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

# Funktionelle Relevanz der sympathischen Reinnervation für das orthotop transplantierte Herz

Nina Simone Schiepel

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

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

Prüfer der Dissertation:

- 1. Priv.-Doz. Dr. F. Bengel
- 2. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 17.09.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.02.2004 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Die Geschichte der Herztransplantation	1
1.2. Herztransplantation heute	3
1.3. Exkurs: Das autonome Nervensystem des Herzens	4
1.3.1. Der Sympathikus	4
1.3.2. Der Parasympathikus	5
1.3.3. Der Plexus cardiacus	6
1.3.4. Die nervale Beeinflussung der Herzfunktion	7
1.3.5. Anpassung auf körperliche Belastung	8
1.3.6. Die adrenerge Erregungsübertragung	9
1.4. Physiologie des transplantierten Herzens	10
1.4.1. Der oxidative Metabolismus	11
1.4.2. Hämodynamik in Ruhe	11
1.4.3. Hämodynamik und Leistungsfähigkeit unter Belastung	12
1.4.4. Weitere Ursachen für eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit	14
1.4.5. Zusätzliche Funktionen des sympathische Nervensystems	16
1.5. Sympathische Reinnervation nach Herztransplantation	16
1.5.1. Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien	16
1.5.2. Klinische und elektrophysiologische Hinweise aus Untersuchungen	
an Herztransplantierten	17
1.5.3. Invasive Nachweismethoden	18
1.5.4. Direkte Reinnervationsnachweise durch nuklearmedizinische Methoden	19
1.6. Ziel der Studie	21

		Seite
2.	Methoden	22
2.1	. Patientencharakteristika	22
	2.1.1. Herztransplantiertenkollektiv	22
	2.1.2. Operationsmethode	24
	2.1.3. Vergleichskollektiv	25
2.2	. Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie	26
	2.2.1. Einführung	26
	2.2.2. Physikalische Grundlagen	26
	2.2.3. Herstellung der Radioisotope	28
	2.2.4. Prinzipien der PET-Untersuchung	28
	2.2.5. Darstellung der sympathische Nervenendigung des Herzens	
	mit C-11 Hydroxyephedrin (C-11 HED)	29
	2.2.6. Herstellung und biochemische Eigenschaften von C-11 HED	30
	2.2.7. Tracer-Charakteristika	31
	2.2.8. Weitere klinische Anwendungen von C-11 HED	33
2.3	. Untersuchungsablauf	34
	2.3.1. Positronen-Emissions-Tomographie	36
	2.3.2. Erfassung der Leistung und Funktion des linken Ventrikels	36
	2.3.3. Bestimmung des Plasmakatecholaminspiegels	37
	2.3.4. Beurteilung des individuellen Konditionszustandes	37
2.4	. Datenanalyse	37
	2.4.1. PET-Bildbearbeitung	37
	2.4.2. Auswertung der Radionuklidventrikulographie	
	2.4.3. Dateninterpretation der SPECT Untersuchung	40
	2.3.4. Berechnung der hämodynamischen Parameter und Bestimmung	
	der Myokardeffizienz	40
	2.4.5. Statistische Datenauswertung	41

	Seite
3. Ergebnisse	42
3.1. Positronen-Emissions - Tomographie mit C-11 HED	42
3.1.1. Globale und regionale C-11 HED Retention	42
3.1.2. Ausmaß und regionale Unterschiede der C-11 HED Retention im linken	
Ventrikel	44
3.2. Hämodynamische und funktionelle Ergebnisse in Ruhe	45
3.2.1. Hämodynamische Parameter	45
3.2.2. Ergebnisse der linksventrikulären Funktion	46
3.2.3. Oxidativer Metabolismus und myokardiale Effizienz nach	
Herztransplantation	46
3.2.4. Regionale Analyse des Sauerstoffverbrauchs und der ventrikulären	
Wandbewegung	51
3.3. Hämodynamische und funktionelle Ergebnisse unter Belastungsbedingungen	52
3.3.1. Hämodynamische Parameter und Belastungstoleranz	52
3.3.2. Linksventrikuläre Funktion	53
3.4. Plasmakatecholaminwerte	55
3.5. Ergebnisse aus der Befragung hinsichtlich körperlicher Aktivität im Alltag	55
3.6. Zusammenhang zwischen individueller Belastbarkeit und sympathische	
Reinnervation	56

		Seite
4.	Diskussion	58
4.1.	Nachweis der sympathischen Reinnervation	58
	4.1.1. Reinnervation als Faktor der Zeit	58
	4.1.2. Heterogene und unvollständige Reinnervation des linken Ventrikels	58
	4.1.3. Weitere Einflussfaktoren auf die sympathische Reinnervation	
	des linken Ventrikels	60
4.2.	Ergebnisinterpretation der Ruheuntersuchung	61
	4.2.1. Der oxidative Metabolismus des transplantierten Herzens	61
	4.2.2. Die myokardiale Effizienz nach Herztransplantation	62
	4.2.3. Hämodynamische Veränderungen in Ruhe	64
4.3.	Ergebnisinterpretation der Belastungsuntersuchung	65
4.4.	Die Bedeutung der adrenergen Innervation für das transplantierte Herz67	
5.2	Zusammenfassung	70
6. ]	Literaturverzeichnis	73

# 7. Danksagung

90

# 1. Einleitung

#### 1.1. Die Geschichte der Herztransplantation

Die beiden Chirurgen Carrel und Guthrie der Universität Chicago gelten als Pioniere der experimentellen Herztransplantation. Anhand einer Operation an Hunden dokumentierten sie 1905 erstmals eine heterotope Herztransplantation. Die Funktionstüchtigkeit des transplantierten Organs war durch intrakardiale Thrombenbildung auf zwei Stunden begrenzt. 1933 gelangen Mann, Priestley, Markowitz und Yater an der Mayo-Klinik und an der Georgetown- Universität weitere heterotope Herztransplantationen in vereinfachter Technik. Die transplantierten Kaninchenherzen schlugen dabei bis zu acht Tage, bevor sie aufgrund von Rhythmusstörungen, bedingt durch die massive Abstoßung des Fremdgewebes, versagten [Reichart 1987; S.11-13].

Mit der Einführung der Herz-Lungen Maschine 1953 war die Voraussetzung für die ersten orthotopen Herztransplantationen (Golberg, Berman und Akman & Webb, Howard und Neely) geschaffen worden. Im Jahre 1958 beschrieben Golberg, Berman und Akman die erste orthotope Transplantation eines Hundeherzens. Versuche weiterer Wissenschaftler (Webb, Howard und Neely 1958; Cass und Brock 1959) sollten folgen. Die bedeutendsten tierexperimentellen Ergebnisse lieferten letztlich Richard Lower und Norman Shumway der Universität Stanford. 1960 legten sie den Grundstein der orthotopen Herztransplantation, so dass noch heute nach ihrer Technik operiert wird. [Griepp 1984; S.145]. Parallel zu den operativen Verfahren trieb man Bemühungen zur Unterdrückung der Immunreaktion gegen das Spenderorgan voran. So berichteten Lower, Dong und Shumway 1965 von Versuchen an Hunden, denen sie nach der Operation eine Kombination aus Kortison und 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin verabreichten und die bis zu 250 Tage überlebten [Lower 1965; S.113-114, 119]. Damit war die Möglichkeit einer erfolgreichen klinischen Anwendung entscheidend näher gerückt. Die erste Transplantation eines menschlichen Herzens gelang Christiaan Barnard im Dezember 1967 in Kapstadt. Der Patient überlebte 18 Tage, bevor er an einer Pneumonie verstarb [Barnard 1968; S. 592-593]. Bereits drei Tage nach Barnard führte der Herzchirurg Kantrowitz aus Brooklyn die gleiche Operation durch. Shumway, der eigentliche Vater der Herztransplantation, wagte erst im Januar 1968 seinen ersten Versuch. Auch ihre Patienten sollten die prinzipiell geglückte Operation nur Stunden bzw. Tage überleben [Kantrowitz 1968; S.782, 785, Stinson 1968; S.791, 794]. In den Folgemonaten stellte sich eine weltweite Aktivität ein. Bis Anfang 1971 waren 186 Patienten in 20 Ländern Empfänger

eines neuen Herzens. In Deutschland wurde diese Operation erstmals von Sebening, Klinner und Zenker im Dezember 1969 in München durchgeführt. Weitere Operationen folgten im Klinikum Westend in Berlin. Angesichts der ernüchternden Überlebensraten von 14,5 %, waren diese glücklichen Anfänge von Enttäuschungen geprägt und die Zuversicht vieler Chirurgen schwand. (siehe Tabelle 1-1) [Bergan 1972; S.1486-1487] Lediglich das Team in Stanford wollte sich mit diesen Ergebnissen nicht zufrieden geben und versuchte unermüdlich Operationsmethode und Nachbehandlung zu verbessern. In diesem Zusammenhang sind insbesondere P. Caves und M.Billingham zu erwähnen, beide Mitglieder der Stanford Gruppe, die 1973 die perkutane transvenöse Endomyokardbiopsie zur Diagnose einer Abstoßungsreaktion und die entsprechende histopathologische Einteilung entwickelten [Shumway 1983; S.4].

Der entscheidende Wendepunkt in der Entwicklung der Organtransplantation war die Einführung des Immunsuppresivums Ciclosporin A Ende 1980. Im Gegensatz zu den alten immunsuppressiven Substanzen beeinträchtigt es nicht das gesamte Abwehrsystem, sondern wirkt selektiv, in Sinne einer Inhibition der T-Zell vermittelten Abstoßungskaskade. Mit Ciclosporin begann eine neue Ära in der Geschichte der Herztransplantation, so dass bis heute weltweit über 50.000 Operationen erfolgten [Borel 1977; S.1025; Shumway 2000; S.812]. In Deutschland ruhte das Verfahren seit den letzten Erfahrungen im Jahre 1969, bis B. Reichart und P. Überfuhr 1981 im Klinikum Großhadern- München in einem 5-stündigen Eingriff einen weiteren Versuch wagten [Überfuhr 1982; S.1435-1437].

Länder	1967	1968	1969	1970	1971	01/ 1972	Gesamt
USA	1	54(6)	34(2)	16(4)	13(6)	1(1)	119(19)
Kanada	0	14(2)	1	1(1)	1(1)	0	17(4)
Frankreich	0	10(1)	0	0	0	0	10(1)
Südafrika	1	2	4(1)	0	3(1)	1(1)	11(3)
Andere	0	21	8	0	0	0	29
Gesamt	2	101(9)	47(3)	17(5)	17(8)	2(2)	186(27)

Tab. 1-1: Anzahl der Herztransplantationen bis Januar 1972 (01/1972)

Die Zahlen in Klammern geben die im Februar 1972 lebenden Patienten an.

Andere: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Tschechoslowakei, England, Deutschland, Indien, Israel, Japan, Polen, Spanien, Schweiz, Türkei, UdSSR, Venezuela. (Bergan 1972; S.1487)

### 1.2. <u>Herztransplantation heute</u>

Die Herztransplantation gilt heute als anerkanntes Therapieverfahren der terminalen Herzinsuffizienz. 80% der Patienten überleben das erste postoperative Jahr, 60-70% die ersten fünf Jahre. Dagegen beträgt die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate der chronischen Herzinsuffizienz bei Versagen der konventionellen Therapie lediglich 50 bzw.10%. Hauptindikationen stellen mit jeweils 45,6% die dilatative bzw. ischämische Kardiomyopathie dar. 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 [Scheld 2001; S.26, Hosenpud 1999; S.613].

Die wesentlichen Probleme und häufigsten Todesursachen der postoperativen Phase stellen immer noch akute Abstoßungskrisen und schwere Infektionen. Im ersten Jahr nach der Operation bleiben lediglich 1/3 der Patienten von einem Abstoßungsereignis verschont. Die routinemäßig durchgeführte Endomyokardbiopsie dient der sicheren Aufdeckung einer solchen Reaktion und ermöglicht eine frühzeitige therapeutische Intervention. Die Inzidenz von Abstoßungsphasen verringert sich nach dem ersten postoperativen Jahr deutlich [Hosenpud 1999; S.619; Augustine 2000; S.70; Scheld 2001; S.278].

Vorrangiger Manifestationsort der zum Teil schwer verlaufenden Infektionen ist der Respirationstrakt. An zweiter Stelle stehen Infektionen des Urogenitaltrakts und generalisierte Septikämien. Das Erregerspektrum unter Standardimmunsuppression ist weitläufig, wobei es sich primär um Bakterien handelt, gefolgt von Viren, Pilzen und Parasiten [Baumgartner 1983; S.76; Reichart 1981 S.608].

Für die Langzeitprognose ist hauptsächlich die Entwicklung der sogenannten chronischen Abstoßung, einer Transplantatvaskulopathie, von Bedeutung. Dabei handelt es sich um eine stenoisierende Gefäßerkrankung des epikardialen und intramuralen Koronarsystems mit typischerweise distalen Gefäßobliterationen. Die Inzidenz steigt mit den Jahren nach Transplantation und beträgt im vierten postoperativen Jahr 45%. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser Erkrankung um einen Immunprozeß, wobei die Ätiologie nicht völlig geklärt ist [Weis1997; S.2070; Kaye 1993; S. 545 ; Costanzo 1996; S. 39; Gao 1988; S.338].

Weitere Komplikationen im Langzeitverlauf sind primär Effekte der immunsuppressiven Therapie. Durch die Ciclosporin-Gabe kommt es bei fast allen Patienten zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Zudem werden Stoffwechselveränderungen durch die Steroidverabreichung beobachtet und die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Neoplasien ist erhöht [Hosenpud 1999;S.619; Augustine 2000; S.70-73; Hosenpud 1991; S.6-7].

Es ist hervorzuheben, dass sich die Lebensqualität herztransplantierter Patienten gegenüber dem Zustand vor dem Eingriff zweifelsohne deutlich verbessert. Dennoch bleibt die körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Herzgesunden deutlich eingeschränkt. Neben den genannten Komplikationen ist die veränderte Hämodynamik des tranplantierten Herzens eine wesentliche Ursache.

### 1.3. Exkurs: Das autonome Nervensystem des Herzens

Aufgrund spezifisch differenzierter Muskelzellen ist das Herz zur autonomen Erregungsbildung befähigt. Dennoch unterliegt es in seiner Autorhythmie den verschiedenen Einflüssen des vegetativen Nervensystems, bestehend aus den beiden Gegenspielern Sympathikus und Parasympathikus [Töndury 1981; S.77; Thews 1989, S.137].

#### 1.3.1. Der Sympathikus

Das Herz wird in der Regel von 3 sympathischen Nerven versorgt, dem Nervus cardiacus cervicalis superior, medialis und inferior. Dabei liegen die ersten Neurone der sympathischen Innervation des Herzens in den Seitenhörnern der Rückenmarkssegmente Th1-4. Ihre präganlionären Fasern verlassen das Rückenmark über die Vorderwurzel und treten unmittelbar danach in den beidseits der Wirbelsäule gelegenen, sympathischen Grenzstrang (Truncus sympathicus) ein. Hier werden sie im Ganglion cervicale superius (2.-3.HW) Ganglion cervicale medium (6HW), Ganglion cervicothoracicum (1.Rippenkopf) und in den Ganglia thoracica 1-4 synaptisch auf das zweite Neuron der Nn.cardiaci umgeschaltet

Der N.cardiacus cervicalis superior ist ein Ast des Ganglion cervicale superius. Er zieht dorsal der Karotisscheide nach kaudal, verbindet sich in seinem Verlauf oft mit parasympathischen Fasern und endet rechts in den tiefen und links in den oberflächlichen Anteilen des Plexus cardiacus. Der N.cardiacus medius entspringt mit mehreren Wurzeln dem Ganglion cervicale medium. Zuweilen kann dieses Ganglion fehlen, so daß der Nerv direkt aus dem Truncus sympathicus abgeht. Er ist in der Regel der stärkste der cervicalen Herznerven und verläuft rechts hinter dem Truncus brachiocephalicus und links hinter der A.subclavia zum Plexus cardiacus. Die Nn.cardiaci inf. gehen aus dem Ganglion cervicothoracicum hervor und erhalten meist noch einige Äste aus den Thorakalganglien 2-4. Die Nn.cardiaci thoracici sind

Äste der Brustganglien 1-4, die ventral und medial zum Plexus cardiacus ziehen [Benninghoff 1993; S.637, Lippert 1993; S.634, Töndury 1981, S.78].

Neben diesen postganglionären Axonen kann man zudem viszerosensible Afferenzen in den sympathischen Herznerven differenzieren. Sie gehen von subendokardialen freien Nervenendigungen aus und sind für die pectanginöse Schmerzempfindung bei myokardialen Durchblutugsstörungen verantwortlich. Ihre Perikaryen liegen in den Spinalganglien des zervicalen und thorakalen Marks [Benninghoff 1993; S.634, Thews 1989; S.144].

#### 1.3.2. Der Parasympathikus

Die parasympathische Innervation erfolgt über drei Vagusäste, dem Ramus cardiacus cervicalis superior, inferior und thoracicus. Die Perikaryen der präganglionären Nerven liegen in den dorsalen Vaguskernen des Hirnstamms. Der Vagus verlässt die hintere Schädelgrube durch das Foramen jugulare. Er zieht sodann im Gefäss-Nerven Strang des Halses abwärts und gibt unter anderem die genannten Äste ab.

Die Rr. cardiaci cervicales superiores zweigen sich mit zwei bis drei Ästen im oberen Halsbereich vom N. vagus ab. Meist vereinigen sie sich mit den entsprechenden sympathischen Axonen, um dann außerhalb und medial des Gefäß-Nervenstranges zum Plexus cardiacus zu ziehen. Die Rr .cardiaci inferiores n. vagi werden im unteren Halsdrittel gebildet, die Rr .cardiaci thoracici entspringen kurz unterhalb des N. laryngeus recurrens. Beide erreichen gemeinsam mit Sympathikusästen das Herz.

Sämtliche präganglionäre Fasern werden entsprechend dem anatomischen Prinzip des Parasympathikus nahe dem Erfolgsorgan, also im Plexus cardiacus oder in kleineren Herzganglien auf das zweite Neuron geschaltet [Trepel 1995; S.64, Benninghoff 1993; S.636-639, Töndury 1981; S.78].

Analog zu dem sympathischen Nervenverlauf finden sich auch in den parasympathischen Nerven afferente viszerosensible Fasern. Sie leiten Informationen von Mechanorezeptoren der Vorhöfe und des linken Ventrikels weiter. Ihre Perikayen liegen insbesondere im Ganglion jugulare inferius, das der N.vagus beim Verlassen der Schädelhöhle bildet [Trepel 1995; S.64; Benninghoff 1993; S.639,Thews 1989; S.144].

#### 1.3.3. Plexus cardiacus

Sympathische und parasympathische Herznerven vereinigen sich außerhalb des Perikards zum Herzgeflecht, dem Plexus cardiacus, der sich in einen oberflächlichen und tiefen Anteil unterscheiden läßt. Der Plexus cardiacus superficialis legt ventral auf der Aorta ascendens und wird im wesentlichen von den linken Herznerven gebildet. Der Plexus cardiacus profundus ist weiter rechts und kranial angesiedelt und erhält Nervenfasern beider Seiten. Beide Anteile sind eng miteinander verbunden.

Im Herzgeflecht liegt ein Großteil der parasympathischen Ganglien, in denen die präganglionären Fasern umgeschaltet werden. Das größte unter ihnen ist das Ganglion cardiacum inferius (Wirsbergi).

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 [Benninghoff 1993; S.639, Töndury 1981; S.78].



Abb 1-1: Anatomische Darstellung der vegetativen Innervation des Herzens. (Benninghoff 1993; S.638.)

#### 1.3.4. Die nervale Beeinflussung der Herzaktion

Die Herzmuskelfasern sind zur spontanen und autonomen Erregungsbildung imstande. Ursprung der rhythmischen Herzaktion sind die Schrittmacherzellen des Sinusknotens im rechten Vorhof. Von hier breitet sich die Erregung entlang des Erregungsleitungssystems auf die Kammern aus. Unter physiologischen Bedingungen greift das vegetative Nervensystem modifizierend in diese Impulsbildung und Impulsausbreitung ein und optimiert so die Herzaktion in Ruhe und unter Belastung [Thews 1989; S.142-144].

Allgemein zeigt der Sympathikus fördernde Effekte auf die Herzdynamik, vermittelt durch die Interaktion seines Transmitters Noradrenalin mit den membranständigen ß1-Rezeptoren. Der Parasympathikus wiederum hat durch seinen Transmitter Acetylcholin eine drosselnde Wirkung auf die Herztätigkeit. So nimmt die Herzfrequenz bei Reizung des rechten Vagus ab, bei Sympathikusreizung wird sie gesteigert. 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 Vagus setzt dabei die Kontraktionsstärke allein des Vorhofmyokards herab, der Sympathikus dagegen beeinflußt sowohl Vorhof- als auch Ventrikelmyokard im Sinne einer Kontraktilitätssteigerung. Zusätzlich wird dabei die Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfasern und die darauf folgende Erschlaffung beschleunigt. Die vermutlich einzige Einflußnahme auf das kardiale Erregungsleitungssystem ist die vagale Vertiefung der atrioventrikulären Erregungsverzögerung und die sympathische Beschleunigung der Erregungsüberleitung auf die Kammern [Thews 1989; S.143-144, Morad 1972; S.552-554]

#### 1.3.5. Anpassungsmechanismen auf körperliche Belastung

Bei körperlicher Anstrengung kann das Herzzeitvolumen über eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens auf bis zu 30 l/min ansteigen. Dies beruht vor allem auf der zentralen Aktivierung des Sympathikus. Unter seinem Einfluß und durch die Abnahme des Vagotonus wird die Schlagfrequenz gesteigert. Darüber hinaus beinhaltet die Herzfrequenzzunahme eine Verkürzung von Diastole und Systole, was hinsichtlich der Systolendauer einen rascheren Kontraktionsablauf der Myokardfasern fordert. Auch dies wird durch die erhöhte Sympathikusaktivität gewährleistet. Zusätzlich steigert der Sympathikus die Herzarbeit durch eine erhöhte, ventrikuläre Kontraktilität, woraus ein Anstieg des Schlagvolumens resultiert [Hick1996; S.47; Thews 1989;S.153].

All diese Effekte kann das vegetative Nervensystem nicht auf ein operativ denerviertes Herz ausüben. Anfang des 20. Jahrhunderts konnte E.H. Starling experimentell nach Durchtrennung der Herznerven sogenannte intrakardiale Anpassungsmechanismen der Herzarbeit festhalten. Er bewies, dass selbst das denervierte Säugetierherz zu einer Steigerung der Kontraktionskraft fähig ist. Denn bei einer Erhöhung der Vorlast und damit einer stärkeren Vordehnung der Myokardfasern befinden sich die Myofibrillen in einem effektiveren Überlappungsgrad, was eine verbesserte Kontraktilität zur Folge hat. Ähnlich verhält es sich bei einer Zunahme der Nachlast. Bedingt durch den gesteigerten Aortendruck ist das Schlagvolumen reduziert. Das nun größere Restvolumen führt wieder zu einer myokardialen Vordehnung und demnach zu einer kräftigeren Kontraktion. Dieser sogenannte Frank-Starling Mechanismus ist bei einem innervierten Herz lediglich für einen kurzfristigen Volumenausgleich von Bedeutung. Bei einem denervierten Herz scheint er jedoch ein wichtiger Anpassungsmechanismus an körperliche Belastung zu sein. [Thews 1989; S.152, Hick 1996; S.49, Plotnick 1986; S.H1103-1104,1986, Pope1980; S.217]

#### 1.3.6 Die adrenerge Erregungsübertragung

Der Aufbau sympathischer als auch parasympathischer Synapsen sowie der Ablauf der Erregungsübertragung sind grundsätzlich vergleichbar. Dieser Absatz bezieht sich allerdings nur auf Mechanismen der adrenergen Erregungsübertragung.

In der sympathischen Synapse befindet sich die Transmittersubstanz Noradrenalin. Diese wird über mehrere Syntheseschritte aus der Aminosäure Tyrosin intraneuronal gebildet und in granulösen Vesikeln gespeichert. Erst wenn ein Aktionspotential die Nervenendigung erreicht und einen Kalzium-Einstrom auslöst, verschmelzen die Noradrenalin-Vesikel mit der präsynaptischen Membran. Noradrenalin wird über Exozytose in den synaptischen Spalt entlassen und verbindet sich an der subsynaptischen Seite mit den ß1-Rezeptoren des Myokards und des kardialen Erregungsleitungssystems. Diese Rezeptoren sind auch Angriffsort des Nebennierenmarkshormons Adrenalin, das dieselben Effekte wie Noradrenalin zeigt [Silbernagel 1991; S.56, Golenhofen 2000; S.440].

Im Gegensatz zu Acetylcholin, das über enzymatische Inaktivierung aus dem synaptischen Spalt entfernt wird, erfolgt die Beendigung der Noradrenalinwirkung primär (ca.90 %) über eine aktive Wiederaufnahme (Re-uptake) in die Nervenendigung. Vermittler dieser Reabsorption ist dabei der Neurotransmitter-Transporter Uptake 1, der durch Cocain, Amphetamine und trizyklische Antidepressiva vom Desipramin-Typ hemmbar ist. Die extraneuronale Transmitteraufnahme über das Uptake2- Carrier Protein ist dabei wenig von Bedeutung und sei hier nur erwähnt. [Silbernagel 1991; S.56, Golenhofen 2000; S.440, Göthert 1996; S.296-297; Euler von 1971; S.364-365, Iversen 1971; S.573]

Das reabsorbierte Noradrenalin wird größtenteils aktiv durch vesikuläre Carrier in die Speichervesikel transportiert, ein Vorgang der durch das Antihypertensivum Reserpin inhibiert wird. Nur ein geringer Teil diffundiert aus dem synaptischen Spalt in das Blut oder wird enzymatisch durch intramitochondriale Monoaminoxidasen (MAO Typ A und B) und eine extraneuronale Katechol-O-methyltransferase (COMT) inaktiviert [Petrides 1997; S.986].



Abb1-2: Darstellung der adrenergen Erregungsübertragung (Golenhofen 2000; S. 441)

#### 1.4. Physiologie des transplantierten Herzens

Im Rahmen des operativen Vorgehens kommt es zu einer totalen Denervierung des Spenderorgans, wodurch das transplantierte Herz nicht mehr von vegetativen Nervenimpulsen erreicht werden kann [Cooper 1962; S.40-41]. Es ist daher naheliegend, daß Veränderungen der Herzphysiologie im wesentlichen auf diese Tatsache zurückzuführen sind [Uretsky,1990;S.24].

#### 1.4.1. Der oxidative Metabolismus und die myokardiale Effizienz

Unter physiologischen Bedingungen wird der Energiebedarf des Myokards aerob und vor allem durch freie Fettsäuren gedeckt [Finegan 1992; S. H 1504]. In einer Studie mit PET und 18-Fluor-Desoxyglucose fiel auf, daß bei allen 10 herztransplantierten Patienten der regionale mittlere Glucose-Uptake um 196% höher war als bei den freiwillig untersuchten Patienten. dabei Die Glucose-Aufnahme war nicht proportional zur Erhöhung der Herzmuskeldurchblutung und der Herzarbeit gesteigert. Die Autoren schlußfolgerten nach Abwägen verschiedener Hypothesen, dass das transplantierte Herz metabolisch ineffizient arbeite [Rechavia 1997; S.536-537]. Weiterführende PET- Studien stellten den oxidativen Metabolismus substratunabhängig mit C-11 Acetat dar. Der globale und regionale myokardiale Stoffwechsel des Herztransplantiertenkollektivs zeigte dabei keine Normabweichungen [Bengel 1999; S.1504]. Eine vergleichende Untersuchung von reinnervierten und denervierten Herztransplantierten mit sowohl C-11-Acetat als auch F-18 FDG bestätigte zum Einen den insgesamt unveränderten Energieumsatz. In der szintigraphischen Untersuchung mit F-18 FDG fiel jedoch eine vermehrte Glucoseaufnahme in den denervierten Myokardarealen auf. Diese Ergebnisse legen einen direkten Einfluß des autonomen Nervensystems auf den myokardialen Metabolismus nahe [Bengel 2000; S.1655]. Zur Beurteilung der myokardialen Effizienz des linken Ventrikels werden Energieverbrauch Kontraktionsarbeit zueinander in Bezug Durch Ergebnisse und gesetzt. aus positronentomographischen C11-Acetat und hämodynamischen Untersuchungen kann der sogenannte Work Metabolic Index errechnet werden, der die Relation zwischen oxdativem Metabolimus und Herzarbeit detailliert wiedergibt [Beanlands 1993: S.192]. Studienergebnisse zur Beschreibung der mechanischen Effizienz des transplantierten Herzens liegen bis jetzt nicht vor.

### 1.4.2 .Hämodynamik in Ruhe

Ein Merkmal des transplantierten Herzens ist der erhöhte Ruhepuls mit Herzfrequenzen zwischen 90/min und 110/min [Hosenpud 1991; S.177]. In einem normal innervierten Herzen wird die "intrinsische Sinusfrequenz" über parasympathische Impulse herabgesetzt [Jose 1966; S.476]. Der Wegfall dieses parasympathischen Einflusses auf das Spenderherz erklärt die hohe Ruhefrequenz.

Ein ebenfalls typisches Phänomen nach Transplantation ist die deutlich eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität. Bei Herzgesunden sind im Tagesverlauf immer wieder diskrete Veränderungen im Sinusrhythmus, gesteuert durch das autonome Nervensystem, zu beobachten. Demnach ist auch hier die Denervierung des Herzens für die reduzierte Herzfrequenzvariabilität verantwortlich [Sands 1989; S.76].

Offensichtlich ist zudem ein verändertes Druck-Volumen-Verhältnis: Der linksventrikuläre enddiastolische Druck bei transplantierten Patienten ist typischerweise höher, das enddiastolische Volumen hingegen kleiner als bei Normalprobanden. Vermutlich gibt es mehrere Ursachen für diese veränderte Compliance oder erhöhte Steifigkeit des Myokards, wobei die kardiale Denervation, neben Ciclosporineinnahme, Anzahl der Abstoßungsepisoden und Größendifferenz zwischen Spenderherz und Empfängerorganismus in diesem Zusammenhang genannt werden [Pflugfelder 1988; S.1333; Greenberg. 1985; S.487; Humen 1984; S.344; Hosenpud 1989; S.242]. Unter Ruhebedingungen scheint die linksventrikuläre Auswurffraktion meist normal zu sein [Pope 1980; S.215; Hosenpud 1989; S.528]. Einzelne Studien berichten jedoch über eine erniedrigte linksventrikuläre Auswurffraktion in der frühen wie auch in der späten Phase nach Herztransplantation [Verani 1988; S.145]. Greenberg et al. bringen dies mit der bestehenden Ciclosporinbehandlung in Verbindung [Greenberg 1985; S.493].

#### 1.4.3. Hämodynamik und Leistungsfähigkeit des transplantierten Herzens unter Belastung

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

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 [Thadani 1978; S.58]. Dieser Effekt des vegetativen Nervensystems kann auf das denervierte Spenderherz nicht ausgeübt werden. Eine Frequenzerhöhung findet statt, jedoch zeitlich verzögert und allein verursacht durch den Anstieg der zirkulierenden Katecholamine aus dem Nebennierenmark [Pope 1980; S.217; Pflugfelder 1987; S.339; Savin 1980; S.900; Givertz 1997; S.233; Rudas 1990; S.1369]. Auch bei maximaler Belastung kommt es zu keiner weitere Steigerung der Herzfrequenz. Zu einem besseren Verständnis dieser Tatsache führte die von Quigg 1989 veröffentlichte Studie. Sie begründet darin die reduzierte Maximalfrequenz einzig mit der Denervierung des Spenderherzens. Unter physiologischen Bedingungen nämlich wird der Puls zum Einen durch die Plasmakatecholamine, zum Anderen eben durch die direkte efferente Innervation gesteigert, was letztlich zu den deutlich höheren Maximalfrequezen bei Normalprobanden führt [Quigg 1989; S.341-343]. Nach Beendigung der körperlichen Anstrengung sollte der Puls rasch auf Normalwerte sinken - nicht so bei Herztransplantierten. Aufgrund der Denervierung entfällt die Wiederaufnahme der Katecholamine in die Nervenendigung, was eine verzögerte Beendigung der Katecholaminwirkung bedingt. Daher ist noch Minuten nach Belastungsende die Herzfrequenz stark erhöht [Pflugfelder 1987; S.337; Bristow 1990; S.659].

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. Der Frank-Starling Mechanismus ist bei Herzgesunden nur bei stärkster Anstrengung relevant [Ross 1966; S.597; Pope 1980; S.217; Pflugfelder 1987; S.337-339; Hosenpud 1989; S.529].

Im weiteren Verlauf der Belastungsuntersuchung sorgen bei Herztransplantierten die Nebennierenmarkshormone für eine Erhöhung von Inotropie und Chronotropie, wodurch Volumina und Füllungsdrucke nicht weiter ansteigen. Das Herzminutenvolumen bleibt dennoch selbst bei maximaler Belastung niedriger als bei Normalpersonen [Pope 1980; S.216-217; Pflugfelder 1987; S.337,340; Rudas 1990; S.372; Stinson 1972; S.1183].

Im Zusammenhang mit der Leistungsfähigkeit des transplantierten Herzens wird in der Literatur außerdem von einer diastolischen Funktionsstörung gesprochen. Unter Ruhebedingungen ist, wie bereits erwähnt, das enddiastolische Volumen signifikant kleiner (bis zu 30%) als bei Herzgesunden. Zu Beginn körperlicher Anstrengung steigt das enddiastolische Volumen dagegen stärker an als bei Normalprobanden. Das absolute Volumen jedoch liegt unter dem der Kontrollgruppe. Die Füllungsdruckwerte sind dabei, wie auch im Ruhediagramm, deutlich erhöht [Rudas 1990; S.1371; Kao 1994; S.2609; Hosenpud 1989; S.529; Pflugfelder 1987; S.339]. Diese veränderte Compliance wird einerseits mit der reduzierten Fähigkeit des denervierten Herzens zur myokardialen Relaxation, die normalerweise aktiv durch sympathische Impulse vermittelt wird, begründet [Morad1972 S.552; Plugfelder 1988; S.1331]. Zudem entsteht durch die anfänglich herabgesetzte Herzfrequenz und durch den erhöhten venösen Rückstrom ein hämodynamisches Mißverhältnis, was in Kombination mit der Relaxationseinschränkung als Ursache für die hohen diastolischen Füllungsdrucke genannt wird [Rudas 1990; S.1367].

Die systolische Ventrikelfunktion der Herztransplantierten scheint weniger negativ beeinflußt zu sein und wird in verschiedenen Studien als weitgehend normal beschrieben [Davies 1987; S. 3447; Young 1986; S.84; Kao 1994; S.2612]. Borow et al. berichten in einer Studie mit zehn Transplantierten von einem normalen Kontraktionsvermögen in Ruhe und von mit der Kontrollgruppe vergleichbaren kontraktilen Reserven nach Dobutamingabe [Borow 1985; S.868-870]. Weitere Studien demonstrieren einen deutlichen Anstieg der rechts- und linksventrikulären Auswurffraktion unter Belastungsbedingungen . Der Anstieg erfolgt jedoch zum Einen zeitlich verzögert, zum Anderen ist die maximale Auswurffraktion der Transplantierten signifikant erniedrigt. Solche Ergebnisse stellen eine intakte Inotropie des denervierten Herzens in Frage. Die systolische Leistungsfähigkeit scheint auch hier im Wesentlichen von zirkulierenden Katecholaminen bestimmt zu sein [Verani 1988; S.147-150; Pflugfelder 1989; S.165; Kavanagh 1988; S.167].

Die körperliche Belastbarkeit nach Herztransplantation hat sich gewiß verbessert, sie bleibt jedoch subnormal. Wie oben aufgeführt leistet die Denervierung des Spenderherzens den wahrscheinlich größten Beitrag zu dieser reduzierten Belastbarkeit. Zudem werden in der Literatur eine Reihe weiterer Faktoren in diesem Zusammenhang diskutiert.

#### 1.4.4. Weitere Ursachen für eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit nach Herztransplantation

Der Mangel an Spenderherzen macht immer mehr Fernexplantationen notwendig, was mit längeren Ischämiezeiten verbunden ist. Mögliche Auswirkungen auf die Funktionstüchtigkeit des Spenderorgans werden unterschiedlich bewertet [Martí 1992; S.17]. Eine zu lange hypotherme Konservierung der explantierten Herzen verursacht ventrikuläre Ischämien, welche die myokardiale Compliance verringern und daher Dysfunktionen des Kammermyokards zur Folge haben [Begona 1993; S.1647]. Bei Untersuchungen an Hunden waren nach 24 Stunden Hypothermie die metabolischen Veränderungen so groß, daß die Integrität der kardialen Funktion nicht mehr gewährleistet war [See 1992; S.817]. Andere Autoren sehen in Konservierungszeiten von bis zu sechs Stunden keine Ursache für Funktionseinbußen [Pflugfelder 1989; S.121].

Während einer akuten Abstoßungsepisode werden im Rahmen von Muskelzellnekrosen ventrikuläre Funktionsstörungen beschrieben, die sich nach adäquater immunsuppressiver Therapie wieder normalisieren [Dawkins 1984; S.292]. In gleicher Weise können weniger schwere, unbemerkte Abstoßungsepisoden einen Myokardfibrose und somit funktionelle Veränderungen bedingen [Pflugfelder 1988; S.1333].

Ebenso rufen die vermutlich chronischen Abstoßungsprozesse in Form von stenoisierenden Transplantatvaskulopathien myokardialen Schädigungen und dadurch ventrikuläre Funktionsstörungen hervor [Weis 1999; S.2069; Kao 1994; S.2613].

Auch Ciclosporin A wird für hämodynamische Veränderungen verantwortlich gemacht. Zum Einen wird bereits nach vierwöchiger Ciclosporineinnahme die Entwicklung einer perimyocytären Fibrose beobachtet. Daraus eventuell resultierende restriktive Dysfunktionen sind nicht auszuschließen [Oyer 1983; S.2550; Humen 1984; S.344]. Zum Anderen entwickelt sich unter Ciclosporintherapie häufig eine neue Form der arteriellen Hypertonie, wahrscheinlich verursacht durch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf das autonome Nervensystem. Dieser Effekt scheint bei Herztransplantierten aufgrund der autonomen Denervierung noch stärker ausgeprägt zu sein als bei Patienten, die dieses Medikament unter einer anderen Indikation einnehmen [Scherrer 1990; S.S.697-698]. So bedingt der erhöhte arterielle Mitteldruck eine reduzierte maximale Auswurffraktion in Ruhe [Greenberg 1985; S.489] und wird außerdem mit dem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck und der veränderten enddiastolischen Druckvolumenbeziehung assoziiert [Murali 1989; S.334].

Sicherlich trägt auch eine intakte Skelettmuskulatur wesentlich zur normalen physischen Belastbarkeit und Kondition bei. In einer Studie zur Analyse der Muskelkraft nach Herztransplantation fiel die Patientengruppe, im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv, durch eine reduzierte Muskelkraft und einen deutlich geringeren maximalen Sauerstoffverbrauch auf [Braith 1993; S.1018]. Eine andere Studie berichtet von einer Relation zwischen eingeschränkter Belastungskapazität und verringerter Muskelmasse bei Herztansplantierten [Kavangh 1988; S.169]. Solche Beobachtungen sind einerseits Folge der Muskelatrophie und des abnormalen muskulären Stoffwechsels im Rahmen der Herzerkrankung vor Transplantation, andererseits erklärbar durch die bekannte Steroidmyopathie im Rahmen der Immunsuppression [Drexler 1992; S.1621].

#### 1.4.5. Zusätzliche Funktionen des sympathischen Nervensystems

Wie bereits erwähnt tritt bei 65-70% der herztransplantierten Patienten in den ersten Monaten eine arterielle Hypertonie auf. Bei dieser besonderen Form der Hypertonie fehlen der physiologische nächtliche Blutdruckabfall und die Erniedrigung der Herzfrequenz im Schlaf [Bracht 1996; S.1187], was mit der Denervierung des Spenderorgans zusammenzuhängen scheint. So können efferente Impulse nach Stimulation der Barorezeptoren im Carotissinus das transplantierte Herz nicht erreichen, eine normalerweise durch das medulläre Kreislaufzentrum gesteuerte Blutdrucksenkung findet nicht statt [Reeves 1986; S.405]. Dementsprechend kann das denervierte Herz Blutdruckabfälle nicht mit einer Erhöhung der Herzfrequenz beantworten [Hosenpud 1991; S.171].

Auch die Tonusregelung der koronaren Gefäße steht unter sympathischem Einfluß. Die Sympathikusaktivierung löst eine Vasodilatation und damit vermehrte Herzmuskeldurchblutung aus. In diesem regulatorischen Mechanismus der myokardialen Durchblutung kommt den efferenten sympathischen Nervenfasern eine bedeutendere Rolle zu als den zirkulierenden Katecholaminen [di Carli 1997; S.1212].

Eine weitere Konsequenz der Transplantation ist das Durchtrennen der viszerosensiblen Nervenfasern, die mit den sympathischen Nn. cardiaci mitlaufen. Ein Patient im Zustand der totalen Denervierung des neuen Herzens wird daher eine Myokardischämie ohne Symptomatik erleben und somit wesentliche Hinweise auf eine Koronarinsuffizienz verschleiern [Stark 1991; S.1793].

#### 1.5. Sympathische Reinnervation nach Herztransplantation

#### 1.5.1. Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien

Von histologischen Untersuchungen an autotransplantierten Hundeherzen wusste man, daß die Noradrenalinkonzentration im Myokard kurz nach der Operation fast unter die Nachweisgrenze sinkt [Cooper 1962; S.41; Mohanty 1986;S. 421].

Verschiedene Autoren jedoch entdeckten bereits wenige Monate nach cardialer Autotransplantation in elektrophysiologischen Versuchen Hinweise auf eine mögliche Reinnervation [Peiss 1966; S.162-164; Kontos 1970; S.390]. In histochemischen Untersuchungen von Hundeherzen konnte man 406 Tage nach dem Eingriff erste

Regenerationsvorgänge der durchtrennten Nerven nachweisen [Norvell 1973; S.339]. In einer späteren Studie wurde bereits 1-6 Monate nach der Transplantation eine Zunahme des myokardialen Katecholamingehalts festgehalten. Daraus leitete man eine intakte intraneuronale Noradrenalinsynthese und einen funktionierenden Wiederaufnahmemechanismus ab [Kaye 1978; S.292-293]. Die sympathische Reinnervation von transplantierten Tierherzen im ersten postoperativen Jahr galt als bewiesen und wurde in den folgenden Jahren ausführlich analysiert. Bei Studien an Hundeherzen acht bis zwölf Jahre nach Transplantation beschrieb man ein spezifisches Verteilungsmuster, mit einer Abnahme des linksventikulären Noradrenalingehalts von basal nach apikal. Im rechten Ventrikel war die Noradrenalinkonzentration nur sehr gering [Mohanty 1986; S.421]. Dieselbe Forschungsgruppe konnte, neben der Reinnervation efferenter Nervenfasern zusätzlich eine ausgedehnte afferente Regeneration nachweisen [Mohanty 1986; S.417]. Zu nennen ist noch eine weitere Untersuchung der Mayo Klinik aus dem Jahre 1978. In dieser Studie injizierte man 27 Hunden direkt nach cardialer Denervierung für insgesamt fünf Tage einen zuvor erprobten nervalen Wachstumsfaktor. Die histochemischen Myokarduntersuchungen ergaben bereits drei und sechs Monate später eindeutige Reinnervationsnachweise, die bei der Kontrollgruppe nicht zu finden waren. Damit wurde neben der sympathischen Reinnervation auch die Stimulierbarkeit der Regenerationsvorgänge offensichtlich [Kaye 1979; S. H 625-627].

# 1.5.2. <u>Klinische und elektrophysiologische Hinweise aus Untersuchungen an</u> <u>Herztransplantierten</u>

Die Existenz der Sympathikusreinnervation beim Menschen wurde hingegen kontrovers diskutiert. Anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen von Endomyokardbiopsien konnte man kein regeneratives Nervenwachstum nachweisen. Die Schlußfolgerung der Autoren war eindeutig. Sie zogen eine mögliche Reinnervation bis zu zwölf Jahre nach Herztransplantation nicht in Betracht und hielten auch eine Regeneration nach dieser Zeit für äußerst unwahrscheinlich [Rowan 1988; S.450-452]. Auch das Biopsiematerial einer anderen Patientengruppe bis zu fünf Jahre nach Transplantation ließ ähnliche Folgerungen zu. Der Katecholamingehalt des Gewebes lag unter der Nachweisgrenze oder war so gering, daß die Autoren darin keine Reinnervationhinweise sahen [Regitz 1990; S.622].

Ähnlich verhielt es sich mit Untersuchungen zur veränderten Herzphysiologie. Ihre Ergebnisse ließen selbst bei Langzeittransplantierten keine Normalisierung der veränderten

Hämodynamik erkennen, was als indirekter Beweis für eine persistierende cardiale Denervierung galt [Schroeder 1979; S.305-306; Pope 1980; S.217; Pflugfelder 1988; S.1331; Hosenpud 1989; S.529; Savin 1980; S.900; Quigg 1989; S.342]. Doch angesichts der eindeutigen Regenerationsnachweise am Tiermodell versuchte man weitere Hinweise auf eine eventuelle Wiederherstellung sympathischer Nervenfasern zu finden. 1988 konnten Untersucher anhand einer Spektralanalyse der Herzfrequenz, bei einem einzigen der herztransplantierten Probanden eine erhöhte Variabilität nachweisen und führten dies auf eine mögliche Reinnervation zurück [Fallen, 1988; S.204]. In einer 1991 veröffentlichten Studie dokumentierten die Autoren in einer Belastungsuntersuchung die chronotrope Antwort, sowohl kurz als auch lange nach Transplantation. Dabei zeigten Langzeittransplantierte (>2,5a nach HTX) bereits zu Beginn der Belastung einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz. Gleichzeitig stieg die Herzfrequenz, verglichen mit den Frühtransplantierten, wesentlich schneller an und fiel außerdem nach Belastungsende deutlich rascher auf Ruhewerte ab. Diese Ergebnisse konnten nicht als alleiniger Effekt der Plasmakatecholamine erklärt werden und die Autoren sprachen von einer funktionellen Reinnervation [Rudas 1991; S.235]. Analoge Rückschlüsse ließ eine Studie zu, in der über 24 Stunden die Herzfrequenzänderungen unterschiedlicher Transplantiertengruppen festgehalten wurde. Auch hier zeigten Langzeittransplantierte (>3a nach HTX) eine deutliche Erhöhung der Herzfrequenzvariabilität. Man begründete dies mit einer inkompletten autonomen Reinnervation [Halpert 1996; S.182]. Eine andere Studie wiederum konnte solche Beobachtungen nicht bestätigen und konstatierte eine chronotrope Inkompetenz bis zu fünf Jahre nach Transplantation [Givertz 1997; S.234].

#### 1.5.3. Invasive Nachweismethoden

Wilson et al. lieferte mit der die Messung des arteriovenösen Noradrenalin-Gradienten nach Injektion von Tyramin bzw. nach einer die neuronale Noradrenalinfreisetzung provozierenden Übung eine invasive Methode zum Nachweis der Wiederherstellung sympathischer Nervenendigungen. verglichen Dabei die Untersucher mittels Herzkatheter die Noradrenalinkonzentration der Aorta ascendens mit der venösen Konzentration des Koronarsinus. Früh nach Transplantation stellte man auf die genannten Stimuli keine merkliche Noradrenalinfreisetzung fest. Doch in der Gruppe der Langzeittransplantierten konnte man bei fast allen Patienten einen deutlichen Noradrenalin-Gradienten messen, was für eine Freisetzung des Katecholamins aus intakten Nervenendigungen spricht. Damit

schienen die Autoren tatsächlich eine indirekte Nachweismethode hinsichtlich cardialer Sympathikusreinnervation geschaffen zu haben [Wilson 1991; S.1215-1219]. In einer Studie wandte eine ähnliche Methode und verglich späteren man an die Noradrenalinfreisetzung mit den Ergebnissen einer Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität unter Belastung. Dabei wurde bei Patienten ab zwei Jahre nach Transplantation eine deutliche Verbesserung der Herzfrequenzanpassung feststellen. Zusätzlich war diese Beobachtung mit einer höheren Noradrenalinfreisetzung verbunden, wodurch die Untersucher die Ergebnisse auf die Reinnervation des Sinusknotens zurückführten.

Neben den hämodynamischen Verbesserungen gab es auch Hinweise auf zurückkehrende viszerale Schmerzempfindung und damit afferente viszerosensible Reinnervation. So gaben zwei Patienten, beide dreieinhalb Jahre nach Transplantation, mit nachgewiesenen Herzmuskelischämien typische pectanginöse Schmerzen an. Eine frühere Untersuchung ließ bei ihnen, anhand der Tyramin-induzierten Noradrenalinfreisetzung, eine sympathischen Reinnervation vermuten. Drei weitere Patienten mit ähnlichem Koronarbefund zeigten weder Angina pectoris- Symptomatik noch sympathische Reinnervation. Daraus schlußfolgerten die Untersucher außerdem, daß die Wahrnehmung viscerosensibler afferenter Impulse nur bei ausreichender Regeneration sympathischer Nervenfasern möglich ist [Stark 1991; S.1792-1794].

## 1.5.4. Direkte Reinnervationsnachweise durch nuklearmedizinische Methoden

Mit der Entwicklung von Noradrenalin-Analoga ist es möglich geworden, durch nuklearmedizinische Technik sympathische Nervenendigungen nicht-invasiv in vivo darzustellen. Verwendet werden das Katecholamin-Anologon C-11 Hydroxyephedrin (HED) und das Guanethidin - Analogon I-123 Metaiodbenzylguanidin (MIBG). Beide Substanzen werden über das Noradrenalin-Transporterprotein Uptake-1 in die myokardiale Nervenendigung aufgenommen. Anhand der präsynaptischen Aufnahme dieser Tracer können Integrität und Funktion der cardialen sympathischen Nerven wiedergegeben werden [Schwaiger 1990; S.461; de Marco 1995; S.927].

I-123 MIBG-Szintigraphien konnten ein bis zwei Jahre nach Herztransplantation Hinweise auf eine partielle Reinnervation der antero-basalen Myokardabschnitte lieferten [Dae 1992; S.896; de Marco 1995; S.925]. De Marco entdeckte in einer Langzeitstudie ein langsames Fortschreiten der Regeneration. So zeigten elf der von ihr untersuchten Patienten, die anhand früherer szintigraphischen Aufnahmen als nicht reinnerviert galten, später eine signifikante I-123 MIBG-Aufnahme und damit sympathische Reinnervation [Marco de 1995; S.930]. Insgesamt ist jedoch die mittels MIBG-Uptake gewonnene Information im Vergleich zur PET-Technologie weniger aussagekräftig. Zum Einen läßt die begrenzte räumliche Auflösung der Aufnahmen kaum eine Bestimmung regionaler Unterschiede zu. Zum Anderen sind hinsichtlich des Tracer Uptakes nur qualitative Aussagen möglich [Schwaiger 1990; S.462; Hartmann 1999; S.267].

Der Tracer C-11 Hydroxyephedrin mit seiner hohen spezifischen Bindung zeichnet sich gegenüber MIBG in Studien an Ratten durch eine 20% höhere Selektivität für myokardiale sympathische Nervenendigungen aus. In Verbindung mit der Positronen-Emissions-Tomographie konnte die Existenz der sympathischen Reinnervation nach Herztransplantation erstmals nicht-invasis belegt und quantitativ beurteilt werden [Schwaiger 1990; S.462-464]. Studien mit diesem Tracer bestätigen die komplette Denervierung des Spenderherzens kurz nach Transplantation. Jenseits des zweiten postoperativen Jahres kann man, dank des hohen räumlichen Auflösevermögens der Scanner, eine heterogene C-11 HED Retention primär in den proximal anterioren und septalen Abschnitten des linken Ventrikels ausmachen. Dabei erreichte die Retention in den proximal anterioren Myokardregionen 60% der durch eine Kontrollgruppe festgesetzten Norm [Schwaiger 1990, S.462; Schwaiger 1991; S.1685]. Damit läßt sich myokardiale Katecholaminaufnahme- und Speicherung, folglich die Reinnervation, direkt beweisen und erstmals quantitativ beurteilen. Anhand einer Langzeitstudie, bei der dieselben Patientengruppen 3,0±0,5 Jahre nach der ersten ÆT-Aufnahme ein zweites Mal untersucht wurden, konnte eindeutig ein progressiver Reinnervationsmodus nachgewiesen werden. Bei 17 der 20 Herztransplantierten stellte man eine Zunahme an Intensität und Ausmaß der Reinnervation fest. Der Regenerationsprozess beginnt anterobasal und dehnt sich weiter nach distal aus, wobei zuerst die anteriore, dann die septale und zuletzt die laterale Ventrikelwand erreicht wird. Die Ventrikelhinterwand bleibt denerviert. Eine vollständige Wiederherstellung der nervalen Versorgung wurde jedoch selbst 15 Jahre nach Transplantation nicht beobachtet. Die Reinnervation ist regional heterogen und inkomplett [Bengel 1999; S.1868-1870].

Sowohl die Positronen-Emissions-Tomographie als nicht-invasives bildgebendes Verfahren als auch die invasive Nachweismethode der Sympathikusreinnervation mittels Messung des arteriovenösen Spillovers von Noradrenalin machen eine Beurteilung der sympathischen Restitution möglich. Im direkten Vergleich der beiden Methoden korrelieren die jeweiligen Ergebnisse eng miteinander, was gleichzeitig den wichtigsten Vorteil der positronenemissionstomographischen Untersuchung als nicht-invasives Verfahren unterstreicht [Odaka 2001; S.1011].

## 1.6. Ziel der Studie

Anhand der anfänglich genannten Studien ist demnach ersichtlich, dass eine eindeutige Beziehung zwischen der sympathischen Denervierung und der subnormalen Belastbarkeit der Herztransplantierten besteht. Zudem gilt die cardiale sympathische Reinnervation als bewiesen. Dennoch fehlen bis dato aussagekräftige Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Innervation, myokardialer Effizienz und Belastungskapazität des transplantierten Herzens. Daher war es Ziel dieser klinisch-prospektiven Studie, die komplexen Wechselwirkungen zu durchleuchten und den potentiellen Vorteil einer nervalen Regeneration zu demonstrieren. Mit Hilfe des Tracers C-11 Hydroxyephedrin und der Positronen-Emissions–Tomographie wurden vorerst Vorhandensein und Ausmaß der sympathischen Reinnervation konstatiert. In derselben Untersuchung hielt man, unter Verwendung von C-11 Acetat die Effizienz des Spenderorgans unter Ruhebedingungen fest. Die Funktion des linken Ventrikels wurde außerdem mittels RNV in Ruhe und unter Belastung beurteilt

# 2. Methoden

#### 2.1. Patientencharakteristik

An der Studie nahmen 29 Patienten teil, die im Zeitraum von Juli 1991 bis November 1999 in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität München, Klinikum Großhadern, herztransplantiert wurden. Um die Untersuchungen für die Patienten nicht unnötig zu erschweren, wurde versucht die Untersuchungstermine mit denen der stationären Kontrolluntersuchung im Klinikum Großhadern abzugleichen, was jedoch nicht immer gelang. Die Studie fand zwischen September 1999 und Juli 2000 statt. Zusätzlich wurde ein Vergleichskollektiv von 10 herzgesunden Personen für die Radionuklidventrikulographie herangezogen. Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter, sowie Suchtkranke und Patienten mit fehlender Geschäftsfähigkeit wurden allgemein von der Studie ausgeschlossen. Vor Untersuchungsbeginn unterzeichneten alle Studienteilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung. Inhalt und Ablauf der Studie waren zuvor durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München geprüft und gebilligt worden.

## 2.1.1. Herztransplantiertenkollektiv

Die Gruppe bestand aus 6 Frauen und 23 Männern im Alter von 56±10 Jahre, die alle zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch unauffällig waren. Die Herztransplantation (HTX) lag bei den Patienten 0,5 bis 8,2 Jahre (3,2±2,1 Jahre) zurück, wobei das Alter der Patienten bei Operation 53±11 Jahre betrug. Das Spenderalter lag bei 37±15 Jahren. Grunderkrankung und letztlich Indikation zur Herztransplantation war bei 9 Patienten eine ischämische Kardiomyopathie (ICMP) nach Myokardinfarkt und bei 20 Patienten eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCMP). Tabelle 2.1gibt diese Daten nochmals wieder.

Patientenanzahl	29
Geschlecht	
m:w	23:6
Grunderkrankung	
DCMP	9
ICMP	20
Patientenalter	56±10
Zeit nach HTX (a)	3,2±2,1
Spenderalter (a)	37±15

Tab. 2-1: Daten des Herztransplantiertenkollektivs. a=Jahre, m=-Männer; w=Frauen

Im Klinikum Großhadern wurden die Patienten mittels einer Herzkatheteruntersuchung und gleichzeitiger Entnahme von 3-5 Myokardstücken aus dem rechten Ventrikel in regelmäßigen Abständen auf eine akute Abstoßungsreaktion untersucht. Nach histopathologischer Aufarbeitung dieser Endomyokardbiopsien teilte man eventuelle Transplantatreaktionen ihrem Schweregrad nach anhand einer Klassifikation der "International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT) [Billingham 1990; S.588-592] ein. Basierend auf diesen Kontrolluntersuchungen zeigten die Patienten 1±1 Abstoßungsepisode. Eine akute Abstoßungsreaktion galt als Ausschlußkriterium für eine Teilnahme an der Studie.

Vor Studienteilnahme wurde bei jedem Patienten durch eine Koronarangiographie im Rahmen der beschriebenen Nachuntersuchung eine Transplantatvaskulopathie versuchte die Wahrscheinlichkeit fiir koronare ausgeschlossen. Dadurch man Perfusionsdefizite sowie ungewollte Einflüsse auf die Belastungsuntersuchung möglichst gering zu halten.

Als Voraussetzung für die Teilnahme an den Untersuchungen wiesen die Patienten zum Studienzeitpunkt einen regelmäßigen Sinusrhythmus auf. Keiner der untersuchten Patienten war Träger eines Schrittmachers.

Diabetes mellitus galt wegen möglicher Makro- und Mikroangiopathien und dem daraus resultierenden inhomogenen Tracerverteilungsmuster wie auch aufgrund eventueller Neuropathien des vegetativen Nervensystems als Ausschlußkriterium.

Ein weiteres Ausschlußkriterium stellte die Einnahme von Medikamenten dar, die bekanntermaßen mit der Katecholaminaufnahme in die sympathische Nervenendigung oder intraneuronale Speichervesikel interagieren (siehe Kapitel 2.3.3). Zusätzlich hielt man die Patienten dazu an, herzwirksame Pharmaka 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn einmalig abzusetzen. Die immunsuppressive Therapie, basierend auf Ciclosporin A, wurde nicht unterbrochen.

#### 2.1.2. Operationsmethode

Alle Patienten wurden nach der von Lower und Shumway 1960 entwickelten Operationstechnik orthotop transplantiert.

Nach Eröffnung des Thorax über eine mediane Sternotomie werden vorerst die untere und die obere Hohlvene ligiert. Nach Myokardprotektion mit einer 4°C kalten kardioplegischen Lösung durchtrennt man die Hohlvenen, die vier Lungenvenen, die Aorta ascendens und Arteria pulmonalis und das Spenderherz wird en bloc exzidiert. Anschließend wird es in kardioplegischer Lösung gekühlt und kann so bis zum Zeitpunkt der Implantation etwa sechs Stunden konserviert werden [See 1992; S.817.]. Beim Empfänger wird nach medianer Sternotomie und Anschluß des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine, das kranke Organ entlang der Vorhöfe reseziert. Die Aorta ascendens bzw. die Arteria pulmonalis werden distal ihrer Klappen durchtrennt und das Herz kann entnommen werden. Anschließend anastomosiert der Operateur die Vorhöfe von Spender und Empfänger und die Implantation wird mit einer End-zu-End-Naht der Aorta-und Pulmonalis-Gefäßstümpfe beendet. Nach Entlüften der Herzhöhlen und Entfernen der Gefäßklemmen beginnt das Herz meist im Sinusrhythmus zu schlagen. Die Reperfusion wird für weitere zehn Minuten fortgesetzt, bis die extrakorporale Zirkulation beendet werden kann. [Reichart 1987; S.93-95; Scheld 2001; S.93-94].



Abb 2-1: Operationssitus zu Beginn der atrioatrialen Anastomosierung [Reichart 1987; S. 91]

#### 2.1.3. Vergleichskollektiv

Das Vergleichskollektiv bestand aus 2 Frauen und 8 Männern im Alter von 53±12 Jahren, womit die Alters- und Geschlechtsverteilung mit der der Herztransplantierten vergleichbar war. Die Radionuklidventrikulographie bei diesen Patienten erfolgte im Rahmen einer Routineuntersuchung vor Beginn einer systemischen Chemotherapie mit potentiell kardiotoxischen Zytostatika. Vor der Untersuchung ergaben sich weder anamnestisch noch elektrokardiographisch Hinweise auf eine Herzerkrankung.

#### 2.2. Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

#### 2.2.1. Einführung

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein szintigraphisches Schnittbildverfahren, das biologische Prozesse nichtinvasiv in vivo darzustellen vermag. Zu diesem Zweck werden entsprechende Biomoleküle oder Pharmaka mit positronenemittierenden Radioisotopen markiert. Die später applizierten radioaktiven Substanzmengen (Tracer) sind dabei so gering (nmol bis pmol), dass die Konzentration der unmarkierten Substanz (Tracee) in vivo unverändert bleibt, wodurch ihr Metabolismus unverfälscht beobachtet werden kann [Wienhard 1989; S.2, Ostertag 1989;S.316].

Die am häufigsten verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 (C-11), Stickstoff-13 (N-13), Sauerstoff-15 (O-15) und Fluor-18 (F-18). Diese chemischen Elemente finden sich regelmäßig in der organischen Materie wieder, wodurch Biomoleküle markiert werden können, ohne dabei ihre biochemischen Eigenschaften zu verändern. Ein weiterer Vorteil dieser Isotope ist ihre kurze Halbwertzeit, was zum Einen eine geringere Strahlenexposition für den Patienten bedeutet, zum Anderen wird die Durchführung verschiedener Untersuchungen an einem Tag möglich, wie in dieser Studie [Ostertag 1989; S.315; Ter Pogoissan 1992. S.1-2 ].

Anhand von mathematischen Modellen werden die absolut quantitativ gemessenen Aktivitätskonzentrationen in Zusammenhang mit dem dargestellten biologischen Vorgang interpretiert [Wienhard 1989; S.30-32].

#### 2.2.2. Physikalische Grundlagen

Der sogenannten Positronenzerfall (ß-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 in ein Neutrino. Positron und Neutrino werden aus dem Kern emittiert. Die freiwerdende Energie wird auf das Positron und das Neutrino verteilt, wobei am häufigsten ein Drittel der maximalen Energie auf das Positron übergeht. Das Neutrino entweicht dabei ungehindert und ohne Interaktion mit seiner Umgebung. Das Positron dagegen bewegt sich anfangs derart schnell, wobei seine Geschwindigkeit abhängig ist von seiner Energie bei Emission (siehe Tabelle 2-2), dass ihm keine Zeit bleibt mit seiner Umgebung in Wechselwirkung zu treten. Nach einer minimalen Wegstrecke im Gewebe des Patienten verliert es jedoch an Energie, drosselt seine Geschwindigkeit und wird letztlich von einem Elektron in der Hülle eines benachbarten Atoms abgebremst.

Nuklid	Halbwertszeit	Max. Energie	Max. Reichweite	
	(min)	(MeV)	(mm H <sub>2</sub> o)	
Kohlenstoff-11	20,4	0,97	4,1	
Stickstoff-13	9,96	1,19	5,4	
Sauerstoff-13	2,05	1,72	8,2	
Fluor-18	109.7	0,64	2,4	

Tab. 2-2: Positronenstrahler und ihre Eigenschaften (Wienhard 1989; S.3)

Trifft das Positron als Antiteilchen auf ein Elektron, so wird die Masse beider Teilchen entsprechend der Einstein'schen Beziehung E=m\*c<sup>2</sup> in elektromagnetische Strahlung umgewandelt. Bei diesem Annihilation genannten Prozess entstehen zwei Photonen (Vernichtungsstrahlung) von je 511 keV, die in einem Winkel von etwa 180° zueinander emittiert werden. Ein solches Photonenpaar wird von Strahlungsdetektoren des PET Scanners registriert [Wienhard 1989; S.1-2; Bacharach 1992; S.14,17;Ostertag 1989; S.316].



Abb.2-2: Photoneneregistrierung durch den PET-Scanner (Newiger H 1999; S.4)

#### 2.2.3. Herstellung der Radioisotope

Die Synthese der positronenemittierenden Radionuklide O-15, C-11, F-18, und N-13 erfolgt in einem Zyklotron. Diese Isotope lassen sich bereits bei einer Beschleunigungsenergie von etwa 10 MeV produzieren. Dabei werden die ursprünglich stabilen Atomkerne der Elemente mit Protonen oder Deuteronen beschossen, um in einer Kernreaktion den instabilen, positronenemittierenden Kern zu erhalten.

Ein Zyklotron besteht aus zwei Hohlelektroden, den Dees, die durch einen Spalt voneinander getrennt sind. In diesem Spalt wird ein starkes elektromagnetischen 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. Innerhalb der Hohlelektrode bewegen sich die Ionen mit steigender Geschwindigkeit. Durch ein senkrecht zur Elektrodenebene wirkendes Magnetfeld werden die Ionen auf eine spiralförmige Bahn gelenkt und durch eine im Elektrodenspalt angelegte Wechselspannung beschleunigt. Ab einem bestimmten Energiebetrag werden sie mittels eines Plattenkondensators aus den Metallkammern gelenkt. Über ein Strahlentransportsystem erfolgt der Beschuß der stabilen Isotope (Targetmaterial). In weiteren Schritten wird die Markierung der Biomoleküle oder Pharmaka mit den "Positronenstahlern" durchgeführt. Die meisten Radioisotope haben nur eine kurze physikalische Halbwertszeit, so daß Synthese- und Anwendungsort nicht weit voneinander entfernt sein sollten [Wienhard 1989; S.2-6].

#### 2.2.4. Prinzipien der PET-Untersuchung

Nachdem dem Patienten für die tomographische Aufnahme ein positronenemittierender Tracer injiziert wurde, zerfällt dieser aufgrund seiner biologischen Eigenschaften in der gewünschten Körperregion. Von hier aus entsendet er die beschriebene Vernichtungsstrahlung, die von einem kreisförmig angeordneten Detektorring registriert wird. Die Detektoren sind miteinander in Koinzidenz geschaltet, d. h. es wird immer dann ein Ereignis gemessen, wenn zwei gegenüberliegende Detektoren zum selben Zeitpunkt einen y-Quanten erfassen. So können zusammengehörige Photonen einander zugeordnet und ihr Entstehungsort auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren ermittelt werden (elektronische 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 Bi4 Ge3 012), die sich durch eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit auszeichnen. Ein Vernichtungs-Photon löst in solch einem Szintillationskristall durch Photooder Comptoneffekt einen Lichtblitz aus, der durch einen nachgeschalteten Photomultiplier in einen elektrischen Impuls verstärkend transformiert wird. Die gemessenen Projektionen werden sodann 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. die Ergebnisse entsprechend interpretiert werden müssen.

Die räumliche Auflösung wird zum Einen durch physikalische Prozesse beim Positronenzerfall, zum Anderen durch technische Begebenheiten limitiert. Die Positronenreichweite im Gewebe ist, wie bereits beschrieben, von der Zerfallsenergie des Isotops und der Gewebedichte abhängig, so dass Emission und Vernichtungsereignis unterschiedlich weit auseinander liegen [Bacharach. 1992; S.15]. Die räumliche Auflösung der Tomographen liegt meist bei 5mm bis 8 mm [Wienhard 1989; S.13-14; Ter Pogossian.1992; S.8]. Weiterhin ist die nicht unerheblich Abschwächung der γ-Quanten im Körper des Patienten zu berücksichtigen. Daher wird durch eine externe Transmissionquelle vor dem eigentlichen Untersuchungsbeginn und nach korrekter Positionierung des Patienten und den Emissionsergebnissen diese Absorption eruiert mit verrechnet. Die Transmissionsmessung erfolgt üblicherweise mit einer Germanium-68-Stabquelle, die, um den Patienten rotierend, den Schwächungskoeffizienten ermittelt [Wienhard 1989; S.18-19; Bacharach 1992; S.35].

#### 2.2.5. Darstellung sympathischer Nervenendigungen des Herzens mit C-11 Hydroxyephedrin

Die Tacersubstanz C-11 Hydroxyephedrin ist ein Katecholaminanalogon mit einer hohen Affinität zu dem Noradrenalin-Transporterprotein Uptake-1 (siehe 1.3.6.). Die Substanz wird sehr rasch aus dem Blut extrahiert, gelangt in den synaptischen Spalt der terminalen vegetativen Nervenfaser und wird über den Uptake1-Mechanismus als falscher Transmitter in die Nervenendigung aufgenommen. Mit Hilfe dieses Tracers ist es möglich die neuronale, sympathische Innervation des Myokards darzustellen und die Funktionstüchtigkeit der Nervenendigungen in vivo zu dokumentieren [Wieland 1989; S.767; de Grado 1993; S.1291].



Abb.2-3: Darstellung des HED Transportes in die sympathische Nervenendigung (de Grado 1993; S.1291)

#### 2.2.6. Herstellung und biochemische Eigenschaften von C-11 Hydroxyephedrin

C-11 HED stellt die Weiterentwicklung des damals tierexperiementell vielversprechenden 6-[18F] Fluormetaraminol (FMR) dar. Die spezifische Aktivität dieses Katecholaminalogons ist jedoch zu gering ( $\leq$ 15Ci/mmol), wodurch eine eventuelle vasoaktive Potenz nicht auszuschließen ist. Somit kommt diese Substanz für Untersuchungen am Menschen nicht in Frage. C-11HED dagegen zeigt ein sehr hohe spezifische Aktivität (>900Ci/mmol). Daher sind keine physiologischen Effekte, wie Anstieg der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, nach Injektion zu beobachten [Wieland 1989; S.767; Rosenspire 1990; S.1328; Schwaiger 1990; S.459].

Die Synthese von C-11 HED erfolgt durch N-Methylierung von Metaraminol mit C-11 Methyliodid in Dimethylformamid/Dimethylsulfoxid. Zur Reinigung des Reaktionsgemisches wird eine halbpräparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) verwendet und so C-11 HED von Metaraminol getrennt. Das Endprodukt wird über einen 0,22-µm Sterilfilter in eine sterile Injektionsflasche oder Spritze gefüllt und nach einer weiteren Qualitätskontrolle zur Injektion freigegeben. Die chemische und radiochemische Reinheit liegt bei jeweils 95% bzw.98%. Die Synthesedauer beträgt insgesamt 45 Minuten. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Syntheseschritte veröffentlichte Rosenspire et al. 1990.



Abb.2-4:N-Methylierung von Metaraminol zur Herstellung von C-11 HED (Rosenspire 1990; S.1329)

Aufgrund seiner chemischen Struktur ist C-11Hydroxyephedrin kein Substrat für die am Katecholaminabbau beteiligten Enzyme Monoaminooxidase (MAO) und Katechol-Omethyltransferase (COMT). Metabolische Studien an Meerschweinchen zeigten, daß 30 Minuten nach Injektion weniger als 5% des Tracers in Form von Metaboliten im Myokard der Tiere nachweisbar war. Daher ist die Kinetik des Tracers gut zu beurteilen [Fuller 1981; S.2834; Rosenspire 1990; S.1332].

#### 2.2.7. Tracer-Charakteristika

Die selektive Aufnahme des Moleküls in die sympathischen Nervenendigungen wurde anhand pharmakologischer Experimente verifiziert. Hierfür injizierte man Ratten den Wirkstoff Desipramin (Inhibitor der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin), was zu einer drastischen Reduktion (92%) der myokardialen C-11 HED Retention führte [Rosenspire 1990; S.1331]. Ferner läßt sich experimentell die myokardiale C-11 HED Clearance nach Applikation von Desipramin in der frühen Eliminationsphase um das 20-fache steigern. C-11 HED diffundiert demnach, seinem lipophilen Charakter entsprechend, immer wieder passiv
durch die Neuronenmembran in den synaptischen Spalt, um dort an das Uptake-1 Protein zu binden und in die Präsynapse transportiert zu werden. Die gemessene Aktivität reflektiert daher nicht die passive Tracerspeicherung in präsynaptischen Vesikeln, sondern den aktiven Reuptake Mechanismus [de Grado1993; S.1290; Münch 2000; S.522].

Erste positronentomographische Aufnahmen wurden mit Hunden unternommen, deren Herzen man durch epikardiale Phenolapplikation teildenerviert hatte. In den hier gewonnenen Bildern ließ sich das denervierte Ventrikelmyokard gut von dem normal innervierten Myokard abgrenzen. Die reduzierte Noradrenalinkonzentration der post mortem untersuchten Gewebeareale korrelierte deutlich mit der verminderten C-11 Aktivität der tomographischen Bilder [Schwaiger 1992; S.245; Hutchins 1989; S.735].



Abb.2-5: Korrelation zwischen C-11 HED Retention (y-Achse) und Noradrenalinkonzentration (x-Achse) in teildenervierten Hundeherzen (Schwaiger 1992; S. 246)

Mittels C-11 HED gewonnene PET- Bilder zeichnen sich durch einen hohen Blut -Gewebekontrast und eine hervorragende Bildqualität aus. Der Tracer verschwindet so schnell aus dem Blut, dass bereits fünf Minuten nach Injektion das Verhältnis Herz:Blut 5:1 beträgt. Die myokardiale Konzentration dagegen bleibt lange Zeit konstant [Schwaiger 1992. S 248; Münch 2000; S.518].



Abb.2-6: C-11 HED-Zeit-Aktivitätskurve nach intravenöser Tracer-Injektion, wobei die gestrichelte Linie die C-11 Aktivität im Blut und die durchgezogene Linie die C-11 Aktivität im Herzen darstellt (Schwaiger 1992; S.24).

#### 2.2.8. Weitere klinische Anwendungen von C-11 HED

Positronentomographische Untersuchungen mit C-11 HED finden zur Erforschung weiterer Erkrankungen klinische Anwendung. So wird etwa über eine reduzierte C-11 HED Aufnahme bei Patienten mit Herzinsuffizienz berichtet. Ursächlich sind übermäßige Sympathikusaktivierug und chronisch erhöhte humorale Noradrenalinspiegel. Dies führt zu einer Down-Regulation kardialer  $\beta_1$ -Rezeptoren. Die pathologischen Veränderungen im synaptischen Spalt können mittels C-11 HED quantifiziert und darüber hinaus regional unterschieden werden [Schwaiger 2000; S.I/64; Hartmann 1999; S.262,267].

Bei der arrythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie handelt es sich um eine ventrikuläre Dysplasie. Klinisch imponieren komplexe Tachyarrhythmien, die bei jungen Patienten auftreten und meist als plötzlicher Herztod letal enden. Pathophysiologische Teilaspekte dieser Erkrankung konnten mittels C-11 HED und PET dargestellt werden. Auch hier wird von einer Verminderung des HED Uptakes im Vergleich zu einem herzgesunden Kollektiv berichtet. Maßgeblich ist eine abnorme sympathische Innervation des Myokards [Wichter 2000; S.1552, 1555-1557].

Eine häufige und dabei oftmals subklinisch verlaufende Begleiterkrankung des Diabetes mellitus ist die diabetische autonome Neuropathie, unter anderem des Herzens. Komplikationen dieses nervalen Defizits sind beispielsweise prognostisch ungünstige ventrikuläre Arrythmien wie auch unphysiologische Reaktionen der koronaren Widerstandsgefäße auf sympathische Stimulation. Mittels PET und C-11 HED können derartige sympathische Innervationsstörungen diagnostiziert und als heterogene Denervation des linken Ventrikels mit einzelnen intakt innervierten Arealen in proximalen Myokardabschnitten dargestellt werden [Schmid 1999; S.603-605; di Carli 1999; S.817-819]. In einer Untersuchung zum Ausmaß der neuronalen Schädigung nach Myokardinfarkt wurde durch C-11 HED eine im Vergleich zur Muskellzellnekrose ausgedehnterer Nervenzellverlust dokumentiert, was die Hypoxiesensibilität nervaler Strukturen unterstreicht [Allman, 1993; S.373-374].

# 2.3. Untersuchungsablauf

Eine eventuelle sympathische Reinnervation bei den herztransplantierten Patienten wurde in unserer Studie unter Verwendung dynamischer C-11 Hydroxyephedrin PET quantifiziert. Zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels wurde zudem binnen 24 Stunde eine Radionuklidventrikulographie angeschlossen und die Ergebnisse dieser Untersuchung mit dem Kontrollkollektiv verglichen.

### 2.3.1. .Positronen-Emissions-Tomographie

Es wurden die Siemens Ganzkörper-Scanner ECAT EXACT 47 und ECAT EXACT HR+ verwendet: Der ECAT EXACT 47 Scanner ermöglicht mit einem axialen Blickfeld von 16,2 cm und der simultanen Gewinnung von 47 benachbarten transaxialen Schnitten die Aufnahme der gesamten Herzregion. Die räumliche Auflösung liegt bei 5,8mm. Der ECAT EXACT HR+ Scanner weist ein axiales Blickfeld von 15,5 cm auf und erlaubt die simultane Aufnahme von 63 benachbarten transaxialen Schnitten. Die räumliche Auflösungskapazität beträgt hier 4,3 mm.[Wienhard 1992; S. 805-806, Brix 1997; S. 1614-1616].

Zu Beginn der Untersuchung stellte man vorerst die korrekte Darstellung des Herzens im Blickfeld des Scanners sicher. Hierfür injizierte man dem Patienten nach Positionierung im Scanner, 0,5 mCi N-13-Ammoniak ("scout scan"). Anhand dieser Aufnahme korrigierte man gegebenenfalls die Position des Patienten bis zur bestmöglichen Abbildung des Herzens. Im Anschluß wurde die im Kapitel "Prinzipien der PET-Untersuchung" (2.2.4.) beschriebene Transmissionsmessung durchgeführt. Die der Abschwächungskorrektur dienende Messung erfolgte mit einer externen Germanium-68-Stabquelle und nahm etwa 10-15 Minuten in Anspruch.

Nach Beendigung des Transmissionsscans wurde, zur qualitativen Bestimmung der myokardialen Perfusion und des oxidativen Stoffwechsels, eine Perfusionsmessung mit C-11 Acetat durchgeführt.

Mit C-11-Acetat läßt sich der globale und regionale oxidative Metabolismus des Myokards darstellen, indem es als markiertes Acetyl-CoA in den Citratzyklus eingeschleust wird. Die unmittelbare Aktivitäts-Clearance reflektiert dabei den zellulären Sauerstoffverbrauch. Zudem ist die C-11- Acetat-Aufnahme in das Myokard eine indirektes Maß für die regionale Myokardperfusion.. Die myokardiale Aufnahme erfolgt äußerst schnell und bereits nach 2 Minuten sind nur noch weniger als 10% der initial gemessenen Maximalaktivität im Blut nachweisbar. Die Bildqualität ist sehr hoch [Brown 1987; S.687,693; Buxton 1989; S.136; Gropler 1991; S.245; Walsh 1989; S.1801]. Lediglich bei einem der 29 Patienten (Herr F.G.) verwendete man aufgrund von Schwierigkeiten bei der C-11 Acetat-Synthese N-13 Ammoniak.

Zur Perfusionsmessung wurde den Patienten 300-400 MBq C-11-Acetat in Bolustechnik über 30 Sekunden intravenös verabreicht und es wurden insgesamt 21 Momentaufnahmen des Herzens über einen Zeitraum von 30 Minuten erstellt. Die Dauer der einzelnen Momentaufnahmen (Frames) variierte entsprechend dem Zeit- Aktivitätsverlauf der Tracer im Gewebe folgendermaßen: 10x10, 1x60, 5x100, 3x180, 2x300 Sekunden.

Um den Zerfall der Radiopharmaka zu ermöglichen, unterbrach man die Untersuchung für mindestens 50 Minuten, wobei der Patient seine Position nicht veränderte. Erst dann applizierte man 600MBq C-11-Hydroxyephedrin mit einer hohen spezifischen Aktivität >300Ci/mmol als Bolus über 30 Sekunden. Die Aufnahmezeit der dynamischen PET-Aufzeichnung betrug 40 Minuten, bestehend aus 14 Momentaufnahmen (Frames): 6x30, 2x60, 2x150, 2x300, 2x600 Sekunden. Während dieser Zeit wurden EKG und Herzfrequenz kontinuierlich über einen Monitor überwacht und der Blutdruck regelmäßig gemessen.

Methoden

### 2.3.2. Erfassung der Leistung und Funktion des linken Ventrikels

Vor oder im Anschluß an die PET- Untersuchung wurde bei beiden Patientengruppen eine Radionuklidventikulographie (RNV) in Kombination mit einer Single- Photon- Emissions Computer- Tomographie (SPECT) durchgeführt.

Für die Radionuklidventrikulographie reinjizierte man den Patienten autologe Erythrozyten, die zuvor in einer kombinierten In- vivo/ In- vitro Technik mit 800-1000 MBq Technetium-99m Pertechnetat markiert worden waren. Nach einer Gleichverteilungsphase (Äquilibrium-RNV) von 5 Minuten wurden die Patienten in halbaufrechter Stellung auf ein Fahrradergometer positioniert. In Ruhe erfolgten zunächst Aufnahmen der Herzbinnenräume (Blutpool) mit einer Kleinfeld-Gammakamera (Basicam, Siemens, Erlangen) aus drei Perspektiven, nämlich anteriorer-, LAO (left anterior oblique) 40°- und LAO 60°-Sicht. Die registrierten Szintigramme wurden dabei computergesteuert den einzelnen Abschnitten des Herzzyklus zugeordnet (EKG-Triggerung). Die Aufnahmefrequenz lag bei 24 gates bei einer Akquisitionszeit von 3 Minuten. Nach der Ruheuntersuchung wurden die Patienten mit Hilfe des Fahrradergometers belastet. Die Belastung begann bei 50 Watt und wurde dann stufenweise um jeweils 50 Watt gesteigert. Die Aufnahmen erfolgten in LAO 40°-Sicht, die Impulserfassung war EKG-getriggert. Die eigentliche Akquisition setzte erst nach einer Minute Belastungsdauer in einer hämodynamisch stabilen Phase ein, um möglichst für weitere drei Minuten fortgesetzt zu werden. Als Abbruchkriterium galt die individuelle körperliche Erschöpfung des Patienten. Nach einer Erholungsphase von einigen Minuten fand eine letzte Ruheaufnahme in LAO 40°-Sicht statt. Während der gesamten Untersuchung wurden regelmäßig Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und ein EKG abgeleitet.

An die erste RNV- Untersuchung in Ruhe wurde zusätzlich eine SPECT- Aufnahme angeschlossen. Aufgrund der dreidimensionalen tomographischen Darstellung lassen sich hier absolute Blutvolumina besser erfassen. Die Szintigramme wurden EKG-getriggert von einer Kamera mit drei rotierenden Szintillationsdetektoren (Multispect 3, Siemens, Erlangen) erstellt und abgespeichert. Die Aufnahmedauer lag bei 12 Minuten.

Methoden

### 2.3.3. Bestimmung der Plasmakatecholaminspiegel

Direkt nach Beendigung der maximalen Belastungsstufe wurde den Patienten zur Bestimmung der Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration im Plasma Blut entnommen. Die basalen Katecholaminspiegel wurden in einer Ruhephase (während der PET-Untersuchung vor HED-Injektion) festgehalten. Die Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme gekühlt in das Katecholamin-Laboratorium der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar München transportiert, wo sie mit Hilfe einer Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie ausgewertet wurden.

# 2.3.4. Beurteilung des individuellen Konditionszustandes

Um den individuellen Konditionszustand der Transplantatempfänger richtig einschätzen zu können und ihn bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse zu berücksichtigen, beantworteten die Patienten eine Fragebogen, der ihre körperliche Aktivität im Alltag quantifizierte. Die Fragen bezogen sich auf alltägliche Tätigkeiten, wie Treppen steigen, täglich zurückgelegte Gehstrecken und individuelle sportliche Aktivitäten. Die Angaben der Patienten wurden in Kalorien übertragen, so daß sich ein Gesamtwert, ausgedrückt in Kalorien pro Woche, errechnen ließ [Pfaffenberger 1987; S.163].

# 2.4. Datenanalyse

### 2.4.1. PET Bildbearbeitung

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. Zur Rekonstruktion der Bilder wird ein gefilterter Rückprojektionsalgorithmus verwendet. Mit einem in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar entwickelten Software-Programm (Munich Heart) erfolgte an einer UNIX-Workstation die weitere Auswertung [Nekolla 1998; S.1313]. Vorerst werden die Kurzachsenschnitte des Herzens (planes) erstellt. Hierfür legt der Benutzer manuell die vertikalen und horizontalen Langachsenwinkel des linken Ventrikels fest und definiert dann

den unteren Ansatzpunkt des rechten Ventrikels, um die Kammern voneinander abzugrenzen. Wegen des hohen Blut/Gewebe-Kontrasts gelingt dies am besten in den Frames 11-12 der Acetat Aufnahmesequenz, da hier das Myokard am deutlichsten von dem linksventrikulären Lumen abzugrenzen ist. Das Programm definiert aus den Aktivitätsprofilen 2-4 Min. nach C-11 Acetat Injektion die statische Tracerverteilung im Myokard in Form von "polar maps". Die polar maps werden daraufhin an die jeweiligen Maximalwerte angepaßt und geben die myokardiale Perfusion qualitativ wieder. Diese Myokardsektoren kopiert man sodann auf alle anderen Frames der dynamischen Sequenzen und das Programm errechnet daraus die Aktivität von C-11 Acetat in Abhängigkeit von der Zeit. Die frühe Phase der C-11 Acetat Elimination aus dem Myokard wird als monoexponentielle Funktion erfaßt und die damit definierte Clearance Konstante k(mono) ist Ausdruck des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Diese Konstante wird für alle, von dem Programm festgelegten "regions of interest" (ROI) berechnet und im "polar map" -Format festgehalten. Die durchschnittliche Clearance -Konstante des gesamten Datensatzes veranschaulicht den absoluten myokardialen Sauerstoffverbrauch [Brown 1988; S.1055; Buxton 1989; S.136; Gropler 1991; S.247].

Die myokardiale HED-Retention ist zum Einen abhängig von der Aufnahmemöglichkeit des Gewebes und zum Anderen ist sie Funktion der dargebotenen Gesamtaktivität. Wegen der reduzierten HED-Retention der Spenderherzen werden die, für die Berechnungen notwendigen Koordinaten anhand der C-11 Acetat Bilder bestimmt und auf die C-11 HED Abbildung übertragen. Mit Hilfe des genannten Programms wird myokardiale Tracerkonzentration als "polar map" wiedergegeben. Zur Bestimmung der arteriellen Blutaktivität definiert der Benutzer von Hand eine kreisförmige Region im linken Ventrikellumen. Diese Aktivitätsverteilungen werden auf die gesamte Bildsequenz übertragen und das Programm gibt aus diesen Daten die Zeit-Aktivitäts-Kurven in Gewebe und Blut wieder. Der Retentionswert von C-11 HED für jedes Myokardsegment ergibt sich aus folgender Formel [ Schwaiger 1991; S.682]:

# <u>C-11 HED Gewebekonzentration zum Zeitpunkt 40 Min.</u> Integral der Eingangsfunktion der C-11 HED Blutkonzentration

Anlehnend an Untersuchungen von denervierten Herzen wurde erst ab einem HED-Retentionswert von 7%/Min. eine partielle Reinnervation dokumentiert. Die Reinnervationsausdehnung ist der prozentuale Anteil an Myokardsektoren einer polar map, die diesen Grenzwert überschreiten [Schwaiger 1991; S.1684, Ziegler 1996; S.37]. Darüber hinaus wurde die HED-Retention der anteroseptalen, lateralen und inferioren Ventrikelwand registriert und kann auf diese Weise den einzelnen koronaren Versorgungsgebieten zugeordnet werden.

#### 2.4.2 Auswertung der Radionuklidventrikulographie

Durch das EKG synchronisiert werden Szintigramme in kurzen Zeitintervallen (zeitliche Unterteilung: 24 Bilder pro Herzaktion) über einige hundert Herzaktionen aufgenommen und im Rechner gespeichert. Dabei korreliert die Enddiastole zeitlich mit der R-Zacke. Herzbewegungen werden so elektrischen Herzaktion zugeordnet. Der Ablauf eines repräsentativen Herzzyklus kann auf dem Computerbildschirm wie ein Film betrachtet werden. Die Auswertung der für diese Studie angefertigten Szintigramme erfolgte rechnergestützt unter Zuhilfenahme eines Software Programms (Gaede, Freiburg). Im Zentrum der Dateninterpretation zur Erfassung der linksventikulären Leistung steht die korrekte Registrierung der interessierenden Regionen (ROI), d.h. die richtige Abtrennung der linken Herzkammer in Enddiastole und Endsystole. Unter Verwendung eines semiautomatischen Auswertungssystems legt der Untersucher vorerst manuell die Kontur des linken Ventrikels fest. Danach bestimmt der Computer die Randkonturen nochmals automatisch. Nach Abgrenzung einer ROI kann der zeitliche Aktivitätsverlauf eines Herzzyklus ermittelt werden. Grundlage dessen ist, dass die sich mit dem Herzzyklus periodisch ändernden Impulsraten jedes Bildpunktes (Pixel) mittels der sogenannten Fourier Analyse als Funktionen beschrieben werden können. Anhand dieser Zeitaktivitätskurven werden automatisch zahlreiche Parameter ermittelt. Die globale Ejektionsfraktion (GEF) wird nach erfolgter Untergrundkorrektur aus den linksventrikulären Impulsraten (counts) der Enddiastole (ED) und der Endsystole (ES) erstellt:

$$GEF = \frac{countsED - countsES}{countsED}$$

Neben der Beschreibung globaler Funktionsparameter erfolgt auch eine sektorale Analyse. Anhand der untergrundkorrigierten sektoralen Zeit-Aktivitäts-Kurven können regionale linksventrikuläre Ejektionsfraktionen differenziert werden. Ferner liefert die Darstellung der periodischen Aktivitätsänderung Information über die Herzwandbewegung. Demnach stellen die so ermitteltem Amplituden die Endokardbewegung und die Phasen den zeitlichen Ablauf dar, wodurch die regionale Wandmotilität beurteilt werden kann [Imaging Guidelines; J Nucl Cardiol 1999; S. G62 & 1996; S. G28; Standke 1997; S.150-153].

# 2.4.3. Dateninterpretation der SPECT-Untersuchung

Die Bilder der Nuklidverteilung werden durch einen gefilterten Rückprojektionsalgorithmus in Schnittbilder umgerechnet. Der dreidimensionale Datensatz wird unter Zuhilfenahme eines Software Programms interpretiert. Der Benutzer beginnt mit der manuellen Definition der horizontalen und vertikalen Längsachsenschnitte des linken Ventrikels in Enddiastole und Endsystole. Damit kann sowohl das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen bestimmt werden. Die Konturfindung zur des Detektion des Endokards erfolgt vollautomatisch. Aus den Volumina lassen sich sodann, als abgeleitete Funktionsparameter, Schlagvolumen und Ejektionsfraktion berechnen [Standke 1997; S.130; 133-134].

# 2.4.4. Berechnung hämonynamischer Parameter und Bestimmung der Myokardeffizienz

Das Herzminutenvolumen wurde als Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) festgehalten: SV\*HF.

Zur Berechnung des totalen peripheren Widerstands dividierte man den arteriellen Mitteldruck durch das Herzminutenvolumen und wandelte es in dyne\*s<sup>-5</sup>\*cm<sup>-5</sup>um.

Der sogenannte "stroke work index" wurde als Maß für die dynamische Arbeit des linken Ventikels verwendet und ergibt sich aus der Multiplikation des Schlagvolumens mit dem höchsten systolischen Blutdruckwert.

Die mechanische Effizienz des linken Ventrikels als Ausdruck seiner Leistung ist definiert als Relation zwischen Herzarbeit und Sauerstoffverbrauch. Zur quantitativen Beschreibung dieser Relation diente der von Beanlands et al. eingeführte "work-metabolic index"(WMI), der sich aus dem Produkt von "stroke work index" und Herzfrequenz, dividiert durch die Myokardclearance-Konstante k(mono) von C-11 Acetat ergibt [Beanlands 1993; S.1392, Beanlands 1994; S.8]:

$$WMI = \frac{SWIxHR}{k(mono)}(mmHg \bullet mL)$$

Die Beurteilung der Myokardeffizienz fand nur in Ruhe statt, da PET-Aufnahmen des Herzens bei körperlicher Belastung technisch nicht zu verwirklichen sind.

# 2.4.5. Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms Statview 5.0© (SAS Institut Inc., Cary, North Carolina).

Die Ergebnisse wurden als arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Sämtliche Abweichungen zwischen kontinuierlichen Wertepaaren wurden anhand einer 1faktoriellen Varianzanalyse und zusätzlich durch den "Fisher's protected least significant differences test" aufgedeckt. Zur Beschreibung proportionaler Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test herangezogen. Mittels einfacher linearer Regressionsanalyse ließ sich die Beziehung zwischen stetigen Wertepaaren darstellen. Um aus diesen Korrelationen unabhängige Einflußgrößen auf die ventrikuläre Funktion unter Belastung zu identifizieren, wurde eine multiple Korrelationsanalyse angeschlossen, in der die Werte nacheinander in einer linearen Regressionsanalyse untersucht wurden ("multivariate stepwise linear regression analysis"). P-Werte von <0,05, die eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% einräumen, galten als statistisch signifikant.

# 3. Ergebnisse

# 3.1. Positronen-Emissions-Tomographie mit C-11 -HED

### 3.1.1. Globale und regionale HED- Retention

Anhand der Untersuchung mit C-11 Acetat, die vor der C-11 HED-Injektion stattfand, wurden myokardiale Perfusionsdefizite, definiert als eine regionale C-11 Acetat-Aufnahme unter 50 %, ausgeschlossen. Die myokardiale Perfusion war bei allen Versuchsteilnehmern homogen. Das gesamte Myokard stellte sich als vital und funktionstüchtig dar.

Die globale C-11 HED Retention in unserer Patientengruppe lag zwischen 2.2 % und 7.0 % pro Minute. Diese globale myokardiale Traceraufnahme- und Speicherung wies eine schwache, aber signifikante Korrelation mit der Zeit nach Herztransplantation auf (r=0.61; P<0.001).

Patienten galten als reinnerviert, sobald die regionale HED-Retention den Schwellenwert von 7% pro Minute überschritt. Auf diese Weise konnte man bei 16 der herztransplantierten Patienten eine partielle Reinnervation feststellen. Bei dreizehn der insgesamt 29 Patienten war das Spenderorgan zum Untersuchungszeitpunkt denerviert. Die maximale C-11 HED Retention, als Ausdruck der Reinnervationsintensität, variierte dabei zwischen 3.4% und 16.1% pro Minute. Diese Werte korrelierten signifikant mit der Zeit nach Transplantation (r=0,59; P<0,001). Das abgebildete Diagramm (Abb.4-1) in dem die maximale HED – Retention eines jeden Patienten in Abhängigkeit von der Zeit nach HTx aufgetragen ist, verdeutlicht diese Korrelation nochmals.

Im ersten Jahr nach der Operation überscshritt kein Patient den Schwellenwert und die maximale HED-Retention schwankte zwischen 3,4 & 6,7. Eine Reinnervation zeichnet sich durchschnittlich 4,35±1,64 Jahre nach HTx ab.



Abb3-1: Korrelation zwischen maximaler C-11HED Retention und Zeit nach HTx bei 29 Patienten

Neben der längeren postoperativen Zeitspanne (4,4±1,7 bei reinnervierten vs.1,7±1,6 bei denervierten Patienten) waren bei den Patienten mit reinnerviertem Transplantat die Spender signifikant jünger (31±13 bei reinnervierten vs. 45±15 bei denervierten Patienten). Andere Einflußgrößen wie Anzahl der Abstoßungsepisoden oder Alter der Empfänger zum Transplantationszeitpunkt standen mit den nervalen Regenerationsprozessen in keinem Zusammenhang. Tabelle 3-1 gibt diese Wechselbeziehungen nochmals wieder.

	Gesamt (n=29)	Denerviert (n=13)	Reinnerviert (n=16)	Signifikanzniveau (P-Wert)
Patientenalter (a)	56±10	56±9	56±12	keine Signifikanz
Zeit nach HTX (a)	3,2±2,1	1,7±1,6	4,4±1,7	R vs. D =0,02
Alter bei HTX (a)	53±11	54±9	52±13	keine Signifikanz
Spenderalter (a)	37±15	45±15	31±13	R vs. D <0,001
Anzahl der Abstoßungen	1±1	1±1	1±1	keine Signifikanz
Globale HED- Retention (%/Min.)	4,2±1,5	2,8±0,4	5,3±1,0	R vs. D <0,001
Reinnervations- ausdehunung (% des linken Ventrikels)	13±16	0	24±14	R vs. D <0,001

Tab.3-1: Einflussparameter auf die Reinnervation nach HTx; a=Jahre; R= reinnerviert; D= denerviert;

### 3.1.2. Ausmaß und regionale Unterschiede der HED-Retention im linken Ventrikel

Der prozentuale Anteil des linken Ventrikels, der den definierten Schwellenwert von 7% pro Minute überschreitet, ist ein Maß für die Ausdehnung der Reinnervation. Bei den untersuchten Patienten waren 6% bis 47% des linken Kammermyokards reinnerviert, durchschnittlich 24±14%. Die gewonnenen Daten wurden sodann, zur genaueren Analysierung der regionalen Ausdehnung der Nervenregeneration in Zusammenhang mit der myokardialen Gefäßversorgung, in Polar Maps übertragen. Dabei fand sich, wie bereits aus früheren Studien bekannt ein typisches Retentionsmuster wieder. Die höchste Hydroxyephedrin-Retention war im Gebiet des Ramus interventrikularis anterior (LAD) nachweisbar, was einer sympathischen Reinnervation der anterioren und septalen Ventrikelregionen entspricht. Die Tracerretention in den Gebieten des Ramus circumflexus (RCA) und rechten Koronararterie (RCA), also der lateralen und inferioren linken Ventrikelwand, war signifikant geringer. Die Retentionsunterschiede zwischen denervierten und reinnervierten Patienten in dem Versorgungsgebiet der LAD waren hoch signifikant. In den Versorgungsgebieten der LCX und RCA war die Signifikanz geringer.



Abb.3-2: Regionale, den Gefäßgebieten (LAD, LCX, RCA) zugeordnete Tracerretention bei denervierten (linkes Bild) und reinnervierten (rechtes Bild) Patienten.

Ergebnisse

# 3.2. Hämodynamische und funktionelle Ergebnisse in Ruhe

### 3.2.1. Hämodynamische Parameter

Tabelle 4-2 gibt die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz (HF), systolischer (RRsys) und diastolischer (RRdias) Blutdruck, Frequenz-Blutdruck-Produkt (systolischer RR\*HF), systemischer Gefäßwiderstand (dyne\*s<sup>-5</sup>\*cm<sup>-5</sup>) und stroke work index (mmHg\*ml) der herztransplantierten Patienten und der Kontrollgruppe in Ruhe wieder.

	Patientenkollektiv (Pk)		Vergleichskollektiv (Vk)	Signifikanzni veau
	Denervierte (D)	Reinnervierte (R)		
	(n=13)	(n=16)	(n=10)	(P-Wert)
Herzfrequenz	89±9	90±14	79±11	Pk vs. Vk <0,05
Systolischer RR (mmHg)	130±16	128±10	125±5	keine Signifikanz
Diastolischer RR	86±9	89±8	79±7	D vs. Vk <0.05 R vs. Vk <0,01
HF-RR-Produkt	11468±980	11491±2139	9822±1535	Pk vs. Vk <0,05
SVR (dynes*s/cm <sup>5</sup> )	2123±510	2342±881	1672±465	R vs Vk<0,05
SWI (ml*mmHg)	3173±822	3314±1473	4735±8951	R vs Vk<0,05 D vs Vk<0,05

Tab. 3-2: Hämodynamische Parameter in Ruhe wiedergegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung.

Unter Ruhebedingungen waren keine auffallenden hämodynamischen Unterschiede zwischen denervierten und reinnervierten Patienten zu beobachten. Im Vergleich zu der herzgesunden Kontrollgruppe war die Ruhefrequenz bei den Herztransplantierten höher (HF/Min.: 79±11 bei der Kontrollgruppe vs. 90±14 bei reinnervierten vs. 89±9 bei denervierten Patienten). Auch der diastolische Blutdruck und das Frequenz-Blutdruck-Produkt war bei beiden Transplantiertengruppen signifikant erhöht. Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks differierten die Werte nur unwesentlich. Der systemische Gefäßwiderstand bei den reinnervierten Herztransplantierten war gegenüber den Werten der Normalprobanden leicht, aber signifikant erhöht. Der stroke work index, das Produkt aus Schlagvolumen und höchstem arteriellen Blutdruck und dabei Maß für die Herzarbeit, war bei den transplantierten Patienten etwas niedriger als in der Kontrollgruppe, was jedoch primär auf das geringere Schlagvolumen (siehe 3.2.2.) bei den Herztransplantierten zurückzuführen ist.

# 3.2.2. Ergebnisse der linksventrikulären Funktion

Die Resultate der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion der Patienten -und Kontrollgruppe sind in Tabelle 4-3 wiedergegeben.

Die Auswurffraktion sowohl des gesamten linken Ventrikels als auch einzelner Regionen war, unter Ruhebedingungen in allen drei Patientengruppen vergleichbar. Das enddiastolische Volumen dagegen lag bei beiden Transplantierten-Gruppen signifikant unter dem der Kontrollgruppe. Ebenso war das Schlagvolumen der Herztransplantierten im Vergleich zu den Herzgesunden erniedrigt.

	Patientenkollektiv (Pk)		Vergleichskollektiv (Vk)	Signifikanzniveau
	Denervierte (D)	Reinnervierte (R)		
	(n=13)	(n=16)	(n=10)	(P-Wert)
Globale LVEF (%)	67±6	66±7	68±6	keine Signifikanz
<b>Regionale LVEF:</b>				
Anteroseptal (LAD)	53±14	57±14	56±14	keine Signifikanz
Lateral (LCX)	90±8	89±11	82±7	keine Signifikanz
Inferoapikal (RCA)	61±12	60±13	68±14	keine Signifikanz
LV enddiastolische Volumen (ml)	75±14	74±26	106±25	R vs Vk<0,05 D vs Vk<0,05
LV endsystolische Volumen (ml)	30±8	28±7	38±12	keine Signifikanz
LV Schlagvolumen (ml)	45±8	46±20	68±17	R vs Vk<0,05 D vs Vk<0,05

Tab. 3-3:Globale und regionale link sventrikuläre Funktionsparameter der Patienten und des<br/>Vergleichskollektivs wiedergegeben in Mittelwerten ±Standardabweichung mit gleichzeitiger<br/>Beschreibung des Signifikanzniveaus.

### 3.2.3. Oxidativer Metabolismus und myokardiale Effizienz nach Herztransplantation

Die Clearance-Konstante k[mono]von C-11 Acetat stellt ein Maß zur Beurteilung des myokardialen oxidativen Metabolismus dar. Die aus der PET-Untersuchung gewonnenen Daten geben so den oxidativen Stoffwechsel des Herzmuskels unter Ruhebedingungen wieder. Bei der Ergebnisauswertung konnte man keine signifikanten Unterschiede zwischen denervierten und reinnervierten Patienten nachweisen. Bei dem herzgesunden

Vergleichskollektiv wurde keine positronentomographische Untersuchung vorgenommen. Vergleichende Aussagen oder Korrelationen mit diesem Kollektiv können daher nicht gemacht werden.

Der Work Metabolic Index (WMI) diente zur Abschätzung der myokardialen Effizienz des transplantierten Herzens in Ruhe. Die Resultate der beiden Herztransplantierten-Gruppen waren völlig vergleichbar.

Unter Einbezug weiterer funktioneller Parameter des linken Ventrikels wurden mittels Regressionsanalysen zusätzliche determinierende Einflüsse auf die Effizienz des transplantierten Herzens bestimmt. So ergab sich in beiden Gruppen eine negative Korrelation zwischen dem systemischen vaskulären Widerstand (SVR), der gleichzeitig Ausdruck der Nachlast ist, und dem WMI. Der WMI ist dagegen mit dem enddiastolischen Volumen (LVEDV), als Maß für die Vorlast, positiv korreliert. Ferner hielten wir eine positive Korrelation zwischen Schlagvolumen (SV), welches die ventrikuläre Kontraktilität repräsentiert, und WMI fest.

Die myokardiale Effizienz (WMI in mmHg\*ml) und der Innervationszustand des Spenderorgans (mittlere HED-Retention in %/Min.) wurden ebenfalls auf eine eventuelle Abhängigkeit hin analysiert. Dabei konnte kein Zusammenhang zwischen diesem Wertepaar beobachtet werden. Diese Daten werden in Tabelle 3-4 nochmals wiedergegeben und in den Abbildungen 3-3 bis 3-6 als Regressionsanalyse dargestellt.

	Patient	tenkollektiv	Signifikanzniveau	
	Denervierte(D)	Reinnervierte(R)	(P-Wert)	
	(n=13)	(n=16)		
k(mono)(min <sup>-1</sup> )	0,055±0,014	0,060±0,010	keine Signifikanz	
WMI (mmHg * ml)	$4,9\pm1,2*10^{6}$	$4,9\pm2,0*10^{6}$	keine Signifikanz	
SVR (dyne* s <sup>-5</sup> * cm <sup>-5</sup> )	2123±510	2442±881	keine Signifikanz	
LVEDV (ml)	30±8	28±7	keine Signifikanz	
SV (ml)	45±8	46±20	keine Signifikanz	
Globale HED-Retention	2,8±0,5	5,3±1,0	D vs. R<0,001	
(%/Min.)				

 

 Tab. 3-4:
 Parameter des oxidativen Metabolismus und der myokardialen Effizienz wiedergegeben als Mittelwert±Standardabweichung mit gleichzeitiger Beschreibung des Signifikanzniveaus.



Abb. 3-3: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen WMI (y-Achse) und SVR (x-Achse); r=0,55; p=<0,05 bei denervierten Patienten und r=0,71; p=<0,01 bei reinnervierten Patienten



*Abb.3-4:* Graphische Darstellung der Korrelation zwischen WMI (y-Achse) und LVEDV(x-Achse).r=0,57; p=<0,05 bei denervierten Patienten und r= 0,94; p=<0,01 bei reinnervierten Patienten.



Abb.3-5: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen WMI (y-Achse) und SV (x-Achse).r=0,68; p=<0,05 bei denervierten Patienten und r=0,94; p=<0,01 bei reinnervieten Patienten.



*Abb.3-6: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen WMI (y-Achse) und der HED-Retention (x-Achse);r=0,08; p=0.66.* 

# 3.2.4. Regionale Analyse des Sauerstoffstoffwechsels und der ventrikulären Wandbewegung

Analog zu der Aufteilung der C-11-HED-Retention in drei Gefäßgebiete ordneten wir die myokardiale Perfusion (% der maximalen Perfusion), den Sauerstoffverbrauch (k[mono] in min<sup>-1</sup>) und die endokardiale Verkürzung (in mm) den Versorgungsgebieten von LAD, LCX, RCA zu. Trotz der signifikanten Reinnervationsunterschiede zwischen den herztransplantierten Patienten in diesen einzelnen Bereichen konnten bezüglich Perfusion, k[mono] oder Ventrikelbewegung keine auffälligen Unterschiede entdeckt werden.

Parameter	Patienten	LAD	LCX	RCA
C-11 HED-	Denerviert	2,8±0,6	2,8±0,5	2,8±0,2
Retention	Reinnerviert	7,0±1,5*	4,4±1,2*	3,7±0,7*
(%/Min.)				
Myokardperfusion	Denerviert	78±5	81±6	85±6
(% des	Reinnerviert	79±5	85±4	84±6
Maximalwerts)				
Oxidative	Denerviert	0,055±0,011	0,054±0,010	0,054±0,010
Metabolismus	Reinnerviert	0,062±0,010	0,059±0,010	0,057±0,011
k(mono) (min <sup>-1</sup> )				
Endokardiale	Denerviert	6,7±1,5	8,7±2,8	2,3±1,6
Verkürzung (mm)	Reinnerviert	6,8±2,7	8,8±2,1	3,7±4,1

Tab. 3-5: Regionale Analyse des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und der ventrikulären Wandbewegung.\*P-Wert: Reinnervierte vs Denervierte <0,05</td>

# 3.3. Hämodynamische und funktionelle Ergebnisse unter Belastungsbedingungen

### 3.3.1. Hämodynamische Parameter und Belastungstoleranz

Die Resultate der Belastungsuntersuchung sind in Tabelle 3-6 wiedergegeben. Der systemische Gefäßwiderstand und der stroke work index waren insbesondere zur Beurteilung der myokardialen Effizienz, einem Ruhewert, berechnet worden. Dementsprechend werden sie unter den Belastungsergebnissen nicht mehr aufgeführt.

	Patientenkollektiv (Pk)		Vergleichskollektiv (Vk)	Signifikanzniveau
	Denervierte (D)	Reinnervierte (R)		
	(n=13)	(n=16)	(n=10)	(P-Wert)
Belastungszeit (Min.)	6,1±1,5	8,2±1,2	9,8±1,6	D vs. R <0,01 Pk vs. Vk <0,01
Max. Belastungsstufe (Watt)	108±28	128±26	145±28	D vs. Vk <0,01
Max. Herzfrequenz	121±13	143±26	142±17	D vs. Vk <0,01 D vs. R <0,01
Systolischer RR (mmHg)	172±22	190±21	189±21	D vs. R <0,05
Diastolischer RR (mmHg)	87±13	96±11	87±16	NS
HF-RR Produkt	20804±2619	27267±4137	27013±5051	D vs. Vk <0,01 D vs. R <0,01

 

 Tab. 3-6: Hämodynamische Belastungsparameter des Patienten - und Vergleichskollektivs wiedergegeben in Mittelwerten ± Standardabweichung

Die hämodynamischen Werte bei körperlicher Belastung dagegen wiesen eindeutige Unterschiede auf. So war die maximale Herzfrequenz der denervierten Patientengruppe (121±13/Min.) gegenüber den Normalprobanden (142±17/Min.), wie erwartet, deutlich erniedrigt. Die maximale Frequenz der reinnervierten Patienten (143±15/Min.) dagegen war vergleichbar mit den Werten der Kontrollgruppe und dementsprechend deutlich höher als bei der Denervierten-Gruppe. Ähnliche Ergebnisse wurden in bezug auf den Blutdruckanstieg unter Belastung gemacht. Der systolische Blutdruck und das Frequenz-Blutdruck-Produkt divergierten zwischen Kontrollgruppe und reinnervierten Transplantierten kaum. Die Werte der denervierten Patienten lagen dagegen deutlich unter denen der anderen beiden Gruppen.

Die maximale Belastungsdauer war bei den Herztransplantierten im Vergleich zu den Normalprobanden signifikant kürzer (9,8 $\pm$ 1,6 Min. bei der Kontrollgruppe vs. 8,2 $\pm$ 1,2 Min. bei den reinnervierten und 6,1 $\pm$ 1,5 Min. bei den denervierten Patienten). Die Reinnnervierten-Gruppe hingegen war gegenüber den Denervierten signifikant länger belastbar. Zusätzlich war die höchste Watt-Stufe, bei der die denervierten Patienten die Übung beendeten (108 $\pm$ 28

Watt), deutlich niedriger als bei den herzgesunden Probanden (145±28 Watt). Die Reinnervierten-Gruppe erreichte dagegen nur etwas niedrigere maximale Belastungsstufen (128±26 Watt) als die Kontrollgruppe.

#### 3.3.2. Linksventrikuläre Funktion

Sämtliche Parameter der linksventrikulären Funktion unter Belastungsbedingungen gibt Tabelle 4-6 wieder.

	Patientenkollektiv (Pk)		Vergleichskollektiv (Vk)	Signifikanzniveau
	Denervierte (D)	Reinnervierte (R)		
	(n=13)	(n=16)	(n=10)	(P-Wert)
Bei maximaler Belastung:				
Globale LVEF (%)	70±8	78±6	82±5	D vs.R <0,01 D vs. Vk <0,001
LVEF-Anstieg (%EF)	3±5	12±4	14±4	D vs.R <0,01 D vs. Vk <0,001
Bei 50 Watt:				
Globale LVEF (%)	69±7	76±6	80±6	D vs.R <0,01 D vs. Vk <0,001
LVEF-Anstieg (%)	2±4	10±4	12±4	D vs.R <0,01 D vs. Vk <0,001
Regionale LVEF:				
Anteroseptal (LAD)	54±16	71±14	77±11	D vs.R <0,01 D vs. Vk <0,001
Lateral (LCX)	91±8	95±15	85±8	keine Signifikanz
Inferoapikal (RCA)	66±12	73±6	82±10	D vs. Vk <0,001 R vs. Vk = 0,03

Tab. 3-7: Parameter der linsventrikulären Funktion unter Belastungsbedingungen angegeben in Mittelwerten ± Standardabweichung.

Während der Belastung stieg die Ejektionsfraktion bei den denervierten Transplantierten nur geringfügig an und die maximalen Werte (70%±8%) lagen signifikant unter denen der Herzgesunden (82%±5%). Reinnervierte Patienten dagegen zeigten einen mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Anstieg der Auswurffraktion und fast analoge maximale Werte (78%±6%). Da die einzelnen Patienten unterschiedlich hohe Belastungsstufen erreichten, könnte der Anstieg der Ejektionsfraktion ein Effekt der höheren Übungsstufe sein. Daher wurden die Werte der linksventrikulären Auswurffraktion eines jeden Versuchsteilnehmers bei einer identischen Belastungsstufe von 50 Watt erneut analysiert. Auch hier ergaben sich analoge Ergebnisse mit gleichem Signifikanzniveau.



Abb.3-7: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter Ruhebedingungen und bei Ergometerbelastung mit 50 Watt

Die Untersuchung der regionalen Ejektionsfraktion ließ mehrere Erkenntnisse zu. Zum Einen ist die globale Verbesserung der linksventrikulären Funktion unter Belastung bei den reinnervierten Patienten insbesondere auf eine Zunahme der Auswurffraktion in der anteroseptalen Ventrikelregion zurückzuführen.



Abb. 3-8: Darstellung der anteroseptalen Ejektionsfraktion unter Ruhe und Belastungsbedingungen

Dieser Bereich wird von dem Ramus interventrikularis anterior (LAD) versorgt und zeichnete sich in der PET-Untersuchung durch die höchste Reinnervationsdichte aus. Der Anstieg der Auswurffraktion in dem LAD-Gebiet war am deutlichsten (von 57%±14% auf 71%±14%) und zusätzlich vergleichbar mit den regionalen Veränderungen der Herzgesunden (von 56%±14% auf 77±11%). Bei den denervierten Herztransplantierten waren sowohl Anstieg als auch maximaler Wert der Ejektionsfraktion in dieser Ventrikelregion deutlich niedriger als in

der Reinnervierten und-Kontrollgruppe ( $54\%\pm16\%$  bei denervierten vs.  $71\%\pm14\%$  bei reinnervierten vs.  $77\%\pm11\%$  bei der Kontrollgruppe). In der lateralen Region des linken Ventrikels (LCX-Gebiet) konnten derartige Unterschiede nicht entdeckt werden. Die maximale Auswurffraktion des inferior-apikalen Segment (RCA-Gebiet) war bei beiden Transplantierten-Gruppen ( $66\%\pm12\%$  bei denervierten vs.  $73\%\pm6\%$  bei reinnervierten Patienten) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $82\%\pm10\%$ ). Dementsprechend wies diese Region bei keinem der untersuchten Herztransplantierten Zeichen einer Sympathikusregeneration auf.

### 3.4. Plasmakatecholaminwerte

Zur Katecholaminspiegelbestimmung im Plasma war den Probanden sowohl unter Ruhebedingungen, als auch direkt nach maximaler Belastung Blut entnommen worden. Die Ruhe und-Belastungswerte von Noradrenalin und Adrenalin waren in beiden Gruppen völlig vergleichbar (siehe Tabelle 4-7):

		Denerviert (n=13)	Reinnerviert (n=16)	Signifikanzniveau (P-Wert)
[Noradrenalin]	Ruhe	2,9±2,7	2,1±1,0	P=0,29;ns
(nmol/L)	max. Belastung	7,3±2,6	7,1±3,6	P=0,87;ns
[Adrenalin]	Ruhe	0,1±0,1	0,2±0,1	P=0,43;ns
nmol/L	max. Belastung	0,3±0,2	0,4±0,3	P=0,48;ns

Tab.3-8: Katecholaminkonzentration im Plasma

### 3.5. Ergebnisse aus der Befragung hinsichtlich körperlicher Aktivität im Alltag

Sicherlich stellt der Fragebogen zur Quantifizierung der individuellen körperlichen Aktivität ein subjektive Methode dar und zweifelsohne sind die Ergebnisse der einzelnen Patienten von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflußt. Dennoch sollte hier erwähnt sein, dass der errechnete Aktivitätsindex in der Gruppe der reinnervierten Transplantierten zu höheren Werten tendierte. Bei Vergleich dieser Werte mit den Resultaten der denervierten Patienten wurde eine statistische Signifikanz nur knapp verfehlt (3340 $\pm$ 3056 vs 2021 $\pm$  kcal pro Woche; p=0.09).

# 3.6. Zusammenhang zwischen individueller Belastbarkeit und sympathischer Reinnervation

Die Beziehung zwischen Sympathikusregeneration und linksventrikulärer Funktion wurde anhand univariater Korrelationsanalysen quantifiziert. Dabei erwies sich zwischen globaler HED-Retention und dem Anstieg der linksventrikulären Auswurffraktion von Ruhewerten auf Werte bei maximaler Belastung ein signifikanter Zusammenhang (r=0.61;P<0.001), wie in Abbildung 4-11 dargestellt.



Abb. 3-9: Darstellung der Korrelation zwischen dem Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion (y-Achse) und der globalen HED-Retention (x-Achse).

Der Anstieg der Ejektionsfraktion wurde zudem mit weiteren Parametern korreliert, um mögliche zusätzliche Abhängigkeiten zu erkennen. So waren auch Herzfrequenzanstieg 0.014), Gesamtbelastungsdauer (r=0.56;P=0.002), (r=0.45; P=)maximal erreichte Belastungsstufe (r=0.38; P=0.041) und der Zeitabstand zwischen Transplantation und Studienzeitpunkt mit dem Anstieg der Ejektionsfraktion korreliert. Das Patientenalter, der Body Mass Index, das Alter zum Transplantationszeitpunkt als auch das Spenderalter standen in keiner Beziehung zu der erhöhten Auswurffraktion. Vorausgegangene Abstoßungsepisoden oder die Noradrenalinkonzentration im Plasma beeinflußten die linksventrikuläre Funktion weder negativ noch positiv, auch hier ergab sich keine signifikante Korrelation. Ebenso korrelierten Herzfrequenz als auch Ejektionsfraktion unter Ruhebedingungen nicht mit dem beobachteten Anstieg der Auswurffraktion.

Aus den einzelnen miteinander korrelierenden Variablen sollten nun in einer weiteren linearen Regressionsanalyse die unabhängigen Einflüsse auf die verbesserte Ventrikelfunktion definiert werden. Zu diesem Zweck wurden die verschiedenen Merkmale in einer multivariaten Korrelationsanalyse schrittweise einander gegenübergestellt ("multivariate stepwise linear regression analysis"). Dabei konnte die globale HED-Retention als einzige unabhängige Einflußgröße auf die verbesserte inotrope Antwort des linken Ventrikels identifiziert werden. Weder der Herzfrequenzanstieg, noch die Belastungsdauer- oder stufe, noch die Zeit nach Transplantation leisteten einen signifikanten Beitrag hinsichtlich des Anstiegs der Auswurffraktion.

# 4. Diskussion

### 4.1. Nachweis der sympathischen Reinnervation

Obwohl regenerative des autonomen Prozesse Nervensystems nach orthotoper Herztransplantation beim Menschen lange Zeit bezweifelt wurden [Regitz 1990; S.622, Rowan1988; S.451, Bristow1990; S.659, Mukharji 1987; S.44], gelang es durch invasive und nicht-invasive Methoden die sympathische Reinnervation zu beweisen. Wilson et al. veröffentlichten 1991 eine Untersuchung, in der er mittels invasiver Meßtechnik und Tyraminapplikation den koronaren arteriovenösen Noradrenalingradienten bestimmte und damit Vorhandensein und pharmakologische Integrität der Synapse belegte [Wilson 1991; S.1218; Odaka 2001; S.1013]. Fast parallel zu diesen Erkenntnissen wurde eine nuklearmedizinische nicht-invasive Nachweismethode eingeführt, die mit Hilfe des Katecholaminanalogons C-11 HED funktionstüchtige präsynaptische sympathische Nervenendigungen quantitativ abzubilden vermag [Schwaiger 1990; S.461; Schwaiger 1991; S.1687].

Anlehnend an diese Methodik bestätigt die vorliegende Studie ein weiteres Mal, daß eine sympathische Reinnervation nach Herztransplantation stattfindet.

### 4.1.1. Reinnervation als Faktor der Zeit

Auch in früheren PET-Studien mit C-11 HED wurde zwischen Früh- und Spättransplantierten unterschieden. Die Bedeutung der postoperativen Zeitspanne als wesentlicher Einflußfaktor auf eine eventuelle sympathische Reinnervation wurde bereits hier deutlich. So findet sich in einer Publikation ein Anstieg der durchschnittlichen C-11 HED Gesamtretention von 4,6±2,7 auf 6,5±2,9 bei Langzeittransplantierten [Schwaiger1991;S.1685]. Eine weitere Studie mit 47 Patienten dokumentiert ab dem dritten postoperativen Jahr 80% bei der Transplantatempfänger eine partielle Reinnervation [Überfuhr 2000; S.161, Ziegler 1996; S.126]. Auch Studien mit J-123 Methyliodbenzylguanidin und der Single- Photon- Emission-Tomographie berichten von entsprechenden Zusammenhängen. Weniger als ein Jahr nach Operation war keine bedeutsame MIBG –Speicherung und damit Sympathikusinnervation festzustellen [Sisson 1987; S.1625]. Gürtner et al. bestätigt, dass erst mit zunehmenden Transplantatalter (37-69 Monaten) eine signifikante MIBG Aktivitätsanreicherung sichtbar wird [de Marco 1995; S.929, Gürtner 1994;S.110]. Vergleichbare Resultate nennen Autoren

die erst fünf bzw. 18 Monate nach Herztransplantation anhand eines aussagekräftigen Noradrenalingradienten Reinnervationsvorgänge dokumentierten [Wilson 1991; S.1216, Kaye 1993; S.1114].

In der vorliegenden Studie konnte unter Verwendung des definierten Schwellenwerts von 7%/Min. regionaler HED-Retention [Schwaiger 1991; S.1687] die Patientengruppe in 16 Patienten mit reinnerviertem und 13 mit denerviertem Spenderorgan unterteilt werden. Während im ersten postoperativen Jahr bei keinem der Patienten eine Reinnervation nachgewiesen wurde, waren jenseits des vierten postoperativen Jahres 13 von 16 Patienten reinnerviert. Im Mittel lag die Herztransplantation der denervierten Patienten 1,7±1,6 Jahre zurück, die der reinnervierten Patienten 4,4±1,7 Jahre. Die durchschnittliche Gesamtretention des linken Ventrikels in der Denerviertengruppe lag bei 2,8±0,4%/Min., die der reinnervierten Patienten betrug 5,3±1,0%/Min. Die Werte der maximalen C-11 HED-Retention schwankten zwischen 3,4% und 16,1%/Min.. Sowohl die globale als auch die maximale C-11 HED Retention nahmen signifikant mit der postoperativen Zeitspanne zu. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für nervale Regenerationsprozesse früh nach Herztransplantation gering und nimmt mit der Zeit nach HTx zu. Den progressiven Verlauf der nervalen Regeneration belegte erstmals eine Langzeitstudie, die durch aufeinanderfolgende PET-Untersuchungen in einem zeitlich Abstand von 3,0±0,5 Jahren eine deutliche Reinnervationszunahme darstellen konnte. Vor dem Hintergrund, dass die axonale Regeneration Zeit benötigt, sind diese Beobachtungen insgesamt einleuchtend (Bengel 1999; S.1868).

### 4.1.2. Heterogene und unvollständige Reinnervation des linken Ventrikels

Bereits am Tiermodell fanden sich Hinweise auf einen heterogenen Reinnervationsmodus mit hoher Innervationsdichte im Bereich der Herzbasis und deutlicher Abnahme der Nervenfaserdichte von der Basis zur Spitze des Herzens [Kaye 1977;S.H435]. In positronentomographischen Untersuchungen des menschlichen Herzens wurde bald ein typisches Reinnervationsmuster mit den höchsten Retentionswerten in der basalen Regionen der anterioren und septalen Ventrikelwand ersichtlich [Schwaiger 1991;S.1688]. Diese regionale Ausdehnung erscheint in Hinblick auf die axonalen Regenerationsvorgänge plausibel. Die Nervenfasern erreichen das Herz entlang der großen Gefäße, wodurch basale Myokardstrukturen zuerst reinnerviert werden. In der bereits zitierten Langzeitstudie ergab sich zudem, dass die regenerativen Prozesse im Gebiet des Ramus interventrikularis anterior (LAD) beginnen, um sich dann auf die Region des Ramus circumflexus (LCX) auszudehnen. Wesentliche Hinweise auf sympathische Reinnervation im Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie (RCA) konnten auch im Langzeitverlauf nicht beobachtet werden [Bengel 1999; S.1870]. Wilson et al. erhielten, durch subselektive Tyraminapplikation ähnliche Befunde, mit höherer Noradrenalinausschüttung im Gebiert der LAD und damit bevorzugter Reinnervation der vorderen und septalen Wand des linken Ventrikels [Wilson 1991; S.1215-1219].

Unsere Daten zur regionalen Ausdehnung der reinnervierten Areale bekräftigen die oben genannten Erkenntnisse. In Gruppe II waren 24±14% des linken Ventrikels reinnerviert. Die höchste Nervenfaserdichte fand sich im Versorgungsgebiet der LAD. Hier variierte die HED - Retention zwischen 4,8 und 10,4%/Min., im Mittel 7,0±1,5%/Min. Auch das Gebiet der LCX wies in unserem Patientenkollektiv eine gegenüber den denervierten Patienten signifikant höhere HED-Retention auf. Der Tracer-Uptake im Bereich der RCA war hingegen deutlich geringer, wobei mit 5,0%/min der höchste Wert erreicht wurde.

Eine vollständige Reinnervation konnte selbst bei Langzeittransplantierten nicht nachgewiesen werden. Bei einem der Patienten waren 47 % des linken Ventrikels reinnerviert, was gleichzeitig die größte Ausdehnung darstellte. Wie aus früheren Studien und unseren Daten ersichtlich, sind die Regenerationsvorgänge regional begrenzt und scheinen bestimmte Ventrikelareale, insbesondere die Ventrikelhinterwand nicht zu erreichen.

# 4.1.3. Weitere Einflussfaktoren auf die sympathische Reinnervation

In Hinblick auf die unvollständige Reinnervation und den interindividuell heterogenen Reinnervationsmodus wird deutlich, dass die nervale Regeneration nicht ausschließlich von dem Faktor Zeit bestimmt sein kann. So zeigte beispielsweise der in unserem Kollektiv am längsten transplantierte Patient nicht gleichzeitig die höchste Reinnervationsausdehnung.

Die Ergebnisse einer erst kürzlich eingereichten Studie mit 77 Transplantatempfängern legen nahe, dass vor allem Spenderalter und der intraoperative Verlauf der Transplantation weitere Parameter sind. So war die maximale C-11 HED Retention und die ventrikuläre Ausdehnung der Reinnervation bei Patienten mit Herzen jüngerer Spender und bei solchen mit komplikationslosem Operationsverlauf und hier insbesondere kurzer Aortenklemmzeit höher. Ferner nehmen vermutlich auch das Alter der Patienten, ihre Vorerkrankung sowie der postoperative Verlauf Einfluß auf die Regeneration. Demnach ist bei jüngeren Patienten mit einer dilatativen, nicht-ischämischen Kardiomyopathie in der Vorgeschichte und möglichst wenig Abstoßungsreaktionen gegen das Spenderorgan eine Reinnervation wahrscheinlicher [Bengel 2002; S.833-834].

In unserer Studie korrelierten wir Spenderalter, Empfängeralter und Anzahl der Abstoßungen mit den Parametern der sympathischen Reinnervation. Dabei erwies sich das Spenderalter als einziger Einflußfaktor von statistischer Signifikanz. Die Spender der reinnervierten Patienten waren durchschnittlich 14 Jahre jünger.

# 4.2. Ergebnisinterpretation der Ruheuntersuchungen

### 4.2.1. Der oxidative Metabolismus des transplantierten Herzens

Der oxidative Stoffwechsel des transplantierten Herzens scheint verändert zu sein. In einer früheren Untersuchung war die myokardiale Glucoseaufnahme des transplantierten Herzens deutlich erhöht. Dieser erhöhte Substratbedarf wurde unter anderem mit der sympathischen Denervierung begründet. Ein Erklärungsversuch der Autoren basierte auf folgenden biochemischer Überlegung: Katecholamine aktivieren das Schlüsselenzym der Glycolyse, die Phosphofructokinase und erhöhen den Glucoseumsatz [Rechavia 1997; S.536]. Nun führt die Denervierung des Spenderorgans zu einer Sensitivitätssteigerung gegenüber Katecholaminen, was andere Studien in Bezug auf Chronotropie und Inotropie bestätigen [Scheidt von 1992; S.1061; Gilbert 1989; S.347]. Jene könnte auch den myokardialen Metabolismus beeinflussen könnte, womit der oben genannte Zusammenhang zwischen Denervierung und Glucoseumsatz einleuchtend erscheint. Schlussfolgerung war, dass das transplantierte Herz unter höherem Energieverbrauch und daher metabolisch ineffizient arbeite [Rechavia 1997; S.537].

Zur Überprüfung dieser These folgte eine Untersuchung, die den myokardialen Stoffwechsel des transplantierten Herzens erneut positronentomographisch, jedoch diesmal mit C-11 Acetat als Tracer untersucht. C-11 Acetat wird in Form von aktivierter Essigsäure (Acetyl-CoA) in den Citratzyklus eingeschleust. Da der Citratzyklus die Endstrecke des oxidativen Abbaus sämtlicher Substrate darstellt, ist es möglich den Energieverbrauch des Myokards unabhängig vom ursprünglichen Substrat darzustellen. Die Untersuchung ergab, daß der oxidative Stoffwechsel des Herztransplantiertenkollektivs gegenüber dem der Normalprobanden nicht erhöht ist [Bengel 1999; S.1504]. Eine weitere PET- Studie verglich die Substratnutzung denervierter und partiell reinnervierter Herzen mittels C-11 Acetat und F-18 FDG. Die

62

denervierten Myokardregionen kennzeichneten sich dabei durch eine erhöhte Glucoseaufnahme. Der Energieumsatz insgesamt blieb unverändert [Bengel 2000; S.1655].

Die Ergebnisse der szintigraphischen Untersuchung mit C-11 Acetat der vorliegenden Studie ergaben hinsichtlich k(mono) als Maß für den oxidativen Metabolismus in beiden Gruppen vergleichbare Werte (0,055±0,14 bei der denervierten und 0,060±0,015 bei der reinnervierten Gruppe). Eine partielle Reinnervation ist in dem Versorgungsgebiet der LAD am prägnantesten. Trotz der deutlichen HED- Retentionsunterschiede zwischen denervierten und reinnervierten Patienten differierte weder hier noch in den Versorgungsgebieten der LCX und RCA der myokardiale Energieumsatz. Die plausibelste Erklärung für den erhöhten Glucose zur Energiedeckung heranziehen. Die Einflußnahme des autonomen Nervensystems auf den myokardialen Metabolismus und die Substratwahl ist damit nicht erklärt, wobei die Möglichkeit einer adrenergen Hypersensitivität eine evidente Hypothese ist.

# 4.2.2. Die myokardiale Effizienz nach Herztransplantation

Das Verhältnis von Herzarbeit zu verbrauchter Energie wird durch die mechanische Effizienz des linken Ventrikels beschrieben. Mittels der Kombination von PET und Untersuchungen zur linksventrikulären Funktion kann die Herzeffizienz nicht-invasiv berechnet werden. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff Work Metabolic Index eingeführt [Beanlands 1991; S.1392]. Aus früheren Studien weiß man, dass die Herzeffizienz mit Vorlast, Nachlast als auch myokadialem Kontraktionsvermögen direkt korreliert ist. So beantwortet das gesunde Herz Erhöhungen der Vorlast mit einer Effizienzsteigerung. Eine Nachlasterhöhung führt dagegen zu einem Abfall des WMI. Sobald aber der systemische Gefäßwiderstand sinkt, wird für die Austreibungsarbeit weniger Sauerstoff benötigt und die Effizienz steigt. Zwischen linksventrikulären Kontraktionsvermögens, hämodynamischen Parametern des wie Schlagvolumen, Herzminutenvolumen oder Auswurffraktion, besteht ein positiver Zusammenhang [Suga 1985; S.6-7, Wolpers 1994; S.266-7; Bengel 2000; S.323-324; Beanlands 1994; S.3]. Bei herztransplantierten Patienten kommt es zu verschiedenen hämodynamischen Veränderungen. Besonders auffällig ist die erhöhte Ruhefrequenz, bedingt durch fehlende parasympathische Einflüsse auf den Sinusknoten. Außerdem wird seit der Einführung von Ciclosporin in das immunsuppressive Regime eine ausgeprägte Zunahme der Inzidenz arterieller Hypertonie beobachtet [Olivari 1989; S. 36]. Eine andere Studie berichtet von erhöhten Plasmakatecholaminwerten bei Langzeittransplantierten [Quigg 1989; S.340],

was entsprechende hämodynamische und sogar metabolische Auswirkungen haben könnte. Es wäre daher durchaus denkbar, dass solch physiologische Abweichungen die mechanische Effizienz auf unterschiedliche Weise beeinflussen.

Die vorliegende Studie untersucht zum ersten Mal die Relation zwischen oxidativem Metabolismus und Herzarbeit, also die mechanische Effizienz des transplantierten Herzens unter Ruhebedingungen.

Aus den Daten der PET mit C-11 Acetat und den hämodynamischen Parametern der Radionuklidventrikulographie errechneten wir den WMI als Maß für die myokardiale Effizienz. Die Auswertung der Ergebnisse ergab nahezu identische WMI-Werte zwischen denervierten und reinnervierten Patienten  $(4,9\pm1,2*10^6$  bei denervietem vs  $.4,9\pm2,0*10^6$  bei reinnerviertem Spenderorgan). Die durchschnittliche HED-Retention, als kennzeichnende Größe der sympathischen Reinnervation, stand in keinem Zusammenhang mit der Herzeffizienz in Ruhe. Des Weiteren konnte das eben beschriebenen physiologischen Zusammenspiel zwischen mechanischer Effizienz, linksventrikulärem Kontraktionsvermögen und Druckverhältnissen für das transplantierte Herz bestätigt werden. Denn die Effizienz sowohl denervierter als auch partiell reinnervierter Spenderorgane war deutlich positiv korreliert mit dem mittleren Schlagvolumen, als Ausdruck der Kontraktilität und dem mittleren enddiastolischen Volumen, als Maß für die Vorlast. Ein steigender diastolischer Aortendruck, hier ausgedrückt als systemischer Gefäßwiderstand, war mit einer Effizienzreduktion verbunden (siehe Abbildungen 3.3-3.6). Insgesamt geben die Resultate der vorliegenden Studie eine unveränderte mechanische Effizienz des transplantierten Herzens in Ruhe bei erhaltener Reaktion auf Änderung der Druckverhältnisse und Kontraktilität wieder. Wichtige und häufige Komplikationen nach Herztransplantation sind, wie einleitend

beschrieben, vor allem das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie und die myokardiale Fibroisierung nach wiederholten Abstoßungsreaktionen. Bei den Patienten dieser Untersuchung waren zum Studienzeitpunkt derartige Komplikationen ausgeschlossen worden und die gewonnenen Erkenntnisse können nur vor diesem Hintergrund interpretiert werden. Welchen Einfuß die genannten Früh- und Spätkomplikationen auf die mechanische Effizienz haben bedarf einer weiteren Analyse im Rahmen neuer Forschungsprojekte. Diskussion

# 4.2.3. <u>Hämodynamische Veränderungen in Ruhe</u>

Die auffälligsten hämodynamischen Ruheparameter sowohl denervierter als auch reinnervierter Spenderorgane waren eine erhöhte Sinusfrequenz, ein leicht reduziertes diastolisches linksventrikuläres Volumen und ein geringfügig erniedrigtes Schlagvolumen. Die linksventrikuläre Auswurffraktion beider Patientengruppen war im Normbereich. Damit können frühere Studienergebnisse bestätigt werden. [Greenberg 1985; S.489, Hosenpud 1991; S.177, Uretsky 1990;S28, Hosenpud 1989; S,242, Pope 1980; S.215; Braith 1998; S.1152].

Die Erhöhung der Ruhefrequenz ist bedingt durch die fehlende parasympathische Kontrolle des Sinusknotens und stellt gleichzeitig eine charakteristische Besonderheit des parasympathisch denervierten Herzens dar [Hosenpud 1991; S.177, Jose 1966, S.476]. Die sympathische Innervation nimmt keinen Einfluss auf die Ruhefrequenz, welche dementsprechend zwischen sympathisch denervierten und reinnervierten Patienten kaum variierte (HF:79±11 bei Vergleichskollektiv vs. 89±9 bei denervierten vs. 90±14 bei reinnervierten Patienten).

Auch in anderen Studien finden sich erniedrigte enddiastolische linksventrikuläre Volumina. Uretsky konstatiert in einem Aufsatz einen generellen Wandel der enddiastolischen Druck-Füllungsdruckwerte Volumina-Verhältnisse nach HTx mit Erhöhung der bei Volumenreduktion [Uretsky 1990; S.28]. Die Erklärungen dieser hämodynamischen Beobachtungen bleiben spekulativ. Eine Myokardfibrosierung, verursacht durch wiederholte, leichtere Abstoßungsepisoden oder Ciclosporineinnahme, könnte eine reduzierte ventrikuläre Gewebeelastizität bedingen. Einige Autoren vermuten in dem abnormalen Druck-Volumina-Verhältnis eine Störung der myokardialen Relaxation, die durch das autonome Nervensystem aktiv vermittelt wird. Aufgrund der kardialen Denervierung ist die Relaxation nach Ventrikelkontraktion eingeschränkt [Morad 1972; S.552, Plugfelder 1988 S.1331].

Unsere Untersuchungsergebnisse stimmen nur hinsichtlich reduzierter enddiastolischer Volumina überein. Ventrikuläre Druckmessungen fanden nicht statt, so dass keine Aussagen zur Verhältnismäßigkeit möglich sind. Die Ergebnisauswertung lässt bezüglich der Ursachenforschung folgende Feststellungen zu. Akute Abstoßungen wurden vor den nuklearmedizinischen Untersuchungen durch Endomyokardbiopsien im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen ausgeschlossen. Das enddiastolische Volumen war unabhängig von partieller Reinnervation oder völliger Denervierung des Spenderorgans, bei beiden herztransplantierten Gruppen vergleichbar niedrig ( $106\pm25$  ml bei Normalprobanden vs.  $75\pm14$  ml bei denervierten vs.  $74\pm26$  ml bei reinnervierten Patienten).

Das Schlagvolumen und das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels weisen eine positive Korrelation auf [Goedje 2000; S.775, Hosenpud 1991; S.177]. Entsprechend war auch das Schlagvolumen der hier untersuchten Patienten (45±8 ml bei denervierten und 46±20 bei reinnervierten Patienten) gegenüber der Norm (106±25ml) erniedrigt. Die linksventrikuläre Auswurffraktion, definiert als das prozentuale Verhältnis von Schlagvolumen zu enddiastolischem Volumen und Ausdruck der systolischen Funktion des linken Ventrikels, ist in einigen Studien als reduziert dokumentiert worden [Verani 1988; S.150; Greenberg 1985; S.489; Murali 1998; S.337]. Bei unseren Patienten lag unabhängig von stattgehabter Reinnervation, sowohl die globale Ejektionsfraktion als auch die Herzwandbewegung der einzelnen Gefäßgebiete als Kennzeichen des regionalen Kontraktionsvermögens absolut im Normbereich.

# 4.3. Ergebnisinterpretation der Belastungsuntersuchung

Die körperliche Leistungsfähigkeit eines herztransplantierten Patienten ist, selbst bei komplikationslosem Verlauf, subnormal [Savin 1980; S.58, Pope 1980; S.217, Quigg 1989; S.342; Stevenson 1990; S.83, Kao 1994; S.2613]. Obwohl das Spenderherz alle notwendigen Anforderungen des neuen Organismus erfüllt, entzieht es sich einigen physiologischen Anpassungsreaktionen. Die Belastungsadaptation eines gesunden Herzens erfolgt primär über eine rasche Herzfrequenzerhöhung. Das transplantierte Herz dagegen ist von dem Anstieg der enddiastolischen Volumina abhängig. Das Herzminutenvolumen steigert es im Wesentlichen durch eine Vergrößerung des Schlagvolumens im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus [Stinson 1972; S.1191, Uretsky 1990; S.30]. Aufgrund der Denervierung und der dadurch fehlenden lokalen Katecholamineinflüssen fällt das transplantierte Herz durch eine chronotrope Inkompetenz auf. Erst bei steigender und andauernder Belastung lassen die Plasmakatecholamine aus dem Nebennierenmark die Frequenz ansteigen [Givertz 1997; S.234, Gullestad 1996; S.1075, Quigg 1989; S.342]. Ähnliche Beobachtungen kann man hinsichtlich der myokardialen Kontraktilität machen. Verschiedene Studien berichten von reduzierten linksventrikulären Auswurffraktionen. Pflugfelder präzisiert dies noch mit der Feststellung, daß erst mit Belastungsende die Auswurffraktion steigt und das endsystolische Volumen fällt. Demnach ist auch die inotrope Antwort auf Belastung von den zirkulierende

Plasmakatecholamine abhängig [Verani 1988; S.149, Pflugfelder 1987; S.337 Pflugfelder 1989; S.165, Pope 1980; S.217].

Insgesamt können der Frank-Starling-Mechaninsmus gemeinsam mit dem zeitlich verzögerten Wirkungseintritt der humoralen Stimuli die Herzleistung verbessern. Dennoch bleibt das maximale Herzminutenvolumen deutlich hinter dem Herzgesunder [Mc Laughlin 1987; Kavanagh 1988; S.168, Pflugfelder1987; S.340, Stinson 1972; S.481. S.1189]. Untersuchungen an Langzeittransplantierten jedoch demonstrierten, daß kardiale Regulationsmechanismen partiell zurückkehren können. So berichten Studien von einer rascheren Anpassung der Herzfrequenz auf Belastungen und einer Zunahme der Herzfrequenzvariabilität. Kaye et al können diese verbesserte chronotrope Anpassung mit einer Erhöhung der kardialen Noradrenalinfreisetzung in Zusammenhang bringen. Andere beschreiben eine Rückkehr der chronotropen Antwort auf Barorezeptor-Erregung vermittelt durch sympathische Efferenzen. Die Schlußfolgerung der verschiedenen Autoren ist eine Zunahme der sympathischen Kontrolle mit der Zeit nach Herztransplantation, was mit einer funktionellen Reinnervation gleichzusetzen ist [Bernardi 1995; S.28901-28902, Gullestad 1996; S.1080-1081; Halpert 1996; S.182; Kaye 1993; S.1115]. Diese Hypothese wird von Publikationen gestützt, die ähnliche Untersuchungen mit und ohne Betablocker durchführten. Eine Verbesserung der Chronotropie wurde nach Betablockereinnahme nivelliert [Bernardi, 1995; S.28901-28902, Verani 1994; S.190, Bexton 1983; S.587].

Eine Differenzierung zwischen Herztransplantierten mit denerviertem und partiell reinnerviertem Spenderorgan blieb jeweils aus, womit keine eindeutigen Aussagen zur Relation zwischen den genannten Ergebnissen und der Bedeutung des Sympathikuseinflusses möglich sind. Mit der vorliegenden Studie kann diese Lücke geschlossen werden. Die maximale Herzfrequenz während der Belastungsuntersuchung war bei Patienten mit denerviertem Spenderorgan deutlich niedriger(121±13). Patienten mit reinnerviertem Herz dagegen erreichten die Maximalfrequenzen der gesunden Kontrollgruppe (143±15 vs.142±17). Wilson et al wiesen in einer früheren Studie durch subselektive Tyraminapplikation die atriale Reinnervation nach, wobei sie gleichzeitig die Bedeutung der sympathischen Kontrolle des Sinusknotens für einer verbesserte Belastungsadaptation verdeutlichten [Wilson 1993; S.167]. In unserem Patientenkollektiv ist eine sympathische Reinnervation der Vorhofwände oder des Sinusknotens wegen des zu geringen räumlichen Auflösungsvermögens der PET-Scanner nicht direkt belegbar. Angesichts der fast normalen Belastungsfrequenz in der Patientengruppe mit nachgewiesener ventrikulärer Reinnervation

und aufgrund der eben genannten Veröffentlichung legen die Ergebnisse eine Korrelation zwischen atrialer und ventrikulärer Reinnervation nahe.

Bereits in einer früheren Veröffentlichung, die analog zu unserer Studie zwischen reinnervierten und denervierten Transplantatempfängern differenzierte, konnte bei reinnervierten Patienten neben einer Frequenznormalisierung eine signifikant gesteigerte Belastungskapazität festgestellt werden [Schwaiblmair 1999; S.838; Überfuhr 2000; S.1010]. Entsprechende Resultate dokumentieren wir in dieser Studie. Reinnervierte Patienten zeichneten sich durch eine längere körperliche Belastbarkeit (8,1±1,2Min. bei reinnervierten vs. 6,1±1,5 bei denervierten Probanden) aus und erreichten auf dem Fahrradergometer höhere Belastungsstufen (128±26 Watt. bei reinnervierten vs. 108±28 Watt bei denervierten Probanden). Jene Leistungsverbesserung war mit der erwähnten höheren maximalen Herzfrequenz verbunden, welche zwischen der reinnervierten Patientengruppe und den Normalprobanden nicht mehr differierte.

Diese Erkenntnisse können jedoch um einen weiteren zentralen Aspekt ergänzt werden. So war bei den reinnervierten Probanden ein deutlicher und rechtzeitiger Anstieg der linksventrikulären Auswurffraktion als erforderliche Reaktion auf die körperliche Anstrengung zu erkennen. Die Untersuchung der regionalen Ejektionsfraktion demonstriert, dass die verbesserte systolische Ventrikelfunktion vor allem auf die erhöhte myokardiale Kontraktilität der anteroseptalen Ventrikelwand, dem Gebiet mit höchster Reinnervationsdichte, zurückzuführen ist. Abgesehen von der Frequenzadaptation ist demnach die inotrope Leistung des partiell reinnervierten linken Ventrikels für die gesteigerte Belastungskapazität verantwortlich. Die einzige unabhängige Einflussgröße auf das verbesserte Kontraktionsvermögen des transplantierten Herzens war dabei die sympathische Reinnervation.

Körperliche Belastung resultiert in einer Aktivierung des Sympathikus. Die Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz der sympathischen Reinnervation für eine adäquate Belastungsanpassung nach Herztransplantation.

# 4.4. Die Bedeutung der adrenergen Innervation für das transplantierte Herz

Die Adaptation des transplantierten Herzens an die Erfordernisse körperlicher Aktivität ist eingeschränkt. Diese Leistungsminderung mag auf einer Reihe von Faktoren beruhen. Die hypotherme Konservierung des Spenderorgans zur Überbrückung des Zeitraums

zwischen Ex– und Implantation kann zu ischämischen Schädigungen des Myokards führen
[Begona 1993; S.1647]. Postoperativ kann die myokardiale Gewebeelastizität durch Abstoßungsreaktionen und als Nebenwirkung der Ciclosporintherapie reduziert sein und zu ventrikulären Funktionsstörungen führen [Pflugfelder 1988; S.1333, Oyer 1983; S.2550, Humen 1984; S.344]. Die progrediente Transplantatvaskulopathie als eine wesentliche Langzeitkomplikation führt aufgrund koronarer Perfusionsdefizite ebenso zu ventrikulären Funktionsstörungen [Weis 1999; S.2069, Kao 1994; S.2613].

Zweifellos aber ist der Einfluß des autonomen Nervensystem auf das Herz für eine adäquate Leistungssteigerung entscheidend. Schwaiblmair et al. hielten erstmals die signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit als Folge der partiellen Reinnervation des Transplantats fest [Schwaiblmair 1999; S.843]. Die Daten unserer Studie unterstreichen nochmals die höheren Leistungsreserven bei reinnervierten Patienten. Ihre Herzen reagierten durch eine verbesserte Frequenzanpassung und eine gesteigerte myokardiale Kontraktilität reinnervieter Ventrikelareale rascher und effektiver auf die körperliche Anstrengung. Die sympathische Reinnervation konnte dabei als die einzige unabhängige Einflußgröße auf die optimierte inotrope Antwort festgehalten werden. In Übereinstimmung dazu stehen die Ergebnisse der Befragung zur individuellen Kondition, die eine vermehrte körperliche Aktivität im Alltag der reinnervierten Patienten implizieren und nur knapp eine statistische Signifikanz verfehlten.

Das autonome Nervensystem wirkt zusätzlich auf diverse physiologische Vorgänge ein. So legen unsere Untersuchungen dar, dass der oxidative Metabolismus sowohl in reinnervierten als auch denervierten Myokardregionen mit der Norm vergleichbar bleibt. Aus früheren Studien weiß man aber, dass denervierte Herzen wahrscheinlich anstelle von Fettsäuren vermehrt Glucose als energiereiches Substrat nutzen [Bengel 2000; S.1655].

Auch die myokardiale Perfusion wird von den kardialen autonomen Nervenfasern gesteuert und kann so den neuen Anforderungen bei körperlicher Aktivität oder mentalen Belastungen entsprechen. Die sympathischen Signale verändern den koronaren Gefäßtonus und erhöhen durch Vasodilatation die myokardiale Durchblutung [di Carli 1997; S.12013].

Wesentliche alarmierende Symptomatik einer koronaren Perfusionsminderung ist der pectanginöse Schmerz, den Herztransplantierte wegen der afferenten und efferenten Denervation nicht verspüren können. Eine Publikation von fünf Fallberichten verdeutlicht abermals die Relevanz der kardialen Innervation, denn mit der sympathischen Reinnervation kehrte die viszerale Nozizeption zurück [Stark 1991; S.1793].

Angesichts der genannten Erkenntnisse ist ersichtlich, dass die Regeneration der adrenergen Nervenfasern zu einer klaren Verbesserung der postoperativen Situation des herztransplantierten Patienten führt. Somit sind Bemühungen zum besseren Verständnis der nervalen Regenerationsprozesse und ihrer limitierenden Faktoren wünschenswert.

Eine retrospektive PET-Studie mit der bislang größten Patientenzahl (25 denervierte und 52 reinnerviert Patienten) lässt wesentliche klinische Einflußparameter auf die regenerativen Prozesse erkennen und gibt unter anderem das operatives Vorgehen als ausschlaggebend an [Bengel 2002; S.833].

Die Frage, ob Reinnervationsvorgänge tatsächlich durch Abwandlungen der Operationstechnik oder eventuell medikamentös durch nervale Wachstumsfaktoren zu fördern sind, kann nur durch weitere Forschungsprojekte beantwortet werden.

## 5. Zusammenfassung

In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich die orthotope Herztransplantation (HTX) als Therapie der Wahl bei Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz etabliert. Im Vergleich zu dem präoperativen Gesundheitszustand der Patienten ist, nach einer Phase der Rekonvaleszenz, die subjektive Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und soziale Rehabilitation bei den meisten Transplantierten sehr erfreulich. Die körperliche Belastbarkeit bleibt jedoch im Vergleich zur Norm bis spät nach HTX reduziert. Wesentliche Ursache dieser subnormalen Belastungskapazität ist die veränderte Hämodynamik des transplantierten Herzens. Besonderheiten unter Ruhebedingungen sind eine erhöhte Herzfrequenz und eingeschränkte Frequenzvariabilität. Daneben fällt eine myokardiale Dysfunktion mit erhöhtem enddiastolischen Druck bei herabgesetztem Volumen auf und die linksventrikuläre Auswurffraktion wird in einigen Untersuchungen als reduziert beschrieben. Eine weitere Studie dokumentiert einen veränderten myokardialen Energiestoffwechsel und die Autoren folgern, dass das transplantierte Herz metabolisch ineffizient arbeite. Vor allem aber vermag das transplantierte Herz körperliche Aktivität nicht adäquat zu beantworten. Der für die Belastungsanpassung relevante rasche Herzfrequenzanstieg wird deutlich langsamer erreicht, die Maximalfrequenz ist geringer und der Herzschlag bleibt auch einige Minuten über das Belastungsende hinaus erhöht. Die notwendige Steigerung der Auswurfleistung erfolgt anfänglich ausschließlich über den Frank-Starling-Mechanismus. Eigentümlich ist der Anstieg der ventrikulären Füllungsdrücke als Ausdruck einer diastolischen Dysfunktion. Später sorgen die zirkulierenden Katecholamine des Nebennierenmarks für einen Anstieg von Herzfrequenz und Kontraktilität. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bleibt jedoch deutlich hinter der Herzgesunder.

Die anschaulichste Erklärung für diese funktionellen Veränderungen ist die Denervation bzw. inkomplette Innervation des Spenderherzens. Erkenntnisse zur Veranschaulichung der komplexen Zusammenhänge zwischen Innervation, Belastungsanpassung und linksventrikulärer Funktion waren bis dato nicht vorhanden.

Erste Hinweise auf eine Reinnervation nach Herztransplantation ergaben sich aus elektrophysiologischen und klinischen Beobachtungen sowie invasiven Untersuchungen zur Messung des arteriovenösen Noradrenalingradienten. Die Positronen-Emissions-Tomographie und das Katecholaminanalogon C-11 Hydroxyephedrin (HED) ermöglichen erstmals die quantitative und regionale Beurteilung der neuronalen, sympathischen Reinnervation nach Herztransplantation. Der Tracer C-11 HED wird über den Uptake 1- Mechanismus in die synaptische Nervenendigung aufgenommen und macht dadurch die nicht-invasive Darstellung des kardialen sympathischen Nervensystems in vivo möglich.

Ziel dieser offenen, prospektiven Studie war es, die vielfältige Verbindung zwischen Innervation und Funktion des Myokards darzulegen, um die bislang nicht hinreichend untersuchte prognostische Bedeutung der Transplantatreinnervation zu verstehen.

Dazu wurde bei 29 herztransplantierten Patienten und 10 herzgesunden Probanden mittels der Radionuklidventrikulographie und Ergometrie die linksventrikuläre Funktion in Ruhe, die Belastungsadaptation sowie die maximale Leistungsfähigkeit festgehalten. Im Anschluss wurde bei dem Herztransplantiertenkollektiv anhand der positronentomographischen Aufnahmen mit C-11 HED die Inzidenz einer sympathischen Reinnervation evaluiert und mit C-11 Acetat der myokardiale Energieumsatz festgehalten.

Bei 16 der herztransplantierten Patienten konnte man eine partielle Reinnervation, definiert als eine regionale HED-Retention >7%/Min., der basisnahen anterioren und anteroseptalen Ventrikelwand nachweisen. Bei all diesen Patienten lag die Transplantation signifikant länger zurück und bei der Analyse weiterer Einflussparameter zeigte sich außerdem, dass die Spender signifikant jünger waren. In Zusammenschau mit den bei der RNV Untersuchung ermittelten Ruhedaten ergaben sich zwischen reinnervierten und denervierten Patienten keine relevanten hämodynamischen Unterschiede. Der anhand dieser Daten und dem kardialem Energieverbrauch ermittelte Work Metabolic Index (WMI) als Maß für die myokardiale Effizienz ergab bei beiden Patientengruppen ähnliche Ergebnisse und stand in keinem Bezug zu der Innervation des Spenderorgans. Die Gegenüberstellung der Befunde aus der Belastungsuntersuchung ließ hingegen folgende Erkenntnisse zu: Die denervierten waren im Vergleich zu den reinnervierten Patienten kürzer (6,1±1,5 Min. vs. 8,2±Min.) und auf niedrigeren Wattstufen (108±28 W vs. 128± 28 W) belastbar. Ihre maximale Herzfrequenz war deutlich niedriger ( $121\pm13$  vs.  $143\pm26$ ). Die reinnervierten Transplantierten erzielten mit dem Normalkollektiv hinsichtlich Belastungsdauer (8,2±1,2 vs. 9,8±1,6), Belastungsstufe (128±26 vs. 145±28) und maximaler Herzfrequenz (143±26 vs. 145±28) vergleichbare Resultate. Die Auswertung der Daten zur globalen Ejektionsfraktion dieser drei Gruppen erbrachte für die reinnervierten Patienten einen mit den Herzgesunden vergleichbare Kontraktionsleistung und konnte primär auf eine Erhöhung der Auswurffraktion in der anteroseptalen Ventrikelregion, dem Gebiet mit höchster Reinnervationsdichte, zurückgeführt werden. Die linksventrikuläre Leistung der Gruppe mit denerviertem Organ lag weit hinter der des Normalkollektivs. Einzig unabhängige Einflussgröße der verbesserten inotropen Leistung ist dabei die HED-Retention, also der Innervationszustand des Herzens.

Diese Ergebnisse lassen verschiedene Schlussfolgerungen zu. Die sympathische Regeneration hat keinen Einfluss auf die Ruhedynamik des transplantierten Herzen. Denervierte als auch partiell reinnervierte Spenderorgane arbeiten mit der gleichen myokardialen, mechanischen Effizienz. Bei der Belastungsuntersuchung dagegen erreichen einzig reinnervierte Patienten eine physiologische Frequenzanpassung und eine mit der Norm vergleichbare körperliche Leistung. Wesentliches und mit dieser Studie erstmals definiertes Korrelat für diese optimierte Leistungsfähigkeit ist die höhere Kontraktionsleistung in den reinnervierten Ventrikelarealen.

Folglich verdeutlichen die Untersuchungsergebnisse die klinische Wertigkeit und physiologische Relevanz der sympathischen Reinnervation für die funktionellen Resultate der Herztransplantation.

## 6. Literauturverzeichnis

Allman KC, Wieland DM, Muzik O, DEGrado TR, Wolfe ER, Schwaiger M. Carbon-11 Hydroxyepherdrine with Positron Emission Tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1993. 22: S.368-375.

American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: equilibrium gated blood pool imaging protocols. *J Nucl Cardiol*. 1996; 3:G26-G29

American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for cardiology procedures, part 2. *J Nucl Cardiol*. 1999;6:G47-G84

Augustine SM.Heart transplantation. Lomg-term management related to immunosuppression, complications, and psychosocial adjustements. In: Critical Care Nursing Clinics of North America. Prevost SS (Ed.). *W.B. Saunders Company*. Philadelphia. 2000. S.70-76.

Bacharach SL. The Physics of Positron Emssion Tomography. In: Positron Emission Tomography of the Heart; Bergmann SR, Sobel BE (Ed.). *Future Publishing Company*, New York. 1992; first edition: S.13-44.

Barnard CN. Human Cardiac Tranplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Am J Cardiol.* 1968; 22:S. 582-596

Baumgartner WA. Infection in Cardiac Transplantation. J Heart Transplant.1983;3:S.S.75-80

Baur LHB, Schipperheyn JJ, van der Velde EA, van der Wall EE, Reiber JHC, van der Geest RJ, van Dijkman PRM, Gerritsen JG, van Eck-Smit BLF, Voogd PJ, Bruschke AVG. *Int J Card Imag.* 1996; 121: S.233- 240.

Beanlands RS, Armstrong WF, Hicks RJ, Nicklas J, Moore C, Hutchins GD, Wolpers HG, Schwaiger M. The effects of afterload reduction on myokardial carbon 11-labeled acetat kinetics and noninvasively estimated efficiency in patients with dilated cardiamyopathy. *J Nucl Cardiol.* 1994; 1:3-16.

Beanlands RS, Bach DS, Raylman R, Armstrong WF, Wilson V, Montieth M, Moore CK, Bates E, Schwaiger M. acute effects of dobutamine on myokardial oxygen consumption and cardiac efficiebcy measured using C-11 Acetat kinetics in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: S. 1389-98.

Begona de JA, Gundry SR, Razzouk AJ, Boucek MM, Bailey LL. Prolonged ischemic times in pediatric heart transplanation. *Transplant Proc* 1993; 25:S1645-1648.

Bengel FM, Überfuhr P, Nekolla S, Ziegler SI, Reichart B, Schwaiger M. Oxidative metabolism of the transplanted heart assessed by Positron Emission tomography using C-11 Acetat. *Am J Cardiol.* 1999; 83,:S1503-1505.

Bengel FM, Überfuhr P, Nekolla S, Ziegler SI, Reichart B, Schwaiger M. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*.1999; 99: S.1866-1871.

Bengel FM Überfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Odaka K, Reichart B, Schwaiger. Noninvasive assessment of the effect of cardiac sympathetic innervation on the metabolism of the human heart. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: S.1650-1657

Bengel FM, Überfuhr P, Hesse T, Schiepel N, , Ziegler SI, Scholz S, Nekolla S Reichart B, Schwaiger M. Clinical determinats of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*. 2002;106: S. 833-835.

Benninghoff, A. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen Nervensystem.Band 2. *Urban & Schwarzenberg Verlag*. München 1993. S. 637.

Bergan JJ. ACS/NIH Organ tranplant registry; second scietific report. JAMA. 1972; 221: S.1486-1491

Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, Leuzzi S, Valle F, Marchesi E, Passino C, Calciati a, Vigano M, Rinaldi M, Martinelli L, Finardi G, Sleight P. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplanation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation*. 1995; 92:2895-2903.

Bexton RS, Milne JR, Cory-Pearce R, English TAH, Camm AJ. Effect of beta blockade on exercise response after cardiac transplantation. *Br Heart J*. 1983;49:S.584-588.

Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, Mc Callister HA, Snovar DC, Winters GL, Zerbe A.A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart an lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant*. 1990; 9:587-593.

Borel JF, Feurer C, Magneé C, Stähelein H. Effects of the new anti- lymphocytic peptide cyclosporine A in animals. *Immunology*. 1977; 32: S.1017-1025.

Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Left ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac translanation. *Circulation*. 1985;71:S.866-872.

Bracht C, Hoerauf K, Vassalli G, Hess OM, Überfuhr P. Circadian Variations of blood pressure and heart rate early and late after heart transplanation. *Transplantation*. 1996; 62: S. 1187-1190.

Braith RW, Limacgher MC, Leggett SH, Pollock ML. Sceletal muscle strength in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 12: 1018-1023.

Braith RW, Plunkett MB, Mills RM. Cardiac output responses during exercise in volume expanded hesrt transplant recipients. *Am J Cardiol*. 1998: 81: S. 1152-1156,

Bristow MR. The surgically denervated, transplanted human heart. *Circulation*. 1990; 82: S658-660.

Brix G, Zaers J, Adam L-E, Bellemann ME, Ostertag H, Trojan H, Haberkorn U, Doll J, Oberdorfer F, Lorenz WJ. Performance Evaluation of a Whole-Body PET Scanner using the NEMA Protocol. *J Nucl Med* 1997. 38; S. 1614-1623.

Brown MA, Myears DW, Bergmann SR. Noninvasive assessment of canina myocardial oxidative metabolism with carbon C-11 Acetate and Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 1054-1063.

Brown M, Marshall DR, Sobel BE, Bergman SR. Delineation of myokardial oxygen utilization with carbon-11-labeled acetate. *Circulation* 1987. 76; S. 687-696.

Buxton DB, Nienaber CA, Luxen A, Ratib O, Hansen H, Phelps ME, Schelbert HR. Noninvasive quantitation of reginal myocardial oxygen consumption in vivo with C-11 Acetate and dynamic Positron Emission Tomography. *Circulation* 1989; 79: S.134-142.

di Carli M, Tobes M, Mangner T, Levine A, Muzik O, Chakroborty P, Levine B. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med.* 1997; 336: S. 1208-1215.

di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grunberger G. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with dabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100(8): 813-819.

Constanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Hellmann JK,Boehmer JP, Brozena SC, Dec WG, Ventura HO, Kirklin JK, Bourge RC, Miller LW,. Heart transpalnt coronay artery disease detected by angiography: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15: S.39. Abstract.

Cooper T, Willman VL, Jellinek M, Hanlon CR, Heart Autotranplanation: Effect on myocardial catecholamine and histamine. *Science*. 1962; 138:40-41.

Dae MW, de Marco T, Botvinick EH, Rifkin CK, Chattejee K. MIBG- uptake at one year post cardiac ranplnatation-evidence for partial reinnevation in man. *J Nucl Med* 1992; 33: S.896;Abstract.

Davies RA, Koshal A, Walley V, Runstedler B, green M, Morton B, Jindal S, Beanlands D, Keon W. Temporary diastolic noncompliance with preserved systolic function after heart transplanation *Transplant Proc.* 1987; 14: S.3444-3447.

Dawkins KD, Oldershaw PJ, Billingham M, Hunt S, Oyer P, Jamieson S, Popp R, Stinson E, Shumway N. Changes in diastolic function as a noninvasive maker of cardiac allograft rejection. *J Heart Transplant*. 1984; 3: S. 286-294.

de Marco T, Daee M, Yuen-GreenM, Kumar S, Sudhir K, Keith F, Amidon T, Rifkin C, Klinski C, Lau D, Botvinick E, Chatterjee K. Iodine-123 Methalbezylguanidine scintigraphic

assessment of the transplanted human heart: Evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: S.927-931.

Drexler H. Skeletal muscle failure in heart failure. Circulation. 1992; 85: S.1621-1623.

Euler von US. Effect of drugs on adrenergic nerve terminals. *Adv Cytopharmacol*. 1971; 1: S.363-367.

Fallen, EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. Spectral analysis of heart rate variability following haert transplanation: evidenxce for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst*. 1988; 23:199-206.

Finegan BA, Clanachan AS, Coulson CS, Lopaschuk GD. Adenosine modification of energy substrate use in isolated hearts pefused with fatty acids. *Am J Physiol* 1992; 262: H1501-H1507.

Fuller RW, Snoody HD, Perry KW, Bernstein JR, Murphy PJ. Formation of  $\alpha$  Methylnorepinephrine as a metabolite of metaraminol in guinea pigs. *Biochem Pharmacol*. 1981; 30: S.2831-2836.

Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt S. Accelerates coronary vascular disease in the transplanted heart: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 334-340

Gilbert EM Eiswirth CC, Mealey PC, Larrabee P, Herrick CM, Bristow MR.  $\beta$ -Adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation* 1989;79:S.344-349.

Givertz, MM, Hartley LH, Colucci WS. Long-term changes in exercise and chronotrpic respnsiveness after heart translatation. *Circulation*. 1997; 96:232-237.

Goedje O, Seebauer T, peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B. Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplanation. *Chest*. 2000; 1183: S775-781.

Göthert M, Bönisch H, Schlicker E, Helmchen H. Psychopharmaka. Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.). *Spektrum Akademischer Verlag GmbH*. Heidelberg, Berlin, Oxford. 1996; S.296-297.

Golenhofen K. Vegetatives Nervensystem. In: Physiologie heute. Golenhofen K (Hrsg.). *Urban & Fischer Verlag*. München. 2000. S.437-445.

Grado de T, Hutchins GD, Toornigan SA, Wieland DM, Schwaiger M. Myokardial kinetics of carbon –11- Metahydroxyephedrin: Retention mechanisms and effects of norepinephrine. *J Nucl Med.* 1993; 34 : S.1287-1293.

Greenberg ML, Uretsky BF, Reddy S, Bernstein RL, Griffith BP, Hardesty RL, Thompson ME, Bahnson HAT. Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* .1985; 71: 487-494.

Griepp RB, Ergin MA. The history of experimental heart transplanation. *J Heart Transplant*. 1984; 3: S.145-151.

Gropler RJ, Siegel BA, Geltman EM. Myokardial uptake oc carbon C-11 Acetate as an indirect estimate of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med* 1991; 32: S.245-251.

Gullestad Haywood G, Ross H, Bjornerheim R, Geiran O, Kjekshus J, Simonsen S, Fowler M. Exercise capacity of heart transplant recipients: The importance of chronotropic incompetence. *Circulation*. 1996;15:1075-1083.

Gürtner Ch, Klepzig H, Lelach S, Krause BJ, Hartmann A, Maul FD, Kranert WT, Hör G.Sympthische reinnervation nach Herztrnsplatation – doppelnuklidstudie mit J-123 MIBG und 201.TI. *Nucl.-Med.* 1994; 33:106-112.

Hartmann F, Ziegler S, Nekolla S, Hadamitzky M, SeyfarthM Richardt G, Schwaigr M. Regional pattern of myocardial denervation in dilated cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Heart*.1999; 81: 262-270. Halpert I, Goldberg D, Levine AB, Levine TB, Kornberg R, Kelly C, Lesch M. Reinnervation of the transplanted human heart as evidence from heart rate variability studies. *Am J Cardiol*.1996; 77: S.180-183.

Hick C. Herz. In: Physiologie. Hick C. (Hrsg.). Jungjohann Verlag. Ulm. 1996; S. 25-59.

Hosenpud JD, Morton MJ, Wilson RA, Pantely GA, Norman DJ, Cobanoglu MA, Starr A. Abnormal exercise hemodynamics in cardiac allograft recipients 1 year after cardiac translanation. *Circulation*. 1989; 80:525-532.

Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the international society for heart and lung translanation: Fifeteenth official report-1999. *J Heart Lung Translant*. 1999; 18:611-619.

Hosenpud JD, Pantely GA, Morton MJ, Norman DJ, Cobanoglu MA, Starr A. Relation between recipient: Donor body size match and hemodynamics 3 months after heart transplatation. *J Heart Transplant*. 1989;8: S.241-243.

Hosenpud JD, Morton MJ. Physiology and hemodynamic assessment of the transplanted heart. In: Cardiac Transplantation. A manual for health care professionals. Hosenpud JD, Cobangolu A, Norman DJ, Starr A (Ed.). *Springer Verlag*. New York. 1991; S.169-189.

Humen DP, Mc Kenzie FN, Kostuk WJ. Resticted myokardial compliance one year following cardiac transplantation. *J Heart Transplant*. 1984; 3:341-345.

Hutchins GD, Schwaiger M, Haka MA, Rosenspire KC, Wieland DM. Compartemantal analysis of the behaviour of catecholamine analogs in myocardial tissue. *J Nucl Med.* 1989; 30 :S. 735 abstract.

Iversen LL. The role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. *Br J Pharmacol* 1971; 41:571-591.

Jose A. Effect of a combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man *Am J Cardiol*. 1966;18:S.476

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: S.782-790.

Kao AC, van trigt P, Shaeffer-Mc Call GS; Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, Higginbotham MB. Central and peripheral limitation to upright exercise in untrained transplant recipients. *Circulation*.1994; 89: S.2605-2615.

Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ, Kennedy J, Campbell RB, Sawyer P. Cardiorespiratory response to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1988; 77: S.162.171.

Kaye MP, Randall WC, Hageman GR, Geis WP, Priola DV. Chronology and mode of reinnervation of the surgically denervates cannine heart: functional and chemical correlates. *Am J Physiol.* 1977; 233: S.H431-437.

Kaye MP, Tyce GM. Norepinephrine uptake as an idicator of cardiac reinnervaion in dogs. *Am J Physiol.* 1978; 235: S. 289-294.

Kaye MP, Wells DJ, Tyce G. Nerve growth factor-enhanced reinnervation of surgically denervated cannine heart. *Am J Physiol*. 1979;S.H 624-628.

Kaye DM, Esler M, Kingwell B, Mc Pherson G, esmore D, Jennings G. Functional and neuochemocal evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation *.Circulation*. 1993; 88: S.1110-1118.

Kaye MP. The registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Tenth official report. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 12: S. 541-548.

Kontos HA, Thames MD, Lower RR. Response to electrical and reflex autonomic stimulation in dogs with cardiac transplantation before and after reinnervation. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1970; S.382-392.

Krivokapich 1992; Assessment of myokardial amino acid and protein metabolism with the use of amino acids labeled with positron – emitting radionuclides. In: Positron Emission Tomography of the heart; Bergmann SR, Sobel BE (Ed.), *Future Publishing Company*, New York. 1992; first edition: S.185-207.

Lippert H. Lehrbuch Anatomie. Hals- und Kopfnerven. Urban & Schwarzenberg Verlag. München. 1993. S. 626-634.

Lower R, Dong E, Shumway NE. Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery* 1965; 58: S.110-119.

Martí V, Ballester M, Augé JM, Obrador D, Moya C, Caralps-Riera JM. Donor and recipient determinatns of fatal and nonfataöl cardiac dysfunction during the first week after orthotopic heart translantation. *Translant Proceed* 1992; 24:S.16-19.

Mc Laughlin PR, Kleiman JH, Martin RP, Doherty PW, Reitz B, Stinson EB, Daughters GT, Ingels NB, Alderman EL. *Circulation*. 1987; 58: S.478-483.

Mohanty PK, Sowers JR, thames MD, Beck FW, Kawaguchi A, Lower RR. Myokardial norepinephrine, epinephrine and dopamine concentration after cardiac autotranplanation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: S.419-424.

Mohanty PK Thames MD, Capehart JR, Kawaguchi A, Ballon B, Lower RR. Afferent reinnervation of the autotranplanted heart in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7: S.414-418.

Morad M, Rolett EL. Relaxing effects of catecholamines on mammalian heart. *J Physiol* 1972; 224:537-558.

Münch G, Nguyen NTB, Nekolla S, Ziegler S, Muzik O, Chakraborty P, Wieland DM, Schwaiger M. Evaluation f sympathetic nerve terminals with C-11 Epinephrine und C-11 Hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. *Circulation*. 2000; 101:516-523.

Mukharji J, Thames MD, Newton M, Hirsh PD, Lewis SA, Rehr RB, Cowely MJ, Hess ML, HastilloA, Lower RR. Contrast injection bradycardia during coronary angiography: effcts in the denervated heart. *J Heart Transplant*. 1987; 6: S.44-48.

Murali S, Uretsky BF, Reddy PS, Griffith BP, Hardesty RL, Trento A. Hemodynamic abnormalities following cardiac transplantation: Relationship to hypertension and survival. *Am Heart J* 1998; 118: S. 334.341.

Nekolla SG, MiethanerC, Nguyen N, Ziegler S, Schwaiger M. Reproducibility of polar map heneration an assessment of defect severity and extent assessment in myokardial perfusion imaging using positron emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25; 1313-1321.

Newiger H,. Physikalische Grundlagen. Meßtechnik der PET. In: PET in der Onkologie. Wieler HJ (Hrsg.). *Steinkopff Verlag*. Darmstadt. 1999; S. 3-9.

Norvell JE, Lower RR. Degeneration and regeneration of the nerves of the heart after transplantation. *Transplantation*. 1973; 15:337-343.

Odaka K, Scheidt von W, Ziegler SI, Überfuhr P, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Reapperance of cardiac presynaptic nerve treminals in the transplanted heart: correlation between PET using C-11 Hydoxyephedrin and invasively measured norepinephrine release. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1011-1016.

Olivari MT, Antolick A, Ring WS. Arterial hypertension in heart transplant recipients treated with triple drug immunsuppressive therapy. *J Heart Transplant*. 1989; 8: 34-39.

Ostertag H, Haberkorn U. Methoden in der Medizin : Positronen-Emission-Tomographie. *Dt med. Wschr.* 1995; 120: 1789-1790.

Ostertag H. Grundlagen der Positronenemissionstomographie. Radiologe 1989; 29: 315-317.

Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Hunt SA, Perloth M, Billingham M, Shumway NE. Cyclosprine in cardiac transplantation: a 2 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> year follow-up. *Transplant. Proceed.* 1983; 15: S. 25462552.

Peiss CN, Cooper T, Willman VL, Randall WC. Circulatory responses to electrical and reflex activation of the nervous system after cardiac denervation. *Circ Res.* 1966; 19:S.1653-166.

Petrides PE. Nervengewebe. In: Biochemie und Patobiochemie. Löffler G, Petrides PE (Hrsg.). *Springer Verlag*. Berlin. 1997; S. 971-995

Pfaffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart risk in college alumni. *Am J Epidemiol.* 1978; 108: S. 161-175.

Pflugfelder PW, McKenzie FN, Kostuk WJ. Hemodynamic profiles at rest and during supine exercise after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1988; 61:S. 1328-1333.

Pflugfelder PW, Purves PD, Henkis AH, Mc Kenzie FN, Kostuk WJ. Rest and exercise left ventricular ejection and filling characteristics following orthotopic cardiac transplantation. *Can J Cardiol*.1989; 5: S.161-167.

Pflugfelder PW, Purves PD, McKenzie FN, Kostuk WJ. Cardiac denervation during supine exercise in cyclospotrine treated heart transplant recipients: Assessment by radionuclid angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: S.336.41.

Pflugfelder PW, Thomson D, Singh NR, Menks AH, McKenzie FN, Kostuk WJ. Cardiac allograft ischemic time. Relation to graft survival and cardiac function. *Circulation*. 1989; 80: S III116-121.

Pike VW, Eakins MN, Allan RM, et al. Preparartion of (1-11C) acetat: an agent for the study of myokardial metabolism by positron emission tomographhy. *Int J Radiat Isot*. 1982; 33: 505-512.

PlotnickGD, Becker LC, Fisher ML, Gerstenblith G, Renlund DG, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta ED. Use of the Frank-Starling mechanism during submaximal versus maximal upright exercise. *Am J Physiol.* 1986; 251: S. H1101-1105.

Pope S, Stinson E, Daughters GT, Schroeder JS, Ingels NB, Alderman EL. Exercise response of the denervated heart in long-trem cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol*. 1980; 46: S. 213-218.

Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Hartley H, Colucci WS. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: S. 338-344.

Rechavia E, Silva de R, Kushwaha SS, Rhodes CG, Araujo LI, Jones T, Maseri A, Yacoub MH. Enhanced myokardial F-18 Fluor-Desoxy-Glucose uptake after orthotopic heart

transplantatiom assessed by Positron Emission tomographhy. *J Am Coll Cardiol* 1997:30: S.533.538.

Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME, Johnsen AM. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation*. 1986; 73: S.401-408.

Regitz V, Bossaller C, Strasser R, Schüler S,n Hetzer R, Fleck E. Myokardial catecholamine content after heart translantation. *Circulation*. 1990; 82: S. 620-623.

Reichart B. Herztranplanataion 1981. Eine Standortbestimmung. *Fortschr. Med.* 1981; 16: S.603-608.

Reichart B. Herz-und Herz-Lungen-Transplantation. Orthotope und heterotope Techniken. *R. S. Schulz Verlag.* Percha am Starnberger See. 1987.

Rosenspire KC, Haka MS, Van Dort ME, Gildersleeve DL, schwaiger M, Wieland DM. Synthesis and preliminary evaluation of carbon-11-meta-hydroxyehedrine: A false transmitter agent for heart neuronal imaging. *J Nucl Med.* 1990; 31: S. 1328-1334.

Ross J, Gault JH, Mason DT, Linhart JW, Braunwald Eleft ventricular performance diring muscular exercise in ptients with and without cardiac dysfunction. *Circulation*.1966; 34: S.597-60.

Rowan RA, Billingham ME. Myokardial innervation in long-term heart transplant survivors: a quantitative ultrastructural survey. *J Heart transplant*. 1988; 7: S.448-452.

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: S. 232-236.

Rudas L, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Coparison of hemodynamic responses during exercise in the upright and suoine postures after orthotopic cardiac trabsplantation. *J AM Coll Cardiol*. 1990;16: S. 1367-1373.

Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac tranplant recipients. *Circulation*. 1989; 79(1): S. 76-82.

Savin WM, Alderman EL, Haskell WL, Schroeder JS, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB. Left ventricular reponse to isommetric exercise in patients with denervated and innervated hearts. *Circulation*. 1980; 61: S.897-901.

Scheidt von W, Böhm M, Schneider B, Reichart B, erdmann E, Autenrieth G. Isolated presynaptic inotropic b-adrenergic supersensitivity of the denervated transplanted human heart in vivo. *Circulation*. 1992; 85: S.1056-1063.

Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, Gould KL, Henze E, Hoffmann EJ, Gomes A, Kuhl DE. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myokardila imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. *Am J Cardiol.* 1982; 49: S. 1197-1207.

Schelbert HR, Phelps ME, Huang Sc, McDonald NS, Hansen H, Selin C, Kuhl DE. N-13 Ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation*. 1981; S.1259-1272.

Scheld HH, Deng MC, Hammel D, Schmid C. Leitfaden Herztransplantation. Operationstechniken. *Steinkopff Verlag*. Darmsatdt. 2001. S.93-100.

Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindali RSA, Ring S, Hanson P, Mohanty PK, Viktor RG. Cyclosporine induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *New Engl J Med.* 1990; 323:S.693-699.

Schmid H, Forman LA, Cao X, Sherman PS, Stevens MJ. Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 1999. 48: 603-608.

Schroeder JS. Hemodynamic performance of the human transplanted heart. *Transplant Proceed*. 1979; 11: S.304-308.

Schwaiblmair M, Scheidt von W, Überfuhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B, Vogelmeier C. Functional Significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999; 18: 838-845. 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: S.457-467.

Schwaiger M, Hutchins G, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Mellette S, Deeb GM, Abrams GD, Wieland D. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transpplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1991; 87:1681-1690.

Schwaiger M, Muzik O. Assessment of myokardial perfusion by Positron Emission Tomography. *Am J Cardiol.* 1991; 67: S. D35-43.

Schwaiger M, Hutchins GD, Wieland DM. Noninvasive Evaluation of the cardiac sympathetic nervous system with Positron Emission Tomography. In: Positron Emission Tomography of the Heart; Bergmann SR, Sobel BE (Ed.), *Future Publishing Company*. New York. 1992; first edition: S231-254.

Schwaiger M, Pirich C. Positronen-Emissions-Tomographie. Z Kardiol. 2000. 89: Suppl 1, I/59-I/66.

See JP, Weisel RD, Mickle DA, Teoh KH, Wilson GJ, Tumiati LC, Mohabeer MK, Madonik MM, Axforg-GatleyRA, Salter DR. Prolonged hypothermmic cardiac storyge for transplantation. The effects on myokardial metabolism and mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104: 817-824.

Shumway NE. Thoracic Transplantation. World J Surg. 2000; 24: S. 811814.

Shumway NE, Cardiac replacement in perspective. J Heart Transplant. 1983; 3: S.3-5.

Silbernagel S, Despopoulus A. Taschenatlas der Physiologie. Vegetatives Nervensystem. *Thieme Verlag.* Stuttgart. 1991. S.50-58.

Sisson JC; Shapiro B; Meyers L; Mallette S; Mangner TJ; Wieland DM; Glowniak JV; Sherman P; Beierwaltes WH. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med*. 1987; 28: S.1625-36

Standke R. Software Neuentwicklung in der Myokard-SPECT. In: Kardiologische Nuklearmedizin. Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg). *ecomed*. Landsberg. 1997; S.126-136.

Standke R. Globale und Regionale Analyse der linksventrikulären Funktion (Frankfurter Methode). In: Kardiologische Nuklearmedizin. Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg). *ecomed.* Landsberg. 1997; S.149-159.

Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest Pain in cardic transplant recipients. *N Engl J Med.* 1991; 324: S.1791-1794.

Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, Lem V, Walden J, Kobashigawa JA, Moriguchi J. Exercise Capacity for survivors of cardiac transplantation for sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation*. 1990; 81: S.78-85.

Stinson EB, Dong E, Schroeder JS, Harrison DC, Shumway N. Initial clinical experience with heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1968; 22:S.791-803

Stinson EB, Griepp RB, Dong E, Schroeder JS, Shumway N. Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation*. 1972; 45: S.1183-1194.

Suga H, Igarashi Y, Yamada O, Goto Y. Mechanical efficiency of the left ventricle as a function of preload, afterload, and contractility. *Heart Vessels*. 1985; 1: S.3-8

Ter Pogoissan MM.Instrumentation for Cardiac Positron Emmission tomography: Backround and historial Perspective. In: Positron Emission Tomography of the Heart; Bergmann SR, Sobel BE (Ed.), *Future Publishing Company*, New York. 1992; first edition: S.1-12.

Thadani U, Parker JO, Hemodynamics at rest and during supine and sitting bycicle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1978; 41: S.52-59.

Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen. Herz. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart*. 1989. S. 133-168.

Töndury G. Brust, Pectus. Innervation des Herzens. In: Angewandte und topographische Anatomie. Töndury G (Hrg.). *Thieme Verlag*. Stuttgart 1981. S. 77-78.

Trepel M. Peripheres Nervensystem. In: Neuroanatomie. Struktur und Funktion. Trepel M (Hrsg.). *Urban & Schwarzenberg Verlag*. München. 1995. S.15-73.

Überfuhr 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. *Klin Wochenschr*. 1982; 60: S.14435-1442.

Überfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M. Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 ;17: S.161-168.

Uretsky BF. Physiology of the transplanted heart. Cardiovasc Clin. 1990; 20: S.23-56.

Verani MS, Nishimura S, Mahmarin JJ, Hays JT, Young JB. Cardiac function after prthotopic heart transplantation: response to postural changes, exercise, and beta-adrenergic blockade. *J Heart Lung Transaplant*. 1994; 13: S.181-193.

Verani MS, George SE, Leon CA, Whisennand HH, Noon GP, Short D, De Bakey MF, Young JB. Systolic and diastolic ventricular performance ar rest and during exercise in heart transplant recipients. *J Heart Transplant*. 1988; 7: S. 145-151.

Weis M, V Scheidt W. Cardiac Allograft Vasculopathy. A review. *Circulation*. 1997; 96: S.2069-2077.

Wichter T, Schäfers M, Rhodes CG, Borggrefe M, Lerch H, Lammertsma AA, Hermansen F, Schober O, Breithardt G, Camici PG. Abnormalities of cardiad sympathetic innervation in arrythmogenic rihgt ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2000; 101: 1552-1558.

Wieland DM, Hutchins GD, Rosenspire KS, Haka MS, Sherman PS, Pisani TL, Nguyen NTB, Schwaiger M. [C-11] Hydroxyephedrine (HED): a high specific activity to 6[F-18] Fluormetaraminol (FMR) for heart neuronal imaging. *J Nucl Med.* 1989; 30: S.767.Abstract.

Wienhard K Eriksson L, Grootoonk S, Casey M, Pietrzyk U, Heiss WD. Performanc Evaluation of the Positron emission Scanner ECAT EXACT. *J Comput Assist Tomogr.* 1992; 16:804-813.

Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. PET, Grundlagen und Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie. *Springer Verlag*; Berlin Heidelberg; 1989

Wilson RF, Laxson DD, Christensen BV, Mc Ginn AL, Kubo SH. Reginal differences in sympathetic reinnervation after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1993; 88: S. 165-171.

Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991; 83: S.1210-1220.

Wolpers HG, Buck A, Nguyen N, Marcowitz PA, Armstrong WF, Starling MR, Hicks R, Mangner TJ, schwaiger M. An Approach to ventricular efficiency by use of carbon 11-labeled acetate and Positron Emission Tomography. *J Nucl Cardiol*. 1994; 1: S. 262-269.

Young JB; Leon CA; Short HD; Noon GP; Lawrence EC; Whisennand HH; Pratt CM; Goodman DA; Weilbaecher D; Quinones MA. Evolution of hemodynamics after orthotopic heart and heart-lung transplantation: early restrictive patterns persisting in occult fashion. *J Heart Transplant*. 1987; 6: S.34-43.

Ziegler SI, Frey AW, Überfuhr P, Dambacher M, Watzlowik P, Nekolla S, Wieland DM, Reichart B, Schwaigr M. Assessment of myokardial reinnervation in cardiac transplants by positron emission tomography: functional significance tested by heart rate variability. *Clin Sci* 1996; 91: S.126-128.

Ziegler SI, Überfuhr P, Frey A, von Scheidt W, Nekolla SG. Watzlowik P, Probst R, Wieland D, Reichart B, Schwaiger M. Incidence and time course of reinnervation in the orthotopic transplanted human heart. *J Nucl Med* 1996.37: Abstract.

## 7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich herzlich Herrn PD Dr. med. F. Bengel für die engagierte, überaus geduldige und ausdauernde Betreuung dieser Arbeit danken. Er wird mir immer Vorbild bei dem Erstellen wissenschaftlicher Arbeiten sein. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. M Schwaiger für die Vergabe dieser Arbeit und die vertrauensvolle Bereitstellung notwendiger Mittel und Technik.

Bedanken möchte ich mich bei den medizinisch technischen Assistenten der nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München für die tatkräftige Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. B. Reichart und Herrn PD Dr. med. P. Überfuhr der herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die diese Studie von herzchirurgischer Seite unterstützten. Hier möchte ich insbesondere Frau G. Schüpferling, die ehemalige organisatorische Leiterin der herzchirurgischen Transplantationsambulanz erwähnen, die mir eine große Hilfe bei der Auswahl der herztransplantierten Patienten war.

Schließlich danke ich meinen Freundinnen Karolin Wiedl für die Unterstützung bei der graphischen Gestaltung und Katharina Müller für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit. Meiner Familie möchte ich für Ihre stets liebevolle Zuwendung danken.