ergebnis mit der oben schon aufgeführten Hypothese der Hyperinnervation zusammenhängen. Abschließend ist es uns möglich, aus dem fehlenden oder vorhandenen Zusammenhang zwischen Reinnervation und verbesserter kardialer Belastbarkeit Rückschlüsse zu ziehen auf die Effekte eines Diabetes auf die funktionale Unversehrtheit der sympathischen Nervenendigungen.

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Patientenzusammensetzung und Studienaufbau**

Zweiundzwanzig gesunde herztransplantierte Patienten (3 Frauen, 19 Männer; Alter 59+-7 Jahre) wurden 4.0+-3.3 Jahre nach dem herzchirurgischen Eingriff untersucht. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- Zustand nach heterotoper Herztransplantation

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

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

Die Indikation zur Herztransplantation innerhalb unserer Patientengruppe war unterschiedlich: Bei 9 unserer Patienten wurde eine ischämische Kardiomyopathie diagnostiziert und bei 13 Patienten wurde eine idiopathische Kardiomyopathie festgestellt, die die Herztransplantation notwendig machte. Bevor die Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten, mussten wir akute Abstoßungsreaktionen, hämodynamisch relevante Transplantatvaskulopathien sowie Transplantatversagen durch eine engmaschige klinische Verlaufskontrolle, Echokardiographie, Koronar-angiographie und Endomyokardbiopsie sicher ausschließen. Es wurde außerdem darauf geachtet, dass kein Patient zum Zeitpunkt unserer Studie Medikamente einnahm, die in das präsynaptische (v. a. Antidepressiva, Clonidin, Reserpin) oder das postsynaptische (v. a. Beta- oder Alpha-adrenerge Blocker oder Agonisten) sympathische Nervensystem eingreifen können. Alle anderen Pharmaka mit Wirkung auf das Herz-/Kreislaufsystem wurden einen Tag vor der Untersuchung ausgesetzt. Die immunosuppressive Behandlung der transplantierten Patienten wurde nicht unterbrochen. Für diese Studie teilten wir die Patienten in zwei Untergruppen auf: Gruppe 1 bestand aus gesunden Transplantatempfängern ohne Diabetes Mellitus in der klinischen Vorgeschichte, welches durch wiederholte und regelmäßige Nüchternblutzucker-messungen nach Transplantation dokumentiert wurde. Für Gruppe 2 wählten wir 10 Transplantatempfänger aus, bei denen ein manifester Diabetes Mellitus in der Vorgeschichte bekannt war. Hierbei stellte sich heraus, dass bei acht Patienten in dieser Gruppe ein Typ-2-Diabetes erst nach der Herztransplantation klinisch manifest wurde, wohingegen bei zwei Patienten ein Typ-1-Diabetes seit frühester Kindheit, also vor der Transplantation, festgestellt worden war. Die mittlere Dauer der Manifestation des Diabetes in dieser Untergruppe betrug 5.75 Jahre.

Zum Zeitpunkt unserer Studie litt keiner der Patienten an Diabetes-assoziierten Krankheiten oder typischen diabetischen Komplikationen. Die Eigenschaften der Patienten können den Tabellen 1 und 6 entnommen werden.

Für unsere Untersuchung haben wir das Auftreten und das Ausmaß der sympathischen Reinnervation des Transplantats nicht-invasiv mittels der PET und dem oben schon kurz beschriebenen neuartigen Tracer C-11 Epinephrin gemessen und dargestellt. Zusätzlich wurde am selben Tag eine elektrokardiographisch gesteuerte Radionuklid-ventrikulographie (Herzbinnenraumszintigraphie) durchgeführt, mit deren Hilfe wir die kardiale Funktion in Ruhe und unter Belastung (standardisiertes, Symptom-limitiertes Protokoll) darstellen wollten. Die Herzfrequenz, der Blutdruck und ein 12-Kanal-Elektrokardiogram wurden durchgehend während allen Untersuchungen aufgezeichnet und überwacht.

Vor Beginn der Studie wurden alle teilnehmenden Patienten mündlich sowie schriftlich mittels eines schriftlichen Patienteninformationsblattes eingehend über den Zweck und die praktische Durchführung der Studie aufgeklärt. Außerdem wurden sie auf die jederzeit bestehende Möglichkeit, die Untersuchungen ohne Angabe von Gründen abzubrechen, hingewiesen.

Bevor die Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten, mussten alle Teilnehmer schriftliche Einverständniserklärungen unterschreiben, die von der Ethikkommission der Technischen Universität München überprüft und genehmigt wurden.

## **2.2 Bestimmung des Innervationsstatus mittels PET**

### **2.2.1 Methodik der Positronen- Emissions- Tomographie (PET)**

Bei der Positronen- Emissions- Tomographie (PET) handelt es sich um ein modernes nuklearmedizinisches Verfahren, mit dem es möglich ist, regionale Stoffwechselvorgänge des menschlichen Körpers nicht-invasiv und in vivo darzustellen. Zur Visualisierung der zu untersuchenden Stoffwechselprozesse (in dieser Studie Vorgänge an sympathischen Nervenendigungen am Herzen) bedient man sich des Tracer-Prinzips: hierbei werden für die zu untersuchenden metabolischen Prozesse spezifische Tracersubstanzen (hier Epinephrin) mittels Positronen-emittierender Radionuklide markiert und dem Organismus zugeführt. Die markierten Tracersubstanzen nehmen am Metabolismus teil und ermöglichen es, über die Bestimmung der lokalen Aktivitätskonzentration, Informationen über die zu untersuchenden Stoffwechselprozesse zu gewinnen.

### **2.2.1.1 Herstellung der Radionuklide**

Die am häufigsten für die PET verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 (C-11), Stickstoff-13 (N-13), Sauerstoff-15 (O-15) und Fluor-18 (F-18). Diese chemischen Elemente sind regelmäßiger Bestandteil organischer Materie, wodurch Biomoleküle markiert werden können, ohne dabei ihre biochemischen Eigenschaften zu verändern. Ein weiterer Vorteil dieser Isotope ist ihre kurze Halbwertszeit, was zum einen eine geringere Strahlenexposition für den Patienten bedeutet, zum anderen wird die Durchführung mehrerer Untersuchungen an einem Tag möglich, wie in dieser Studie (Ostertag 1989; S. 315; Ter Pogoissan 1992; S. 1-2). Aufgrund der erwähnten sehr kurzen Halbwertszeit müssen die für die PET verwendeten Radionuklide jedoch direkt am Verbrauchsort hergestellt werden. Dies erfolgt an einem Zyklotron in einem sogenannten Targetsystem. Dabei werden die ursprünglich stabilen Atomkerne der Elemente mit Protonen und Deuteronen beschossen, um in einer Kernreaktion den instabilen, Positronen emittierenden Kern zu erhalten.

Ein Zyklotron besteht aus zwei Hohlelektroden, den sogenannten Dees, die durch einen Spalt voneinander getrennt sind. In diesem Spalt wird ein starkes elektromagnetisches Feld erzeugt. Im Zentrum der beiden Hohlelektroden befindet sich eine Ionenquelle, aus der die zu beschleunigenden Ionen (Protonen, Deuteronen oder negativ geladene Wasserstoffionen H) stammen. Die Teilchen werden durch ein Hochfrequenzmagnetfeld im Vakuum auf eine spiralförmige Bahn gelenkt und durch eine im Elektrodenspalt angelegte Wechselspannung beschleunigt, durchlaufen eine Spiralbahn mit zunehmendem Radius, wobei sie an Energie gewinnen und erreichen am Ende des Beschleunigungsrohres sowie des Strahlentransportprozesses den kühlbaren Targetbehälter. Dort treffen sie auf das Targetmaterial und lösen an dessen Atomen bestimmte Kernreaktionen aus, die zur Entstehung der entsprechenden Nuklide führen. Für die vorliegende Arbeit wurden C-11 und N-13 benötigt. C-11 wird durch das Eindringen eines Protons und das gleichzeitige Herausschlagen eines alpha-Teilchens (zwei Protonen und zwei Neutronen) aus einem Stickstoffkern produziert. Analoges gilt für das Isotop N-13, wobei hier die Grundlage ein Sauerstoffkern ist (O-16) (Wienhard 1989, S. 2-6).

### **2.2.1.2 Positronenzerfall**

Der sogenannte Positronenzerfall ( $\beta$ -Zerfall) ist das Bestreben spezieller instabiler Atomkerne radioaktiver Nuklide, in einen stabilen Energiezustand überzugehen. Dabei zerfällt ein Proton im Kern in ein Neutron, ein Positron und ein Neutrino. Positron und Neutrino werden aus dem Kern emittiert. Die frei werdende Energie wird auf das Positron und das Neutrino verteilt, wobei am häufigsten ein Drittel der maximalen Energie auf das Positron übergeht. Das Neutrino entweicht als masseloses ungeladenes Teilchen dabei ungehindert und ohne Interaktion mit seiner Umgebung. Das Positron hingegen tritt in Wechselwirkung mit der umgebenden Materie und wird dabei sehr schnell von einem Elektron in der Hülle eines benachbarten Atoms abgebremst.

Trifft das Positron als Antiteilchen auf ein Elektron, so wird die Masse beider Teilchen entsprechend der Einsteinschen Beziehung  $E=m \cdot c^2$  in elektromagnetische Strahlung umgewandelt. Bei diesem Annihilation genannten Prozess entstehen dem Impuls- und Energieerhaltungssatz gemäß zwei Photonen (Vernichtungsstrahlung) von je 511 keV, die in einem Winkel von annähernd 180 Grad zueinander emittiert werden. (Wienhard 1989; S1-2; Bacharach 1992; S. 14, 17; Ostertag 1989; S. 316).

### **2.2.1.3 Messung**

Ein solches Photonenpaar wird von den kreisförmig angeordneten Strahlungsdetektoren des PET Scanners registriert. Die Detektoren sind miteinander in Koinzidenz geschaltet, d. h. es wird immer dann ein Ereignis gemessen, wenn zwei gegenüberliegende Detektoren zum selben Zeitpunkt einen Gamma-Quanten erfassen. Auf diese Weise ist es möglich, zusammengehörige Photonen einander zuzuordnen und ihren Entstehungsort auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren zu ermitteln (Ortskodierung mittels elektrischer Kollimation). Bei der Positronen- Emissions- Tomographie wird also nicht die Positronenemission selbst, sondern deren Vernichtung nachgewiesen (Ostertag 1989; S. 316, Wienhard 1989; S. 2, 6-12). Die Detektoren bestehen meist aus BGO-Kristallen (Wismutgermanat  $\text{Bi}_4 \text{Ge}_3 \text{O}_{12}$ ), welche sich durch eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit auszeichnen. Ein Vernichtungs-Photon löst in solch einem Szintillationskristall durch Photo- oder Comptoneffekt einen Lichtblitz aus, der durch einen nachgeschalteten Photomultiplier in einen elektrischen Impuls verstärkend umgewandelt wird. Die gemessenen Impulse werden hernach über unterschiedliche Rekonstruktionsmethoden zu einem Bild mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zusammengefasst (Wienhard 1989; S. 10-11).

Die quantitative Messung der Aktivitätskonzentrationen wird jedoch in ihrer Aussagequalität durch verschiedene Faktoren beeinflusst, wodurch Korrekturen erfolgen bzw. Ergebnisse entsprechend interpretiert werden müssen, um ein möglichst exaktes Ergebnis zu erhalten.

Die räumliche Auflösung wird zum einen durch physikalische Prozesse beim Positronenzerfall, zum anderen durch technische Eigenschaften limitiert. Da die Positronenreichweite im Gewebe von der Zerfallsenergie des Isotops und der Gewebedichte abhängig ist, können Emission und Vernichtungsereignis unterschiedlich weit auseinander liegen (Bacharach 1992; S. 15). Die räumliche Auflösung der Tomographen liegt meist bei 5 mm bis 8 mm (Wienhard 1989; S. 13-14; Ter Pogossian 1992; S. 8). Des Weiteren ist die nicht unerhebliche Abschwächung der Gamma-Quanten im Körper des Patienten zu berücksichtigen. Dazu wird vor der eigentlichen Untersuchung eine individuelle Transmissionsmessung mit Hilfe von stabförmigen Linienquellen durchgeführt, die Absorption ermittelt und mit den Emissionsergebnissen verrechnet (Jordan, Knoop, 1999; S. 69-73).

### **2.2.2 Durchführung der PET-Untersuchung**

In der vorliegenden Studie wurde die PET eingesetzt, um den Innervationsstatus der Patienten zu ermitteln. Dazu wurde ein neuartiger Tracer, das C-11 Epinephrin verwendet, welches wie in der Literatur bereits beschrieben nach etablierter Methode hergestellt wurde (Chakraborty et al., 1993; S. 939-944). Das C-11 Epinephrin zeichnet sich im Gegensatz zu vorher angewandten Tracersubstanzen des (präsynaptischen) sympathischen Nervensystems (i. e. C-11 Hydroxyephedrin HED, I-123 Metaiodobenzylguanidin MIBG) durch einen physiologischeren Metabolismus aus: es wird nicht nur selektiv über den neuronalen uptake-1 Mechanismus in die präsynaptische Nervenendigungen aufgenommen, sondern zudem in ähnlicher Form wie der physiologische Neurotransmitter Noradrenalin vesikulär gespeichert und nimmt am Metabolismus teil (Nguyen et al., 1997; S. 780-785). Aufgrund dieser Charakteristika wird das C-11 Epinephrin insbesondere im Hinblick auf die Darstellung der neuronalen Integrität/der sympathischen Reinnervation als ein dem C-11 HED überlegener Tracer angesehen (Münch et al., 2000; S. 516-523). Wie die anderen oben erwähnten Tracer zeigt auch das C-11 Epinephrin eine hohe myokardiale Aufnahme, einen hohen Blut-/Gewebekontrast sowie eine rasche Entfernung aus dem Blut. Diese Eigenschaften resultieren in einer hervorragenden Bildqualität.

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 Schichten ermöglicht (Wienhard 1992; S. 805 – 806, Brix 1997; S. 1614-1616).

Den Patienten wurde ein intravenöser Zugang am Unterarm gelegt, hernach erfolgte die Lagerung im Scanner und es wurden Blutdruck und EKG dokumentiert.

Zu Beginn der Untersuchung stellte man zunächst die korrekte Darstellung des Herzens im Blickfeld des Scanners sicher. Hierfür injizierte man dem Patienten nach Positionierung im Scanner 74 MBq N-13 Ammoniak („scout scan“) und hielt die genaue Position des Patienten mit Hilfe eines schwachen Laserstrahls und einer Farbmarkierung auf dem Brustkorb fest.

Im Anschluß wurde die myokardiale Perfusion gemessen. Dazu wurde 5 Minuten nach i. v. – Applikation von 250-300 MBq N-13 Ammoniak über 30 Sekunden mittels einer automatischen Pumpe eine statische Aufnahme über 15 Minuten durchgeführt. Vor Injektion und nach Akquisitionsende wurden jeweils Puls und Blutdruck gemessen.

30 Minuten nach der Ammoniakinjektion wurde die oben beschriebene Transmissionsmessung durchgeführt. Die der Abschwächungskorrektur dienende Messung erfolgte mittels einer externen Germanium-68-Stabquelle und nahm etwa 10 – 15 Minuten in Anspruch.

Ungefähr 50 Minuten nach der Ammoniakinjektion wurde mit der eigentlichen Innervationsmessung begonnen. Dazu wurde den Patienten mittels einer automatischen Pumpe 200-450 MBq C-11 Epinephrin als langsamer Bolus über 30 Sekunden i. v. appliziert. Es wurde darauf geachtet, dass die spezifische Aktivität  $> 800$  Ci/mmol und die kalte Masse an Epinephrin  $< 50$   $\mu$ g betrug. Des Weiteren wurde eine möglichst minimale Zeitspanne zwischen Produktion und Injektion eingehalten. Anschließend wurde eine dynamische Emissionsmessung durchgeführt und innerhalb von 40 Minuten wurden 14 Raster (6x30, 2x60, 2x150, 2x300, 2x600 Sekunden) 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 C-11 markierten Metaboliten an der Blut-Aktivität festzuhalten, wurden 1, 5, 10, 20, und 40 Minuten nach C-11 Epinephrin-Injektion venöse Blutproben entnommen und analysiert.

### **2.2.3. Auswertung der PET-Daten**

Anhand der Transmissionsmessung, die vor der Tracerinjektion erfolgte, wird der Datensatz hinsichtlich der Abschwächung korrigiert. Dabei wird zu der regionalen Aktivität die lokale Abschwächung addiert, wodurch man für jeden Patienten, unabhängig von dem individuellen Körperumfang, vergleichbare Bilder erhält. Die abschwächungskorrigierten PET-Bilder wurden mittels 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 ist (Nekolla et al., 1998; S. 1313-1321). Mittels der N-13 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 dienen der qualitativen Bewertung der regionalen, myokardialen Perfusion. Die myokardialen Segmente wurden auf die dynamische Bilder-Sequenz der C-11 Epinephrin Retentionsdarstellung übertragen und die Zeit-/Aktivitätskurven wurden berechnet. Des Weiteren 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 C-11 Epinephrin- Metaboliten korrigiert. Diese waren während der PET- Untersuchung wie oben beschrieben in regelmäßig in Blutproben bestimmt worden. Anschließend wurde die myokardiale Epinephrin- Retention als Verhältnis der myokardialen Epinephrin- Aktivität nach 40 Minuten dividiert durch die entsprechende integrierte Input- Funktion berechnet (Scherer, Hoer, 1997; S. 181-185).

Das globale Ausmaß der Reinnervation wurde festgelegt als Prozentsatz der Polarmap, welcher eine Retention von 2,5 Standardabweichungen im Vergleich zu durchschnittlichen segmentalen Werten eines normalen Datensatzes, der aus 7 gesunden Freiwilligen bestand, vorwies (Munch et al. 2000, S. 516-523). Ferner wurden auch regionale Werte für die Epinephrin- Retention im Bereich der anteroseptalen, der lateralen und der inferioren Wand bestimmt, korrespondierend zu den einzelnen koronaren Gefäßversorgungsgebieten des Raums interventricularis anterior (LAD) und des Ramus circumflexus (LCX) der Arteria coronaria sinistra und der Arteria coronaria dextra (RCA). Anschließend bestimmten wir die neuronale Wachstumsrate, indem wir das Ausmaß der Reinnervation auf die Zeit zwischen Transplantation und PET-Untersuchung bezogen, als % LV Reinnervation/Jahr.

## **2.3 Beurteilung der linksventrikulären Funktion und der Hämodynamik mittels der Radionuklidventrikulographie (RNV)**

### **2.3.1 Methodik der RNV**

Die RNV ist ein nicht-invasives, nuklearmedizinisches Verfahren, mit dem durch radioaktive Markierung der Herzbinnenräume, der Kontraktionsablauf der Ventrikel 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 („Equilibrium“) im gesamten Blutvolumen. In der vorliegenden Arbeit wurde letztere Aufnahmemodalität 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. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass auch die Aktivität aus dem vor und hinter dem Herzen liegenden Blutraum mit dargestellt wird. Aus diesem Grunde 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 regionale Pumpfunktion der Ventrikel erhalten (Standke, 1997; S. 149).

#### **2.3.1.1 Radionuklidherstellung**

Für die RNV reinjiziert man den Patienten autologe Erythrozyten, die zuvor in einer kombinierten In- vivo/ In- vitro- Technik mit 800-1000 Mbq Technetium-99m Pertechnetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) markiert worden waren (Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures (2001, G24-G25).  $^{99m}\text{Tc}$  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 Tochtermoleküle gewonnen. Im Falle des Technetiumgenerators ist das Mutternuklid  $^{99}\text{Mo}$  an einen Ionenaustauscher gebunden. An diesem wird durch Elution mit physiologischer Kochsalzlösung das Chloridion gegen das Tochternuklid  $^{99m}\text{Tc}$  in Form des Pertechnetat-Ions ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) ausgetauscht. Das entstehende Eluat enthält das Natriumpertechnetat zu weiteren Verarbeitung. Bei  $^{99m}\text{Tc}$  handelt es sich um einen reinen Gammastrahler, der unter Abgabe von 141 keV zerfällt (Kirsch, 1992; S. 334-335).

### **2.3.1.2 Messung**

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

### **2.3.2 Durchführung der Belastungstests/Erfassung der Leistung und Funktion des linken Ventrikels**

Die Patienten erhielten einen peripheren Venenzugang am Unterarm, danach wurde ihnen Blut abgenommen, um die radioaktiv- markierten Eigenerythrozyten herzustellen. Die Patienten wurden in halbaufrechter Position auf einem Fahrradtisch gelagert und an ein EKG-Gerät sowie ein automatisches Blutdruckmessgerät angeschlossen. Die Gammakamera wurde auf LAO (left anterior oblique) 40 Grad eingestellt. Dies bedeutet, dass die Aufnahmen aus der linken, vorderen und schrägen Position angefertigt wurden. Hierbei 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 <sup>99m</sup>Tc markierten Erythrozyten reinjiziert. Um eine Gleichverteilung zu erreichen, wurde nach einer Wartezeit von 5 Minuten mit den Aufnahmen begonnen. Wie oben bereits dargelegt, erfolgte dies mittels EKG-getriggter Äquilibrium- RNV.

Die registrierten Szintigramme wurden dabei computergesteuert den einzelnen Abschnitten des Herzzyklus zugeordnet (EKG-Triggerung). 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 eine Zeitspanne von 3 Minuten.

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 Minuten, wobei die erste Minute der hämodynamischen Stabilisation diente und keine Aufnahme erfolgte.

In den verbleibenden 3 Minuten wurden die Daten nach denselben Parametern wie bei der Ruheaufnahme akquiriert. Anschließend wurde die Belastung alle 4 Minuten um jeweils 50 Watt erhöht während die Akquisition wie oben beschrieben immer über 3 Minuten nach einer Aufnahmepause von einer Minute erfolgte. Die Dauer des Belastungstest wurde durch die vom Patienten angegebenen Symptome limitiert: Beinschwäche, allgemeine Erschöpfung oder Dyspnoe bestimmten die maximale Belastungsstufe.

In der abschließenden post-stress- Phase wurde 3 Minuten nach Beendigung der Belastung eine abschließende Aufnahme angefertigt. Während der gesamten Belastungsphase und auch in der folgenden post- stress- Phase wurden kontinuierlich EKG, Blutdruck und Puls dokumentiert.

### 2.3.3 Auswertung der RNV-Daten

Die Auswertung der bei der RNV gewonnenen Daten erfolgte mittels kommerziell erhältlicher Software (Fa Gaede, Freiburg, Deutschland) 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:

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

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

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

EF= Ejektionsfraktion

$V_e$ = maximale Entleerungsrate in der Systole

$V_f$ = maximale Entleerungsrate 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 (RPP) als Maß für die Herzarbeit berechnet, dieses ist das Produkt aus Herzfrequenz (HF) und systolischem Blutdruck (RR syst):

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

## **2.4 Statistische Analyse**

Die Werte sind als Mittelwerte +- Standardabweichung dargestellt. Die Ergebnisse in den beiden Gruppen wurden mit dem t-test für unabhängige Variablen sowie mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Beziehungen zwischen Paaren von kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson dargestellt und auf Signifikanz getestet mit der r auf z Transformation nach Fisher. Vergleichbare Korrelationsmaße, die einen allgemeinen Zusammenhang messen (z. B. Kendalls Tau oder Spearmans Rho) wurden zur Unterstützung durchgeführt und lieferten dieselben Ergebnisse. Eine stufenweise Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Beeinflussungsfaktoren der neuronalen Wachstumsrate zu erkennen. P-Werte kleiner als 0.05 wurden als signifikant definiert.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Myokardiale Durchblutung**

Die normale myokardiale Durchblutung und Integrität konnte bei allen Patienten durch das Fehlen von Perfusionsdefekten in der PET (definiert als eine N-13 Ammonia Aufnahme unter 50% des Maximalwertes) festgestellt werden (Tabelle 3). Strukturelle Schäden des Myokards, welche zu einer Beeinträchtigung der sympathischen Reinnervation führen können, wurden so ausgeschlossen.

### **3.2 Sympathische Reinnervation bei Patienten mit Diabetes Mellitus**

#### **Gibt es eine Reinnervation bei Diabetikern?**

Die Ergebnisse der PET Untersuchungen mit dem Tracer C-11 wurden für alle Patienten der Studie in den Tabellen 2 und 7 zusammengefasst. Wir konnten bei 8 von 12 Patienten der Kontrollgruppe und bei 6 von 10 Patienten mit Diabetes Mellitus eine regionale Wiederherstellung der präsynaptischen myokardialen Katecholamin-Speicherkapazität auf normales Niveau nachweisen. Die Werte der regionalen und globalen Epinephrin-Konzentration zeigen, dass die sympathische Reinnervation bei Patienten mit Diabetes Mellitus insgesamt geringer und begrenzter ausfällt, als in der Kontrollgruppe.

Die Reinnervation bei den Diabetikern bleibt genauso wie in der Kontrollgruppe regional begrenzt und auf das Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior (RIVA oder LAD) beschränkt. Abbildung 14 zeigt Beispiele von PET-Untersuchungen bei repräsentativen diabetischen und nicht-diabetischen Patienten.

Trotz des Auftretens der Reinnervation waren deren tatsächliches Ausmaß sowie die jährliche neuronale Wachstumsrate beide signifikant vermindert bei diabetischen Patienten (Abbildungen 1, 2, 12, 13, 14). Die neuronale Wachstumsrate stand in signifikanter umgekehrter Korrelation zum Patientenalter ( $r = 0.58$ ,  $p$ -Wert = 0.004) und zum Alter bei Transplantation ( $r = 0.49$ ,  $p$ -Wert = 0.02), aber korrelierte nicht mit dem Alter des Spenders, Body Mass Index, Körpergewicht oder systolischem Blutdruck.

Nachdem alle Variablen in ein Stufenregressionsmodell eingegeben wurden, stellte sich das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus als unabhängiger Beeinflussungsfaktor der reduzierten neuronalen Wachstumsrate heraus. Der einzige andere unabhängige Determinant in diesem Modell war ein höheres Patientenalter.

### **3.3 Systemische Hämodynamik (linksventrikuläre Funktion) und Belastbarkeit**

Die Ergebnisse der hämodynamischen Parameter und der linksventrikulären Funktion in Ruhe, unter Belastung und in der frühen Erholungsphase sind in den Tabellen 4, 5, 8 dargestellt. Unsere Studie zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den diabetischen und den nicht-diabetischen Patienten bis auf eine leichte, noch im Normbereich liegende, aber signifikant erniedrigte globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in Ruhe und bei Belastung sowie eine ebenfalls erniedrigte Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung bei den Patienten mit Diabetes. Sowohl der Anstieg der Herzfrequenz ( $\Delta$ -HF) als auch der Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $\Delta$ -LV-EF) waren bei den diabetischen Patienten signifikant niedriger, als in der Kontrollgruppe (Abbildungen 3-6). So hatten die Patienten mit Diabetes Mellitus im Mittel eine LV-EF in Ruhe von  $58 \pm 10\%$  gegenüber einem Wert von  $70 \pm 7\%$  in der Kontrollgruppe ( $p$ -Wert kleiner 0.01). Die mittlere LV-EF bei Belastung betrug bei den Diabetikern  $61 \pm 12\%$  und in der Kontrollgruppe  $77 \pm 5\%$  ( $p$ -Wert kleiner 0.01).

### **3.4 Beziehung der Ergebnisse des Belastungstests zur Reinnervationsmessung**

Die myokardiale Epinephrin-Retention korrelierte mit keinem hämodynamischen Parameter in Ruhe oder unter Belastung, aber sie war signifikant korreliert mit Anstiegen der Herzfrequenz und der Ejektionsfraktion unter Belastung bei allen Patienten ( $r=0.604$ ,  $p$ -Wert= 0.004 sowie  $r=0.558$ ,  $p$ -Wert=0.009 respektive). Aus der Berechnung der partiellen Korrelation innerhalb der beiden Untergruppen Diabetiker und Nichtdiabetiker konnten folgende Schlüsse gezogen werden (Abbildungen 9 und 10): Es besteht ein positiv gerichteter signifikanter (linearer) Zusammenhang zwischen der maximalen Epinephrin-Retention (EPI) und dem Anstieg der Ejektionsfraktion (delta EF) sowie dem Anstieg der Herzfrequenz (delta HF) (EPI gegen delta EF  $r=0.524$ ,  $p$ -Wert=0.018; EPI gegen delta HF  $r=0.5722$ ,  $p$ -Wert=0.008).

## **4. Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse**

#### **4.1.1 Innervationsstatus**

Wie bereits erwähnt, wurde in unserer PET-Untersuchung zur Bestimmung und Visualisierung des Innervationsstatus der neuartige Tracer C-11-Epinephrin eingesetzt. Dieser Tracer verhält sich ähnlich den physiologischen Neurotransmittern an den synaptischen Nervenendigungen und spiegelt nicht nur die neuronalen Uptake, sondern auch den Metabolismus und die vesikuläre Speicherkapazität wieder (Munch et al., 2000; S. 522). Epinephrin dient physiologischerweise in geringem Ausmaß als Neurotransmitter, ist jedoch primär ein zirkulierendes Katecholamin, welches gemeinsam mit Norepinephrin im Nebennierenmark und anderen chromaffinen Geweben produziert wird. Epinephrin wird bei hoher Ausbeute und spezifischer Aktivität mittels N-Methylierung des Norepinephrins durch C-11 radioaktiv markiert (Chakraborty et al., 1993; S. 939-944). C-11-Epinephrin zeigt am Myokard einen dem Noradrenalin ähnlichen Stoffwechsel. Es hat eine hohe Affinität für den uptake-1 Kanal und obschon es durch die Monoaminoxidase (ebenso wie Norepinephrin) abgebaut wird, sorgt die effiziente vesikuläre Speicherung des C-11-Epinephrins für eine sehr langsame Verringerung der Radioaktivität im Bereich des Herzens. In einer Studie mit isoliert perfundierten Rattenherzen resultierte die Gabe von Desipramin (Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer) nach C-11-Epinephrin Infusion in einem deutlich vermindertem washout des Tracers verglichen mit C-11-Hydroxyephedrin (Nguyen et al., 1997; S. 780-785). Daraufhin wurde postuliert, dass C-11-Epinephrin nicht nur ein Tracer des neuronalen Wiederaufnahmemechanismus mittels uptake-1 ist, sondern im Gegensatz zu C-11-Hydroxyephedrin zudem die vesikuläre Speicherung reflektiert. Die Metabolisierung des C-11-Epinephrins im Plasma ist beträchtlich und muss bei der Berechnung der Retentionsindices berücksichtigt werden. In einer früheren Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Metabolismus-korrigierten Retentionswerte des C-11-Epinephrins bei gesunden Probanden diejenigen des C-11-Hydroxyephedrins deutlich übertreffen und dass denervierte Patienten niedrige Retentionswerte zeigten (Munch et al., 2000; S. 516-523). Hieraus schlussfolgerte man, dass das C-11-Epinephrin sensitiver für pathologische Zustände der neuronalen Integrität sein könne und durch sein physiologischeres Verhalten auch besser geeignet sein könne für die Evaluation des kardialen präsynaptischen sympathischen Nervensystems.

Aus diesem Grund ist es möglich, 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 zu treffen. Innerhalb unseres untersuchten Kollektivs von 10 Patienten erwiesen sich 6 Teilnehmer als reinnerviert, 4 waren denerviert geblieben. Wir konnten somit erstmals zeigen, dass es auch bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage zu einer sympathischen Reinnervation kommt. Diese bleibt jedoch, ähnlich wie bei Nicht-Diabetikern regional begrenzt und auf das Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior (RIVA oder LAD) beschränkt. Trotz des Auftretens der sympathischen Reinnervation waren deren tatsächliches Ausmaß sowie die jährliche neuronale Wachstumsrate beide signifikant vermindert bei diabetischen Patienten (Abbildungen 1, 2, 12, 13 und 14).

Aufgrund der relativ niedrigen Anzahl der untersuchten Patienten ließ sich die These, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Reinnervation mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Transplantation steigt (Bengel et al., 2002; S. 832), d. h. 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, in dieser Studie nicht statistisch signifikant belegen. Ein entsprechender Trend war jedoch erkennbar. Ähnliches gilt für ein niedrigeres Durchschnittsalter sowohl des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation als auch des Spenders in der Gruppe der reinnervierten Patienten. Unter Berücksichtigung statistisch signifikanter negativer Korrelationen zwischen sowohl dem Empfänger- als auch dem Spenderalter und der maximalen Epinephrinretention in früheren Studien mit größeren Fallzahlen (Bengel et al., 2002; S. 832-833) dürfte auch hier die relativ niedrige Probandenzahl der Grund für die mangelnde Signifikanz sein.

#### **4.1.2 Funktionelle Auswirkungen der Reinnervation**

Da für diese Studie keine Kontrollgruppe mit 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 sowohl mit als auch ohne einen Diabetes eine leichte Ruhetachykardie (Gesunde  $68 \pm 6$  gegenüber Transplantierten ohne Diabetes  $91 \pm 13$  sowie gegenüber Transplantierten mit Diabetes  $91 \pm 9$ ).

Dies ist, wie bereits erläutert, begründet in der parasymphathischen Denervation des transplantierten Herzens (Hosenpud, Morton, 1991; S. 177), die offensichtlich auch bei sympathisch reinnervierten Transplantatherz fortzubestehen scheint.

Die LVEF der Herztransplantierten ohne Diabetes hingegen war in Ruhe nahezu identisch mit derjenigen der herzgesunden Gruppe (Ges.:  $68 \pm 6$  vs. Trans.:  $70 \pm 7$ ). Die LVEF der Herztransplantierten mit Diabetes zeigte sich hierzu hingegen signifikant reduziert ( $58 \pm 10$ ), lag jedoch noch im Normbereich. Unter Belastung konnte dann insgesamt ein deutlicher Anstieg sowohl der Herzfrequenz und des RPP als auch der LVEF beobachtet werden, die Maximalwerte blieben jedoch deutlich niedriger als die der Herzgesunden unter gleicher Belastung (HF: Trans.:  $135 \pm 23$  vs. Ges.:  $142 \pm 17$ ; RPP: Trans.:  $24137 \pm 3745$  vs. Ges.:  $27013 \pm 5051$ ; maximale LVEF: Trans.:  $78 \pm 7$  vs. Ges.:  $82 \pm 5$ ; maximale Belastungszeit: Trans.:  $7,2 \pm 2,3$  vs. Ges.  $9,8 \pm 1,6$ ). Die körperliche Leistungsfähigkeit der herztransplantierten Patienten ist somit deutlich herabgesetzt, da, je nach Grad der sympathischen Reinnervation, die rasche Sympathikus-vermittelte Anpassungsreaktion mittels positiver Chrono- und Inotropie mehr oder weniger stark zum Tragen kommt. Auch in der Erholungsphase ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen Transplantierten und Herzgesunden: So zeigen sich 3 Minuten nach Beendigung der Belastung alle wichtigen hämodynamischen Parameter weiterhin deutlich erhöht (HF:  $114 \pm 15$ ; RPP:  $18697 \pm 4670$ ; LVEF:  $77 \pm 5$ ). Hier scheint 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, ursächlich zu sein.

Unsere Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den diabetischen und den nicht-diabetischen Patienten bezüglich der oben angegebenen hämodynamischen Parameter bis auf eine leichte, noch im Normbereich liegende, aber signifikant erniedrigte globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowohl in Ruhe als auch bei Belastung sowie in der Erholungsphase. Des Weiteren zeigt sich ähnlich wie bei den nicht-diabetischen nicht-reinnervierten Patienten eine im Vergleich zu Herzgesunden erhöhte Ruheherzfrequenz, sowie einen nur geringen Anstieg derselben unter Belastung bei den Patienten mit Diabetes Mellitus (Tabelle 8). Sowohl der Anstieg der Herzfrequenz (delta-HF) als auch der Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion (delta-LV-EF) waren bei den diabetischen Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Abbildungen 3 bis 6). Ferner zeigte sich ein sowohl in Ruhe als auch unter maximaler Belastung sowie in der Erholungsphase erhöhtes Rate-Pressure-Product bei den diabetischen Patienten (Tabelle 8). Diese Phänomene können als Hinweis für die bei diabetischen Patienten häufige Kardiomyopathie sowie eine verminderte Herzfrequenzvariabilität im Rahmen einer kardial-autonomen diabetischen Neuropathie gedeutet werden.

## **4.2 Verschiedene Muster der sympathischen Reinnervation und Diabetes Mellitus**

Es ist bekannt, dass die Neuropathie, welche einen Diabetes verkomplizieren kann, oftmals auch das autonome Nervensystem beteiligt. Wie eingangs bereits erwähnt wird die kardial-autonome Neuropathie traditionell durch kardiovaskuläre Reflextests diagnostiziert. Allman et al. (Allman, 1993; S.1425-32) waren die ersten, die mittels des Tracers C-11-HED und der PET ein für die Diabetes-assoziierte kardiale autonome Neuropathie charakteristisches regionales myokardiales Denervationsmuster beschrieben, das die apicale, inferiore, und laterale Wand betraf. Durch eine weitere Studie konnte dieses regional heterogene Muster der HED-Retention bestätigt werden und ein weiterer Aspekt aufgezeigt werden: bei den diabetischen Patienten zeigte sich eine proximale Hyperinnervation, die gleichzeitig die distale Denervation verkompliziert (Stevens et al., 1998; S. 961-968). Daraufhin wurde spekuliert, dass dieses Muster in einer potentiell lebensbedrohlichen elektrischen myokardialen Instabilität resultieren könnte und den vorteilhaften Effekt einer  $\beta$ -Blockade bei Diabetikern erklären könnte. Longitudinale Verlaufsstudien der Reinnervationsmuster bei Diabetikern zeigten, dass sich Defekte der linksventrikulären Innervation in Abhängigkeit von einer guten oder schlechten glykämischen Kontrolle verbessern bzw. verschlechtern können (Stevens et al., 1999; S. 92-101). Die oben beschriebenen regionalen Muster der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie beim Menschen konnten durch Beobachtungen am Rattenmodell eines Streptozotocin-induzierten Diabetes reproduziert und bestätigt werden. Des Weiteren postulierten die Autoren eine Korrelation zwischen der regional reduzierten HED-Retention und dem regional reduzierten myokardialen neuronalen Wachstumsfaktor, welche zu der Schädigung der sympathischen neuronalen Integrität beitragen könnte.

Andere Studien konzentrierten sich auf die Beziehung zwischen diabetischer Neuropathie und myokardialen Blutfluss. Stevens et al. konnten signifikante Reduktionen des globalen myokardialen Blutflusses sowie der Flussreserve während Adenosin-provozierter Vasodilatation in neuropathischen diabetischen Probanden verglichen mit nicht-neuropathischen Individuen sowie mit Nicht-Diabetikern (Stevens, 1998; S. 1575-84) nachweisen. Auf der anderen Seite dokumentieren Di Carli et al. eine verminderte Flussantwort auf Adenosin bei Diabetikern mit und ohne PET-definierter kardialer autonomer Neuropathie verglichen mit gesunden Probanden.

Hierbei zeigt sich auch, dass die Flussreaktion auf sympathische Stimulation durch den Endothel-vermittelten Kälte-Druck-Versuch bei Diabetikern mit Neuropathie deutlich reduzierter ausfällt als bei Diabetikern ohne Neuropathie oder bei Normalpersonen (Di Carli, 1999; S. 813-819).

Bengel et al. konnten in früheren Studien zeigen, dass die sympathische Reinnervation des transplantierten Herzens nach einem regional heterogenen Muster verläuft: Erste Spuren der Wiedereinsprossung von Nervengewebe werden gewöhnlich an der basalen Vorderwand des Herzens beobachtet. Es folgt die Ausdehnung auf die Herzspitze, das Septum und die Seitenwand zu späteren Zeitpunkten während inferiore Anteile des Herzens denerviert bleiben. Die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Verlaufsmuster der Reinnervation ist das Wiedereinwachsen der Nervenfasern entlang arterieller Leitstrukturen (LAD, RCX, etc.) (Bengel et al., 2002; S. 831-835; Bengel et al., 1999; S. 1866-1871). Unsere Ergebnisse einer verminderten sympathischen Nervenregeneration in basalen Abschnitten des Myokards der diabetischen Patienten bestätigen die Schlussfolgerung vorheriger Studien bei nicht-transplantierten diabetischen Patienten nicht, in denen eine regionale Hyperinnervation in basalen Myokardanteilen dokumentiert wurde (Stevens et al., 1998; S. 961-968).

Die Resultate unserer Studie stehen aber auch im Widerspruch zu anderen früheren Bildgebungsstudien, welche postulieren, dass ein Diabetes Mellitus die regionale Regeneration der Innervation der inferioren Anteile des Herzens und der Herzspitze behindere (Hattori et al., 1996; S. 1985-1990). Es gibt im Wesentlichen zwei Faktoren, die hier angeführt werden können, um diese Unstimmigkeiten zu früheren Publikationen zu erklären: Zuerst ist zu erwähnen, dass wir zum ersten Mal und als eines der wenigen Zentren der Welt mit C-11 markiertes Epinephrin als Tracer bei der Bildgebung benutzt haben. Epinephrin ist ein genuiner Neurotransmitter, der nicht nur die präsynaptische Katecholaminaufnahme, sondern auch die vesikuläre Speicherkapazität widerspiegelt sowie aktiv am neuronalen Metabolismus teilnimmt.

Der Tracer C-11-Epinephrin bietet somit entscheidende Vorteile gegenüber anderen, früher benutzten PET-Tracern wie dem C-11 Hydroxyephedrin, einem Katecholamin-Analogon, das überwiegend die Aufnahme in die (präsynaptischen) Nervenendigungen und nicht die vesikuläre Speicherkapazität in Nervenendigungen darstellt, und dem I-123 Metaiodobenzylguanidin, welches auch ein Katecholamin-Analogon ist, das für konventionelle szintigraphische Aufnahmen bei niedriger Auflösung und ohne absolute Quantifizierung benutzt wird. Außerdem kann bei I-123 MIBG die in vivo Biokinetik nicht in vergleichbarem Detail bestimmt werden.

Die Unterschiede im biologischen Verhalten der einzelnen Analoga könnten für die nicht einheitlichen Ergebnisse bei der Bildgebung verantwortlich sein.

Im Gegensatz dazu kann man sich auf Epinephrin als physiologisches Biomolekül verlassen (DeGrado et al., 1993; S. 1287-1293; Nguyen et al., 1997; S. 780-785). Das vorher schon beobachtete Muster einer verminderten Aufnahme von I-123 Metaiodobenzylguanidin in inferiore Herzwandabschnitte von diabetischen Patienten ist als unspezifisch anzusehen, da diese Aufnahme auch bei Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, Kardiomyopathien und anderen Erkrankungen nachgewiesen werden konnte (Flotats et al., 2004; S. 587-602).

In diesem Zusammenhang kommen wir zu einem anderen Unterschied zwischen unserer Studie und früheren Arbeiten auf diesem Gebiet. Wir haben am Modell des transplantierten Herzens geforscht, um mögliche Effekte eines Diabetes Mellitus auf die sympathische Reinnervation aufzudecken. Zu diesem Modell ist einerseits zu sagen, dass es sich um eine sehr spezielle Patientengruppe handelt und dass deshalb die Ergebnisse nicht unvorsichtig auf alle Patienten, die an einem Diabetes Mellitus leiden, übertragen werden dürfen. Auf der anderen Seite muss darauf hingewiesen werden, dass unser Modell sehr sauber und störungsfrei ist: Die komplette Denervation nach Herztransplantation ist für alle Patienten der Startpunkt für die neuronale Regeneration und ein engmaschiges klinisches Nachuntersuchungsprogramm zusammen mit dem Ausschluss anderer Krankheiten gewährleisten vergleichbare Bedingungen für alle Patienten unserer Studie. Unser Modell konzentriert sich primär auf die neuronale Regeneration an sich, wohingegen die Ergebnisse vorheriger Studien der Innervation bei nicht-transplantierten Patienten eine Mischung aus Degeneration, Regeneration, Dysfunktion und der physiologischen Heterogenität der Nervenendigungen nahe legen. Zusammen genommen haben jedoch alle aufgeführten Studien dazu beigetragen, unsere Wahrnehmung der komplexen und wichtigen Beziehung zwischen myokardialer Neuropathie, Flussregulation, Arrhythmie und Prognose bei diabetischen Patienten zu schärfen.

### **4.3 Neuronale Regeneration und Diabetes Mellitus**

Die genauen molekularen Mechanismen, durch die ein Diabetes das neuronale Wachstum zum Herzen beschädigt, können durch diese klinische Studie alleine nicht aufgeklärt werden. Myokardiale Ischämiezustände oder Transplantatabstoßungsepisoden wurden durch Funktionstests und endomyokardiale Biopsie im Rahmen der klinischen Nachuntersuchungen der Patienten ausgeschlossen.

Zusätzlich konnten wir durch den Nachweis einer normalen myokardialen Perfusion während der PET-Untersuchungen strukturelle Schäden am Herzen ausschließen. Man kann spekulieren, dass Nervenwachstumsfaktoren, die von Zielorganen sezerniert werden und eine wichtige Rolle bei der Erhaltung und Erholung der neuronalen Strukturen spielen, einen möglichen Erklärungsansatz bieten. Neue experimentelle Studien konnten zeigen, dass diese speziellen Proteine in diabetischen Herzen vermindert sind, wahrscheinlich wegen kardiomyopathischer Effekte vor dem Hintergrund veränderter metabolischer Bedingungen (Schmid et al., 1999; S. 603-608; Zarich et al., 1989; S. 1000). An Tiermodellen zeigte sich, dass sowohl das Wachstum efferenter als auch afferenter Bahnen des autonomen Nervensystems behindert wird (Gouty et al., 2001; S. 86-95). Die direkten Auswirkungen einer Hyperglykämie und einer Insulinresistenz auf den myokardialen Zellstoffwechsel könnte zur chronischen linksventrikulären Dysfunktion (Kardiomyopathie) bei Diabetikern beitragen (Averdano et al., 1999; S. 1443; Teagtmeyer et al., 2002; S. 1727; Young et al., 2002; S. 1861). Es konnte bereits in vorherigen Studien klar demonstriert werden, dass eine rigorose Kontrolle des Blutzuckers beim Menschen nicht nur einen Schutz gegenüber den mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes verleiht, sondern auch die autonome Funktion bei diabetischen Patienten verbessern kann (Muhr-Becker et al., 1999; S. 306-312; UK Prospective Study Group, 1998; S. 837-853). Im Einklang mit diesen Ergebnissen kann auch die leichte Reduktion der globalen ventrikulären Funktion bei unseren diabetischen Patienten als ein weiterer Indikator der diabetischen kardiomyopathischen Effekte aufgefasst werden.

Die Ergebnisse unserer Studie haben weit reichende klinische Bedeutung, da sie den Nutzen einer nuklearmedizinischen Bildgebung bei der Erkennung einer Beeinträchtigung der kardial autonomen Innervation im Verlauf eines Diabetes Mellitus untermauert. Auch hier konnten frühere Studien bereits andeuten, dass die moderne nuklearmedizinische Bildgebung Veränderungen auf der Ebene des autonomen Nervensystems besser und in früheren Stadien erkennbar machen kann als die konventionellen autonomen Reflextestuntersuchungen (Hattori et al., 1996; S. 1985-1990; Stevens et al., 1998; S. 961-968; Turpeinen et al., 1996; S. 1083-1090).

Darüber hinaus unterstützen unsere Beobachtungen, die These, dass eine, wenn auch langsamere Regeneration von Nervengewebe auch bei diabetischen Patienten noch möglich ist, und dass eine wiederhergestellte Innervation mit einer verbesserten kardialen Belastbarkeit und Lebensqualität trotz diabetischer Stoffwechsellage einhergeht. In diesem Zusammenhang sollte betont werden, dass Strategien, welche die autonome Funktion bewahren und verbessern wollen sowie eine bessere glykämische Kontrolle zum Ziel haben, es wert sind, weiter verfolgt zu werden. Auch wenn noch weitere Studien benötigt werden, um eine klare klinische Rolle herauszuarbeiten, hat die adrenerge neuronale Bildgebung doch ein großes Potential als wirksames Instrument zur Identifikation von Risikopatienten und als führende Therapieplanung in der nahen Zukunft.

#### **4.4 Schwächen der Studie**

Entsprechend des sehr strengen Studienprotokolls war es notwendig, bei der Auswahl der Probanden für diese Studie eine ganze Reihe von Ein- bzw. Ausschlusskriterien zu beachten. Die Tatsache, dass die zu selektierenden herztransplantierten Patienten per se schon ein gesundheitlich relativ beeinträchtigtes Patientengut darstellten, resultierte in einer begrenzten Anzahl geeigneter Patienten.

Ferner konnte aufgrund des Aufwandes und der vergleichsweise beträchtlichen Kosten für die durchgeführten Untersuchungsmodalitäten keine sehr große Patientenzahl (10 herztransplantierte Probanden mit Diabetes nahmen an der Studie teil) rekrutiert werden. Obwohl die Anzahl der untersuchten Patienten ausreichte, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen herauszuarbeiten, gelang es dennoch teilweise nicht, Ergebnisse früherer Studien mit vergleichbarer Thematik, jedoch deutlich größeren Patientenkollektiven zu reproduzieren. Jedoch ließ sich in den meisten Fällen (z. B. Korrelation des Spender- bzw. Empfängeralters mit Auftreten der sympathischen Reinnervation) ein Trend in Richtung der vormals gewonnenen Erkenntnisse verzeichnen.

Im Zusammenhang mit der strengen Selektion der an dieser Studie teilnehmenden Patienten ergeben sich weitere problematische Aspekte. Da die Probanden in der Lage sein mussten, einen doch relativ anstrengenden Belastungstest über eine gewisse Zeit zu bewältigen und außerdem noch einen Diabetes Mellitus vorweisen sollten, was wie eingangs erwähnt worden ist, als eine relative Kontraindikation für eine Herztransplantation angesehen wird, konnte aus dem zur Verfügung stehenden Kollektiv herztransplantierten Patienten keine beliebige oder für den Durchschnitt repräsentative Auswahl getroffen werden.

Die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf Herztransplantierte im Allgemeinen ist also nicht uneingeschränkt möglich.

Im Hinblick auf die Funktionstests war es zur Anfertigung stabiler und reproduzierbarer RNV-Bilder notwendig, dass die jeweilige Belastungsstufe über 4 Minuten durchgehalten wurde. Dies sowie möglicherweise limitierende somatische Neuropathien, die bei Diabetikern sehr häufig auftreten, mag eventuell zur Beendigung des Tests vor maximaler kardiovaskulärer Ausbelastung durch Ermüdung der Beine beigetragen haben. Zwar wurden keine objektiven Messungen der kardiovaskulären Ausbelastung vorgenommen, jedoch wurden die Probanden dazu ermutigt, den Test bis zur absoluten subjektiven Erschöpfung durchzuhalten.

## **5. Zusammenfassung und Ausblick**

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

Es hat sich gezeigt, dass die betroffenen Patienten meist sehr von einer Transplantation profitieren. Vor dem Hintergrund der vorher bestehenden schweren Herzinsuffizienz erfahren diese Patienten bei komplikationslosem Verlauf der Transplantation meist eine deutliche Verbesserung hinsichtlich ihrer körperlichen Belastbarkeit und funktionellen hämodynamischen Parameter. Jedoch bleiben im Vergleich zu Herzgesunden für lange Zeit nach der Transplantation bedeutende physiologische Unterschiede bestehen.

Wesentliche Ursache dieser subnormalen Belastungskapazität ist die veränderte Hämodynamik des transplantierten Herzens. Aufgrund der bei der Transplantation notwendigerweise stattfindenden kompletten sympathischen und parasympathischen Denervation des Spenderherzens, zeigen herztransplantierte Patienten nicht nur eine charakteristische Ruhetachykardie, sondern auch einen verzögerten und zudem geringeren maximalen Herzfrequenzanstieg bei Belastung. Des Weiteren bleibt die LVEF unter maximaler Belastung vergleichsweise reduziert.

Diese chrono- und inotropen Inkompetenzen führen dazu, dass herztransplantierte, denervierte Patienten in ihrer Belastungstoleranz im Vergleich zu herzgesunden Patienten deutlich eingeschränkt sind.

In der letzten Zeit konnte jedoch mit Hilfe verschiedenster Untersuchungsmodalitäten nachgewiesen werden, dass es in einem gewissen zeitlichem Abstand zur Transplantation bei vielen Patienten zu einem Wiedereinsprossen der sympathischen Nervenfasern kommt.

Diese Reinnervation bleibt zwar regional begrenzt und zeigt in Ruhe kaum Auswirkungen, jedoch lassen sich bei Belastung einige signifikante Verbesserungen dokumentieren. Besonders die verbesserte chronotrope Antwort unter Belastung im Sinne einer raschen und bis auf Normalwerte ansteigenden Herzfrequenz ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen. Zudem zeigen die reinnervierten Patienten eine deutlich verbesserte linksventrikuläre Auswurfleistung sowie höhere maximale Belastungsstufen.

Die sympathische Reinnervation geht also mit einer physiologischeren Frequenzanpassung und einer mit der Norm vergleichbaren körperlichen Leistung einher. Insgesamt kommt es hierdurch zu einer signifikanten Verbesserung der Belastungstoleranz.

Das Ziel dieser Studie war es, vor dem Hintergrund dieser bereits bekannten Tatsachen, den Einfluss eines Diabetes mellitus auf die sympathische Reinnervation und die funktionelle Belastbarkeit zu untersuchen. Dazu wurden 10 herztransplantierte Patienten, bei denen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor oder nach Transplantation ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde (acht Patienten wiesen einen Typ II Diabetes auf, zwei erkrankten schon im jugendlichen Alter an einem Typ I Diabetes; durchschnittliche Diabetesdauer in Relation zur Transplantation  $49 \pm 28$  Monate) mittels PET und C-11-Epinephrin auf ihren Innervationsstatus hin untersucht. Ferner wurden anhand der RNV mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Eigenerthrozyten die hämodynamischen Veränderungen in Ruhe, bei Belastung sowie in der Erholungsphase dokumentiert.

Unsere Studie zeigt am Modell der Reinnervation von herztransplantierten Patienten, dass ein Diabetes Mellitus ein unabhängiger Beeinflussungsfaktor der sympathischen neuronalen Regeneration ist. Die Regenerationskapazität der myokardialen Innervation wird beeinträchtigt, aber nicht komplett aufgehoben. Erstmals konnte gezeigt werden, dass es auch bei Diabetikern, wenn auch regional begrenzt zu einer gewissen sympathischen Reinnervation kommt. Trotz eines langsameren Wachstums, bleibt die Wiederherstellung sympathischer Nervenendigungen physiologisch relevant, wie die verbesserte Belastbarkeit unter Stressbedingungen bei reinnervierten diabetischen Patienten zeigt. Die Schädigung der Regenerationskapazität der sympathischen Neurone des Herzens bei diabetischen Patienten bestätigt die These einer Verbindung zwischen veränderten metabolischen Bedingungen und der autonomen Nervenfunktion, die den klinischen Status der Patienten mit Diabetes durch funktionale und elektrophysiologische Instabilität negativ beeinflussen könnte. Trotz dieses nachteiligen Effekts konnten wir aber auch eine Wiederherstellung von funktionsfähigen Nervenendigungen mit konsekutiver verbesserter physiologischer Belastbarkeit bei diabetischen Patienten beobachten. Dies ist umso bemerkenswerter, da in der vorliegenden Studie zum ersten Mal der neuartige Tracer C-11-Epinephrin verwendet wurde, der im Vergleich zu den bisher verwendeten Tracern des präsynaptischen sympathischen Nervensystems (I-123-MIBG, C-11-HED) nicht nur die präsynaptische Uptake-1-Kapazität, sondern auch die physiologische Stoffwechsel- und Speicheraktivitäten widerspiegelt und somit insgesamt als ein verlässlicherer Indikator der neuronalen Integrität gilt. Inwieweit die nuklearmedizinische Bildgebung zur Früherkennung (vor den traditionellen kardiovaskulären Reflextests) der kardialen diabetischen Neuropathie in der klinischen Praxis beitragen kann, muss durch künftige, breiter angelegte Studien validiert werden.

Unsere Studie deutet daraufhin, dass neue präventive und therapeutische Strategien, die auf eine verbesserte autonome Funktion und glykämische Kontrolle abzielen, für die Behandlung von diabetischen Patienten von großem Wert sein könnten und dass, die adrenerge Bildgebung eine vielversprechende Rolle in der klinischen Diagnostik der kardialen Neuropathie spielen könnte.

6. Tabellen und Abbildungen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Patient	ME33	RH40	KE37	HW54	PH60	MW37	SE36	SJ50	KE39	MH48	WG44	WH42	SH41	SK43	GJ49	BW46	HR44	WM39	HA42	BH46	FT54	SW40
Alter	69	62	65	47	41	65	66	51	63	54	58	60	62	61	54	58	59	64	62	58	49	64
Geschlecht	w	w	m	m	m	m	m	m	w	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
BMI	24,6	24,9	26,0	23,5	23,1	20,9	31,7	28,7	26,2	31,8	24,1	23,2	23,5	33,0	32,2	31,0	27,1	24,3	31,7	32,9	23,3	27,5
Transplantationsindikation	DCM	DCM	ICM	ICM	DCM	DCM	DCM	DCM	DCM	DCM	ICM	DCM	ICM	ICM	DCM	HCM	ICM	HCM	ICM	ICM	ICM	DCM
Diabetes Typ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	II	I	I							
Monate Diabetes vor HTX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	458	600
Monate Diabetes nach HTX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	66	70	43	108	54	54	21	20	18	38
HTX-Datum	08/94	11/98	11/99	12/00	07/00	10/00	08/93	08/00	01/02	04/02	01/02	12/01	04/98	11/96	09/97	02/95	09/99	08/91	08/02	06/01	11/02	05/01
Alter bei HTX	61	58	62	46	39	63	57	49	62	54	57	59	56	53	47	49	55	52	52	55	48	61
Alter Spender	41	15	50	40	29	29	31	40	49	25	45	57	47	32	61	58	14	20	37	41	33	34
Studiendatum	04/02	04/02	07/02	07/02	06/02	06/02	07/02	08/02	08/02	10/02	10/02	10/02	01/04	01/04	02/04	08/04	03/04	03/04	05/04	05/04	05/04	07/04
Monate nach HTX	93	42	33	20	24	21	108	25	8	7	10	11	70	87	78	110	55	151	20	36	19	39

Tabelle 1: Patienten nach Herztransplantation (HTX)  
 DCM = Dilatative Kardiomyopathie  
 HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie  
 ICM = Ischämische Kardiomyopathie  
 BMI: 20-25 = normal; > 25 = adipös, < 20 = untergewichtig

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Patient	ME33	RH40	KE37	HW54	PH60	MW37	SE36	SJ50	KE39	MH48	WG44	WH42	SH41	SK43	GJ49	BW46	HR44	WM39	HA42	BH46	FT54	SW40
Injizierte Aktivität (MBq)	178	201	207	242	296	196	308	158	160	118	150	137	135	167	64	22	57	288	231	214	194	287
Innervationsstatus I = innerviert D = denerviert	I	I	I	I	I	D	I	I	D	I	D	D	I	D	I	I	I	I	D	D	D	I
Maximale Retention (MBq)	23,5	30,3	16,5	16,3	26,2	6,1	14,8	18,9	7,9	11,2	7,0	5,8	17,6	8,9	15,4	13,8	12,6	13,1	6,2	6,9	9,5	13,3
Durchschnittliche Retention (% / Minute)	10,5	14,6	8,0	9,5	11,3	4,4	6,2	7,6	4,7	5,2	4,6	4,2	6,5	4,8	7,0	6,4	6,7	6,1	4,5	4,3	5,4	6,5
Prozentuale Abweichung vs gesundes Kollektiv	42	47	26	41	49	0	5	19	0	1	0	0	13	0	7	1	6	0	0	0	0	7
Regionale Retention (% / Minute)																						
LAD	14,6	20,4	9,5	13,0	14,2	4,4	8,2	11,5	5,0	6,1	4,8	4,1	8,7	5,0	8,7	8,2	8,9	8,4	4,3	4,4	6,2	7,4
RCX	9,2	9,4	9,3	6,4	9,7	4,3	4,5	4,7	4,6	4,2	4,2	4,0	4,6	5,2	4,6	5,8	4,7	4,6	4,7	4,1	4,6	6,2
RCA	5,3	10,4	5,9	5,7	9,3	4,7	4,6	4,9	4,2	5,1	4,9	5,1	5,4	4,4	6,6	4,5	4,4	4,4	4,7	4,6	4,9	5,6

Tabelle 2: Präsynaptische sympathische Innervation  
C-11-Epinephrin-Retention (PET)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Patient	ME33	RH40	KE37	HW54	PH60	MW37	SE36	SJ50	KE39	MH48	WG44	WH42	SH41	SK43	GJ49	BW46	HR44	WM39	HA42	BH46	FT54	SW40	
Regionale Perfusion (MBq)																							
LAD	80,6	83,7	79,7	81,2	75,6	80,7	69,8	82,3	82,7	82,7	79,9	76,5	84,1	83,4	69,2	76,8	70,9	83,6	74,0	75,8	81,0	81,1	
RCX	82,5	86,3	82,1	83,0	85,0	76,1	69,0	83,9	84,4	72,7	90,7	69,9	87,0	88,7	71,2	80,6	73,6	82,2	71,5	78,7	82,2	84,4	
RCA	85,9	89,3	82,7	83,3	82,3	86,8	82,9	80,3	80,1	89,8	80,9	77,3	90,4	84,6	86,9	83,5	77,2	81,8	80,9	84,7	88,9	89,5	

Tabelle 3: Myokardperfusion  
N-13-Ammoniak-Scan (PET)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Patient		ME33	RH40	KE37	HW54	PH60	MW37	SE36	SJ50	KE39	MH48	WG44	WH42	SH41	SK43	GJ49	BW46	HR44	WM39	HA42	BH46	FT54	SW40
Belastungsdauer (min)		6,0	8,25	11,0	9,0	5,75	5,50	6,00	8,75	3,00	9,50	8,50	5,00	4,50	---	6,50	6,25	12,00	7,00	7,25	6,00	6,00	4,75
Maximale Leistung (Watt)		100	150	150	150	100	100	100	150	50	150	150	100	100	---	100	100	100	150	100	100	100	100
Herzfrequenz (bpm)	Ruhe	87	79	91	122	88	91	100	86	97	73	102	76	91	96	92	75	85	94	88	109	96	86
	Max. Bel.	149	171	153	162	114	124	133	140	125	133	130	86	129	---	108	112	136	131	123	120	123	111
	Erholung	113	97	132	136	108	122	122	95	129	117	115	88	115	---	95	82	133	101	113	117	116	104
RR systolisch (mmHg)	Ruhe	180	140	130	140	140	135	160	130	135	125	110	125	160	155	130	140	150	130	170	180	120	145
	Max. Bel.	220	220	230	190	180	180	205	210	155	195	155	140	220	---	190	200	195	200	220	230	160	170
	Erholung	190	130	200	137	171	177	203	150	150	178	119	140	180	---	120	170	170	145	190	210	140	160
RR diastolisch (mmHg)	Ruhe	115	120	90	110	100	90	100	85	75	85	75	90	100	85	90	90	100	90	80	110	90	65
	Max. Bel.	110	130	100	110	115	90	95	100	80	80	80	90	100	---	100	90	90	100	90	120	80	85
	Erholung	110	100	100	105	95	94	96	90	77	84	78	90	95	---	80	90	90	95	80	100	80	85
Rate-Pressure-Produkt (bpm · mmHg)	Ruhe	15660	11060	11830	17080	12320	12285	16000	11180	13095	9125	11220	9500	14560	14880	11960	10500	12750	12220	14960	19620	11520	12470
	Max. Bel.	32780	37620	35190	30780	20520	22320	27265	29400	19375	25935	20150	12040	28380	---	20520	22400	26520	26200	27060	27600	19680	18870
	Erholung	21470	12610	26400	18632	18468	21594	24766	14250	19350	20826	13685	12320	20700	---	11400	13940	22610	14645	21470	24570	16240	16640
LV-EF (%)	Ruhe	79	74	72	70	63	81	73	59	75	67	64	66	40	54	58	68	57	71	67	45	60	62
	Max. Bel.	88	80	76	77	76	86	76	75	73	83	63	64	42	---	63	68	65	76	62	43	60	69
	Erholung	87	80	79	73	79	87	79	70	78	72	72	76	40	---	67	75	69	76	67	54	65	63
Regional-EF (%) anterior-septal	Ruhe	86	36	41	57	17	85	56	-43	64	47	46	30	41	46	51	52	53	60	60	45	49	57
	Max. Bel.	76	53	51	47	49	88	49	58	54	75	47	-10	38	---	59	62	64	69	43	37	58	60
	Erholung	73	45	48	54	45	96	49	47	64	51	39	27	33	---	62	60	55	64	64	52	57	48
Regional-EF (%) inferior-apikal	Ruhe	86	87	77	89	81	76	60	89	71	58	64	74	38	50	63	64	61	68	71	48	54	64
	Max. Bel.	100	98	79	89	90	85	93	76	72	73	61	100	45	---	63	46	46	72	60	42	43	73
	Erholung	100	87	94	90	96	81	96	69	79	76	78	90	46	---	65	75	73	72	67	46	64	71
Regional-EF (%) lateral-posterior	Ruhe	100	100	96	75	85	97	100	100	97	95	99	94	35	51	45	69	40	65	50	20	68	43
	Max. Bel.	100	100	98	87	92	100	100	100	90	99	94	100	49	---	55	57	57	86	74	44	49	57
	Erholung	100	100	100	87	100	100	100	100	99	99	95	100	28	---	47	78	64	71	49	57	73	56

Tabelle 4: Linksventrikuläre Funktion (in Ruhe und unter Belastung) Radionuklidventrikulographie (RNV) im Rah

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Patient	ME33	RH40	KE37	HW54	PH60	MW37	SE36	SJ50	KE39	MH48	WG44	WH42	SH41	SK43	GJ49	BW46	HR44	WM39	HA42	BH46	FT54	SW40
Innervationsstatus I = innerviert D = denerviert	I	I	I	I	I	D	I	I	D	I	D	D	I	D	I	I	I	I	D	D	D	I
Transplantationsindikation	DCM	DCM	ICM	ICM	DCM	DCM	DCM	DCM	DCM	DCM	ICM	DCM	DCM	ICM	DCM	DCM	ICM	DCM	ICM	ICM	ICM	DCM
Epinephrin-Retention (MBq)	10,5	14,6	8,0	9,5	11,3	4,4	6,2	7,6	4,7	5,2	4,6	4,2	6,5	4,8	7,0	6,4	6,7	6,1	4,5	4,3	5,4	6,5
Δ LV-EF (%)	9	6	4	7	13	5	3	16	-2	16	-1	-1	2	-	5	0	8	5	-5	-2	0	7
Δ % LV-EF	11,4	8,1	5,6	10,0	20,6	6,2	4,1	27,1	-2,7	23,9	-1,6	-3,0	5,0	-	8,6	0	14,0	7,0	-7,5	-4,4	0	11,3
Δ Herzfrequenz	62	92	62	40	26	33	33	54	28	60	28	10	38	-	16	37	51	37	35	11	27	25
Δ % Herzfrequenz (bpm)	71,3	116,5	68,1	32,8	29,5	36,3	33,0	62,8	28,9	82,2	27,5	13,2	41,8	-	17,4	49,3	60,0	39,4	39,8	10,1	28,1	29,1
Δ Rate-Pressure-Product	17120	26560	23860	13700	8200	10035	11265	18220	6280	16810	8930	2540	13800	-	8560	11900	13450	13980	12100	7980	8160	6400
Δ % Rate-Pressure-Product (bpm · mmHg)	109,3	240,1	197,5	80,2	46,6	81,7	70,4	163,0	48,0	184,2	79,6	26,7	94,8	-	71,6	113,3	105,5	114,4	80,9	40,7	70,8	51,3
Monate nach HTX	93	42	33	20	24	21	108	25	8	7	10	11	70	87	78	110	55	151	20	36	19	39
Neuronale Wachstumsrate (MBq/Monat)	112,9	347,6	242,4	475,0	470,8	209,5	57,4	304,0	650,0	742,9	460,0	381,8	92,9	55,2	89,7	58,2	121,8	44,4	225,0	119,4	284,2	166,7

Tabelle 5 Einfluss eines Diabetes Mellitus auf sympathische Innervation und Hämodynamik

	<b>Gesamtpopulation</b> (n = 22)	<b>Non-Diabetes</b> (n = 12)	<b>Diabetes</b> (n = 10)
Alter (Jahre)	59 ± 7	58 ± 9	59 ± 5
Gewicht (kg)	84 ± 13	78 ± 12	91 ± 11
BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 ± 3,9	25,6 ± 3,5	29,3 ± 3,6
Alter bei Transplantation (Jahre)	54 ± 6	56 ± 7	53 ± 4
Alter Spender (Jahre)	38 ± 13	38 ± 12	38 ± 15
Zeit seit Transplantation (Jahre)	4,0 ± 3,4	2,7 ± 2,7	5,5 ± 3,5
Diabetesdauer und Transplantat (Monate)	-	-	49 ± 28

BMI = body mass index

**Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der charakteristischen Patientendaten**

	<b>Gesamtpopulation</b> (n = 22)	<b>Non-Diabetes</b> (n = 12)	<b>Diabetes</b> (n = 10)
Reinnervationsausmaß (% LV)	12.6 ± 17.0	19.1 ± 20.6	4.7 ± 5.3
Neuronales Wachstum (% LV)	4.7 ± 8.2	8.0 ± 10.1	0.8 ± 1.0
Globale Epinephrin-Retention (% LV/Jahr)	6.8 ± 2.6	7.6 ± 3.3	5.8 ± 1.0
Regionale Epinephrin-Retention LAD (%/min.)	8.5 ± 4.2	9.7 ± 5.2	7.0 ± 1.9
Regionale Epinephrin-Retention LCX (% min.)	5.6 ± 1.9	6.2 ± 2.4	4.9 ± 0,6
Regionale Epinephrin-Retention RCA (% min.)	5.4 ± 1.5	5.8 ± 1.9	5.0 ± 0.7
Maximale Epinephrin-Retention	13.7 ± 6.7	15.4 ± 8.2	11.7 ± 3.7
Keine Reinnervation	8 (36 %)	4 (33 %)	4 (40 %)

LV = left ventricle; LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery

**Tabelle 7      Linksventrikuläre Katecholaminspeicherkapazität  
Mittelwerte und Standardabweichungen**

	<b>Gesamtpopulation</b> <b>(n = 22)</b>	<b>Non-Diabetes</b> <b>(n = 12)</b>	<b>Diabetes</b> <b>(n = 10)</b>
<i>Ruhe</i>			
Herzfrequenz (min.)	91 ± 11	91 ± 13	91 ± 9
Blutdruck systolisch (mmHg)	142 ± 19	138 ± 18	148 ± 19
Blutdruck diastolisch (mmHg)	93 ± 14	95 ± 15	90 ± 12
„Rate Pressure Product“ (mmHg/min.)	12991 ± 2551	12530 ± 2521	13544 ± 2627
„LV Ejection Fraction“ (%)	65 ± 10	70 ± 7	58 ± 10
<i>Belastung</i>			
Maximale Belastung (Watt)	114 ± 28	121 ± 33	106 ± 17
Belastungsdauer (min.)	7.0 ± 2.2	7.2 ± 2.3	6.7 ± 2.2
Maximale Herzfrequenz (min.)	129 ± 19	135 ± 23	121 ± 10
Herzfrequenzanstieg (min.)	38 ± 20	44 ± 22	31 ± 12
Maximaler systolischer RR (mmHg)	194 ± 26	190 ± 29	198 ± 23
Maximaler diastolischer RR (mmHg)	97 ± 14	98 ± 16	95 ± 12
Maximales „Rate Pressure Product“ (mmHg/min.)	25267 ± 6124	24137 ± 3745	26115 ± 7495
Maximale „LV Ejection Fraction“ (%)	70 ± 12	78 ± 7	61 ± 12
Anstieg „Ejection Fraction“ (%)	5 ± 7	7 ± 6	2 ± 7
<i>Erholung</i>			
Herzfrequenz (min.)	112 ± 15	114 ± 15	108 ± 15
Blutdruck systolisch (mmHg)	163 ± 27	162 ± 28	165 ± 27
Blutdruck diastolisch (mmHg)	91 ± 9	93 ± 10	88 ± 8
„Rate Pressure Product“ (mmHg/min.)	18409 ± 4484	18697 ± 4670	18024 ± 4472
„LV Ejection Fraction“ (%)	72 ± 11	77 ± 6	63 ± 10

LV = left ventricular

**Tabelle 8 Hämodynamik  
Mittelwerte und Standardabweichungen**

### Einfluss eines Diabetes Mellitus auf sympathische Reinnervation

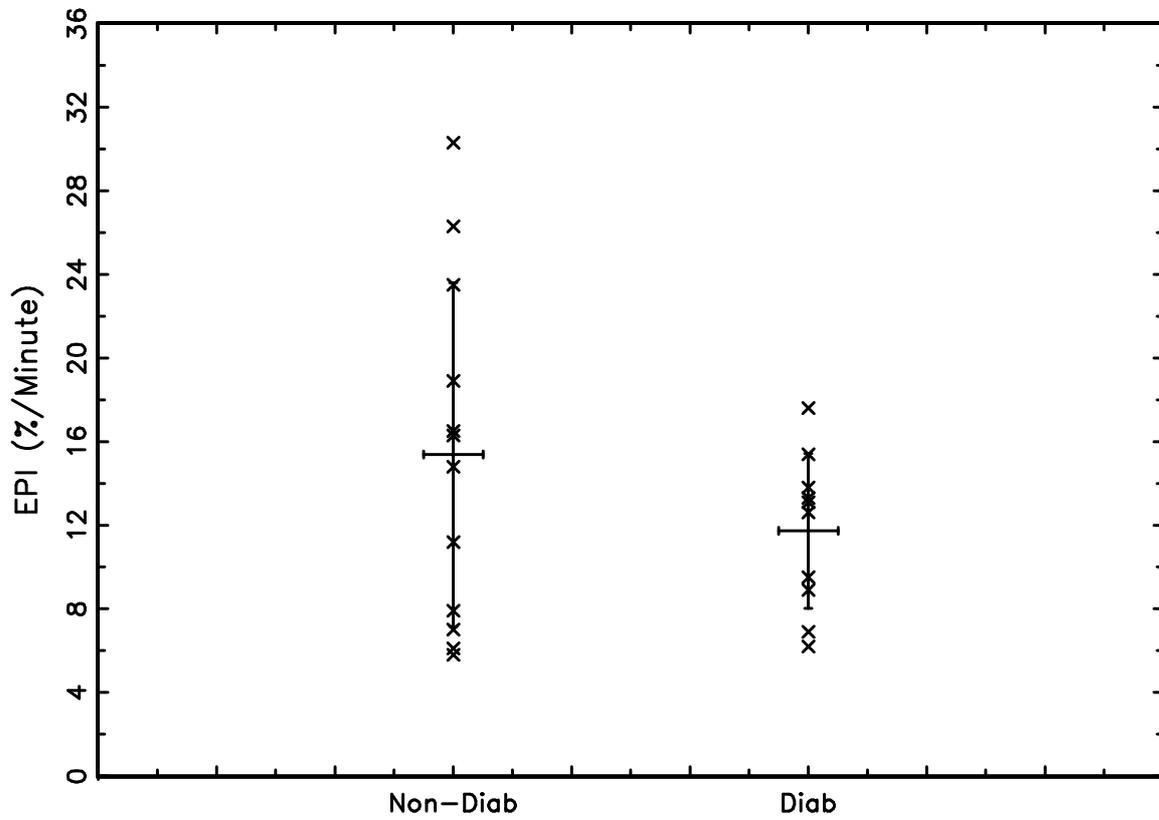


Abbildung 1: Maximale Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.  
In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten  
(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

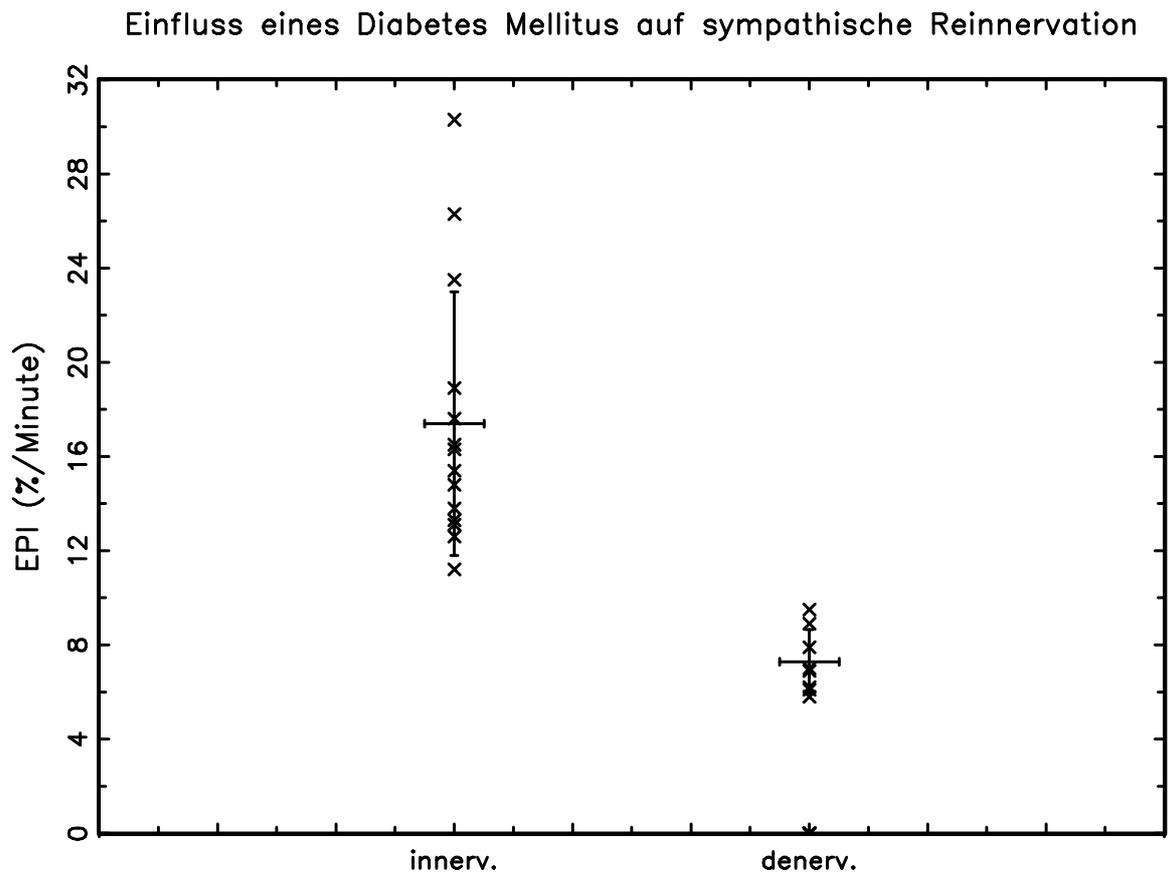


Abbildung 2: Maximale Epinephrin-Retention in Abhängigkeit vom Innervationsstatus. In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

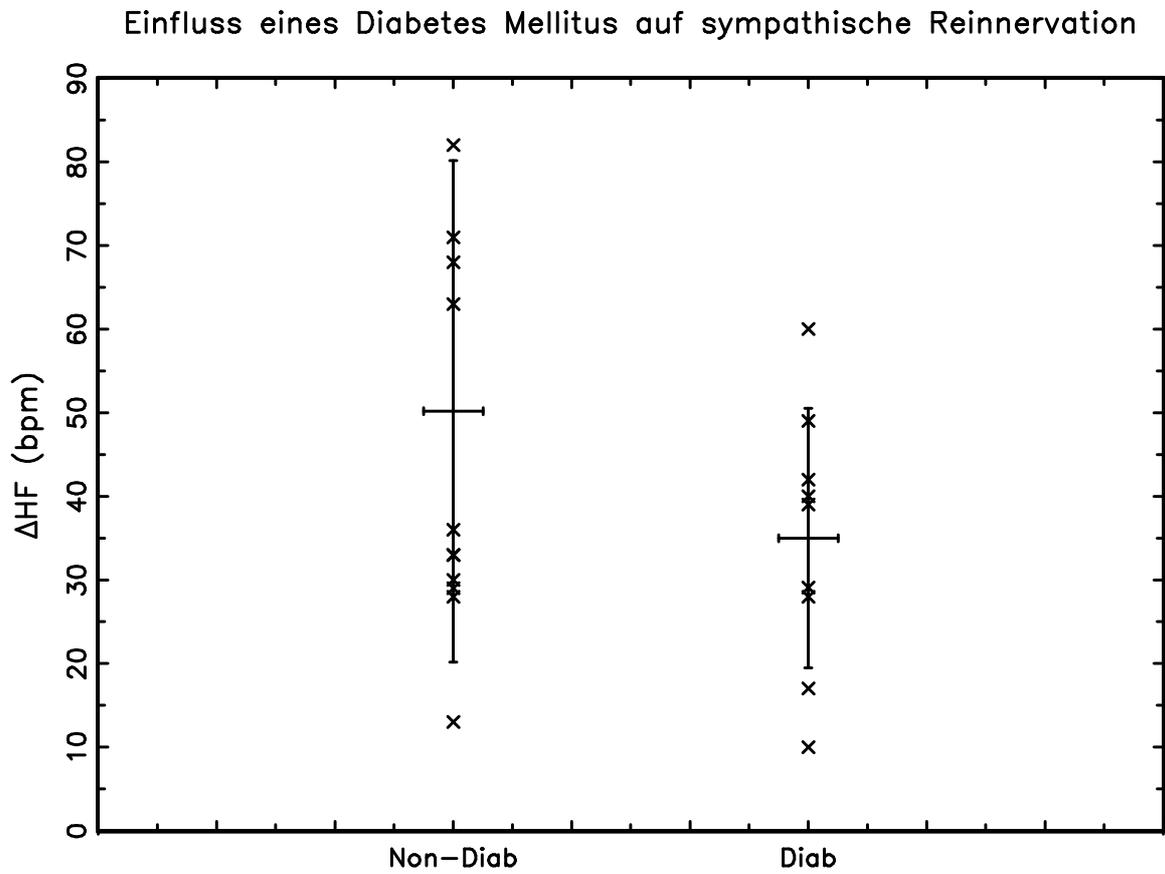


Abbildung 3: Anstieg der Herzfrequenz unter maximaler Belastung bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern. In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

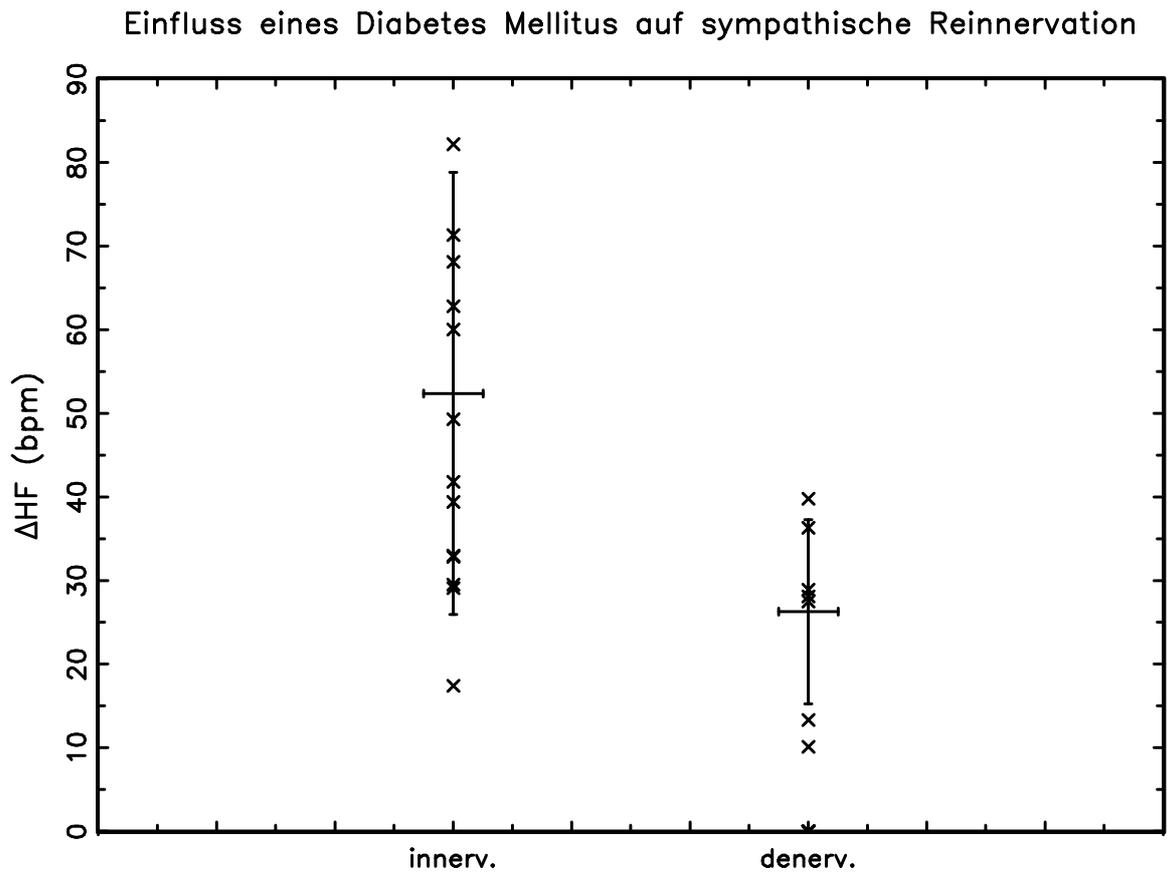


Abbildung 4: Anstieg der Herzfrequenz unter maximaler Belastung in Abhängigkeit vom Innervationsstatus. In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

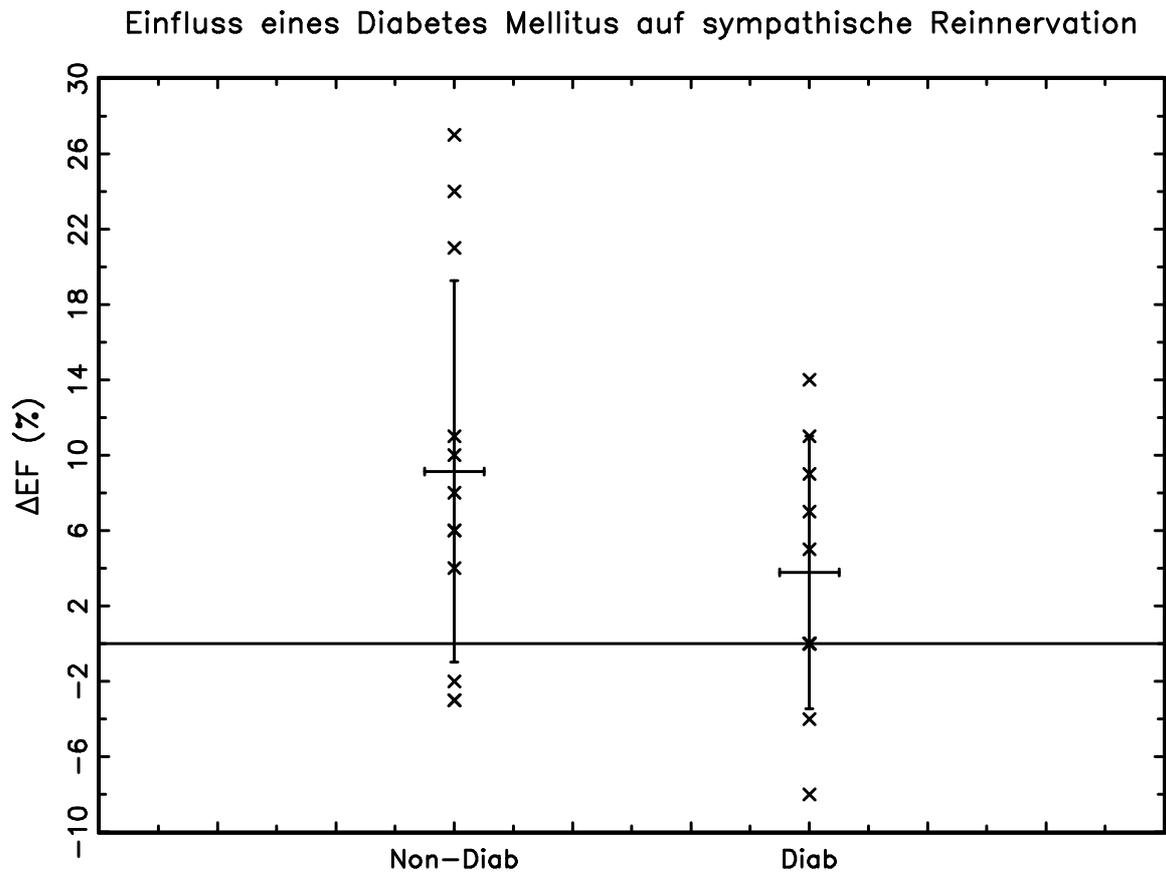


Abbildung 5: Prozentualer Anstieg der Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.  
In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten  
(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

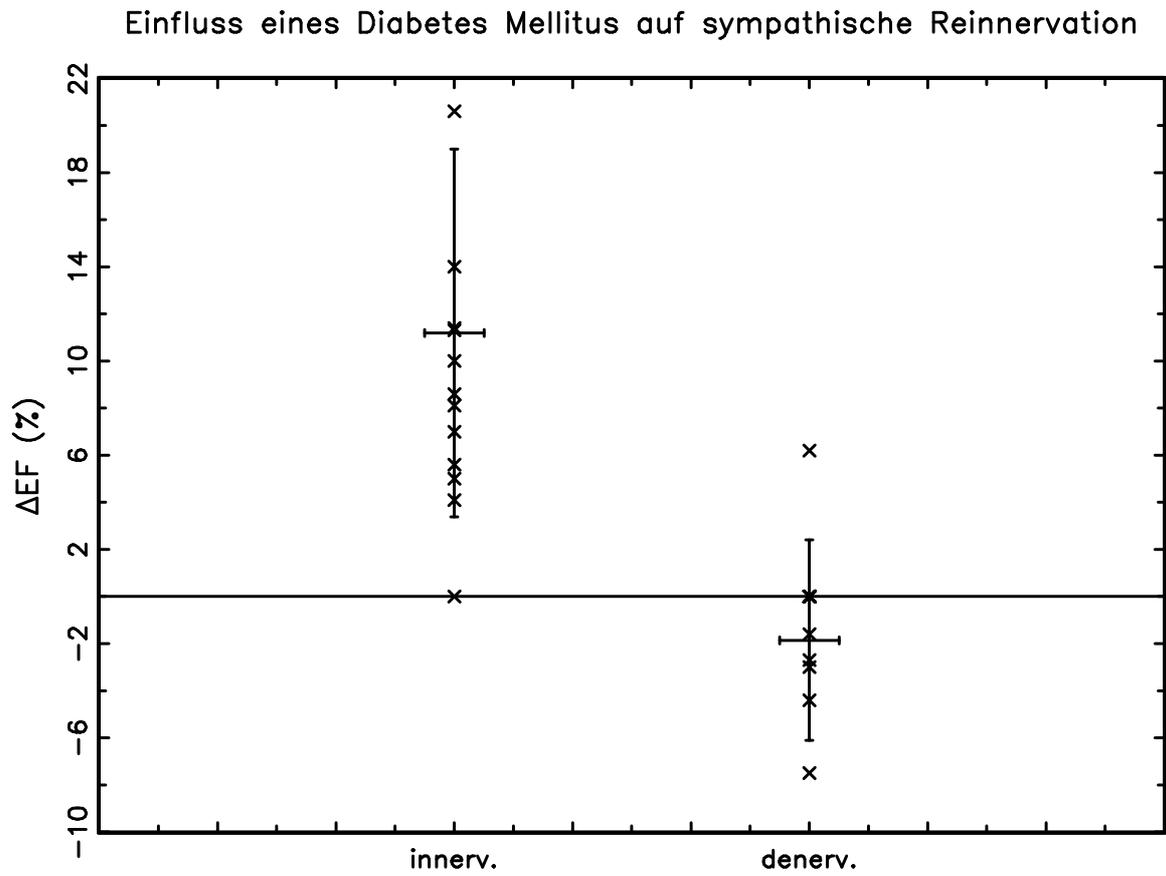


Abbildung 6: Prozentualer Anstieg der Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung in Abhängigkeit vom Innervationsstatus. In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

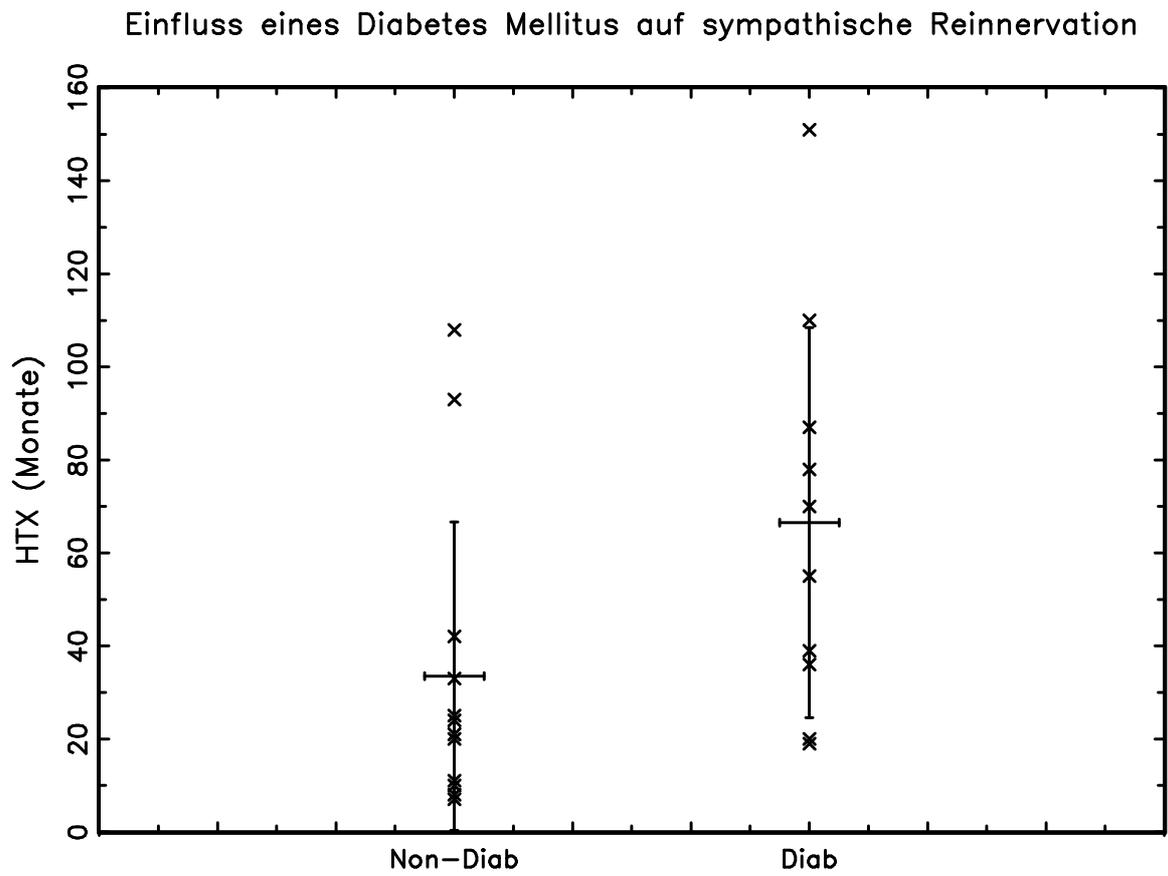


Abbildung 7: Zeit nach dem Datum der Herztransplantation bis zum Untersuchungsdatum in Monaten bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern. In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

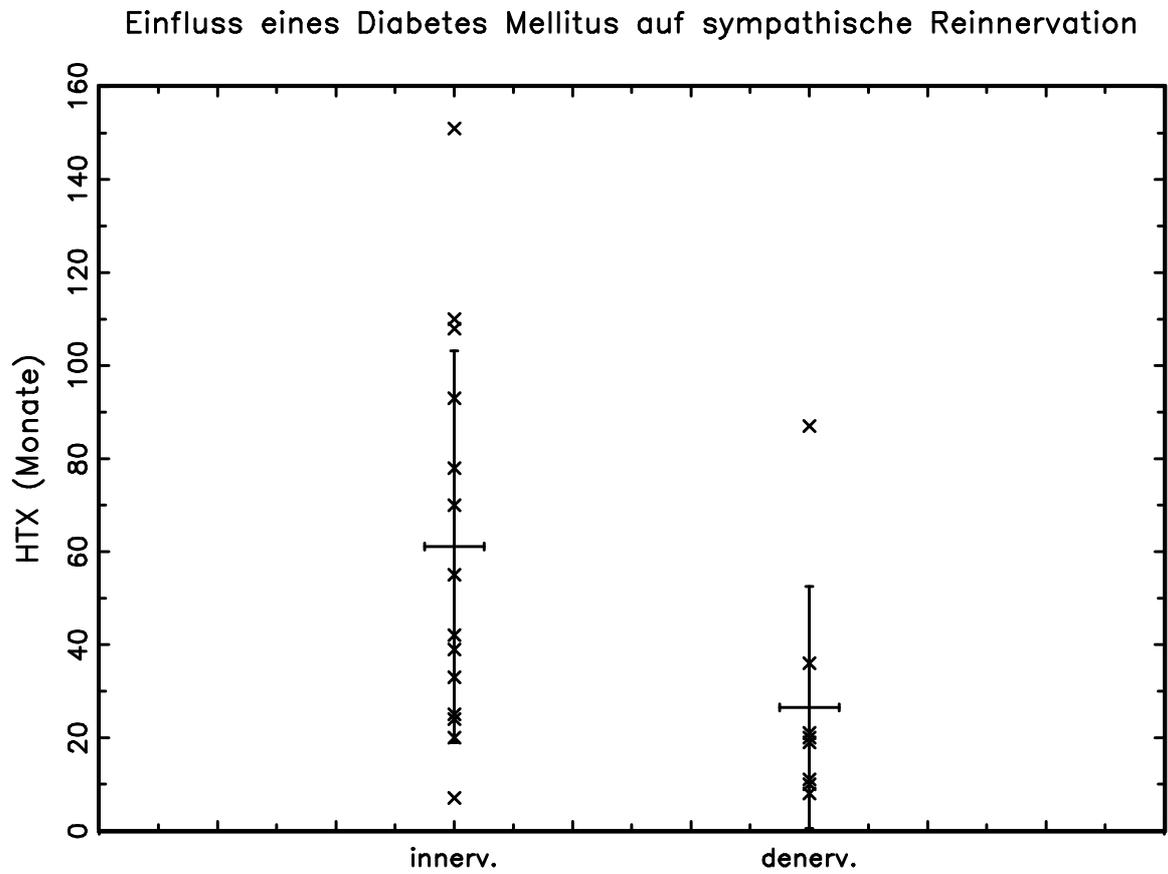


Abbildung 8: Zeit nach dem Datum der Herztransplantation bis zum Untersuchungsdatum in Monaten bei Patienten mit und ohne sympathische Reinnervation. In der Abbildung sind die Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

### Einfluss eines Diabetes Mellitus auf sympathische Reinnervation

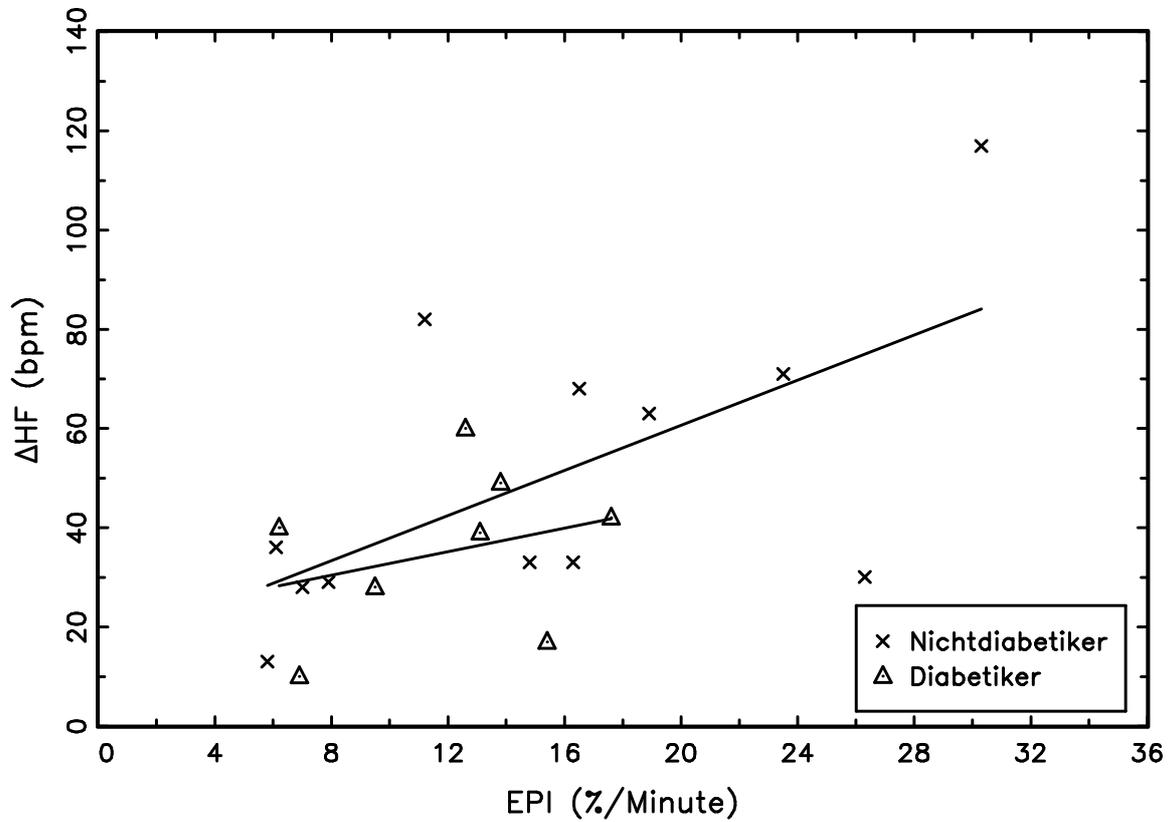


Abbildung 9: Einfluss eines Diabetes Mellitus auf die sympathische Reinnervation und Belastbarkeit. Korrelation zwischen dem prozentualen Anstieg der Herzfrequenz und der maximalen Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

### Einfluss eines Diabetes Mellitus auf sympathische Reinnervation

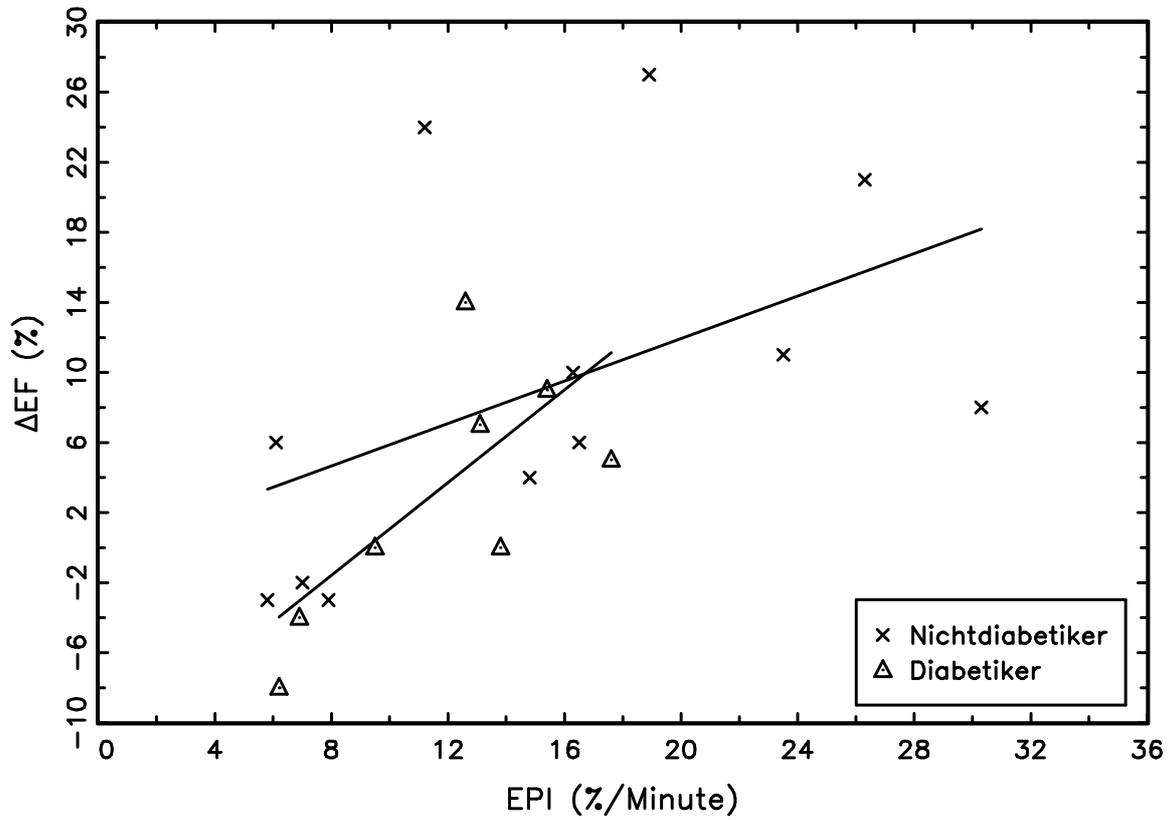


Abbildung 10: Einfluss eines Diabetes Mellitus auf die sympathische Reinnervation und Belastbarkeit. Korrelation zwischen dem prozentualen Anstieg der Ejektionsfraktion und der maximalen Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

### Einfluss eines Diabetes Mellitus auf sympathische Reinnervation

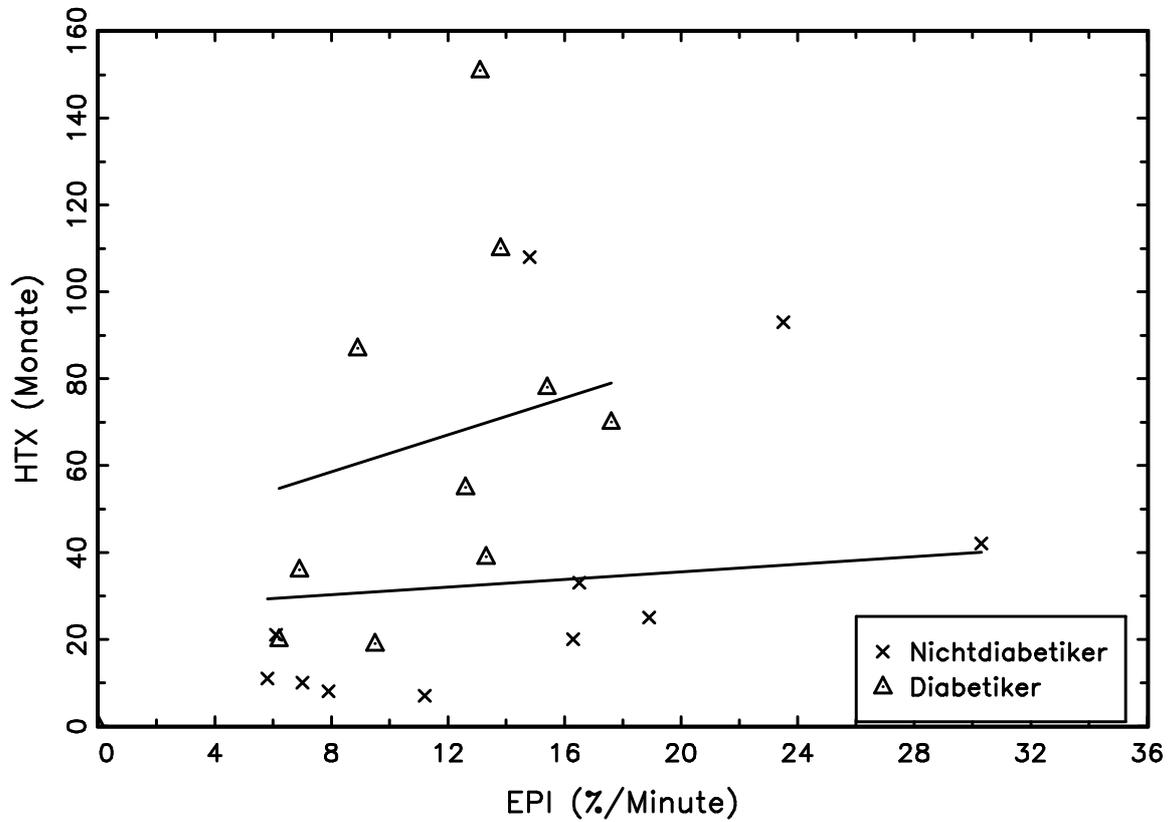


Abbildung 11: Korrelation zwischen der Zeit nach Herztransplantation bis zum Untersuchungsdatum und der maximalen Epinephrin-Retention bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

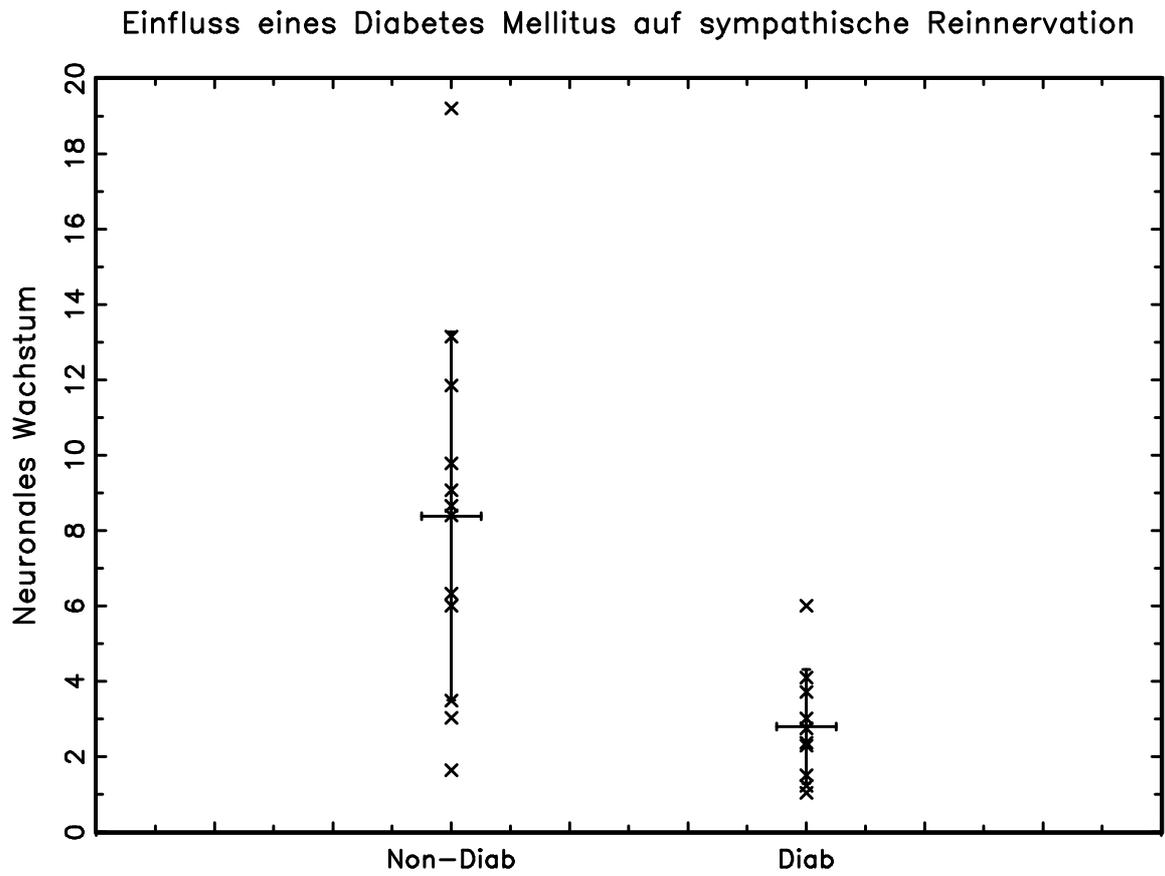


Abbildung 12: Neuronales Wachstum bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern. In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

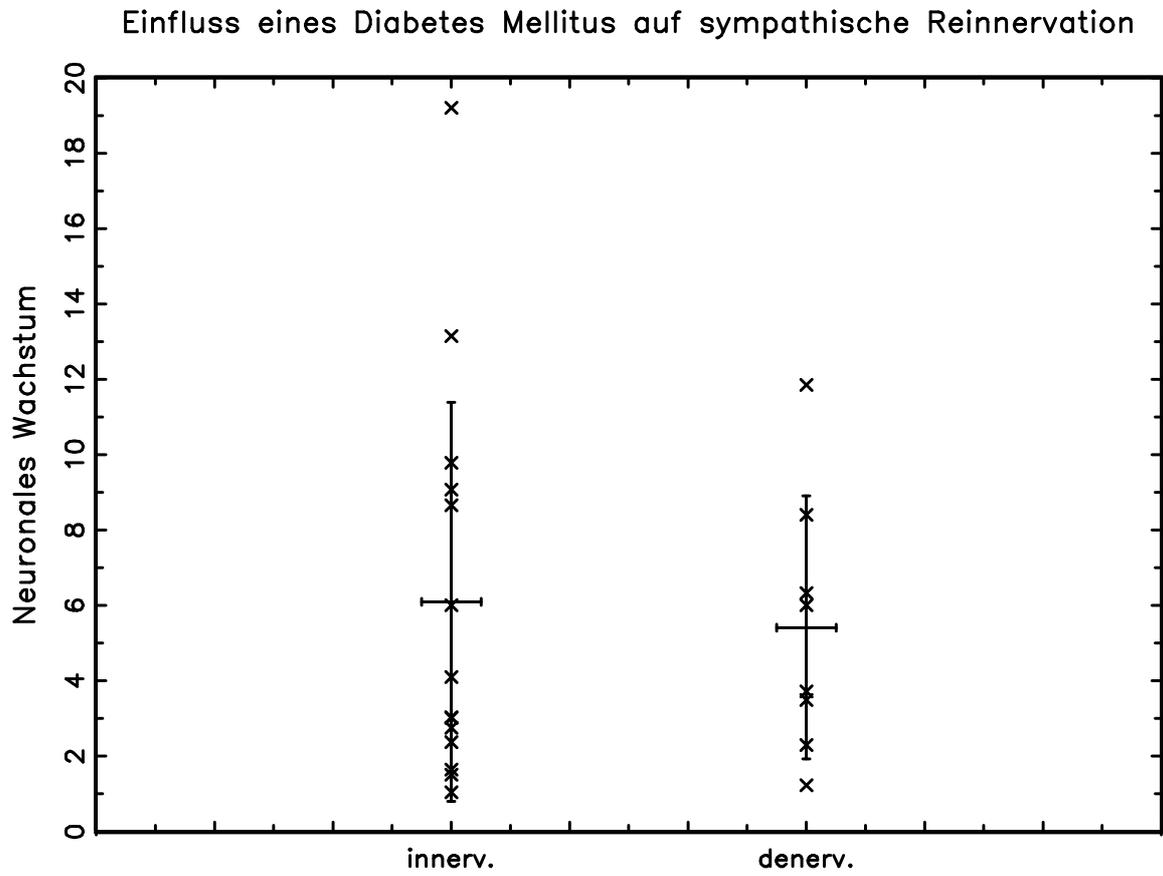


Abbildung 13: Neuronales Wachstum in Abhängigkeit vom Innervationsstatus. In der Abbildung sind die jeweiligen Standardfehler enthalten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

### Ergebnisse der statistischen Auswertung

Zwei-Stichproben-t-Test

(Vergleich der Mittelwerte zwischen innervierten und denervierten Patienten)

Variable	p-Wert
Delta_EF	0,001
Delta_HF	0,018
EPI	0,002
HTX	0,049

Zwei-Stichproben-t-Test

(Vergleich der Mittelwerte zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern)

Variable	p-Wert
Delta_EF	0,116
Delta_HF	0,129
EPI	0,126
HTX	0,052

Mann-Whitney-U-Test

(Vergleich der Mittelwerte zwischen innervierten und denervierten Patienten)

Variable	Wert der Teststatistik	p-Wert (asymptotische Signifikanz)
Delta_EF	5,500	0,001
Delta_HF	16,500	0,015
EPI	1,000	0,000
HTX	22,500	0,022

Mann-Whitney-U-Test

(Vergleich der Mittelwerte zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern)

Variable	Wert der Teststatistik	p-Wert (asymptotische Signifikanz)
Delta_EF	36,000	0,200
Delta_HF	36,000	0,200
EPI	47,000	0,391
HTX	29,500	0,044

Abbildung 14:

Repräsentative PET- SCAN's von Diabetikern und Nicht-Diabetikern

## 7. 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. Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, Hutchins GD, Wolfe ER Jr, Greene DA, Schwaiger M. Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1425-32.
4. Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, Lyons MM, Soni BJ, Jyothirmayi GN, Regan TJ. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes* . 1999; 48:1443.
5. Bacharach SL. The Physics of Positron Emission Tomography. In: Positron Emission Tomography of the Heart; Bergmann SR, Sobel BE (Ed.). *Future Publishing Company, New York*. 1992; First Edition: 13-14.
6. Bailey JR, Fitzgerald DM, Applegate RJ. Effects of constant cardiac autonomic nerve stimulation on heart rate variability. *Am J Physiol* 1996; 270:H2081-H2087.
7. 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.
8. Bauer R. Datenerfassung und –auswertung bei der Radionuklidventrikulographie. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH, eds. *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed-Verlag, 1997: 160-8.
9. Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, Schiepel N, Ziegler SI, Scholz S, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Clinical Determinants of Ventricular Sympathetic Reinnervation After Orthotopic Heart Transplantation. *Circulation* 2002; 106:831-835.

10. 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.
11. 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.
12. 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 the metabolism of the human heart. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1650-1657.
13. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla SG, 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.
14. Bengel FM, Ueberfuhr P, Karja J, Schreiber K, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation, exercise performance and effects of  $\beta$ -adrenergic blockade in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J* 2004; 25:1726-1733.
15. Bergan JJ. ACS/NIH Organ transplant registry; second scientific report. *JAMA* 1972; 221:1486-1491.
16. 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.
17. Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stähelein H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporine A in animals. *Immunology* 1977; 32:1017-1025.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. Brix G, Zaers J, Adam LE, Bellemann ME, Ostertag H, Trojan H, Haberkorn U, Doll J, Oberdorfer F, Lorenz WJ. Performance Evaluation of a Whole-Body PET Scanner using NEMA Protocol. *J Nucl Med* 1997; 38:1614-23.
22. Cannon WB. The Wisdom of the body. *Norton, New York* 1932.
23. 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.
24. 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.
25. De Grado TR, Hutchins GD, Toorongian SA. Myocardial kinetics of carbon-11-meta-hydroxyephedrine: retention mechanism and effects of norepinephrine. *J Nucl Med* 1993; 34(8):1287-93.
26. De Marco T, Dae M, Yuen-Green MS, Kumar S, Sudhir K, Keith F, Amidon 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.
27. Deniss 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.
28. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grunberger G. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100:813-9.
29. 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.

30. 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.
31. Flotats A, Carrio I. Cardiac neurotransmission SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2004; 11(5):587-602.
32. Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealy PC, Larrabee P, Herrick CM, Bristow MR. Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation* 1989; 79:344-9.
33. Givertz MM, Hartley LH, Colucci WS. Long-term sequential changes in exercise capacity and chronotropic Responsiveness after Cardiac Transplantation. *Circulation* 1997; 96:232-7.
34. Golenhofen K. Herz. In: Golenhofen K., ed. *Physiologie* München Wien Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997: 177-219.
35. Gouty S, Regalia J, Heike C. Attenuation of the afferent limb of the baroreceptor reflex in streptozotocin-induced diabetic rats. *Auton Neurosci* 2001; 89:86-95.
36. 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.
37. Griep RB, Ergin MA. The history of experimental heart transplantation. *J Heart Transplant* 1984; 3:145-51.
38. 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.
39. 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. *Am J Cardiol* 1996; 77:180-3.
40. Hattori N, Tamaki N, Hayashi T. Regional abnormality of iodine-123 MIBG retention in diabetic hearts. *J Nucl Med* 1996; 37:1985-90.

41. Hertel A, Hoer G. Herztransplantation. In: Hoer G, Krause BJ, Tillmanns HH (eds.) *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed, 1997:267-77.
42. Hick C, Hick A Herz. In: Hick C, Hick A (eds.) *Physiologie*. München Jena: Urban und Fischer Verlag, 3. Auflage 2000: 41-77.
43. Hosenpud JD, Morton MJ. Physiologic and hemodynamic assessment 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.
44. 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.
45. Jordan K, Knoop BO. Meßtechnik. In: Büll U, Schicha H, Biersack H-J, Knapp W-H, Reiners C, Schober O, (eds.) *Nuklearmedizin*. Stuttgart New York: Thieme Verlag, 3. Auflage, 1999: 47-78.
46. 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.
47. Kao AC, Van Trigt P, III, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, Higginbotham MB. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994; 89:2605-15.
48. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. *McGraw-Hill* 2000; 49:960-81.
49. Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol* 1968; 22:782-90.
50. Kaye MP, Wells DJ, Tyce G. Nerve growth factor-enhanced reinnervation of surgically denervated canine hearts. *Am J Physiol* 1979; H624-28.
51. Kirsch C-M. Grundlagen der Nuklearmedizin. In: Lissner J, Fink U, (eds.) *Radiologie I*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 4. Auflage, 1992:333-52.

52. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Buorge RC, Ventura HO, Mohanty PK, Chitron GB, Bhat G. Pretransportation 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.
53. Koglin J, Gross T, Ueberfuhr 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.
54. Koglin J, Ueberfuhr P, von Scheidt W. Parasympathetic denervation supersensitivity of the transplanted human ventricle in vivo. *Am J Physiol* 1996; 271:H435-H439.
55. Lange R. Herzchirurgie, Herztransplantation. In: Siewert JR, ed. *Chirurgie*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 7. Auflage, 2001:359-424.
56. Langer A, Freeman MR, Josse RG. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:610-18.
57. Langley JN. The Autonomic Nervous System. Cambridge. *Heffer & Sons* 1921.
58. Lansman SL, Ergin MA, Griep RB. The history of heart and heart-lung transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990; 20:3-19.
59. Lee KH, Jang HJ, Kim YH, Lee EJ, Choe YS, Choi Y, Lee MG, Lee SH, Kim BT. Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:1458-61.
60. 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.
61. Lower R, Dong E, Shumway NE. Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery* 1965; 58:110-19.

62. Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Länsimies E, Uusitupa M. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992; 41:1069-75.
63. Muhr-Becker D, Weiss M, Tatsch K, Wolfram G, Standl E, Schnell O. Scintigraphically assessed cardiac sympathetic dysinnervation in poorly controlled type 1 diabetes: one year follow-up with improved metabolic control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107:306-12.
64. Munch G, Nguyen NTB, Nekolla SG, Ziegler S, Muzik O, Chakraborty P, Wieland DM, Schwaiger M. Evaluation of Sympathetic Nerve Terminals with <sup>11</sup>C-Epinephrine and <sup>11</sup>C-Hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. *Circulation* 2000; 101:516-23.
65. Nekolla SG, 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.
66. Nguyen NT, DeGrado TR, Chakraborty P, Wieland DM, Schwaiger M. Myocardial kinetics of carbon-11-epinephrine in the isolated working rat heart. *J Nucl Med* 1997; 38:780-85.
67. Ostertag H. Grundlagen der Positronenemissionstomographie. *Radiologie* 1989;29:315-17.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Pierce GN, Russel JC. Regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in the heart during diabetes. *Cardiovasc Res* 1997; 34:41.

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Randall WC (ed.). *Nervous Control of Cardiovascular Function 1994 New York: Oxford University Press.*
76. 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.
77. 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.
78. Reichart B. Herz- und Lungen-Transplantation. Orthotope und heterotope Techniken. R. S. Schulz Verlag. Percha am Starnberger See 1987.
79. 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.
80. 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.
81. Savin WM, Huskell WL, Schroeder JS, Stinson EB. Cardiorespiratory Responses of Cardiac Transplant Patients to Graded, Symptom- limited Exercise. *Circulation* 1980; 62:55-60.
82. Scheld HH, Deng MC, Hammel D, Schmid C. Leitfaden Herztransplantation. Operationstechniken. *Steinkopff Verlag. Darmstadt* 2001:93-100.

83. 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.
84. Schmid H, Forman LA, Cao X, Sherman PS, Stevens MJ. Heterogenous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implication for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 1999; 48:603-08.
85. Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E. Reduced myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 801-805.
86. Schwaiblmair M, von Scheidt W, Ueberfuhr 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.
87. Schwaiger M, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Molina E, Hutchins GD, Deeb M, Wolfe E, Wieland DM. Noninvasive evaluation of sympathetic nervous system in human heart by positron emission tomography. *Circulation* 1990; 82:457-67.
88. 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.
89. Shumway NE. Cardiac replacement in perspective. *J Heart Transplant* 1983; 3:3-5.
90. Shumway NE. Thoracic Transplantation. *World J Surg* 2000; 24:811-14.
91. 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.
92. Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, Allman KC, Sandford T, Feldman EL, Wieland DM, Corbett J, Schwaiger M. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1575-84.

93. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaró E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98:961-8.
94. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999; 48:92-101.
95. Stinson EB, Dong E, Schroeder JS, Harrison DC, Shumway NE. Initial clinical experience with heart transplantation. *Am J Cardiol* 1968; 22:791-803.
96. 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.
97. Taegtmyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maldaptation of the heart in diabetes: Part 1. *Circulation* 2002; 105:1727
98. 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.
99. 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.
100. Ter Pogoissan MM. Instrumentation for Cardiac Positron Emission Tomography: Background and historical perspective. In: Positron Emission Tomography of the Heart; Bergmann SR, Sobel BE (ed.), *Future Publishing Company*, New York, 1992, first edition:1-12.
101. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen. Herz. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*. Stuttgart, 1989:133-168.
102. Töndury G. Topographie der Brusthöhle und ihres Inhalts, In: Töndury G, (ed.) *Angewandte und topographische Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1970: 83-6.

103. Trepel M. Vegetatives Nervensystem. In: Trepel M, (ed.) *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*, München Jena: Urban & Fischer Verlag, 2. Auflage, 1999: 261-70.
104. Turpeinen AK, Vanninen E, Kuikka JT, Uusitupa MI. Demonstration of regional sympathetic denervation of the heart in diabetes. Comparison between patients with NIDDM and IDDM. *Diabetes Care*, 1996; 19:1083-90.
105. Ueberfuhr 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.
106. Ueberfuhr P, Reichart B, Welz A, Kreuzer E, Kemkes BM, Klinner W, Hammer C, Ertel W, Reichenspurner H, Gokel M, Land W, Franke N, Mathes P. Bericht über eine erfolgreiche orthotope Herztransplantation in Deutschland. *Klein Wochenschr* 1982; 60:1435-42.
107. UK Prospective Study Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (IKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
108. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24:339-343.
109. Verani MS, George SE, Leon CA, Whiesennand HH, Noon GP, Short HD, DeBakey ME, Young JB. Systolic and diastolic ventricular performance at rest und during exercise in heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1988; 7:145-51.
110. 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.
111. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24:339-343.

112. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; 68:928-944.
113. Wienhard K, Eriksson L, Grootenck S, Casey M, Pietrzyk U, Heiss WD. Performance Evaluation of the Positron Emission Scanner ECAT EXACT. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16:804-813.
114. 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.
115. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic sympathetic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991; 83:1210-20.
116. 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.
117. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Miannuelli M. Sympathetic Reinnervation of the Sinus Node and Exercise Hemodynamics After Cardiac Transplantation. *Circulation* 2000; 101:2727-33.
118. Young ME, McNulty P, Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part 2. *Circulation* 2002; 105:1861.
119. 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.
120. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118:1000.

## **8. Abkürzungsverzeichnis**

EPI 11-C-Epinephrin

HF Herzfrequenz

KG Körpergewicht

KHK koronare Herzkrankheit

LAD Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra

LCX Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra

LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion

PET Positronenemissionstomographie

RCA Arteria coronaria dextra

RNV Radionuklidventrikulographie

RPP Rate Pressure Product

## **9. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Bengel bedanken, der mich mit äußerster Kompetenz und vor allem Geduld bei der Anfertigung dieser Arbeit angeleitet hat.

Mein Dank gilt des Weiteren natürlich auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Schwaiger für die freundliche Übernahme der Dissertationsbetreuung und die Bereitstellung der notwendigen Mittel und Technik.

Außerdem möchte ich mich bei den medizinisch technischen Assistenten der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München für die motivierte Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen bedanken.

Herrn Univ.- Prof. Dr. med. B. Reichart und Herrn Prof. Dr. med. P. Überfuhr der Herzchirurgischen Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Patientenauswahl. Mein besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang Frau E. Raps, der administrativen Leiterin der herzchirurgischen Transplantationsambulanz, die durch ihre sehr engagierte Hilfe und Freundlichkeit mir die Auswahl geeigneter Patienten sehr erleichtert hat.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie für die langjährige, geduldige Unterstützung und den motivierenden Beistand bedanken.