

Hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler
Thermodilution in der präklinischen kardialen
Xenotransplantation

Von Maren Mokolke

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler
Thermodilution in der präklinischen kardialen
Xenotransplantation

von Maren Mokolke
aus Berlin

München 2020

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Univ.-Prof. Dr. Eckhard Wolf

Angefertigt an der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der
Universität München in Großhadern

Mentor: Dr. Matthias Längin

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Eckhard Wolf

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Wolfram Petzl

Tag der Promotion: 25.Juli 2020

Meiner Mutter und meinen Großeltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Der Mangel an Spenderorganen	3
2.	Geschichte der Xenotransplantation	5
3.	Das Schwein als Organspender	9
4.	Barrieren in der Xenotransplantation.....	10
4.1.	Präformierte Antikörper und HAR.....	10
4.2.	Perioperative Xenograft Dysfunktion	11
4.3.	Gerinnung und Thrombose.....	12
4.4.	Übertragung von potentiell infektiösen Keimen	13
4.5.	Physiologische Inkompatibilitäten zwischen Schwein und Mensch.....	13
5.	Verwendung genetisch modifizierter Schweine.....	14
6.	Organpräservtion in der Herzchirurgie.....	17
6.1.	Ischämische hypotherme Präservtion (IP).....	18
6.1.1.	Kardioplegielösungen.....	19
6.1.2.	Reperfusionsschäden	20
6.2.	Kontinuierlich ex-vivo Perfusion (CP)	21
7.	Hämodynamisches Monitoring in der Herzchirurgie.....	22
7.1.	Basismonitoring	22
7.2.	Erweitertes Monitoring	24
7.3.	Pathophysiologische Grundlagen der Hämodynamik.....	26
7.4.	PiCCO- Pulse Contour Cardiac Output.....	28
7.4.1.	Pulskonturanalyse.....	29
7.4.2.	Transpulmonale Thermodilution.....	29
7.4.3.	Bestimmung intrathorakaler Volumina.....	33
7.4.4.	Bestimmung globaler indizierter Parameter.....	35
7.4.4.1.	Globaler Blutfluss – HI und SVI.....	35
7.4.4.2.	Vorlast – GEDI.....	36
7.4.4.3.	Nachlast – SVRI.....	36
7.4.4.4.	Cardiac Power Index – CPI.....	36
7.4.4.5.	Lungenödem – ELWI und PVPI	37

7.4.5.	Vor- und Nachteile der PiCCO-Technologie	37
7.5.	Therapieoptionen bei eingeschränktem HZV	38
7.6.	Ermittelte Normwerte von Pavianen mittels PiCCO-Technologie	40
III.	ZIELSETZUNG	43
IV.	MATERIAL UND METHODEN	45
1.	Versuchstiere	45
1.1.	Schweine	45
1.2.	Paviane	47
2.	Durchführung hämodynamischer Messungen bei genetisch modifizierten Schweinen.....	48
2.1.	Anästhesie	48
2.2.	Durchführung der Messungen.....	49
2.3.	Messparameter	52
2.4.	Entnahme des Herzens und Beenden der hämodynamischen Messungen	54
3.	Hämodynamische Messungen während orthotoper Xenotransplantation Schwein zu Pavian	54
3.1.	Präoperative Behandlung	56
3.2.	Orthotope thorakale Herztransplantation Schwein zu Pavian.....	56
3.2.1.	Explantation des Spenderherzens.....	56
3.2.2.	Implantation des Spenderherzens.....	57
3.3.	Durchführung perioperativer hämodynamischer Messungen	58
3.4.	Katecholaminbedarf	61
3.5.	Postoperative Überwachung, Therapie und Versorgung.....	61
3.6.	Versuchsende, Abbruchkriterien und Euthanasie	62
4.	Statistische Auswertung.....	63
V.	ERGEBNISSE	65
1.	Hämodynamische Messungen bei Schweinen.....	65
1.1.	Vergleich hämodynamischer Messparameter zwischen wildtyp- und genetisch modifizierten Schweinen.....	67
1.2.	Vergleich der Thermodilutionsparameter zwischen wildtyp- und genetisch modifizierten Schweinen.....	69

1.3.	Vergleich hämodynamischer Parameter zwischen juvenilen genetisch modifizierten Schweinen und Normwerten des Menschen.....	72
2.	Hämodynamische Messungen während kardialer Xenotransplantation	73
2.1.	Basisdaten und Operationsdaten	73
2.2.	Überlebenszeiten und Grafftfunktion	75
2.3.	Basismonitoring	76
2.4.	Transpulmonale Thermodilution.....	80
2.4.1.	Herzindex HI und Schlagvolumenindex SVI.....	80
2.4.2.	Vorlast – GEDI.....	84
2.4.3.	Nachlast – SVRI.....	86
2.4.4.	Cardiac Power Index - CPI.....	88
2.4.5.	Lungenödem – ELWI und PVPI.....	90
2.5.	Katecholamineinsatz	94
2.5.1.	Noradrenalin.....	94
2.5.2.	Adrenalin.....	95
2.6.	Fallbeispiel Tier 17290.....	97
VI.	DISKUSSION	103
1.	Hämodynamische Messungen bei Schweinen.....	103
1.1.	Hämodynamische Unterschiede zwischen wt- und gm-Schweinen.....	103
1.2.	Einsatz von juvenilen Schweinen im Menschen aus hämodynamischer Sicht.....	105
1.3.	Beurteilung der Durchführung der TPTD Messungen bei Schweinen	107
1.4.	Limitationen	108
2.	Hämodynamische Messungen während kardialer Xenotransplantation	109
2.1.	Einfluss von Ischämie, Herz-Lungen-Maschine und Operation	109
2.2.	Einfluss der Präservationsstechnik	112
2.3.	Perioperative kardiale Xenograftdysfunktion - PCXD	116
2.4.	Therapieschema anhand des Fallbeispiels Tier 17290.....	119
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	121
VIII.	SUMMARY.....	123

IX.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	125
X.	TABELLENVERZEICHNIS	127
XI.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	129
XII.	LITERATURVERZEICHNIS	131
XIII.	PUBLIKATIONEN IM RAHMEN DER LABORTÄTIGKEIT	147
XIV.	ANHANG	149
XV.	DANKSAGUNG	155

I. EINLEITUNG

Für einen Patienten mit fortschreitender terminaler Herzinsuffizienz stellt die Herztransplantation oft die einzige lebensrettende Therapieoption dar. Dennoch wird die Anzahl der durchführbaren Herztransplantationen stark durch den gravierenden Mangel an Spenderorganen begrenzt, sodass man auf Alternativen wie mechanische Herzunterstützungssysteme ausweichen muss. Derzeit stehen in Deutschland laut der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) circa 500 Patienten auf der Warteliste (Stand 2018) und nur circa 300 Herzen wurden im Jahr 2018 insgesamt in Deutschland transplantiert (1). Um diese große Lücke zu füllen, ist eine Suche nach zukünftigen Alternativen in der Wissenschaft notwendig.

Das Forschungsgebiet der Xenotransplantation und die vorliegende präklinische Studie beschäftigen sich mit dem Ziel, Schweineherzen in den Menschen zu transplantieren, um so dem Organmangel entgegenzuwirken. Eingesetzt werden dafür in der präklinischen Forschung vor allem genetisch modifizierte Schweine, um die immunologischen Barrieren zwischen der Spezies Mensch und Schwein zu überbrücken, die auf den evolutionsbedingten phylogenetischen Abstand zwischen beiden Spezies zurückzuführen sind. Die kardiale orthotope Xenotransplantation von Schwein zu Pavian in dieser Doktorarbeit, d.h. der vollständige Ersatz des Eigenherzens durch das Spenderorgan, stellt, ebenso wie die Allotransplantation in der Humanmedizin, eine aufwändige, komplizierte und zeitintensive Operation dar.

Für die Betreuung und Überwachung von kritisch kranken Patienten, sowohl im Operationssaal als auch auf der Intensivstation, ist eine zuverlässige peri- und intraoperative hämodynamische Überwachung (Monitoring) essentiell. Ein umfassendes Monitoring dient der Diagnostik einer eingeschränkten Kreislauf-funktion sowie der Steuerung einer intraoperativen zielgerichteten Therapie und hilft bei der Prävention möglicher Komplikationen (2). Verschiedene Monitoring-verfahren zeigen einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten, vor allem in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie, um den gewünschten klinischen Effekt zu erreichen. Als Therapieoptionen stehen die Volumensubstitution und der Einsatz positiv inotroper sowie vasoaktiver Substanzen zu Verfügung.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Der Mangel an Spenderorganen

Weltweit herrscht ein gravierender Mangel an Spenderorganen, welcher der Transplantationschirurgie enge Grenzen setzt. Oft ist die lebensrettende Transplantation eines Organs die einzige Maßnahme für Patienten mit terminalen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Herzversagen. Gerade in Deutschland sinkt die Zahl der postmortalen Spenden kontinuierlich ab. Laut der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) waren es im Jahr 2010 noch 3.844 postmortal gespendete Organe, wohingegen 2019 nur 2.788 Organe gespendet wurden (1). Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die pro Jahr postmortal gespendeten Organe in Deutschland. Bei den registrierten Nierenspenden wird deutlich, dass die Spendebereitschaft der Bevölkerung von Jahr zu Jahr sinkt. Auch bei den Leberspenden verzeichnet sich ein Rückgang der Spenden.

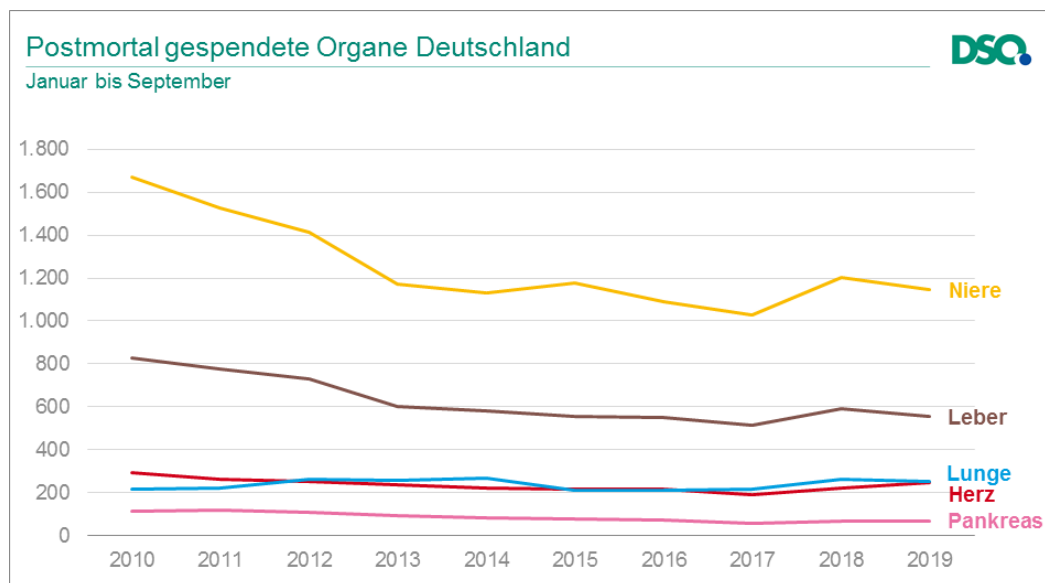


Abbildung 1: Übersicht über die postmortal gespendeten Organe in Deutschland von Januar 2010 bis September 2019

Entnommen aus Deutsche Stiftung Organtransplantation DSO (1)

Die rechtliche Grundlage zur Organtransplantation bildet das Transplantationsgesetz (TPG) vom 5. November 1997. Entgegen aller mit dem Gesetz verknüpften Hoffnungen konnte dennoch keine ausreichende Versorgung mit Spenderorganen erzielt werden (3). Die Mangelsituation betrifft alle nach dem TPG vermittlungsfähigen Organe, vorrangig Nieren und Herzen (3).

Mögliche Gründe für den Organmangel sieht der Nationale Ethikrat in einer Nichtausschöpfung des Spendepotentials, in organisatorischen Gründen sowie aufgrund der in Deutschland geltenden Zustimmungsregelungen (3). In Deutschland werden, gerechnet auf eine Million Einwohner, im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, pro verstorbene Person weniger Organe entnommen. Zurzeit werden laut DSO 3,3 Organe bei einem Spender entnommen (1). Dies sei laut Nationalem Ethikrat dadurch zu erklären, dass es zwar bei einem Verstorbenen medizinisch möglich und sinnvoll wäre ein Organ zu entnehmen, jedoch die Bereitschaft der Bevölkerung zur Organspende fehlt (3). Etwa 84% der Bevölkerung in Deutschland (bundesweite Repräsentativbefragung der BZgA 2018 der 14 - 75-Jährigen in Deutschland) sprechen sich positiv für eine Organspende aus, aber nur circa 39% dieser Gruppe erklären sich wirklich bereit für eine Organspende in Form eines Organspendeausweises (4). Das Konzept der Widerspruchsregelung, wie es z.B. in Österreich und Spanien existiert, könnte den Organmangel verringern. Die Widerspruchsregelung besagt, dass ein Organ, ein Organteil oder Gewebe einem potenziellen Spender entnommen werden darf, wenn zu Lebzeiten kein ausdrücklicher und abgegebener Widerspruch gegen die Organspende erfolgte. Aufgrund dieses Konzepts bleibt Spanien hinsichtlich Organspenden und Transplantationen weltweit führend (5). Im April 2019 wurde dem Bundestag in Deutschland ebenfalls ein Gesetzesentwurf für die Widerspruchsregelung zur Organspende vorgelegt. Dennoch wurde im Januar 2020 dieses Gesetz abgelehnt, sodass es nun beim alten Prinzip bleibt, wonach nur Organe entnommen werden dürfen, wenn die betreffende Person ausdrücklich zugestimmt hat. In Abbildung 2 ist die Anzahl der in Deutschland registrierten Neuanmeldungen für eine Herztransplantation und durchgeführten Herztransplantation von 2009 bis 2018 abgebildet (1). Im Jahr 2009 gab es circa 800 Neuanmeldungen, transplantiert wurden in diesem Jahr circa 400 Herzen. Das heißt nur ca. die Hälfte der neu angemeldeten Patienten erhielten ein Spenderherz. Die Anzahl der Neuanmeldungen sank bis 2017 auf circa 400 ab. Gleichzeitig sank auch die Anzahl der transplantierten Spenderherzen auf 250 ab. Im Jahr 2018 scheint die Tendenz, sowohl der Neuanmeldungen als auch der Herztransplantationen, wieder zu steigen.

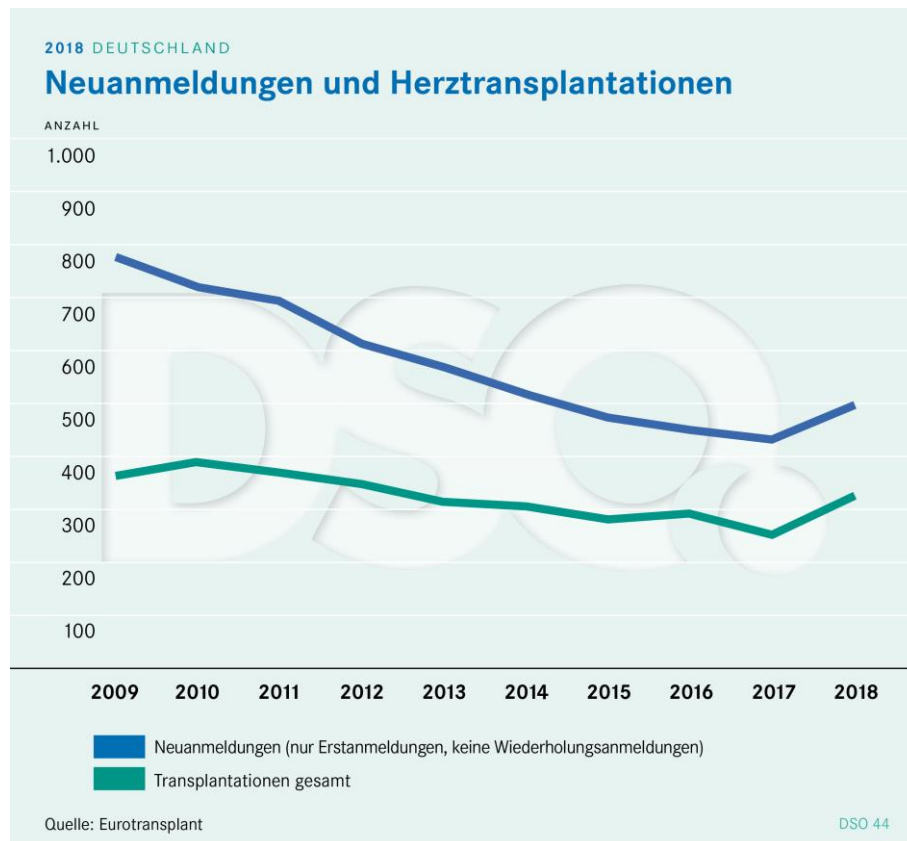


Abbildung 2: Neuanmeldungen und durchgeführte Herztransplantationen in Deutschland von 2009 bis 2018

Entnommen aus Deutsche Stiftung Organtransplantation DSO (1)

Diese Zahlen, die den gravierenden Mangel an Spenderorganen unterstreichen, verdeutlichen die Dringlichkeit, mit der nach langfristigen Lösungen gesucht werden muss, um dem Organmangel entgegenzuwirken. Ein Hauptaugenmerk sollte dabei auf Alternativen zur Allotransplantation, wie z.B. bereits verfügbare mechanische Herz-Unterstützungssysteme und auf die Xenotransplantation, d.h. die Transplantation eines gesunden funktionstüchtigen Herzens einer anderen Spezies in den Menschen, gelegt werden.

2. Geschichte der Xenotransplantation

Das Wort Xenotransplantation leitet sich vom griechischen *xenòs* = fremd ab und bedeutet jegliche Form der Transplantation, Implantation oder Infusion von lebenden Zellen, Geweben und Organen tierischer Herkunft in den Menschen (6). Dabei reicht die Geschichte der Xenotransplantation weit zurück, wie der „Lamassu“, ein altes babylonisches mythologisches Wesen, beweist.

Dieses Wesen, bestehend aus einem Stierkörper, Flügeln und einem menschlichen Kopf, gibt Hinweise darauf, dass die Menschen schon damals an dem Gedanken festhielten, Körperteile von verschiedenen Tierarten mit dem Menschen zu vereinen (7, 8) (Abb. 3). Um sich von der Vorstellung, dass die Xenotransplantation das Aussehen oder das Wesen des Menschen beeinflussen könnte, zu distanzieren, haben sich weitere Gruppen der Wissenschaftsgemeinschaft jedoch mittlerweile vom Lamassu als Logo entfernt.



Abbildung 3: Der Lamassu.

Entnommen aus Cooper et al. (7). Der Lamassu war das offizielle Logo der International Xenotransplantation Association und dessen offiziellen Journal Xenotransplantation.

Weit ab vom Gebiet der Mythologie und Legenden, begann Jean Baptiste Denis im 17. Jhd. Blut eines Tieres einem Menschen zu transfundieren (7, 9). Im Folgenden 18. Jhd. wurde die erste Hauttransplantation zwischen verschiedenen Tierspezies und dem Menschen durchgeführt sowie 1838 eine der ersten Kornea Xenotransplantationen vom Schwein zum Menschen (10). Erst 65 Jahre später, im Jahr 1905, fand die erste Allogtransplantation von Korneagewebe statt. Ein weiterer großer Fortschritt in der Transplantationsmedizin wurde 1904 von Alexis Carell durch die Entwicklung der Gefäßnaht erreicht. Hierzu wurden experimentelle Organübertragungen von Hundenieren und -herzen an Hunden durchgeführt (11).

Er transplantierte diese nicht nur in orthotoper Position (ursprüngliche Lage des Empfängerorgans), sondern auch in heterotoper Lage (anatomisch nicht mit der ursprünglichen Lage des Organs übereinstimmend) (8, 11). Diese beiden Operationstechniken, orthotop und heterotop, werden bis heute in der experimentellen Transplantationsmedizin angewendet. In den 1960er Jahren transplantierte der Chirurg Keith Reemtsma Schimpansen-nieren in seine humanen Patienten, die an terminalen Nierenversagen litten. Die Anzahl an Organspenden war zu dieser Zeit stark limitiert und die Möglichkeit der Hämodialyse als Nierenersatztherapie existierte noch nicht. Einer seiner Patienten überlebte 90 Tage, während dieser Zeit war es ihm möglich seine Arbeit als Lehrer an einer Schule wieder aufzunehmen (7). Die primäre Ursache seines Todes war eine akute Elektrolytverschiebung, nicht ein Nierenversagen (7). Bei der Autopsie des Verstorbenen erschienen die transplantierten Nieren normal und ohne Anzeichen von akuter oder chronischer Abstoßung (7, 12). Die erste kardiale Xenotransplantation führte James Hardy 1964 durch. Dabei transplantierte er ein Schimpansenherz in einen 68-jährigen Patienten, welcher an einem kardiogenen Schock, ausgelöst durch eine schwerwiegende Artherosklerose im gesamten Körper, litt (7). Dies geschah noch vor der ersten kardialen Allotransplantation von Barnard und seinen Kollegen 1967 am Groote Schuur Hospital in Kapstadt (7, 13). Das Schimpansenherz erwies sich als zu klein und konnte die Zirkulation nicht aufrechterhalten, wodurch es binnen weniger Stunden zu einem Herzversagen kam (7). Die wohl bekannteste klinische kardiale Xenotransplantation ereignete sich 1984, als Leonard Bailey einem 12 Tage altem Baby namens „Fae“ ein Blutgruppen (AB0) -inkompatibles Pavianherz implantierte (7, 14). Baby „Fae“ litt seit Geburt an einem inoperablen hypoplastischen Linksherzsyndrom. Die Operation erfolgte technisch korrekt, dennoch verstarb das Baby 20 Tage später an einer Abstoßungsreaktion. Trotz der steigenden Verfügbarkeit von Immunsuppressiva, wie Cyclosporin zu dieser Zeit, wurde das Herz abgestoßen (7, 8). Die immunologischen Herausforderungen einer Xenotransplantation waren damals noch größtenteils unbekannt und wenig erforscht. Die durchgeführte Operation von Baby Fae verbreitete sich schnell über die Medien und führte zu kontroversen Debatten in der Bevölkerung (14). Die Ärzte sprachen von Erfolg und medizinischem Fortschritt, religiöse Gruppen betitelten den Eingriff als Sündenfall. Ebenso protestieren Tierschützer gegen den Einsatz von nicht-menschlichen Primaten.

Weitere Protestanten beschuldigten Dr. Bailey, das Leid des Kindes zu verlängern (14). Auch heute noch bietet das Forschungsgebiet der Xenotransplantation Potential für kontroverse Diskussionen.

Die Tabelle 1 soll eine Übersicht über bekannte und bereits durchgeführte kardiale Xenotransplantationen in den Jahren 1964 bis 1996 geben. Im Jahre 1996 wurde in Indien der zuletzt datierte Versuch, ein Schweineherz in einen Menschen zu übertragen, durchgeführt. Der Patient verstarb 7 Tage nach der Operation, aufgrund eines septischen Schocks (9).

Jahr	Autor	Spenderspezies	Überlebenszeit
1964	Hardy	Schimpanse	90 min
1968	Ross	Schwein	4min
1968	Cooley	Schaf	10 min
1969	Marion	Schimpanse	„kurz“
1977	Barnard	Pavian	5 Std und 30 min
		Schimpanse	4 Tage
1984	Bailey	Pavian	20 Tage
1992	Religa & Czaplicki	Schwein	23 Std
1996	Baruah	Schwein	7 Tage

Tabelle 1: Durchgeführte kardiale Xenotransplantationen von 1964 bis 1996

Tabelle modifiziert nach Deschamps et al. (9). Die Tabelle zeigt die dokumentierten kardialen Xenotransplantationen von 1964 bis 1996 von verschiedenen Spenderspezies auf den Menschen.

In den letzten Jahren wurden im Bereich der Xenotransplantation im experimentellen Tiermodell große Fortschritte erzielt. Auf dem Gebiet der renalen Xenotransplantation konnte das maximale Überleben des Spenderorgans (kurz Graft) von Minuten zu Monaten bis hin zu mehr als einem Jahr verlängert werden (15, 16). Im Jahr 2018 konnten von der Arbeitsgruppe Längin et al. im Bereich der kardialen Xenotransplantation enorme Erfolge verzeichnet werden. Das bis dahin maximale beschriebene Überleben lag bei 57 Tagen, erzielt werden konnte ein Überleben von bis zu 192 Tagen (17). Klinische Anwendung findet seit Ende 2018 die Transplantation von Schweinehaut bei Verbrennungsopfen, welche offiziell durch die FDA genehmigt wurde (18). Ebenfalls in der klinischen Studie befindet sich die Transplantation von dezellularisierten Corneae (15).

Die Erforschung von Abstoßungsverhalten, immunologischen Vorgängen sowie der Einsatz moderner Immunsuppressiva lassen den Weg der Xenotransplantation in die Klinik vorstellbar erscheinen.

3. Das Schwein als Organspender

Die Xenotransplantation beschreibt die speziesübergreifende Übertragung von Organen, Geweben und Zellen, wie z.B. von Schwein zu Primat. Werden Organtransplantationen zwischen eng verwandten Individuen, wie Maus und Ratte oder Mensch und nicht-menschlicher Primat (z.B. Altweltaffe) durchgeführt, so wird dies als konkordant (lat. übereinstimmend) bezeichnet (19). Aus immunologischer Sichtweise wäre der nicht-menschliche Primat (NHP) die bevorzugte Wahl als Spendertier von Organen für den Menschen (20, 21). Da die meisten Primaten aber unter Artenschutz stehen und die Organe selbst ausgewachsener Tiere eine ausreichende Kreislauffunktion in einem erwachsenen Menschen nicht aufrechterhalten könnten, ist der Primat als Organspender für Herztransplantationen ungeeignet (19). Ein weiterer Nachteil ist die späte Geschlechtsreife sowie die lange Tragezeit der Tiere (19). Bei der Übertragung von Organen/ Geweben von Schwein zu Pavian bzw. Mensch handelt es sich um eine diskordante (lat. nicht übereinstimmend) Kombination, da diese beiden Spezies in Hinblick auf ihren phylogenetischen Verwandtschaftsgrad weit auseinander liegen (22). Aufgrund vieler anatomischer und physiologischer Übereinstimmungen zwischen Schwein und Mensch, wird das Schwein als geeigneter Organspender angesehen (23). Schweine weisen ein gutes Reproduktionspotential auf, denn sie erlangen mit 4-5 Monaten ihre Geschlechtsreife und weisen eine kurze Tragezeit auf (3 Monate, 3 Wochen, 3 Tage) sowie eine große Zahl an Nachkommen (5-12 Ferkel) pro Wurf (19). Somit scheint eine Verfügbarkeit an Spenderorganen vom Schwein kaum limitiert zu sein. Die Aufzucht und Einstellung der Schweine ist im Gegensatz zu Primaten kostengünstiger und etablierter, da Schweine schon seit Jahrhunderten domestiziert als Nutztiere gehalten werden (20). Die Tiere können unter spezifisch pathogen freien Bedingungen (SPF) aufgezogen und gehalten werden, sodass das Risiko einer Übertragung von potenziell pathogenen und zoonotischen Erregern vom Schwein auf den Menschen auf ein Minimum reduziert werden kann.

Durch die Möglichkeit der Produktion so genannter Mini-Pig-Linien sowie langsam wachsender Rassen könnte sich die klinische Xenotransplantation variabler auf die Bedürfnisse der Empfänger einstellen, z.B. durch die Anpassung der Organgröße (20). Bestehende Unterschiede hinsichtlich der Anatomie und der Physiologie zwischen dem Hausschwein und dem Menschen wurden bereits von mehreren Autoren detailliert beschrieben (20, 24-26). Trotz einiger physiologischer Unterschiede bezüglich der Körpertemperatur, der Blutviskosität, des Hormonsystems und des enzymatischen Haushaltes überwiegen dennoch die Gemeinsamkeiten zwischen Menschen und Schweinen. Gerade im Hinblick auf das Herz ist z.B. die koronare Durchblutung des Herzens identisch zum Menschen sowie stimmen Größe des Herzens und der Gefäße von ausgewachsenen Mini-Pigs mit der humanen Herzanatomie überein (25). Des Weiteren ist eine ausreichende Organfunktion eines porcinen Spenderorgans in einem aufrechtgehenden Empfängerorganismus erwiesen (27). Dennoch gilt es neben all den Vorteilen auch noch die Hürden zu überwinden, die eine diskordante Transplantation von Schwein zu Menschen mit sich bringt. Zu den Hürden zählen vor allem die immunologischen Barrieren sowie mögliche Übertragung von mikrobiologischen Keimen (19).

4. Barrieren in der Xenotransplantation

4.1. Präformierte Antikörper und HAR

Eine der größten Barrieren der Xenotransplantation, die es zu überwinden galt, war die Abstoßungsreaktion aufgrund von präformierten Antikörpern gegenüber terminalen Zuckerstrukturen (Tab. 2) auf Glykoproteinen und Glykolipiden in der Zellmembran von porcinen vaskulären Endothelzellen (28).

Zielstruktur	Relevanz	Kodierendes Gen
Galactose- α 1,3-galactose (α 1,3-Gal)	1	GGTA1
Neu5Gc	2	CMAH
Sda	3	B4GALNT2

Tabelle 2: Relevante Zielstrukturen und ihre Gene auf den porcinen Endothelzellen

GGTA1 = α -1,3-Galactyltransferase; Neu5Gc = N- Glycolylneuraminsäure;

CMAH = Cytidin Monophosphat-N-Acteylneuraminsäure Hydroxylase;

Sda = Blutgruppenantigen; B4GALNT2 = β -1,4-N-acetyl-galactosaminyltransferase 2

In der Vergangenheit stellten diese Zuckermoleküle auf den Endothelzellen von Schweinen eine fundamentale Barriere dar, da diese Moleküle, vor allem Galactose- α 1,3-galactose (nachfolgend α 1,3-Gal), hauptverantwortlich für die Auslösung einer hyperakuten Abstoßungsreaktion (HAR, hyperacute rejection) sind (19, 20, 23, 28-30). Die HAR ist die schwerwiegendste Form der Abstoßung und ist gekennzeichnet durch eine schnelle Destruktion des Spenderorgans binnen weniger Minuten oder Stunden (19). Durch die Bindung der präformierten Antikörper, wie sie beim Menschen und bei nicht-menschlichen Primaten (NHP), wie Pavianen existieren, gegen α 1,3-Gal Epitope auf den Endothelzellen der Schweine wird das Komplementsystem aktiviert (28, 29).

Die Aktivierung dieses Systems findet über drei Wege statt (1. Klassischer Weg, 2. Lektin-Weg, 3. Alternativer Weg), wobei der klassische Weg mit der Bindung von IgG- und IgM-Antikörpern an Antigenen die entscheidende Rolle spielt und in einer Zerstörung der Zelle durch Zelllyse sowie Aktivierung weiterer Zellen (Targetzellen) endet (31, 32). Die einzelnen beteiligten Komplementfaktoren werden über spezifische Komplementregulatoren und Rezeptoren gesteuert, wie z.B. CD55/DAF, CR1, Faktor H, CD46 und CD 59 (siehe Kap. 5) (32). Histologisch ist die HAR charakterisiert durch vaskuläre Thromben, Zerstörung des vaskulären Endothels, interstitieller Hämorrhagien und Ödemen im Spenderorgan. Immunhistologisch zeigt sich eine Ablagerung von IgM-, IgG,- und IgA-Antikörpern auf den Endothelien (19). Mit dieser Abstoßung geht eine großflächige Zerstörung des Organs und ein erheblicher Funktionsverlust einher (19). Eine weitere Rolle spielen neben α 1,3-Gal auch die Sialinsäure Neu5Gc und das Blutgruppenantigen Sda. Beide stellen Antigene dar, die sowohl beim Menschen als auch beim Pavian eine Immunreaktion auslösen können (33).

4.2. Perioperative Xenograft Dysfunktion

Neben der HAR wurde bei der orthotopen kardialen Xenotransplantation von Schweinen zu nicht-menschlichen Primaten das Phänomen einer primären Insuffizienz des Spenderherzens beschrieben, die nicht im direkten Zusammenhang mit einer hyperakuten Abstoßungsreaktion auftrat (34). Auf histologischer Ebene konnte eine Ablagerung von Antikörpern beobachtet werden, dennoch erschien das Myokard intakt ohne Hinweise auf eine HAR. Forschungsgruppen berichteten variable perioperative Mortalitätsraten von 40-60% nach orthotoper Transplantation innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden (34).

Diese Insuffizienz, welche als perioperative kardiale Xenograft-Dysfunktion (PCXD) bezeichnet wird, ist sowohl aus herzchirurgischer als auch intensivmedizinischer Sicht von Bedeutung und stellt eine entscheidende Barriere zur klinischen Umsetzung der kardialen Xenotransplantation dar (34). Gründe für das Auftreten der PCXD könnten Xenotransplantations-spezifische Faktoren, wie die Verwendung von Organen junger Spender, Entzündungsgeschehen aufgrund von non-Gal-Antikörpern sowie Inkompatibilitäten zwischen dem Gerinnungssystem des Empfängers und des Spenders mit Hinblick auf eine mögliche Dysfunktion der Thromboregulation sein. Dennoch stellt die PCXD keine unüberwindliche Hürde dar, da circa 20-50% der transplantierten Herzen sich vollständig innerhalb von 1-2 Wochen nach Transplantation von der initial beobachteten Dysfunktion erholten (34, 35). Das Phänomen der PCXD ist vergleichbar mit der primären Graftdysfunktion (PGD, primary graft dysfunction) bei der humanen Alлотransplantation. Abgegrenzt wird die primäre von der sekundären Dysfunktion, bei der es erkennbare Gründe für ein Versagen des Herzens gibt, wie z.B. eine hyperakute Abstoßung, eine pulmonal-arterielle Hypertension oder chirurgische Komplikationen (36). Ursachen für eine PGD sind vielfältig und werden vor allem durch den Spender, die Operation an sich und dem Empfänger beeinflusst (36).

4.3. Gerinnung und Thrombose

Im Xenotransplantationsmodell Schwein zu Pavian wird oft die Entstehung einer thrombotischen Mikroangiopathie (TM) beobachtet, die gekennzeichnet ist durch Fibrinablagerungen und Plättchenaggregation. Dadurch kommt es zum Verschluss von Gefäßen durch Mikrothromben. So entsteht eine Minderversorgung mit nachfolgender Nekrose des Gewebes (37, 38). Ein Grund für die Entstehung der TM könnte eine Dysregulation des Gerinnungssystems im Empfänger durch genetische Unterschiede zwischen Spender (Schwein) und Empfänger (NHP, Mensch) sein, die zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen anti- und prokoagulatorischer Aktivität des Gerinnungssystems führen (38). Des Weiteren könnten die Fibrinthromben durch eine Aktivierung der Endothelzellen durch das Komplementsystem sowie Antikörper und/ oder angeborene Immunabwehr entstehen. Die Kontrolle des Gerinnungssystems erfolgt über den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) sowie Antithrombin und den Thrombomodulin Protein C Pathway, die alle eine entscheidende Rolle in der Prävention der TM spielen (siehe Kap. 5) (31, 37).

4.4. Übertragung von potentiell infektiösen Keimen

Bei der humanen Allotransplantation besteht im Zuge von postmortal gespendeten Organen die Gefahr einer Übertragung von infektiösen Keimen, wie das Cytomegalievirus oder das Epstein-Barr Virus (19). Im Rahmen der Xenotransplantation wird in einigen Studien die Übertragung von PERV (porcine endogene Retroviren) auf den Menschen diskutiert. Das porcine Retrovirus ist im Genom jeder porcinen Zelle vorhanden; somit ist das Virus vergleichbar mit dem humanen endogenen Retrovirus (HERV), welches in jeder humanen Zelle vorkommt (19, 23). In ihrem Wirt verursachen die Viren keinen Schaden, dennoch wird die Möglichkeit diskutiert, dass PERV oder PERV-Elemente mutieren und sich im Anschluss mit HERV kombinieren können und so ein neues für den Menschen oder Schwein potentiell pathogenes Virus entstehen lassen (19). Dazu gibt es bislang jedoch keine Studien und Daten, die dieses Szenario eindeutig belegen würden (19, 23, 33, 39). Neben PERV wird auch die Übertragung weiterer Viren, wie zB. PCMV (porcines Cytomegalivirus) und PCV (porcines Circovirus) diskutiert (40, 41). Weder für PCMV noch für PCV konnte gezeigt werden, dass humane Zellen infiziert und geschädigt werden könnten. Die Möglichkeit der Übertragung anderer mikrobiologischer Erreger (Xenozoonis) im Rahmen der Transplantation ist denkbar (6). Dies kann aber durch die Transplantation erregerefreier Organe verhindert werden. Für eine klinische Anwendung der Xenotransplantation sollen daher nur Spendertiere aus keimarmen, auf relevante Erreger überwachte, Haltungen verwendet werden (6).

4.5. Physiologische Inkompatibilitäten zwischen Schwein und Mensch

Das Schwein teilt eine Vielzahl von anatomischen und physiologischen Eigenschaften mit dem Menschen, sodass das Schwein im Großtiermodell anderen Tiermodellen vorzuziehen ist (24, 25, 42). Neben den bereits beschriebenen immunologischen Barrieren sollen in diesem Abschnitt physiologische Unterschiede, aber auch Gemeinsamkeiten zwischen Schwein und Mensch aufgezeigt werden. Zwischen dem Blut von Schwein und Mensch bestehen Unterschiede, die möglicherweise einen Einfluss auf die Transplantation von Schweineorganen haben können. Zum einen besitzen die humanen Erythrozyten einen größeren Durchmesser, sodass sie die Kapillaren im porcinen Spenderorgan okkludieren könnten (24). Diese Hypothese konnte bislang noch nicht bestätigt werden (24).

Zum anderen besitzt das menschliche Blut mit einem durchschnittlichen Hämatokrit (Htk) von 45% im Vergleich zum Schwein (Htk 30%) eine höhere Viskosität. Die erhöhte Viskosität ist auf verschiedene Faktoren, wie der Anzahl an roten und weißen Blutzellen und dem totalen Proteingehalt des Blutes (Mensch 5,9 mPa/s; Schwein 4,9 mPa/s) zurückzuführen (24). Folglich kann dies zu einer verminderten Hämoperfusion des Spenderorgans führen (24). In Bezug auf die Anatomie des Herzens lassen sich nur wenige Unterschiede zum Menschen feststellen. Ein Beispiel wären die um 17% größeren Semilunarklappen beim Menschen, wodurch ein reduzierter transvalvulärer Druckgradient entsteht, der das Myokard des Menschen entlastet (24). Dieser würde bei der Implantation von Schweineherzen wegfallen. Das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen sowie die Herzfrequenz und der myokardiale Blutfluss, welche als Parameter für die Herzfunktion dienen, sind nahezu identisch bei beiden adulten Spezies (24, 42). Des Weiteren ist der mittlere arterielle Blutdruck sowie das Blutvolumen, bezogen je Kilogramm Körpergewicht, vergleichbar mit dem Menschen, sodass das porcine Spenderorgan seine Funktion unter gewohnten Bedingungen erfüllen kann. Dennoch gibt es Unterschiede zwischen adulten Schweinen und adulten Menschen, die einen Effekt auf das porcine Spenderorgan ausüben: Der pulmonal und systemisch vaskuläre Widerstand ist beim adulten Schwein doppelt so hoch wie beim Menschen, sodass das Schweineherz im Menschen gegen einen geringeren Widerstand, als es sonst gewohnt ist, anpumpen muss (24, 25).

5. Verwendung genetisch modifizierter Schweine

Die Möglichkeit der genetischen Modifikation von Schweinen stellt einen Meilenstein für die Xenotransplantation dar. Die genetische Modifikation hat zum Ziel, das Spenderorgan vor der Immunantwort des Empfängers (Mensch, NHP) zu schützen und somit die Organfunktion und die Überlebenszeit des Spenderorgans im Empfänger zu verbessern (33, 43).

Gerade im Hinblick auf die oben genannten immunologischen Barrieren und Abstoßungsreaktionen bietet die genetische Modifikation die Möglichkeit, unerwünschte Gene zu deletieren (Knock-out). Eine weitere Option ist eine Expression von humanen vergleichbaren molekularen Strukturen, wie z.B. Regulatorproteinen des Komplementsystems (CD46, CD55, CD59) (28, 37, 43).

Eine der ersten und größten Herausforderung im Bereich der Xenotransplantation war die hyperakute Abstoßung aufgrund von präformierten Antikörpern (Mensch, NHP) gegen α 1,3-Gal-Epitope auf dem porcinen vaskulären Endothel (siehe Kap 4.1) (28, 29). Obligatorisch für diese Form der Abstoßung ist demnach das Vorhandensein von anti-Gal Antikörpern, die Komplementaktivierung sowie die Gal-Epitope auf den Endothelzellen des porcinen Spenderorgans. Es wurde angenommen, dass eine molekulare Inkompatibilität zwischen den porcinen Komplementregulatorfaktoren (CRF, complement regulatory factor) auf dem Endothel des Spenderorgans und den humanen anti-Gal-AK besteht und in einer übermäßigen sowie unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems resultiert (19, 28, 30, 44). Die Überlegung wurde aufgestellt, dass eine Expression von humanen CRFs auf dem porcinen Endothel die Komplementaktivierung im Empfänger reduzieren könnte. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf drei wesentlichen Regulatorproteinen des Komplementsystems: CD55, welches den Abbau der C3 und C5 Konvertase beschleunigt, CD 46, ein Kofaktor bei der Spaltung von C3, und CD59, welches die Formation des MAC (membrane attack complexes) inhibiert (37, 45, 46). Das erste Schwein, welches humanes CD55 exprimiert wurde generiert durch direkte Mikroinjektion von DNA in den Pronukleus einer befruchteten porcinen Eizelle (43). Geboren wurde das hCD55 transgene Ferkel in den frühen 1990er Jahren (47, 48). Darauf folgend wurden Schweine gezüchtet, die entweder eines der drei humanen CRFs oder eine Kombination aus diesen exprimierten (37). Es konnte gezeigt werden, dass die drei humanen CRFs ab einem bestimmten Expressionslevel jeder für sich eine hyperakute Abstoßung, ohne die Überlegenheit eines einzelnen Regulators, verhindern kann (37).

Mit der Einführung des somatischen Kerntransfers in den späten 1990er Jahren (Klon-Technologie, Schaf „Dolly“), war es Wissenschaftlern zum ersten Mal möglich, Deletionen von Genen durchzuführen. Die Deletion des Gens für die α 1,3-Galctosyltransferase (GGTA1) erschien als optimale Lösung, um eine HAR des Spenderorgans zu verhindern (siehe Kap. 4.1) (37). Es konnte erstmalig erfolgreich die Bindung präformierter xenogener Antikörper an den Gefäßendothelien verhindert werden (44). Die Verwendung von GGTA1-KO Schweinen im Schwein zu Pavian Modell zeigte bei Nieren- und Herztransplantationen sehr gute Ergebnisse (49-52).

Des Weiteren wurden der GGTA1-KO mit der Überexpression von CRFs kombiniert, mit dem Ziel, dass die Spenderorgane weniger anfällig für sowohl die anti-Gal-AK Bindung als auch für alle anderen Komplement-aktivierenden Faktoren sind.

Neben der HAR spielt auch die thrombotische Mikroangiopathie eine wichtige Rolle im Bereich der Xenotransplantation. Die Pathogenese der TM ist charakterisiert durch eine progressive Thrombozytopenie, erhöhte Gerinnungszeit, intravasale Gerinnung, Thrombose sowie nachfolgendes Graftversagen (53). Ebenso kann auch eine Verbrauchskoagulopathie im Empfänger auftreten (53). Haupthindernis stellt dabei die beeinträchtigte Aktivierung von Protein C durch porcines Thrombomodulin (pTM) dar. Eine mögliche Lösung des Problems ist die Expression von humanen Thrombomodulin auf dem porcinen Endothel, damit Thrombin erfolgreich gebunden werden kann und eine Aktivierung des Protein C erfolgen kann (45, 46). Die Aktivierung der Gerinnungskaskade kann so verhindert und nachfolgend die Bildung von Fibrin reduziert werden. Neben der Expression von humanem Thrombomodulin wurden auch weitere bereits beschriebene antikoagulatorische Proteine wie der Endothelial Protein C-Rezeptor (EPCR), der Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), sowie der CD39 Faktor für eine transgene Expression in Betracht gezogen und generiert (37).

Wie im Abschnitt 5.4 bereits erwähnt, ist die Xenotransplantation assoziiert mit der Übertragung von porcinen Bakterien, Viren und Pilzen (Xenozoonis, Zoonose). Eine große Anzahl der Mikroorganismen bei Schweinen kann frühzeitig durch Impfungen oder durch Frühabsetzen von der Muttersau und durch Halten der Tiere in spezifiziert Pathogen-freien Stallungen eliminiert werden (46). In Bezug auf PERV sind die genannten Maßnahmen nicht sinnvoll, da PERV in das porcine Genom aller Schweine integriert ist und als infektiöse Partikel aus dem Gewebe freigesetzt werden können. Bis jetzt wurde noch keine Übertragung in präklinischen oder klinischen Versuchen beschrieben (39). Um dennoch einer möglichen Übertragung vorzubeugen, bietet die CRISPR/Cas9 Technologie die Möglichkeit, alle Kopien des PERV aus porcinen Primärzellen zu mutieren. Diese Zellen wurden dann für den somatischen Nukleartransfer verwendet, um gesunde Ferkel zu züchten, die keine PERV freisetzen können (45, 46).

Mittlerweile sind mehr als ein Dutzend verschiedene Gen-Insertionen oder -Deletionen durchführbar, die gezielt auf die genannten vier Kategorien wirken: Komplement-, Gerinnungsregulation, Immunsuppression sowie Übertragung von Mikroorganismen (siehe hierzu Kap. 4.4).

Komplementregulation: Expression von humanen CRFs
hCD46 (Kofaktor bei der Spaltung von C3)
hCD55 (beschleunigt Abbau der C3 – und C5 Konvertase)
hCD59 (Protektin, inhibiert Formation des MAC)
Gal- Deletion
α 1,3-Galactosyltransferase Gen-Knockout (GTKO)
Cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase Gen-Knockout (CMAHKO)
β 1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase Gen-Knockout (B4GALNT2KO)
Gerinnungsregulation
Human tissue factor pathway inhibitor (TFPI)
Human thrombomodulin (hTM)
Human endothelial protein C receptor (EPCR)
Prävention der PERV Aktivierung
PERV siRNA

Tabelle 3: Ausgewählte verfügbare genetische Modifikationen von Schweinen für die Xenotransplantation

Entnommen aus Cooper et al (43). CRF = complement regulatory factor, h = human; CD46/CD55/ CD 59 = Komplementregulatorproteine, PERV = porcines endogenes Retrovirus, siRNA = small interfering RNA

6. Organpräservtion in der Herzchirurgie

Eine erfolgreiche Organtransplantation ist nicht nur abhängig von der Verfügbarkeit eines passenden Spenderorgans, sondern auch von der Qualität des Spenderorgans an sich (Alter, Vorerkrankungen des Spenders), vom zeitlichen Management (Hirntod, Entnahme des Organs) sowie der Dauer der hypothermen Lagerung, Komplexität der Operation und der Reperfusion (54, 55).

6.1. Ischämische hypotherme Präservation (IP)

Unter klinischen Bedingungen unterliegt das gespendete Organ einer hypothermen ischämischen Präservation (IP) und einer nachfolgenden normothermen Reperfusion. Die hypotherme Lagerung der Organe soll diese vor ischämischen Schäden schützen, dennoch reagieren Organe unterschiedlich auf die Dauer der Ischämie. Erhobene Daten der ISHLT weisen darauf hin, dass das Risiko eines primären Graftversagens von Herzen und Lungen mit steigender Dauer der Ischämie ansteigt (56). Aufgrund dieser Daten wird die empfohlene maximale Dauer der Ischämie beim Herzen und bei Lungen mit sechs Stunden angegeben. Im Vergleich dazu tolerieren Organe wie Leber, Niere und Pankreas eine Ischämiezeit von 24 bis zu 36 Stunden (57). Die Exzision des Spenderherzens erfolgt nach Entlüften des venösen Systems sowie Querklemmung der absteigenden Aorta. In die absteigende Aorta wird anschließend eine Aortenwurzelkanüle eingeführt, durch die eine 4°C kalte Kardioplegielösung in das Herz infundiert wird (55, 57). Ziel ist es, eine schnelle Kühlung und eine Reduktion der elektrischen Aktivität des Herzens herbeizuführen. Nach Exzision des Herzens wird es in einen sterilen mit Präservationslösung gefüllten Plastikbeutel (Herztransplantationsset) verbracht (55, 57). Im Anschluss wird der Beutel bis zum Zeitpunkt der Implantation auf Eis (0 bis 4°C) gelagert. Das Grundprinzip aller heutzutage eingesetzten Präservationsmethoden ist die Kardioplegie mit darauffolgender hypothermer Lagerung des Organs. Die induzierte Hypothermie reduziert deutlich den myokardialen Stoffwechsel und den Verbrauch von energetisch wertvollen Substanzen. In Anlehnung an die van Hoff'sche Gleichung, sinkt die myokardiale Enzymaktivität um circa 50% für jede Reduktion der Temperatur um 10°C (55, 57). Des Weiteren verlangsamt es die Lyse von Zellorganellen wie Lysosomen, welche autolytische Enzyme freisetzen und dadurch zu Gewebeuntergang führen können (57). Die Kardioplegielösungen sollen, neben dem schnellen Kühlen des Organs, als Pufferlösung dienen, um die Organstruktur zu schützen und die Vitalität des Organs aufrechtzuerhalten (siehe Kap. 6.1.1) (55). Neben den bereits genannten Vorteilen, ist die Hypothermie auch mit Nachteilen verbunden. Ein Hauptproblem der Hypothermie ist das Anschwellen von Zellen, aufgrund einer Verschiebung der Kationen zwischen intra- und extrazellulärem Raum kann NaCl in die Zelle entlang des Ionenkonzentrationsgradienten diffundieren. Wasser folgt Natriumchlorid passiv entlang des „solvent drag“ in die Zelle, wodurch diese anschwillt (55).

Zur Vermeidung dieses Phänomens werden kardioplegischen Lösungen Substanzen zugesetzt, die den osmotischen Druck außerhalb der Zelle aufrechterhalten und den passiven Einstrom des Wassers so verhindern sollen (55). Eine weitere Konsequenz der hypothermen Präservierung ist eine massive intrazelluläre Akkumulation von Calcium. Die erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration kann zu elektrischer Instabilität, kontraktile Dysfunktion und Untergang von Myozyten führen (55). Neben dem Ausfall wichtiger ATP-abhängiger Pumpen führt die anaerobe Glykolyse zu einer Ansammlung von Laktat und nachfolgend zu einer intrazellulären Azidose, welche nicht zu einer direkte Schädigung von Zellorganellen führt, sondern auch zu einer Aktivierung von Makrophagen, die über die Produktion von Zytokinen eine Entzündung auslösen können (55). Zum Schutz der Zellen vor einer Azidose werden den Kardioplegielösungen Wasserstoffionen-Puffer in Form von Kaliumphosphat, Natriumbikarbonat, Magnesiumsulfat und Histidin hinzugefügt. Ein Merkmal der Bretschneider (Histidin-Tryptophan-Ketoglurat) Lösung ist die sehr hohe Konzentration an Histidin (57, 58).

6.1.1. Kardioplegielösungen

Die Zusammensetzung von Kardioplegielösungen basiert auf 3 Prinzipien: 1) schnelle Reduktion der Metabolisierungsrate und der elektrischen Aktivität des Herzens durch Hypothermie, 2) Bereitstellung eines biochemischen Mediums, das die Gewebeintegrität und Struktur des Organs schützt, 3) Prävention von Reperfusionsschäden (55, 57). Die Einteilung der Kardioplegielösungen kann in zwei Kategorien erfolgen, basierend auf ihrer Konzentration von Natrium und Kalium. Lösungen, die eine niedrige Konzentration an Natrium (< 70 mmol/L) und eine höhere an Kalium (30-125 mmol/L) aufweisen, werden als intrazellulärer Typ bezeichnet, da sie das vorherrschende intrazelluläre Milieu nachahmen. Beispiele hierfür sind die Stanford-Lösung, die Collins Lösung und die UW (University of Wisconsin) - Lösung (55, 57). Zur zweiten Kategorie zählen Lösungen, die eine hohe Natrium- ($\text{Na} > 70$ mmol/L) und eine niedrige Kaliumkonzentration ($\text{K} 5-30$ mmol/L) aufweisen. Diese Lösungen stellen die Verhältnisse im extrazellulären Bereich dar und werden zum extrazellulären Typ gezählt (57, 58). Hierzu gehören die Krebs-Lösung, die Bretschneider (HTK) - Lösung und die Celsior-Lösung (58).

Zusätzlich werden den Lösungen oft Nährstoffe, Puffersubstanzen und Fänger von freien Radikalen zugesetzt, die den Schaden der Ischämie minimieren sollen (57). In den USA wurden bis Mitte 1990 mehr als 167 verschiedene Kardioplegielösungen eingesetzt (58). Heutzutage werden in den Kliniken vor allem die Bretschneider-HTK- Lösung, die UW- und die Celsior-Lösung verwendet (58).

Studien, die sich mit dem Vergleich der einzelnen Kardioplegielösungen im Tiermodell beschäftigten, zeigten kontroverse Ergebnisse (59-63). In Rattenstudien konnten Vorteile von extrazellulären Kardioplegielösungen gegenüber Lösungen vom intrazellulären Typ gezeigt werden (60). In einem Großtiermodell mit Hunde- und Schweineherzen konnten bessere Ergebnisse mit der Celsior-Lösung im Vergleich zur UW-Lösung erzielt werden (61, 62). Gegenteilige Ergebnisse wurden in einem Kaninchen-Modell erzielt. Hier wiesen die Herzen, welche mit der UW-Lösung präserviert wurden, eine deutlich bessere linksventrikuläre Funktion und einen besseren Erhalt der Endothelzellen auf (63). Diese Studien zeigen, dass keine der aktuell verfügbaren Kardioplegielösungen einen klaren Vorteil gegenüber einer anderen Lösung hat. Somit ist es nicht, möglich eine klare Aussage zu treffen, welche Kardioplegielösung „die Beste“ ist (58).

6.1.2. Reperfusionsschäden

Bei der Transplantation von Organen ist die Wiederherstellung eines kontinuierlichen Blutflusses essentiell für die Funktion und die Oxygenierung des Organs. Dennoch führt eine Reperfusion des Organs nach der Ischämie paradoxerweise zu einer weiteren Schädigung des Gewebes (55). Dabei ist der Schweregrad der Schädigung direkt proportional zu der Schwere und Dauer der vorangegangenen Ischämie. Reperfusionsschäden äußern sich als Einschränkung der Myozytenkontraktion ohne eine Schädigung der Zellen an sich („myocardial stunning“) sowie in mikrovaskulären und endothelialen Schäden (55, 64). Bei letalen Reperfusionsschäden kommt es zu Zelluntergang und Nekrose. Beteiligt an diesem Prozess sind vor allem chemische Mediatoren, wie freie Sauerstoffradikale, Calcium-Ionen und Leukozyten (55, 64, 65). Durch die ischämisch bedingte anaerobe Glykolyse kommt es zu einer Ansammlung von anaeroben Metaboliten, die zu einer schlagartigen Produktion von Sauerstoffradikalen und Oxidantien führt.

Hierzu zählen Superoxidanionen, Hydrogenperoxide, schwache Salzsäure und freie Hydroxylradikale (55, 64). Zusätzlich kommt es während der Ischämie zu einem vermehrten Verbrauch an zellprotektiven Antioxidantien. Die freien Sauerstoffradikale, freigesetzt durch aktivierte Leukozyten, tragen zu einer Zellschädigung, vor allem durch Fettoxidation sowie durch Spaltung von Proteinen und DNA, bei (55). Wie oben bereits beschrieben kommt es während der statisch ischämischen Präservierung zu einer intrazellulären pathologischen Ansammlung von Calcium. Nach der Reperfusion des Gewebes mit oxygeniertem Blut kommt es zu einer zusätzlichen Aktivierung der Ionen-Kanäle, was wiederum in einem vermehrten Calcium-Einstrom resultiert. Infolgedessen kommt es zu einer anhaltenden Kontraktion der Aktin-Myosin-Filamente (Kontraktur) und einer anhaltenden Aktivität Calcium-abhängiger mitochondrialer Enzyme (55).

6.2. Kontinuierlich ex-vivo Perfusion (CP)

Eine Alternative zur statischen ischämischen Perfusion, welche nach wie vor dem klinischen Standard entspricht, stellt die kontinuierliche ex-vivo Perfusion dar, bei der kontinuierlich eine oxygenierte Kardioplegielösung anterograd durch die koronare Zirkulation gepumpt wird (57). Zurzeit ist das einzige kommerziell erhältliche System das TransMedics Organ Care System (OCS), welches eine normotherme Perfusion des schlagenden Herzens bis zur Implantation ermöglicht (54). Steen et al. berichteten von einer erfolgreichen Allotransplantation von Schweineherzen, welche zuvor für 24h präserviert wurden (66). In dieser Studie wurde ein von ihnen entwickeltes ex-vivo Perfusionssystem eingesetzt, welches die Organe kontinuierlich mit einer 8°C kalten hyperonkotischen oxygenierten kardioplegischen Nährlösung perfundiert. Nach der Transplantation zeigten die Empfängertiere einen stabilen Blutdruck ohne weiteren Einsatz von Katecholaminen (66). Auch wurde in dieser Studie gezeigt, dass der Einsatz solcher extrakorporalen Perfusionssysteme die Ischämiezeit zum einen verkürzen und zum anderen den Ischämie-, sowie Reperfusionsschaden minimieren können (66). So könnte ein Transport von Organen über weitere Distanzen ermöglicht werden. Trotz der genannten Vorteile ist diese Methoden der Präservierung im klinischen Einsatz limitiert, da sie mit hohen Kosten und einem hohen logistischen Aufwand verbunden ist (57, 58).

7. Häodynamisches Monitoring in der Herzchirurgie

Unter dem Begriff Monitoring versteht man eine wiederholte oder kontinuierliche Echtzeiterfassung von physiologischer Funktionen eines Patienten sowie der Funktionen der lebenserhaltenden und lebensunterstützenden Apparaturen (2).

Die Ziele des häodynamischen Monitorings, sowohl in der peri- und postoperativen Phase, als auch in der intensivmedizinischen Betreuung, sind dabei Folgende (2):

- Die Diagnostik zur Klärung einer eingeschränkten Kreislauffunktion oder Gewebeoxygenierung aufgrund kardialer (oder extrakardialer) Funktionseinschränkungen, wie z.B. zirkulatorische Dysfunktionen des Kreislaufs (2)
- Steuerung der Therapie, vor allem in Bezug auf Volumengabe und Gabe vasoaktiver Substanzen, insbesondere Katecholamine (Management kardialer Vor- und Nachlast) (2)
- Überwachung von Risikopatienten und Prävention von möglichen Komplikationen (2)

Allgemein kann zwischen einem Basismonitoring und einem erweiterten Monitoring, das häufig mit invasiven Messmethoden verbunden ist, unterschieden werden. Beide Monitoringverfahren dienen der Patientenüberwachung und helfen, individuelle Therapieziele zu definieren und patientenorientierte Therapiekonzepte zu erstellen (67).

7.1. Basismonitoring

Das Basismonitoring beinhaltet alle Elemente, mit denen routinemäßig jeder Patient, unabhängig vom Schweregrad seiner Erkrankung, überwacht werden sollte (67). Gemäß der Leitlinien S3 sollten ebenfalls alle herzchirurgischen Patienten durch ein Standard-/Basismonitoring betreut werden (67).

Dieses Monitoring beinhaltet:

- Elektrokardiogramm (EKG) (evtl. mit ST-Streckenanalyse)
- Pulsoxymetrie
- (Invasive) Blutdruckmessung
- Messung des zentralen Venendrucks (ZVD)
- Temperaturmessung
- Arterielle und zentralvenöse Blutgasanalyse

Das EKG dient als Standardmonitoring zur Überwachung von Herzfrequenz, Rhythmus und Myokardischämien (bei ST-Streckenanalyse). Bei unproblematischem Verlauf der Erkrankung des Patienten reicht eine Ableitung nach Eindhoven aus (67). Über das EKG werden die elektrischen Aktivitäten des Herzens graphisch dargestellt und können Rückschlüsse auf Erregungsbildung, sowie Erregungsausbreitung und den Rhythmus geben (68). Durch die Pulsoxymetrie kann eine kontinuierliche Überwachung der partiellen Sauerstoffsättigung erfolgen (SpO_2). Das Messprinzip der Pulsoxymetrie besteht aus einer Kombination von Plethysmographie und spektrometrischer Oxymetrie (67). Dieses nicht-invasive Verfahren ermöglicht eine Abschätzung der pulmonalen Sauerstoffaufnahme und darüber hinaus eine Abschätzung des arteriellen Sauerstoffangebots bei bekannter aktueller Hämoglobin-Konzentration (67). Nachteil an dieser Messmethode ist, dass die Messungen leicht durch Bewegung und Hypothermie, sowie Hypovolämie (Zentralisation) gestört werden können (69). Der peripher mittels Oszillometrie gemessene Blutdruck ist abhängig vom Herzzeitvolumen (HZV) und vom totalen peripheren Widerstand. Der mittlere arterielle Druck (MAD) berechnet sich aus den über die Zeit gemittelten durchschnittlichen Blutdruckwerten der Blutdruckamplitude (Differenz zwischen systolischem Maximal- und diastolischem Minimalwert) (70). Genau genommen berechnet sich der MAD nicht einfach als arithmetisches Mittel aus systolischem und diastolischem Druck, sondern aus dem Integral der Druckpulskurve über die Zeit (70). Der MAD dient somit zur Abschätzung der Organdurchblutung (exklusive des Herzens) (68, 69). Gemessen werden kann der Blutdruck sowohl über ein invasives Verfahren mittels eines arteriellen Katheters, der einen Transducer (Umsetzer/ Umwandler) enthält, als auch über nicht-invasive Verfahren (Oszillometrie). Vorteile bei der invasiven Messmethode ist, dass der arterielle Katheter zu Blutabnahmen genutzt werden kann, wie z.B. zur Überwachung von Laborparametern oder für arterielle Blutgasanalysen (Hämoglobin-, Elektrolyt-, Blutzucker- und Laktatbestimmungen) (69). Die Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD) gibt Rückschlüsse auf den enddiastolischen Druck im rechten Ventrikel. Der ZVD sollte stets in Verbindung mit Beatmung, Patientenpositionierung oder angewendeter medikamentöser Therapie interpretiert werden, da diese Faktoren zu erniedrigten oder zu erhöhten Messwerten führen können (67).

Ein erhöhter ZVD liegt beispielsweise bei Rechtsherzversagen, Lungenembolie, Spannungspneumothorax sowie Hypervolämie vor, während ein erniedrigter ZVD vor allem bei Volumenmangel vorliegt (67). Häufig wird der ZVD als statischer Vorlastparameter für die Volumentherapie herangezogen, dennoch liefert dieser druckbasierte Messparameter im Vergleich zu einem volumetrischen Parameter nur eingeschränkte Informationen über den Volumenstatus des Patienten (2, 67). Die arterielle und zentralvenöse Blutgasanalyse (BGA) ermöglicht die Bestimmung der Parameter pH, pO₂, pCO₂ und SaO₂ (67). Demnach sollten in regelmäßigen Abständen Blutgasanalysen durchgeführt werden, insbesondere bei Veränderung der O₂-Sättigung, bei hämodynamischer Instabilität sowie bei Umstellung des Beatmungsmodus. Zusätzlich sollte eine Bestimmung des Lactatwertes erfolgen, der auf eine zelluläre Hypoxie hinweisen kann (2). Laut den S3-Leitlinien sollte zudem nach einer herzchirurgischen Intervention eine kontinuierliche Temperaturüberwachung zur Vermeidung einer perioperativen Hypo- oder Hyperthermie (infektiöse Ursachen) erfolgen (67).

7.2. Erweitertes Monitoring

Kommt es zu einer hämodynamischen Instabilität bei einem Patienten, so reicht das Basismonitoring oftmals nicht mehr aus, um relevante Veränderungen der Hämodynamik zu erfassen und zielgerichtet zu therapieren (67). Das Basismonitoring ist limitiert in seiner Aussage zum Volumenstatus und Reagibilität, zum Herzzeitvolumen (HZV) und zum Sauerstoffangebot und -verbrauch eines Patienten. Daher werden im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings Messtechniken und -verfahren angewendet, die näher auf die verschiedenen Komponenten des kardiorespiratorischen Systems eingehen und diese überwachen (2). Die hierbei angewendeten Methoden sind in ihrer Anwendung meist invasiver, als die des Basismonitorings, und erfordern eine eindeutige Indikationsstellung sowie eine individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung. Als Indikationen für ein erweitertes Monitoring gelten schwere Herzinsuffizienz, Störungen der pulmonalen Sauerstoffaufnahme, Sepsis, Gerinnungsstörungen, (Multi-) Organversagen, alle Schockformen sowie jegliche Operation am kardiopulmonären System (2). Hauptziel bei all den Krankheitsbildern ist die Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion des Organismus sowie der Aufnahme von Sauerstoff als Grundlagen der Gewebeoxygenierung und Organfunktion.

Allgemein kann zwischen invasiven, minimal-invasiven und nicht-invasiven Methoden unterschieden werden. Zu den invasiven Methoden zählt der Pulmonalarterienkatheter (PAK), der seit 30 Jahren als Goldstandard in der Klinik gilt (71). Als minimal-invasive Methoden stehen neben PiCCO und LiDCO (Lithium Dilution Cardiac Output) als Dilutionstechniken, auch Ultraschall-gestützte Techniken wie die transthorakale (TTE) und transösophageal Echokardiographie (TEE) zur Verfügung. Die thorakale Bioimpedanz und -reaktanz sowie die partielle Gasrückatmung zählen zu den nicht-invasiven Methoden. Neben den genannten Vorteilen des erweiterten Monitorings, die umfangreiche Ermittlung hämodynamischer Parameter, sind vor allem die invasiveren Methoden mit Nachteilen verbunden. Bei der Insertion von zentralvenösen und arteriellen Kathetern (PAK, PiCCO, LiDCO) kann es zu katheterassoziierten Infektionen und Thrombosen kommen. Zudem kann es gerade beim PAK zu Herzrhythmusstörungen (bei Katheteranlage), Knotenbildung, Klappenläsionen, Pulmonalarterienrupturen und Lungeninfarkten kommen (72). Ebenso sollte bei der Anwendung des LiDCO-Systems beachtet werden, dass die Anzahl der täglichen Messungen limitiert ist durch die Akkumulation von Lithium im Körper (72). Auch wenn bei den dopplersonografischen Methoden keine Katheter benötigt werden, so kann es bei der TEE zu ösophagealen Perforationen, Schleimhautblutungen, Schluckstörungen und Zahnschäden kommen (72). Aufgrund der vielfältigen möglichen Komplikationen sollte die Auswahl des Messverfahrens patientenabhängig und individuell entschieden werden.

7.3. Pathophysiologische Grundlagen der Hämodynamik

Das HZV wird im Wesentlichen von vier Determinanten bestimmt (2, 73):

- der Vorlast
- der Nachlast
- der Kontraktionskraft (Inotropie) des Herzens
- der Herzfrequenz (HF)

Zusätzlich ist das HZV abhängig von den extrakardialen Leitungseigenschaften des arteriellen Gefäßsystems (Compliance/Dehnbarkeit der Aorta) (2).

Die Druck-Volumen-Beziehung des linken und rechten Ventrikels verläuft nicht linear und wird durch das Frank-Starling-Gesetz beschrieben. Das Gesetz besagt: Je größer das Volumen des in den Ventrikel einströmenden Blutes während der Diastole (enddiastolisches Volumen), desto größer ist auch das während der systolischen Kontraktion ausgeworfene Blutvolumen (Schlagvolumen) und umgekehrt (73). Dieser Mechanismus dient der automatischen Anpassung der Herztätigkeit an kurzfristige Druck- und Volumenschwankungen mit dem Ziel, dass beide Kammern kontinuierlich das gleiche Schlagvolumen pumpen (70).

Die **Vorlast** des Herzens ist als enddiastolische Wandspannung des Ventrikelmyokards definiert und wird durch den venösen Füllungsdruck und die enddiastolische Füllung bestimmt. Die Vordehnung der Herzmuskelfasern durch das Blutvolumen in der Diastole verbessert die Kontraktionskraft des Herzens (70). Somit ist die Vorlast abhängig von der Volumenbelastung, die das Herz bewältigen muss (70). Gerade in Bezug auf die Volumengabe beim Patienten kann die Interpretation der Vorlast basierend auf dem Frank-Starling-Gesetz hilfreich sein (2). Ist die Frank-Starling Kurve steil, so führt eine Volumengabe zu einer Vergrößerung des enddiastolischen Volumens und zu einer Steigerung des Schlagvolumens bzw. eines größeren HZV (2). Die Herzfunktion ist in diesem Fall volumenabhängig und volumenreagibel. Die Steigung der Kurve nimmt im weiteren Verlauf bei zunehmenden enddiastolischen Volumen ab und eine Volumengabe würde zu keiner Steigerung des Schlagvolumens führen. In diesem Bereich der Kurve ist das Schlagvolumen volumenunabhängig und nicht volumenreagibel (2).

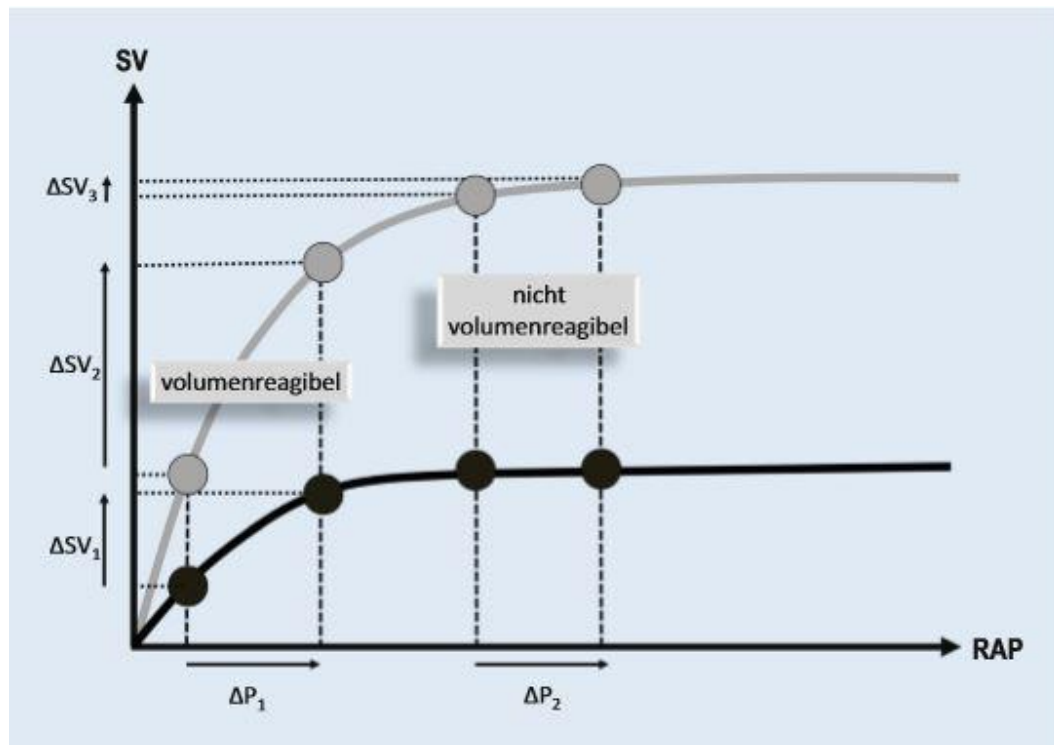


Abbildung 4: Idealisierte Druck-Volumen-Kurve

Mit freundlicher Genehmigung von Janssens et al. (2). Aufgetragen sind das Schlagvolumen (SV) gegen den rechtsatrialen Druck (RAP). Abgebildet sind zwei Druckkurven von zwei Patienten mit unterschiedlicher Pumpleistung des Herzens. Die untere schwarze Druckkurve stellt eine schlechte Pumpleistung und die graue Kurve eine normale Pumpleistung des Herzens dar. Im aufsteigenden Teil der Kurve ist das Herz volumenreagibel, d.h. eine Volumengabe führt zu einer Erhöhung des SV. Dagegen führt eine zusätzliche Volumengabe im flachen/horizontalen Teil der Kurve zu keiner Erhöhung des SV.

Bei der **Nachlast** handelt es sich um den sogenannten Auswurfwiderstand, gegen den das Herz anpumpen muss. Die Nachlast ist abhängig vom mittleren Aortendruck, von der Viskosität des Blutes, der Dehnbarkeit der Aorta sowie großer und kleiner Arterien (70). Wird die Nachlast erhöht, so muss das Herz mit größerer Kraft gegen den Widerstand pumpen, um weiterhin dasselbe Schlagvolumen auszuwerfen. Vereinfacht gesagt: Je höher die Nachlast, desto niedriger das HZV und je niedriger die Nachlast, desto höher das HZV (73). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vorlast abhängig von der Volumenbelastung und die Nachlast abhängig von der Druckbelastung des Herzens ist (70).

Die **Kontraktionskraft (Inotropie)** des Herzens ist unabhängig von der Vordehnung des Herzmuskels (Vorlast), sie wird von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bestimmt. Eine Erhöhung der Kontraktionskraft (positiv inotrope Wirkung) wird ausgelöst durch eine β_1 -vermittelte Erhöhung des transmembranen Ca^{2+} -Einstroms in die Myokardzelle. Eine Steigerung der Inotropie kann durch positiv inotrope Substanzen erreicht werden, zu denen folgende Stoffe gehören: Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin (Katecholamine) (70). Auf die zwei erstgenannten Substanzen wird im Kapitel 8.4 näher eingegangen.

Die **Herzfrequenz (HF)** kann beschrieben werden als die Anzahl der Herzschläge pro Zeitspanne (Minute) (70).

7.4. PiCCO- Pulse Contour Cardiac Output

In diesem Kapitel soll vor allem die PiCCO Technologie als minimal-invasives Verfahren zur Bestimmung des HZVs und weiterer physiologischer Parameter und mit ihr verbunden die transpulmonale Thermodilution näher erläutert werden.

Die PiCCO Technologie (Pulse Contour Cardiac Output) wurde 1997 von dem Münchner Unternehmen Pulsion Medical Systems entwickelt und eingeführt. Sie wird weltweit in über 60 Ländern als erweitertes hämodynamisches Monitoring bei intensivmedizinischen Patienten eingesetzt (73). Die Technologie basiert und vereint zwei physikalischen Messprinzipien: die transpulmonale Thermodilution (TPTD) und die Pulskonturanalyse (69, 72-76). Eine kontinuierliche Messung des HZV wird bei diesem Monitoringverfahren durch die Analyse der Pulskontur (Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve) in Kombination mit der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) berechnet, welche zur initialen Kalibrierung erforderlich ist. Neben dem HZV können noch weitere physiologische und pathophysiologische Parameter, wie das totale zirkulierende Blutvolumen (TBV), das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) sowie das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) gemessen werden (73).

7.4.1. Pulskonturanalyse

Die PiCCO-Technologie bietet die Möglichkeit zur kontinuierlichen Pulskonturanalyse (HZV_{pc}) der invasiv gemessenen Blutdruckkurve. Die dabei gemessene arterielle Druckkurve liefert sowohl Informationen über den Zeitpunkt der Öffnung der Aortenklappe (systolischer Druckanstieg) als auch über das Schließen der Aortenklappe (Einkerbung in der Druckkurve, „dikrote Kerbe“) (73). Der Zeitraum zwischen diesen beiden Zeitpunkten entspricht der Systole. Die Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve ist proportional zum Schlagvolumen (SV) des Herzens (73). Sie spiegelt somit die Menge an Blut wieder, die bei jedem Herzschlag vom linken Ventrikel gepumpt wird (73). Mithilfe der Pulskonturanalyse erfolgt die „beat to beat“ (Schlag zu Schlag) Messung des Schlagvolumens und dient zusammen mit der Herzfrequenz zur kontinuierlichen Berechnung des HZV_s (73). Für den Berechnungsalgorithmus ist ein patientenspezifischer Kalibrierungsfaktor, der über die transpulmonale Thermodilution ermittelt wird, sowie die patientenindividuelle Compliancefunktion der Aorta erforderlich (73).

$$HZV_{PC} = cal \times HR \times \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \times \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Abbildung 5: Formel zur Berechnung des Pulskontur-Herzzzeitvolumens (HZV_{pc})

Mit freundlicher Genehmigung von Pulsion Medical System AG (73).

cal = Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor (mit Thermodilution ermittelt);

HR = Herzfrequenz; $P(t)/SVR$ = Fläche unter der Druckkurve; $C(p)$ = Compliance;

dP/dt = Form der Druckkurve

7.4.2. Transpulmonale Thermodilution

Bei der transpulmonalen Thermodilution handelt es sich um eine Indikatordilutionstechnik, bei der Kälte (entspricht einer negativen Wärmemenge) als Indikator verwendet wird. Die heutzutage verwendeten Indikatordilutionstechniken basieren auf dem von Fick im Jahr 1870 beschriebenen Prinzip. Das Fick'sche Prinzip beruht darauf, dass der Fluss eines aufgenommenen/abgegebenen Indikators der Differenz der Indikatorflüsse am Injektionsort und am Detektionsort entspricht. Somit ist die pro Zeiteinheit aufgenommene Stoffmenge eines Indikators sowohl von der Konzentration des Stoffes als auch von dem Blutfluss pro Zeiteinheit abhängig (2, 70).

Dabei müssen bestimmte Anforderungen an die Indikatorsubstanzen erfüllt werden: Die Markersubstanz muss sich vollständig mit dem Blut vermischen, sie muss im Kreislauf verbleiben und darf nicht metabolisiert werden (75). Das grundsätzliche Prinzip der Indikatordilutionstechnik ist die Bestimmung des HZV über einen in das Blut eingebrachten Indikator, dessen Konzentrationsänderung als Funktion über die Zeit an einem bestimmten Ort stromabwärts im Kreislauf registriert wird (Abb.7) (76).

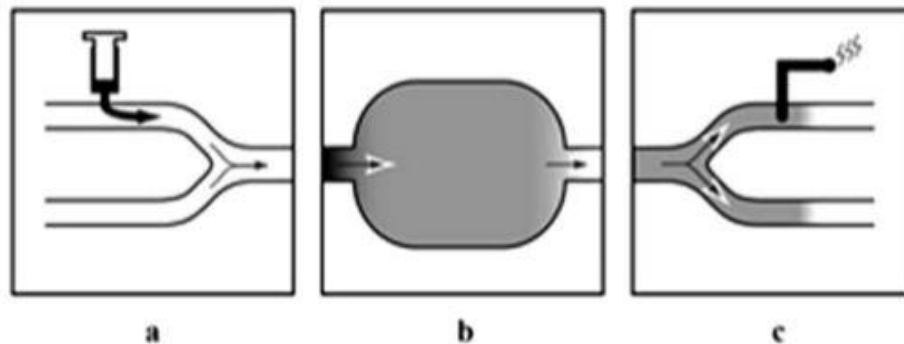


Abbildung 6: Die drei Phasen der Indikatordilution

Entnommen aus Reuter et al. (76) (a) Applikation des Indikators in die Zirkulation, (b) Durchmischung und Verteilung des Indikators in der Blutstrombahn, (c) Detektion der Konzentration des Indikators stromabwärts durch einen Sensor

Bei der PiCCO-Technologie wird für die Messung des HZVs mittels TPTD eine definierte Menge (5-15 ml) isotonische Kochsalzlösung, in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten, zentralvenös injiziert (73). Dabei wird die Injektattemperatur am zentral venösen Katheter (ZVK) durch einen Injektattemperatursensor registriert und an das PiCCO-System übermittelt. Nach der Injektion durchläuft der Indikator das kardiopulmonale System/ intrathorakale Kompartimente, bestehend aus dem rechten Herzen (rechter Vorhof, rechte Kammer), der Lunge und dem linken Herzen (linke Kammer, linker Vorhof) (Abb. 7) (73).

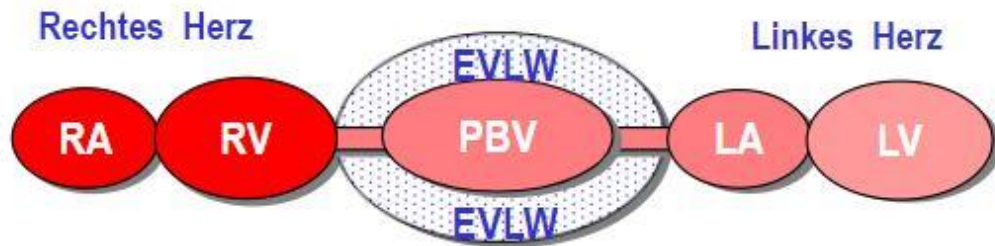


Abbildung 7: Methodik der transpulmonalen Thermodilution: Passage des Indikators durch das kardipulmonale System

Mit freundlicher Genehmigung von Pulsion Medical Systems AG (73). RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, PBV = pulmonales Blutvolumen, Lunge, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel; Nach zentralvenöser Injektion des Kältebolus (Indikator) durchläuft dieser das rechte Herz, danach die Lunge und anschließend das linke Herz bis hin zum Detektionsort, dem arteriellen Thermodilutionskatheter.

Nach Passage dieser Kompartimente wird die Temperatur des Injektats mittels eines Thermistors, der an der Spitze eines 3-5 Fr. starken arteriellen Katheters integriert ist, welcher in der Regel über die *Arteria femoralis* bis in die distale Aorta eingebracht ist, gemessen. Es wird der Temperaturverlauf des Blutes nach Injektion des Indikators gemessen und als Dilutionskurve über die Zeit dargestellt (Abb. 8) (73, 77-79).

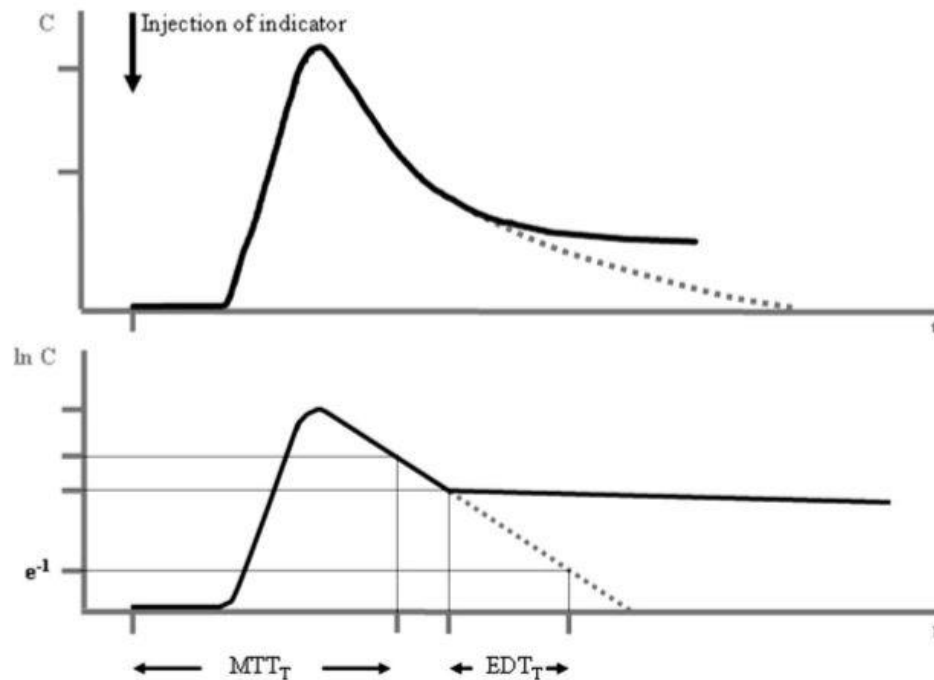


Abbildung 8: Thermodilutionskurve

Mit freundlicher Genehmigung von Reuter et al. (76). Die obere Kurve stellt die klassische Thermodilutionskurve nach Injektion der kalten Kochsalzlösung dar und zeigt die Konzentration des Indikators über die Zeit an. Bei Extrapolation der Kurve (gestrichelte Linie) wird das Rezirkulationsphänomen ausgeschlossen. Die untere logarithmische Kurve erlaubt die Definition der mittleren Durchgangszeit (MTt, mean transit time) und der exponentiellen Abfallszeit des Indikators (DSt, downslope time) (76).

Anhand der Dilutionskurve lässt sich, unter Verwendung einer modifizierten Stewart-Hamilton Gleichung, das HZV bestimmen (80, 81).

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b \times dt}$$

Abbildung 9 Modifizierte Stewart-Hamilton Gleichung zur Berechnung des Herzzeitvolumen

Entnommen aus Pulsion Medical System AG (73). T_b = Bluttemperatur;

T_i = Injekattemperatur; V_i = Injektatvolumen; K = Korrekturkonstante (berücksichtigt das spezifische Gewicht und die spezifische Wärme von Blut und Injektat); $\Delta T_b \times dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve

Die Form der Thermodilutionskurve ist dabei stark abhängig von der Menge der intra- und extravasalen Volumina zwischen dem zentralvenösen Injektionsort und dem zentral arteriellen Detektionsort. Dabei gilt folgendes: Je größer das Volumen im Thorax, desto länger ist die Durchgangszeit des Indikators und umgekehrt. Die Bestimmung der Durchgangszeiten des Indikators ermöglicht somit im Umkehrschluss die Quantifizierung spezifischer Volumina im Thorax (73). Die mittlere Durchgangszeit (MTt, mean transit time) beschreibt die Zeit, nach der die Hälfte des Indikators den Detektionsort passiert hat. Sie wird durch die Halbierungslinie der Fläche unter der Kurve bestimmt. Eine weitere Durchgangszeit ist die exponentielle Abfallzeit (DSt, downslope time), die die Auswaschfunktion des Indikators darstellt. Diese wird aus dem abfallenden Teil der Dilutionskurve ermittelt (73, 74).

7.4.3. Bestimmung intrathorakaler Volumina

Die beschriebenen Durchgangszeiten des Indikators können zur Berechnung bestimmter intrathorakaler Volumina herangezogen werden, welche Rückschlüsse auf den Volumenstatus eines Patienten geben können (73). Das Intrathorakale Thermovolumen (ITTV) ergibt sich aus der Multiplikation der MTt mit dem HZV und stellt das Verteilungsvolumen des Kältebolus dar (Abb. 11) (73, 82). Ein weiterer Parameter ist das pulmonale Thermovolumen (PTV), welches sich aus der Multiplikation des HZV mit der DSt berechnen lässt (Abb.11) (73, 82). Da die DSt immer das Volumen der größten Mischkammer bei hintereinander geschalteten Mischkammern beschreibt und dies im kardiopulmonalen System die Lunge ist, lässt sich die DSt zur Berechnung der PTV heranziehen (73). Ein wichtiger Volumenparameter ist das globale enddiastolische Volumen (GEDV), welches zur Quantifizierung des Vorlastvolumens des Herzens dient. Das GEDV stellt dabei die Summe der enddiastolischen Volumina beider Vorhöfe und Ventrikel dar. Es wird berechnet durch Subtrahieren des PTV vom ITTV (73, 74, 83). Aufgrund der sehr gut korrelierenden Beziehung zwischen dem GEDV und dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV), welche durch Doppelindikator-Verdünnungstechniken in einigen Studien festgestellt wurde, lässt sich folgender Zusammenhang beschreiben: Das ITBV ist gleichbleibend um 25% größer als das GEDV und die Berechnung erfolgt wie nachfolgend: $ITBV = GEDV \times 1,25$ (73, 79).

Das ITBV repräsentiert das gesamte im Herzen und der pulmonalen Strombahn befindliche Blutvolumen, welches diese Kompartimente während der Zeitdauer einer TPTD- Messung durchströmt (73). Die Messung von GEDV und ITBV haben sich in der klinischen Routine aufgrund ihrer Kreislaufrelevanz als hilfreich erwiesen, da sie als volumetrische Parameter zur Abschätzung der Vorlast den Füllungsdrücken, wie z.B. dem ZVD überlegen sind (72). Bei intensivmedizinischen Patienten mit einer Schädigung der Lunge, einem hydrostatischen Lungenödem oder mit einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS, acute respiratory distress syndrome) kommt es zum Austritt von Flüssigkeit, welche sich im interstitiellen oder alveolären Raum sammelt. Aufgrund der sich sammelnden Flüssigkeit kommt es zum gestörten Gasaustausch bis hin zum möglichem Lungenversagen. Mittels der TPTD kann das Ausmaß des Lungenödems quantifiziert werden. Das EVLW wird berechnet aus der Differenz von ITTV und ITBV (73, 74).

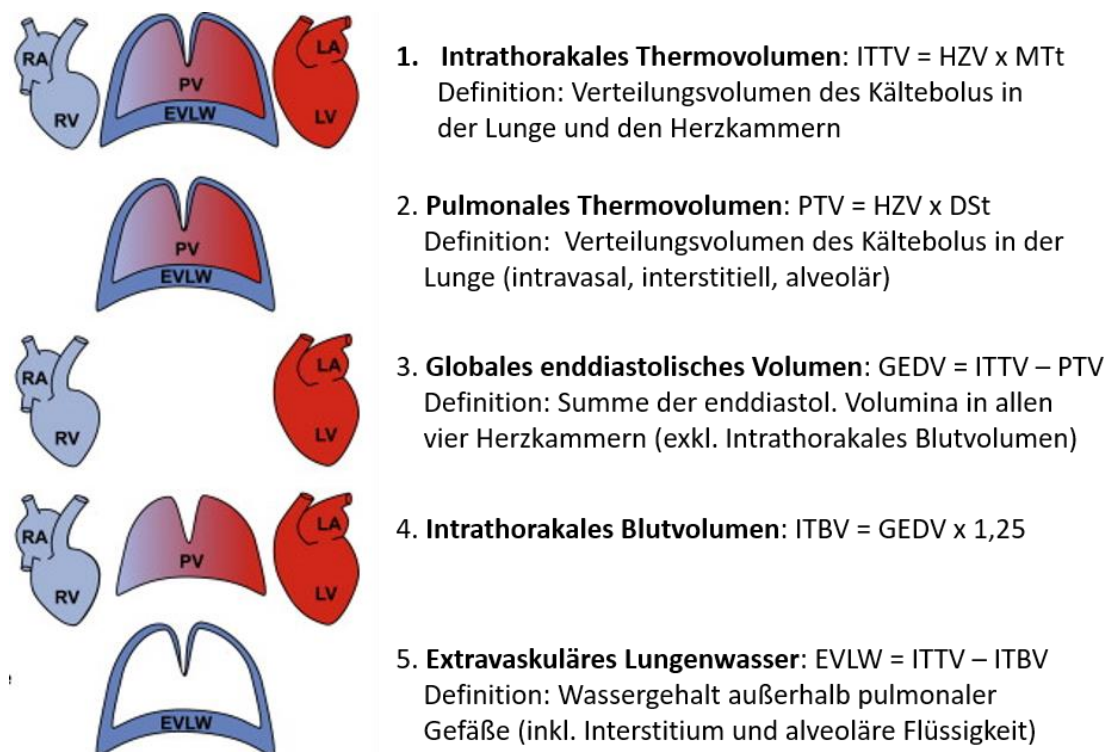


Abbildung 10: Prinzipien und Formeln der intrathorakalen Volumina und des extravaskulären Lungenwassers

Ins Deutsche übersetzt; Entnommen aus Laight et al. (82): RA = rechtes Atrium; RV = rechter Ventrikel; PV = pulmonale Gefäße; EVLW = extravaskuläres Lungenwasser; LV = linker Ventrikel; LA = linkes Atrium

7.4.4. Bestimmung globaler indizierter Parameter

Um Parameter, wie das HZV, das GEDV und der systemische Gefäßwiderstand (SVR) besser vergleichen zu können, werden diese auf die Körperoberfläche in m^2 (BSA, body surface area) bezogen und dadurch normalisiert. Das EVLW wird dagegen auf das Körpergewicht in kg indiziert. Durch die Indizierung der Parameter werden der Einfluss von Gewicht und Körpergröße ausgeglichen.

7.4.4.1. Globaler Blutfluss – HI und SVI

Durch die Indizierung des HZVs ergibt sich als Parameter der Herzindex (HI). Dieser gibt die Menge an Blut an, die vom Herzen pro Minute gepumpt wird, bezogen auf die Körperoberfläche (Verhältnis von HZV zur Körperoberfläche) (73-75, 84). Somit verkörpert der Herzindex den globalen Blutfluss und kann diskontinuierlich mittels der TPTD bestimmt werden (73). Der Herzindex stellt das Produkt aus dem Schlagvolumenindex (das Schlagvolumen indiziert auf die Körperoberfläche) und der Herzfrequenz dar und wird von diesen beeinflusst (73). Der Schlagvolumenindex ist wiederum abhängig von der Vorlast, der Nachlast und der Kontraktilität des Herzens (2, 73). Somit reicht die Kenntnis über den HI allein nicht aus, um eine adäquate therapeutische Entscheidung zu treffen, sodass die Determinanten des HIs in die Entscheidung mit einbezogen werden sollten (2).

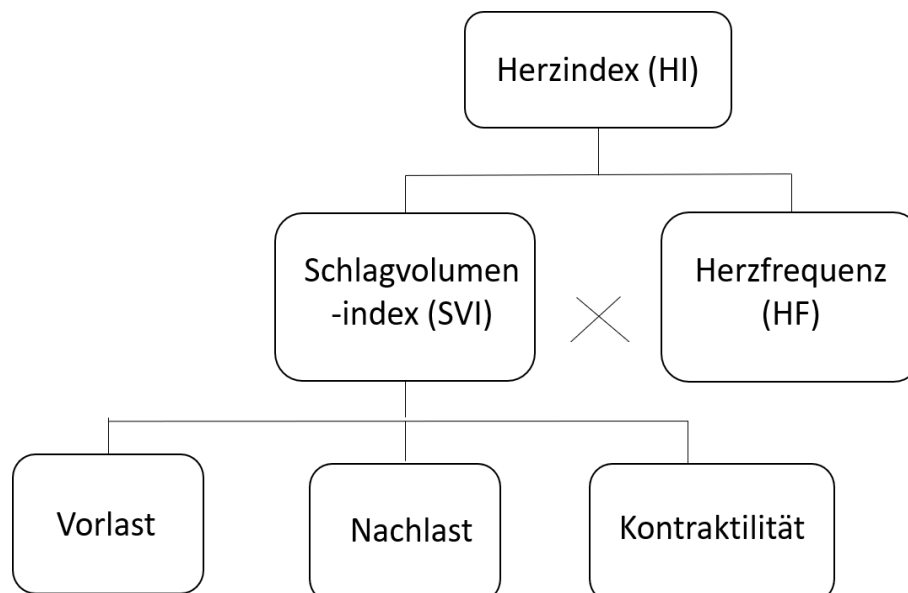


Abbildung 11: Determinanten des Herzindexes (HI)

Mit freundlicher Genehmigung von Pulsion Medical System AG (73).

7.4.4.2. Vorlast – GEDI

Die Vorlast wird durch den globalen enddiastolischen Index (GEDI) beschrieben und entspricht dem GEDV bezogen auf 1m^2 Körperoberfläche (73). Ein erhöhtes enddiastolisches Volumen entspricht somit einer erhöhten Vorlast und beeinflusst das Schlagvolumen und somit auch das HZV bzw. den Herzindex (73, 74). Der volumetrische Parameter GEDI wird vor allem zur zielgerichteten Steuerung der Volumentherapie herangezogen (72-74). In einer Studie von Reuter et al. konnte gezeigt werden, dass bei kardiochirurgischen Patienten der GEDI ein zuverlässiger Vorlastparameter ist und eine enge Korrelation mit dem Schlagvolumen und dessen Veränderung nach Volumenzufuhr aufweist (76).

7.4.4.3. Nachlast – SVRI

Die Nachlast (SVRI) stellt, neben der Vorlast, eine weitere Determinante des Schlagvolumens bzw. des HZVs dar und wird nach Ermittlung des mittleren arteriellen Drucks (MAD), des ZVDs und des HIs mit folgender Formel berechnet: $SVRI = ((MAD - ZVD)/HI) \times 80$ (73). Je höher die Nachlast des Herzens ist, desto niedriger ist das HZV und umgekehrt. Wird die Nachlast des Herzens erhöht, muss dieses mit mehr Kraft gegen den Widerstand pumpen, um die gleiche Menge an Blut durch den Kreislauf zu befördern (73).

7.4.4.4. Cardiac Power Index – CPI

Eine weitere Determinante des Schlagvolumens ist die Kontraktilität des Herzens, welche unabhängig von der Vor- und Nachlast ist (70). Eine direkte Bestimmung der Kontraktilität ist nicht möglich, daher werden Surrogatparameter zur Einschätzung der Kontraktilität herangezogen (73). Beschrieben werden kann die Kontraktilität durch den Cardiac Power Index, welcher durch die Formel $HZV \times MAD \times 0,0022$ berechnet werden kann. Als Produkt aus Fluss und Druck, beschreibt der CPI die Leistung des Herzens als hydraulische Pumpe. Der CPI repräsentiert die volumen- und druckgenerierte Leistung (hydraulische Arbeit pro Zeiteinheit) des Herzens in Watt pro 1m^2 Körperoberfläche (73). In einigen Studien wird der CPI als der stärkste unabhängige Parameter für die Prognose der Mortalität von Patienten im kardiogenen Schock beschrieben (85, 86).

7.4.4.5. Lungenödem – ELWI und PVPI

Zur Beurteilung eines Lungenödems kann der Parameter ELWI (EVLW auf das Körpergewicht in kg bezogen) herangezogen werden. Er ermöglicht die frühzeitige Erkennung eines Lungenödems und ist dabei effektiver als beispielsweise eine röntgenologische Untersuchung des Thorax (73, 83). Die Messung des ELWI wird durch einen Pleuraerguss nicht beeinflusst. Der ELWI ist einer der besten lungen-spezifischen Parameter zur Beurteilung des Schweregrads einer pulmonären Krankheit sowie bei der Vorhersage des Outcomes bei Patienten mit ARDS (83). In Kombination mit dem ELWI kann der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) interpretiert werden. Dieser ermöglicht die Unterscheidung zwischen einem hydrostatischem und einem permeabilitätsbedingtem Lungenödem (73). Der PVPI wird aus dem Quotienten von EVLW und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) berechnet (73).

7.4.5. Vor- und Nachteile der PiCCO-Technologie

Die PiCCO-Technologie erfährt immer mehr klinische Akzeptanz. Gerade im direkten Vergleich mit dem Pulmonalarterienkatheter (PAK), der seit Jahrzehnten als Goldstandard in der Klinik gilt, weist das PiCCO-System einige klinische Vorteile auf. Im Gegensatz zum PAK ist die PiCCO-Technologie weniger invasiv und weist eine geringere Komplikationsrate auf. Neben dem zentralvenösen Zugang wird ein weiterer arterieller Zugang benötigt, der sowohl für die HZV-Messung, als auch zur Blutdruckmessung und für Blutabnahmen genutzt werden kann. Zudem ist das System einfach aufgebaut, leicht verständlich und die Genauigkeit der Messwerte ist nicht Benutzer abhängig (87). Des Weiteren kann eine kontinuierliche Pulskonturanalyse erfolgen, durch die Kombination der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse (73). Außerdem ermöglicht die Passage des Indikators durch die intrathorakalen Kompartimente die Bestimmung von volumetrischen Parametern insbesondere des Vorlastvolumens GEDV und des extravaskulären Lungenwassers (73). Durch die Messung volumetrischer Parameter anstelle von druckbasierten Parameter, wie des ZVD oder des Lungenkapillaren-Verschlussdrucks (PCWP), entfällt der teilweise unpräzise Rückschluss von Druck- auf die entsprechenden Volumenparameter (72, 88). Dennoch gibt es auch Nachteile bei der Anwendung des PiCCO-Systems. Die Messergebnisse können unter anderem durch Klappeninsuffizienzen und durch intrakardiale Shunts beeinflusst werden (74, 87).

Zudem ist die Pulskonturanalyse unzuverlässig bei Patienten mit Arrhythmien (Vorhofflimmern), Aortenklappenanomalien und mechanischer Kreislaufunterstützung (72). Im Vergleich zum PAK lassen sich hier keine pulmonalarteriellen Drücke messen. So wie bei jeder Punktion eines Gefäßes und beim Legen eines Zugangs können auch beim Legen des arteriellen Katheters Komplikationen, wie Entzündung, Infektion, Blutung und Thrombosen auftreten (69, 72, 75, 87).

7.5. Therapieoptionen bei eingeschränktem HZV

Eine akute hämodynamische Instabilität infolge eines septischen Schocks oder einer Herzinsuffizienz, die mit Hyper- oder Hypovolämie und einem erniedrigten HZV einhergehen, erfordert ein schnelles Handeln (67). Zur Verfügung stehen dabei die Volumentherapie und die Applikation von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen (Katecholaminen). Ziel eines adäquaten Therapiemanagements ist eine ausreichende periphere Sauerstoffversorgung, die maßgeblich ist für den Erhalt der Homöostase des Organismus (2, 67). Zur Einschätzung eines intravasalen Volumenmangels und der individuellen Volumenreagibilität des Patienten haben sich volumetrische Parameter, wie das GEDV und das ITBV, als praktikabel erwiesen (88).

Zur Verfügung stehen dabei folgende Infusionslösungen:

- **Kristalloide Lösungen:** Die Kristalloiden Lösungen unterscheiden sich zum Teil in ihrer Elektrolytzusammensetzung und in ihrer Osmolarität. Ihr gemeinsames Hauptmerkmal ist aber das Fehlen von Makromolekülen, dadurch verteilen sich die Lösungen im gesamten extrazellulären Raum (EZR). Zu den kristalloiden Lösungen zählen niederprozentige Glukoselösungen (Glukose 5%), Ringerlactat-Lösungen sowie die physiologische Kochsalzlösung (89, 90).
- **Kolloidale Lösungen:** Im Gegensatz zu den kristalloiden verbleiben die kolloidalen Lösungen nach der Infusion im intravasalen Raum und zeichnen sich durch großmolekulare Substanzen aus. Kolloidale Lösungen, vor allem hyperonkotische, können zu einem zusätzlichen Flüssigkeitsstrom vom Interstitium in den Intravasalraum führen und werden daher auch als Plasmaexpander bezeichnet. Als Lösungen stehen Humanalbuminlösungen und Hydroxylstärke (HES) zur Verfügung (89, 90).

- **Bluttransfusionen:** Kommt es im Rahmen der Operation zu einer schweren anhaltenden, chirurgisch noch nicht beherrschten Blutung, so sollte eine Bluttransfusion umgehend durchgeführt werden. Bei einem Hb <8 g/dl (Hämoglobin) oder einem Hb von 8-10 g/dl mit Anzeichen einer Sauerstoffmangelversorgung (Ischämiezeichen: Tachykardie, Hypotonie, ST-Streckenverlängerung) sollte in jedem Fall eine Bluttransfusion erfolgen (91, 92).

Lässt sich durch die Volumensubstitution keine ausreichende hämodynamische Stabilität erreichen, werden zur weiteren Kreislauftherapie meist vasoaktive Substanzen wie Katecholamine verwendet.

- **Noradrenalin:** Noradrenalin (NOR) zählt zu den körpereigenen Katecholaminen und wird in den Nervenendigungen sowie in der Nebenniere produziert. Es besitzt die stärkste α -Rezeptorstimulation von allen Katecholaminen. Durch diese Rezeptorstimulation steigt der periphere Gefäßwiderstand an. Es kommt zu einer Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks bei fast unverändertem HZV. Bei steigender Dosierung des NOR steht die α -Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion im Vordergrund. Der Einsatz von NOR ist angezeigt, wenn trotz Volumentherapie (Vorlastoptimierung) und ausreichendem HZV kein ausreichender Blutdruck sichergestellt werden kann, wie z.B. im septischen Schock (90, 93).
- **Adrenalin:** Ebenso wie NOR zählt auch Adrenalin (SUPRA) zu den körpereigenen Katecholaminen und besitzt sowohl eine α - als auch β -rezeptoragonistische Wirkung. Die Wirkeffekte von Adrenalin sind dosisabhängig. Im niedrigen Dosisbereich werden vor allem die β -Rezeptoren angesprochen, dies bewirkt am Herzen eine positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung. In der Peripherie kommt es zu einer Vasodilatation. Dagegen überwiegt mit steigender Dosierung die α -adrenerge Wirkung; es kommt zu einer Vasokonstriktion mit folgender Steigerung der Herzfrequenz, des HZVs sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Als Nebenwirkungen von Adrenalin können Tachykardien und Arrhythmien, die mit Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einhergehen (90, 93).

Um die Entscheidungsfindung anhand der gemessenen hämodynamischen Parameter für den klinischen Einsatz zu vereinfachen, entwickelte Pulsion Medical einen Therapialgorithmus sowie einen Entscheidungsbaum (73, 94).

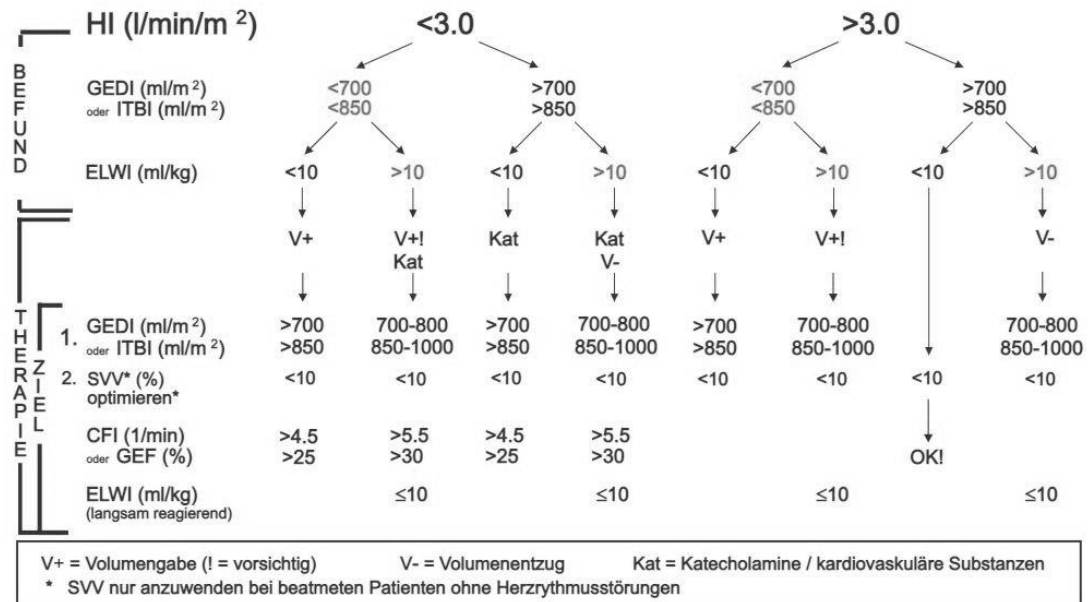


Abbildung 12: Hämodynamisches Entscheidungsmodell

Mit freundlicher Genehmigung von Pulsion Medical System AG (94, 95). HI = Herzindex, GEDI = globaler enddiastolischer Volumenindex, ITBI = intrathorakaler Blutvolumenindex, ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex, V+ = Volumengabe, V- = Volumenreduktion, K = Katecholamine/ vasoaktive Substanzen

7.6. Ermittelte Normwerte von Pavianen mittels PiCCO-Technologie

Im Bereich der kardialen Xenotransplantationsforschung von Schwein zu Pavian wurden von der Gruppe Längin et al. Normwerte für bestimmte hämodynamische Parameter, gemessen mittels transpulmonaler Thermodilution über das PiCCO-System, ermittelt (96). Die Normwerte wurden für folgende Parameter für den Pavian aufgestellt: Blutdruck, Herzrate, zentral venöser Druck, Herzindex (HI), Schlagvolumenindex (SVI), systemisch Gefäßwiderstandsindex (SVRI), globales enddiastolischer Volumen Index (GEDI) und extravaskulärer Lungenwasser Index (ELWI). Die Datensätze stammen von n = 47 Pavianen zwischen 3 und 11 Jahren, welche sowohl männlich als auch weiblich waren und deren Körpergewicht zwischen 10 und 34 kg lag (96).

Die transpulmonalen Thermodilutionsmessungen wurden im „steady state“ (Gleichgewichtszustand) nach Einleitung der Narkose und vor dem Beginn der chirurgischen Tätigkeiten durchgeführt (96). In nachfolgender Tabelle 4 a) und b) sind die von der Arbeitsgruppe Längin et al. ermittelten Normwerte für das hämodynamische Monitoring sowie für Messwerte der transpulmonalen Thermodilution beim Pavian dargestellt (96). Um die absoluten Werte zu normalisieren, wurden diese auf die Körperoberfläche (BSA) mittels folgender Formeln indiziert: $0.078 \times TBW^{0.664}$ (weibliche Paviane), oder $0.083 \times TBW^{0.639}$ (männliche Paviane), wobei TBW als total body weight dem totalen Körpergewicht in kg entspricht (96). Das EVLW wurde auf das Körpergewicht in kg bezogen (96).

a)	Pavian			Mensch
	Mean	Median	95% Intervall	Referenz
SAD (mmHg)	124 ± 24	125	77-167	<120
DAD (mmHg)	79 ± 20	84	43-113	<80
MAD (mmHg)	99 ± 22	102	62-136	70-90
HF (S/min)	93 ± 13	92	71-126	50-100
ZVD (mmHg)	8 ± 5	5	1 – 7	2 – 6

b)	Pavian			Mensch
	Mean	Median	95% Intervall	Referenz
HI (l/min/m ²)	4,2 ± 0,9	4,2	2,5-6,1	3,0-5,0
SVI (ml/m ²)	47 ± 15	44	24-93	40-60
SVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	1823 ± 581	1873	766-2986	1700-2400
GEDI (ml/m ²)	523 ± 103	519	340-776	680-800
ELWI (ml/kg)	10 ± 3	9	5 – 15	3 – 7
PVPI	2,6 ± 0,6	2,5	1,6 – 4,3	1,0 – 3,0

Tabelle 4: Ermittelte Normwerte für Paviane

Modifiziert nach Längin et al. (96): a) Hämodynamische Parameter: SAD = systolisch arterieller Druck, DAD = diastolisch arterieller Druck; MAD = mittlerer arterieller Druck; HF = Herzfrequenz, ZVD = zentralvenöser Druck; b) Thermodilutionsparameter: HI = Herzindex; SVI = Schlagvolumenindex; SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex; GEDI = globales enddiastolischer Volumenindex; ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex; PVPI = pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex

Beim Vergleich der gemessenen Werte von Pavianen mit den Referenzwerten vom Menschen zeigten sich beim HI und SVI keine Unterschiede. Alle weiteren Parameter unterschieden sich deutlich und lagen außerhalb vom menschlichen Referenzbereich. Der MAD und die Herzrate sind im Pavian deutlich höher als im Menschen. Der SVRI des Pavians ist dem des Menschen sehr ähnlich. Der Vorlastparameter GEDV ist beim Pavian niedriger als beim Menschen und liegt außerhalb vom Referenzbereich. Im Vergleich dazu liegt der ELWI, als Parameter für ein Lungenödem, vom Pavian über den Referenzwerten des Menschen (96).

Gerade in Bezug auf das perioperative Flüssigkeitsmanagement werden Normwerte dringend benötigt, um eine adäquate Therapie zu gewährleisten. Es konnte gezeigt werden, dass Werte von anderen Tierarten alters- und speziesabhängig sind und somit nicht auf die Xenotransplantationsstudie von Schwein zu Pavian übertragen werden können (96). Wie bereits in Kapitel 8.4 ein Entscheidungsbaum zur Therapiefindung für den Menschen aufgezeigt wurde, so wurde ein Entscheidungsbaum in Bezug auf die erhobenen Normwerte beim Pavian erstellt, um eine Entscheidungsfindung für die Therapie zu vereinfachen (96).

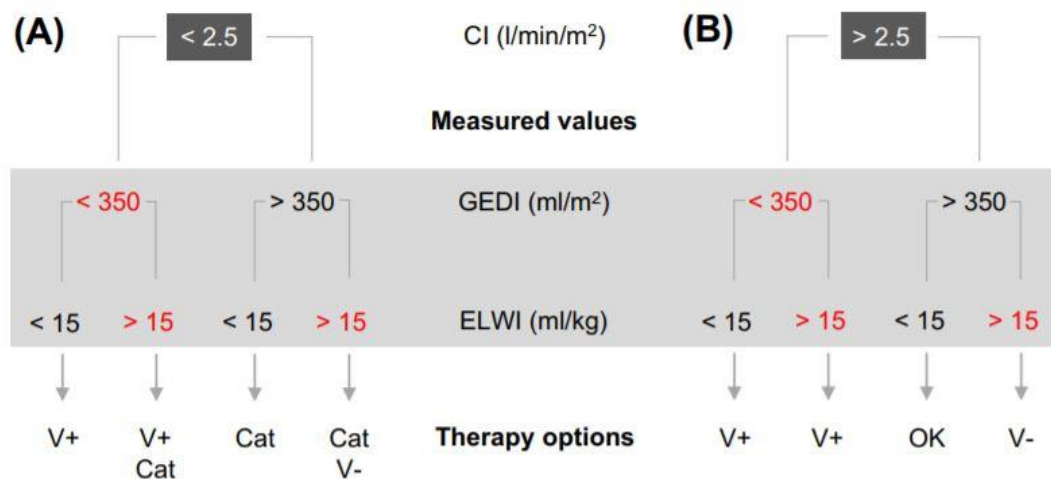


Abbildung 13: Hämodynamisches Entscheidungsmodell mit Normwerten für Paviane

Entnommen aus Längin et al. (96): CI = Cardiac Index/ Herzindex, GEDI = globaler enddiastolischer Volumenindex, ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex, V+ = Volumengabe, V- = Volumenreduktion, K = Katecholamine/ vasoaktive Substanzen

III. ZIELSETZUNG

Die kardiale orthotope Xenotransplantation von Schwein zu Pavian stellt ebenso wie die Herztransplantation beim Menschen eine umfangreiche, komplexe und anspruchsvolle Operation dar. In diesem Kontext darf ein adäquates und zuverlässiges intraoperatives Monitoring zur Überwachung des Patienten nicht fehlen. Wichtige Parameter wie der Herzindex, die Vorlast, die Nachlast sowie weitere physiologische Parameter können die Wahl der Therapie optimieren und das Outcome des Patienten verbessern.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren: i) die Überprüfung der Eignung von genetisch modifizierten Schweinen für die Xenotransplantation aus hämodynamischer Sicht, ii) die Beschreibung der hämodynamischen Veränderungen nach orthotoper Xenotransplantation von Schweineherzen in Paviane, iii) der Vergleich zwischen zwei verschiedenen Methoden zur Organpräservierung (ischämisch und nicht-ischämisch) anhand der Auswirkungen auf hämodynamische Messgrößen nach Xenotransplantation.

IV. MATERIAL UND METHODEN

Im Rahmen der Xenotransplantationsforschung wurden zwei Versuchsmodelle in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt: i) die kardiale orthotope Xenotransplantation von Schwein zu Pavian und ii) ex-vivo Perfusionsversuche mit humanem Blut im Langendorf Modell mit schlagenden Schweineherzen (97, 98). Die in dieser Doktorarbeit durchgeführten hämodynamischen Messungen wurden sowohl während/nach der orthotop kardialen Xenotransplantation, als auch während der Operation für den Perfusionsversuch durchgeführt. Dadurch wurde die Versuchstierzahl möglichst gering gehalten („Reduction“, „3R“) (99).

1. Versuchstiere

Die Haltung und Pflege, der in dieser Doktorarbeit untersuchten Tiere, erfolgte in den Tierstallungen des Institutes für chirurgische Forschung/ Walter-Brendel-Zentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München am Standort München Großhadern. Eine tägliche intensive Betreuung und Pflege der Tiere wurde durch ausgebildete Tierpfleger und Tierärzte gemäß dem Tierschutzgesetz (TierSchG, Fassung vom 18.05.2006, zuletzt geändert durch Art. 1 vom 17.12.2018) und der Tierschutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV) gewährleistet. Das Projekt wurde genehmigt und kontrolliert durch die Regierung von Oberbayern mit den Aktenzeichen ROB-55.2-2532-Vet_02-14-18; 55.2-2532-Vet_03-18-14; 55.2-2532-Vet_03-18-16; 55.2-1-54-2535.3-20-08; 55.2-1-54-2535.3-38-09 und 55.2.-1-54-2532.3-40-13.

1.1. Schweine

Als Versuchstiere wurden für die im Rahmen der Xenotransplantationsstudie durchgeführten ex-vivo Perfusionsversuche mit humanen Blut wildtyp (wt) und genetisch modifizierte (gm) Schweine der Rasse Deutsche Landrasse eingesetzt. Für das zweite Versuchsmodell, die orthotope kardiale Xenotransplantation von Schwein zu Pavian, wurden als Spendertiere genetisch modifizierte Schweine der Rasse Deutsche Landrasse verwendet.

Die Züchtung aller Schweine erfolgte am Institut für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die genetisch modifizierten Tiere verfügten über mindestens eine der in Tabelle 5 aufgeführten genetischen Modifikationen.

GGTA1 KO	Knockout des Gens für die α -1,3-Galctosyltransferase, keine Expression von α 1,3-Gal Epitopen auf der Endotheloberfläche, Pavian und Mensch besitzen gegen diese α 1,3-Gal-Antigene präformierte xenogene Antikörper, Knockout soll eine hyperakute Abstoßungsreaktion verhindern
hCD46	Expression von humanem CD46 (hCD46); CD46 ist ein Komplementregulator, der die Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen/ Antikörpervermittelten Weg verhindern soll, einer hyperakuten Abstoßungsreaktion soll so entgegengewirkt werden
hTM	Expression von humanem Thrombomodulin (hTM), wirkt über eine Aktivierung von Protein C der Bildung von Fibrin entgegen, es besteht eine Inkompatibilität von Thrombomodulin zwischen nicht-humanen Primaten und Schweinen; eine thrombotische Mikroangiopathie in der Mikrozirkulation soll so verhindert werden

Tabelle 5: Relevante genetische Modifikationen der verwendeten Schweine

Der Erfolg der genetischen Modifikation der Tiere wurde jeweils noch im Herkunftsbetrieb mittels Schwanzspitzenbiopsie und PCR überprüft. Zusätzlich wurden eine tierärztliche Allgemeinuntersuchung und eine Auskultation des Herzens durchgeführt. Eine Woche vor Versuchsbeginn wurden die verwendeten Tiere in die Versuchstierhaltung des Walter-Brendel-Zentrums eingestallt. Bei den Stallungen handelte es sich um Innenboxen mit uneingeschränktem Zugang zu frischem Wasser sowie einem dauerhaften Zugang zu nichtüberdachten Ausläufen. Um tiergerechte und standardisierte Bedingungen zu gewährleisten, wurde eine Temperatur von 20-24°C und eine Luftfeuchte von 50-75% in den Stallungen gemäß den Vorgaben angestrebt. Zusätzlich wurden den Schweinen Wärmelampen zur Verfügung gestellt. Der Zugang zur Tierhaltung war nur berechtigtem und geschultem Personal erlaubt, um den Stress für die Tiere zu minimieren. Zur Einhaltung der Hygienebestimmungen sowie zur Minimierung der Keimbelastung der Tierhaltung, erfolgte der Zutritt zur Tierhaltung durch eine Hygieneschleuse. Hier wurden die Hände desinfiziert, ein weißer Einmal-Overall sowie Mundschutz, Haube, Handschuhe und Überziehschuhe wurden angezogen.

Für die Xenotransplantation sowie für die Perfusionsstudien wurden männliche und weibliche Tiere mit einem Körpergewicht zwischen 10-35 kg und einem Alter von circa 6-16 Wochen verwendet. Bei Erreichen des passenden Körpergewichtes der Schweine und somit einer Kompatibilität der Herzgröße des Spenders mit dem Empfänger wurde die Herztransplantation durchgeführt (Spendertier: ca. 75%-100% des Körpergewichts des Empfängers). Um mögliche Klappenfehler ausschließen zu können, wurde bei jedem Schwein circa eine Woche vor geplanter Transplantation eine Echokardiographie durchgeführt. Bei den Tieren, die für den Perfusionsversuch vorgesehen waren, wurde auf eine echokardiographische Untersuchung verzichtet.

1.2. Paviane

Bei den Empfängern der porcinen Herzen handelte es sich um Paviane der Arten *Papio anubis* und *Papio hamadryas*, die aus der Versuchstierzucht des Deutschen Primatenzentrums (DPZ, Leibniz-Institut) in Göttingen stammten. Die Tiere wurden bereits im DPZ auf mögliche Infektionen und Zoonosen, wie z.B. Tuberkulose, Hepatitis A, B, C und SIV serologisch und bakteriologisch getestet. Die kardiale Xenotransplantation wurde an männlichen Tieren mit einem Körpergewicht von 11 bis 25 kg und einem Alter von 3 bis 7 Jahren durchgeführt. Eine Einstellung der Tiere erfolgte mindestens 3 Wochen vor dem geplanten Versuch, damit die Tiere sich an die neue Umgebung sowie an die neuen Artgenossen/ Gesellschaftstiere gewöhnen konnten. Vor und nach erfolgtem Transport wurde der gesundheitliche Zustand der Tiere durch einen Tierarzt kontrolliert und beurteilt. Als Beschäftigungsmaterial für die Tiere dienten Seile, Sitzbretter, Jutesäcke sowie Bälle aus Hartgummi, die mit Nüssen und Ähnlichem gefüllt wurden. Zusätzlich hatten die Tiere präoperativ einen uneingeschränkten Zugang zu einem Außenauslauf, der über eine Art Rundgang mit den anderen Käfigen in Verbindung stand und den Tieren somit ausreichend Bewegungs- und Ausweichmöglichkeiten bot. Der uneingeschränkte Zugang zu frischem Trinkwasser war in jedem Käfig vorhanden. Die Raumtemperatur und die Luftfeuchtigkeit entsprachen den vorgegeben Werten (T 22-25°C, LF 40-70%). Der Zugang des wissenschaftlichen Personals erfolgte, wie oben bei den Schweinen beschrieben, über eine Schleuse. Vor dem Zutritt zur Tierhaltung mussten Schutzkleidung, Haube, Mundschutz und Handschuhe angelegt werden.

Das Futterangebot für die Tiere umfasste ein regelmäßig wechselndes regionales/ saisonales Angebot an Gemüse sowie heimische und exotische Früchte. Als besondere Leckereien wurden hart gekochte Eier sowie diverse Nuss- und Trockenobstsorten angeboten. Ein täglich wechselndes Enrichment und Beschäftigungsmaterial in Form von Hartgummispielzeugen (The KONG Company, Salisbury, United Kingdom) gefüllt mit Nüssen sowie Jutesäcke und „Geschicklichkeitsspiele“ wurde durch die zuständigen Tierärzte und Tierpfleger gewährleistet.

2. Durchführung hämodynamischer Messungen bei genetisch modifizierten Schweinen

Für die hämodynamischen Messungen wurden neben 47 Wildtyp-Schweinen auch 8 genetisch modifizierte Schweine untersucht, die in folgende 2 Gruppen eingeteilt wurden:

Gruppe 1 (n = 45): wt-Schweine, Kontrolltiere

Gruppe 2 (n = 8): gm-Schweine (hCD46 (n = 6); GGTA1-KO, hCD46, hTM (n = 2))

Für die Perfusionsversuche wurde das explantierte Schweineherz in ein ex-vivo Perfusionssystem nach Langendorff (Eigenanfertigung der Arbeitsgruppe) eingesetzt und mit 500 ml frischem Blut von einem humanen Spender perfundiert. Das Perfusionssystem bestand aus einem Schlauchsystem, einem Oxygenator, einer Rollerpumpe, einem Heizgerät, einem Filter und einem Blutreservoir (97). Das Modell diente dazu, immunologische xenogene Reaktionen zwischen dem arbeitenden porcinen Herzen und dem humanen Blut zu untersuchen (97, 98).

2.1. Anästhesie

Alle Tiere wurden 12 Stunden vor dem geplanten Versuch nüchtern gehalten.

Die Prämedikation der Schweine erfolgte durch eine intramuskuläre Injektion von 10 mg/kg Azaperon (Stresnil 40mg/ml, Elanco Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland), 10 mg/kg Ketamin (Ketamin 100 mg/ml, Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland) und 0,02 mg/kg Atropin (Atropinsulfat 0,5 ml/mg, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Nach Ruhigstellung wurden zwei periphere venöse Zugänge (Introcan-Safety® 18G und 20G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in je eine Ohrvene gelegt, damit eine Volumenapplikation und Medikamentengabe jederzeit erfolgen konnte.

Die Einleitung der Narkose sowie die Aufrechterhaltung erfolgte durch intravenöse Gabe von 1 mg/kg Propofol (Propofol 20% 20 mg/ml, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) sowie 0,01 mg/kg Fentanyl (0,5 mg/ 10 ml, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Eine ausreichende Analgesie wurde sichergestellt durch wiederholte Bolusapplikation von 0,01 mg/kg Fentanyl alle 30 bis 45 Minuten. Nach Applikation von 0,1 mg/kg Propofol erfolgte die endotracheale Intubation mit einem Spiraltrachealtubus der Gr. 5,0; 6,0; 6,5 (Safety Flex Mallinckrodt™ Lo-Contour Oral/Nasal Trachealtube cuffed reinforced, Covidien, Irland). Im Anschluss wurden die Tiere an das Beatmungsgerät (Servo Ventilator 990, Siemens, Berlin, Deutschland) angeschlossen und druckkontrolliert beatmet. Eine Anpassung der Ventilation erfolgte an das gemessene endexpiratorische CO₂. Die Fixation der Schweine erfolgte in Rückenlage auf dem Operationstisch (Maquet GmbH Getinge Group, Göteborg, Schweden) mit Hilfe von Lagerungshilfen (Eigenanfertigung der Arbeitsgruppe). Zum intraoperativen Monitoring der Vitalfunktionen wurde ein Elektrokardiogramm mit Ableitung nach Eindhoven (Siemens, Berlin, Deutschland) angeschlossen, ein Pulsoxymeter (Siemens, Berlin, Deutschland) an die Zungenspitze des Tieres sowie eine Blutdruckmanschette (Comfort Care Pediatric 14 - 21,5 cm, Philips, Amsterdam, Niederlande) am Hinterlauf angebracht.

2.2. Durchführung der Messungen

Im weiteren Verlauf wurde das Tier beidseits im Bereich der Drosselrinne gründlich rasiert und die Haut im Bereich des geplanten Schnitts mit einem Abwaschset (Fuhrmann Medical s.r.o, Harbatov, Tschechien) und Codantinktur (Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) desinfiziert. Im Bereich der *Vena jugularis* wurde ein 4 - 5 cm langer Schnitt mit dem Kauter gesetzt und das darunter liegende Gewebe stumpf präpariert, bis die *V. jugularis* ausreichend sichtbar und freigelegt war. Mittels Seldinger-Technik wurde im Anschluss der ZVK (4Fr, 5.5Fr oder 7Fr single/multi-lumen central venous catheter; Arrow International, USA; inkl. Kanüle, Dilatator, Führungsdraht) in der Vene platziert und fixiert.

Bei der Seldinger-Technik handelt es sich um die angewendete Standardtechnik für die Katheterisierung von Arterien und Venen (Abb. 14): Das Gefäß wurde mit einer Punktionskanüle punktiert, durch die Punktionskanüle wurde schließlich ein Führungsdraht vorgeschoben. Unter Fixierung des Führungsdrahts wurde im Anschluss die Kanüle entfernt und danach der ZVK über den Führungsdraht in das Gefäß bis zu der gewünschten Position vorgeschoben. Der Führungsdraht konnte nun entfernt werden. Der ZVK wurde mit einem Ethibond 2-0 Faden (Ethicon, USA) an der Haut fixiert.

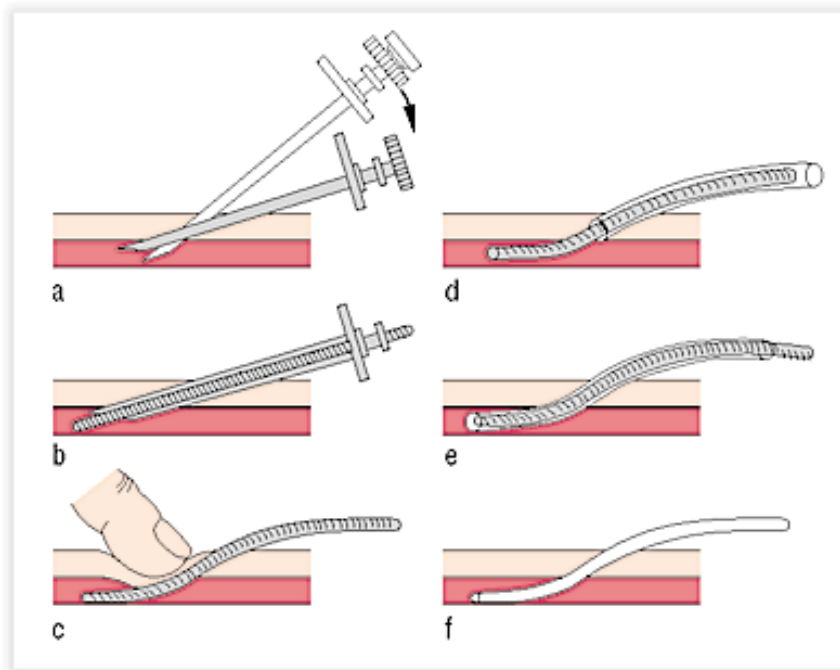


Abbildung 14: Seldinger-Technik

Entnommen aus Roche Lexikon Medizin, Urban & Fischer (100, 101): (a) Punktieren des Gefäßes mit einer Punktionskanüle, (b) Vorschieben des Führungsdrahts durch die Punktionskanüle, (c) Entfernen der Kanüle unter Fixierung des Führungsdrahts, (d) Einführen des Katheters über den Führungsdraht, (e) Vorschieben des Katheters bis zur gewünschten Position, (f) Entfernen des Führungsdrahts

Im Anschluss wurde das Injektattemperatursensorgehäuse des PiCCO Systems entlüftet und mit dem distalen Lumen des ZVK verbunden. Das Temperaturverbindungskabel und das Injektattemperatursensorkabel wurden an das PiCCO Plus Modul angeschlossen, das Injektattemperatursensorgehäuse wurde mit dem Injektattemperatursensorkabel verbunden.

Auf der kontralateralen Seite wurde, wie oben beschrieben, die Haut des Tieres im Bereich der Drosselrinne rasiert, desinfiziert und der Hautschnitt unter sterilen Kautelen durchgeführt, wodurch die *Arteria carotis* stumpf frei präpariert wurde. Der Pulsioath Thermodilutionscatheter wurde im Anschluss in die *A. carotis* mit der Seldinger-Technik eingeführt und fixiert. Das vorbereitete und entlüftete Monitoring Kit wurde an den Pulsioath Thermodilutionscatheter angeschlossen. Des Weiteren wurden Druckaufnehmer und das Temperaturverbindungskabel mit dem arteriellen Katheter konnektiert und im Anschluss das arterielle Druckkabel an den PiCCO Plus Monitor angeschlossen (siehe Abbildung 15). Eine Übersicht über die beim Schwein verwendeten Materialien (inkl. Hersteller) für die Thermodilutionsmessung befindet sich im Anhang.

Nach Nullabgleich des Druckaufnehmers konnten Messungen aufgezeichnet werden. Im Abstand von wenigen Minuten wurden mindestens drei transpulmonale Thermodilutionsmessungen mit eisgekühlter NaCl 0.9% Lösung (B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), welche über 5-10 ml Spritzen (BD, Becton Dickinson) appliziert wurde, durchgeführt. Das zu applizierende Volumen wurde in Abhängigkeit vom Gewicht des Schweines gewählt. Die Bolusapplikation des NaCl 0,9% (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland) wurde möglichst schnell (<5 Sek) und mit gleichmäßigem Druck durchgeführt. Die gemessenen Daten wurden mit der PiCCOWin 6.0 Software (Pulsion Medical Systems AG, Feldkirchen, Deutschland) aufgezeichnet. Die Messungen wurden in Narkose sowie vor Beginn der chirurgischen Tätigkeiten durchgeführt. Aus den erhobenen Thermodilutionsmessungen wurde der Mittelwert berechnet und als Messergebnis verwendet. Sämtliche Messungen wurden im „steady state“ (Gleichgewichtszustand) durchgeführt, d.h. bei einem gleichmäßigen Sinusrhythmus, einem stabilen Blutdruck sowie einer Sauerstoffsättigung von min. 95%.

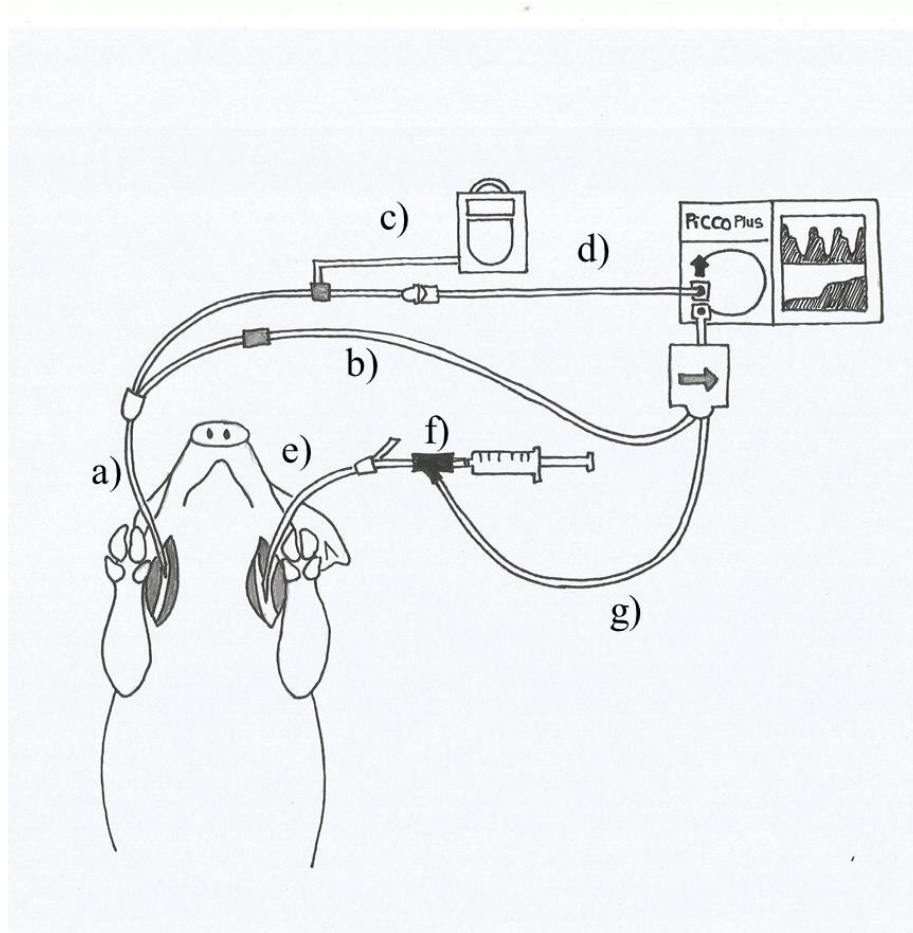


Abbildung 15: Schematische Darstellung der TPTD Messung mittels PiCCO beim Schwein

a) arterieller Thermodilutionskatheter in der *A. carotis*, b) Temperaturverbindungskabel, c) PULSION Einmaldruckaufnehmer, d) Druckkabel, e) zentraler Venenkatheter in der *V. jugularis*, f) Injektattemperatursensorgehäuse, g) Injektattemperatursensorkabel

2.3. Messparameter

Bei den Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution wurden folgende Messparameter erhoben: Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde anhand der Thermodilutionskurven und mittels einer modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung ermittelt (siehe Kapitel 6.4). Nach Ermittlung des SVI und der HF kann der Herzindex HI kalkuliert werden. Weitere gemessene Parameter waren das Schlagvolumen (SV) und der systemische Gefäßwiderstand (SVR). Des Weiteren wurde das globale enddiastolische Volumen (GEDV) ermittelt, welches Auskunft über die Vorlast des Herzens gibt. Ein weiterer Parameter, der mittels TPTD erfasst wurde, ist das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW), welches Rückschlüsse auf das Ausmaß eines pulmonalen Ödems erlaubt.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zwischen verschiedenen Tieren mit unterschiedlichem Körpergewicht und Körpergröße wurden die Messparameter, wie das HZV, das Schlagvolumen, die Vorlast (GEDV) und die Nachlast (SVR) auf die Körperoberfläche (BSA, body surface area) indiziert. Die Berechnungen der Körperoberfläche wurden bei den Schweinen mit der Formel $0.0734 \times \text{KGW}^{0.656}$ durchgeführt. Das EVLW wurde nach Herstellerempfehlung auf das totale Körpergewicht (KGW) indiziert. Eine detaillierte Beschreibung der Parameter befindet sich in Kap 7.4.3 und 7.4.4 ff. Die genaue Berechnung der einzelnen Parameter ist in nachfolgender Tabelle (Tab. 6) aufgeführt.

Parameter	Definition	Berechnung
HZV	Herzzeitvolumen (l/min)	$((T_b - T_i) \times V_i \times K) / \text{AUC}$
HI	Herzindex (l/min/m ²)	SVI x HF
SV	Schlagvolumen (ml)	HZV/ HF
SVI	Schlagvolumenindex (ml/m ²)	SV/ BSA (m ²)
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (dyn*s*cm ⁻⁵)	$((\text{MAP} - \text{ZVD}) / \text{HZV}) \times 80$
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex	$((\text{MAP} - \text{ZVD}) / \text{HI}) \times 80$
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen (ml)	HZV x MTt
PTV	Pulmonales Thermovolumen (ml)	HZV x DSt
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen	ITTV - PTV
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex (ml/m ²)	GEDV/ BSA (m ²)
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen (ml)	1,25 x GEDV
CPI	Cardiac Power Index	HI x MAD x 0,0022
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser (ml)	ITTV - ITBV
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex (ml/kg)	EVLW/ KGW (kg)
PVPI	Perivaskulärer Permeabilitätsindex	EVLW/ PBV

Tabelle 6: Gemessene Parameter mittels TPTD beim Schwein

Folgende Parameter wurden direkt gemessen: T_b = Bluttemperatur; T_i = Injektattemperatur, V_i = Injektatvolumen, AUC = Fläche unter der Thermodilutionskurve, HF = Herzfrequenz, MTt = Mittlere Durchgangszeit, DSt = exponentielle Abfallszeit, MAD = mittlerer arterieller Druck, ZVD = zentraler Venendruck; K = Korrekturkonstante (berücksichtigt das spezifische Gewicht und die spezifische Temperatur von Blut und Injektat); BSA = body surface area/Körperoberfläche, KGW = Körpergewicht

2.4. Entnahme des Herzens und Beenden der hämodynamischen Messungen

Nach Abschluss der Präparation des Herzens und nach Applikation der Kardioplegielösung (Bretschneider-Lösung) wurde das Herz in tiefer Narkose explantiert und für 150 min in eiskalte Ringerlösung gelegt. Dieser Vorgang sollte die Ischämiezeit nachempfinden, wie sie bei einer orthotopen Allotransplantation vorzufinden ist. Die *Vena cava inferior* und *superior* wurden ligiert und die *Aorta ascendens*, der *Arteria pulmonalis*-Stamm sowie beide *Arteriae pulmonales* wurden kanüliert. Im Anschluss wurde das Herz in das Perfusionssystem eingesetzt und mit seinen Gefäßstämmen an das Schlauchsystem konnektiert. Die ex-vivo Perfusion startete mit einer 15-minütigen Reperfusion in einem nicht arbeitenden Langendorff Modell, gefolgt von einem biventrikulären Arbeitsmodus. Nach einer 3-stündigen Perfusion wurde das Herz für die nächsten 5 Stunden im Langendorff Modus perfundiert. Die gesamte Perfusionszeit betrug somit 8 Stunden (97).

3. Hämodynamische Messungen während orthotoper Xenotransplantation Schwein zu Pavian

Hämodynamische Messungen wurden bei $n = 14$ Empfängertieren (Pavianen) im Rahmen der orthotopen Herztransplantation durchgeführt. Die Paviane erhielten Herzen von dreifach genetisch modifizierten Schweinen (GGTA1-Knockout, Expression von humanem CD46 und humanem Thrombomodulin), die mit der orthotopen Technik nach Lower und Shumway implantiert wurden (17).

Die Empfängertiere ließen sich anhand des Versuchsaufbaus in 2 Gruppen unterteilen:

Gruppe IP ($n = 5$): Die Präservierung der Spenderherzen erfolgte durch zwei klinisch getestete und gebräuchliche kristalloide Lösungen (Custodiol HTK (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat) $n = 3$; Belzer's UW Lösung $n = 2$).

Der Herzstillstand wurde durch das Infundieren der kalten Kardioplegielösung nach dem Querklemmen der *Aorta ascendens* erreicht. Nach Exzision des Herzens wurde dieses in einen mit kalter Kardioplegielösung gefüllten sterilen Aufbewahrungsbeutel gelegt und durch topische Kühlung mittel Eis gekühlt (statische Präservierung) (17).

Gruppe CP (n = 9): Bei dieser Versuchsgruppe erfolgte die Präservation des Spenderherzens durch eine 8°C kalte oxygenierte Albumin-haltige hyperonkote Kardioplegielösung, die zusätzlich Hormone und Erythrozyten enthielt. In der Zeit zwischen Explantation und Implantation wurde das Herz kontinuierlich perfundiert und oxygeniert mithilfe eines speziellen Herz-Perfusions-Systems, in welches das Herz eingetaucht wird (17, 66). Diese spezielle kardioplegische Lösung sowie das Perfusionsystem wurden von der Arbeitsgruppe Steen et al. zur Verfügung gestellt. Die Transplantation wurde von einem erfahrenen Team aus Herzchirurgen, OP-Schwestern sowie Anästhesisten des Klinikums Großhadern der LMU durchgeführt. Im Nachfolgenden wird zunächst ein Überblick über den Ablauf der orthotopen Xenotransplantation gegeben. Eine detaillierte Beschreibung der intraoperativ durchgeführten hämodynamischen Messungen erfolgt im darauffolgenden Abschnitt.

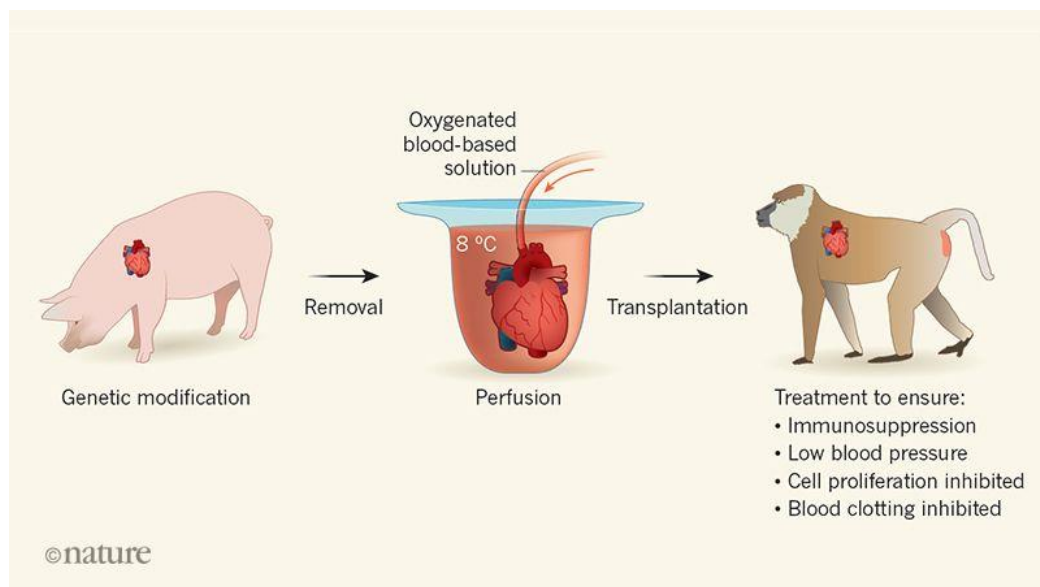


Abbildung 16: Kardiale Xenotransplantation von Schwein zu Pavian

Mit freundlicher Genehmigung von Knosalla, Nature Kommentar (102): Das Herz eines gesunden genetisch modifizierten Schweins wird explantiert und in der Zeit zwischen Explantation und Implantation kontinuierlich mit einer oxygenierten Blut-haltigen Lösung perfundiert. Im Anschluss wird es in den Pavian (Empfänger) transplantiert. Es erfolgt eine Therapie mittels Immunsuppressiva, Blutdrucksenkern, Wachstumsinhibitoren und Gerinnungshemmern.

3.1. Präoperative Behandlung

Zwei Tage vor der geplanten Transplantation wurde ein ZVK (ZVK 2-lumig, 4F, 13cm, ARROW International, USA) angelegt. Nach Sedierung des Tieres durch eine intramuskuläre Injektion mit 10 mg/kg Ketaminhydrochlorid (Esketaminhydrochlorid 25 mg/ml, Pfizer Pharma PFE GmbH, Berlin, Deutschland) und 0,5 mg/kg Midazolam (15 mg/ 3 ml, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde die Narkose durch Gabe von Propofol (Propofol 20%, 20 mg/ml, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und 0,01 mg/kg Fentanyl (0,5 mg/10 ml, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) eingeleitet. Nach Intubation erfolgte eine Aufrechterhaltung der Narkose durch Sevofluran (AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Wiesbaden, Deutschland). Nach erfolgreicher ZVK-Anlage in die linke *Vena jugularis* erfolgte die individuelle Anpassung der speziell angefertigten Pavian Jackets (Lomir Biomedical, Quebec, Canada), die in Kombination mit dem Tethering-System (Lomir Biomedical, Quebec, Canada) zum Schutz des ZVKs dienen.

3.2. Orthotope thorakale Herztransplantation Schwein zu Pavian

3.2.1. Explantation des Spenderherzens

Die Sedation des Spendertiers erfolgte wie oben beschrieben durch eine intramuskuläre Applikation von Azaperon, Ketaminhydrochlorid sowie Atropin. Nach endotrachealer Intubation und der Lagerung des Schweins in Rückenlage auf dem Operationstisch erfolgte eine gründliche Rasur sowie Desinfektion des Tiers im Bereich des Thorax. Das Operationsfeld wurde steril abgedeckt (Universal-Set Standard OP, Medline International France SAS, Chateaubriant, Frankreich). Die Entnahme des Spenderherzens fand in tiefer Narkose (100-140 mg/h, Propofol 20 %) und 0,05 mg/kg Fentanyl) unter systemischer Vollheparinisierung mit einer Dosierung von 500 IE/kg statt. Die *Venae cavae* wurden dazu ligiert und durchtrennt sowie die *Aorta ascendens* kanüliert und vom *Truncus pulmonalis* getrennt. Ferner wurden die *Venae pulmonales* ligiert. Bevor das Herz bei der Versuchsgruppe 1 entnommen wurde, wurde der Herzstillstand durch Infundieren der 4°C kalten Kardioplegielösung über die Aortenwurzelkanüle in der *Aorta ascendens* herbeigeführt und das im Anschluss exzidierte Herz in einen sterilen mit Kardioplegielösung gefüllten Plastikbeutel überführt. Es erfolgte eine topische Kühlung des Herzens mit Eis.

Für die Präservierung des Herzens in der zweiten Versuchsgruppe wurde das Herz in der Zeit zwischen Explantation und Implantation mit insgesamt 3,5 l einer 8°C kalten oxigenierten Albumin-haltigen hyperonkoten Kardioplegielösung perfundiert. Diese enthielt zusätzliche Hormone (Insulin, Noradrenalin, Adrenalin, T3 und T4), ein Antibiotikum (Imipenem), Albumin und Erythrozyten (Htk 15%) (66). Das explantierte Herz wurde im Anschluss in eine Art extrakorporales Perfusionsgerät eingetaucht und dort weiterhin perfundiert. Das Präservationssystem kann als portable Herz-Lungen-Maschine beschrieben werden (66). Somit wurde in der Zeit zwischen Explantation und Implantation das Herz kontinuierlich mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und eine Ischämie des Herzens verhindert (66).

3.2.2. Implantation des Spenderherzens

Das Empfängertier wurde mit Ketaminhydrochlorid und Midazolam intravenös über den bereits vorhandenen ZVK sediert. Nach Legen eines peripher venösen Zugangs (Introcan-Safety[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) für Volumensubstitution und Medikamentenapplikation wurde die Narkose mit Propofol und Fentanyl intravenös vertieft. Das Tier wurde in Rückenlage auf dem Operationstisch (Maquet Getinge Group, Göteborg, Schweden) fixiert, endotracheal intubiert und an das Beatmungsgerät angeschlossen. Intraoperativ erfolgte die Überwachung der Vitalparameter über ein Pulsoxymeter (Siemens, Berlin, Deutschland), welches an die Zunge des Tieres angebracht wurde sowie über ein Elektrokardiogramm (EKG) (Siemens, Berlin, Deutschland) mit Ableitung nach Eindhoven und über regelmäßige Blutgasanalysen. Zusätzlich erfolgte ein genaues hämodynamisches Monitoring über das PiCCO System, welches im Kapitel 3.3 näher beschrieben wird. Nach sterilem Vorbereiten und Abdecken des Tieres (Universal-Set Standard OP, Medline International France SAS, Chateaubriant, Frankreich) wurde der Thorax median eröffnet und der Pavian an die HLM angeschlossen. Es erfolgte eine Vollheparinisierung mit 500 IE/kg Heparin des Empfängertieres. Das Eigenherz des Pavians wurde explantiert und das präparierte Spenderherz in den Thorax eingebracht. Das Spenderherz wurde nach der orthotopen Herztransplantationstechnik von Lower und Shumway implantiert. Es wurden der rechte Vorhof, die *Aorta ascendens* und *descendens*, der *Truncus pulmonales* sowie die *Arteriae pulmonales* zwischen Empfänger und Spenderherz anastomosiert. Nach erfolgreicher Implantation des Herzens wurden die Thoraxdrainagen entfernt, der Thorax verdrahtet und schichtweise verschlossen.

3.3. Durchführung perioperativer hämodynamischer Messungen

Während der gesamten Operationsdauer erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion über eine invasive Blutdruckmessung und das Monitoring der Hämodynamik über das PiCCO-System. Nach Lagerung und Intubation des Empfängertieres auf den Operationstisch wurde ein Thermodilutionskatheter in die rechte *Arteria femoralis* nach Seldinger-Technik eingeführt und fixiert. Eine nähere Beschreibung der Seldinger-Technik befindet sich in Kapitel 2.2. Die Größe des Katheters wird in Abhängigkeit von der Körpergröße des Tieres gewählt. Der bereits vorhandene ZVK in der *Vena jugularis sinister* wird an das Injektattemperatursensorgehäuse angeschlossen und über das Injektattemperatursensorkabel mit dem PiCCO Plus Monitor verbunden. Der arterielle Thermodilutionskatheter wird an das Druck- und Temperaturkabel angeschlossen. Bevor Messungen durchgeführt werden können, muss ein Nullabgleich durchgeführt werden und aktuelle Eingabeparameter, wie Körpergewicht, Größe, Injektatmenge in das System eingegeben werden. Als Injektat wurde eisgekühlte NaCl 0.9% Lösung verwendet, das je nach Größe des Tieres ein Volumen von 5 ml oder 10 ml umfasste. Eine Übersicht über die verwendeten Materialien für das hämodynamische Monitoring während der Xenotransplantation beim Pavian befindet sich im Anhang der Doktorarbeit. Während der Messungen wurde darauf geachtet, dass die Lage der Messfühler sich nicht veränderte sowie keine weiteren Infusionen und Injektionen erfolgten und die Bluttemperatur vor der Messung nicht unter 30°C lag. Die Injektatapplikation wurde möglichst schnell (< 5 sek) und mit gleichmäßigem Druck durchgeführt. Ferner wurde ein Erwärmen des Injektats durch zu langes Halten in der warmen Hand vermieden.

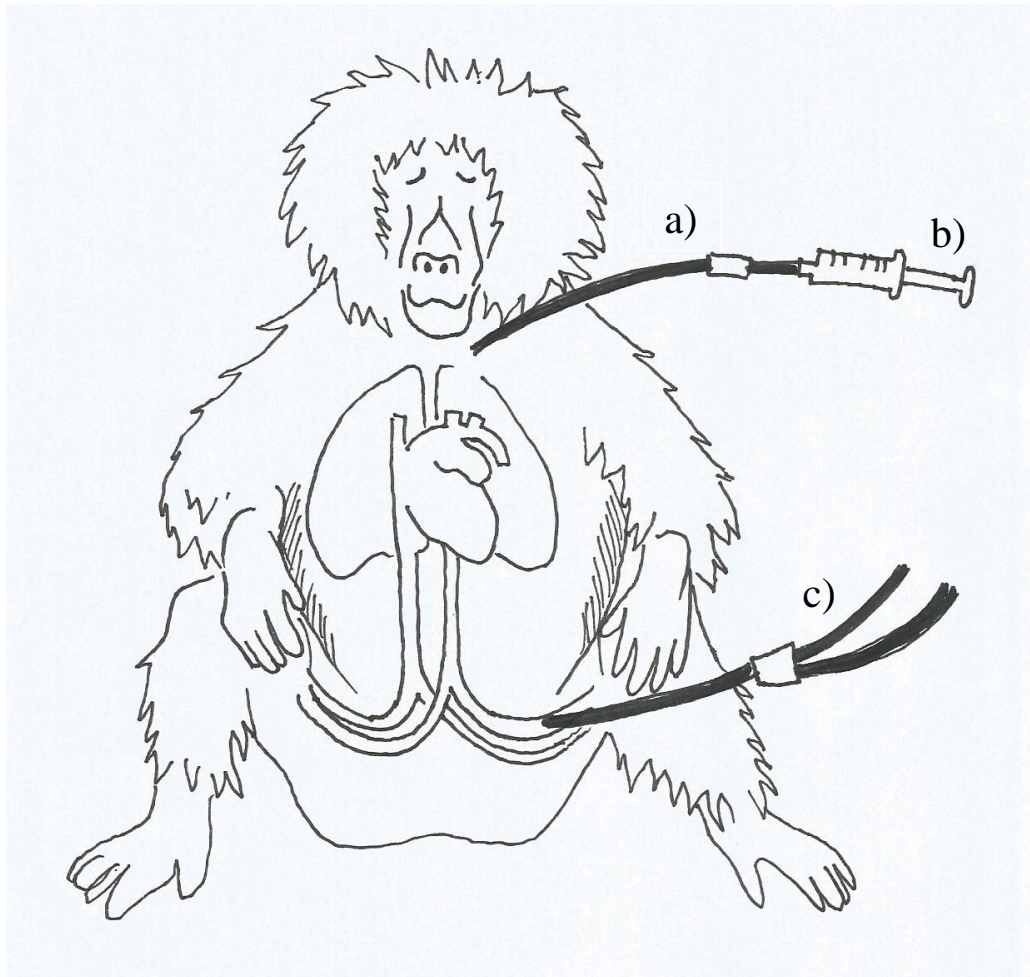


Abbildung 17: Schematische Darstellung der TPTD Messung mittels PiCCO beim Pavian

a) zentralvenöser Katheter in der *V.jugularis*, b) 4°C kalte NaCl Injektionslösung, c) arterieller Thermodilutionskatheter in der *A.femoralis*, Detektion der Temperaturveränderung in der *Aorta descendens*

Eine Übersicht über die erhobenen Parameter und ihre Berechnung während der orthotopen kardialen Xenotransplantation sind in Tabelle 7 aufgeführt. Nähere Erläuterungen zu den einzelnen Parameter siehe Kap. 7.4.3 ff.

Parameter	Definition	Berechnung
HZV	Herzzeitvolumen (l/min)	$((T_b - T_i) \times V_i \times K) / AUC$
HI	Herzindex (l/min/m ²)	HZV/ BSA (m ²)
SV	Schlagvolumen (ml)	HZV/ HF
SVI	Schlagvolumenindex (ml/m ²)	SV/ BSA (m ²)
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (dyn*s*cm ⁻⁵)	$((MAP - ZVD) / HZV) \times 80$
SVRI	Sytemischer Gefäßwiderstandsindex	$((MAP - ZVD) / HI) \times 80$
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen (ml)	HZV x MTt
PTV	Pulmonales Thermovolumen (ml)	HZV x DSt
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen	ITTV - PTV
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex (ml/m ²)	GEDV/ BSA (m ²)
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen (ml)	1,25 x GEDV
CPI	Cardiac Power Index	HI x MAD x 0,0022
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser (ml)	ITTV - ITBV
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex (ml/kg)	EVLW/ KGW (kg)
PVPI	Perivaskulärer Permeabilitätsindex	EVLW/ PBV

Tabelle 7: Gemessene Parameter mittels TPTD beim Pavian

Folgende Parameter wurden direkt gemessen: T_b = Bluttemperatur; T_i = Injektattemperatur, V_i = Injektatvolumen, AUC = Fläche unter der Thermodilutionskurve, HF = Herzfrequenz, MTt = Mittlere Durchgangszeit, DSt = exponentielle Abfallszeit, MAD = mittlerer arterieller Druck, ZVD = zentraler Venendruck; K = Korrekturkonstante (berücksichtigt das spezifische Gewicht und die spezifische Temperatur von Blut und Injektat); BSA = Körperoberfläche, KGW = Körpergewicht

Die Indexparameter wurden mit der Formel $0.083 \times TBW^{0.639}$ auf die Körperoberfläche (BSA, body surface area,) des Tieres bezogen. Es wurden jeweils min. drei Einzelmessungen zu den aufgeführten Zeitpunkten durchgeführt: Die erste zu Beginn der Operation (nach Einleitung der Narkose, bei Sinusrhythmus und stabilen Blutdruck), eine zweite Messung eine Stunde nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine, eine dritte Messung am Operationsende (nach Beenden der chirurgischen Tätigkeiten) sowie eine letzte Messung kurz vor dem Entfernen des arteriellen Katheters und Beenden der Narkose. Diese Messzeitpunkte wurden für die Auswertung herangezogen.

Nach erfolgreicher Herztransplantation und nach Entfernung der Thoraxdrainagen wurde der arterielle Katheter aus der *A. femoralis* gezogen und entfernt.

Um nachfolgende Blutungen zu vermeiden, wurde ausreichend lange Druck auf die Wunde ausgeübt. Die Versorgung der Wunde erfolgte durch einen Druckverband aus Mullkompressen und Leukoplast.

3.4. Katecholaminbedarf

Die intraoperative verabreichten Dosen an Noradrenalin und Adrenalin, zur Stabilisierung des Kreislaufs, wurden jeweils auf $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ umgerechnet. Ausgewertet wurden die Katecholamingaben zu folgenden Zeitpunkten: beim Abgehen von der HLM, eine Stunde nach Abgehen von der HLM, nach Beenden der chirurgischen Tätigkeiten (postoperativ) und kurz vor der Entfernung des arteriellen Katheters.

3.5. Postoperative Überwachung, Therapie und Versorgung

Im Anschluss an die erfolgreiche Herztransplantation wurde der ZVK nach dorsal umgeleitet und konnte so durch eine Pavian Jacke gesichert werden. Im sedierten Zustand wurden die beatmeten Tiere in die Rollkäfige gesetzt und bis zum vollständigen Erwachen weiterhin beobachtet. Die Extubation erfolgte durch das Tier selbst. Postoperativ erfolgte eine engmaschige intensivmedizinische Betreuung und eine tägliche Beurteilung des Gesundheitszustandes der Tiere mittels eines „Score-Sheets“ (Belastungsprotokoll). Beurteilt wurden Habitus, Allgemeinbefinden, Herz- und Atemfrequenz, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie Defäkation und Miktion. Die postoperative medikamentöse Versorgung umfasste neben einer ausreichenden Analgesie ($1,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Ketaminhydrochlorid + $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Fentanyl auf 500ml Jonosteril als Tropfinfusion sowie 2,0 g/ Tag Metamizol), eine antihypertensive, eine immunsuppressive, eine antibiotische und antiemetische Therapie. Über das bei der Transplantation subkutan implantierte Telemetriesystem (DSI, Data Science International, USA) erfolgte postoperativ ein kontinuierliches Basismonitoring des Blutdrucks (systolisch, diastolisch, mittlerer Blutdruck), der Atemfrequenz, der Körpertemperatur sowie der elektrischen Aktivität des Herzens über ein EKG. Die Daten wurden in Echtzeit auf einen Monitor übertragen.

In regelmäßigen Abständen erfolgten Blutuntersuchungen sowie echokardiographische Untersuchungen des transplantierten Herzens in leichter Analgosedation (Ketamin-Hydrochlorid und Midazolam) des Tieres. Die Medikation und das weitere therapeutische Vorgehen wurden an den jeweiligen klinischen Zustand des Tieres angepasst.

3.6. Versuchsende, Abbruchkriterien und Euthanasie

Anhand eines Score Systems wurden die Belastungen des Tieres täglich erhoben und im „Score Sheet“ festgehalten. Bei zuvor definierter Score-Summen oder dem Auftreten absoluter Abbruchkriterien, wurde der Versuch beendet und das Tier euthanasiert mit anschließender Organ- und Probenentnahme. Eine Euthanasie des Tieres erfolgte in tiefer Narkose. Diese wurde eingeleitet mit Ketaminhydrochlorid und Midazolam. Nach einer Bolusapplikation Propofol und Fentanyl wurde das Tier intubiert und in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert. Im Anschluss wurde das Tier maschinell druckkontrolliert beatmet, die Narkose mit Sevofluran erhalten und die Vitalparameter wie oben beschrieben überwacht. Nach Abdecken des Operationsfeldes, wurde in der Medianen eine Sternotomie durchgeführt. Nach einer weiteren Gabe von Fentanyl und durch eine Überdosierung von Narkosemitteln wurde das Tier euthanasiert. Im Anschluss wurde die Beatmung eingestellt und das Beatmungsgerät ausgeschaltet. Es folgte eine Exzision des Herzens und die Lagerung auf Eis. Nachfolgend wurden sowohl das Herzgewicht erfasst, als auch Proben für eigene Untersuchungen entnommen. Für eine umfassende Begutachtung wurde das Empfängertier/ Pavian in die Pathologie der Tierärztlichen Fakultät der LMU gebracht und obduziert.

4. Statistische Auswertung

Die hämodynamischen Daten wurden mittels PiCCOWin 6.0 Software aufgezeichnet und verarbeitet. Thermodilutionskurven mit schlechter Qualität wurden nach Empfehlungen des Herstellers von der Auswertung ausgeschlossen. Die weitere Verarbeitung der Daten erfolgte mit Excel (Microsoft). Die Anfertigung sämtlicher Graphen und die statistische Analyse erfolgte mit der Software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc.). Hämodynamische Messungen der wildtyp und genetisch modifizierten Schweine wurden mithilfe eines ungepaarten Students t-Test verglichen. Zuvor wurden die Daten der Schweine auf Normalverteilung getestet (D'Agostino Pearson normality test). Die Daten der transpulmonalen Thermodilution bei den Pavianen während der Xenotransplantation wurden anhand einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen (mixed model ANOVA) mit den zwei Variablen Zeit und Präservations technik zwischen den beiden Versuchsgruppen analysiert. Nachfolgend wurde ein Holm-Sidak Test als post-hoc Test durchgeführt. Die Anwendung einer „mixed model“ ANOVA bietet die Möglichkeit auch unvollständige Datensätze zu analysieren und auszuwerten. Für die Auswertung des Katecholaminbedarfs wurde ebenfalls eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Zeit und Präservationsart durchgeführt. Die präsentierten Daten der hämodynamischen Messungen werden als Mittel (mean) und Standardabweichung (sd, standard deviation) angegeben. Die Daten zur Überlebenszeit der Paviane sind präsentiert als Minimum und Maximum unter Angabe des Medians. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $p < 0,05$ angenommen.

V. ERGEBNISSE**1. Hämodynamische Messungen bei Schweinen**

Im Rahmen der Perfusionsstudie wurden sowohl Wildtyp (wt) als auch genetisch modifizierte (gm)-Schweine im Perfusionsmodell nach Langendorff untersucht, um mögliche immunologische und xenogene Reaktionen zwischen Schwein und Mensch ex-vivo an einem arbeitenden Herzen zu untersuchen. In den Studien unserer Arbeitsgruppe wurden für das ex-vivo Modell neben den $n = 45$ wt-Schweinen auch $n = 8$ gm-Schweine mit den genetischen Modifikationen hCD46 ($n = 6$) und GGTA1-KO, hCD46, hTM ($n = 2$) verwendet. Eine Auflistung der verwendeten Schweine inklusive Rasse, Gewicht und daraus berechneter Körperoberfläche (BSA, m^2) befindet sich in Tabelle 23 und 24 im Anhang dieser Doktorarbeit. Das durchschnittliche Gewicht der wt-Schweine betrug $17,3 \pm 4,8$ kg ($n = 45$), die daraus berechnete durchschnittliche Körperoberfläche lag bei $0,47 \pm 0,08$ m^2 ($n = 45$). Bei den gm-Schweinen lag das durchschnittliche Gewicht bei $14,9 \pm 3,5$ kg ($n = 8$) und die berechnete Körperoberfläche bei $0,43 \pm 0,06$ m^2 . Im Rahmen der Perfusionsversuche wurden alle verwendeten Schweine hämodynamisch überwacht und die Daten im Anschluss ausgewertet. Die Ergebnisse des Basismonitorings (arterieller Blutdruck, HF, ZVD) sowie der transpulmonalen Thermodilution sind in Tabelle 8 dargestellt. Neben den Basisparametern wie Blutdruck und Herzfrequenz wurden Parameter für das Herzzeitvolumen (HI, SVI), für die Vorlast (GEDV), die Nachlast (SVRI), die Kontraktilität (CPI) und zur Quantifizierung eines Lungenödems (ELWI, PVPI) bestimmt und ausgewertet.

Parameter	Einheit	Wildtyp Schweine						Genetisch modifizierte Schweine					
		Mean	±	SD	Min.	-	Max.	Mean	±	SD	Min.	-	Max.
SAD	(mmHg)	83	±	11	64	-	107	89	±	14	73	-	108
DAD	(mmHg)	47	±	12	30	-	78	48	±	13	21	-	62
MAD	(mmHg)	62	±	11	42	-	93	66	±	11	51	-	83
ZVD	(mmHg)	6	±	3	1	-	15	8	±	5	1	-	17
HF	(S/min)	108	±	22	64	-	164	109	±	18	82	-	143
HI	(l/min/m ²)	5,3	±	1,0	3,7	-	7,1	5,2	±	1,4	3,7	-	7,3
SVI	(ml/m ²)	51	±	11	28	-	77	49	±	12	34	-	73
SVRI	(dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	827	±	204	372	-	1205	913	±	253	614	-	1422
GEDI	(ml/m ²)	433	±	78	314	-	705	407	±	71	340	-	496
ELWI	(ml/kg)	11	±	2	8	-	18	14	±	3	10	-	18
PVPI		4	±	1	2	-	7	5	±	1	3	-	7
CPI	(W/m ²)	0,7	±	0,2	0,4	-	1,4	0,8	±	0,3	0,5	-	1,3

Tabelle 8: Zusammenfassung der Parameter des Basismonitorings und der transpulmonalen Thermodilution von wildtyp- und genetisch modifizierten Schweinen

SAP = systolischer arterielle Druck, DAD = diastolischer arterieller Druck, MAD = mittlerer arterieller Druck, ZVD = zentralvenöser Druck, HF = Herzfrequenz, HI = Herzindex, SVI = Schlagvolumenindex, SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex, GEDI = globaler enddiastolischer Volumenindex, ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex, PVPI = pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex, CPI = Cardiac Power Index; die Werte sind dargestellt als Mittel (mean) und Standardabweichung (SD) sowie das Minimum und das Maximum

1.1. Vergleich hämodynamischer Messparameter zwischen wildtyp- und genetisch modifizierten Schweinen

Die Daten des hämodynamischen Monitorings von gm-Schweinen wurden mit den Daten der wt-Schweinen verglichen. Die Unterschiede beim systolischen Blutdruck (SAD wt: 83 ± 11 mmHg; gm: 89 ± 14 mmHg; $p = 0,1783$), beim diastolischen Blutdruck (DAD wt 47 ± 12 mmHg; gm 48 ± 13 mmHg; $p = 0,8309$), beim mittleren arteriellen Blutdruck (MAD wt 62 ± 11 mmHg; gm 66 ± 11 mmHg; $p = 0,3477$) und bei der Herzfrequenz (HF wt 108 ± 22 mmHg, gm 109 ± 18 mmHg; $p = 0,9040$) waren nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen (Abb. 18 a und b). Auch beim zentralen Venendruck (ZVD wt: 6 ± 3 mmHg; gm: 8 ± 5 mmHg), welcher essenziell für die weitere Berechnung des systemisch vaskulären Widerstands (SVR) ist, gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,9199$) (Abb. 18 c). Die genetischen Modifikationen der Schweine haben somit keinen Einfluss auf Herzfrequenz, arteriellen und zentralvenösen Blutdruck.

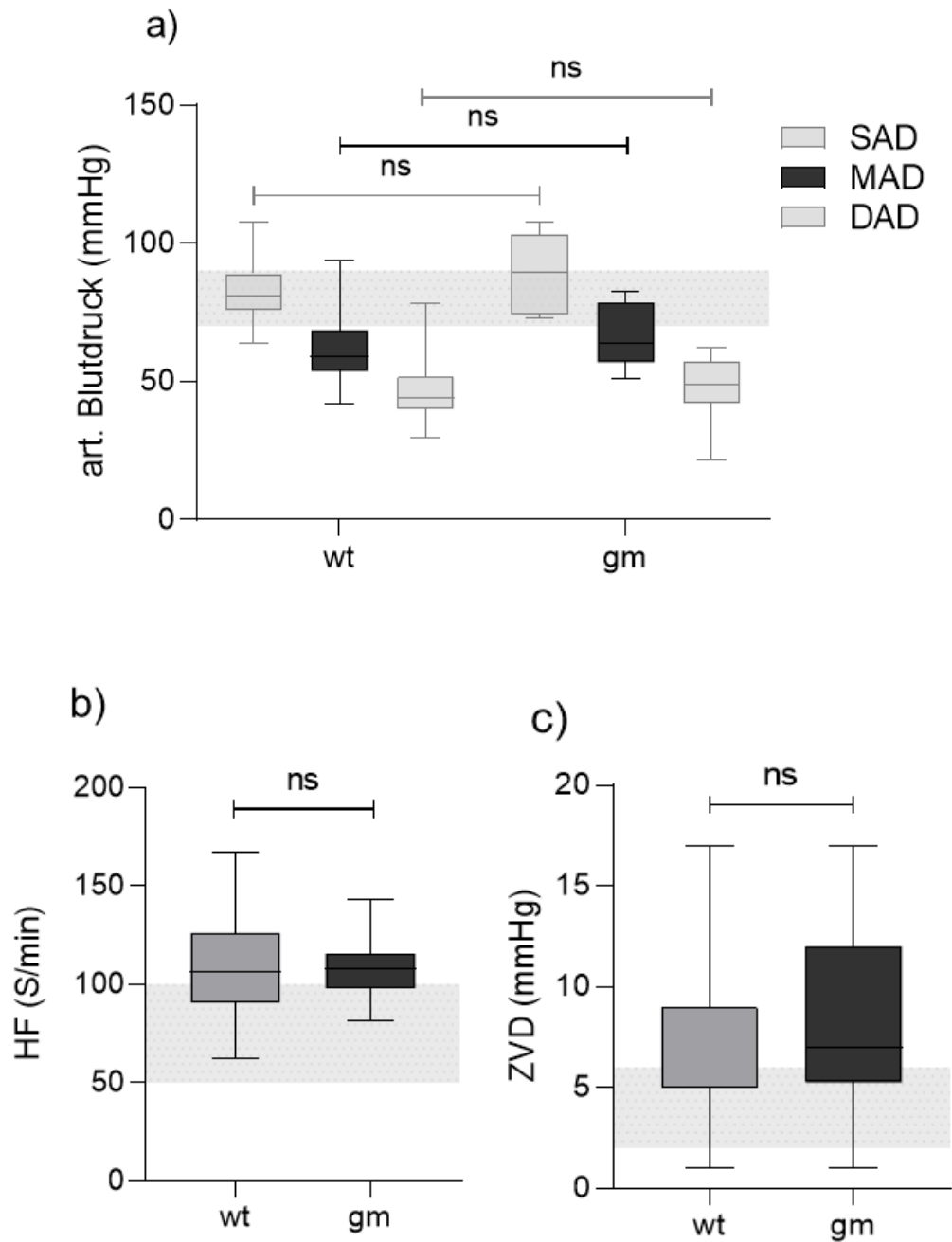
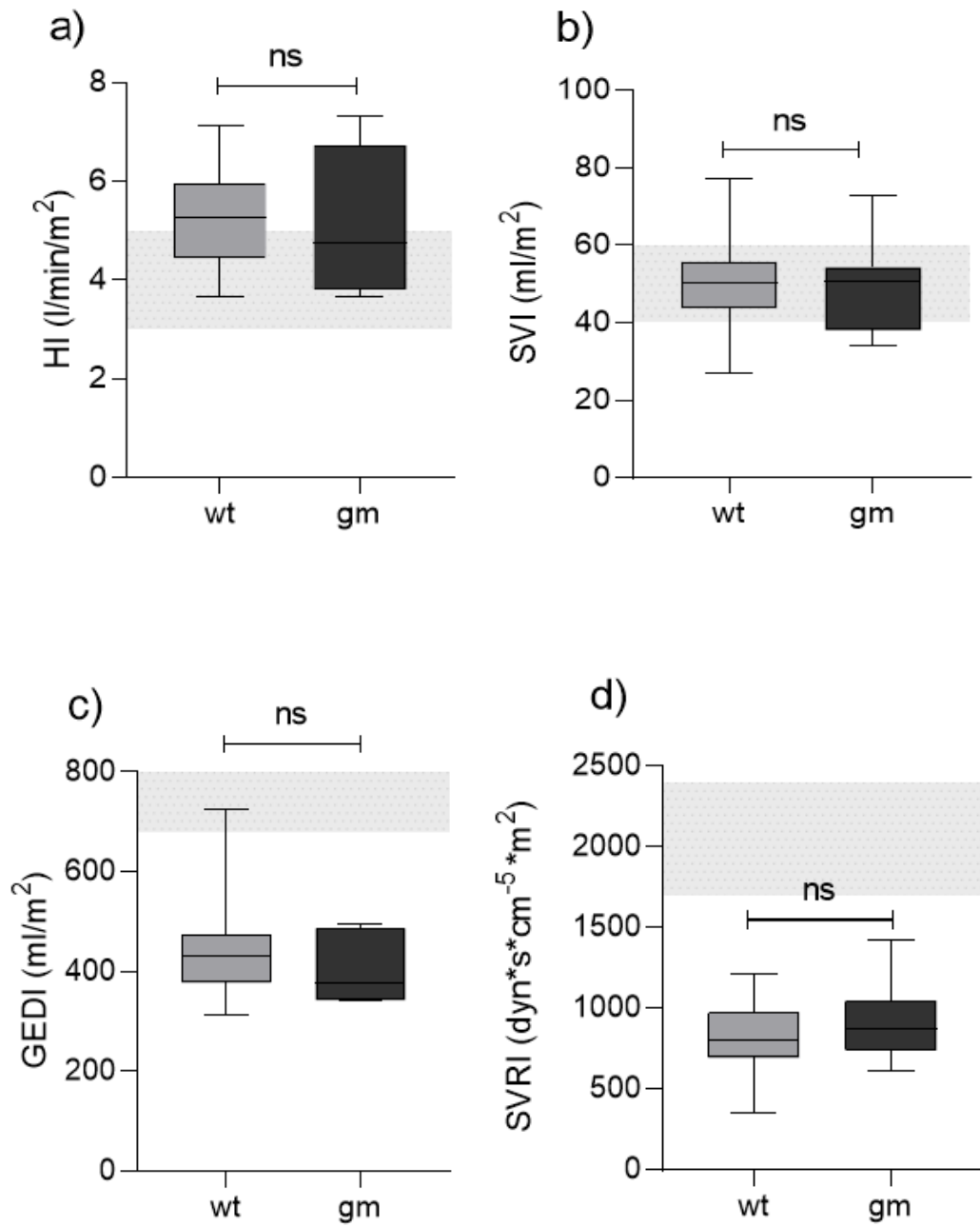


Abbildung 18: Vergleich hämodynamischer Parameter zwischen wt- und gm-Schweinen

a) SAD = systolischer Blutdruck; MAD = mittlerer Druck; DAD = diastolischer Blutdruck; grau schattierte Fläche gibt den Referenzbereich de MAD des (adulten) Menschen wieder, ns = nicht signifikant b) HR = Herzfrequenz c) ZVD = zentralvenöser Druck; wt = Wildtyp Schweine; gm = genetisch modifizierte Schweine; grau schattierte Bereiche = Referenzbereiche des (adulten) Menschen, Werte sind dargestellt als Box-Whisker Plot mit dem Mittel, Minimum und Maximum

1.2. Vergleich der Thermodilutionsparameter zwischen wildtyp- und genetisch modifizierten Schweinen

Beim Vergleich des Herzindex der wt-Tiere ($5,3 \pm 1,0$ l/min/m²) mit dem ermittelten Wert der gm-Schweine ($5,2 \pm 1,4$ l/min/m²) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,7339$). Auch beim Schlagvolumenindex (wt = 51 ± 11 ml/m²; gm 49 ± 12 ml/m²) gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,6419$) (Abb 19 a und b). Die Vorlast, beschrieben durch den GEDI, war bei den wt-Tieren (433 ± 78 ml/m²) im Vergleich zu den gm-Tieren (407 ± 71 ml/m²) nicht signifikant erhöht ($p = 0,3834$) (Abb. 19 c). Gleiches wurde auch für die Nachlast, ausgedrückt durch den SVRI, festgestellt (wt 831 ± 198 ml/m²; gm 913 ± 253 ml/m²; $p = 0,3054$) (Abb. 19 d). Beim Vergleich von CPI zwischen wt-Tieren ($0,7 \pm 0,2$ W/m²) und den gm-Schweinen ($0,8 \pm 0,3$ W/m²) gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,4158$). Bei der Messung des extravaskulären Lungenwassers und des PVPI, wodurch Rückschlüsse auf ein Lungenödem gezogen werden können, gab es signifikante Unterschiede. Bei den Wildtyp Tieren lag der ELWI bei 11 ± 2 ml/kg und bei den genetisch modifizierten Schweinen bei 14 ± 3 ml/kg ($p = 0,0007$) (Abb.19 f). Auch beim PVPI, welches stark mit dem ELWI-Wert korreliert, war der Unterschied signifikant (Abb. 19 g). Das PVPI der Wildtyp-Schweine lag bei 4 ± 1 , bei den transgenen Tieren dagegen bei 5 ± 1 ($p = 0,0052$). Bis auf die Unterschiede beim ELWI und PVPI haben die genetischen Modifikationen der Schweine keinen Einfluss auf die transpulmonalen Thermodilutionsparameter.



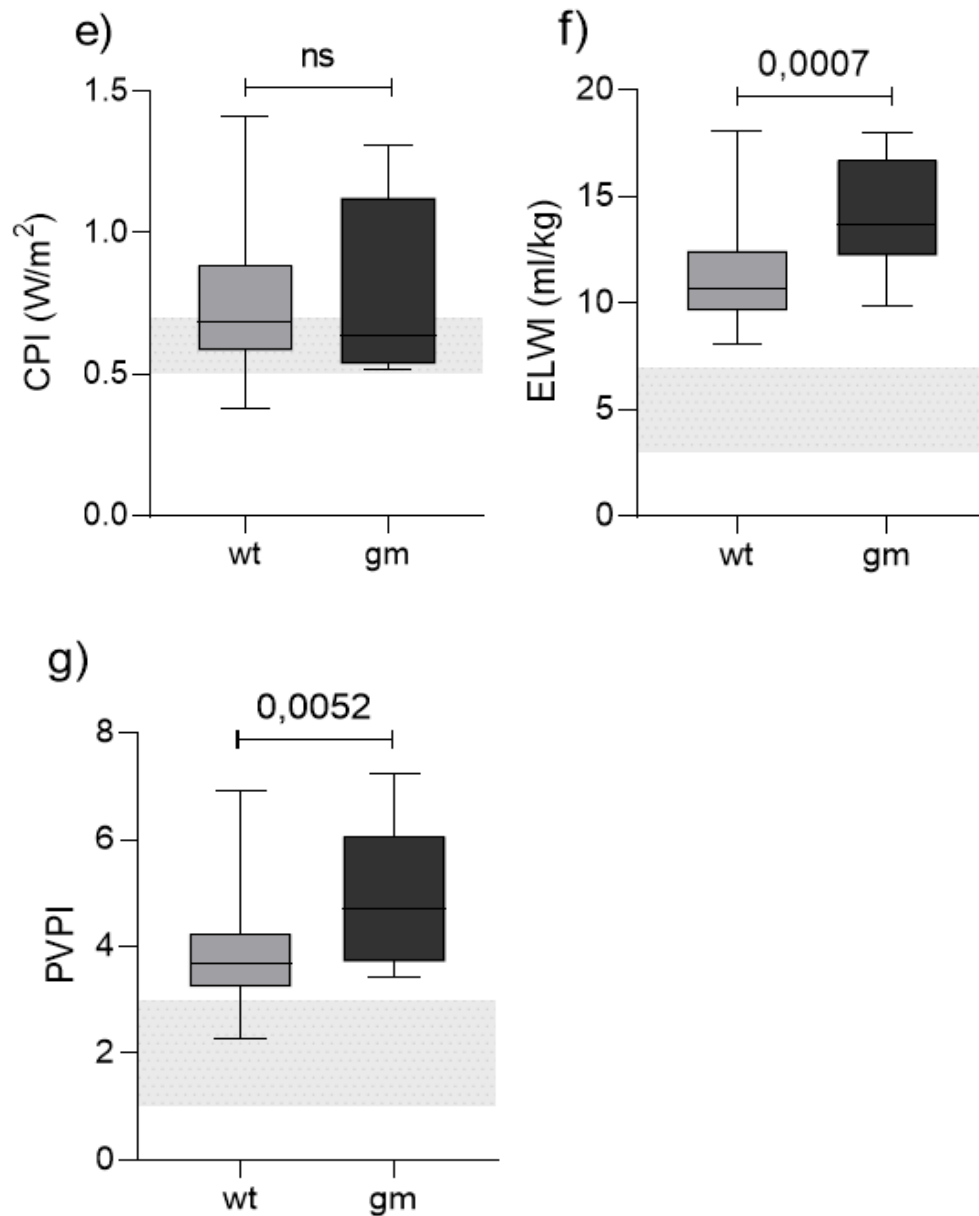


Abbildung 19: Vergleich transpulmonaler Thermodilutionsparameter zwischen wt- und gm-Schweinen

In Anlehnung an Längin et al (96): wt = Wildtyp Schweine; gm = genetisch modifizierte Schweine; grau schattierte Bereiche = Referenzbereiche des Menschen (adult), gemäß den Herstellerempfehlungen PULSION (73); a) HI = Herzindex, ns = nicht signifikant, $p = 0,7339$; b) SV = Schlagvolumenindex, ns = nicht signifikant, $p = 0,6419$; c) GEDI = Globaler enddiastolischer Volumenindex, ns = nicht signifikant, $p = 0,3834$; d) SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex, ns = nicht signifikant, $p = 0,3054$; e) CPI = Cardiac Power Index, ns = nicht signifikant, $p = 0,4158$; f) ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex, $p < 0,05$; g) PVPI = Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex, $p < 0,05$; Werte sind dargestellt als Box Whisker Plot mit dem Mittel, Minimum und Maximum

1.3. Vergleich hämodynamischer Parameter zwischen juvenilen genetisch modifizierten Schweinen und Normwerten des Menschen

Das Ziel der Xenotransplantation ist der Einsatz von Spenderorganen transgener Schweine im Menschen. Aus diesem Grund wurden die gemessenen Parameter der wt- sowie der gm-Schweine mit den Referenzbereichen des Menschen verglichen. Es wurden die vom Hersteller ermittelten Referenzbereiche des erwachsenen Menschen (nach Pulsion AG (73)) in Abb. 18 a bis c und Abb. 19 a bis g als hellgrau schattierte Bereiche markiert. Mit der Ausnahme von HI und SVI (Abbildung 19 a und b) weichen die weiteren TPTD Parameter stark von den angegebenen Referenzbereichen ab (Abb. 19 c bis g). Die Herzfrequenz bei Schweinen ist höher als beim Menschen (Abb. 18 b). Ebenso der zentrale Venendruck (Abb. 18 c). Dagegen erweist sich die Nachlast, ausgedrückt durch den SVRI, bei den gm-Schweinen als halb so groß im Vergleich zum Menschen. Auch der volumetrische Parameter GEDI ist um circa die Hälfte niedriger und liegt außerhalb des Referenzbereiches (Abb. 19 c). Der gemessene CPI der Schweine liegt teils im Referenzbereich, dennoch reichen die Maxima weit über den Referenzbereich vom Menschen hinaus (Abb. 19 e). Der ELWI, ebenso wie der PVPI, ist bei Schweinen bis zu dreimal so hoch wie beim Menschen und liegt ebenso außerhalb des Referenzbereiches (Abb. 19 f und g).

2. Hämodynamische Messungen während kardialer Xenotransplantation

2.1. Basisdaten und Operationsdaten

Für diese Doktorarbeit wurden von 14 Pavianen, die intraoperativ gemessenen hämodynamischen Parameter sowie Thermodilutionsparameter ausgewertet und verglichen. Die Paviane waren zwischen 3 und 7 Jahren alt (Tab. 9) und besaßen ein Gewicht zwischen 11 und 25 kg (Tab. 9). Die Körperoberfläche, welche sich aus dem Gewicht berechnen lässt, lag zwischen 0,37 und 0,65 m². Die Daten zu den einzelnen Tieren sind in der Tabelle 9 dargestellt. Weitere Daten wie die Operationsdauer (min), die Dauer der Tiere an der Herz-Lungen-Maschine (min) sowie die Präservationsart und Präservationsdauer (min) sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Bei der Versuchsgruppe IP (n = 5) betrug die Operationsdauer 400 ± 92 min, die Zeit an der HLM 174 ± 14 min und die Dauer der Ischämiezeit zwischen Explantation und Implantation 123 ± 7 min. Die Operationsdauer der CP-Gruppe (n = 9) betrug 367 ± 117 min, die Zeit an der HLM 155 ± 36 min und die kontinuierliche Perfusion des Herzens betrug 213 ± 35 min.

Gruppe	Tier ID.	Geschlecht	Alter	Gewicht (kg)	BSA (m ²)
IP	16752	m	5	20	0,55387
IP	16755	m	4	21	0,58073
IP	16754	m	4	16	0,4881
IP	16753	m	4,5	17	0,50738
IP	16751	m	4	14	0,44818
CP	16048	m	4	17	0,50738
CP	17140	m	4	11	0,37519
CP	17139	m	4	11	0,37292
CP	17138	m	3	14	0,44613
CP	17290	m	3,5	21	0,580733
CP	17187	m	4	22	0,59825
CP	17186	m	5	14	0,44818
CP	17493	m	6	23	0,64917
CP	17491	m	7	25	0,61549

Tabelle 9: Zusammenfassung der untersuchten Paviane

Tier ID = Individuelle Identifikationsnummer des Tieres, Gruppe = Versuchsgruppe, BSA = body surface area, Körperoberfläche; IP = ischämische Präservation, CP = kontinuierliche Perfusion

Gruppe	Tier ID.	Op.-Dauer (min)	HLM (min)	Präservation	Ischämie- /Perfusionszeit (min)
IP	16752	365	171	ischämisch	124
IP	16755	389	193	ischämisch	112
IP	16754	331	157	ischämisch	128
IP	16753	355	181	ischämisch	128
IP	16751	561	169	ischämisch	121
CP	16048	452	155	kontinuierlich	158
CP	17140	452	238	kontinuierlich	199
CP	17139	613	158	kontinuierlich	203
CP	17138	325	151	kontinuierlich	263
CP	17290	336	178	kontinuierlich	180
CP	17187	257	127	kontinuierlich	195
CP	17186	261	120	kontinuierlich	244
CP	17493	297	134	kontinuierlich	248
CP	17491	310	132	kontinuierlich	230

Tabelle 10: Zusammenfassung des Operationsverlaufs und der Präservationstechnik

Tier ID = individuelle Identifikationsnummer des Tieres, HLM = Zeit an der Herz-Lungen-Maschine, OP-Dauer = Dauer der Operation (Hautschnitt bis Hautnaht), Präservation = angewendete Präservationsart, IP = ischämische Präservation, CP = kontinuierliche Perfusion

2.2. Überlebenszeiten und Graftfunktion

Die Überlebenszeit (Tage) der Tiere der IP-Gruppe lag zwischen 1 und 30 Tagen (Median 1, n = 5). Am Operationsende wiesen 3 von 5 Tieren eine schlechte biventrikuläre Pumpfunktion auf und die Herzen versagten innerhalb von 24 Stunden (Tier 16754, 16753, 16751) (Tab.11). Die Herzen der zwei weiteren Tiere zeigten initial eine gute Pumpfunktion, dennoch verschlechterte sich diese beim Tier 16752 während des Umsetzens in den Käfig. Die Pumpfunktion normalisierte sich innerhalb der nächsten 48 Stunden. Aufgrund eines Multiorganversagens wurde das Tier letztlich euthanasiert. Das Tier mit der Nummer 16755 zeigte postoperativ durchgehend eine gute biventrikuläre Pumpfunktion. Die durchschnittliche Überlebenszeit der CP-Tiere war deutlich länger und betrug zwischen 4 und 195 Tagen (Median 51, n = 9). Die Tiere 17290 und 17186 erreichten eine Überlebenszeit von 90 Tagen, zwei weitere Tiere (17493 und 17491) überlebten länger als ein halbes Jahr. Alle Tiere der CP-Gruppe wiesen postoperativ eine gute biventrikuläre Pumpfunktion auf.

Gruppe	Tier ID.	initiale Graftfunktion	Überlebensdauer (Tage)
IP	16752	sekundäres Graftversagen	3
IP	16755	gut	30
IP	16754	primäres Graftversagen	1
IP	16753	primäres Graftversagen	1
IP	16751	primäres Graftversagen	1
CP	16048	gut	18
CP	17140	gut	27
CP	17139	gut	40
CP	17138	gut	4
CP	17290	gut	90
CP	17187	gut	51
CP	17186	gut	90
CP	17493	gut	182
CP	17491	gut	195

Tabelle 11: Zusammenfassung der initialen Graftfunktion und der Überlebenszeit

Tier ID = individuelle Identifikationsnummer des Tieres, IP = ischämische Präservierung, CP = kontinuierliche Perfusion

2.3. Basismonitoring

Das intraoperative Basismonitoring umfasste neben EKG und Pulsoxymetrie vor allem die Messung des Blutdrucks (mittlerer arterieller Druck, MAD) sowie das Erfassen der Herzfrequenz. Eine Übersicht über die erhobenen Werte des Basismonitorings zu den einzelnen Zeitpunkten gibt die Tabelle 25 im Anhang. Bei der Analyse des MAD zeigt sich neben dem signifikanten Einfluss der Zeit ($F(3,30) = 4,96$; $p = 0,0065$) auch eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren Zeit und Präservationsart ($F(3,30) = 13,16$; $p < 0,0001$). Die Art der Präservation hatte selbst keinen Effekt auf den MAD ($F(1,12) = 3,23$; $p = 0,0975$) (Tab. 12).

	MAD		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3,30) = 4,96$	**	0,0065
Präservation	$F(1,12) = 3,23$	ns	0,0975
Zeit x Präservation	$F(3,30) = 13,16$	****	< 0,0001

Tabelle 12: Ergebnisse der Varianzanalyse des mittleren arteriellen Drucks

MAD = mittlerer arterieller Druck, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Während der MAD der IP-Gruppe von präoperativ 100 ± 2 mmHg auf 79 ± 9 mmHg zum Zeitpunkt der Katheterentfernung sank ($p = 0,0032$), so stieg der MAD der CP-Gruppe von 81 ± 14 mmHg auf 106 ± 14 mmHg an ($p = 0,0001$). Die Werte der IP- und CP-Gruppe unterschieden sich, bis auf den gemessenen Wert eine Stunde nach Abgang von der HLM, signifikant zu jedem einzelnen Messzeitpunkt (siehe Abb. 20 b)

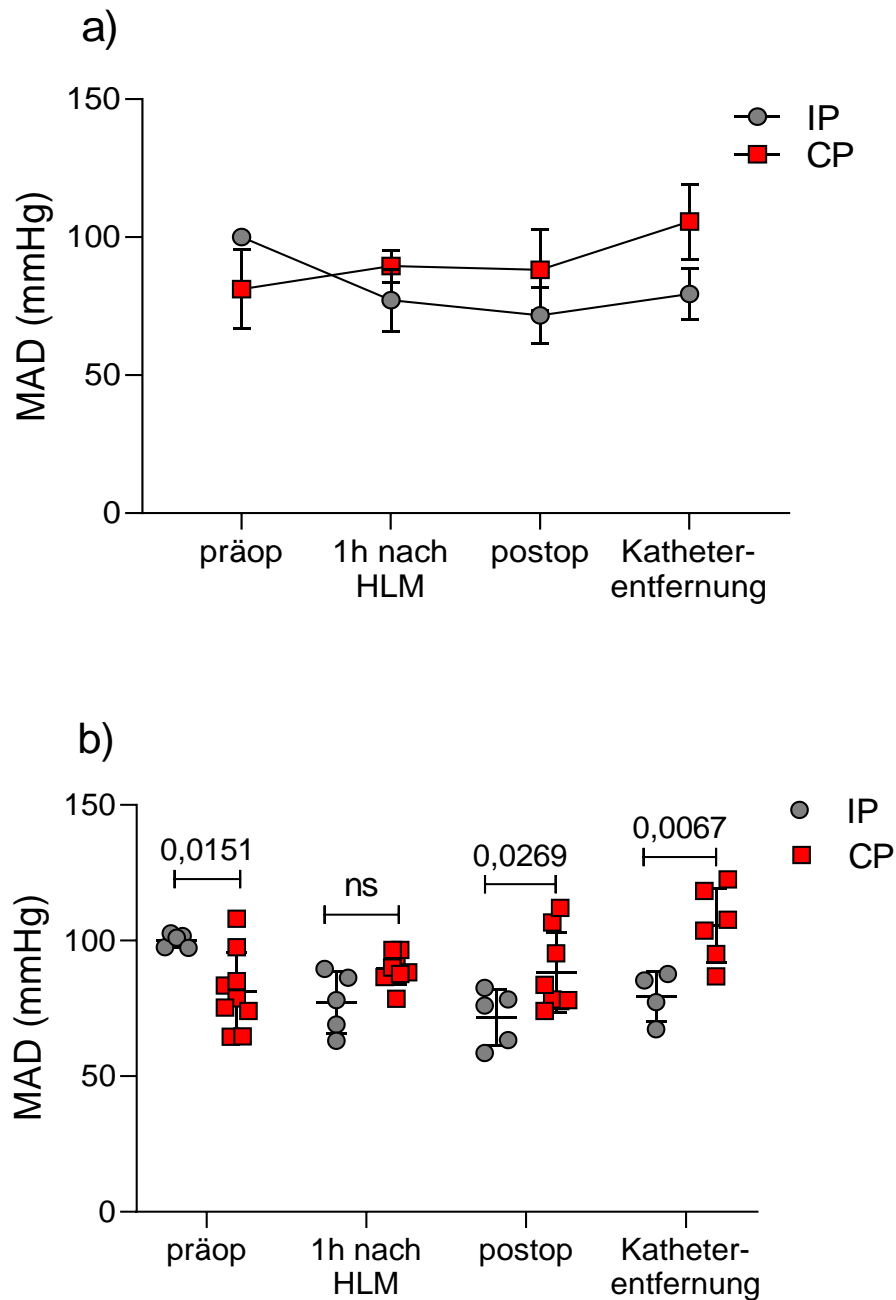


Abbildung 20: Vergleich des mittleren Drucks (MAD) im Verlauf der Operation

a) und b) MAD = mittlerer arterieller Druck; IP = ischämische Präservierung; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, $p = 0,0597$; postop = postoperativ

Im Verlauf der Operation stieg die Herzfrequenz der IP-Gruppe von 94 ± 19 S/min (präoperativ) auf 135 ± 38 S/min (Entfernung des Katheters) deutlich an ($p = 0,0064$). Dies entspricht einer Zunahme der Herzfrequenz um 44%.

Auch bei der CP-Gruppe stieg die Herzfrequenz von präoperativ 88 ± 9 S/min auf postoperativ 120 ± 25 S/min an ($p = 0,0040$). Die Zunahme der Herzfrequenz liegt hier nur bei 36%. Wiedergespiegelt wird diese Zunahme der HF durch den vorhandenen signifikanten Effekt der Zeit ($F(3,30) = 10,38$; $p < 0,0001$). Dagegen zeigte die Präservationsart keinen signifikanten Effekt ($F(1,12) = 2,75$; $p = 0,1230$). Des Weiteren gab es auch keine Interaktion der beiden Faktoren Zeit und Präservationsart auf die Herzfrequenz. ($F(3,30) = 0,30$; $p = 0,8229$) (Tab. 13).

	HF		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3,30) = 10,38$	****	<0,0001
Präservation	$F(1,12) = 2,75$	ns	0,1230
Zeit x Präservation	$F(3,30) = 0,30$	ns	0,8229

Tabelle 13: Ergebnisse der Varianzanalyse der Herzfrequenz

HF = Herzfrequenz, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede (Abb. 21 b).

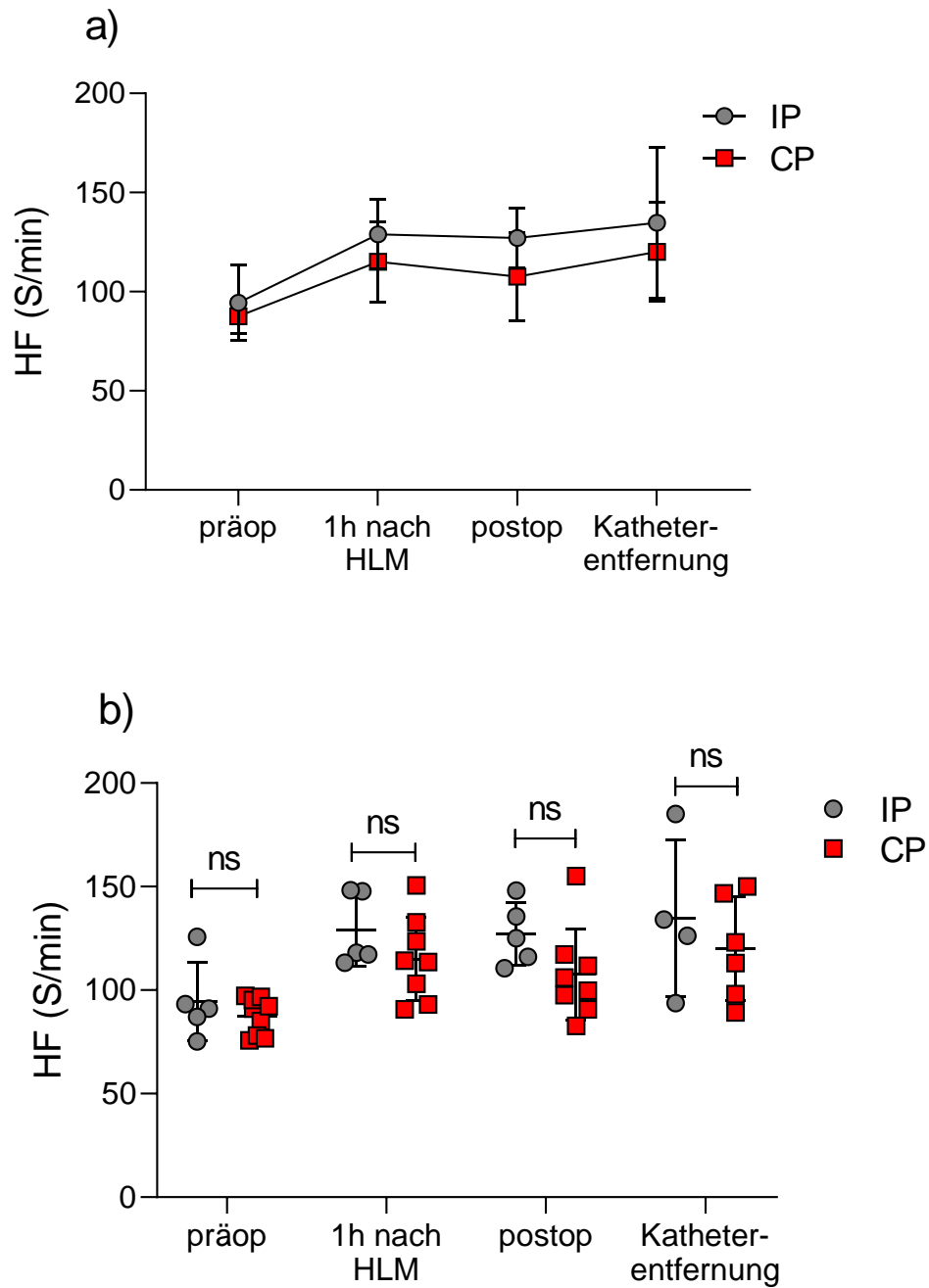


Abbildung 21: Vergleich der Herzfrequenz (HF) im Verlauf der Operation

a) und b) HF = Herzfrequenz; IP = ischämische Präservierung; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,7236$; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, $p = 0,5317$; postop = postoperativ, $p = 0,3058$; Katheterentfernung, $p = 0,7236$

2.4. Transpulmonale Thermodilution

Die transpulmonale Thermodilution mittels der PiCCO-Technologie bietet die Bestimmung einer Vielzahl an Parametern, die intraoperativ Informationen über den hämodynamischen Status liefern und so eine zielgerichtete Volumen- und Katecholamintherapie des Patienten ermöglichen. Die ermittelten Parameter für das Herzzeitvolumen (HI und SVI), für die Vor- und Nachlast des Herzens und für ein mögliches Lungenödem (ELWI und PVPI), wurden zwischen den Tieren der IP- und der CP-Gruppe verglichen. Die Ergebnisse der transpulmonalen Thermodilution der beiden Versuchsgruppen sind in der Tabelle 26 im Anhang aufgeführt.

2.4.1. Herzindex HI und Schlagvolumenindex SVI

Der Herzindex (HI) stellt den globalen Blutfluss des Körpers dar und ist ein sensibler Parameter für therapiebedürftige Veränderungen der Hämodynamik. Er berechnet sich aus dem Schlagvolumenindex (SVI) und der Herzfrequenz und wurde diskontinuierlich über die TPTD bestimmt. Neben der Zeit ($F(3,30) = 10,58$; $p < 0,0001$), zeigte auch die Art der Präservation ($F(1,12) = 12,96$; $p = 0,0036$) signifikante Einflüsse auf den Herzindex. Zusätzlich gab es eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und der Präservationsart ($F(3,30) = 3,75$; $p = 0,0212$) (Tab. 14).

	HI		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3, 30) = 10,58$	****	<0,0001
Präservation	$F(1, 12) = 12,96$	**	0,0036
Zeit x Präservation	$F(3, 30) = 3,75$	*	0,0212

Tabelle 14: Ergebnisse der Varianzanalyse des Herzindex

HI = Herzindex, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Zu Beginn der Operation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem HI-Wert der IP-Gruppe mit $4,9 \pm 0,6$ l/min/m² und der CP-Gruppe mit $5,0 \pm 0,8$ l/min/m² ($p = 0,8358$). Im weiteren Verlauf der Operation kam es bei der IP-Gruppe zu einem starken Abfall des Herzindexes um 45 % auf $2,7 \pm 0,9$ l/min/m² als letzter gemessener Wert (Katheterentfernung) ($p = 0,0005$). Dieser postoperative Wert der IP-Gruppe liegt damit am unteren Referenzbereich ($2,5 - 6,1$ l/min/m²; vgl. Normwerte Pavian Kapitel 7.5) und spiegelt einen instabilen Kreislauf wider.

Im Gegensatz dazu sank der präoperative Wert ($5,0 \pm 0,8$ l/min/m²) der CP-Gruppe nur minimal bis zum Operationsende um 22% ab ($3,9 \pm 0,7$ l/min/m²) ($p = 0,0250$), stieg danach wieder auf den präoperativen Wert an ($4,9 \pm 1,6$ l/min/m²) und stabilisierte sich im weiteren Verlauf. Bis auf den präoperativen Wert unterschied sich der HI zu jeden weiteren Messzeitpunkten zwischen den beiden Gruppen signifikant (Abb. 22 b).

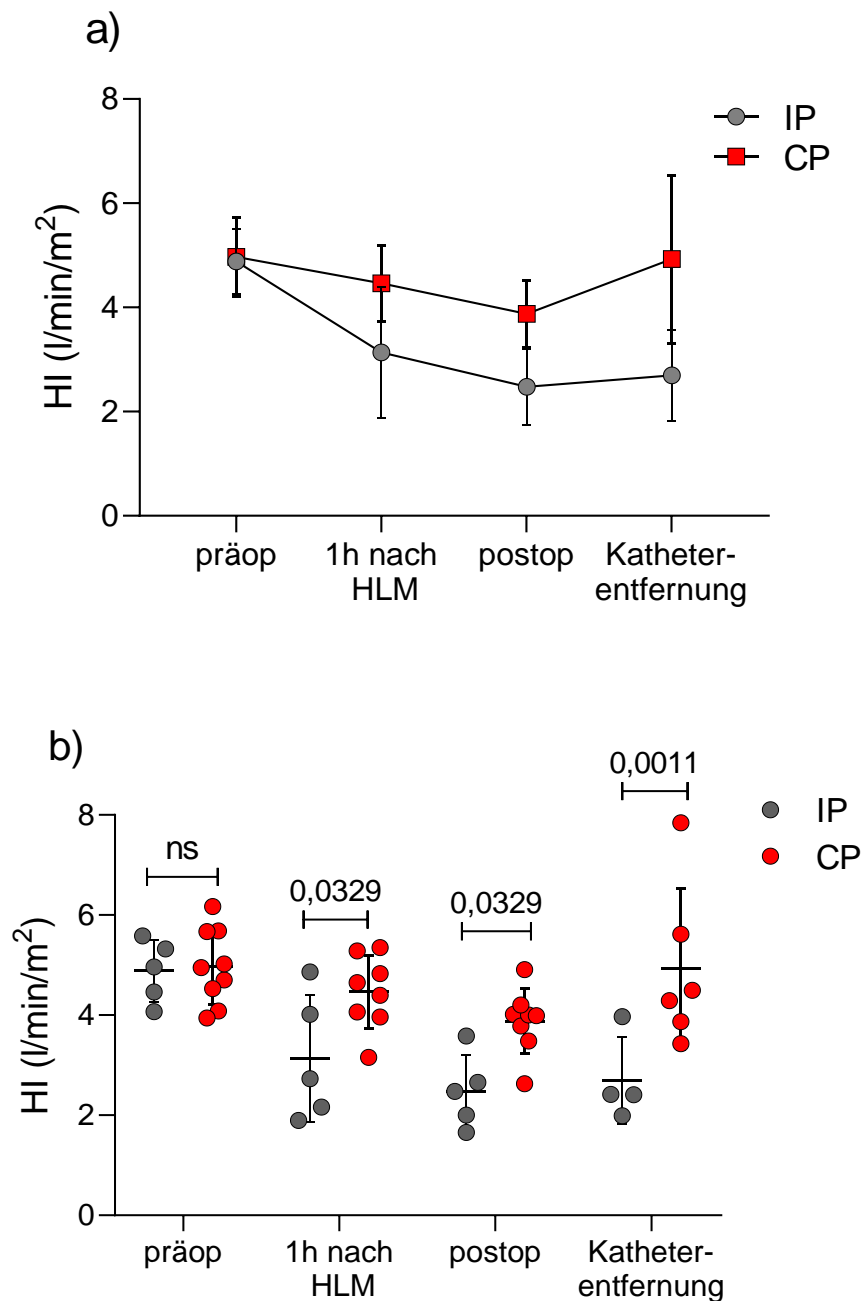


Abbildung 22: Vergleich des Herzindex (HI) im Verlauf der Operation

a) und b): HI = Herzindex; IP = ischämische Präservation; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,8596$; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM; postop = postoperativ

Ebenso wie beim Herzindex gab es auch beim Schlagvolumenindex einen Einfluss der Faktoren Zeit ($F(3,29) = 33,26$, $p < 0,0001$) und Präservationsart ($F(1,12) = 8,46$, $p = 0,0131$). Ebenfalls gab es eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren ($F(3,29) = 3,05$, $p = 0,0443$) (Tab. 15).

	SVI		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3,29) = 33,26$	****	$<0,0001$
Präservation	$F(1,12) = 8,46$	*	0,0131
Zeit x Präservation	$F(3,29) = 3,05$	*	0,0443

Tabelle 15: Ergebnisse der Varianzanalyse des Schlagvolumenindex

SVI = Schlagvolumenindex, F-Wert = Freiheitsgrad

Parallel zum Herzindex zeigte sich auch beim Schlagvolumenindex, dass die Werte bei der IP-Gruppe im Verlauf der Operation deutlich stärker sanken als die Werte der CP-Gruppe. Im Vergleich zum präoperativen Wert sank der SVI bei der IP- Gruppe kontinuierlich signifikant ab und stieg zur Katheterentfernung hin wieder minimal an. Der Ausgangswert ($55 \pm 14 \text{ ml/m}^2$) fiel insgesamt um 56% auf $24 \pm 10 \text{ ml/m}^2$ (Katheterentfernung) ab. Auch dieser Wert stellt einen kritischen hämodynamischen Zustand dar. Der SVI der CP-Gruppe fiel ebenfalls vom präoperativen Wert mit $59 \pm 12 \text{ ml/m}^2$, auf $44 \pm 12 \text{ ml/m}^2$ (1 h nach HLM, $p = 0,0004$), am Operationsende auf $38 \pm 9 \text{ ml/m}^2$ ($p < 0,0001$) kontinuierlich ab. Zum Zeitpunkt der Katheterentfernung stieg der Wert wieder auf $43 \pm 17 \text{ ml/m}^2$ an. Im Gegensatz zur Gruppe 1 beträgt der Abfall des SVI bei Gruppe 2 von präoperativ zur Katheterentfernung nur 27% und stabilisiert sich zum Ende der Operation wieder. Der SVI der CP-Gruppe war im Verlauf der Operation signifikant höher im Vergleich zur IP-Gruppe (Abb. 23 b).

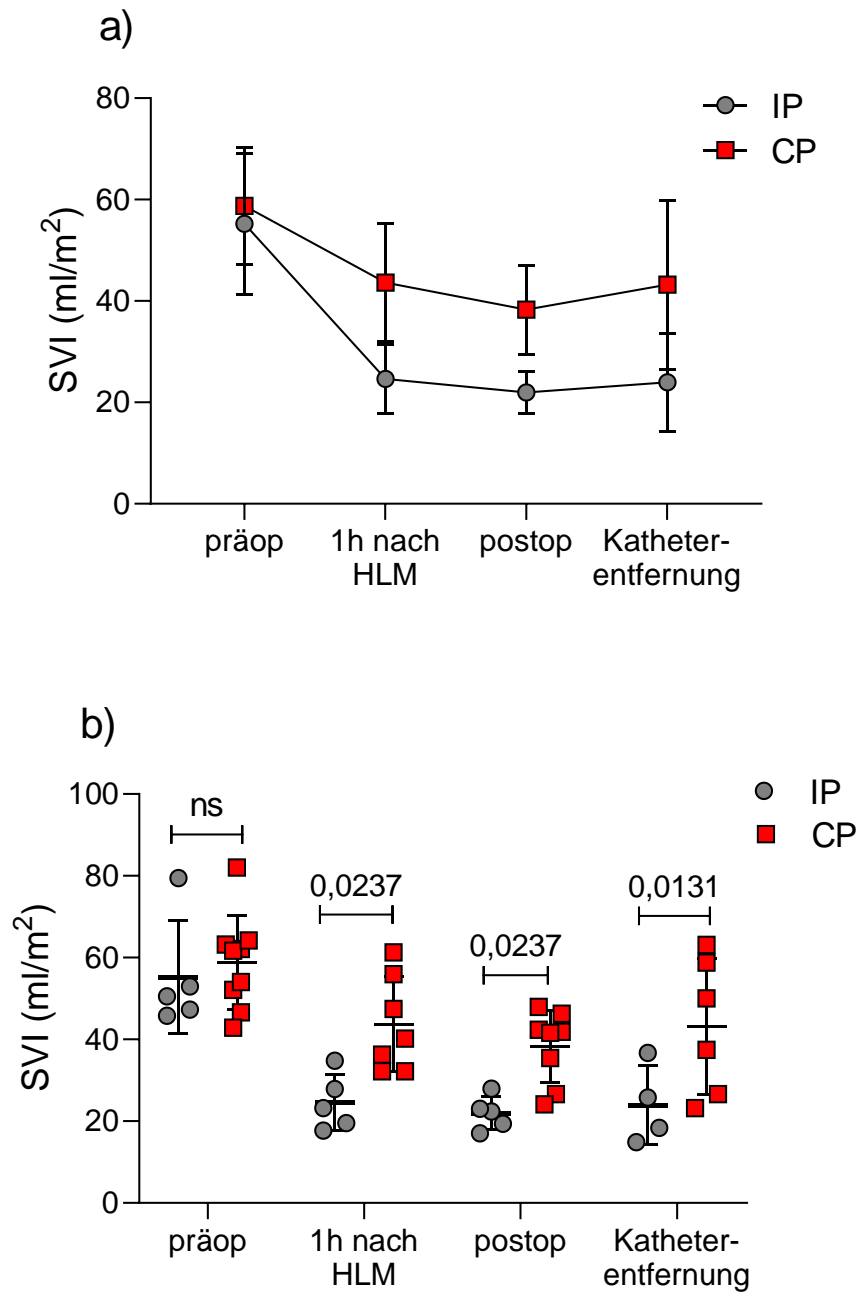


Abbildung 23: Vergleich des Schlagvolumenindex (SVI) im Verlauf der Operation

a) und b) SVI = Schlagvolumenindex; IP = ischämische Präservation; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,5639$; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM; postop = postoperativ

2.4.2. Vorlast – GEDI

Die Vorlast ist neben der Nachlast eine der Determinanten des Schlagvolumenindexes und damit auch des Herzindexes. Das Vorlastvolumen bzw. das enddiastolische Volumen des Herzens wird durch den GEDI ausgedrückt. Bei der Varianzanalyse konnte nur ein Einfluss der Präservationsart festgestellt werden ($F(1, 12) = 5,31$; $p = 0,0399$). Es gab keinen statistisch signifikanten Einfluss der Zeit ($F(3, 30) = 1,32$; $p = 0,2849$) auf den GEDI sowie keine Interaktion zwischen Zeit und Präservationsart ($F(3, 30) = 2,70$; $p = 0,0640$) (Tab. 16).

	GEDI		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3, 30) = 1,32$	ns	0,2849
Präservation	$F(1, 12) = 5,31$	*	0,0399
Zeit x Präservation	$F(3, 30) = 2,70$	ns	0,0640

Tabelle 16: Ergebnisse der Varianzanalyse des globalen enddiastolischen Volumenindex

GEDI = globaler enddiastolischer Volumenindex, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Beim Vergleich der GEDI zwischen den beiden Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten gab es, bis auf einen Zeitpunkt, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 24 b). Im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei der IP-Gruppe einen Abfall der Werte von präoperativ $485 \pm 98 \text{ ml/m}^2$ auf postoperativ $336 \pm 92 \text{ ml/m}^2$ ($p = 0,0232$). Dies entspricht einer prozentualen Differenz von 31%. Kurz vor der Entfernung des Katheters stieg der postoperative Wert wieder auf $389 \pm 144 \text{ ml/m}^2$ an. Im Vergleich dazu blieb der Kurvenverlauf der Vorlastwerte der CP Gruppe nahezu konstant. Der Anstieg der Werte betrug von präoperativ $559 \pm 117 \text{ ml/m}^2$ auf $583 \pm 230 \text{ ml/m}^2$ (Katheterentfernung) nur 4%.

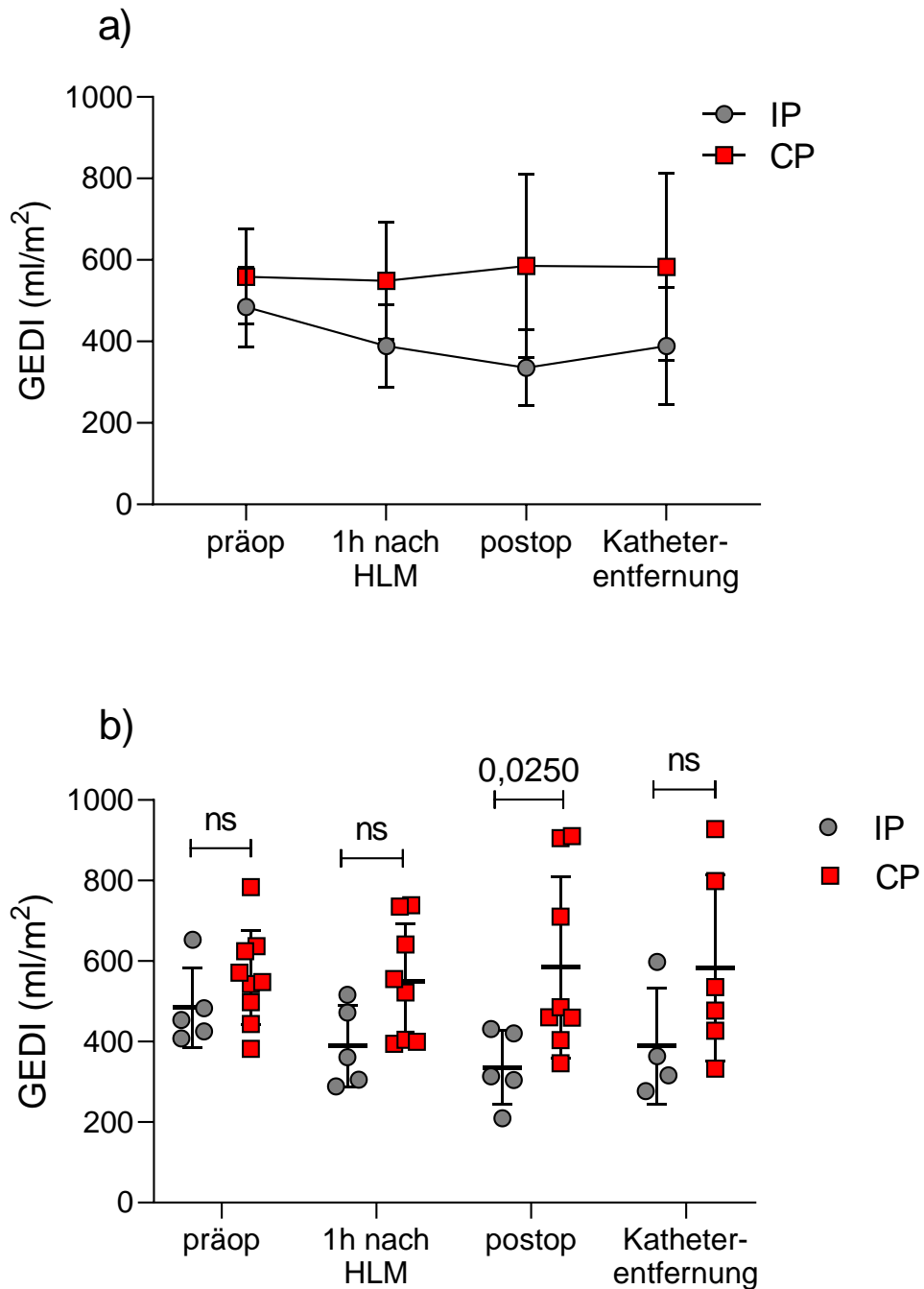


Abbildung 24: Vergleich des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDI) im Verlauf der Operation

a) und b) GEDI = globaler enddiastolischer Volumenindex; IP = ischämische Präservierung; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,3923$; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, $p = 0,1359$; postop = postoperativ; Katheterentfernung, $p = 0,0555$

2.4.3. Nachlast – SVRI

Die Nachlast ist, wie oben bereits erwähnt, eine weitere Determinante des Schlagvolumens und beeinflusst dadurch ebenso den Herzindex. Ausgedrückt wird die Nachlast durch den SVRI und gibt die Wandspannung des Ventrikels wieder, gegen die das Herz anpumpen muss. Die Varianzanalyse ergab einen Einfluss der Zeit auf den SVRI ($F(3,29) = 5,14$, $p = 0,0057$). Die Präservationsart scheint dagegen keinen Einfluss auf den SVRI zu haben ($F(1,12) = 3,82$, $p = 0,0742$). Des Weiteren gab es keine signifikante Interaktion zwischen der Zeit und der Präservationsart ($F(3,29) = 0,68$, $p = 0,5733$) (Tab.17).

	SVRI		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3, 29) = 5,14$	**	0,0057
Präservation	$F(1, 12) = 3,82$	ns	0,0742
Zeit x Präservation	$F(3, 29) = 0,68$	ns	0,5733

Tabelle 17: Ergebnisse der Varianzanalyse des systemischen Gefäßwiderstands

SVRI = systemischer Gefäßwiderstand, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Der Vergleich der SVRI-Werte zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den beiden Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede (Abb. 25 b). Der Kurvenverlauf der Graphen zeigt bei beiden Gruppen einen Anstieg der Nachlast im Verlauf der Operation. Bei der IP-Gruppe wird der Anstieg am deutlichsten zwischen dem präoperativen Wert mit 1557 ± 228 ml/m² und dem letzten gemessenen Wert (Katheterentfernung) mit 2076 ± 509 ml/m², was ungefähr einem Anstieg von 33% entspricht ($p = 0,0379$). Ebenso lässt sich ein Anstieg der Nachlast von präoperativ (1239 ± 354 ml/m²) zum Operationsende (1695 ± 601 ml/m²) bei der CP-Gruppe verzeichnen, der circa 37% beträgt. Der letzte gemessene Wert war damit signifikant höher als der präoperative Ausgangswert bei der CP-Gruppe ($p = 0,0328$).

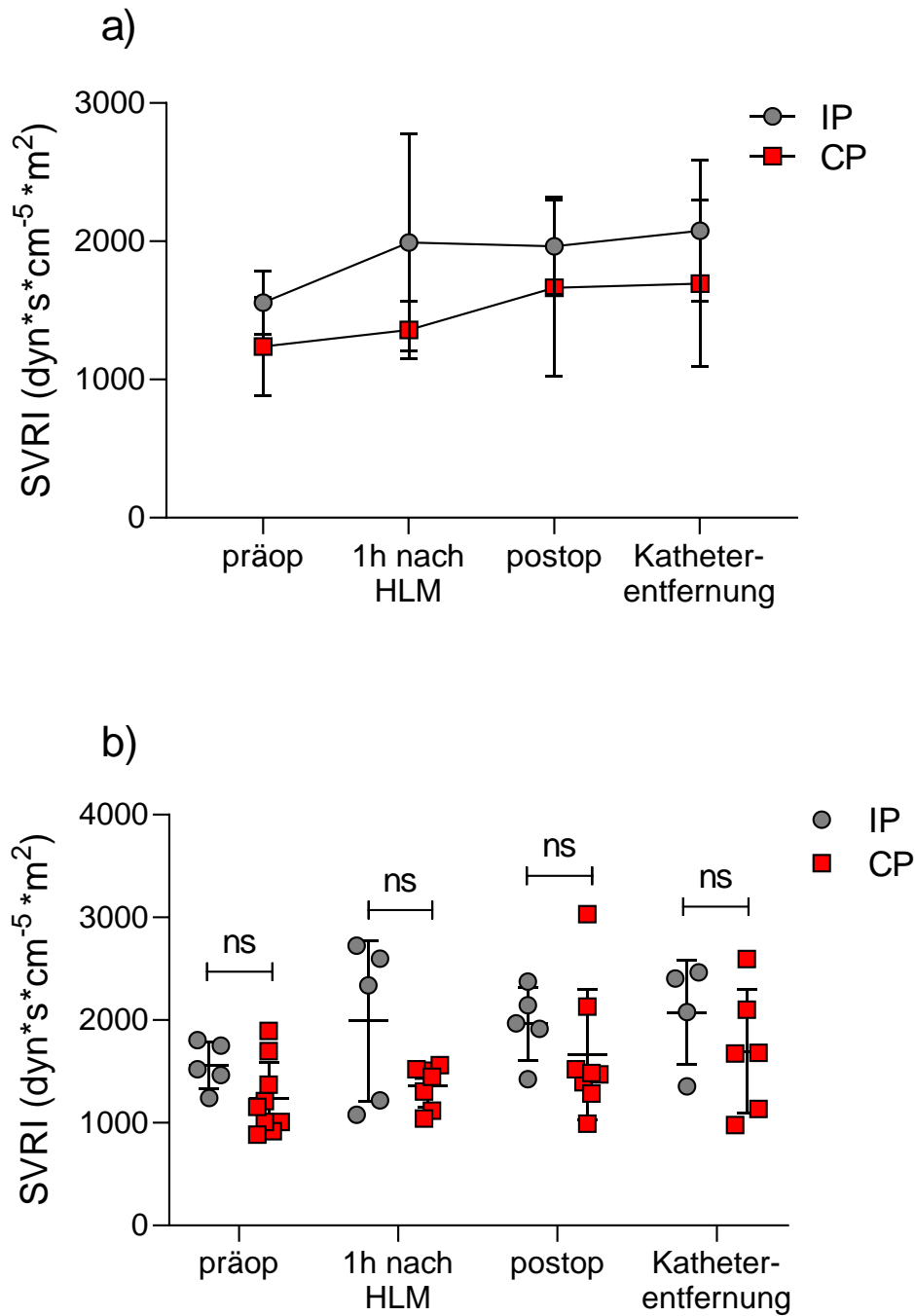


Abbildung 25: Vergleich des systemischen Gefäßwiderstands (SVRI) im Verlauf der Operation

a) und b): SVRI = systemischer Gefäßwiderstand; IP = ischämische Präservation; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,4283$; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, $p = 0,1222$; postop = postoperativ, $p = 0,4283$; Katheterentfernung, $p = 0,2436$

2.4.4. Cardiac Power Index - CPI

Neben der Vorlast und der Nachlast stellt auch die Kontraktilität des Herzens einen Einflussfaktor auf den Schlagvolumenindex dar und ist dabei unabhängig von der Vor- und Nachlast. Der CPI als Surrogatparameter für die Kontraktilität stellt die Leistung des linken ventrikulären HZVs in Watt dar. Beim CPI gab es sowohl einen hoch signifikanten Einfluss der Zeit ($F(3,30) = 9,70$; $p = 0,0001$) als auch der Präservationsart ($F(1,12) = 19,72$; $p = 0,0008$) und eine deutliche Interaktion zwischen den beiden Faktoren ($F(3,30) = 8,99$; $p = 0,0002$) (Tab. 18).

	CPI		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3,30) = 9,70$	***	0,0001
Präservation	$F(1,12) = 19,72$	***	0,0008
Zeit x Präservation	$F(3,30) = 8,99$	***	0,0002

Tabelle 18: Ergebnisse der Varianzanalyse des Cardiac Power Index

CPI = Cardiac Power Index, F-Wert = Freiheitsgrad

Im Verlauf der Operation fiel der CPI um circa 64% von präoperativ zu postoperativ bei der IP-Gruppe ab; die Werte sanken von $1,1 \pm 0,1 \text{ W/m}^2$ auf $0,4 \pm 0,2 \text{ W/m}^2$ ab ($p < 0,0001$). Zum Ende hin stieg der CPI auf $0,5 \pm 0,2 \text{ W/m}^2$ wieder an. Parallel zum Abfall der Werte bei der IP-Gruppe verzeichnete auch die CP-Gruppe einen minimalen Abfall der Werte um 22% von $0,9 \pm 0,2 \text{ W/m}^2$ präoperativ auf $0,7 \pm 0,1 \text{ W/m}^2$ postoperativ. Zum Zeitpunkt der Katheterentfernung stieg der Wert auf $1,1 \pm 0,4 \text{ W/m}^2$ wieder an und lag damit über dem präoperativen Ausgangswert. Die IP- und CP-Gruppe unterschieden, sich bis auf den präoperativen Ausgangswert, zu allen weiteren Zeitpunkten (Abb. 26 b).

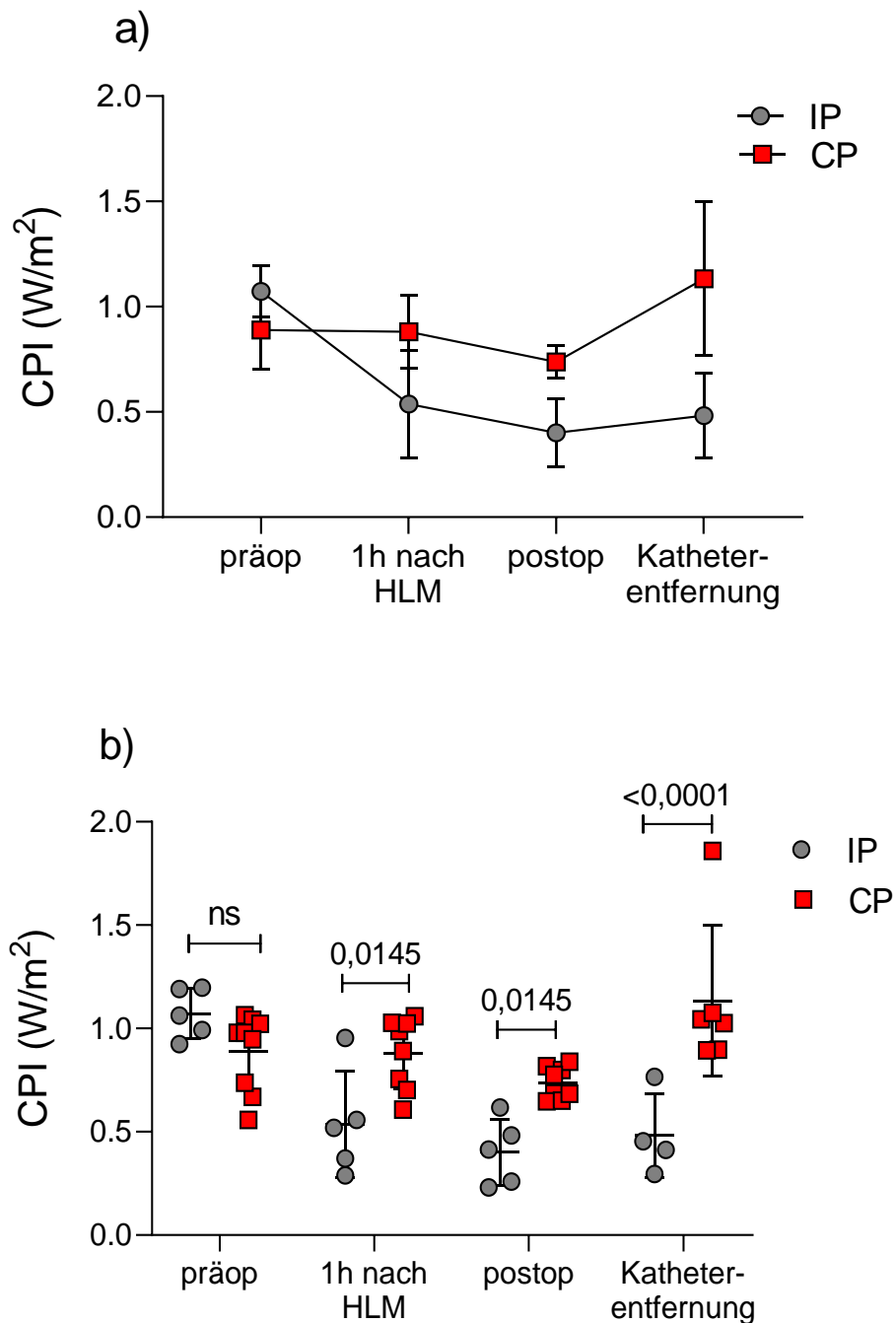


Abbildung 26: Vergleich des Cardiac power Index (CPI) im Verlauf der Operation

a) und b) CPI = Cardiac Power Index; IP = ischämische Präservierung; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,1109$; 1h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM; postop = postoperativ;

2.4.5. Lungenödem – ELWI und PVPI

Der ELWI dient als Surrogatparameter zur Abschätzung und Quantifizierung eines Lungenödems. In Kombination mit diesem kann der PVPI Rückschlüsse auf die Ursache des Lungenödems geben und ermöglicht die Differentialdiagnose zwischen einem kardiogenen und nicht-kardiogenen Lungenödem. Beim ELWI gab es keine signifikanten Einflüsse von Zeit ($F(3,30) = 2,03$; $p = 0,1315$) und Präservationsart ($F(1,12) = 1,24$; $p = 0,2874$) sowie keine Interaktion dieser beiden Faktoren ($F(3,30) = 2,25$; $p = 0,1028$) (Tab. 19).

	ELWI		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3, 30) = 2,03$	ns	0,1315
Präservation	$F(1, 12) = 1,24$	ns	0,2874
Zeit x Präservation	$F(3, 30) = 2,25$	ns	0,1028

Tabelle 19: Ergebnisse der Varianzanalyse des extravaskulären Lungenwasser Index

ELWI = extravaskuläres Lungenwasser Index, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Im Verlauf der Operation blieb der ELWI bei der IP-Gruppe nahezu konstant. Bei der CP-Gruppe lässt sich dagegen ein 44%er Anstieg des präoperativen Werts von 9 ± 1 ml/kg auf 13 ± 7 ml/kg (1h nach HLM) verzeichnen ($p = 0,0076$). Im weiteren Verlauf sank dieser relativ hohe Wert auf 12 ± 2 ml/kg zum Ende der Operation wieder ab. Zwischen den Gruppen gab es zu den jeweiligen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede (Abb. 27 b).

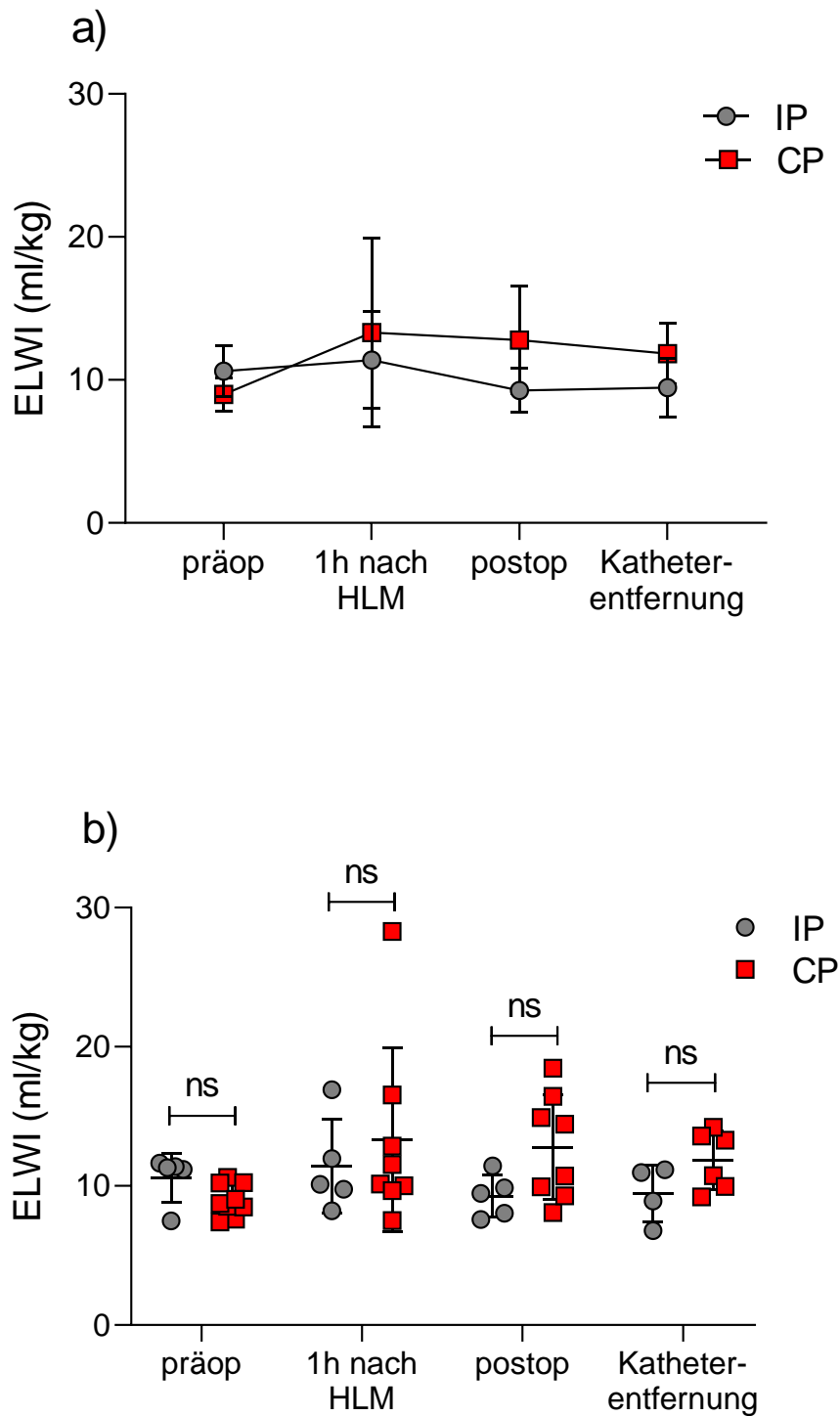


Abbildung 27: Vergleich des extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) im Verlauf der Operation

a) und b) ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex; IP = ischämische Präservation, CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,5701$; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, $p = 0,5701$; postop = postoperativ, $p = 0,3035$; Katheterentfernung, $p = 0,4673$

Im Gegensatz zum ELWI gab es beim PVPI einen statistisch signifikanten Einfluss von der Zeit ($F(3,30) = 6,20$; $p = 0,0021$) und der Präservationsart ($F(1,12) = 8,51$; $p = 0,0129$). Eine statistisch signifikante Interaktion der beiden Faktoren gab es beim PVPI nicht ($F(3,30) = 0,05$; $p = 0,9836$) (Tab 20).

	PVPI		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3, 30) = 6,20$	**	0,0021
Präservation	$F(1, 12) = 8,51$	*	0,0129
Zeit x Präservation	$F(3, 30) = 0,05$	ns	0,9836

Tabelle 20: Ergebnisse der Varianzanalyse des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex

PVPI = pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Der Kurvenverlauf des PVPI wies bei beiden Gruppen einen Anstieg zum Zeitpunkt 1h nach Abgang von der HLM auf. Bei der IP-Gruppe stieg der initiale Wert von 3 ± 1 auf 4 ± 1 an ($p = 0,0346$). Auch bei der CP-Gruppe stieg der Wert von $2 \pm 0,5$ auf 3 ± 1 an ($p = 0,0126$). Im weiteren Verlauf der Operation sind die Werte beider Gruppen relativ konstant geblieben. Zu den einzelnen Zeitpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 28 b).

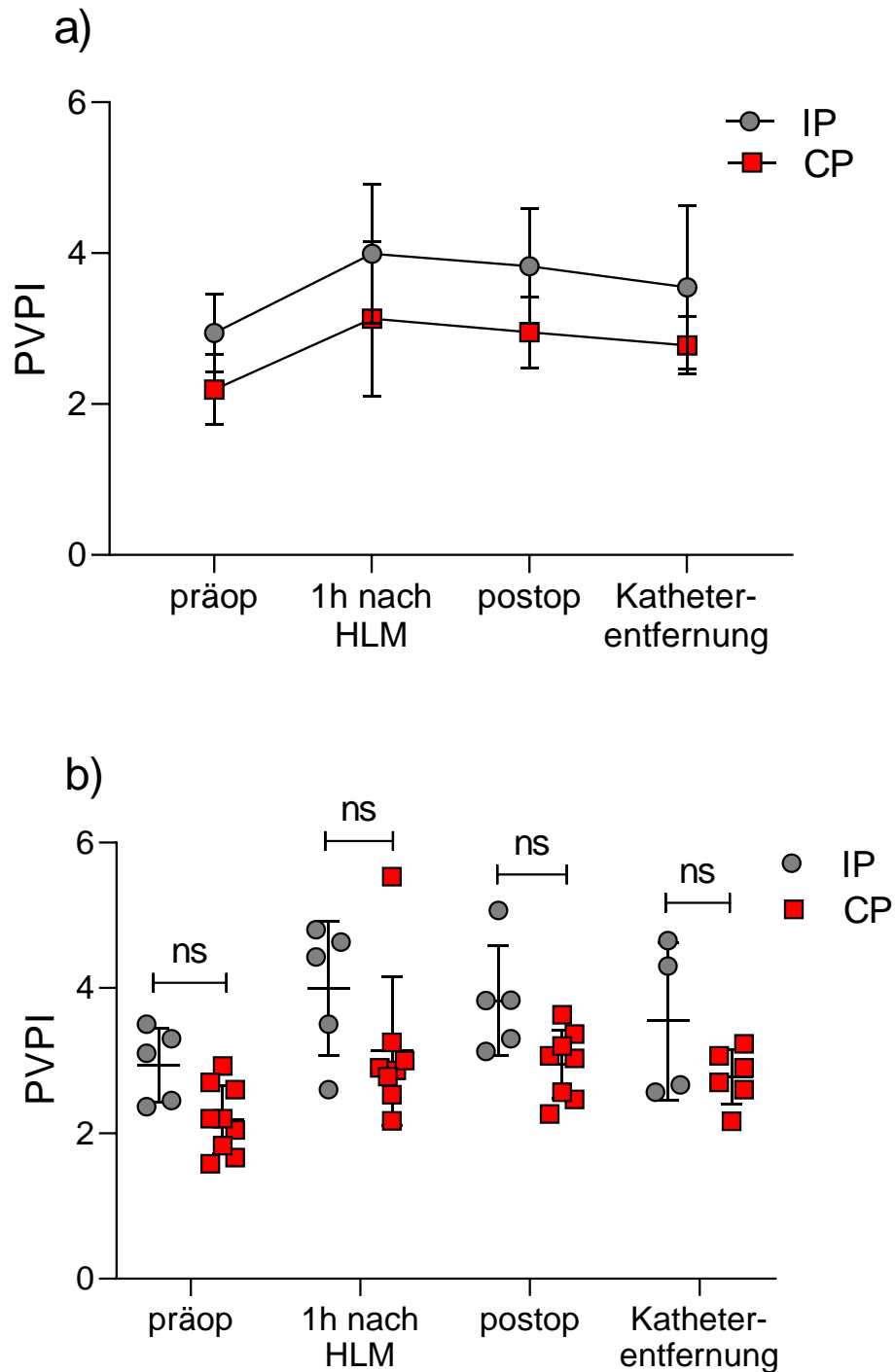


Abbildung 28: Vergleich des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) im Verlauf der Operation

a) und b) PVPI = pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex; IP = ischämische Präservation; CP = kontinuierliche Perfusion; ns = nicht signifikant; präop = präoperativ, $p = 0,1386$; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, $p = 0,1386$; postop = postoperativ, $p = 0,1386$; Katheterentfernung, $p = 0,1386$

2.5. Katecholamineinsatz

Kommt es sowohl intra- als auch postoperativ zu einer hämodynamischen Instabilität, so kann eine Volumensubstitution helfen, diese auszugleichen und den Patienten zu stabilisieren. In einigen Fällen reicht die Volumensubstitution jedoch nicht aus und eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen (Katecholaminen) scheint indiziert. Während der kardialen Xenotransplantation wurden Noradrenalin (NOR) und Adrenalin (SUPRA) zur Stabilisierung der Tiere eingesetzt.

2.5.1. Noradrenalin

Die Art der Präservierung zeigte einen signifikanten Einfluss auf den Noradrenalinbedarf ($F(1,12) = 13,20$; $p = 0,0034$). Dagegen gab es keinen signifikanten Einfluss der Zeit ($F(3,30) = 1,32$; $p = 0,2852$) sowie keine Interaktion beider Faktoren ($F(3,30) = 1,63$; $p = 0,2031$) (Tab. 21).

	NOR		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3,30) = 1,32$	ns	0,2852
Präservierung	$F(1,12) = 13,20$	**	0,0034
Zeit x Präservierung	$F(3,30) = 1,63$	ns	0,2031

Tabelle 21: Ergebnisse der Varianzanalyse der Noradrenalingaben

NOR = Noradrenalin, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Über den ganzen Verlauf der Operation hinweg brauchte die IP-Gruppe durchgehend NOR zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes. Der Bedarf an Noradrenalin nach Abgang von der HLM ($0,138 \pm 0,052 \mu\text{g/kg/min}$) bis zum Operationsende ($0,099 \pm 0,062 \mu\text{g/kg/min}$) verringerte sich um 29%. Postoperativ stieg der Bedarf auf knapp doppelt so viel wieder an ($0,263 \pm 0,362 \mu\text{g/kg/min}$) (Abb. 29). Zwei Tiere der IP-Gruppe benötigten kontinuierlich Kreislaufunterstützung mittels NOR bis zum Versuchsende am 1. postoperativen Tag. Im Gegensatz dazu konnte die Noradrenalinosis der CP-Gruppe stetig im Verlauf der Operation reduziert werden. Der initiale Bedarf von NOR kurz nach Abgang von der HLM ($0,069 \pm 0,061 \mu\text{g/kg/min}$) ist bei der CP-Gruppe 50% niedriger als im Vergleich zur IP-Gruppe ($0,138 \pm 0,052 \mu\text{g/kg/min}$). Die Abnahme der NOR-Dosis bei der CP-Gruppe nach Abgang von der HLM ($0,069 \pm 0,061 \mu\text{g/kg/min}$) bis zur Katheterentfernung ($0,016 \pm 0,025 \mu\text{g/kg/min}$) beträgt 77%. Die Tendenz der NOR-Dosis ging während der postoperativen intensivmedizinischen Betreuung der IP-Tiere gegen null.

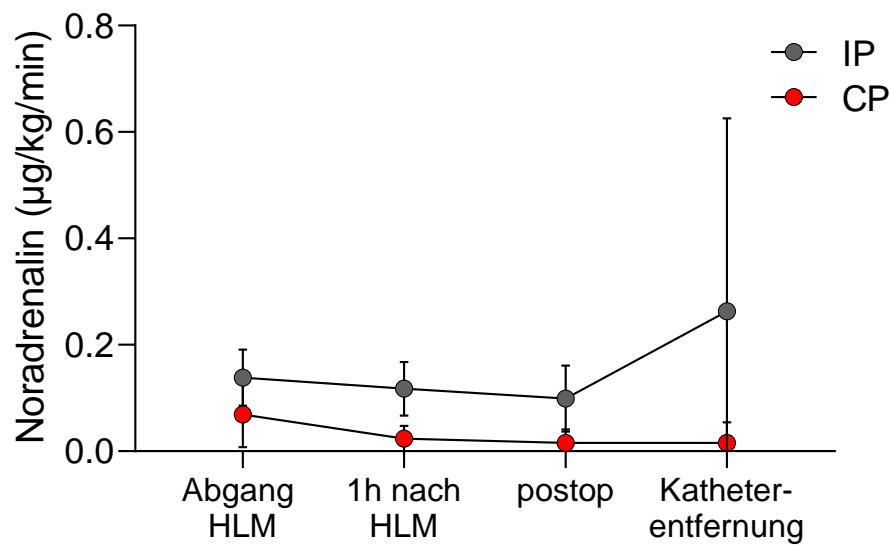


Abbildung 29: Vergleich des intraoperativen Noradrenalinbedarfs zwischen der IP- und CP-Gruppe

IP = ischämische Präservation, CP = kontinuierliche Perfusion, Abgang HLM = Abgang von der HLM, 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ

2.5.2. Adrenalin

Die durchgeführte Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Effekt der Zeit ($F(3,30) = 2,80$; $p = 0,0568$) auf den Adrenalinbedarf. Dagegen gab es sowohl einen signifikanten Einfluss der Präservationsart ($F(1,12) = 8,88$; $p = 0,0115$) und eine signifikante Interaktion zwischen beiden Faktoren ($F(3,30) = 4,69$; $p = 0,0084$).

	SUPRA		
	F-Wert	Signifikanz	p-Wert
Zeit	$F(3,30) = 2,80$	ns	0,0568
Präservation	$F(1,12) = 8,88$	*	0,0115
Zeit x Präservation	$F(3,30) = 4,69$	**	0,0084

Tabelle 22: Ergebnisse der Varianzanalyse der Adrenalingaben

SUPRA = Adrenalin, F-Wert = Freiheitsgrad, ns = nicht signifikant

Auch bei der Gabe von SUPRA zeigten sich Unterschiede zwischen der IP-Gruppe und der CP-Gruppe. Nach Abgang von der HLM benötigten die IP-Tiere eine initiale Dosis von $0,053 \pm 0,038 \mu\text{g/kg/min}$, welche kontinuierlich auf circa die sechsfache Dosis von $0,307 \pm 0,329 \mu\text{g/kg/min}$ anstieg. Nach Extubation der Tiere benötigten alle weiterhin postoperativ Unterstützung durch SUPRA.

Im Gegensatz zu den IP-Tieren benötigten die CP-Tiere weitaus geringere Dosen an SUPRA als die IP-Tiere und es erfolgte eine stetige Reduktion von SUPRA. Nach Abgang von der HLM ($0,040 \pm 0,023 \mu\text{g/kg/min}$) konnte die SUPRA-Dosis bis zum Zeitpunkt der Katheterentfernung um 60 % deutlich verringert werden ($0,016 \pm 0,039 \mu\text{g/kg/min}$). Ebenso wie bei NOR ging auch die Tendenz der Supradosis gegen null. Im weiteren postoperativen Verlauf benötigte die CP-Gruppe keine weitere Unterstützung durch SUPRA (Abb. 30).

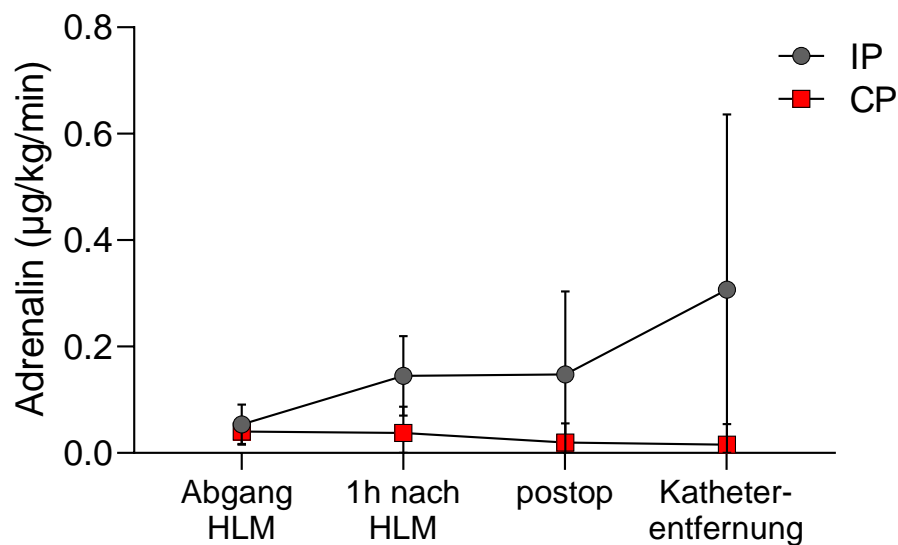


Abbildung 30: Vergleich des intraoperativen Adrenalinbedarfs zwischen der IP- und CP-Gruppe

IP = ischämische Präservation, CP = kontinuierliche Perfusion, Abgang HLM = Abgang von der HLM, 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ

2.6. Fallbeispiel Tier 17290

In diesem Kapitel soll ein Pavian (Tier 17290) der CP-Gruppe näher beschrieben werden, da er intraoperativ einige Besonderheiten und auch Abweichungen bei den gemessenen TPTD Parametern im Vergleich zu den anderen acht CP-Tieren aufweist. Näher betrachtet werden vor allem der Herzindex, der Schlagvolumenindex, die Vor- und Nachlast sowie der Cardiac Power Index und der extravaskuläre Lungenwasserindex. Der initial gemessene Herzindex von Tier 17290 war höher als der präoperative Wert der übrigen Tiere dieser Gruppe. Im weiteren Verlauf der Operation nahm der Herzindex zuerst ab und stieg zum Zeitpunkt der Katheterentfernung wieder steil an und war damit höher als der initial gemessene präoperative Wert des Tieres. Im Vergleich ist der Kurvenverlauf der CP-Tiere relativ konstant und zeigt nur einen geringfügigen Abfall des Herzindexes. Das Absinken des Herzindexes beim Tier 17290 gibt Hinweise auf einen reduzierten Blutfluss während der Operation.

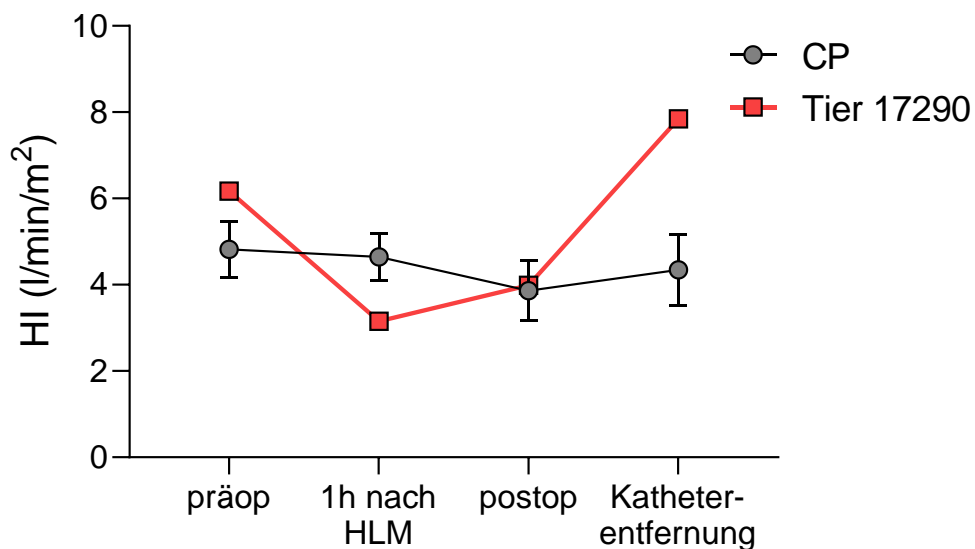


Abbildung 31: Verlauf des Herzindex von Tier 17290

HI = Herzindex, CP = kontinuierliche Perfusion, präop = präoperativ; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ

Die GEDI als volumetrischer Parameter für die Vorlast ist beim Tier 17290 präoperativ höher als die Vorlast der weiteren acht CP-Tiere. Nach einem geringen Absinken der Vorlast eine Stunde nach Abgang von der HLM, stieg der GEDI wieder an. Während der gesamten Operationsdauer wies das Tier eine höhere Vorlast auf als die anderen CP-Tiere. Die erhöhten GEDI-Werte sind Zeichen einer Volumenüberladung/-belastung.

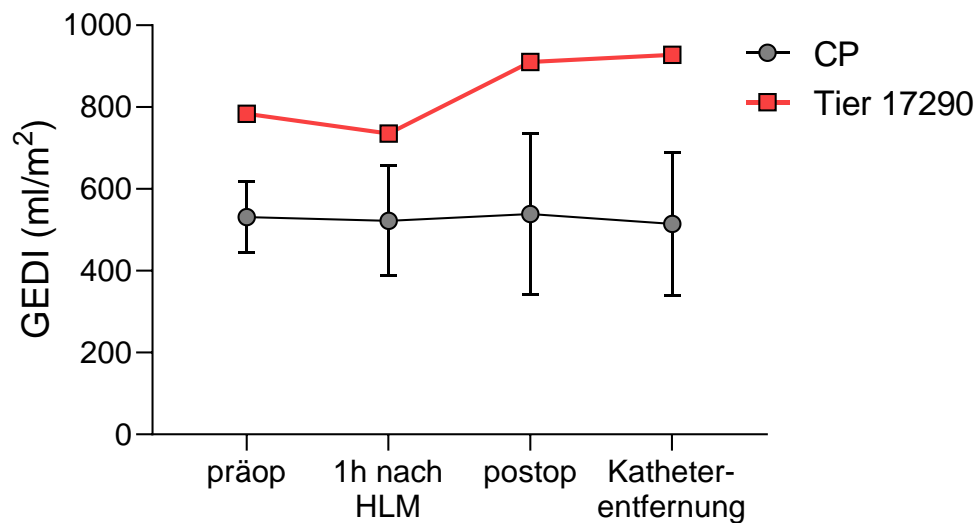


Abbildung 32: Verlauf des globalen enddiastolischen Volumenindex von Tier 17290

GEDI = globaler enddiastolischer Volumenindex, CP = kontinuierliche Perfusion, präop = präoperativ; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ

Der systemische Gefäßwiderstandsindex von Tier 17290 stieg im Verlauf der Operation zum Zeitpunkt eine Stunde nach Abgang von der HLM kurzzeitig an und fiel zum Ende der Operation hin wieder auf den präoperativen Wert ab. Der Kurvenverlauf der Nachlast der weiteren CP-Tiere weist dagegen einen relativ konstanten Anstieg im Verlauf der Operation auf. Neben dem Schlagvolumen und der Vorlast stellt auch die Nachlast einen weiteren Einflussfaktor auf den Herzindex dar. Sinkt das HZV ab, desto mehr steigt die Nachlast (Zeitpunkt 1 h post HLM) und umgekehrt (postoperativ).

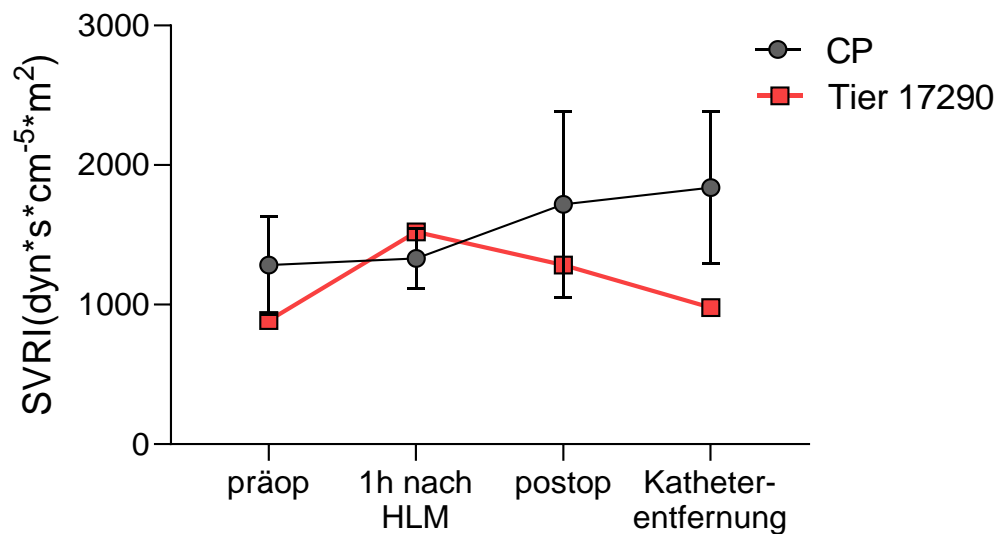


Abbildung 33: Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandsindex von Tier 17290

SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex, CP = kontinuierliche Perfusion, präop = präoperativ; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ

Der Cardiac Power Index, als Surrogatparameter für die Leistung des linken ventrikulären HZVs des Herzens, zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf wie der Herzindex. Der initial gemessene Wert sank im Laufe der Operation ab und stieg nach dem Beenden der chirurgischen Tätigkeiten d.h. postoperativ wieder steil an. Zur Katheterentfernung war der gemessene CPI-Wert fast doppelt so hoch wie der präoperativ ermittelte Wert. Der CPI beschreibt die Leistung des Herzens und kann zur Beurteilung der Kontraktilität herangezogen werden. Er gilt als volumenunabhängigen Parameter (unabhängig von der Vorlast) und wird in einigen Studien als Prädiktor für die Krankenhaus-Mortalität angesehen.

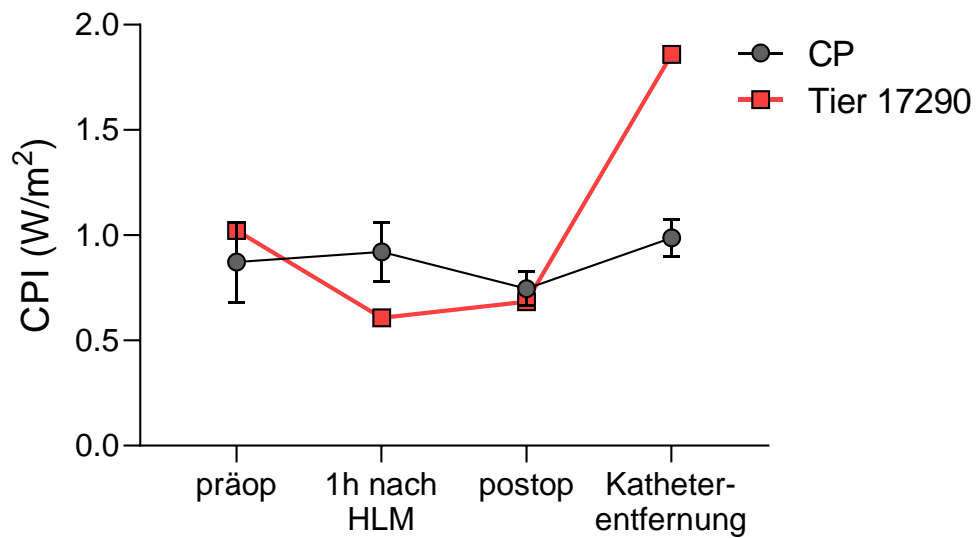


Abbildung 34: Verlauf des Cardiac Power Index von Tier 17290

CPI = Cardiac Power Index, CP = kontinuierliche Perfusion, präop = präoperativ; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ

Ein weiterer Parameter ist der ELWI, mit dem sich ein Lungenödem quantifizieren lässt. Der präoperativ gemessene Wert von Tier 17290 stieg eine Stunde nach Abgang von der HLM auf den knapp dreifachen Wert an und lag damit weit über dem ermittelten Referenzbereich für Paviane (5 – 15 ml/kg) (siehe Kapitel 7.4).

Dieser hohe Wert gibt Hinweise auf das Bestehen eines Lungenödems. Nach dem steilen Anstieg des ELWI, sank dieser zum Ende der Operation nahezu auf den initial gemessenen Wert wieder ab. Der Kurvenverlauf der weiteren CP-Tiere blieb dagegen nahezu konstant und verzeichnete nur einen leichten Anstieg des ELWI.

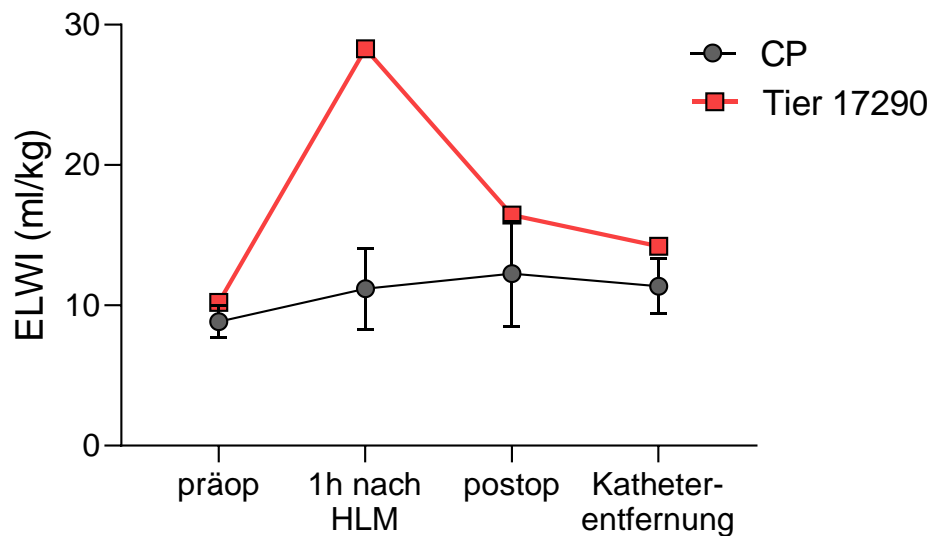


Abbildung 35: Verlauf des extravaskulären Lungenwasserindex von Tier 17290

ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex, CP = kontinuierliche Perfusion, präop = präoperativ; 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ

Um den Kreislauf und den Herzindex des Tieres zum Zeitpunkt des Absinkens zu stabilisieren, wurden NOR, SUPRA und Milrinon (positiv inotrope Substanzen) verabreicht und die Volumenzufuhr erhöht. Das Tier 17290 zeigte während der Operation Anzeichen einer Volumenüberladung (Anstieg des GEDI). Eine mögliche Ursache für eine Volumenüberladung ist die erhöhte durchgeführte Volumenzufuhr als therapeutische Maßnahme aufgrund des erniedrigten HIs. Eine Erhöhung der Vorlast kann bei gegebener Volumenreagibilität des Patienten (siehe Kap. 7.3 Frank-Starling-Mechanismus) zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens bzw. des Herzindexes führen. Eine weitere mögliche Ursache ist, dass das Herz von Tier 17290, aufgrund einer eingeschränkten Kontraktilität, nicht in der Lage war das zugeführte Volumen zu bewältigen. Interpretiert man nun den CPI in Kombination mit dem HI, so könnte man vermuten, dass das Herz (zum Zeitpunkt 1 h nach HLM) nicht in der Lage war einen ausreichenden globalen Blutfluss aufrecht zu erhalten. Dies könnte ebenso erklären, warum das Tier die hohen Volumina bei sinkender Nachlast nicht bewältigen konnte. Aufgrund der eingeschränkten Kontraktilität des Herzens von Tier 17290 zu diesem Zeitpunkt, konnte auch eine Volumenzufuhr nicht zu einer Steigerung des HZVs führen.

Eine Steigerung der Kontraktilität wurde, wie bereits erwähnt, durch das Verabreichen von positiv inotropen Substanzen (NOR, SUPRA, Milrinon) angestrebt. Ein weiterer Grund für die intraoperative Kreislaufinstabilität könnte die Triskuspidalinsuffizienz (TI, rechtes Herz) sein, welche sich im Verlauf der Operation entwickelte. Bestätigt wurde die Insuffizienz durch einen Ultraschall des Herzens. Aufgrund dieser Insuffizienz kommt es während der Systole (Auswurfphase) des Herzens zu einem Rückfluss des Blutes aus dem rechten Ventrikel, in den rechten Vorhof und letztlich in die großen Hohlvenen (*Venae cavae*). Zusätzlich entwickelte das Tier intraoperativ einen AV-Block 2.Grades. Auffällig bei diesem Tier ist, dass sich die Werte zum Operationsende hin wieder stabilisieren und normalisieren. Der Herzindex stieg zur Katheterentfernung wieder rapide an und parallel mit diesem auch der Cardiac Power Index. Postoperativ bestand weiterhin eine TI, die aber nach zwei Wochen nicht mehr sonographisch feststellbar war und das Herz eine gute biventrikuläre Pumpfunktion zeigte.

VI. DISKUSSION**1. Hämodynamische Messungen bei Schweinen****1.1. Hämodynamische Unterschiede zwischen wt- und gm-Schweinen**

Für die ex-vivo Perfusionsstudien im Rahmen der kardialen Xenotransplantationsstudie unserer Arbeitsgruppe wurden neben den wildtyp-Schweinen genetisch modifizierte Schweine untersucht. Beim direkten Vergleich von juvenilen wt- und gm-Schweinen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Thermodilutionsparametern beobachtet werden, mit Ausnahme von ELWI und dem davon abgeleiteten PVPI. Beide Parameter waren bei den gm-Schweinen signifikant höher als bei den wt-Schweinen. Beim Menschen ist ein erhöhter ELWI mit dem Vorhandensein eines Lungenödems assoziiert (73). Der PVPI ermöglicht die Differenzierung zwischen einem kardialen und nicht-kardialen Lungenödem (73).

Eine mögliche Erklärung für einen erhöhten ELWI als Vorlastparameter wäre eine ausgeprägte Volumenüberladung während der Narkose. Eine iatrogene intravasale Volumenüberladung kann zu einem pulmonalvenösen Rückstau und zu der Entwicklung eines akuten Lungenödems führen. Zur Abschätzung einer Volumenüberladung können zusätzlich die Vorlastparameter GEDI und ZVD herangezogen werden. Jedoch waren weder GEDI noch der ZVD signifikant unterschiedlich zwischen wt- und gm-Schweinen, was gegen die Hypothese der Volumenüberladung spricht. Bei einem gesunden Versuchstier wäre im Rahmen einer ausgeprägten Volumenüberladung eine linksventrikuläre Dekompensation zu erwarten; dagegen spricht der unveränderte CPI-Wert, im Vergleich zu den wt-Schweinen, als Parameter der kardialen Kontraktilität.

Dennoch erklärt ein kardial bedingtes Lungenödem durch Volumenüberladung nicht den signifikant höheren PVPI der gm-Schweine. Ein erhöhter PVPI weist beim Menschen auf ein nicht-kardiales bzw. ein Permeabilitäts-Lungenödem hin. Bei einem Permeabilitäts-Lungenödem ist die Durchlässigkeit der Gefäße erhöht, was zu einem vermehrten Austritt von Flüssigkeit, Elektrolyten und Proteinen vom intravaskulären in den extravaskulären Raum führt. Eine solche nicht-kardiale Ursache für ein Lungenödem sind zum Beispiel Infektionen, ausgelöst durch Viren, Bakterien und Pilze (73, 103, 104).

Bei Schweinen gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Erkrankungen, bei denen ein Lungenödem als Komplikation auftreten kann. Zu den viral bedingten Krankheiten zählen hier z.B. die Afrikanische Schweinepest und die mit dem Porcinen Circovirus-2-assoziierte Krankheiten (104, 105). Neben den Viren können auch Bakterien schwere Krankheitsverläufe, die assoziiert mit einem Lungenödem sind, auslösen. Hierzu zählt vor allem *Escherichia coli* als Auslöser der Ödemkrankheit beim Schwein, welche durch das Endothel-schädigende Shigatoxin Stx2e bedingt wird (106). Das als Porcine pulmonary edema syndrome bekannte Krankheitsbild wird durch Fusarientoxine (*Fusarium moniliforme*) ausgelöst und ist gekennzeichnet durch ein hochgradiges Lungenödem und Hydrothorax (103). Die untersuchten Tiere wurden sowohl im Herkunftsbetrieb als auch bei der Ankunft im Walter-Brendel-Zentrum tierärztlich untersucht. Die Tiere zeigten keinerlei Symptome einer Erkrankung. Zusätzlich bestand auch kein Kontakt zu Schweinen von anderen Arbeitsgruppen, wodurch eine Infektion hätte stattfinden können. Demnach gilt ein infektiös-bedingtes Lungenödem als unwahrscheinlich.

Hauptunterschiede zwischen den wt- und den gm-Schweinen sind die genetischen Modifikationen. Es ist denkbar, dass diese genetischen Modifikationen (GGTA1-KO, hCD46, hTM) zu einer erhöhten Anfälligkeit/ Disposition für ein nicht-kardiales Lungenödem aufgrund einer erhöhten Gefäßpermeabilität führen. Bei zwei der gm-Schweine war das GGTA1-Gen mittels Knockout deletiert und ein Transgen für humanes CD46 und humanes Thrombomodulin inseriert; die weiteren sechs Tiere besaßen dagegen nur das eingefügte humane CD46. Wenn eine Disposition für eine gesteigerte Gefäßpermeabilität aufgrund von genetischen Modifikationen besteht, so wäre am ehesten, die Expression von hCD46 dafür verantwortlich zu machen. Auch nach intensiver Recherche konnten keine Studien gefunden werden, die sich mit dieser Hypothese auseinandergesetzt haben. Ebenso gibt es keine Studien, die allgemein eine Aussage darüber machen, ob genetische Modifikationen, ganz gleich welcher Art, Einflüsse auf die Hämodynamik oder die Permeabilität der Lungengefäße haben. Es existieren jedoch eine ganze Reihe an Studien zur Xenotransplantation von verschiedenen Organen im nicht-menschlichen Primaten Modell (Pavian), die einen komplementinhibierenden Effekt von hCD46 und eine Vermeidung von humoralen xenogenen Reaktionen beschreiben (33, 37, 107, 108). Demnach vermittelt hCD46 im Empfänger einen protektiven Effekt auf die Endothelfunktion.

Es erscheint deshalb unwahrscheinlich, dass die genetische Modifikationen im Schwein eine Endothelschädigung verursachen würden. Diese These wird ebenfalls durch die Tatsache unterstützt, dass beim Schwein ein zum humanen CD46 analoges Protein existiert (109). Das Protein vermittelt, wie beim Menschen auch, eine Komplement-regulatorische Wirkung, indem es als Kofaktor bei der Faktor I-vermittelten Spaltung von C3b und C4b agiert (107, 109). Ähnlich zum humanen CD46, wird auch das porcine CD46 ubiquitär exprimiert, vor allem auf vaskulären Endothelzellen zum Schutz vor Komplement-vermittelten Schäden. Im Spender dagegen sollte hCD46 keine Wirkung haben, da porcines Komplement nicht an den humanen Rezeptor des hCD46 bindet. Ein weiterer Unterschied zum humanen CD46 besteht darin, dass das porcine CD46 zusätzlich von allen zirkulierenden Zellen, besonders von Erythrozyten, exprimiert wird (107).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Unterschiede bezüglich höherem ELWI und PVPI in der Gruppe der gm-Schweine auf keine eindeutige Ursache zurückzuführen sind. Mögliche Ursachen sind Volumenüberladung, Infektionen und Endothelschädigungen, ausgelöst durch die genetischen Modifikationen. Keine dieser Erklärungen erscheint jedoch plausibel. Alle untersuchten Schweine waren vor dem Versuch gesund und von gutem Allgemeinbefinden; insbesondere zeigte kein Tier klinische Anzeichen eines Lungenödems. Insofern ist die wahrscheinlichste Erklärung für die signifikanten Unterschiede zwischen den wt- und gm-Schweinen eine Normvariante. In Zukunft sollten weitere gm-Schweine hämodynamisch untersucht werden, mit einem besonderen Augenmerk auf den ELWI und den PVPI. Die Bestimmung des Lungenwassers mittels Referenzmethode (Gravimetrie) könnte zusätzliche Hinweise auf mögliche Ursachen für die beobachteten Unterschiede erbringen (110).

1.2. Einsatz von juvenilen Schweinen im Menschen aus hämodynamischer Sicht

Der Einsatz von Schweinen als potentielle Organspender beschränkt sich vor allem auf ausgewachsene Spender und Empfänger. In der Literatur ist beschrieben, dass das Herz vom adulten Schwein dem Herzen des Menschen in der Hämodynamik sehr ähnlich ist (MAD, HF, myokardialer Blutfluss) (25). Im Gegensatz dazu weichen die ermittelten hämodynamischen Parameter der juvenilen Schweine in dieser Studie zum Teil erheblich von den Referenzbereichen des erwachsenen Menschen ab.

Der ermittelte MAD der Schweine liegt eher im unteren und die HF der Schweine im oberen Bereich der humanen Referenzwerte. Lediglich der HI und SVI, stimmen mit den Referenzbereichen des Menschen überein. Die restlichen Parameter weichen deutlich von diesen ab. Auffällig sind vor allem der weitaus niedrigere volumetrische Vorlastparameter (GEDI) und das erhöhte extravaskuläre Lungenwasser (ELWI) bei den juvenilen Schweinen (wt- und gm-Schweine) im Gegensatz zum Menschen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Lopez-Herce et al. beschrieben, die TPTD Messungen bei sehr jungen Maryland Minipigs (n = 38, Alter 2 Monate) durchgeführt haben (111). In dieser Studie waren GEDI (198 ml/m^2) niedriger und ELWI (16 ml/kg) signifikant höher im Vergleich zu den adulten Tieren (GEDI: $490 \pm 200 \text{ ml/m}^2$; ELWI: $3\text{-}7 \text{ ml/kg}$) (111). Auch das mittels Gravimetrie gemessene extravaskuläre Lungenwasser junger Lämmer ($13,3 \text{ ml/kg}$) war doppelt so hoch wie bei adulten Schafen ($6,1 \text{ ml/kg}$) (112). In einer Studie von Rossi et al. konnte gezeigt werden, dass der von Pulsion Medical Systems verwendete Algorithmus zur Berechnung des extravaskulären Lungenwassers beim erwachsenen Menschen den EVLW von jungen Menschen und auch Tieren überschätzt (113). Der Algorithmus von Pulsion Medical bezieht sich auf die von Sakka et al. festgestellte Korrelation zwischen GEDV und ITBV: $\text{GEDV} \times 1,25 = \text{ITBV}$; $\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$ (73, 79). Die EVLW Messung mittels transpulmonaler Thermodilution (PiCCO) wurde verglichen mit der EVLW Bestimmung durch die Gravimetrie (Referenzmethode). Rossi et al. untersuchten Schweine mit einem Gewicht zwischen 24 und 32 kg (114) (zum Vergleich: das Gewicht, der in dieser Doktorarbeit untersuchten Schweine, betrug 10-35kg). In der Studie wurde eine neue GEDV/ITBV Korrelation für die verwendeten juvenilen Schweine aufgestellt: $\text{GEDV} \times 1,52 = \text{ITBV}$. In einer ähnlichen Studie von Kirov et al. wurde das EVLW von jungen Schafen/Lämmern mit einem Gewicht von 24-32 kg untersucht (115). Der Multiplikationsfaktor für diese Schafe betrug 1,34. Nicht nur im Tiermodell konnte beobachtet werden, dass es Unterschiede zwischen juvenilen und adulten Werten gibt, sondern auch bei TPTD Messungen von Kindern (n = 101, pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren), bei denen der GEDI ($366 - 479 \text{ ml/m}^2$) niedriger und der ELWI ($10\text{-}12 \text{ ml/kg}$) erhöht waren (116, 117). Es konnte gezeigt werden, dass diese lineare Beziehung zwischen GEDV und ITBV, nicht auf die Messwerte von Kindern übertragbar ist (117).

Der Multiplikationsfaktor variiert zwischen 1,5 bei Neugeborenen und 1,2 bei Erwachsenen (116). Folglich wird das ELWI durch die Anwendung der Berechnungsformel für den erwachsenen Menschen sowohl bei Kindern als auch Tieren überschätzt. Diese Studien und die Ergebnisse der untersuchten juvenilen Schweine dieser Doktorarbeit zeigen, dass TPTD Werte für die Vorlast und das extravaskuläre Lungenwasser bei Menschen und Tieren altersabhängig und speziesspezifisch sind und nicht von der einen Spezies auf die andere Spezies übertragen werden können.

1.3. Beurteilung der Durchführung der TPTD Messungen bei Schweinen

Für die TPTD Messungen wird eine definierte Menge an kalter NaCl Lösung (Kältebolus) über einen zentralvenösen Katheter injiziert und von einem üblicherweise femoral arteriell platzierten Katheter registriert (73). In dieser Doktorarbeit wurde der ZVK bei den Schweinen in die *V. jugularis* eingeführt. Als arterieller Zugang für die TPTD Messungen wurde nicht wie üblich die *A. femoralis* gewählt, sondern die *A. carotis*. Eine perkutane Punktion der *A. femoralis* beim Schwein ist aufgrund der sehr dicken und ledrigen Haut schwierig.

Der Hersteller Pulsion bietet verschiedene arterielle Katheter für die *A. brachialis*, *A. radialis*, *A. axillaris* und die *A. femoralis* beim Menschen an (73). Die Katheterspitze von den ersten drei genannten Kathetern kommt in der *Aorta ascendens* zum Liegen. Im Vergleich dazu befindet sich die Katheterspitze des über die *A. femoralis* eingeführten Katheters nach regelrechter Anlage im distalen beckennahen Teil der *Aorta descendens*. Bei der Bestimmung der Thermodilutionskurven bleibt bei der Messung über den Katheter in der *A. carotis* im Vergleich zur *A. femoralis* der Einfluss von Aortenbogen und *Aorta descendens* unbeachtet. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlich lange Wegstrecke zwischen Injektionsort (ZVK) und dem Detektionsort (arterieller Katheter in der *A. carotis*/*A. femoralis*) die Genauigkeit der TPTD-Messungen und damit deren abgeleiteten Parameter beeinflusst. Aufgrund der längeren Wegstrecke zwischen Injektionsort und dem Detektionsort in der *A. femoralis* benötigt der Indikator eine längere Durchgangszeit, um die intrathorakalen Kompartimente (rechtes Herz, Lunge, linkes Herz) und *Aorta descendens* zu durchfließen. Dadurch erscheint die Thermodilutionskurve zunächst langsam ansteigend, im weiteren Verlauf eher flach und langsam absteigend.

Dagegen ist der Verlauf der Thermodilutionskurve, wenn der arterielle Katheter in die *A. carotis* eingeführt wird, steil ansteigend und schnell abfallend. Die Durchgangszeit des Indikators ist weitaus kürzer, da neben der kürzeren Wegstrecke zwischen Injektions- und Detektionsort auch das Volumen der *Aorta descendens* nicht miteinbezogen wird. Die intrathorakalen Volumina wie PTV, ITTV, GEDV und ITBV werden anhand der Durchgangszeiten (MTt und Dst) des Indikators berechnet (73). Die Durchgangszeiten werden anhand jeder aufgezeichneten Thermodilutionskurve in vivo ermittelt. Das bedeutet, dass, auch wenn die Form der Thermodilutionskurve zwischen den beiden arteriellen Kathetern (*A. femoralis* und *A. carotis*) verschieden ist, die Messgenauigkeit bei wiederholten Messungen, d.h. im Trend, der einzelnen Parameter erhalten bleibt.

In einer Studie von de Wilde et al. konnte gezeigt werden, dass das HZV gemessen über einen femoral eingeführten Katheter mit dem gemessenen HZV über einen radialen Katheter übereinstimmt. Der systematische Fehler zwischen beiden Messorten lag bei $-0,01$ l/min (SD 0,31) (118). De Wilde verdeutlichte durch seine Studie, dass, sowohl über den femoral als auch über den radial eingeführten Katheter, ein adäquates Monitoring des HZVs möglich ist (118). In weiteren Studien von Orme und Wouters et al. wurde die Möglichkeit der HZV Messung über einen in die *A. brachialis* eingeführten arteriellen Katheter überprüft und mit der HZV Messung über einen Pulmonalarterienkatheter (PAK) verglichen. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die gemessenen brachialen TPTD-Werte mit den gemessenen Werten eines PAKs (Goldstandard in der Klinik) übereinstimmten (systemischer Fehler 0,38; SD 0,77 l/min und 0,91; SD 0,49 l/min) (119, 120).

1.4. Limitationen

Neben den 45 untersuchten wt-Schweinen wurden im Verhältnis dazu nur wenige gm Schweine ($n = 8$) untersucht, obwohl vor allem diese für die Xenotransplantation eingesetzt werden. Gründe dafür sind vor allem die Seltenheit dieser Schweine, aufgrund der aufwändigen Züchtung des entsprechenden Genotyps (homozygot), sowie deren Wert für die Xenotransplantation (96). Daher war es nicht möglich, eine ebenso hohe Anzahl an gm-Schweinen zu untersuchen und auszuwerten.

2. Hämodynamische Messungen während kardialer Xenotransplantation

2.1. Einfluss von Ischämie, Herz-Lungen-Maschine und Operation

Die Ischämiephase, der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und die Operation selbst hatten einen starken Einfluss auf die transpulmonalen Thermodilutionsmessungen. Vor Operationsbeginn waren die Messwerte der Empfängertiere im Normbereich. Nach erfolgreicher Transplantation und Abgehen von der HLM waren alle Parameter der Herz- und Kreislauffunktion, wie Herzindex, Schlagvolumenindex und Cardiac Power Index deutlich reduziert. Im weiteren Verlauf der Operation war die Herz-Kreislauffunktion in der IP-Gruppe bis zum Zeitpunkt der Katheterentfernung weiterhin vermindert, während sich die Tiere der CP-Gruppe wieder langsam erholten. Des Weiteren zeigten sich auch bei den Parametern des Basismonitorings Veränderungen während der Operation: Die Herzfrequenz stieg vor allem bei der IP-Gruppe nach dem Abgehen von der HLM deutlich an. Gründe für die Tachykardie könnte einerseits die Kompensation der reduzierten Herzfunktion (niedriger HI und SVI) sein, andererseits auch ein Volumenverlust durch beispielsweise Blutungen. Das verminderte intravasale Volumen wird dann durch eine höhere Auswurfleistung (erhöhte HF) kompensiert. Darüber hinaus wird die Herzfrequenz durch die Gabe von positiv chronotropen Substanzen wie Dopamin, Dobutamin und Adrenalin beeinflusst. Letzteres Medikament wurde bei den IP-Tieren vor allem zu Steigerung des sinkenden Blutflusses eingesetzt. Bei einem Volumenmangel tritt neben der kompensatorischen Tachykardie auch eine Hypotonie auf, welche ebenfalls bei der IP-Gruppe beobachtet werden konnte. Rückschlüsse auf den Volumenstatus der Tiere kann der volumetrische Vorlastparameter GEDI geben. Dieser Wert ist bei der IP-Gruppe nach der HLM weiter abgesunken, blieben aber dennoch im unteren Normbereich. Die Vorlast der CP-Tiere stieg dagegen zum Ende der Operation hin geringgradig an und blieb während der gesamten Operation stabil. Ursachen für ein Absinken der Vorlast könnte neben einer unzureichenden iatrogenen Volumenzufuhr auch ein Volumenverlust durch z.B. Blutungen aufgrund chirurgischer Traumata sein. Letzteres erscheint unwahrscheinlich, da die Operationen ohne Komplikationen verlaufen sind.

Eine weitere Ursache könnte ein Volumenverlust aufgrund einer erhöhten Gefäßpermeabilität als Folge einer systemischen Entzündungsreaktion sein. Es ist bekannt, dass es im Zuge des HLM-Einsatzes bei herzchirurgischen Eingriffen zum „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) kommen kann (121). Zu den auslösenden Stimuli zählen dabei chirurgische Traumata, der Blutkontakt zu bestimmten Oberflächen innerhalb der HLM, Endotoxämien (Lipopolysaccharide (LPS) von gramnegativen Bakterien) sowie die Ischämie und ihre Folgen. Über Mediatoren, wie das Komplementsystem, Zytokine und freie Sauerstoffradikale sowie Adhäsionsmoleküle kommt es zu Leukozytenextravasation, Lipidperoxidation, Ödemen und Zelltod (121). Diese Effekte beeinflussen wiederum negativ die Organfunktion. Das „low cardiac output syndrome“, welches häufig nach herzchirurgischen Eingriffen eintritt, wird unter anderem durch den Verlust des Gefäßtonus, sowie einer erhöhten Kapillarpermeabilität und Leukozytenextravasation nach HLM-Einsatz begünstigt. Es ist nicht auszuschließen, dass eine mögliche systemische Entzündung zu einer Verschlechterung der Herzfunktion bei den IP-Tieren geführt hat und der Volumenmangel trotz ausreichender Volumenzufuhr bestehen blieb. Neben der Vorlast veränderte sich allerdings auch die Nachlast (SVRI) bei den Gruppen unserer Studie: während die SVRI der CP-Gruppe konstant blieb, so stiegen im Verlauf der Operation die SVRI-Werte der IP-Gruppe an. Dies widerspricht der These, dass es zu einem Verlust des Gefäßtonus durch SIRS gekommen ist. Eine erhöhte Nachlast bei den IP-Tieren könnte als Ausgleich der verminderten Herzfunktion angesehen werden oder durch Katecholamingaben iatrogen herbeigeführt worden sein. Siepe et al., der Allotransplantationen von ischämisch präservierten Schweineherzen durchführte, beobachteten ebenfalls in der postoperativen Phase einen Abfall des HZVs um 50% und eine myokardiale Dysfunktion (122). Die Arbeitsgruppe führte die myokardiale Dysfunktion zurück auf eine eingeschränkte Kontraktilität der Herzen sowie auf den von ihnen beobachteten erhöhten systemischen Gefäßwiderstand (SVR) (122). Sehr ähnliche Ergebnisse konnten auch in unserer Studie festgestellt werden. Neben dem Absinken des Herzindex um circa 50% bei den IP-Tieren, kam es ebenfalls zu einem Absinken des CPI (Kontraktilität) und einem Anstieg des SVRI.

Bei den weiteren ermittelten Parametern, wie dem extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) und dem pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex, kam es zu keinen auffälligen Veränderungen bei beiden Gruppen. Trotz der insuffizienten Herzfunktion der IP-Gruppe zeigten die Tiere keine Anzeichen eines Lungenödems. Bei einer Linksherzinsuffizienz wäre aufgrund des pulmonalvenösen Rückstaus des Blutes ein Lungenödem zu erwarten gewesen.

Die deutliche initiale Reduktion der Herz- und Kreislauffunktion ist am ehesten auf die Auswirkungen der Ischämie sowie der Reperfusion und den Einfluss der HLM zurückzuführen. In einer Studie von Hubert et al. wurde die Herzfunktion von Schweinen nach Herzstillstand und Einsatz der HLM untersucht (123). Bei den Tieren der „HLM-Gruppe“ erfolgte die Induktion des Herzstillstandes mittels kalter Kardioplegie und anschließender Klemmung der Aorta für 75 min. Nach dem Wiedereröffnen der Aorta wurde das Herz defibriert und die Tiere von der HLM entwöhnt, wobei die Gesamtdauer des HLM-Einsatzes 90 min betrug. Bei den Tieren der Kontrollgruppe erfolgte nur eine Sternotomie und das Eröffnen des Perikards, welches anschließend wieder verschlossen wurde. Die postoperative Überwachung aller Tiere betrug 24 Stunden unter maschineller Beatmung. In der HLM-Gruppe konnte jedes Schwein erfolgreich von der HLM entwöhnt werden. Tiere der HLM-Gruppe zeigten einen deutlichen Rückgang des Herzindex von $4,8 \pm 1,3$ l/min/m² (vor Eröffnung des Thoraxes, T0) auf $3,3 \pm 0,5$ l/min/m² (2 h nach HLM Abgang, T4) und des Schlagvolumenindexes von 55 ± 15 ml/m² (T0) auf $33,6 \pm 6,1$ ml/m² (T4). Die Herzfrequenz stieg von 89 ± 20 S/min (T0) auf $99,8 \pm 8,7$ S/min (T4) und zum Ende der postoperativen Überwachung (24 h nach Eröffnung des Thorax) auf $129,2 \pm 19,5$ S/min an. Der mittlere arterielle Druck dagegen, sank vom präoperativen 67 ± 7 mmHg (T0) minimal auf 64 ± 5 mmHg (T4) ab. Das Absinken des HI und SVI konnte auf eine verminderte Aktivität des linken und rechten Ventrikels sowie auf eine verminderte Kontraktionsfähigkeit zurückgeführt werden. Als Folge dessen konnte eine kompensatorische Tachykardie bei den Tieren beobachtet werden. Die Arbeitsgruppe von Hubert et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, dass der Einsatz der HLM nach kardialer Ischämie einen negativen Einfluss auf die Herzfunktion hat (123).

Auch unsere Ergebnisse zeigten, dass sich die Herz- und Kreislauffunktion nach Abgehen von der HLM bei beiden Gruppen deutlich verschlechterte. Dennoch erholte sich die CP-Gruppe postoperativ wieder deutlich, zeigte ein besseres Outcome und ein längeres Graftüberleben mit guter biventrikulärer Pumpfunktion. Der offensichtliche Hauptunterschied zwischen beiden Versuchsgruppen war die angewendete Präservationsmethode der Spenderherzen. Neben der klassischen ischämischen Präservierung, wie sie auch Standard in der Humanmedizin ist, wurden die Herzen kontinuierlich in einem ex-vivo Perfusionssystem perfundiert.

2.2. Einfluss der Präservationstechnik

Die Art der Präservationstechnik vor orthotoper Xenotransplantation hatte einen deutlichen Einfluss auf die Funktion der Spenderherzen sowie auf die perioperative Hämodynamik des Empfängers. Dies wiederum beeinflusste die Überlebensdauer der Paviane nach der Transplantation. Signifikante Einflüsse der Präservationstechnik zeigten sich bei den Parametern der globalen Organfunktion (Herzindex, Schlagvolumenindex), der kardialen Vorlast (GEDV) und der Kontraktilität (CPI): Alle diese Parameter waren bei den Empfängern, die ischämisch präservierte Herzen erhalten hatten, deutlich reduziert. Ein Einfluss zeigte sich ebenfalls auf den Noradrenalin- und Adrenalinbedarf. Die Tiere der IP-Gruppe benötigten deutlich länger und höhere Dosen an Katecholaminen.

Es erscheint naheliegend, dass die Schweineherzen sensibel auf die ischämische Präservierung reagieren und diese nicht gut tolerieren können. Eine derartige Beobachtung wurde bereits 1970 von Cullum et al. gemacht (124). Die Autoren führten orthotope Allotransplantationen an 23 Schweinen durch und benutzten drei verschiedene Methoden der Organpräservierung: Die Herzen der Gruppe 1 wurden mit 4°C kalter Ringerlösung ischämisch präserviert (durchschnittliche Ischämiezeit 70 min); in Gruppe 2 erfolgte eine Kühlung mittels einer 18°C kalten Salzlösung (durchschnittliche Ischämiezeit 67 min); in Gruppe 3 wurde die Ischämiezeit durch frühzeitige Anastomose der Aorta während der Implantation auf ein Minimum (16 min) reduziert (124). Die Schweineherzen der Gruppe 1 und 2 konnten die Blutzirkulation nicht ohne Bypassunterstützung und exzessiver Katecholamingaben aufrechterhalten. Die Herzen verhärteten sich nach der Implantation („stone heart“) und verloren an Compliance (Dehnbarkeit des Gewebes). Die Versuche bei diesen Tieren wurden nach 60 min beendet.

Bei den Tieren der Gruppe 3 dagegen, waren weder Bypassunterstützung noch Katecholamingaben nötig. Diese Tiere überlebten mehrere Tage. Trotz der, im Vergleich zur humanen Allotransplantation, sehr kurzen Ischämiezeiten in den Gruppen 1 und 2 reagierten die Schweineherzen sehr sensibel auf die hypotherme ischämische Präservierung (124). Eine erhöhte Empfindlichkeit von Schweineherzen auf ischämische Insulte konnte ebenfalls in einer Studie von Rosenbaum et al. beobachtet werden (125). In dieser Studie wurden allogene Herztransplantationen in zwei Gruppen mit jeweils vier Schweinen durchgeführt; die Spenderherzen der Gruppe 1 wurden mit kalter Celsior-Lösung für vier Stunden ischämisch präserviert, die der Gruppe 2 kontinuierlich mit einer oxygenierten Celsior-Lösung für ebenfalls vier Stunden perfundiert. Im Anschluss wurden die Herzen orthotop allotransplantiert und sechs Stunden lang reperfundiert. Die Kontraktilität der Herzen der Gruppe 1 nahm stark ab und es zeigten sich laborchemische Anzeichen von Myokardschäden (CKMB-Kinase) und Gewebsminderperfusion (Laktat) (125). Die Myokardschäden wurden anhand der CKMB-Kinase Werte im Blut nach der sechsständigen Reperfusion abgeschätzt. Die Werte der Gruppe 1 waren mit $30,8 \pm 9,0$ ng/ml signifikant höher als die der Gruppe 2 mit $13,2 \pm 2,7$ ng/ml. Die absoluten Laktatwerte der Herzen wurden in Biopsien nach der erfolgten Präservierung bestimmt. Der absolute Laktatwert der ischämisch präservierten Herzen war 14-mal so hoch wie bei den kontinuierlich perfundierten Herzen ($3,10 \pm 0,69$ μ mol/g vs. $0,22 \pm 0,03$ μ mol/g). Die deutlich niedrigeren Werte der Gruppe 2 weisen auf eine gute Herzfunktion und ein ausreichendes Herzzeitvolumen nach Perfusion mit der oxygenierten Celsior-Lösung hin (125).

Eine ganze Reihe von Studien mittels verschiedener Kardioplegielösungen wurden in anderen Tiermodellen durchgeführt, allen voran im Hundemodell (58). In einer Studie von Ackemann et al. wurden Hundeherzen mit 4°C kalter Celsior-Lösung (n = 19) oder 4°C kalter Custodiol-Lösung (n = 19) für 8 sowie 12 Stunden ischämisch präserviert und im Anschluss im ex-vivo Perfusionsmodell nach Langendorff reperfundiert. Sowohl nach 8 als auch nach 12 stündiger Präservierung erlangten die Herzen ihre volle Funktion wieder: die linksventrikuläre Kontraktilität (dp/dt_{max}) stieg während der Reperfusion wieder stark an und die diastolische sowie systolische linksventrikuläre Herzfunktion erholten sich vollständig (126).

Die Arbeitsgruppe von Mohara et al. präservierten ebenfalls Hundeherzen für 12 Stunden mittels 4°C kalter Celsior (n = 7) oder UW-Lösung (n = 7), welche anschließend orthotop allotransplantiert wurden (61). Alle Tiere konnten erfolgreich von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden und die zuvor ischämisch präservierten Herzen konnten alle eine stabile Blutzirkulation im Empfänger aufrechterhalten (61).

Weitaus längere Ischämiezeiten von bis zu 48 Stunden wurden in einer Studie von Morishita et al. durchgeführt (127). Die Herzen in Gruppe 1 wurden für 24 Stunden, in Gruppe 2 für 36 Stunden und in Gruppe 3 für 48 Stunden mit einer Kalium- und Verapamil-haltigen Kardioplegielösung ischämisch präserviert. Im Anschluss wurden die Herzen allotransplantiert. Die Tiere der Gruppe 1 und 2 zeigten eine stabile Kreislauffunktion und konnten erfolgreich von der HLM entwöhnt werden. Dagegen war in der Gruppe 3 der Einsatz der HLM unerlässlich und die Herzen verhärteten sich binnen weniger Minuten nach Reperfusion („stone heart“) (127). Morishita et al. folgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine hypotherme ischämische Präservierung von Hundeherzen bis zu 36 Stunden und nachfolgender Transplantation möglich ist (127). Diese aufgeführten Studien verdeutlichen, dass das Hundeherz, im Gegensatz zum Schweineherz, ischämische Insulte besser tolerieren kann und eine funktionserhaltende Präservierung von bis zu 36 Stunden möglich ist. Eine mögliche Erklärung für die Resistenz von Hundeherzen gegenüber ischämischen Insulten könnte die Anatomie der Koronargefäße liefern (25). Diese besitzen beim Hund, im Gegensatz zum Schwein, viele kollaterale Anastomosen; dagegen weist das Schwein eine rechtsdominante Koronardurchblutung auf, wie sie auch bei 90% der Menschen zu finden ist (25). Beim Schwein würde ein Verschluss der Koronararterien zu einem Myokardinfarkt führen, dagegen könnte beim Hund die Durchblutung des Herzens durch die Anastomosen aufrechterhalten werden. Das Schweineherz ist in Bezug auf die Physiologie und Anatomie (Koronardurchblutung) dem menschlichen Herz sehr ähnlich, sodass es als Modell für kardiovaskuläre Krankheiten zu bevorzugen ist (25, 128). Die hypotherme ischämische Lagerung der Spenderherzen gilt auch in der Humanmedizin als klinischer Standard und die Herzen können erfolgreich transplantiert werden. Demnach bestehen spezies-spezifische Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber ischämischen Insulten.

Die ausgeprägte Reduktion des Herzindex als Parameter einer Herzinsuffizienz in der IP-Gruppe unserer Studie, ist am ehestens auf einen Ischämie-/Reperfusionsschaden zurückzuführen. Bei der ischämischen Organpräservierung kommt es in der Zeit zwischen Explantation und Implantation des Spenderorgans und vor allem während der nachfolgenden Reperfusion zu einem sog. „myocardial stunning“ (Kap.6.1.2.) (55, 64). Dieses myocardial stunning bewirkt eine Einschränkung der Myozytenkontraktion. Eine reduzierte Kontraktilität führt zu einem Abfall des Herzzeitvolumens, was schließlich zu einer Gewebsminderperfusion führt und ein Multiorganversagen bedingt. Ein Abfall des HZVs wird darüber hinaus aggraviert durch die, bereits beschrieben, Reduktion der Vorlast.

Zur Überwachung der Kontraktilität des Herzens kann der Cardiac Power Index (CPI) als Surrogatparameter herangezogen werden. Als Referenzbereich wird vom Hersteller Pulsion Medical Systems für den erwachsenen Menschen 0,5 bis 0,7 W/m² angegeben (73). In unseren Studien zeigten die IP-Tiere zu Beginn der Operationen einen CPI deutlich oberhalb des humanen Referenzbereiches (präoperativ: 1,07 W/m²). Im weiteren Verlauf der Operation sank der Wert auf 0,40 W/m² ab und lag damit unterhalb des humanen Normbereiches. Die Kontraktilität der IP-Gruppe blieb auch im weiteren Verlauf vermindert. Die CP-Tiere hatten dagegen während der gesamten Operationsdauer einen CPI im humanen Normbereich. Obwohl der Vergleich von TPTD-Parametern unterschiedlicher Spezies (hier Mensch und Pavian) nicht uneingeschränkt zulässig ist, sind die Ergebnisse doch Hinweise darauf, dass die postoperative Kontraktionsfähigkeit der CP-präservierten Herzen im Vergleich zu den IP-präservierten Herzen deutlich besser erhalten war.

Als ähnlicher vergleichbarer Parameter kann der Cardiac Power Output, als nicht auf die Körperoberfläche indizierter Parameter herangezogen werden. Er wird berechnet durch die Multiplikation des mittleren arteriellen Drucks mit dem Cardiac Output, dividiert durch den Faktor 451 (85). In der Intensivmedizin gilt der Cardiac Power Output als einer der stärksten unabhängigen Parameter für die Vorhersage der Mortalität von Patienten mit chronisch kongestivem Herzversagen und kardiogenem Schock (85).

In einer Studie von Mendoza et al. mit 541 intensivmedizinischen Patienten wurde sowohl der CPO (n = 181 Patienten) als auch der CPI (n = 178 Patienten) bestimmt und in Bezug auf die Krankenhaus-Mortalitätsrate untersucht. Es zeigte sich, dass der CPO stark mit dem Outcome und der Mortalität korrelierte; als Cut off-Wert wurde von Mendoza et al. 0,53 W festgelegt (85). Patienten mit einem CPO von <0,53 W wiesen eine wesentlich höhere Mortalitätsrate (49%) auf, als jene Patienten mit einem CPO >0,53 W (Mortalitätsrate 20%). Laut Mendoza et al. ist der CPO der geeignetere prädikative Parameter für die Krankenhaus-Mortalität, da die Korrektur des CPO auf die Körpergröße (CPI), die Assoziation mit der Mortalität abschwächen könnte. Darüber hinaus ist laut Mendoza et al die Körperoberfläche möglicherweise kein adäquates Maß für die Korrektur der Patientengröße und kann die Korrelation zwischen CPI und Sterblichkeit verzerren (85).

In der präklinischen kardialen Xenotransplantation stellt der CPI oder eben auch der CPO, wie in der Studie von Mendoza et al. beschrieben, einen bislang in seiner Aussagekraft unterschätzten Parameter dar. In weiteren Studien sollten pavianspezifische Cut off-Werte und Referenzbereiche für CPI und CPO ermittelt und festgelegt werden. Denn in Kombination mit anderen Parametern kann der CPI/CPO Hinweise sowohl auf die myokardiale Funktion nach Transplantation als auch auf das Outcome und die Mortalitätsrate geben.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie deutlich, dass die kontinuierliche ex-vivo Perfusion des Spenderorgans die postoperative Organfunktion positiv beeinflusst und die Tiere eine längere Überlebenszeit aufweisen. Dagegen ist eine ischämische Präservierung, wie sie auch Standard in der Humanmedizin ist, mit einer verminderten Herzfunktion und einem schlechteren Outcome verbunden.

2.3. Perioperative kardiale Xenograftdysfunktion - PCXD

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Paviane, die ein ischämisch präserviertes Schweinherz (IP) transplantiert bekommen haben, mit 1 bis 30 Tagen (Median 1 Tag) eine deutlich kürzere Überlebenszeit aufwiesen, als solche mit nicht-ischämisch präservierten Spenderherzen (CP, Überleben 4 bis 195 Tage, Median 51 Tage). Bei 3 der 5 (60%) untersuchten IP-Tieren kam es innerhalb des ersten postoperativen Tages zu einem kardialen Pumpversagen.

Dieses Phänomen der „perioperativen kardialen Xenograftdysfunktion“ wurde bereits von Byrne et al. beschrieben, die in 40-50% der durchgeführten orthotopen kardialen Xenotransplantation ein Graftversagen und eine erhöhte Mortalität innerhalb der ersten postoperativen 48 Stunden beobachteten (34).

Im Gegensatz zur präklinischen Xenotransplantation beträgt die Inzidenzrate der perioperativen Graftdysfunktion (PGD) bei humaner Allotransplantationen nur 2,3 bis 23,8% (36). Diese breite Inzidenzspanne lässt sich in der Humanmedizin vor allem durch die fehlende einheitliche Definition bezüglich veränderter Parameter, Schweregrad, Zeitspanne und echokardiografischer Befunde einer PGD erklären (36). Der Zeitrahmen, in dem die Diagnose für PGD gestellt werden muss, beträgt laut ISHLT 24 Stunden. In der Humanmedizin unterliegt das Spenderherz während des Transplantationsprozesses einer Reihe von Effekten und Faktoren, die die Graftfunktion beeinflussen können. Zu den Risikofaktoren zählen, neben dem Alter von Spender und Empfänger, mögliche Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertension) sowie die Ursache des Todes (Hirntod) beim Spender. Der Hirntod ist nachweislich mit einer Reihe von Ereignissen assoziiert, die die myokardiale Kontraktilität beeinträchtigen und das Herz für Reperfusionsschäden sensibilisieren (36). Die Fähigkeit des Spenderherzens eine kalte und warme Ischämiezeit zu tolerieren, korreliert stark mit dem Alter des Spenders. So sind Herzen von deutlich älteren Spendern empfindlicher gegenüber Kälte als Herzen von jüngeren Spendern (36, 129).

Im Rahmen der präklinischen Xenotransplantation können einige der negativen Einflussfaktoren vernachlässigt werden, wie z.B. der Hirntod und Vorerkrankungen beim Spender. Dennoch ist die Inzidenzrate in der Humanmedizin deutlich geringer als die der Xenotransplantation, sodass die Vermutung nahe liegt, dass xenogene Faktoren einen Einfluss auf die Graftfunktion haben. Byrne et al. haben beschrieben, dass PCXD in keinem Zusammenhang mit einer hyperakuten Abstoßungsreaktion aufgetreten war (34). Als mögliche Gründe zogen sie vor allem immunologische Reaktionen (präformierte Antikörper gegen non-Gal-Antigene), Inkompatibilitäten zwischen dem Gerinnungssystem von Schwein und Pavian sowie Ischämie- und Reperfusionsschäden in Betracht (34). Eine ursächliche Erklärung für dieses Phänomen ist bis jetzt noch nicht gefunden.

Es existieren nur sehr wenige Studien, die das Outcome nach orthotoper Allotransplantation von ischämisch präservierten Schweinherzen über einen längeren Zeitraum (12-24 Stunden) beschreiben. Siepe et al. führten bei 15 Schweinen kardiale Allotransplantationen nach Kardioplegie mit 4°C kalter Bretschneider (HTK) – Lösung, gefolgt von ischämischer Präservation, durch.

Die Tiere wurden intensivmedizinisch für 24 Stunden nach Operationsende überwacht (122). Sieben dieser Tiere (47%) überlebten die Beobachtungszeit nicht. Postoperativ zeigten die Empfänger trotz Katecholamingaben einen deutlichen Abfall des HZVs von 50% (122). Einen ähnlichen Abfall des indizierten HZV von circa 50% sowie eine eingeschränkte myokardiale Funktion beobachteten auch wir bei den Tieren der IP-Gruppe.

Unabhängig davon, ob Schweineherzen allogenen oder xenogen transplantiert wurden, hatte die Art der Präservation einen Einfluss auf die postoperative Herzfunktion und das Überleben der Empfänger innerhalb der ersten 24 Stunden nach Transplantation. Der klinische Standard bei Herztransplantationen, nämlich die ischämische Präservation nach Kardioplegie, scheint für die Anwendung bei Schweineherzen ungeeignet zu sein. Eine mögliche Erklärung könnte in einer erhöhten Sensibilität von porcinen Herzen für Ischämie-/Reperfusionsschäden liegen. Insofern ist auch zu diskutieren, inwieweit die PCXD überhaupt durch xenogene Einflüsse (Immunologie, Interspezies-Inkompatibilität) mitbedingt wird: unsere Daten in der IP-Gruppe implizieren, dass PCXD nichts weiter ist, als ein Ischämie-/Reperfusionsschaden, der durch nicht-ischämische Präservation komplett verhindert werden kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine postoperative Insuffizienz des Herzens sowohl in der humanen Allotransplantation, als auch bei der Xenotransplantation auftreten kann. Mögliche Ursachen für die Insuffizienz des Spenderorgans unterscheiden sich dabei in der Humanmedizin (Alter, Vorerkrankungen, Todesursache) und in der Xenotransplantation (Immunologie, Inkompatibilitäten, Präservationsart). Gerade in der Xenotransplantation kann die kontinuierliche ex-vivo Perfusion eine Insuffizienz vorbeugen und nachweislich verhindern.

2.4. Therapieschema anhand des Fallbeispiels Tier 17290

Das Tier 17290 stellt einen Art „Ausreißer“ für die Daten der transpulmonalen Thermodilution dar, denn es weicht von den gemessenen durchschnittlichen Werten der weiteren CP-Tiere ab. Um die intraoperative Therapiefindung zu vereinfachen, wurde der von Längin et al. modifizierte Entscheidungsalgorithmus (Kap. 7.6) für Paviane herangezogen (96). Zu Beginn der Operation wies das Tier einen Herzindex von über $2,5 \text{ l/min/m}^2$ (präop: $6,2 \text{ l/min/m}^2$) und einen GEDI von über 350 ml/m^2 (präop: 784 ml/m^2) auf. Der ELWI lag zum Operationsbeginn unter 15 ml/kg (präop: 10 ml/kg). Eine Volumensubstitution oder eine Katecholamingabe waren nicht angezeigt und das Tier wies einen stabilen hämodynamischen Zustand auf. Nach Abgehen von der HLM entwickelte das Tier einen AV-Block 2.Grades mit reduzierter Herzfrequenz (91 S/min), der Herzindex sank deutlich ab, blieb aber mit $3,2 \text{ l/min/m}^2$ noch über dem Cut off-Wert von $2,5 \text{ l/min/m}^2$. Ebenso blieb der GEDI intraoperativ weiterhin mit 735 ml/m^2 über dem Cut off-Wert von 350 ml/m^2 . Der ELWI lag mit 28 ml/kg fast doppelt so hoch über dem Cut off-Wert (15 ml/kg), sodass gemäß des Entscheidungsbaums eine Volumenreduktion angezeigt war und dementsprechend durchgeführt wurde. Trotz Volumenreduktion stieg die kardiale Vorlast weiter an ($\text{GEDI} > 900 \text{ ml/m}^2$). Zur Steigerung der kardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz wurden positiv inotrope und chronotrope Substanzen appliziert. Zuerst wurde Adrenalin und im Anschluss Dobutamin appliziert. Unter dieser Therapie stieg der Herzindex auf $7,9 \text{ l/min/m}^2$ an, während der ELWI sich wieder normalisierte (14 ml/kg). Wie bereits im Fallbericht beschrieben, konnte bei Tier 17290 in der intraoperativ durchgeführten Echokardiographie eine hochgradige Trikuspidalklappen-insuffizienz festgestellt werden. Es ist naheliegend, dass dieser pathologische Zustand zu den beobachteten hämodynamischen Veränderungen geführt hat: Durch die Klappeninsuffizienz kam es zu einer systolischen Herzinsuffizienz durch Vorwärtsversagen; die durch den AV-Block bedingte Bradykardie verursachte einen zusätzlichen venösen Rückstau und verschlechterte so die hämodynamische Situation. Anhand des dynamischen Verlaufs der transpulmonalen Thermodilutionsparameter konnte die hämodynamische Verschlechterung des Versuchstieres frühzeitig erkannt und sowohl eine weiterführende Diagnostik (Echokardiographie), als auch eine zielgerichtete Therapie (Volumenreduktion, Katecholamintherapie) eingeleitet werden.

Dies unterstreicht den Nutzen und die Notwendigkeit eines erweiterten hämodynamischen Monitorings während einer solch komplexen und anspruchsvollen Operation. Am Beispiel von Tier 17290 wird deutlich, dass ein validiertes und adäquates hämodynamisches Monitoring auch in der präklinischen orthotopen kardialen Xenotransplantation unerlässlich ist und zum Erfolg der Versuche entscheidend beiträgt.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Der weltweite gravierende Organmangel setzt der Transplantationschirurgie enge Grenzen, denn oftmals ist die Herztransplantation die einzige Therapie bei Patienten im Endstadium des Herzversagens. Eine langfristige Lösung um dem Organmangel entgegenzuwirken stellt die orthotope kardiale Xenotransplantation dar, d.h. die Übertragung von Organen, Geweben oder Zellen von einer Spezies auf eine andere; genetisch modifizierte Schweine werden dafür als geeignete Spender für den Menschen angesehen.

In dieser Doktorarbeit wurden hämodynamische Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution (PiCCO-Technologie) in zwei verschiedenen Versuchsmodellen der kardialen Xenotransplantationsstudie durchgeführt. Neben dem Basismonitoring erfolgte die Messung von Parametern für den globalen Blutfluss (HI, SVI), die Vorlast (GEDI), die Nachlast (SVRI), die Kontraktilität (CPI) und das Lungenödem (ELWI, PVPI). Im ersten Versuchsmodell, der xenogenen ex-vivo Perfusion von Schweineherzen, wurden 4 wildtyp- und 8 genetisch modifizierte Schweine während der chirurgischen Vorbereitung hämodynamisch überwacht. Beim Vergleich der gemessenen Werte zwischen den beiden Gruppen, gab es, bis auf höhere ELWI und PVPI Werte bei den genetisch modifizierten Schweinen, keine signifikanten Unterschiede in der Hämodynamik. Da keine eindeutige Ursache für die erhöhten ELWI und PVPI Werte gefunden werden konnte, werden diese als Normvariante gewertet.

Im zweiten präklinischen Versuchsmodell wurden hämodynamische Messungen bei 14 Pavianen während bzw. nach orthotoper kardialer Xenotransplantation von Schwein zu Pavian durchgeführt. Je nach durchgeführter Präservationsstechnik der porcinen Spenderherzen (ischämische Präservation; nicht-ischämische/kontinuierliche Perfusion) zeigten sich deutliche Unterschiede in der Hämodynamik. Die ischämische Präservation der Herzen war mit einem reduzierten globalen Blutfluss, einer verminderten Kontraktilität und einer damit einhergehenden schlechten Pumpfunktion assoziiert. Von den fünf Tieren entwickelten drei eine primäre Herzinsuffizienz in den ersten 24 postoperativen Stunden. Dagegen wiesen die Tiere, deren Herzen kontinuierlich perfundiert wurden, stabile hämodynamische Werte, eine gute intra- und postoperative Herzfunktion und eine deutlich längere Überlebenszeit von bis zu einem halben Jahr auf.

Die differenzierte Auseinandersetzung mit den einzelnen hämodynamischen Werten zeigte, dass ein fundiertes hämodynamisches Monitoring essentiell für die Durchführung der kardialen Xenotransplantation ist und auch bei zukünftigen Versuchen eingesetzt werden sollte. In den untersuchten Gruppen konnte sie die Überlegenheit der nicht-ischämischen Organpräservaion nachweisen.

VIII. SUMMARY**Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution in preclinical cardiac xenotransplantation**

The worldwide chronic shortage of donor organs limits the preferred treatment of end-stage heart failure patients: life saving heart transplantation. Xenotransplantation – the transplantation of organs, tissue and cells between two different species – offers a long-term solution in helping to reduce the gap between the increasing organ demand and the organ donor shortage. Genetically engineered pigs make for a suitable organ donor for humans. For this present thesis, hemodynamic measurements with transpulmonary thermodilution technique (PiCCO-technology) were performed in two different experimental models for research on cardiac xenotransplantation. In addition to the standard monitoring, parameters for global blood flow (HI, SVI), preload (GEDI), afterload (SVRI), contractility (CPI) and lung edema (ELWI, PVPI) were assessed. For the first model, the xenogeneic ex-vivo perfusion of porcine hearts, 47 wildtype and 8 genetically modified pigs were hemodynamically monitored during the surgical procedure. By comparing the results between the two groups, there were no significant differences in hemodynamics, except for higher ELWI and PVPI values in genetically modified pigs. Since no obvious reason for these differences could be found, the increased values were considered to be within the normal variance of these parameters. In the second model, hemodynamic measurements were performed in 14 baboons during/after orthotopic cardiac xenotransplantation from pig to baboon. According to the preservation technique of the porcine donor heart (ischemic or continuous) distinct differences in hemodynamic values were observed. Ischemic heart preservation was associated with reduced global blood flow, diminished contractility and therefore reduced ventricular pump function of the hearts. In three of five cases, the animals developed primary graft dysfunction within the first 24 postoperative hours. In contrast, animals with continuously perfused hearts maintained stable hemodynamic values, a good intra- and postoperative graft function and reached long-term survival up to half a year. In summary, the precise examination of every single assessed hemodynamic value in this thesis shows, that the established hemodynamic monitoring is essential for the performance of orthotopic cardiac xenotransplantation and should be performed in every further transplantation. The monitoring demonstrated the superiority of non ischemic heart preservation in the analyzed groups.

IX. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
α -1,3-Gal	Galactose- α -1,3-Galactose
AK	Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BGA	Blutgasanalyse
BSA	body surface area
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
Ca ²⁺	Calcium
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRF	Complement regulatory factor
CD	Cluster of differentiation
DAD	Diastolisch arterieller Druck
DSO	Deutsche Stiftung für Organspende
DSt	Downslopetime, exponentielle Abfallszeit
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
Graft	Spenderorgan im Empfänger
HAR	Hyperacute rejection
HERV	Humanes endogenes Retrovirus
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Htk	Hämatokrit
hTM	Humanes Thrombomodulin
HZV	Herzzeitvolumen
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KO	Knockout
LiDCO	Lithiumdilution Cardiac Output

MAD	Mittlerer arterieller Druck
MTt	Mean Transit time
NaCl	Natriumchlorid
NHP	Non human primate, Nicht-menschlicher Primat
NOR	Noradrenalin
ns	nicht signifikant
OCS	Organ Care System
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAOP	Pulmonary arterial occlusion pressure
PCHZV	Pulskontur Herzzeitvolumen
PCMV	Porcines Cytomegalievirus
PCV	Porcines Circovirus
PCXD	Perioperative cardiac xenograft dysfunction
PERV	Porcines endogenes Retrovirus
PGD	Perioperative Graftdysfunktion
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PTV	Pulmonales Thermovolumen
SAD	Systolisch arterieller Druck
SPF	Spezifisch-pathogen-frei
SUPRA	Adrenalin
SV	Schlagvolumen
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
TBI	Thorakale Bioimpedanz
TBR	Thorakale Bioreaktanz
TBV	Totales Blutvolumen
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TM	Thrombotische Mikroangiopathie
TPG	Transplantationsgesetz
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

X. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Durchgeführte kardiale Xenotransplantationen von 1964 bis 1996.....	8
Tabelle 2: Relevante Zielstrukturen und ihre Gene auf den porcinen Endothelzellen.....	10
Tabelle 3: Ausgewählte verfügbare genetische Modifikationen von Schweinen für die Xenotransplantation.....	17
Tabelle 4: Ermittelte Normwerte für Paviane	41
Tabelle 5: Relevante genetische Modifikationen der verwendeten Schweine....	46
Tabelle 6: Gemessene Parameter mittels TPTD beim Schwein.....	53
Tabelle 7: Gemessene Parameter mittels TPTD beim Pavian	60
Tabelle 8: Zusammenfassung der Parameter des Basismonitorings und der transpulmonalen Thermodilution von wildtyp- und genetisch modifizierten Schweinen.....	66
Tabelle 9: Zusammenfassung der untersuchten Paviane	73
Tabelle 10: Zusammenfassung des Operationsverlaufs und der Präservationsstechnik.....	74
Tabelle 11: Zusammenfassung der initialen Grafftfunktion und der Überlebenszeit.....	75
Tabelle 12: Ergebnisse der Varianzanalyse des mittleren arteriellen Drucks.....	76
Tabelle 13: Ergebnisse der Varianzanalyse der Herzfrequenz	78
Tabelle 14: Ergebnisse der Varianzanalyse des Herzindex	80
Tabelle 15: Ergebnisse der Varianzanalyse des Schlagvolumenindex	82
Tabelle 16: Ergebnisse der Varianzanalyse des globalen enddiastolischen Volumenindex	84
Tabelle 17: Ergebnisse der Varianzanalyse des systemischen Gefäßwiderstands	86
Tabelle 18: Ergebnisse der Varianzanalyse des Cardiac Power Index	88
Tabelle 19: Ergebnisse der Varianzanalyse des extravaskulären Lungenwasser Index.....	90
Tabelle 20: Ergebnisse der Varianzanalyse des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex	92
Tabelle 21: Ergebnisse der Varianzanalyse der Noradrenalingaben.....	94
Tabelle 22: Ergebnisse der Varianzanalyse der Adrenalingaben.....	95
Tabelle 23 Übersicht über die untersuchten wt-Schweine im Rahmen der Perfusionsstudie	151

Tabelle 24 Übersicht über die untersuchten gm-Schweine im Rahmen der Perfusionsstudie	151
Tabelle 25: Zusammenfassung der Parameter des Basismonitorings im Verlauf der kardialen Xenotransplantation	152
Tabelle 26: Zusammenfassung der Parameter der transpulmonalen Thermodilution im Verlauf der kardialen Xenotransplantation der Paviane	153

XI. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Übersicht über die postmortal gespendeten Organe in Deutschland von Januar 2010 bis September 2019	3
Abbildung 2: Neuanmeldungen und durchgeführte Herztransplantationen in Deutschland von 2009 bis 20018	5
Abbildung 3: Der Lamassu.	6
Abbildung 4: Idealierte Druck-Volumen-Kurve	27
Abbildung 5: Formel zur Berechnung des Pulskontur-Herzzeitvolumens (HZV_{pc}).....	29
Abbildung 6: Die drei Phasen der Indikator dilution	30
Abbildung 7: Methodik der transpulmonalen Thermodilution: Passage des Indikators durch das kardiopulmonale System.....	31
Abbildung 8: Thermodilutionskurve.....	32
Abbildung 9 Modifizierte Stewart-Hamilton Gleichung zur Berechnung des Herzzeitvolumen.....	32
Abbildung 10: Prinzipien und Formeln der intrathorakalen Volumina und des extravaskulären Lungenwassers	34
Abbildung 11: Determinanten des Herzindexes (HI).....	35
Abbildung 12: Hämodynamisches Entscheidungsmodell.....	40
Abbildung 13: Hämodynamisches Entscheidungsmodell mit Normwerten für Paviane	42
Abbildung 14: Seldinger-Technik.....	50
Abbildung 15: Schematische Darstellung der TPTD Messung mittels PiCCO beim Schwein	52
Abbildung 16: Kardiale Xenotransplantation von Schwein zu Pavian.....	55
Abbildung 17: Schematische Darstellung der TPTD Messung mittels PiCCO beim Pavian	59
Abbildung 18: Vergleich hämodynamischer Parameter zwischen wt- und gm- Schweinen.....	68
Abbildung 19: Vergleich transpulmonaler Thermodilutionsparameter zwischen wt- und gm-Schweinen.....	71
Abbildung 20: Vergleich des mittleren Drucks (MAD) im Verlauf der Operation	77
Abbildung 21: Vergleich der Herzfrequenz (HF) im Verlauf der Operation.....	79

Abbildung 22: Vergleich des Herzindex (HI) im Verlauf der Operation	81
Abbildung 23: Vergleich des Schlagvolumenindex (SVI) im Verlauf der Operation	83
Abbildung 24: Vergleich des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDI) im Verlauf der Operation.....	85
Abbildung 25: Vergleich des systemischen Gefäßwiderstands (SVRI) im Verlauf der Operation	87
Abbildung 26: Vergleich des Cardiac power Index (CPI) im Verlauf der Operation	89
Abbildung 27: Vergleich des extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) im Verlauf der Operation.....	91
Abbildung 28: Vergleich des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) im Verlauf der Operation.....	93
Abbildung 29: Vergleich des intraoperativen Noradrenalinbedarfs zwischen der IP- und CP-Gruppe	95
Abbildung 30: Vergleich des intraoperativen Adrenalinbedarfs zwischen der IP- und CP-Gruppe	96
Abbildung 31: Verlauf des Herzindex von Tier 17290.....	97
Abbildung 32: Verlauf des globalen enddiastolischen Volumenindex von Tier 17290	98
Abbildung 33: Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandindex von Tier 17290	99
Abbildung 34: Verlauf des Cardiac Power Index von Tier 17290	100
Abbildung 35: Verlauf des extravaskulären Lungenwasserindex von Tier 17290	101

XII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Statistiken & Berichte 2019 [Available from: <https://www.dso.de/organspende/statistiken-berichte/organspende>].
2. Janssens U, Jung C, Hennersdorf M, Ferrari M, Fuhrmann J, Buerke M, et al. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*. 2016;10(3):149-69.
3. Ethikrat D. Hirntod und Entscheidung zur Organspende - Stellungnahme 2015 [Available from: <https://www.ethikrat.org/mitteilungen/2015/deutscher-ethikrat-veroeffentlicht-stellungnahme-zum-thema-hirntod-und-entscheidung-zur-organspende/>].
4. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Wissen, Einstellung und Verhalten der Allgemeinbevölkerung zur Organ- und Gewebespende 2018 [Available from: https://www.organspende-info.de/fileadmin/Organspende/05_Mediathek/04_Studien/BZgA_Studie_Organspende_2018_Ergebnisbericht.pdf].
5. Organizaciòn Nacional de Transplantes. Newsletter Transplant 2018 2018 [Available from: <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NewsleTTER%202018%20fi nal%20CE.pdf>].
6. Fishman JA, Scobie L, Takeuchi Y. Xenotransplantation-associated infectious risk: a WHO consultation. *Xenotransplantation*. 2012;19(2):72-81.
7. Cooper DK. A brief history of cross-species organ transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012;25(1):49-57.

-
8. Cooper DKC, Ekser B, Tector AJ. A brief history of clinical xenotransplantation. *Int J Surg*. 2015;23(Pt B):205-10.
 9. Deschamps JY, Roux FA, Sai P, Gouin E. History of xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2005;12(2):91-109.
 10. Cooper D. Xenografting: the early, early years. *Xeno*. 1997;5:21-2.
 11. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2415-8.
 12. Reemtsma K. Renal heterotransplantation from nonhuman primates to man. *Ann N Y Acad Sci*. 1969;162(1):412-8.
 13. Hardy JD, Kurrus FD, Chavez CM, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, et al. HEART TRANSPLANTATION IN MAN. DEVELOPMENTAL STUDIES AND REPORT OF A CASE. *Jama*. 1964;188:1132-40.
 14. Der Spiegel. Rosig und gesund Amerikanische Ärzte haben einem Baby ein 1984 [Available from: <https://www.spiegel.de/spiegel/print/d-13510938.html>].
 15. Cooper DKC, Iwase H, Wang L, Yamamoto T, Li Q, Li J, et al. Bringing Home The Bacon: Update on The State of Kidney Xenotransplantation. *Blood Purif*. 2018;45(1-3):254-9.
 16. Higginbotham L KS, Mathews D, Stephenson A, Breeden C, Larsen C, Ford M, Newell K, Tector A, Adams A. . Late Renal Xenograft Failure Is Antibody-Mediated: Description of the Longest-Reported Survival in Pig-to-Primate Renal Xenotransplantation. *Am J Transplant*. 2016;16

-
17. Langin M, Mayr T, Reichart B, Michel S, Buchholz S, Guethoff S, et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature*. 2018;564(7736):430-3.
 18. Hale C. FDA clears first xenotransplantation trial of skin cells derived from genetically engineered pigs 2018 [Available from: <https://www.fiercebiotech.com/medtech/fda-clears-first-xenotransplantation-trial-skin-cells-derived-from-genetically-engineered>].
 19. Cooper DK, Gollackner B, Sachs DH. Will the pig solve the transplantation backlog? *Annu Rev Med*. 2002;53:133-47.
 20. Appel JZ, 3rd, Buhler L, Cooper DK. The pig as a source of cardiac xenografts. *J Card Surg*. 2001;16(5):345-56.
 21. Sachs DH. The pig as a potential xenograft donor. *Vet Immunol Immunopathol*. 1994;43(1-3):185-91.
 22. Calne RY. Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc*. 1970;2(4):550-6.
 23. Cooper DK. Frankenswine, or bringing home the bacon: How close are we to clinical trials in xenotransplantation? *Organogenesis*. 2008;4(1):1-10.
 24. Ibrahim Z, Busch J, Awwad M, Wagner R, Wells K, Cooper DK. Selected physiologic compatibilities and incompatibilities between human and porcine organ systems. *Xenotransplantation*. 2006;13(6):488-99.
 25. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Jr., Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*. 2012;49(2):344-56.

-
26. Lelovas PP, Kostomitsopoulos NG, Xanthos TT. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2014;53(5):432-8.
 27. Bauer A, Baschnegger H, Abicht JM, Brandl U, Brenner P, Thein E, et al. hDAF porcine cardiac xenograft maintains cardiac output after orthotopic transplantation into baboon--a perioperative study. *Xenotransplantation.* 2005;12(6):444-9.
 28. Cooper DKC, Ekser B, Tector AJ. Immunobiological barriers to xenotransplantation. *Int J Surg.* 2015;23(Pt B):211-6.
 29. Cooper DK, Good AH, Koren E, Oriol R, Malcolm AJ, Ippolito RM, et al. Identification of alpha-galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl Immunol.* 1993;1(3):198-205.
 30. Kobayashi T, Cooper DK. Anti-Gal, alpha-Gal epitopes, and xenotransplantation. *Subcell Biochem.* 1999;32:229-57.
 31. Cowan PJ, d'Apice AJ. Complement activation and coagulation in xenotransplantation. *Immunol Cell Biol.* 2009;87(3):203-8.
 32. Zhou H, Hara H, Cooper DKC. The complex functioning of the complement system in xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2019;26(4):e12517.
 33. McGregor CGA, Byrne GW. Porcine to Human Heart Transplantation: Is Clinical Application Now Appropriate? *J Immunol Res.* 2017;2017:2534653.
 34. Byrne GW, McGregor CG. Cardiac xenotransplantation: progress and challenges. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(2):148-54.

-
35. McGregor CG, Davies WR, Oi K, Tazelaar HD, Walker RC, Chandrasekaran K, et al., editors. Recovery of cardiac function after pig-to-primate orthotopic heart transplant. *American Journal of Transplantation*; 2008: BLACKWELL PUBLISHING 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND.
 36. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327-40.
 37. Gock H, Nottle M, Lew AM, d'Apice AJF, Cowan P. Genetic modification of pigs for solid organ xenotransplantation. *Transplantation Reviews*. 2011;25(1):9-20.
 38. Boksa M, Zeyland J, Słomski R, Lipiński D. Immune Modulation in Xenotransplantation. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2015;63(3):181-92.
 39. Denner J. Why was PERV not transmitted during preclinical and clinical xenotransplantation trials and after inoculation of animals? *Retrovirology*. 2018;15(1):28.
 40. Denner J. Xenotransplantation and porcine cytomegalovirus. *Xenotransplantation*. 2015;22(5):329-35.
 41. Denner J, Mankertz A. Porcine Circoviruses and Xenotransplantation. *Viruses*. 2017;9(4).
 42. Thein E, Hammer C. Physiologic barriers to xenotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2004;9(2):186-9.

-
43. Cooper DK, Ekser B, Ramsoondar J, Phelps C, Ayares D. The role of genetically engineered pigs in xenotransplantation research. *J Pathol.* 2016;238(2):288-99.
 44. Fang J, Walters A, Hara H, Long C, Yeh P, Ayares D, et al. Anti-gal antibodies in α 1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs. *Xenotransplantation.* 2012;19(5):305-10.
 45. Klymiuk N, Aigner B, Brem G, Wolf E. Genetic modification of pigs as organ donors for xenotransplantation. *Molecular Reproduction and Development.* 2010;77(3):209-21.
 46. Wolf E, Kemter E, Klymiuk N, Reichart B. Genetically modified pigs as donors of cells, tissues, and organs for xenotransplantation. *Animal Frontiers.* 2019;9(3):13-20.
 47. Rosengard AM, Cary NR, Langford GA, Tucker AW, Wallwork J, White DJ. Tissue expression of human complement inhibitor, decay-accelerating factor, in transgenic pigs. A potential approach for preventing xenograft rejection. *Transplantation.* 1995;59(9):1325-33.
 48. White DJG, Langford G, Cozzi E, Young VK. Production of pigs transgenic for human DAF: A strategy for xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 1995;2(3):213-7.
 49. Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, Shimizu A, Houser SL, Sanderson TM, et al. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat Med.* 2005;11(1):29-31.
 50. Tseng YL, Kuwaki K, Dor FJ, Shimizu A, Houser S, Hisashi Y, et al. alpha1,3-Galactosyltransferase gene-knockout pig heart transplantation in baboons with survival approaching 6 months. *Transplantation.* 2005;80(10):1493-500.

-
51. Hisashi Y, Yamada K, Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, Houser SL, et al. Rejection of cardiac xenografts transplanted from alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout (GalT-KO) pigs to baboons. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2516-26.
 52. Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, Iwanaga T, Hisashi Y, Nuhn M, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. *Nat Med*. 2005;11(1):32-4.
 53. Iwase H, Ezzelarab MB, Ekser B, Cooper DKC. The role of platelets in coagulation dysfunction in xenotransplantation, and therapeutic options. *Xenotransplantation*. 2014;21(3):201-20.
 54. Monteagudo Vela M, García Sáez D, Simon AR. Current approaches in retrieval and heart preservation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(1):67-74.
 55. Hicks M, Hing A, Gao L, Ryan J, Macdonald P. Organ Preservation. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2006;333:331-74.
 56. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report—2003. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2003;22(6):616-24.
 57. Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer RM, Jr. Heart preservation for transplantation: principles and strategies. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999;68(5):1983-7.
 58. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(4):510-9.

-
59. Lee S, Huang CS, Kawamura T, Shigemura N, Billiar TR, Nakao A, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate or celsior: which is more suitable for cold preservation for cardiac grafts from older donors? *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):755-63.
 60. Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(9):1030-9.
 61. Mohara J, Morishita Y, Takahashi T, Oshima K, Yamagishi T, Takeyoshi I, et al. A comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions based on 12-hr preservation followed by transplantation in canine models. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(12):1202-10.
 62. Warnecke G, Schulze B, Haverich A, Klima U. Celsior solution provides superior post-ischemic right ventricular function as compared with UW solution in a porcine heart transplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(5):586-9.
 63. Kajihara N, Morita S, Tanoue Y, Boku N, Eto M, Nishida T, et al. The UW solution has greater potential for longer preservation periods than the Celsior solution: comparative study for ventricular and coronary endothelial function after 24-h heart preservation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):784-9.
 64. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105(20):2332-6.
 65. Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the "dark side" of reperfusion. *Circulation.* 2009;120(21):2105-12.

-
66. Steen S, Paskevicius A, Liao Q, Sjoberg T. Safe orthotopic transplantation of hearts harvested 24 hours after brain death and preserved for 24 hours. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50(3):193-200.
 67. Sander M. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf.
 68. Klinker R, Silbernagl S. Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2001.
 69. Marggraf G. Hämodynamisches Monitoring in der Herzchirurgie. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2008;22(3):150-8.
 70. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie: Georg Thieme Verlag; 2013.
 71. de Waal EEC, de Rossi L, Buhre W. Pulmonalarterienkatheter. *Der Anaesthesist.* 2006;55(6):713-30.
 72. Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C. Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase. *Der Anaesthesist.* 2009;58(8):764-86.
 73. Pulsion Medical System AG. PiCCO Technology 2019 [Available from: <https://www.getinge.com/int/product-catalog/picco/#Downloads>].
 74. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(3):393-409.
 75. Lawson T, Hutton A. Cardiac output monitoring. *Update in Anaesthesia.* 2012.

-
76. Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* 2010;110(3):799-811.
 77. v. Spiegel T, Hoeft A. Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Der Anaesthesist.* 1998;47(3):220-8.
 78. Hofmann D, Klein M, Wegscheider K, Sakka SG. Erweitertes hämodynamisches Monitoring mithilfe der transpulmonalen Thermodilution. *Der Anaesthesist.* 2005;54(4):319-26.
 79. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):180-7.
 80. Stewart GN. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol.* 1897;22(3):159-83.
 81. Hamilton W, Moore JW, Kinsman J, Spurling R. Studies on the circulation: IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1932;99(3):534-51.
 82. Laight NS, Levin AI. Transcardiopulmonary Thermodilution-Calibrated Arterial Waveform Analysis: A Primer for Anesthesiologists and Intensivists. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2015;29(4):1051-64.
 83. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(5):347-53.
 84. Reuter DA, Goetz AE. Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthesist.* 2005;54(11):1135-53.

-
85. Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA. Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Heart J.* 2007;153(3):366-70.
 86. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):340-8.
 87. Monnet X, Teboul J-L. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Critical Care.* 2017;21(1):147.
 88. Nohé B, Ploppa A, Schmidt V, Unertl K. Volumentherapie in der Intensivmedizin. *Der Anaesthesist.* 2011;60(5):457-73.
 89. Striebel HW. *Anästhesie-Intensivmedizin-Notfallmedizin: für Studium und Ausbildung*; Schattauer Verlag; 2016.
 90. Larsen R. *Anästhesie 2018*.
 91. Wilhelm W. *Praxis der Anästhesiologie: konkret-kompakt-leitlinienorientiert*; Springer-Verlag; 2018.
 92. Taghizadeh H. *Pocket Guide Anästhesie*; Springer-Verlag; 2017.
 93. Van Aken H. *Intensivmedizin*; Georg Thieme Verlag; 2007.
 94. PULSION Medical System AG. *PiCCO Produkteinweisung*.
 95. Haemodynamic monitoring 2004 [Available from: <http://www.creaghbrown.co.uk/anae/hdmon.htm>].

-
96. Längin M, Konrad M, Reichart B, Mayr T, Vandewiele S, Postrach J, et al. Hemodynamic evaluation of anesthetized baboons and piglets by transpulmonary thermodilution: Normal values and interspecies differences with respect to xenotransplantation. *Xenotransplantation*.n/a(n/a):e12576.
 97. Abicht JM, Mayr TAJ, Jauch J, Guethoff S, Buchholz S, Reichart B, et al. Large-Animal Biventricular Working Heart Perfusion System with Low Priming Volume-Comparison between in vivo and ex vivo Cardiac Function. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(1):71-82.
 98. Abicht JM, Sfriso R, Reichart B, Langin M, Gahle K, Puga Yung GL, et al. Multiple genetically modified GTKO/hCD46/HLA-E/hbeta2-mg porcine hearts are protected from complement activation and natural killer cell infiltration during ex vivo perfusion with human blood. *Xenotransplantation*. 2018;25(5):e12390.
 99. Russell WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique: Methuen; 1959.
 100. Heinrich P. Gefäßchirurgie: Diagnostik, Indikation und Hinweise für gefäßchirurgische Möglichkeiten: Urban & Schwarzenberg; 1976.
 101. Reiche D. Roche Lexikon Medizin: Elsevier Health Sciences; 2003.
 102. Knosalla C. Success for pig-to-baboon heart transplants. *Nature*. 2018;564(7736):352-3.
 103. Haschek WM, Gumprecht LA, Smith G, Tumbleson ME, Constable PD. Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 2(Suppl 2):251-7.

-
104. Cino-Ozuna AG, Henry S, Hesse R, Nietfeld JC, Bai J, Scott HM, et al. Characterization of a New Disease Syndrome Associated with Porcine Circovirus Type 2 in Previously Vaccinated Herds. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(5):2012-6.
 105. Miller LM, Gal A. Chapter 10 - Cardiovascular System and Lymphatic Vessels1. In: Zachary JF, editor. *Pathologic Basis of Veterinary Disease (Sixth Edition)*: Mosby; 2017. p. 561-616.e1.
 106. Hafner-Marx A. *Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*: Georg Thieme Verlag; 2007.
 107. Adams DH, Kadner A, Chen RH, Farivar RS, Logan JS, Diamond LE. Human membrane cofactor protein (MCP, CD 46) protects transgenic pig hearts from hyperacute rejection in primates. *Xenotransplantation*. 2001;8(1):36-40.
 108. Cozzi E, White DJ. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat Med*. 1995;1(9):964-6.
 109. van den Berg CW, Pérez de la Lastra JM, Llanes D, Morgan BP. Purification and characterization of the pig analogue of human membrane cofactor protein (CD46/MCP). *The Journal of Immunology*. 1997;158(4):1703-9.
 110. Necek S, editor *Messung des Lungenwassers*1985; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
 111. Lopez-Herce J, Ruperez M, Sanchez C, Garcia C, Garcia E. Estimation of the parameters of cardiac function and of blood volume by arterial thermodilution in an infant animal model. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(6):635-40.

-
112. Brigham KL, Sundell H, Harris TR, Catterton Z, Kovar I, Stahlman M. Lung water and vascular permeability in sheep. Newborns compared with adults. *Circ Res.* 1978;42(6):851-5.
 113. Kirov MY, Kuzkov VV, Fernandez-Mondejar E, Bjertnaes LJ. Measuring extravascular lung water: animals and humans are not the same. *Crit Care.* 2006;10(4):415.
 114. Rossi P, Wanecek M, Rudehill A, Konrad D, Weitzberg E, Oldner A. Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1437-43.
 115. Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care.* 2004;8(6):R451-8.
 116. Lemson J, Backx AP, van Oort AM, Bouw TP, van der Hoeven JG. Extravascular lung water measurement using transpulmonary thermodilution in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):227-33.
 117. Lemson J, Merkus P, van der Hoeven JG. Extravascular lung water index and global end-diastolic volume index should be corrected in children. *Journal of Critical Care.* 2011;26(4):432.e7-.e12.
 118. De Wilde RBP, Breukers RBGE, Van Den Berg PCM, Jansen JRC. Monitoring cardiac output using the femoral and radial arterial pressure waveform. *Anaesthesia.* 2006;61(8):743-6.
 119. Wouters PF, Quaghebeur B, Sergeant P, Van Hemelrijck J, Vandermeersch E. Cardiac output monitoring using a brachial arterial catheter during off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(2):160-4.

-
120. Orme RM, Pigott DW, Mihm FG. Measurement of cardiac output by transpulmonary arterial thermodilution using a long radial artery catheter. A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution. *Anaesthesia*. 2004;59(6):590-4.
 121. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002;21(2):232-44.
 122. Siepe M, Martin J, Sarai K, Sommer P, Schlensak C, Beyersdorf F. Twenty-four hours postoperative results after orthotopic cardiac transplantation in swine. *J Card Surg*. 2007;22(4):287-94.
 123. Hubert MB, Salazkin I, Desjardins J, Blaise G. Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model. *Journal of Experimental Animal Science*. 2003;42(3):135-49.
 124. Cullum PA, Baum M, Clarke A, Wemyss-Gorman PB, Howard E, McClelland RM. Orthotopic transplantation of the pig heart. *Thorax*. 1970;25(6):744-7.
 125. Rosenbaum DH, Peltz M, DiMaio JM, Meyer DM, Wait MA, Merritt ME, et al. Perfusion Preservation versus Static Preservation for Cardiac Transplantation: Effects on Myocardial Function and Metabolism. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2008;27(1):93-9.
 126. Ackemann J, Gross W, Mory M, Schaefer M, Gebhard MM. Celsior versus custodiol: early postischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5 degrees C. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(2):522-9.
 127. Morishita Y, Saigenji H, Higashi T, Umebayashi Y, Taira A, Goto M. Orthotopic transplantation of the canine heart after prolonged preservation by simple immersion. *The Japanese journal of surgery*. 1985;15(3):238-40.

-
128. Camacho P, Fan H, Liu Z, He JQ. Large Mammalian Animal Models of Heart Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2016;3(4).
129. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, Martens TP, Garrido M, Davies RR, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2007;133(2):554-9.

XIII. PUBLIKATIONEN IM RAHMEN DER LABORTÄTIGKEIT

Längin, M., Mayr, T., Reichart, B., Michel, S., Buchholz, S., Guethoff, S., Dashkevich, A., Baehr, A., Egerer, S., Bauer, A., Mihalj, M., Panelli, A., Issl, L., Ying, J., Fresch, A., Buttgereit, I., Mokolke, M., Radan, J., Werner, F., Lutzmann, I., Steen, S., Sjöberg T., Paskevicius, A., Qiuming, L., Sfriso, R., Rieben, R., Dahlhoff, M., Kessler, B., Kempter, E., Kurome, M., Zakhartchenko, V., Klett, K., Hinkel, R., Kupatt, C., Falkenau, A., Reu, S., Ellgass, R., Herzog, R., Binder, U., Wich, G., Skerra, A., Ayares, D., Kind, A., Schönmann, U., Kaup, F.-J., Hagl, C., Wolf, E., Klymiuk, N., Brenner, P. & Abicht, J.-M.: Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature* **568**, E7 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1108-4>

Längin M., Konrad M., Reichart B., Mayr T., Vandewiele S., Postrach J., Mokolke M., Radan J., Brenner P., Bauer A., Abicht J.-M. et al. Hemodynamic evaluation of anesthetized baboons and piglets by transpulmonary thermodilution: Normal values and interspecies differences with respect to xenotransplantation. *Xenotransplantation*.2019;00:e12576; <https://doi.org/10.1111/xen.12576>

XIV. ANHANG**1. Ergänzung Material und Methoden****1.1 Verwendete Materialien für die PiCCO Messung bei Schwein und Pavian**

- PiCCO Thermodilutionskatheter 3Fr Arteria femoralis/Pädiatrie 8 cm (Schwein), Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland
- PiCCO Thermodilutionskatheter 4Fr Arteria femoralis/ Pädiatrie 8 cm (Pavian), Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland
- Zentraler Venenkatheter 4Fr, 5,5 Fr, 7Fr ein-/ oder mehrlumiger, Arrow International, Reading, PA, USA
- PiCCO Monitoring Kit, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland
- PiCCO Plus Monitor, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland
- Hämobox/ Druckaufnehmerplatte, Siemens HEMO4, Siemens, Berlin, Deutschland
- Druckanschlusskabel, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland
- Injektatsensorkabel, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland
- Arteriell Verbindungskabel, Pulsion Medical System, Feldkirchen, Deutschland #
- NaCl 0,9% Lösung, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- 5 ml Spritzen, BD Discardit Becton, Dickinson SA, Spanien
- 10 ml Spritzen, BD Discardit Bechton Dickinson SA, Spanien
- Behälter mit Eis, Laboreigentum

2. Ergänzung Ergebnisse

2.1 Hämodynamische Messungen bei wt- und gm Schweinen

Versuchsnummer	genetische Modifikation	Rasse	Gewicht (kg)	BSA (m²)
DV24	wt	Dt. Landrasse	38	0,798
DV26	wt	Dt. Landrasse	16	0,452
DV27	wt	Dt. Landrasse	21	0,537
DV28	wt	Dt. Landrasse	10	0,328
DV29	wt	Dt. Landrasse	16	0,452
DV30	wt	Dt. Landrasse	19	0,506
DV31	wt	Dt. Landrasse	19	0,505
DV32	wt	Dt. Landrasse	21	0,532
DV33	wt	Dt. Landrasse	18	0,489
DV34	wt	Dt. Landrasse	24	0,582
DV35	wt	Dt. Landrasse	21	0,537
DV36	wt	Dt. Landrasse	24	0,590
DV37	wt	Dt. Landrasse	31	0,691
DV38	wt	Dt. Landrasse	16	0,452
DV40	wt	Dt. Landrasse	11	0,350
DV41	wt	Dt. Landrasse	13	0,385
DV42	wt	Dt. Landrasse	16	0,452
DV43	wt	Dt. Landrasse	11	0,348
DV44	wt	Dt. Landrasse	16	0,445
DV45	wt	Dt. Landrasse	17	0,474
DV46	wt	Dt. Landrasse	18	0,480
DV47	wt	Dt. Landrasse	19	0,500
DV105	wt	Dt. Landrasse	17	0,471
D4	wt	Dt. Landrasse	16	0,452
D5	wt	Dt. Landrasse	16	0,443
D7	wt	Dt. Landrasse	18	0,480
D12	wt	Dt. Landrasse	16	0,443
D13	wt	Dt. Landrasse	16	0,443
D14	wt	Dt. Landrasse	14	0,415

D15	wt	Dt. Landrasse	16	0,456
D20	wt	Dt. Landrasse	18	0,483
WH_MS1	wt	Dt. Landrasse	14	0,420
WH_MS2	wt	Dt. Landrasse	14	0,422
WH_MS3-1	wt	Dt. Landrasse	17	0,462
WH_MS3-2	wt	Dt. Landrasse	15	0,434
WH_MS10	wt	Dt. Landrasse	16	0,447
WH_MS11	wt	Dt. Landrasse	16	0,456
WH_MS16	wt	Dt. Landrasse	17	0,462
WH_MS17	wt	Dt. Landrasse	15	0,438
WH_MS18	wt	Dt. Landrasse	13	0,387
WH_MS19-1	wt	Dt. Landrasse	17	0,471
WH_MS19-3	wt	Dt. Landrasse	14	0,415
WH_MS20-2	wt	Dt. Landrasse	21	0,541
WH_MS21-1	wt	Dt. Landrasse	20	0,524
WH_MS21-2	wt	Dt. Landrasse	16	0,443

Tabelle 23 Übersicht über die untersuchten wt-Schweine im Rahmen der Perfusionsstudie

wt = Wildtyp, Dt. Landrasse = Deutsche Landrasse, BSA = Körperoberfläche

Versuchsnummer	genetische Modifikation	Rasse	Gewicht (kg)	BSA (m ²)
WH3	hCD46	Dt. Landrasse	18	0,489
WH4	hCD46	Dt. Landrasse	19	0,506
WH5	hCD46	Dt. Landrasse	12	0,375
WH6	hCD46	Dt. Landrasse	19	0,506
WH8	GT/hCD46/hTM	Dt. Landrasse	11	0,354
WH9	hCD46	Dt. Landrasse	11	0,354
WH10	GT/hCD46/hTM	Dt. Landrasse	13	0,395
DV60	hCD46	Dt. Landrasse	16	0,456

Tabelle 24: Übersicht über die untersuchten gm-Schweine im Rahmen der Perfusionsstudie

hCD46 = Expression von humanen CD46, GT = GGTA1 Knockout, hTM = Expression von humanen Thrombomodulin, Dt. Landrasse = Deutsche Landrasse, BSA = Körperoberfläche

2.2 Parameter des Basismonitorings und der transpulmonalen Thermodilution während kardialer Xenotransplantation

Parameter	Zeitpunkt	Ischämische Präservation						Kontinuierliche Perfusion					
		Mean	±	SD	Min.	-	Max.	Mean	±	SD	Min.	-	Max
SAD	präop	123	±	3	119	-	128	105	±	14	84	-	128
	1h nach HLM	115	±	15	92	-	128	118	±	8	106	-	132
	postop	109	±	5	101	-	113	112	±	15	85	-	128
	Katheterentf.	106	±	9	97	-	119	128	±	16	109	-	143
MAD	präop	100	±	2	97	-	103	81	±	14	65	-	108
	1h nach HLM	77	±	11	63	-	90	90	±	6	79	-	97
	postop	72	±	10	59	-	83	88	±	15	74	-	112
	Katheterentf.	79	±	9	67	-	88	106	±	14	87	-	123
DAD	präop	83	±	5	77	-	88	61	±	14	49	-	90
	1h nach HLM	58	±	10	47	-	70	72	±	11	56	-	93
	postop	54	±	10	41	-	63	71	±	14	53	-	95
	Katheterentf.	64	±	11	51	-	77	88	±	11	72	-	100
HF	präop	94	±	19	75	-	126	88	±	9	76	-	97
	1h nach HLM	129	±	17	113	-	148	115	±	20	91	-	151
	postop	127	±	15	111	-	148	108	±	22	83	-	155
	Katheterentf.	135	±	38	94	-	185	120	±	25	89	-	150

Tabelle 25 Zusammenfassung der Parameter des Basismonitorings im Verlauf der kardialen Xenotransplantation

SAD = systolisch arterieller Druck, MAD = mittlerer arterieller Druck, DAD = diastolischer arterieller Druck, HF = Herzfrequenz; HI = Herzindex, SVI = Schlagvolumenindex, GEDI = global enddiastolischer Volumenindex, SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex, CPI = Cardiac Power Index, ELWI = extravaskulärer Lungenwasserindex, PVPI = pulmonal vaskulärer Permeabilitätsindex; präop = präoperativ, 1 h nach HLM = 1 Stunde nach Abgang von der HLM, postop = postoperativ, Katheterentf. = Katheterentfernung, Min = Minimum, Max = Maximum

Parameter	Zeitpunkt	Ischämische Präservation						Kontinuierliche Perfusion					
		Mean	±	SD	Min.	-	Max.	Mean	±	SD	Min.	-	Max
HI	präop	4,9	±	0,6	4,1	-	5,6	5,0	±	0,8	3,9	-	6,2
	1h nach HLM	3,1	±	1,3	1,9	-	4,9	4,5	±	0,7	3,2	-	5,4
	postop	2,5	±	0,7	1,7	-	3,6	3,9	±	0,6	2,6	-	4,9
	Katheterentf.	2,7	±	0,9	2,0	-	4,0	4,9	±	1,6	3,4	-	7,8
SVI	präop	55	±	14	46	-	79	59	±	12	43	-	82
	1h nach HLM	25	±	7	18	-	35	44	±	12	32	-	61
	postop	22	±	4	17	-	28	38	±	9	24	-	48
	Katheterentf.	24	±	10	15	-	37	43	±	17	23	-	63
GEDI	präop	485	±	98	408	-	653	559	±	117	382	-	784
	1h nach HLM	389	±	101	288	-	516	549	±	145	395	-	739
	postop	336	±	92	210	-	431	585	±	225	346	-	910
	Katheterentf.	389	±	144	277	-	598	583	±	231	333	-	928
SVRI	präop	1557	±	228	1242	-	1804	1239	±	354	887	-	1896
	1h nach HLM	1992	±	785	1078	-	2726	1358	±	208	1041	-	1563
	postop	1965	±	352	1423	-	2375	1664	±	637	993	-	3031
	Katheterentf.	2076	±	509	1355	-	2464	1695	±	601	978	-	2596
CPI	präop	1,1	±	0,1	0,9	-	1,2	0,9	±	0,2	0,6	-	1,1
	1h nach HLM	0,5	±	0,3	0,3	-	1,0	0,9	±	0,2	0,6	-	1,1
	postop	0,4	±	0,2	0,2	-	0,6	0,7	±	0,1	0,6	-	0,8
	Katheterentf.	0,5	±	0,2	0,3	-	0,8	1,1	±	0,4	0,9	-	1,9
ELWI	präop	11	±	2	7	-	12	9	±	1	7	-	11
	1h nach HLM	11	±	3	8	-	17	13	±	7	8	-	28
	postop	9	±	2	8	-	11	13	±	4	8	-	18
	Katheterentf.	9	±	2	7	-	11	12	±	2	9	-	14
PVPI	präop	3	±	0,5	2	-	4	2	±	0,5	2	-	3
	1h nach HLM	4	±	0,9	3	-	5	3	±	1,0	2	-	6
	postop	4	±	0,8	3	-	5	3	±	0,5	2	-	4
	Katheterentf.	4	±	1,1	3	-	5	3	±	0,4	2	-	3

Tabelle 26: Zusammenfassung der Parameter der transpulmonalen Thermodilution im Verlauf der kardialen Xenotransplantation der Paviane

XV. DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Bruno Reichart und Herrn Prof. Dr. med. Paolo Brenner für die Überlassung des Themas der hier vorliegenden Doktorarbeit bedanken und für die Möglichkeit auf dem Gebiet der Xenotransplantation zu forschen und Teil eines so zukunftsorientierten Projekts zu sein.

Ein weiterer ganz herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Eckhard Wolf für die Übernahme der Betreuung, der Durchsicht, sowie der Korrektur und der Einreichung der vorliegenden Dissertation an der Tiermedizinischen Fakultät der LMU München.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Dr. med. Matthias Längin und PD Dr. med. Jan-Michael Abicht für die stetige Betreuung und unermüdliche Unterstützung während der gesamten Zeit. Ihr hattet immer Vertrauen in uns Doktoranden, habt uns mit Rat und Tat zur Seite gestanden und immer ein offenes Ohr für uns gehabt. Für diese tolle Arbeitsatmosphäre möchte ich euch beiden herzlich danken. Ebenso für die gründliche und gewissenhafte Korrektur dieser Arbeit.

Bei meinen Kollegen Julia Radan, Ines Buttgereit, Ann-Kathrin Fresch, Jiawei Ying und Elisabeth Neumann möchte ich mich für die tolle Zusammenarbeit und Zusammenhalt der Arbeitsgruppe, sowie beruflich als auch privat, herzlich bedanken. Mit euch hat es Spaß gemacht an diesem Projekt zu arbeiten und auch anstrengende Zeiten gut zu überstehen. Ihr habt jeden Tag zu einem besseren gemacht. Auch an meine weiteren Freunde, vor allem Silvia Lipsky und Karin Schiefelbein, ein großes Dankeschön für die stetige Unterstützung.

Vielen Dank ebenfalls an alle Tierpfleger der Tierstallungen des Walter-Brendel-Instituts für die liebevolle Versorgung unserer Tiere.

Am Ende möchte ich vor allem meiner Mutter und meinen Großeltern danken, die mir den Weg des Tiermedizinstudiums erst ermöglicht haben und immer an mich geglaubt haben. Danke für euer Verständnis, die immerwährende Unterstützung und aufmunternden Worte beim Anfertigen dieser Arbeit. Ohne euch wäre vieles nicht möglich gewesen. Ebenso möchte ich meinem Vater für seine Unterstützung während des Studiums herzlichst danken. Bei meinem Partner Andreas möchte ich mich von Herzen bedanken für seine aufbauenden Worte, fürs Mut machen und für seine Hilfe beim Anfertigen der Arbeit. Trotz weiter Entfernung, warst du immer an meiner Seite und hattest immer ein offenes Ohr für mich.